

氯雷他定联合法莫替丁治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床研究

孟明明, 刘 红, 王沧海, 宿 慧, 刘揆亮, 余春开, 吴 静*

首都医科大学附属北京世纪坛医院 消化内科, 北京 100038

摘 要: **目的** 探讨氯雷他定联合法莫替丁治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床疗效。**方法** 选取 2016 年 12 月—2017 年 12 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的嗜酸性粒细胞性胃肠炎的患者 42 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 21 例。对照组餐前口服法莫替丁片, 20 mg/次, 2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服氯雷他定片, 10 mg/次, 1 次/d。两组均连续治疗 8 周。观察两组的临床疗效, 比较两组治疗前后血嗜酸粒细胞计数、组织嗜酸粒细胞计数、IgE 水平的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.95% 和 95.23%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血嗜酸粒细胞计数、组织嗜酸粒细胞计数、IgE 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血嗜酸粒细胞计数、组织嗜酸粒细胞计数、IgE 水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 氯雷他定联合法莫替丁治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎具有较好的临床疗效, 降低患者外周血及组织中嗜酸性粒细胞水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 氯雷他定片; 法莫替丁片; 嗜酸性粒细胞性胃肠炎; 嗜酸粒细胞; IgE

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)05-1072-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.015

Clinical study on loratadine combined with famotidine in treatment of eosinophilic gastroenteritis

MENG Ming-ming, LIU Hong, WANG Cang-hai, SU Hui, LIU Kui-liang, YU Chun-kai, WU Jing

Department of Gastroenterology, Beijing Shijitan Hospital Affiliated Capital Medical University, Beijing 100038, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of loratadine combined with famotidine in treatment of eosinophilic gastroenteritis. **Methods** Patients (42 cases) with eosinophilic gastroenteritis in Beijing Shijitan Hospital Affiliated Capital Medical University from December 2016 to December 2017 were randomly divided into control (21 cases) and treatment (21 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Famotidine Tablets before meal, 20 mg/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Loratadine Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, once daily. Patients in two groups were treated for 8 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the blood eosinophil count, tissue eosinophil count and IgE level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.95% and 95.23%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, blood eosinophil count, tissue eosinophil count and IgE level in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, blood eosinophil count, tissue eosinophil count and IgE level in the treatment group were lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Loratadine combined with famotidine has significant clinical effect in treatment of eosinophilic gastroenteritis, and can reduce the level of eosinophils in peripheral blood and tissues, which has a certain clinical application value.

Key words: Loratadine Tablets; Famotidine Tablets; eosinophilic gastroenteritis; eosinophil; IgE

嗜酸性粒细胞性胃肠炎是一种由嗜酸性粒细胞弥漫或局限性异常浸润胃肠道引起的慢性炎性疾病^[1]。临床上多见腹痛、腹泻、恶心、呕吐等各

种非特异消化系统症状, 易误诊, 是一类少见且诊断较困难的疾病。通常来说, 嗜酸性粒细胞性胃肠炎具有病程长, 可急性初发, 也可慢性复发的特点,

收稿日期: 2018-02-10

作者简介: 孟明明, 住院医师, 研究方向是胃肠道疾病的诊治。E-mail: mengmingming2008@163.com

*通信作者 吴 静, 主任医师, 研究方向是胃肠道疾病的诊治。E-mail: wujing36@163.com

严重影响了患者的生活质量,并加重了患者的经济负担。目前临床以糖皮质激素为主同时辅以抗过敏药物进行治疗,但激素长时间应用副作用较多。临床上已明确嗜酸性粒细胞性胃肠炎发病机制为 IgE 介导的过敏反应和 Th2 参与的迟发型变态反应^[2]。氯雷他定是第二代抗组胺药物,可阻断组胺刺激产生多种炎症介质的释放,并缓解过敏症状^[3];法莫替丁是 H₂ 受体拮抗剂,能有效抑制胃酸分泌,快速缓解消化道出现的不良症状。本研究采用氯雷他定联合法莫替丁治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎,取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2016 年 12 月—2017 年 12 月首都医科大学附属北京世纪坛医院收治的血嗜酸性粒细胞升高伴有消化道症状的患者 98 例,最终确诊为嗜酸性粒细胞性胃肠炎的患者 42 例,其中男 20 例,女 22 例;年龄范围 23~73 岁,平均年龄 (38.79±1.53) 岁;病程 5 d~1 年,平均病程 (0.4±0.2) 年。询问既往病史,有过敏史患者共 22 例,其中药物过敏者 4 例,食物过敏者 7 例,哮喘或过敏性鼻炎者 9 例,对尘螨过敏者 2 例。所有患者均进行过敏源检测,其中 29 例为高敏体质,食物组过敏患者以鸡蛋、牛奶、豆类、虾类过敏为主,吸入组过敏患者以尘螨、霉菌过敏为主。以消化道症状为主要表现,其中腹痛 38 例、腹泻 25 例、恶心 16 例、呕吐 9 例、发热 3 例。嗜酸性粒细胞性胃肠炎临床症状与嗜酸性粒细胞浸润位置和深度相关,根据 Klein's 标准分为黏膜型、肌层型和浆膜型,以上 3 型可单独或混合出现^[4]。经过分型诊断,本研究中黏膜型患者为 38 例,肌层型患者为 4 例,无浆膜型患者。

纳入标准 (1) 符合 Talley 诊断标准^[5]: 存在胃肠道症状;组织学证据表明嗜酸性粒细胞浸润于胃肠道组织一个或多个部位;除外其他可导致组织及血液嗜酸性粒细胞增多的疾病:炎症性肠病、结缔组织疾病、寄生虫感染、幽门螺旋杆菌感染、特发性高嗜酸粒细胞血症、药物(硫唑嘌呤、依那普利、利福平、他克莫司等);(2) 未应用抗过敏药物或激素治疗;(3) 所有患者均签订知情同意书。

排除标准 (1) 伴有严重心肝肾功能不全者;(2) 对本研究药物过敏者。

1.2 药物

氯雷他定片由上海先灵葆雅制药有限公司生

产,规格 10 mg/片,产品批号 JS03747;法莫替丁片由安斯泰来制药(中国)有限公司生产,规格 20 mg/片,产品批号 T0701。

1.3 分组和治疗方法

按照随机数字表法将研究对象随机分为对照组和治疗组,每组各 21 例。对照组男 9 例,女 12 例;年龄 23~72 岁,平均年龄为 (38.72±1.07) 岁。治疗组男 11 例,女 10 例;年龄 25~73 岁,平均年龄 (39.58±1.65) 岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者清淡饮食,避免摄入过敏性食物。对照组餐前口服法莫替丁片,20 mg/次,2 次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服氯雷他定片,10 mg/次,1 次/d。两组均连续治疗 8 周。

1.4 临床疗效判断标准^[6]

显效:治疗后,患者腹痛症状完全消失,排便次数、性状恢复良好,无恶心呕吐;好转:患者腹痛有所缓解,排便次数、性状基本恢复正常,其他症状有所改善;无效:患者症状与体征没有缓解。

总有效率=(显效+好转)/总例数

1.5 观察指标

用全自动血细胞分析仪测定两组治疗前后血液嗜酸性粒细胞;采用免疫透射比浊法测定治疗前后血清总 IgE;选取患者胃窦、十二指肠及回肠末端黏膜组织活检病理,高倍视野下计数嗜酸性粒细胞。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无头痛、嗜睡、口干、失眠、便秘、皮疹等不良反应发生。

1.7 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 10 例,好转 7 例,无效 4 例,总有效率为 80.95%;治疗组中显效 17 例,好转 3 例,无效 1 例,总有效率为 95.23%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组患者血嗜酸粒细胞计数、组织嗜酸粒细胞计数、IgE 水平均明显降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);治疗后,治疗组血嗜酸粒细胞计数、组织嗜酸粒细胞计数、IgE

水平显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 不良反应

两组患者在治疗过程中均未发生不良反应。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	好转/例	无效/例	有效率/%
对照	21	10	7	4	80.95
治疗	21	17	3	1	95.23*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组观察指标治疗前后比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on observation index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	血嗜酸性粒细胞/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	组织嗜酸性粒细胞/(个 $\cdot HP^{-1}$)	IgE/($\mu g \cdot mL^{-1}$)
对照	21	治疗前	8.10 ± 2.26	46.2 ± 4.8	514.2 ± 216.3
		治疗后	$0.42 \pm 0.66^*$	$11.5 \pm 5.22^*$	$192.6 \pm 107.9^*$
治疗	21	治疗前	9.02 ± 2.63	45.2 ± 4.5	515.6 ± 215.4
		治疗后	$0.23 \pm 0.59^{*\Delta}$	$5.5 \pm 5.43^{*\Delta}$	$89.3 \pm 69.6^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

嗜酸性粒细胞性胃肠炎是一种罕见的消化系统良性疾病, 病因是嗜酸性粒细胞浸润胃肠道诱发的胃肠道炎症反应, 从而引起一系列非特异性临床症状。既往研究认为该病具有发病率低、诊断困难的特点, 但近年来其发病率逐年上升, 推测可能与临床认识水平不断提高和引起该病发生的过敏因素增多等相关^[1]。该病通常累积胃窦部、十二指肠及结肠, 可伴或不伴有外周血嗜酸性粒细胞的增加。研究显示, 嗜酸性粒细胞性胃肠炎的发病与 IgE 介导的过敏反应和 Th2 参与的迟发性变态反应有关, 大部分患者都存在食物或药物过敏史, 约有 64% 的患者合并过敏性疾病, 如过敏性鼻炎、支气管哮喘、湿疹等^[7]。嗜酸性粒细胞性胃肠炎治疗方法如限制饮食和使用各种抗炎症反应药物, 如糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、肥大细胞稳定剂、免疫抑制剂等是目前临床常用的治疗手段。嗜酸性粒细胞性胃肠炎是一种慢性并具有复发特点的疾病, 停用激素后复发率为 55%^[8], 因患者需要激素维持治疗会产生多种副作用, 因此迫切需要能长期应用且不良反应少的药物来代替激素治疗的方法。

氯雷他定是第二代抗组织胺药物, 能抑制 IgE 介导和非 IgE 介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞组胺的释放^[9], 抑制嗜酸性粒细胞的激活和迁移, 干扰

参与过敏反应的多种细胞和免疫介质^[10]。由此可见氯雷他定参与抑制过敏性炎症反应的多个关键步骤, 其抗炎作用对于嗜酸性粒细胞性胃肠炎的治疗发挥重要作用。法莫替丁是一种 H_2 受体拮抗剂, 通过阻断 H_2 受体抑制肥大细胞释放组胺, 可降低胃黏膜毛细血管的通透性, 缓解胃黏膜的充血、水肿, 同时减少组胺、胃泌素、乙酰胆碱诱导的胃酸分泌, 可快速缓解消化道出现的不良反应^[11]。

本研究结果显示, 42 例患者中腹痛 38 例, 腹泻 25 例, 恶心 16 例, 呕吐 9 例, 发热 3 例, 因而腹痛、腹泻、恶心是该病的主要特点, 与文献报道相符。经对比分析发现, 42 例患者中治疗组的总有效率为 95.23%, 对照组的总有效率为 80.95%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示氯雷他定联合法莫替丁能够有效缓解嗜酸性粒细胞性胃肠炎的临床症状。由于外周血中嗜酸性粒细胞水平会随着病情变化而常出现波动, 仅有约 70% 的嗜酸性粒细胞性胃肠炎患者嗜酸性粒细胞升高, 故外周血嗜酸性粒细胞仅可作为病情缓解的一个指标。内镜下黏膜活检中嗜酸性粒细胞增多是诊断嗜酸性粒细胞性胃肠炎的重要依据, 确诊标准为胃肠道黏膜组织有嗜酸性粒细胞浸润 (> 20 个/HP)。本研究结果显示, 与治疗前比较, 治疗后两组患者的血及黏膜活检镜下嗜酸粒细胞计数、IgE 均明显下降, 治

疗组上述指标的改善更显著,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),提示氯雷他定联合法莫替丁可降低血及组织中嗜酸性粒细胞水平,对嗜酸性粒细胞性胃肠炎具有明显的治疗疗效。

综上所述,氯雷他定联合法莫替丁治疗嗜酸性粒细胞性胃肠炎具有较好的临床疗效,降低患者外周血及组织中嗜酸性粒细胞水平,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Red C, Woosley J T, Delon E S. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 197-201.
- [2] Foroughi S, Foster B, Kim N, *et al.* Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(3): 594-601.
- [3] 陈美灵,周珮珮,许淑红,等. 地氯雷他定的抗炎机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(3): 335-340.
- [4] Klein N C, Hargrove R L, Sleisenger M H, *et al.* Eosinophilic gastroenteritis [J]. *J Royal Army Med Corps*, 1970, 49(4): 299-319.
- [5] Talley N J, Shorter R G, Phillips S F, *et al.* Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues [J]. *Gut*, 1990, 31(1): 54-58.
- [6] 孙明,王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 241-242.
- [7] Reed C, Woosley J T, Dellon E S. Clinical characteristics, treatment outcomes, and resource utilization in children and adults with eosinophilic gastroenteritis [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 197-201.
- [8] Khan S, Orenstein S R. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management [J]. *Paediatr Drugs*, 2002, 4(9): 563-570.
- [9] Mullol J, FBC De, Martí nezantón M A, *et al.* Mometasone and desloratadine additive effect on eosinophil survival and cytokine secretion from epithelial cells [J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 1-9.
- [10] Levischaffer F, Eliashar R. Mast cell stabilizing properties of antihistamines [J]. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(11): 2549-2551.
- [11] Singh V, Gohil N, Ramírez-García R. New insight into the control of peptic ulcer by targeting the histamine H2 receptor [J]. *Cell Biochem*, 2018, 119(2): 2003-2011.