

红霉素提高成年危重患者肠内营养耐受性的系统评价和 Meta 分析

栾嵘 唐惠林 翟所迪 朱曦

【摘要】 目的 系统评价红霉素用于提高成年危重患者肠内营养(EN)耐受性的有效性和安全性。方法 检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、Cochrane 临床试验数据库、中国知网 CNKI 和万方数据库,查找从建库至 2013 年 6 月有关成年危重患者使用红霉素提高 EN 耐受性或提高 EN 置管成功率的随机对照临床试验(RCT)。由 2 位研究人员独立筛选文献、提取资料和评价质量后,采用 RevMan 5.2 软件进行荟萃分析(Meta 分析)。结果 最终纳入 16 个 RCT,其中改善 EN 耐受性的研究 10 个,共 668 例患者;提高胃肠置管成功率的研究 6 个,共 353 例患者。Meta 分析结果显示:红霉素与安慰剂相比能显著提高鼻肠管幽门后置管成功率[相对危险度(RR)=1.82,95%可信区间(95% CI)为 1.40~2.37, P <0.000 01],而与甲氧氯普胺相比则差异无统计学意义(RR =1.04,95% CI 为 0.79~1.36, P =0.799)。对需要进行早期 EN 的患者,红霉素组试验 5 d 时胃内喂养成功率较安慰剂或空白对照组明显升高(RR =1.89,95% CI 为 1.19~3.00, P =0.007)。对 EN 不耐受的患者,红霉素较甲氧氯普胺可显著增加 24 h 胃内喂养成功率(RR =1.30,95% CI 为 1.02~1.66, P =0.03)、72 h 胃内喂养成功率(RR =1.57,95% CI 为 1.15~2.14, P =0.005)、144 h 胃内喂养成功率(RR =2.04,95% CI 为 1.23~3.37, P =0.006);红霉素组喂养失败的中位时间晚于甲氧氯普胺组。5 个研究进行了不良反应的报告,除了红霉素与甲氧氯普胺联合治疗组腹泻发生率明显高于红霉素单药治疗外,其他差异均无统计学意义。结论 红霉素能显著提高危重患者幽门后置管成功率,可以成为床旁无引导条件下置管前的一种辅助手段。目前的证据支持对 EN 不耐受的危重患者静脉给予小剂量(3 mg/kg)红霉素治疗。

【关键词】 红霉素; 肠内营养; 耐受性; 促动力药; Meta 分析

Erythromycin for improving enteral nutrition tolerance in adult critical patients: a systematic review and Meta-analysis Luan Rong*, Tang Huilin, Zhai Suodi, Zhu Xi. * Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Zhai Suodi, Email: zhaisuodi@163.com

【Abstract】 **Objective** To systematically review the efficacy and safety of erythromycin on enteral nutrition (EN) tolerance in adult critical care patients. **Methods** Databases including PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, CNKI and Wangfang data were retrieved up to June, 2013 to collect the randomized controlled trial (RCT) concerning erythromycin in improving EN tolerance or increasing the successful rate of postpyloric EN tube as compared with other treatments. Two reviewers independently screened the literature, extracted the data, and assessed the quality of methodology. Then Meta-analysis was performed using RevMan 5.2 software. **Results** A total of 16 RCTs were included. Ten RCTs involving 668 patients were included for evaluating erythromycin in improving EN tolerance. Six RCTs involving 353 patients were included for evaluating erythromycin to increase the successful rate of postpyloric EN tube. The result of Meta-analysis showed that compared with placebo, erythromycin could significantly improve the successful rate of postpyloric EN tube placement [relative risk (RR)=1.82, 95% confidence interval (95% CI) 1.40-2.37, P <0.000 01], while there was no significant difference between erythromycin and metoclopramide (RR =1.04, 95% CI 0.79-1.36, P =0.799). In patients who needed early EN, compared with placebo or blank control, erythromycin had higher successful gastric feeding rate over 5 days (RR =1.89, 95% CI 1.19-3.00, P =0.007). In patients who failed EN, compared with metoclopramide, erythromycin could significantly increase the successful gastric EN rate for 24 hours (RR =1.30, 95% CI 1.02-1.66, P =0.03), 72 hours (RR =1.57, 95% CI 1.15-2.14, P =0.005) and 144 hours (RR =2.04, 95% CI 1.23-3.37, P =0.006). The median time of EN intolerance was postponed in erythromycin group than that in metoclopramide group. Adverse reactions were reported in 5 studies. There was no statistic difference except for the higher diarrhea rate in the combination treatment group compared with erythromycin group. **Conclusions** Postpyloric EN tube placement rate can be improved by erythromycin, which could be a choice of substitute for bedside intubation without fluoroscopy or endoscopic assistance. Based on the evidence, we recommended that intravenous erythromycin in a small dose of approximately 3 mg/kg weight as an option for EN intolerance in critical patients.

【Key words】 Erythromycin; Enteral nutrition; Feeding tolerance; Prokinetic drug; Meta analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.06.012 基金项目:卫生部国家临床重点专科建设项目(56495-04)

作者单位:100191 北京大学第三医院药剂科(栾嵘、唐惠林、翟所迪),危重医学科(朱曦);100191 北京大学药学院药事管理与临床药学系(栾嵘) 通信作者:翟所迪,Email:zhaisuodi@163.com

指南推荐对具有肠道功能障碍的危重患者应积极采用肠内营养(EN)支持^[1-2]。早期 EN 支持有助于维护危重患者消化道的屏障功能,减少细菌移位及感染等并发症的发生^[3]。但由于危重患者胃肠功能障碍发生率高^[4-5],继发 EN 不耐受会使患者达不到目标喂养量,甚至发生反流和误吸,从而导致重症监护病房(ICU)住院时间延长及病死率增加^[6]。

目前提高 EN 喂养耐受性的方法包括:调整输注策略、更换 EN 配方、使用胃肠道促动力药物、幽门后喂养及转换为肠外营养(PN),其中胃肠道促动力药物是首选能较快改善症状的应对策略^[7]。甲氧氯普胺和红霉素是常用的两种促胃肠动力药物,近年有研究显示红霉素促进胃动力的效果优于甲氧氯普胺^[8-9]。然而临床上关于使用红霉素的适宜对象、用药方案及相关不良反应等尚缺少相对统一的意见。本研究对红霉素用于提高危重患者 EN 耐受性的临床研究进行荟萃分析(Meta 分析),总结其有效性和安全性数据,以期为临床提供合理的给药策略。

1 资料与方法

1.1 资料采集方法:计算机检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库、Cochrane 临床试验数据库、中国知网 CNKI 和万方数据库,检索时限为自建库起至 2013 年 6 月。英文检索式: erythromycin AND (feeding intolerance OR gastric emptying OR gastric motility OR gastrointestinal motility OR enteral nutrition OR nasogastric feeding OR intragastric nutrition);中文检索词包括红霉素、肠内营养、耐受性等。同时手工检索相关专业杂志并追溯纳入文献的参考文献。

1.2 入选标准:对成年危重患者进行的随机对照临床试验(RCT)研究,试验组给予红霉素(静脉注射或口服)联合或不联合其他胃肠道促动力药物;对照组采用安慰剂、空白或其他阳性措施。主要结局指标:喂养成功率,置管(鼻胃管或鼻肠管)成功率。次要结局指标:不良反应发生率等。

1.3 排除标准:非 RCT,研究对象为早产儿或其他年龄段非危重患者,研究结局不包括以上任何一项。

1.4 文献质量评价:采用改良 Jadad 量表,按研究对象随机化产生的方式、是否采用分配隐藏、是否采用盲法、对失访和退出的描述评价文献质量^[10]。4~7 分为高质量文献,1~3 分为低质量文献。

1.5 数据提取:由 2 位研究者独立提取研究所需要的数据,包括试验设计方法、人群、干预措施、研究终点等指标,共同核对、商讨纳入的文献,如意见不一

致时,由第 3 位研究者协助解决。

1.6 统计学处理:采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件进行数据分析,计数资料采用相对危险度(RR)及 95%可信区间(95%CI)表示,计量资料采用加权均数差(WMD)及 95%CI 表示。当 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时表示各研究间具有同质性,选用固定效应模型进行分析;当 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 时表示各研究间有显著的异质性,采用随机效应模型分析。

2 结果

2.1 文献筛选:初检获得相关文献 133 篇。排除重复文献 63 篇,阅读文题和摘要初筛后,排除非成年危重患者(健康志愿者、早产儿、糖尿病胃轻瘫及术后胃肠功能恢复患者等)、动力学、观察性和不相关研究,获得文献 17 篇。阅读全文后复筛,最终纳入定性合成文献 16 篇,定量合成文献 9 篇。

2.2 纳入研究的质量评价和临床特征:表 1 为有关红霉素用于提高胃肠置管成功率 6 个研究^[11-16]、共 353 例患者的临床特征、研究结果及质量评价汇总。仅 2 个研究^[11-12]采用了随机数字表法,其余随机化方法不清楚;所有研究^[11-16]未进行分配隐藏;3 个研究^[11-12,14]采用了盲法;3 个研究^[11,14-15]提及了退出情况;3 个研究^[11-12,14]质量较高,改良 Jadad 评分 > 4 分。

表 2 为有关红霉素用于提高 EN 耐受性 10 个研究^[8-9,17-24]、共 668 例患者的临床特征、研究结果及质量评价汇总。4 个研究^[8,18,21,23]采用了随机数字表法;3 个研究^[9,19,21]采用了分配隐藏;5 个研究^[9,17,19-21]盲法恰当,其他研究未使用盲法;3 个研究^[8,17,20]未描述失访和退出情况;3 个研究^[8,22,24]质量较低,改良 Jadad 评分 ≤ 3 分。所有研究之间喂养失败定义不同[残余胃容积(GRV)差异]。

2.3 红霉素用于提高胃肠置管成功率的效果:5 个研究^[12-16]报道了红霉素于鼻肠管置管前给药,共 257 例患者,其中 1 个研究^[16]仅给出了红霉素与对照组置管成功率比较的数值(58.7%比 23.9%, $P < 0.05$),未给出具体例数;其余 4 个研究间无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.87$),采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,红霉素组能显著提高鼻肠管幽门后置管成功率($RR = 1.82$, 95%CI 为 1.40 ~ 2.37, $P < 0.000 01$;图 1)。其中 1 个研究^[15]报道了红霉素与甲氧氯普胺的比较,结果显示两者差异无统计学意义($RR = 1.04$, 95%CI 为 0.79 ~ 1.36, $P = 0.799$)。

2.4 红霉素用于提高 EN 耐受性的效果

2.4.1 需行早期 EN 的患者:与安慰剂或空白对照

组相比^[19,22],红霉素组 1~3 d GRV 显著降低,且随着时间推移下降显著;红霉素组 5 d 时的喂养成功率显著增加($RR=1.89$, $95\%CI$ 为 $1.19\sim 3.00$, $P=0.007$;图 2)。与甲氧氯普胺相比^[22-23],红霉素组 GRV 较低,5 d 时的喂养成功率较高。

给予红霉素的胃内喂养与幽门后喂养相比^[18],4 d 内实现目标速率喂养的比例相当($P>0.05$),仅在第 1 天时胃内喂养达到目标速率喂养的比例较高($P<0.05$)。

2.4.2 EN 不耐受的患者:与安慰剂相比,红霉素单

次给药^[17]能显著增加 1 h 后的胃排空量,显著增加 12 h 时的喂养成功率,但 24 h 时差异无统计学意义。在创伤患者中,与安慰剂相比,红霉素多次给药^[20]能显著增加 48 h 内实现目标营养量的比例($P=0.001$),但对 48 h 内喂养成功率($RR=1.45$, $95\%CI$ 为 $0.87\sim 2.41$, $P=0.16$)及整个研究过程实现目标营养量的比例无显著影响。

红霉素与甲氧氯普胺均能降低 GRV^[18-9,24],但红霉素作用更显著^[9,24]。与甲氧氯普胺相比,红霉素能显著增加 24、72、144 h 的喂养成功率(24 h: $RR=$

表 1 红霉素用于提高危重患者胃肠置管成功率 Meta 分析纳入研究的基本特征、研究结果及质量评价

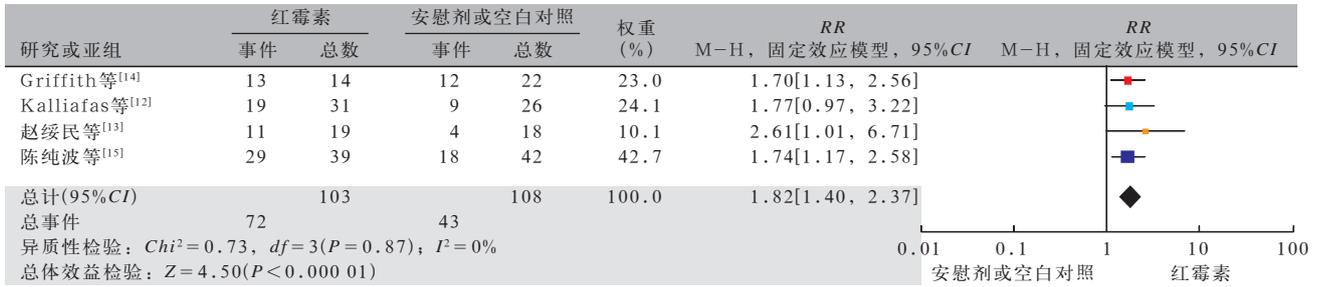
纳入研究	受试人群	例数 (例, T/C)	APACHE II (分, T/C)	干预措施	胃肠道 类型	置管成功 的判断	研究结果	Jadad 评分(分)
Paz 等 ^[11]	年龄 22~85 岁需行 EN 的危重患者(综合 ICU)	21/16 (NS)、 20 (MET)		T:红霉素 200 mg, C:NS 100 mL 或 MET 10 mg;iv; 输注超过 15 min; 输完 30 min 后置管	鼻胃管: 10-Fr 的 “Flexiflo”重 力管	置管后 30 min 行 X 线胸片 确认	置管成功前的尝试 次数:1.57±0.90 比 1.81±1.29(NS)、 1.20±0.40(MET); 十二指肠的迁移率: 0(0/21)比 12.5%(2/16, NS) ^a ,0(0/20,MET)	6
Kalliafas 等 ^[12]	年龄≥18 岁需行 EN 的患者,孕妇、监狱患者及对红霉素过敏者除外(外科 ICU)	31/26	15.7(1~34)/ 14.0(4~23)	T:乳糖酸红霉素 200 mg,C:等量 NS;iv;输注超过 30 min;输完 30 min 后置管	鼻肠管:一个 7 g 重针尖和 针芯的 S-F Corpak 肠内 营养管	置管后 30 min 行 腹部 X 线 片确认	十二指肠 置管成功率: 61%(19/31) 比 35%(9/26) ^a	5
赵绥民 等 ^[13]	年龄 26~85 岁的危重患者,无近期接受胃肠促动力药史者(外科 ICU)	19/18		T:乳糖酸红霉素 250 mg (先用注射用水溶解 再用 NS 100 mL 稀释),C:等量 NS; iv;输注 20 min; 输完 10 min 后置管	鼻肠管:带导 丝的 8-Fr 钨头(重垂) 鼻肠喂养管 (Corpak, Whe-eling,IL)	置管后 3 h 行床旁 X 线造影 腹部摄 片确认	十二指肠 置管成功率: 58%(11/19)比 22%(4/18) ^a	2
Griffith 等 ^[14]	需幽门后喂养的机械通气患者:有反复高胃内抽吸物的胃排空延迟的证据;误吸史或高风险;严重急性肺疾病;或头无法抬高(综合 ICU)	14/22		T:红霉素 500 mg 配置成 100 mL, C:100 mL NS;iv; 输注超过 20 min; 输完后置管	鼻肠管:带导 丝非加重 的 10-Fr 鼻肠喂养管 (Corpak, Whe-eling,IL)	置管后 1 h 内行腹部 造影拍片 确认	幽门后置管率: 93%(13/14)比 55%(12/22) ^a ; 置管完成的 操作时间(min): 15±2 比 25±3 ^a	5
陈纯波 等 ^[15]	有幽门后喂养适应证的患者,无消化系统疾病及近期手术史者(综合和急诊 ICU)	39/39 (MET)、 42(不 给药)	21.2±6.8/ 21.4±7.2、 21.9±7.7	T:乳糖酸红霉素 250 mg,C:MET 10 mg 或不给药;iv; 两种药物均使用 2 次,间隔 12 h	鼻肠管:复尔 凯螺旋型 鼻肠管	24 h 后行 床边 X 线 腹部摄片 确认	幽门后置管率: 74%(29/39)比 72% (28/39,MET)/ 74%(29/39)比 43% (18/42,不给药) ^a	3
林相彬 等 ^[16]	需肠内营养支持的危重患者,无上消化道手术史,无红霉素过敏史	46例 随机 分组		T:红霉素(先用注射用 水溶解再用 5%GS 100 mL 稀释)量, C:100 mL NS;iv; 输注 20 min; 输完 15 min 后置管	鼻肠管	置管 2 h 后 行腹部 X 线片确认	置管成功率: 58.7% 比 23.9% ^a	1

注:T/C 为试验组/对照组;EN 为肠内营养,ICU 为重症监护病房,NS 为生理盐水,MET 为甲氧氯普胺,iv:静脉注射,APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II,GS 为葡萄糖注射液;组间比较,^a $P<0.05$;空白代表无此项

表 2 红霉素改善危重患者 EN 耐受性 Meta 分析纳入研究的基本特征、研究结果及质量评价

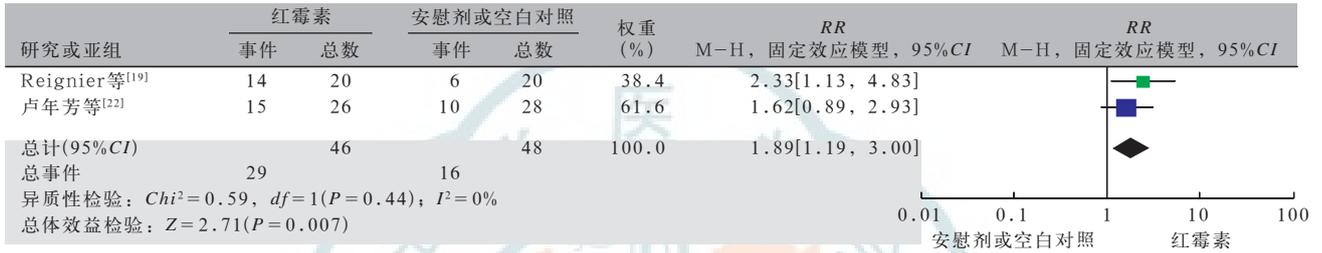
纳入研究	受试人群	例数 (例, T/C)	疾病严重程度 (分, T/C)	干预措施	研究结果	Jadad 评分 (分)
Maclaren 等 ^[8]	18~85 岁的机械通气患者,不能耐受(单次≥150 mL)持续的经鼻胃或经口胃内 EN 喂养的患者 (综合 ICU)	10/10	APACHE III: 72.4 ± 27.4/ 73.7 ± 18.3	18-Fr 鼻胃管喂养; T:红霉素 250 mg, iv, 6 h 1 次, 24 h, C:MET 10 mg, iv, 6 h 1 次	GRV 降低 (mL, 基线→24 h): 122 ± 48→36 ± 48 ^a 比 103 ± 88→21 ± 23 ^a ; 增加喂养速率 (mL/h, 基线→24 h): 17 ± 23→45 ± 21 ^a 比 14 ± 17→44 ± 22 ^a ; 达到目标喂养速度率: 40%比 30%; 腹泻发生率: 30%比 10%; 转氨酶升高率: 10%比 0	3
Nguyen 等 ^[9]	机械通气 EN 不耐受 (EN ≥ 40 mL/h 喂养至少 6 h 后, GRV > 250 mL) 的患者	45/45	APACHE II: 26.2 ± 0.6/ 24.3 ± 0.5	12-Fr 或更大口径的 鼻胃管喂养; T: 红霉素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 另 2 次给予安慰剂, 7 d, C: MET 10 mg, iv, 6 h 1 次	24 h 总 GRV 较治疗前的降低率: (59 ± 4)% 比 (35 ± 6)% ^a ; 喂养成功率: 第 1 天 87% 比 62% ^a , 第 3 天 47%比 27% ^a , 第 7 天 31%比 16% ^a ; 喂养失败的 中位时间 (d): 3 比 2 ^a	6
Chapman 等 ^[17]	机械通气 EN 喂养失败 (EN ≥ 40 mL/h 至少 6 h 后 GRV ≥ 250 mL) 的患者	10/10	APACHE II: 17.4 ± 4.8/ 4.9 ± 4.3	14-Fr 或更大口径的鼻胃管, 以失败前喂养速率喂养 后 3 h 时给药; T: 红霉素 200 mg, iv, 1 剂, C: 安慰剂	喂养 4 h 时的胃排空量 (mL): 139 ± 37 比 -2 ± 46 ^a ; 红霉素给药后喂养成功率: 1 h 为 90%比 50% ^a , 12 h 为 100%比 50% ^a , 24 h 为 70%比 30%	4
Bolvin 等 ^[18]	年龄 ≥ 18 岁, 由治疗团队决定进行 EN 的患者, 预计 EN 喂养时间 > 72 h	39/39	APACHE II: 17/16	T: 鼻胃管内喂养; C: 10-Fr 重力鼻肠管幽门后喂养; T: 红霉素 200 mg, iv, 8 h 1 次, 4 d, C: 仅置管前 0.5 h 给 红霉素 200 mg	4 d 内实现目标速率喂养的 平均比例: 74%比 67%; 不良反应发生率: 呕吐 3%比 3%	4
Reignier 等 ^[19]	有创机械通气及需早期营养支持 > 5 d 的患者	20/20	SAPS II: 47 ± 4/ 46 ± 3	14-Fr 鼻胃管喂养; T: 乳糖酸红霉素 250 mg, iv, 6 h 1 次, 5 d, C: 安慰剂	GRV 差异: 红霉素组第 1 天 4 个时间点的 GRV 显著低于安慰剂组, 第 2, 3, 6 天分别有 1 个时 间点的 GRV 显著低于安慰剂组, 第 4, 5 天 GRV 无差异; 停止 EN 的比例: 35%比 70% ^a	6
Berne 等 ^[20]	入 ICU 72 h 内, 在 EN 喂养前 48 h 内任何时间 GRV > 150 mL 的 EN 不耐受的创伤患者	32/36	ISS: 23.2/25.1	鼻胃管喂养; T: 红霉素 250 mg, iv, 6 h 1 次, 至 患者出院或不需要进行 EN 喂养, C: 安慰剂	48 h 内实现目标营养量的比例: 58%比 44% ^a ; 整个研究过程实现目标营养量的比例: 65%比 59%; 48 h 内喂养成功率: 56%比 39%; 医院感染发生率: 78%比 97%	4
Nguyen 等 ^[21]	机械通气 EN 不耐受 (EN ≥ 40 mL/h 喂养至少 6 h 后, GRV > 250 mL) 的患者	31/30	APACHE II: 26.2 ± 0.7/ 26.9 ± 0.7	12-Fr 或更大口径的鼻胃管 喂养; T: 红霉素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 同时每天给予 4 次安慰剂, 7 d, C: 红霉素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 同时 给予 MET 10 mg, iv, 6 h 1 次	红霉素组 24 h GRV 较联合治疗组高 ^a , 但两组均较开始之前低 ^a ; 喂养成功率: 第 1 天 100%比 100%, 第 3 天 75%比 92% ^a , 第 7 天 35%比 52% ^a ; 喂养失败的中位时 间 (d): 4.5 ± 0.5 比 6.5 ± 0.5 ^a ; 幽门后喂养 率: 21%比 5% ^a ; 腹泻率: 26%比 74% ^a	7
卢年芳 等 ^[22]	ICU 行有创机械通气及需早期 EN 支持 > 5 d 的患者, 同时有创机械通气 24 h 内进行 EN 喂养	26/28 (空白)、 26 (MET)	APACHE II: 13 ± 4/ 12.0 ± 2.0、 13 ± 3	鼻胃管喂养; T: 红霉素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 5 d, C: 空白对照 或 MET 10 mg, iv, 8 h 1 次	喂养成功率: 第 1 天 92%比 79%、85%, 第 3 天 81%比 54%、73% ^a ; 第 5 天 58%比 36%、50% ^a ; 胃液潴留量 (mL): 第 1 天 35 ± 10 比 60 ± 15、 40 ± 11, 第 3 天 41 ± 9 比 70 ± 12、55 ± 10, 第 7 天 44 ± 7 比 91 ± 19、48 ± 10; 肝酶升高率: 8%比 0、0; 轻微腹泻率: 8%比 0、4%	1
卢年芳 等 ^[23]	ICU 内需行早期 (入 ICU 24 h 后开始) EN 支持的患者	40/38 (MET)、 38 (红霉 素+MET)	APACHE II: 12.0 ± 4.3/ 13.0 ± 3.5、 12.0 ± 4.0	鼻胃管喂养; T: 红霉素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 7 d, C: MET 10 mg, iv, 8 h 1 次, 或红 霉素 + MET	喂养成功率: 第 1 天 90%比 89.5%、97.4%, 第 3 天 72.5%比 63.2%、84.2% ^a , 第 7 天 50.0%比 42.1%、 65.8% ^a ; 胃液潴留量 (mL): 第 1 天 42 ± 7 比 46 ± 10、 40 ± 8; 第 3 天 39 ± 7 比 59 ± 8、34 ± 6; 第 7 天 36 ± 11 比 46 ± 11、28 ± 7; 肝酶升高率: 8%比 0、5%; 轻微腹泻率: 5%比 3%、5%	4
卢年芳 等 ^[24]	EN 喂养失败 (EN 速度 ≥ 40 mL/h 过程中每 6 h 抽 1 次胃液, 胃液潴留量 ≥ 250 mL) 的患者	48/47		鼻胃管喂养; T: 红霉 素 200 mg, iv, 12 h 1 次, 6 d, C: MET 10 mg, iv, 6 h 1 次	喂养成功率: 第 1 天 77%比 66%, 第 3 天 50%比 28% ^a , 第 5 天 38%比 15% ^a ; 胃液潴留量 (mL): 第 1 天 105 ± 21 比 132 ± 36, 第 3 天 77 ± 18 比 121 ± 18 ^a , 第 5 天 83 ± 19 比 115 ± 20	2

注: EN 为肠内营养, GRV 为残余胃容积, ICU 为重症监护病房, T/C 为试验组 / 对照组, MET 为甲氧氯普胺, APACHE 为急性生理学及慢性健康状况评分系统, SAPS II 为急性简化生理学评分 II, ISS 为创伤严重度评分, iv 为静脉注射; 组间比较, ^aP < 0.05; 空白代表无此项



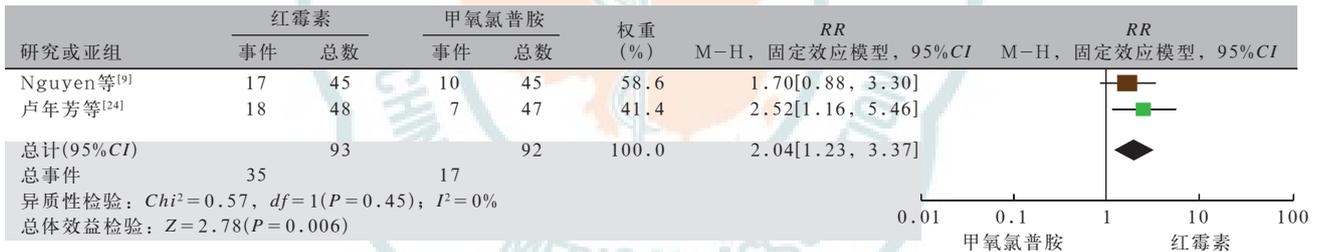
注:RR为相对危险度,95%CI为95%可信区间

图1 置管前给予红霉素对危重患者幽门后置管成功率影响的 Meta 分析



注:RR为相对危险度,95%CI为95%可信区间

图2 红霉素对早期肠内营养患者喂养成功率影响的 Meta 分析



注:OR为优势比,95%CI为95%可信区间

图3 红霉素对肠内营养不耐受患者144h时喂养成功率影响的 Meta 分析

1.30, 95% CI 为 1.02 ~ 1.66, $P=0.03$; 72 h: $RR=1.57$, 95% CI 为 1.15 ~ 2.14, $P=0.005$; 144 h: $RR=2.04$, 95% CI 为 1.23 ~ 3.37, $P=0.006$; 图 3)。此外,红霉素喂养失败的中位时间晚于甲氧氯普胺^[9]。

红霉素与红霉素联合甲氧氯普胺治疗^[21]均能显著降低 GRV, 且联合治疗优于红霉素单药治疗;联合治疗组喂养成功率显著高于红霉素组;联合治疗组幽门后置管率显著低于红霉素组($RR=0.09$, 95% CI 为 0.02 ~ 0.50, $P=0.005$);联合治疗组喂养失败的中位时间晚于红霉素组。

2.4.3 不良反应及其他结局: 5个研究^[8,18,21-23]报道了不良反应,包括呕吐、腹泻、肝酶升高,除1个研究报道联合治疗组腹泻发生率明显高于红霉素组^[21]外,其他差异均无统计学意义,并在停药后不良反应改善。

在创伤患者的研究中报道了医院感染发生率^[20],结果红霉素组与安慰剂组比较差异无统计学意义。

3 讨论

本研究结果显示:红霉素与安慰剂相比能提高盲插幽门后置管的成功率,但其效果与甲氧氯普胺相当,提示对于需要放置幽门后置管的危重患者,在无引导情况下插管前给予红霉素可作为提高插管成功率的一种辅助手段;对需要进行早期 EN 的患者,红霉素能提高胃内喂养成功率,且其效果优于甲氧氯普胺;对 EN 不耐受的患者,红霉素较甲氧氯普胺可以增加喂养成功率,但两药均在短时间内($>3d$ 或 $4d$)出现耐受,导致喂养效果降低。红霉素与甲氧氯普胺联合治疗的效果优于单药治疗,但其腹泻的不良反应较大。目前尚没有足够的证据证明红霉素用于提高喂养耐受性会导致细菌耐药性的增加。

红霉素为大环内酯类抗菌药物,其空间构象及电荷分布与胃动素相似,与胃动素在胃动素受体第3个跨膜区有共同的结合位点^[25],作为胃动素激动剂能促进移动性运动复合波(MMC-III)的恢复,对

胃、近端小肠有强烈的促动力作用;同时可引起胃窦大幅度闭腔性收缩,从而加速胃内容物的排出。研究表明,不同剂量红霉素作用的途径不同,小剂量可通过激动胃动素的神经受体使小肠 MMC 增强,而大剂量则可能通过激动胃动素的肌肉受体起作用^[26]。目前通过证据回顾可知红霉素的常用剂量为单次 200 mg(3 mg/kg)、每日 2 次;但也有研究显示,70 mg 与 200 mg 红霉素促进胃排空的能力相当^[27]。

根据 2012 年欧洲危重病学会急性胃肠损伤的共识^[28],喂养不耐受[尝试 EN 途径 72 h 未达到目标 83.68 kJ·kg⁻¹·d⁻¹(20 kcal·kg⁻¹·d⁻¹)]为急性胃肠损伤 II 级,当 24 h GRV 超过 1 000 mL 时可作为异常胃排空的指征,建议对此类患者限制使用损害肠动力的药物,应用促动力药物和(或)通便药物(1C),其中促动力药物推荐静脉使用甲氧氯普胺和(或)红霉素,不推荐使用西沙比利(1B),同时不推荐常规使用促动力药物(1A)。本研究结果与共识一致,推荐在喂养不耐受的患者中选用目前较易获得的静脉用甲氧氯普胺,在甲氧氯普胺效果不佳或不能耐受时,可静脉使用红霉素,同时常规评估患者的 GRV,以指导药物使用疗程。

由于纳入本研究的文献存在方法学缺陷(尤其是中文研究),样本量较小,且各研究结局指标缺乏一致性,所以尚需大样本多中心的研究来明确红霉素使用的严格适应证以及安全性和耐药性的问题。

参考文献

- [1] Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care[J]. Clin Nutr, 2006, 25(2): 210-223.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国重症加强治疗病房危重患者营养支持指导意见(2006)[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(17): 1167-1177.
- [3] 史载祥. 肠内营养支持在危重病中的应用研究[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2): 116-117.
- [4] Nguyen NQ, Ng MP, Chapman M, et al. The impact of admission diagnosis on gastric emptying in critically ill patients[J]. Crit Care, 2007, 11(1): R16.
- [5] 刘松桥, 邱海波, 杨毅, 等. 经皮内镜下胃造瘘术在危重患者肠内营养中的应用[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(10): 628-629.
- [6] Mentec H, Dupont H, Bocchetti M, et al. Upper digestive intolerance during enteral nutrition in critically ill patients: frequency, risk factors, and complications [J]. Crit Care Med, 2001, 29(10): 1955-1961.
- [7] Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJ. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill [J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(2): 187-194.
- [8] MacLaren R, Kiser TH, Fish DN, et al. Erythromycin vs metoclopramide for facilitating gastric emptying and tolerance to intragastric nutrition in critically ill patients [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2008, 32(4): 412-419.
- [9] Nguyen NQ, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin is more effective than metoclopramide in the treatment of feed intolerance in critical illness[J]. Crit Care Med, 2007, 35(2): 483-489.
- [10] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? [J]. Control Clin Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [11] Paz HL, Weinar M, Sherman MS. Motility agents for the placement of weighted and unweighted feeding tubes in critically ill patients [J]. Intensive Care Med, 1996, 22(4): 301-304.
- [12] Kalliafas S, Chohan PS, Ziegler D, et al. Erythromycin facilitates postpyloric placement of nasoduodenal feeding tubes in intensive care unit patients: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1996, 20(6): 385-388.
- [13] 赵绥民, 黄凌. 静脉滴注红霉素提高鼻肠喂养管盲插成功率[J]. 新医学, 2002, 33(5): 278-279.
- [14] Griffith DP, McNally AT, Battey CH, et al. Intravenous erythromycin facilitates bedside placement of postpyloric feeding tubes in critically ill adults: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. Crit Care Med, 2003, 31(1): 39-44.
- [15] 陈纯波, 曾红科, 吴粤, 等. 红霉素甲氧氯普胺提高螺旋型鼻肠管幽门后置管成功率的研究 [J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(1): 39-41.
- [16] 林相彬, 方燕. 静脉滴注红霉素对鼻肠管置入的影响[J]. 中国基层医药, 2011, 18(15): 2095-2096.
- [17] Chapman MJ, Fraser RJ, Kluger MT, et al. Erythromycin improves gastric emptying in critically ill patients intolerant of nasogastric feeding[J]. Crit Care Med, 2000, 28(7): 2334-2337.
- [18] Boivin MA, Levy H. Gastric feeding with erythromycin is equivalent to transpyloric feeding in the critically ill [J]. Crit Care Med, 2001, 29(10): 1916-1919.
- [19] Reigner J, Bensaid S, Perrin-Gachadoat D, et al. Erythromycin and early enteral nutrition in mechanically ventilated patients[J]. Crit Care Med, 2002, 30(6): 1237-1241.
- [20] Berne JD, Norwood SH, McAuley CE, et al. Erythromycin reduces delayed gastric emptying in critically ill trauma patients: a randomized, controlled trial[J]. J Trauma, 2002, 53(3): 422-425.
- [21] Nguyen NQ, Chapman M, Fraser RJ, et al. Prokinetic therapy for feed intolerance in critical illness: one drug or two?[J]. Crit Care Med, 2007, 35(11): 2561-2567.
- [22] 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 等. 红霉素治疗重症监护病房机械通气病人胃排空障碍 [J]. 中国新药与临床杂志, 2009, 28(3): 213-216.
- [23] 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 等. 红霉素和甲氧氯普胺治疗重症监护病房患者胃排空障碍的研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(1): 36-39.
- [24] 卢年芳, 郑瑞强, 林华, 等. 红霉素联合甲氧氯普胺治疗 ICU 患者肠内喂养失败的效果 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 796-798.
- [25] Xu L, Depoortere I, Vertongen P, et al. Motilin and erythromycin-A share a common binding site in the third transmembrane segment of the motilin receptor [J]. Biochem Pharmacol, 2005, 70(6): 879-887.
- [26] Patole S, Rao S, Doherty D. Erythromycin as a prokinetic agent in preterm neonates: a systematic review [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005, 90(4): F301-306.
- [27] Ritz MA, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. Erythromycin dose of 70 mg accelerates gastric emptying as effectively as 200 mg in the critically ill[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(7): 949-954.
- [28] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394.

(收稿日期: 2013-10-24)

(本文编辑: 李银平)