

本文引用:李璎峪,文雯,刘红宇,李世雄,赵靖,李原华,刘文龙. 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.

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

李璎峪^{1,2,3}, 文雯^{1,2,3}, 刘红宇^{1*}, 李世雄^{2,3}, 赵靖^{2,3}, 李原华^{2,3}, 刘文龙^{2,3}

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

【摘要】目的 研究双黄连注射剂及参麦注射液类过敏反应的发生及其与给药剂量的相关性。**方法** 首先进行双黄连注射剂及参麦注射液致敏剂量考察,将64只ICR雄性小鼠分为对照I组、阳性I组及双黄连组(低、中、高组)、参麦组(低、中、高组),每组8只。确定致敏剂量后进行类过敏反应验证实验,分为对照II组、阳性II组、双黄连高组、参麦高组,每组16只,共64只。分别于10、30 min两个时间点采血,对各组进行检测。对照组小鼠一次性尾静脉注射生理盐水,阳性组小鼠一次性尾静脉注射Compound48/80试液,药物组一次性尾静脉注射相应剂量的药物,其中64只剂量考察ICR小鼠对照药及受试药含0.4%伊文思蓝。以小鼠全身类过敏反应行为学表现、耳郭蓝染反应率为评分标准,判断类过敏反应程度。类过敏反应各组小鼠眼眶采血,通过ELISA法检测血浆中组胺浓度,并进一步研究组胺浓度与小鼠类过敏反应的相关性。**结果** 对照I组个别小鼠有竖毛现象;阳性I组小鼠以不安宁、步态不稳、排粪等症状为主,与对照I组相比,行为学评分升高($P<0.05$);双黄连低、中、高组小鼠以排粪、步态不稳等症状为主,与对照I组相比,行为学评分升高($P<0.05$);参麦高组小鼠以搔鼻、竖毛、不安宁等症状为主,与对照I组相比,行为学评分升高($P<0.05$)。对照I组双耳蓝染评分低于阳性I组,双黄连低、中、高组,参麦高组($P<0.05$)。选取双黄连高组($1293\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)及参麦高组($18.0\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)建立两种中药注射剂的类过敏反应模型。给药后10 min,与对照II组比较,阳性II组、双黄连高组血浆中组胺浓度升高($P<0.05$)。与给药10 min后阳性II组比较,给药30 min后阳性II组组胺浓度降低($P<0.05$)。组胺增高率集中在给药后30 min内。**结论** 小鼠的行为学及耳郭蓝染指标表明,随给药剂量的增加,小鼠类过敏反应级别越高,但行为学评分与耳郭蓝染评分类过敏反应级别结果存在不一致的现象,其中小鼠的类过敏反应等级越高伴随着小鼠自发性活动减少。

【关键词】 类过敏反应;剂量相关性;耳郭蓝染;双黄连注射剂;参麦注射液

【中图分类号】R285.5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.11.012

Dose correlation study of anaphylactoid reaction induced by Shuanghuanglian Injection and Shenmai Injection

LI Yingyu^{1,2,3}, WEN Wen^{1,2,3}, LIU Hongyu^{1*}, LI Shixiong^{2,3}, ZHAO Jing^{2,3}, LI Yuanhua^{2,3}, LIU Wenlong^{2,3}

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation for Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

【Abstract】Objective To study the occurrence of anaphylactoid reaction induced by Shuanghuanglian Injection and Shenmai Injection and its correlation with dosage. **Methods** The priming dose of Shuanghuanglian Injection and Shenmai Injection was firstly investigated. A total of 64 ICR male mice were divided into control group I, positive group I, Shuanghuanglian group (low-

【收稿日期】2022-01-04

【基金项目】国家自然科学基金项目(82174069);湖南省自然科学基金项目(2019JJ40220);湖南省教育厅研究项目(18A216,19A366,19A382,19C1435);湖南中医药大学药学院一流学科开放基金项目(2021YX02);湖南省中医药管理局项目(2021204,2021073)。

【第一作者】李璎峪,女,硕士研究生,研究方向:中药药理与毒理。

【通信作者】*刘红宇,女,博士,主任药师,硕士研究生导师,E-mail:lhy9544@163.com。

dose, medium-dose and high-dose group) and Shenmai group (low-dose, medium-dose and high-dose group), with 8 mice in each group. After determining the priming dose, the anaphylactoid reaction verification experiment was carried out. The mice were divided into control group II, positive group II, Shuanghuanglian high-dose group and Shenmai high-dose group, with 16 mice in each group and 64 mice in total. Blood samples were collected at 10 and 30 min, and each group was detected. The mice in the control group were injected with normal saline through the tail vein at one time; the mice in the positive group were injected with Compound48/80 solution through the tail vein at one time; the mice in the drug group were injected with the corresponding dose of drugs through the tail vein at one time. The control drug and the test drug contained 0.4% Evans blue in 64 ICR mice. The degree of anaphylactoid reaction was judged by the behavioral manifestations of systemic anaphylactoid reaction in mice and the reaction rate of auricular blue staining. Blood samples were collected from orbit of mice in anaphylactoid reaction groups. The concentration of histamine in plasma was detected by ELISA, and the correlation between histamine concentration and anaphylactoid reaction in mice was further studied. **Results** Individual mice in the control group I showed piloerection; the main symptoms of mice in positive group I were restless, gait instability, defecation, etc. Compared with the control group I, behavioral score in control group I increased ($P<0.05$). The mice in the Shuanghuanglian low-dose, medium-dose and high-dose groups were mainly characterized by defecation and gait instability. Compared with the control group I, the behavioral score of all Shuanghuanglian groups increased ($P<0.05$). The symptoms of mice in Shenmai high-dose group were mainly scratching nose, piloerection and restless, and compared with the control group I, the behavioral score of it increased ($P<0.05$). The binaural blue staining score of the control group I was lower than that of the positive group I, the Shuanghuanglian low-dose, medium-dose and high-dose groups and the Shenmai high-dose group ($P<0.05$). Shuanghuanglian high-dose group ($1293 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-3}$) and Shenmai high-dose group ($18.0 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-3}$) were selected to establish an anaphylactoid reaction model of two TCM injections. After 10 min administration, compared with control group II, the histamine concentration in plasma of positive group II and Shuanghuanglian high-dose group increased ($P<0.05$). Compared with positive group II after 10 min of administration, histamine concentration in positive group II after 30 min of administration decreased ($P<0.05$). The histamine increase rate was shown within 30 min after administration. **Conclusion** The behavioral and auricular blue staining indexes of mice demonstrated the higher level of anaphylactoid reaction in mice with the increase of administration dose, but the behavioral score was inconsistent with the classification of anaphylactoid reaction by auricular blue staining. The higher level of anaphylactoid reaction in mice was accompanied by a corresponding decrease in spontaneous activity of mice.

[**Keywords**] anaphylactoid reaction; dose correlation; auricular blue staining; Shuanghuanglian Injection; Shenmai Injection

有关中药注射剂的不良反应报道显示,过敏样症状发生频率较高,且大多数的中药不良反应/事件尚不明确,这与中药注射剂的多成分、多靶点、多途径有一定的关系,且常用于致敏物质的研究仅局限于单一成分。中药注射剂是中医药理论与现代工艺技术相结合的产物^[1-2],在急重症等的治疗中发挥了重要作用。近年来,随着中药注射剂监管力度的加大、质量要求增高,安全性问题越来越受到重视。中药注射剂不良反应/事件以类过敏反应为主。类过敏反应的临床症状与过敏反应相似,主要症状为皮肤黏膜红肿、瘙痒、腹痛、恶心、头晕、呼吸困难等,也可致休克或死亡。但这两者的性质及产生机制不同,类过敏反应属于非免疫反应,首次用药30 min内可通过刺激肥大细胞/嗜碱性粒细胞或补体系统而释放大量组胺,产生过敏样症状^[3-8]。质量控制是中药注射剂安全保障的有效方法之一,常用的药物质量控制方法有代谢组学、一测多评法、指纹图谱法等。在

临床的防治策略及技术上,随着多学科交叉、临床研究、非临床安全性再评价等研究的深入,中药注射剂的整体安全性逐渐提高^[9-11]。但在类过敏的防治上还需进一步的发展。

1 材料

1.1 实验动物

清洁级雄性 ICR 小鼠,128 只,体质量 25~30 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004,于湖南中医药大学实验动物中心屏障环境中饲养,动物伦理编号:201910090002。小鼠实验期间自由饮水摄食,温度 20~26 °C,湿度 40%~70%。

1.2 药品与试剂

注射用双黄连(冻干)(哈药集团中药二厂,批号:1904002);参麦注射液(正大青春宝药业有限公司,批号:1912094);注射用生理盐水(湖南科伦制药有限

公司,批号:D20060706);Compound48/80(美国Sigma-Aldrich公司,批号:088M4120V);伊文思蓝(evans blue, EB,上海麦克林生化科技有限公司,批号:C1069175);丙酮(天津市富宇精细化工有限公司,批号:XK13-011-00034);小鼠组胺 ELISA 试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,批号:DPM78G9DWG)。

1.3 实验仪器

TU-1900 型紫外检测器(北京普析通用仪器有限责任公司);ME204E/MS205DU 型分析天平 [梅特勒托利多科技(中国)有限公司];H1850R 型台式高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);Multiskan MK3 型多功能酶标仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司];5414R 型高速离心机(艾本德中国有限公司)。

2 方法

2.1 药物剂量、浓度

阳性组药物为 $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 Compound48/80 试液。

注射用双黄连(冻干)成人给药剂量为 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,按小鼠与人的体表面积换算公式^[12]换算得小鼠的给药剂量约为 $647 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,即双黄连中组的给药剂量,双黄连低、高组剂量分别为 323 、 $1293 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。各组均用生理盐水配制相同给药体积($10.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)的浓度。

参麦注射液成人给药剂量为 $20 \sim 100 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$,取最小($20 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$)和最大($100 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$)及其中间($60 \text{ mL} \cdot \text{d}^{-1}$)剂量,按小鼠与人的体表面积换算公式,参麦低、中、高组剂量分别为 3.6 、 10.8 、 $18.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

2.2 分组及给药

2.2.1 双黄连注射剂及参麦注射液剂量考察分组 64 只雄性 ICR 小鼠适应性饲养后,随机分组为 8 组,每组 8 只;对照 I 组,阳性 I 组,双黄连低、中、高组,参麦低、中、高组,以上组别均含 0.4% EB。

2.2.2 双黄连注射剂及参麦注射液类过敏反应模型分组 64 只雄性 ICR 小鼠适应性饲养后,随机分为 4 组;对照 II 组、阳性 II 组、双黄连高组、参麦高组,每组 16 只。

2.2.3 给药 用药组小鼠一次性尾静脉注射相应剂量的药物,其中双黄连低、中、高组用生理盐水配制

成相同给药体积的浓度(即 $10.8 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$),类过敏模型各组除参麦组外药物均用生理盐水配制成相同给药体积的浓度(即 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。

2.3 小鼠类过敏反应模型评价及检测

2.3.1 小鼠类过敏反应行为学评价标准 以小鼠全身类过敏反应症状表现^[13]和过敏反应指导原则^[14]为标准,观察并记录给药后 15 min 内各组小鼠的行为学变化,根据类过敏反应症状分级标准对各组的反应进行评分与分级。根据表现症状进行评分及类过敏程度分级,0 分代表阴性,0~1 分代表弱阳性/疑似类过敏,1~2 分代表阳性,2~3 分代表强阳性,3 分以上代表极强阳性,分数越高对应类过敏反应程度越高。

2.3.2 小鼠耳郭蓝染评价标准 行为学观察结束后,脱颈椎处死各组小鼠并剪下双耳,计算每组小鼠耳郭蓝染反应率,耳郭蓝染反应率=出现耳郭蓝染的动物数/组内动物数 $\times 100\%$ 。耳郭蓝染面积(S)评分^[15]根据小鼠双耳郭蓝染面积所占比例, $S=0$ 分值为 0,类过敏反应强度为阴性; $0 < S \leq 1/8$ 为 1 分,类过敏反应强度为疑似类过敏; $1/8 < S \leq 1/4$ 为 2 分,类过敏反应强度为弱阳性; $1/4 < S \leq 1/2$ 为 3 分,类过敏反应强度为阳性; $1/2 < S \leq 3/4$ 为 4 分,类过敏反应强度为强阳性; $3/4 < S \leq 1$ 为 5 分,类过敏反应强度为极强阳性。

2.3.3 小鼠耳郭 EB 渗出量 评分后将耳郭剪碎,加丙酮与生理盐水(7:3)混合液 2 mL,至 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内浸泡过夜^[15]。

取 EB 母液,用丙酮与生理盐水(7:3)混合液稀释成浓度为 0.016 、 0.008 、 0.003 、 0.001 、 0.0008 、 $0.0004 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,将小鼠双耳的丙酮与生理盐水(7:3)浸液以 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min (半径 3 cm),取上清液,均用紫外分光光度计于 610 nm 波长处测吸光度(A),绘制 EB 紫外吸收标准曲线并根据标准曲线,计算各组 EB 渗出量。

2.3.4 ELISA 法检测小鼠血浆中的组胺 类过敏反应模型组小鼠分别于给药后 10、30 min 取血, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min (半径 3 cm),取上清液待测。按照 ELISA 试剂盒说明书进行组胺的测定操作。先平衡试剂盒、稀释洗涤液、配制标准品待测;将样品加入标准品中加入孔板中, $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 45 min,甩干、洗涤排干重复 3 次;在每孔加酶结合物工作液,封板, $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 温育

30 min,弃液甩干,重复洗板5次;加底物,封板,37℃避光孵育,终止反应;用酶标仪在450 nm波长处测量各孔的光密度(OD值)。

2.4 统计学分析

用SPSS 26.0进行统计分析,服从正态分布者采用单因素方差分析检验,不服从正态分布则采用Kruskal-Wallis检验,实验结果以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组小鼠类过敏反应行为学比较

以全身致敏性反应症状分级标准对各组小鼠计分评级。给药后,对照I组除个别小鼠出现竖毛外,未出现其他明显的异常反应,反应等级均为阴性。阳性I组小鼠均以搔鼻、竖毛、自发性活动减少、不安宁、排粪、步态不稳等反应为主,其中有2例呼吸困难、2例步态不稳、1例抽搐反应,有1例为协同反应。双黄连低组小鼠以竖毛、搔鼻、排粪等反应为主,3例出现步态不稳等强阳性反应,无死亡;双黄连中组小鼠以不安宁、排粪、排尿反应为主,其中2例出现步态不稳等强阳性反应,无死亡;双黄连高组多表现为竖毛、自发性活动减少且大部分有步态不稳表现,无死亡。参麦低组部分小鼠有竖毛现象,反应

呈阴性;参麦中组部分小鼠有不安宁、竖毛、搔鼻反应,反应级别为阴性;参麦高组小鼠以搔鼻、不安宁、竖毛反应为主,1例出现步态不稳,反应呈弱阳性。

与对照I组相比,阳性I组和双黄连低、中、高组及参麦高组行为学评分升高($P<0.05$);与阳性I组比较,参麦低、中组行为学评分降低($P<0.05$)。详见表1。

表1 各组小鼠行为学评分比较($n=8$)

组别	行为学评分/ $(\bar{x}\pm s, \text{分})$	级别
对照I组	0.25±0.46	阴性
阳性I组	2.00±0.76**	阳性
双黄连低组	2.13±0.84**	阳性
双黄连中组	2.25±0.46**	阳性
双黄连高组	2.63±0.52**	阳性
参麦低组	0.50±0.54 [△]	阴性
参麦中组	0.50±0.54 [△]	阴性
参麦高组	1.25±0.46*	弱阳性

注:与对照I组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与阳性I组相比,[△] $P<0.05$ 。

3.2 各组小鼠耳郭蓝染比较

3.2.1 各组小鼠耳郭蓝染评分比较 对照I组无蓝染。与对照组I相比,阳性I组与各药物组的小鼠耳郭出现不同程度蓝染,随着药物组剂量加大,小鼠双耳蓝染面积增大。详见图1。

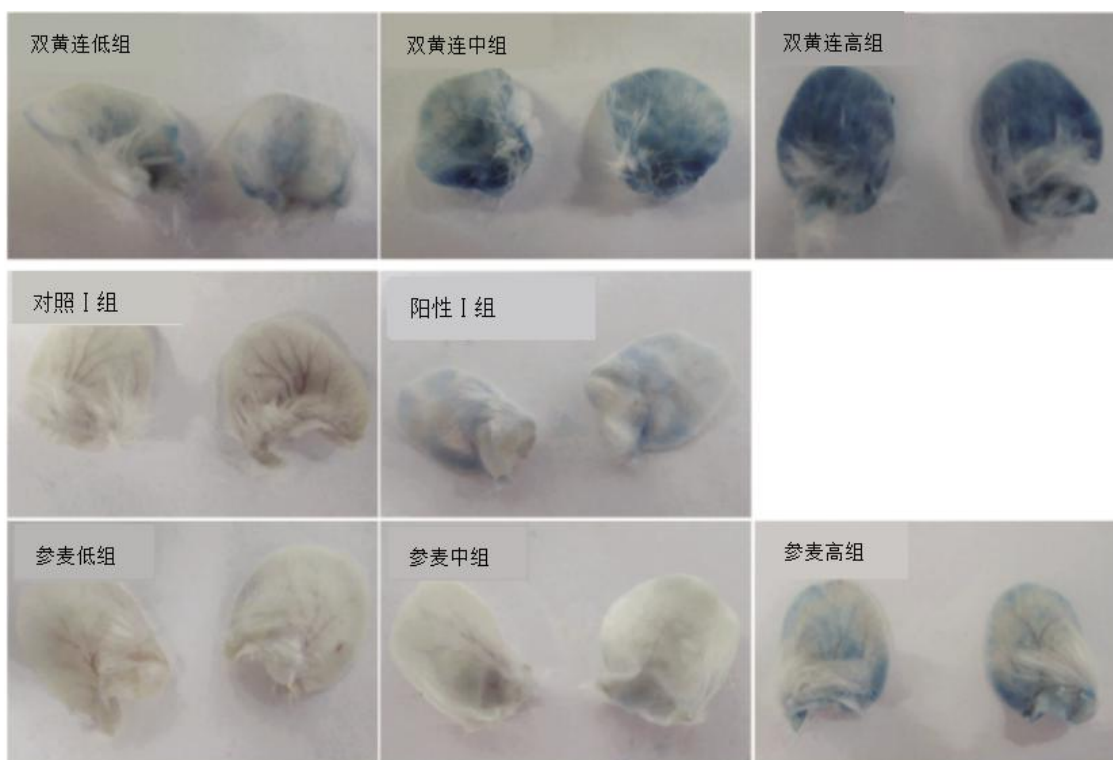


图1 各组小鼠类过敏反应耳郭蓝染情况

表2 各组小鼠过敏反应小鼠耳郭蓝染评分($n=8$)

组别	耳郭蓝染小鼠数/只	反应率/%	耳郭蓝染数目/个	耳郭蓝染率/%	双耳蓝染评分/(\(\bar{x}\pm s\),分)
对照 I 组	0	0.0	0	0.00	0.00
阳性 I 组	8	100.0	16	100.00	5.38±1.41**
双黄连低组	6	75.0	11	68.75	5.13±4.26**
双黄连中组	8	100.0	16	100.00	6.38±3.70**
双黄连高组	8	100.0	16	100.00	8.5±1.77** $\Delta\Delta$
参麦低组	1	12.5	2	12.50	0.25±0.71 $\Delta\Delta$
参麦中组	7	87.5	14	87.50	2.00±1.07 $\Delta\Delta$
参麦高组	8	100.0	16	100.00	3.75±1.67**

注:与对照 I 组相比,** $P<0.01$;与阳性 I 组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

与对照 I 组相比,阳性 I 组和双黄连低、中、高组及参麦高组耳郭蓝染评分升高($P<0.05$);与阳性 I 组相比,双黄连高组耳郭蓝染评分升高,参麦低、中组耳郭蓝染评分降低($P<0.05$)。详见表 2。

3.2.2 各组小鼠耳郭 EB 渗出量比较 以 EB 浓度为 x 轴,测得的吸光度 A 为 y 轴,绘制 EB 标准曲线,得到公式 $y=66.67 6x+0.000 88,R^2=0.999 11$ 。紫外法检测各组小鼠双耳浸液的吸光度,结合 EB 标准曲线,算得 EB 渗出量。

与对照 I 组相比,阳性 I 组和双黄连低、中、高组及参麦中、高组的小鼠双耳 EB 渗出浓度升高($P<0.05$);与阳性 I 组比较,双黄连高组 EB 渗出浓度升高($P<0.05$)。详见表 3。

表3 小鼠耳郭 EB 渗出量比较($n=8$)

组别	吸光度(\(\bar{x}\pm s\))	浓度/(\(\bar{x}\pm s\),mg·mL ⁻¹)	升高率/%
对照 I 组	0.086±0.045	0.001 18±0.000 67	—
阳性 I 组	0.147±0.028	0.002 07±0.000 41*	75.50
双黄连低组	0.255±0.217	0.003 71±0.003 24*	214.51
双黄连中组	0.316±0.305	0.004 62±0.004 57**	291.84
双黄连高组	0.396±0.268	0.005 83±0.003 69** $\Delta\Delta$	393.75
参麦低组	0.130±0.029	0.001 84±0.000 44	47.20
参麦中组	0.146±0.015	0.002 08±0.000 22*	66.00
参麦高组	0.182±0.038	0.002 62±0.000 57**	109.30

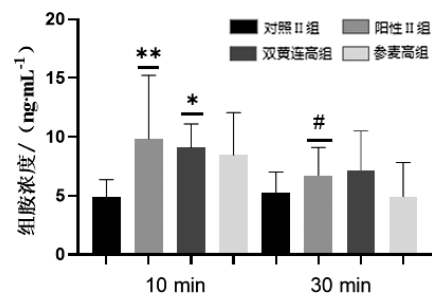
注:与对照 I 组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与阳性 I 组相比, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

3.3 各组小鼠组胺浓度比较

运用 ELISA Calc 对组胺标准品 OD 值进行 Logistic 四参数拟合,得方程: $y=(2.117 28-0.05 225)/[1+(x/4.912 48)^{0.052 25}]+0.009 36,R^2=0.999 81$,说明线性关系好。

结合标准曲线,计算各组血浆样品的组胺浓度。给药后 10 min,与对照 II 组比较,阳性 II 组、双黄连高组血浆中组胺浓度升高($P<0.05$)。与给药 10 min

后阳性 II 组比较,给药 30 min 后阳性 II 组组胺浓度降低($P<0.05$)。详见图 2。

图2 不同反应时间组胺浓度的组间比较($n=8$)

注:与 10 min 对照 II 组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 10 min 阳性 II 组比较,# $P<0.05$ 。

4 讨论

本研究以双黄连注射剂及参麦注射液为对象,采用更灵敏且实验易于操作的小鼠类过敏反应模型^[5],以探究中药注射剂给药剂量与类过敏反应发生的关联性,为建立中药注射剂安全性评价提供参考。

双黄连是临床上常用的清热类中药,常见的临床静脉制剂为粉针剂^[16-17]。王丽娜^[18]关于双黄连注射剂致过敏性休克研究结果显示,66 例不良反应中有 58 例为首次给药发生,陈蕾等^[19]的双黄连注射剂不良反应调查结果表明,大多不良反应发生在 30 min 内。本研究以双黄连注射剂临床剂量(双黄连中组)为中心展开类过敏反应实验,实验结果表明双黄连注射剂剂量越大,致小鼠类过敏程度越高,这一结果与王丽娜^[18]报道的超剂量用药产生不良反应相同,双黄连注射剂组胺浓度升高的时间规律与陈蕾等^[19]提到的不良反应时间一致。

参麦注射液为治疗心脑血管类疾病的常用中药制剂^[20],临床上使用频率高,在黄济兴等^[21]心脑血管类中药注射剂的合理利用分析报道中,参麦注射液超

剂量使用频率占比高。刘雪莹等^[22]研究证明,参麦注射液能激活补体系统产生类过敏反应。这些研究皆说明临床上参麦注射液所致的不良反应/事件大多数为类过敏反应。本研究中,参麦注射液类过敏模型采用一次性尾静脉注射的方式,给药速度快,与刘青等^[23]报道参麦注射液的不良反应/事件与给药速度一致。参麦低、中、高组的行为学及耳郭蓝染分值逐渐增大,类过敏反应程度逐渐增高,说明超剂量使用参麦注射液可能会导致类过敏反应发生。

综上所述,双黄连注射剂及参麦注射液实验结果表明,随给药剂量增加,类过敏反应等级升高,临床上多因超量使用、滴速过快等不合理用药导致不良反应/事件。双黄连注射剂及参麦注射液的类过敏反应实验对中药注射剂不良反应/事件提供了参考,也为临床上中药注射剂给药剂量及滴速的选择提供了参考和依据。

参考文献

- [1] 张帆,王璐,戚进,等.中药注射剂致类过敏反应评价模型研究进展[J].海峡药学,2019,31(9):10-13.
- [2] 何自会,王青,刘沫,等.中药注射剂质量控制研究进展[J].中国医药工业杂志,2021,52(5):599-610.
- [3] 梁爱华,易艳,张宇实,等.中药注射剂的类过敏反应及其风险控制[J].中国药学杂志,2015,50(15):1301-1308.
- [4] 文雯,梁慧慧,余格,等.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.
- [5] 王璐,龚光明,苏华.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[J].药物评价研究,2019,42(12):2471-2477.
- [6] 张玉梅.警惕中药注射剂的类过敏反应[J].中国社区医师(医学专业半月刊),2009,11(23):23.
- [7] 韩依伦,夏恒,段金连,等.双黄连注射液导致类过敏的物质基础及作用机理[J].云南中医学院学报,2020,43(5):90-97.
- [8] 陈莉,季文君,戴国英,等.基于MrgrpX2的双黄连注射剂中潜在成分虚拟筛选[J].世界中医药,2021,16(3):504-508.
- [9] 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.
- [10] 李范珠,李永吉.中药药剂学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2016:176.
- [11] 易艳,李春英,赵雍,等.中药注射剂不良反应及类过敏反应研究进展[J].中国中药杂志,2021,46(7):1711-1716.
- [12] 陈奇.中药药理研究方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2006:1261-1263.
- [13] 谢家骏,张立波,易娟娟,等.小鼠全身类过敏试验方法及其评价标准的研究[J].中国中药杂志,2019,44(17):3763-3772.
- [14] 国家食品药品监督管理局.药物研究技术指导原则:2005年[M].北京:中国医药科技出版社,2006.
- [15] 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.
- [16] 刘英,杨小兰,詹维,等.双黄连注射剂临床配伍文献评价[J].中国药业,2019,28(18):96-99.
- [17] 常书源,陈海瑜,杨亮,等.双黄连粉针对豚鼠离体回肠收缩的影响[J].黑龙江中医药,2021,50(1):76-77.
- [18] 王丽娜.双黄连注射剂致过敏性休克66例文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2010,10(4):368-370.
- [19] 陈蕾,曾晓红.双黄连注射液的不良反应调查结果分析[J].中医临床研究,2019,11(11):132-133.
- [20] 钟森杰,李静,邱宏,等.参麦注射液对高血压心衰大鼠粪便代谢组学的影响[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(3):418-422.
- [21] 黄济兴,潘婷婷,陈超.我院2017~2018年心血管类中药注射剂的合理应用分析[J].中医药管理杂志,2021,29(10):102-103.
- [22] 刘雪莹,刘春琰,徐煜彬,等.生脉及参麦注射液对人血清补体系统类过敏评价[J].辽宁中医杂志,2017,44(3):571-573.
- [23] 刘青,田平林,王砚,等.36例中药注射剂新的药物不良反应/事件报告分析[J].海峡药学,2017,29(7):264-266.

(本文编辑 周旦)