

他汀类药物在过敏性疾病中的治疗作用探讨

董淋¹, 温思露¹, 邓玉琴¹, 陶泽璋^{1,2}

1. 武汉大学人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 湖北 武汉 430060

2. 武汉大学人民医院 耳鼻咽喉头颈外科中心实验室, 湖北 武汉 430060

摘要: 过敏性疾病是一类常见的慢性病, 其发病率持续升高, 严重影响患者生活质量。治疗有效且价格合理的新型药物的研发工作需要持续进行。近年来, 他汀类药物被发现除了降低血液中的脂质水平外, 还有抗炎、抗氧化、免疫调节等多效作用, 一系列的动物实验及临床试验均证实他汀类药物对过敏性炎症有治疗作用。他汀类药物在过敏性疾病中的具体作用机制、临床效果是现在研究的重点, 对于该药的临床应用有重要意义。论文将他汀类药物在过敏性疾病的临床干预中的研究进展作一介绍, 并综述他汀类药物在过敏性疾病中的作用机制。

关键词: 他汀类药物; 过敏性疾病; 免疫; 血脂异常; 甲羟戊酸

中图分类号: R392.8

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2024)01-0106-09

引用格式: 董淋, 温思露, 邓玉琴, 等. 他汀类药物在过敏性疾病中的治疗作用探讨[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 106-114. DONG Lin, WEN Silu, DENG Yuqin, et al. Therapeutic role of statins in allergic diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1): 106-114.

Therapeutic role of statins in allergic diseases

DONG Lin¹, WEN Silu¹, DENG Yuqin¹, TAO Zezhang^{1,2}

1. Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

2. Department of Otolaryngology & Head and Neck Surgery, Central Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract: Allergic diseases are a common group of chronic conditions with continuously increasing prevalence. These diseases adversely affect the quality of life of patients. The research and development of new drugs with effective treatment and reasonable price need to continue. In recent years, in addition to lowering blood lipid levels, statins have pleiotropic properties and exert anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects. A series of animal experiments and clinical trials have confirmed the therapeutic effects of statins against allergic inflammation. Their specific mechanism of action and clinical effects in allergic diseases are the focus of current research, which is of great significance for the clinical application of them. In this article, the research progress of clinical intervention of statins in the treatment of allergic diseases is introduced, and the research progress of the therapeutic mechanism of statins in allergic diseases is reviewed.

Key words: Statins; Allergic Diseases; Immunity; Dyslipidemia; Mevalonic acid

过敏性疾病, 也称“变态反应性疾病”, 是特异性个体接触变应原后发生的病理性免疫反应, 其可以发生在机体各个器官系统, 如皮肤、呼吸道、眼部、胃肠道等^[1]。近一个世纪以来, 过敏性疾病的患病率持续增加, 目前已累及世界上大约 1/3 的人口, 成为了影响全世界生活质量的主要慢性疾病之一^[2]。有效控制过敏症状、避免症状再次发作, 是目前过敏性疾病治疗的主要目标, 其中药物控制是其临床治疗的主要手段之一, 常用药物如抗组胺药、糖皮质激素类药、抗白三烯药等单独或联合使用在疾病早期能够达到一定的疗效, 但随着患者病情加

重和抗药性的出现, 症状难以得到长期良好控制^[1]。因此积极寻找新的抗过敏药物或疗法至关重要。

他汀类药物是 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 的强竞争性抑制剂, 能够抑制甲羟戊酸 (mevalonic acid, MVA) 途径, 干扰胆固醇代谢和类异戊二烯的生物合成, 是临床上降血脂和冠心病预防治疗的一线用药 (图 1)。近年来, 研究发现它们还具有调节免疫、抑制炎症反应、抗氧化应激、抑制癌细胞的有丝分裂等多效作

收稿日期: 2022-10-11

基金课题: 国家自然科学基金项目 (81970860, 81870705)

通信作者: 邓玉琴. E-mail: qingerdeng0713@163.com; 陶泽璋. E-mail: taozhang@163.com

用。动物实验及临床试验均证实他汀类药物对过敏性炎症有治疗作用^[3-5]；此外，他汀类药物还可减弱先天性和适应性免疫反应，从而减轻过敏症状。他汀类药物的这些作用似乎主要与类异戊二烯合成抑

制有关^[6]。因此，他汀类药物中参与免疫调节和炎症反应的细胞因子，有可能在过敏性疾病的发病机制中扮演重要角色。本文就他汀类药物在过敏性疾病发挥的作用及目前研究进展综述如下。

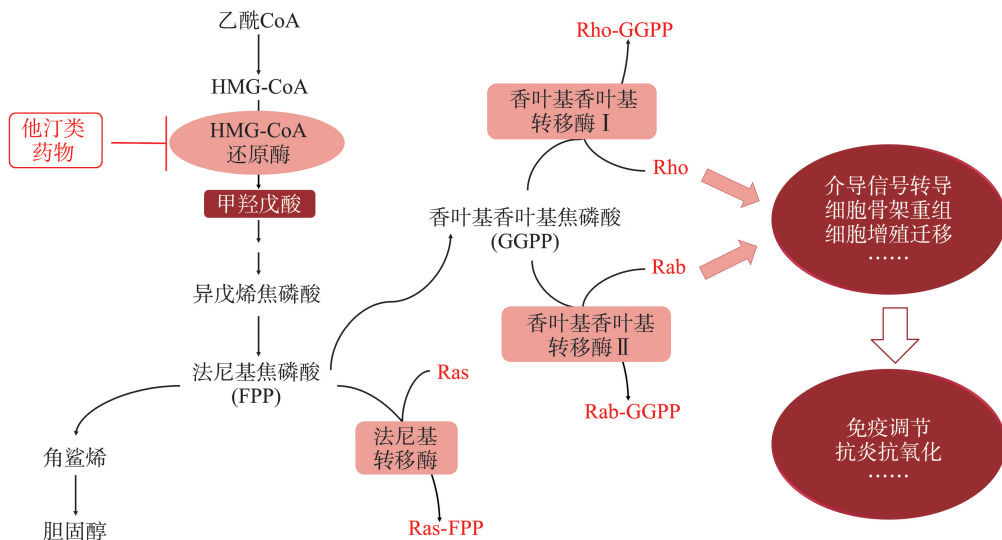


图 1 他汀类药物的作用机制^[7]
Figure 1 Mechanisms of action of statins

1 血脂异常与过敏性疾病的关系

血脂异常是动脉粥样硬化和心血管疾病的主要风险，也是他汀类药物发挥作用的主要靶标。近年来，部分研究发现血脂异常与过敏性疾病有相关性。Jiang 等^[8]通过对哮喘患者及正常人的脂质组学分析发现，哮喘患者体内存在异常的脂质代谢，其中甘油三酯 (triglycerides, TG) 含量与哮喘严重程度和血清免疫球蛋白 E (immunoglobulins E, IgE) 水平呈正相关。这表明升高的 TG 可能是导致哮喘发展的一个尚未被认识的特征。同时，哮喘患者体内甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和非 HDL-C 的水平也显著增高，且高 TC 水平和 TG/HDL-C 比值与哮喘患病率增加有关^[9]。哮喘患者体内各项血脂指标的异常，意味着脂质代谢异常与哮喘的发病机制有一定的相关性。此外，血脂异常可能在过敏性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 的损害中起潜在作用，Sheha 等^[10]发现血清 TC 水平与 AR 严重程度呈正相关，TG 和 LDL-C 水平与白细胞介素 (interleukin, IL)-17A 呈正相关，而 HDL-C 与 IL-17A 呈负相关。同样的，在特异性皮炎中，SCORAD 指数 (特异性皮炎严重程度评分) 与高水平的 TC 和 TG 以及低水平

的 HDL-C 显著相关，且高 TC 的儿童在未来 5 年特异性皮炎发病的风险比增高^[11]。血脂异常既是过敏性疾病发生发展的危险因素，又是过敏性疾病进展的结果。他汀类药物的调脂作用或许可以直接或间接改善过敏性疾病病理状态，发挥治疗作用。

2 他汀类药物的临床应用

他汀类药物调节的血脂代谢与过敏性哮喘、AR、特异性皮炎等过敏性疾病的发病及临床症状相关，但是它们在过敏性疾病临床治疗中的作用仍有待探索。多项关于哮喘的大型队列研究显示，他汀类药物的使用与哮喘患者临床结局改善呈正相关：他汀类药物有预防哮喘加重、减轻患者症状的作用，并与哮喘相关急诊和住院的风险降低有关，且应用他汀类药物的每日总累积剂量与哮喘发作频率呈负相关^[5, 12-14]。重度哮喘的患病率为所有哮喘患者的 5%~10%，但其治疗占了哮喘医疗资源的绝大部分^[15]。对于许多此类患者，常规治疗方案在控制症状和减少急性加重方面无效，难治性重度哮喘亟待开发更有效的治疗方法。目前在相关哮喘治疗的生物制剂领域的研究已经取得了一定的进展，例如，抗 IgE 的奥马珠单抗在美国被 FDA 批准用于治疗中至重度哮喘，抗 IL-5 生物制剂 (美泊利单抗、瑞斯珠单抗、贝那利珠单抗) 被 FDA 批准用于治疗伴嗜酸性粒细胞增多的重度哮喘^[16]，另外，抗胸腺基质

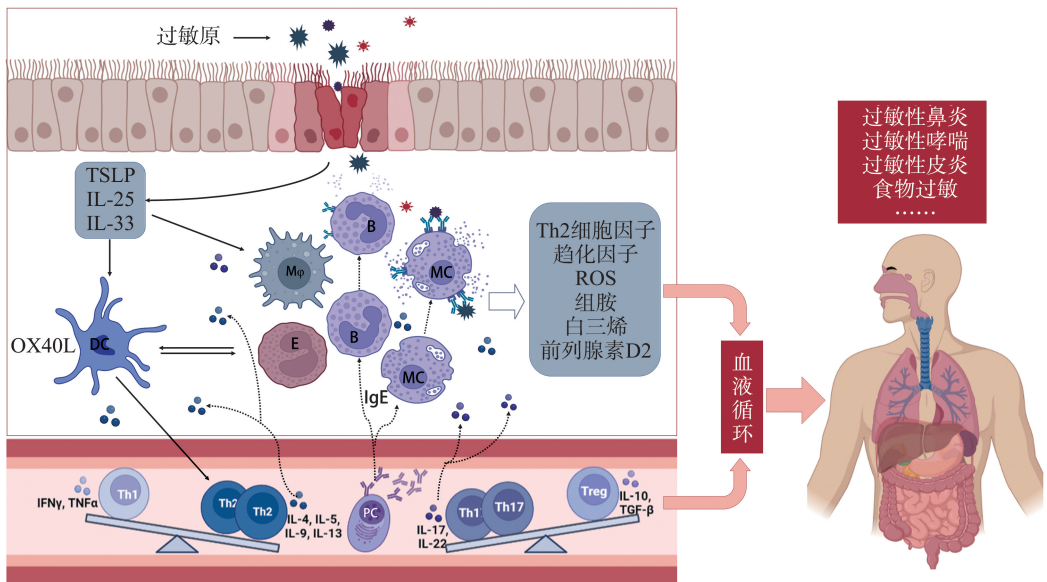
淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 单抗的新药 Tezepelumab 于 2021 年在美国被 FDA 批准了上市,用于 12 岁及以上重症哮喘儿童和成人患者的附加维持治疗^[17]。这些单抗类药物应用前景广阔,但仍存在缺乏广泛研究、临床应用时间短且价格昂贵等不足。同样,他汀类药物等具有潜在治疗价值的药物被注意,在临床上进行了一系列研究。文献报道,口服他汀类药物(辛伐他汀 10 mg/d)与布地奈德联合使用 8 周可通过抑制巨噬细胞自噬增强 IL-10 的产生,减轻重度哮喘患者的肺部炎症^[18]。在严重哮喘人群中,他汀类药物的使用可以帮助哮喘控制^[19-20],尤其是哮喘控制不佳和/或合并动脉粥样硬化和/或有全身炎症的成人哮喘患者,可能是他汀类药物应用的目标人群。他汀类药物的超适应证应用是治疗肺部疾病一个有价值的机会,因为越来越需要找到替代疗法来治疗标准控制疗法难治的严重哮喘。此外,他汀类药物还可以联合吸入性皮质类固醇使用来提高疗效,减少其使用剂量,更好地控制哮喘患者症状,并能减少患者全身皮质类固醇使用风险^[12,18]。尽管流行病学和观察性研究显示他汀类药物对哮喘治疗有益,但仍有几项使用口服他汀类药物治疗哮喘的小型随机对照临床试验(randomized clinical trial, RCT)得出了相互矛盾的结果^[14,18,21]。这些 RCT 的结果显示,他汀类药物通过降低肺泡炎症细胞数量和细胞因子水平,选择一定的抗炎作用,但部分结果中未见患者哮喘症状或肺功能方面的临床结局改善。他汀类药物的剂量、治疗持续时间、组织分布水平、药物类别和理化特性、哮喘临床严重程度和疾病表型可能是导

致临床试验数据不同的一些重要变量。另外,尚缺乏他汀类药物在其他过敏性疾病如 AR、特应性皮炎中的临床应用相关研究。因此,针对他汀类药物临床应用对于过敏性疾病的治疗效果这一问题,还需要在特定人群中进行大量长期的前瞻性临床试验,才能进一步验证他汀类药物对于过敏性疾病的临床应用价值。

3 他汀类药物治疗过敏性疾病的作用机制

3.1 过敏性疾病的发病机制

过敏原(包括食物和空气过敏原)通过受损的皮肤黏膜屏障进入体内,并刺激皮肤黏膜上皮细胞释放 TSLP、IL-25、IL-33 等细胞因子。这些分子刺激局部的一些免疫细胞如嗜碱性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞(dendritic cells, DC)、嗜酸性粒细胞、巨噬细胞,分泌细胞因子并呈递抗原,激活辅助性 T 细胞(T helper cell, Th)2 和 B 细胞。活化的 Th2 细胞可以分泌更多的 2 型细胞因子(如 IL-4、IL-5)来激活更多的肥大细胞和嗜酸性粒细胞,而 B 细胞分泌的 IgE 可以与肥大细胞和嗜碱性粒细胞结合,如果再次遇到过敏原,则可以脱颗粒释放组胺、白三烯、前列腺素等炎症因子,引起急性过敏反应^[22]。并且,大量失衡的免疫细胞、炎症分子可能通过血液循环进入呼吸道、皮肤、消化道等器官组织,以促进过敏性哮喘、AR、特应性皮炎和食物过敏的发展^[23](图 2)。他汀类药物治疗过敏性疾病可通过调节免疫细胞的平衡、抑制促炎因子释放、减轻氧化应激反应、维持皮肤黏膜屏障完整、影响过敏性疾病的发病机制中的关键环节以改善疾病进程,缓解症状(表 1)。



注:IFN γ :干扰素 γ ; TNF α :肿瘤坏死因子 α ; OX40L:OX40 配体; M ϕ :巨噬细胞; B:嗜碱性粒细胞; E:嗜酸性粒细胞; MC:肥大细胞; PC:浆细胞; Treg:调节性 T 细胞; ROS:活性氧。

图 2 过敏性疾病的发病机制

Figure2 Pathogenesis of allergic diseases

表 1 不同他汀类药物在过敏性疾病中的作用
 Table1 Role of different statins in allergic diseases

药物	模型	在过敏性疾病中发挥的作用
阿托伐他汀	大鼠骨髓 DC 细胞	诱导耐受性 DC 形成抑制 Th2 细胞增殖 ^[25]
	临床样本和卵清蛋白 (ovalbumins, OVA) 致敏哮喘小鼠	促进 Treg 细胞增殖和功能, 调节 Th17/Treg 细胞平衡 ^[38,41]
匹伐他汀	临床样本和 OVA 致敏哮喘小鼠	抑制促炎细胞因子, 发挥抗炎作用 ^[21,38]
	人外周血 DC 细胞	抑制 DC 介导的 Th2 细胞分化增殖 ^[27]
	OVA 致敏哮喘小鼠	促进 Treg 细胞增殖和功能, 调节 Th17/Treg 细胞平衡 ^[36-37]
辛伐他汀	OVA 致敏哮喘小鼠	抑制促炎细胞及促炎因子, 发挥抗炎作用 ^[35]
	人外周血 DC 模型	抑制 DC 介导的 Th2 细胞分化增殖 ^[27]
	ApoE 小鼠模型	上调 Treg 的数量和 Treg 相关细胞因子 ^[39]
	哮喘患者和 HDM 致敏哮喘小鼠	抑制炎症细胞和促炎细胞因子生成 ^[20,45,47]
洛伐他汀	人嗜酸性粒细胞和 AR 大鼠	抑制嗜酸性粒细胞增殖和功能 ^[45-47]
	烟雾吸入肺损伤大鼠	抗氧化应激 ^[64]
	小鼠 CD4 ⁺ T 细胞	抑制 Th2 细胞分化及炎症因子分泌 ^[30]
	临床样本	促进 Treg 细胞增殖和功能, 调节 Th17/Treg 细胞平衡 ^[41]
普伐他汀	人嗜酸性粒细胞	抑制嗜酸性粒细胞功能 ^[50]
	OVA 致敏哮喘小鼠	抑制 Th2 细胞因子和 IL-17 的产生 ^[34-35]
	OVA 致敏哮喘小鼠	抑制炎症细胞和炎症因子生成 ^[35]
	OVA 致敏哮喘小鼠	减少嗜酸性粒细胞浸润 ^[35]
瑞舒伐他汀	临床样本	抗氧化应激 ^[61]
	OVA 致敏哮喘大鼠	抑制 Th2 和 Th17 细胞介导的细胞因子的产生 ^[3]
	OVA 致敏哮喘大鼠	抑制促炎细胞因子, 发挥抗炎作用 ^[3]
	OVA 致敏哮喘小鼠/大鼠	减少嗜酸性粒细胞浸润 ^[48-49]
氟伐他汀	OVA 致敏哮喘大鼠	抗氧化应激 ^[49]
	HaCaT 细胞模型	抑制 Th2 细胞增殖及局部浸润 ^[33]
	人嗜酸性粒细胞	抑制嗜酸性粒细胞功能 ^[50]

3.2 免疫调节作用

在过敏性疾病发生发展的过程中, 先天性和适应性免疫系统都在不同阶段、以不同程度参与其中, 而维持免疫平衡则是成功治疗过敏性疾病的关键^[24]。有大量证据表明他汀类药物可以调节免疫反应, 这包括对 DC、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等免疫相关细胞募集、分化、增殖和分泌活动的影响。

DC 是强大的抗原提呈细胞, 能够激活特定的 CD4⁺ T 细胞亚群, 启动过敏反应。经阿托伐他汀处理的 DC 可以被诱导为耐受性 DC, 这些耐受性 DC 细胞表面的共刺激分子 (CD80 和 CD86) 和 MHC II 类分子表达下调, 抑制了 CD4⁺ T 细胞增殖^[25]。MHC-II 类分子和共刺激分子是 naïve T 细胞激活所必须的, 因此, 细胞表面这些分子表达减少会导致 T 细胞增殖和分化的减少, 从而起到抗炎和免疫调节的作用。DC 和上皮细胞来源的 TLSP 在过敏性炎症中起关键作用^[26]。TSLP 刺激髓系 DC 表达 OX40 配体 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 4 Ligand, OX40L) 和 CCL17, 诱导原始 CD4⁺ T 细胞分化为产生 IL-4、IL-5、IL-13 和 TNFα

的炎性 Th2 细胞^[27]。研究发现, 无论是用匹伐他汀还是辛伐他汀处理 TSLP 刺激的 DC, 都抑制了 DC 介导的 Th2 细胞分化和 CRTH2⁺ CD4⁺ 记忆性 Th2 细胞的增殖, 同时也减少了 DC OX40L 和 CCL17 的表达^[28]。通过抑制 DC 介导的 Th2 细胞分化增殖, 他汀类药物能够影响过敏性疾病的免疫反应。

过敏性疾病的发病机制涉及 Th1 和 Th2 细胞失衡^[29], 抑制过敏反应中占优势的 Th2 细胞的分化和功能, 是有效的抗过敏策略。有人提出表达 IL-33 受体的 Th2 细胞在 Th2 型慢性炎症的发病机制中起关键作用^[30]。研究证实, 洛伐他汀可显著抑制体外 Th2 分化条件培养的幼稚 CD4⁺ T 细胞中 IL-33 依赖性的 IL-5 和 IL-13 的产生, 这意味着甲羟戊酸生物合成和随后的蛋白异戊烯化在 Th2 细胞的分化中起重要作用^[31]。此外, 在洛伐他汀处理的 Th2 细胞中, Th2 型炎症的主要调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor-γ, PPAR-γ) 的表达受损^[31-32]。因此, 洛伐他汀或许可以作为 Th2 细胞依赖性免疫失调 (如过敏性疾病) 的新候选药物。通过对 HaCaT 细胞 (一

种人角质形成细胞系)的研究发现,氟伐他汀抑制干扰素 γ 诱导的趋化因子 MDC/CCL22 产生,影响 Th2 细胞浸润到皮肤病变中,并减轻特应性皮炎中可见的皮肤炎症,且该作用可被 MVA 显著逆转^[33]。Inagaki 等^[28]研究证实匹伐他汀和辛伐他汀还具有抑制 Th2 细胞分化和 CD4⁺ 记忆性 Th2 细胞的增殖的功能,且他汀类药物的这种抑制作用可以用香叶基转移酶抑制剂或 Rho 激酶抑制剂来模拟,并且能够被额外添加的甲羟戊酸逆转,这表明他汀类药物通过甲羟戊酸依赖的途径诱导 Rho 失活,调节机体免疫反应。上述研究结果证实甲羟戊酸的生物合成和随后的蛋白质异戊二烯化可能是 Th2 细胞依赖性免疫失调的新治疗靶点,他汀类药物则可通过该信号途径调节过敏性疾病中 Th1/Th2 细胞免疫平衡,发挥治疗作用。

近年来,随着对过敏性疾病发病机制的进一步探索,Th17/Treg 细胞平衡在其中的作用越来越受到重视。动物实验证明通过降低 Th2 型细胞因子水平和 IL-17 的产生,普伐他汀能够抑制 OVA 诱导的气道炎症^[34-35]。瑞舒伐他汀则以剂量依赖性的方式抑制 Th2 和 Th17 型细胞介导的细胞因子的产生来改善肺病理变化,而这与其降脂活性无关^[3]。Treg 是调节免疫反应的抗炎淋巴细胞,研究表明,匹伐他汀对 CD4⁺ CD25⁺ Treg 有调节作用,匹伐他汀通过气雾吸入可以增加 OVA 致敏哮喘小鼠体内 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量,并促进其向炎症组织迁移,此外,匹伐他汀还可以通过诱导转录因子 Foxp3 表达增强 Treg 细胞的抑制功能^[36]。Prado 等^[37]同样发现匹伐他汀通过抑制甲羟戊酸代谢调节 Treg/Th17 细胞平衡,减轻炎症反应。在急性过敏性哮喘小鼠模型中,阿托伐他汀治疗增加了哮喘小鼠及正常小鼠肺和纵隔淋巴结中 CD25⁺FOXP3⁺Tregs 的数量,调节了 Tregs 细胞的表型^[38]。亦有相关证据表明,淋巴结驻留的 CD4⁺ T 细胞可以转化为 Treg,而他汀类药物可以介导这种变化^[36,39-40]。他汀类药物是几种信号通路的抑制因子,其可能通过阻断 IL-6 信号传导或抑制 TGF- β 信号传导或下调甲基转移酶的表达,来促进 CD4⁺ T 细胞向 Treg 的转化。据报道,即使在健康个体中,接受洛伐他汀或阿托伐他汀治疗也可以使人体循环中 Treg 细胞水平升高,这可能有助于他汀类药物发挥免疫调节作用^[41]。综上,他汀类药物具有抑制 Th17 型细胞反应和促进 Treg 细胞增殖分化的双重作用。因此,我们有理由认为,调节 Th17/Treg 细胞平衡是他汀类药物多效作用的一个方面。

3.3 抑制炎症反应

过敏性疾病是一种慢性炎症反应,患者体内存在大量细胞因子和炎症介质,其发病是庞大炎症网络共同作用的结果^[42]。基于动物模型和临床试验的研究结果显示,他汀类药物能够通过抑制促炎因子、促进抗炎因子分泌而发挥有效炎症抑制作用。哮喘小鼠经普伐他汀治疗后体内促炎细胞(如嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)以及促炎因子(如 IL-4、IL-5、IL-13、IL-17)表达均显著下降,而抗炎性细胞因子 IL-10 显著上调,肺组织炎症和气道高反应均有明显缓解^[35]。Li 等^[43]也证实辛伐他汀能以剂量相关的方式降低脂多糖诱导的肺损伤大鼠肺组织中 TNF α 、IL-1 β 的水平,并上调 IL-10 表达,减轻肺部炎症。同样的,在人体内,辛伐他汀也可以上调哮喘患者肺泡巨噬细胞 IL-10 表达,抑制哮喘炎症^[18]。很显然,他汀类药物是具有抑制 Th2 型促炎因子的能力的,且发挥该作用可能的机制是抑制 MVA 通路中小 G 蛋白修饰及其相关的通路,这些早已在大量的细胞模型及过敏相关动物模型中得到验证^[3,25,35]。不论是在动物还是人体、体内还是体外,他汀类药物均可通过抑制细胞因子、黏附分子、趋化因子的表达来发挥抗炎作用。

过敏是由 IgE 介导的疾病,其中嗜酸性粒细胞的募集浸润与过敏性疾病的严重程度密切相关,而 IL-5 和嗜酸性粒细胞趋化因子能特异性调节嗜酸性粒细胞的活化和迁移^[44]。Fu 等^[45]通过对体外嗜酸性粒细胞模型和 AR 大鼠模型研究发现,辛伐他汀可以通过 MVA 途径来抑制 IL-5 诱导的 CCR3 表达和嗜酸性粒细胞趋化作用,减轻 AR 中的嗜酸性粒细胞局部浸润。此外,辛伐他汀可以通过诱导细胞阻滞在 G1/S 期来抑制嗜酸性粒细胞的增殖^[46]。在屋尘螨诱发的过敏性小鼠模型中,辛伐他汀的急性全身给药抑制了 50% 以上的肺部过敏性炎症反应,其发挥的作用包括抑制嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润、气道杯状细胞增生和促炎细胞因子释放。研究者还发现预防性辛伐他汀给药治疗效果更优^[47]。同样的,在哮喘小鼠中应用普伐他汀和瑞舒伐他汀,能抑制 OVA 致敏和激发所致的肺部嗜酸性粒细胞浸润^[3, 35,48-49]。既往文献报道,氟伐他汀和洛伐他汀能干扰体外嗜酸性粒细胞与细胞间黏附分子-1 的黏附,起到抑制嗜酸性粒细胞迁徙与浸润的作用,从而减轻过敏性炎症反应^[50]。因此,他汀类药物以适当的剂量给药可在嗜酸性粒细胞相关的过敏性疾病中发挥治疗作用。

NF- κ B 信号通路是一条参与细胞炎症反应和

免疫应答的共同路径,其失调与肿瘤、过敏、感染的发生息息相关。NF- κ B 信号通路参与过敏性疾病的发病过程^[51]。他汀类药物可以通过多个途径减弱 NF- κ B 表达及活性发挥抗炎作用。他汀类药物在动物模型中显示可调节 Toll 样受体-MYD88 通路,从而减弱 NF- κ B 的活化^[52]。此外,他汀类药物还可以激活抗炎转录因子 PPAR- γ ,干扰 NF- κ B 活性^[32]。有证据表明 Rac 和 Rho 失活可以减少 NF- κ B 进入细胞核,以及抑制随后的 NF- κ B 与 DNA 结合和基因转录,从而影响炎症介质生成。法尼基焦磷酸(farnesyl pyrophosphate, FPP)和香叶基香叶基焦磷酸(geranylgeranyl pyrophosphate, GGPP)是甲羟戊酸途径的关键产物。FPP 和 GGPP 的合成对于各种蛋白质的翻译后修饰至关重要^[53]。这些蛋白包括小 G 蛋白(如 Ras、Rho 或 Rac)和 G 蛋白偶联受体 γ 亚基,它们参与了许多重要的细胞内信号通路。他汀类药物抑制 HMGCR 会耗尽细胞中的 MVA, FPP 和 GGPP,这个过程干扰了 Ras 和 Rho 家族 GTPases 的功能^[54]。这解释了他汀类药物能够通过抑制 MVA 途径,同时促使异戊二烯类中间体合成减少,干扰 NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应。

3.4 抗氧化应激作用

研究发现,氧化应激参与了过敏性疾病的发生发展过程^[55]。Wang 等^[56]发现 AR 患者体内氧化应激水平明显升高,氧化应激可破坏鼻黏膜上皮纤毛的完整性和功能并改变黏附分子的表达,导致黏膜受损和黏液产生增加,从而参与 AR 的发病过程。而抗氧化剂通过清除氧自由基、保护上皮细胞完整性,能有效缓解 AR 患者的症状^[57]。他汀类药物具有抗氧化应激作用,能够清除体内活性氧,抑制脂质过氧化物的产生,提高高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的抗氧化能力^[58-59]。Tong 等^[59]实验表明辛伐他汀可能通过抑制 NADPH 氧化酶/p38 MAPK 通路,增强抗氧化蛋白的表达和防止氧化应激。对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)是一种血清 HDL 相关磷酸三酯酶,是人体自身合成的一种抗氧化剂。研究发现,哮喘患儿体内 PON1 明显下降,且患儿总抗氧化能力与 PON1 活性呈显著正相关^[60]。他汀类药物促进 HDL 与 PON1 的结合,增加 PON1 的催化而发挥其重要的抗氧化作用,减少氧化应激^[61]。此外,瑞舒伐他汀能够通过降低亚硝酸盐和丙二醛浓度、增加总硫醇含量以及超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性来缓解哮喘大鼠体内的氧化应激^[49]。

内源性 NO 是一种参与细胞内信号通路的转导

分子,其在过敏性疾病发病机制中的作用引起了广泛关注,多数学者认为 NO 与体内氧化应激反应和内皮功能的稳定息息相关^[62]。研究发现,AR 和哮喘患者鼻腔 NO 含量较正常人显著升高,这可能是由于诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)在过敏患者组织中表达增加^[63]。体内大量 iNOS 催化精氨酸分解,产生过量的 NO,过量的 NO 结合于 O^2 形成一个强氧化剂(ONOO $^-$),介导产生大量 ROS,导致细胞膜和 DNA 的破坏,引起细胞裂解和坏死^[63]。Yang 等^[64]实验证明辛伐他汀在烟雾吸入损伤大鼠中能抑制 iNOS 和 caspase-3 表达并减少 NO 合成和细胞凋亡。瑞舒伐他汀也可以通过调节 NOS、减少促炎细胞因子和炎症细胞生成来减轻哮喘大鼠的气道炎症和氧化应激^[49]。这说明他汀类药物参与体内 NOS/NO 通路调节,干扰 NO 释放,抑制其参与的后续过度的自由基反应和细胞损伤,有效改善过敏性疾病的氧化应激反应。

4 小结与展望

他汀类药物作为降脂药在临床上已经应用多年,其安全性及疗效得到了充分验证。新的研究发现他汀类药物的多效性给老药新用提供了思路。他汀类药物能通过抗炎、抗氧化应激、调节免疫等多种机制对抗过敏性疾病引起的体内病理生理改变,且其是通过抑制 MVA 通路发挥这些作用的,这为临床上难治患者提供了一个新的独特的治疗机会,因为该通路不受皮质类固醇、 β 受体激动剂治疗或任何其他当前疗法的影响。但是,需要强调的是,他汀类药物并不是针对过敏性疾病病理生理学而研发的。目前在过敏性疾病中所使用的他汀类药物的类型和分类及其给药方案是参考心血管疾病的相关知识和标准所确定的,而不是根据他汀类药物与过敏性疾病相关的免疫调节或抗炎作用。这是重新利用最初研究和批准在非同一病理生理学疾病和临床结果的药物的局限性。因此,有必要进一步了解它们对过敏性疾病相关病理生理机制的影响,以指导下一步他汀类药物的给药实践。此外,虽然所有他汀类药物都能有效降低胆固醇,但个别他汀类药物的多效性作用可能并不完全相同。不同的研究提示他汀类药物在过敏性疾病中有不同的调节作用,这可能是由于所用他汀类药物之间的药代动力学差异或治疗方案的差异所致。而同种他汀类药物的抗过敏功能在不同研究中不完全相同,这具体取决于刺激条件和器官/细胞类型。因此,如何选择药物类型、给药途径以及给药剂量等,仍需要通过实验仔细验

证以确定。我们相信,随着更多的对他汀类药物治疗过敏性疾病的作用机制及临床效果的深入探索,他汀类药物将更好地在过敏性疾病的治疗中发挥作用。

参考文献:

- [1] Hesse L, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, et al. Allergen immunotherapy for allergic airway diseases: use lessons from the past to design a brighter future[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 237: 108115. doi:10.1016/j.pharmthera.2022.108115
- [2] Sánchez-Borges M, Martín BL, Muraro AM, et al. The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement[J]. *World Allergy Organ J*, 2018, 11(1): 8. doi:10.1186/s40413-018-0187-2
- [3] Saadat S, Mohamadian Roshan N, Aslani MR, et al. Rosuvastatin suppresses cytokine production and lung inflammation in asthmatic, hyperlipidemic and asthmatic-hyperlipidemic rat models[J]. *Cytokine*, 2020, 128: 154993. doi:10.1016/j.cyto.2020.154993
- [4] Mohammadian M, Sadeghipour HR, Jahromi GP, et al. Simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BMSCs) affects serum IgE and lung cytokines levels in sensitized mice[J]. *Cytokine*, 2019, 113: 83-88. doi:10.1016/j.cyto.2018.06.016
- [5] Wang JY, Yao TC, Tsai YT, et al. Increased dose and duration of statin use is associated with decreased asthma-related emergency department visits and hospitalizations[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2018, 6(5): 1588-1595.e1. doi:10.1016/j.jaip.2017.12.017
- [6] Murphy C, Deplazes E, Cranfield CG, et al. The role of structure and biophysical properties in the pleiotropic effects of statins[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8745. doi:10.3390/ijms21228745
- [7] Dehnavi S, Sohrabi N, Sadeghi M, et al. Statins and autoimmunity: state-of-the-art[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 214: 107614. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107614
- [8] Jiang T, Dai L, Li P, et al. Lipid metabolism and identification of biomarkers in asthma by lipidomic analysis[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(2): 158853. doi:10.1016/j.bbalip.2020.158853
- [9] Ko SH, Jeong J, Baeg MK, et al. Lipid profiles in adolescents with and without asthma: Korea National Health and nutrition examination survey data[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 158. doi:10.1186/s12944-018-0807-4
- [10] Sheha, El-Korashi L, AbdAllah AM, et al. Lipid profile and IL-17A in allergic rhinitis; correlation with disease severity and quality of life[J]. *J Asthma Allergy*, 2021, 14: 109-117. doi:10.2147/JAA.S290813
- [11] Kim JH, Lee SW, Yon DK, et al. Association of serum lipid parameters with the SCORAD index and onset of atopic dermatitis in children[J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2021, 32(2): 322-330. doi:10.1111/pai.13391
- [12] Kim JH, Wee JH, Choi HG, et al. Association between statin medication and asthma/asthma exacerbation in a national health screening cohort[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(7): 2783-2791. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.014
- [13] Tulbah AS. The potential of Atorvastatin for chronic lung diseases therapy[J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(11): 1353-1363. doi:10.1016/j.jsps.2020.08.025
- [14] Zhang QX, Zhang HF, Lu XT, et al. Statins improve asthma symptoms by suppressing inflammation: a meta-analysis based on RCTs[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(22): 8401-8410. doi:10.26355/eurev_202211_30376
- [15] Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine[J]. *Chest*, 2020, 157(3): 516-528. doi:10.1016/j.chest.2019.10.009
- [16] Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma[J]. *Allergy*, 2020, 75(5): 1023-1042. doi:10.1111/all.14221
- [17] Hoy SM. Tezepelumab; first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(4): 461-468. doi:10.1007/s40265-022-01679-2
- [18] Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, et al. Role of autophagy in regulating interleukin-10 and the responses to corticosteroids and statins in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2021, 51(12): 1553-1565. doi:10.1111/cea.13825
- [19] Hiles SA, Gibson PG, Agusti A, et al. Treatable traits that predict health status and treatment response in airway disease[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(3): 1255-1264.e2. doi:10.1016/j.jaip.2020.09.046
- [20] Guerau-de-Arellano M, Britt RD. Sterols in asthma[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(10): 792-799. doi:10.1016/j.it.2022.08.003
- [21] Mehrabi S, Torkan J, Hosseinzadeh M. Effect of atorvastatin on serum periostin and blood eosinophils in asthma - a placebo-controlled randomized clinical trial[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(12): 3000605211063721. doi:10.1177/03000605211063721
- [22] Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(6): 1499-1509. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.010
- [23] Yang L, Fu JR, Zhou YF. Research progress in atopic

- March [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1907. doi:10.3389/fimmu.2020.01907
- [24] Scadding GK, Scadding GW. Innate and adaptive immunity: ILC2 and Th2 cells in upper and lower airway allergic diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9 (5): 1851-1857. doi:10.1016/j.jaip.2021.02.013
- [25] Li XL, Li H, Zhang M, et al. Correction to: Exosomes derived from atorvastatin-modified bone marrow dendritic cells ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by up-regulated levels of IDO/Treg and partly dependent on FasL/Fas pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 119. doi:10.1186/s12974-019-1503-7
- [26] Marschall P, Wei RC, Segaud J, et al. Dual function of Langerhans cells in skin TSLP-promoted TFH differentiation in mouse atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 147(5): 1778-1794. doi:10.1016/j.jaci.2020.10.006
- [27] Fan PP, Liu Z, Zheng M, et al. Respiratory syncytial virus nonstructural protein 1 breaks immune tolerance in mice by downregulating Tregs through TSLP-OX40/OX40L-mTOR axis [J]. *Mol Immunol*, 2021, 138: 20-30. doi:10.1016/j.molimm.2021.07.019
- [28] Inagaki-Katashiba N, Ito T, Inaba M, et al. Statins can suppress DC-mediated Th2 responses through the repression of OX40-ligand and CCL17 expression [J]. *Eur J Immunol*, 2019, 49(11): 2051-2062. doi:10.1002/eji.201847992
- [29] Kimura H, Francisco D, Conway M, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 80-88.e8. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.004
- [30] Saikumar Jayalatha AK, Hesse L, Ketelaar ME, et al. The central role of IL-33/IL-1RL1 pathway in asthma: from pathogenesis to intervention [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107847. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107847
- [31] Nobs SP, Natali S, Pohlmeier L, et al. PPAR γ in dendritic cells and T cells drives pathogenic type-2 effector responses in lung inflammation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(10): 3015-3035. doi:10.1084/jem.20162069
- [32] Yagi Y, Kuwahara M, Suzuki J, et al. Glycolysis and subsequent mevalonate biosynthesis play an important role in Th2 cell differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 530(2): 355-361. doi:10.1016/j.bbrc.2020.08.009
- [33] Qi XF, Kim DH, Yoon YS, et al. Fluvastatin inhibits expression of the chemokine MDC/CCL22 induced by interferon-gamma in HaCaT cells, a human keratinocyte cell line [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(8): 1441-1450. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00311.x
- [34] Liang L, Hur J, Kang JY, et al. Effect of the anti-IL-17 antibody on allergic inflammation in an obesity-related asthma model [J]. *Korean J Intern Med*, 2018, 33(6): 1210-1223. doi:10.3904/kjim.2017.207
- [35] Lee HY, Lee EG, Hur J, et al. Pravastatin alleviates allergic airway inflammation in obesity-related asthma mouse model [J]. *Exp Lung Res*, 2019, 45(9/10): 275-287. doi:10.1080/01902148.2019.1675807
- [36] Wu SQ, Yang RH, Wang GL. Anti-asthmatic effect of pitavastatin through aerosol inhalation is associated with CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T cells in an asthma mouse model [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 6084. doi:10.1038/s41598-017-06476-6
- [37] Prado DS, Damasceno LEA, Sonogo AB, et al. Pitavastatin ameliorates autoimmune neuroinflammation by regulating the Treg/Th17 cell balance through inhibition of mevalonate metabolism [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91: 107278. doi:10.1016/j.intimp.2020.107278
- [38] Blanquiceth Y, Rodríguez-Perea AL, Tabares Guevara JH, et al. Increase of frequency and modulation of phenotype of regulatory T cells by atorvastatin is associated with decreased lung inflammatory cell infiltration in a murine model of acute allergic asthma [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 620. doi:10.3389/fimmu.2016.00620
- [39] Meng LL, Lu Y, Wang XL, et al. Statin therapy protects against abdominal aortic aneurysms by inducing the accumulation of regulatory T cells in ApoE^{-/-} mice [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2022, 100(7): 1057-1070. doi:10.1007/s00109-022-02213-3
- [40] Shahbaz SK, Sadeghi M, Koushki K, et al. Regulatory T cells: possible mediators for the anti-inflammatory action of statins [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 149: 104469. doi:10.1016/j.phrs.2019.104469
- [41] Rodríguez-Perea AL, Montoya CJ, Olek S, et al. Statins increase the frequency of circulating CD4⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in healthy individuals [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 762506. doi:10.1155/2015/762506
- [42] Ha EH, Choi JP, Kwon HS, et al. Endothelial Sox17 promotes allergic airway inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2): 561-573.e6. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.034
- [43] Li HX, Liang XY, Wu JH, et al. Simvastatin attenuates acute lung injury by activation of A2B adenosine receptor [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 422: 115460. doi:10.1016/j.taap.2021.115460
- [44] Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, et al. Real-world effectiveness of benralizumab in severe eosinophilic asthma [J]. *Chest*, 2021, 159(2): 496-506. doi:10.1016/j.chest.2020.08.2083
- [45] Fu CH, Tsai WC, Lee TJ, et al. Simvastatin inhibits IL-

- 5-induced chemotaxis and CCR3 expression of HL-60-derived and human primary eosinophils[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157186. doi: 10.1371/journal.pone.0157186
- [46] Fu CH, Lee TJ, Huang CC, et al. Simvastatin inhibits the proliferation of HL-60 clone 15- derived eosinophils by inducing the arrest of the cell cycle in the G1/S phase [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172400. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.05.029
- [47] Jha A, Ryu MH, Oo O, et al. Prophylactic benefits of systemically delivered simvastatin treatment in a house dust mite challenged murine model of allergic asthma [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(7): 1004-1016. doi: 10.1111/bph.14140
- [48] Saadat S, Mokhtari-Zaer A, Hadjzadeh MA, et al. Rosuvastatin affects tracheal responsiveness, bronchoalveolar lavage inflammatory cells, and oxidative stress markers in hyperlipidemic and asthmatic rats[J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18(6): 624-638. doi: 10.18502/ijaa.v18i6.2175
- [49] Saadat S, Boskabad MH. Anti-inflammatory and antioxidant effects of rosuvastatin on asthmatic, hyperlipidemic, and asthmatic-hyperlipidemic rat models[J]. *Inflammation*, 2021, 44(6): 2279-2290. doi: 10.1007/s10753-021-01499-8
- [50] Robinson AJ, Kashanin D, O'Dowd F, et al. Fluvastatin and lovastatin inhibit granulocyte macrophage-colony stimulating factor-stimulated human eosinophil adhesion to inter-cellular adhesion molecule-1 under flow conditions[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12): 1866-1874. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03334.x
- [51] 张雅琪, 刘慧敏, 曹淋曼, 等. MAPK、PI3K-AKT、NF- κ B 在小鼠过敏性鼻炎中的表达及意义[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2022, 36(3): 254-259. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.174
- ZHANG Yaqi, LIU Huimin, CAO Linman, et al. Expression and significance of the MAPK, PI3K-AKT, NF- κ B pathways of allergic rhinitis in mice[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2022, 36(3): 254-259. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.174
- [52] Sun Y, Liu YL, Guan XF, et al. Atorvastatin inhibits renal inflammatory response induced by calcium oxalate crystals via inhibiting the activation of TLR4/NF- κ B and NLRP3 inflammasome[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(5): 1065-1074. doi: 10.1002/iub.2250
- [53] Munoz MA, Jurczyk J, Simon A, et al. Defective protein prenylation in a spectrum of patients with mevalonate kinase deficiency[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1900. doi: 10.3389/fimmu.2019.01900
- [54] Kim ML, Sung KR, Kwon J, et al. Statins suppress TGF- β 2-mediated MMP-2 and MMP-9 expression and activation through RhoA/ROCK inhibition in astrocytes of the human optic nerve head[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(5): 29. doi: 10.1167/iovs.61.5.29
- [55] Zhao CC, Xu J, Xie QM, et al. Apolipoprotein E negatively regulates murine allergic airway inflammation via suppressing the activation of NLRP3 inflammasome and oxidative stress[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106301. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106301
- [56] Wang JC, Guo ZQ, Zhang RX, et al. Effects of N-acetylcysteine on oxidative stress and inflammation reactions in a rat model of allergic rhinitis after PM2.5 exposure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(3): 275-281. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.09.022
- [57] Han M, Lee DB, Lee SH, et al. Oxidative stress and antioxidant pathway in allergic rhinitis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(8): 1266. doi: 10.3390/antiox10081266
- [58] Zhang CY, Ren XM, Li HB, et al. Simvastatin alleviates inflammation and oxidative stress in rats with cerebral hemorrhage through Nrf2-ARE signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14): 6321-6329. doi: 10.26355/eurrev_201907_18455
- [59] Tong HC, Zhang XP, Meng XJ, et al. Simvastatin inhibits activation of NADPH oxidase/p38 MAPK pathway and enhances expression of antioxidant protein in parkinson disease models[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 165. doi: 10.3389/fnmol.2018.00165
- [60] Igde M, Baran P, Oksuz BG, et al. Association between the oxidative status, Vitamin D levels and respiratory function in asthmatic children[J]. *Niger J Clin Pract*, 2018, 21(1): 63-68. doi: 10.4103/njcp.njcp_373_16
- [61] Wysocka A, Cybulski M, P Wysockiński A, et al. Paraoxonase 1 activity, polymorphism and atherosclerosis risk factors in patients undergoing coronary artery surgery[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 441. doi: 10.3390/jcm8040441
- [62] García-Ortiz A, Serrador JM. Nitric oxide signaling in T cell-mediated immunity[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(4): 412-427. doi: 10.1016/j.molmed.2018.02.002
- [63] Holguin F, Grasemann H, Sharma S, et al. L-citrulline as add-on therapy to increase nitric oxide, and to improve asthma control in obese asthmatics [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): e131733. doi: 10.1172/jci.insight.131733
- [64] Yang RQ, Guo PF, Ma Z, et al. Effects of simvastatin on iNOS and caspase3 levels and oxidative stress following smoke inhalation injury[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(4): 3405-3417. doi: 10.3892/mmr.2020.11413