

红霉素促胃肠动力作用机制及在儿科临床中的应用

杨 烨 综述, 王宝西 审核

(第四军医大学唐都医院儿科, 陕西 西安 710038)

[中图分类号] R96 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2008)01-0102-03

红霉素(erythromycin, EM)是一种自红色链丝菌中提取的大环内酯类抗生素,1952年始应用于临床,因其抗菌谱窄,副作用大,应用受到限制。近年,大量的基础和临床研究发现,红霉素系胃动素受体激动剂,具有胃动素样作用,能促进胃肠运动^[1],该作用为某些疾病的治疗提供了新思路。

1 红霉素的促胃肠动力机制

1.1 胃动素的促胃肠动力作用

胃动素是近端小肠黏膜内分泌细胞产生的由22个氨基酸组成的多肽,其作用由胃动素受体介导。空腹状态时,胃动素周期性释放,其血浆浓度与移行性肌电综合波(MMC)周期密切相关。胃肠低振幅不规则收缩期(MMCⅡ期),血浆胃动素浓度开始升高;爆发性收缩期(Ⅲ期),胃动素浓度达到高峰。内源性胃动素周期性的释放,是MMC产生的机制。外源性胃动素能诱发空腹状态的胃十二指肠产生Ⅲ期样收缩。调节胃动素周期性释放的机制尚不清楚。

1.2 红霉素的促胃肠动力作用

1.2.1 红霉素是胃动素受体激动剂 红霉素分子糖苷链上的二甲胺基团和14元内酯环的空间结构与胃动素相似,可作为胃动素受体激动剂,产生模拟胃动素作用,诱发空腹状态下的MMCⅢ期样收缩提前发生,引起胃十二指肠平滑肌收缩。有研究表明^[2],胃动素和红霉素均通过作用于胃动素受体第三跨膜束上的结合位点而激活胃动素受体。

1.2.2 红霉素借助某些突触前神经亚型发挥效应 红霉素与胆碱能受体、多巴胺受体、神经肽受体及一些非肾上腺素能非胆碱能运动神经元等有关。红霉素对糖尿病胃轻瘫大鼠胃排空影响的研究表明^[3]:小剂量红霉素可以改善糖尿病胃轻瘫大鼠的胃排

空,其疗效有明显的个体差异;红霉素有效组多巴胺受体D3(DRD3)和神经肽受体Y5(NPY5)表达水平显著高于红霉素无效组。提示这两种受体可能与红霉素促动力作用的易感性相关。

红霉素有全胃肠道促动力效应,可促进胃窦收缩,胃排空,胆囊收缩,还可诱导逆行巨大收缩及十二指肠丛集收缩效应等,以上效应可被阿托品所阻断。因此,可以认为红霉素的促动力作用不单靠激动胃动素发挥效应,还可能涉及胆碱能神经机制的参与。

Sengupta等^[4]报道了克拉霉素对正常人和胆结石病人,在空腹及餐后胆囊的收缩力均有所增加。Chapman等^[5]发现,反流性食管炎常发生在下食管括约肌张力减低或缺失时,尾区胃的收缩频率减少,幽门运动增加,形成十二指肠的不正常活动,胃肠对食物的反应性增强,诱发幽门收缩。患者对通常使用的促动力剂,如红霉素、胃复安等很快产生耐受,其应用方法,还有待结合临床进一步研究。

1.2.3 体外、空腹和餐后状态红霉素的作用机制 对离体胃肠平滑肌,红霉素直接激动平滑肌胃动素受体而使平滑肌收缩。空腹状态时,红霉素对胃肠平滑肌的收缩作用一部分通过直接激动平滑肌胃动素受体,导致内源性胃动素释放,一部分通过胆碱能和5-羟色胺(5-HT3)受体产生作用。餐后状态时,红霉素主要通过胆碱能、5-HT3受体和P物质产生作用,胃动素几乎不参与^[6]。

1.2.4 红霉素引起的收缩强度与剂量有关 研究者对10名受试者,随机授予红霉素0.75 mg/kg,1.5 mg/kg,3.0 mg/kg,胃复安10 mg和安慰剂对照,然后口服混合扑热息痛1.5 g的安素(含蛋白质、碳水化合物、脂肪)。60 min后,以4次定时抽血测定扑热息痛吸收,评估胃排空情况。结果发现,红霉素3.0 mg/kg组和胃复安10 mg组加速胃排空

[收稿日期]2007-04-30;[修回日期]2007-06-21
[作者简介]杨烨,女,硕士,住院医师。主攻方向:小儿消化道疾病。

有统计学意义,红霉素 3.0 mg/kg 组有恶心和胃绞痛现象出现^[7]。

2 红霉素在儿科的应用

2.1 胃食管反流病

胃食管反流是新生儿及婴儿呕吐的常见原因,呕吐物常从鼻腔和口腔同时喷出,导致窒息、呼吸暂停,甚至猝死。刘友博等^[8]选小于1周岁有反复多次连续性呕吐表现并除外其他疾病的新生儿、婴儿,采用微量红霉素每日3~5 mg/kg、低浓度1 mg/mL,1次/d,疗程3~5 d的静脉点滴治疗,结果总有效率90%以上。说明微量红霉素可促进胃肠道动力,治疗胃食管反流。

Chicella等^[9]结合MEDLINE中(1970-2004年)胃食管反流病的相关文献分析,亦支持红霉素作为促动力药物使用。大量相关文献认为,制酸剂能控制多数儿童的胃食管反流病,若允许使用一种促动力药物,可以考虑联合应用微量红霉素和制酸剂。

2.2 新生儿喂养不耐受

新生儿尤其早产儿,由于胃肠道发育不成熟或功能紊乱而常出现喂养困难,可能因此需要几天至几周时间才能喂养,某些促胃动力的药可用来改善喂养。

Aly等^[10]研究了红霉素对60名喂养不耐受早产儿的作用。其中30例给予口服红霉素每8 h 1 mg/kg,另外30例给安慰剂(生理盐水)。记录用药至建立全胃肠道营养的时间,同时观察红霉素可能的不良反应。结果发现>32周的早产儿,红霉素组完成全胃肠道营养的时间比对照组短为 10.5 ± 4.1 d和 16.3 ± 5.7 d, ($P=0.01$); <32周的早产儿,两组间无明显差别。实验显示,低剂量红霉素口服,对促进>32周喂养不耐受的早产儿胃肠道动力是安全有效的;但对较小早产儿的作用不明确。有学者认为,胚胎在第32周开始出现胃动素受体介导的Ⅲ期复合运动。因此在早产儿早期使用红霉素作为促胃肠动力剂可能是无效的,对部分近成熟儿及成熟儿有效。

Nuntnarumit等^[11]对胎龄不足35周(多数<32周)早产儿进行了研究,实验组每6 h给予红霉素10 mg/kg共2 d,然后每6 h予以4 mg/kg共5 d,对照组用安慰剂。结果红霉素组全胃肠道喂养时间明显缩短,喂养不耐受的例数显著减少。两组脓毒症、坏死性小肠结肠炎、胆汁郁积的发生没有明显差别。实验认为,口服红霉素治疗早产儿喂养不耐受是安

全有效的。

以上研究表明,红霉素对早产儿喂养不耐受的治疗是安全有效的,但对于胎龄较小早产儿的作用尚不明确,期待进一步随机对照实验研究证实。

2.3 功能性消化不良

小儿由于胃肠平滑肌发育不成熟、神经肌肉协调功能较差,较易发生消化不良。长期消化不良导致患儿厌食,影响生长发育。张志风^[12]对35例功能性消化不良小儿予口服红霉素治疗,剂量每日15 mg/kg,分4次口服,疗程5~8 d。结果显示小剂量红霉素治疗小儿胃肠动力障碍所致消化不良,疗效明显优于对照组。

Ang等^[13]研究发现,杀灭幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori* eradication, Hp)和应用促胃肠动力剂,均能在1年内改善功能性消化不良患者的症状。亦有研究者^[14]认为,红霉素对胃排空延迟的功能性消化不良病人,仅改善了胃胀气,而其他膳食相关症状均未改变。

2.4 胃轻瘫

小儿胃轻瘫较少见,多发于胃肠发育不成熟或对牛乳蛋白过敏的早产儿。Vandenplas等^[15]认为,红霉素对该病的治疗效果较胃复安和吗丁啉好。

也有学者指出^[16],在危重症的护理中,红霉素作为胃肠促动力剂使大环内酯类药的耐药性增加,并有耐药性传播的潜在危险,所以,不提倡在危重症患者使用红霉素作为胃肠动力剂,除非患者对其他药物治疗均无效。

Bassotti等^[17]研究了不同剂量红霉素对慢传输便秘患者结肠腔压力的影响,认为红霉素不是一种有效的结肠动力剂。

3 红霉素衍生物的研究进展

红霉素因存在抗菌活性,长期应用可能导致耐药菌株产生,目前尚未被临床医师作为促胃肠动力的首选药物。而红霉素衍生物GM-523, GM-574, GM-611, ABT-229等,促动力作用强,抗菌的活性低,作为促进胃肠动力剂将有很大的发展前景。

GM-611是近年研究热点,作为胃动素受体激动剂,对反流性食管炎、功能性消化不良、糖尿病胃轻瘫等有治疗作用。对离体兔十二指肠肌条的药理学研究表明^[18],GM-611是一种耐酸的非肽类胃动素受体激动剂,引起收缩的作用都有浓度依赖性。酸的预处理对GM-611引起收缩亦没有影响;但EM-523、EM-574和ABT-229引起的收缩强度急剧减弱。

活体动物实验也证明了 GM-611 的促胃肠动力作用。Ozaki 等^[19]的实验发现,GM-611 对增加结肠动力和加速排便是有效的促进剂,认为其不仅对上消化道,而且对下消化道功能紊乱亦有效。Sudo 等^[20]发现,与蕃泻叶相比,口服 GM-611 能促进兔和狗的排便并不引起稀便,可能成为一种新型治疗便秘的药物。Ozaki^[21]等用传感器植入活体狗体内,研究对胃肠活动的影响,并与猪胃动素、EM-523 和 EM-574 比较,发现 GM-611 引起的收缩与猪胃动素、EM-523 等相似,可被连续注射胃动素受体拮抗剂竞争性抑制,静脉注射与 EM-523 和 EM-574 相似剂量引起收缩,但口服时其作用强于其他衍生物约 10 倍。GM-611 作为新型红霉素的衍生物,以其强大的胃动素激动作用和极小的抗菌活性,有望用于多种胃肠动力性疾病的治疗,其研究目前仍处于临床实验阶段。

4 小结

综上所述,红霉素系胃动素受体激动剂,尚借助某些胆碱受体、多巴胺受体及肽能受体发挥效应。红霉素有全胃肠道的促动力效应,还可能是胃动素释放的刺激因子,引起胃肠道收缩作用与剂量有关。对儿科常见病如胃食管反流、新生儿喂养不耐受、功能性消化不良及胃轻瘫的治疗,有良好效果。但因其存在抗菌活性,长期应用还可能导致耐药菌株的产生,目前尚未被临床医师作为首选药物,也不提倡在危重病患者中使用,如广泛使用还有待进一步研究。红霉素的某些衍生物促动力作用强,抗菌活性很低,作为促胃肠动力剂将有很大的发展前景。另外,胃肠动力紊乱是慢性、反复和多变的,期待促动力药物的作用能更长期有效,而不是快速耐受^[22]。

[参 考 文 献]

[1] Galligan JJ, Vanner S. Basic and clinical pharmacology of new motility promoting agents[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2005, 17 (5):643-653.

[2] Xu L, Depoortere I, Vertongen P, Waelbroeck M, Robberecht P, Peeters TL. Motilin and erythromycin-A share a common binding site in the third transmembrane segment of the motilin receptor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 70(3):879-887.

[3] 秦新裕,王志刚,刘凤林,费俭,崔大敷,陈绍亮. 红霉素促动力作用的易感性与多巴胺受体 D₃ 和神经肽受体 Y₅ [J]. *生物化学与生物物理学报*, 2003, 35(9):811-815.

[4] Sengupta S, Modak P, McCauley N, O'Donnell LJ. Effect of oral clarithromycin on gall-bladder motility in normal subjects and those with gall-stones [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,

2006, 24(1):95-99.

[5] Chapman MJ, Nguyen NQ, Fraser RJ. Gastrointestinal motility and prokinetics in the critically ill[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13 (2):187-194.

[6] 王萍,任榕娜. 红霉素促胃肠动力的作用机制及在儿科临床中的应用[J]. *海峡医学*, 2004, 16(1):89-91.

[7] Boivin MA, Carey MC, Levy H. Erythromycin accelerates gastric emptying in a dose-response manner in healthy subjects[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(1):5-8.

[8] 刘友博. 低剂量红霉素治疗新生儿及婴儿胃食管反流 90 例疗效观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2005, 5(6):1112-1113.

[9] Chicella MF, Batres LA, Heesters MS, Dice JE. Prokinetic drug therapy in children:a review of current options[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(4):706-711.

[10] Aly H, Abdel-Hady H, Khashaba M, El-Badry N. Erythromycin and feeding intolerance in premature infants: a randomized trial [J]. *J Perinatol*, 2007, 27(1):39-43.

[11] Nuntnarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(5):600-605.

[12] 张志风. 小剂量红霉素治疗小儿功能性消化不良 35 例报告 [J]. *临床儿科杂志*, 2004, 22(6):352.

[13] Ang TL, Fock KM, Teo EK, Chan YH, Ng TM, Chua TS, et al. Helicobacter pylori eradication versus prokinetics in the treatment of functional dyspepsia: a randomized, double-blind study[J]. *J Gastroenterol*, 2006, 41(7):647-653.

[14] Arts J, Caenepeel P, Verbeke K, Tack J. Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying[J]. *Gut*, 2005, 54(4):455-460.

[15] Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Current pharmacological treatment of gastroparesis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, 5(11):2251-2254.

[16] Hawkyard CV, Koerner RJ. The use of erythromycin as a gastrointestinal prokinetic agent in adult critical care: benefits versus risks [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 59(3):347-358.

[17] Bassotti G, Chiarioni G, Vantini I, Morelli A, Whitehead WE. Effect of different doses of erythromycin on colonic motility in patients with slow transit constipation [J]. *Z Gastroenterol*, 1998, 36(3):209-213.

[18] Takanashi H, Yogo K, Ozaki KI, Koga H, Itoh Z, Omura S. In vitro pharmacological characterization of mitemincal (GM-611), the first acid-resistant non-peptide motilin receptor agonist, in smooth muscle of rabbit small intestine[J]. *Pharmacology*, 2007, 79(3):137-148.

[19] Ozaki K, Sudo H, Muramatsu H, Yogo K, Kamei K, Koga H, et al. Mitemincal (GM-611), an orally active motilin receptor agonist, accelerates colonic motility and bowel movement in conscious dogs[J]. *Inflammopharmacology*, 2007, 15(1):36-42.

[20] Sudo H, Ozaki K, Muramatsu H, Kamei K, Yogo K, Cynshi O, et al. Mitemincal (GM-611), an orally active motilin agonist, facilitates defecation in rabbits and dogs without causing loose stools [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2007, 19(4):318-326.

[21] Ozaki K, Yogo K, Sudo H, Onoma M, Kamei K, Akima M, et al. Effects of Mitemincal (GM-611), an acid-resistant nonpeptide motilin receptor agonist, on the gastrointestinal contractile activity in conscious dogs[J]. *Pharmacology*, 2007, 79(4):223-235.

[22] Karamanolis G, Tack J. Promotility medications - now and in the future[J]. *Dig Dis*, 2006, 24(3-4):297-307.

(本文编辑:吉耕中)