

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.018

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.018>

不同肠内免疫营养方案对胃癌术后患者临床结局影响的 网状 Meta 分析

刘邦伦¹, 田旭^{1,2}, 陈伟庆^{1,3}

[1. 重庆大学附属肿瘤医院&重庆市肿瘤研究所&重庆市肿瘤医院, 教育部生物流变科学与技术重点实验室(重庆大学), 重庆 400030; 2. TMR整合护理学杂志编辑部, 天津 300020; 3. 重庆大学附属肿瘤医院&重庆市肿瘤研究所&重庆市肿瘤医院, 肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室, 重庆 400030]

[摘要] **目的:** 评价不同肠内免疫营养(enteral immunonutrition, EIN)方案对胃癌术后患者临床结局的影响。**方法:** 系统检索不同肠内免疫营养方案与标准肠内营养(standard enteral nutrition, SEN)方案比较, 降低胃癌术后患者感染与非感染性并发症发生率及缩短住院时间的随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs), 经文献筛查、资料提取及偏倚风险评价后, 分别采用STATA 12.0与WinBUGS 1.4软件执行直接比较Meta分析和网状Meta分析(network Meta-analysis, NMA), 并采用GRADEpro3.6软件评价证据质量。**结果:** 纳入11项合格RCTs, 包括840名患者。直接比较Meta分析表明: 与标准肠内营养相比, 精氨酸(arginine, Arg)+RNA+ ω -3-FAs方案(RR=0.37, 95%CI 0.22~0.63; MD=-0.42, 95%CI -0.75~-0.07)及Arg+谷氨酰胺(glutamine, Gln)+ ω -3脂肪酸(omega-3-fatty acids, ω -3-FAs)方案(RR=0.22, 95%CI 0.05~0.94; MD=-0.69, 95%CI -1.22~-1.070)降低了患者术后感染性并发症, 缩短了住院时间。网状Meta分析亦显示: 与标准肠内营养相比, Arg+RNA+ ω -3-FAs方案(OR=0.27, 95%CI 0.12~0.49)和Arg+Gln+ ω -3-FAs方案(OR=0.22, 95%CI 0.02~0.84)降低了患者术后感染性并发症, Arg+Gln+ ω -3-FAs方案(SMD=-0.63, 95%CI -1.07~-0.13)缩短了住院时间, 并且Arg+RNA+ ω -3-FAs在降低患者术后感染性并发症方面优于Arg+RNA方案和Arg+Gln方案。**结论:** Arg+RNA+ ω -3-FAs方案与Arg+Gln+ ω -3-FAs应作为临床降低胃癌术后患者降低感染性并发症及缩短住院时间的最佳肠内免疫营养方案。

[关键词] 胃肿瘤; 外科手术; 营养支持; 肠内免疫营养; Meta分析

Comparative efficacy of different enteral immunonutrition regimes in patients underwent gastrectomy based on network Meta-analysis

LIU Banglun¹, TIAN Xu^{1,2}, CHEN Weiqing^{1,3}

[1. Key Laboratory for Biorheological Science and Technology of Ministry of Education (Chongqing University), Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030; 2. Editorial Office, TMR Integrative Nursing, TMR Publishing Group, Tianjin 300020; 3. Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital & Chongqing Cancer Institute & Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China]

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-21

通信作者 (Corresponding author): 田旭, Email: yxtx880919@hotmail.com; 陈伟庆, Email: chenwq20140809@163.com

Abstract **Objective:** To assess comparative efficacy of different enteral immunonutrition (EIN) regimes in GC patients underwent gastrectomy. **Methods:** We performed direct and network Meta-analyses for randomized controlled trials comparing EIN formulas with each other or standard enteral nutrition (SEN) in reducing infectious complications (ICs), noninfectious complications (NICs) and length of hospital stay (LOS). After screening literatures, abstracting data, and appraising risk of bias of each eligible study, we used STATA version 12.0 and WinBUGS version 1.4 to perform direct and network meta-analysis. The GRADEpro version 3.6 was adopted to grad the level of evidences. **Results:** We included 11 RCTs, enrolling 840 patients. Pairwise Meta-analysis indicated that argnie (Arg) +RNA+omega-3-fatty acids (ω -3-FAs) (RR=0.37, 95%CI 0.22-0.63; MD=-0.42, 95%CI -0.75 to -0.07), Arg+ glutamine (Gln) + ω -3-FAs (RR=0.22, 95%CI 0.05-0.94; MD=-0.69, 95%CI -1.22 to -1.07) reduced ICs and LOS, compared with SEN. Network Meta-analysis confirmed the potential of Arg+RNA+ ω -3-FAs for ICs (OR=0.27, 95%CI 0.12-0.49) and Arg+Gln+ ω -3-FAs for ICs (OR=0.22, 95%CI 0.02-0.84) and LOS (SMD=-0.63, 95%CI -1.07 to -0.13), and indicated that Arg+RNA+ ω -3-FAs was superior to Arg+RNA and Arg+Gln for ICs as well, compared with SEN. **Conclusion:** As for GC patients underwent gastrectomy, Arg+RNA+ ω -3-FAs and Arg+Gln+ ω -3-FAs are the optimal regimes of reducing ICs and LOS.

Keywords stomach neoplasms; surgical procedures, operative; nutritional support; immunonutrition; Meta-analysis

胃癌是常见的消化道肿瘤之一, 在所有肿瘤中位居第4位, 亦是导致癌性死亡的第3大原因^[1]。据估计, 全球范围内每年新发胃癌病例约98.9万例, 由胃癌导致的死亡人数约73.8万例^[2]。尽管手术切除仍是当前胃癌治疗的根本性手段^[3], 然而胃癌患者术后遭受的诸如感染性和非感染性并发症及免疫抑制等系列并发症的风险却将极大增加^[4-6]。

为改善胃癌患者术后的免疫功能, 缓解炎症反应, 降低术后并发症的发生率, 最终缩短住院时间, 临床上开展了大量探索肠内免疫营养(enteral immunonutrition, EIN)方案[由精氨酸(argnie, Arg)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、 ω -3脂肪酸(omega-3-fatty acids, ω -3-FAS)及RNA中2种及以上成分组成]对患者临床结局影响的研究^[4,7-8]。前期Meta分析^[4]证实: 与标准肠内营养(standard enteral nutrition, SEN)相比, EIN方案可改善胃癌患者术后的机体免疫力, 并能降低炎症反应。然而, EIN方案存在诸多组配方案, 如SEN与Arg和RNA的组配方案及SEN与Arg和Gln的组配方案, 迄今尚无比较不同EIN方案在胃癌术后患者中的有效性与安全性的临床研究。因此, 对于何种EIN方案为胃癌术后患者营养治疗的最佳方案尚不可知。

贝叶斯网状Meta分析(network Meta-analysis, NMA)作为传统直接比较Meta分析的扩展, 其为评价尚无直接比较研究的多种干预措施的疗效提供了可能^[9]。鉴于此, 本研究拟采用NMA分析技术评价不同EIN方案应用于胃癌术后患者的有效性, 以为规范临床实践决策和行为提供理论支撑。

1 资料与方法

1.1 资料

本研究以Cochrane系统评价员手册^[10]及系统评价/Meta分析优先报告条目(preferred reporting items for systematic review and Meta-analysis, PRISMA)^[11]为指南, 制作系统评价及报告合并结果。由于本研究是基于已发表的研究数据所进行的证据合成研究, 因此不需伦理审批及签署患者知情同意书。

纳入标准: 1)受试者均经病理手段确诊为胃癌, 且均安排接受胃切除术。排除患有不可切除的肿瘤、服用皮质激素或免疫抑制剂、接受过腹部放疗、术前感染、心、肝及肾功能不足的患者。2)干预措施为EIN方案, 不限制营养方案开始的时间及干预周期。对照措施为其他相比较的EIN方案或SEN方案。3)观察指标为术后感染性并发症(infectious complications, ICs), 术后非感染性并发症(non-infectious complications, NICs)及住院时间(length of hospital stay, LOS)。

语种及发表状态限制: 不限制研究语种及发表状态。

排除标准: 重复文献中数据报告欠佳及质量较低者, 未报告本次研究所需结局指标的研究, 无法获取有效数据的研究, 专家观点及述评。

1.2 检索策略

本研究基于医学主题词、自由词及布尔逻辑

运算符构建了所有高敏感性的检索策略。计算机检索PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL), EMBASE及中国知网(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)中比较不同EIN方案或与SEN方案比较用于胃癌术后患者的有效性的RCTs, 检索时限均从建库至2016年1月, 并

每月更新检索结果, 最后检索日期为2016年11月。同时手工检索合格研究的参考文献, 以保证文献查全率。根据各数据库特点, 经多次预检形成最终检索式, 由2名研究者(刘邦伦和田旭)独立检索文献, 并交叉核对检索结果, 如遇分歧, 则由两人讨论解决。以PubMed检索为例, 具体检索策略见框1。

```
#1 Stomach Neoplasm* OR Gastric Neoplasm* OR Cancer of Stomach OR Stomach Cancer* OR
Gastric Cancer* OR Cancer of the Stomach
#2 Arginine OR L-Arginine OR DL-Arginine Acetate, Monohydrate OR DL Arginine Acetate,
Monohydrate
#3 Fatty Acids, Omega-3 OR Omega-3 Fatty Acids OR Omega 3 Fatty Acids OR n-3 PUFA OR
n-3 Fatty Acids OR Fatty Acids, n-3 OR n 3 Fatty Acids OR n-3 Polyunsaturated Fatty Acid OR n 3
Polyunsaturated Fatty Acid
#4 Glutamine OR L-Glutamine OR D-Glutamine
#5 RNA OR RNA Gene Products OR RNA, Non-Polyadenylated OR RNA, Non Polyadenylated OR
Ribonucleic Acid OR Acid, Ribonucleic
#6 #2 OR #3 OR #4 OR #5
#7 Immunonutrition OR Immune-Enhancing OR Immune-strengthened OR Immune-enhanced
#8 #6 OR #7
#9 random* OR Randomized Controlled Trial OR Randomized Controlled Trials as Topic
#10 #1 AND #8 AND #9
```

框1 PubMed检索策略

Frame 1 Search string of PubMed

1.3 文献筛查与资料提取

2名研究者采用事先设计的标准化资料提取表格^[12], 独立提取文献的基本信息, 以及特定结局指标对应的连续性或分类资料, 包括第一作者、发表年份、受试者年龄、样本量、营养状态、干预方案及结局指标, 若文献交代信息不全, 联系文章的通讯作者, 以获得补充信息。研究者提取信息后交叉核对提取结果, 如遇分歧, 则由第三人(陈伟庆)仲裁解决。

1.4 合格研究的偏倚风险评估

2名研究者采用Cochrane偏倚风险评估工具^[10], 独立评估合格研究的偏倚风险情况, 并交叉核对评价结果。该工具主要从随机序列生成、分配方案隐藏、受试者与研究者盲法、结局评价者盲法、不完整数据、选择性报告结局及其他偏倚来源7个方面评价每篇文献的方法学质量, 对于每一个条目, 若信息充分且符合则标记“是”, 代表低偏倚风险; 若信息不符合则标记“否”, 代表高偏倚风险; 若信息不充分而致使难以判断则标记为“不清楚”, 代表不清楚偏倚风险^[10]。

1.5 证据质量

采用推荐分级的评估、发展和评价系统(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)对证据质量进行评级^[13]。在该方法中, 来自RCTs的证据首先被定位高质量证据, 然后通过5个因素(偏倚风险、不精确性、间接性、不一致性及发表偏倚)可将证据等级降为中、低及极低质量^[13-14]。间接比较证据的证据质量与构成间接比较的一级环中最低的证据质量保持一致^[13-14], 且不精确性和不可传递性可进一步对其质量进行降级^[13-14]。在满足一致性假设的前提下(直接证据与间接证据效应大小和方向一致), 网状Meta分析的证据质量则与比较中较高质量的证据相一致^[13-14]。

1.6 统计学处理

首先基于随机效应模型的直接比较Meta分析估计干预效应的风险比(risk ratio, RR)及对应的95%可信区间(confidence interval, CI), 该模型考虑了研究间的异质性, 因此所得结果更为保守^[15]。采用 χ^2 检验方法检测研究间异质性^[16], 采

用 I^2 统计量估计总体变异中能被研究间变异解释的百分比^[17]。此外, 针对研究数目>10的结局指标, 绘制倒漏斗图, 以识别发表偏倚^[18]。

完成直接比较的Meta分析后, 采用马尔科夫链-蒙特卡洛(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)模拟开展基于随机效应模型的网状Meta分析, 以计算相对效应的估计值及模型参数^[19]。所采用软件自动生成的初始值对模型就行初始化^[20]。为实现模型的收敛, 本研究进行了100 000次迭代, 前30 000次用于退火, 以消除初始值对结果的影响, 后70 000次用于抽样, 以期估计对应的效应量及模型参数。对于纳入研究数>10的结局指标, 构建比较-校正漏斗图, 用以评估小样本效应^[21]。同时计算累计排序曲线下面积(surface under cumulativeranking curve, SUCRA), 以期对所评价的干预方案进行排序^[22]。由于本研究所评价的干预并未构成闭合环, 因此无法评价直接比较与间接比较结果间的一致性^[19]。

所有统计分析均通过RevMan 5.3(Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2013), Stata 12.0(StataCorp, Texas)及WinBUGS 1.4(imperial College School of Medicine at St Mary's, London)软件实现。

2 结果

2.1 文献检索与筛查结果

初检获得文献题录138条, 采用文献管理软件EndNote X7.0剔除5条重复题录, 阅读文献题目及摘要后排出67条题录, 经过全文阅读, 最终纳入11篇合格文献进行分析^[3,6,23-31]。研究检索与筛查流程图见图1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的11项研究发表于2005至2014年之间, 多数研究由中国研究者完成。纳入研究的样本量42~231, 共计840人。所有研究^[3,6,23-31]均报道了术后ICs, 4项研究^[3,6,23,29]报道了NICs, 9项研究^[3,6,23-26,28-29,31]报道了LOS(表1)。

2.3 纳入研究的偏倚风险评估

纳入的11项合格研究中, 5项研究^[3,24,25,27,30]详细交代了随机序列生成的方法(如随机数字表), 2项研究^[3,24]正确地实施了分配隐藏, 2项研究^[3,24]对研究者和受试者实施了盲法, 仅有1项研究^[25]对结局评价者实施了盲法。所有研究^[3,6,23-31]均报道了期望的结局指标, 均不存在选择性报告结果的情况(图2)。

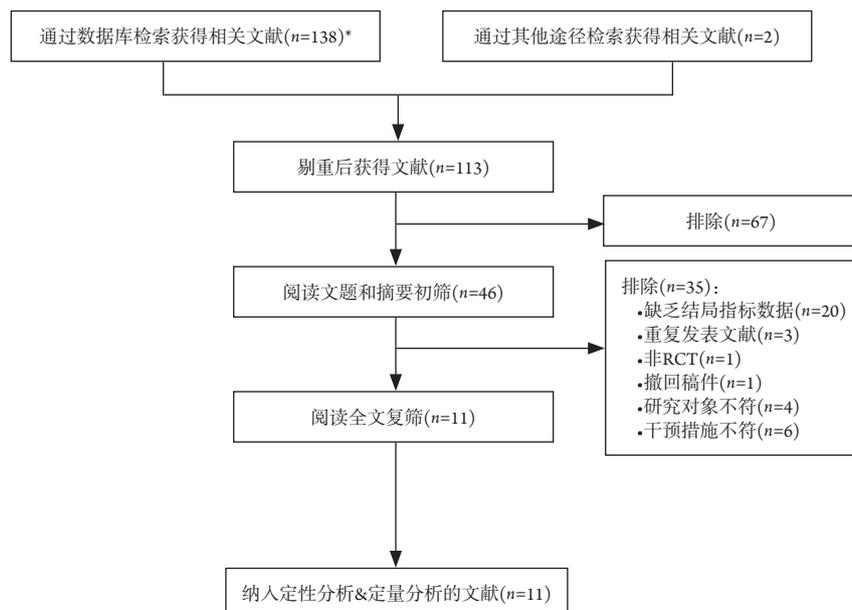


图1 文献检索与筛查流程图

Figure 1 Flowchart of capturing and screening citations

*PubMed(n=28), CENTRAL(n=15), EMBASE(n=58), CNKI(n=40)。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	年份	国家	年龄(研究组/ 对照组)/岁	人数(研究组/ 对照组)	干预方案		结局指标
					干预组	对照组	
Farreras等 ^[24]	2005	西班牙	66.7 ± 8.3/69.2 ± 13.8	30/30	Arg+Gln+ω-3-FAs	SEN	ICs, LOS
Fujitani等 ^[3]	2012	日本	64(26~78)/65(30~79)	120/111	Arg+RNA	SEN	ICs, NICs, LOS
Liu等 ^[25]	2012	中国	57.3 ± 7.1/58.4 ± 6.3	28/24	Gln+Arg	SEN	ICs, LOS
刘骅等 ^[26]	2011	中国	71.5 ± 6.1/74.1 ± 9.3	28/28	Arg+Gln	SEN	ICs, LOS
刘卓等 ^[27]	2011	中国	61.1 ± 7.5/61.6 ± 7.2	21/21	Arg+ω-3-FAs+RNA	SEN	ICs
Marano等 ^[6]	2013	意大利	66.6(55-78)/65.1(49-83)	54/55	Arg+ω-3-FAs+RNA	SEN	ICs, NICs, LOS
Okamoto等 ^[29]	2009	日本	66.9 ± 11.5/70.9 ± 13.2	30/30	Arg+RNA+ω-3-FAs	SEN	ICs, NICs, LOS
薛建波等 ^[31]	2011	中国	56.6 ± 8.9/58.2 ± 8.0	26/26	Arg+Gln+ω-3-FAs	SEN	ICs, LOS
谢琦 ^[30]	2010	中国	62.5 ± 11.9/61.3 ± 11.7	29/29	Arg+ω-3-FAs+RNA	SEN	ICs
卢麒丞等 ^[28]	2009	中国	68.6 ± 5.6/69.1 ± 5.9	25/25	Arg+ω-3-FAs+RNA	SEN	ICs, LOS
陈百胜 ^[23]	2014	中国	66.3 ± 8.6/66.5 ± 8.2	35/35	Arg+ω-3-FAs+RNA	SEN	ICs, NICs, LOS

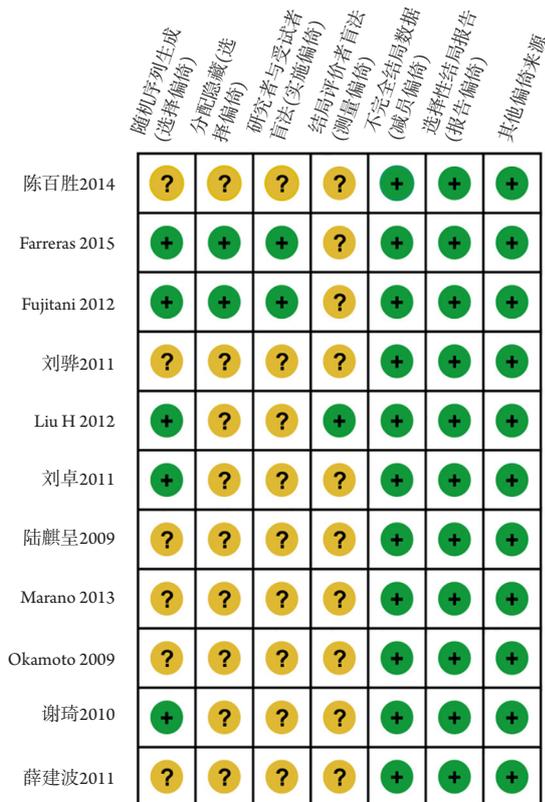


图2 纳入研究的偏倚风险评估结果
Figure 2 Risk of bias of all eligible studies

2.4 证据网络

本研究明确了4种EIN组配方案，包括Arg+RNA，Arg+RNA+ω-3-FAs，Arg+Gln，Arg+Gln+ω-3-FAs的组配方案。所有组配方案只与SEN方案比较，不存在不同组配方案直接比较的研究。有关ICs，NICs和LOS的证据网络图见图3。

2.5 Meta 分析结果

2.5.1 ICs

纳入的11项合格研究^[3,6,23-31]报道ICs，与SEN方案相比，Arg+RNA+ω-3-FAs方案(7 RCTs, RR=0.37, 95%CI 0.22~0.63)及Arg+Gln+ω-3-FAs方案(1 RCT, RR=0.22, 95%CI 0.05~0.94)分别降低了63%和78%的ICs发生率，然而Arg+RNA方案(1 RCT, RR=1.05, 95%CI 0.80~1.39)和Arg+Gln方案(2 RCTs, RR=0.89, 95%CI 0.53~1.49)差异并无统计学意义。

网状Meta分析显示：Arg+RNA+ω-3-FAs方案(RR=0.27, 95%CI 0.12~0.49)及Arg+Gln+ω-3-FAs方案(RR=0.22, 95%CI 0.02~0.84)分别降低了73%和78%的ICs发生率，而Arg+RNA方案(RR=1.18, 95%CI 0.37~2.89)及Arg+Gln方案(RR=0.95, 95%CI 0.31~2.26)并未得到有统计学差异的结果。与

Arg+RNA+ ω -3-FAs方案相比, Arg+RNA方案显著增加了ICs的发生率(RR=5.06, 95%CI 1.26~14.93)。Arg+RNA+ ω -3-FAs方案在降低ICs发生率方面亦优

于Arg+Gln方案(RR=0.36, 95%CI 0.09~0.97)。其余的比较均未达到统计学意义。直接比较与网状Meta分析的结果见图4。

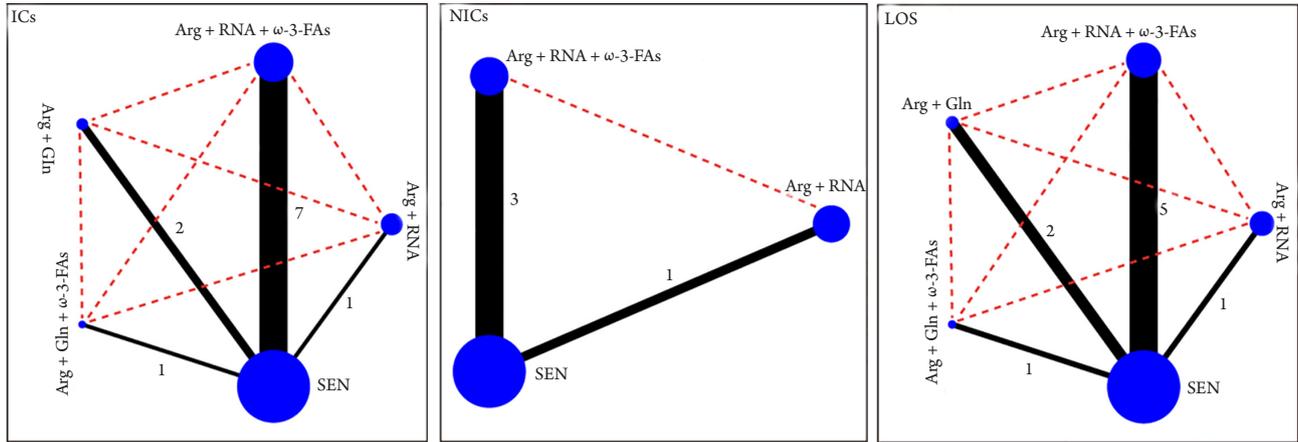


图3 不同结局指标的证据网络图
Figure 3 Evidence plots of all outcomes of interesting

Arg+RNA	NA	NA	NA	1.05 (0.80, 1.39)
5.06 (1.26, 14.93)	Arg+RNA+ ω -3-FAs	NA	NA	0.37 (0.22, 0.63)
1.62 (0.29, 5.19)	0.36 (0.09, 0.97)	Arg+Gln	NA	0.89 (0.353, 1.49)
15.39 (0.99, 77.21)	3.38 (0.26, 16.43)	12.14 (0.74, 62.18)	Arg+Gln+ ω -3-FAs	0.22 (0.05, 0.94)
1.18 (0.37, 2.89)	0.27 (0.12, 0.49)	0.95 (0.31, 2.26)	0.22 (0.02, 0.84)	SEN

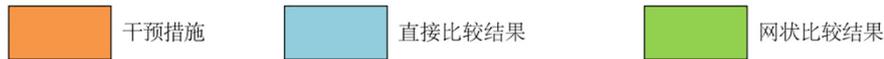


图4 感染性并发症的直接与网状比较结果
Figure 4 Direct and network Meta-analysis of infectious complications

为对不同干预方案在降低ICs发生率方面的能力进行排序, 本研究估计SUCRA, 其大小与成为最佳方案的概率呈正比。Arg+RNA, Arg+RNA+ ω -3-FAs, Arg+Gln, Arg+Gln+ ω -3-FAs及SEN方案对应的SUCRA分别为21.81%, 81.38%, 33.65%, 90.60%和22.56%(图5)。对应的干预方案排序见图6。

2.5.2 NICs

在纳入的11项合格研究中, 4项研究^[3,6,23,29]直接比较了不同EIN方案和SEN方案在控制NICs方面的效果。与SEN方案相比较, 不同EIN方案在控制NICs发生率方面未显示出特殊优势。结果见图5。网状Meta分析结果亦得到了相同结果(图7)。

Arg+RNA, Arg+RNA+ ω -3-FAs及SEN方案的SUCRA分别为6.36%, 83.62%和60.02%(图8)。干预排序见图6。

2.5.3 住院时间

纳入的11项研究中, 9项研究报告了患者的住院时间。与SEN方案相比, Arg+RNA+ ω -3-FAs方案(5 RCTs, MD=-0.58, 95%CI -0.98~-0.17)及Arg+Gln+ ω -3-FAs方案(1 RCT, MD=-0.69, 95%CI -1.22~-0.17)缩短了患者的住院时间, 然而Arg+RNA方案(1 RCT, MD=0.08, 95%CI -0.18~-0.34)及Arg+Gln方案(2 RCTs, MD=-0.20, 95%CI -0.85~-0.46)并未显示出特殊优势。

网状Meta分析则显示: 与SEN相比, 仅

Arg+RNA+ ω -3-FAs方案显著的缩短了患者的住院时间, 而且他组配方案均未得到有显著差异的结果(图9)。

Arg+RNA, Arg+RNA+ ω -3-FAs, Arg+Gln, Arg+Gln+ ω -3-FAs及SEN方案的SUCRA分别为18.46%, 73.86%, 48.12%, 87.01%和22.55%(图10)。干预排序见图6。

2.6 不一致性检验

由于所纳入的干预方案之间并未构成闭合环, 因此无法进行不一致性检验。然而, 针对ICs这一指标的合格研究数为11, 因此本研究绘制了比较-校正漏斗图去识别小样本效应。结果显示: 漏斗图不对称(图11), 提示合并结果或许会受小样本效应的影响。

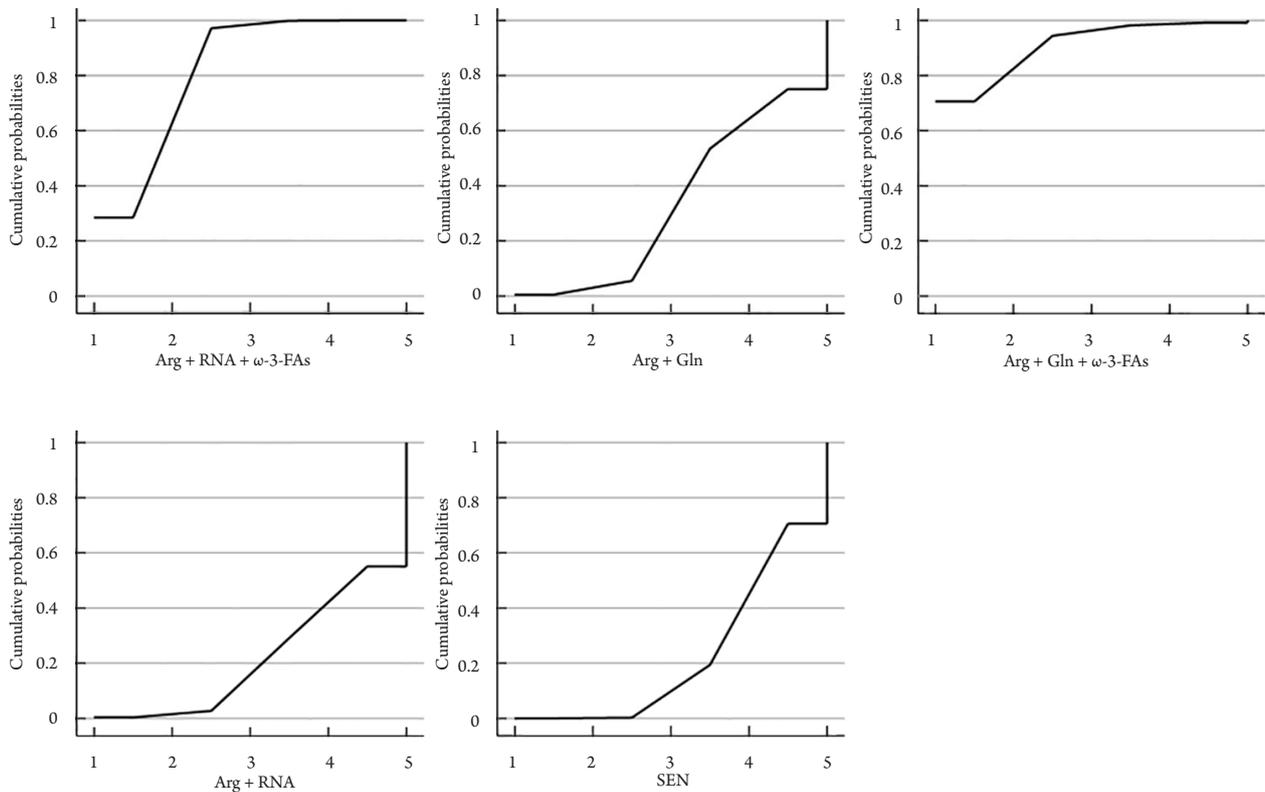


图5 针对感染性并发症的不同干预方案的累积排序曲线下面积

Figure 5 SUCRA of various intervention regimes in terms of infectious complication

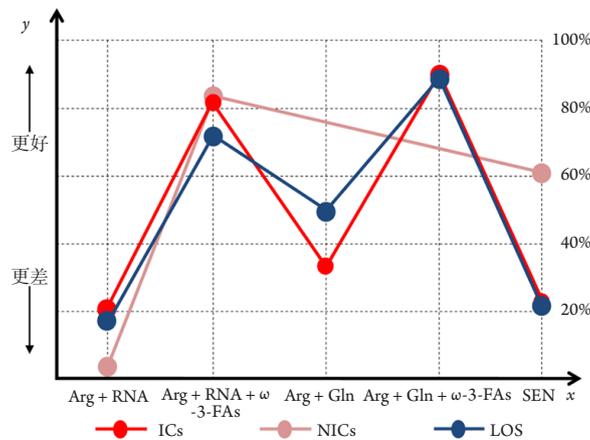


图6 干预方案排序图

Figure 6 Cumulative ranking probability of various intervention regimes

Arg+RNA	NA	3.24 (0.69, 15.26)
13.2 (0.66, 72.35)	Arg+RNA+ ω -3-FAs	0.78 (0.36, 1.71)
8.15 (0.64, 40.43)	0.84 (0.25, 2.10)	SEN

干预措施
 直接比较结果
 网状比较结果

图7 非感染性并发症的直接与网状比较结果

Figure 7 Direct and network Meta-analysis of non-infectious complications

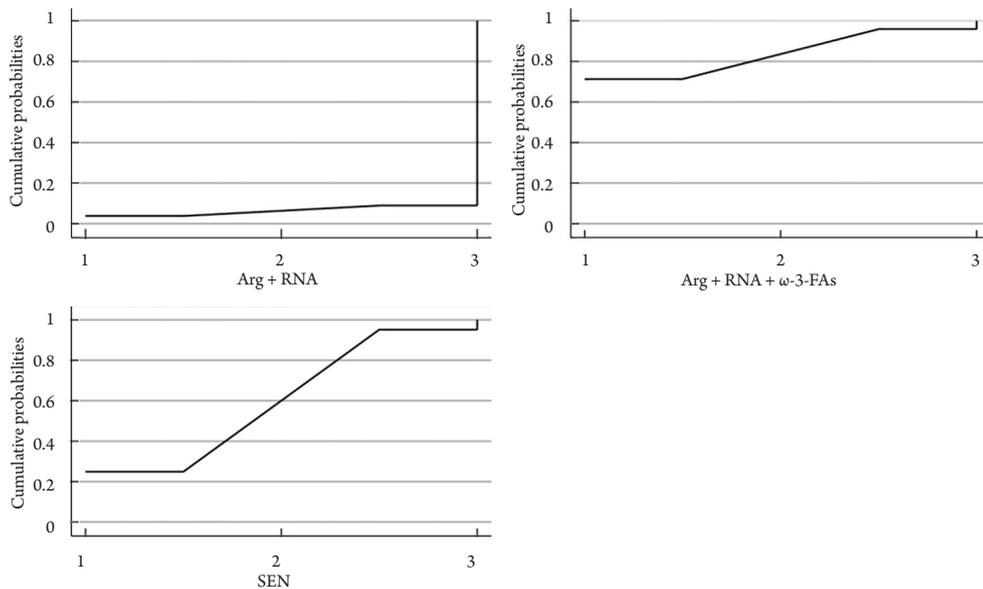


图8 针对非感染性并发症的不同干预方案的累积排序曲线下面积

Figure 8 SUCRA of various intervention regimes in terms of non-infectious complication

Arg+RNA	NA	NA	NA	0.08 (-0.18, 0.34)
0.68 (-0.28, 1.64)	Arg+RNA+ ω -3-FAs	NA	NA	-0.42 (-0.75, -0.07)
0.28 (-0.79, 1.37)	-0.40 (-1.22, 0.42)	Arg+Gln	NA	-0.20 (-0.85, 0.46)
0.76 (-0.49, 2.01)	0.08 (-0.96, 1.12)	0.48 (-0.66, 1.62)	Arg+Gln+ ω -3-FAs	-0.69 (-1.22, -1.07)
0.08 (-0.76, 0.92)	-0.63 (-1.07, -0.13)	-0.20 (-0.88, 0.48)	-0.68 (-1.61, 0.25)	SEN

干预措施
 直接比较结果
 网状比较结果

图9 住院时间的直接与网状比较结果

Figure 9 Direct and network Meta-analysis of length of hospital stay

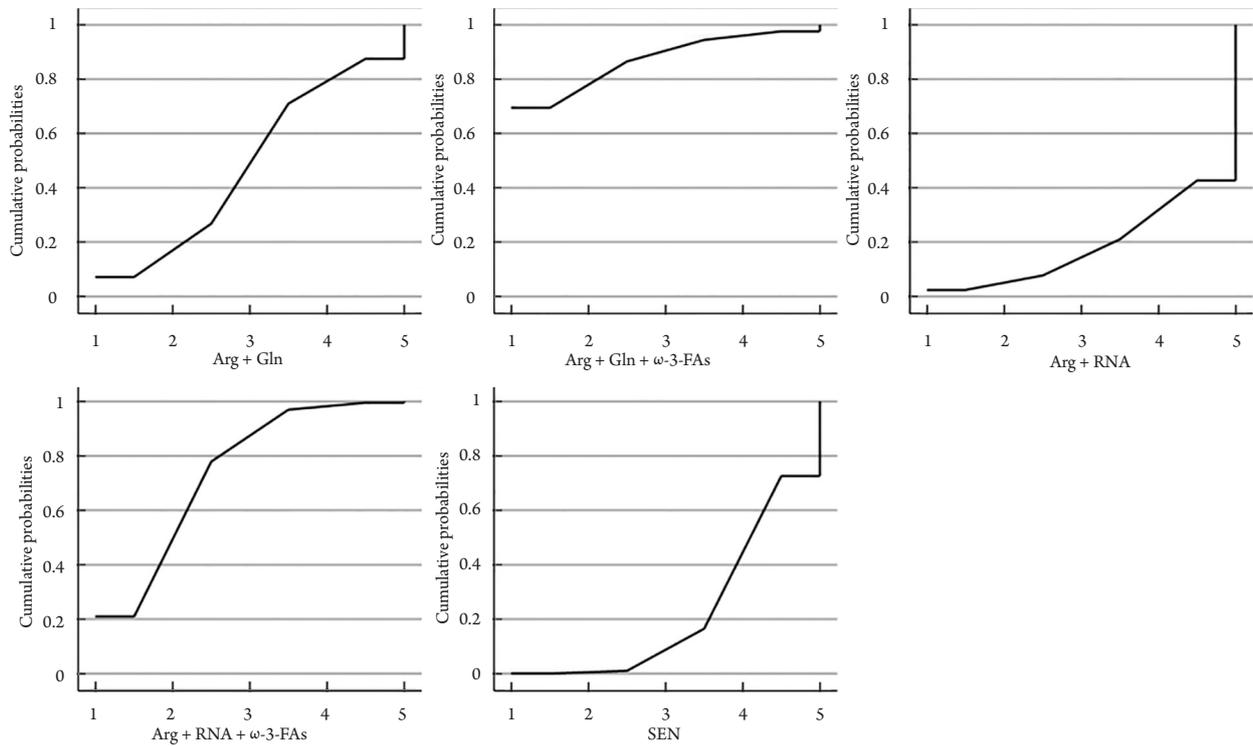


图10 针对住院时间的不同干预方案的累积排序曲线下面积

Figure 10 SUCRA of various intervention regimes in terms of length of hospital stay

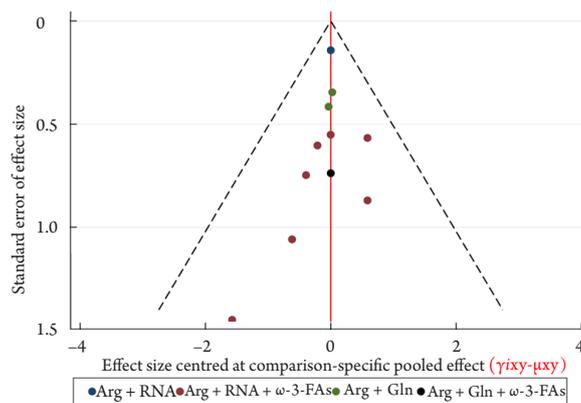


图11 比较-校正漏斗图

Figure 11 Comparison-adjusted funnel plot

2.7 证据质量

本研究评价了3个结局指标，包括ICs，NICs及LOS。直接比较和网状Meta分析的证据的质量见表2。直接比较的证据的质量介于极低到中等之间，与SEN方案比较，Arg+RNA+ω-3-FAs及Arg+Gln+ω-3-FAs方案降低ICs的效果分别受中等、中等及低质量证据的支持；EIN，Arg+RNA+ω-3-FAs及Arg+Gln+ω-

3-FAs方案缩短住院时间的效果得到了低、低及中等质量的证据支持。在网状Meta分析中，中等质量的证据支持Arg+RNA+ω-3-FAs及Arg+Gln+ω-3-FAs方案可降低ICs的发生率，以及Arg+RNA+ω-3-FAs方案在降低ICs发生率方面优于Arg+Gln+ω-3-FAs方案；Arg+RNA+ω-3-FAs方案与SEN方案比较，缩短住院时间的证据受到低质量证据支持。

表 2 直接比较、间接比较与网状 Meta 分析的证据质量

Table 2 Level of evidence generated from direct, indirect and network Meta-analyses

比较	直接比较结果		间接比较结果		网状比较结果	
	RR (95% CI)	证据质量	RR (95% CI)	证据质量	OR (95% CI)	证据质量
感染性并发症						
Arg+RNA vs SEN	1.05 (0.80~1.39)	极低(局限性、潜在发表偏倚、严重的不精确性)	无法估算	无法评价	1.18 (0.37~2.89)	极低
Arg+RNA vs Arg+RNA+ ω -3-FAs			5.06 (1.26~14.93)	极低(严重的不精确性)	5.06 (1.26~14.93)	极低
Arg+RNA vs Arg+Gln			1.62 (0.29~5.19)	低(不精确)	1.62 (0.29~5.19)	低
Arg+RNA vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			15.39 (0.99~77.21)	极低(严重的不精确性)	15.39 (0.99~77.21)	极低(严重的不精确性)
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs SEN	0.37 (0.22~0.63)	中等(局限性)	无法估算	无法评价	0.27 (0.12~0.49)	中等
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs Arg+Gln			0.36 (0.09~0.97)	中等	0.36 (0.09~0.97)	中等
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			3.38 (0.26~16.43)	低(不精确)	3.38 (0.26~16.43)	低(不精确)
Arg+Gln vs SEN	0.89 (0.35, 1.49)	中等(局限性)	无法估算	无法评价	0.95 (0.31~2.26)	中等
Arg+Gln vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			12.14 (0.74~62.18)	极低(严重的不精确性)	12.14 (0.74~62.18)	极低(严重的不精确性)
非感染性并发症						
Arg+RNA vs SEN	3.24 (0.69~15.26)	极低(局限性、潜在发表偏倚、严重的不精确性)	无法估算	无法评价	8.15 (0.64~40.43)	极低(局限性、潜在发表偏倚、严重的不精确性)
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs SEN	0.78 (0.36~1.71)	中等(局限性)	无法估算	无法评价	0.84 (0.25~2.10)	中等
Arg+RNA vs Arg+RNA+ ω -3-FAs			13.2 (0.66~72.35)	极低(严重的不精确性)	13.2 (0.66~72.35)	极低(严重的不精确性)

续表2

比较	直接比较结果		间接比较结果		网状比较结果	
	RR (95% CI)	证据质量	RR (95% CI)	证据质量	OR (95% CI)	证据质量
住院时间						
Arg+RNA vs SEN	0.08 (-0.18~0.34)	极低(局限性、潜在发表偏倚、严重的精确性)	无法估算	无法评价	0.08 (-0.76~0.92)	极低
Arg+RNA vs Arg+RNA+ ω -3-FAs			0.68 (-0.28~1.64)	低	0.68 (-0.28~1.64)	低
Arg+RNA vs Arg+Gln			0.28 (-0.79~1.37)	低	0.28 (-0.79~1.37)	低
Arg+RNA vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			0.76 (-0.49~2.01)	中等	0.76 (-0.49~2.01)	中等
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs SEN	-0.42 (-0.75~-0.07)	低(局限性、不一致)	无法估算	无法评价	-0.63 (-1.07~-0.13)	低
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs Arg+Gln			-0.40 (-1.22~0.42)	低	-0.40 (-1.22~0.42)	低
Arg+RNA+ ω -3-FAs vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			0.08 (-0.96~1.12)	中等	0.08 (-0.96~1.12)	中等
Arg+Gln vs SEN	-0.20 (-0.85~0.46)	低(局限性、不一致)	无法估算	无法评价	-0.20 (-0.88~0.48)	低
Arg+Gln vs Arg+Gln+ ω -3-Fas			0.48 (-0.66~1.62)	中等	0.48 (-0.66~1.62)	中等
Arg+Gln+ ω -3-Fas vs SEN	-0.69 (-1.22~-1.07)	中等(局限性、潜在发表偏倚)	无法估算	无法评价	-0.68 (-1.61~0.25)	中等

3 讨论

尽管在过去几十年中胃癌的发病率已实质性降低, 然而其仍属于最为常见的恶性肿瘤类型之一^[1]。富含免疫物质的适宜营养支持方案的应用, 在促进胃癌患者术后恢复方面有着极其重要的地位^[4]。在考虑成本效益和成本效用的前提下, 明确何种EIN组配方案应作为胃癌患者术后最佳的营养治疗手段并无定论。

本研究共纳入11项合格研究, 包括840名受试者。完成直接比较和网状Meta分析后, 结果发现: 1)直接证据和网状Meta分析所得证据均表明与SEN方案相比, Arg+RNA+ ω -3+FAFs, Arg+Gln+ ω -3-FAFs方案可降低ICs, 缩短LOS, 结

果分别得到中等和低质量证据支持。2)低质量证据表明Arg+Gln+ ω -3-FAFs方案可显著降低ICs, 然而在网状Meta分析中, 这一结果却得到了中等质量证据的支持。3)中等质量的直接证据表明Arg+Gln+ ω -3-FAFs方案能缩短LOS, 但这一结果并未得到网状Meta分析的支持。4)网状Meta分析表明在降低ICs方面, Arg+RNA+ ω -3+FAFs方案优于Arg+RNA方案及Arg+Gln方案, 结果分别得到了低和中等质量的证据支持。5)在降低ICs方面, 所有被评价的干预措施的优劣顺序为Arg+Gln+ ω -3-FAFs, Arg+RNA+ ω -3+FAFs, Arg+Gln, SEN及Arg+RNA方案。6)在降低NICs方面, 所有被评价的干预措施的优劣顺序为Arg+RNA+ ω -3+FAFs, SEN及Arg+RNA方案。7)在缩短LOS方面, 所有被

评价的干预措施的优劣顺序为Arg+Gln+ ω -3-FAs, Arg+RNA+ ω -3-FAs, Arg+Gln, SEN及Arg+RNA方案。

本次研究的优势: 1) 构建了具备综合性和敏感性的检索策略, 从而保证了文献的查全率, 降低了信息偏倚对结果的影响; 2) 不仅仅分析了直接比较的证据, 而且采用网状Meta分析技术, 将直接比较和间接比较证据进行了综合评价, 因此得到了更为精确的效应量估计值; 3) 依据结局指标, 对所评价的干预措施进行了排序, 同时对证据质量进行评级, 有利于知证决策的开展; 4) 仅纳入了设计严格的RCTs, 保证了数据来源的可靠性, 从而保证了合并结果的可信度。

尽管本研究有诸多优势, 但也存在如下的不足之处: 1) 由于纳入的合格研究大部分均为描述患者的营养状态, 因此无法据此进行亚组分析; 2) 纳入的合格研究在营养干预开始时间及肿瘤亚型方面存在差异, 是造成本研究异质性的主要来源; 3) 对于纳入研究数 <10 的结局指标^[4], 本研究未绘制漏斗图, 无法判断结果是否受到发表偏倚或小样本效应的影响; 4) 比较-校正漏斗图提示存在小样本效应, 因此对应结局指标的稳健性或将受到影响^[12]; 5) 纳入的合格研究在结局评价的时间方面存在差异; 6) 纳入的部分研究样本量较小, 或许会得到有偏估计量。

本研究首次比较了不同EIN方案用于胃癌患者术后的效果。已开展的RCTs, 绝大多数均直接比较EIN方案与SEN方案用于胃癌术后患者的干预效果, 而余下的研究则主要比较不同的营养给予途径的效果。因此, 目前尚无法通过直接比较的方法来评价不同EIN方案在胃癌术后患者中的应用效果^[3]。

尽管如此, 研究者们采用Meta分析技术探索了EIN方案与SEN方案的比较, 用于不同患者人群中的效果。在这些研究中, 3个直接比较的Meta分析评价了EIN方案与SEN方案, 用于消化道恶性肿瘤患者的效果, 结果表明EIN方案降低了ICs^[32-33], NICs的发生率^[32], 缩短了患者的住院时间^[32-34]。本研究亦显示: EIN方案有效地降低了ICs的发生率, 缩短了LOS, 结果与前述3个研究^[32-34]一致。此外, 2个以接受手术切除的胃癌患者为目标人群的直接比较的Meta分析^[4,35]中, 有1项研究^[4]表明EIN方案可改善诸如手术切口感染、其他ICs及LOS等临床结局, 与本次研究结果相反。然而, 值得注意的是, 之前的Meta分析将感染性并发症分为手术切口感染和其他感染性并发症, 并进行单

独分析^[4], 而本研究将ICs视为独立的结局指标。因此, 或许因不同的分析单元而产生差异性结果。此外, 对于住院时间这一指标, 之前的Meta分析仅纳入2项合格研究(包括291名受试者), 而本次研究纳入了9项合格研究(包括730名受试者), 值得注意的是, 来自于数量有限的小样本研究的结果更容易受到随机误差的影响。因此, 基于本次研究所得到的EIN方案可缩短LOS这一结论更为可信。此外, 本研究首次对EIN方案的不同组配方案进行了排序, 更有利于临床决策的制定。

综上所述, 通过网状Meta分析技术的应用, 本次研究得到几个具有显著临床指导价值的结论: Arg+Gln+ ω -3-FAs及Arg+RNA+ ω -3-FAs方案分别是降低ICs发生率和缩短LOS的最佳营养支持方案, 而且必须引起注意的是, Arg+RNA方案在降低ICs和NICs发生率及缩短LOS方面较SEN方案更差。然而, 由于本研究的结果主要来源于数量有限的小样本研究, 且文献中营养支持的开始时间、结局指标的评价时间、患者的营养状态均存在差异, 因此其结果的解释应慎重, 同时也需要纳入更多基本特征更为同质的大样本研究。此外, 本研究尚未发现直接比较不同EIN方案的RCTs, 因此亟需开展比较不同组配方案的设计良好的大样本研究。

参考文献

1. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(3): 250-260.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2893-2917.
3. Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, et al. Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer[J]. *Br J Surg*, 2012, 99(5): 621-629.
4. Song GM, Tian X, Liang H, et al. Role of enteral immunonutrition in patients undergoing surgery for gastric cancer: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(31): e1311.
5. Giger U, Buchler M, Farhadi J, et al. Preoperative immunonutrition suppresses perioperative inflammatory response in patients with major abdominal surgery-a randomized controlled pilot study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(10): 2798-2806.
6. Marano L, Porfidia R, Pezzella M, et al. Clinical and immunological impact of early postoperative enteral immunonutrition after total

- gastrectomy in gastric cancer patients: a prospective randomized study[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(12): 3912-3918.
7. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients[J]. *Ann Surg*, 1995, 221(4): 327-338.
 8. Braga M, Vignali A, Gianotti L, et al. Immune and nutritional effects of early enteral nutrition after major abdominal operations[J]. *Eur J Surg*, 1996, 162(2):105-112.
 9. Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, et al. How to use an article reporting a multiple treatment comparison Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2012, 308(12): 1246-1253.
 10. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0[EB/OL]. (2018-05-18). <http://handbook.cochrane.org>.
 11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *Open Med*, 2009, 3(3): e123-e130.
 12. Song GM, Tian X, Zhang L, et al. Immunonutrition support for patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: preoperative, postoperative, or perioperative? A bayesian network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(29): e1225.
 13. Puhan MA, Schunemann HJ, Murad MH, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network Meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 349: g5630.
 14. Singh S, Murad MH, Chandar AK, et al. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for severe alcoholic hepatitis: A systematic review and network Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(4): 958-970.
 15. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials[J]. *Control Clin Trials*, 1986, 7(3): 177-188.
 16. Bowden J, Tierney JF, Copas AJ, et al. Quantifying, displaying and accounting for heterogeneity in the Meta-analysis of RCTs using standard and generalised Q statistics[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2011, 11(1): 61-72.
 17. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a Meta-analysis[J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
 18. Tian X, Zhou JG, Zeng Z, et al. Cetuximab in patients with esophageal cancer: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 127.
 19. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, et al. Graphical tools for network Meta-analysis in STATA[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76654.
 20. Sutton DA, Ades AE, Cooper N, et al. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment[J]. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26(9): 753-767.
 21. Chen LX, Zhou ZR, Li YL, et al. Comparison of bone mineral density in lumbar spine and fracture rate among eight drugs in treatments of osteoporosis in men: a network Meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0128032.
 22. Georgia S, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment Meta-analysis: an overview and tutorial[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-171.
 23. 陈百胜. 肠内免疫营养在胃癌围手术期的应用意义[D]. 福州: 福建医科大学, 2014: 2-29.
CHEN Baisheng. The application significance perioperative enteral immune nutrition for patients with malignant gastric tumor[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2014: 2-29.
 24. Farreras N, Artigas V, Cardona D, et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer[J]. *Clin Nutr*, 2005, 24(1): 55-65.
 25. Liu H, Ling W, Shen ZY, et al. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy[J]. *J Dig Dis*, 2012, 13(8): 401-406.
 26. 刘骅, 凌伟, 曹晖. 免疫强化肠内与肠外营养对老年胃癌患者全胃切除术后营养和免疫功能的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2011, 31(7): 1000-1004.
LIU Hua, LING Wei, CAO Hui. Effects of immune-enhanced enteral nutrition and parenteral nutrition on immune and nutritional function in elderly patients with gastric cancer after total gastrectomy[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University. Medical Science*, 2011, 31(7): 1000-1004.
 27. 刘卓, 于杰. 免疫增强型肠内营养对胃癌根治患者术后免疫功能和炎症反应的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2011, 18(1): 428-430.
LIU Zhuo, YU Jie. Impact on immunity and inflammatory response of immune-enhanced enteral nutrition for patients underwent radical operation for gastric cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2011, 18(1): 428-430.
 28. 卢麒丞, 尹勇, 许军, 等. 围手术期肠内免疫营养对老年胃癌患者免疫功能的影响[J]. *江苏医药*, 2009, 35(4): 402-404.
LU Qicheng, YIN Yong, XU Jun, et al. Effects of perioperative enteral immunonutrition in elder patients underwent radical operation for gastric cancer[J]. *Jinagsu Medical Journal*, 2009, 35(4): 402-404.
 29. Okamoto Y, Kizuishi O. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition[J]. *World J Surg*, 2009, 33(9): 1815-1821.
 30. 谢琦. 全胃切除术后早期肠内免疫营养的临床研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
XIE Qi. Clinical efficacy of early enteral immunonutrition for the patients with total gastrectomy[D]. Hangzhou: Zhengjiang

- University, 2010.
31. 薛建波, 赵瑛, 王永亮. 肠内免疫营养对胃癌患者术后免疫反应及预后的影响[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(3): 58-59.
XUE Jianbo, ZHAO Ying, WANG Yongliang. Effect of postoperative immunonutrition in patients with gastric cancer[J]. National Medical Frontiers of China, 2011, 6(3): 58-59.
 32. Zhang Y, Gu Y, Guo T, et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Surg Oncol, 2012, 21(2): e87-e95.
 33. 曹伟, 张长乐. 消化道恶性肿瘤患者围手术期肠内免疫营养方案的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(8): 992-1000.
CAO Wei, ZHANG Changle. Enteral immunonutrition for malignant gastrointestinal tumor during perioperative period: A Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2013, 13(8): 992-1000.
 34. Zheng Y, Li F, Qi B, et al. Application of perioperative immunonutrition for gastrointestinal surgery: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2007, 16 Suppl 1(2): 253-257.
 35. 吴佳, 张宇龙, 张璐, 等. 胃癌术后肠内免疫营养对胃癌患者近期疗效的Meta分析[J]. 循证医学, 2012, 12(5): 291-298.
WU Jia, ZHANG Yulong, ZHANG Lu, et al. Postoperative enteral immunonutrition for patients undergoing surgery for gastric cancer: a Meta-analysis[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(5): 291-298.

本文引用: 刘邦伦, 田旭, 陈伟庆. 不同肠内免疫营养方案对胃癌术后患者临床结局影响的网状Meta分析[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 1921-1934. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.018

Cite this article as: LIU Banglun, TIAN Xu, CHEN Weiqing. Comparative efficacy of different enteral immunonutrition regimes in patients underwent gastrectomy based on network Meta-analysis[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(9): 1921-1934. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.018