

组胺与固有免疫调控及其在心血管疾病中的作用

许莉莉 综述, 杨向东, 葛均波 审校
(复旦大学附属中山医院心内科, 上海市 200032)

[关键词] 组胺; 组胺受体; 固有免疫调控; 心血管疾病

[摘要] 组胺是人体内重要的参与免疫调节和过敏反应、神经信号传递、胃酸分泌、造血细胞生成等生理病理过程的小分子生物胺。组胺通过作用于细胞表面的组胺受体, 激活相应的胞内信号通路, 进而发挥一系列生理效应。已有研究表明, 炎症与免疫反应贯穿冠心病、心力衰竭、心肌心包炎等心血管疾病的发生发展过程, 其中组胺的作用颇受关注。本综述将着眼于探讨组胺对固有免疫反应的调控作用及其对心血管疾病的影响。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Histamine, innate immune responses and cardiovascular diseases

XU Li-Li, YANG Xiang-Dong, GE Jun-Bo

(Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] Histamine; Histamine receptors; Innate immune responses; Cardiovascular diseases

[ABSTRACT] Histamine is a biogenic amine involved in various pathophysiological processes, such as regulation of immune responses and anaphylactic reaction, neural signal transduction, secretion of gastric acid and hematopoiesis. The effects of histamine is dependent on its binding 4 subtypes of histamine receptors (HR), activating different intracellular pathways. Inflammation and immune responses play an important role in multiple cardiovascular disease, including coronary artery diseases, heart failure, myocarditis and pericarditis. The complex regulatory interaction between histamine and immune responses are receiving more and more attention. In this review, we will discuss the effects of histamine in innate immune responses and cardiovascular diseases.

组胺是由组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)催化组氨酸脱羧生成的小分子生物胺,广泛参与免疫调节和过敏反应、神经信号传递、胃酸分泌、造血细胞生成等生理病理过程。组胺通过作用于细胞表面的组胺受体,激活相应的胞内信号通路,进而发挥一系列生理效应。已有研究表明,炎症与免疫反应贯穿心血管疾病的发生发展过程,其中组胺的作用颇受关注。本综述着眼于探讨组胺对固有免疫细胞如树突状细胞、单核细胞、肥大细胞、粒细胞等的调控作用,及其对心血管疾病尤其是冠心病、心力衰竭及心肌心包炎的影响。然而,组胺及其受体所介导的免疫调控网络在慢性炎症性疾病、肿瘤和心血管疾病等疾病发展过程中的作用有待

进一步探索,与其他免疫调控通路(如JAK/STAT信号通路等)的交叉作用仍有待进一步明确。这些都将成为今后发现新型靶向药物奠定基础。

1 组胺及其组织来源

组胺于20世纪初被发现,并于1907年首次由Windaus和Vogt化学合成。1910年,Dale和Laidlaw最先报道了组胺的生物学作用,他们发现组胺能够用来模拟过敏反应中的平滑肌刺激及血管舒张作用^[1-2]。1927年,研究人员首先从肝脏及肺脏组织中成功将其分离,并根据希腊语中的histos(意:组织)将这种小分子生物胺命名为组胺(hista-

[收稿日期] 2016-03-01

[修回日期] 2016-06-12

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81370402、91439121、81230007、81521001);上海市科委基础研究重点项目(13JC1401701)

[作者简介] 许莉莉,临床医学八年制博士生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制,E-mail为lilixu1991@163.com。通讯作者葛均波,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为缺血性心血管疾病发病机制和诊疗研究,E-mail为jbGe@zs-hospital.sh.cn。

mine)。

传统观点认为,组胺主要来源于肥大细胞、嗜碱性粒细胞、巨噬细胞、胃肠嗜铬细胞及组胺能神经元。但近来有研究发现,其他类型细胞如血小板、树突状细胞、T细胞等在特定刺激条件下均可诱导 HDC 表达,其表达水平受到白细胞介素 1、白细胞介素 3、白细胞介素 12、白细胞介素 18、粒-单核细胞集落刺激因子、单核细胞集落刺激因子等一系列细胞因子的调控^[3-4]。Sasaguri 等^[5]借助于带示踪绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)的骨髓移植结合两种血管损伤-内膜增生模型,发现骨髓来源的前体细胞参与损伤引起的血管内膜增生,这些前体细胞亦可表达 HDC,可以在内膜下分化成巨噬细胞样(Mac-3⁺)或平滑肌样(α -SMA⁺)血管细胞。Yang 等^[6]应用 HDC-EGFP 转基因小鼠,进一步明确 HDC 基因在 CD11b⁺Gr-1⁺髓系免疫细胞高表达,而这些 HDC⁺CD11b⁺Gr-1⁺在非应激状态下,主要存在于骨髓和脾脏(分别占 30%~50%的骨髓细胞和约 5%的脾脏细胞);在炎症和肿瘤等刺激下,大量 HDC⁺CD11b⁺Gr-1⁺免疫细胞自脾脏和骨髓动员,释放入外周血并侵入炎症或肿瘤组织。值得注意的是,肥大细胞及嗜碱性粒细胞可摄取和贮存大量胞外组胺并在应激条件下通过脱颗粒作用释放,进而发挥病理生理功能;而其他 HDC 表达的细胞如 CD11b⁺Gr-1⁺髓系细胞、树突状细胞、骨髓来源的前体细胞等,可能以“合成-释放”的方式在非应激条件和应激条件下产生内源性组胺,并不贮存组胺,这些内源性组胺对于维持机体的稳态和应对外界刺激起着重要的作用^[7-9]。

组胺广泛参与免疫调节和过敏反应、神经信号传递、胃酸分泌、造血细胞生成等生理病理过程^[10-13]。参与固有免疫反应及适应性免疫反应的各类免疫细胞均表达组胺受体(histamine receptors, HR)并受到组胺的调控,在某些条件下可合成并释放组胺,将主要效应细胞趋化募集至靶器官及组织,并影响它们的激活、成熟、极化及功能^[12,14-15]。有研究表明,动脉粥样硬化发展过程中,易损斑块肩部的免疫细胞及其释放的组胺、基质金属蛋白酶等在易损斑块的破裂过程中起着关键作用。组胺在炎症性肠病、肠易激综合征等疾病的发病过程中也发挥一定作用^[16-17]。近期研究发现,在某些炎症相关的小鼠肿瘤模型中,如氧化偶氮甲烷(AOM)+葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠癌,7,12-二甲苯葱(DMBA)+12-O-十四酰佛波醇-1,3-醋酸盐(TPA)诱导的皮肤癌,内源性组胺缺失的 HDC 基因敲除(HDC^{-/-})小鼠均表现出高度易感,提示内源性组胺可能主要通过调节炎症与免疫反应,抑制某些炎症相关肿瘤的发生与发展^[6]。

2 组胺受体

组胺通过与细胞表面的组胺受体相结合激活胞内信号通路进而发挥生物学效应。组胺受体根据发现顺序分别命名为 H₁-H₄ 受体。研究人员通过传统药理学研究发现了 H₁/H₂/H₃ 受体,随后证实它们均为 G 蛋白偶联受体^[18],而 H₄ 受体及其 DNA 序列也在 2000 年被发现^[19]。下面通过列表对四种组胺受体作简单介绍(表 1^[20-21])。

表 1. 组胺受体

Table 1. Histamine receptors

项目	H ₁ 受体	H ₂ 受体	H ₃ 受体	H ₄ 受体
分布	平滑肌细胞、免疫细胞、神经元、肝细胞、上皮细胞、内皮细胞 ^[18,22-24]	平滑肌细胞、免疫细胞、神经元、胃黏膜壁细胞、肝细胞、软骨细胞、内皮细胞、上皮细胞 ^[25-28]	免疫细胞、神经元 ^[29]	免疫细胞、神经元、皮肤成纤维细胞、胃肠道内分泌细胞 ^[30-33]
G-蛋白	G _{q/11}	G _{as}	G _{i/o}	G _{i/os}
胞内信号转导	PLC, PIP2, DAG, IP3, Ca ²⁺ , PKC, NF- κ B	AC, cAMP \uparrow , PKA, CREB, EPAC	cAMP \downarrow , Ca ²⁺ \uparrow	cAMP \downarrow , Ca ²⁺ \uparrow
生理功能	收缩平滑肌,增加毛细血管通透性,调节睡眠-觉醒周期、摄食及饮水 ^[34-35]	腺体分泌,平滑肌舒张,调控肥大细胞脱颗粒、抗体合成、T 细胞增殖 ^[12,28,36-37]	睡眠及摄食调控 ^[29]	免疫细胞激活及转移,细胞因子及趋化因子生成,趋化作用 ^[38-41]
疾病相关	速发型超敏反应	消化性溃疡,心力衰竭	认知障碍,肥胖	炎症,瘙痒
激动剂	N-methylhistaprodifen	Amthamine/arpromidine	immethridine	4-methylhistamine
拮抗剂	(+)-Chlorpheniramine	Cimetidine/ ranitidine	Tiprolisant	JNJ777120

3 组胺与固有免疫调控

如前所述,组胺在免疫调节和过敏反应、神经信号传递、胃酸分泌等生理病理过程中发挥着广泛作用。在适应性免疫反应中,组胺不仅可以直接作用于 T 细胞表面的组胺受体,还可通过调节固有免疫反应进而间接影响 T 细胞极化。我们将主要针对组胺的固有免疫调控作用进行探讨。各类固有免疫细胞表面均有不同类型的组胺受体分布并产生不同的生理效应(表 2),以下将逐一阐述。

3.1 组胺与树突状细胞

众所周知,树突状细胞是免疫系统最重要的抗原提呈细胞,在调节固有免疫反应及适应性免疫反应中不可或缺。采用组胺干预未成熟树突状细胞可通过 H_1/H_2 受体作用提高 MHC-II 以及共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 的表达,这些细胞表面分子在 T 细胞激活中发挥关键作用。采用组胺干预的树突状细胞较未处理的树突状细胞具有更强的激活 T 细胞的能力^[42]。有研究报道树突状细胞成熟过程中细胞内的组胺含量有所升高,而且这部分内源性组胺同外源性组胺类似,也会影响细胞表面分子的表达^[43]。树突状细胞表面的组胺受体主要为 $H_1/H_2/H_4$ 受体^[38,44-45]。有部分研究发现,组胺可抑制脂多糖诱导的白细胞介素 12 合成,该效应可能通过 $H_1/H_2/H_4$ 受体介导,但仍存在争议^[26,38,44-45]。Gutzmer 的研究^[38]显示组胺可通过不同的胞内信号通路抑制白细胞介素 12 的生成:一方面作用于 H_2 受体,激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)相关信号通路;另一方面可作用于 H_4 受体,激活转录因子 AP-1 进而抑制白细胞介素 12 的生成。在抑制白细胞介素 12 合成的同时,组胺可通过作用于 H_2 受体增加白细胞介素 10 的表达,进而促进 Th2 反应^[45-46]。同时,组胺能够促进一系列促炎因子如白细胞介素 6、白细胞介素 1β 以及参与白细胞募集的趋化因子表达,该效应主要通过 H_1/H_4 受体介导^[18,42,45]。另有研究发现, H_4 受体激活可抑制 CCL2 表达,CCL2 对 T 细胞、单核细胞及巨噬细胞的迁移起着重要作用^[41]。综上所述,组胺能够促进树突状细胞表达一系列促炎因子及趋化因子,同时也促进抗炎因子如白细胞介素 10 表达、抑制促炎因子如 CCL2 表达,组胺正是通过对促炎及抗炎信号的综合调控,进而影响 Th1/Th2 反应平衡。

表 2. 不同免疫细胞表面的组胺受体

Table 2. Histamine receptors on immune cells

细胞类型	组胺受体表达	效应
树突状细胞	H_1, H_2, H_4	IL-12 ↓ (H_1, H_2, H_4), CCL-2 ↓ (H_4), IL-10 ↑ (H_2), 趋化作用 ↑ (H_1, H_4)
单核细胞	H_1, H_2, H_4	IL-12 ↓ (H_4), CCL-2 ↓ (H_4)
肥大细胞	H_1, H_2, H_4	IL-6/IL-8/TNF- α ↑ (H_1, H_2), IL-8/TNF- α ↑/脱颗粒 ↑ (H_4)
中性粒细胞	H_1, H_2	白三烯生成 ↓ (H_2), 趋化作用 ↓ (H_2)
嗜酸性粒细胞	H_1, H_2, H_4	超氧化物生成 ↑ (H_1), 趋化作用 ↑ (H_4), 趋化作用 ↓ (H_2)

3.2 组胺与单核细胞

研究证实组胺可通过结合 H_1/H_2 受体,促进单核巨噬细胞的分化;HDC^{-/-}小鼠骨髓内和外周血中的 CD11b⁺Gr-1⁺未成熟髓系细胞(单核巨噬细胞的前体细胞)显著增加;组胺缺失促进 CD11b⁺Ly6G⁺中性粒细胞分化,但抑制 CD11b⁺Ly6C^{high}单核巨噬细胞分化。Dijkstra 等^[41]研究发现,人外周血单核细胞表面的 H_4 受体激活,可促进钙离子内流并抑制 CCL2 表达,进而抑制单核细胞的动员和募集。Nomura 等^[47]报道组胺可促进肺泡巨噬细胞分泌一系列炎症因子进而促进中性粒细胞及单核细胞的趋化,该作用主要通过 H_2 受体介导。

3.3 组胺与肥大细胞

肥大细胞主要表达 $H_1/H_2/H_4$ 受体。研究发现,激活肥大细胞表面的 H_1/H_2 受体可增加白细胞介素 6、白细胞介素 8 及肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的分泌^[48]。激活 H_4 受体可通过 PI3K、Ca²⁺-钙调磷酸酶-NFAT 以及 MAPK 信号通路介导肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 8 的分泌^[39,49]。另有研究表明,组胺是肥大细胞颗粒成熟以及脱颗粒过程中的关键调节因子,该效应是通过 H_4 受体介导的^[50-52]。

3.4 组胺与粒细胞

组胺对中性粒细胞的作用主要通过 H_2 受体介导, H_2 受体激活可减少白三烯合成及中性粒细胞的浸润,进而发挥抗炎效应^[53-54]。HDC^{-/-}小鼠外周血 CD11b⁺Ly6G⁺中性粒细胞核型多为 2~3 叶核,成熟核型较少,可能提示内源性组胺与中性粒细胞成熟有关^[6]。组胺对嗜酸性粒细胞的作用呈现剂量依赖性,低浓度组胺主要通过 H_4 受体促进趋化作用,

而高浓度组胺主要通过 H_2 受体减弱趋化作用^[30]。其它促炎效应如超氧化物生成等主要是通过 H_1 受体介导的^[55]。

4 组胺与心血管疾病

近年来的各项研究显示,免疫与炎症反应贯穿冠心病、心力衰竭、心肌心包炎等心血管疾病的发生发展过程,组胺在其中所发挥的作用也受到越来越多的关注。

组胺在动脉粥样硬化发展及冠心病发病过程中的作用一直颇受争议。一些研究表明组胺可促进动脉粥样硬化病变及冠心病的发展:Wang 等^[56]报道组胺缺失可以抑制 ApoE/HDC 双基因敲除小鼠动脉粥样硬化病变的发展。我们的研究也发现组胺能够通过 STAT6 信号通路促进 CD11b⁺ 髓系细胞向巨噬细胞分化进而促进动脉粥样硬化病变进程。有研究报道组胺能增强外周血白细胞活性氧的生成并加速其动员,该效应与冠心病的不良预后紧密相关^[57]。在异丙肾上腺素诱导的心肌梗死小鼠模型中,采用组胺酶干预可明显提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,预示更强的抗氧化能力,同时可明显降低外周血中 CK-MB 水平,改善异丙肾上腺素所致的心肌病理性改变^[58]。Luo 等^[59]报道,组胺 H_2 受体激活可通过破坏线粒体功能、增加心血管内皮细胞通透性进而加剧缺血再灌注损伤。而另一些研究则提示组胺在冠心病发病过程中具有保护作用:有研究发现缺血性心肌病患者血清中组胺水平明显升高,急性冠状动脉综合征患者发病第二天血清中组胺峰值的出现或许可以作为再灌注的一项提示指标^[60]。Deng 等^[61]研究发现,在急性心肌梗死早期,CD11b⁺Gr-1⁺ 髓系细胞中 HDC 表达明显升高;HDC^{-/-} 小鼠在心肌梗死早期因内源性组胺缺失导致心肌细胞的凋亡增加、巨噬细胞的分化和吞噬坏死组织能力受抑,进而加重炎症反应和心肌损伤,心功能进一步减弱。研究还证实了组胺通过 H_1 受体及 H_2 受体依赖的信号通路对梗死心肌发挥保护作用。在严重心肌缺血的情况下, H_3 受体激活一方面可通过激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路及乙醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2) 表达,另一方面通过减少心脏交感神经元 AT1 表达,抑制过多去甲肾上腺素释放、减少心律失常发生进而起到保护心脏的作用^[62-64]。在缺血再灌注模型中,缺血预处理

可抑制肥大细胞的肾素释放及局部 RAS 系统激活,有研究表明肥大细胞表面的 H_4 受体可通过激活肥大细胞内 PKC 信号通路及 ALDH2 表达,模拟类似缺血预处理的心脏保护作用^[65]。综合以上各项研究,我们或许可以猜想,在冠心病发病过程中,组胺的作用是一把双刃剑,不同浓度的组胺可能通过不同的受体作用途径发挥损伤/保护作用,而不同作用途径又受到不同机体状况、微环境、炎症反应等因素影响,从而构成一张复杂的网络,与机体的免疫系统、神经交感系统一起共同调控冠心病的发病进程。

组胺受体在心力衰竭方面的研究也有较大进展。现有观点认为,导致心衰进展的关键过程之一为神经内分泌系统过度激活所致的系统反应,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统过度兴奋起着主要作用。有研究证实 H_1 、 H_2 、 H_3 受体在颈上神经节中交感神经元的表达;其中, H_1 受体调节交感神经活性方面起主要作用, H_1 受体缺失小鼠颈上神经节中 HDC 表达明显升高;采用心率变异性(heart rate variability, HRV)分析评估心脏自主神经活性,可以发现 H_1 受体缺失小鼠的交感神经活性明显受到抑制^[66]。遗憾的是,目前尚缺乏有关心衰患者中 H_1 受体拮抗剂使用的临床研究。有动物实验表明, H_2 受体敲除小鼠相对于野生型小鼠具有更高的左心室射血分数、更低的左心室舒张期末压以及更低的肺水肿发生率,采用 H_2 受体拮抗剂处理野生型小鼠也发现类似的结果^[67-68]。同时组织病理结果提示 H_2 受体敲除小鼠心肌的纤维化及凋亡程度较低^[67]。体外培养心肌细胞发现 H_2 受体激活可增加线粒体通透性、诱导细胞坏死、促进 T 细胞核因子及纤维细胞纤维连接蛋白表达^[67]。一系列回顾性及前瞻性临床研究显示, H_2 受体拮抗剂如法莫替丁可改善心衰症状、降低 B 型钠尿肽水平,并改善心室重构^[69]。

另外有研究表明西替利嗪(H_1 受体拮抗剂)可通过减少心肌坏死、抑制心肌重构相关基因表达,进而改善病毒性心肌炎小鼠的心脏功能^[70]。而在患有心包炎的儿童中发现,心包积液中组胺浓度明显升高,以及肥大细胞表面的 H_4 受体可能与心包炎症有关^[71]。对于组胺及其拮抗剂在心肌心包炎方面的研究目前较少,还有待基础科研及临床实践的进一步探索。关于组胺及其受体的病理生理学效应,临床观察到的现象与实验研究的不一致原因,除了组胺受体的多样性,多与研究条件的不一

致有关,尤其是高浓度组胺表现出的毒副作用。

5 结 语

近年来组胺和组胺受体信号研究方面的诸多进展督促我们重新审视其在生理病理过程中所发挥的作用。组胺通过结合不同类型的组胺受体激活不同的信号通路,进而构成了一张复杂的免疫调控网络。然而这张网络在慢性炎症性疾病、肿瘤和心血管疾病等疾病发展过程中的作用仍有待进一步探索。另外,组胺及其受体所介导的免疫调控网络与其他免疫调控通路(如 JAK/STAT 信号通路、TLR 信号通路等)的交叉作用仍有待进一步明确。这些都将成为今后发现新型靶向药物奠定基础。

[参考文献]

- [1] Dale HH, Laidlaw PP. The physiological action of beta-iminazolyethylamine[J]. *J Physiol*, 1910, 41(5): 318-344.
- [2] Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines[J]. *J Physiol*, 1910, 41(1-2): 19-59.
- [3] Jutel M, Akdis M, Akdis C A. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(12): 1786-800.
- [4] Yoshimoto T, Tsutsui H, Tominaga K, et al. IL-18, although antiallergic when administered with IL-12, stimulates IL-4 and histamine release by basophils[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(24): 13962-966.
- [5] Sasaguri Y, Wang K Y, Tanimoto A, et al. Role of histamine produced by bone marrow-derived vascular cells in pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2005, 96(9): 974-981.
- [6] Yang X D, Ai W, Asfaha S, et al. Histamine deficiency promotes inflammation-associated carcinogenesis through reduced myeloid maturation and accumulation of CD11b⁺ Ly6G⁺ immature myeloid cells[J]. *Nat Med*, 2011, 17(1): 87-95.
- [7] Saxena S P, Mcnicol A, Brandes L J, et al. Histamine formed in stimulated human platelets is cytoplasmic[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989, 164(1): 164-168.
- [8] Kubo Y, Nakano K. Regulation of histamine synthesis in mouse CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes[J]. *Inflamm Res*, 1999, 48(3): 149-153.
- [9] Takamatsu S, Nakashima I, Nakano K. Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokines in mouse bone marrow-derived macrophages[J]. *J Immunol*, 1996, 156(2): 778-785.
- [10] Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors[J]. *Nature*, 2001, 413(6854): 420-425.
- [11] Akdis C A, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(1): 15-22.
- [12] Jutel M, Watanabe T, Akdis M, et al. Immune regulation by histamine[J]. *Curr Opin Immunol*, 2002, 14(6): 735-740.
- [13] Schneider E, Rolli-Derkinderen M, Arock M, et al. Trends in histamine research: new functions during immune responses and hematopoiesis[J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(5): 255-263.
- [14] Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors[J]. *Nature*, 2001, 413(6854): 420-425.
- [15] Banu Y, Watanabe T. Augmentation of antigen receptor-mediated responses by histamine H1 receptor signaling[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(4): 673-682.
- [16] He S H. Key role of mast cells and their major secretory products in inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(3): 309-318.
- [17] Buhner S, Li Q, Vignali S, et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(4): 1425-434.
- [18] Akdis C A, Simons F E. Histamine receptors are hot in immunopharmacology[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 533(1-3): 69-76.
- [19] Oda T, Morikawa N, Saito Y, et al. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(47): 36781-786.
- [20] O'Mahony L, Akdis M, Akdis C A. Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(6): 1153-162.
- [21] Baumer W, Rossbach K. Histamine as an immunomodulator[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8(7): 495-504.
- [22] Haas H, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(2): 121-130.
- [23] Togias A. H1-receptors: localization and role in airway physiology and in immune functions[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, 112(4 Suppl): S60-S68.
- [24] Smit M J, Hoffmann M, Timmerman H, et al. Molecular properties and signalling pathways of the histamine H1 receptor[J]. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29(Suppl 3):

- 19-28.
- [25] Elenkov I J, Webster E, Papanicolaou D A, et al. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors [J]. *J Immunol*, 1998, 161(5) : 2 586-593.
- [26] Gutzmer R, Langer K, Lisewski M, et al. Expression and function of histamine receptors 1 and 2 on human monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(3) : 524-531.
- [27] Vannier E, Miller L C, Dinarello C A. Histamine suppresses gene expression and synthesis of tumor necrosis factor alpha via histamine H2 receptors [J]. *J Exp Med*, 1991, 174(1) : 281-284.
- [28] Kubas H, Stark H. Medicinal chemistry of histamine H2 receptor antagonists [J]. *Pharm Unserer Zeit*, 2007, 36 (1) : 24-32.
- [29] Sander K, Kottke T, Stark H. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31 (12) : 2 163-181.
- [30] Thurmond R L, Gelfand E W, Dunford P J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(1) : 41-53.
- [31] Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 279(2) : 615-620.
- [32] Lippert U, Artuc M, Grutzkau A, et al. Human skin mast cells express H2 and H4, but not H3 receptors [J]. *J Invest Dermatol*, 2004, 123(1) : 116-123.
- [33] Strakhova M I, Nikkel A L, Manelli A M, et al. Localization of histamine H4 receptors in the central nervous system of human and rat [J]. *Brain Res*, 2009, 1250: 41-48.
- [34] Leurs R, Church M K, Taghialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects [J]. *Clin Exp Allergy*, 2002, 32(4) : 489-498.
- [35] Haas H L, Sergeeva O A, Selbach O. Histamine in the nervous system [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88 (3) : 1 183-241.
- [36] Meiler F, Zumkehr J, Klunker S, et al. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12) : 2 887-898.
- [37] Lichtenstein L M, Gillespie E. The effects of the H1 and H2 antihistamines on "allergic" histamine release and its inhibition by histamine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975, 192(2) : 441-450.
- [38] Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2005, 174(9) : 5 224-232.
- [39] Hofstra C L, Desai P J, Thurmond R L, et al. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(3) : 1 212-221.
- [40] Buckland K F, Williams T J, Conroy D M. Histamine induces cytoskeletal changes in human eosinophils via the H (4) receptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 140 (6) : 1 117-127.
- [41] Dijkstra D, Leurs R, Chazot P, et al. Histamine downregulates monocyte CCL2 production through the histamine H4 receptor [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 120(2) : 300-307.
- [42] Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2001, 166 (10) : 6 000-006.
- [43] Szeberenyi J B, Pallinger E, Zsanko M, et al. Inhibition of effects of endogenously synthesized histamine disturbs in vitro human dendritic cell differentiation [J]. *Immunol Lett*, 2001, 76(3) : 175-182.
- [44] Caron G, Delneste Y, Roelandts E, et al. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167(7) : 3 682-686.
- [45] Idzko M, la Sala A, Ferrari D, et al. Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109 (5) : 839-846.
- [46] Mazzoni A, Young H A, Spitzer J H, et al. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(12) : 1 865-873.
- [47] Nomura H, Sato E, Koyama S, et al. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity [J]. *J Lab Clin Med*, 2001, 138(4) : 226-235.
- [48] Lippert U, Moller A, Welker P, et al. Inhibition of cytokine secretion from human leukemic mast cells and basophils by H1- and H2-receptor antagonists [J]. *Exp Dermatol*, 2000, 9(2) : 118-124.
- [49] Chen X F, Zhang Z, Dou X, et al. Histamine H4 receptor mediates interleukin-8 and TNF-alpha release in human mast cells via multiple signaling pathways [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62(1) : 84-89.
- [50] Hallgren J, Gurish M F. Granule maturation in mast cells: histamine in control [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1) : 33-36.

- [51] Nakazawa S, Sakanaka M, Furuta K, et al. Histamine synthesis is required for granule maturation in murine mast cells[J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1): 204-214.
- [52] Mirzahosseini A, Dalmadi B, Csutora P. Histamine receptor H4 regulates mast cell degranulation and IgE induced FcepsilonRI upregulation in murine bone marrow-derived mast cells[J]. *Cell Immunol*, 2013, 283(1-2): 38-44.
- [53] Flamand N, Plante H, Picard S, et al. Histamine-induced inhibition of leukotriene biosynthesis in human neutrophils: involvement of the H2 receptor and cAMP[J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 141(4): 552-561.
- [54] Hirasawa N, Ohtsu H, Watanabe T, et al. Enhancement of neutrophil infiltration in histidine decarboxylase-deficient mice [J]. *Immunology*, 2002, 107(2): 217-221.
- [55] Pincus S H, Dinapoli A M, Schooley W R. Superoxide production by eosinophils: activation by histamine[J]. *J Invest Dermatol*, 1982, 79(1): 53-57.
- [56] Wang K Y, Tanimoto A, Guo X, et al. Histamine deficiency decreases atherosclerosis and inflammatory response in apolipoprotein E knockout mice independently of serum cholesterol level[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 800-807.
- [57] Stremoukhov A A. Histamine-dependent changes in free radical processes during coronary heart disease[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2001, 132(6): 1 157-159.
- [58] Alirezaei M, Delfan B, Dezfoulian O, et al. The plant histaminase; a promising enzyme with antioxidant properties versus histamine release in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(3): 837-847.
- [59] Luo T, Chen B, Zhao Z, et al. Histamine H2 receptor activation exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury by disturbing mitochondrial and endothelial function [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3): 342.
- [60] Zdravkovic V, Pantovic S, Rosic G, et al. Histamine blood concentration in ischemic heart disease patients[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011, 2011: 315 709.
- [61] Deng L, Hong T, Lin J, et al. Histamine deficiency exacerbates myocardial injury in acute myocardial infarction through impaired macrophage infiltration and increased cardiomyocyte apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13 131.
- [62] Hashikawa-Hobara N, Chan N Y, Levi R. Histamine 3 receptor activation reduces the expression of neuronal angiotensin II type 1 receptors in the heart [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(1): 185-191.
- [63] Robador P A, Seyedi N, Chan N Y, et al. Aldehyde dehydrogenase type 2 activation by adenosine and histamine inhibits ischemic norepinephrine release in cardiac sympathetic neurons; mediation by protein kinase Cepsilon[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(1): 97-105.
- [64] Hashikawa-Hobara N, Chan N Y, Levi R. Histamine 3 receptor activation reduces the expression of neuronal angiotensin II type 1 receptors in the heart [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(1): 185-191.
- [65] Aldi S, Takano K, Tomita K, et al. Histamine H4-receptors inhibit mast cell renin release in ischemia/reperfusion via protein kinase C epsilon-dependent aldehyde dehydrogenase type-2 activation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(3): 508-517.
- [66] Murakami M, Yoshikawa T, Nakamura T, et al. Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 584-589.
- [67] Zeng Z, Shen L, Li X, et al. Disruption of histamine H2 receptor slows heart failure progression through reducing myocardial apoptosis and fibrosis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(7): 435-448.
- [68] Takahama H, Asanuma H, Sanada S, et al. A histamine H(2) receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of beta-adrenergic receptor blockade [J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 787-794.
- [69] Kim J, Ogai A, Nakatani S, et al. Impact of blockade of histamine H2 receptors on chronic heart failure revealed by retrospective and prospective randomized studies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(7): 1 378-384.
- [70] Matsumori A, Yamamoto K, Shimada M. Cetirizine a histamine H1 receptor antagonist improves viral myocarditis [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2010, 7: 39.
- [71] Maslinska D, Laure-Kamionowska M, Rzdokiewicz P, et al. Histamine in pericarditis of children with congenital heart malformations [J]. *Inflamm Res*, 2010, 59 (Suppl 2): S259-S261.

(此文编辑 许雪梅)