

本文引用:文雯,梁慧慧,余格,赵靖,李原华,刘文龙,刘红宇.中药注射剂类过敏反应研究进展[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):117-122.

## 中药注射剂类过敏反应研究进展

文雯<sup>1,2,3</sup>,梁慧慧<sup>2,3</sup>,余格<sup>2,3</sup>,赵靖<sup>2,3</sup>,李原华<sup>2,3</sup>,刘文龙<sup>2,3</sup>,刘红宇<sup>1,2\*</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,湖南长沙410208;  
3.湖南中医药大学药学院,湖南长沙410208)

**〔摘要〕** 中药注射剂(traditional chinese medicine injections,TCMIs)临床疗效确切,但其类过敏反应频发,日益增多的不良反应事件已成为当前中药安全性研究的热点和难点。类过敏反应的发生机制尚未完全明确,其常规评价标准及风险防控措施还存在一定局限性,亟需建立一套能广泛筛查TCMIs类致敏原、明确类致敏发生机制的TCMIs安全性评价方法。本文对近年来有关TCMIs类过敏反应的机制、物质基础以及评价方法的研究进行综述,旨在深入挖掘TCMIs类过敏反应的综合信息,以期建立TCMIs类过敏反应评价与风险控制新方法,减少TCMIs临床不良反应的发生提供新的思路。

**〔关键词〕** 中药注射剂;类过敏反应;不良反应;物质基础;细胞模型;动物模型

**〔中图分类号〕**R28 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.026

### Advance in Studies on Anaphylactoid Reactions of Traditional Chinese Medicine Injections

WEN Wen<sup>2,3</sup>, LIANG Huihui<sup>2,3</sup>, YU Ge<sup>2,3</sup>, ZHAO Jing<sup>2,3</sup>, LI Yuanhua<sup>2,3</sup>, LIU Wenlong<sup>2,3</sup>, LIU Hongyu<sup>1,2\*</sup>

(1. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;  
3. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**〔Abstract〕** Traditional Chinese medicine injections (TCMIs) have definite clinical efficacy, while their anaphylactoid reactions are frequent, and the increasing number of adverse reaction events has become a hot and difficult point in the research of Chinese materia medica safety. The mechanism is not completely clear, and there are still some limitations in conventional evaluation criteria and risk control measures. It is urgent to establish the safety evaluation methods for TCMIs, which can widely screen the allergens and clarify the mechanism of anaphylactoid reactions. In this paper, the research on the mechanism, material basis and evaluation methods of TCMIs anaphylactoid reactions in recent years were reviewed. The purpose is to dig out the comprehensive information related to the reactions, in order to provide the ideas for establishing a new risk control method for anaphylactoid reaction evaluation, so as to reduce the occurrence of clinical adverse reactions of TCMIs.

**〔Keywords〕** traditional Chinese medicine injections; anaphylactoid reactions; adverse reactions; material base; cell model; animal model

中药注射剂(traditional chinese medicine injections,TCMIs)是由中医药理论指导,采用现代科学技术与方法,从中药、天然药物的单方或复方中提取有

效物质制成的可供注入体内(包括肌内、穴位、皮内、皮下、静脉以及其他组织或器官)的灭菌制剂以及供临床前配制溶液的无菌粉末或浓缩液<sup>〔1〕</sup>。TCMIs疗效

〔收稿日期〕2019-09-12

〔基金项目〕湖南省教育厅重点研究项目(18A216);湖南中医药大学研究生创新课题(2018CX52)。

〔作者简介〕文雯,女,在读硕士研究生,研究方向:中药毒理学。

〔通讯作者〕\*刘红宇,主任药师,硕士研究生导师,E-mail:lhy9544@163.com。

确切、生物利用度高、起效快,解决了中医临床没有急症用药的痼疾<sup>[2-3]</sup>。近年来,TCMIs的发展道路颇为坎坷,原因是随着临床的广泛应用以及不良反应监测力度增强,有关TCMIs的不良反应报道越来越多,在国家药品不良反应监测中心发布的《国家药品不良反应监测年度报告(2017年)》中,TCMIs占中药不良反应/事件报告的54.6%<sup>[4]</sup>。TCMIs的临床安全饱受争议,给TCMIs行业敲响了警钟。自2006年鱼腥草注射液不良反应事件爆发至今,国家食药总局已宣布限用、禁用多种TCMIs,并要求部分品种修改说明书。

TCMIs的不良反应以(类)过敏反应为主<sup>[5]</sup>,其中类过敏反应(Anaphylactoid reactions)约占77%,主要表现在皮肤、消化系统、呼吸系统、神经系统、心血管系统等,包括皮肤黏膜红肿、瘙痒、腹痛、恶心、胸闷、呼吸困难以及血压下降等症状,甚至会发生休克和死亡<sup>[6]</sup>。类过敏反应的发生机制尚未完全明确,其常规评价标准及风险防控措施还存在一定局限性,亟需建立一套能广泛筛查TCMIs的类致敏原、明确类致敏机制的TCMIs类过敏反应评价方法。本文将从TCMIs引发类过敏反应的机制、物质基础和评价方法三个方面对近年的相关研究作出综述,并对研究存在的不足展开讨论,以期为进一步研究和风险控制新方法的建立提供思路和参考。

## 1 类过敏反应发生的机制

TCMIs类过敏反应的发生机制可能与肥大细胞(mast cell, MC)脱颗粒释放组胺(Histamine, HIS)、补体系统的激活、花生四烯酸代谢等有关,可通过以下几个环节激发。

### 1.1 直接刺激MC

潘卫松等<sup>[7]</sup>研究发现,清开灵注射液(Qingkailing injection, QKLI)不含HIS类物质的情况下可引发小鼠类过敏反应,且MC膜稳定剂色甘酸钠(可抑制MC脱颗粒)对其具有干预作用,提示QKLI可直接刺激MC脱颗粒释放内源性HIS从而引发小鼠类过敏反应。

### 1.2 补体激活

血清补体主要有C1~C9<sup>[8]</sup>等9种,激活的途径有激活经典途径、激活旁路途径和甘露聚糖结合凝集素(mannan-binding lectin, MBL)途径,这3条途

径最终都是通过形成C3转化酶,释放C3a、C5a过敏毒素等补体活化片段,可与MC表面的C3aR和C5aR结合,使体内外靶细胞脱颗粒,引起机体类过敏反应。樊孟<sup>[9]</sup>研究发现双黄连注射液(Shuanghuanglian injection, SHLI)和香丹注射液均可通过补体激活相关机制致小鼠类过敏,此外还有研究表明,脂质体、聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL, erEL)、造影剂RCM和吐温-80等均可激活补体系统途径而致敏<sup>[10-11]</sup>。

### 1.3 激活Ca<sup>2+</sup>通道

TCMIs致敏原可通过激活G蛋白,进而激活蛋白激酶C和Ca<sup>2+</sup>相关信号通路,胞内Ca<sup>2+</sup>浓度上升时,RBL-2H3细胞脱颗粒并释放HIS、 $\beta$ -氨基己糖苷酶等生物介质,从而致类过敏发生<sup>[12-13]</sup>。

### 1.4 其他通道

张波等<sup>[14]</sup>在QKLI诱发类过敏反应的研究中发现QKLI可激活RBL-2H3细胞内磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)、Rac1、PAK1蛋白参与调节细胞骨架重排,PAK1同时可激活LIMK1酶,LIMK1酶再反向激活Cofilin。因此致使RBL-2H3细胞内PI3K活性提高,使Rac1、PAK1、LIMK1和Cofilin蛋白含量呈剂量性增高,提示QKLI的类过敏反应可能是由基于细胞流动性改变,PI3K-Rac1细胞运动信号转导通路引起细胞骨架重排所致。

## 2 类过敏反应发生的物质基础

引起TCMIs类过敏反应的因素是多方面的,如药物制备工艺不规范,使制剂内大分子物质残留<sup>[15]</sup>,临床上不按中医证候辨证施治原则施药、配伍不当、超适应症和超剂量给药<sup>[16-18]</sup>,以及患者的个体差异(年龄、性别)<sup>[19-20]</sup>等。在TCMIs致类过敏反应的相关物质基础研究,发现其辅料和原药材成分皆具有类致敏性。

吐温-80常作为增溶性辅料应用于TCMIs。已有研究证明吐温-80和鱼腥草注射液存在的严重不良反应有密切关系<sup>[21]</sup>。吐温-80导致的类过敏反应,可能与其外源性大分子杂质有关<sup>[22]</sup>,目前的工艺还无法完全除去这些杂质。TCMIs的成分TCMIs由植物原药材提取加工而成,成分多且复杂,部分成分同时也具有类致敏作用。如SHLI中的绿原酸、隐绿原酸和黄芩苷可使HBL-2H3细胞脱颗粒<sup>[23-24]</sup>;人参皂苷Rd和人参皂苷20(S)-Rg3能显著提高RBL-2H3

细胞中 HIS、 $\beta$ -己糖胺酶的释放和磷脂酰丝氨酸的转移,增加 MPMCs 和 LAD2 细胞的细胞内  $Ca^{2+}$ 浓度<sup>[25-26]</sup>;静脉注射三七总皂苷制剂可引起小鼠耳廓血管通透性增高,耳廓明显蓝染肥大以及 MC 脱颗粒现象<sup>[27]</sup>,均提示以上成分具有潜在的类致敏作用。此外小分子物质 5-羟甲基糠醛(5-Hydroxymethyl-furfural,5-HMF)广泛存在于糖类 TCMI 中,其浓度较高时还可检测到一定浓度的二聚体双-(5-甲酰基糠基)醚(5,5'-Oxydimethylenebis(2-furfural),OBMF),林琳<sup>[28]</sup>首次发现二者可引起体外 MC 发生类过敏反应和 I 型超敏反应,后者的生成会增加前者的免疫毒性。

### 3 类过敏反应的评价方法

#### 3.1 体外细胞模型

3.1.1 MC 模型 类过敏体外实验研究一般都采用原肥大细胞或嗜碱性粒细胞,MC 是类过敏反应主要效应细胞,其能通过脱颗粒分泌 HIS,各种炎症和免疫调节物质而引起机体生理及病理的变化<sup>[29-30]</sup>。这类模型多以靶细胞为研究对象,探求其类过敏介质的释放机制,细胞脱颗粒率、细胞超微结构变化、HIS、 $\beta$ -己糖苷酶为 RBL-2H3 细胞脱颗粒的重要评价指标<sup>[31]</sup>。常用的 MC 如下。

RBL-2H3 细胞具有 MC 的许多生物学特性,具有灵敏、快速、方便的特点,现已广泛用于药物类过敏反应的体外研究。范姗姗等<sup>[32]</sup>建立了基于实时细胞分析(real-time cell analysis,RTCA)系统的 RBL-2H3 细胞类过敏反应评价方法,以细胞指数(cells index,CI)、细胞形态、骨架变化和 HIS 和  $\beta$ -己糖苷酶释放量为考察指标,可敏感的评价 RBL-2H3 细胞脱颗粒,并已成功用于 20 个批次的注射用益气复脉(冻干)的类过敏反应评价。Han Shengli 等<sup>[24]</sup>建立了 RBL-2H3/CMC 在线液质联用系统(LC/MS),通过体外 RBL-2H3 细胞脱颗粒、己糖胺酶释放实验和 LC/MS 的成分筛查,成功鉴定出黄芩苷是 SHLI 中潜在的类致敏原。王化龙等<sup>[33]</sup>运用 RBL-2H3 细胞脱颗粒模型与高内涵检测结合的方法,对细胞脱颗粒囊泡和细胞核染色标记,计算出 30 批次红花注射液的细胞脱颗粒率,验证了红花注射液的类致敏作用,与传统方法检测的结果高度一致,是一种更灵敏、可靠且可实现高通量筛选的新评价手段。韩森等<sup>[34-35]</sup>建立的

RBL-2H3 细胞胞内  $Ca^{2+}$ 浓度及致敏介质检测的方法比传统方法更加方便、快捷,同时还可以避免  $\beta$ -氨基己糖苷酶检测方法中因药物颜色干扰而出现的假阳性结果,具有较高的应用前景。

小鼠肥大细胞瘤细胞 P815 因具有 MC 的特殊性质而被发现,逐渐被用于体外过敏反应研究<sup>[36]</sup>。Peng Bo 等<sup>[37]</sup>发现在相同刺激条件下,compound40/80(C48/80)激活 RBL-2H3 和 P815 后,后者细胞过敏介质释放率、Annexin V 阳性率和脱颗粒率均高于前者细胞,后者活化后脱颗粒现象出现更早、程度更高。可以看出,P815 细胞较 RBL-2H3 细胞在脱颗粒的研究中灵敏度更高,可作为一种早期 TCMI 过敏反应评价模型。

冯宇飞等<sup>[38]</sup>通过建立大鼠腹腔肥大细胞(rat peritonealmast cells, RPMC)模型研究 SHLI 类过敏反应,结果显示 RPMC 脱颗粒实验指标变化不明显,提示组方中的 3 种主要有效成分与类过敏反应无直接关系。3.1.2 人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells,HUVEC) Han 等<sup>[39]</sup>建立了将 HUVEC 单层与 SHLI(0.05、0.1 或 0.15 mg/mL)一起孵育,以内皮通透性和细胞骨架的变化为观察指标,并结合蛋白质印迹分析的方法,发现 SHLI 可诱导产生类过敏反应。

#### 3.2 动物模型

类过敏研究主要用到的实验动物有 Beagle 犬、大鼠、小鼠、豚鼠等<sup>[40]</sup>,不同品种或品系的动物的类过敏反应易感性和表现不同<sup>[41]</sup>。

3.2.1 大鼠 大鼠皮肤类过敏试验敏感、可靠,适宜于注射剂临床前类过敏反应评价。目前大鼠的类过敏反应评价指标主要是蓝斑直径、蓝斑直径结合伊文思蓝(evens blue,EB)渗出量,也可以选定皮肤蓝斑 OD 与对照部位皮肤蓝斑 OD 比值(K)作为评定标准<sup>[42]</sup>。梁爱华等<sup>[43-44]</sup>建立了基于改良 Miles Assay 法的大鼠皮肤类过敏模型,给大鼠皮内注射不同稀释度的紫杉醇注射液和盐酸胺碘酮注射液,尾静脉注射指示剂 EB,皮内蓝斑直径和 EB 渗出量结果显示 2 种注射剂均可使皮肤形成较大范围的蓝斑,提示可引起类过敏反应,与临床结果具有很好的一致性。陈桂荣等<sup>[45]</sup>创新性地将 iTRAQ 蛋白组学技术研究结合 BN 大鼠类过敏反应模型,从蛋白质组学角度成功鉴定出 7 个 C48/80 诱导类过敏反应的候选生物标



志物。

3.2.2 小鼠 建立小鼠类过敏反应模型时,通常采用血管通透性实验,根据耳廓蓝染动物数、耳廓蓝染发生率、腹部黏膜蓝斑和 EB 渗出量来综合评价类过敏反应强度<sup>[9]</sup>。张宇实等<sup>[46]</sup>以耳廓蓝染发生率和 EB 渗出量作为 TCMI 类过敏反应评价指标,比较不同品系、年龄的小鼠的敏感性。结果显示,ICR 敏感度最高,昆明小鼠次之,BALB/C 和 C57 小鼠敏感性较低,提示可选用前 2 种小鼠作为模型动物。此外,雄性小鼠对类过敏实验更为敏感。易艳等<sup>[47]</sup>建立 ICR 小鼠类过敏模型结合液质联用成功分离出并确定连翘酯苷 A 是 SHLI 的主要类致敏成分之一。练雪萍开展了人参皂苷 Rd 致小鼠急性类过敏反应研究,结合代谢组学研究成功鉴定出共 20 个可能与类过敏有关的差异代谢物<sup>[48]</sup>。

3.2.3 豚鼠 梁爱华等<sup>[49]</sup>建立了 TCMI 类过敏豚鼠模型,该模型证明了吐温-80 是主要的类致敏物质,静注含吐温-80 的受试药物的豚鼠,会发生耳廓血管通透性增高,且反应呈剂量依赖性,而注射不含吐温-80 的受试药物的豚鼠,未发生该反应。

3.2.4 Beagle 犬 梁爱华等<sup>[50]</sup>用 Beagle 犬进行 TCMI 的类致敏试验发现 Beagle 犬对吐温-80 具有高敏感度,其首次注射 0.5%吐温-80 和含吐温-80 鱼腥草注射液后很快出现皮肤局部红肿、瘙痒,精神状态变差,血压降低、呼吸和心率加快等与临床上人的类过敏反应相似的症状,提示 Beagle 犬可作为临床前评价 TCMI 类过敏反应动物模型,该模型灵敏度高、重复性好、与临床具有高度一致性。李汉成等<sup>[51]</sup>考虑到临床患者的状态,建立了环磷酰胺致免疫低下 Beagle 犬模型,通过比较免疫低下与正常 Beagle 犬在静脉注射肿节风注射液后的类过敏反应,发现 30 min 内免疫低下组 HIS 含量升高较正常组显著,即免疫低下组类过敏反应强度大于正常对照组,结果提示该模型的建立有效。

## 4 讨论

4.1 TCMI 主要是通过直接或间接刺激 MC 脱颗粒而致敏,目前有关机制的研究大多停留在 MC 脱颗粒及介质释放。然而,TCMI 类致敏机制是多成分多靶点多环节的。在 TCMI 进入人体后至刺激 MC 的过程中,致敏性是源自其组分自身,还是源自其组

分进入机体内反应生成的新物质,MC 的激发通路是由类致敏成分直接刺激还是涉及一个或多个通路间接刺激,这些问题值得重度与深度的研究。

4.2 TCMI 引发的类过敏反应涉及到体内外多环节的因素,由于体外的制剂、用药等环节的因素皆为可控因素,而药物类致敏成分的复杂性、不稳定性,以及成分进入机体内引发类过敏所发生的各种复杂反应才是目前的研究难点,因此应严格规范其制备工艺与临床合理用药,降低其在临床使用中的不良反应发生率,以便更全面研究 TCMI 在体内引起类过敏反应的原因。如吐温-80 仍在作为辅料用于一部分现存 TCMI,存在极大的安全隐患,可尝试寻找其他安全性高的辅料替代,以降低其类过敏发生风险。

4.3 目前已探索出多种细胞、动物类过敏反应模型,通过这些模型成功确定了多种 TCMI 的类致敏原,并推出了相关类致敏通路和机制。然而,我国的《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>[52]</sup>中迄今尚未制定关于类过敏试验的指导原则,有关评价方法仍然缺乏,实验中的观察指标缺乏客观性,不利于 TCMI 的临床应用与发展。因此,有必要修订和完善类过敏试验的评价标准及指导原则。此外,由于种属差异性和药物性质差异等,体外细胞模型并不能完全预测 TCMI 类过敏反应。如药物浓度和细胞毒作用影响 RBL-2H3 细胞导致检测结果产生偏差;致敏成分检测结果呈假阴性,非致敏成分检测结果呈假阳性等。大多数研究是通过单一模型对单成分的单通路类致敏反应检测,对于这些成分多以是否具有致敏性的研究为主,研究结果具有局限性。受练雪萍、刘晓娟等<sup>[48,53]</sup>的研究的启发,可以推测 TCMI 进入生物系统后,起效(毒)的可能是复方中的原形成分或代谢产物,或是与机体作用形成的新成分(可能涉及到机体能量代谢、分子信号传导或免疫炎症反应等方面),三者构成体内中药成分的代谢物组,进而通过多靶点、多系统综合干预人体内源性代谢物组来起作用,致使机体发生类过敏反应。因此,在进行 TCMI 的安全性评价时,可以先基于体外 MC 模型进行早期的 TCMI 类致敏性评价,并找出其一级致敏通路,同时建议研究时参考临床剂量,设多个浓度组,再根据 TCMI 的有效成分、辅料的性质特点,结合前期的研究资料,

选用较为敏感的动物模型,进行体内类致敏试验,深入蛋白质组学、代谢组学等研究,尝试多种方法相联合全面探索出类过敏反应作用机制。本课题组基于此,现已开展基于代谢组学的中药注射剂类致敏成分与机制的研究工作。此外结合临床建立不同免疫状态的动物模型来评价 TCMI 类致敏性也值得研究。

## 5 展望

TCMI 作为中药发展进程的一个重要里程碑,其安全性问题已成为公众关注的焦点,急需基于现有的研究基础,更系统性地筛查类致敏原,推测作用通路,明确类致敏作用机制,以期尽早实现 TCMI 类过敏反应风险评价与防控新方法的建立。这将对 TCMI 的临床用药安全意义重大。

## 参考文献

- [1] 张炳盛. 中药药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013:166-167.
- [2] 巩 颖,郑 飞,刘文亚,等. 从药品不良反应信息通报探究中药注射剂问题及对策[J]. 现代中药研究与实践, 2017,31(3):75-77.
- [3] LI CHUNXIAO, XU TAO, ZHOU PENG, et al. Post-marketing safety surveillance and re-evaluation of Xueshuantong injection[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2018,18: 277.
- [4] 巩 颖,郑 飞,刘文亚,等. 从药品不良反应信息通报探究中药注射剂问题及对策[J]. 现代中药研究与实践, 2017,31(3):75-77.
- [5] 文 雯,贺福元,刘文龙,等. 基于免疫指纹图谱法筛查双黄连注射剂的致敏成分[J]. 中国中药杂志, 2019,44(8):1588-1595.
- [6] LI HAONA, DENG JIANXIONG, DENG LEWEN, et al. Safety profile of traditional Chinese herbal injection: An analysis of a spontaneous reporting system in China[J]. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2019,28(2): undefined.
- [7] 潘卫松,刘 肃,符路娣,等. 中药注射剂降压物质检查结果与类过敏反应的相关性研究[J]. 药物分析杂志, 2015,35(8):1346-1353.
- [8] 徐煜彬,窦德强. 中药注射剂类过敏研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015,40(14):2765-2773.
- [9] 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.
- [10] SZEBENI J, STORM G. Complement activation as a bioequivalence issue relevant to the development of generic liposomes and other nanoparticulate drugs[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015,468(3):490-497.
- [11] QIU S, LIU Z, HOU L, et al. Complement activation associated with polysorbate 80 in beagle dogs[J]. International Immunopharmacology, 2013,15(1):144-149.
- [12] 张瑞瑞,刘艳萍,聂西周,等. 射干抗病毒注射液致类过敏反应初步研究[J]. 世界中医药, 2016,11(4):682-685.
- [13] CHOI Y H, YAN G H, CHAI O H, et al. Inhibitory effects of curcumin on passive cutaneous pseudoallergic response and compound 48/80-induced mast cell activation[J]. Anatomy & Cell Biology, 2010,43(1):36-43.
- [14] 张 波,李 钦,石晨阳,等. 清开灵注射液诱发类过敏反应作用及其机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2018,35(7):1031-1035.
- [15] 殷 华,王俊杰,司季青,等. 4 种去大分子中药注射液与原液的主要疗效对比实验研究[J]. 中医药导报, 2017,23(3):62-65.
- [16] 居 靖,黄 萍,汪海孙,等. 茵栀黄注射液的不良反应/事件分析[J]. 安徽医药, 2010,14(3):362-365.
- [17] 黄秋燕,周艳玲. 中药注射剂严重不良反应 102 例分析[J]. 广西医科大学学报, 2017,34(3):431-433.
- [18] 顾惠琴. 对中药注射剂所致不良反应情况的分析[J]. 当代医药论丛, 2017,15(17):188-189.
- [19] 苏治玉. 574 例药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019,19(2):251-253.
- [20] 傅瑞春,黄炳川,洪佳妮,等. 878 例药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019,19(1):102-105.
- [21] 包 敏,陈阳桔. 探索鱼腥草注射液中的过敏原成分及其致敏机理[J]. 中国卫生标准管理, 2017,8(12):126-127.
- [22] 张 伟,殷 华,李 月,等. 中药注射剂中增溶性辅料聚山梨酯 80 的安全性问题分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,43(1):6-18.
- [23] 汪 芳,李存玉,郑云枫,等. 双黄连注射液中 8 种主要成分对 RBL-2H3 细胞的影响[J]. 中成药, 2016,38(7):1615-1617.
- [24] HAN SHENGLI, ZHANG TAO, HUANG JING, et al. New method of screening allergenic components from Shuanghuanglian injection: with RBL-2H3/CMC model online HPLC/MS system[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 88: 602-608.
- [25] WANG L U, ZHANG F A N, CAO ZHENGYU, et al. Ginsenoside F2 induces the release of mediators associated with Pseudoallergic reactions[J]. Fitoterapia, 2017,121: 223-228.
- [26] WANG L U, ZHAO YAZHENG, YANG Y E, et al. Allergens in red ginseng extract induce the release of mediators associated with pseudoallergic reactions[J]. Journal of Translational Medicine, 2017, 15: 148.
- [27] 俞婷婷,李 杰,赵佳伟,等. 三七总皂苷制剂致类过敏反应的相关机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015,40(14):2732-2736.
- [28] 林 琳. RBL-2H3 细胞评价 5-HMF 及其二聚体 OMBF 的体外免疫毒性以及 PLNA 评价 3 种中药注射液的免疫原性[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [29] 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.
- [30] NOCKER R E, VAN DER ZEE J S, WELLER F R, et al. Segmental allergen challenge induces plasma protein leakage

- into the airways of asthmatic subjects at 4 hours but not at 5 minutes after challenge[J]. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*,1999,134(1):74-81.
- [31] 易娟娟,谢家骏,张立波,等.RBL-2H3 细胞体外试验评价药物类过敏的方法学研究和适用性考察[J].*中国实验方剂学杂志*,2014,20(13):180-184.
- [32] 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.
- [33] 王化龙,李振虎,吴红华,等.一种药物注射剂类过敏反应高内涵检测方法的初步建立[J].*中国中药杂志*,2016,41(10):1903-1909.
- [34] 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.
- [35] 吴 秀,江益平,李 娜,等.钙离子变化应用于中药注射剂类过敏性评价的可行性研究[J].*中药药理与临床*,2016,32(4):150-153.
- [36] CHAN C L. Effects of Taiwan medicinal plants on asthmatic mediators releasing in mouse mastocytoma cell line P815[D]. Tainan: National Cheng Kung University, 2008.
- [37] PENG B, HE R, XU Q H, et al. Comparison of RBL-2H3 and P815 cell lines for establishing in vitro model of mast cell degranulation[J]. *Chinese Journal of Natural Medicines*,2011, 9(3):227-231.
- [38] 冯宇飞,井中旭,王艳宏,等.双黄连粉针 3 种主要有效成分致动物类过敏性实验研究[J].*中医药学报*,2014,42(2):33-36.
- [39] BODO M, SZE BENI J, BARANYI L, et al. Cerebrovascular involvement in liposome-induced cardiopulmonary distress in pigs[J]. *Journal of Liposome Research*,2005,15(1/2):3-14.
- [40] HAN JIAYIN, ZHAO YONG, ZHANG YUSHI, et al. RhoA/ROCK Signaling Pathway Mediates Shuanghuanglian Injection-Induced Pseudo-allergic Reactions[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 87.
- [41] ANTUNES M A, ABREU S C, DAMACENO-RODRIGUES N R, et al. Different strains of mice present distinct lung tissue mechanics and extracellular matrix composition in a model of chronic allergic asthma[J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2009,165(2/3):202-207.
- [42] 康黎静,谢家骏,赵 琳,等.大鼠皮肤类过敏试验评定标准的探讨[J].*中国中药杂志*,2015,40(20):4044-4051.
- [43] 梁爱华,赵 雍,李春英,等.药物类过敏反应的临床前评价方法研究(II)——大鼠皮肤类过敏试验[J].*中国中药杂志*,2012,37(13):1871-1874.
- [44] MILES A A, MILES E M. Vascular reactions to histamine, histamineliberator and leukotaxine in the skin of guinea-pigs [J]. *The Journal of Physiology*,1958, 118(2):228-257.
- [45] 陈桂荣,徐煜彬,冉小库,等.Compound 48/80 诱导 BN 大鼠类过敏反应的蛋白组学研究[J].*现代药物与临床*,2019,34(5):1279-1284.
- [46] 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.
- [47] 易 艳,张宇实,李春英,等.双黄连注射液致类过敏物质筛选研究[J].*中国中药杂志*,2015,40(14):2727-2731.
- [48] 练雪萍.中药注射剂类过敏反应致敏原筛查及其代谢组学研究[D].杭州:浙江大学,2015.
- [49] 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.
- [50] 梁爱华,李春英,郝 然,等.用清醒 Beagle 犬进行中药注射液的类过敏试验方法研究[J].*中国中药杂志*,2010,35(17):2328-2333.
- [51] 李汉成,吴青业,廖雪珍,等.免疫低下与正常生理状态 Beagle 犬类过敏反应的比较研究[J].*中药药理与临床*,2014,30(5):139-142.
- [52] 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[Z].GPT5-1,2005.
- [53] 刘晓娟.基于 UPLC-QToF/MS 的代谢组学技术在脉络宁注射液急性过敏反应研究中的应用[D].长沙:湖南中医药大学,2014.

(本文编辑 匡静之)