

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

赵志宇¹, 万梅绪^{2,3}, 李智^{2,3}, 李德坤^{2,3}, 宋美珍^{2,3}, 侯健⁴, 徐亮^{1,5*}, 鞠爱春^{2,3*}

1. 天津医科大学 药学院, 天津 300070

2. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

3. 天津市中药注射剂安全评价企业重点实验室, 天津 300410

4. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

5. 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070

摘要: **目的** 通过小鼠类过敏实验, 对注射用益气复脉(冻干)(YQFM)与9种临床常用药物配伍的类过敏安全性进行评估。**方法** ①小鼠耳廓蓝染类过敏实验, 尾iv含有0.4%伊文思蓝(EB)的受试物: 阳性对照组给予Compound 48/80-0.4%伊文思蓝(EB)的生理盐水溶液, 阴性对照组给予0.4% EB生理盐水溶液, 单独药物组给予“药物-0.4% EB的生理盐水溶液”(包括注射用辅酶A、注射用环磷酰胺、维生素C、维生素B6、奥扎格雷注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠9种药物), 配伍药物组给予用“药物-0.4% EB的生理盐水溶液”配制的YQFM。对小鼠耳廓蓝染面积进行评估, 并测定小鼠耳廓EB渗出量。②小鼠血液组胺检测实验, 除0.4% EB生理盐水溶液均换做生理盐水外, 分组给药方法与耳廓蓝染实验均相同。给药30 min后取血, 化学法测定小鼠血液组胺释放率。**结果** ①阳性对照、单独给药的维生素B6、注射用辅酶A、注射用盐酸纳洛酮、呋塞米注射液, 配伍给药的维生素B6、注射用盐酸纳洛酮、呋塞米注射液小鼠耳廓蓝染类过敏实验结果为阳性; 其他结果均为阴性; 且9种药物配伍给药的EB含量升高率较单独给药有下降的趋势; ②小鼠血液中的组胺的释放在配伍前后也无明显变化。**结论** YQFM与9种临床常用药物配伍给药组分别与单独给药组比较, 小鼠耳廓蓝染类过敏考察指标和组胺检测指标无增加类过敏发生的风险。

关键词: 注射用益气复脉(冻干); 药物配伍; 类过敏; 安全性; 耳廓蓝染; 组胺

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)07-1324-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.012

Pseudo-allergic safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection combined with nine common injections

ZHAO Zhiyu¹, WAN Meixu^{2,3}, LI Zhi^{2,3}, LI Dekun^{2,3}, SONG Meizhen^{2,3}, HOU Jian⁴, XU Liang^{1,5}, JU Aichun^{2,3}

1. School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

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

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

4. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

5. Tianjin Clinical Drug Key Technology Laboratory, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To evaluate the pseudo-allergic safety of Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM) in combination with nine common injections by pseudo-allergic test in mouse. **Methods** ① The mouse pseudo-allergic reaction model was developed by injecting test substance in 0.4% Evans blue (EB) solutions via tail vein. The positive control group was given Compound 48/80-0.4% EB saline solution, the negative control group was given 0.4% EB saline solution, and the drug compatibility group was given "drug-0.4% EB" saline solution. According to the standard of mice ear blue staining test, the scores of ear blue staining was evaluated, and the EB exudation of mice ear was measured. ② In the concentration test of histamine in mice, except that 0.4% EB

收稿日期: 2018-11-14

基金项目: 天津市中药注射剂关键技术校企协同创新实验室建设项目(17PTSYJC00090)

第一作者: 赵志宇(1994—)男, 天津人, 硕士生, 研究方向为药学。Tel: 13820327229 E-mail: 1414717330@qq.com

*通信作者: 徐亮(1982—), 男, 副教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向为生物色谱及体外诊断试剂研发。Tel: 13602106627

E-mail: xuliang@tmu.edu.cn

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

saline solution was replaced by saline solution, the administration method was the same as that of mice with ear blue staining test. Blood was collected after 30 min, and the histamine content in blood of mice was determined by chemical method. The histamine content in blood of mice was determined by a similar method. **Result** ① Positive drug, vitamin B₆, coenzyme A for injection, naloxone hydrochloride for injection, and furosemide injection in single dose groups, and vitamin B₆, furosemide injection and naloxone hydrochloride for injection administered in combination with YQFM showed positive results in ear blue staining test in mice; the other results were negative. Moreover, the increase rate of EB content in nine drug compatibility group was lower than that in the single administration. ② There was no significant change in histamine content in the blood of mice before and after compatibility. **Conclusion** Comparing nine kinds of commonly used drugs in combination group with single group respectively, there was no increase in the risk of pseudo-allergic reaction in mice with mice ear blue staining test and histamine detection.

Key words: Yiqi Fumai Lyophilized Injection; compatibility; pseudo-allergic test; safety; blue staining of auricle; histamine

由于中药注射剂复杂的化学成分及生产流程等因素影响,中药注射剂在联合使用时,易发生物理化学环境改变,直接影响中药注射剂稳定性,酸碱度、粒径、化学成分等指标可能产生变化,并且可能带来热原、致敏物质增加等不良反应相关物质变化,引起不良反应的发生,对临床使用的有效性,特别是对安全性造成影响^[1]。国家食品药品监督管理局2008年12月24日发布的《中药注射剂临床使用基本原则》,就明确指出中药注射剂应单独使用,谨慎联合用药。联合使用其他药品时,应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。但在临床实际使用过程中,常有联合使用的现象发生,大部分医院能进行冲管等降低不良反应的措施,个别医院可能存在不冲管的安全隐患。

注射用益气复脉(冻干)(YQFM),目前研究重点主要集中在化学成分和药理作用方面^[2-5],安全性和稳定性的研究相对较少。课题组前期对YQFM与17种临床常用注射剂的配伍稳定性进行了研究^[6],但对配伍的体内安全性及相关生化指标未进行考察。鉴于此,本研究采用小鼠耳廓蓝染类过敏方法进行类过敏研究,并测定类过敏相关的血液组胺释放率指标^[7-8]。将YQFM与9种药物进行配伍给药,探讨药物在联合配伍后对发生类过敏反应的可能性,为临床安全配伍使用提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF级CD-1(ICR)小鼠,雄性,体质量20~25 g,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号为SCXK(京)2016-0006。饲养条件:室温20~25℃,相对湿度为40%~70%。定时定量添加饲料,食用鼠专用颗粒饲料,饮自来水,每日更换垫料。

1.2 主要仪器

XP205十万分之一天平,METTLER TOLEDO;

T1000 电子天平,G&G; Infinite 多功能酶标仪;75002430 小型高速离心机,Thermo。

1.3 药品和主要试剂

YQFM,批号20170311,天津天士力之骄药业有限公司生产;注射用辅酶A,批号1407222,河南辅仁怀庆堂制药有限公司;注射用环磷酰胺,批号15062825,江苏盛迪医药有限公司;维生素C,批号1609111,山西普德药业有限公司;维生素B₆,批号1609101,天津金耀药业有限公司;奥扎格雷注射液,批号20150205,长春静优药业股份有限公司;氨茶碱注射液,批号1604301,天津金耀药业有限公司;呋塞米注射液,批号1006212,天津金耀药业有限公司;注射用盐酸纳洛酮,批号D160906,重庆莱美药业股份有限公司;注射用泮托拉唑钠,批号17032521,扬子江药业集团有限公司。

Compound 48/80 (C48/80),货号C2313,批号073M4050V, sigma 公司;伊文思蓝(EB),批号20140328,国药集团化学试剂有限公司;甲酰胺,批号20140304,天津市光伏精细化工研究所;0.9%注射用氯化钠,批号1612193402,石家庄四药有限公司;邻苯二甲醛,批号P0657, sigma 公司;甲醇,天津市康科德科技有限公司;盐酸,天津威晨化学试剂科贸有限公司;氢氧化钠,天津风船化学试剂科技有限公司;

2 方法

2.1 实验分组和给药

2.1.1 溶液配制 ①0.8% EB生理盐水溶液:称取一定量EB,用生理盐水注射液配制成0.8%EB溶液,0.22 μm滤器过滤后使用;②C48/80-0.4% EB生理盐水溶液:称取一定量C48/80溶于生理盐水注射液中,加入等体积0.8%EB生理盐水注射液混匀,现用现配;③YQFM:1支YQFM加入3.6 mL生理盐水注射液溶解,再加入3.6 mL 0.8%EB溶液;④配伍药物组溶液:尽量按照临床最大给药剂量的两倍等效

剂量配制成“药物-0.4%EB”生理盐水溶液:先用生理盐水溶液充分溶解待测药物,再加入等体积的0.8%EB生理盐水溶液混匀。其中在化学法测定小鼠组胺释放率实验中,不加入EB,即将配伍药物按照给药浓度完全溶于生理盐水。现用现配;⑤联合用药各组药物溶液:按照④项下各组配伍用药物配制后,再分别取7.2 mL的溶液溶于1支YQFM,现用现配。

2.1.2 实验分组及给药方法 ①耳廓蓝染实验:阴性对照组给予0.4%EB生理盐水溶液;阳性对照组给予小鼠C48/80-0.4%EB生理盐水溶液;单独药物组给予“药物-0.4%EB的生理盐水溶液”(包括注射用辅酶A、注射用环磷酰胺、维生素C、维生素B6、奥扎格雷注射液、氨茶碱注射液、呋塞米注射液、注射用盐酸纳洛酮、注射用泮托拉唑钠9种药物);配伍药物组给予用“药物-0.4%EB的生理盐水溶液”配制的YQFM。药物剂量均为临床最大给药剂量的2倍等效剂量(预实验发现,氨茶碱给予2倍等效剂量后,小鼠出现死亡,最终确定其给药剂量为0.5倍的等效剂量)。小鼠均为尾iv给药,给药体积20 mL/kg。②小鼠血液组胺释放实验,除0.4%EB生理盐水溶液均换做生理盐水外,分组给药方法与耳廓蓝染实验均相同。

2.2 实验指标选择

2.2.1 小鼠耳廓蓝染实验评分 小鼠按体质量随机分组,分组及给药方法见“2.1.2”项,每组10只,各组小鼠按体质量尾iv相应溶液,给药30 min后处死动物。根据耳廓蓝染情况,记录每只小鼠的耳廓蓝染面积、以及耳廓蓝染面积占比(S)。 S 按照分级评估,见表1。类过敏反应发生率判断标准:耳廓蓝染面积评分 ≥ 1 的小鼠占该组小鼠数量的百分比。

表1 耳廓蓝染评分
Table 1 Auricular blue score

S	评分	反应程度
0	0	阴性
$0 < S \leq 1/8$	1	可疑
$1/8 < S \leq 1/4$	2	弱阳性
$1/4 < S \leq 1/2$	3	阳性
$1/2 < S \leq 3/4$	4	强阳性
$3/4 < S \leq 1$	5	极强阳性

2.2.2 小鼠耳廓EB渗出量测定 ①样品处理及含量测定:评分完毕后,立刻沿耳根剪下双耳,剪碎,在室温下用甲酰胺浸泡,萃取耳廓内渗出的EB,离

心后,取上清液200 μ L加入96孔培养板中,空白组取甲酰胺200 μ L加入96孔培养板中,酶标仪在620 nm下测定样品吸光度(A)值。根据EB标准曲线(标曲0.25~6.00 μ g/mL)计算出各个样品的浓度,计算EB渗出量(μ g)。再通过各组的EB渗出量,计算得到EB渗出升高率。EB渗出升高率=(阳性对照/给药组EB含量-阴性对照组EB含量)/阴性对照组EB含量。②类过敏反应判断标准:EB渗出升高率 $\leq 50\%$,初步认为不引起类过敏反应;50% $<$ 升高率 $\leq 150\%$,认为引起类过敏反应程度较低;升高率 $> 150\%$,则认为引起类过敏反应程度较严重。

2.2.3 小鼠血液组胺检测 小鼠按体质量随机分组,每组10只,分组及给药方法见“2.1.2”项,尾iv给药。给药30 min后,摘眼球取血,脱颈处死动物。血液置于肝素管中,离心;取上清100 μ L至96孔荧光板中,采用化学荧光方法测定组胺的释放:按顺序加入50 μ L 0.4 mol/L NaOH、0.1%邻苯二甲醛-甲醇溶液10 μ L;混匀,室温放置10 min;加入50 μ L 0.5 mol/L HCl终止反应。在入射波长360 nm,发射波长450 nm处测定荧光吸收(A)值。

组胺释放 A 值=样品 A 值-空白孔 A 值

3 结果

3.1 小鼠耳廓蓝染类过敏实验

结果如表2所示,阳性对照、单独给药组中的维生素B6、注射用盐酸纳洛酮以及配伍给药组中的注射用盐酸纳洛酮发生程度较严重的类过敏反应;类过敏反应程度较低的是单独给药组中的注射用辅酶A和呋塞米注射液、配伍给药组中的维生素B6和呋塞米注射液;其他受试样品药物与阴性对照组不发生类过敏反应。从EB升高率的结果来看,除氨茶碱的配伍给药组较单独给药组有轻微增加外,剩余8种药物配伍给药组EB含量升高率均较单独给药组有明显下降的趋势。

3.2 小鼠血液组胺释放实验

如表3所示,分别按照临床最大给药剂量的两倍等效剂量(氨茶碱给药剂量为0.5倍的等效剂量)进行给药,给药后配伍给药组小鼠血液组胺释放测定吸光度值,较单独给药组比较,无显著性差异,即无增加趋势。

4 讨论

临床上出现的急性过敏反应大部分都为类过敏反应,与过敏反应临床表现相似,但在体内不会产生IgE,首次用药即可产生^[9-10]。目前用于类过敏研究的模型包括多种细胞和动物模型^[10]。动物模

表2 各组药物给药后类过敏反应率及EB渗出含量升高率结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Result of anaphylactoid reaction rate and elevated EB exudation rate after drug administration in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	类过敏反应率/%	EB含量/μg	升高率/%
阴性对照	—	0	0.565±0.082	—
C48/80	20	100	2.402±0.696	325.22
YQFM	1 800	0	0.661±0.100	17.03
氨茶碱	352	0	0.768±0.092	35.88
氨茶碱+YQFM	352+1 800	0	0.926±0.135	63.83
维生素C	264	10	0.714±0.098	26.44
维生素C+YQFM	264+1 800	10	0.677±0.129	19.74
维生素B6	35	50	1.770±0.468	213.22
维生素B6+YQFM	35+1 800	30	1.313±0.380	132.45
注射用辅酶A	140 U/kg	20	1.311±0.384	132.09
注射用辅酶A+YQFM	140 U/kg+1 800	10	0.824±0.139	45.78
奥扎格雷注射液	8	40	0.810±0.223	43.43
奥扎格雷注射液+YQFM	8+1 800	10	0.745±0.154	31.89
呋塞米注射液	351.5	20	0.877±0.103	107.63
呋塞米注射液+YQFM	351.5+1 800	20	0.958±0.167	89.97
注射用盐酸纳洛酮	3.51	90	2.743±1.297	494.34
注射用盐酸纳洛酮+YQFM	3.51+1 800	60	1.647±0.506	256.88
注射用泮托拉唑钠	56.2	40	0.589±0.149	27.66
注射用泮托拉唑钠+YQFM	56.2+1 800	40	0.505±0.170	9.49
注射用环磷酰胺	351.4	0	0.448±0.115	-2.97
注射用环磷酰胺+YQFM	351.4+1 800	0	0.374±0.078	-18.89

表3 组胺释放测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Histamine content in blood of mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	组胺释放A值	组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	组胺释放A值
阴性对照	—	175.7±19.3	奥扎格雷注射液	8	118.2±22.5
C48/80	2.5	466.2±61.3	奥扎格雷注射液+YQFM	8+1 800	120.5±36.4
YQFM	1800	148.0±42.5	呋塞米注射液	351.5	517.8±117.1
氨茶碱	352	146.9±32.5	呋塞米注射液+YQFM	351.5+1 800	509.7±129.0
氨茶碱+YQFM	352+1 800	152.4±33.6	注射用盐酸纳洛酮	3.51	151.7±9.9
维生素C	264	116.3±40.8	注射用盐酸纳洛酮+YQFM	3.51+1 800	146.1±39.9
维生素C+YQFM	264+1 800	130.6±29.7	注射用泮托拉唑钠	56.2	128.4±19.4
维生素B6	35	158.2±28.9	注射用泮托拉唑钠+YQFM	56.2+1 800	140.6±30.5
维生素B6+YQFM	35+1 800	148.8±25.2	注射用环磷酰胺	351.4	142.2±31.0
注射用辅酶A	140 U/kg	130.4±32.9	注射用环磷酰胺+YQFM	351.4+1 800	121.6±12.3
注射用辅酶A+YQFM	140 U/kg+1 800	164.9±34.0			

型一般采用小鼠的皮肤血管渗透性等类过敏评价模型,其中小鼠耳廓蓝染类过敏检测方法较为可靠,可利用致敏物质刺激肥大细胞、嗜碱性粒细胞等释放组胺和其他物质,导致血管扩张,血管通透

性增高,与血浆蛋白相结合的EB随即渗出到血管外的组织间隙,小鼠耳廓发生蓝染。再通过分析耳廓蓝染情况,评价类过敏反应发生的强度。

本研究采用小鼠耳廓蓝染法考察YQFM与临

床上9种常用注射剂联合使用后的类过敏发生情况。各给药组所采用剂量为临床等效剂量的2倍剂量(氨茶碱除外),大于报道文献中所使用的0.5、1、1.5倍实验药物给药剂量^[11-12],小鼠耳廓蓝染实验发现,YQFM与9种药物配伍使用,较单独给药组无新增类过敏反应阳性结果出现,除氨茶碱外,8种注射液在与YQFM配伍使用后表现出EB升高率或反应率降低的趋势,预示YQFM可能具有降低类过敏反应性的可能,该结论与文献报道的YQFM具有抗过敏作用结果相一致^[11-12]。

另外,单独给药组中的维生素B6、盐酸纳洛酮、呋塞米和注射用辅酶注射液,在小鼠耳廓蓝染指标中出现类过敏反应,发生程度为较严重或较低,也有可能是与其药效作用相关,小鼠耳廓蓝染类过敏考察的原理是在血管扩张,血管通透性增高的基础上,导致较多的EB释放;而维生素B6有舒张(胃肠器的等)血管从而止痉止吐的作用,呋塞米可以扩张血管从而增加肾血流量、盐酸纳洛酮可以通过扩张血管改善微循环,从而减轻脑水肿控制颅内压升高^[13-14],这3种药物均有舒张血管的药理作用,是其舒张血管的药理作用导致血管通透性升高,还是单纯在使用过程中导致的变态反应的发生^[11-12],有待进一步考察。

检测血液中组胺是判断类过敏反应程度的常用指标之一^[15-18],本实验首次采用化学法对小鼠血液中组胺释放进行测定,结果发现,配伍给药组小鼠血液中的组胺释放,较单独给药组无显著性增加。将小鼠血液组胺释放与小鼠耳廓蓝染类过敏实验二者进行比较,未发现二者实验结果的相关性,后续还应继续开展如增加 β -己糖苷酶等其他过敏介质的检测。

经过文献分析,两个因素可能对实验中组胺的测定结果产生影响:首先,组胺在血浆中的半衰期很短,研究表明大约只有2 min,所以组胺含量可能随时间变化而发生改变,本实验同时开展的批次较多,最后统一进行的组胺检测;同时实验过程中,存在溶血、凝血的可能,抽血过快或离心速度过快等实验操作也可能影响到血液中组胺的含量,可能也会对实验结果造成影响^[18]。另外,根据实验结果,实验中采用化学法测定的是血液中组胺的释放,其有效性和灵敏性进一步有待验证,该方法的适用范围和具体检测方法需要继续改进。

在进行上述小鼠类过敏试验的同时,课题组对YQFM与上述9种药物的单独给药和联合用药组,

分别进行了溶血与凝聚检测(家兔全血法)和热原实验(药典规定方法),以进一步考察配伍用药的安全性。其中溶血与凝聚试验的实验结果均显示为阴性;热原试验按照各药品说明书中最大给药剂量进行给药,每组3只家兔,单独给药组仅静脉输液给予9个药物,配伍用药组采用家兔耳缘静脉依次输注(间隔时间为0)配伍用药和YQFM,采用ZRY-3型智能热原仪测定体温,30 min 1次,共6次,9种药物与YQFM单独给药和配伍使用,实验未发现有升温现象。

YQFM与9种药物进行配伍给药后,并没有因为配伍因素增加的类过敏反应发生的风险,不过本研究未开展其他方面的安全性评价,也许还有其他的安全隐患。且随着中国药物警戒体系的愈加成熟,出现不良反应/事件后事件与药品的相关性评价愈加严谨。当联合使用多个药物,不良反应/事件发生在联合用药之后时,进行事件与药品的相关性评价,需充分考虑每一个药品的影响。由于有些药物产生的反应可能存在迟发性,不易找出真正引起不良反应的药物和原因。在报告不良反应或不良事件时,可能会出现误报或漏报的现象。因此一定要严格按照说明书操作,临床使用过程中应谨慎配伍使用。

参考文献

- [1] 谭乐俊,王萌,朱彦,等. 中药注射剂的不良反应研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
- [2] 周焱焱,焦燕婷,王彦帅,等. 注射用益气复脉(冻干)化学成分的UPLC-Q-TOF/MS分析[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 446-450.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 鞠爱春,褚延斌,陈晓宇,等. 注射用益气复脉(冻干)与17种常用注射剂的配伍稳定性考察[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 429-438.
- [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] 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.
- [9] Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: A new class of drug-induced acute immune toxicity [J]. Toxicology, 2005, 216(2/3): 106-121.
- [10] 梁爱华, 易 艳, 张宇实, 等. 中药注射剂的类过敏反应及其风险防控 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(15):1301-1308.
- [11] 惠乃玲, 赵可新. 维生素B₆不良反应综述 [J]. 临床误诊误治, 2009, 22(2): 48-50.
- [12] 安姝靖, 姜 晨, 刘 煜. 静脉推注呋塞米致不良反应2例 [J]. 家庭护士, 2007, 5(21): 83.
- [13] 张 洪, 刘汉兴, 章军建, 等. 1例盐酸纳洛酮引起的严重不良反应报告 [J]. 中华全科医学, 2010, 8(1): 130-131.
- [14] 韩 珍. 盐酸纳洛酮的药理作用与临床应用 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2001, 10(4): 249-250, 270.
- [15] 易 艳, 李春英, 张宇实, 等. 3种中药注射剂类过敏反应评价及其机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2711-2716.
- [16] 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.
- [17] 卢禹婷, 易 艳, 李春英, 等. 双黄连注射液的类过敏反应特点及影响因素分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9):97-101.
- [18] 刘 婷, 赵 雍, 曹春雨, 等. 鱼腥草注射液致类过敏反应的物质及其作用机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1603-1606.