

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.032

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.032

慢性荨麻疹非抗组胺药物治疗进展

张秋秋 综述 雷铁池 审校

(武汉大学人民医院皮肤科, 武汉 430060)

[摘要] 慢性荨麻疹的一线治疗药物为第二代组胺H1受体拮抗剂, 然而部分慢性难治性荨麻疹患者使用常规剂量组胺H1受体拮抗剂没有明显效果。因此, 常联合非抗组胺药治疗慢性难治性荨麻疹。根据临床观察, 联合治疗慢性荨麻疹的疗效明显优于单独使用组胺H1受体拮抗剂。常用的非抗组胺药物有白三烯受体拮抗剂、糖皮质激素、三环类抗抑郁药、免疫抑制剂、生物制剂等, 但是非抗组胺药物的不良反应较多, 建议在使用前权衡利弊, 使用过程中还应注意监测不良反应的发生。

[关键词] 慢性荨麻疹; 非抗组胺药物; 治疗

Progress of non-antihistamine therapy of chronic urticaria

ZHANG Qiuqiu, LEI Tiechi

(Department of Dermatology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract The first-line therapy for chronic urticaria is the second generation histamine H1 receptor antagonist. However, some patients with chronic refractory urticaria using regular doses of histamine H1 receptor antagonist have no obvious effect. So, we often combine histamine H1 receptor antagonist with non-antihistamine drugs to cure chronic refractory urticaria. According to clinical observation, the curative effect of combination therapy of chronic urticaria is superior to using histamine H1 receptor antagonist alone. The commonly used non antihistamine drugs include leukotriene receptor antagonist, glucocorticoid, tricyclic antidepressants, immunosuppressants, biologics, etc. But the non-antihistamine drugs have more side effects. It is recommended to weigh the pros and cons before using these drugs, and we should also pay attention to monitoring the occurrence of the side effects during using.

Keywords chronic urticaria; non antihistamine drugs; therapy

慢性荨麻疹(chronic urticaria, CU)根据临床表现及病程即可以诊断, CU与许多因素相关, 包括物理刺激(冷、热、压力等)、药物(非甾体抗炎药、阿片类药物等)、感染(幽门螺杆菌等)、食物和自身免疫性疾病^[1]。嗜碱性粒细胞和肥大细胞是导致CU临床症状和体征的主要效应细胞。这些细

胞产生和分泌多种介质, 包括组胺、白三烯、前列腺素、细胞因子、趋化因子等炎性介质。2012柏林国际荨麻疹共识会议指南^[2]建议首先使用标准剂量的H1抗组胺药; 如果无效, 则将剂量增加四倍; 若仍无效, 则可以用奥马珠单抗、环孢素A或孟鲁司特。临床上部分慢性难治性荨麻疹患者使用常规

收稿日期 (Date of reception): 2017-04-27

通信作者 (Corresponding author): 雷铁池, Email: lei86308656@163.com

剂量组胺H1受体拮抗剂没有明显效果。因此, 常联合非抗组胺药治疗慢性难治性荨麻疹。抗组胺药物在治疗CU中是不可替代的, 且已经有了很深入的研究。常用的非抗组胺药物有白三烯受体拮抗剂、糖皮质激素、三环类抗抑郁药、免疫抑制剂、生物制剂等, 但是非抗组胺药物的不良反应较多, 建议在使用前权衡利弊, 使用过程中还应注意监测不良反应的发生。

1 白三烯受体拮抗剂

最广泛使用的白三烯受体拮抗剂是孟鲁司特, 已被用于治疗哮喘和过敏性鼻炎。当H1抗组胺药在四倍推荐剂量不足以控制症状时, 指南推荐可以选用白三烯受体拮抗剂治疗。单一使用这类药物很少取得好的疗效, 故一般联合抗组胺药治疗顽固性荨麻疹。几项随机对照研究^[3-4]已经证明抗白三烯药物联合抗组胺药物治疗的效果优于单独应用抗组胺药物; 然而, 单独使用抗组胺药物比单独使用抗白三烯药物的治疗效果好^[3]。

2 糖皮质激素

糖皮质激素适用于CU的急性加重期, 且单用抗组胺药物不能控制症状。由于其不良反应较大, 应短周期内使用, 并且逐渐减量, 避免长期使用。糖皮质激素还可用于急性、重症或伴有喉头水肿的荨麻疹。

3 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药除了具有抗毒蕈碱的作用外, 还有强大的抗H1, H2的作用, 因此用来治疗CU有一定的疗效。最常用的三环类抗抑郁药有多塞平、阿米替林等, 已有临床研究^[5]表明多塞平联合抗组胺药物治疗CU的疗效明显优于单独使用抗组胺药物, 且复发率较小, 缺点是有一定的不良反应, 如便秘、口干等。严重的心、肝、肾疾病以及青光眼患者为治疗禁忌证, 老年、孕妇、前列腺肥大和癫痫患者慎用。临床上较为推广使用多塞平联合抗组胺药物治疗难治性荨麻疹。

4 免疫抑制剂

4.1 环孢素 A

环孢素A是一种强效免疫抑制剂, 其主要不良

反应是肾毒性和高血压。因此, 严重的肾病及高血压患者禁用。在CU的治疗上, 环孢素A用于自体血清皮肤试验(ASST)阳性的严重荨麻疹及对抗组胺药无效的患者。其用药剂量为3~5 mg/(kg·d), 至少2个月。已经有文献报道其治疗慢性自发性荨麻疹取得了较好的疗效^[6-7]。

4.2 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤在某些情况下用于激素依赖的荨麻疹患者减少激素用量。甲氨蝶呤能抑制中性粒细胞的黏附和聚集以及白三烯的合成, 这可能是其治疗CU的机制。有研究^[8]发现对于耐药的CU患者平均每周服用甲氨蝶呤10~15 mg, 在第3周至第6个月可以观察到疗效, 但未提到是否可以中断使用抗组胺药物。Sharma等^[9]发现使用甲氨蝶呤治疗CU并不优于H1抗组胺药物, 并且甲氨蝶呤不良反应相对较大。是否推荐用于CU的治疗有待进一步研究。

4.3 秋水仙碱

秋水仙碱已被广泛用于治疗各种典型的皮肤病, 尤其是中性粒细胞浸润性皮肤病。秋水仙碱能有效治疗CU的原因可能是其抑制肥大细胞脱颗粒及白三烯的产生。Pho等^[10]的一项回顾性研究证明秋水仙碱对于治疗顽固性荨麻疹具有潜在疗效。其使用秋水仙碱剂量为0.3~1.5 mg/d, 56%的CU患者取得良好的疗效, 其中80%患者完全停用激素。在所有患者中, 39%患者出现程度不等的不良反应, 以腹泻为主, 还包括血尿、轻度头痛、轻度的胃肠道不适及腹胀。对骨髓增生低下及肾功能不全者禁用。

4.4 霉酚酸酯

霉酚酸酯具有抑制抗高亲和力IgE受体抗体的产生及抗IgE的作用。它也减少了黏附分子在血管内皮细胞的表达并抑制淋巴细胞迁移至皮肤。Zimmerman等^[11]的研究中霉酚酸酯使用剂量为500 mg/12 h, 疗程为2周至4周。89%的CU患者能得到改善, 其中59%的病人得到完全控制。主要的副作用是胃肠道反应。

4.5 雷公藤多甙 (TG)

雷公藤多甙(tripterygium glycosides, TG)不仅具有抗炎和免疫抑制作用, 还有强大的免疫调节作用, 在治疗CU中通常不建议单独使用。许多研究^[12-13]证明在抗组胺药物治疗无效情况下, 可以选择联用该药。陈慧君等^[14]研究将91例CU患者

分成两组, 观察组口服非索非那定60 mg/d, 联合TG 10 mg, 3次/d; 对照组单独口服非索非那定60 mg/d。最终观察组有效率为97.78%, 对照组的有效率为84.78%, 两组的疗效具有明显的差异。且与治疗前相比, 观察组荨麻疹活动性评分显著下降, IL-4和IgE水平均显著低于对照组治疗之后的水平, INF- γ 显著高于对照组治疗之后的水平。由于TG有生殖毒性和肝肾损害等毒副作用, 在临床上的推广还需要更多大样本随机对照研究。

5 生物制剂

5.1 奥马珠单抗^[15]

奥马珠单抗是重组人源化单克隆抗体, 能特异地结合在IgE重链的C3 ϵ 区, 此区域是IgE高亲和力地结合嗜碱性粒细胞和肥大细胞的位点。用于治疗严重的过敏性哮喘已经取得了显著的疗效, 且安全性高。

奥马珠单抗能减少游离循环的IgE水平, 减少皮肤肥大细胞和嗜碱粒细胞IgE受体的密度, 防止抗体诱导的细胞激活和脱颗粒^[16]。奥马珠单抗还可通过降低IgE抗甲状腺过氧化物酶抗体的数量而发挥作用^[17]。已经发现奥马珠单抗不仅成功地用于治疗慢性自身免疫性荨麻疹, 也可以在治疗慢性自发性荨麻疹中发挥作用。文献^[18]报道在慢性自发性荨麻疹治疗中, 每次应用奥马珠单抗300 mg, 每4周一次, 患者可在第12周达到完全控制症状, 持续治疗24周病情无反跳。当用量为150 mg时, 症状也可以得到很大的改善。奥马珠单抗的毒副作用很轻微(如鼻咽炎、腹泻、头痛、注射部位的局部症状等), 偶尔会比较严重(如过敏)^[18]。Ensina等^[19]根据个体化差异调整奥马珠单抗剂量来治疗47例慢性自发性荨麻疹, 使用剂量为150~300 mg, 治疗4周后84.6%患者得到完全改善。奥马珠单抗用于治疗CU在国外已有报道, 且在CU的治疗指南中已被推荐用于常规剂量组胺H1受体拮抗剂无法控制症状时, 但其价格昂贵, 在我国还未得到推广。

5.2 TNF- α 抑制剂

有研究^[20]报道: 对抗组胺药无效的慢性难治性荨麻疹, 其他全身治疗方案也无效或有着不可接受的毒副作用, 应用阿达木单抗和依那西普治疗CU也是一种选择。该报道显示应用阿达木单抗和依那西普后, 60%患者获得完全或几乎完全缓解, 15%获得部分缓解, 治疗周期为2~39个月。同

时, 30%患者出现毒副作用, 包括上呼吸道感染、中枢神经系统毒性^[20]。TNF- α 抑制剂可以导致严重感染, 由于其毒副作用之大, 从而限制了其在CU治疗中的应用。

5.3 利妥昔单抗

利妥昔单抗^[21]是人鼠嵌合型的抗人CD20单抗, 传统用于治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病等。因此, 鲜有报道证明利妥昔单抗可以成功治疗CU。Steinweg等^[21]报道了3例用利妥昔单抗治疗难治性CU, 1例每周注入1 g利妥昔单抗, 1周后症状缓解, 第2次用药后患者持续10个月没有复发。1例患儿按375 mg/m²注入利妥昔单抗后1周内起效, 追踪1年病情无复发。1例按375 mg/m²注入利妥昔单抗, 并联合使用甲氨蝶呤15~25 mg/周, 治疗6周后, 风团和血管性水肿完全缓解, 停用抗组胺药物和泼尼松龙后也未见复发。在临床上, 仅有少数病例报道利妥昔单抗可以有效治疗CU, 缺乏随机对照试验支持利妥昔单抗用于CU的治疗, 因此, 在确定其疗效及具体使用剂量上还需要进一步的研究。

6 其他治疗

6.1 光疗

光疗已成功用于治疗多种皮肤病, 如银屑病、白癜风等, 其耐受性良好且仅有轻微的毒副作用(如红斑、瘙痒), 在皮肤科领域已得到广泛应用^[22]。UVB(ultraviolet B)光疗可使抗炎因子IL-10产生, IL-10发挥免疫抑制和抗炎作用, 可用于治疗慢性自发性荨麻疹和症状性皮肤划痕症。Aydogan等^[23]应用NB-UVB(narrow-band UVB)治疗慢性普通型荨麻疹, 剂量为9.46 (1.1~16.46) J/cm², 每周2~3次, 治疗疗程1~3月, 45%的患者取得良好的疗效, 22%有显著改善, 仅在2例患者中观察到轻微的不良反应, Khafagy等^[24]的研究显示NB-UVB和PUVA(psoralen and ultraviolet A)均可有效治疗CU且毒副作用极小。推荐其联合抗组胺药物来治疗CU。由于PUVA导致胃肠道不适的比例更高, 因此, NB-UVB可能被首选用于治疗CU。

6.2 静脉注射免疫球蛋白

临床上静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)的适应证是原发性免疫缺陷病、继发性免疫缺陷病、川崎病和特发性血小板减少性紫癜。在CU中, IVIG主要用于其他治疗

无效的慢性自身免疫性荨麻疹。一些病例分析研究和病例报告中,使用的丙种球蛋白剂量为150~2 000 mg/(kg·d),连续注射1~3 d,每月重复或直至缓解^[25]。研究^[26]表明IVIG对于日光性荨麻疹也有一定的疗效,其作用机制尚不完全清楚。研究^[26]报道使用IVIG治疗10例难治性日光性CU,除1例失访外,9例患者中有2例得到缓解。由于治疗费用高,目前在临床上还没有广泛应用。

6.3 自血疗法

一些研究发现自血疗法在过敏性疾病、循环系统疾病、病毒性疾病、癌症、CU等疾病中具有治疗价值。自血疗法治疗CU有以下几种可能的机制:一抗独特型抗体对自身抗体产生刺激,阻止自身抗体结合于肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面的FcεRI。二是IgE或FcεRI对诱导的耐受。三是对血液自身抗原甚至外源性抗原的诱导的耐受^[27]。自血疗法对于ASST阳性的荨麻疹患者较ASST阴性患者的疗效更好^[28]。但其对于CU治疗的应用需要更多的研究支持。

6.4 铁剂

Guarneri等^[29]研究观察122例难治性CU患者,发现其中有81例患者血清铁水平较低,以抗组胺药物为基础联合口服铁剂治疗后,>80%患者的病情得到了改善,且血清铁浓度也恢复正常水平。

研究^[30]报道:小剂量静脉注射环磷酰胺已经取得良好的疗效,一些有激素依赖的荨麻疹患者已经达到完全缓解。他克莫司已成功用于治疗激素依赖的CU,血浆置换已被推荐用于治疗顽固的难治性CU^[31],但病例数有限。氨苯砞曾经被国际指南^[32]推荐治疗CU,然而其毒副作用较大,已从国际指南中删除。已有研究^[33]报道羟氯喹治疗荨麻疹性血管炎及血管性水肿取得了较好的疗效。还有许多非抗组胺药物如硝苯地平、色甘酸钠等^[32]在治疗CU中也取得了良好的疗效,由于临床上缺乏大量研究,因而未得到推广使用。

临床上,治疗各种CU患者的目的是达到症状完全缓解,提高患者生活质量。治疗方案包括对症治疗和消除病因(例如根除幽门螺杆菌,治疗自身免疫性疾病及甲状腺疾病,避免使用引起荨麻疹的药物等)^[34]。组胺H1受体拮抗剂作为一线治疗药物,其地位不可替代。部分患者在使用常规剂量组胺H1受体拮抗剂无法控制症状时,可考虑联合使用奥马珠单抗、白三烯拮抗剂、三环类抗抑郁药、糖皮质激素、部分免疫抑制剂、IVIG或光疗等,并

注意监测不良反应的发生。CU患者的病情具有个体差异,治疗时应采用个体化治疗方案。

参考文献

1. Curto-Barredo L, Silvestre JF, Giménez-Arnau AM. Update on the treatment of chronic urticaria[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105(5): 469-482.
2. Maurer M, Magerl M, Metz M, et al. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2013, 11(10): 971-978.
3. Vestergaard C, Deleuran M. Chronic spontaneous urticaria: latest developments in aetiology, diagnosis and therapy[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2015, 6(6): 304-313.
4. de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, et al. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2014, 10(1): 24.
5. 邹循辉, 刘军麟, 吴利辉. 依巴斯汀联合多塞平治疗慢性荨麻疹的临床观察[J]. *中国热带医学*, 2013, 13(3): 365-366.
ZOU Xunhui, LIU Junlin, WU Lihui. Clinical observation on efficacy of ebastine combined with doxepin and ebastine alone in treatment of chronic urticaria patients [J]. *China Tropical Medicine*, 2013, 13(3): 365-366.
6. Hollander SM, Joo SS, Wedner HJ. Factors that predict the success of cyclosporine treatment for chronic urticaria[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2011, 107(6): 523-528.
7. Guaragna MA, Albanesi M, Stefani S, et al. Chronic urticaria with high IgE levels: first results on oral cyclosporine A treatment[J]. *Clin Ter*, 2013, 164(2): 115-118.
8. Perez A, Woods A, Grattan CE. Methotrexate: a useful steroid-sparing agent in recalcitrant chronic urticaria[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1): 191-194.
9. Sharma VK, Singh S, Ramam M, et al. A randomized placebo-controlled double-blind pilot study of methotrexate in the treatment of H1 antihistamine-resistant chronic spontaneous urticaria[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2014, 80(80): 122-128.
10. Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, et al. Treatment of chronic urticaria with colchicine[J]. *J Drugs Dermatol*, 2011, 10(12): 1423-1428.
11. Zimmerman AB, Berger EM, Elmariah SB, et al. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune and chronic idiopathic urticaria: experience in 19 patients[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2012, 66(5): 767-770.
12. 伍琼. 慢性荨麻疹应用依巴斯汀联合雷公藤多苷治疗的效果[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(9): 9-10.
WU Qiong. The effect of ebastine combined with tripterygium

- glycosides in the treatment of chronic urticaria[J]. Chinese & Foreign Medical Research, 2016, 14(9): 9-10.
13. 温雯婷, 黄晶晶, 王鹏丽, 等. 雷公藤多苷片联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹系统评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(10): 46-50.
WEN Wenting, HUANG Jingjing, WANG Pengli, et al. System evaluation of glucoside tripterygium total combined with antihistamine medicine for chronic idiopathic urticaria[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2016, 23(10): 46-50.
 14. 陈慧君. 非索非那定联合雷公藤多苷对慢性荨麻疹患者的疗效分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(25): 3302-3304.
CHEN Huijun. Effect observation of fexofenadine combined with tripterygium glycosides in treating chronic urticaria[J]. Chongqing Medical, 2014, 43(25): 3302-3304.
 15. Maurer M, Church MK, Gonçalo M, et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU)[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(Suppl 3): 16-32.
 16. 齐婧, 朱威, 连石. 奥马珠单抗用于治疗难治性慢性特发性荨麻疹[J]. 实用皮肤病学杂志, 2015, 8(1): 38-40.
QI Jing, ZHU Wei, LIAN Shi. Omalizumab for the treatment of refractory chronic idiopathic urticaria[J]. Journal of Practical Dermatology, 2015, 8(1): 38-40.
 17. Maurer M, Altrichter S, Biedermann T, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 128(1): 202-209.
 18. Zuberbier T, Maurer M. Omalizumab for the Treatment of Chronic Urticaria [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2015, 11(2): 171-180.
 19. Ensina LF, Valle SO, Juliani AP, et al. Omalizumab in chronic spontaneous urticaria: a brazilian real-life experience[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 169(2): 121-124.
 20. Sand FL, Thomsen SF. TNF-Alpha Inhibitors for Chronic Urticaria: Experience in 20 Patients[J]. J Allergy, 2013, 2013(12): 130905.
 21. Steinweg SA, Gaspari AA. Rituximab for the treatment of recalcitrant chronic autoimmune urticaria[J]. J Drugs Dermatol, 2015, 14(12): 1387.
 22. 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 3版. 南京: 江苏科学技术出版社, 2001: 226-230.
ZHAO Bian. Clinical dermatology[M]. 3rd ed. Nanjing: Jiangsu Science and Technology Press, 2001: 226-230.
 23. Aydoğan K, Karadogan SK, Tunali S, et al. Narrowband ultraviolet B (311 nm, TL01) phototherapy in chronic ordinary urticaria[J]. Int J Dermatol, 2012, 51(1): 98-103.
 24. Khafagy NH, Salem SA, Ghaly EG. Comparative study of systemic psoralen and ultraviolet A and narrowband ultraviolet B in treatment of chronic urticaria[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed, 2013, 29(1): 12-17.
 25. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, et al. Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria[J]. Br J Dermatol, 1998, 138(1): 101-106.
 26. Aubin F, Porcher R, Jeanmougin M, et al. Severe and refractory solar urticaria treated with intravenous immunoglobulins: a phase II multicenter study[J]. J Am Acad Dermatol, 2014, 71(5): 948-953.
 27. Sheikh A, Azarbeig M, Karimi H. Autohemotherapy in chronic urticaria: what could be the autoreactive factors and curative mechanisms[J]. Ann Dermatol, 2014, 26(4): 526-527.
 28. Brewer DD. A systematic review of autohemotherapy as a treatment for urticaria and eczema[J]. Cureus, 2014, 6(12): e233.
 29. Guarneri F, Guarneri C, Cannavò SP. Oral iron therapy and chronic idiopathic urticaria: sideropenic urticaria[J]. Dermatol Ther, 2014, 27(4): 223-226.
 30. Bernstein JA, Garramone SM, Lower EG. Successful treatment of autoimmune chronic idiopathic urticaria with intravenous cyclophosphamide[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002, 89(2): 212-214.
 31. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options[J]. Am J Clin Dermatol, 2013, 14(6): 481-488.
 32. 钟华. 非抗组胺药在慢性荨麻疹治疗中的定位[J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(1): 18-19.
ZHONG Hua. The location of non-antihistamines in the treatment of chronic urticaria[J]. Journal of Dermatology and Venereology, 2015, 37(1): 18-19.
 33. Eastman J, Wilde N, Jerath MR. Outcomes of chronic urticaria patients treated with hydroxychloroquine[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): AB119.
 34. Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: etiology and pathogenesis[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2014, 34(1): 33-52.

本文引用: 张秋秋, 雷铁池. 慢性荨麻疹非抗组胺药物治疗进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(8): 1732-1736. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.032

Cite this article as: ZHANG Qiuqiu, LEI Tiechi. Progress of non-antihistamine therapy of chronic urticaria[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(8): 1732-1736. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.032