

## 中药注射剂的非临床安全性再评价研究进展

孙悦<sup>1</sup>, 范中杰<sup>1</sup>, 闫佩娟<sup>1</sup>, 朱迎男<sup>1</sup>, 董雨泽<sup>1\*</sup>, 张芳梅<sup>1\*</sup>, 杜娟<sup>2</sup>

1. 郑州大学药学院 药物安全性评价研究中心, 河南 郑州 450001

2. 河南省医药科学研究院, 河南 郑州 450052

**摘要:** 中药注射剂作为我国传统医药的创新剂型, 具有起效快、生物利用度高等优势, 但在临床应用中时有不良反应的发生, 严重的危害患者的生命安全。目前有关中药注射剂的非临床安全性评价研究相对较少, 在一定程度上阻碍了中药注射剂的发展。因此, 针对中药注射剂建立规范、完整的非临床安全性再评价体系, 是保障其临床用药安全, 推动中药注射剂发展的关键。概述了中药注射剂临床不良反应/事件(ADR/ADE)情况、表现及潜在原因, 从一般毒性研究、过敏反应研究、刺激性和溶血性试验研究及安全药理学研究等方面就当前非临床安全性再评价的研究方法和进展进行了归纳总结, 并提出了中药注射剂非临床安全性再评价的建议, 为今后继续开展相关研究提供参考。

**关键词:** 中药注射剂; 安全性再评价; 不良反应; 过敏反应; 非临床安全性再评价

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)06-1400-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.06.025

## Progress of non-clinic safety re-evaluation for traditional Chinese medicine injection

SUN Yue<sup>1</sup>, FAN Jinjie<sup>1</sup>, YAN Peijuan<sup>1</sup>, ZHU Yingnan<sup>1</sup>, DONG Yuze<sup>1</sup>, ZHANG Fangmei<sup>1</sup>, DU Juan<sup>2</sup>

1. Center for Drug Safety Evaluation and Research, School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

2. Henan Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou 450052, China

**Abstract:** As an innovative dosage of traditional Chinese medicine (TCM), traditional Chinese medicine injection (TCMI) has been widely used in clinical practice since it has the advantage of fast absorption and high bioavailability. However, it also aroused a series of adverse reactions in clinical practice, which could be life-threatening. Consequently, it is crucial to establish a standardised and comprehensive non-clinical safety re-evaluation system for TCMI to guarantee the safety of its clinical medication and advance its progress. Herein, the research outlined the clinical adverse reaction/event (ADR/ADE) situation, manifestations and potential causes of TCMI, summarized the current research methods and progress of non-clinical safety re-evaluation in terms of general toxicity study, allergic reaction study, irritation and hemolytic test study, and safety pharmacology study. And the recommendations of non-clinical safety re-evaluation of TCMI for the continuation of future research were put forward, which will provide a reference for the continuation of relevant studies in the future.

**Key words:** traditional Chinese medicine injection; safety re-evaluation; adverse drug reaction; allergic response; non-clinical safety re-evaluation

在中医理论指导下, 采用现代制剂手段, 将中药制成可直接注入人体的剂型, 即中药注射剂, 这是对传统中药应用的颠覆性创新, 具有见效快、生物利用度高的特点, 在多种疾病治疗的相关领域起

到了积极作用。但随着日益广泛的临床应用, 发现有些中药注射剂在应用中存在不同程度的不良反应(ADR), 尤其是会引起一些严重的过敏反应, 对患者的生命安全构成极大威胁, 是值得关注的问

收稿日期: 2024-02-01

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划(24A350018); 郑州大学求是科研启动基金(32212906、32213226)

第一作者: 孙悦(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药理学。E-mail: sunyue4290@163.com

\*通信作者: 董雨泽(1993—), 女, 副教授, 研究方向为药物载体的构建。E-mail: dongyuze@zzu.edu.cn

张芳梅(1987—), 女, 讲师, 研究方向为纳米生物材料在抗肿瘤与载药控释研究。E-mail: zhangfm701@zzu.edu.cn

题。这些安全性问题极大限制了中药注射剂的发展前景,其相关研究工作的开展也困难重重<sup>[1-2]</sup>。

为加强中药注射剂的安全性研究和监管,对中药注射剂的上市后再评价是科学可行的研究方法<sup>[3]</sup>。其中,中药注射剂的非临床安全性再评价研究是基于中药注射剂在临床使用中发现的ADR,并重新回到动物实验中,按照药物非临床质量管理规范(GLP)要求进行安全性评价研究。2009年,国家已经启动该项研究,组织制定了《中药注射剂安全性再评价质量控制要点》,印发了《中药注射剂安全性再评价工作方案》并进行了深入剖析,以保障其临床用药安全,并在此后10余年里,多次提出要进行中药注射剂上市后评价工作<sup>[4-6]</sup>,对中药注射剂非临床安全性的重新评价再次引起了药学科研人员的广泛关注。

目前有关中药注射剂的非临床安全性评价研究相对较少,多集中在上市后临床安全性再评价<sup>[7-8]</sup>,中药注射剂非临床安全性再评价研究是弥补临床安全性研究局限性的一种重要手段,并对其逐步深化、丰富,权衡药物的风险和效益,为中药安全性监管服务<sup>[9-10]</sup>。因此,针对中药注射剂建立规范、完整的非临床安全性再评价体系,是保障其临床用药安全,推动中药注射剂发展的关键。本文概述了目前中药注射剂临床不良反应/事件(ADR/ADE)现状,并就当前中药注射剂非临床安全性再评价的研究方法和进展进行归纳总结,为今后继续开展相关研究提供参考。

## 1 中药注射剂临床ADR/ADE现状

### 1.1 总体ADR/ADE情况

根据国家药物不良反应发生状况监测中心所公布的2019—2021年药物不良反应监测年度报告中按药品分类统计<sup>[11]</sup>,注射剂(不含疫苗)总体报告中中药注射剂分别占比9.1%、7.8%(严重报告中占比6.1%)、6.4%(严重报告中占比4.7%);中药ADR/ADE报告中中药注射剂占比分别为48.7%、45.5%、33.3%,有所下降,3年来中药注射剂总体报告类别排名前5位的是均为理血剂、补益剂、开窍剂、清热剂、祛痰剂。2022年中药ADR/ADE同比增长2.1%,严重报告占比5.8%,低于总体严重报告占比,从整体来看中药占总体不良反应事件报告比例呈下降趋势。从给药途径看,注射给药占24.8%,其中iv给药占97.1%,注射给药占比有所下降,但仍需要注意安全用药。

自2005年开始国家药品不良反应监测中心共

发布77期《药品不良反应信息通报》<sup>[12]</sup>,2005—2014年前10年中(第1~64期)通报过的26种中药品种(包括中西药复方制剂)中,中药注射剂占13种(清开灵注射液、双黄连注射液、葛根素注射液、穿琥宁注射液、参麦注射剂、鱼腥草注射液、莲必治注射液、炎琥宁注射液、香丹注射液、生脉注射液、细辛脑注射剂、喜炎平注射液、脉络宁注射液),其中清开灵注射液、双黄连注射液、葛根素注射液、穿琥宁注射液因其严重不良反应在10年中被通报过2次或以上。2015—2024年中(第65~77期)通报过的中药品种中出现红花注射液1例。期间持续有针对中药注射剂说明书修订以及停止生产、销售使用或注销药品注册证书的公告<sup>[13-14]</sup>,中药注射剂在临床用药的安全性方面仍面临着较为严峻的挑战。

### 1.2 ADR/ADE表现

以上通报过的注射剂引起的ADR/ADE涉及有全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统损害、中枢及外周神经系统损害、皮肤及其附件损害、胃肠系统损害等。全身性损害主要表现为过敏性休克、过敏样反应、发热、寒战等,是最主要的ADR表现;呼吸系统损害主要表现为呼吸困难、气促、胸闷、喉水肿、支气管痉挛等;心血管系统损害主要表现为心悸、紫绀、心动过速、心律失常、心力衰竭、高/低血压等;中枢及外周神经系统损害主要表现为头晕、头痛、抽搐、惊厥、昏迷、四肢麻痹、嗜睡、意识障碍等;皮肤及其附件损害主要表现为面部水肿、药疹、剥脱性皮炎等;胃肠系统损害主要表现为胃肠不适、恶心、呕吐等。除此之外,还出现急性溶血反应、急性肾功能损害/衰竭、药物性肝炎、血小板减少等,并出现死亡病例。

### 1.3 ADR/ADE的潜在原因

**1.3.1 药物自身原因** 中药注射剂临床ADR与药物本身密切相关,主要体现在药物的质量控制方面。首先是因为其组方药味众多,多数为由3味药材以上组方制成的复方制剂,如复方风湿宁注射液、清热解毒注射液等。其次是中药注射剂内含成分复杂,含有多种潜在的过敏原,如动植物蛋白、鞣质、多肽等,极易造成临床使用的过敏反应<sup>[15]</sup>。此外,由于我国中药注射剂大多研发于20世纪70年代,虽然经过了多年的临床使用实践,但临床有效性、安全性等数据仍不完善,缺乏类似于化学类药物的规范性安全评估系统来确定其效果和风险。

**1.3.2 临床不合理用药** 中药注射剂ADR/ADE频发的一部分原因是人为的不合理应用,以上通报过

的中药注射剂国家药品不良反应监测数据库中ADR/ADE报告分析显示,在临床上存在不合理使用的现象,除药品因素外,不排除以下几种情况:超剂量使用、超适应证使用、合并用药、配伍禁忌用药、过敏体质用药等,也有研究报告中存在以上不合理用药的情况。姚亚敏等<sup>[16]</sup>在分析医院中药注射剂ADR中发现存在单次用药剂量过大和联合用药不适宜的情况。谢柳飞等<sup>[17]</sup>对神经内科常用中药注射剂使用合理性进行分析,发现丹参的不合理使用率最高,而给药剂量不合理及溶媒不适宜是最主要的药物不合理使用原因。

中药注射剂产生ADR的因素有很多,但都具有一定的特征性和规律性,主要涉及中药材、患者、医药设备、药品使用、销售、贮藏等,有时药品的各个批次间也有较大差异<sup>[18]</sup>。因此在应用过程中,做好用药监控,全面强化质量监督,多管齐下,严格执行中药注射剂的临床应用准则,及时发现并预报用药ADR产生状况,以最大限度地降低用药ADR产生状况和有害药物作用的发生率,同时做好对中药注射剂ADR产生状况报告统计的分析,剖析其成因与防治措施,促使中药注射剂的科学合理、标准化、安全应用,以保证临床用药安全<sup>[19]</sup>。

## 2 中药注射剂非临床安全性再评价研究方法

### 2.1 一般毒性研究

中药注射剂的非临床一般毒性研究包括单次给药毒性研究和重复给药毒性研究。2类试验均需要使用啮齿类和非啮齿类动物进行研究。由于中药注射剂给药方式的特殊性,试验中给药方式可采用静脉推注或者滴注的方式,需要根据药物不同的临床给药方式来判断。根据药物单次给药毒性和重复给药毒性试验指导原则<sup>[20-21]</sup>:单次给药毒性研究一般在24 h内给药1次或2~3次,观察期设置为14 d;重复给药毒性研究的给药周期视药物的临床

使用周期而定,且一般需要结合毒代动力学试验组合进行。由于研究针对已经上市的中药注射剂,因此建议采用支持药物上市的重重复给药毒性研究周期。试验期间,均应详细观察和记录动物的一般状况和死亡情况,定期进行体质量、摄食量、体温和血液学、血液生化学等指标的检测。试验结束后,所有动物进行大体解剖,判断、固定有损伤的脏器或组织,进行组织病理学研究。在1项关于中药注射剂XNJ的非临床安全性再评价研究中<sup>[22]</sup>,单次给药毒性试验和重复给药毒性试验均选用大鼠和食蟹猴2种动物进行,并获得了可靠的研究结果,为其他中药注射剂一般毒性研究中实验动物的选用提供了参考。

### 2.2 过敏反应研究

中药注射剂所引发的药物治疗临床过敏反应是最常见的ADR之一,有多方面原因。首先是中药注射剂多为复方,含多种原料药,制剂过程中难度较大,质量控制较难进行且存在一定的批次间差异<sup>[23]</sup>。其次,中药注射剂成分复杂,可能含有多种大分子物质,极易引起患者的过敏反应,而且中药注射剂在制剂过程中往往会添加辅料,如常用的增溶剂聚山梨酯80<sup>[24]</sup>。此外,在临床使用中,中药注射剂的配制不当引起药物pH值的异常变化和配伍不当引起药物理化性质的改变都会导致患者出现不同程度的过敏反应<sup>[25-27]</sup>。多项研究表明,I类过敏反应无法完全说明由中药注射剂所产生急性超敏反应的机制,因此,中药注射剂引起的临床过敏反应还应包括类过敏反应<sup>[28-31]</sup>,二者作用机制的异同见表1。

国家药品监督管理局2014年颁布的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》中对于局部给药发挥全身作用的药物如注射剂等,考察I型过敏反应需进行主动全身过敏试验(ASA)和被动皮

表1 类过敏反应与I类过敏反应机制的异同

Table 1 Similarities and differences in mechanisms between pseudoanaphylactoid reactions and Type I allergic reaction

反应特征	类过敏反应	I类过敏反应
抗原接触次数	首次	至少2次
是否需要免疫球蛋白E(IgE)介导	不需要	需要
靶细胞脱颗粒的方式	抗原直接刺激	IgE结合靶细胞,经相同抗原再次刺激
靶细胞脱颗粒释放物质	组胺、激肽原酶、白三烯(LTS)、血小板活化因子(PAF)、前列腺素D <sub>2</sub> (PGD <sub>2</sub> )	组胺、激肽原酶、LTS、PAF、PGD <sub>2</sub>
临床一般症状	毛细血管扩张、通透性增加、平滑肌收缩、腺体分泌增多	毛细血管扩张、通透性增加、平滑肌收缩、腺体分泌增多

肤过敏试验(PCA)<sup>[32]</sup>。指导原则建议选择多个剂量,同时应设立阳性对照组和阴性对照组,必要时采用已上市制剂作对照,并根据试验模型和试验方法选择合适的统计方法。此外,针对中药注射剂的特点,在非临床安全性再评价的过程中,需要根据临床已出现的过敏症状,进行更多的过敏性试验研究。

**2.2.1 ASA** ASA研究多选用豚鼠进行试验。潘婷婷等<sup>[33]</sup>的1项关于中药注射剂助溶剂聚山梨酯80的ASA试验中,每组10只动物,雌雄各半,给予不同浓度(2.5%、0.5%)的聚山梨酯80,同时设阴性对照品或阳性对照品(卵白蛋白)。结果显示低剂量的聚山梨酯80即可引起多数豚鼠出现阳性过敏反应,高剂量组动物的阳性反应率更高。此外,该项试验还进行了类过敏反应的研究,采用固定给药浓度(2.5%,给药体积为每只1.0 mL)的方式,在第1次激发时进行观察,结果显示实验用豚鼠均出现类过敏反应。由于豚鼠与人类之间存在较大的种属差异,在中药注射剂的过敏性研究中,使用豚鼠获得的试验结果不能完全反映人体的相关情况,因此有研究人员建议采用2种及以上动物进行相关研究<sup>[34-35]</sup>。谭梦晖等<sup>[36]</sup>的1项评价注射用双黄连和生脉注射液的ASA中,使用两种动物模型进行相关研究,分别为Hartley豚鼠和BN大鼠。其结果显示,在注射用双黄连的相关试验中,豚鼠与大鼠均表现出了弱过敏反应症状,而在生脉注射液的试验中,50%的豚鼠肺脏组织病理出现阳性病变,但大鼠肺脏组织未见异常。由此可见,不同品种的动物对同一种中药注射剂的过敏反应的确存在一定差异,因此在评价中药注射剂的过敏性方面,需要将不同种属动物的实验结果综合分析。

**2.2.2 PCA** PCA多采用大鼠为实验对象<sup>[37]</sup>,也可选用豚鼠。陈怀广等<sup>[38]</sup>的1项关于细辛脑注射液的PCA中,使用SPF级(无特定病原体)豚鼠进行研究,组别设置为阴性对照组(0.9%氯化钠溶液)、阳性对照组(5%新鲜蛋清液)、细辛脑注射液低剂量组(3.72 mg·kg<sup>-1</sup>)和高剂量组(7.44 mg·kg<sup>-1</sup>),使用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测了致敏血清中的IgE含量。结果显示,细辛脑注射液高剂量组动物致敏血清中IgE水平显著升高,且当致敏血清稀释比例为1:2和1:8时,给药两个剂量组和阳性组动物均出现了不同面积的蓝斑,低剂量组的过敏反应阳性率分别为66.7%和33.3%,高剂量组的过敏反应阳性率分别为100.0%和83.3%。可见,在PCA

研究过程中,即使在试验设置的低剂量给药组中,中药注射剂的过敏反应发生率也是不容忽视的,这提示在进行相关非临床安全性再评价时,必须结合临床使用中已经出现的过敏反应,设计动物过敏性试验并进行充分的研究,必要时还可以深入探索发病的机制和药理学过程。

**2.2.3 膈窝淋巴结实验(PLNA)** PLNA是目前检测药物引起超敏反应的较为灵敏的方式,其利用免疫学有毒药品入侵膈窝淋巴结(PLN),诱发细胞特异性的免疫应答,从而引起PLN肿大,质量增加,淋巴细胞增生,从而产生因子和抗体<sup>[39-41]</sup>。通常采用小鼠模型进行此类试验,目前多选择建立2种不同的模型进行试验研究:小鼠直接膈窝淋巴结模型(D-PLNA)和报告抗原膈窝淋巴结模型(RA-PLNA)<sup>[42-43]</sup>。小鼠D-PLNA模型的构建是将受试物直接向动物双侧足趾sc即可,而RA-PLNA模型的建立是将受试物和报告抗原三硝基苯基-聚蔗糖(TNP-FICOLL)或报告抗原三硝基苯基-卵白蛋白(TNP-OVA)共同注射。试验期间每天测定小鼠足趾厚度,给药7 d后取双侧膈窝淋巴结,称质量后研磨制备单细胞悬液。将收集的悬液进行细胞计数,用来比较不同组之间的细胞数差异,同时使用流式细胞术检测细胞悬液中CD4<sup>+</sup>T细胞和CD8<sup>+</sup>T细胞的数量和比例关系。此外,还可将获得的膈窝淋巴结进行组织病理学观察,观察是否存在相关病变情况。2种常用的模型各有优劣,D-PLNA过程简便,灵敏度较高,且便于进行量效关系研究<sup>[44]</sup>。RA-PLNA则可以通过联合ELISA实验,检测TNP特异性抗体形成细胞的数量,便于对受试物的致敏机制进行研究<sup>[45-46]</sup>。林琳等<sup>[47]</sup>的1项相关试验中即采用了上述2种模型进行了研究,试验动物选用BALB/c小鼠。细胞浓度的检测结果显示,在D-PLNA模型中,仅丹香冠心注射液组中淋巴结细胞浓度显著升高;加入报告抗原TNP-OVA后,各给药组虽有上升趋势,但无显著性差异;加入报告抗原TNP-FICOLL后,所有给药组淋巴结细胞浓度均显著升高,提示RA-PLNA反应为阳性。ELISA实验检测相关免疫因子的结果显示,D-PLNA模型中各组IgE和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的水平均无显著变化,而在RA-PLNA模型中,给药组中IgE和MCP-1的水平均显著升高。可见,选择不同的实验模型,可能会得到不同的实验结果。在相关实验模型选择中,需要特别注意的是,由于中药注射液成分较为复杂,其中部分小分子化合物需要与蛋白结合后才能

诱发免疫失调<sup>[48]</sup>。因此通过RA-PLNA模型研究,才能更充分地评价中药注射剂的非临床过敏反应。

**2.2.4 肥大细胞脱颗粒测定** 肥大细胞源自多能前体骨髓造血细胞,肥大细胞的脱颗粒过程是I类过敏反应发生的主要原因,其表面特殊的Fc受体(FcεRI)对IgE有高亲和力<sup>[49-51]</sup>。二者结合后可刺激肥大细胞分泌和释放脱颗粒活性物质,如组胺、5-羟色胺等介质及白细胞介素、肿瘤坏死因子等活性因子,引起机体发生如气道黏膜微血管扩张、白细胞募集、黏膜组织中炎症反应等<sup>[52]</sup>。此外,中药注射剂的类过敏反应中,还存在药物直接刺激肥大细胞导致脱颗粒的发生,以及通过激活补体途径或其他途径间接刺激肥大细胞脱颗粒<sup>[53-54]</sup>。因此,在中药注射剂的非临床过敏性研究中,采用体外肥大细胞脱颗粒实验来验证受试物的过敏性。将人或动物的肥大细胞和受试物在体外共孵育一段时间后,检查其中组胺和其他一些生物标志物的含量,即可得到该药物的过敏性相关信息<sup>[55]</sup>。韩森等<sup>[56]</sup>的1项相关研究中,将不同质量浓度(2.500、1.250、0.625、0.320、0.160、0.080、0.040、0.020、0 mg·mL<sup>-1</sup>)的注射用双黄连和RBL-2H3细胞于培养皿中共孵育,通过β-氨基己糖苷酶ELISA检测、肥大细胞脱颗粒扫描电镜观察和肥大细胞内钙离子浓度激光共聚焦显微镜检测等方式,来进行体外肥大细胞脱颗粒研究。结果显示,在较低质量浓度水平(0.080 mg·mL<sup>-1</sup>)的注射用双黄连刺激下,即可引起RBL-2H3细胞形态学的改变;在较高质量浓度下(≥0.080 mg·mL<sup>-1</sup>),RBL-2H3细胞释放β-氨基己糖苷酶水平显著提高,表明了类过敏反应的发生。通过细胞内钙离子浓度检测可发现RBL-2H3细胞出现类过敏反应的早期通常伴随细胞内钙离子浓度的显著升高。这表明钙离子在肥大细胞脱颗粒过程中发挥了显著的作用,这为中药注射剂体外肥大细胞脱颗粒实验提供了可靠的检测指标。有关中药过敏性的肥大细胞脱颗粒实验中,也有很多研究者通过使用动物,如大、小鼠的方式进行体内实验<sup>[57-59]</sup>。但是要注意的是体外实验针对的是受试物可直接刺激肥大细胞的类过敏反应,如果是IgE参与的I类过敏反应,就需要进行体内实验研究。在中药注射剂的非临床安全性再评价过程中,应采用体内和体外2种肥大细胞脱颗粒的研究方式,可全面研究过敏反应的发生机制。

**2.2.5 血清中特异性IgE抗体和炎症因子的测定**

由于中药注射剂导致的过敏性反应常伴有IgE、细胞因子[白细胞介素类如白细胞介素-4(IL-4)、IL-12、肿瘤坏死因子(TNF-α)等]以及组胺、白三烯、血栓素等体内含量的改变<sup>[60-62]</sup>,因此在非临床过敏性研究中,通过测定IgE抗体和相关活性因子的浓度,对于评估药品潜在的过敏性具有很高的参考价值。IgE主要介导I类过敏反应,其主要检测对象有2种,一种是血清总IgE检测,另一种是过敏原特异性IgE检测。值得注意的是,对血清总IgE的检测方式忽略了细胞结合的IgE,因此即使在临床上,很多过敏患者的血清IgE水平也是正常的。可见,细胞结合IgE的水平对过敏反应的发生起到了不容忽视的作用。Qiu等<sup>[63]</sup>的1项研究通过将细胞结合的IgE利用乳酸法解离处理,再用ELISA法检测外周血总IgE水平,这样便使血清中IgE和细胞结合的IgE均被检测出,大大提升了检测的可靠性,对非临床过敏性研究也具有非常高的参考价值,能帮助研究人员更精确地判断受试物的过敏性。除了目前最广泛使用的ELISA检测技术外<sup>[64-65]</sup>,目前常用的检测IgE的方法还包括放射过敏原吸附、荧光免疫分析等技术。在中药注射剂对患者机体产生过敏反应的过程中,T细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等接收不同的刺激,导致多种生物活性因子的释放,因此在非临床研究中,对动物血清中相关因子的含量测定也具有表征意义。Li等<sup>[66]</sup>的1项研究使用聚合酶链反应(PCR)的方式对细胞因子,如IL-5、IL-13等相关基因进行检测,来评价药物潜在的致敏性。

### 2.3 刺激性和溶血性试验

国家药品监督管理局在2005年颁布的《中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则》和2014年颁布的《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》中均指出,对于非口服途径给药方式的药物,需要进行刺激性和溶血性试验<sup>[32,67]</sup>。对于刺激性试验,一般应选择与临床给药相似的部位,一般应与临床用药途径一致,通过肉眼观察局部反应以及组织病理学检查分析判断。为了精确判断中药注射剂的溶血性,指导原则中建议在常规方法的基础上可结合其他方法辅助试验。若体外试验结果呈阳性,可再进行体内试验或者结合重复给药毒性试验研究,试验期间应该进行体内红细胞计数并重点进行溶血性指标(网织红细胞、红细胞、胆红素、尿蛋白等)的检查。因此,在中药注射剂非临床安全性再评价的研究中,需要继续深入进行刺

激性和溶血性试验。

根据中药注射剂经iv的给药特点,必须进行血管刺激性试验。一般来说,兔的耳缘静脉清晰,是进行该试验的首选动物,目前较为常用的品系主要有新西兰兔和日本大耳白兔<sup>[68]</sup>。根据近年来有关中药注射剂的血管刺激性研究<sup>[69-72]</sup>,试验中每组动物不少于3只,给药周期一般设置为3~5 d,每天给药1次,除了设置对照组外,还可采用左右耳自身对照的方式进行试验。在每次给药期以及末次给药后48、96 h观察动物和注射部位异常情况。观察结束后,处死动物并对注射部位作病理切片进行组织病理学检查。此外,指导原则<sup>[30]</sup>中和一些学者<sup>[73]</sup>均有建议可根据实际情况设置一定时间的恢复期(2~3周),以监测如动物出现血管刺激后的恢复情况以及可逆性,因此,建议在末次给药观察结束后的处死工作中,保留一部分动物进行恢复期观察。

对于溶血性实验,体外试验目前常用的方法有肉眼观察、分光光度法和体外红细胞计数等<sup>[74-76]</sup>。孙鹏鹏等<sup>[77]</sup>的1项对市售的26批细辛脑注射液体外溶血与凝聚试验的研究中,家兔经心脏采血制备红细胞混悬液,加入不同浓度的受试物(4.00、2.00、1.20、0.94、0.76、0.60 mg·mL<sup>-1</sup>)和阴性对照液(0.9%氯化钠注射液或纯化水),肉眼观察是否有沉淀产生,并使用分光光度计测定吸光度,计算溶血率,结果表明分光光度法判定溶血的溶血率在5%~20%时,肉眼观察法可能会出现漏判的现象,因此对于难于界定的肉眼观察结果,可以采用分光光度法作为补充。张小利等<sup>[78]</sup>的1项关于痰热清注射液的溶血性研究中,体外试验部分在2%的兔红细胞混悬液中加入不同比例的受试物(质量浓度为9.09%,体积为0.5~0.1 mL)和对照液(氯化钠注射液或灭菌纯水),肉眼观察3 h内有无溶血及红细胞凝聚;体内实验部分家兔左侧耳缘静脉分别iv 0.167、0.333、0.667 mL·kg<sup>-1</sup>的痰热清注射液,重复给药3 d,每天1次,末次给药后72 h对注射部位进行病理组织学检查。结果显示痰热清注射液对血管没有刺激性,无溶血及红细胞凝聚现象。由于溶血反应机制较为复杂,至今仍未完全研究清楚,体外实验反应结果可能与受试物浓度、温度和反应时间等条件有关;体内实验结果可能与给药速率、给药浓度等条件有关。因此,进行全面的中药注射剂非临床安全性再评价,建议同时进行体外和体内实验,尽可能保障研究评价的可靠性和准确性。

## 2.4 安全药理学试验

中药注射剂的非临床安全药理学研究主要用于评价治疗剂量或治疗剂量以上的受试物对中枢神经系统、呼吸系统以及心血管系统的影响。根据国家药品监督管理局颁布的《药物安全药理学研究技术指导原则》<sup>[79]</sup>,中枢神经系统相关试验用于评价动物在接受受试物后运动功能、行为改变、协调功能、感觉/运动反射和体温的变化。该项试验通常选用小鼠作为实验动物。郑智勇等<sup>[80]</sup>的1项有关人参多糖注射液对中枢神经系统的安全药理学试验中,进行了小鼠协调运动试验和自主活动试验。在预设的给药方式下,小鼠没有发生明显的中枢神经抑制性。心血管系统相关试验用于评价动物在接受受试物后血压、心电图和心率的变化,需要采用清醒动物以及遥测技术进行此项研究,且由于受研究仪器设备的尺寸限制,最好使用大动物,如Beagle犬进行试验。郑智勇等<sup>[81]</sup>关于人参多糖注射液静脉滴注对Beagle犬心血管系统影响的实验中,使用埋置DSI(Date Sciences International)遥测植入子的Beagle犬进行了实验,设定的监测参数主要包括血压(收缩压、舒张压、平均压)和心电图(心率、PR间期、QRS波群时限、QT间期和校正的QT间期)。数据采集时间点分别为给药前、给药15 min、给药结束及给药结束后0.5、1.0、1.5、3.0、6.0、10.0、24.0 h。实验期间观察动物的临床体征,并在实验结束后对数据进行分析处理,结果显示iv给予不同剂量(1.6、5.0、15.0 mg·kg<sup>-1</sup>)的人参多糖注射液,所有动物均未出现与供试品相关的异常临床体征变化,血压、心电及呼吸指标未见与供试品相关的明显改变。呼吸系统相关实验用于评价动物接受受试物后呼吸频率、潮气量和呼吸深度等的变化,实验动物可选用大鼠或者Beagle犬。程振田等<sup>[82]</sup>的1项有关冠心宁注射液对呼吸系统的影响试验使用大鼠作为实验对象,给药前1 h将动物放入全身体积描记箱进行适应以及采集正常状态下呼吸频率、潮气量、每分通气量数据。给药后即刻将动物放回箱中,持续采集2 h的上述数据。结果显示冠心宁注射液4、8、16 mL·kg<sup>-1</sup>3个剂量组对大鼠呼吸频率、潮气量和每分通气量无明显影响。在中药注射剂的非临床安全性再评价过程中,应注重结合临床上已出现的ADR类型,针对性地设计安全药理学试验,必要时需进行追加/补充的安全药理试验,对3大系统的其他指标和泌尿系统、自主神经系统以及胃肠道系统进行充分研究。

### 3 结语

中药是我国的传统文化瑰宝,历经千年的考验,具有极高的应用价值。开展中药注射剂的非临床安全性再评价研究<sup>[83]</sup>,可系统地发现药物潜在的安全性风险、揭示临床ADR产生的原因、弥补临床安全性研究的局限性,对于提高其临床应用安全性、降低临床应用风险有着重要意义。随着科学技术不断进步,对中药注射剂的开发和评价有了较为统一和标准化的流程,监管部门也从非临床研究、临床研究、生产工艺、质量控制、风险控制等多个方面制定了多维度的评价指导原则。然而,中药注射剂安全性问题已经成为其高质量发展的绊脚石<sup>[84]</sup>。针对中药注射剂建立规范、完整的非临床安全性再评价体系,是保障其临床用药安全,推动中药注射剂发展的关键。

近些年来,由于中药注射剂品种纷繁复杂,且因成分复杂在相关疾病治疗时其有效成分和具体作用机制有很大差异,在进行非临床安全性再评价的过程中不能生搬硬套原则和标准,应该根据实际情况具体分析。中药注射剂的非临床安全性再评价研究是一项系统性的工作,研究必须要在经过国家认证的GLP机构进行相关试验,对相关研究人员和试验人员的资质也需经过严格考核;更重要的是,研究过程中应始终遵守GLP规范和各项研究相关的指导原则,试验所有获得的原始资料和数据均应记录并保留,以确保研究结果的真实可靠。只有这样,非临床安全性再评价工作成果才具有可信度和参考价值。

开展中药注射剂非临床安全性再评价,应当充分了解并根据中药注射剂的特点和规律,建立符合其特点的规范、完整的非临床安全性再评价体系,这对于促进中药注射液行业发展,保障中药注射剂临床用药安全具有重大意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 林跃松. 某二级中医院病区中药注射剂临床使用分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(1): 161-163.  
Lin Y S. Analysis of clinical use of traditional Chinese medicine injection in ward of a second-class Chinese medicine hospital [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(1): 161-163.

[2] 吴晓莉. 管理干预对中药注射剂不良反应发生情况的影响[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(24): 106-108.  
Wu X L. Effect of management intervention on the

occurrence of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2021, 29(24): 106-108.

[3] 邓志清, 罗忠勇, 贺少仕, 等. 某院2014—2019年296例中药注射剂不良反应/事件报告分析[J]. 中国医药科学, 2021, 11(24): 137-141.  
Deng Z Q, Luo Z Y, He S S, et al. An analysis of reports of 296 TCM injection adverse reactions or events in a hospital from 2014 to 2019 [J]. China Med Pharm, 2021, 11(24): 137-141.

[4] 国家药品监督管理局. 中药注射剂安全性再评价质量控制要点 [EB/OL]. (2009-07-16) [2024-03-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsyjb09359/fl.rar>.  
National Medical Products Administration. Quality Control Points for Safety Re-evaluation of Traditional Chinese Medicine Injection [EB/OL]. (2009-07-16) [2024-03-08]. <http://www.nmpa.gov.cn/wwwroot/gsyjb09359/fl.rar>.

[5] 国家药品监督管理局. 关于做好2010年中药注射剂安全性再评价工作的通知 [EB/OL]. (2010-04-29) [2024-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20100429134501188.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement on the Re-evaluation of Safety of Traditional Chinese Medicine Injection in 2010 [EB/OL]. (2010-04-29) [2024-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20100429134501188.html>.

[6] 国家药品监督管理局. 关于做好2011年中药注射剂安全性再评价工作的通知 [EB/OL]. (2011-04-06) [2024-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20110406153901594.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement on the Re-evaluation of Safety of Traditional Chinese Medicine Injection in 2011 [EB/OL]. (2011-04-06) [2024-03-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20110406153901594.html>.

[7] 凌霄, 李春晓, 李学林, 等. 中成药上市后临床安全性再评价研究的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5363-5367.  
Ling X, Li C X, Li X L, et al. Reflection on the re-evaluation of clinical safety of Chinese patent medicines after marketing [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(9): 5363-5367.

[8] 金鑫瑶, 王可仪, 翟静波, 等. 30097例注射用血塞通(冻干)上市后安全性集中监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 5029-5033.  
Jin X Y, Wang K Y, Zhai J B, et al. Post-marketing intensive safety monitoring of Injection of Xuesaitong (lyophilized) in 30097 cases [J]. China J Chin Mater

- Med, 2020, 45(20): 5029-5033.
- [9] 宋军, 赵军宁, 吴承云, 等. 中药非临床安全性评价对上市后安全性再评价作用之思考 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(12): 730-732.  
Song J, Zhao J N, Wu C Y, et al. Non-clinical safety study's role on safety reassessment of post-marketing traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacovigil, 2010, 7(12): 730-732.
- [10] 易艳, 田婧卓, 李春英, 等. 中药注射剂上市后非临床安全性再评价类过敏反应相关研究 [J]. 中国药物警戒, 2022, 19(2): 185-188, 204.  
Yi Y, Tian J Z, Li C Y, et al. Pseudoallergic reactions during post-marketing non-clinical safety reevaluation of traditional Chinese medicine injections [J]. Chin J Pharmacovigil, 2022, 19(2): 185-188, 204.
- [11] 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告 (2019—2022) [EB/OL]. (2020-04-20) [2024-03-09]. [https://cdr-adr.org.cn/dataReport/report\\_drug/](https://cdr-adr.org.cn/dataReport/report_drug/).  
National Center for ADR Monitoring. National Annual Report on Adverse Drug Reactions (2019—2022) [EB/OL]. (2020-04-20) [2024-03-09]. [https://cdr-adr.org.cn/dataReport/report\\_drug/](https://cdr-adr.org.cn/dataReport/report_drug/).
- [12] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报 (第52期) 警惕碘普罗胺注射液和红花注射液的严重不良反应 [EB/OL]. (2013-02-19) [2024-03-09]. [https://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_xxtb/201302/t20130219\\_36839.html](https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/201302/t20130219_36839.html).  
National Center for ADR Monitoring. Adverse Drug Reaction Information Bulletin (Issue 52): Warning of Serious Adverse Reactions to Iopromide Injection and Safflower Injection (2013-02-19) [2024-03-09]. [https://www.cdr-adr.org.cn/drug\\_1/aqjs\\_1/drug\\_aqjs\\_xxtb/201302/t20130219\\_36839.html](https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_xxtb/201302/t20130219_36839.html).
- [13] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于修订风寒感冒颗粒、穿心莲注射液药品说明书的公告 [EB/OL]. (2023-10-27) [2024-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20231122144859175.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the National Medical Products Administration on the Revision of Drug Specifications for Wind-Cold and Cold Granules and Chuanxinlian Injection [EB/OL]. (2023-10-27) [2024-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxdgg/20231122144859175.html>.
- [14] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于注销莲必治注射液药品注册证书的公告 [EB/OL]. (2022-01-07) [2024-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220111102101146.html>.  
National Medical Products Administration. Announcement of the National Medical Products Administration on Cancellation of the Drug Registration Certificate of Lianbizhi Injection [EB/OL]. (2022-01-07) [2024-03-09]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/20220111102101146.html>.
- [15] 万绪莲, 夏恒, 韩依伦, 等. 大分子杂质是双黄连注射剂导致类过敏反应的重要原因 [J]. 云南中医药大学学报, 2022, 45(3):41-52.  
Wan X L, Xia H, Han Y L, et al. Macromolecules in Shuanghuanglian injection are an important cause of anaphylactoid reaction [J]. J Yunnan Univ Chin Med, 2022, 45(3):41-52.
- [16] 姚亚敏, 常昕楠, 顾晨晨, 等. 2015—2019年上海中医药大学附属曙光医院中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(12): 2655-2660.  
Yao Y M, Chang X N, Gu C C, et al. Analysis on adverse drug reaction of traditional Chinese medicine injection in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from 2015 to 2019 [J]. Drugs Clin, 2021, 36(12): 2655-2660.
- [17] 谢柳飞. 我院神经内科常用中药注射剂使用合理性分析 [J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(24): 103-104.  
Xie L F. Analysis on the rationality of the use of traditional Chinese medicine injections commonly used in neurology department of our hospital [J]. J Tradit Chin Med Manag, 2021, 29(24): 103-104.
- [18] 谭廉清, 周美琴, 张玉娥. 某院216例中药注射剂不良反应分析及对策的临床研究 [J]. 中国处方药, 2021, 19(5): 62-63.  
Tan L Q, Zhou M Q, Zhang Y E. Analysis and clinical study of 216 cases of ADR of TCM injection in hospital [J]. J China Prescr Drug, 2021, 19(5): 62-63.
- [19] 柳吉玲. 中药注射剂不良反应的研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(10): 202-204.  
Liu J L. Research progress on adverse reactions of Chinese medicine injections [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2021, 19(10): 202-204.
- [20] 国家药品监督管理局. 药物单次给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0c935796de664b377759b4dcb6a2634c>.  
National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Single-Dose Toxicity Studies of Drugs [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0c935796de664b377759b4dcb6a2634c>.
- [21] 国家药品监督管理局. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0c935796de664b377759b4dcb6a2634c>.

- www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f.
- National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Toxicity Studies on Repeated Administration of Drugs [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f>.
- [22] 高绪聪, 于彤, 胡金芳, 等. 中药注射剂XNJ非临床安全性再评价研究[A]//中国毒理学会中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集[C]. 海口: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 2019.
- Gao X C, Yu T, Hu J F, et al. Non-clinical safety re-evaluation study of Chinese Medicine Injection XNJ [A] // 4th (2019) Annual Conference on Toxicology and Safety Evaluation of Traditional Chinese and Natural Medicines of the Chinese Society of Toxicology [C]. Haikou: Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine Toxicology Professional Committee of Chinese Society of Toxicology, 2019.
- [23] 廖宝生. 活血化瘀类中药注射剂治疗缺血性脑卒中不良反应分析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(7): 110-112, 124.
- Liao B S. Analysis of adverse reactions of traditional Chinese medicine injection for promoting blood circulation and removing blood stasis in the treatment of ischemic stroke [J]. Chin Med Mod Distance Educ China, 2024, 22(7): 110-112, 124.
- [24] 徐梦婕, 陈华英, 洪敏, 等. 基于RBL-2H3与P815细胞体外模型的聚山梨酯80、维生素K<sub>1</sub>注射剂、注射用两性霉素B脂质体类过敏反应潜在风险评价[J]. 药物评价研究, 2023, 46(5): 952-961.
- Xu M J, Chen H Y, Hong M, et al. Evaluation of tween 80, Vitamin K<sub>1</sub> Injection and Amphotericin B Liposomes pseudoallergy *in vitro* based on RBL-2H3 and P815 cell models [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(5): 952-961.
- [25] 张鑫. 丹参川芎嗪注射液与临床4种常见溶媒配伍后稳定性考察分析[J]. 山西医药杂志, 2022, 51(10): 1160-1161.
- Zhang X. Investigation and analysis on the stability of Danshen Ligustrazine Injection after compatibility with four common clinical solvents [J]. Shanxi Med J, 2022, 51(10): 1160-1161.
- [26] 宋红磊. 中药注射剂灯盏花素与几种常用溶媒配伍后稳定性考察[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(8): 1450-1453.
- Song H L. Study on the stability of breviscapine injection mixed with several common solvents [J]. J Pract Tradit Chin Med, 2022, 38(8): 1450-1453.
- [27] 徐琤光, 陈志航, 刘丽霞, 等. 3种中药注射剂与2种代糖溶媒配伍稳定性研究[J]. 中国药物评价, 2022, 39(2): 157-162.
- Xu C G, Chen Z H, Liu L X, et al. Stability study on compatibility of three traditional Chinese medicine injections and two kinds of sugar substitute solvents [J]. Chin J Drug Eval, 2022, 39(2): 157-162.
- [28] 李瓔峪, 文雯, 刘红宇, 等. 双黄连注射剂及参麦注射液类过敏反应的剂量相关性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1843-1848.
- Li Y Y, Wen W, Liu H Y, et al. Dose correlation study of anaphylactoid reaction induced by Shuanghuanglian Injection and Shenmai Injection [J]. J Hunan Univ Chin Med, 2022, 42(11): 1843-1848.
- [29] Sun X Y, Lv W L, Wang Y L, et al. Mrgprb2 gene plays a role in the anaphylactoid reactions induced by *Houttuynia cordata* injection [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 289: 115053.
- [30] 庞菲, 王弯弯, 郝瑞瑞, 等. 香丹注射液中致类过敏反应成分筛选及机制初探[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6500-6508.
- Pang F, Wang W W, Hao R R, et al. Screening and preliminary mechanism of inducer of anaphylactic reaction in Xiangdan Injection [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(20): 6500-6508.
- [31] Li Y, Duan J L, Xia H, et al. Macromolecules in polysorbate 80 for injection: An important cause of anaphylactoid reactions [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2022, 23(1): 52.
- [32] 国家药品监督管理局. 药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=11ed1282dd1b35641943de34907b317c>.
- National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Drug Irritation, Sensitization, and Hemolysis Studies [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=11ed1282dd1b35641943de34907b317c>.
- [33] 潘婷婷, 邢世宇, 姜英, 等. 吐温80和吐温80(注射用)豚鼠主动全身过敏反应比较试验[A]//中国毒理学会中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集[C]. 海口: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 2019.
- Pan T T, Xing S Y, Jiang Y, et al. A comparative test was conducted to evaluate active systemic allergic reactions in guinea pigs to Tween 80 and Tween 80 (for injection) [A] //4th (2019) Annual Conference on Toxicology and Safety Evaluation of Traditional Chinese and Natural Medicines of the Chinese Society of Toxicology [C].

- Haikou: Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine Toxicology Professional Committee of Chinese Society of Toxicology, 2019.
- [34] 毛宏梅, 韩超, 崔璐, 等. 4种不同类型药物的豚鼠全身主动过敏试验研究 [J]. 军事医学, 2016, 40(5): 405-408.  
Mao H M, Han C, Cui L, et al. Active systemic anaphylaxis test of guinea pigs for four different types of drugs [J]. Mil Med Sci, 2016, 40(5): 405-408.
- [35] 易艳, 李春英, 赵雍, 等. 一种新的小鼠过敏试验模型的建立及其在中药注射剂致敏性评价中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3581-3588.  
Yi Y, Li C Y, Zhao Y, et al. A novel mouse allergy tested model and its application for traditional Chinese medicine injections's allergy evaluation [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(13): 3581-3588.
- [36] 谭梦晖, 金若敏, 崔金刚, 等. 注射用双黄连与生脉注射液对Hartley豚鼠与BN大鼠主动全身过敏反应的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 116-120.  
Tan M H, Jin R M, Cui J G, et al. Active systemic anaphylaxis to Shuanghuanglian and Shengmai injection in hartley guinea pigs and BN rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2016, 22(14): 116-120.
- [37] 陈文培, 张子扬, 周成浩, 等. 大鼠被动皮肤过敏反应实验条件的优化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(7): 747-753.  
Chen W P, Zhang Z Y, Zhou C H, et al. Optimization of parameters of passive cutaneous anaphylaxis in rats [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2016, 30(7): 747-753.
- [38] 陈怀广, 杨灿邦, 陈晓蕊, 等. 细辛脑注射液被动皮肤过敏试验及对血清IgE的影响 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 67-70.  
Chen H G, Yang C B, Chen X R, et al. A study on the passive cutaneous anaphylaxis test of asarone injection and its influence on serum IgE [J]. J Guangdong Pharm Univ, 2020, 36(1): 67-70.
- [39] Cai S J, Fujino M, Lu L N, et al. *In vivo* priming of T cells with *in vitro* pulsed dendritic cells: Popliteal lymph node assay [J]. Bio Protoc, 2017, 7(17): e2531.
- [40] Løvik M, Alberg T, Nygaard U C, et al. Popliteal lymph node (PLN) assay to study adjuvant effects on respiratory allergy [J]. Methods, 2007, 41(1): 72-79.
- [41] 王珏, 江颖, 沈雁, 等. 基于小鼠腭窝淋巴结模型对疫苗用辅料蔗糖中不溶性微粒激发免疫应答风险的评估 [J]. 药物生物技术, 2022, 29(3): 234-238.  
Wang J, Jiang Y, Shen Y, et al. Immune response risk assessment of insoluble particles in sucrose for vaccine based on PLNA mouse model [J]. Pharm Biotechnol, 2022, 29(3): 234-238.
- [42] 刘沙沙, 龙晓英, 罗佳波, 等. 应用小鼠腭窝淋巴结试验评价5种清热类中药注射液致敏潜能 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 194-198.  
Liu S S, Long X Y, Luo J B, et al. Experimental research of sensitization potential of five kinds of traditional Chinese medicine injection with clearing-heat function by mice popliteal Fossa lymph node assay [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2014, 20(8): 194-198.
- [43] 林妮, 牟文波, 苏红艳, 等. 小鼠直接腭窝淋巴结模型和报告抗原腭窝淋巴结模型的建立 [A] // 中国毒理学会第七次全国毒理学大会暨第八届湖北科技论坛论文集 [C]. 武汉: 中国毒理学会、湖北省科学技术协会, 2015.  
Lin N, Mou W B, Su H Y, et al. Establishing a direct popliteal lymph node model and reporter antigen popliteal lymph node model in mice [A] // The 7th National Congress of Toxicology of the Chinese Society of Toxicology and the 8th Hubei Science and Technology Forum [C]. Wuhan: Chinese Society of Toxicology, Hubei Association For Science and Technology, 2015.
- [44] 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.
- [45] Kwast L M, Fiechter D, Hassing I, et al. Oral exposure to drugs with immune-adjuvant potential induces hypersensitivity responses to the reporter antigen TNP-OVA [J]. Toxicol Sci, 2011, 121(2): 312-319.
- [46] 刘兆华, 姚景春, 孙蓉, 等. 报告抗原腭窝淋巴结试验评价注射用双黄连的致敏性 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(1): 4-9.  
Liu Z H, Yao J C, Sun R, et al. Assessment of immunosensitizing potential of Shuanghuanglian for injection using reporter antigen popliteal lymph node assay [J]. Chin J Pharmacovigil, 2017, 14(1): 4-9.
- [47] 林琳, 范潇予, 李恩灿, 等. 小鼠腭窝淋巴结模型评价3种中药注射液的潜在免疫毒性 [J]. 癌变·畸变·突变, 2018, 30(4): 275-278, 285.  
Lin L, Fan X Y, Li E C, et al. Potential immunotoxicity of three traditional Chinese medicines using the popliteal lymph node assay in mice [J]. Carcinog Teratog Mutagen, 2018, 30(4): 275-278, 285.
- [48] Whritenour J, Cole S, Zhu X, et al. Development and partial validation of a mouse model for predicting drug hypersensitivity reactions [J]. J Immunotoxicol, 2014, 11(2): 141-147.
- [49] 刘思佳, 刘军彤, 李记泉, 等. 针刺预处理"曲池" "血海"对荨麻疹大鼠肥大细胞及白细胞介素-33、肿瘤抑制素2表达的影响 [J]. 针刺研究, 2023, 48(4): 311-316, 324.  
Liu S J, Liu J T, Li J Q, et al. Effect of acupuncture

- pretreatment of "Quchi" (LI11) and "Xuehai" (SP10) on mast cells and IL-33/ST2 in rats with urticaria [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(4): 311-316, 324.
- [50] Jia B M, Zeng H L, Shang J L, et al. Inhibitory effect of rosmarinic acid on IgE-triggered mast cell degranulation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 194.
- [51] Dühning L, Petry J, Lilienthal G M, et al. Sialylation of IgE reduces FcεRIα interaction and mast cell and basophil activation *in vitro* and increases IgE half-life *in vivo* [J]. *Allergy*, 2023, 78(8): 2301-2305.
- [52] Kim H W, Ryoo G H, Jang H Y, et al. NAD<sup>+</sup>-boosting molecules suppress mast cell degranulation and anaphylactic responses in mice [J]. *Theranostics*, 2022, 12(7): 3316-3328.
- [53] Brandolini L, D'Angelo M, Novelli R, et al. Paclitaxel binds and activates C5aR1: A new potential therapeutic target for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and hypersensitivity reactions [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 500.
- [54] 夏恒, 韩依伦, 段金连, 等. 注射用聚山梨酯80大分子杂质参与类过敏反应的可能机制 [J]. *空军军医大学学报*, 2022, 43(4): 385-388, 395.
- Xia H, Han Y L, Duan J L, et al. Possible mechanism of anaphylactoid reactions induced by polysorbate 80 macromolecular impurities in injections [J]. *J Air Force Med Univ*, 2022, 43(4): 385-388, 395.
- [55] 申茜, 李珍, 王玉, 等. 绿原酸致RBL-2H3细胞脱颗粒反应及机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(2): 305-310.
- Shen Q, Li Z, Wang Y, et al. Degranulation response and mechanism of chlorogenic acid on RBL-2H3 cells [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(2): 305-310.
- [56] 韩森, 李城, 魏佩煌, 等. 注射用双黄连诱发肥大细胞脱颗粒的早期生物学效应 [J]. *环球中医药*, 2018, 11(6): 842-845.
- Han S, Li C, Wei P H, et al. Early biological effects of mast cell degranulation induced by Shuanghuanglian Injection [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2018, 11(6): 842-845.
- [57] 张晓桐, 魏芹, 蔡琛, 等. 当归饮子抑制IL-33介导的肥大细胞脱颗粒缓解荨麻疹样病变小鼠过敏反应的效应机制 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(11): 144-148, 268-270.
- Zhang X T, Wei Q, Cai C, et al. Effect of Danggui Yinzi (当归饮子) on relieving allergic reactions in UL mice by inhibiting IL-33-mediated degranulation of mast cells [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2021, 39(11): 144-148, 268-270.
- [58] 蒋佳欢, 鲁晟澄, 邵深深. 苍耳子含药血清对IgE致敏肥大细胞脱颗粒调控作用的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2023, 30(4): 649-653.
- Jiang J H, Lu S C, Shao S S. Experimental study on regulatory effects of serum containing Cang'erzi (*Xanthium*) on degranulation of IgE sensitized mast cell [J]. *Chin J Tradit Med Sci Technol*, 2023, 30(4): 649-653.
- [59] 陈思清, 徐寅, 蔺晓源, 等. 四磨汤对肝脾气滞证功能性消化不良大鼠十二指肠低度炎症及肥大细胞脱颗粒的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(10): 1344-1348.
- Chen S Q, Xu Y, Lin X Y, et al. Effect of Simo decoction on low-grade inflammation of duodenum and degranulation of mast cells in rats with functional dyspepsia [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(10): 1344-1348.
- [60] 徐穷. 过敏性鼻炎患者血清IgE及相关细胞因子水平变化及意义 [J]. *中国医学文摘: 耳鼻咽喉科学*, 2020, 35(4): 243-245.
- Xu Q. Changes and significance of serum IgE and related cytokines in patients with allergic rhinitis [J]. *Chin Med Dig Otorhinolaryngol*, 2020, 35(4): 243-245.
- [61] 杨炳治, 杨旭娟, 黄茜, 等. 注射用曲札苾昔类过敏反应检测体系的应用 [J]. *中南药学*, 2021, 19(12): 2525-2530.
- Yang B Z, Yang X J, Huang X, et al. Allergic reaction evaluation system of piceatannol-3'-O-β-D-glucopyranoside for injection [J]. *Cent South Pharm*, 2021, 19(12): 2525-2530.
- [62] Starkl P, Watzenboeck M L, Popov L M, et al. IgE effector mechanisms, in concert with mast cells, contribute to acquired host defense against *Staphylococcus aureus* [J]. *Immunity*, 2020, 53(6): 1333.
- [63] Qiu C H, Zhong L H, Huang C X, et al. Cell-bound IgE and plasma IgE as a combined clinical diagnostic indicator for allergic patients [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4700.
- [64] 张丹, 张晓飞. 复方甘草酸苷注射液辅助治疗小儿过敏性紫癜肾炎的疗效及对细胞因子的影响 [J]. *哈尔滨医药*, 2021, 41(4): 17-18.
- Zhang D, Zhang X F. Curative effect of compound glycyrrhizin injection in adjuvant treatment of children with henoch-schonlein *Purpura* nephritis and the influence on cytokines [J]. *Harbin Med J*, 2021, 41(4): 17-18.
- [65] 李满群, 许清河. 儿童过敏性鼻炎患儿外周血Th1/Th2表达及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(3): 473-475.
- Li M Q, Xu Q H. Th1/Th2 expression in peripheral blood of children with allergic rhinitis and its clinical significance [J]. *Matern Child Health Care China*, 2022, 37(3): 473-475.
- [66] Li Y Q, Chen Q, Ji W, et al. TLR2 deficiency promotes

- IgE and inhibits IgG1 class-switching following ovalbumin sensitization [J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 162.
- [67] 国家药品监督管理局. 中药、天然药物刺激性和溶血性研究的技术指导原则 [EB/OL]. (2007-08-23) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0157baf91d4f939d610db1dca984feb8>. National Medical Products Administration. Technical Guidelines for the Study of Irritant and Hemolytic Properties of Traditional Chinese and Natural Medicines [EB/OL]. (2007-08-23) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=0157baf91d4f939d610db1dca984feb8>.
- [68] 林鹤, 安尼娜, 刘兆泉, 等. 血管刺激性试验设计与方法探讨 [A] // 中国毒理学会药物毒理与安全性评价学术大会(2019年)暨粤港澳大湾区生物医药产业第一届高峰论坛论文集 [C]. 广州: 中国毒理学会药物毒理与安全性评价专业委员会, 2019.
- Lin H, An N N, Liu Z Q, et al. Exploration of the design and methodology of the vascular irritability test [A] // Academic Conference on Drug Toxicology and Safety Evaluation of the Chinese Society of Toxicology (2019) and the First Summit Forum on Biomedical Industry in Guangdong, Hong Kong, and Macao Bay Area [C]. Guangzhou: Professional Committee on Drug Toxicology and Safety Evaluation of Chinese Society of Toxicology, 2019.
- [69] 张金娟, 刘伟, 刘扬, 等. 银杏达莫注射液肌肉刺激性及血管刺激性的试验研究 [J]. *中国医药指南*, 2016, 14(20): 35-36.
- Zhang J J, Liu W, Liu Y, et al. Experimental study on muscle irritation and vascular irritation of Yinxingdamo Injection [J]. *Guide China Med*, 2016, 14(20): 35-36.
- [70] 贾首前, 王莉芳, 冯润东. 长春西汀注射剂溶血与凝聚试验的探讨 [J]. *中国药品标准*, 2021, 22(4): 380-383.
- Jia S Q, Wang L F, Feng R D. Investigation on hemolysis and coagulation test of vinpocetine injection [J]. *Drug Stand China*, 2021, 22(4): 380-383.
- [71] 张德波, 罗洁, 邓莎, 等. 银杏内酯注射液血管刺激性作用研究 [J]. *中国药品标准*, 2017, 18(2): 103-106.
- Zhang D B, Luo J, Deng S, et al. Study on the vascular irritation of Ginkgolide Injection [J]. *Drug Stand China*, 2017, 18(2): 103-106.
- [72] 侯超. 养血注射液血管刺激性试验 [J]. *海峡药学*, 2017, 29(7): 21-22.
- Hou C. Vascular irritation of Yangxue injection [J]. *Strait Pharm J*, 2017, 29(7): 21-22.
- [73] 金毅, 臧德跃, 曹生田, 等. 对药物刺激性研究技术指导原则(2014版)的病理学探讨及改进建议 [J]. *今日药学*, 2021, 31(8): 578-580.
- Jin Y, Zang D Y, Cao S T, et al. Pathological study and improvement suggestions on the guideline of drug irritation study(2014 version) [J]. *Pharm Today*, 2021, 31(8): 578-580.
- [74] 杨海燕, 周继春, 张婷婷, 等. 磷酸川芎嗪注射剂的溶血试验及诱发类过敏反应的机制 [J]. *华西药理学杂志*, 2020, 35(4): 397-401.
- Yang H Y, Zhou J C, Zhang T T, et al. Hemolytic tests and the mechanisms of anaphylactoid reactions induced by Ligustrazine phosphate injection [J]. *West China J Pharm Sci*, 2020, 35(4): 397-401.
- [75] 刘建宇, 余莹, 张明, 等. 苜蓿皂苷对小白鼠体内溶血的研究 [J]. *草业学报*, 2020, 29(10): 200-205.
- Liu J Y, Yu Y, Zhang M, et al. Effects of alfalfa saponins on the blood and hematopoietic system of mice [J]. *Acta Pratacult Sin*, 2020, 29(10): 200-205.
- [76] 葛丽萍, 颜皓, 韩峰. 银杏达莫注射液溶血试验方法及结果评价 [J]. *北方药学*, 2021, 18(8): 119-120.
- Ge L P, Yan H, Han F. Study on hemolysis test method of Yinxingdamo injection and its result evaluation [J]. *J North Pharm*, 2021, 18(8): 119-120.
- [77] 孙鹏鹏, 刘枕, 李惠, 等. 细辛脑注射液体外溶血与凝聚试验的研究 [J]. *海峡药学*, 2023, 35(11): 30-33.
- Sun P P, Liu Z, Li H, et al. Study on hemolysis and coagulation test of Asarone Injection *in vitro* [J]. *Strait Pharm J*, 2023, 35(11): 30-33.
- [78] 张小利, 贺蓓, 路发凯. 痰热清注射液血管刺激、溶血及过敏试验研究 [J]. *江苏科技信息*, 2020, 37(19): 66-68, 79.
- Zhang X L, He B, Lu F K. Experimental study on vascular stimulation, haemocytolysis and allergy of Tanreqing Injection [J]. *Jiangsu Sci Technol Inf*, 2020, 37(19): 66-68, 79.
- [79] 国家药品监督管理局. 药物安全药理学研究技术指导原则 [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eabe80e6d8d90236c7fde1c5ff8f8999>. National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Drug Safety Pharmacology Studies [EB/OL]. (2014-05-13) [2023-04-16]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eabe80e6d8d90236c7fde1c5ff8f8999>.
- [80] 郑智勇, 王文杰, 孙超, 等. 人参多糖注射液小鼠安全药理试验研究 [A] // 第九届药物毒理学年会——新时代·新技术·新策略·新健康论文集 [C]. 武汉: 中国药理学学会安全药理学专业委员会, 2019.
- Zheng Z Y, Wang W J, Sun C, et al. Study on the safety pharmacological test of Ginseng polysaccharide injection

- in mice [A]// The 9th Annual Conference on Pharmacotoxicology: New Era, New Technology, New Strategy, New Health [C]. Wuhan: Professional Committee on Safety Pharmacology of Chinese Society of Pharmacology, 2019.
- [81] 郑智勇, 郑续鹿, 马玉奎. 人参多糖注射液 Beagle 犬静脉给药安全药理试验 [A]// 中国毒理学会中药与天然药物毒理与安全性评价第四次(2019年)学术年会论文集 [C]. 海口: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会, 2019.
- Zheng Z Y, Zheng X L, Ma Y K. Pharmacological testing of ginseng polysaccharide injection for intravenous administration in Beagle dogs [A]// 4th (2019) Annual Conference on Toxicology and Safety Evaluation of Traditional Chinese and Natural Medicines of the Chinese Society of Toxicology [C]. Haikou: Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine Toxicology Professional Committee of Chinese Society of Toxicology, 2019.
- [82] 程振田, 袁祥萍, 武文斌, 等. 冠心宁注射液安全药理学研究 [J]. 药学研究, 2020, 39(9): 514-516, 524.
- Cheng Z T, Yuan X P, Wu W B, et al. Study on safety evaluation of Guanxinling Injection [J]. J Pharm Res, 2020, 39(9): 514-516, 524.
- [83] 邓国艳, 周鑫, 刘红宇, 等. 中药注射剂类过敏反应的实验方法研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1787-1793.
- Deng G Y, Zhou X, Liu H Y, et al. Advances in experimental methods of anaphylactoid reactions related to traditional Chinese medicine injections [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(8): 1787-1793.
- [84] 邓国艳, 米惠, 刘红宇, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 对中药注射剂类过敏反应研究热点和趋势的可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 907-918.
- Deng G Y, Mi H, Liu H Y, et al. Visualization analysis of hot spots and trends in research on anaphylactoid reactions of traditional Chinese medicine injection based on VOSviewer and CiteSpace [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 907-918.

[责任编辑 刘东博]