

· 临床研究 ·

# 雷尼替丁对支气管哮喘患者 气道反应性的影响<sup>①</sup>

江山平<sup>②</sup> 刘启良 梁永康

(中山医科大学孙逸仙纪念医院呼吸内科,广州,510120)

**提 要** 通过食管吞钡 X 线及食管内窥镜检查选择支气管哮喘(简称哮喘)伴胃食管反流疾病(GERD)者 13 例(GERD 阴性组),哮喘不伴 GERD 者 14 例(GERD 阳性组),均给予口服雷尼替丁,每次 150 mg,每日 2 次,疗程 8 周。结果显示:雷尼替丁治疗后,GERD 阴性组哮喘临床积分显著增高,FVC%Pred、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、V<sub>50</sub>、V<sub>25</sub>、组胺 PC<sub>20-FEV1</sub>,均显著降低;GERD 阳性组哮喘临床积分显著降低,VC、VC%Pred、FVC、FVC%Pred、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、V<sub>50</sub>、V<sub>25</sub>、组胺 PC<sub>20-FEV1</sub>,均显著增高。表明雷尼替丁对哮喘患者气道反应性的影响与患者是否合并 GERD 有关。

**主题词** 哮喘/药物治疗;胃食管反流/药物治疗;雷尼替丁/药理学

**中图分类号** R 562.25

基础研究表明,激活气道组胺 H<sub>2</sub> 受体(H<sub>2</sub>R)可降低支气管平滑肌的紧张度<sup>[1]</sup>。但国外学者对支气管哮喘(简称哮喘)患者使用 H<sub>2</sub>R 拮抗剂却出现气道反应性增高、不变和下降等 3 种不同的实验结论,亦即哮喘患者气道 H<sub>2</sub>R 的确切功能尚不明了<sup>[2]</sup>。近期文献报道哮喘患者容易并发胃食管反流疾病(gastroesophageal reflux disease, GERD),且 GERD 有加重哮喘的作用<sup>[3,4]</sup>。本研究通过观察经食管吞钡 X 线及食管内窥镜检查确定伴或不伴 GERD 的哮喘患者口服 H<sub>2</sub>R 拮抗剂雷尼替丁(ranitidine)前后哮喘症状、肺通气功能及气道反应性的变化,探讨气道 H<sub>2</sub>R 功能及 GERD 对哮喘的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象

本院呼吸专科门诊的哮喘患者 27 例,符合 1992 年中华医学会呼吸系病学会修正的

哮喘诊断标准。经食管吞钡 X 线及食管内窥镜检查确定伴 GERD<sup>[5]</sup>者(GERD 阳性组)13 例,其中男 6 例,女 7 例,平均年龄 35.4 岁±27.8 岁(20~63 岁)。哮喘病程中位数 7a(1~25a);外源型 4 例,内源型 9 例。本组患者均具有胸骨后烧灼感或(和)酸反流等 GERD 典型症状,食管吞钡有反流性食管炎 X 线征象,食管内窥镜检查及病理活检见食管下端粘膜炎症改变。经食管吞钡 X 线及食管内窥镜检查确定不伴 GERD 者(GERD 阴性组)14 例,其中男 6 例,女 8 例;平均年龄 36.8 岁±20.4 岁(23~57 岁);哮喘病程中位数 6.5a(1~15a);外源型 5 例,内源型 9 例。无 GERD 临床表现,食管吞钡 X 线及食管内窥镜检查正常。两组病人的年龄、哮喘病程、性别、哮喘分型构成比等差别均无统计学显著意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方 法

全部受试病例试验前先予哮喘临床积

① 由孙逸仙纪念医院科研基金资助课题;② 第一作者,1965 年出生,男,硕士,主治医师

分<sup>[6]</sup>、肺通气功能检查及气道反应性测定。两组患者在常规哮喘治疗(口服茶碱及 $\beta_2$ 受体激动剂)基础上均给予口服雷尼替丁(广东佛山制药厂生产)。每次150 mg,每日2次,连服8周。疗程结束时再予哮喘临床积分、肺通气功能检查及气道反应性测定。GERD阳性组患者试验前后尚需GERD临床积分<sup>[4]</sup>,并于试验结束时复检食管内窥镜。

采用日本Discom-14型电子肺功能仪记录肺通气功能各项指标:肺活量(VC)、肺活量占正常预计值百分比(VC%Pred)、用力肺活量(FVC)、用力肺活量占正常预计值百分比(FVC%Pred)、第1s用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、50%肺活量时最大呼气流量( $\dot{V}_{50}$ )、25%肺活量时最大呼气流量( $\dot{V}_{25}$ )。采用组胺吸入激发试验(磷酸组织胺,上海生物化学研

究所生产)测定气道反应性。用Cockcroft<sup>[7]</sup>公式计算使FEV<sub>1</sub>较基础对照值降低达20%时的吸入组胺浓度(PC<sub>20-FEV<sub>1</sub></sub>)。

### 1.3 统计学处理

数据以均数±标准差表示。样本均数的比较采用 $t$ 检验。组胺PC<sub>20-FEV<sub>1</sub></sub>,分布呈偏态, $t$ 检验前采用对数转换。

## 2 结 果

### 2.1 肺通气功能

雷尼替丁治疗前两组患者的各项肺通气功能指标差异无显著性( $P>0.05$ )。治疗后GERD阳性组各项肺功能指标均有显著提高,而GERD阴性组的FVC%Pred、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 均显著降低(表1)。

表1 治疗前后肺通气功能指标的比较

指 标	分组 <sup>1)</sup>	n/例	治疗前	治疗后
VC(L)	+	13	2.80±0.70	3.7±0.70 <sup>2)</sup>
	-	14	3.20±0.80	3.3±0.80
VC%Pred	+	13	84.90±18.90	112.1±13.60 <sup>2)</sup>
	-	14	97.70±16.50	101.8±17.30
FVC(L)	+	13	2.80±0.70	3.4±0.70 <sup>2)</sup>
	-	14	3.20±0.90	3.1±0.80
FVC%Pred	+	13	86.30±21.70	102.6±16.10 <sup>2)</sup>
	-	14	97.90±15.90	87.2±15.10 <sup>3)</sup>
FEV <sub>1</sub> (L)	+	13	2.20±0.80	2.6±0.50 <sup>3)</sup>
	-	14	2.60±0.80	2.4±0.70 <sup>2)</sup>
FEV <sub>1</sub> /FVC	+	13	76.50±11.10	79.1±12.40 <sup>2)</sup>
	-	14	79.10±11.10	75.2±10.90 <sup>2)</sup>
$\dot{V}_{50}$ (L/s)	+	13	2.10±1.00	2.5±1.20 <sup>3)</sup>
	-	14	2.50±1.10	2.2±0.90 <sup>2)</sup>
$\dot{V}_{25}$ (L/s)	+	13	0.98±0.51	1.1±0.49 <sup>3)</sup>
	-	14	1.30±0.65	1.1±0.63 <sup>2)</sup>

1) +, GERD阳性组, -, GERD阴性组; 2) 与治疗前比较,  $P<0.05$ ; 3) 与治疗前比较,  $P<0.01$

### 2.2 哮喘临床积分

治疗后GERD阳性组哮喘临床积分显著降低( $P<0.01$ ); GERD阴性组则显著升高( $P<0.01$ )(表2)。

### 2.3 组胺PC<sub>20-FEV<sub>1</sub></sub>

治疗后GERD阳性组组胺PC<sub>20-FEV<sub>1</sub></sub>显著升高( $P<0.01$ ); GERD阴性组则显著降低( $P<0.05$ )(表2)。

### 2.4 GERD临床积分

治疗后GERD阳性组烧灼感积分及反

酸积分均显著降低( $P < 0.01$ )(表 2)。

GERD 组 13 例患者疗程结束时复检食

管内窥镜,可见食管下端粘膜炎症均有显著改善。

表 2 治疗前后临床积分及气道反应性指标的变化

指 标	分组 <sup>1)</sup>	n/例	治疗前	治疗后
哮喘临床积分	+	13	8.50±1.50	6.30±1.50 <sup>3)</sup>
	-	14	6.70±0.99	8.10±1.50 <sup>3)</sup>
PC <sub>20-FEV<sub>1</sub></sub> (g/L)	+	13	0.20±0.14	0.63±0.22 <sup>3)</sup>
	-	14	0.47±0.29	0.35±0.29 <sup>2)</sup>
GERD 临床积分				
烧灼感	+	13	79.12±23.62	17.71±4.69 <sup>3)</sup>
反酸	+	13	46.18±17.44	16.12±4.39 <sup>3)</sup>

1) +, GERD 阳性组, -, GERD 阴性组; 2) 与治疗前比较,  $P < 0.05$ ; 3) 与治疗前比较,  $P < 0.01$

### 3 讨 论

GERD 阴性组患者给予雷尼替丁治疗后,哮喘临床积分显著升高, FVC%Pred、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 、组胺 PC<sub>20-FEV<sub>1</sub></sub> 显著降低,表明对不伴 GERD 的哮喘患者使用雷尼替丁有加剧哮喘症状、加重气道阻塞、增加气道反应性的危害。Dunlop<sup>[1]</sup>等通过离体人肺支气管平滑肌的有关研究认为,人类气道上有 H<sub>2</sub>R 分布,其作用为介导支气管平滑肌舒张。雷尼替丁为 H<sub>2</sub>R 拮抗剂,本文 GERD 阴性组研究结果支持 Dunlop 观点。

对 GERD 阳性组病例,予雷尼替丁抗反流治疗,作者的给药剂量、方法及疗程与 Harper<sup>[4]</sup>相同,所获结果亦与之相似,在缓解 GERD 症状的同时,缓解呼吸系症状,并有客观肺功能指标的显著改善。但 Harper 没有观察研究对象抗反流治疗前后气道反应性的变化,本文结果表明,对伴 GERD 哮喘患者抗反流治疗尚能降低其非特异性气道高反应性。可能是由于 GERD 得到治疗、GERD 加重哮喘的作用被阻断所致。

antagonists on antigeninduced contractions of sensitized human bronchus in vitro. Br J Pharmacol, 1977, 59: 475

- 2 江山平,刘启良.组胺 H<sub>2</sub> 受体与支气管哮喘.国外医学内科分册,1993,5: 201
- 3 Sontag SJ, Connell SO, Khandelwal S, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. Gastroenterology, 1990, 99: 613
- 4 Harper PC, Bergner A, Kaye MD, et al. Antireflux treatment for asthma. Improvement in patients with associated gastroesophageal reflux. Arch Intern Med, 1987, 147: 56
- 5 Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. Arch Intern Med, 1985, 145: 1882
- 6 Reid MJ, Moss RB, Hsu YP, et al. Seasonal asthma in northern California: Allergic causes and efficacy of immunotherapy. J Allergy Clin Immunol, 1986, 78: 590
- 7 Cockcroft DW, Murdock KY, Mink JT. Determination of histamine PC<sub>20</sub>. Comparison of linear and logarithmic interpolation. Chest, 1983, 84: 505

### 参 考 文 献

- 1 Dunlop LS, Smith AP. The effect of histamine

(1995-10-10 收稿 1996-02-26 修回)

## EFFECTS OF RANITIDINE ON BRONCHIAL RESPONSIVENESS IN ASTHMATIC SUBJECTS

Jiang Shanping    Liu Qiliang    Liang Yongkang

(Department of Respiratory Disease, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, 510120)

In this investigation, we selected 13 asthmatic patients coexisted gastroesophageal reflux disease (GERD) and 14 asthmatic subjects without GERD, patients with or without GERD were documented with barium esophagram and esophageal endoscopy. All patients were administered with ranitidine 150 mg, twice daily for eight weeks. We found that the asthmatic symptoms were significantly exacerbated and the  $FVC\%Pred$ ,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$ , histamine  $PC_{20-FEV_1}$  were significantly decreased after ranitidine treatment in the group of patients without GERD. The reflux and asthmatic symptoms were significantly relieved and the  $VC$ ,  $VC\%Pred$ ,  $FVC$ ,  $FVC\%Pred$ ,  $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$ ,  $\dot{V}_{50}$ ,  $\dot{V}_{25}$ , histamine  $PC_{20-FEV_1}$  were significantly increased after ranitidine antireflux treatment in the group of asthmatics with GERD. These results suggest that the effects of ranitidine on bronchial responsiveness in asthmatic subjects are related to patients with or without GERD.

**Subject headings**    asthma/drug therapy; gastroesophageal reflux/drug therapy; ranitidine /pharmacology