

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121129

· 综述 ·

抗组胺药在变应性鼻炎中的作用机制及应用进展

吴云姣, 杨花荣

(延安大学附属医院 鼻咽喉头颈外科, 陕西 延安 716000)

摘要: 变应性鼻炎(AR)是一种鼻黏膜的慢性非感染性炎症,主要是由机体接触致敏变应原后诱发的由特异性免疫球蛋白E(IgE)介导的、多种炎性细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞等)参与的鼻黏膜的高敏反应。组胺在AR发病中发挥重要作用,是引起鼻痒、喷嚏、流涕等临床症状的核心介质。抗组胺药物通常通过拮抗组胺相关受体来阻断组胺与受体结合,从而影响变态反应发生的过程。因此,抗组胺药在AR治疗中的应用也越来越重要而广泛。本文主要就抗组胺药在AR中的作用机制及治疗进展作一综述,探讨其在AR的应用价值。

关键词: 变应性鼻炎;变应原;组胺;组胺受体;抗组胺药

中图分类号:R765.21

Progress in the mechanism and application of antihistamines in allergic rhinitis

WU Yunjiao, YANG Huarong

(Department of Rhinology and Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) is a chronic non-infectious inflammation of the nasal mucosa. AR is a hypersensitive reaction of nasal mucosa mediated by specific immunoglobulin E (IgE) and involving a variety of inflammatory cells (such as mast cells and basophils, etc.) induced by the body's exposure to allergens. Histamine plays an important role in the pathogenesis of AR, which is the core mediator of clinical symptoms such as nasal itching, sneezing, and runny nose. Antihistamine drugs usually block histamine binding to histamine-associated receptors by antagonizing them, thus affecting the process of allergy. Therefore, the application of antihistamines in AR treatment is becoming more and more important and widespread. This article mainly reviewed the mechanism and treatment progress of antihistamines in AR, and discussed its application value in AR.

Keywords: Allergic rhinitis; Allergens; Histamine; Histamine receptor; Antihistamines

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是一种机体接触致敏变应原后诱发的由特异性免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导的、多种炎性细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞等)参与的鼻黏膜的慢性非感染性炎症。它是全球性的健康问题,发病率有逐年增长的趋势。流行病学研究表明,20%~30%的成年人和高达40%的儿童受到影响^[1]。AR患者主要表现为鼻痒、鼻塞、打喷嚏、流鼻涕,可伴有眼部症状,包括眼痒、流泪、眼部红肿等,症状具有发作性、反复性等特点。作为一种变应原介导的鼻腔变态反应性疾病,AR经常与哮喘和结膜炎同时发生,有报

道称85%的哮喘患者患有AR,而40%的AR患者患有或将发展为哮喘。AR可对患者产生显著的负面影响,造成重大的负担和残疾,并且常干扰睡眠,导致白天嗜睡和生活质量下降^[2]。目前抗组胺药广泛应用于轻度至重度变态反应性疾病,被国内外多种指南推荐为AR的一线治疗用药,在AR的治疗中发挥着不可或缺的作用。

1 组胺及组胺受体在AR中的作用机制

组胺是由左旋组氨酸通过组氨酸脱羧酶的作用

第一作者简介:吴云姣,女,在读硕士研究生,住院医师。
通信作者:杨花荣,Email:610388797@qq.com

产生的生物胺,存在于鼻肥大细胞和循环嗜碱性粒细胞中,并在变应原攻击后释放。组胺介导的肥大细胞活化在各种变态反应性疾病中起着关键作用。在AR速发相反应中,组胺有3个立竿见影的作用:第一,刺激黏膜杯状细胞产生水样黏液;第二,刺激感觉神经引起鼻痒和打喷嚏;第三,诱导血管扩张和组织水肿,导致鼻塞。

组胺的作用通过4种类型组胺受体表现出来,分别是组胺H1受体(histamine H1 receptor, H1R)、组胺H2受体(H2R)、组胺H3受体(H3R)和组胺H4受体(H4R),均为G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)超家族,均有7个跨膜区的膜蛋白受体,并与神经传递、平滑肌收缩、血管通透性、胃酸分泌、嗜碱性粒细胞功能等有关^[3-4]。这4种组胺受体亚型在组织分布、激动剂拮抗剂结合亲和力、结构和功能方面各有不同。越来越多的证据表明H1R和H4R在组胺介导的变态反应性疾病的进展和调节中具有重要作用。H1R被认为与组胺诱导的鼻黏膜炎症密切相关,H1R在许多组织和细胞中表达,包括神经、呼吸上皮、内皮细胞、肝细胞、血管平滑肌细胞、树突细胞和淋巴细胞等,组胺通过Gαq/11激活H1R,然后激活磷脂酶C,增加细胞内钙离子水平,从而引起呼吸道平滑肌收缩,增加血管通透性,并通过激活H1R诱导前列环素和血小板活化因子的产生^[5]。因此,几乎所有的速发型变态反应,包括在皮肤中观察到的症状,如红斑、瘙痒和水肿,都可能由H1R的激活引起的^[6]。H2R对气道、子宫和血管平滑肌细胞的松弛起着重要作用。此外,H2R参与免疫系统的激活,如Th1细胞因子的产生、嗜碱性粒细胞脱颗粒的减少、T细胞增殖和抗体合成等。H3R可以作为控制组胺合成和释放的自身受体或调节神经递质释放的异受体,如乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、P物质和γ-氨基丁酸^[7-8]。H4R发现于造血细胞,包括嗜酸性粒细胞、树突状细胞、CD8⁺T细胞、肥大细胞和T细胞,Cowden等^[9]已表明,H4R深刻影响免疫细胞功能,包括细胞因子的产生、趋化和趋化因子的表达。组胺通过H4R增强黏附分子表达、细胞形状改变和细胞骨架重排,导致嗜酸性粒细胞迁移增加^[10]。Shiraishi等^[11]指出,在AR患者中,H4R在鼻组织中上调,并与变态反应性炎症相关。这些都表明H4R可能是AR的新治疗靶点。

2 抗组胺药在AR中的作用机制

抗组胺药与组胺有共同的乙胺基团,是一类在H1R水平阻断组胺的药物。

按功能分,H1抗组胺药可分为第一代、第二代和新型第二代。市场上较早发布的抗组胺药被称为第一代抗组胺药,即传统的抗组胺药,如扑尔敏、苯海拉明、羟嗪和酮替芬等,它们很容易渗透到大脑中,并占据脑组织中50%以上的H1R(Yanai等,2011),其与H1R和其他受体(如胆碱能受体、α-肾上腺素能受体和5-羟色胺能受体等)结合缺乏选择性,因此不可避免地表现出中枢抑制或镇静活性,而且还会表现出抗胆碱能等不良反应,如口干、尿潴留和心动过速,最严重的不良反应为心脏毒性,甚至会损害认知、记忆和精神运动功能^[12]。由于其抗胆碱能活性,第一代抗组胺药显著增加了患者痴呆症的风险。第二代抗组胺药如特非那丁、氯雷他定、西替利嗪、氮卓斯汀等具有高H1受体选择性、低脑渗透性和更长的作用持续时间。由于分子中引入了亲水基团,它们是两亲性的,穿过血脑屏障的几率大大减少,因此中枢镇静作用轻微或者无中枢抑制作用,无抗胆碱能作用。虽然第二代抗组胺药的脑渗透率大大降低,但它们可能只被称为“最低限度镇静”而不是“非镇静”。它们脑渗透率低的原因是它们被p-糖蛋白(一种质子泵)主动泵出血脑屏障。基于此我们是否能开发出一种新的药物,使用膜质子泵来提高其疗效或减少其不良影响。新二代抗组胺药大多是第二代抗组胺药物的活性代谢产物或光学异构体,如左西替利嗪、地氯雷他定等。汪建等^[13]指出新二代抗组胺药中枢镇静作用及抗胆碱能作用几乎没有,而且具有更高的抗组胺活性及更强的抗炎作用。因此,新二代抗组胺药在快速缓解鼻痒、打喷嚏和清水样涕等症状的同时对鼻塞也有较好的疗效。

3 抗组胺药的药理学特征

H1抗组胺药通过充当组胺H1R反向激动剂来阻断组胺的作用。不同的H1抗组胺药具有不同的化学结构、药代动力学和药物-药物及药物-食物相互作用。第一代H1抗组胺药物的药理学特征尚未得到最佳研究,因为这些药物大多数试验不符合

研究设计的标准,这意味着它们的相对疗效未知^[14]。而第二代抗组胺药的药理学特征研究已经日趋成熟。朱鲁平等^[15]指出抗组胺药在口服 15 ~ 30 min 后即可发挥作用,达到血浆峰值水平的时间为 1 ~ 2 h,这些药物具有高生物利用度,并且可快速分布在人体组织和中枢神经系统中。每天 1 次给药后,作用时间至少为 24 h。常规使用不会产生耐药性,其药效可持续至停药 1 ~ 4 d 后。大多数第二代抗组胺药通过几种细胞色素 p450 (CYP) 同工酶 CYP3A4 进行肝代谢,但除外非索非那定、西替利嗪和左西替利嗪。该酶在不同年龄、不同患者中其活性存在差异,且药物不同依赖其代谢的程度也有所区别。地氯雷他定可在肝脏中经历广泛的代谢,非索非那定通常在药物活性运输分子的作用下主动分泌入肠道后,主要在粪便中排泄。新一代抗组胺药大部分是老二代抗组胺药的代谢产物,其与肝脏细胞色素 p450 酶无相互作用,所以其应用范围更宽,与药物联合使用也不易产生相互作用。

4 抗组胺药在治疗 AR 中的临床应用

4.1 口服抗组胺药在 AR 中的临床应用

第二代抗组胺药是轻度或中度 AR 或不想使用鼻内类固醇疗法的患者的理想用药。国内外诸多权威指南包括 ARIA(2008)和全球变态反应和哮喘欧洲协作网(global allergy and asthma European network, GA2LEN)、欧洲变态反应和临床免疫学院皮肤病学组(European academy of allergology and clinical immunology, EAACI)等均推荐使用无中枢镇静作用且对细胞色素 p450 酶无作用的第二代口服抗组胺药作为治疗 AR 的一线用药。目前第一代抗组胺药在某些地区仍有使用,但由于其中枢镇静、心脏毒性等诸多不良反应,故当有条件使用二代抗组胺药时不推荐一代药物。李华斌等^[16]指出可根据患者的症状特点及个体差异考虑单独或联合使用抗组胺药与其他治疗 AR 药物(如鼻用类固醇激素、抗白三烯药等)。程雷^[17]研究指出连续用药的疗效较间断性的按需给药明显更佳,间歇性发作患者疗程不少于 2 周,而对于持续性发作的患者疗程应在 4 周以上。根据 ARIA 阶梯式治疗方案推荐,口服抗组胺药用于治疗轻度间歇性 AR 和轻度持续性 AR,而中重度间歇性 AR 和中重度持续性 AR 首选鼻用糖皮质激素治疗的同时常需与抗组胺药联合使用。对一些变应性疾病如花粉症可在致敏花粉传播之前预

防性使用抗组胺药以控制症状发作^[18]。新一代抗组胺药较二代抗组胺药起效更快、疗效更好、副作用更少,某些新一代抗组胺药物(左西替利嗪、地氯雷他定等)在缓解鼻塞方面疗效甚好。目前在欧美国家,这些新一代抗组胺药应用非常广泛,中国现已逐步开始使用。尽管新一代抗组胺药在临床上的应用日益广泛,但其基础研究及对鼻腔炎症改变的作用机制仍需进一步深入,尤其是对中国人 AR 的疗效及副作用以及在治疗鼻塞方面还需更多的循证医学证据的支持。

4.2 鼻用抗组胺药在 AR 中的临床应用

鼻用抗组胺药于 2000 年在美国推出,拓宽了鼻内药物治疗 AR 的前景。根据指南,鼻用抗组胺药通常用于治疗季节性 AR,可作为一线治疗或与鼻内类固醇激素联合治疗 AR。最近的一项研究发现^[19],鼻用氮卓斯汀在治疗中度至重度 AR 方面的疗效与鼻内氟替卡松相当,它们能改善打喷嚏、流鼻涕、鼻塞和鼻痒的总鼻症状评分和每个单独的鼻症状评分,起效更快,疗效相似^[20]。美国现有的两种鼻用抗组胺药是奥洛他定和氮卓斯汀。奥洛替丁是一种选择性 H1 受体拮抗剂,而氮卓斯汀具有多种作用机制,包括 H1 受体拮抗、肥大细胞稳定和抗白三烯受体抑制^[21-23]。鼻内氮卓斯汀还可下调黏附分子的表达,并增强炎症细胞的凋亡^[24]。有研究指出氮卓斯汀鼻喷雾剂特别适用于轻、中度 AR 患者,不仅治疗季节性 AR 效果好,对于常年性 AR 也有一定的疗效,其安全性及耐受性均令人满意^[25-26]。相比于单独使用口服抗组胺药,单独使用鼻用抗组胺药效果更佳,因为它能快速缓解 AR 症状,比鼻用糖皮质激素起效更快。从总体上看,鼻用抗组胺药耐受性好,安全性高,目前报道的主要不良反应有苦味和金属味觉等。

5 总结与展望

AR 的变应原种类繁多,机制复杂,尽管针对 H1R 的药物正在被探索用于治疗各种肥大细胞相关的变态反应性疾病,但它们并不总是在临床上有效。目前,几种 H4R 拮抗剂已进入不同范围的变态反应性和炎症疾病的临床试验的后期阶段。然而,它们的临床疗效报告尚未公布。此外, H1R 和 H4R 在功能上似乎有一些重叠,为使用协同治疗策略开辟了可能性。因此, H4R 和 H1R 拮抗剂联合使用的联合疗法可能在治疗各种变态反应性和炎症疾病中

提供潜在的益处,但是目前的研究还不成熟,更多的循证医学证据有待我们进一步探索。

参考文献:

- [1] Meltzer EO. Allergic rhinitis; burden of illness, quality of life, comorbidities, and control [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2):235-248.
- [2] Stuck BA, Czajkowski J, Hagner AE, et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life, and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis; a controlled clinical trial [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2004, 113(4):663-668.
- [3] Yanai K, Zhang D, Tashiro M, et al. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 10(4):613-622.
- [4] Panula P, Chazot P. L, Cowart M, et al. International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. Histamine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2015, 67(3):601-655.
- [5] Simons FE. Advances in H1-antihistamines [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(21):2203-2217.
- [6] Schaefer U, Schmitz V, Schneider, et al. Histamine induced homologous and heterologous regulation of histamine receptor subtype mRNA expression in cultured endothelial cells [J]. *Shock*, 1999, 12(4):309-315.
- [7] Feuerstein TJ. Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, (184):289-338.
- [8] Aquino-Miranda G, Osorio-Espinoza A, Escamilla-Sánchez J, et al. Histamine H3 receptors modulate depolarization-evoked [3H]-noradrenaline release from rat olfactory bulb slices [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(2):1127-1133.
- [9] Cowden JM, Zhang M, Dunford PJ, et al. The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation [J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(4):1023-1033.
- [10] Buckland KF, Williams TJ, Conroy DM. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H4 receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140(6):1117-1127.
- [11] Shiraishi Y, Jia Y, Domenico J, et al. Sequential engagement of FcεpsilonRI on mast cells and basophil histamine H(4) receptor and FcεpsilonRI in allergic rhinitis [J]. *J Immunol*, 2013, 190(5):539-548.
- [12] 杨玉成,张楠, Claus Bachert. 新型抗组胺药物治疗变应性鼻炎 [J]. *中国医学文摘耳鼻喉科学*, 2011, 26(5):258-259.
- [13] 汪建,彭华. 新一代抗组胺药物在变应性鼻炎中的应用 [J]. *中国医学文摘耳鼻喉科学*, 2013, 28(2):80-82.
- [14] Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, et al. Antihistamines for allergic rhinitis treatment from the viewpoint of nonsedative properties [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):213.
- [15] 朱鲁平,程雷. H1 抗组胺药的临床药理及其对变应性鼻炎的治疗价值 [J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2009, 17(1):51-54.
- [16] 李华斌,王向东,王洪田,等. 口服 H1 抗组胺药治疗变应性鼻炎广州共识(2020 精要版) [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2020, 20(2):146-148.
- [17] 程雷. 抗组胺药治疗变应性鼻炎 [J]. *中国医学文摘耳鼻喉科学*, 2011, 26(5):233-234.
- [18] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津) [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1):6-24.
- [19] Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5):1282-1289.
- [20] Kaliner MA, Storms W, Tilles S, et al. Comparison of olopatadine 0.6% nasal spray versus fluticasone propionate 50 microg in the treatment of seasonal allergic rhinitis [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30(3):255-262.
- [21] Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and non-allergic rhinopathy [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2011, 8(1):121-131.
- [22] Lieberman P. The role of antihistamines in the treatment of vasomotor rhinitis [J]. *World Allergy Organ J*, 2009, 2(8):156-161.
- [23] Bernstein JA. Azelastine hydrochloride; a review of pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy and tolerability [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(10):2441-2452.
- [24] Taylor-Clark T, Sodha R, Warner B, et al. Histamine receptors that influence blockage of the normal human nasal airway [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(6):867-874.
- [25] Lee TA, Pickard AS. Meta-analysis of azelastine nasal spray for the treatment of allergic rhinitis [J]. *Pharmacotherapy*, 2007, 27(6):852-859.
- [26] Chipps BE, Harder JM. Antihistamine treatment for allergic rhinitis; different routes, different outcomes? [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2009, 30(6):584-594.

(收稿日期:2021-04-16)

本文引用格式:吴云姣,杨花荣. 抗组胺药在变应性鼻炎中的作用机制及应用进展 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021, 27(6):742-745. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121129

Cite this article as: WU Yunjiao, YANG Huarong. Progress in the mechanism and application of antihistamines in allergic rhinitis [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2021, 27(6):742-745. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202121129