



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.010
Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(2):195-205.

· 临床研究 ·

快速康复外科在开腹肝癌切除术中应用的 Meta 分析

苏艳¹, 张磊^{2,3}, 任龙飞², 魏花萍⁴, 甄海燕², 王芳昭⁴, 李汛^{1,2,3}

(1. 兰州大学护理学院, 甘肃 兰州 730000; 兰州大学第一医院 2. 普外五科 4. ERCP 诊疗中心, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省生物治疗与再生医学重点实验室 甘肃 兰州 730000)

摘要

目的: 评价在开腹肝癌切除术围手术期应用快速康复外科 (ERAS) 的安全性、有效性及对患者术后恢复的影响。

方法: 检索多个国内外数据库收集有关开腹肝癌切除术中应用 ERAS 的随机对照研究 (RCT), 对纳入的文献进行质量评价和数据提取后, 应用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。

结果: 最终纳入 RCT 研究 16 篇, 1 770 例患者, 其中 ERAS 组 888 例, 对照组 882 例。Meta 结果显示, 与对照组比较, ERAS 组术后并发症的发生率明显降低 ($MD=0.47$, $95\% CI=0.35\sim0.63$, $P<0.001$); 术后首次排气时间明显缩短 ($SMD=-3.64$, $95\% CI=-4.72\sim-2.56$, $P<0.001$); 术后第 3、7 天丙氨酸氨基转移酶水平 ($MD=-50.23$, $95\% CI=-59.35\sim-41.11$, $P<0.001$; $MD=-37.48$, $CI=-42.19\sim-32.78$, $P<0.001$) 与术后第 1、3 天 C- 反应蛋白水平 ($MD=-38.64$, $95\% CI=-61.14\sim-16.14$, $P<0.001$; $MD=-26.75$, $95\% CI=-46.03\sim-7.47$, $P<0.01$) 均明显降低; 术后住院时间 ($MD=-2.71$, $95\% CI=-3.86\sim-1.55$, $P<0.001$) 和总住院时间 ($MD=-2.86$, $95\% CI=-4.11\sim-1.62$, $P<0.001$) 及住院费用 ($MD=-1.20$, $95\% CI=-1.84\sim-0.57$, $P<0.05$) 均明显减少。

结论: 开腹肝癌切除术围术期实施 ERAS 方案安全、有效, 有利于患者术后恢复, 减少住院时间和降低医疗费用。

关键词

肝肿瘤; 肝切除术; 快速康复外科; Meta 分析

中图分类号: R735.7

Meta-analysis of using enhanced recovery after surgery in open hepatectomy for liver cancer

SU Yan¹, ZHANG Lei^{2,3}, Ren Longfei², WEI Huaping⁴, ZHEN Haiyan², WANG Fangzhao⁴, LI Xun^{1,2,3}

(1. Nursing School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. the Fifth Department of General Surgery 4. ERCP Diagnosis and Treatment Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Key Laboratory of Biotherapy and Regenerative Medicine, Lanzhou 730000, China)

Abstract

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of using enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols during the perioperative period of open liver cancer resection and the influence on postoperative recovery of the patients.

Methods: The randomized controlled trials (RCTs) concerning using ERAS in open liver cancer resection

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31570509; 31270543)。

收稿日期: 2018-11-02; **修订日期:** 2018-12-11。

作者简介: 苏艳, 兰州大学护理学院硕士研究生, 主要从事外科方面的研究。

通信作者: 李汛, Email: lxdr21@126.com

were collected by searching several national and international databases. After the quality assessment and data extraction of the included studies, Meta-analysis was performed by using ReMan5.3 software.

Results: Sixteen RCTs were finally included, involving 1 770 patients with 888 cases in ERAS group and 882 cases in control group. The results of Meta-analysis showed that in ERAS group compared with control group, the incidence of postoperative complications was significantly reduced ($MD=0.47$, 95% $CI=0.35-0.63$, $P<0.001$); the time to first postoperative gas passage was shortened ($SMD=-3.64$, 95% $CI=-4.72-2.56$, $P<0.001$); the levels of alanine aminotransferase on postoperative day (POD) 3 and 7 ($MD=-50.23$, 95% $CI=-59.35-41.11$, $P<0.001$; $MD=-37.48$, $CI=-42.19-32.78$, $P<0.001$), and the levels of C-reactive protein on POD 1 and 3 ($MD=-38.64$, 95% $CI=-61.14-16.14$, $P<0.001$; $MD=-26.75$, 95% $CI=-46.03-7.47$, $P<0.01$) were all significantly decreased; the length of postoperative hospital stay ($MD=-2.71$, 95% $CI=-3.86-1.55$, $P<0.001$) and total hospital stay ($MD=-2.86$, 95% $CI=-4.11-1.62$, $P<0.001$) as well as the hospitalization cost ($MD=-1.20$, 95% $CI=-1.84-0.57$, $P<0.05$) were all significantly reduced.

Conclusion: The implementation of ERAS programs in the perioperative period of open liver cancer resection is safe and effective, can accelerate postoperative recovery, and reduce hospital stay and medical costs of the patients.

Key words

Liver Neoplasms; Hepatectomy; Enhanced Recovery after Surgery; Meta-analysis

CLC number: R735.7

肝癌是常见的恶性肿瘤，每年全球新增的病例一半以上发生在我国，是肿瘤致死的重要原因^[1]。外科手术是各种原发性和继发性肝肿瘤的首选治疗方案。随着微创技术的快速发展，腹腔镜手术应用越来越广泛，但由于其对操作技术要求较高，开腹肝切除仍是目前肝癌治疗的重要手段。与腹腔镜肝切除相比，开腹手术具有创伤大，并发症发生率高，术后恢复慢，住院时间长等特点^[2]。Ni等^[3]研究显示开腹肝切除术后总体并发症发生率高达46%，其中I级并发症25%；ERAS是多学科团队合作实施的一系列优化措施减少应激反应和并发症，加速患者术后康复的围术期方案，多项研究^[4-6]表明实施ERAS可加速患者术后恢复、缩短住院时间和降低医疗费用。但在肝癌肝切除中的应用ERAS仍存在争议^[7-9]，缺少循证学依据。因此，本研究旨在采用系统评价的方法来评估实施ERAS对接受开腹肝癌切除患者安全性及术后恢复的影响，为其临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准 (1) 经影像学、病理等确诊的原发性肝癌；(2) 首次行开腹肝切除；(3) 术前未行介入治疗；(4) 干预措施至少包含术前、术中和术后4项条目；(5) 实验组为ERAS干预措施，对照组为传统干预措施；(6) 随机对照实验 (RCT)。

排除标准 (1) 肝移植的患者；(2) 行腹腔镜手术；(3) 良性疾病；(4) 无法获取数据的会议摘要或无法获取全文；(5) 非英文和中文文献；(6) 重复发表的文献。

结局指标 主要结局指标包括机体功能恢复 (首次排气时间；肝功能指标ALT变化，术后CRP变化)。次要结局指标包括术中出血量、术后并发症发生率、术后住院时间、总住院时间、住院费用。

1.2 检索策略

计算机检索中国知网、维普、万方、CNKI、Web of science、PubMed、Cochrance Library数据库。检索时限为各数据库建库至2017年12月。英文检索词包括：Fast-Track Surgery, Enhanced Recovery, Rapid Rehabilitation Surgery, Fast Track, Enhanced Recovery, ERAS, FTS, Rapid Rehabilitation, Fast Rehabilitation, Laparotomy Surgery, Laparotomy, Open Operation, Open Surgery, Open Abdomen, Laparotomies, Hepatectomy, Liver Resection, Liver Surgery, Hepatic Surgery, Liver Operation, Liver Surgery, Hepatic Surgery, Hepatic Neoplasms, Liver Neoplasm, Hepatic Neoplasm, Cancer of Liver, Hepatocellular Cancer, Hepatic Cancer, Liver Cancer, Cancer of the Liver, Hepatocellular Cancer, Liver Tumor。中文检索词包括：肝癌、肝肿瘤、肝切除、肝脏切除、快速康复、加速康复、ERAS、FTS。检索遵循Cochrane, 采用主题

词与自由词相结合的方式。

1.3 资料提取

由2名研究者将纳入的研究提取相关信息,包括基本信息(评价日期、题目、第一作者、出处、发表时间)、研究方法、研究对象特征(样本量、年龄、性别、肿瘤直径、肝功能分级)、干预措施、结局指标,如遇分歧,通过协商决定。

1.4 文献质量评价

对纳入的文献采用Cohrance Handbook^[10]进行质量评价,纳入的16篇研究^[3,4,11-24]质量均为B级。其中8篇研究^[3-4, 11,15-16, 19, 21-24]描述了随机方法,所有研究未交待是否分配隐藏和实施盲法,所有RCT均无选择性报告和不完整结局数据报告,其他偏倚见表1。

表1 纳入研究方法学质量评价

Table 1 Methodological quality evaluation of the included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	不完整结局数据	选择性报告	其他偏倚	等级
钟海,等 ^[11] 2016	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
首志雄,等 ^[4] 2014	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
丁蔚,等 ^[12] 2014	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
池闽辉,等 ^[13] 2012	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
王伟娜,等 ^[14] 2011	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
赵艳,等 ^[15] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
杨丽红 ^[16] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
石泽亚,等 ^[17] 2009	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
樊献军,等 ^[18] 2011	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
彭浪,等 ^[19] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
王鹏 ^[20] 2017	不详	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
Ni等 ^[3] 2013	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
吕晓茸 ^[21] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
高春辉,等 ^[22] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
Kapritsou,等 ^[23] 2016	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
Kaibori,等 ^[24] 2017	低偏倚	不详	不详	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B

1.5 统计学处理

采用ReMan 5.3软件进行统计学分析。对于连续性变量,如果采用同一标准测量且单位相同,应用加权均数差(weighted mean difference, WMD)作为合并效应量;如果采用不同标准测量方法且单位不相同,则应用标准均数差(standard mean difference, SMD)为合并效应量。两种变量均计算95%可信区间(confidence interval, CI)。I²检验用于检验各研究间的异质性:P>0.05, I²<50%为各研究间无显著异质性,采用固定效应模型(fixed effect model);P<0.05, I²>50%则为各研究间异质性较大,采用随机效应模型(random effect model)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索共纳入1 104篇,其中英文383篇,中文721篇,通过仔细阅读题目和摘要,剔除重复文献和不相关文献,纳入65篇,仔细阅读全文,根据纳入和排除标准,最终纳入16篇RCT研究^[3-4, 11-24]。文献筛选流程见图1。

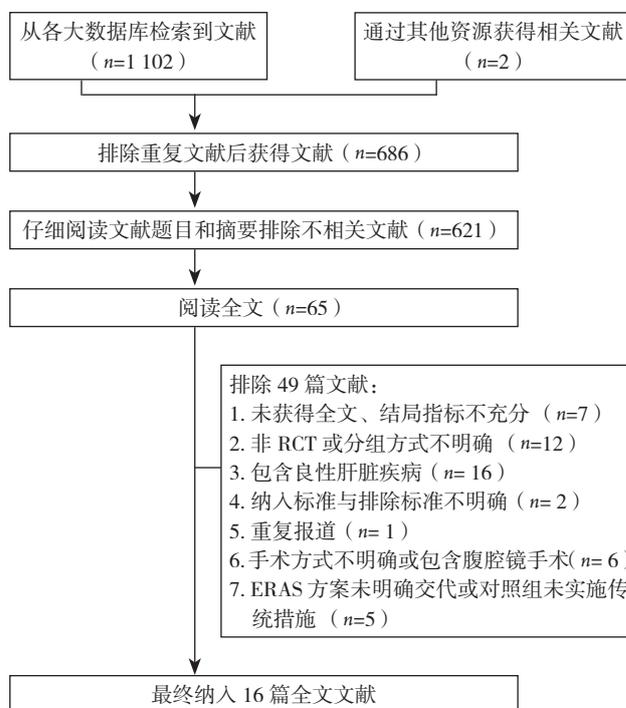


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Literature filtering process

2.2 纳入文献的基本情况 & ERAS 条目

本研究共纳入 16 篇 RCT^[3-4, 11-24], 中文 13 篇, 英文 3 篇, 共 1 770 例患者, 其中 ERAS 组 888 例, 对照组 882 例。纳入的各研究中患者的年龄、性

别、肿瘤直径、肝功能及手术方式等一般情况具有可比性, 两组患者的基本情况见表 2, 各研究间应用的 ERAS 条目见表 3。

表 2 两组患者的一般情况

Table 2 Baseline characteristics of the two groups of patients

作者及年份	地区/国家	样本量 (ERAS 组 / 对照组)	年龄 (ERAS 组 / 对照组)	肿瘤直径 (ERAS 组 / 对照组)	肝功能分级 A、B (ERAS 组 / 对照组)	结局指标
钟海, 等 ^[11] 2016	浙江 / 中国	24/24	58.17 ± 8.62/ 59.00 ± 11.04	5.25 ± 1.70/ 5.67 ± 1.76	11、13/15、19	1) 4) 5) 8) 9)
首志雄, 等 ^[4] 2014	广西 / 中国	20/20	51 ± 12/ 48 ± 11	—	17、3/18、2	1) 2) 4) 5) 6) 9)
丁蔚, 等 ^[12] 2014	江苏 / 中国	135/162	54 ± 11.36/ 55 ± 11.33	6.28 ± 3.93/ 5.67 ± 1.76	74、61/95、67	1) 2) 3) 7) 8)
池闽辉, 等 ^[13] 2012	福建 / 中国	63/52	46.5 ± 5.8	—	—	1) 3) 4) 6) 8)
王伟娜, 等 ^[14] 2011	安徽 / 中国	23/30	66.1	—	23、0/30、0	3) 4) 6) 8)
赵艳, 等 ^[15] 2017	山东 / 中国	45/45	47.1 ± 9.1/ 46.7 ± 8.2	6.1 ± 3.2/ 5.8 ± 3.6	—	1) 3) 4) 6) 7) 8)
杨丽红 ^[16] 2017	新疆 / 中国	65/65	55.71 ± 11.7/ 54.26 ± 12.38	7.82 ± 2.08/ 8.22 ± 2.34	56、9/54、11	2) 3) 7) 8)
石泽亚, 等 ^[17] 2009	湖南 / 中国	37/37	44.6	—	—	3) 4) 6) 8)
樊献军, 等 ^[18] 2011	云南 / 中国	20/20	44.1 ± 17.5/ 48.7 ± 16.6	5.3 ± 2.5/ 6.0 ± 3.3	13、7/15、5	2) 3) 7) 8)
彭浪, 等 ^[19] 2017	江西 / 中国	40/41	57 ± 12/ 57 ± 12	5.93 ± 3.72/ 6.32 ± 3.83	31、9/29、12	1) 2) 3) 6)
王鹏 ^[20] 2017	四川 / 中国	53/48	50.38 ± 8.63/ 54.22 ± 8.26	—	38、15/35、13	2) 3) 5) 7) 8)
Ni, 等 ^[3] 2013	上海 / 中国	80/80	48.4 ± 15.6/ 50.1 ± 21.8	—	77、3/79、1	1) 2) 3) 5) 7)
吕晓茸 ^[21] 2017	陕西 / 中国	184/184	50.32 ± 6.27/ 50.09 ± 5.17	5.64 ± 0.27/ 5.21 ± 0.36	—	1) 3) 6) 8)
高春辉, 等 ^[22] 2017	河南 / 中国	20/20	48.5 ± 3.4/ 48.8 ± 3.5	5.2 ± 0.8/ 5.4 ± 0.7	—	1) 2) 3) 5) 6)
Kapritsou, 等 ^[23] 2016	希腊	32/30	59.91 ± 12.58/ 62.93 ± 11.28	—	—	1)
Kaibori, 等 ^[24] 2017	日本	47/24	71 (60-81) / 69 (61-77)	6.5 (3.4-12.4) / 8.3 (3.7-14.7)	—	1) 2) 7)

注: 1) 术后并发症; 2) 术中出血量; 3) 首次排气时间; 4) ALT; 5) CRP; 6) 住院总时间; 7) 术后住院时间; 8) 住院费用

Note: 1) Postoperative complications; 2) Intraoperative blood loss; 3) Time to first gas passage; 4) ALT; 5) CRP; 6) Length of total hospital stay; 7) Length of postoperative hospital stay; 8) Hospitalization cost

表 3 纳入研究 ERAS 条目

Table 3 ERAS programs of the included studies

研究	术前				术中			术后			
	咨询与健康教育	不常规行肠道准备	口服碳水化合物	不常规放置胃管尿管或早期拔除	保暖	限制输血量	不常规放置腹腔引流管	多模式镇痛	早期下床活动	早期进食	早期拔出管道
钟海, 等 ^[11] 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	—
首志雄, 等 ^[4] 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓
丁蔚, 等 ^[12] 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—
池闽辉, 等 ^[13] 2012	✓	—	✓	—	—	✓	—	—	✓	✓	—
王伟娜, 等 ^[14] 2011	✓	—	✓	✓	—	—	✓	—	✓	✓	✓
赵艳, 等 ^[15] 2017	✓	—	✓	—	✓	✓	—	—	✓	✓	—
杨丽红 ^[16] 2017	✓	✓	✓	✓	✓	—	—	✓	✓	✓	✓
石泽亚, 等 ^[17] 2009	✓	—	✓	✓	✓	✓	—	—	✓	✓	✓
樊献军, 等 ^[18] 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
彭浪, 等 ^[19] 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓
王鹏 ^[20] 2017	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ni, 等 ^[3] 2013	✓	✓	✓	—	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓
吕晓茸 ^[21] 2017	✓	—	✓	—	—	—	—	—	✓	✓	✓
高春辉, 等 ^[22] 2017	✓	✓	✓	—	✓	✓	—	—	✓	✓	—
Kapritsou, 等 ^[23] 2016	✓	✓	✓	✓	✓	—	✓	✓	✓	✓	✓
Kaibori, 等 ^[24] 2017	—	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 术中出血 9 篇研究^[3-4, 12, 16, 18-20, 22, 24] 报道了

术中出血, 其中 1 篇研究^[24] 运用中位数表达中位数, 故最终纳入 8 篇研究进行分析。各研究间异质

性较大 ($I^2=76%$), 故采用随机效应模式。结果显示, ERAS 组术中出血量有所下降, 但差异无统

计学意义 ($MD=-32.57$, $95\% CI=-64.60\sim-0.55$, $P=0.05$) (图 2)。

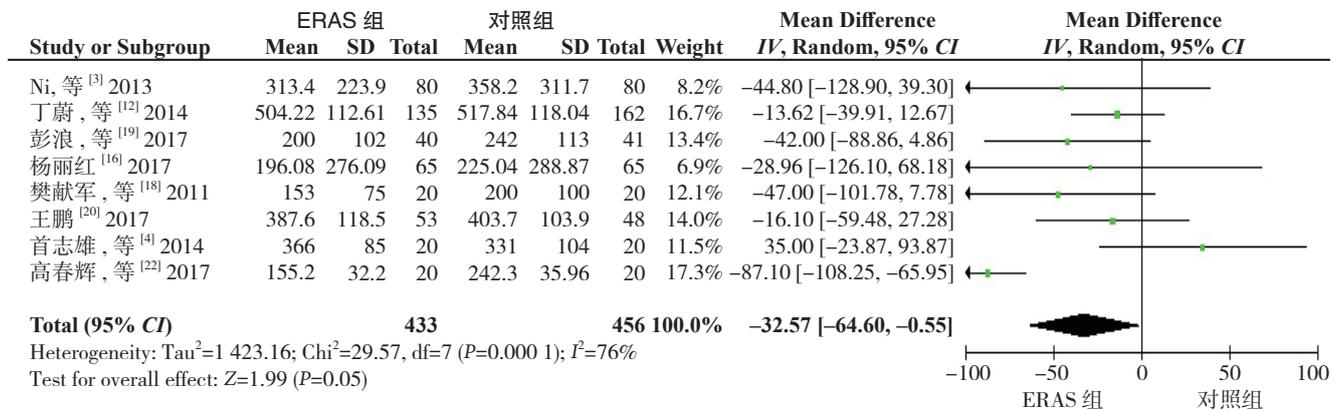


图 2 术中出血量比较

Figure 2 Comparison of the intraoperative blood loss

2.3.2 术后并发症 12 篇研究^[3-4, 11-13, 15, 19-24]报道了术后并发症, 各研究间无显著异质性 ($I^2=35%$), 采用固定效应模式。ERAS 组 ($n=743$) 有 98 例患

者术后发生了并发症, 而对照组 ($n=730$) 为 163 例, 对照组术后总体并发症发生率显著高于 ERAS 组 ($MD=0.47$, $95\% CI=0.35\sim0.63$, $P<0.001$) (图 3)。

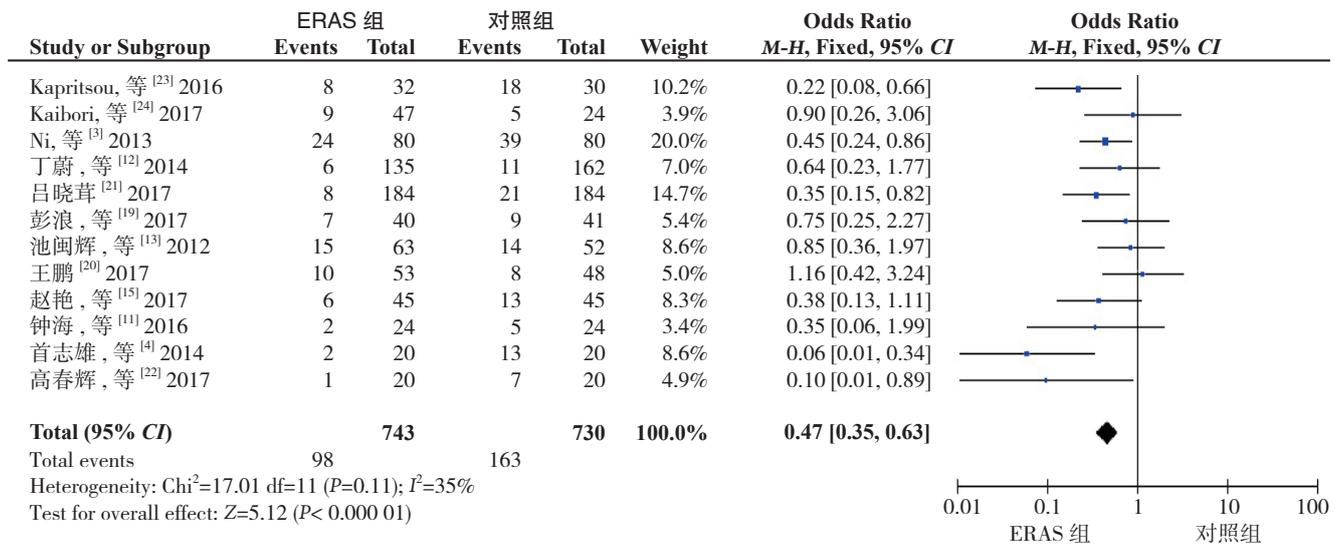


图 3 术后并发症发生率比较

Figure 3 Comparison of the incidence of postoperative complications

2.3.3 术后功能恢复 (1) 术后肠功能恢复: 14 篇研究^[3-4, 11-22]报道了术后首次排气时间, 各研究间异质性较大 ($I^2=98%$), 采用随机效应模型分析。结果显示, ERAS 组术后排气时间明显缩短 ($SMD=-3.64$, $95\% CI=-4.72\sim-2.56$, $P<0.001$) (图 4A)。(2) 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的变化: 4 篇研究^[4, 13-14, 17]报道了术后第 1 天患者 ALT, 4 篇^[4, 11, 13-14]为术后第 3 天 ALT, 3 篇^[13, 15, 17]为术后第 7 天患者的 ALT, 各研究间无显著异质性

($I_{1d}^2=0%$, $I_{3d}^2=0%$, $I_{7d}^2=35%$), 采用固定效应模型。结果显示, ERAS 组术后第 3 天和第 7 天 ALT 较对照组显著降低, 术后第 3 天 ALT ($MD=-50.23$, $95\% CI=-59.35\sim-41.11$, $P<0.001$), 术后第 7 天 ($MD=-37.48$, $95\% CI=-42.19\sim-32.78$, $P<0.001$), 而术后第 1 天 ALT 两组间无明显差异 ($MD=-4.50$, $95\% CI=-16.3\sim-7.03$, $P>0.05$) (图 4B-D)。(3) 术后 C-反应蛋白 (CRP) 的变化: CRP 是应激反应的重要指标。5 篇研究^[3-4, 18, 20, 22]

术后第 1 天检测了 CRP, 3 篇研究^[3, 20, 22] 术后第 3 天检测了 CRP, 各研究间异质性较大 ($I_d^2=99\%$, $I_{3_d}^2=90\%$), 采用随机效应模式。结果显示, ERAS 组术后第 1、3 天 CRP 值较对照组显著

降低, 术后第 1 天 CRP ($MD=-38.64$, $95\% CI=-61.14\sim-16.14$, $P<0.001$), 术后第 3 天 ($MD=-26.75$, $95\% CI=-46.03\sim-7.47$, $P<0.01$) (图 4E-F)。

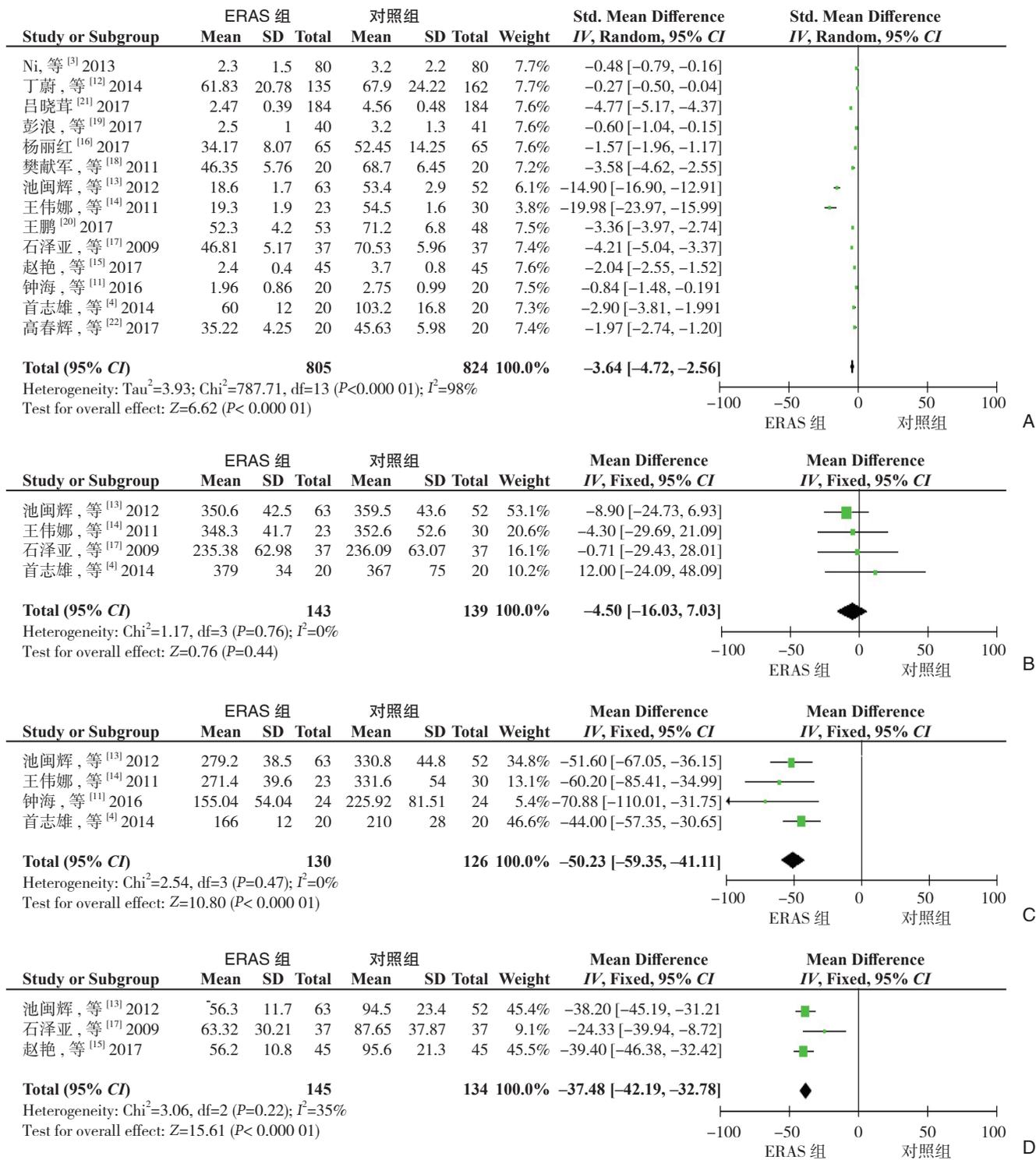


图 4 术后恢复情况比较 A: 首次排气时间; B: 术后第 1 天 ALT; C: 术后第 3 天 ALT; D: 术后第 7 天 ALT; E: 术后第 1 天 CRP; F: 术后第 3 天 CRP

Figure 4 Comparison of the variables of postoperative recovery A: Time to first gas passage; B: ALT levels on postoperative day (POD) 1; C: ALT levels on POD 3; D: ALT levels on POD 7; E: CRP levels on POD 1; F: CRP levels on POD 3

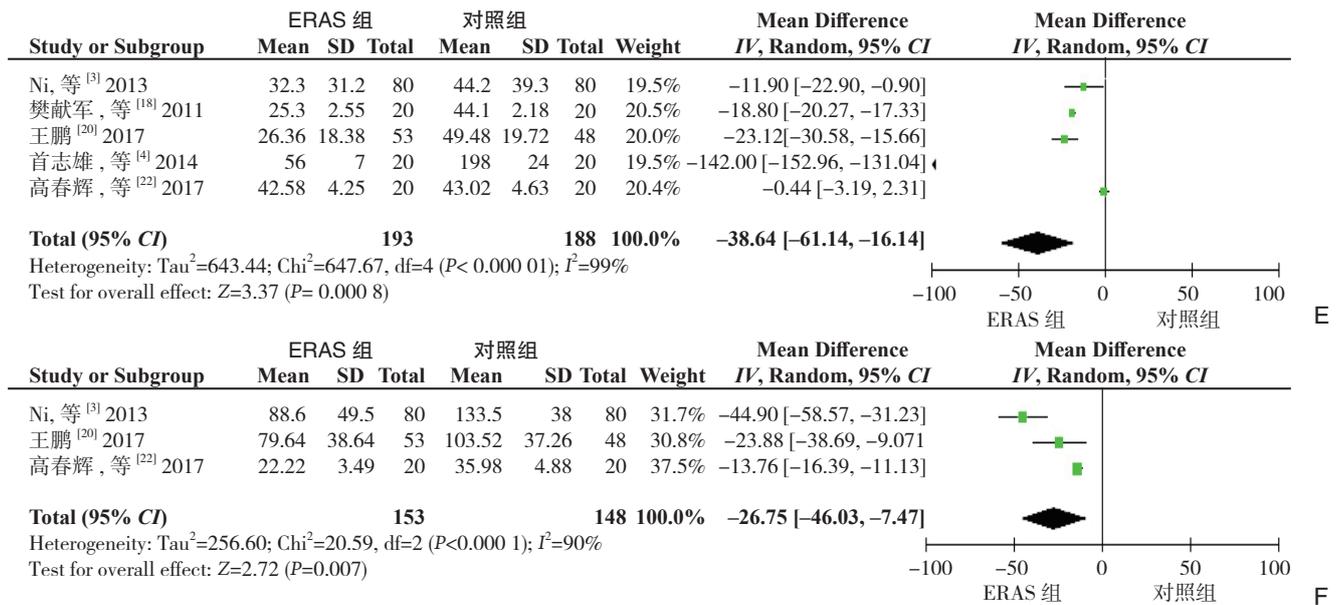


图 4 术后恢复情况比较 A: 首次排气时间; B: 术后第 1 天 ALT; C: 术后第 3 天 ALT; D: 术后第 7 天 ALT; E: 术后第 1 天 CRP; F: 术后第 3 天 CRP (续)

Figure 4 Comparison of the variables of postoperative recovery A: Time to first gas passage; B: ALT levels on postoperative day (POD) 1; C: ALT levels on POD 3; D: ALT levels on POD 7; E: CRP levels on POD 1; F: CRP levels on POD 3 (continued)

2.3.4 住院时间 9 篇研究^[3, 11-12, 15-16, 18, 20, 23-24]报道了术后住院时间, 其中 1 篇研究运用中位数表述术后住院时间, 故最终纳入 8 篇研究进行分析。各研究间存在明显异质性 (I²=91%) 采用随机效应模式。与对照组相比, ERAS 组住院时间明显缩短 (MD=

-2.71, 95% CI=-3.86~-1.55, P<0.001) (图 5A)。7 篇研究^[4, 13-14, 17, 19, 21-22]报道了总住院时间, 各研究间异质性较大 (I²=96%), 采用随机效应模式。结果显示: ERAS 组总住院时间明显缩短 (MD=-2.86, 95% CI=-4.11~-1.62, P<0.001) (图 5B)。

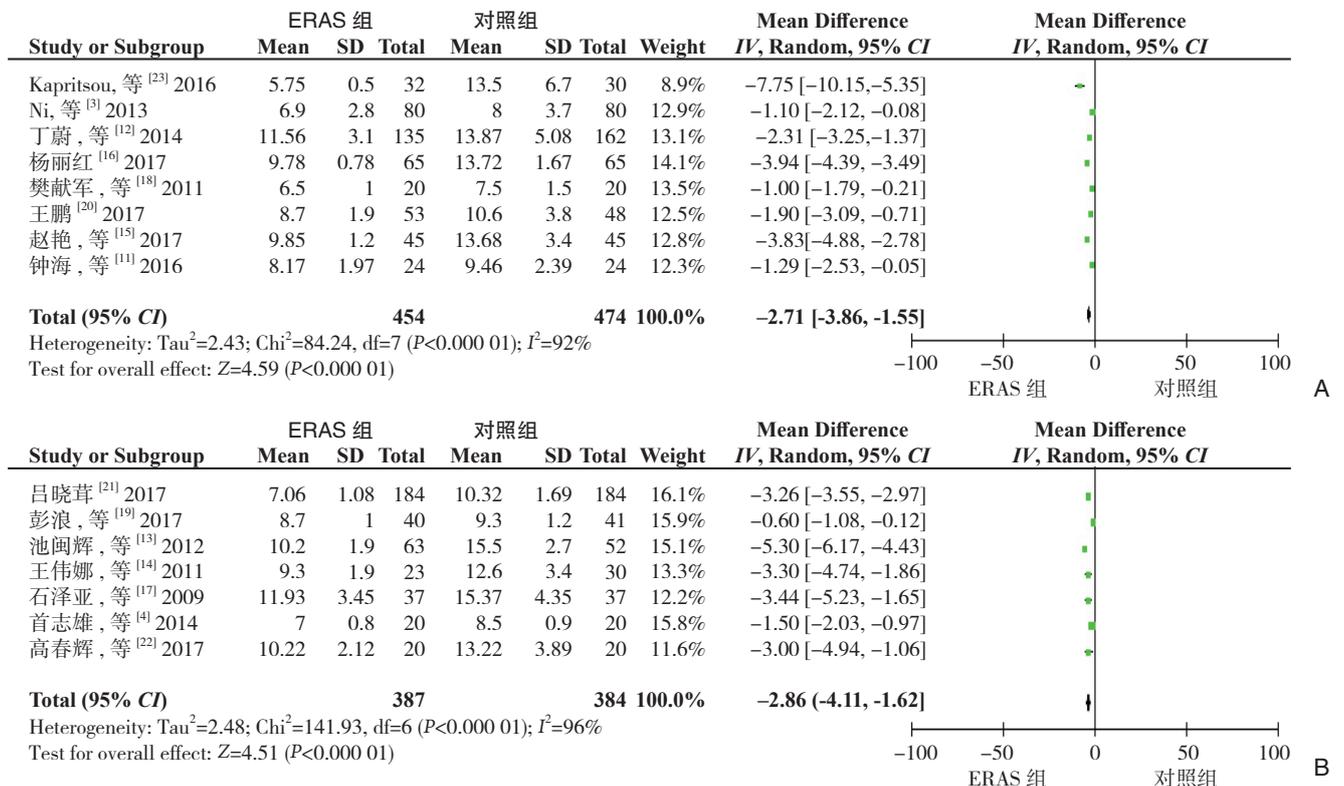


图 5 住院时间比较 A: 术后住院时间; B: 总住院时间

Figure 5 Comparison of length of hospital stay A: Postoperative hospital stay; B: Total hospital stay

2.3.5 住院费用 11篇研究^[4, 11-18, 20-21]报道了住院总费用,各研究间异质性较大($I^2=96%$),采用随机效应模式。与对照组相比,ERAS组住院总

费用降低($MD=-1.20$, $95\% CI=-1.84\sim-0.57$, $P<0.001$) (图6)。

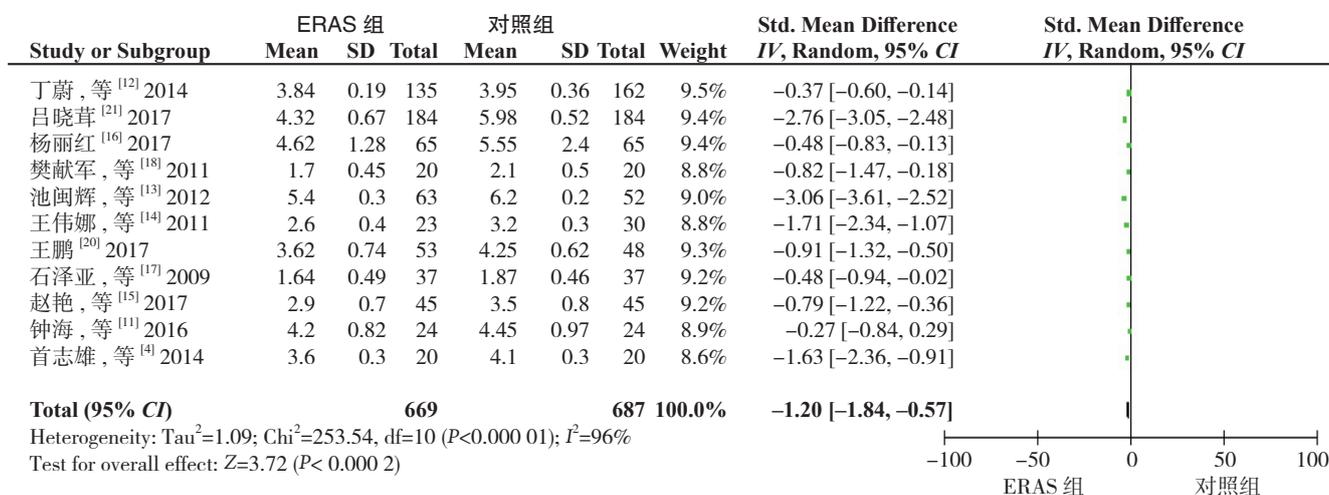


图6 住院总费用比较

Figure 6 Comparison of total hospitalization costs

3 讨论

ERAS是21世纪新型的康复理念,最早由丹麦专家Kehlet等^[25]提出。迄今为止,已广泛应用于多种外科手术中。ERAS干预措施包括术前评估、心理干预、不常规行肠道准备、缩短禁食禁饮时间、术中保暖、限制输血量、术后早期下床活动及早期进食等。相关研究^[26-27]表明实施ERAS至少包含术前、术中、术后中的4个条目,结局指标可能才有价值,本Meta分析中纳入的所有研究ERAS实施条目均在4条以上。

3.1 ERAS对术后功能恢复的影响

本Meta分析结果显示,围术期实施ERAS方案可以显著加速患者术后功能恢复(包括术后首次排气时间、肝功能指标ALT和术后应激指标CRP的变化),与王继涛等^[28]和Ahmed等^[29]的系统评价结果一致。术后早期排气是肠功能恢复的重要指标,尤其在肝癌肝切除手术中维持肠道功能对肝功能恢复和防止肝衰竭至关重要。肠道不仅是消化食物和吸收食物的场所,同时也是人体最大的免疫器官和最大的细菌及内毒素储存库,围术期创伤应激反应会引起肠道黏膜屏障的损伤,造成黏膜细胞能量代谢障碍,肠蠕动减慢或停止。而围术期缩短禁食时间和早期下床活动,可以促进肠道蠕动,加速术后肠功能恢复。另外,缩短围

术期禁食时间,减轻了患者的饥饿感,减少了肝糖原的分解和降低了胰岛素抵抗,Thorell等^[30]认为胰岛素抵抗与延长住院时间和增加术后并发症相关,另有研究^[31]显示在动物实验中饥饿会导致大鼠肠道黏膜的损伤和增加氧化应激反应,不利于肠功能的恢复。饥饿还能激活肝脏自噬,饥饿时间越长,自噬水平越高,肝功能损伤越严重^[32]。围术期缩短禁食时间、术后早期活动和补充营养素,可以促进肠功能和肝功能恢复、降低胰岛素抵抗。CRP常常用来评价围术期应激反应,在结直肠手术中^[33]高CRP水平是患者长期生存率降低的独立风险因素,术后CRP升高可能与手术创伤、长时间饥饿应激等相关,已有研究^[3,5,33]表明ERAS方案可以降低围术期的应激反应,最终促进CRP的恢复,延长患者长期生存率。

3.2 ERAS对并发症、住院时间和住院费用的影响

肝癌切除术后并发症包括恶心、呕吐、切口感染、腹水、胸水、胆瘘和肝功能衰竭等,这些并发症是延长住院时间的危险因素。本Meta分析结果显示实施ERAS方案显著降低了开腹肝癌肝切除患者术后总体并发症发生率,这与Day等^[34]的研究结果一致。但术后并发症发生情况与Coolsen等^[35]的系统综述结果并不完全一致,可能与本研究纳入均为开腹肝切除且疾病都为肝恶性肿瘤有关,与微创技术和良性疾病相比可能意味着更

大的手术创伤和更多的并发症。Dasari等^[36]认为ERAS可能对开腹大手术患者的影响更为显著。

住院时间缩短和术后并发症降低可能与术后早期活动、早期拔出各种管道和早期补充营养素等相关。围术期营养不良是延长住院时间的独立风险因素^[37],并与并发症发生率增加、肠功能恢复延迟、再入院率增加等有关。围术期补充营养素可以调节患者的免疫功能^[10]。围术期早期补充营养素可以促进免疫细胞CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平升高,提高机体免疫力,尤其谷氨酰胺^[37-38]起着关键作用,不仅具有保护小肠功能,而且可以保护T淋巴细胞的免疫反应。术后鼓励患者早期活动,可以有效防止肺部并发症和静脉血栓的发生。在传统措施中,术中常规放置多根引流管是为了术后及时发现出血、胆瘘和引流出腹腔积液,但现在研究表明^[4, 13, 39]术中不常规放置引流管并不增加术后并发症的发生,反而缩短了住院时间,降低了住院费,Sánchez-Pérez等^[32]研究发现围术期实施ERAS使患者的住院费用减少了30%。

3.3 ERAS对术中出血的影响

术中低温和冷灌注液的施用均会使患者的核心体温下降,增加出血风险。Horosz等^[40]的研究发现核心体温低于36℃会引起凝血功能障碍, Frank等^[41-42]也发现术中低体温会增加术中输血量。术中采取保暖措施,如调节手术室温度,使用加热毯,灌洗液加温等措施,以维持术中体温,预防出血。但本研究结果显示,围术期实施ERAS术中出血量无统计学差异,可能与本研究异质性较大及外科技术的不断提升,手术时间缩短等有关,尚需高质量的RCT进一步证实。

3.4 本研究的局限性

本Meta分析的大部分研究者为中国学者,在不同机构和地区实施,医疗水平存在差异;不同医院间具有不同患者入选标准及评估时间、治疗方案和出院标准等差异,这可能导致临床异质性;其次部分研究随机方法不明确,可能导致选择偏倚;最后,虽然所有研究干预条目均在4条以上,但各研究间具体的干预措施、时间和强度可能存在差异,最终可能导致结局指标的差异。

本研究结果显示,围术期实施ERAS方案可以显著降低术后应激反应和并发症发生率,促进术后功能恢复,缩短住院时间和节约医疗成本。但

考虑各研究间存在临床和方法学上的异质性,今后的研究仍需开展高质量、干预措施一致、大样本和多中心的随机对照实验,为ERAS在肝癌切除术中的应用制定规范化的方案提供可靠依据。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7):635-647. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001. Bureau of Medical Administration, National Health and Family Planning Commission. Standardization of diagnosis and treatment for hepatocellular carcinoma (2017 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2017, 16(7):635-647. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [2] Ratti F, Cipriani F, Reineke R, et al. Impact of ERAS approach and minimally-invasive techniques on outcome of patients undergoing liver surgery for hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(10):1243-1248. doi: 10.1016/j.dld.2016.06.032.
- [3] Ni CY, Yang Y, Chang Y Q, et al. Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients undergoing partial hepatectomy for primary liver cancer: A prospective randomized controlled trial[J]. Eur J Surg Oncol, 2013, 39(6):542-547. doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.013.
- [4] 首志雄, 郑达武, 罗永香, 等. 快速康复外科理念在肝癌肝切除术围手术期管理中的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(6):456-460. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.06.011. Shou ZX, Zheng DW, Luo YX, et al. Value of fast track surgery principles in the perioperative management of liver cancer patients after hepatectomy[J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2014, 13(6):456-460. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2014.06.011.
- [5] Feng J, Li K, Li L, et al. The effects of fast-track surgery on inflammation and immunity in patients undergoing colorectal surgery[J]. Int J Colorectal Dis, 2016, 31(10):1675-1082. doi: 10.1007/s00384-016-2630-6.
- [6] Giménez-Milà M, Klein AA, Martínez G. Design and implementation of an enhanced recovery program in thoracic surgery[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(Suppl 1):S37-45. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.71.
- [7] Hendry PO, van Dam RM, Bukkems SF, et al. Randomized clinical trial of laxatives and oral nutritional supplements within an enhanced recovery after surgery protocol following liver resection[J]. Br J Surg, 2010, 97(8):1198-1206. doi: 10.1002/bjs.7120.
- [8] Connor S, Cross A, Sakowska M, et al. Effects of introducing an enhanced recovery after surgery programme for patients undergoing

- open hepatic resection[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(4):294–301. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00578.x.
- [9] 宋伟, 邹书兵. 加速康复外科在肝脏手术围手术期应用的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(1):115–125. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.018.
- Song W, Zou SB. Application of enhanced recovery after surgery in setting of liver surgery: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2016, 25(1):115–125. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.018.
- [10] Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series*[M]. London: John Wiley & Sons Ltd, 2008, doi:10.1002/9780470712184.
- [11] 钟海, 周春晖, 黄彦华, 等. 快速康复外科在肝癌肝切除术中的应用及对细胞免疫功能的影响[J]. *浙江医学*, 2016, 38(1):49–51.
- Zhong H, Zhou CH, Huang YH, et al. Application of fast track surgery in perioperative management for patients with hepatic cancer[J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2016, 38(1):49–51.
- [12] 丁蔚, 张峰, 李国强, 等. 快速康复理念在肝癌肝切除术围手术期处理中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2013, 22(1):32–36. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.009.
- Ding W, Zhang F, Li GQ, et al. Application of fast track surgery in perioperative management of patients with hepatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2013, 22(1):32–36. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.01.009.
- [13] 池闽辉, 曾永毅, 刘景丰. 快速康复外科在肝癌肝切除围手术期的应用研究[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(23):1939–1942. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.017.
- Chi MH, Zeng YY, Liu JF. Fast-track Surgical Treatment of Liver Cancer Patients through Liver Resection within the Perioperative Period[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2012, 39(23):1939–1942. doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.23.017.
- [14] 王伟娜, 黄家丽, 孙正琴, 等. 加速康复外科理念在治疗及护理原发性肝癌患者中的应用[J]. *临床护理杂志*, 2011, 10(4):19–20. doi:10.3969/j.issn.1671-8933.2011.04.010.
- Wang WN, Huang JL, Sun ZQ, et al. Application of enhanced recovery concept in treatment and nursing for patients with primary liver cancer[J]. *Journal of Clinical Nursing*, 2011, 10(4):19–20. doi:10.3969/j.issn.1671-8933.2011.04.010.
- [15] 赵艳, 仪维武. 加速康复外科理念对原发性肝癌行肝切除术患者的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2017, 23(24):89–91. doi:10.3969/j.issn.1006-7256.2017.24.040.
- Zhao Y, Yi WW. Influence of enhanced recovery concept in patients with primary liver cancer undergoing liver resection[J]. *Journal of Qilu Nursing*, 2017, 23(24):89–91. doi:10.3969/j.issn.1006-7256.2017.24.040.
- [16] 杨丽红. 加速康复外科理念在肝癌患者术后护理中的应用研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- Yang LH. Application of accelerated rehabilitation surgery in postoperative nursing care of patients with liver cancer[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2017.
- [17] 石泽亚, 刘小明, 吴金术, 等. 加速康复护理程序在肝脏肿瘤手术病例中的应用[J]. *医学临床研究*, 2009, 26(9):1627–1630. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2009.09.019.
- Shi ZY, Liu XM, Wu JS, et al. Application Study of Fast Track Nursing Program in Patients with Hepatic Tumor[J]. *Journal of Clinical Research*, 2009, 26(9):1627–1630. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2009.09.019.
- [18] 樊献军, 谭黄业, 肖咏梅, 等. 快速康复外科理念在肝癌围手术期处理中的应用[J]. *中国普通外科杂志*, 2011, 20(7):683–686.
- Fan XJ, Tan HY, Xiao YM, et al. Application of fast track surgery in perioperative management of patients with primary hepatic cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2011, 20(7):683–686.
- [19] 彭浪, 王恺, 樊友文, 等. 加速康复外科理念在原发性肝癌肝切除术围手术期管理的应用价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(2):218–222. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.014.
- Peng L, Wang K, Fan YW, et al. Application value of enhanced recovery concept in perioperative management of hepatectomy for primary liver cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(2):218–222. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.02.014.
- [20] 王鹏. 加速康复外科在开腹大肝癌切除病例中的应用与研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- Wang P. Application and observation of enhanced recovery in patients with larger liver cancer undergoing open surgery[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2017.
- [21] 吕晓茸. 快速康复外科理念在肝切除术围术期中的价值分析[J]. *中国保健营养*, 2017, 27(35):326. doi:10.3969/j.issn.1004-7484.2017.35.476.
- Lu XR. Analysis of value of using enhanced recovery concept in perioperative period of liver resection[J]. *China Health Care & Nutrition*, 2017, 27(35):326. doi:10.3969/j.issn.1004-7484.2017.35.476.
- [22] 高春辉, 张琳, 张璐. 加速康复外科护理在原发性肝癌患者肝脏部分切除手术中的应用[J]. *国际护理学杂志*, 2017, 36(16):2188–2192. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.16.008.
- Gao CH, Zhang L, Zhang L. The applications of accelerate recovery surgical care in patients with primary liver partial resection surgery[J]. *International Journal of Nursing*, 2017, 36(16):2188–2192. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2017.16.008.
- [23] Kapritsou M, Korkolis DP, Giannakopoulou M, et al. Fast-Track Recovery Program After Major Liver Resection: A Randomized Prospective Study[J]. *Gastroenterol Nurs*, 2018, 41(2):104–110. doi:10.1097/SGA.0000000000000306.
- [24] Kaibori M, Matsui K, Ishizaki M, et al. Effects of implementing an

- "enhanced recovery after surgery" program on patients undergoing resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Surg Today*, 2017, 47(1):42–51. doi: 10.1007/s00595-016-1344-2.
- [25] Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation[J]. *Br J Anaesth*, 1997, 78(5):606–617.
- [26] Varadhan KK, Neal KR, Dejong CH, et al. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nutr*, 2010, 29(4):434–440. doi: 10.1016/j.clnu.2010.01.004.
- [27] Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PH, et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(7):800–809. doi: 10.1002/bjs.5384
- [28] 王继涛, 孙佳轶, 雷光林, 等. 快速康复外科联合肝切除术的安全性和有效性的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(1):88–94. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.017.
- Wang JT, Sun JY, Lei GL, et al. Safety and efficacy of using fast-track surgery in hepatectomy: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(1):88–94. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.017.
- [29] Ahmed EA, Montalti R, Nicolini D, et al. Fast track program in liver resection: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(28):e4154. doi: 10.1097/MD.00000000000004154.
- [30] Thorell A, Nygren J, Jungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999, 2(1):69–78.
- [31] 于晓明, 金宏, 王永辉, 等. 蛋白质对半饥饿大鼠肠黏膜形态的影响[J]. *肠外与肠内营养*, 2011, 18(6):361–363. doi:10.3969/j.issn.1007-810X.2011.06.013.
- Yu XM, Jin H, Wang YH, et al. Effect of supplementation of protein diet on morphology of intestinal tract in semi-starvation rat[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2011, 18(6):361–363. doi:10.3969/j.issn.1007-810X.2011.06.013.
- [32] Sánchez-Pérez B, Aranda-Narváez JM, Suárez-Muñoz MA, et al. Fast-track program in laparoscopic liver surgery: Theory or fact?[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2012, 4(11):246–250. doi: 10.4240/wjgs.v4.i11.246.
- [33] Gustafsson UO, Opperstrup H, Thorell A, et al. Adherence to the ERAS protocol is Associated with 5-Year Survival After Colorectal Cancer Surgery: A Retrospective Cohort Study[J]. *World J Surg*, 2016, 40(7):1741–1747. doi: 10.1007/s00268-016-3460-y.
- [34] Day RW, Cleeland CS, Wang XS, et al. Patient-Reported Outcomes Accurately Measure the Value of an Enhanced Recovery Program in Liver Surgery[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(6):1023–1030. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.09.011.
- [35] Coolson MM, Wong-Lun-Hing EM, van Dam RM, et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways[J]. *HPB (Oxford)*, 2013, 15(4):245–251. doi: 10.1111/j.1477-2574.2012.00572.x.
- [36] Dasari BV, Rahman R, Khan S, et al. Safety and feasibility of an enhanced recovery pathway after a liver resection: prospective cohort study[J]. *HPB (Oxford)*, 2015, 17(8):700–706. doi: 10.1111/hpb.12447.
- [37] Gupta R, Gan TJ. Preoperative Nutrition and Prehabilitation [J]. *Anesthesiol Clin*, 2016, 34(1):143–153. doi: 10.1016/j.anclin.2015.10.012.
- [38] 张小平, 程爱国, 陈玉红. 谷氨酰胺对饥饿大鼠内毒素移位和肠黏膜免疫功能的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(20):1982–1986. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2006.20.006.
- Zhang XP, Cheng AG, Chen YH. Effects of enteral glutamine supplement on endotoxin translocation and mucosal immune barrier in starved rats[J]. *World Chinese Journal of Digestology*, 2006, 14(20):1982–1986. doi:10.3969/j.issn.1009-3079.2006.20.006.
- [39] Wada S, Hatano E, Yoh T, et al. Is routine abdominal drainage necessary after liver resection?[J]. *Surg Today*, 2017, 47(6):712–717. doi: 10.1007/s00595-016-1432-3.
- [40] Horosz B, Nawrocka K, Malec-Milewska M. Anaesthetic perioperative management according to the ERAS protocol[J]. *Anesthesiol Intensive Ther*, 2016, 48(1):49–54. doi: 10.5603/AIT.2016.0006.
- [41] Frank SM, Fleisher LA, Breslow MJ et al. Perioperative maintenance of normothermia reduces the incidence of morbid cardiac events. A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 1997, 277(14):1127–1134.
- [42] Rajagopalan S, Mascha E, Na J, et al. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(1):71–77. doi: 10.1097/01.anes.0000296719.73450.52.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 苏艳, 张磊, 任龙飞, 等. 快速康复外科在开腹肝癌切除术中应用的Meta分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(2):195–205. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.010

Cite this article as: Su Y, Zhang L, Ren LF, et al. Meta-analysis of using enhanced recovery after surgery in open hepatectomy for liver cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2019, 28(2):195–205. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.02.010