

# 组胺受体及抗组胺药的分类及其在变应性鼻炎中的应用

李崇妮<sup>1</sup>,赵长青<sup>2</sup>,安云芳<sup>2</sup>

(1. 山西医科大学,山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科,山西 太原 030001)

**摘 要:** 组胺是体内一种重要的化学介质,可通过活化 H1、H2、H3、H4 等类型受体参与多种病理生理过程。在变应性鼻炎(AR)的速发相中,肥大细胞脱颗粒释放组胺等炎性介质,组胺与鼻黏膜中 H1 受体结合触发喷嚏、鼻痒和流涕等症状,应用 H1 受体拮抗剂(H1RAs)可显著缓解上述症状。新近研究发现鼻黏膜中除 H1 受体外还存在 H2、H3 和 H4 受体,应用其相应的受体拮抗剂同样可缓解鼻部症状,提示组胺除与 H1 受体结合外,同时也可与 H2、H3 和 H4 受体结合,参与 AR 的发生发展。本文就组胺、组胺 4 型受体及拮抗剂分类及其在 AR 治疗中的应用作一综述。

**关 键 词:**变应性鼻炎;组胺;组胺受体;抗组胺药  
**中图分类号:**R765. 21

## Classification of histamine receptors and the application of their antihistamines in allergic rhinitis

LI Chongni<sup>1</sup>, ZHAO Changqing<sup>2</sup>, AN Yunfang<sup>2</sup>

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract:** Histamine is an important chemical medium in the body, which can participate in a variety of pathophysiological processes by activating H1, H2, H3, and H4 receptors. In the acute phase of allergic rhinitis (AR), the degranulation of mast cells releases histamine and other inflammatory mediators. Histamine binds to H1 receptors in the nasal mucosa to trigger sneezing, nasal itching, rhinorrhea and other symptoms. Application of H1 receptor antagonists (H1RAs) can significantly alleviate the above symptoms. Additionally, recent studies have found the presence of H2, H3 and H4 receptors in the nasal mucosa which can also relieve nasal symptoms by corresponding receptor antagonists. It is suggested that histamine could not only bind to H1 receptor, but also bind to H2, H3 and H4 receptors, which participated in the occurrence and the development of AR. This review focuses on the research progress of histamine, the four histamine receptors and antihistamines in the area of pathogenesis and treatment of AR.

**Keywords:** Allergic rhinitis; Histamine; Histamine receptor; Antihistamine

组胺是自体活性物质之一,在体内组胺是由 L-组氨酸在组氨酸脱羧酶的作用下生成,人类对组胺的发现和认识经历了漫长的过程。1907 年,人类首次从含有多种生物碱的麦角中提取合成了组胺<sup>[1]</sup>。1910 年,英国学者 Dale 和 Laidlaw 通过动物试验,发现组胺可以引起血管扩张,气道、子宫和肠道平滑肌

收缩,心率加快,心肌收缩力增强,血压下降等休克样反应<sup>[2]</sup>。1924 年, Lewis 和 Grant 发现皮下注射组胺可引起红斑、风疹和潮红三联反应,与外伤时皮肤观察到的表现相似,表明组胺可能来源于皮肤中的细胞<sup>[3]</sup>。1927 年, Best 等从肺和肝脏组织中提取出组胺,从而证明组胺可来源于人体正常组织<sup>[4]</sup>。

基金项目:国家自然科学基金(81670914,81870707);山西省自然科学基金项目(201901D111386)。  
第一作者简介:李崇妮,女,硕士研究生。  
通信作者:安云芳, Email:ayfent@126. com

1937年,在巴斯德研究所Bovet和Staub合成首个有效的抗组胺药,但是由于药理毒性太强,无法在临床上广泛应用。1942年,法国科学家Halpern在临床上首次使用安全性尚可的抗组胺药—芬苯扎胺,该药成为在临床上正式使用的第一种H1受体拮抗剂(H1 receptor antagonists, H1RAs)。1957年,Bovet因发现抗组胺药获得诺贝尔生理学 and 医学奖。1972年,Black在胃壁细胞发现H2受体,1983年,Schwartz在大脑皮层中发现H3受体,2000年,Nakamura从人类白细胞DNA中成功克隆H4受体。本文就组胺、组胺受体的生物学作用,抗组胺药分类及其在变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)中的应用等作一综述。

1 组胺及组胺受体的生物学作用

组胺是参与变态反应和炎症反应的重要化学介质,主要通过与其受体结合发挥生物学效应。由于4种受体亚型在组织中的分布不同、结构和功能上存在差异,而且与激动剂和拮抗剂结合的亲和力不同,决定了组胺与不同受体结合发挥不同的作用。

组胺4种受体均为7次跨膜螺旋的G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCRs),组胺与受体结合后,通过G蛋白将细胞外信号传递到细胞内,从而发挥生物学作用<sup>[5-6]</sup>。组胺受体G蛋白是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 3个亚单位组成的三聚体,静息状态时,组胺受体处于非活性状态,G蛋白三聚体的 $\alpha$ 亚单位与二磷酸鸟苷(guanosine diphosphate, GDP)结合。当激动剂组胺与GPCRs结合,受体被激活,处于活性状态,GDP与细胞质中的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)交换,GTP- $\alpha$ 亚单位与 $\beta\gamma$ 亚单位分离,并激活下游信号通路,产生相应的生物学效应,之后激动剂与受体分离。 $\alpha$ 亚单位具有GTP酶活性,能使GTP水解为GDP,之后GDP- $\alpha$ 亚单位与

$\beta\gamma$ 亚单位结合恢复静息状态。GPCRs具有一定的自发性,即使在缺乏激动剂时,也能够激活信号传导通路,产生生物学效应<sup>[7]</sup>。在静息状态时,受体的活性构象和非活性构象通常处于平衡状态(图1A)。当体内组胺浓度升高,由于组胺(激动剂)与受体的活性构象亲和力较强,导致该平衡向活性构象偏移,出现相应的临床症状(图1B)。当服用抗组胺药后,由于抗组胺药(反向激动剂)与非活性构象亲和力较强,使该平衡向非活性构象偏移,临床症状得以缓解(图1C)。

目前研究发现,H1受体广泛分布于外周和中枢,在外周主要分布于皮肤和黏膜的血管内皮细胞、平滑肌细胞,调节血管舒张和支气管收缩,在中枢主要分布于丘脑、皮层和胆碱能神经细胞丛等具有唤醒功能的区域,有调节睡眠与觉醒、认知及抗惊厥等作用<sup>[8]</sup>。H2受体主要分布于胃壁细胞,调节胃酸分泌。H3受体主要表达于胺能神经元的突触前膜,主要调节组胺、乙酰胆碱等神经递质的释放<sup>[9-10]</sup>。H4受体特异性表达于肥大细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、T细胞等免疫细胞膜表面,目前研究发现其在AR等免疫疾病中起调节作用,作用机制尚不完全明确<sup>[11]</sup>。

2 组胺受体在鼻黏膜的分布

研究发现在正常人鼻黏膜中,组胺4种受体类型均有表达,其表达峰度依为H1 > H2 > H3及H4<sup>[12]</sup>。Nakaya等<sup>[13]</sup>发现在人类正常鼻黏膜中,H1受体主要存在于血管内皮细胞、上皮细胞和神经细胞中,H2受体主要位于上皮和腺体细胞中,H3和H4受体主要分布在神经细胞,并且同一神经细胞上可能同时存在H1、H3和H4受体。Suzuki等<sup>[14]</sup>学者研究发现在鼻黏膜下腺体周围存在H3受体,可能参与促进黏膜下腺的分泌。国内学者曹宇发现

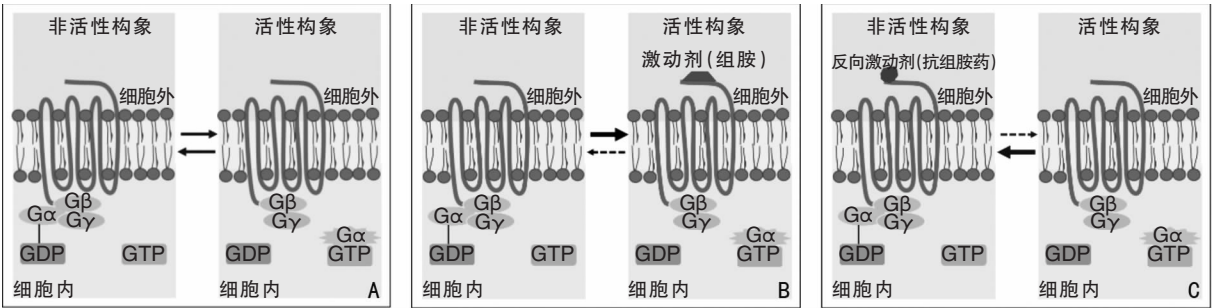


图1 组胺受体在不同状态下的生物学效应 A:平衡状态; B:激动剂与受体结合; C:抗组胺药与受体结合

H1、H2 和 H3 受体在大鼠鼻腔嗅区黏膜的嗅觉上皮细胞中存在,并且主要位于嗅觉神经元中,表明组胺及其受体参与嗅觉传导<sup>[15]</sup>。

Shirasak 等<sup>[16]</sup>采用免疫印迹和免疫组化发现在 AR 患者鼻黏膜的上皮细胞和血管内皮细胞中 H1 受体的表达水平明显高于非 AR 患者。国内学者燕志强等<sup>[17]</sup>研究发现 H4 受体在 AR 患者鼻黏膜中较正常人表达水平增高。目前 AR 的研究主要集中于组胺和 H1 受体,其余 3 种受体在 AR 发病中可能存在潜在作用,有待进一步研究。

### 3 抗组胺药的分类及其副作用

20 世纪 80 年代之前研发的抗组胺药为第一代抗组胺药,与 H1 受体结合后可减轻过敏症状,但因存在中枢抑制作用限制了其在临床上的应用。针对第一代抗组胺药的不良反应,80 年代以后逐渐研发出多种新一代抗组胺药,中枢抑制较第一代明显减轻,将其统称为第二代抗组胺药,但仍有较强的心脏毒性和体重增加等不良反应。之后发现第二代抗组胺药的活性代谢物或光学异构体,具有同等或更强的药理学作用,同时可降低心脏毒性,称为新二代抗组胺药。

#### 3.1 口服 H1RAs

3.1.1 第一代 H1RAs 第一代 H1RAs 包括氯苯那敏、苯海拉明、异丙嗪等,与 H1 受体结合后可明显减轻过敏症状。但是亲脂性较高,容易通过血脑屏障,从而产生明显的中枢抑制作用,如镇静、嗜睡、注意力下降、认知学习能力减退等<sup>[17]</sup>。产生中枢抑制最主要的机制是由于第一代 H1RAs 不能与血脑屏障中促进药物泵出(外排泵)的 P-蛋白(P-glycoprotein, P-gp)结合<sup>[18]</sup>,药物无法泵出血脑屏障,导致中枢系统中的药物浓度较高,与 H1 受体结合后出现嗜睡等明显的中枢抑制作用。采用正电子发射断层扫描(PET)发现第一代 H1RAs 可与中枢系统中 70% 的 H1 受体结合,而第二代 H1RAs 与中枢系统中 H1 受体的结合率低于 20%,因此,第一代 H1RAs 较第二代有明显的中枢抑制作用。同时第一代 H1RAs 对周围受体选择性较差<sup>[19-20]</sup>,可产生相应的不良反应:①作用于毒蕈碱受体,导致口干、眼干、尿潴留、便秘、窦性心动过速、瞳孔散大等;②作用于肾上腺素受体,导致头晕和体位性低血压;③作用于 5-羟色胺受体,导致食欲和体重增加;④通过影响心脏离子通道,产生心脏毒性作用,如室性心律失常

等<sup>[21]</sup>。

第一代 H1RAs 主要通过肝脏的细胞色素 P450 酶代谢,最终经肾脏排出体外。当与其他通过该酶代谢的药物联合服用时,如大环类脂类抗生素、抗抑郁药、抗真菌药及 H2 受体拮抗剂等,可导致血药浓度升高,从而增加其毒副作用。此外在用药时需要关注肝肾功能。

3.1.2 第二代 H1RAs 第二代 H1RAs 包括阿司咪唑、西替利嗪、依巴斯汀、非索非那定、氯雷他定等。第二代和第一代 H1RAs 的最大区别在于中枢抑制作用明显减少,因为大部分第二代 H1RAs 分子量大,亲脂性低,不易通过血脑屏障,从而降低了中枢神经系统的不良反应。研究发现部分第二代 H1RAs,如氯雷他定,其分子量较低,同时亲脂性较高,尽管容易穿透血脑屏障,但由于它与血脑屏障中的外排泵 P-gp 具有很高的亲和力<sup>[22]</sup>,可快速被泵出血脑屏障,导致中枢系统中的药物浓度迅速降低,减轻其中枢抑制作用。第二代 H1RAs 对周围 H1 受体具有更高的选择性<sup>[23]</sup>,对肾上腺素和胆碱能受体的亲和性极低,故副作用较第一代明显减少,但部分药物仍存在心脏毒性和体重增加等不良反应。大部分第二代 H1RAs 也由肝脏的细胞色素 P450 酶代谢,并经肾脏清除,故在使用时需要注意药物相互作用及肝肾功能。

3.1.3 新二代 H1RAs 由于第二代 H1RAs 依然存在不良反应,故在其基础上研发出新型 H1RAs,代表性药物包括左西替利嗪、地氯雷他定等。新二代 H1RAs 在保留了第二代 H1RAs 的中枢抑制作用较小的基础上,尚具有以下优点:①起效快,抗过敏效应强,该类药物多为第二代 H1RAs 的活性代谢物或光学异构体,本身具有活性,故起效快,而且对 H1 受体具有高选择性,与受体结合时间更长,故抗过敏效应强;②无心脏毒性,因为不影响心脏离子通道,所以不引发一系列心脏反应<sup>[24]</sup>;③药物相互作用小,不经过肝脏的细胞色素 P450 酶代谢,故 P450 酶抑制剂不会影响其代谢<sup>[25]</sup>;④对肝肾功能不全者安全性高。临床上常见副作用有头晕、口干,偶有头痛和恶心等,停药后可很快消失。

#### 3.2 鼻用 H1RAs

鼻用 H1RAs 包括盐酸左卡巴斯汀鼻喷剂、盐酸氮卓斯汀鼻喷剂和盐酸奥洛他定鼻喷剂等。用药后能够迅速被鼻黏膜吸收,与 H1 受体结合可缓解组胺引起的喷嚏、鼻痒等鼻部症状,并且全身不良反应较少<sup>[26]</sup>。盐酸氮卓斯汀鼻喷剂和盐酸奥洛他定鼻

喷剂除具有抗组胺作用外,还具有抑制肥大细胞和嗜碱性粒细胞释放组胺;抑制白三烯的合成和释放;抑制细胞因子如白介素和肿瘤坏死因子的释放等作用,从而进一步减轻变态反应<sup>[27]</sup>。与口服 H1RAs 相比,该类药物无中枢抑制和抗胆碱活性等不良反应,较常见的不良反应为口苦和咽部刺激感<sup>[28]</sup>,其他不良反应包括嗜睡、头痛和鼻部不适等,但发生率都较低,因此在 AR 治疗上具有一定的优势。有研究证实鼻用 H1RAs 单用效果不如鼻用糖皮质激素,但是两者联合应用可相互协同,能够更快、更好地控制鼻部症状<sup>[28]</sup>。

鼻腔局部给药具有以下优点<sup>[29]</sup>:①起效快,由于鼻腔黏膜面积大,黏膜下血管丰富,药物可迅速被吸收;②生物利用度高,药物直接作用于鼻黏膜,可避免胃肠道和肝脏的首过效应;③使用方便,易于被患者接受,患者依从性较好。

## 4 H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub> 受体相关药物在 AR 治疗中的研究

### 4.1 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂和激动剂在 AR 治疗中的研究

AR 是易感个体接触变应原后,主要由 IgE 介导的以喷嚏、流涕和鼻塞为主要临床症状的非感染性鼻黏膜慢性炎症,而干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和白介素-4(interleukin, IL-4)可以调节 IgE 的合成,从而影响 AR 症状的严重程度。有学者通过临床对照试验发现雷尼替丁(H<sub>2</sub> 受体拮抗剂)可能引起 IFN- $\gamma$  增加和 IL-4 减少,这两种作用均可导致 IgE 合成减少,从而缓解临床过敏症状。Shin 等<sup>[30]</sup>研究发现雷尼替丁对 AR 模型小鼠免疫治疗存在一定程度的损害,而甲苯唑啉(H<sub>2</sub> 受体激动剂)对免疫治疗没有明显的影响。目前关于 H<sub>2</sub> 受体在 AR 发生中的作用尚不清楚,需进一步研究。

### 4.2 H<sub>3</sub> 受体拮抗剂和激动剂在 AR 治疗中的研究

H<sub>3</sub> 受体是位于神经元突触前膜的抑制性受体,目前发现 H<sub>3</sub> 受体在鼻腔主要位于黏膜下腺体周围<sup>[14]</sup>,并且 H<sub>1</sub> 和 H<sub>3</sub> 受体在同一神经细胞表达,组胺可能通过 H<sub>1</sub> 及 H<sub>3</sub> 协同作用,参与 AR 的发病。Nakaya 等<sup>[31]</sup>发现 R-甲基组胺(H<sub>3</sub> 受体激动剂)和 H<sub>1</sub> 受体拮抗剂均可改善致敏小鼠的鼻部症状,但两者联合使用较单独使用效果更明显。Stokes 等<sup>[32]</sup>将 PF-03654764(H<sub>3</sub> 受体拮抗剂)联合非索非那定对 AR 患者进行临床试验,取得很好的临床疗效,并且两者联合用药优于单用非索非那定。由葛兰素制药公司研发的鼻喷剂 GSK1004723(H<sub>1</sub> 和 H<sub>3</sub> 受体

联合拮抗剂)已进入临床试验,结果显示鼻喷 3 d 后鼻部症状明显缓解<sup>[32-33]</sup>,但远期疗效仍不明确。因此,H<sub>3</sub> 受体拮抗剂有望用于 AR 的治疗。

### 4.3 H<sub>4</sub> 激动剂和拮抗剂在 AR 治疗中的研究

研究发现在 AR 患者鼻黏膜中 H<sub>4</sub> 受体表达显著增强<sup>[17]</sup>,为 H<sub>4</sub> 受体相关药物在 AR 治疗中的研究提供了基础。Takahashi 等<sup>[34]</sup>发现 AR 模型小鼠鼻喷 JNJ777120(H<sub>4</sub> 受体拮抗剂)后,鼻部症状有所缓解,且缓解程度与剂量相关,血清 IgE 无明显改变;给予 AR 模型小鼠口服 JNJ777120 后,鼻腔灌洗液中 IL-4 水平降低、IFN- $\gamma$  水平升高,血清 IgE 明显下降,表明 H<sub>4</sub> 受体拮抗剂不仅可以通过调节与 AR 相关细胞因子调节免疫反应,而且可以缓解 AR 小鼠鼻部症状。Neumann 等<sup>[35]</sup>在哮喘模型小鼠的肺组织中发现组胺浓度比正常鼠高,使用高选择性受体拮抗剂或基因敲除阻断小鼠的 H<sub>4</sub> 受体功能后,哮喘症状明显缓解。Kay 等<sup>[36]</sup>从人类肺组织中分离纯化出肥大细胞,发现该细胞膜表面表达 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub> 受体,研究发现使用 JNJ28610244(H<sub>4</sub> 受体激动剂)可以诱导肥大细胞的趋化,而 JNJ777120 可以阻止该趋化作用,由此可见肥大细胞的趋化作用可由组胺通过 H<sub>4</sub> 受体介导。Mommert 等<sup>[37]</sup>在体外试验中发现人类嗜碱性粒细胞膜表面表达 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub> 和 H<sub>4</sub> 受体,其中 H<sub>4</sub> 受体表达水平较高,组胺和 ST-1006(H<sub>4</sub> 受体激动剂)均可诱导嗜碱性粒细胞的迁移,而 JNJ777120 可抑制该迁移作用,表明嗜碱性粒细胞的迁移可由组胺通过 H<sub>4</sub> 受体介导。以上研究发现 H<sub>4</sub> 受体在 AR 及其相关疾病中起重要作用,有望成为 AR 治疗新靶点。

## 5 总结与展望

组胺通过其 4 种受体在炎症反应、神经传递和免疫调节等方面发挥重要作用。H<sub>1</sub> 抗组胺药作为 AR 的一线用药<sup>[38]</sup>,能够有效缓解鼻部症状,但部分患者治疗效果不尽人意。研究表明 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂能够减少 IgE 的合成,从而减轻过敏症状;H<sub>3</sub> 与 H<sub>1</sub> 受体在同一神经细胞表达,可共同参与 AR 的发病,H<sub>1</sub> 和 H<sub>3</sub> 联合拮抗剂已进入临床试验,但目前尚未应用于临床;组胺通过 H<sub>4</sub> 受体可介导肥大细胞和嗜碱性细胞的迁移,H<sub>4</sub> 受体拮抗剂不仅可以缓解致敏小鼠的鼻部症状,同时可缓解哮喘模型小鼠的哮喘症状。提示 H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub>、H<sub>4</sub> 受体参与 AR 的发生发展,应用其受体拮抗剂可调控 AR 发病中的相关炎

性介质,从而缓解 AR 鼻部症状。相信在不久的将来,新型 H<sub>2</sub>、H<sub>3</sub> 和 H<sub>4</sub> 受体拮抗剂的问世,可为 AR 的治疗提供新策略。

## 参考文献:

- [1] Windaus A, Vogt W. Synthese des Imidazolyl-thylamins [J]. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1907, 40(3): 3691–3695.
- [2] Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyl-ethylamine [J]. J Physiol, 1910, 41(5): 318–344.
- [3] Tiligada E, Enni M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(3): 469–489.
- [4] Best CH, Dale HH, Dudley HW, et al. The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissues [J]. J Physiol, 1927, 62(4): 397–417.
- [5] 张罗, 韩德民. H<sub>1</sub> 抗组胺药 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(2): 104–109.
- [6] Kiss R, Keseru GM. Structure-based discovery and binding site analysis of histamine receptor ligands [J]. Expert Opin Drug Discov, 2016, 11(12): 1165–1185.
- [7] Simons FE, Simons KJ. Histamine and H<sub>1</sub>-antihistamines: celebrating a century of progress [J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(6): 1150–1151.
- [8] Cataldi M, Borriello F, Granata F, et al. Histamine receptors and antihistamines: from discovery to clinical applications [J]. Chem Immunol Allergy, 2014, 100:214–226.
- [9] Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez AM, et al. The histamine H<sub>3</sub> receptor: structure, pharmacology, and function [J]. Mol Pharmacol, 2016, 90(5):649–673.
- [10] Schlicker E, Kathmann M. Role of the histamine H receptor in the central nervous system [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 241: 277–299.
- [11] Corrêa MF, dos Santos Fernandes JP. Histamine H<sub>4</sub> receptor ligands: future applications and state of art [J]. Chem Biol Drug Des, 2015, 85(4): 461–480.
- [12] 燕志强, 高盛宏, 张俊, 等. 正常人群鼻黏膜中组胺受体亚型的表达 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2011, 18(9): 495–497.
- [13] Nakaya M, Takeuchi N, Kondo K. Immunohistochemical localization of histamine receptor subtypes in human inferior turbinates [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2004, 113(7): 552–557.
- [14] Suzuki S, Takeuchi K, Majima Y. Localization and function of histamine H<sub>3</sub> receptor in the nasal mucosa [J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(9): 1476–1482.
- [15] Yu C, Li L, Xia Q, et al. Expression and localization of histamine H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, and H<sub>3</sub> receptors in rat olfactory epithelium [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017, 101:102–106.
- [16] Shirasaki H, Kanaizumi E, Seki N, et al. Localization and upregulation of the nasal histamine H<sub>1</sub> receptor in perennial allergic rhinitis [J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012:951316.
- [17] 燕志强, 张俊, 李得本, 等. 变应性鼻炎患者鼻黏膜中组胺 H<sub>4</sub> 受体的差异性表达 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(20): 928–930.
- [18] Montoro J, Mullol J, Dávila I, et al. Bilastine and the central nervous system [J]. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011, 3 (Suppl 3): 9–15.
- [19] Shiroishi M, Kobayashi T. Structural analysis of the histamine H<sub>1</sub> receptor [J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 241:21–30.
- [20] Mion OG, Mello JF Jr, Dutra DL, et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2017, 83(2): 215–227.
- [21] Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, et al. Bioanalysis of antihistamines for clinical or forensic purposes [J]. Biomed Chromatogr, 2017, 31(1).
- [22] Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines minimally sedating? [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 765(4): 100–106.
- [23] Kapoor Y, Kumar K. Structural and clinical impact of anti-allergy agents: an overview [J]. Bioorg Chem, 2020, 94:103351.
- [24] Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, et al. CSACI position statement: Newer generation H-antihistamines are safer than first-generation H-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2019, 15:61.
- [25] González-Núñez V, Valero A, Mullol J. Safety evaluation of desloratadine in allergic rhinitis [J]. Expert Opin Drug Saf, 2013, 12(3): 445–453.
- [26] 王洪田, 白银新. 新 2 代抗组胺药鼻用与口服的疗效比较 [J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2013, 28(2): 66–69.
- [27] Fabbri NZ, Abib E Jr, de Lima Zollner R. Azelastine hydrochloride and budesonide (nasal sprays): effectiveness combination therapy monitored by acoustic rhinometry and clinical symptom score in the treatment of allergic rhinitis [J]. Allergy Rhinol (Providence), 2014, 5(2):78–86.
- [28] Salapatek AM, Lee J, Patel D, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Proc, 2011, 32(3): 221–229.
- [29] Pardeshi CV, Belgamwar VS. Direct nose to brain drug delivery via integrated nerve pathways bypassing the blood-brain barrier: an excellent platform for brain targeting [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(7): 957–972.
- [30] Shin JH, Kim BG, Kim SW, et al. Immunomodulatory role of histamine H<sub>2</sub> receptor in allergen-specific immunotherapy: a mouse model of allergic rhinitis [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2011, 144(4): 500–505.
- [31] Nakaya M, Fukushima Y, Takeuchi N, et al. Nasal allergic response mediated by histamine H<sub>3</sub> receptors in murine allergic rhinitis [J]. Mediators Inflamm, 2012, 2012:951316.

nitis[J]. Laryngoscope, 2005, 115(10): 1778 – 1784.

[32] Stokes JR, Romero FA Jr, Allan RJ, et al. The effects of an H3 receptor antagonist (PF-03654746) with fexofenadine on reducing allergic rhinitis symptoms [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2): 409 – 412.

[33] Ghamari N, Zarei O, Arias-Montañó JA, et al. Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists: Where do they go? [J]. Pharmacol Ther, 2019, 200:69 – 84.

[34] Takahashi Y, Kagawa Y, Izawa K, et al. Effect of histamine H4 receptor antagonist on allergic rhinitis in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(6): 734 – 738.

[35] Neumann D. Role of the histamine H4-receptor in bronchial asthma[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 241:347 – 359.

[36] Kay LJ, Suvarna SK, Peachell PT. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis of human lung mast cells[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 837:38 – 44.

[37] Mommert S, Kleiner S, Gehring M, et al. Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor [J]. Allergy, 2016, 71(9): 1264 – 1273.

[38] May JR, Dolen WK. Management of allergic rhinitis: a review for the community pharmacist[J]. Clin Ther, 2017,39(12):2410 – 2419.

(收稿日期:2020 – 12 – 01; 网络首发:2021 – 07 – 14)

**本文引用格式:**李崇妮,赵长青,安云芳. 组胺受体及抗组胺药的分类及其在变应性鼻炎中的应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021,27 ( 4 ): 372 – 377. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103304

**Cite this article as:** LI Chongni, ZHAO Changqing, AN Yunfang. Classification of histamine receptors and the application of their antihistamines in allergic rhinitis [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021,27(4):372 – 377. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103304