

快速康复外科在胰十二指肠切除术中应用的有效性和安全性的 Meta 分析



董春禄¹, 樊文娟²

1. 兰州大学第一医院普外一科 (兰州 730000)
2. 甘肃省妇幼保健院 (兰州 730000)

【摘要】 目的 系统评价快速康复外科 (ERAS) 在胰十二指肠切除术中应用的有效性和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CBM、CNKI 和 VIP 数据库, 搜集胰十二指肠切除术患者围手术期采用 ERAS 与传统康复管理比较的临床对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 3 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 12 个非随机非同期对照研究, 包括 2 588 例患者。Meta 分析结果显示: 对比传统术后康复, ERAS 能缩短胰十二指肠术后患者的住院时间 [WMD=-5.44, 95%CI (-7.73, -3.15), $P<0.000\ 01$]、术后首次肛门排气时间 [WMD=-1.40, 95%CI (-2.60, -0.20), $P=0.02$]、减少术后总并发症发生率 [OR=0.61, 95%CI (0.52, 0.72), $P<0.000\ 01$]、胰瘘发生率 [OR=0.81, 95%CI (0.66, 0.99), $P=0.04$] 和胃排空障碍发生率 [OR=0.49, 95%CI (0.38, 0.63), $P<0.000\ 01$]。但两组在术后胆瘘、腹腔感染、伤口感染和肺部感染发生率方面, 其差异均无统计学意义。结论 ERAS 应用于胰十二指肠切除术围手术期是有效且安全的, 值得临床推广。受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 胰十二指肠切除术; 快速康复外科; Meta 分析; 系统评价

Efficacy and safety of application of enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy surgery (ERAS): a meta-analysis

DONG Chunlu¹, FAN Wenjuan²

1. Ward 1 General Surgery Department, The First Hospital, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, P.R.China
2. MCH Hospital of Gansu Province, Lanzhou, 730000, P.R.China
Corresponding author: DONG Chunlu, Email: dongcl1122@126.com

【Abstract】 Objective To systematically review the efficacy and safety of enhanced recovery after pancreaticoduodenectomy surgery (ERAS). **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane library, CBM, CNKI and VIP databases were electronically searched to collect clinical controlled trials of comparing ERAS and the traditional rehabilitation management in patients who underwent pancreaticoduodenectomy from inception to March 31st, 2017. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies, then, meta-analysis was performed by using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 12 non-randomized historical controlled trials involving 2 588 patients were included. The results of meta-analysis showed that ERAS shortened postoperative hospital stay (WMD=-5.44, 95%CI -7.73 to -3.15, $P<0.000\ 01$) and the time to the first passage of flatus (WMD=-1.40, 95%CI -2.60 to -0.20, $P=0.02$), reduced the rate of postoperative complication (OR=0.61, 95%CI 0.52 to 0.72, $P<0.000\ 01$), pancreatic fistula (OR=0.81, 95%CI 0.66 to 0.99, $P=0.04$) and delayed gastric emptying (OR=0.49, 95%CI 0.38 to 0.63, $P<0.000\ 01$). However, there was no significant difference in the incidences of biliary fistula, abdominal cavity infection, wound infection and postoperative pulmonary infection between two groups. **Conclusion** The application of ERAS in pancreaticoduodenectomy is effective and do not increase postoperative complication. So it is worth in clinical application. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusion.

DOI: 10.7507/1672-2531.201705045

通信作者: 董春禄, Email: dongcl1122@126.com

【Key words】 Pancreaticoduodenectomy; Enhanced recovery after surgery; Systematic review; Meta-analysis

胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 是治疗胰头癌、壶腹周围癌的主要术式, 该手术切除器官多、操作复杂、术后并发症多、死亡率高^[1]。快速康复外科 (enhanced recovery after surgery, ERAS) 指在术前、术中及术后采用一系列综合措施, 从而缩短患者住院时间、减少住院费用、加快患者术后恢复^[2]。目前, ERAS 理念已广泛应用于骨关节外科、妇科、乳腺科等领域^[3-5], 但在胰腺手术中的应用尚处于尝试阶段, 且存在较大争议。因此, 本研究对 ERAS 应用于胰十二指肠切除术的有效性和安全性进行综合评价, 以期为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 临床对照研究。

1.1.2 研究对象 术前诊断为胰头、十二指肠或壶腹周围肿瘤, 所行术式为胰十二指肠切除术、保留幽门的十二指肠切除术或胃大部保留的胰十二指肠切除术的患者。

1.1.3 干预措施 试验组: 围手术期采用 ERAS 管理; 对照组: 围手术期采用传统康复管理。根据 2012 年欧洲关于胰十二指肠切除术后快速康复指南^[6], ERAS 有 27 项条目, 其中强建议级别 18 项条目, 本研究规定所纳入研究的 ERAS 组在围手术期至少应用其中任意 7 项强建议级别的条目。

1.1.4 结局指标 术后住院时间、术后首次肛门排气时间、术后总并发症发生率、胰瘘、胃排空障碍、胆瘘、腹腔感染、伤口感染和肺部感染发生率。

1.1.5 排除标准 ① 重复发表的文献; ② 无法提取所需数据且联系作者无结果; ③ 术式涉及全胰腺切除的研究; ④ ERAS 组应用条目不满 7 条。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI 和 VIP 数据库, 搜集胰十二指肠切除术患者围手术期采用 ERAS 与传统康复管理比较的临床对照研究, 检索时限均从建库至 2017 年 3 月 31 日。补充检索相关领域重要期刊及纳入文献的参考文献。英文检索词包括: fast track surgery、enhanced recovery after surgery、ERAS、FTS、Whipple、pancreaticoduodenectomy、pancreatoduodenectomy; 中文检索词包括: 快速康复外科、加速康复外科、胰十二指肠切除。以

PubMed 为例, 其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选、资料提取与纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者独立进行文献筛选、资料提取, 如遇分歧则讨论解决。文献筛选时首先阅读文题, 在排除明显不相关的研究后, 进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。如有需要, 通过邮件、电话联系作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。资料提取内容包括: ① 纳入研究的基本信息: 研究题目、第一作者、发表杂志等; ② 研究对象的基线特征和干预措施; ③ 偏倚风险评价的关键要素; ④ 所关注的结局指标和结果测量数据。纳入的临床对照试验质量评价采用 MINORS 量表进行评估^[7]。

1.4 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析。计量资料采用加权均数差 (WMD) 为效应分析统计量, 二分类变量采用比值比 (OR) 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 同时结合 I^2 定量判断异质性大小。若各研究结果间无统计学异质性, 则采用固定效应模型进行 Meta 分析; 若各研究结果间存在统计学异质性, 则进一步分析异质性来源, 在排除明显临床异质性的影响后, 采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理, 或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 424 篇, 经过逐层筛选,

框 1 PubMed 检索策略

```
#1 fast track surgery
#2 enhanced recovery after surgery
#3 ERAS
#4 FTS
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
#6 whipple
#7 pancreaticoduodenectomy
#8 pancreatoduodenectomy
#9 #6 OR #7 OR #8
#10 #5 AND #9
```

最终纳入 12 个回顾性对照研究^[8-19]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究均为回顾性对照试验,采用 MINORS 量表进行评价,偏倚风险评价结果见表 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 术后住院时间 共纳入 8 个研究^[8-11, 14-17],其中 5 个^[8, 14-17]只给出了住院时间的均数,均显示 ERAS 组均较传统康复组术后住院时间更短。对其余 3 个研究^[9-11]进行 Meta 分析,包括 910 例患者。随机效应模型 Meta 分析结果显示,ERAS 组术后住院时间明显少于传统康复组[WMD=-5.44, 95%CI(-7.73, -3.15), $P<0.000\ 01$] (图 2)。

2.4.2 术后首次肛门排气时间 共纳入 5 个研究^[8, 9, 11, 17, 18],其中 1 个^[17]只给出了术后首次肛门排气时间的均数(两组均为 3 天)。对其余 4 个研究^[8-9, 11, 18]进行 Meta 分析,包括 1 231 例患者。随机效应模型 Meta 分析结果显示:ERAS 组术后首次肛门排气时间明显少于传统康复组[WMD=-1.40, 95%CI(-2.60, -0.20), $P=0.02$] (图 3)。

2.4.3 术后总并发症发生率 共纳入 11 个研究^[8-15, 17-19],包括 2 548 例患者。固定效应模型 Meta

分析结果显示:ERAS 组术后总并发症发生率明显少于传统康复组[OR=0.61, 95%CI(0.52, 0.72), $P<0.000\ 01$] (图 4)。

2.4.4 胰瘘发生率 共纳入 11 个研究^[8-18],包括 2 427 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示:ERAS 组术后胰瘘发生率少于传统康复组[OR=0.81, 95%CI(0.66, 0.99), $P=0.04$] (图 5)。

2.4.5 胃排空障碍发生率 共纳入 11 个研究^[9-19],包括 2 307 例患者。固定效应模型 Meta 分析结果显示:ERAS 组术后胃排空障碍发生率明显少于传统康复组[OR=0.49, 95%CI(0.38, 0.63), $P<0.000\ 01$] (图 6)。

2.4.6 其他术后并发症发生率 术后胆瘘、术后腹腔感染、伤口感染和肺部感染发生率的 Meta 分析结果显示:两组间差异均无统计学意义(表 3)。

3 讨论

胰十二指肠切除术后患者住院时间长、费用高,死亡率和并发症发生率均较高,但其目前仍是胰头癌、壶腹周围癌的主要治疗方式。随着 ERAS 理念的提出及其在临床的逐步应用,不同国家、地区的医院开始尝试将 ERAS 应用于胰十二指肠切除术围手术期患者,以期患者术后各脏器功能的恢复,从而达到加快患者周转、节约医疗资源的目的^[20]。

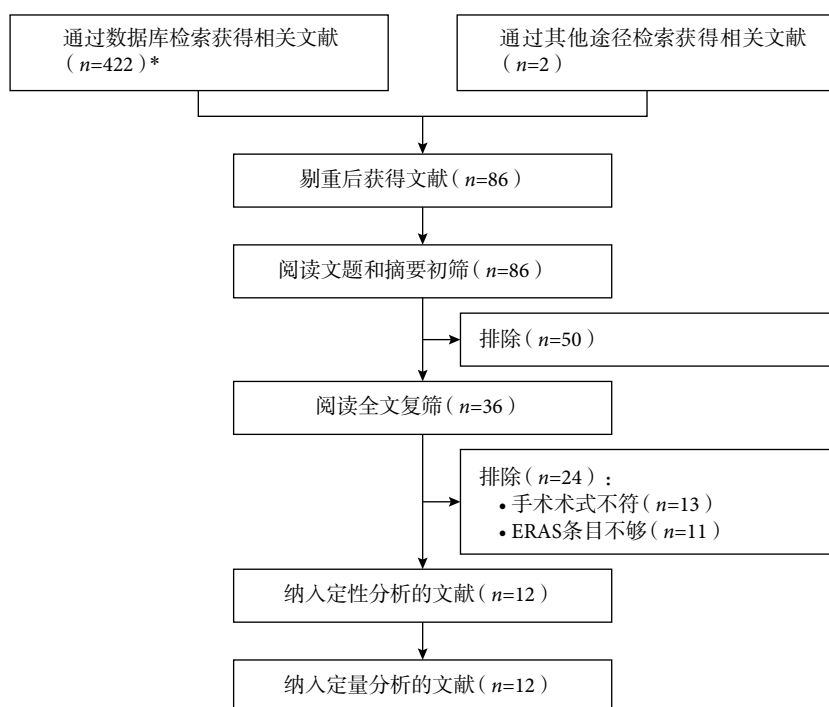


图 1 文献筛选流程及结果

*所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=102)、EMbase (n=53)、The Cochrane Library (n=117)、CBM (n=31)、CNKI (n=84)、VIP (n=35)

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数 (T/C)	平均年龄 (T/C, 岁)	胰十二指肠手术方式	结局指标
李民2015 ^[8]	中国	90/191	58.5/56.3	PD	①②③④
Shao 2015 ^[9]	中国	325/310	56.9/57.1	PD/PPPD	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
Kobayashi 2014 ^[10]	日本	100/90	67.5/65.4	PD/PPPD/SSPD	②③④⑤⑥⑦⑧⑨
Morales 2015 ^[11]	西班牙	41/44	61.3/66.7	PD	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨
Kennedy 2007 ^[12]	美国	91/44	63.9/61.3	PD	③④⑥⑨
Coolsen 2014 ^[13]	荷兰	86/97	67.0/62.0	PD/PPPD	③④⑤⑥⑦⑨
Hilal 2013 ^[14]	英国	20/24	68.5/70.0	PD	②③④⑤⑥⑦⑧⑨
Williamsson 2015 ^[15]	瑞典	50/50	69.0/67.0	PD	②③④⑥⑦⑨
Pillai 2014 ^[16]	印度	20/20	44.2/47.6	PD	②④⑥
Balzano 2008 ^[17]	意大利	252/252	64.3/62.9	PD/PPPD	①②③④⑥
Braga 2014 ^[18]	意大利	115/115	69.0/69.0	PPPD	①③④⑤⑥⑨
Joliat 2015 ^[19]	瑞士	74/87	67.5/67.0	PD/PPPD	③⑥

T: ERAS 组; C: 传统康复组; PD: 胰十二指肠切除术; PPPD: 保留幽门的胰十二指肠切除术; SSPD: 胃大部保留的胰十二指肠切除术; ①: 术后排气时间; ②: 术后住院时间; ③: 总并发症; ④: 胰瘘; ⑤: 胆瘘; ⑥: 胃排空障碍; ⑦: 腹腔感染; ⑧: 肺部感染; ⑨: 伤口感染。

表 2 纳入文献的偏倚风险评价结果

纳入研究	条目												总分
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	
李民2015 ^[8]	2	1	0	1	0	0	0	0	2	0	2	2	10
Shao 2015 ^[9]	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2	10
Kobayashi 2014 ^[10]	2	2	1	0	0	0	0	0	2	0	2	2	11
Morales 2015 ^[11]	2	2	0	2	0	0	0	0	2	0	2	2	12
Kennedy 2007 ^[12]	2	2	0	2	0	0	0	0	2	0	2	2	12
Coolsen 2014 ^[13]	2	1	0	1	0	0	0	0	2	0	2	2	10
Hilal 2013 ^[14]	2	2	0	2	0	0	0	0	2	0	2	2	12
Williamsson 2015 ^[15]	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2	10
Pillai 2014 ^[16]	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2	10
Balzano 2008 ^[17]	2	2	0	2	0	0	0	0	2	0	2	2	12
Braga 2014 ^[18]	2	2	0	2	1	0	0	0	2	0	2	2	13
Joliat 2015 ^[19]	2	2	0	2	0	0	0	0	2	0	2	2	12

①、明确的给出了研究的目的; ②、纳入患者的连贯性; ③、预期数据的收集; ④、重点指标能恰当的反应研究的目的; ⑤、终点指标评价的客观性; ⑥、随访时间是否充足; ⑦、失访率低于 5%; ⑧、是否估计了样本量; ⑨、对照组的选择是否恰当; ⑩、对照组是否同步; ⑪、组间基线是否可比; ⑫、统计学分析是否恰当; 0 分: 未报道; 1 分: 报道了但信息不充分; 2 分: 报道且提供了充分的信息。

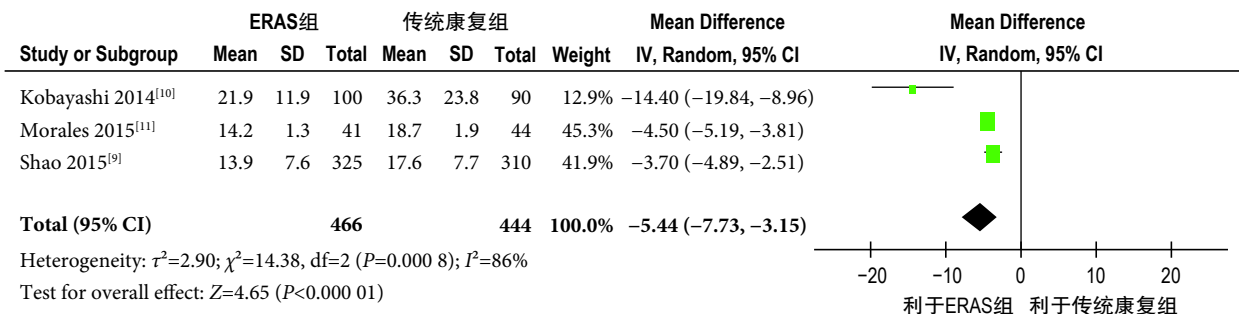


图 2 ERAS 组与传统康复组术后住院时间比较的 Meta 分析

但目前仍有人担心 ERAS 会导致患者术后并发症发生率增高。

有研究表明, ERAS 应用于胰腺不同部位手术是安全可行的, 其并发症发生率低、术后住院时间

短, 首次肛门排气时间早^[21]。Pierluigi 等^[22]的前瞻性队列研究表明 ERAS 应用于胰腺手术中是安全可行的, 术后吻合口瘘、出血、术后再入院的发生率均较低, 且 ERAS 易操作。另有 Coolsen 等^[23]的系统

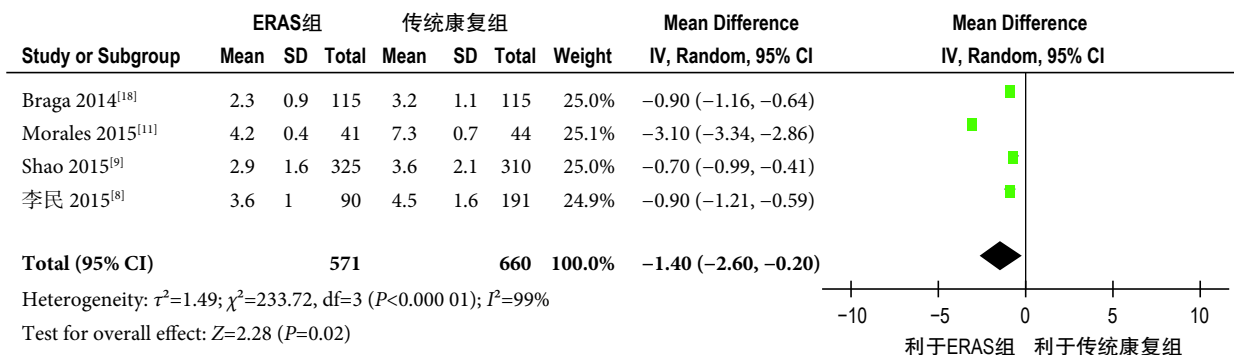


图3 ERAS组与传统康复组术后首次肛门排气时间比较的Meta分析

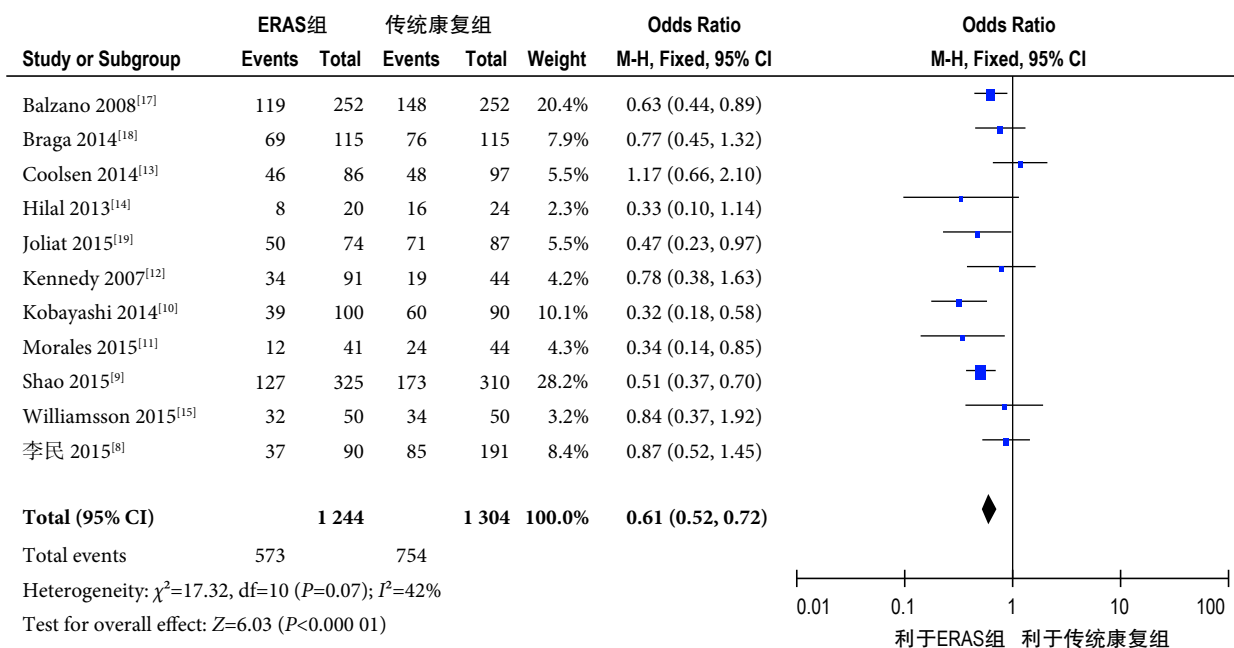


图4 ERAS组与传统康复组术后总并发症发生率比较的Meta分析

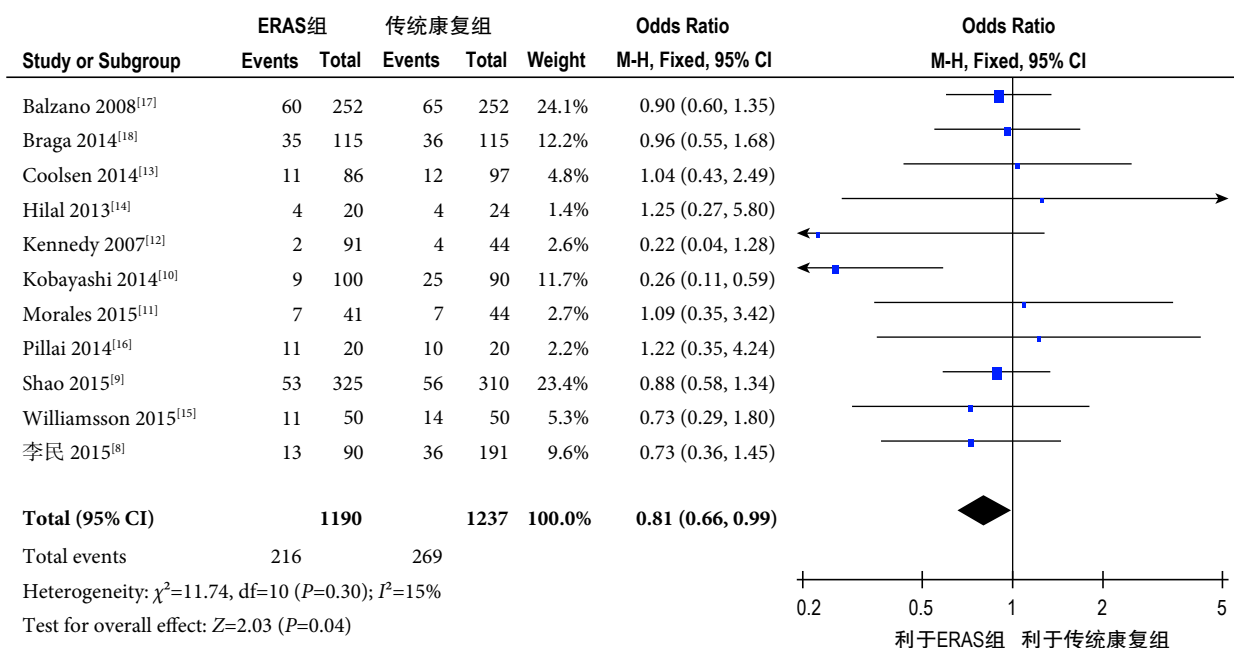


图5 ERAS组与传统康复组术后胰瘘发生率比较的Meta分析

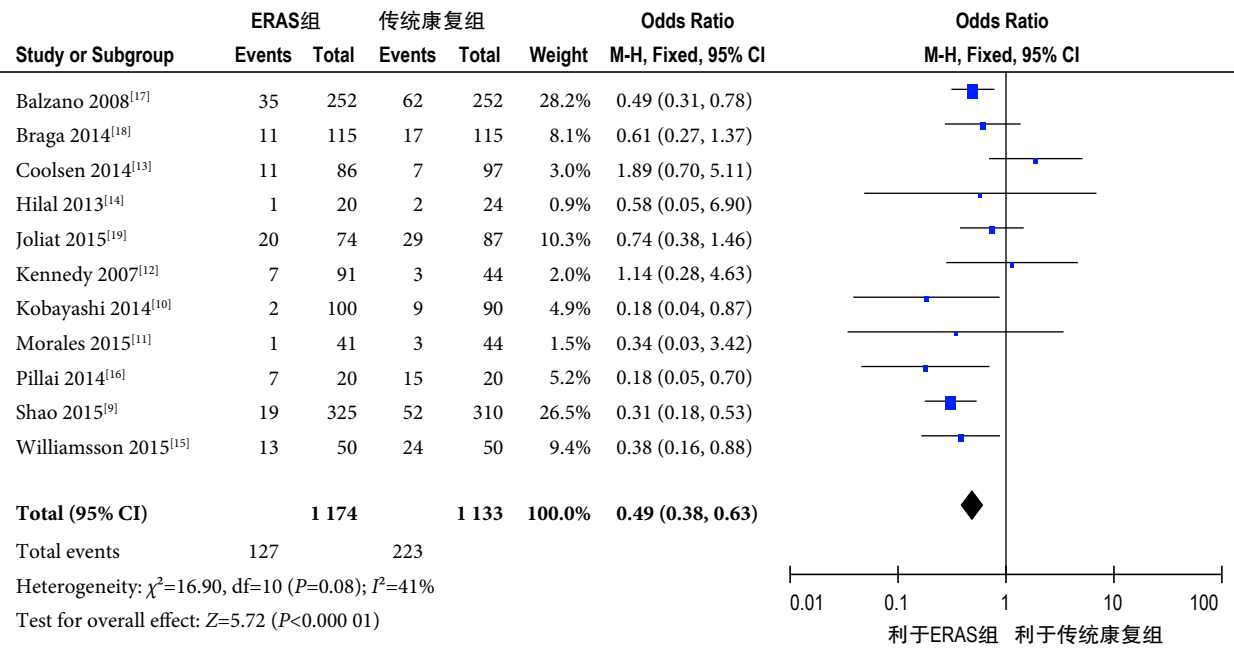


图 6 ERAS 组与传统康复组术后胃排空障碍发生率比较的 Meta 分析

表 3 ERAS 组与传统康复组其他术后并发症发生率比较的 Meta 分析结果

结局指标	纳入研究数	总例数		并发症发生例数		异质性检验结果		Meta 分析结果	
		ERAS 组	传统康复组	ERAS 组	传统康复组	I^2	P	OR (95%CI)	P
术后胆瘘	6 ^[9-11, 13, 14, 18]	687	680	24	21	0%		1.17 (0.64, 2.13)	0.61
腹腔感染	6 ^[9-11, 13-15]	622	615	75	93	30%		0.76 (0.55, 1.06)	0.11
伤口感染	8 ^[9-15, 18]	828	774	59	65	51%		0.81 (0.43, 1.53)	0.52
肺部感染	4 ^[9-11, 14]	486	468	23	21	0%		1.06 (0.58, 1.94)	0.84

评价表明 ERAS 应用于胰十二指肠切除术能降低住院费用, 不增加死亡率及再入院率, 且两组胰瘘发生率和胃排空障碍发生率无统计学差异。本研究结果表明胰十二指肠切除术围手术期采取 ERAS 管理, 可不同程度的缩短患者术后恢复所需时间及住院时间, 并能减少总并发症发生率, 与上述研究结果基本一致, 说明 ERAS 在胰腺外科手术应用中安全、可行。

本系统评价存在以下局限性: ① 纳入研究均为历史对照研究, 没有随机化, 且试验组和对照组为非同期对照, 极可能存在纳入人群的选择性偏倚和回忆偏倚; ② 纳入各研究试验组所采取的 ERAS 条目不完全相同, 最多采用 19 条^[19], 最少 8 条^[12], 存在干预措施的临床异质性; ③ 纳入研究均未提及盲法, 可能导致实施和测量偏倚; ④ 本研究的主要指标中, 术后住院时间和术后首次肛门排气时间纳入研究数量少, 且异质性较大, 考虑因采取干预条目不完全相同所致, 可能影响结果的准确性; ⑤ 纳入研究均未进行随访, 因此未能对远期并发症进行分析。

综上所述, 当前证据表明, ERAS 应用于胰十二指肠切除术围手术期有效且安全, 但受纳入研究数量和质量的限制, 上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

参考文献

- Gouma DJ, van Geenen RC, van Gulik TM, et al. Rates of complications and death after pancreaticoduodenectomy: risk factors and the impact of hospital volume. *Ann Surg*, 2000, 232(6): 786-795.
- Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*, 1997, 78(5): 606-617.
- Batdorf NJ, Lemaine V, Lovely JK, et al. Enhanced recovery after surgery in microvascular breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2015, 68(3): 395-402.
- Malviya A, Martin K, Harper I, et al. Enhanced recovery program for hip and knee replacement reduces death rate. *Acta Orthop*, 2011, 82(5): 577-581.
- Myriokefalitaki E, Smith M, Ahmed AS. Implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) in gynaecological oncology. *Arch Gynecol Obstet*, 2016, 294(1): 137-143.
- Lassen K, Coolsen MM, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After

- Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*, 2012, 31(6): 817-830.
- 7 Slim K, Nini E, Forestier D, *et al*. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9): 712-716.
 - 8 李民, 王新波, 王思珍, 等. 加速康复外科理念用于胰十二指肠切除术临床研究. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(8): 863-866.
 - 9 Shao Z, Jin G, Ji W, *et al*. The role of fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy: a retrospective cohort study of 635 consecutive resections. *Int J Surg*, 2015, 15: 129-133.
 - 10 Kobayashi S, Ooshima R, Koizumi S, *et al*. Perioperative care with fast-track management in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*, 2014, 38(9): 2430-2437.
 - 11 Morales SR, Esteve PN, Tejada GS, *et al*. Outcomes of an enhanced recovery after surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Cir Esp*, 2015, 93(8): 509-515.
 - 12 Kennedy EP, Rosato EL, Sauter PK, *et al*. Initiation of a critical pathway for pancreaticoduodenectomy at an academic institution-the first step in multidisciplinary team building. *J Am Coll Surg*, 2007, 204(5): 917-923.
 - 13 Coolson MM, van Dam RM, Chigharoe A, *et al*. Improving outcome after pancreaticoduodenectomy: experiences with implementing an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Dig Surg*, 2014, 31(3): 177-184.
 - 14 Hilal M, Di FF, Badran A, *et al*. Implementation of enhanced recovery programme after pancreatoduodenectomy: a single-centre UK pilot study. *Pancreatol*, 2013, 13(1): 58-62.
 - 15 Williamsson C, Karlsson N, Stureson C, *et al*. Impact of a fast-track surgery programme for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 2015, 102(9): 1133-1141.
 - 16 Pillai SA, Palaniappan R, Pichaimuthu A, *et al*. Feasibility of implementing fast-track surgery in pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastrostomy for reconstruction-a prospective cohort study with historical control. *Int J Surg*, 2014, 12(9): 1005-1009.
 - 17 Balzano G, Zerbi A, Braga M, *et al*. Fast-track recovery programme after pancreatico- duodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg*, 2008, 95(11): 1387-1393.
 - 18 Braga M, Pecorelli N, Ariotti R, *et al*. Enhanced recovery after surgery pathway in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Surg*, 2014, 38(11): 2960-2966.
 - 19 Joliat GR, Labgaa I, Petermann D, *et al*. Cost-benefit analysis of an enhanced recovery protocol for pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg*, 2015, 102(13): 1676-1683.
 - 20 孙备, 宋增福, 姜洪池. 快速康复在胰腺外科中应用的现状与争论. *中国实用外科杂志*, 2011, 31(10): 897-901.
 - 21 Berberat PO, Ingold H, Gulbinas A, *et al*. Fast track-different implications in pancreatic surgery. *J Gastrointest Surg*, 2007, 11(7): 880-887.
 - 22 di Sebastiano P, Festa L, De Bonis A, *et al*. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience. *Langenbecks Arch Surg*, 2011, 396(3): 345-351.
 - 23 Coolson MM, van Dam RM, van der Wilt AA, *et al*. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after pancreatic surgery with particular emphasis on pancreaticoduodenectomies. *World J Surg*, 2013, 37(8): 1909-1918.

收稿日期: 2017-05-11 修回日期: 2018-01-08

本文编辑: 熊鹰