

DOI: 10.12235/E20220054

文章编号: 1007-1989 (2022) 12-0051-12

论 著

内镜下治疗胃食管反流病的网状Meta分析

徐琦德, 崔旻, 王海昆, 姚萍

(新疆医科大学第一附属医院 消化病一科, 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要: **目的** 射频消融术(RF)、经口无切口胃底折叠术(TIF)和抗反流黏膜切除术(ARMS)是治疗胃食管反流病(GERD)的3种内镜下治疗方式,但目前缺少直接比较研究来证明哪种手术方式最佳,该文应用网状Meta分析方法,比较不同内镜下治疗方法的临床疗效。**方法** 搜索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方数据(WanFang Data)、Cochrane图书馆、PubMed、Embase和Medline,自建库至2021年12月1日公开发表的符合纳入标准的随机对照试验(RCT)类文献,并根据Cochrane 5.1手册标准评估纳入文献的质量和偏倚风险。通过RevMan 5.4软件、ADDIS 16.6软件及Stata 19.0软件进行质量评价和网络分析。**结果** ①共纳入16项研究,总计950例患者:对照组采用质子泵抑制剂(PPI)治疗或假手术(Sham)治疗,实验组采用RF、TIF或ARMS治疗;②文献质量评价结果显示,11篇文献为高质量文献,其他5篇文献为低质量文献;③网状Meta排序结果显示:在停止服药人数方面,ARMS效果最佳,之后依次是RF和TIF;在pH < 4.2的酸反流时间方面,ARMS效果最佳,之后依次是RF和TIF;在控制食管下段压力方面,ARMS效果最佳,之后依次是TIF和RF;在健康相关生活质量(HRQL)评分方面,ARMS效果最佳,之后依次是TIF和RF。**结论** 3种内镜下治疗方法的临床试验表明,ARMS在停止服药人数、pH < 4.2的酸反流时间、增加食管下段压力和改善HRQL评分方面均为最优,可作为GERD非药物治疗的首选治疗方案。

关键词: 胃食管反流病;射频消融术;经口无切口胃底折叠术;抗反流黏膜切除术;网状Meta分析

中图分类号: R573;R571

A network Meta-analysis of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease

Qi-de Xu, Min Cui, Hai-kun Wang, Ping Yao

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

Abstract: Objective Currently, radiofrequency ablation (RF), transoral incisionless fundoplication (TIF), and anti-reflux mucosectomy (ARMS) are the main endoscopic treatment methods for gastroesophageal reflux disease (GERD). However, there is still a lack of direct comparison between any of the two methods to prove the best surgical method. The article uses the network Meta-analysis method to compare the efficacy of three endoscopic treatment methods in the treatment of GERD. **Methods** CBM, CNKI, VIP, WanFang Data, Cochrane Library, PubMed, Embase and Medline were comprehensively searched. Search for randomized controlled trial (RCT) of RF, TIF, and ARMS for GERD published before December 1, 2021. Articles that met the inclusion criteria were screened and the quality of the literature and the risk of bias were assessed according to the Cochrane 5.1 manual criteria. Network analysis and order ranking were performed using RevMan 5.4 software, ADDIS 16.6 software and Stata

收稿日期: 2022-01-23

[通信作者] 姚萍, E-mail: pingyaozh@sina.com

19.0 software. **Results** 950 patients were included in 16 studies. The control group was treated with proton pump inhibitor (PPI) or Sham surgery, and the experimental group was treated with RF, TIF or ARMS; The quality evaluation results of the included literatures showed that 11 literatures were high quality, and the other 5 literatures were low quality; The net-work Meta ranking results show that ARMS has the best effect in stopping medication, followed by RF, and TIF is relatively poor; In terms of acid reflux time of pondus hydrogenii (pH) < 4.2, ARMS has the best effect, followed by RF, and TIF is relatively Poor; ARMS has the best effect in controlling lower esophageal pressure, followed by TIF, and RF is relatively poor; In terms of health-related quality of life (HRQL) scores, ARMS has the best effect, followed by TIF, and RF is relatively poor. **Conclusion** Evidence from clinical trials on the three endoscopic treatment methods shows that ARMS is the best in the above four aspects, and can be used as the first choice for non-drug treatment of GERD.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; radiofrequency ablation; transoral incisionless fundoplication; anti-reflux mucosectomy; network Meta-analysis

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 指: 因食管下段结构异常或功能退化, 导致胃或十二指肠内容物反流至食管所引起的疾病^[1]。烧心和反流是该病的典型症状^[2]。GERD 的治疗分为药物抑酸治疗和手术治疗。手术治疗又包括腹腔镜下治疗和内镜下治疗。抑酸治疗主要以口服质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 为主。但部分患者抑酸治疗效果欠佳^[3], 并且长期服用 PPI 会影响营养物质的吸收, 增加社区获得性肺炎和小肠菌群过度繁殖的风险^[4]。腹腔镜下治疗主要以腹腔镜下胃底折叠术为主, 但其创伤较大, 且存在较多的不良反应, 如: 腹胀综合征、吞咽困难、腹泻和反复反流等^[5], 临床上已逐渐减少使用。因此, 内镜下治疗成为了研究重点。内镜下治疗方式主要包括: 射频消融术 (radiofrequency ablation, RF)、经口无切口胃底折叠术 (transoral incisionless fundoplication, TIF) 和抗反流黏膜切除术 (anti-reflux mucosectomy, ARMS)。RF 的原理是: 应用相关设备, 在食管下括约肌 (lower esophageal sphincter, LES) 或贲门处释放电流, 造成局部肌肉组织纤维化、挛缩, 通过 LES 的压力增加及胃食管交界处 (esophagogastric junction, EGJ) 顺应性的减弱, 来起到抗反流的作用。TIF 的原理是: 通过将胃底翻折并固定, 使 His 角更加锐利, 并形成抗反流瓣膜, 以加强食管抗反流屏障。ARMS 的原理是: 切除部分贲门或 EGJ 的黏膜组织, 通过手术部位瘢痕组织的不断增生、挛缩, 来达到抗反流的作用。3 种内镜下治疗方式在临床上都处于探索阶段, 但哪种方式最好仍存在争议。本文拟通过网状 Meta 分析的方法, 比较 RF、TIF 和 ARMS 的临床

效, 以期为临床治疗 GERD 提供可靠的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

1.1.1 检索者 由第二作者和第三作者分别按照关键词进行独立文献检索。

1.1.2 资料库 中文数据库包括: 中国知网 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普 (VIP) 和万方数据 (Wanfang data); 英文数据库包括: Cochrane 图书馆、PubMed、Embase 和 Medline。

1.1.3 检索词 中文检索词: 射频消融术、经口无切口胃底折叠术、抗反流黏膜切除术、胃食管反流病和随机等; 英文检索词: gastroesophageal reflux、transoral incisionless fundoplication、radiofrequency ablation、anti-reflux mucosectomy、randomized 和 randomized controlled trials 等。

1.1.4 检索时间 自建库至 2021 年 12 月 1 日。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型: 为随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 不限制语言; ②研究对象: 临床确诊为 GERD 的成年患者, 且符合里昂共识^[6]或反流性食管炎诊断标准^[7], 无人种、年龄、性别、工作和病程等限制; ③干预措施: 对照组为单纯 PPI 治疗或假手术 (Sham) 治疗; 实验组为 RF、TIF 和 ARMS 中的任意 1 种内镜下治疗方案; ④结局指标: 停止服药人数、pH < 4.2 的酸反流时间、食管下段压力和健康相关生活质量 (health-related quality of life, HRQL) 评分等指标, 且数据完整。

1.2.2 排除标准 ①重复发表的文献; ②病例报道、会议记录、动物性研究、综述及 Meta 分析; ③简单的描述性文献、结果不明确的文献、数据不完整的文献、使用其他治疗方法的文献和儿科相关文献; ④实验设计不符合研究要求的文献^[4]。

1.3 资料提取

将各数据库检索题录导入 EndNote X9 软件, 根据排除标准进行文献筛选。建立新的文件库并下载全文。由两位研究人员独立进行评估及筛选, 当有冲突时, 邀请另一名参与者讨论, 根据预先确定的表格提取数据。提取内容包括: 第一作者、发表年份、病例数、治疗措施、随访时间及结局指标。研究人员交叉核对和审查数据。

1.4 质量评价

依据 5.1 版 Cochrane 系统评价手册给出的质量评价表格, 完成对纳入文献方法学上的质量评价^[8]。评价项目包括: ①是否随机; ②是否隐藏分配; ③是否采用盲法; ④结局数据是否完整; ⑤是否选择性报告; ⑥是否有脱落病历; ⑦是否有其他偏倚。每个项目分为 3 个风险等级: 高风险、低风险和不确定性风险。根据纳入文献中对上述 7 个方面的描述, 研究者对纳入文献进行解读和评价。5 个及以上项目评价为低风险, 则判定纳入的文献为高质量文献。

1.5 结局指标

①主要观察指标: 停止服药人数; ②次要观察指标: pH < 4.2 的酸反流时间、食管下段压力及 HRQL 评分。

1.6 统计学方法

运用 RevMan 5.4 软件对纳入的文献进行风险偏倚评价。运用 Stata 19.0 软件对数据进行汇总分析, 针对各指标绘制网络关系图, 依据发表偏倚绘制比较-校正漏斗图进行检验, 同时针对闭合环状数据, 进行非一致性检验判定结果的可靠性。使用 ADDIS 16.6 软件, 应用贝叶斯法 (采用 4 条链进行仿真分析, 初始值为 2.5, 迭代步长为 10, 迭代次数调整为 20 000 次, 模拟迭代次数为 50 000 次), 对收集的数据结果进行评估和处理分析, 完成网状 Meta 分析及概率排序。二分类资料采用比值比 (odds ratio, OR) 作为统计量, 连续性资料用均数差 (mean difference, MD) 作为统计量。用 $P < 0.05$ 及 95% 可信区间

(confidence interval, CI) 作为差异标准, 若 OR 值的 95%CI 不包括 1, 或者 MD 值的 95%CI 不包括 0, 则认为差异具有统计学意义。Cochrane Q 检验进行异质性分析, $I^2 < 50\%$ 表示异质性较低, 反之异质性较高。潜在尺度缩减因子 (potential scale reduced factor, PSRF) 反映了收敛性。如果 PSRF 接近 1 或等于 1, 则表明收敛效率较好^[9-10], 模型所得的结果可信度较高。

2 结果

2.1 文献检索

首次检索文献共 2 550 篇, 完成多次筛选后, 最终纳入 16 项 RCT^[9-24], 总计 950 例患者。见图 1 和表 1。

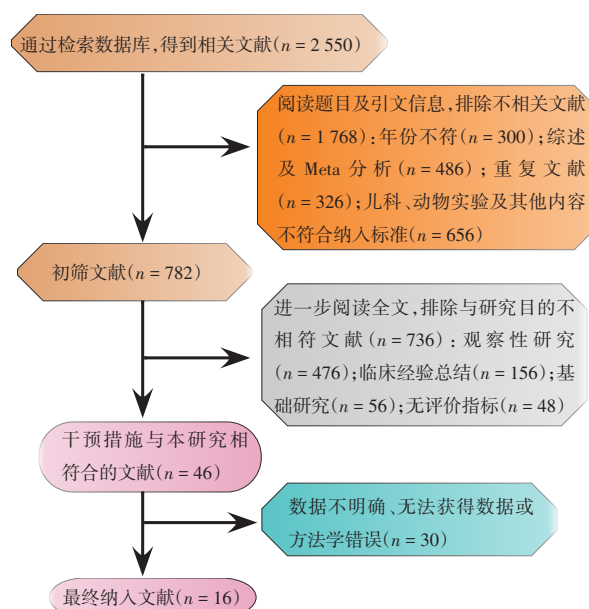


图 1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of studies selection

2.2 纳入研究的基本特点

在 16 篇 RCT 中, 11 篇文献为高质量文献, 其他 5 篇文献为低质量文献。3 篇研究^[9-11]为 RF 对比 Sham, 3 篇研究^[12-14]为 RF 对比 PPI, 5 篇研究^[15-19]为 ARMS 对比 PPI, 5 篇研究^[20-24]为 TIF 对比 PPI 或 Sham (3 篇^[20, 23-24]为双臂研究, 2 篇^[21-22]为三臂研究)。7 篇^[9, 11-12, 15, 18, 20, 23]使用双盲, 其他研究未具体说明。所有研究的数据完整, 无选择性报告及其他偏倚情况。质量评价见图 2。

表 1 纳入研究的基本特征
Table 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	年份	国家	例数(实验组/对照组)	干预方式	对照方式	随访时间/月	结局指标
ABDEL AZIZ 等 ^[9]	2010 年	印度	12/12	RF	Sham	12	①②③④
CORON 等 ^[10]	2008 年	德国	20/20	RF	Sham	6	①
KALAPALA 等 ^[11]	2017 年	印度	10/10	RF	Sham	3	①
HE 等 ^[12]	2020 年	中国	28/21	RF	PPI	6	①③④
ARTS 等 ^[13]	2012 年	比利时	22/22	RF	PPI	3	①②③④
CORLEY 等 ^[14]	2003 年	美国	25/31	RF	PPI	6	②④
HERNÁNDEZ MONDRAGÓN 等 ^[15]	2020 年	美国	108/108	ARMS	PPI	3/6/12/24	①②④
HEDBERG 等 ^[16]	2019 年	美国	19/19	ARMS	PPI	6	②
孙萍胡等 ^[17]	2020 年	中国	6/6	ARMS	PPI	1/6	②
魏舒纯等 ^[18]	2019 年	中国	6/6	ARMS	PPI	3/6	④
YOO 等 ^[19]	2020 年	日本	33/33	ARMS	PPI	6	③④
RINSMA 等 ^[20]	2015 年	荷兰	32/15	TIF	Sham	6	②④
WITTEMAN 等 ^[21]	2015 年	美国	37/20	TIF	PPI/Sham	6/12	①②③④
TESTONI 等 ^[22]	2015 年	意大利	20/20	TIF	PPI/Sham	6	②③④
TESTONI 等 ^[23]	2010 年	意大利	50/50	TIF	Sham	6/24	③
HUNTER 等 ^[24]	2015 年	美国	87/42	TIF	Sham	6	①

注:①停止服药人数;②pH < 4.2 的酸反流时间;③食管下段压力;④HRQL 评分;

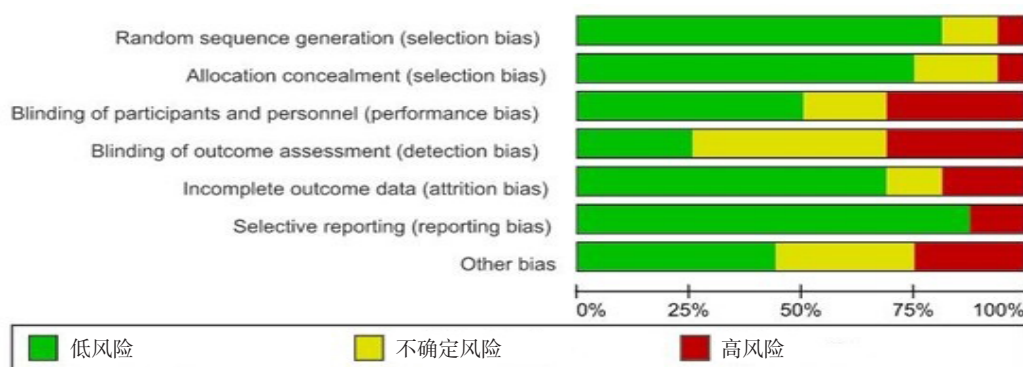


图 2 纳入研究的风险偏倚图
Fig.2 Plot of risk bias for included studies

2.3 各治疗方法直接 Meta 分析结果

各治疗方法直接 Meta 分析结果见表 2。

2.3.1 停止服药人数 共存在 RF 对比 PPI、RF 对比 Sham、TIF 对比 PPI 及 ARMS 对比 PPI 的 4 种直接比较类型。TIF 优于 PPI 的治疗效果, 但 $P > 0.05$, 提示: 差异无统计意义, 且 $I^2 = 83.2\%$, 表明存在明显异质性, 通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析, 结果未发生明显改变, 提示: 结果稳定性较强。RF 优于 PPI

的治疗效果 ($P = 0.009$), 且 $I^2 = 0.0\%$, 提示: 异质性较低。RF 优于 Sham 的治疗效果 ($P = 0.001$), 且 $I^2 = 0.0\%$, 提示: 异质性较低。ARMS 优于 PPI 的治疗效果 ($P = 0.035$), 且 $I^2 = 0.0\%$, 提示: 异质性较低。
2.3.2 pH < 4.2 的酸反流时间 共存在 RF 对比 PPI、RF 对比 Sham、TIF 对比 PPI、TIF 对比 Sham 及 ARMS 对比 PPI 的 5 种直接比较类型。ARMS 优于 PPI 的治疗效果 ($P = 0.030$), 但 $I^2 = 85.9\%$, 表明存在明

表 2 各治疗方式间直接比较的 Meta 分析

Table 2 Meta-analysis of direct comparison among treatment methods

比较类别	纳入研究数	MD 或 OR 值 (95%CI)	异质性检测	Meta 分析结果
			I ²	P 值
停止服药人数		OR (95%CI)		
RF vs PPI	3	5.29 (2.24 ~ 12.50)	0.0%	0.009
RF vs Sham	2	22.96 (4.10 ~ 128.64)	0.0%	0.001
TIF vs PPI	2	1.36 (0.11 ~ 16.99)	83.2%	0.770
ARMS vs PPI	5	112.28 (72.03 ~ 175.03)	0.0%	0.035
pH < 4.2 的酸反流时间		MD (95%CI)		
RF vs PPI	2	0.27 (−1.20 ~ 1.74)	0.0%	0.060
RF vs Sham	2	−2.30 (−3.90 ~ −0.68)	0.0%	0.001
TIF vs PPI	2	1.05 (−0.07 ~ 2.17)	0.0%	0.320
TIF vs Sham	2	−2.56 (−4.65 ~ −0.48)	0.0%	0.001
ARMS vs PPI	8	−10.46 (−14.35 ~ −6.56)	85.9%	0.030
食管下段压力		MD (95%CI)		
RF vs PPI	2	3.24 (2.18 ~ 4.30)	0.0%	0.040
RF vs Sham	4	4.17 (−0.03 ~ 8.38)	87.8%	0.150
TIF vs PPI	4	3.66 (2.77 ~ 4.55)	42.5%	0.010
TIF vs Sham	2	2.38 (0.73 ~ 4.03)	0.0%	0.020
ARMS vs PPI	1	4.40 (−0.56 ~ 9.36)	NA	0.190
HRQL 评分		MD (95%CI)		
RF vs PPI	1	−5.00 (−8.48 ~ −1.52)	NA	0.020
RF vs Sham	2	−11.47 (−14.76 ~ −8.18)	0.6%	0.011
TIF vs PPI	3	−11.97 (−17.32 ~ −6.62)	69.4%	0.045
TIF vs Sham	2	−21.78 (−33.54 ~ −10.03)	78.3%	0.001
ARMS vs PPI	9	−21.04 (−25.61 ~ −16.47)	60.2%	0.001

显异质性, 通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析, 结果未发生明显改变, 提示: 结果稳定性较强。RF 弱于 PPI 的治疗效果, 但 $P=0.060$, 提示: 差异无统计学意义, $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。RF 优于 Sham 的治疗效果 ($P=0.001$), 且 $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。TIF 弱于 PPI 的治疗效果, 但 $P=0.320$, 提示: 差异无统计学意义, $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。TIF 优于 Sham 的治疗效果 ($P=0.001$), 且 $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。

2.3.3 食管下段压力 共存在 RF 对比 PPI、RF 对比 Sham、TIF 对比 PPI、TIF 对比 Sham 及 ARMS 对比

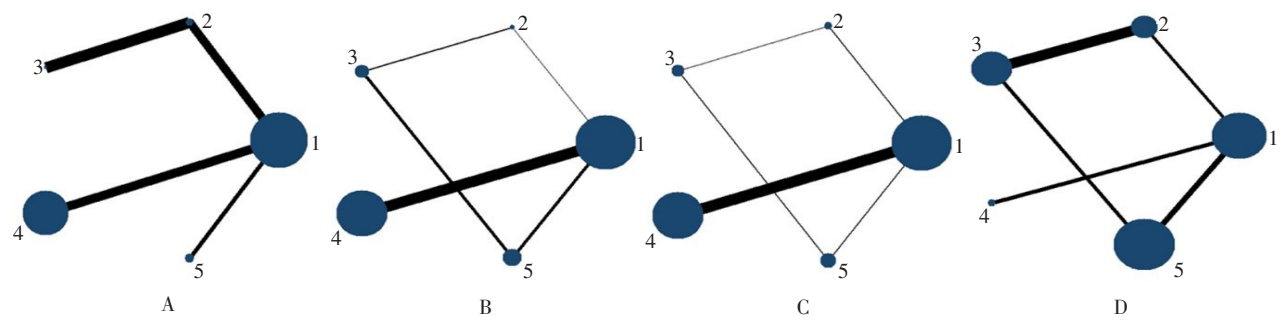
PPI 的 5 种直接比较类型。RF 优于 Sham 的治疗效果, 但 $P>0.05$, 提示差异无统计意义, 且 $I^2=87.8\%$, 表明存在明显异质性, 通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析, 结果未发生明显改变, 提示: 结果稳定性较强。ARMS 优于 PPI 的治疗效果, 但 $P>0.05$, 提示: 差异无统计意义, 纳入文献 1 篇, 异质性无法求得。RF 优于 PPI 的治疗效果 ($P=0.040$), 且 $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。TIF 优于 PPI 的治疗效果 ($P=0.010$), 且 $I^2=42.5\%$, 提示: 异质性较低。TIF 优于 Sham 的治疗效果 ($P=0.020$), 且 $I^2=0.0\%$, 提示: 异质性较低。

2.3.4 HRQL 评分 共存在 RF 对比 PPI、RF 对比 Sham、TIF 对比 PPI、TIF 对比 Sham 及 ARMS 对比 PPI 的 5 种直接比较类型。TIF 优于 PPI 的治疗效果 ($P=0.045$)，但 $I^2=69.4\%$ ，表明存在明显异质性，通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析，结果未发生明显改变，提示：结果稳定性较强。TIF 优于 Sham 的治疗效果 ($P=0.001$)，但 $I^2=78.3\%$ ，表明存在明显异质性，通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析，结果未发生明显改变，提示：结果稳定性较强。ARMS 优于 PPI 的治疗效果 ($P=0.001$)，但 $I^2=60.2\%$ ，表明存在明显异质性，通过逐个剔除单个研究进行敏感性分析，结果未发生明显改变，提示：结果稳定性较强。RF 优于 PPI 的治疗效果 ($P=0.020$)，但纳入文献 1 篇，异质性无法求得。RF 优于 Sham 的治疗效果 ($P=0.011$)，且 $I^2=0.6\%$ ，提示：异质性较低。

2.4 网状Meta分析结果

2.4.1 网络证据关系 文章共涉及 5 种干预措施。停止服药方面，共纳入 8 篇文献。pH < 4.2 的酸反流时间方面，共纳入 9 篇文献，存在由 PPI、RF、Sham 及 TIF 组成的闭合环。食管下段压力方面，共纳入 7 篇文献，存在由 PPI、RF、Sham 及 TIF 组成的闭合环。HRQL 评分方面，共纳入 10 篇文献，存在由 PPI、RF、Sham 及 TIF 组成的闭合环。各个结局的网络关系图中，对于每组比较，连接线段的宽度与纳入文献的数量成正比并指示直接比较，节点的大小与样本量的大小成正比。见图 3。

2.4.2 一致性检验 针对 4 种研究指标收集数据，进行一致性或非一致性模型分析，分别得出随机效应标准差。在两种模型下，该指标结果大致一致且 PSRF = 1，表示数据拟合较好，故采用一致性模型分析。见表 3。



1: PPI; 2: RF; 3: Sham; 4: ARMS; 5: TIF; A: 停止服药人数; B: pH < 4.2 的酸反流时间; C: 食管下段压力; D: HRQL 评分

图 3 网状Meta分析网络证据图

Fig.3 Mesh Meta-analysis network evidence map

表 3 纳入文献的一致性检验

Table 3 Consistency detection of included studies

统计指标	一致性模型随机效应标准差	不一致模型随机效应标准差	PSRF
食管下段压力	2.21	2.23	1
停止服药人数	0.66	0.70	1
pH < 4.2 的酸反流时间	3.90	4.10	1
HRQL 评分	5.06	5.26	1

2.4.3 非一致性检验 对各个结局指标中的各个闭合环进行非一致性检验。在 pH < 4.2 的酸反流时间方面，对 PPI-RF-Sham-TIF 闭合环进行非一致性检验，结果显示：95%CI 为 0.00 ~ 4.15，包含 0，提示数据不存在非一致性且结果稳定可靠。在食管下段压

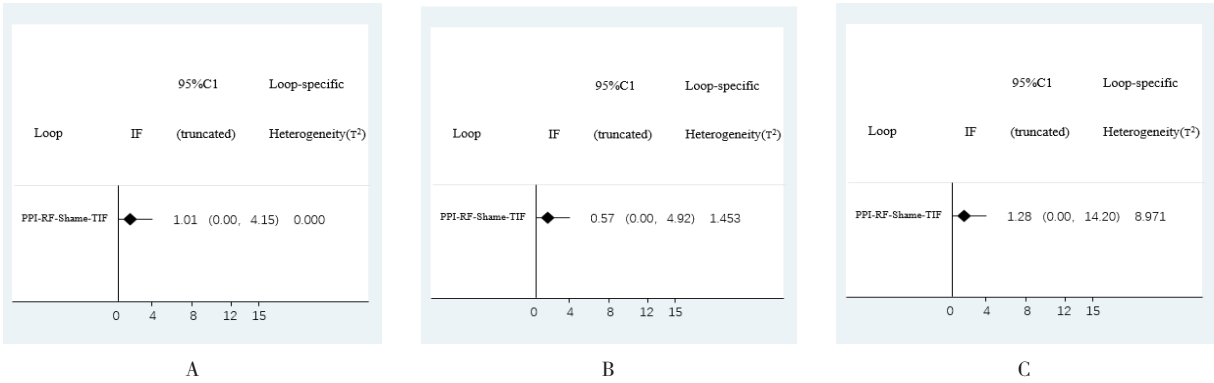
力方面，对 PPI-RF-Sham-TIF 闭合环进行非一致性检验，结果显示：95%CI 为 0.00 ~ 4.92，包含 0，提示数据不存在非一致性且结果稳定可靠。在 HRQL 评分方面，对 PPI-RF-Sham-TIF 闭合环进行非一致性检验，结果显示：95%CI 为 0.00 ~ 14.20，包含 0，提

示数据不存在非一致性且结果稳定可靠。见图 4。

2.4.4 纳入研究各指标网状 Meta 分析结果

①在停止服药人数方面，TIF 与 RF 比较，差异无统计学意义（95%CI 跨过 1），余均显示：差异有统计学意义；②在 pH < 4.2 的酸反流时间方面，TIF 与 RF、RF 与 PPI 比较，差异均无统计学意义（95%CI 跨过 0），

余均显示：差异有统计学意义；③在食管下段压力方面，TIF 与 ARMS、TIF 与 RF、ARMS 与 PPI 比较，差异均无统计学意义（95%CI 跨过 0），余均显示：差异有统计学意义；④在 HRQL 评分方面，TIF 与 RF、RF 与 PPI 比较，差异均无统计学意义（95%CI 跨过 0），余均显示：差异有统计学意义。见表 4。



A: pH < 4.2 的酸反流时间; B: 食管下段压力; C: HRQL 评分

图 4 非一致性检验证据图

Fig. 4 Evidence diagram of non conformance inspection

表 4 网状 Meta 分析结果

Table 4 Network Meta-analysis results

统计指标	停止服药人数	pH < 4.2 的酸反流时间	食管下段压力	HRQL 评分
	OR(95%CI)	MD(95%CI)	MD(95%CI)	MD(95%CI)
TIF				
ARMS	0.01(0.00 ~ 0.06)	10.37(4.49 ~ 17.81)	-1.10(-8.63 ~ 6.10)	8.79(1.17 ~ 17.23)
RF	0.16(0.02 ~ 1.39)	0.57(-7.60 ~ 3.46)	-0.73(-4.21 ~ 2.49)	-7.68(-17.29 ~ 1.48)
PPI	1.04(0.31 ~ 5.82)	0.85(-4.69 ~ 6.36)	3.28(0.74 ~ 5.61)	-12.14(-18.27 ~ -5.40)
ARMS				
RF	20.34(3.73 ~ 103.33)	-9.82(-17.02 ~ -3.92)	0.36(-7.63 ~ 8.01)	-16.41(-27.21 ~ -6.72)
PPI	129.28(53.06 ~ 341.67)	-9.59(-14.02 ~ -6.25)	4.33(-2.46 ~ 11.47)	-20.97(-25.77 ~ -16.41)
RF				
PPI	6.31(1.72 ~ 27.05)	0.28(-5.38 ~ 5.83)	3.99(0.97 ~ 7.17)	-4.47(-13.07 ~ 5.17)

2.4.5 纳入研究各结果指标的网状 Meta 分析排序结果

①在停止服药人数方面，其临床疗效顺序依次为 ARMS、RF 和 TIF，秩序概率分别为 1.00、0.95 和 0.46，表明：在 3 种内镜下治疗方法中，ARMS 最有可能使患者停止服药；②在 pH < 4.2 的酸反流时间方面，其临床疗效顺序依次为 ARMS、RF 和 TIF，秩序概率分别为 1.00、0.33 和 0.15，表明：在 3 种内镜下治疗方法中，ARMS 对减

少酸反流时间最有效；③在控制食管下段压力方面，其临床疗效顺序依次为 ARMS、TIF 和 RF，秩序概率分别为 0.98、0.94 和 0.80，表明：在 3 种内镜下治疗方法中，ARMS 对增加食管下段压力最有效；④在 HRQL 评分方面，其临床疗效顺序依次为 ARMS、TIF 和 RF，秩序概率分别为 0.98、0.94 和 0.80，表明：在 3 种内镜下治疗方法中，ARMS 对减少 HRQL 评分最有效。见表 5 和见图 5。

表 5 概率最佳排序 (Rank 1 结果)

Table 5 Probability best ranking (Rank 1 results)

干预措施	停止服药人数	pH < 4.2 的酸反流时间	食管下段压力	HRQL 评分
PPI	0.00	0.00	0.00	0.03
RF	0.00	0.00	0.34	0.00
Sham	0.00	0.00	0.00	0.00
ARMS	1.00	1.00	0.53	0.98
TIF	0.00	0.00	0.13	0.02

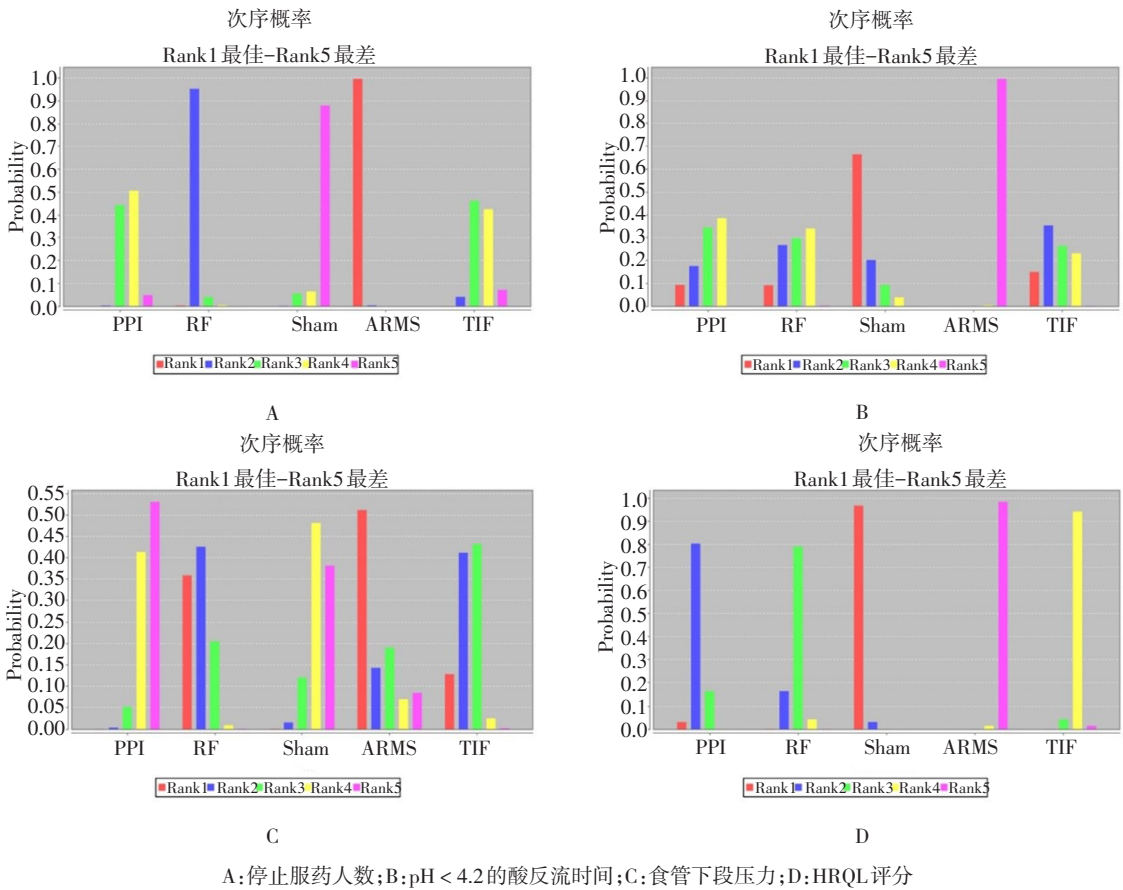


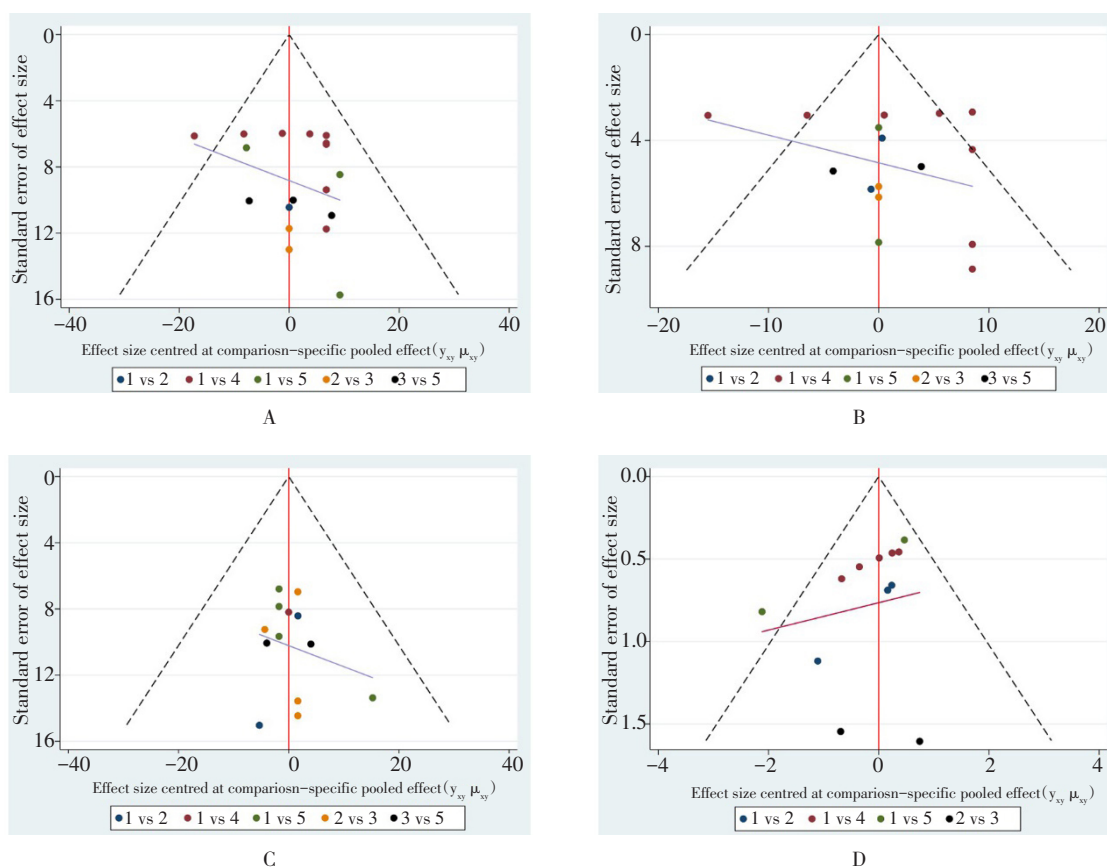
图 5 不同结局指标的概率排序

Fig.5 Probability ranking of different outcome indicators

2.5 发表偏倚分析结果

针对 4 个结局指标所纳入的文献绘制比较-校正漏斗图。漏斗图中相同颜色点，代表相同的直接比较研究。若漏斗图发现明显不对称，表明发表偏倚或小样本效应较大。①在停止服药人数方面，漏斗图分布较对称，提示：存在的发表偏倚或者小样本效应较小；②在 pH < 4.2 的酸反流时间方面，漏斗图较为对称，但 PPI 治疗与 ARMS 治疗的研究分布较远，提示：可能存在发表偏倚或者小样本效应；③在控制食管下段压力方面，漏斗图较为对称，但 PPI 治疗与 TIF 治疗的研究分布较远，提示：可能存在发表偏倚或者小样本效应；④在 HRQL 评分方面，漏斗图分布较为对称，但 PPI 治疗与 TIF 治疗的研究分布较远，提示：可能存在发表偏倚或者小样本效应。而其他的研究存在较小的发表偏倚或者小样本效应。见图 6。

应，而其他研究存在较小的发表偏倚或者小样本效应；③在控制食管下段压力方面，漏斗图较为对称，但 PPI 治疗与 TIF 治疗的研究分布较远，提示：可能存在发表偏倚或者小样本效应；④在 HRQL 评分方面，漏斗图分布较为对称，但 PPI 治疗与 TIF 治疗的研究分布较远，提示：可能存在发表偏倚或者小样本效应。而其他的研究存在较小的发表偏倚或者小样本效应。见图 6。



1:PPI;2:RF;3:Sham;4:ARMS;5:TIF;A:停止服药人数;B:pH < 4.2的酸反流时间;C:食管下段压力;D:HRQL评分

图6 各手术方式发表偏倚分析

Fig.6 Analysis of publication bias of various surgical methods

3 讨论

3.1 GERD的治疗

GERD是消化系统的常见疾病。抗反流屏障和(或)食管防御功能低下是引起GERD患者烧心、反酸等不适症状及黏膜组织损伤的主要病因^[25]。治疗原则主要包括:减少胃酸分泌、加强抗反流屏障和预防食管外症状(如慢性咳嗽和非心源性胸痛等)。虽然PPI被推荐作为GERD的一线药物,但仍有某种程度的局限性,如:总有效率低和停药后易复发等。因此,GERD的内镜下治疗逐渐在临床中得到重视。

3.2 3种内镜下治疗GERD方法的优缺点

3.2.1 ARMS 目前,临床上有多种内镜下治疗方式。本研究针对常用的3种内镜下治疗GERD的方法,从4个方面进行了综合分析,结果发现:ARMS

效果最优。ARMS的原理是:通过部分或完全切除食管下段或贲门处的黏膜组织,在相对狭窄的食管末端中形成瘢痕,以此起到抑制反流的作用^[26]。但是其缺点也随之显现,例如:一项纳入10例患者的研究^[27]中,术中患者均无严重并发症(出血或穿孔)发生,在后期随访中,24 h食管pH检测项目也均提示pH < 4.2的时间较前缩短,但是仍有2例患者术后出现吞咽困难,需反复行球囊扩张以解除狭窄,这无疑给患者带来了痛苦。另一方面,由于操作空间较小,ARMS对操作者的技术要求相对较高,培训周期也较长。

3.2.2 TIF 在控制食管下段压力及改善HRQL评分方面,TIF为第2位。其原理为:将EGJ处折叠,使His角的角度更加锐利,同时形成抗反流瓣,从而达

到抑制反流的目的^[28]。一项纳入 66 名患者的研究^[29]中, TIF 组在 HRQL 评分和食管下段压力增加方面, 均优于 PPI 组, 且在第 6 和 12 个月时对 TIF 组进行随访, 分别有 66.0% 和 39.0% 的患者完全停止使用 PPI, 但远端食管酸暴露没有明显改善, 分别只有 44.0% 和 29.0% 的患者实现了 pH 正常化。有研究^[30]表明, TIF 手术发生重大不良事件较少, 安全性也较高。

3.2.3 RF 在停止服药人数和控制酸反流时间方面, RF 为第 2 位。其原理是: 通过点阵式的电流释放, 造成食管下段的神经肌肉组织凝固坏死, 通过后期纤维增生达到抗反流的作用^[31]。RF 技术成熟, 且对操作者技术要求相对较低, 其治疗总体安全性较高, 并发症也多为一过性轻微症状(如胸痛和咳嗽等), 无需特殊干预。一项纳入 2 468 名患者的 Meta 分析^[32]表明, 该手术安全性、耐受性及有效性均较高。

3.3 内镜下硬化剂注射术治疗 GERD

除上述 3 种治疗方法外, 内镜下硬化剂注射术经过多次迭代, 也显示出较好的疗效。目前, 主要的注射剂为 Durasphere 材料, 其本质是碳涂层的石墨微球混悬液。一项纳入 12 例患者的研究^[33]显示, 6 例患者完成内镜下硬化剂注射后, PPI 用量减少 50.0%, 相关评分也均有改善。但是该操作有误伤临近器官的风险, 目前仍不被积极推广。

3.4 MUSE 手术

MUSE 手术原理是: 在影像系统辅助下, 吻合系统将胃上部钉合至食管下段, 通过加强瓣膜, 加锐 His 角, 从而起到抗反流的作用^[34]。一项纳入 65 例 GERD 患者的研究^[35]中, 所有患者使用 MUSE 手术治疗, 有 48 例患者 PPI 药物减量 50.0% 以上, HRQL 评分也较前改善, 在之后的随访中统计, 可停用 PPI 药物的患者合计有 42 例, 剩余的 23 例患者中, 药物剂量减半的合计有 13 例。

3.5 本研究存在的不足

本研究广泛检索了相关文献, 并对数据完成了综合分析。研究结果对临床医师选择何种内镜手术方式治疗 GERD 时, 有一定的参考价值。但尚存在一些不足: ①纳入的相关文献较少, 且个别文献纳入病例数较少, 一致性检验及偏倚分析均提示仅存在较小的差

异及偏倚; ②纳入文献的语言类型只包括少数国家, 可能存在地区及人种限制, 语言类型不够全面; ③纳入文献的随访时间较短, 尚需要补充长期随访实验数据, 来论证长期治疗效果; ④某些研究中没有提及分配隐瞒、偏倚风险和随访结果, 最终会影响研究结果真实性。

综上所述, 在选择内镜下手术治疗 GERD 时, 为提高临床总有效率, 应首选 ARMS。但本研究存在一定的局限, 为确保研究结果的可靠性, 仍需今后纳入更严格的大样本、多中心和双盲 RCT 来佐证。

参 考 文 献:

- [1] RUBENSTEIN J H, SCHEIMAN J M, SADEGHI S, et al. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(2): 254-260.
- [2] SCARPELLINI E, ANG D, PAUWELS A, et al. Management of refractory typical GERD symptoms[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 281-294.
- [3] BELL R, LIPHAM J, LOUIE B, et al. Laparoscopic magnetic sphincter augmentation versus double-dose proton pump inhibitors for management of moderate-to-severe regurgitation in GERD: a randomized controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2019, 89(1): 14-22.
- [4] ITO T, JENSEN R T. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2010, 12(6): 448-457.
- [5] DOWGIALLO-GORNOWICZ N, KACPERCZYK J, MASIEWICZ A, et al. Patient satisfaction after laparoscopic Nissen fundoplication-long-term outcomes of single-center study[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5924.
- [6] GYAWALI C P, KAHRILAS P J, SAVARINO E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus[J]. *Gut*, 2018, 67(7): 1351-1362.
- [7] 中国医师协会外科医师分会胃食管反流病专业委员会. 胃食管反流病外科诊疗共识(2019 版)[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2019, 6(1): 3-9.
- [7] Chinese Committee of Gastroesophageal Reflux Disease. Consensus on surgical diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Chinese Journal of Gastroesophageal Reflux Disease: Electronic Edition*, 2019, 6(1): 3-9. Chinese
- [8] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GÖTZSCHE P C, et al. The

- Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [9] ABDEL AZIZ A M, EL-KHAYAT H R, SADEK A, et al. A prospective randomized trial of Sham, single-dose Stretta, and double-dose Stretta for the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(4): 818-825.
- [10] CORON E, SEBILLE V, CADIOT G, et al. Clinical trial: radiofrequency energy delivery in proton pump inhibitor-dependent gastroesophageal reflux disease patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9): 1147-1158.
- [11] KALAPALA R, SHAH H, NABI Z, et al. Treatment of gastroesophageal reflux disease using radiofrequency ablation (Stretta procedure): an interim analysis of a randomized trial[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(5): 337-342.
- [12] HE S Y, XU F, XIONG X, et al. Stretta procedure versus proton pump inhibitors for the treatment of nonerosive reflux disease: a 6-month follow-up[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(3): e18610.
- [13] ARTS J, BISSCHOPS R, BLONDEAU K, et al. A double-blind sham-controlled study of the effect of radiofrequency energy on symptoms and distensibility of the gastro-esophageal junction in GERD[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(2): 222-230.
- [14] CORLEY D A, KATZ P, WO J M, et al. Improvement of gastroesophageal reflux symptoms after radiofrequency energy: a randomized, sham-controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 668-676.
- [15] HERNÁNDEZ MONDRAGÓN O V, ZAMARRIPA MOTTÚ R A, GARCÍA CONTRERAS L F, et al. Clinical feasibility of a new antireflux ablation therapy on gastroesophageal reflux disease (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 92(6): 1190-1201.
- [16] HEDBERG H M, KUCHTA K, UJIKI M B. First experience with banded anti-reflux mucosectomy (ARMS) for GERD: feasibility, safety, and technique (with video)[J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(6): 1274-1278.
- [17] 孙萍胡, 王维红, 包震飞, 等. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病初探[J]. *中国内镜杂志*, 2020, 26(7): 20-24.
- [17] SUN P H, WANG W H, BAO Z F, et al. Preliminary results of anti-reflux mucosectomy in treatment of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2020, 26(7): 20-24. Chinese
- [18] 魏舒纯, 姜柳琴, 李璇, 等. 内镜下抗反流黏膜切除术治疗难治性胃食管反流病的临床价值初探[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(11): 774-777.
- [18] WEI S C, JIANG L Q, LI X, et al. Clinical value of endoscopic anti-reflux mucosal resection in the treatment of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Chinese Journal of Digestion*, 2019, 39(11): 774-777. Chinese
- [19] YOO I K, KO W J, KIM H S, et al. Anti-reflux mucosectomy using a cap-assisted endoscopic mucosal resection method for refractory gastroesophageal disease: a prospective feasibility study[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(3): 1124-1131.
- [20] RINSMA N F, FARRÉ R, BOUVY N D, et al. The effect of endoscopic fundoplication and proton pump inhibitors on baseline impedance and heartburn severity in GERD patients[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(2): 220-228.
- [21] WITTEMAN B P L, CONCHILLO J M, RINSMA N F, et al. Randomized controlled trial of transoral incisionless fundoplication vs. proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(4): 531-542.
- [22] TESTONI P A, TESTONI S, MAZZOLENI G, et al. Long-term efficacy of transoral incisionless fundoplication with Esophyx (TIF 2.0) and factors affecting outcomes in GERD patients followed for up to 6 years: a prospective single-center study[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(9): 2770-2780.
- [23] TESTONI P A, CORSETTI M, DI PIETRO S, et al. Effect of transoral incisionless fundoplication on symptoms, PPI use, and pH-impedance refluxes of GERD patients[J]. *World J Surg*, 2010, 34(4): 750-757.
- [24] HUNTER J G, KAHRILAS P J, BELL R C, et al. Efficacy of transoral fundoplication vs omeprazole for treatment of regurgitation in a randomized controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(2): 324-333.
- [25] CASTELL D O, MURRAY J A, TUTUIAN R, et al. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease-oesophageal manifestations[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(Suppl 9): 14-25.
- [26] SATODATE H, INOUE H, YOSHIDA T, et al. Circumferential EMR of carcinoma arising in Barrett's esophagus: case report[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(2): 288-292.
- [27] INOUE H, ITO H, IKEDA H, et al. Anti-reflux mucosectomy for gastroesophageal reflux disease in the absence of hiatus hernia: a pilot study[J]. *Ann Gastroenterol*, 2014, 27(4): 346-351.
- [28] IHDE G M. The evolution of TIF: transoral incisionless fundoplication[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2020, 13: 1756284820924206.
- [29] TRAD K S, BARNES W E, PREVOUT E R, et al. The TEMPO trial at 5 years: transoral fundoplication (TIF 2.0) is safe, durable,

- and cost-effective[J]. Surg Innov, 2018, 25(2): 149-157.
- [30] DBOUK M, BREWER GUTIERREZ O I, KANNADATH B S, et al. The learning curve for transoral incisionless fundoplication[J]. Endosc Int Open, 2021, 9(11): E1785-E1791.
- [31] FRY L C, MÖNKEMÜLLER K, MALFERTHEINER P. Systematic review: endoluminal therapy for gastro-oesophageal reflux disease: evidence from clinical trials[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(12): 1125-1139.
- [32] FASS R, CAHN F, SCOTTI D J, et al. Systematic review and Meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. Surg Endosc, 2017, 31(12): 4865-4882.
- [33] GANZ R A, FALLON E, WITTCROW T, et al. A new injectable agent for the treatment of GERD: results of the Durasphere pilot trial[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(2): 318-323.
- [34] TESTONI S G G, CILONA M B, MAZZOLENI G, et al. Transoral incisionless fundoplication with Medigus ultrasonic surgical endostapler (MUSE) for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease: outcomes up to 3 years[J]. Surg Endosc, 2022, 36(7): 5023-5031.
- [35] ZACHERL J, ROY-SHAPIRA A, BONAVIDA L, et al. Endoscopic anterior fundoplication with the Medigus Ultrasonic Surgical Endostapler (MUSE™) for gastroesophageal reflux disease: 6-month results from a multi-center prospective trial[J]. Surg Endosc, 2015, 29(1): 220-229.
- (吴静 编辑)

本文引用格式:

徐琦德, 崔旻, 王海昆, 等. 内镜下治疗胃食管反流病的网状Meta分析[J]. 中国内镜杂志, 2022, 28(12): 51-62.

XU Q D, CUI M, WANG H K, et al. A network Meta-analysis of endoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. China Journal of Endoscopy, 2022, 28(12): 51-62. Chinese