

抗组胺药研究进展

刘永贵, 于 鹏, 徐 颂, 贺 星, 田 红, 陈常青

(天津药物研究院 医药信息中心, 天津 300193)

摘 要:组胺是引起炎症和过敏性疾病的一类物质,是速发型过敏反应(临床最常见I型变态反应疾病)的重要的化学介质之一。因而,在过去的70多年中,抗组胺药物出现了第一代、第二代,以及第二代的改良品种,在临床上被广泛应用。尤其是在非处方药方面,该类药常与其他药物,如解热镇痛剂、去鼻塞剂等组成复方制剂用于感冒发热等,深受医生和患者的欢迎。现对抗组胺药物(以组胺 H₁受体拮抗剂为主)的研发进展做一介绍。

关键词:组胺;抗组胺药;组胺 H₁受体;过敏性鼻炎;不良反应

中图分类号:R976

文献标识码:A

文章编号:1674-5515(2010)01-0019-04

Advances in antihistamines

LIU Yong-gui, YU Peng, XU Song, HE Xing, TIAN Hong, CHEN Chang-qing

(Medicinal Information Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

组胺(histamine)又名组织胺,由中枢神经系统神经元、胃黏膜壁细胞、肥大细胞、嗜碱粒细胞等细胞的组氨酸脱羧酶从L-组氨酸合成而来,通过其4种组胺受体(H₁、H₂、H₃和H₄)产生效应,在人体健康(如免疫调节、过敏性反应、炎症等)中扮演着重要角色。

组胺 H₁受体主要分布于皮肤和黏膜的血管内皮细胞、平滑肌细胞、神经元及免疫细胞表面,参与调节血管扩张、血管通透性、睡眠、记忆、血压、头痛、心动过速等。组胺 H₂受体主要分布于胃壁细胞表面,参与调节胃酸分泌,还参与血管通透性、血压、心动过速、支气管扩张、气道黏液分泌等反应。组胺 H₃受体主要分布于组胺能神经元表面,参与调节组胺、乙酰胆碱等神经递质的释放,以及减轻皮肤瘙痒,防止气道过度收缩等。组胺 H₄受体是新发现的组胺受体,主要是参与粒细胞的分化,可能介导肥大细胞和嗜酸性粒细胞的趋化。

抗组胺药(antihistamines),主要是指组胺 H₁受体拮抗剂,被广泛用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹等过敏反应性疾病。从1937年第一个抗组胺药研发成功至今,抗组胺药发展经历了第一代、第二代,以及第二代的改良品种;其市场规模不断壮大,疗效不断提高,不良反应也在不断地改善。

1 第一代抗组胺药

20世纪80年代以前的抗组胺药为第一代抗组胺药,如氯苯那敏(Chlorphenamine)、苯海拉明

(Diphenhydramine)、异丙嗪(Promethazine)、曲吡那敏(Tripeleennamine)等。它们能抑制组胺 H₁受体,减轻过敏反应,主要用于荨麻疹、过敏性皮炎的皮疹、过敏性鼻炎的流清鼻涕和打喷嚏等,具有良好的止痒、抗过敏效果,改善症状明显,疗效确切;但由于其代谢与清除较快,必须多次给药,用药剂量较大,且与组胺 H₁受体的结合缺乏选择性,对中枢神经的组胺 H₁受体同样产生抑制作用,致使其产生一系列中枢神经系统的不良反应。此外,它们还能与其他受体如胆碱能受体等结合产生口干、心动过速、胃肠道障碍等不良反应。

2 第二代抗组胺药

20世纪80年代以后的为第二代抗组胺药,如阿司咪唑(Astemizole)、氯雷他定(Loratadine)、西替利嗪(Cetirizine)、特非那定(Terfenadine)、依巴斯汀(Ebastine)等。它们除了组胺 H₁受体选择性高外,还具有其他的抗过敏作用,如拮抗细胞间黏附分子(ICAM)。用于各种过敏性疾病的治疗或预防,如过敏性鼻炎、荨麻疹、过敏性角膜炎等,疗效肯定。与第一代抗组胺药相比,第二代具有镇静作用小,几无抗胆碱作用的优点,而且作用时间长,减少了服药次数,用药剂量相对要少,提高了患者的顺应性,得到了广大医生和患者的欢迎,故在临床上得到了广泛使用。但它们也有不足之处,心脏毒性就是其不容忽视的重要不良反应之一。

3 新型第二代抗组胺药

近年来,第二代抗组胺药的改良品种不断上市,它们来自第二代抗组胺药的活性代谢物或光学异构体,其疗效确切,不良反应小,市场占有率逐年攀升,前景较为广阔,甚至被称为第三代抗组胺药。地氯雷他定(Desloratadine)就是来自氯雷他定的活性代谢物,不易通过血脑屏障,几无中枢镇静作用,与人体除中枢神经系统以外的大部分组织中 H_1 受体均有较强的亲和力,比氯雷他定的作用强 15 倍左右,比特非那定强 10~20 倍^[1]。其不良反应明显低于氯雷他定,具有良好的抗组胺和抗过敏作用,能有效缓解荨麻疹症状和过敏性鼻炎患者包括鼻塞在内的鼻部和非鼻部症状,安全有效^[2-3]。

左旋西替利嗪(Levocetirizine)是西替利嗪的光学异构体之一(左旋体),对 H_1 受体的亲和力是西替利嗪的 2 倍,吸收更为迅速,每日剂量仅为西替利嗪的一半,疗效却相当,能够有效地治疗荨麻疹,改善常年性与季节性过敏性鼻炎的症状,对鼻塞亦有缓解作用,且作用时间长,不良反应小^[4-5]。非索非那定(Fexofenadine)是特非那定在肝脏的活性代谢物,它起效迅速,作用持续时间长,可减轻药物对肝脏的损伤,适用于肝功能衰竭患者。非索非那定对心脏 K^+ 通道无抑制作用,理论上不会像特非那定那样引起 QT 间期延长。非索非那定引起严重嗜睡者罕见,少数受试者出现困倦、头痛等中枢神经系统抑制作用,另有少数受试者出现口干、鼻干、腹部不适等不良反应,用药后 QT 间期与用药前比无明显变化。非索非那定用于治疗过敏性鼻炎、荨麻疹与氯雷他定、西替利嗪相似,其不良反应轻微,安全有效,在美国是飞行员推荐使用的药物^[6-8]。

4 抗组胺药的不良反应

抗组胺药的副作用主要有中枢神经抑制作用、抗胆碱作用、心脏毒性及体质量增加等 4 大类,但并不是所有抗组胺药都有这 4 类副作用。

第一代抗组胺药的结构为一个乙胺基母核,辅以各种取代基,分子较小,较易通过血脑屏障,与中枢神经的 H_1 受体结合,对中枢神经系统产生抑制和激动作用,表现为幻觉、嗜睡、警觉性下降或者烦躁不安、紧张、失眠等。故而又被称为镇静类抗组胺药。它们还能阻断胆碱能受体和 5-羟色胺活性,如与胆碱能受体结合导致口干、心动过速、胃肠道障碍等。此外,第一代抗组胺药较易于透过胎盘屏障,具有潜在的致畸胎作用。因而,近年来除少数局部应用或复发应用外,大部分已退出了市场。

第二代抗组胺药的结构与第一代完全不同,分子一般较大并通常伴有长链,脂溶性低,不易透过血脑屏障,且 H_1 受体选择性高,一般不产生中枢神经抑制作用,故镇静、困倦和口干等副作用较少,因而也称为非镇静类抗组胺药。但在第二代抗组胺药中如酮替芬(Ketotifen)、西替利嗪、氮卓斯汀(Azelastine)、阿伐斯汀(Acrivastine)等仍具有较轻的中枢镇静作用^[9-10]。而阿司咪唑、氮卓斯汀、酮替芬则可刺激食欲增加而导致体质量增加,其中以阿司咪唑最为严重^[10]。虽然第二代抗组胺药存在这些不良反应,但最为严重的却是心脏毒性,普遍存在诱发心脏疾患的潜在风险。这其中以特非那定、阿司咪唑诱发的心脏毒性相对较多,其次是氯雷他定、酮替酚和西替利嗪等,在心血管系统不良反应中又以心率失常最多、最常见^[11]。尽管相比之下这种不良反应发生率很低,但后果却较为严重。由于第二代抗组胺药物的心脏毒副作用,美国 FDA 于 1992 年通知各生产厂家,在特非那丁等药物的说明书中必须注明心血管方面的不良反应。目前特非那丁已在许多国家停止使用和生产,或将其由非处方药重新改为处方药,患者应在医师指导下方可使用;阿司咪唑也已禁止在美国市场上使用。

新型抗组胺药不良反应较少或轻微,目前还未见严重不良反应报道。唯有阿司咪唑的代谢物替卡咪唑(Tecastemizole),虽然与 H_1 受体结合是其母体阿司咪唑的 13 倍,疗效与不良反应均较阿司咪唑有较大改善^[12],但由于该药的大鼠实验显示磷脂血症和心肌病的增加,以及其有增加 QT 间期延长的可能性,因而在其向 FDA 提交上市申请时被否决。

5 抗组胺药的研发

随着一个又一个新药的不断上市,抗组胺药物的研发也同样在不停地继续着,品种不少,根据 Pharmaprojects V5 数据库 2009 年 11 月提供的信息,处于 II 期临床后阶段的主要品种见表 1。

为了尽量开发出更好的品种,研发公司都在不懈地努力着,以便分食抗组胺药市场的大“蛋糕”,从而能抢占市场的一席之地。新上市的抗组胺药延长作用时间,减少给药次数,减少剂量或局部应用,以降低不良反应,开发复方制剂使药物能产生协同作用或互补效应以获得更为满意的疗效。

用于治疗过敏性鼻炎和荨麻疹的 Bilastine,每日只需口服一次,疗效与地氯雷他定相当,且仅极少数病人出现头痛、疲乏、不适及镇静等副作用,与安

表1 处于Ⅱ期临床后阶段的部分抗组胺新药

药品名称	研发公司	研发状态	适应症	给药方式
Bilastine (F-96221-BM)	Faes	注册前	常年性与季节性过敏性鼻炎、荨麻疹	口服(每日一次)
Cetirizine deriv, NicOx (NCX-1510)	Nicox	Ⅲ期临床	鼻炎、过敏性鼻炎	吸入
Azelastine+fluticasone Meda (MP-29-02)	Meda	Ⅲ期临床	季节性过敏性鼻炎	吸入
Budesonide+Azelastine, Captisol (CDX-313)	CyDex	Ⅱ期临床	过敏性鼻炎	吸入
SUN-1334H	Sun Pharma Advanced Research	Ⅱ期临床	常年性与季节性过敏性鼻炎、荨麻疹	口服
vapitadine dihydrochloride (R-129160)	Stiefel Laboratories	Ⅱ期临床	荨麻疹、接触性皮炎	口服
GSK-1004723	Glaxo-SmithKline	Ⅱ期临床	过敏性鼻炎	吸入
GSK-835726	Glaxo-SmithKline	Ⅱ期临床	季节性过敏性鼻炎	口服

慰剂组结果相似,且副作用轻微、短暂^[13]。用于治疗季节性过敏性鼻炎的盐酸氮草斯汀与丙酸氟替卡松的复方药物 MP-29-02,疗效好于复方中的任一单品,且副作用少、轻微^[14-15]。而布地奈德与氮草斯汀的复方药物 CDX-313,能缓解鼻部瘙痒和喷嚏等症状,而起效时间约为 10 min,并能使红眼或眼部灼热和瘙痒得到更持久的缓解,可被良好耐受,无显著不良事件^[16]。用于治疗鼻炎和过敏性鼻炎的 NCX-1510,是一种鼻腔喷雾剂,能显著减轻过敏性鼻炎症状,起效更为迅速,仅 5~10 min^[17]。鼻炎和荨麻疹用药 SUN-1334H 具有 H₁受体高选择性,抑制组胺 H₁受体引起的回肠收缩,而对胆碱能、组胺 H₂受体、5-羟色胺、肾上腺素、氯化钡引起的收缩不产生或仅有轻微抑制,副作用更小^[18]。

6 结语

抗组胺药的发展经历了第一代、第二代及改良的发展历程,临床用药已经较为成熟,虽说第一代抗组胺药具有良好的抗过敏作用,也有一定的止吐、局部麻醉作用,但由于具有明显的嗜睡、镇静等中枢神经系统的不良反应,严重影响用药者的日常生活、学习和工作,已越来越不适应医患人群。但因其价格便宜、疗效可靠,在经济不发达地区仍然使用相当广

泛。而第二代抗组胺药大多数半衰期较长,作用时间长,有的可维持 24 h,每天只需口服 1 次,吸收迅速,药物较难透过血脑屏障,对中枢神经系统影响较小,不产生或仅有轻微嗜睡作用,对用药者的日常生活、学习与工作影响较少,因而广受医患双方的欢迎,但心脏毒性是其不可忽视的不良反应。地氯雷他定、左旋西替利嗪、非索非那定是第二代抗组胺药的活性代谢物或光学异构体,其疗效确切,几乎不通过血脑屏障,也未有严重心脏毒性报道,各方面均好于其改良前体,各种不良反应很小,虽然价格有些高,但已经逐渐被市场所接受,其占有率在逐年攀升,前景较为光明。

抗组胺药在过敏反应性疾病治疗中占有重要地位,是过敏性鼻炎、荨麻疹、过敏性皮炎等一线用药,因而其市场规模非常可观,并且各制药公司都在挖掘新的亮点,努力开发更好的产品,以抢占该市场的一席之地,分一杯羹。在研的 NCX-1510、MP-29-02、CDX-313 等,针对过敏性鼻炎的特殊位置,以鼻腔吸入剂的给药方式,避免了在胃肠、肝脏等的代谢消耗,既提高了局部用量,又减少了药物的剂量,从而减少或减轻了不良反应,进而更有利于过敏性鼻炎长期的维持治疗或预防。此外,吸入剂使药物直接作用患处,起效时间更短,这更便于鼻炎急性发作的治疗。因而,治疗过敏性鼻炎的抗组胺药吸入剂有很大的发展空间,前景可期。

参考文献

- [1] 蔡霞,李桂冬. 抗过敏新药——地氯雷他定[J]. 齐鲁药事, 2006, 25(6): 382.
- [2] 梁峻森. 地氯雷他定治疗慢性荨麻疹疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2009, 8(3): 176.
- [3] 游学俊,刘争,徐凯,等. 地氯雷他定治疗季节性过敏性鼻炎疗效及安全性观察[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 22(8): 382.
- [4] 方育东,谢少虹,陈新平,等. 盐酸左西替利嗪治疗慢性特发性荨麻疹的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(12): 1362-1363.
- [5] 艾敏. 抗组胺药盐酸左西替利嗪[J]. 药学进展, 2007, 31(10): 474.
- [6] 王瑞琦,张宏誉,王钟岩,等. 非索非那定治疗季节性过敏性鼻炎和慢性特发性荨麻疹的疗效和安全性研究[J]. 药物不良反应杂志, 2007, 9(2): 85.
- [7] 陈继川,姬长友,乔富玉,等. 盐酸非索非那定片对过敏性鼻炎的前瞻性临床研究[J]. 局解手术学杂志, 2005, 14(6): 388-390.
- [8] 邓安春,杨桦,谭旭民,等. 盐酸非索非那定片治疗过敏性鼻炎多中心随机双盲对照临床试验[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(5): 332-335.
- [9] 周敏婵. 第二代抗组胺药安全性的新认识[J]. 中华临床医

- 学研究杂志, 2005, 11(16): 2289-2290.
- [10] 白秋香. 第二代抗组胺药的药代学、药效学特性及不良反应[J]. 海峡药学, 2007, 19(2): 75-76.
- [11] 李健, 徐珽, 吴蓬波, 等. 第2代抗组胺药引起心血管系统不良反应的回顾性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(9): 707-708.
- [12] 郑珩. 抗组胺新药 Norastemizole [J]. 药学进展, 1999, 23(3): 182-183.
- [13] 金伟秋. Bilastine 与 Neoclaritin 一样有效 [J]. 国外药讯, 2004 (5): 17.
- [14] Hampel F, Ratner P, Diaz J, *et al.* Efficacy and safety of Azelastine hydrochloride and fluticasone propionate combined in a single nasal spray delivery device in patients with seasonal allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(2): S155.
- [15] 冯慧伟, 范献良, 王喆, 等. 盐酸氮草斯汀和丙酸氟替卡松治疗变应性鼻炎 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2006, 20(3): 219-222.
- [16] 黄晓燕. CyDex 公布 Captisol-Enabled 布地奈德/氮草斯汀鼻喷剂的II期临床试验结果 [J]. 国外药讯, 2009 (4): 26-27.
- [17] NicOx. NCX 1510 successfully achieves primary endpoint in clinical phase II trial in rhinitis [EB/OL]. [2005-2-22]. <http://www.nicox.com/upload/Biolipox phase II rhinitis results-English.pdf>.
- [18] Mandhane S N, Ayer U B, Midha A S, *et al.* Preclinical efficacy and safety pharmacology of SUN-1334H, a potent orally active antihistamine agent [J]. Drugs R D, 2008, 9(2): 93-112.

(收稿日期 2009-11-18)

Advances in research of chemical constituents and pharmacological activities of genus *Sida* Linn.

SUN Lu-lu¹, WANG Ji-hui², YAN Bin², XU Ling-chuan^{2*}

(1. Qingdao Huashi Guofeng Medical Co., Ltd., Qingdao 266071, China; 2. Faculty of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: According to studies of last three decades, *Sida* Linn. contains many kinds of chemical constituents, primarily including alkaloids, steroids and so on. Plants of different species of *Sida* Linn. are widely used in Traditional Chinese Medicine for the treatment of asthma, renal inflammation, colds, fever, headache and ulcers. In foreign countries, *Sida acuta* Burm. f., a species of this genus, is used to treat malaria, and the active component cryptolepine is considered to have anti-inflammatory, anti-malarial, anti-tumor and hypoglycemic effects. In China, constituents of the aerial part of *S. szechuensis* Matsuda has been analyzed. 8 steroids, 1 steroidal saponin, 1 flavonoid glycoside, 1 monoterpene, and 1 indole alkaloid have been extracted and isolated. The antibacterial experiments of its ethanol extract have also been conducted. This paper gives an overview of chemical constitutions and pharmacological activities of *Sida* Linn. plants, so as to provide more reference for further development and utilization of genus *Sida* Linn.

Key words: *Sida* Linn; chemical constituents; pharmacological activities

黄花稔属化学成分与药理作用研究进展

孙璐璐¹, 王集会², 闫滨², 徐凌川^{2*}

(1. 青岛华氏国风医药有限责任公司, 山东 青岛 266071; 2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

摘要: 黄花稔属 *Sida* Linn. 植物含有甾醇类、生物碱类等多种化学成分。该属的多种植物作为传统中药广泛用于治疗哮喘、肾炎、感冒、发烧、头痛、溃疡等。在国外, 用该属植物黄花稔 *Sida acuta* Burm. f. 治疗疟疾。对其有效成分白叶藤碱 (cryptolepine) 进行了较深入的研究, 认为该成分有抗炎、抗疟、抗肿瘤、降血糖等作用。国内对拔

* 通讯作者 徐凌川, 教授, 从事中药资源与鉴定的教学和研究工作。E-mail: xulingchuan518@sina.com