

DOI: 10.12235/E20220704

文章编号: 1007-1989 (2023) 10-0051-07

论著

上消化道出血患者内镜检查前给予红霉素疗效的 Meta分析

钟超, 艾宜婧, 杨晓娟, 张平, 胡佳, 何凌

(江西中医药大学附属医院 消化科, 江西 南昌 330006)

摘要: 目的 上消化道出血 (UGIB) 患者内镜检查前注射红霉素可以帮助清除胃内血凝块, 改善内镜检查视野, 但其有效性及相关临床益处仍存在争议, 为了进一步评估并客观评价, 该研究对急性UGIB患者内镜检查前输注红霉素的疗效进行Meta分析。**方法** 对PubMed、Embase、The Cochrane Library和中国知网进行检索, 检索时间为建库至2022年1月, 以获得比较UGIB患者内镜前使用红霉素与不使用红霉素或安慰剂的随机对照试验 (RCT)。使用比值比 (OR) 或均数差 (MD) 计算胃内良好视野率、是否需要第二次内镜检查、手术时间、住院时间和输血情况, 并评估异质性和发表偏倚。**结果** 共纳入12篇RCT, 有914例患者 (红霉素组448例, 对照组466例)。Meta分析结果显示, 与对照组相比, 红霉素组胃内良好视野率 ($OR = 4.82, P < 0.05$) 提高, 二次内镜检查率降低 ($OR = 0.42, P < 0.05$), 输血量减少 ($MD = -0.48, P < 0.05$), 住院时间缩短 ($MD = -1.41, P < 0.05$); 内镜检查时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** UGIB患者内镜检查前注射红霉素, 可明显改善内镜检查视野, 减少二次内镜检查需求和输血量, 缩短住院时间, 值得临床应用。

关键词: 红霉素; 内镜检查; 胃镜检查; 上消化道出血; Meta分析

中图分类号: R573.2

Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a Meta-analysis

Zhong Chao, Ai Yijing, Yang Xiaojuan, Zhang Ping, Hu Jia, He Ling

(Department of Digestive Diseases, the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine,
Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective Erythromycin infusion before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding (UGIB) could help remove residual blood and clots, provide a clearer view, but controversy still surrounded its validity and benefit, in order to objective evaluation, we performed a Meta-analysis comparing the efficacy of erythromycin infusion before endoscopy in acute UGIB. **Methods** We searched PubMed, Embase, The Cochrane Library, and CNKI databases from inception to Jan. 2022 to obtain randomized controlled trials (RCT) of erythromycin before endoscopy in UGIB patients to no erythromycin or placebo. Pooled estimates of satisfactory stomach visualization, need for second endoscopy, endoscopic duration, length of hospital stay and units of blood transfused using odds ratio (OR) or mean difference (MD) were calculated. Heterogeneity and publication bias were assessed. **Results** 12 RCT met the inclusion criteria, with a total number of 914 participants (448 in the erythromycin group and 466 in the control group). Erythromycin infusion before endoscopy in UGIB demonstrated a statistically significant

收稿日期: 2022-11-24

[通信作者] 何凌, E-mail: heling118@126.com

improvement in visualization of the gastric mucosa ($\hat{OR} = 4.82, P < 0.05$) compared with no erythromycin. In addition, erythromycin infusion before endoscopy resulted in a statistically significant decrease in the need for a second endoscopy ($\hat{OR} = 0.42, P < 0.05$), units of blood transfused ($MD = -0.48, P < 0.05$), and the duration of hospital stay ($MD = -1.41, P < 0.05$). In addition, there was a trend to shorten the endoscopic duration, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Erythromycin infusion before endoscopy in patients with UGIB can significantly improve visualization, reduce the amount of secondary endoscopy and blood transfusion, shorten the length of hospital stay.

Keywords: erythromycin; endoscopy; gastroscopy; upper gastrointestinal bleeding; Meta-analysis

急性上消化道出血 (upper gastrointestinal bleeding, UGIB) 是一种常见的、可危及患者生命的急危重症, 其死亡率高达 10% ~ 14%^[1]。采用急诊内镜诊断和治疗 UGIB 患者, 是减少并发症和降低死亡率的重要手段, 对于明确出血来源, 并及时控制出血, 有着重要作用。胃内积血或血凝块会导致内镜视野受损和黏膜可见度差, 其已被确定为 UGIB 相关不良结果的潜在危险因素^[2-3]。有 41% 的患者在随访中发现了新的病变^[2]。其中, 许多病变具有临床意义。此外, 过多的血液覆盖检查区域, 是内镜检查不完整的最常见原因^[4]。过多的血液和血凝块是导致内镜检查漏诊的最重要的因素。因此, 术前必须充分准备, 以获得良好的内镜视野, 从而更好地识别出血来源。红霉素是一种常见的大环内酯类抗生素, 也是一种胃动素受体激动剂, 具有促胃肠动力的作用^[5], 有效地帮助胃排空, 从而获得良好的内镜检查视野。一些随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) ^[6-8] 调查了急性 UGIB 患者内镜检查前注射红霉素的有效性, 但结果是相互矛盾的, 红霉素是否可以提高急诊内镜检查质量, 尚不清楚。因此, 本研究针对相关 RCT 进行 Meta 分析, 以探讨上消化道内镜检查前给予红霉素治疗急性 UGIB 的疗效。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在 PubMed、Embase、The Cochrane library 和中国知网中检索, 检索时间为建库至 2022 年 1 月, 中英文关键词为: 红霉素、出血、上消化道出血、胃镜检查、内镜检查、erythromycin、endoscopy、gastroscopy、upper gastrointestinal bleeding 和 hemorrhage 等, 并手动检索相关文章的参考文献, 以避免文献遗漏。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 1) 人群: 接受急诊胃镜检查的急性 UGIB 患者; 2) 比较方法: 比较了在内镜检查前给予红霉素治疗及未给予红霉素治疗对成人 UGIB 的影响, 如果使用经鼻胃管洗胃, 则仅包括对两组 (红霉素组和对照组) 进行经鼻胃管洗胃的 RCT; 3) 结局指标包括: 胃内良好视野率、二次内镜检查率、检查时间、住院时间和输血量; 4) 研究设计: 仅考虑 RCT。

1.2.2 排除标准 1) 非 RCT、综述、个案报道和会议记录; 2) 无法获取主要结局指标的文献。

1.3 文献筛选和数据提取

两位研究者根据纳入和排除标准, 独立筛选文献的标题和摘要。所有符合纳入标准或存在任何不确定性的标题, 都获得了文献全文。然后, 由两位研究者独立阅读全文, 并决定这些文献是否符合纳入标准。不符合纳入标准时, 记录排除原因。此过程存在分歧或争议时, 则由第 3 位研究者介入, 通过讨论得到最终结果。从每一项符合纳入条件的研究中, 使用标准化表格, 独立提取数据。

1.4 偏倚风险评估及质量评价

两名研究者通过 Cochrane 风险偏倚工具对 RCT 进行偏倚风险评估, 并采用 Jadad 量表对 RCT 进行质量评价 (采用 0 ~ 5 分记分法, ≥ 3 分则认为质量较高)。如有分歧, 则通过讨论或由第 3 位研究者介入解决, 并得到最终结果。

1.5 统计学方法

采用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。对纳入研究结果之间的异质性进行 χ^2 检验, 分析各研究结果之间是否存在异质性。若 $P > 0.05, I^2 < 50%$, 表明异质性不明显, 则选用固定效应模型进行分析; 若存在异质性 ($P < 0.05, I^2 > 50%$), 则先进行敏感性分析, 明确异质性的原因及来源, 若仍存在异质性, 则选用随机效应模型进行分析。连续型变量采用

均数差 (mean difference, MD) 及 95% CI 统计, 二分类变量则采用比值比 (odds ratio, OR) 及 95% CI 统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

根据检索策略, 共检索出相关文章 172 篇, 剔除重复文献 57 篇, 根据排除标准, 剔除非 RCT、回顾性研究、无关实验或未提供所需结局指标的文献、无法获得完整数据文献、综述和会议记录等共 103 篇。最终纳入 12 篇^[6-17] 相关文章。文献检索流程及结果见图 1。

所纳入文献均为 RCT, 来自 9 个国家, 大多数为高质量研究。共涉及参与者 914 例 (红霉素组为 448 例, 对照组 466 例)。纳入研究基本特征见表 1。

2.2 文献偏倚风险评价结果

10 项研究^[6-15] 中, 有 4 项仅为低偏倚风险, 有 4 项研究^[7, 9-11] 不存在高偏倚风险, 7 项研究^[6, 8, 12-16] 在实施偏倚和测量偏倚方面, 存在较高的偏倚风险。偏倚风险见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 胃内良好视野率 共 12 篇文献^[6-17] 包含此结局指标, 但各研究之间异质性明显 ($P = 0.003$,

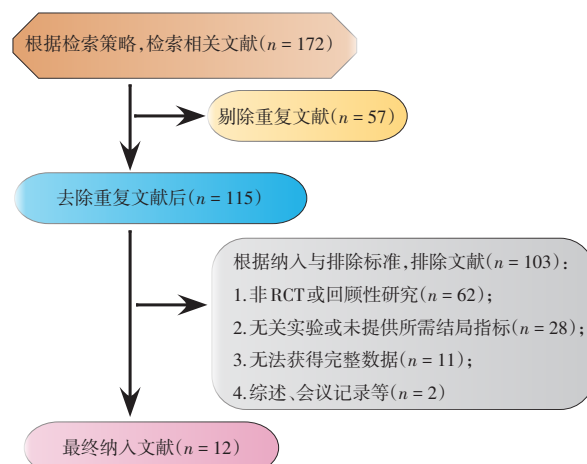


图 1 文献检索流程图

Fig. 1 Flow chart of study screening and selection

$I^2 = 61%$), 通过敏感性分析, 剔除 2 篇^[6, 8] 文献后, 各研究之间无明显异质性 ($P = 0.490$, $I^2 = 0%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示: 红霉素组 (274/344, 79.7%) 胃腔内无明显血凝块遮挡, 胃内良好视野率明显高于对照组 (181/361, 50.1%), 差异有统计学意义 ($OR = 4.82$, 95% CI : 3.34 ~ 6.95, $P < 0.05$)。见图 3。

2.3.2 二次内镜检查率 共有 8 篇文章^[6-9, 11-12, 14, 17] 涉及此项指标, 各研究间无异质性

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Characteristics of the included studies

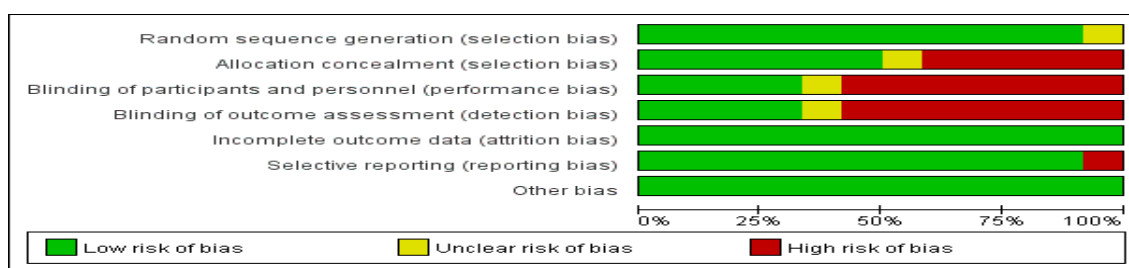
作者	国家	年份	患者/例		红霉素剂量	红霉素给药后胃镜开始时间/min	Jadad 评分/分
			红霉素组	对照组			
ARDAKANI ^[6]	伊朗	2013 年	20	20	3 mg/kg	30 ~ 60	5
FROSSARD ^[7]	瑞士	2002 年	51	54	250 mg	20	5
PATERON ^[8]	法国	2011 年	84	85	250 mg	30	3
ALTRAI ^[9]	沙特阿拉伯	2011 年	47	43	125 mg	30	5
CARBONELL ^[10]	法国	2006 年	49	50	250 mg	30	5
SHAH ^[11]	巴基斯坦	2020 年	30	30	500 mg	180	5
COFFIN ^[12]	法国	2002 年	19	22	3 mg/kg	30 ~ 90	3
NA ^[13]	韩国	2017 年	14	15	250 mg	20 ~ 60	3
RUDZKI ^[14]	波兰	2006 年	13	11	4 mg/kg	30 ~ 90	3
余国行 ^[15]	中国	2018 年	63	63	250 mg	40	2
薛挺 ^[16]	中国	2018 年	43	58	250 mg	20 ~ 60	3
HABASHI ^[17]	美国	2007 年	15	15	NA	NA	4

注: NA 为未报道。

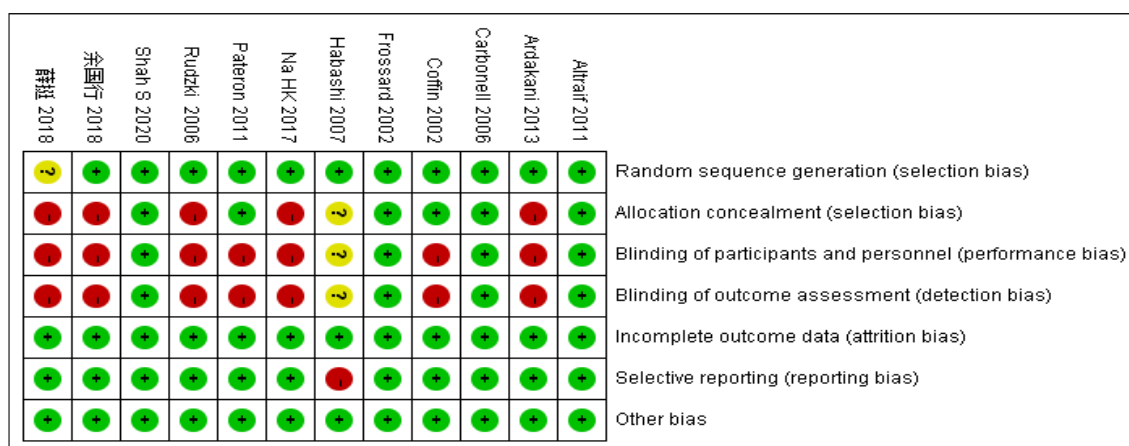
($P = 0.480$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示: 对照组 (73/280, 26.1%) 二次内镜检查率明显高于红霉素组 (37/279, 13.3%), 差异有统计学意义 ($OR = 0.42$, 95%CI: 0.27 ~ 0.66, $P < 0.05$)。见图4。

2.3.3 输血量 共有6篇文章^[6-7, 9-12]涉及输血量指

标, 但异质性明显 ($P < 0.01$, $I^2 = 89\%$), 进行敏感性分析, 剔除单一文献^[9]后, 各研究间无异质性 ($P = 0.990$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应模型分析, 结果显示: 红霉素组输血量较对照组少, 差异有统计学意义 ($MD = -0.48$, 95%CI: $-0.86 \sim -0.10$, $P < 0.05$)。见图5。



A



B

A: 偏倚风险图; B: 偏倚风险总结图。

图2 纳入文献的风险偏倚图

Fig.2 Bias risk chart of the included studies

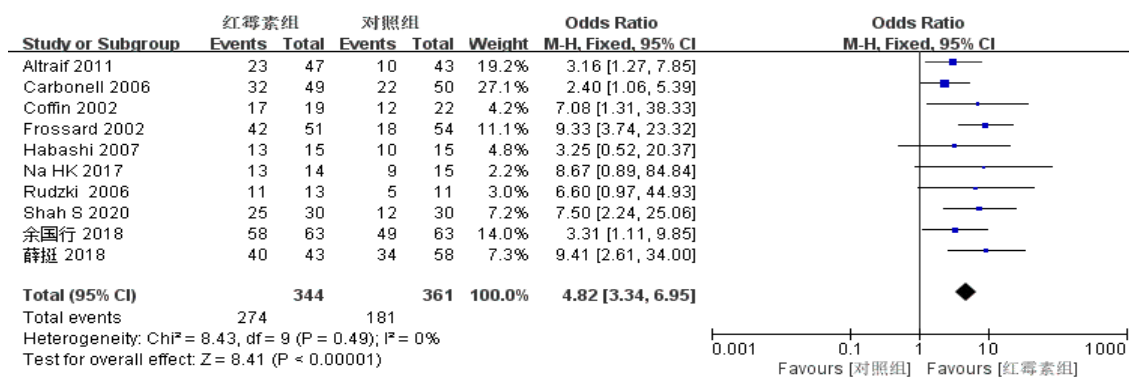


图3 两组患者胃内良好视野率比较的森林图

Fig.3 Forest plot of comparison of rate of satisfactory stomach visualization between the two groups

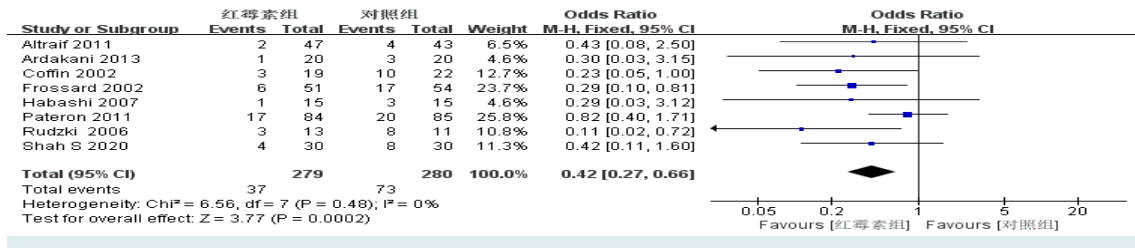


图 4 两组患者二次内镜检查率比较的森林图

Fig.4 Forest plot of comparison of secondary endoscopy rate between the two groups

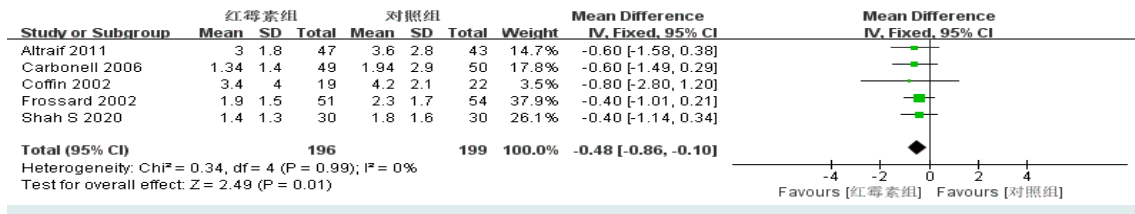


图 5 两组患者输血量比较的森林图

Fig.5 Forest plot of comparison of blood transfused volume between the two groups

2.3.4 检查时间 共有 7 篇文献^[6-7, 9-11, 13, 16]涉及此项指标, 各研究间存在异质性, 经过敏感性分析, 异质性无减少 ($P < 0.01$, $I^2 = 96%$)。选择随机效应模型合并效应量, 结果显示: 与对照组相比, 红霉素组内镜检查时间有缩短的趋势, 但差异无统计学意义 ($MD = -2.87$, $95\%CI: -8.53 \sim 2.78$, $P > 0.05$)。见图 6。

2.3.5 住院时间 共有 5 篇文献^[6-7, 9-11]涉及此项指

标, 各研究间异质性较低 ($P = 0.180$, $I^2 = 36%$)。采用固定效应模型分析, 结果显示: 与对照组相比, 红霉素组住院时间明显缩短, 差异有统计学意义 ($MD = -1.41$, $95\%CI: -2.01 \sim -0.80$, $P < 0.05$)。见图 7。

2.4 纳入文献发表偏倚

各研究呈倒漏斗形围绕中心线左右排列, 漏斗图未观察到明显的发表偏倚。见图 8。

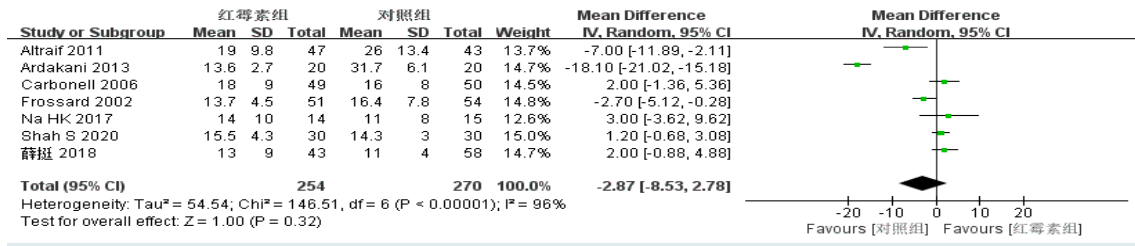


图 6 两组患者检查时间比较的森林图

Fig.6 Forest plot of comparison of inspection time between the two groups

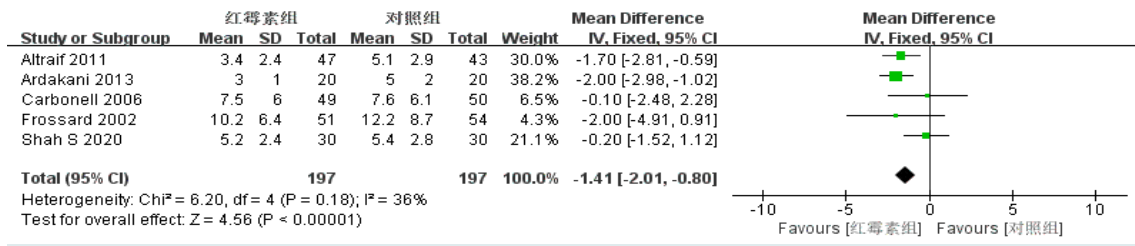


图 7 两组患者住院时间比较的森林图

Fig.7 Forest plot of comparison of hospital stay between the two groups

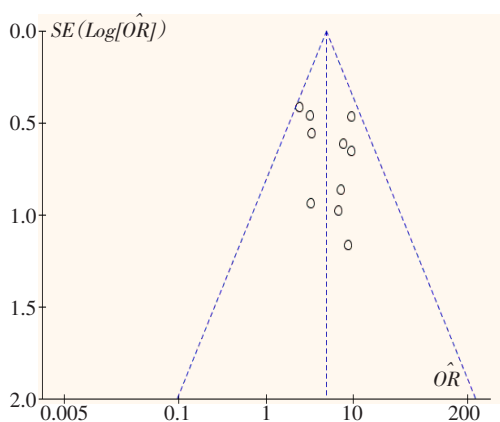


图8 发表偏倚漏斗图

Fig.8 Funnel plot of publication bias

3 讨论

3.1 UGIB的急诊内镜治疗现状

UGIB是临床常见的急重症之一，每年约有25万~30万患者住院^[18]。一项涉及61 067例患者的系统综述^[19]指出，UGIB的死亡率保持在8.2%。采用急诊内镜诊断和治疗UGIB，是减少并发症和降低死亡率的重要手段。要成功地控制出血，明确出血的来源至关重要。内镜检查时，冲洗和抽吸虽然有助于清除胃内残留的血液和血凝块，但是作用有限，大量血液及血凝块覆盖胃黏膜时，会明显遮挡内镜视野，不能正确地识别出血病灶。

3.2 内镜检查前给予红霉素治疗的有效性

人们提出了多种方法来解决内镜检查时视野不清晰的问题，检查前静脉注射红霉素就是其中的一种。红霉素是一种大环内酯类抗生素，可作为胃动素受体激动剂促进胃窦和十二指肠的运动，有效地促进胃排空^[5]。有研究^[6-7, 9-10]证明，UGIB患者行内镜检查前接受红霉素治疗，可以增加胃排空率，减少胃内血凝块，改善胃镜检查视野。然而，HABASHI等^[17]证明，接受红霉素治疗的患者与未接受红霉素治疗的患者，胃镜检查视野之间没有差异。ARDAKANI等^[6]的研究显示，红霉素组可缩短内镜检查时间和住院时间，减少二次内镜需要和输血量。更具争议的是，在输血量方面，有文献^[7-9, 11, 13]认为，是否接受红霉素治疗，结局无明显差异。鉴于RCT结果的多样性，为客观评价UGIB患者内镜检查前给予红霉素治疗的有效性，笔者检索了目前已发表的来自9个国家的RCT，并进行Meta分析，结果显示，UGIB患者内镜检查前给予

红霉素，治疗效果明显，可明显减少胃内残留血凝块，改善内镜检查视野，这表明：红霉素对即将接受急诊内镜检查的UGIB患者是有用的。另外，其还可以降低二次内镜检查率，减少输血量，缩短住院时间，理论上这是合理的，也符合预期，考虑原因：与首次内镜检查，及时有效地明确出血病灶和控制出血有关。在内镜检查时间方面，接受红霉素治疗组有缩短的趋势，但差异不明显。

3.3 本研究的局限性

3.3.1 胃内良好视野的评判 该指标是基于内镜医师的判断，存在一定的主观差异，在不同的研究中，略有不同。

3.3.2 红霉素治疗的标准化 纳入的研究中，红霉素的剂量和输注红霉素与内镜治疗的时间间隔没有标准化，这可能是异质性的来源之一。

3.3.3 内镜检查时间 由于内镜医师的操作习惯和技术娴熟度的不同，导致各研究之间存在异质性，采用敏感性分析未能发现异质性来源，最终采用随机效应模型进行分析。

3.3.4 红霉素的剂量 红霉素剂量在各研究中有不同，从125~250 mg不等。考虑到小剂量红霉素(70 mg)已被证实能加速胃排空^[20]，笔者认为，红霉素剂量对整体结果的影响较小。

综上所述，急性UGIB患者在内镜检查前予以红霉素治疗，可以增加胃排空率，改善内镜检查视野，同时降低二次内镜检查率，减少输血量，缩短住院时间，值得临床应用。

参 考 文 献：

- [1] BARKUN A N, BARDOU M, KUIPERS E J, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(2): 101-113.
- [2] STOLLMAN N H, PUTCHA R V, NEUSTATER B R, et al. The uncleared fundal pool in acute upper gastrointestinal bleeding: implications and outcomes[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 46(4): 324-327.
- [3] CHENG C L, LEE C S, CHEN P C, et al. Overlooked lesions at emergency endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Endoscopy*, 2002, 34(7): 527-530.
- [4] WU C H, CHEN F H, LEE C S, et al. Factors affecting detection of bleeding lesions in the stomach by initial emergency endoscopy[J].

- Changgen Yi Xue Za Zhi, 1997, 20(2): 79-85.
- [5] URBAIN J L, VANTRAPPEN G, JANSSENS J, et al. Intravenous erythromycin dramatically accelerates gastric emptying in gastroparesis diabeticorum and normals and abolishes the emptying discrimination between solids and liquids[J]. *J Nucl Med*, 1990, 31(9): 1490-1493.
- [6] ARDAKANI M J E, ZARE E, BASIRI M, et al. Erythromycin decreases the time and improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2013, 6(4): 195-201.
- [7] FROSSARD J L, SPAHR L, QUENEAU P E, et al. Erythromycin intravenous bolus infusion in acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(1): 17-23.
- [8] PATERON D, VICAUT E, DEBUC E, et al. Erythromycin infusion or gastric lavage for upper gastrointestinal bleeding: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Ann Emerg Med*, 2011, 57(6): 582-589.
- [9] ALTRAIF I, HANDOO F A, ALJUMAH A, et al. Effect of erythromycin before endoscopy in patients presenting with variceal bleeding: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(2): 245-250.
- [10] CARBONELL N, PAUWELS A, SERFATY L, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(6): 1211-1215.
- [11] SHAH S A A, NADEEM M, JAMEEL M, et al. Oral erythromycin improves the quality of endoscopy in upper gastrointestinal bleeding patients[J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10204.
- [12] COFFIN B, POCARD M, PANIS Y, et al. Erythromycin improves the quality of EGD in patients with acute upper GI bleeding: a randomized controlled study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2002, 56(2): 174-179.
- [13] NA H K, JUNG H Y, SEO D W, et al. Erythromycin infusion prior to endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: a pilot randomized controlled trial[J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(6): 1002-1009.
- [14] RUDZKI S, CZEKALOWSKI S, MICHALAK K, et al. Erythromycin improves quality of endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding[J]. *Wiad Lek*, 2006, 59(7-8): 490-491.
- [15] 余国行. 消化内镜联合输注红霉素治疗急性非静脉曲张性上消化道出血疗效观察[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(A01): 80-81.
- [15] YU G H. Therapeutic effect of digestive endoscopy combined with erythromycin infusion on acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2018, 23(A01): 80-81. Chinese
- [16] 薛挺, 胡锋. 红霉素输注在急性非静脉曲张性上消化道出血内镜治疗中的临床应用[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(5): 551-555.
- [16] XUE T, HU F. The clinical application of erythromycin infusion before endoscopy therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 27(5): 551-555. Chinese
- [17] HABASHI S L, LAMBIASE R L, KOTTOOR R. Prokinetics infusion prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal bleeding: a randomized, controlled, double-blind & placebo-controlled trial[J]. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102(S2): 526.
- [18] LONGSTRETH G F. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study[J]. *Am J Gastroenterol*, 1995, 90(2): 206-210.
- [19] STRAUBE S, TRAMÈR M R, ANDREW MOORE R, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use[J]. *BMC Gastroenterol*, 2009, 9: 41.
- [20] RITZ M A, CHAPMAN M J, FRASER R J, 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.

(彭薇 编辑)

本文引用格式:

钟超, 艾宜婧, 杨晓娟, 等. 上消化道出血患者内镜检查前给予红霉素疗效的 Meta 分析[J]. *中国内镜杂志*, 2023, 29(10): 51-57.

ZHONG C, AI Y J, YANG X J, et al. Administration of erythromycin before endoscopy in upper gastrointestinal bleeding: a Meta-analysis[J]. *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29(10): 51-57. Chinese