

## 中药诱导的类过敏反应发生机制及体内外评价模型研究现状

王璐, 龚光明, 苏华\*

东部战区总医院(原南京军区南京总医院) 制剂科, 江苏南京 210002

**摘要:** 中药引起的不良反应中类过敏反应发生率逐年增高, 对人类健康造成了严重的威胁。由于国内外对类过敏反应发生的机制尚不完全清楚, 评价方法尚不成熟, 导致药物类过敏反应的预测与评价存在不同程度的局限性。为了更好地了解类过敏反应, 解决中药致敏成分的研究与中药注射剂的安全性评价问题, 总结归纳了目前有关药物诱导的类过敏反应发生机制及临床前评价模型等内容, 通过对比分析, 为后期深入研究提供依据和方法学指导。

**关键词:** 中药; 类过敏反应; 发生机制; 评价模型

中图分类号: R927.11 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)12-2471-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.12.035

## Research on mechanisms and evaluation models of traditional Chinese medicine-induced pseudo-allergy

WANG Lu, GONG Guangming, SU Hua

Department of Preparation, Jinling Hospital, Nanjing 210002, China

**Abstract:** The incidence of pseudo-allergy is the highest among the adverse drug reactions induced by Traditional Chinese Medicine (TCM), which threatens the public health seriously. The lack of research on mechanisms and evaluation models of pseudo-allergy results in different degrees of limitation on prediction and assessment on safety of drugs. In order to better understand the kind of allergic reaction, solve the allergic components and improve the safety of TCM, we summarize the mechanisms and evaluation models *in vitro* and *in vivo* of drug-induced pseudo-allergy for further study.

**Key words:** traditional Chinese medicine; pseudo-allergy; mechanism; evaluation model

类过敏反应是非IgE介导,首次给药,30 min内即可发生<sup>[1]</sup>,通过直接激活肥大细胞/嗜碱性细胞或作用于补体系统,导致靶细胞脱颗粒释放过敏性介质,从而引发局部或系统性的过敏症状的急性反应<sup>[2]</sup>。近年来随着中药注射剂的广泛应用,其不良反应报道也呈逐年上升的趋势。据临床数据统计,中药注射剂引起的不良反应中类过敏反应发生率最高<sup>[3]</sup>。已报道的可引发类过敏反应的中药注射剂有生脉注射液<sup>[4]</sup>、清开灵注射液<sup>[5]</sup>、舒血宁注射液<sup>[6]</sup>、参麦注射液、血栓通注射液<sup>[7]</sup>以及双黄连注射液<sup>[8]</sup>等;而单体成分包括人参皂苷类成分(Rd、20(S)-Rg<sub>3</sub><sup>[9]</sup>、F2<sup>[10]</sup>)、黄芩苷<sup>[11]</sup>、绿原酸<sup>[12]</sup>、穿心莲内酯<sup>[13]</sup>等。

由于国内外对类过敏反应机制的研究尚不完

全清楚,至今均未建立公认的类过敏反应检测模型,致使药物类过敏反应的预测与评价仍存在不同程度的局限性。为了更好的了解类过敏反应,解决中药致敏成分的筛查与中药注射剂的安全性评价问题,本文总结归纳了目前有关类过敏反应机制及临床前评价模型等内容,为后期深入研究提供依据和方法学指导。

### 1 类过敏反应的发生机制

目前类过敏反应涉及的具体作用靶点与信号通路尚不完全清楚。关于该反应机制的研究方向主要归纳为以下几个方面:

#### 1.1 直接激活肥大细胞机制

据相关文献报道,部分药物引起的类过敏反应是在无IgE介导或补体活化的情况下直接激活肥大

收稿日期: 2019-05-30

基金项目: 军队医疗机构制剂标准提高科研专项(14ZJZ08)

第一作者: 王璐, 博士, 药师, 主要从事中药有效性和安全性评价、中药类过敏反应研究。E-mail: magicbolice@126.com

\*通信作者: 苏华, 副主任药师, 主要从事医院制剂和靶向制剂研究。Tel: 025-80860166 E-mail: suhuash@sina.com

细胞造成的。这些药物包括过硫酸肝素、阿司匹林等非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗生素(包括 vancomycin 和氟喹诺酮)、鸦片制剂以及用于全身麻醉的药物,特别是神经肌肉阻滞剂等<sup>[14]</sup>。

**1.1.1 膜受体介导肥大细胞激活途径** McNeil 等<sup>[15]</sup>在最近的一项研究中发现,一种G蛋白偶联受体 MRGPRX2 (Mas-related G-protein-coupled Receptor X2)可能是类过敏反应发生中一个关键的受体。研究发现,MRGPRX2为肥大细胞表面特异性表达的G蛋白偶联受体,且为小鼠体内 Mrgprb2 的同源受体,当小鼠体内条件性敲除该基因后,药物诱导的类过敏反应所产生的各种症状均会很大程度的减弱甚至消失。在体外细胞研究中发现,当细胞将MRGPRX2基因沉默,同样药物诱导的细胞脱颗粒现象基本消失,胞内钙流响应也消失。研究表明,基础促分泌素类(多肽类,有机胺类如C48/80、神经肽Y、P物质等)、抗肿瘤药西曲瑞克、亮丙瑞林、氟喹诺酮类抗生素与烟碱性受体拮抗剂非甾体神经肌肉阻滞剂等诱导的类过敏反应均通过该受体介导而使肥大细胞激活,但是该受体是否会调控影响胞内钙离子浓度和颗粒外排的磷脂酶C $\gamma$ (PLC $\gamma$ )、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)和磷脂酶A2(PLA2)相关蛋白,还有待考证<sup>[16]</sup>。

**1.1.2 G蛋白介导肥大细胞激活途径** 肥大细胞的直接激活除可能与细胞膜上相关受体有关外,还可能与胞内G蛋白的直接激活有关。国外学者在姜黄素抑制C48/80诱导的大鼠类过敏反应的研究中发现<sup>[17]</sup>,C48/80会首先激活G蛋白,进而激活蛋白激酶C,促使胞内Ca<sup>2+</sup>水平升高,激发肥大细胞和嗜碱性粒细胞发生脱颗粒,释放过敏性介质,诱导类过敏反应。已有充分的证据表明药物会直接刺激肥大细胞和嗜碱性粒细胞导致类过敏反应的发生,然而,也有少部分药物在直接作用于细胞的同时,可能也具有抗体依赖性。对于与类过敏反应相关的其他药物,如碘化放射造影剂,至于他们与IgE抗体、IgG抗体、补体的相互作用或对骨髓细胞的直接作用仍然存在争议。

## 1.2 补体激活途径介导的类过敏反应

补体系统是一个包含30多种血浆蛋白、蛋白碎片以及蛋白复合物的复杂的先天性免疫体系<sup>[18]</sup>。血清补体主要有9种(C1~C9),补体激活途径可分为经典途径、旁路途径和甘露糖结合凝集素途径,但最终都是通过形成C3转化酶,产生过敏毒素C3a和C5a,从而使肥大细胞激活释放过敏性物质,引起

体内一系列生理病理性改变<sup>[19]</sup>。Gelderblom 等<sup>[20]</sup>研究发现,相对分子质量大于30 000的纳米级球体微粒可嵌入补体调节蛋白中成为补体激活剂,从而具备激活补体的功能,诱导类过敏反应的发生。一些表面活性剂如聚山梨酯-80和聚山梨酯-20也已被证明可以激活补体促使C3a、C5a和SC5b-9的产生<sup>[21]</sup>。此外,还有研究发现纳米载药系统<sup>[22]</sup>也可以通过经典途径和旁路途径激活补体,促使过敏毒素C3a和C5a的释放,从而诱导肥大细胞脱颗粒引发类过敏反应。

在过敏毒素C3a和C5a进一步激活肥大细胞的过程中,又可能涉及两种信号通路<sup>[23]</sup>:G蛋白偶联受体(GPCR)依赖型和非GPCR依赖型。一方面,在大鼠嗜碱性白血病(RBL-2H3)细胞模型中研究发现,RBL-2H3细胞无内源性表达的C3a和C5a的受体,不会响应C3a和C5a的刺激发生脱颗粒,当在RBL-2H3细胞上表达C3a和C5a的受体后,则会被过敏毒素激活并释放过敏性介质<sup>[24]</sup>。结果表明C3a和C5a通过激活其相应的受体使肥大细胞活化。另一方面,像P物质和黄蜂毒素这一类物质,在给予高浓度(如 $\mu\text{mol/L}$ 水平上)的情况下可以借助肥大细胞表面的负电荷残基直接激活G蛋白来诱导肥大细胞脱颗粒,且该效应可被神经氨酸酶阻断,而研究发现,C3a在血浆中的含量也在 $\mu\text{mol/L}$ 水平上<sup>[25]</sup>,而且C3a(1~30  $\mu\text{mol/L}$ )在大鼠腹腔肥大细胞上诱导的脱颗粒也会被神经氨酸酶抑制。因此,这些发现又说明C3a在高浓度的时候可能还会通过直接激活G蛋白的方式来诱导肥大细胞的脱颗粒。

## 1.3 其他可能机制

除上述几种可能的机制外,Kishimoto 等<sup>[26]</sup>研究发现过硫酸肝素可以直接激活激肽系统,增加缓激肽的产生。而非甾体抗炎类药物,包括阿司匹林,可以通过阻断环氧化酶导致前列腺素E2(PGE2)的水平降低和半胱氨酰白三烯(Cys-LTs)的水平增加,PGE2的水平降低可以抑制过敏反应的发生,而Cys-LTs的升高会增加肺平滑肌抵抗和血管通透性<sup>[27]</sup>。此外,也有文献报道,与其他NSAIDs不同,阿司匹林也可通过增强信号分子脾酪氨酸激酶(Syk)的磷酸化来增加Fc $\epsilon$ RI介导的嗜碱性粒细胞活化<sup>[28]</sup>。而万古霉素激活肥大细胞释放组胺和其他介质,其机制可能与钙离子,PLC和PLA2有关,但是其他相关信息未知<sup>[29]</sup>。

## 2 类过敏反应评价模型

目前,药物的临床前安全性评价中缺少公认的

类过敏检测方法。近年来,国内外建立的药物类过敏反应临床前评价方法主要从整体动物模型和体外细胞模型入手。

## 2.1 整体动物模型

我国SFDA在《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光变态反应)研究技术指导原则》<sup>[30]</sup>中推荐的被动皮肤过敏试验和主动全身过敏试验无法有效地鉴别类过敏反应<sup>[31]</sup>。在此指导原则中,还没有对药物诱导的类过敏反应的相关评价方法进行统一界定,美国FDA、OECD等技术指南也尚未推荐可靠的类过敏检测方法。在现阶段的研究中,常用的动物模型主要可归纳为以下几种:

**2.1.1 小鼠类过敏反应模型** 小鼠类过敏反应模型是一种以血管通透性增高为特征的动物检测模型,该方法将伊文思蓝作为检测血管通透性的指示剂。当血管通透性增高时,伊文思蓝即可随着血浆蛋白渗到血管外的组织间隙中,从而造成组织明显蓝染。利用该性质,可以检测药物造成的血管通透性增高反应。因此,通过分析小鼠耳廓蓝染情况,可评价类过敏反应及其程度<sup>[32]</sup>。张宇实等<sup>[33]</sup>专门对2种中药注射剂诱导的不同品系和性别小鼠发生的类过敏反应进行研究,分别对ICR小鼠、昆明小鼠、BALB/C小鼠以及C57小鼠进行两种中药注射剂类过敏试验,分析对比4种小鼠的敏感性,同时比较雌雄小鼠类过敏反应的差异。结果发现,ICR小鼠是较为理想的试验品系,昆明小鼠次之,BALB/C和C57小鼠敏感性最差,不适于中药注射剂的类过敏试验。此外,雄性小鼠比雌性小鼠更为敏感。Hu等<sup>[13]</sup>也利用小鼠腭窝淋巴结模型,评价了穿心莲注射液中总内酯的潜在致敏性,并筛选出穿心莲中潜在致敏成分,在体内外均得到验证。

**2.1.2 大鼠类过敏反应模型** Duplancic等<sup>[34]</sup>观察了麻醉大鼠尾静脉注射不同浓度的葡聚糖或卵清蛋白并联用十五肽BPC157后,统计了呼吸窘迫和死亡的数目,发现BPC能很好的减弱葡聚糖或卵清蛋白引起的类过敏反应。Xu等<sup>[35]</sup>利用蛋白组学和代谢组学的研究方法,在对大鼠的类过敏研究中找到了一些潜在类过敏机制相关的生物标志物。Huang等<sup>[36]</sup>通过运用正常大鼠和哮喘大鼠对其骨髓源肥大细胞脱颗粒和细胞因子的释放与TRPM7通道的关系进行了研究,结果表明TRPM7通道在哮喘大鼠上的表达明显高于正常组,它与骨髓源肥大细胞脱颗粒和细胞因子的释放具有明显的关联。

**2.1.3 豚鼠模型** 豚鼠敏感性高,易于致敏,是理

想的I型过敏实验的研究对象,但是也有少数研究将其作为类过敏反应模型,具有一定的研究意义。Wang等<sup>[37]</sup>采用豚鼠模型验证了金银花中3种绿原酸的致类过敏能力,结果表明绿原酸和隐绿原酸具有致类过敏潜力,而新绿原酸不能导致类过敏反应。

**2.1.4 Beagle犬、食蟹猴、猪等大型动物模型** 在类过敏反应动物模型中,还有一些大型动物模型的构建。如王志国等<sup>[38]</sup>以Beagle犬为研究模型,研究来自不同厂家的清开灵注射液及注射液各组分和辅料静脉注射的致敏性,通过观察给药前后动物模型的行为学变化以及血液中各指标的含量变化,发现梔子提取物和胆酸可能为清开灵注射液中的致敏物质。Mi等<sup>[39]</sup>在研究维生素K1注射液中的致类过敏成分时,采用了Beagle犬模型,发现在不加入辅料聚山梨酯-80时,维生素K1并不引起Beagle犬过敏或类过敏反应,也不引起RBL-2H3细胞系脱颗粒,证明维生素K1注射液引起的类过敏反应可能与其辅料中含有聚山梨酯-80有关。李峰杰等<sup>[4]</sup>运用食蟹猴对新、旧2种工艺生产的新生脉注射液的致敏性进行比较研究,结果发现改进工艺后的新生脉注射液对食蟹猴的致敏性降低。上述检测方法可能更接近于临床评价结果,但是存在的主要问题是,此类动物个体差异较大,容易呈现假阳性或假阴性结果,而且价格昂贵,因此不利于方法的推广与应用。

**2.1.5 其他** 此外,Yang等<sup>[40]</sup>运用模式动物斑马鱼,通过对给药前后斑马鱼体内类胰蛋白酶变化来评价助溶剂聚山梨酯-80的致敏性,并发现聚山梨酯-80的致类过敏能力有可能与其残留的过氧化氢和氧化的脂肪酸有关。

## 2.2 体外模型

相比于动物体内模型,体外细胞模型则具有稳定传代培养、灵敏、快速,可用于复杂成分筛选等优点。常用的细胞模型有RBL-2H3细胞、大鼠/小鼠/豚鼠腹腔肥大细胞、小鼠肥大细胞瘤细胞(P815细胞)、人外周血嗜碱性白血病细胞(Ku812细胞)、以及新建立的人源肥大细胞系LAD2细胞等。细胞模型更简便经济,能够弥补实验动物模型的不足。

**2.2.1 RBL-2H3细胞模型** RBL-2H3细胞株是由美国国立牙科研究所免疫实验室从Wistar大鼠中分离得到的嗜碱性白血病细胞株,该细胞株具有原代腹腔肥大细胞及粒细胞的部分特征。该模型能模拟有关肥大细胞的生理、病理反应,因此常作为肥

大细胞的替代模型进行特异性过敏原的判定。RBL-2H3细胞脱颗粒的检测方法具有简便、灵敏和快速等特点,可用作体外高通量筛选等实验,在过敏原的分离和鉴定方面有着非常广泛的应用<sup>[41]</sup>。Wang等<sup>[37]</sup>借助RBL-2H3细胞模型对金银花中的有效成分绿原酸、新绿原酸及隐绿原酸的致敏性进行初步研究,发现绿原酸和隐绿原酸会诱导RBL-2H3细胞脱颗粒,具有潜在的致敏性,为含金银花制剂的优化提供了实验基础。Huang等<sup>[42]</sup>也利用该细胞模型,对正清风痛宁中汉防己碱成分的致类过敏机制进行了阐释。

**2.2.2 P815细胞模型** P815细胞来自于肥大细胞瘤,是一种能稳定体外传代培养的肥大细胞系,早期其主要被用于肿瘤免疫学的研究。由于其具有肥大细胞的特殊性质,且细胞表面不会表达FcεR<sup>[43]</sup>,因此,该细胞模型也可用作非IgE介导的过敏反应研究。Wang等<sup>[44]</sup>利用P815细胞研究了汉防己碱的致敏性及其致敏机制,发现该活性成分可以浓度相关性的诱导肥大细胞的体外激活,并且与Lyn/PLCγ/IP3R信号通路的激活相关。Hu等<sup>[13]</sup>在寻找穿心莲提取物中潜在致类过敏成分时就使用了P815细胞模型,运用此模型筛选并验证了穿心莲中潜在的致敏成分。

**2.2.3 原代肥大细胞** RBL-2H3、P815细胞模型分别来源于嗜碱性白血病细胞和肥大细胞的肿瘤细胞,归根结底其本质并非严格意义上的肥大细胞或者嗜碱性粒细胞。因此,分离原代细胞可以作为一种验证与深入研究的细胞模型。樊孟<sup>[45]</sup>通过分离纯化小鼠腹腔肥大细胞,分别测定中药注射剂血栓通注射液、香丹注射液、生脉注射液、黄芪注射液、参麦注射液和双黄连注射液的IC<sub>50</sub>,同时检测肥大细胞中组胺、β-氨基己糖苷酶和类胰蛋白酶3种介质释放情况,对几种注射液进行致敏性评价。Weaver等<sup>[1]</sup>运用大鼠腹腔肥大细胞模型对临床类过敏反应进行实验室评价,研究发现,高浓度的复方药物可能直接导致肥大细胞发生脱颗粒并释放组胺介质,而纯化的活性药物不能引起组胺释放,结果说明组胺的释放可能源于药物中的苯酚。原代肥大细胞脱颗粒实验方法具有直观、可靠等优点,然而原代肥大细胞的分离过程繁琐,提取率较低,不适合较大规模的实验。

**2.2.4 LAD2细胞模型** LAD2细胞是目前为止最接近于人体原始肥大细胞的人源肥大细胞株,该细胞来源于一位肥大细胞增多症患者的骨髓,由美国

国立卫生研究院过敏性疾病实验室于2003年建系成功。无论从表型、核型还是过敏介质等方面,该细胞系被证实几乎包含完整的人原代培养肥大细胞的生物学特征<sup>[46]</sup>。相比于前期建立的人源肥大细胞系HMC-1,该细胞中IgE高亲和力受体的表达水平更高,且颗粒含量更大,因而将更有利于细胞的脱颗粒研究与过敏机制的探索。目前该细胞多用于过敏反应的研究,并逐渐向类过敏反应研究领域拓展。McNeil等<sup>[15]</sup>就首次运用该细胞确证了类过敏反应的关键受体MRGPRX2,证实了该受体在类过敏反应中的作用与功能。本人在前期研究中也利用该细胞株对红参提取物中的潜在致敏成分进行了筛查与验证,发现了人参皂苷Rd、20(S)-Rg3以及F2的致敏性<sup>[9-10]</sup>。

**2.2.5 Ku812模型** Ku812细胞是一种人类来源的能够体外稳定培养的免疫细胞,但该细胞是一种悬浮细胞,细胞脱颗粒状况不宜观察。高婕等<sup>[47]</sup>对比了RBL-2H3、P815、Ku812细胞系作为类过敏反应体外筛查模型的适用性,给予同样浓度C48/80刺激后,发现Ku812细胞的脱颗粒率低于其他两种细胞,组胺和氨基己糖苷酶的释放量也低于其他两种细胞,提示Ku812细胞系在药物致类过敏能力的初步筛选中,灵敏度稍差,可能不是类过敏反应体外模型的首选。

### 3 总结与展望

药物诱导的类过敏反应的发生机制可能不止一种,同一种药物可能具有两种或更多的致敏机制。目前类过敏反应的发生机制研究现状可总结如图1所示,后期可通过借助网络药理学或蛋白组学的方法对其上下游通路进行更加深入的探索研究。

目前类过敏反应评价方法也尚无统一明确的规定,从细胞模型到动物模型,经总结分析,各有利弊。RBL-2H3细胞操作简单,稳定性好,但由于其本质为大鼠嗜碱性白血病细胞,并非具备全部肥大细胞功能和信息,故不能完全替代肥大细胞;原代肥大细胞可以避免这一弊端,但操作过程繁琐,不太适用于大规模实验。LAD2细胞模型作为新建立的肥大细胞系,来源人的骨髓,是目前最接近于人源肥大细胞功能的细胞模型,该细胞模型的评价结果因而更具科学性,但其生长周期比一般细胞长,培养过程复杂,不太适合高通量药效评价与成分筛选。因此,在类过敏反应的体外研究中,可围绕RBL-2H3细胞模型,原代肥大细胞模型和LAD2细

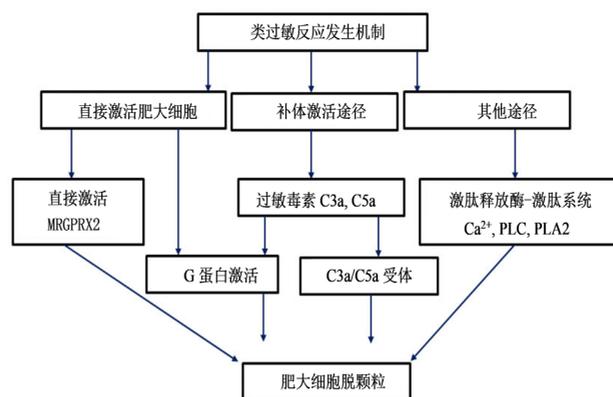


图1 类过敏反应发生机制总结

Fig. 1 Summary of mechanism of anaphylactoid reaction

胞模型相结合的方式综合评价致敏性。RBL-2H3 细胞模型可侧重于初期成分的筛选与确证,原代肥大细胞模型和 LAD2 细胞模型可侧重于目标成分的验证与机制研究。三者结合将更加合理、高效、科学的对成分进行全面评价。

在动物评价模型中可以发现,研究使用频率较高的动物主要为大鼠、小鼠以及豚鼠。该类动物的优势在于饲养方便,反应灵敏,操作简单,成本较低,可进行大规模实验,且可以与体外细胞模型来源相应。而大型动物个体差异较大,容易呈现假阳性或假阴性结果,而且价格昂贵,因此不利于方法的推广与应用。豚鼠多用于过敏反应的检测,在类过敏反应中灵敏度要稍弱于小鼠和大鼠,而研究表明雄性 ICR 小鼠与其他类型的小鼠相比反应更加灵敏,加之其体型较小,实验易操作,可以作为大规模初筛实验的首选模型,大鼠和豚鼠则可作为辅助验证。

总之,进一步深入探索类过敏反应的发生机制,明确上下游通路,建立最可靠的临床前评价模型,仍是该领域未来工作的重点,将对于药物的安全性评价及临床药物合理使用具有重要意义。

参考文献

[1] Weaver J L, Boyne M, Pang E, et al. Nonclinical evaluation of the potential for mast cell activation by an erythropoietin analog [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287(3): 246-252.

[2] Nishikawa H, Kitani S. Gangliosides inhibit bee venom melittin cytotoxicity but not phospholipase A2-induced degranulation in mast cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 252(3): 228-236.

[3] 国家食品药品监督管理局. 2010 年国家药品不良反应

监测年度报告 [EB/OL]. (2011-04-25)[2019-06-03]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/60952.html>.

[4] 李峰杰, 何萍, 唐仁茂, 等. 生脉注射液(新工艺)致食蟹猴类过敏反应实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(13): 1885-1889.

[5] 崔宏玉, 易艳, 李春英, 等. 清开灵注射液类过敏反应的实验研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(3): 511-514.

[6] 易艳, 李春英, 张宇实, 等. 舒血宁注射液不良反应及其致敏物质筛选研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(16): 3198-3205.

[7] 傅钧庭. 血栓通注射液不良反应物质基础的筛查 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.

[8] 易艳. 双黄连注射液类过敏反应及其炎症机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.

[9] Wang L, Zhao Y Z, Yang Y, et al. Allergens in red ginseng extract induce the release of mediators associated with anaphylactoid reactions [J]. *J Transl Med*, 2017, 15: 148.

[10] Wang L, Zhang F, Cao Z Y, et al. Ginsenoside F<sub>2</sub> induces the release of mediators associated with anaphylactoid reactions [J]. *Fitoterapia*, 2017, 121: 223-228.

[11] Han S L, Zhang T, Huang J, et al. New method of screening allergenic components from Shuanghuanglian injection: With RBL-2H3/CMC model online HPLC/MS system [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 88: 602-608.

[12] Huang F H, Zhang X Y, Zhang L Y, et al. Mast cell degranulation induced by chlorogenic acid [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(7): 849-854.

[13] Hu X G, Wen Y, Liu S S, et al. Evaluation of the anaphylactoid potential of *Andrographis paniculata* extracts using the popliteal lymph node assay and P815 cell degranulation *in vitro* [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 121.

[14] Farnam K, Chang C, Teuber S, et al. Nonallergic drug

- hypersensitivity reactions [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159(4): 327-345.
- [15] McNeil B D, Pundir P, Meeker S, et al. Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions [J]. *Nature*, 2015, 519(7542): 237-241.
- [16] Grimbaldston M A. Mast cell-MrgprB2: sensing secretagogues or a means to overreact? [J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(3): 221-223.
- [17] Choi Y, Yan G H, Chai O H, et al. Inhibitory effects of curcumin on passive cutaneous anaphylactoid response and compound 48/80-induced mast cell activation [J]. *Anat Cell Biol*, 2010, 43(1): 36-43.
- [18] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 785-797.
- [19] Walport M J. Advances in immunology: Complement, First of two parts [J]. *N Engl J Med*, 2001b, 344 (14): 1058.
- [20] Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (13): 1590-1598.
- [21] Weiszhar Z, Czucz J, Révész C, et al. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophor-EL, tween-80 and tween-20 [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 45(4): 492-498.
- [22] Szebeni J, Bedócs P, Csukás D, et al. A porcine model of complement-mediated infusion reactions to drug carrier nanosystems and other medicines [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(15): 1706-1716.
- [23] Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a [J]. *Immunol Lett*, 2010, 128(1): 36-45.
- [24] Ahamed J, Ali H. Distinct roles of receptor phosphorylation, G protein usage, and mitogen-activated protein kinase activation on platelet activating factor-induced leukotriene C4 generation and chemokine production [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(25): 22685-22691.
- [25] Mousli M, Hugli T E, Landry Y, et al. Peptidergic pathway in human skin and rat peritoneal mast cell activation [J]. *Immunopharmacology*, 1994, 27(1): 1-11.
- [26] Kishimoto T K, Viswanathan K, Ganguly T. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 48(3): 769.
- [27] Anderson G D, Rosito G, Mohustsy M A, et al. Drug interaction potential of soy extract and panax ginseng [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(6): 643-648.
- [28] Matsuo H, Yokooji T, Morita H, et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via syk kinase activation [J]. *Allergol Int*, 2013, 62(4): 503-511.
- [29] Veien M, Szlam F, Holden J T, et al. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells [J]. *Anesthesiology*, 2000, 92 (4): 1074-1081.
- [30] 中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光变态反应)研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [31] 梁爱华, 李春英, 刘婷, 等. 中药注射剂的类过敏实验动物模型和实验方法研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2010, 12(6): 998-1004.
- [32] 梁爱华, 李春英, 易艳, 等. 药物类过敏反应的临床前评价方法研究(I): 小鼠类过敏反应评价方法的建立和验证 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(13): 1865-1870.
- [33] 张宇实, 易艳, 李春英, 等. 中药注射剂类过敏反应临床前评价: 动物品系和性别差异研究 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(14): 2717-2722.
- [34] Duplancic B, Stambolija V, Holjevac J, et al. Pentadecapeptide BPC 157 and anaphylactoid reaction in rats and mice after intravenous dextran and white egg administration [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 727: 75-79.
- [35] Xu Y B, Dou D Q, Ran X K, et al. Integrative analysis of proteomics and metabolomics of anaphylactoid reaction induced by Xuesaitong injection [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1416: 103-111.
- [36] Huang L J, Ng N, Chen M, et al. Inhibition of TRPM7 channels reduces degranulation and release of cytokines in rat bone marrow-derived mast cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11817-11831.
- [37] Wang F, Li C Y, Zheng Y F, et al. Study on the anaphylactoid of three phenolic acids in Honeysuckle [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 170: 1-7.
- [38] 王志国, 王丹巧, 吴兆恩, 等. 清开灵注射液引发 Beagle 犬类过敏反应的实验研究 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(4): 362-364.
- [39] Mi Y N, Ping N N, Xiao X, et al. The severe adverse reaction to vitamin K1 injection is anaphylactoid reaction but not anaphylaxis [J]. *Plos One*, 2014, 9(3): e90199.
- [40] Yang R, Lao Q C, Yu H P, et al. Tween-80 and impurity induce anaphylactoid reaction in zebrafish [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(3): 295-301.
- [41] 范姗姗, 陈瑞, 尹清晟, 等. 基于实时细胞分析技术评价注射用益气复脉(冻干)类过敏反应 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(3): 411-416
- [42] Huang L F, Li T, Zhou H, et al. Sinomenine potentiates degranulation of RBL-2H3 basophils via up-regulation of phospholipase A2 phosphorylation by Annexin A1

- cleavage and ERK phosphorylation without influencing on calcium mobilization [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 945-951.
- [43] Thathiah P, Sanapala S, Rodriguez A R, et al. Non-FcεR bearing mast cells secrete sufficient interleukin-4 to control *Francisella tularensis* replication within macrophages [J]. *Cytokine*, 2011, 55(2): 211-220.
- [44] Wang N, Liu R, Liu Y P, et al. Sinomenine potentiates P815 cell degranulation via upregulation of Ca<sup>2+</sup> mobilization through the Lyn/PLCγ/IP3R pathway [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(4): 676-683.
- [45] 樊孟. 中药注射剂致类过敏反应中肥大细胞脱颗粒及补体活化相关机制研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [46] Kirshenbaum A S, Akin C, Wu Y L, et al. Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of FcεRI or FcγRI [J]. *Leuk Res*, 2003, 27(8): 677-682.
- [47] 高婕. 三种细胞用于建立体外肥大细胞脱颗粒模型比较研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2012.