

注射用益气复脉(冻干)对BN大鼠和比格犬的致敏性研究

万梅绪¹, 张燕欣¹, 王蕴华^{1,2}, 宋美珍^{1,2}, 李智^{1,2}, 李德坤^{1,2*}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 目的 通过BN大鼠全身主动过敏(ASA)、被动皮肤过敏(PCA)和比格犬类过敏模型考察注射用益气复脉(冻干)(YQFM)的致敏性。方法 ASA和PCA过敏试验: BN大鼠随机分成5组, 即阴性对照组、卵白蛋白(阳性药, 2%)组和YQFM低、中、高剂量(230.30、460.60、921.20 mg/kg, 460.60 mg/kg为临床等效剂量)组, 每组9只, ip给药, 隔日注射1次, 共致敏5次。致敏结束后随机每组取3只用于取血得血清混匀后用于PCA试验; 另外6只用于ASA试验的激发, 激发30 min内, 观察BN大鼠的全身过敏反应症状, 评分并记录; 观察结束后取血得血清用于IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶水平检测。比格犬类过敏试验: 比格犬随机分为阴性对照组、吐温-80(阳性药, 2%)组、YQFM(460.60 mg/kg, 临床等效剂量)组, 每组4只。iv给药1次, 分别于给药前、给药后30 min取血, 检测血中组胺、IgE、 β -氨基己糖苷酶的含量变化; 观察给药后比格犬的行为学变化。结果 ASA试验结果显示, 除阳性药组外, 其他组别BN大鼠未出现阳性过敏反应症状; PCA试验结果显示, 除阳性药组外, 其他各组大鼠均未出现阳性蓝斑; 与阴性对照组比较, 阳性药组中的BN大鼠致敏血清IgE、 β -氨基己糖苷酶、组胺水平均显著升高($P<0.05$ 、 0.01), YQFM各组无显著性变化。比格犬类过敏试验结果显示, 与阴性对照组比较, 给药后吐温-80组的组胺、 β -氨基己糖苷酶显著升高($P<0.05$), IgE未见明显升高, 个别犬出现流涎、嗜睡等现象; YQFM组别均无明显变化。结论 YQFM在ASA、PCA试验中过敏反应为阴性, 对犬类过敏反应也为阴性。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); BN大鼠; 比格犬; 过敏; 类过敏; IgE; 组胺; β -氨基己糖苷酶

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)08-1548-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.013

Sensitization research of Yiqi Fumai Lyophilized Injection on BN rats and Beagle dogs

WAN Meixu¹, ZHANG Yanxin¹, WANG Yunhua^{1,2}, SONG Meizhen^{1,2}, LI Zhi^{1,2}, LI Dekun^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To investigate sensitization of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) on BN rats systemic active allergy (ASA) passive skin allergy (PCA) and Beagle dogs allergy models. **Methods** Allergic test of ASA and PCA: BN rats were randomly divided into five groups: negative control group, ovalbumin (positive drug, 2%) group, YQFM low, medium and high dose (230.30, 460.60, 921.20 mg/kg, 460.60 mg/kg as clinical equivalent dose) groups, nine rats in each group, ip administration, injection once every other day, a total of five times. At the end of sensitization, three rats in each group were randomly selected for taking blood, and the serum was mixed for PCA test; the other six rats were used for the stimulation of ASA experiment, and the systemic allergic reaction symptoms of BN rats were observed, scored and recorded within 30 min after stimulation; after the observation, the serum was taken for the detection of IgE, histamine and β -aminohexosidase levels. Beagle dog allergy test: Beagle dogs were randomly divided into negative control group, Tween-80 (positive drug, 2%) group and YQFM (460.60 mg/kg, clinical equivalent dose) group,

收稿日期: 2020-05-06

基金项目: 天津市科技计划项目(18YFCZC00430)

第一作者: 万梅绪(1981—), 高级工程师, 研究方向为中药注射剂安全性再评价、中药药理药效。Tel: (022)84498197 E-mail: wanmx@tasly.com

*通信作者: 李德坤, 男, 高级工程师, 研究方向为中药工艺、质量控制、中药药理及药物警戒。E-mail: lidekun@tasly.com

鞠爱春(1973—), 高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。Tel: (022)86342096 E-mail: juach@tasly.com

with four dogs in each group. Blood samples were taken before and 30 min after administration to detect the changes of histamine, IgE and β -aminohexosidase in blood, and the behavioral changes of beagle dogs after administration were observed. **Results** ASA test showed that BN rats in other groups did not show positive allergic reaction symptoms except the positive drug group; PCA: Rats in other groups did not show positive blue spots except the positive drug group; Compared with the negative control group, the contents of IgE, β -hex and histamine in the sensitized serum of BN rats in the positive drug group were significantly increased ($P < 0.05$ and 0.01), and there was no significant difference between YQFM groups. The results of Beagle allergy test showed that compared with the negative control group, the histamine and β -aminohexosidase of Tween-80 group were significantly increased ($P < 0.05$), IgE was not significantly increased, salivation and drowsiness were observed in some dogs; there was no significant change in YQFM group. **Conclusion** In ASA and PCA tests, the allergic reaction of YQFM was negative, and the allergic reaction in dogs of YQFM was also negative.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; BN rats; beagle; allergy; allergy-like; IgE; histamine; β -hexosidase

区别于传统口服中药,中药注射剂由于起效迅速、生物利用度高,已被广泛应用于临床危急重症领域,近年来随着国家对不良反应的重视和药物警戒体系建设的日趋完善,中药注射剂不良反应的报道日益增多,引起人们的重视,其中急性不良反应为其主要的不良反应。有报道称中药注射剂急性不良反应主要包含I型过敏反应和类过敏反应,而类过敏反应占到77%以上^[1]。

目前《中国药典》和国内的相关技术指导原则(如中药、天然药物免疫毒性研究的技术指导原则)^[2]仅有过敏反应相关的标准方法,而暂无评价中药类过敏反应的技术方法。其中适合中药注射剂评价的过敏反应比较经典的有:豚鼠主动全身过敏反应(ASA)(技术指导原则和《中国药典》中均有要求)和大鼠被动全身过敏反应(PCA)2种模型。也有不少学者针对中药注射剂的类过敏反应开发了一些模型,如小鼠耳廓蓝染和比格犬的类过敏动物体内模型以及以RBL-2H3肥大细胞脱颗粒为代表的体外模型^[3-4]。

注射用益气复脉(冻干)(YQFM)是天津天士力之骄药业有限公司独有的中药注射剂冻干剂型,产品质量高,分别在治疗心衰、心绞痛方面具有广泛的市场优势^[5-6]。前期针对该产品开展了多项安全性研究,有小鼠耳廓蓝染类过敏^[7]和RBL-2H3嗜碱性肥大细胞脱颗粒模型^[8]考察等,其中小鼠耳廓蓝染类过敏检测方法目前已作为公司内控方法^[9]。

近年来,有众多文献报道BN大鼠是国内外速发型过敏反应的适宜模型^[10-12],原因可能是BN大鼠血清中特异性抗体(IgE)表达水平较高,更容易模拟临床过敏患者的生理状态。也有文献报道通过观察给药后比格犬的行为状态和血清中的组胺、 β -氨基糖苷酶等含量变化判断类过敏发生的程度。因此,本研究采用BN大鼠代替豚鼠和大鼠通过ASA

和PCA两个模型考察YQFM的I型过敏反应,同时采用比格犬作为考察YQFM类过敏的致敏性。

1 材料

1.1 药品和主要试剂

YQFM,天津天士力之骄药业有限公司,批号为20170311,规格0.65 g/支;聚山梨酯80(批号MKBW8434),sigma公司;大鼠 β -氨基己糖苷酶检测试剂盒(批号m1063085)、大鼠组胺ELISA检测试剂盒(批号m1002986)、RAT IgE ELISA检测试剂盒(批号m1037602)、犬IgE(批号m1600621)、 β -氨基糖苷酶(批号m1570838)、组胺(批号m1230378)检测试剂盒,均购于上海酶联生物科技有限公司;卵白蛋白,货号A5253-500G,批号SLBL7392V, sigma公司;0.9%注射用氯化钠(批号1612193402),石家庄四药有限公司。

1.2 主要仪器

多功能酶标仪,瑞士TECAN公司;高速离心机,美国Thermo公司;电子分析天平,瑞士Mettler公司。

1.3 实验动物

SPF级BN和SD大鼠,雄性,200~220 g,8~10周龄,均购于北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号SCXK(京)2016-0006。雄性的比格犬,12~15 kg,普通级,购自天津裕达实验动物养殖有限公司,许可证号为SCXK(津)2016-0001。

2 方法

2.1 动物分组

ASA和PCA过敏试验,BN大鼠随机分成5组:阴性对照组、卵白蛋白(阳性药,2%)组和YQFM低、中、高剂量(230.30、460.60、921.20 mg/kg,460.60 mg/kg为临床等效剂量)组,每组9只,致敏结束后随机每组取3只用于取血得血清混匀后用于PCA试验;另外6只用于ASA试验的激发,激发30 min

后取血得血清用于IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶水平检测。

比格犬类过敏试验:比格犬随机分为阴性对照组、吐温-80(阳性药,2%)组、YQFM(460.60 mg/kg,临床等效剂量)组,每组4只。给药1次,分别于给药前、给药后30 min取血。

2.2 BN大鼠ASA试验

2.2.1 致敏阶段 BN大鼠标号、称体质量并记录,分组情况见“2.1”项,阴性对照组给予同体积的生理盐水,均按照5 mL/kg体积ip给药,隔日注射1次,共致敏5次。

2.2.2 激发阶段 于第5次致敏后14和21 d, BN大鼠尾iv 2倍致敏剂量的相应各组药物后(给药浓度保持不变,给药体积加大1倍),30 min内观察大鼠反应症状。

2.2.3 全身过敏反应症状及评价标准 依照国家食品药品监督管理局《中药、天然药物一般药理研究学研究技术指导原则》(2005版)中关于《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》里对过敏性实验方法项下的ASA试验的判断标准及评价标准^[18],大鼠激发30 min内,观察BN大鼠的全身过敏反应症状,评分并记录。

2.2.4 生化指标检测 观察结束后腹主动脉取血,3 000 r/min离心20 min,分离上层血清。分别按照试剂盒说明书操作检测血清组胺、IgE、 β -氨基己糖苷的含量变化。

2.3 BN大鼠PCA试验

2.3.1 致敏阶段 同“2.2.1”项。

2.3.2 致敏血清制备 取末次致敏后14 d的BN大鼠(根据ASA试验结果发现,14 d时已形成抗体,因此PCA试验选择致敏14 d后的BN大鼠血清)用异氟烷麻醉后,快速腹主动脉取血于10 mL的EP管中,冰浴中静置2 h后,3 000 r/min离心20 min,取上层血清,每组血清混匀后备用,-20℃保存。

2.3.3 被动致敏和激发 另取雄性SD大鼠,用推子小心将大鼠背部中线两侧2 cm剃毛,面积约4×4 cm²。将取得的血清按照组别用生理盐水分别稀释成母液(致敏血清原液)、1/2母液、1/4母液、1/8母液存放于EP管内。用1 mL注射器吸取稀释后的血清,每个浓度分别于大鼠背部皮内左右各注射1个0.1 mL,即共注射8个点。经24 h后,各组尾iv与致敏剂量相同的0.5%依文思蓝-生理盐水药液。

2.3.4 结果观察 激发注射30 min后,异氟烷麻醉处死各组动物,剪取背部皮肤,进行蓝斑的测定。

2.3.5 结果评价 蓝斑直径在5 mm以上者为阳性(不规则蓝斑直径以长短径之和的一半计算)。

2.4 犬类过敏试验

2.4.1 给药 犬称质量标号,专用犬固定架固定犬,提前用推子将前肢静脉处剃毛。碘酊消毒后,各组分别以静脉推注方式给予配制好的药液。

2.4.2 大体观察 观察给药前15 min和给药后1 h每只犬的变化,记录反应症状出现、消失的时间。

2.4.3 生化指标检测 文献报道多数中药注射剂不良反应在初次给药后30 min内发生^[13],本次试验单次给药后30 min即进行各项指标的检测。分别于给药前、给药后30 min取血,3 000 r/min离心20 min,取上层血清。分别按照试剂盒说明书操作检测血中组胺、IgE、 β -氨基己糖苷的含量变化。

2.5 统计学处理

各组数据均以 $\bar{x}\pm s$ 使用SPSS 17.0软件进行处理,采用方差分析进行组间比较。

3 结果

3.1 BN大鼠ASA试验结果

仅卵白蛋白组的BN大鼠有异常反应,21 d激发后,3只BN大鼠均有竖毛、呼吸急促等弱阳性反应,1只出现步态不稳、哮喘音等强阳性过敏反应,1只出现强烈的痉挛、旋转反应,约5 min后才恢复正常;阴性对照组和低、中、高3个剂量组的YQFM均未出现明显过敏反应现象。见表1。

3.2 大鼠PCA试验

阴性对照组未出现蓝斑,显示为阴性;卵白蛋白组血清在不同稀释程度下均出现不同程度的蓝斑,有的鼠甚至背部全蓝;随稀释度的降低,蓝斑个数有减少的趋势;YQFM低、中、高剂量组不同致敏血清稀释度下均无阳性蓝斑出现。结果见图1和表2。

3.3 BN大鼠中IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶释放量测定结果

与阴性对照组比较,仅卵白蛋白组的IgE、组胺、 β -氨基己糖苷酶释放量均显著升高($P<0.05$ 、 0.01),YQFM低、中、高剂量组均无显著差异。见表3。

3.4 犬类过敏试验结果

3.4.1 犬反应症状 阴性对照组4只犬无任何异常;吐温-80组有1只犬出现约10 min左右的烦躁不安现象后又出现嗜睡、活动减少等活动,还有1只犬出现流涎症状,其他2只无异常;YQFM组犬均无明显异常。

表1 BN大鼠主动全身过敏评分判定结果

Table 1 Results of ASA in BN rats

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	激发时间/ d	n/只	n/只					判定结果
				—	+	++	+++	++++	
阴性对照	—	14	3	3	0	0	0	0	阴性
		21	3	3	0	0	0	0	
卵白蛋白	2%	14	3	0	1	1	1	0	阳性
		21	3	0	1	0	1	1	
YQFM	230.30	14	3	0	0	0	0	0	阴性
		21	3	0	0	0	0	0	
	460.60	14	3	0	0	0	0	0	阴性
		21	3	0	0	0	0	0	
	921.20	14	3	0	0	0	0	0	阴性
		21	3	0	0	0	0	0	

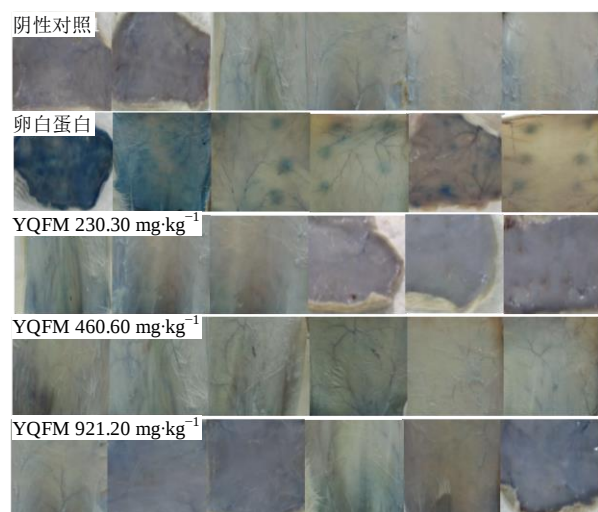


图1 被动皮肤过敏试验现象

Fig. 1 Results of PCA in rats

表2 PCA试验结果

Table 2 Results of PCA in BN rats

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	n/ 只	母液	1/2 母液	1/4 母液	1/8 母液	判定 结果
阴性对照	—	6	0	0	0	0	阴性
卵白蛋白	2%	6	6	4	1	1	阳性
YQFM	230.30	6	0	0	0	0	阴性
	460.60	6	0	0	0	0	阴性
	921.20	6	0	0	0	0	阴性

3.4.2 犬血清学检测指标 如表4所示,与阴性对照组比较,各组IgE释放量无明显差异,吐温-80组的IgE值较给药前稍有所提高,但无统计学意义;吐温-80组的组胺和β-氨基己糖苷释放量较给药前均有大幅度升高,与阴性对照组比较显著升高($P < 0.05$)。YQFM组组胺和β-氨基己糖苷释放量较给

药前无显著性差异。另外各组给药后组胺含量均比给药前有所增加,可能与犬经过挣扎和恐惧等应急反应有关。

4 讨论

过敏反应分为4种类型,其中IgE介导的变态反应称为I型过敏反应也叫速发型超敏反应,该反应会激活细胞释放活性介质(组胺、β-氨基己糖苷酶和5-羟色胺等)^[14-15],这些活性介质引发皮肤、黏膜、消化和循环系统乃至全身性过敏反应。类过敏反应又称假过敏反应、非过敏性药物超敏反应,是药物首次进入人体后产生的过敏样症状,主要表现为头面部及四肢的红斑、荨麻疹、水肿及消化和呼吸循环系统的恶心、呕吐、胸闷、心悸、血压升高、呼吸困难等,严重者可导致休克、死亡^[16-18]。一系列物质被发现能够引起类过敏反应,包括脂质体药物、放射性造影剂、中药注射剂等。

类过敏反应症状与I型过敏反应相似,临床上难以区分,通常都发生在给药后30 min内,但两者发生机制不同。有文献报道,机体内的IgE、组胺和β-氨基己糖苷酶3者的含量一般与过敏/类过敏反应发生程度有直接正相关^[19-21],因此组胺、β-氨基己糖苷酶常作为类过敏反应和I型过敏反应共同的生物标志物,为区别两类反应并建立类过敏反应的专属性生物标志物,还应进行特异性IgE的检测。不过I型过敏反应需IgE的介导,通常出现IgE的升高,而类过敏反应的IgE水平未见明显变化。当特异性IgE水平升高时,表明机体极有可能发生I型过敏反应;而当组胺和类胰蛋白酶水平升高却未见特异性IgE产生,则可能发生类过敏反应。

本研究采用BN大鼠通过ASA和PCA试验以

表3 BN大鼠血清IgE、组胺、 β -氨基己糖苷酶水平测定($\bar{x} \pm s$, $n=6$)Table 3 Determination of serum IgE, histamine and β -hexosaminidase level of BN rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	IgE/(μ g·mL ⁻¹)	组胺/(ng·mL ⁻¹)	β -氨基己糖苷酶(ng·mL ⁻¹)
阴性对照	—	5.03±0.54	5.01±0.11	28.35±5.89
卵白蛋白	2%	7.14±1.24*	10.75±0.37**	42.11±8.16*
YQFM	230.30	4.64±0.46	5.56±0.41	28.24±6.23
	460.60	5.45±0.53	4.65±0.32	25.97±4.71
	921.20	4.98±0.88	5.23±0.44	26.18±6.45

与阴性对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs negative control表4 犬血清IgE、组胺、 β -氨基己糖苷酶水平测定($\bar{x} \pm s$, $n=4$)Table 4 Determination of serum IgE, histamine and β -hexosaminidase level of Beagle dogs ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

组别	剂量	IgE/(μ g·mL ⁻¹)		组胺/(ng·mL ⁻¹)		β -氨基己糖苷酶/(ng·L ⁻¹)	
		给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
阴性对照	—	1.89±0.32	1.97±0.28	1.28±0.31	1.56±0.41	612.32±60.12	605.93±45.21
吐温-80	2%	2.27±0.36	2.60±0.35	1.41±0.34	3.21±0.65*	625.72±60.12	734.98±55.61*
YQFM	460.60 mg·kg ⁻¹	2.23±0.37	2.18±0.41	1.27±0.28	1.48±0.49	628.64±64.81	601.16±48.30

与阴性对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs negative control

及IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶考察了YQFM的I型过敏反应,结果显示,YQFM组BN大鼠的ASA过敏反应呈阴性,PCA试验也无阳性蓝斑出现,未见IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶升高,说明YQFM未引起过敏反应。本研究采用犬进行YQFM的类过敏考察,发现除阳性药组的个别犬出现流涎、嗜睡等现象外,组胺和 β -氨基己糖苷酶均有升高,有显著性差异,YQFM组的IgE、组胺及 β -氨基己糖苷酶未见明显升高,类过敏反应为阴性。不过犬IgE在给药前后未见明显升高,也可能与单次给药后IgE不会立即升高有关。

临床使用过程中有很多中药注射剂出现过敏/类过敏的报道,其发生过敏样的原因主要是2个,一是中药注射剂本身含有绿原酸、黄芩苷等小分子均会引起过敏或类过敏反应,与其本身的成分复杂有关;二是在使用过程中的配伍不当、配伍禁忌、患者个体因素、滴注速度过快等原因导致^[22]。

也有文献报道,同一药品不同剂型的药品在安全性方面也不同,如双黄连粉针临床使用中的安全性要优于水针^[23-24],另外双黄连粉针在与血栓通粉针配伍后的稳定性也优于水针^[23-25],这可能是因为粉针的稳定性、澄明度要明显优于水针^[25],其质量更高,安全性更好。

YQFM是现代冻干粉针剂型,公司在药材基

原、成分、辅料、化学研究和无菌控制水平^[27-32]以及安全性研究^[4-9,33]方面都做了大量的研究。药品销售量逐年稳步增长,用药人群逐渐扩大,药效良好,不良反应发生率低,作为心脑血管疾病类药物,具有疗效准确,安全性高的特点。本研究的I型过敏反应和犬类过敏研究也进一步说明其安全性良好。

参考文献

- [1] 闫位娟,李连达,张美玉,等. 7种中药注射剂对Beagle犬类过敏反应研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(20): 1895-1910.
- [2] 金毅. 对CFDA新版《药物刺激性研究技术指导原则》的解读及改进建议[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(3): 266-269.
- [3] 陈梦,李伟,王雪,等. 药物类过敏反应发生机制及临床前评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 51-59.
- [4] 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.
- [5] 鞠爱春,罗瑞芝,秦袖平,等. 注射用益气复脉(冻干)药理作用及临床研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 354-364.
- [6] 李德坤,苏志刚,万梅绪,等. 注射用丹参多酚酸药理作用及临床应用研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 353-361.

- [7] 谷悦, 鞠爱春, 满淑丽, 等. 注射用益气复脉(冻干)安全性评价 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 399-404.
- [8] 杨慧萍. 时间分辨荧光纳米粒的制备和类过敏反应评价模型的建立及应用 [D]. 天津医科大学, 2019.
- [9] 万梅绪, 宋美珍, 李智, 等. 小鼠耳廓蓝染类过敏检测方法用于注射益气复脉(冻干)的质控研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 405-410, 428.
- [10] Sun N, Zhou C, Pu Q, et al. Allergic reactions compared between BN and Wistar rats after oral exposure to ovalbumin [J]. Immunotoxicol, 2013, 10(1): 67-74.
- [11] 陈如程, 李娜, 樊柏林, 等. BN大鼠致敏动物模型研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2014, 26(1): 14-17.
- [12] 孙拿拿, 梁春来, 张倩男, 等. BN大鼠致敏动物模型研究 [J]. 卫生研究, 2012, 41(3): 459-461.
- [13] 李霞丽, 王永丽, 张爱萍. 中药注射剂不良反应的原因分析及对策 [J]. 临床医药实践, 2020, 29(5): 388-390.
- [14] 徐煜彬, 窦德强. 中药注射剂类过敏研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2765-2773.
- [15] 杨艺帆, 谢家骏, 陈锰, 等. 中药注射剂类过敏反应机制的研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(8): 1935-1940.
- [16] 谷旭放, 黄宇虹. 中药注射剂类过敏反应研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 96-99.
- [17] Marshall J S, Bell E B. Induction of an auto-anti-IgE response in rats. I. Effects on serum IgE concentrations [J]. Eur J Immunol, 1985, 15(3): 272-277.
- [18] Van Toorenbergen A W, van Swieten P, Aalberse R C. Measurement of IgE on rat mast cells: relation to serum IgE and allergen-induced histamine release [J]. Scand Immunol, 1983, 17(1): 13-18.
- [19] Stone S F, Phillips E J, Wiese M D, et al. Immediate-type hypersensitivity drug reactions [J]. Br J Clin Pharmacol. 2014, 78(1): 1-13.
- [20] Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy [J]. Prim Care, 2016, 43(3): 393-400.
- [21] Watts M M, Marie Ditto A. ? [J]. Allergy Asthma Proc, 2019, 40(6): 453-456.
- [22] 唐浩伦, 刘悦, 解生旭, 等. 中药注射剂过敏及类过敏反应机制及评价方法概述 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(4): 508-512.
- [23] 赵海东. 双黄连粉针和水针临床应用不良反应比较 [J]. 现代医药卫生, 2008, 24(8): 1219.
- [24] 李阳革. 两种不同剂型双黄连不良反应类型临床分析 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(1): 136-137.
- [25] 李汉成, 刘金坤. 剂型因素对中药注射剂输液配伍后稳定性的影响 [J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(6): 123-125.
- [26] 刘汉清, 张余生, 何玉宝, 等. 中药粉针的试制及其与水针的质量对比研究 [J]. 南京中医药大学学报, 1995, 11(2): 90-92.
- [27] 王莹, 刘莞汐, 岳洪水, 等. 电喷雾式检测器与蒸发光散射检测器用于注射用益气复脉中糖成分测定比较及方法准确性探讨 [J/OL]. 中国中药杂志, 2020. Doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20200221.306.
- [28] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 290-298.
- [29] 褚延斌, 苏小琴, 周学谦, 等. 基于液质指纹图谱和化学模式识别的注射用益气复脉(冻干)质量综合评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2410-2419.
- [30] 周垚垚, 焦燕婷, 王彦帅, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分的上PLC-Q-TOF/MS分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- [31] 鞠爱春, 罗瑞芝, 苏小琴, 等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 365-371.
- [32] 苏小琴, 张磊, 李海燕, 等. 基于Q-marker的中药注射剂质量控制研究思路——以注射用丹参多酚酸为例 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4663-4672.
- [33] 赵志宇, 万梅绪, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)与9种临床常用药物配伍小鼠类过敏研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1324-1329.