

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.10.022

综 述

富马酸卢帕他定调控变应性鼻炎炎性反应的分子机制研究进展

张正刚, 杨震综述 陈凯审校

基金项目: 广东省医学会临床科研专项基金项目 (2024HY-A1001)

作者单位: 514031 广东梅州, 广东省梅州市人民医院耳鼻咽喉一科

通信作者: 陈凯, E-mail: mxzhzg@163.com



【摘 要】 变应性鼻炎 (AR) 是由免疫球蛋白 E 介导、多种炎症反应细胞与介质共同参与的鼻黏膜慢性非感染性炎症反应疾病, 病理过程包括速发相与迟发相反应, 与肥大细胞脱颗粒、嗜酸性粒细胞浸润、促炎因子释放及多条信号通路异常激活有关。富马酸卢帕他定作为第二代非镇静抗组胺药物, 兼具选择性组胺 H₁ 受体反向激动与血小板活化因子受体非竞争性拮抗作用, 从受体阻断、细胞调控、信号通路抑制等方面干预 AR 炎症反应网络。本文系统梳理富马酸卢帕他定对 AR 核心炎症反应介质、关键效应细胞、经典炎症反应信号通路的调控机制, 总结其药理特性、抗炎优势及体内外研究证据, 对比分析其与传统抗组胺药的分子作用差异, 为 AR 基础研究、临床精准用药及新型抗过敏药物研发提供系统的理论参考。

【关键词】 变应性鼻炎; 富马酸卢帕他定; 炎症反应; 分子机制; H₁ 受体; 信号通路**【中图分类号】** R765.21**【文献标识码】** A

Research progress on the molecular mechanisms of rupatadine fumarate in regulating inflammatory responses in allergic rhinitis Zhang Zhenggang, Yang Zhen, Chen Kai. Department of Otolaryngology, Meizhou People's Hospital, Guangdong, Meizhou 514031, China

Funding program: Guangdong Provincial Medical Clinical Research Special Fund Project (2024HY-A1001)

Corresponding author: Chen Kai, E-mail: mxzhzg@163.com

【Abstract】 Allergic rhinitis (AR) is a chronic non-infectious inflammatory disease of the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E (IgE) and involving multiple inflammatory cells and mediators. Its pathological process includes early-phase and late-phase reactions, which are associated with mast cell degranulation, eosinophil infiltration, release of pro-inflammatory cytokines, and aberrant activation of multiple signaling pathways. Rupatadine fumarate, a second-generation non-sedating antihistamine, possesses selective histamine H₁ receptor inverse agonism and non-competitive antagonism of platelet-activating factor (PAF) receptors. These dual properties enable it to intervene in the AR inflammatory network through receptor blockade, cellular modulation, and inhibition of key signaling pathways. This article systematically reviews the regulatory mechanisms of rupatadine fumarate on core inflammatory mediators, key effector cells, and classical signaling pathways in AR. It summarizes the pharmacological characteristics, anti-inflammatory advantages, and in vitro and in vivo research evidence, and provides an in-depth analysis of its molecular action features in comparison with traditional antihistamines. This review aims to provide a systematic theoretical reference for basic research, clinical precision medication, and the development of novel anti-allergic drugs for AR.

【Key words】 Allergic rhinitis; Rupatadine fumarate; Inflammatory response; Molecular mechanism; H₁ receptor; Signaling pathway

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是全球范围内高发的上呼吸道变态反应性疾病, 全球患病率已达 10%~25%, 我国成人及儿童患病率呈持续上升趋势^[1]。AR 以鼻痒、阵发性喷嚏、大量清水样涕、鼻塞为主要临床症状^[2], 常合并过敏性鼻炎、鼻窦炎、分泌性中耳炎等并发症, 严重影响患者睡眠质量、认知功能

及社会活动能力, 给家庭与社会带来沉重的医疗经济负担, 已成为影响公众健康的重要慢性疾病^[3]。AR 的发病与遗传、环境因素共同作用有关, 属于 I 型超敏反应, 可分为速发相反应与迟发相反应。速发相反应是过敏原触发肥大细胞表面免疫球蛋白 E (IgE) 与高亲和力 IgE 受体 (FcεRI) 交联, 快速释放组

胺、血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)、白三烯等炎性介质,引发鼻黏膜血管扩张、通透性增高、腺体分泌亢进^[1]。迟发相反应以嗜酸性粒细胞、辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2) 型淋巴细胞、树突状细胞等炎性细胞浸润,白介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-13、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子大量释放,鼻黏膜上皮损伤、水肿及慢性组织重塑为主要特征^[1]。

目前临床治疗 AR 的一线药物以第二代抗组胺药为主,通过阻断组胺 H1 受体,缓解速发相症状^[1],但多数药物仅作用于单一靶点,对 PAF 介导的鼻塞、黏膜水肿及迟发相炎性反应调控效果有限,难以满足中重度 AR 患者的治疗需求。富马酸卢帕他定(rupatadine fumarate, RF)是一种新型长效抗组胺药物,具有 H1 受体反向激动与 PAF 受体拮抗双重活性,且可直接稳定肥大细胞、抑制炎性细胞活化、调控核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等关键炎性反应信号通路^[2],从而对 AR 炎性反应进行多方面、多靶点、多通路的调控。近年来,随着分子生物学技术的发展,RF 在调控 AR 炎性反应的分子机制研究不断深入,其在炎性反应网络中的多重调控作用逐渐被揭示。文章基于国内外最新研究成果,系统综述 RF 调控 AR 炎性反应的分子机制,为其临床合理应用及机制深化研究提供科学依据。

1 RF 的药理特性与作用基础

1.1 药物结构与药代动力学特征

RF 属于三环类 N-烷基吡啶衍生物,具有高度的外周组织选择性,是低中枢镇静作用的核心结构基础^[3]。口服后吸收迅速且完全,空腹状态下 45 min~1 h 即可达到血浆峰浓度,血浆半衰期约为 5.8 h,血浆蛋白结合率高达 98.5%~99.0%^[3]。药物在体内分布广泛,鼻黏膜、气道平滑肌、皮肤等外周过敏反应靶器官浓度较高,中枢神经系统内药物浓度极低,无明显嗜睡、头晕、口干等中枢抑制不良反应。

RF 主要经肝脏细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)酶代谢,生成羟基化衍生物、葡萄糖醛酸结合产物及地氯雷他定等代谢产物,其中部分代谢产物仍保留抗组胺与抗炎活性,可协同增强药物的整体疗效^[3]。药物肾脏排泄比例较低,仅少量以原型经尿液排出,肝肾功能轻度异常患者无需调整给药剂量^[4],适合 AR 患者长期规律治疗。

1.2 组胺 H1 受体的反向激动作用

组胺是 AR 速发相反应的核心炎性介质,由肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒释放,通过结合靶细胞膜上的 H1 受体启动下游信号传导^[1]。组胺与 H1 受体结合后,激活 G 蛋白偶联的磷脂酶 C(phospholipase C, PLC),促进三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3)与二酰甘油(diacylglycerol, DAG)生成,IP3 进一步触发细胞内质网钙库释放钙离子,导致鼻黏膜血管扩张、通透性增加、感觉神经末梢兴奋及腺体分泌亢进,最终引发鼻痒、喷嚏、流鼻涕等典型速发症状^[1]。传统第二代抗组胺药多为 H1 受体竞争性拮抗剂,仅能阻断组胺与受体结合,无法抑制受体的组成性激活。

RF 属于 H1 受体反向激动剂,可直接结合 H1 受体并稳定其静息构象,抑制受体在无组胺配体情况下的自发激活,竞争

性阻断组胺与 H1 受体的结合,逆转受体激活介导的下游信号传导。有研究显示^[13],RF 对 H1 受体的亲和力显著高于氯雷他定、西替利嗪等传统药物,对人鼻黏膜上皮细胞、血管内皮细胞表面的外周 H1 受体具有高度选择性,可浓度依赖性抑制组胺诱导的钙离子内流、炎性因子释放,快速阻断 AR 速发相炎性反应信号传导。

1.3 PAF 受体的非竞争性拮抗效应

PAF 是一种磷脂源性强效炎性介质,由肥大细胞、嗜酸性粒细胞、血管内皮细胞、血小板等多种细胞合成并释放,通过结合 G 蛋白偶联的 PAF 受体(platelet-activating factor receptor, PAFR)介导多重过敏性炎症反应^[14]。PAF 可显著增强血管通透性、诱导鼻黏膜组织水肿、促进肥大细胞二次脱颗粒、趋化嗜酸性粒细胞向炎症反应部位浸润,是 AR 鼻塞症状的关键介导因子,也是连接速发相与迟发相炎性反应的重要介质^[13]。传统抗组胺药对 PAF 无拮抗作用,改善鼻塞症状效果不佳。

RF 是目前临床兼具 PAF 受体拮抗活性的抗组胺药物,可非竞争性结合 PAFR,阻断 PAF 与受体的结合及下游信号传导,抑制 PAF 诱导的血管渗漏、炎性细胞趋化及肥大细胞活化^[14]。体外实验显示,RF 可显著抑制 PAF 诱导的血小板聚集、血管内皮细胞屏障损伤^[15]。动物实验证实,RF 可有效抑制 PAF 诱导的豚鼠支气管收缩、大鼠低血压及小鼠过敏性休克样反应^[14]。在 AR 患者鼻黏膜中,PAFR 表达水平显著上调,RF 通过阻断 PAFR 可有效减轻鼻黏膜水肿,改善鼻塞症状。

1.4 RF 与传统抗组胺药的差异

与氯雷他定、西替利嗪、依巴斯汀等传统第二代抗组胺药相比,RF 具有独特的分子机制优势。传统药物仅为 H1 受体竞争性拮抗剂,无 PAF 受体阻断作用,对肥大细胞、嗜酸性粒细胞的调控作用微弱,仅能控制速发相症状,对迟发相炎性反应与鼻塞症状改善有限^[14]。RF 兼具 H1 受体反向激动与 PAFR 非竞争性拮抗双重作用,可稳定肥大细胞、抑制嗜酸性粒细胞浸润、广谱阻断 NF- κ B、MAPK 等炎性反应信号通路,对鼻塞、黏膜水肿及慢性炎症反应的控制效果更突出,实现了从受体阻断到细胞调控、通路抑制的层级抗炎,更契合 AR 复杂的炎症反应网络病理特征。此外,RF 无明显心脏毒性,不会延长 QT 间期,临床用药安全性显著优于第一代抗组胺药及部分第二代抗组胺药。

2 RF 对 AR 关键炎性细胞的调控效应

2.1 肥大细胞

肥大细胞是 AR 炎症反应启动的核心效应细胞,其活化脱颗粒是速发相反应的起始环节。当过敏原进入鼻黏膜后,与肥大细胞表面的 IgE-Fc ϵ RI 复合物结合,导致 Fc ϵ RI 交联,激活下游脾酪氨酸激酶(spleen tyrosine Kinase, Syk)、PI3K/Akt 信号通路,引发细胞内钙离子内流、颗粒膜与细胞膜融合,最终释放组胺、类胰蛋白酶、TNF- α 、白三烯等预存介质与新合成炎性介质,启动过敏性炎症反应级联效应^[16]。

RF 可独立于 H1 受体与 PAFR 阻断,直接发挥肥大细胞稳定作用,从源头抑制炎性介质释放。RF 抑制 Fc ϵ RI 下游 Syk 激酶的磷酸化活化,减少 IP3 生成与内质网钙离子释放,下调颗粒膜融合相关蛋白的表达,阻断肥大细胞脱颗粒过程。体外实验证实,RF 可使 IgE、抗 IgE 刺激下的肥大细胞组胺释放抑制率达

88%, IL-6、IL-8、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促炎因子分泌抑制率达 70% 以上^[21]。在 AR 动物模型中, RF 可显著降低鼻黏膜肥大细胞脱颗粒比例, 减少组织内组胺与类胰蛋白酶含量, 阻断神经-免疫正反馈环路, 缓解鼻黏膜高反应性, 其肥大细胞稳定作用显著优于传统第二代抗组胺药^[22]。

2.2 嗜酸性粒细胞 嗜酸性粒细胞浸润是 AR 迟发相炎症反应的标志性病理改变, 也是鼻黏膜上皮损伤、慢性重塑的核心驱动因素。IL-5、PAF 及嗜酸性粒细胞趋化因子介导嗜酸性粒细胞从外周血迁移至鼻黏膜局部, 活化后释放主要碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(eosinophil cationic protein ECP)、嗜酸性粒细胞过氧化物酶(eosinophil peroxidase, EPO) 等毒性蛋白, 直接损伤鼻黏膜上皮细胞, 导致上皮脱落、屏障功能破坏、神经暴露, 进一步加重鼻黏膜高反应性与炎症反应迁延^[23]。

RF 通过多靶点、多途径调控嗜酸性粒细胞的生物学功能, 全面抑制迟发相炎症反应进展。RF 可阻断 PAFR 介导的趋化信号, 抑制 PAF 诱导的嗜酸性粒细胞极化与迁移; 下调嗜酸性粒细胞表面黏附分子分化簇 11b/分化簇 18(cluster of differentiation 11b/cluster of differentiation 18, CD11b/CD18)、极晚抗原-4(very late antigen-4, VLA-4) 的表达, 减少其与血管内皮细胞细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的黏附, 阻断炎症细胞跨内皮迁移^[24]; 抑制 IL-5 诱导的嗜酸性粒细胞呼吸爆发与脱颗粒, 降低毒性蛋白释放; 下调嗜酸性粒细胞表面 C-C 趋化因子受体 3(C-C chemokine receptor type 3, CCR3) 的表达, 削弱其对嗜酸性粒细胞的趋化应答^[25]。

2.3 其他免疫细胞与结构细胞 RF 对 AR 炎症反应网络中的多种免疫细胞与结构细胞均具有调控作用, 形成全方位抗炎格局。对于 CD4⁺T 淋巴细胞, RF 可抑制其向 Th2 方向极化, 减少 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子分泌, 恢复 Th1/Th2 免疫平衡, 降低 B 细胞 IgE 类别转换与合成; 可抑制鼻黏膜上皮细胞 TNF- α 、组胺诱导的 IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 释放, 减少炎症反应趋化信号, 同时上调紧密连接蛋白闭合蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白-1(Claudin-1) 的表达, 保护上皮屏障完整性^[26]; 对于血管内皮细胞, RF 可下调 ICAM-1、VCAM-1 等黏附分子表达, 减少炎症反应细胞浸润与血浆渗出; 可抑制树突状细胞成熟与抗原呈递能力, 降低 CD80、CD86 分子表达, 阻断过敏原致敏的启动环节^[27]; 抑制中性粒细胞趋化、活化以及活性氧(reactive oxygen species, ROS) 释放, 减轻非特异性炎症损伤。

3 RF 调控 AR 炎症反应的信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 调控炎症反应基因转录的核心信号通路, 在 AR 炎症反应中发挥中枢调控作用。静息状态下, NF- κ B 以 p65/p50 二聚体形式与抑制蛋白 I κ B α 结合, 滞留于细胞质中, 无转录活性。当受到过敏原、炎症因子、PAF 等刺激时, I κ B 激酶复合物被激活, 催化位点磷酸化与泛素化降解, NF-

κ B 二聚体得以释放并发生核转位, 结合靶基因启动子上的结合位点, 启动促炎因子、趋化因子、黏附分子、炎症小体等基因的转录与表达^[28]。AR 患者鼻黏膜中 NF- κ B p65 磷酸化水平显著升高, 且与症状严重程度、炎症细胞浸润数量呈正相关。

RF 可通过多环节抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 从转录水平阻断炎症反应基因表达。RF 抑制磷酸化活化, 减少 I κ B α 降解, 直接结合 NF- κ B p65 蛋白, 阻断其核转位与 DNA 结合活性^[29]。RF 可显著降低鼻黏膜 NF- κ B 活性, 下调 IL-6、IL-8、TNF- α 等促炎因子的 mRNA 与蛋白表达, 减轻炎症细胞浸润与组织损伤, 证实 NF- κ B 通路是其抗炎的关键分子靶点^[30]。

3.2 MAPK 信号通路 MAPK 家族是介导细胞炎症反应信号传导的重要通路, 主要包括细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 MAPK 等 3 个核心亚型, 在 AR 中均呈异常激活状态, 协同调控炎症细胞活化、介质合成、基因表达等过程。ERK1/2 主要参与肥大细胞脱颗粒、上皮细胞促炎因子分泌^[31]。p38 MAPK 调控嗜酸性粒细胞趋化、活化及毒性蛋白释放; JNK 则与氧化应激、细胞凋亡及炎症反应级联放大相关^[32]。

RF 对 MAPK 信号通路具有广谱抑制作用, 可抑制 ERK1/2 的 Thr202/Tyr204 位点磷酸化, 减少肥大细胞脱颗粒与上皮细胞炎症因子释放^[33]; 抑制 p38 MAPK 的 Thr180/Tyr182 位点磷酸化, 降低嗜酸性粒细胞活化、趋化能力及 ECP 释放; 下调 JNK 的 Thr183/Tyr185 位点磷酸化, 减轻鼻黏膜氧化应激与上皮细胞凋亡。研究显示, RF 可使 IgE 激活的肥大细胞中 p-ERK1/2、p-p38 水平分别下降 60%、55%, 协同抑制炎症反应信号传导, 通过多分支阻断 MAPK 通路, 实现对 AR 炎症反应的全面调控^[34]。

3.3 其他炎症反应相关信号通路 RF 还可调控多条 AR 相关信号通路完善抗炎机制。在 JAK-STAT 信号通路中, RF 可抑制 JAK1/STAT3 的磷酸化活化, 阻断 IL-4/IL-13 介导的 Th2 细胞分化、IgE 合成及黏附分子上调, 调节适应性免疫失衡^[35]; PI3K/Akt 信号通路中, RF 抑制 Akt 的磷酸化, 减少肥大细胞脱颗粒、炎症细胞存活及促炎因子释放; 在 NLRP3 炎症小体通路中, RF 抑制 NLRP3、ASC、caspase-1 的表达与活化, 减少 IL-1 β 、IL-18 的成熟与释放, 阻断炎症级联放大反应; 在氧化应激通路中, RF 提升超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) 活性, 降低 ROS 与丙二醛(malondialdehyde, MDA) 水平, 减轻鼻黏膜氧化损伤^[36-37]。

4 RF 抗炎机制的研究证据

4.1 细胞实验证据 体外细胞模型研究为 RF 的抗炎分子机制提供了直接实验依据。在肥大细胞模型中, RF 可显著抑制 IgE、PAF 等物质诱导的脱颗粒反应, 减少组胺、类胰蛋白酶、TNF- α 、白三烯等介质释放^[38]。在鼻黏膜上皮细胞与血管内皮细胞模型中, RF 可阻断组胺、PAF 诱导的屏障功能损伤、黏附分子上调与促炎因子分泌^[39]。在嗜酸性粒细胞、中性粒细胞模型中, RF 可抑制细胞趋化、活化与脱颗粒, 降低毒性蛋白释

放^[4]。在免疫细胞模型中,RF 可调控 Th1/Th2 平衡,抑制树突状细胞成熟,减少 B 细胞 IgE 产生,从细胞层面证实其多靶点、多通路的抗炎效应^[4]。

4.2 动物模型证据 卵清蛋白(ovalbumin,OVA)诱导的 AR 动物模型研究显示,RF 可显著改善模型动物喷嚏、鼻痒、鼻黏膜水肿等症状,降低鼻黏膜肥大细胞、嗜酸性粒细胞浸润数量^[4];减少鼻灌洗液中组胺、PAF、IL-4、IL-5、TNF- α 等炎性介质与细胞因子水平;抑制鼻黏膜 NF- κ B、MAPK 信号通路的过度激活,下调促炎基因表达^[42-43]。与单一 H1 受体拮抗剂相比,RF 因双受体阻断、多通路调控,抗炎效果更全面,对鼻塞及迟发相炎症反应的改善作用更显著,为临床应用提供了坚实的动物实验依据。

4.3 临床研究证据 多项临床研究证实,给予 RF 口服(10 mg/d)治疗 14 d,可显著降低 AR 患者总鼻部症状评分、鼻塞评分、鼻痒喷嚏评分,其中鼻塞改善效果显著优于传统第二代抗组胺药^[4]。治疗后患者鼻灌洗液中 ECP、嗜酸性粒细胞、IL-6、IL-8 等炎性反应指标显著下降,鼻黏膜炎性反应得到有效控制。长期安全性研究显示,连续 52 周给药无严重不良反应,心脏与中枢神经系统安全性良好。儿童口服溶液剂在 2~5 岁患儿中应用安全有效^[43],拓宽了临床适用人群,其临床疗效与分子机制研究结果高度契合。

5 小结与展望

目前 RF 调控 AR 炎性反应的分子机制研究已取得重要进展,但药物的精准分子靶点尚未完全明确,其对表观遗传调控等缺乏系统研究。此外对季节性、常年性、轻中重度、伴或不伴哮喘等不同亚型 AR 的机制差异缺乏分层研究,难以实现个体化用药。与鼻用糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂、生物制剂联合用药的协同分子机制未完全阐明。未来可利用单细胞测序、空间转录组、蛋白质组学技术,揭示 RF 对 AR 炎性反应细胞亚群的精准调控机制,明确核心分子靶点。开展基于 AR 亚型的分层机制研究,建立基于生物标志物的疗效预测体系,实现精准医疗。深入探索联合用药的协同分子靶点,优化难治性 AR 的治疗方案。随着分子机制研究的不断深入与临床转化的持续推进,RF 将在 AR 精准治疗、个体化用药及联合治疗中发挥更重要的作用,为过敏性疾病的防治提供更完善的理论支撑与实践策略。

参考文献

- [1] Wang N, Yao Y, Liu YH, et al. Allergic rhinitis in China: Trends, challenges and implications over the past two decades [J]. Clin Exp Allergy, 2025,55(8): 648-658.DOI: 10.1111/cea.70118.
- [2] Cardona V, Salvany-Piñan A, Pereira-González J. Allergic rhinitis [J]. Med Clin (Barc), 2025,164(11): 106916.DOI: 10.1016/j.medcli.2025.106916.
- [3] Kitamura Y, Kamimura S, Fujii T, et al. Recent advances in the management of allergic rhinitis [J]. J Med Invest, 2025,72(1.2): 14-20.DOI: 10.2152/jmi.72.14.
- [4] Hao Y, Yang Y, Zhao H, et al. Multi-omics in allergic rhinitis: Mechanism dissection and precision medicine [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2025,68(1): 19.DOI: 10.1007/s12016-025-09028-3.
- [5] He Y, Chen Y, Xu S, et al. Pathogenesis and key cells in allergic rhinitis [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2025,186(5): 418-429.

DOI: 10.1159/000541666.

- [6] Mishra V, Babu R H. Epidemiology, prevention, and clinical management of allergic rhinitis [J]. Horm Metab Res, 2025,57(8): 453-463.DOI: 10.1055/a-2687-6822.
- [7] Hong D, Weng J, Ye M, et al. Efficacy of different oral H₁ anti-histamine treatments on allergic rhinitis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2023, 89(4): 101272. DOI: 10.1016/j.bjorl.2023.03.009.
- [8] 陈朵, 郑育飞. 高效液相色谱法测定富马酸卢帕他定口崩片的有关物质 [J] //生命关怀与智慧康养系列学术研讨会, 2024.
- [9] 郑英兴, 黄清斌. 富马酸卢帕他定和复方甘草酸苷片联合枸地氯雷他定治疗慢性荨麻疹的效果 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024,30(12): 2273-2274. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.12.047.
- [10] 徐洪彬, 李可亮, 李科, 等. 卢帕他定联合盐酸氮斯汀鼻喷雾剂治疗过敏性鼻炎患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024,40(19): 2822-2825. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2024.19.013.
- [11] Van Hoecke H, Vandenbulcke L, Van Cauwenberge P. Histamine and leukotriene receptor antagonism in the treatment of allergic rhinitis: an update [J]. Drugs, 2007,67(18): 2717-2726.DOI: 10.2165/00003495-200767180-00006.
- [12] Bernstein J A, Bernstein J S, Makol R, et al. Allergic rhinitis: A review [J]. JAMA, 2024,331(10): 866-877. DOI: 10.1001/jama.2024.0530.
- [13] Nieto A, Nieto M, Mazón A. The clinical evidence of second-generation H₁-antihistamines in the treatment of allergic rhinitis and urticaria in children over 2 years with a special focus on rupatadine [J]. Expert Opin Pharmacother, 2021,22(4): 511-519. DOI: 10.1080/14656566.2020.1830970.
- [14] Upton J, Grunebaum E, Sussman G, et al. Platelet activating factor (PAF): A mediator of inflammation [J]. Biofactors, 2022,48(6): 1189-1202.DOI: 10.1002/biof.1883.
- [15] Teo C, Png S, Ung YW, et al. Therapeutic effects of intranasal toco-trienol-rich fraction on rhinitis symptoms in platelet-activating factor induced allergic rhinitis [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2022,18(1): 52.DOI: 10.1186/s13223-022-00695-x.
- [16] Izquierdo I, Casas L, Cabrera S, et al. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: A review [J]. Drugs Context, 2024,13: 2023-9-5. DOI: 10.7573/dic.2023-9-5.
- [17] Shamiya H A, Elmansi H, El-Messery SM, et al. Exploring the binding interaction of rupatadine with bovine serum albumin using multi-spectroscopic and molecular modeling approaches [J]. BMC Chem, 2026,20(1): 81.DOI: 10.1186/s13065-026-01769-2.
- [18] Abdel-Aziz AM, Abdelmonaem AA, Thabit DM, et al. Protective effect of rupatadine on testicular ischemia/reperfusion injury in rats: Modulation of IL-6/STAT3, Akt/ mTOR signaling pathways [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2024,492: 117086. DOI: 10.1016/j.taap.2024.117086.
- [19] Vieira RJ, Gil-Mata S, Ferreira A, et al. Efficacy and safety of oral antihistamines for allergic rhinitis: Network Meta-analysis [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2026,14(5): 1175-1183.DOI: 10.1016/j.jaip.2025.12.034.

- [20] Kidawara S, Kimura S, Takano H, et al. Oridonin suppresses mast cell degranulation and alleviates ovalbumin-induced allergic rhinitis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2024, 47(11): 1920–1926. DOI: 10.1248/bpb.b24-00594.
- [21] Gamperl S, Stefanzi G, Willmann M, et al. In vitro effects of histamine receptor 1 antagonists on proliferation and histamine release in canine neoplastic mast cells [J]. *Vet Med Sci*, 2021, 7(1): 57–68. DOI: 10.1002/vms3.336.
- [22] Munoz-Cano R, Ainsua-Enrich E, Torres-Atencio I, et al. Effects of rupatadine on platelet-activating factor-induced human mast cell degranulation compared with desloratadine and levocetirizine (The MASPAF Study) [J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2017, 27(3): 161–168. DOI: 10.18176/jiaci.0117.
- [23] Ruzic A, Trus M, Sehmi R, et al. Understanding eosinophil heterogeneity: The known and unknown [J]. *Cells*, 2026, 15(6): 564. DOI: 10.3390/cells15060564.
- [24] Wang L, Zhu L, Duan C, et al. Total saponin of *Dioscorea collettii* attenuates MSU crystal induced inflammation via inhibiting the activation of the NALP3 inflammasome and caspase-1 in THP-1 macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(6): 2466–2474. DOI: 10.3892/mmr.2020.11035.
- [25] Zhu X, Liu K, Wang J, et al. C-C chemokine receptor type 3 gene knockout alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulating the expression of eosinophil granule proteins and immune factors [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3780–3790. DOI: 10.3892/mmr.2018.9380.
- [26] Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, et al. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells [J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 338(2): 283–293. DOI: 10.1007/s00441-009-0855-1.
- [27] Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders—TSLP programs the "Th2 code" in dendritic cells [J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 35–43. DOI: 10.2332/allergolint.11-RAI-0376.
- [28] Mohyeldin RH, Abdelnaser M, Sharata EE, et al. Modulating platelet-activating factor by rupatadine attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats via NF- κ B/caspase-3 and Nrf2/HO-1 signaling cascades [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(12): 17135–17146. DOI: 10.1007/s00210-025-04327-0.
- [29] Sakr AG, Kafk HE, El-Kashef DH. Rupatadine modulates TLR4/MYD88/NF- κ B and AKT/PI3K signaling pathways, attenuating sepsis-induced liver injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1002: 177873. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177873.
- [30] Khalaf HM, Ahmed SM, Abdelmonaem AA, et al. Repurposing rupatadine to attenuate ovarian ischemia reperfusion in rats through modulation of PAF/NF- κ B/TNF- α /IL-1 β ; HIF-1 α /VEGF/Caspase 3 signaling pathways [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2026, 399(2): 2607–2618. DOI: 10.1007/s00210-025-04567-0.
- [31] 刘兆芳, 范洪江, 逢明杰. p38 MAPK 与变应性鼻炎的研究进展 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 29(23): 2094–2098. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2015.23.023.
- [32] Queralt M, Brazis P, Merlos M, et al. In vitro inhibitory effect of rupatadine on histamine and TNF- α release from dispersed canine skin mast cells and the human mast cell line HMC-1 [J]. *Inflamm Res*, 2000, 49(7): 355–360. DOI: 10.1007/PL00000216.
- [33] Kim HI, Hong SH, Ku JM, et al. Tonggyu-tang, a traditional Korean medicine, suppresses pro-inflammatory cytokine production through inhibition of MAPK and NF- κ B activation in human mast cells and keratinocytes [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 186. DOI: 10.1186/s12906-017-1704-5.
- [34] Mullol J, Bousquet J, Bachert C, et al. Update on rupatadine in the management of allergic disorders [J]. *Allergy*, 2015, 70(Suppl 100): 1–24. DOI: 10.1111/all.12531.
- [35] Furue M. Regulation of skin barrier function via competition between AHR axis versus IL-13/IL-4-JAK-STAT6/STAT3 axis: Pathogenic and therapeutic implications in atopic dermatitis [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3741. DOI: 10.3390/jcm9113741.
- [36] Khalaf HM, Hafez S, Abdalla AM, et al. Role of Platelet-activating factor and HO-1 in mediating the protective effect of rupatadine against 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, 29(26): 40190–40203. DOI: 10.1007/s11356-022-18899-4.
- [37] Hafez HM, Abdel-Hakeem EA, Hassanein H. Rupatadine, a dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF), attenuates experimentally induced diabetic nephropathy in rats [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(8): 1487–1500. DOI: 10.1007/s00210-020-01856-8.
- [38] Hu P, Zhang Z, Yu X, et al. 5-Hydroxymethylfurfural ameliorates allergic inflammation in HMC-1 cells by inactivating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Biochem Genet*, 2024, 62(3): 1521–1538. DOI: 10.1007/s10528-023-10492-9.
- [39] Izquierdo I, Merlos M, García-Rafanell J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2003, 39(6): 451–468. DOI: 10.1358/dot.2003.39.6.799450.
- [40] Soragni A, Yousefi S, Stoeckle C, et al. Toxicity of eosinophil MBP is repressed by intracellular crystallization and promoted by extracellular aggregation [J]. *Mol Cell*, 2015, 57(6): 1011–1021. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.01.026.
- [41] Ding D, Li W, Ren J, et al. SPP1(high) macrophage-induced T-cell stress promotes colon cancer liver metastasis through SPP1/CD44/PI3K/AKT signaling [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(10): e012330. DOI: 10.1136/jitc-2025-012330.
- [42] Xu X, Wang L, Wu G, et al. Therapeutic effects of chlorogenic acid on allergic rhinitis through TLR4/MAPK/NF- κ B pathway modulation [J]. *Biomol Biomed*, 2025, 25(7): 1571–1580. DOI: 10.17305/bb.2024.11582.
- [43] Munoz-Cano RM, Casas-Saucedo R, Valero SA, et al. Platelet-activating factor (PAF) in allergic rhinitis: Clinical and Therapeutic Implications [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(9): 1338. DOI: 10.3390/jcm8091338.
- [44] Rehman A, Arshad M, Asif N, et al. Olopatadine vs. Rupatadine for allergic rhinitis: A Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Cureus*, 2025, 17(8): e90306. DOI: 10.7759/cureus.90306.
- [45] Aguiar R, Albores-Arguio RC, Cichocka-Jaros E, et al. Effectiveness of the antihistamine and anti-PAF effects of rupatadine in allergic diseases: off-label use in a case series study [J]. *Drugs Context*, 2025, 14: 2025-8-2. DOI: 10.7573/dic.2025-8-2.

(收稿日期: 2026-04-20)