

黏膜切除治疗 Barrett 食管疗效及安全性的 Meta 分析^{*}

程 洁, 童婷婷, 胡 丹, 姜 政(重庆医科大学附属第一医院消化内科 400016)

【摘要】 目的 评价黏膜切除(EMR)对于 Barrett 食管(BE)治疗的有效性、持久性及不良事件发生率。**方法** 计算机检索 Embase、PubMed、维普、中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库等。提取各病理类型的 BE 接受 EMR 治疗后根除肠上皮化生(CE-IM)、上皮内瘤变(CE-N)的比率,治疗随访期间肠上皮化(IM)或瘤变复发及不良事件发生率,应用 R3.1.3 软件合并数据进行统计学分析,计算其有效性、持久性及不良事件发生率。**结果** 共纳入 4 篇研究,总病例 130 例。EMR 治疗异型增生或黏膜内癌的 BE 患者中,达到 CE-N 为 97%(95%CI:0.91~0.99),达到 CE-IM 为 91%(95%CI:0.83~0.95),在随访过程中瘤变或 IM 复发率为 8%,常见并发症食管狭窄与出血,其发生率分别为 39%和 6%。**结论** EMR 作为 BE 内镜治疗的推荐方式,其在治疗伴异型增生或黏膜内癌的 BE 上有确切的效果,但其并发症特别是食管狭窄发生率较高。

【关键词】 Barrett 食管; 食管黏膜切除; Meta 分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)07-0870-03

Meta-analysis of effect and safety of endoscopic mucosal resection in treating Barrett esophagus^{*} CHENG Jie, TONG Ting-ting, HU Dan, JIANG Zheng (Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness, persistence and incidence of adverse events of endoscopic mucosal resection(EMR) for the treatment of Barrett esophagus(BE). **Methods** The full-text databases of Embase, PubMed, VIP, CNKI, Wanfang database were retrieved by computer. The proportion of eradication of intestinal metaplasia(CE-IM) and neoplasia(CE-N), recurrence of intestinal metaplasia(IM) and adenocarcinoma, and adverse events occurred during the follow-up after receiving ENR in different pathological types of BE were extracted. The extracted data were pooled and statistically analyzed by using the R3.1.3 software. **Results** 4 researches were included, involving 130 patients. In the patients with high grade dysplasia(HGD) or intramucosal carcinoma treated by EMR, reached CE-N was 97%(95%CI:0.91~0.99), reached CE-IM was 91%(95%CI:0.87~0.94), neoplasia or IM recurrence rate was 8%, the esophageal stricture and bleeding were common, their incidence rates were 39% and 6% respectively. **Conclusion** EMR as the recommend mode for BE endoscopic therapy has definite effect in treating BE complicating dysplasia or intramucosal carcinoma, but has the higher occurrence rate of complications, especially esophageal stricture.

【Key words】 Barrett esophagus; esophageal mucosal resection; Meta-analysis

Barrett 食管(BE)是指食管下段鳞状上皮被柱状上皮替代的病理现象,可伴或不伴有肠化生^[1]。BE 之所以现在越来越被重视是因为它被认为是食管腺癌(AC)的癌前病变,BE 患者患食管癌的风险比普通人群高出 30~60 倍^[2],其发展为 AC 病理过程包括肠上皮化生(IM)、低度异型增生(LGD)、高度异型增生(HGD)、AC^[3-4],BE 每年发展为 LGD、HGD 与 AC 的发病率分别为 4.3%、0.9%、0.5%。目前对于 BE 的管理有内镜随访、药物治疗、内镜治疗与手术治疗。根据不同病理类型的 BE,其治疗方法多样^[5-8]。黏膜切除(EMR)作为推荐的治疗 BE 内镜治疗手段,因其并发症发生率较高且技术要求复杂多运用于高度异型增生或早期食管癌的治疗^[9]。查阅文献,不同研究和报道对其治疗伴异型增生或黏膜内癌的 BE 效果及并发症发生率存在差异,本文通过收集多个研究资料,扩大标本量及增加可信度进行 Meta 分析,分析 EMR 对于 BE 治疗效果及安全性,从而得出客观的结论。

1 资料与方法

1.1 文献检索 通过检索 PubMed、Embase、VIP、CNKI、万

方数据等数据库,以“Barrett 食管”“黏膜切除”“内镜治疗”为检索词检索中文数据库,以“barrett esophagus”“resection”“EMR”为检索词检索英文数据库,检索范围为 2000 年至今的相关文献。

1.2 纳入与排除的标准

1.2.1 纳入标准 (1)采用随机对照试验、前瞻性队列研究及回顾性队列研究;(2)随访时间不小于 12 个月;(3)经过组织学病理活检确诊为 BE,且有病理分级。

1.2.2 排除标准 (1)非临床试验及动物研究;(2)研究对象同时接受手术及其他内镜治疗;(3)研究过程随访丢失患者过多;(4)研究标本过少(小于 15 例);(5)重复报道;(6)结局指标不确定。

1.3 疗效判断指标 (1)有效性:①根除肠上皮化生(CE-IM);②根除上皮内瘤变(CE-N);(2)持久性:CE-IM 或 CE-N 患者随访过程中 IM 或瘤变(N)复发;(3)并发症:治疗及随访过程中出现食管狭窄或吞咽困难、出血、穿孔、胸骨后疼痛。

1.4 文献质量评价与资料提取 随机对照研究采用 Jadad 量

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070318);重庆市科委基金资助项目(渝科发[2002]18-86 号);重庆市教委基金资助项目(渝教科[2002]18-6 号)。

作者简介:程洁,女,在读研究生,研究方向为消化内科。

表(1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量)。具体评分如下:

(1)随机序列的产生。①恰当,计算机产生的随机数字或类似方法(2 分);②不清楚,随机试验但未描述随机分配的方法(1 分);③不恰当,采用交替分配的方法如单双号(0 分)。(2)随机化隐藏。①恰当,中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法(2 分);②不清楚,只表明使用随机数字表或其他随机分配方案(1 分);③不恰当,交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施(0 分);④未使用(0 分)。(3)盲法。①恰当,采用了完全一致的安慰剂片或类似方法(2 分);②不清楚,试验陈述为盲法,但未描述方法(1 分);③不恰当,未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较(0 分);(4)撤出与退出。①描述了撤出或退出的数目和理由(1 分);②未描述撤出或退出的数目或理由(0 分)。

队列研究采用 NOS 量表(共 9 分)。(1)研究对象。①暴露组的代表性:真正代表人群中暴露组特征(1 分);一定程度上代表了人群中暴露组的特征(1 分);选择某类人群如护士自愿者;未描述暴露组的来源情况。②非暴露组的代表性:与暴露组来自同一人群(1 分);来自不同的人群;未描述非暴露来的来源情况。③暴露因素的确定:固定的档案(如外科手术记录)(1 分);采用结构式访谈;研究对象自己写的报告;未描述。

④肯定研究起始时尚无要观察的结局指标;肯定(1 分);不肯定。(2)组间可比性。①研究控制了最重要的混杂因素(1 分);②研究控制了其他混杂因素。(3)结果测量。①结局指标的评价:盲法独立评价(1 分);有档案记录(1 分);自己报告;未描述。②随访时间足够长:是(评价前规定恰当的随访时间)(1 分);否。③暴露组和非暴露组随访的完整性:随访完整(1 分);有少量研究对象失访但不至于引入偏倚(规定失访率或描述)(1 分);有失访(规定失访率),未描述;未描述。

1.5 统计学处理 使用 R3.1.3 软件进行统计学分析。异质性检验使用 I^2 检验, I^2 取值范围为(0%~100%)。 $I^2 < 25\%$ 代表低度异质, $50\% \leq I^2 < 75\%$ 代表中度异质, $I^2 \geq 75\%$ 代表高度异质。当 $I^2 \leq 50\%$, $P \geq 0.1$ 时,提示纳入分析的各研究结果间异质性小,可使用固定效应模型计算合并效应量;当 $I^2 > 50\%$, $P < 0.1$ 时,提示纳入分析的各研究结果间异质性明显,使用随机效应模型。各个效应量采取 95% 置信区间(CI),统计结果用森林图表示。

2 结 果

2.1 检索结果 通过数据库检索获取文献,阅读题目与摘要后符合 EMR 英文 17 篇、中文 7 篇,阅读全文后符合纳入标准文献 4 篇,全为英文,随机对照研究 1 篇,前瞻性队列研究 2 篇,回顾性队列研究 1 篇,纳入文献见表 1。最终 EMR 纳入总病例数 130 例。

表 1 纳入文献基本特征

纳入文献	实验性质	标本分析(总、男%、平均年龄)	BE 分类	BE 长度范围	文献质量评分
van Vilsteren 等 ^[10]	随机对照研究	25、84%、45.0~88.0 岁	HGD;12;AC;13	≤5 cm	5(Jadad)
Pouw 等 ^[11]	回顾性队列研究	34、91%、(67.0±9.8)岁	HGD;22;AC;12	2~5 cm	6(NOS)
Peter 等 ^[12]	前瞻性队列研究	39、79%、(65.0±7.9)岁	HGD、AC 未细分	3~5 cm	6(NOS)
Conio 等 ^[13]	前瞻性队列研究	39、87%、(62.8±11.4)岁	LGD;5;HGD;27;AC;7	(4.3±2.5)cm	6(NOS)

表 2 纳入 EMR 文献数据提取

纳入文献	有效性		持久性	并发症		
	CE-IM	CE-IN	IM/N 复发	出血	穿孔	食管狭窄或吞咽困难
Van Vilsteren 等 ^[10]	23/25	25/25	3/25	1/25	1/25	22/25
Pouw 等 ^[11]	31/34	34/34	3/34	1/34	2/34	19/34
Peter 等 ^[12]	33/37	37/37	0/37	1/39	1/39	10/39
Conio 等 ^[13]	未描述	32/34	1/34	4/36	0/36	1/36

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 有效性 (1)EMR 治疗 BE 达到 CE-N 的共 4 篇文献(表 2),各研究经异质性检验 $I^2 = 0\%$,各项研究间存在低度异质性,采用固定效应模型,合并 CE-N 率为 97%(95%CI:0.91~0.99)。(2)EMR 治疗 BE 达到 CE-IM 的共 3 篇文献(表 2),各研究经异质性检验 $I^2 = 0\%$,各项研究间存在低度异质性,采用固定效应模型,合并 CE-IM 率为 91%(95%CI:0.83~0.95)。

2.2.2 持久性 描述 EMR 治疗达到 CE-N 或 CE-IM 患者中 IN 或 IM 复发的文献共 4 篇(表 2),各研究经异质性检验 $I^2 = 10.4\%$,各项研究间存在低度异质性,采用固定效应模型,合并 IM 或 N 的复发率为 8%(95%CI:0.04~0.15)。

2.2.3 并发症

2.2.3.1 EMR 治疗后出现镜下食管狭窄或表现为吞咽困难的食管狭窄共 4 篇文献(表 2),各研究经异质性检验 $I^2 = 90.3\%$,各项研究间存在高度异质性,采用随机效应模型,合并后食管狭窄发生率为 39%(95%CI:0.12~0.76)。EMR 治疗后食管狭窄发生率异质性较大,考虑与纳入研究本身判断标

准,症状体征严重程度判断差异等有关,且由于纳入文献中食管狭窄均可在一次或多次内镜干预下得到缓解,可能导致纳入偏倚。

2.2.3.2 描述 EMR 治疗后出血共 4 篇文献^[10-13](表 2),各研究经异质性检验 $I^2 = 2\%$,各项研究间存在低度异质性,采用固定效应模型,合并率为 6%(95%CI:0.03~0.13)。

3 讨 论

随着 AC 发病率逐年增高,BE 作为 AC 公认的癌前病变,也越来越受到重视。早期发现并治疗 BE,阻断其进程显得尤为重要。对于不同病理类型 BE,可选择不同治疗方法;对于不伴异型增生的 BE,有研究认为其每年进展为 AC 的发生率低于 0.5%^[8],内镜随访综合获益更多。对于伴有 LGD BE 大多文献推荐射频消融,而伴有 HGD 或黏膜内癌的 BE 推荐内镜治疗为 EMR^[5,9,14]。对于不同的病理类型的 BE 其内镜治疗方式选择应具有针对性,通过本研究的数据分析可看到,EMR 在治疗病理诊断为异型增生和黏膜内癌的 BE 患者中,有 97%(95%CI:0.91~0.99)患者达到 CE-N,有 91%(95%CI:0.83~0.95)达到 CE-IM,提示 EMR 治疗伴有 HGD 及黏膜内

癌 BE 疗效是确切的,可较好地根除 CE-N 及 CE-IM,在治疗随访过程中瘤变或 IM 复发率为 8%,而最常见的并发症食管狭窄与出血,其发生率分别为 39%和 6%,但均可通过食管扩张及内镜下止血等方式得到缓解。EMR 治疗伴有 HGD 及黏膜内癌 BE 效果良好,但具有一定复发率及并发症的发生,食管狭窄是其最常见的并发症。

EMR 作为内镜治疗 BE 推荐方法,具有诊断与治疗双重效果,能提供病理活检。EMR 出现不良反应的比例较高,但其治疗 HGD 和食管黏膜内癌的效果确是肯定的,对于伴有 HGD 的患者,每年发展为 AC 的发生率为 6%^[15],因此在其内镜治疗选择上应相对积极,EMR 可作为其内镜推荐方法。

由于本文纳入文献随机对照试验少,考虑标本量小,故将队列研究也作为纳入标准,且因 EMR 治疗 BE 对照性研究较少,故本文采用合并比率,用 R 软件进行统计分析。本文纳入文献质量参差,数量较少,缺乏足够的中文文献,尚需纳入更多高质量来增加可信度。

参考文献

[1] 房殿春. Barrett 食管诊治共识[J]. 胃肠病学, 2011, 16 (8): 485-486.

[2] Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets[J]. Cancer Epidemiol, 2011, 35 (4): 309-319.

[3] Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited[J]. Gut, 2002, 51(1): 130-131.

[4] Spechler SJ. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review[J]. JAMA, 2013, 310(6): 627-636.

[5] Lim YC, Fitzgerald RC. Diagnosis and treatment of Barrett's oesophagus[J]. Br Med Bull, 2013, 107(10): 117-132.

[6] de Jonge PJ, van Blankenstein M, Grady WM, et al. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management[J]. Gut, 2014, 63(1): 191-202.

[7] Spechler SJ, Fitzgerald RC, Prasad GA, et al. History, mo-

lecular mechanisms, and endoscopic treatment of Barrett's esophagus[J]. Gastroenterology, 2010, 138(3): 854-869.

[8] Lightdale CJ. Radiofrequency ablation for nondysplastic Barrett's esophagus: certainly not for all[J]. Gastrointest Endosc, 2014, 80(5): 873-876.

[9] Leggett CL, Prasad GA. High-grade dysplasia and intramucosal adenocarcinoma in Barrett's esophagus: the role of endoscopic eradication therapy[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2012, 28(4): 354-361.

[10] van Vilsteren FG, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection versus radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicentre randomised trial[J]. Gut, 2011, 60(6): 765-773.

[11] Pouw RE, Peters FP, Sempoux C, et al. Stepwise radical endoscopic resection for Barrett's esophagus with early neoplasia: report on a Brussels' cohort[J]. Endoscopy, 2008, 40(11): 892-898.

[12] Peters FP, Kara MA, Rosmolen WD, et al. Stepwise radical endoscopic resection is effective for complete removal of Barrett's esophagus with early neoplasia: a prospective study[J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(7): 1449-1457.

[13] Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience[J]. World J Gastroenterol, 2005, 11(42): 6650-6655.

[14] Kaimakliotis PZ, Falk GW. Radiofrequency ablation for Barrett's esophagus[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2014, 30(4): 415-421.

[15] Monkemuller K. Radiofrequency ablation for Barrett esophagus with confirmed low-grade dysplasia[J]. JAMA, 2014, 311(12): 1205-1206.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-18)

(上接第 869 页)

者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 382.

[5] Breitenstein A, Tanner FC, Lüscher TF. Tissue factor and cardiovascular disease[J]. Circ J, 2010, 74(1): 3-12.

[6] Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (20): 2225-2231.

[7] Sadanaga T, Kohsaka S, Ogawa S. D-dimer levels in combination with clinical risk factors can effectively predict subsequent thromboembolic events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy[J]. Cardiology, 2010, 117(1): 31-36.

[8] Alvarez-Perez FJ, Castelo-Branco M, Alvarez-Sabin J, et al. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(9): 986-992.

[9] Mohamad A, Tanna S, Sharma G, et al. Utility and cost analysis of the D-dimer assay in diagnosis of pulmonary embolism using computerized tomographic angiography in the emergency department[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (14): 1540-1546.

[10] Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. D-dimer predicts early clinical progression: Confirmation Using Routine Clinical Assays[J]. Stroke, 2006, 37(4): 1113-1115.

[11] 李清华, 林春颖, 包红. 超敏 C-反应蛋白和 D-二聚体与急性脑梗死关系的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 8(21): 986-989.

[12] Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA, et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9 (12): 1565-1584.

[13] Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, et al. Relationship between plasma (D)-dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 64-72.

(收稿日期: 2015-07-02 修回日期: 2015-12-05)