

入院 24 小时内肠内营养治疗重症急性胰腺炎疗效的 Meta 分析



王倩倩¹, 周健¹, 江志伟², 龚冠闻^{2*}

【摘要】 背景 肠内营养是临床治疗重症急性胰腺炎(SAP)的重要手段之一,但其最佳启动时机尚存在争议。目的 通过 Meta 分析方法评价入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 的疗效。方法 计算机检索 PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统,筛选关于入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 疗效的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2021 年 7 月。在常规治疗基础上,试验组患者入院 24 h 内进行肠内营养,对照组患者入院 24 h 后进行肠内营养或经口饮食,或入院后直接进行肠外营养。采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。结果 最终纳入 13 项 RCT,包含 1 193 例患者。Meta 分析结果显示,试验组患者病死率[RR=0.61, 95%CI (0.39, 0.95), P=0.03]、多器官功能障碍综合征(MODS)发生率[RR=0.56, 95%CI (0.36, 0.86), P=0.009]、胰腺感染发生率[RR=0.55, 95%CI (0.33, 0.91), P=0.02]、治疗后急性生理学及慢性健康状况评价系统 II (APACHE II) 评分[MD=-2.18, 95%CI (-2.55, -1.80), P<0.000 01] 低于对照组。亚组分析结果显示,对照组患者干预措施为入院后直接进行肠外营养时,试验组患者病死率[RR=0.28, 95%CI (0.11, 0.73), P=0.009]、MODS 发生率[RR=0.40, 95%CI (0.20, 0.79), P=0.009]、胰腺感染发生率[RR=0.50, 95%CI (0.25, 0.98), P=0.04] 低于对照组。结论 当前研究证据表明入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 疗效较好,入院 24 h 内启动肠内营养对 SAP 的治疗是有益的。

【关键词】 胰腺炎; 肠道营养; 胃肠外营养; 重症急性胰腺炎; Meta 分析; 系统评价; 随机对照试验

【中图分类号】 R 576 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.077

王倩倩, 周健, 江志伟, 等. 入院 24 小时内肠内营养治疗重症急性胰腺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2022, 25 (24): 3057-3064. [www.chinagp.net]

WANG Q Q, ZHOU J, JIANG Z W, et al. Efficacy of enteral nutrition within 24 hours of admission in severe acute pancreatitis: a Meta-analysis [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (24): 3057-3064.

Efficacy of Enteral Nutrition within 24 Hours of Admission in Severe Acute Pancreatitis: a Meta-analysis WANG Qianqian¹, ZHOU Jian¹, JIANG Zhiwei², GONG Guanwen^{2*}

1. Nantong Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226000, China

2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

*Corresponding author: GONG Guanwen, Associated professor; E-mail: love_ggw2@163.com

【Abstract】 **Background** Enteral nutrition (EN) is one important clinical treatment for severe acute pancreatitis (SAP), but the optimal timing of initiation remains controversial. **Objective** To evaluate the efficacy of EN within 24 hours of admission in the treatment of SAP by applying a Meta-analysis. **Methods** Databases of PubMed, EMBASE, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, Wanfang Data and SinoMed were searched to identify randomized controlled trials (RCTs) about efficacies of usual care and EN within 24 hours of admission (experimental group) versus usual care in combination with EN or oral eating after 24 hours of admission or parenteral nutrition immediately after admission (control group) in SAP patients included from inception to July 2021. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 software. **Results** A total of 13 RCTs involving 1 193 patients were included. Meta-analysis results revealed that, compared to usual care with control interventions,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81704083)

1.226000 江苏省南通市, 南京中医药大学南通附属医院 南通市中医院 2.210000 江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院 江苏省中医院

*通信作者: 龚冠闻, 副教授; E-mail: love_ggw2@163.com

本文数字出版日期: 2022-05-26



usual care with EN within 24 hours of admission had better effects on reducing the mortality [RR=0.61, 95%CI (0.39, 0.95), P=0.03], incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [RR=0.56, 95%CI (0.36, 0.86), P=0.009] and incidence of pancreatic infections [RR=0.55, 95%CI (0.33, 0.91), P=0.02], and post-treatment APACHE II score [MD=-2.18, 95%CI (-2.55, -1.80), P<0.000 01]. Further subgroup analysis indicated that, usual care with EN within 24 hours of admission was superior to usual care with parenteral nutrition immediately after admission in decreasing the mortality [RR=0.28, 95%CI (0.11, 0.73), P=0.009], incidence of MODS [RR=0.40, 95%CI (0.20, 0.79), P=0.009] and pancreatic infections [RR=0.50, 95%CI (0.25, 0.98), P=0.04]. **Conclusion** Available evidence showed that, EN within 24 hours of admission had better efficacy for SAP, and initiating EN within 24 hours of admission may be beneficial to the treatment of SAP.

【Key words】 Pancreatitis; Enteral nutrition; Parenteral nutrition; Severe acute pancreatitis; Meta-analysis; Systematic review; Randomized controlled trial

重症急性胰腺炎 (severe acute pancreatitis, SAP) 是普外科、消化科常见危重症之一, 患者常伴有休克、器官功能障碍和严重代谢紊乱^[1], 且并发症发生率、致死率均较高^[2]。据统计, 全球范围内每年 SAP 发病率为 5/10 万人~30/10 万人^[3-4], 且近年来 SAP 发病率呈现升高趋势^[5]。研究表明, 在 SAP 早期出现的微循环损伤和肠道低灌注不仅会导致肠黏膜屏障功能障碍、肠道细菌移位, 还会导致继发性感染、多器官功能衰竭甚至死亡^[6-7], 而及时、有效地进行肠内营养对于维持肠屏障功能、减少细菌易位及全身炎症反应的发生至关重要^[8-10]。

虽然肠内营养是治疗 SAP 的有效手段, 但肠内营养的最佳启动时机尚存在争议, 美国胃肠病学学会建议急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 患者若能耐受则在 24 h 内经口进食^[11]。近几年来, 越来越多的临床研究证实入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 有效, 但目前尚缺乏入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 疗效的循证医学证据。本研究旨在通过 Meta 分析方法评价入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 的疗效, 为临床实践提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略 采用计算机检索 PubMed、EMBASE、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统, 筛选关于入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 疗效的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 检索时限均为建库至 2021 年 7 月。采用主题词结合自由词的方式进行检索, 英文检索词包括 “pancreatitis” “enteral nutrition” “randomized” 等, 中文检索词包括 “重症急性胰腺炎” “肠内营养” “临床” 等。以 PubMed 为例, 本研究文献检索策略见表 1。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 文献纳入标准 (1) 研究类型: RCT。(2) 研究对象: 年龄 ≥ 18 岁的 SAP 或有 SAP 倾向的患者, SAP 的诊断标准参照《2012 年版急性胰腺炎分类: 亚特兰大国际共识的分类和定义的修订》^[12], 即持续性器官衰竭 >48 h 的 AP。AP 的诊断需满足以下 3 个条件中的至少两个: ①与 AP 一致的腹痛; ②血清脂肪酶或淀粉酶水平 ≥ 参考值上限的 3 倍; ③影像学检查发现 AP 特征性表现。器官衰竭的诊断参照《临床实践指南: 急性胰腺炎的管理》^[13], 需满足以下条件: ①呼吸系统: 动

脉血压分压 (PaO₂) / 吸入氧浓度 (FiO₂) ≤ 300 或呼吸频率 >20 次/min; ②心血管系统: 尽管进行了积极液体复苏, 但仍出现低血压 [收缩压 <90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) 或收缩压下降 >40 mm Hg]、需使用血管加压药, 或 pH 值 <7.3;

表 1 PubMed 文献检索策略

Table 1 Strategy of searching RCTs about using enteral nutrition within 24 hours of admission to treat severe acute pancreatitis in PubMed

序号	检索策略
#1	Randomized Controlled Trial [Publication Type]
#2	Controlled Clinical Trial [Publication Type]
#3	randomized [Title/Abstract]
#4	placebo [Title/Abstract]
#5	drug therapy [Subheading]
#6	randomly [Title/Abstract]
#7	trial [Title/Abstract]
#8	groups [Title/Abstract]
#9	OR #1-#8
#10	(Animals [Mesh]) NOT Humans [Mesh]
#11	#9 NOT #10
#12	Pancreatitis [Mesh]
#13	severe acute pancreatitis [Title/Abstract]
#14	predicted severe acute pancreatitis [Title/Abstract]
#15	SAP [Title/Abstract]
#16	pSAP [Title/Abstract]
#17	acute severe pancreatitis [Title/Abstract]
#18	predicted acute severe pancreatitis [Title/Abstract]
#19	OR #12-#18
#20	Enteral Nutrition [Mesh]
#21	enteral nutrition [Title/Abstract]
#22	enteral feeding [Title/Abstract]
#23	tube feeding [Title/Abstract]
#24	artificial feeding [Title/Abstract]
#25	nasogastric [Title/Abstract]
#26	nasojejunal [Title/Abstract]
#27	OR #20-#26
#28	#19 And #27
#29	#11 And #28

③肾脏：血肌酐升高 \geq 参考值上限的1.5倍持续时间 >7 d或血肌酐 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 持续时间 >48 h，尿量 $<0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续时间 ≥ 6 h。(3) 干预措施：入院后接受常规治疗，包括禁食、抑酸、抑制胰酶分泌、预防性使用抗生素、补充血容量、纠正水电解质紊乱等。试验组患者入院24 h内进行肠内营养（在内镜或X线引导下放置鼻胃管或鼻空肠管并给予营养治疗），对照组患者入院24 h后进行肠内营养或经口饮食，或入院后直接进行肠外营养（经中心静脉或外周静脉给予营养治疗）。(4) 结局指标：主要结局指标为病死率；次要结局指标为多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）发生率、胰腺感染发生率、治疗后急性生理学及慢性健康状况评价系统II（acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II）评分。

1.2.2 文献排除标准 (1)非中、英文语种；(2)重复发表；(3)个案报告、综述、会议论文；(4)数据不可用。

1.3 文献筛选与资料提取 由两名研究者独立筛选文献、提取资料并进行交叉核对，如遇分歧则进行讨论或咨询第三方以协助判断。采用事先设计的资料提取表提取资料，包括：(1)纳入研究的基本信息，如文题、作者姓名、发表时间等；(2)研究对象的基本特征，如各组例数、年龄等；(3)干预措施的实施细节；(4)偏倚风险评价的关键要素；(5)所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价 参照Cochrane手册，由两名研究者采用RCT偏倚风险评价工具^[14]对纳入研究的偏倚风险进行评价。

1.5 统计学方法 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析，二分类变量以RR及其95%CI表示，连续性变量以MD及其95%CI表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。纳入研究间的异质性分析采用 χ^2 检验，若 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 则表明纳入研究间异质性较小，采用固定效应模型进行Meta分析；若

$P<0.10$ 、 $I^2>50\%$ 则表明纳入研究间存在异质性，采用随机效应模型进行Meta分析，若临床异质性明显，则需进行亚组分析（如根据对照组患者具体营养方式进行亚组分析）或敏感性分析等。

2 结果

2.1 文献检索结果及筛选流程 初检共获得相关文献3 295篇，剔除后获得文献2 141篇，通过阅读文题和摘要排除文献1 850篇，进一步阅读全文、结合文献纳入与排除标准排除文献278篇，最终纳入13篇文献^[15-27]，包含1 193例患者。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价 纳入研究的基本特征详见表2，偏倚风险评价结果详见表3。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 病死率 8项研究^[15, 20-21, 23-27]结局指标涉及病死率，各研究间异质性较小（ $P=0.14$ ， $I^2=38\%$ ），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，试验组患者病死率低于对照组〔RR=0.61，95%CI（0.39，0.95）， $P=0.03$ 〕，差异有统计学意义。亚组分析结果显示，对照组患者干预措施为入院24 h后给予经口饮食时^[20-21]，两组患者病死率比较，差异无统计学意义〔RR=0.89，95%CI（0.51，1.54）， $P=0.67$ 〕；对照组患者干预措施为入院后直接进行肠外营养时^[23-27]，试验组患者病死率低于对照组〔RR=0.28，95%CI（0.11，0.73）， $P=0.009$ 〕，差异有统计学意义。见图2。

2.3.2 MODS发生率 7项研究^[15, 17, 20-22, 24-25]结局指标涉及MODS发生率，各研究间无明显异质性（ $P=0.87$ ， $I^2=0\%$ ），采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，试验组患者MODS发生率低于对照组〔RR=0.56，95%CI（0.36，0.86）， $P=0.009$ 〕，差异有统计学意义。亚组分析结果显示，对照组患者干预措施为入院24 h后给予肠内营养时^[15, 17]，两组患者MODS发生率比较，差异无统计学意义〔RR=0.64，95%CI

表2 纳入研究的基本特征
Table 2 Basic characteristics of included RCTs

第一作者	发表年份	例数（对照组/试验组）	性别（男/女）		年龄（岁）		干预措施		结局指标
			对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	
许健 ^[15]	2018	29/26	14/15	14/12	40.8 \pm 2.1	41.5 \pm 2.6	入院24~72 h给予鼻肠管营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①②
姚红兵 ^[16]	2014	32/32	17/15	18/14	35.2 \pm 5.5	35.8 \pm 6.2	入院48 h后给予鼻肠管营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	④
王颖 ^[17]	2021	30/30	15/15	14/16	49.2 \pm 9.8	49.2 \pm 8.9	入院48 h后给予鼻肠管营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	②④
陈远忠 ^[18]	2019	40/40	29/11	28/12	48.5 \pm 3.8	48.3 \pm 3.3	入院48 h后给予鼻肠管营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	④
WANG ^[19]	2021	63/64	40/23	38/26	47.3 \pm 9.9	46.4 \pm 9.7	入院72 h后给予鼻肠管营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	④
STIMAC ^[20]	2016	107/107	57/50	53/54	26.0~90.0	28.0~88.0	入院第3天给予经口饮食	入院24 h内给予鼻肠管营养	①②
BAKKER ^[21]	2014	104/101	59/45	55/46	65.0 \pm 15.0	65.0 \pm 16.0	入院72 h后给予经口饮食	入院24 h内给予鼻肠管营养	①②③
张弛 ^[22]	2020	50/50	27/23	29/21	45.2 \pm 8.9	45.6 \pm 8.5	入院24 h内给予肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	②
LOUIE ^[23]	2005	18/10	9/9	6/4	59.0 \pm 15.3	65.3 \pm 18.3	入院24 h内给予肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①③
ECKERWALL ^[24]	2006	25/23	—	—	60.0~80.0	58.0~80.0	入院24 h内给予肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①②③
PETROV ^[25]	2006	34/35	24/10	27/8	41.0~70.0	42.0~67.0	入院24 h内给予肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①②③
GUPTA ^[26]	2003	9/8	3/6	4/4	38.0~86.0	56.0~89.0	入院后直接进行肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①
刘广裕 ^[27]	2016	63/63	—	—	44.2 \pm 0.7	42.5 \pm 1.9	入院后直接进行肠外营养	入院24 h内给予鼻肠管营养	①

注：—表示未提及；①表示病死率，②表示多器官功能障碍综合征发生率，③表示胰腺感染发生率，④表示治疗后急性生理学及慢性健康状况评价系统II评分

(0.16, 2.55), $P=0.53$]; 对照组患者干预措施为入院 24 h 后给予经口饮食时^[20-21], 两组患者 MODS 发生率比较, 差异无统计学意义 [$RR=0.70$, 95% CI (0.37, 1.35), $P=0.29$]; 对照组患者干预措施为入院后直接进行肠外营养时^[22, 24-25], 试验组患者 MODS 发生率低于对照组 [$RR=0.40$, 95% CI (0.20, 0.79), $P=0.009$], 差异有统计学意义。见图 3。

2.3.3 胰腺感染发生率 4 项研究^[21, 23-25] 结局指标涉及胰腺感染发生率, 各研究间无明显异质性 ($P=0.62$, $I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者胰腺感染发生率低于对照组 [$RR=0.55$, 95% CI (0.33, 0.91), $P=0.02$], 差异有统计学意义。亚组分析结果显示, 对照组

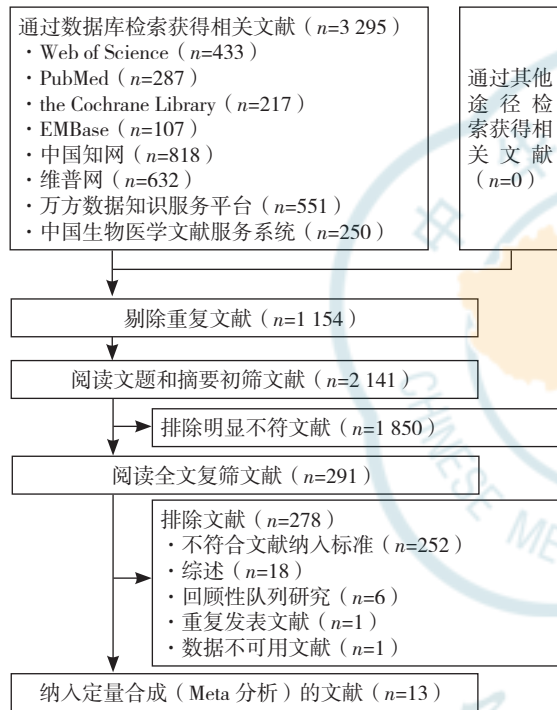


图 1 文献筛选流程
Figure 1 Flowchart of RCTs screening

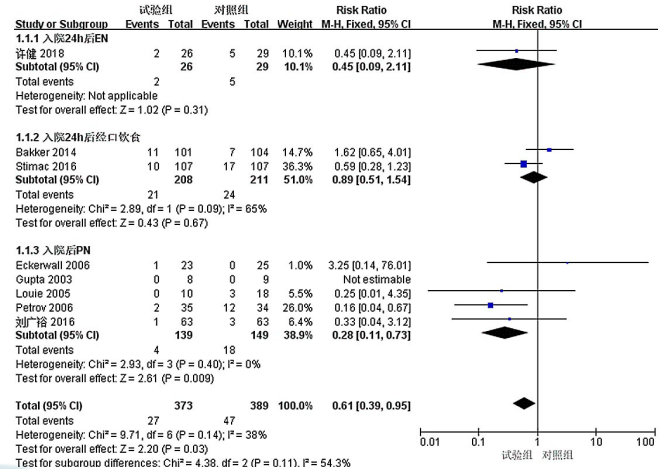


图 2 对照组与试验组患者病死率比较的森林图

Figure 2 Forest plot for comparison of mortality between control group and experimental group

患者干预措施为入院后直接进行肠外营养时^[23-25], 试验组患者胰腺感染发生率低于对照组 [$RR=0.50$, 95% CI (0.25, 0.98), $P=0.04$], 差异有统计学意义。见图 4。

2.3.4 治疗后 APACHE II 评分 4 项研究^[16-19] 结局指标涉及治疗后 APACHE II 评分, 各研究间存在异质性 ($P<0.0001$, $I^2=87\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 试验组患者治疗后 APACHE II 评分低于对照组 [$MD=-2.18$, 95% CI (-2.55, -1.80), $P<0.0001$], 差异有统计学意义。根据性别进行亚组分析无异质性 ($P=0.93$, $I^2=0\%$), 提示异质性来源为性别。见图 5。

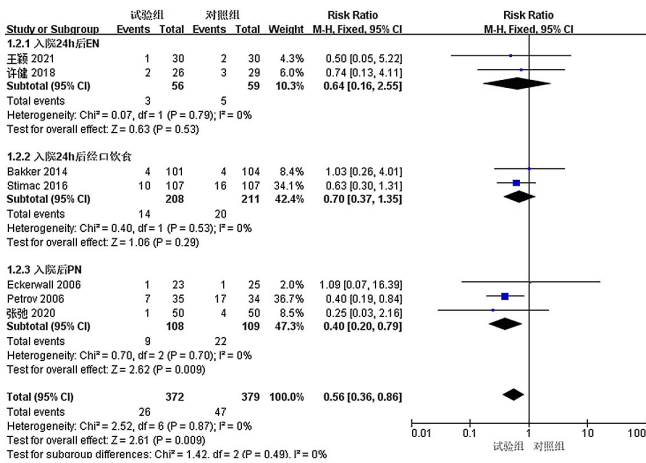
3 讨论

YAO 等^[28] 进行的一项 Meta 分析结果显示, 与肠外营养相比, 肠内营养能有效降低 SAP 患者病死率和 MODS 发生率, 肠内营养是 SAP 患者首选营养支持方式。QI 等^[29] 进行的一项 Meta 分析结果显示, 对于 SAP 患者或有 SAP 倾向的患者, 在入院后 24 h 内启动肠内营养是安全的, 并能有效降低多器官衰竭和胰腺感染发生风险。另有 Meta 分析结果显示,

表 3 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 3 Bias risk assessment results of included RCTs

第一作者	随机方法	结局测量者盲	患者盲、医生盲	分配隐藏	结果数据完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
许健 ^[15]	不清楚	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
姚红兵 ^[16]	不清楚	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
王颖 ^[17]	不清楚	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
陈远忠 ^[18]	不清楚	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
WANG ^[19]	不清楚	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
STIMAC ^[20]	计算机	不清楚	无	中心随机	完整	否	不清楚
BAKKER ^[21]	计算机	是	无	中心随机	完整	否	不清楚
张弛 ^[22]	随机数字表	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
LOUIE ^[23]	计算机	不清楚	无	密封信封	完整	否	不清楚
ECKERWALL ^[24]	不清楚	无	无	密封信封	完整	否	不清楚
PETROV ^[25]	计算机	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚
GUPTA ^[26]	不清楚	不清楚	无	密封信封	完整	否	Nutricia 资助
刘广裕 ^[27]	就诊顺序	不清楚	无	不清楚	完整	否	不清楚



注: MODS=多器官功能障碍综合征

图3 对照组与试验组患者MODS发生率比较的森林图

Figure 3 Forest plot for comparison of incidence of multiple organ dysfunction syndrome between control group and experimental group

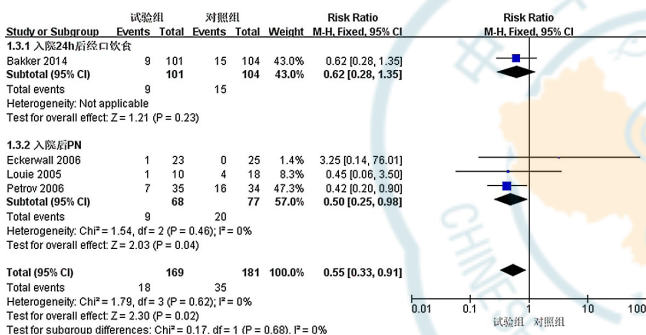
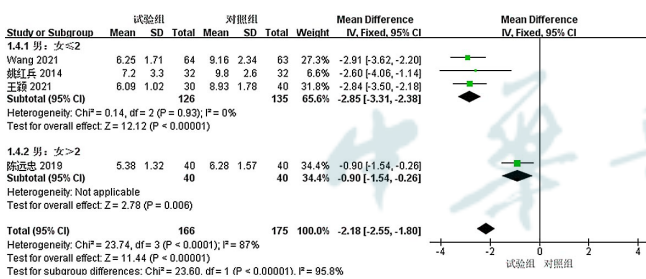


图4 对照组与试验组患者胰腺感染发生率比较的森林图

Figure 4 Forest plot for comparison of incidence of pancreatic infections between control group and experimental group



注: APACHE II = 急性生理学及慢性健康状况评价系统 II

图5 对照组与试验组患者治疗后APACHE II评分比较的森林图

Figure 5 Forest plot for comparison of post-treatment APACHE II score between control group and experimental group

与肠外营养相比,肠内营养可有效降低SAP患者病死率,维持患者肠道屏障功能,防止早期细菌移位,因此建议SAP患者在入院后24h内开始肠内营养^[30]。也有研究表明,对于SAP患者,将肠内营养作为预防感染的措施较作为营养支持途径更有意义^[31]。本研究共纳入了13项RCT,包含1193例SAP患者,Meta分析结果显示:入院24h内肠内营养能有效降低SAP患者病死率、MODS发生率、胰腺感染发生率、治疗后APACHE II评分;根据对照组干预措施进一步进行亚组分析发现,与入院后直接进行肠外营养相比,入院24h内

肠内营养能有效降低SAP患者病死率、MODS发生率、胰腺感染发生率;与入院24h后给予肠内营养相比,入院24h内肠内营养能有效降低SAP患者APACHE II评分,但对对照组与试验组患者病死率、MODS发生率间无统计学差异;与入院24h后给予经口饮食相比,入院24h内肠内营养亦不能降低SAP患者病死率、MODS发生率。

日本的一项多中心回顾性研究结果显示,确诊后24h内启动肠内营养的SAP患者与确诊后24~48h启动肠内营养的SAP患者住院期间病死率、胰腺感染发生率间无统计学差异^[32]。LI等^[33]进的一项Meta分析结果显示,入院24h内肠内营养在降低AP患者病死率方面的效果明显优于入院24~72h内肠内营养,但在降低胰腺感染、器官衰竭等并发症发生率方面,二者无统计学差异,由于该研究未根据AP严重程度进行分层分析,因此其研究结果仍待进一步验证。BAKKER等^[34]研究发现,入院24h内肠内营养可有效降低AP患者并发症尤其是器官衰竭发生率,但由于该研究纳入的均是单臂临床试验、样本量较小,因此亦未根据AP严重程度进行分层分析。VAUGHN等^[35]在分析了4项SAP相关临床研究后认为,早期肠内营养对SAP患者的影响仍不确定,早期肠内营养似乎不会增加不良事件发生风险,这可能与较短的住院时间有关,因此应尽早启动肠内营养。

关于肠内营养对SAP患者的影响,上述研究虽存在争议,但总体倾向于入院后尽早进行肠内营养,而启动肠道营养的最佳时机,目前尚无统一标准。美国胃肠病学会发布的《急性胰腺炎初期处理指南》推荐AP患者在能耐受的情况下入院24h内经口进食^[11];欧洲临床营养和代谢学会发布的《急性慢性胰腺炎临床营养指南》建议AP患者在入院后24~72h开启肠内营养,以防止经口喂养不耐受^[36];日本《急性胰腺炎治疗指南》推荐SAP患者及尽早开始小剂量肠内营养,如果可能,应在入院后48h内开始^[31];《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》建议根据AP严重程度和胃肠道功能恢复情况决定肠内营养时机,并在患者胃肠动力能耐受的情况下尽早实行经口或肠内营养^[37]。需要注意的是,早期肠内营养有喂养不耐受风险,主要表现为恶心、呕吐、腹胀和腹痛等肠动力障碍症状。有研究表明,不同的肠道状态和功能状态可能会部分影响SAP患者的肠内营养治疗^[38],早期肠内营养可能会导致腹胀、反流等肠内营养不耐受风险升高^[39-40]。因此,对于SAP患者,进行肠内营养时应注意肠内营养液输注速度,宜从低速逐渐提高至目标输注速率,从而提高患者耐受性^[41]。

研究表明,炎症级联反应会在AP发病72h达到高峰^[42-43],而肠缺血和再灌注损伤会导致AP患者在发病72h内出现肠黏膜屏障功能障碍^[44],继而引发微生物区系改变、肠道细菌过度生长及移位^[45],同时长期禁食会导致胃肠黏膜修复和再生能力降低、消化液抗菌活性减弱并加重肠黏膜屏障受损^[46],最终引发胰腺感染、胰周坏死等感染性并发症,加重全身炎症反应^[47],导致菌血症、多器官衰竭甚至死亡^[48]。早期肠内营养能维持肠道屏障完整性和肠道微生态平衡、促进肠道运动和吸收功能恢复、减少或抑制炎症递质和细胞因子的释放^[49-50],从而减少SAP患者器官衰竭和感染性坏死的发生,

降低患者病死率^[51-52]。

本研究局限性：（1）未排除样本量小、中心单一的随机对照试验，可能影响 Meta 分析结果准确性；（2）所纳入的随机对照试验结局指标观测时间节点不一致，不同肠内营养方案热量、配方成分不同，对照组营养支持治疗启动时间不同，可能存在临床异质性；（3）所纳入的随机对照试验使用的重症急性胰腺炎评估标准不完全一致，可能存在选择偏倚。

综上所述，当前研究证据表明入院 24 h 内肠内营养治疗 SAP 疗效较好，入院 24 h 内启动肠内营养对 SAP 的治疗是有益的，但受纳入研究数量和质量限制，上述结论尚需开展更多高质量的研究进一步验证。

作者贡献：王倩倩负责文章的构思与研究的设计、数据/资料收集和整理、论文撰写与修订；周健、江志伟负责整理数据，指导研究过程中出现的技术问题；蔡冠闻负责研究的实施与可行性分析、文章的质量控制及审校，并对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] PORTELLI M, JONES C D. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16 (2): 155-159. DOI: 10.1016/s1499-3872 (16) 60163-7.

[2] YASUDA H, HORIBE M, SANUI M, et al. Etiology and mortality in severe acute pancreatitis: a multicenter study in Japan [J]. *Pancreatology*, 2020, 20 (3): 307-317. DOI: 10.1016/j.pan.2020.03.001.

[3] PENDHARKAR S A, MATHEW J, ZHAO J, et al. Ethnic and geographic variations in the incidence of pancreatitis and post-pancreatitis diabetes mellitus in New Zealand: a nationwide population-based study [J]. *N Z Med J*, 2017, 130 (1450): 55-68.

[4] SIREGAR G A, SIREGAR G P. Management of severe acute pancreatitis [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7 (19): 3319-3323. DOI: 10.3889/oamjms.2019.720.

[5] SARRI G, GUO Y, IHEANACHO I, et al. Moderately severe and severe acute pancreatitis: a systematic review of the outcomes in the USA and European Union-5 [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2019, 6 (1): e000248. DOI: 10.1136/bmjgast-2018-000248.

[6] RAMANATHAN M, AADAM A A. Nutrition management in acute pancreatitis [J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34 (Suppl 1): S7-12. DOI: 10.1002/ncp.10386.

[7] MURPHY A E, CODNER P A. Acute pancreatitis: exploring nutrition implications [J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35 (5): 807-817. DOI: 10.1002/ncp.10479.

[8] BOXHOORN L, VOERMANS R P, BOUWENSE S A, et al. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10252): 726-734. DOI: 10.1016/S0140-6736 (20) 31310-6.

[9] CAPURSO G, ZERBONI G, SIGNORETTI M, et al. Role of the gut barrier in acute pancreatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46 (Suppl): S46-51. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182652096.

[10] LI X Y, HE C, ZHU Y, et al. Role of gut microbiota on intestinal barrier function in acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*,

2020, 26 (18): 2187-2193. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2187.

[11] CROCKETT S D, WANI S, GARDNER T B, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on initial management of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154 (4): 1096-1101. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.032.

[12] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus [J]. *Gut*, 2013, 62 (1): 102-111. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302779.

[13] GREENBERG J A, HSU J, BAWAZEER M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis [J]. *Can J Surg*, 2016, 59 (2): 128-140. DOI: 10.1503/cjs.015015.

[14] HIGGINS J P T, THOMAS J, CHANDLER J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020)* [EB/OL]. Cochrane, 2020. [2021-09-07]. <http://www.training.cochrane.org/handbook>.

[15] 许健, 秦侃, 华剑, 等. 肠内营养支持的不同时间对急性重症胰腺炎临床疗效的观察 [J]. *中国药物评价*, 2018, 35 (2): 107-110. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2018.02.008.

XU J, QIN K, HUA J, et al. Effect of enteral nutrition support on clinical efficacy of acute severe acute pancreatitis at different times [J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2018, 35 (2): 107-110. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3593.2018.02.008.

[16] 姚红兵, 曾荣城, 文明波, 等. 早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30 (14): 2231-2233. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.14.015.

YAO H B, ZENG R C, WEN M B, et al. Comparison of therapeutic effects of early enteral nutrition and delayed enteral nutrition on severe acute pancreatitis [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2014, 30 (14): 2231-2233. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.14.015.

[17] 王颖. 早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效及安全性分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2021, 15 (4): 44-46. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.04.016.

WANG Y. Clinical efficacy and safety of early enteral nutrition in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. *Chinese Journal of Modern Drug Application*, 2021, 15 (4): 44-46. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.04.016.

[18] 陈远忠, 庞莉莉, 郭健, 等. 肠内营养治疗开始时间对重症急性胰腺炎患者临床疗效的影响 [J]. *华中科技大学学报 (医学版)*, 2019, 48 (3): 329-333. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2019.03.015.

CHEN Y Z, PANG L L, GUO J, et al. Clinical controlled study on different starting time of enteral nutrition in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong*, 2019, 48 (3): 329-333. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2019.03.015.

[19] WANG Y, YE H, ZHENG F, et al. Effects of micro-ecological enteral nutrition on systemic inflammatory response, bacterial translocation, and immune function in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Current Topics in Nutraceutical Research*, 2021, 19 (3): 240-248. DOI: 10.37290/ctr2641-452X.19;



- 240-247.
- [20] STIMAC D, POROPAT G, HAUSER G, et al. Early nasojejunal tube feeding versus nil-by-mouth in acute pancreatitis: a randomized clinical trial [J]. *Pancreatology*, 2016, 16 (4): 523-528. DOI: 10.1016/j.pan.2016.04.003.
- [21] BAKKER O J, VAN BRUNSCHOT S, VAN SANTVOORT H C, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis [J]. *New Engl J Med*, 2014, 371 (21): 1983-1993. DOI: 10.1056/NEJMoA1404393.
- [22] 张弛. 不同营养支持模式对重症急性胰腺炎患者治疗效果的影响分析 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15 (1): 59-60. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.01.026.
- [23] LOUIE B E, NOSEWORTHY T, HAILEY D, et al. 2004 MacLean-Mueller Prize enteral or parenteral nutrition for severe pancreatitis: a randomized controlled trial and health technology assessment [J]. *Can J Surg*, 2005, 48 (4): 298-306.
- [24] ECKERWALL G E, AXELSSON J B, ANDERSSON R G. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study [J]. *Ann Surg*, 2006, 244 (6): 959-967. DOI: 10.1097/01.sla.0000246866.01930.58.
- [25] PETROV M S, KUKOSH M V, EMEL'YANOV N V. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition [J]. *Dig Surg*, 2006, 23 (5/6): 336-345. DOI: 10.1159/000097949.
- [26] GUPTA R, PATEL K, CALDER P C, et al. A randomised clinical trial to assess the effect of total enteral and total parenteral nutritional support on metabolic, inflammatory and oxidative markers in patients with predicted severe acute pancreatitis (APACHE II > or =6) [J]. *Pancreatology*, 2003, 3 (5): 406-413. DOI: 10.1159/000073657.
- [27] 刘广裕. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者的临床疗效 [J]. *医疗装备*, 2016, 29 (13): 85-86. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2016.13.058.
- [28] YAO H, HE C, DENG L, et al. Enteral versus parenteral nutrition in critically ill patients with severe pancreatitis: a meta-analysis [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72 (1): 66-68. DOI: 10.1038/ejcn.2017.139.
- [29] QI D, YU B, HUANG J, et al. Meta-analysis of early enteral nutrition provided within 24 hours of admission on clinical outcomes in acute pancreatitis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42 (7): 1139-1147. DOI: 10.1002/jpen.1139.
- [30] OLÁH A, ROMICS L Jr. Enteral nutrition in acute pancreatitis: a review of the current evidence [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (43): 16123-16131. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.16123.
- [31] YOKOE M, TAKADA T, MAYUMI T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22 (6): 405-432. DOI: 10.1002/jhbp.259.
- [32] NAKASHIMA I, HORIBE M, SANUI M, et al. Impact of enteral nutrition within 24 hours versus between 24 and 48 hours in patients with severe acute pancreatitis: a multicenter retrospective study [J]. *Pancreas*, 2021, 50 (3): 371-377. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001768.
- [33] LI X, MA F, JIA K. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours for acute pancreatitis: evidence based on 12 RCTs [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 2327-2335. DOI: 10.12659/MSM.892770.
- [34] BAKKER O J, VAN BRUNSCHOT S, FARRE A, et al. Timing of enteral nutrition in acute pancreatitis: meta-analysis of individuals using a single-arm of randomised trials [J]. *Pancreatology*, 2014, 14 (5): 340-346. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.008.
- [35] VAUGHN V M, SHUSTER D, ROGERS M A M, et al. Early versus delayed feeding in patients with acute pancreatitis: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166 (12): 883-892. DOI: 10.7326/M16-2533.
- [36] ARVANITAKIS M, OCKENGA J, BEZMAREVIC M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39 (3): 612-631. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
- [37] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59 (7): 578-587. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172. Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021) [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2021, 59 (7): 578-587. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172.
- [38] HUI L, ZANG K, WANG M, et al. Comparison of the preference of nutritional support for patients with severe acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Nurs*, 2019, 42 (5): 411-416. DOI: 10.1097/SGA.0000000000000331.
- [39] CHEN T, MA Y, XU L, et al. Soluble dietary fiber reduces feeding intolerance in severe acute pancreatitis: a randomized study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 45 (1): 125-135. DOI: 10.1002/jpen.1816.
- [40] MAO E. Intensive management of severe acute pancreatitis [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (22): 687. DOI: 10.21037/atm.2019.10.58.
- [41] MCCLAVE S A, TAYLOR B E, MARTINDALE R G, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40 (2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- [42] ECKERWALL G E, TINGSTEDT B B Å, BERGENZAUN P E, et al. Immediate oral feeding in patients with mild acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study [J]. *Clin Nutr*, 2007, 26 (6): 758-763. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.04.007.
- [43] ZIEGLER T R, OGDEN L G, SINGLETON K D, et al. Parenteral glutamine increases serum heat shock protein 70 in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31 (8): 1079-1086. DOI: 10.1007/s00134-005-2690-5.
- [44] VAN SANTVOORT H C, BAKKER O J, BOLLEN T L, et al.



- A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141 (4): 1254–1263. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
- [45] GUO Z Z, WANG P, YI Z H, et al. The crosstalk between gut inflammation and gastrointestinal disorders during acute pancreatitis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20 (7): 1051–1062. DOI: 10.2174/13816128113199990414.
- [46] TRUONG A, HANNA M H, MOGHADAMYEGHANEH Z, et al. Implications of preoperative hypoalbuminemia in colorectal surgery [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2016, 8 (5): 353–362. DOI: 10.4240/wjgs.v8.i5.353.
- [47] ZHENG Z, DING Y X, QU Y X, et al. A narrative review of acute pancreatitis and its diagnosis, pathogenetic mechanism, and management [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9 (1): 69. DOI: 10.21037/atm-20-4802.
- [48] JABLONSKA B, MROWIEC S. Nutritional support in patients with severe acute pancreatitis—current standards [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1498. DOI: 10.3390/nu13051498.
- [49] FAGHIH M, FAN C, SINGH V K. New advances in the treatment of acute pancreatitis [J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2019, 17 (1): 146–160. DOI: 10.1007/s11938-019-00223-8.
- [50] OSHIMA T, SINGER P, PICHARD C. Parenteral or enteral nutrition: do you have the choice? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (4): 292–298. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000313.
- [51] ROBERTS K M, NAHIKIAN-NELMS M, UKLEJA A, et al. Nutritional aspects of acute pancreatitis [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47 (1): 77–94. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.10.002.
- [52] HONGYIN L, ZHU H, TAO W, et al. Abdominal paracentesis drainage improves tolerance of enteral nutrition in acute pancreatitis: a randomized controlled trial [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2017, 52 (4): 389–395. DOI: 10.1080/00365521.2016.1276617.
- (收稿日期: 2021-10-13; 修回日期: 2022-03-16)
(本文编辑: 鹿飞飞)

(上接第 3056 页)

- [41] 袁琳丽, 傅荣, 李敬伟, 等. 社区老年人轻度认知障碍影响因素 Meta 分析 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46 (22): 4099–4104.
- YUAN L L, FU R, LI J W, et al. Influencing factors of mild cognitive impairment among the community-based elderly population: a Meta-analysis [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2019, 46 (22): 4099–4104.
- [42] SHIN M, SOHN M K, LEE J, et al. Effect of cognitive reserve on risk of cognitive impairment and recovery after stroke: the KOSCO Study [J]. *Stroke*, 2020, 51 (1): 99–107. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026829.
- [43] PENDLEBURY S T, ROTHWELL P M. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (11): 1006–1018. DOI: 10.1016/S1474-4422 (09) 70236-4.
- [44] FORTI P, MAIOLI F, NATIVIO V, et al. Association of prestroke glycemic status with stroke mortality [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020, 8 (1): e000957. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-000957.
- [45] CHATTERJEE S, PETERS S A E, WOODWARD M, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100, 000 cases of dementia [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (2): 300–307. DOI: 10.2337/dc15-1588.
- [46] CLUA-ESPUNY J L, MURIA-SUBIRATS E, BALLESTASORS J, et al. Risk of atrial fibrillation, ischemic stroke and cognitive impairment: study of a population cohort ≥ 65 years of age [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2020, 16: 445–454. DOI: 10.2147/VHRM.S276477.
- [47] KOKKINIDIS D G, ZAREIFOPOULOS N, THEOCHARI C A, et al. Association between atrial fibrillation and cognitive impairment in individuals with prior stroke: a meta-analysis and meta-regression analysis [J]. *Stroke*, 2020, 51 (6): 1662–1666. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027815.
- [48] ZHOU F, CHEN S. Hyperhomocysteinemia and risk of incident cognitive outcomes: an updated dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 51: 55–66. DOI: 10.1016/j.arr.2019.02.006.
- [49] 胡晋权, 窦祖林, 万桂芳, 等. 脑卒中患者认知功能障碍的发生率及其影响因素的探讨 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25 (4): 219–222. DOI: 10.3760/j:issn:0254-1424.2003.04.009.
- HU X Q, DOU Z L, WAN G F, et al. The incidence of cognitive deficits in stroke patients and its related factors [J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2003, 25 (4): 219–222. DOI: 10.3760/j:issn:0254-1424.2003.04.009.
- [50] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5-T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149 (2): 351–356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.
- [51] SZELES D M, MILANO N J, MOSS H J, et al. Brain reserve in a case of cognitive resilience to severe leukoaraiosis [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2021, 27 (1): 99–108. DOI: 10.1017/S1355617720000569.
- [52] SHARMA R, MALLICK D, LLINAS R H, et al. Early post-stroke cognition: in-hospital predictors and the association with functional outcome [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 613607. DOI: 10.3389/fneur.2020.613607.
- (收稿日期: 2021-08-22; 修回日期: 2022-02-26)
(本文编辑: 鹿飞飞)

