

· 药理 ·

双黄连注射液的类过敏反应特点及影响因素分析

卢禹婷¹, 易艳², 李春英², 张宇实², 赵雍², 李桂琴², 韩佳寅², 梁爱华^{1,2*}

(1. 首都医科大学 中医药学院, 北京 100069; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:分析双黄连注射液(SHLI)的类过敏反应(pseudoallergic reaction, PARs)特点及不同注射速度对PARs的影响。方法:将ICR小鼠随机分成阴性组(生理盐水)、阳性组(组胺 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和SHLI低($150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、中($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)、高($600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)剂量组,1次性静脉注射含有0.4%伊文思蓝(EB)的受试物,给药30 min后记录各组动物耳廓血管通透性增高反应的阳性率,进行耳廓蓝染程度评分,并定量测定耳廓伊文思蓝渗出量。ICR小鼠随机分成阴性组和SHLI组($600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),各组小鼠经尾静脉注射不含EB的受试物,给药30 min后取血,利用ELISA试剂盒测定血清中组胺、血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量。取耳、肺组织进行病理检查。结果:SHLI致小鼠类过敏反应具有剂量相关性。静脉注射SHLI后可引起血液组胺和VEGF明显增高,TNF- α 未见显著性差异。病理结果显示耳、肺组织发生组织水肿、嗜中性粒细胞浸润等炎症反应。SHLI快速静脉注射(5 s)时产生的类过敏反应最强,而注射速度为60 s和120 s时,产生的类过敏反应程度相近,二者均明显低于5 s注射组。结论:双黄连注射液可引起小鼠血管通透性增高,导致其发生类过敏反应,反应机制可能与组胺和VEGF释放有关。双黄连注射液的类过敏反应与剂量、注射速度有关,剂量越大发生类过敏的可能性越大,程度越重;注射速度过快可能增高不良反应程度。临床静脉使用时要SHLI时应严格控制剂量和注射速度,以减少其不良反应的发生。

[关键词] 双黄连注射液;类过敏反应;注射速度;肿瘤坏死因子- α ;组胺

[中图分类号] R285.5;R944.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)09-0097-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015090097

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150317.1056.017.html>

[网络出版时间] 2015-03-17 10:56

Characteristics of Pseudoallergic Reactions of Shuanghuanglian Injection and Analysis of Its Influencing Factors LU Yu-ting¹, YI Yan², LI Chun-ying², ZHANG Yu-shi², ZHAO Yong², LI Gui-qin², HAN Jia-yin², LIANG Ai-hua^{1,2*} (1. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To analyse characteristics of pseudoallergic reactions (PARs) of Shuanghuanglian injection (SHLI) and investigate impact of injection speed on PARs. **Method:** ICR mice were divided into negative group (saline), positive group (histamine of $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and low ($150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), medium ($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), high ($600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) doses of SHLI. Mice received test articles containing 0.4% Evans blue (EB) by tail intravenous injection, after 30 minutes of administration, area of blue staining and incidence of hypermeability on auricle were recorded, EB exudation of ears was quantitative measurement. ICR mice were randomly divided into negative group and SHLI group of $600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, mice in different groups were given test articles without EB by tail intravenous injection. After 30 minutes, concentrations of histamine, vascular endothelial growth factor (VEGF), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in plasma were measured by ELISA

[收稿日期] 20141215(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202993,81374057);国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09501004-003);中国中医科学院自主选题项目(zz0808009);中国中医科学院中药研究所自主选题项目(zz2014023)

[第一作者] 卢禹婷,在读硕士,从事中药注射剂安全性评价研究,Tel:010-84252805,E-mail:luzitingting@sina.com

[通讯作者] *梁爱华,研究员,从事中药药理与毒理研究,Tel:010-64288601,E-mail:liangaihua@sina.com

kit, lung and both ears were taken for histopathology evaluation. **Result:** Both reaction incidence and degree of vascular hyperpermeability were higher with increasing of SHLI dosage. Concentrations of histamine and VEGF were increased significantly after intravenous administration of SHLI, while the concentration of TNF- α was no significant difference. Histopathology evaluation showed edema, neutrophil infiltration in auricle and lung of SHLI groups. And injection speed of SHLI had influence on extent of PARs. When the same dose of SHLI were administrated by intravenous injection, injection at the lower speed (60, 120 s) could cause lighter PARs by comparing with injection speed of 5 s. **Conclusion:** SHLI may induce vascular hyperpermeability so as to cause PARs in mice. PARs induced by SHLI may be associated with release of histamine and VEGF. SHLI-induced PARs shows a relationship with dose and injection speed. The higher dose and higher injection speed can increase incidence and degree of PARs. Control of dose and injection speed is important to reducing PARs of SHLI.

[**Key words**] Shuanghuanglian injection; pseudoallergic reactions; injection speed; tumor necrosis factor- α ; histamine

双黄连注射液由金银花、黄芩、连翘精制而成,具有清热解毒、清宣风热的功效,临床被广泛用于治疗呼吸道感染性疾病,尤其对上呼吸道病毒感染效果较好。但该制剂在临床使用中有过敏反应甚至过敏性休克的病案报道^[1]。前期研究发现双黄连注射液给小鼠一次性静脉注射后可导致类过敏反应。类过敏反应不是免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的,故不需提前致敏,首次用药即可能发生。文献报道^[1]双黄连注射液不良反应绝大多数为首次用药后很快发生。类过敏反应可能与用药方法有关,如剂量、浓度、注射速度等均有可能影响反应程度。目前对注射速度对双黄连注射液类过敏反应影响的临床前研究未见报道。本实验利用前期已经建立的类过敏实验动物模型,分析双黄连注射液诱发类过敏反应的特点及注射速度对类过敏反应的影响,为该制剂的临床安全用药提供参考。

1 材料

Varioskan flash 型多功能酶标仪(美国 Thermo 公司), 3-18K 型高速冷冻离心机(美国 Sigma 公司)。双黄连注射液(SHLI, A 药业有限公司,批号 1205110),生理盐水(石家庄四药有限公司),组胺、甲酰胺及伊文思蓝(EB)均购自国药集团化学试剂有限公司。健康成年 ICR 小鼠,雄性,SPF 级,体重 23 ~ 25 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001,动物饲养于 SPF 动物房内,温度控制在 20 ~ 25 °C,相对湿度(55 ± 15)%,每小时通风 10 次,人工控制照明,昼夜交替时间 12 h。

2 方法

2.1 统计分析 试验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据。反应率、耳蓝染率

采用 χ^2 检验;耳廓面积评分采用非参数检验;伊文思蓝(Evans blue, EB)渗出量、组胺、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量均采用 One-Way ANOVA 统计分析。各给药组与对照组比较, $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。

2.2 SHLI 致小鼠类过敏反应模型的建立

2.2.1 小鼠耳廓血管通透性与剂量的关系 将适应性饲养 1 d 后的 ICR 小鼠按体重随机分组,每组 6 只,分别为阴性组(生理盐水)、阳性组(组胺 10 mg · kg⁻¹)和 SHLI 低(150 mg · kg⁻¹)、中(300 mg · kg⁻¹)、高(600 mg · kg⁻¹)剂量组(按小鼠与人体表面积折算,分别相当于临床剂量的 1/4, 1/2, 1 倍)。SHLI 和组胺均采用生理盐水配制,终溶液中含 0.4% EB,采用含 0.4% EB 的生理盐水作为阴性组溶液。各组小鼠均 1 次性尾静脉注射受试溶液(20 mL · kg⁻¹)。给药 30 min 后,观察动物的耳廓蓝染情况,记录每组出现耳廓蓝染的动物数、蓝染总耳数、耳廓蓝染面积。对每只动物的耳廓蓝染面积(S)按以下方法进行评分:双耳无蓝染记 0 分,0 < S ≤ 1/8 (蓝染面积占耳廓面积的 1/8,下同)记 1 分,1/8 < S ≤ 1/4 记 2 分,1/4 < S ≤ 1/2 记 3 分,1/2 < S ≤ 3/4 记 4 分,3/4 < S ≤ 1 记 5 分。随后脱颈椎处死小鼠,取双侧耳廓剪碎,用甲酰胺 2 mL 浸泡过夜。次日过滤取上清液 1 mL 加至 48 孔培养板中,于 610 nm 处测吸光度(A),计算 EB 渗出量,分别按反应率 = 出现耳廓蓝染的动物数/组内动物数 × 100% 和耳蓝染率 = 蓝染耳数/组内动物总耳数 × 100% 计算,见表 1。结果发现阴性组小鼠未出现耳廓蓝染现象,说明静脉注射生理盐水不会导致小鼠耳廓血管通透性增高;阳性组小鼠可见耳廓明显蓝染,说明组胺可导致血管通

透性明显增高;阳性组的耳廓组织 EB 渗出量较阴性组显著增高。小鼠静脉注射 SHLI 后,10 min 内就出现了耳廓蓝染,耳蓝染发生率及蓝染程度均呈现明显

的剂量依赖性,其中高剂量组的耳蓝染最重,其次为中剂量组。提示 SHLI 可导致血管通透性增高,引起类过敏反应,且速度很快,与临床类似。

表 1 双黄连注射液对小鼠耳廓血管通透性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of Shuanghuanglian injection on ear vascular hyperpermeability in mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	反应率/%	耳蓝染率/%	耳蓝染评分/分	EB 渗出量/ μg
阴性	-	0	0	0	0.77 ± 0.18
阳性	10	100 ³⁾	100 ³⁾	4.17 ± 1.34 ³⁾	3.05 ± 1.04 ²⁾
双黄连注射液	150	33.3	25	0.58 ± 1.16	1.53 ± 1.29
	300	83.3 ²⁾	83.3 ²⁾	0.83 ± 0.39 ¹⁾	1.67 ± 0.94
	600	100 ³⁾	100 ³⁾	2.08 ± 1.31 ²⁾	2.22 ± 0.45 ¹⁾

注:与阴性组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。

2.2.2 小鼠耳廓水肿和肺渗出反应的病理学观察

将 ICR 小鼠按体重随机分成阴性组和 SHLI 组 (600 mg·kg⁻¹)。SHLI 组尾静脉一次性注射给予 SHLI,给药体积 20 mL·kg⁻¹,阴性组静脉注射给予同体积生理盐水注射液。给药 30 min 后,眼眶取血,摘取耳廓和肺脏,用福尔马林固定,常规脱水、包埋、切片、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色,显微镜下进行组织形态学观察,见图 1。结果显示 SHLI 组小鼠耳廓组织可见充血、水肿,少量嗜中性粒细胞、淋巴细胞浸润,SHLI 组的耳廓厚度较阴性组明显增厚。SHLI 组的肺组织毛细血管充血,肺泡间隔增厚,可见炎性细胞浸润,以淋巴细胞为主,呈现明显的渗出性炎症反应。提示 SHLI 引起类过敏反应的病理机制是血管通透性增高,进而引起相关组织的急性渗出性炎症反应。

15 min) 分离血清,采用 ELISA 试剂盒测定组胺, VEGF 和 TNF- α 质量浓度,结果阴性组分别为 (48.68 ± 11.31), (8.67 ± 0.67), (4.51 ± 2.98) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, SHLI 组依次为 (74.51 ± 6.16), (13.72 ± 4.94), (1.37 ± 0.69) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。说明 SHLI 静脉注射后可诱导小鼠组胺释放,血液组胺水平较阴性组显著增高,血液 VEGF 含量较阴性组明显增高,但未诱导体内 TNF- α 增高。

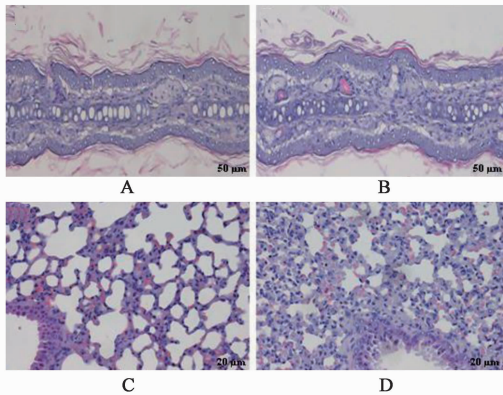
2.3 注射速度对 SHLI 致小鼠类过敏反应的影响

将小鼠分为阴性组、阳性组及 SHLI 低 (150 mg·kg⁻¹)、中 (300 mg·kg⁻¹)、高 (600 mg·kg⁻¹) 剂量组,每个组分 3 种不同注射速度组 (5, 60, 120 s), 共 15 组。SHLI 及组胺均采用生理盐水配制,并含有 0.4% EB,临用前新鲜配制。各组小鼠均 1 次性经尾静脉注射给药,给药体积均为 20 mL·kg⁻¹。给药 30 min 后,观察动物的耳廓蓝染情况,记录每组出现耳廓蓝染的动物数、蓝染总耳数、耳廓蓝染面积。类过敏评价方法与 2.2.1 项一致。

2.3.1 类过敏反应发生率 阴性组均未导致小鼠耳廓蓝染,说明生理盐水在 3 种注射速度条件下未产生假阳性反应。阳性组在 3 种注射速度下均产生了明显的类过敏反应,耳廓明显蓝染,发生率均为 100%。SHLI 低剂量组均未诱发小鼠耳廓蓝染现象。3 种推注速度静脉注射均可导致 SHLI 中剂量组部分小鼠耳廓蓝染,反应率均 > 30%, 反应率、耳蓝染率均随着注射速度增快而增加。SHLI 高剂量组中 3 个推注速度均可导致大部分动物 (> 80%) 发生耳廓蓝染,注射速度越快耳廓蓝染发生率越高; 5, 60 s 组反应率 100%, 120 s 组反应率下降至 83.3%。见表 2。

2.3.2 血管渗出程度

组胺在 3 种注射速度下均



A, B. 耳组织; C, D. 肺组织; A, C. 阴性组; B, D. 样品组

图 1 双黄连注射液致小鼠耳廓水肿和肺渗出反应

Fig. 1 Ear edema and pulmonary exudation in mice induced by Shuanghuanglian injection

2.2.3 体内组胺, VEGF 和 TNF- α 释放水平检测

将 2.2.2 项下眼眶取血后离心 (3 000 r·min⁻¹,

表 2 不同注射速度下双黄连注射液致小鼠耳廓蓝染发生率($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Percentage of ear-bluing after injection of Shuanghuanglian injection at different injection speeds in mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	5 s		60 s		120 s	
		反应率/%	蓝染率/%	反应率/%	蓝染率/%	反应率/%	蓝染率/%
阴性	-	0	0	0	0	0	0
阳性	10	100	100	100	100	100	100
双黄连注射液	150	0	0	0	0	16.7	8.3
	300	83.3	66.7	50 ¹⁾	50	33.3 ¹⁾	25 ¹⁾
	600	100	100	100	100	83.3	83.3

注:与 5 s 相应各剂量组比较,¹⁾P<0.05,²⁾P<0.01,³⁾P<0.001。表 3 同。

导致耳廓血管通透性明显增高,使得 EB 渗出到组织中导致耳廓明显蓝染,导致耳廓蓝染程度(耳蓝染评分和耳廓 EB 渗出量)顺序为 5 s>60 s>120 s。SHLI 低剂量组中除个别动物耳廓现极小面积尚不明显的浅蓝色(耳蓝染评分为 1 分)外,其他动物均未见耳廓蓝染。SHLI 中剂量组均可见部分动物耳廓较轻程度的蓝染,耳蓝染评分基本为 1 分,但注射速度较快(5 s)时,蓝染的耳数稍增多,并有个别动

物耳蓝染评分达 2 分。从耳组织中 EB 渗出量分析,SHLI 低剂量组和中剂量组的 3 种注射速度造成的 EB 渗出量差异不明显,可能与这 2 个剂量低于临床剂量有关。但当 SHLI 高剂量组在 3 个速度条件下均可造成小鼠耳廓较明显的蓝染,注射速度最快者(5 s)的蓝染最明显,组织中 EB 渗出量亦最高。结果见表 3,表明 SHLI 的类过敏反应与注射速度相关,注射速度过快会增高类过敏反应程度。

表 3 不同注射速度下双黄连注射液诱导小鼠耳廓血管通透性增高反应及伊文思蓝渗出量($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Ear vascular hyperpermeability and extravasation content of Evans blue of Shuanghuanglian injection at different injection speeds in mice ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	EB 渗出量/ μ g			耳蓝染评分/分		
		5 s	60 s	120 s	5 s	60 s	120 s
阴性	-	1.19 \pm 0.39	1.01 \pm 0.14	1.23 \pm 0.38	0	0	0
阳性	10	5.08 \pm 1.54	4.54 \pm 1.69	2.93 \pm 1.42 ¹⁾	5	3.5 \pm 1.68 ¹⁾	2.75 \pm 1.66 ³⁾
双黄连注射液	150	0.85 \pm 0.15	1.01 \pm 0.18	1.00 \pm 0.30	0	0	0.08 \pm 0.29
	300	1.17 \pm 0.48	1.30 \pm 0.43	1.08 \pm 0.26	0.75 \pm 0.62	0.5 \pm 0.52	0.25 \pm 0.45 ¹⁾
	600	3.16 \pm 0.63	2.24 \pm 0.69	2.03 \pm 0.87	2.42 \pm 1.16	1.42 \pm 0.79 ¹⁾	1.42 \pm 1.08 ¹⁾

3 讨论

SHLI 的不良反应主要表现为皮疹、皮肤黏膜水肿,过敏性休克等过敏样反应^[2]。临床表现为过敏样反应症状既可能是 I 型过敏反应(即 IgE 介导的过敏反应),也可能是类过敏反应。二者虽然表现症状相似,但发生机制完全不同^[3]。药物 I 型过敏反应的发生需要 2 个阶段,第一阶段为致敏阶段,药物(抗原或半抗原)进入体内产生 IgE 抗体,使机体处于致敏状态,此时不会出现过敏症状;第二阶段为激发阶段,当机体再次接触同一种药物或含有相同成分的药物后,发生过敏反应。说明 I 型过敏反应第 1 次用药不会出现过敏症状^[4]。而类过敏反应被认为是直接刺激肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺等致敏介质、激活补体或由其他炎性机制等引

起^[5-6],无需致敏过程,故可发生于首次用药中。虽然发生机制和产生过程不同,类过敏反应与过敏反应的临床症状却非常相似,轻者呈现皮疹、皮肤黏膜红、肿症状,重者可表现出胸闷、呼吸困难等。

由于类过敏反应和过敏反应的临床症状,包括皮肤黏膜症状和呼吸道症状,均与血管通透性增高而引发的渗出性炎症有关,故本文中上述耳、肺病理所见模拟出了类过敏反应或过敏反应的临床表现。本文未使小鼠预先致敏,说明 SHLI 引起的上述反应是类过敏反应而不是 I 型过敏反应。从血液组胺水平观察,SHLI 注射后会导致小鼠血液组胺增高,说明 SHLI 的类过敏反应可能是通过刺激肥大细胞脱颗粒而引起组胺释放有关,与文献报道的体外研究结果一致^[7]。前期研究发现小鼠预先给予组胺

H1受体拮抗剂后,可降低类过敏反应,也佐证了SHLI诱导类过敏反应的机制可能与组胺释放有关^[8]。组胺是1种储存在肥大细胞、嗜碱性粒细胞颗粒中的生物活性因子,与分布于血管的H1受体结合后,可产生强烈的效应,导致毛细血管扩张,毛细血管通透性增高。VEGF被称为血管渗透因子,可与血管内皮细胞表面的VEGF受体结合,产生一系列细胞信号级联反应,从而导致微血管内皮通透性增高。本文结果表明SHLI的类过敏反应机制可能与其诱导体内组胺,VEGF释放而导致的血管通透性增高有关。

临床上一直将SHLI的类过敏反应与过敏反应相混淆,文献报道中基本上均被称为过敏反应。本文证明了SHLI引起的是类过敏反应,有利于澄清SHLI的不良反应性质,并有利于临床上采取正确的处理措施。EB染料与血液中白蛋白具有高度亲和力,注射入体内可迅速与白蛋白结合形成稳定的大分子复合物,当血管通透性增加时这种EB-蛋白复合物可渗出到血管外,导致组织蓝染。小鼠耳廓皮肤较薄,是肉眼观察蓝染现象的最直观部位。利用EB的上述性质,使得观察耳廓皮肤血管通透性更为容易、客观,易于定性和定量地分析类过敏反应的程度^[9-10]。

临床迹象显示超剂量使用SHLI的病人产生不良反应的可能性增加^[11]。本文证实SHLI诱导的小鼠类过敏反应具有剂量依赖性,剂量越大反应越明显。但SHLI在小鼠临床剂量范围内就可引起类过敏反应,成倍降低剂量后反应降低,甚至不明显,提示SHLI的临床用药剂量可能设计过大。有必要结合SHLI的临床前类过敏反应和药效量效关系研究与临床评价研究,对SHLI的临床用药剂量进行重新研究与设计。注射速度是影响SHLI类过敏反应的重要因素之一。在 $600\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量下,3个注射速度都产生了不同程度的类过敏反应,但快速注射产生类过敏反应的程度最重。建议临床使用中应注

意控制滴速,尽量放慢药物滴注速度,以避免或减少不良反应的发生。

[参考文献]

[1] 吴嘉瑞,张冰. 双黄连注射剂致过敏性休克流行病学特点[J]. 中成药, 2007, 29(5):638-641.

[2] 国家食品药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第22期)警惕左氧氟沙星、双黄连注射剂的严重不良反应[R]. 2009-12-5.

[3] Ring J, Behrendt H. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions [J]. Clin Rev Allergy Immu, 1999, 17(4): 387-399.

[4] Mistovich J J, Limmer D, Krost W S. Anaphylactic and anaphylactoid reactions [J]. EMS, 2004, 33(6): 48-49, 142.

[5] Terumasa H, Hisayuki O, Kazuo H. Lysophosphatidic acid (LPA) induces plasma exudation and histamine release in mice via LPA receptors [J]. J Pharmacol Sci, 2006, 100(1):82-87.

[6] Hepner D L, Castells M C. Anaphylaxis during the perioperative period [J]. Anesth Analg, 2003, 97(5): 1381-1395.

[7] 罗霞,王青,周联,等. 几种常见中药注射剂对RBL-2H3细胞脱颗粒的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6):506-510.

[8] 易艳,梁爱华,赵雍,等. 注射用双黄连类过敏反应物质及作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14):1865-1869.

[9] 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.

[10] 李春英,梁爱华,高双荣,等. 啮齿类动物类过敏试验模型的建立[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(4): 488-491.

[11] 程光文,曾婧,毛宗福. 影响双黄连注射剂不良反应的因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(4): 4-5.

[责任编辑 刘德文]