

· 毒理 ·

## 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

刘沙沙<sup>1</sup>, 龙晓英<sup>1</sup>, 罗佳波<sup>2</sup>, 谭晓梅<sup>2</sup>, 路新华<sup>1</sup>, 李志亨<sup>1</sup>, 王稷<sup>1</sup>, 胡旭光<sup>1\*</sup>

(1. 广东药学院中药学院, 广州 510006;

2. 南方医科大学中医药学院广东省中药制剂重点实验室, 广州 510515)

**[摘要]** 目的:评价5种清热类中药注射液(TCMI)引起的BALB/c小鼠腭窝淋巴结反应,探讨清热类注射液潜在的致敏性。方法:70只雌性BALB/c小鼠随机分为阳性致敏组(氯化汞),阴性对照组(生理盐水)及各中药注射液组,每组10只。实验第1天,小鼠一侧单次足跖部sc 50  $\mu\text{L}$ /只生理盐水或50  $\mu\text{g}$ /只氯化汞,各中药注射液组按临床高剂量的4倍给药,sc于小鼠一侧足跖部分别为清开灵注射液0.96  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、穿心莲注射液0.96  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、肿节风注射液1.92  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、柴胡注射液0.96  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、板蓝根注射液0.48  $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ;6 d后处死,摘取两侧腭窝淋巴结(PLN),称重,计算质量指数(weights index, WI);每组将4只小鼠的PLN用于病理学检查,其余6只制备单细胞悬液,计算细胞指数(cells index, CI),比较PLN的变化。结果:与小鼠未处理侧淋巴结相比,氯化汞组(WI = 3.82  $\pm$  0.93, CI = 7.40  $\pm$  0.63),肿节风注射液(WI = 2.21  $\pm$  0.15, CI = 5.23  $\pm$  0.18),清开灵注射液(WI = 2.13  $\pm$  0.10, CI = 5.17  $\pm$  0.18)及穿心莲注射液组(WI = 2.06  $\pm$  0.14, CI = 5.04  $\pm$  0.27),与小鼠未处理侧淋巴结相比,均可引起显著的腭窝淋巴结反应,且WI > 2和CI > 5 ( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与生理盐水组(WI = 1.10  $\pm$  0.14, CI = 1.23  $\pm$  0.11)比较,PLN质量及细胞计数显著升高,且足跖肿胀明显( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );病理学检查,生发中心明显,副皮质区内高内皮质静脉(HEV)横断面增多。而柴胡组(WI = 1.39  $\pm$  0.16, CI = 3.15  $\pm$  0.21)和板蓝根组(WI = 1.38  $\pm$  0.13, CI = 3.25  $\pm$  0.36)相应的变化不明显,反应未达到阳性标准。结论:肿节风、清开灵及穿心莲注射液具有潜在致敏性;柴胡及板蓝根注射液无潜在的致敏性。

**[关键词]** 清热类中药注射液; 腭窝淋巴结试验; 氯化汞; 致敏性

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)08-0194-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2014080194

## Experimental Research of Sensitization Potential of Five Kinds of Traditional Chinese Medicine Injection with Clearing-heat Function by Mice Popliteal Fossa Lymph Node Assay

LIU Sha-sha<sup>1</sup>, LONG Xiao-ying<sup>1</sup>, LUO Jia-bo<sup>2</sup>, TAN Xiao-mei<sup>2</sup>,  
LU Xin-hua<sup>1</sup>, LI Zhi-heng<sup>1</sup>, WANG Man<sup>1</sup>, HU Xu-guang<sup>1\*</sup>

(1. Traditional Chinese Medical College of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. Key Laboratory of New Traditional Chinese Drugs, School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study sensitization potential of five kinds of traditional Chinese medicine injections (TCMI) with clearing-heat function by using the BALB/c popliteal lymph node assay. **Method:** Seventy female BALB/c mice were randomly divided into positive group (mercuric chloride), negative control group

**[收稿日期]** 20131003 (001)

**[基金项目]** 广东省产学研重点资助项目(2010A090200076)

**[第一作者]** 刘沙沙, 医学硕士, 从事新药药效与安全性评价研究, Tel:13751749960, E-mail:469913519@qq.com

**[通讯作者]** \* 胡旭光, 博士, 副教授, 从事新药药效与安全性评价研究, Tel:020-39352180, E-mail:hxguang21@163.com

(normal saline) and the traditional Chinese medicine injection (TCMI) groups, mice were injected subcutaneously (50  $\mu\text{L}$ ) with drugs into the right pad of hind foot. Dosages of each animal from normal saline group and mercuric chloride group were 50  $\mu\text{L}$  0.9% NaCl and 50  $\mu\text{g}$   $\text{HgCl}_2$ , respectively. The traditional Chinese medicine (TCM) injection groups, were given 1.92  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  Zhongjiefeng injection (ZJF), 0.96  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  Qingkailing injection (QKL), 0.96  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  Chuanxinlian injection (CXL), 0.96  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  Chaihu (CH) and 0.48  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  Banlangen (BLG). The animals were killed on the 6th day, the popliteal lymph nodes (PLN) were isolated and weighed respectively to calculate the PLN weight index (WI). Then the PLN from four of ten mice in each group were fixed with paraformaldehyde solution for histopathologic examination; the other PLN were calculated cell index (CI). **Result:** Compared to untreated sides, WI and CI of the PLN from mercuric chloride group (WI =  $3.82 \pm 0.93$ , CI =  $7.40 \pm 0.63$ ), Zhongjiefeng injection (ZJF, WI =  $2.21 \pm 0.15$ , CI =  $5.23 \pm 0.18$ ), Qingkailing injection (QKL, WI =  $2.13 \pm 0.10$ , CI =  $5.17 \pm 0.18$ ) and Chuanxinlian injection (CXL, WI =  $2.06 \pm 0.14$ , CI =  $5.04 \pm 0.27$ ) reached to WI > 2 and CI > 5 ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ) and Compared to normal saline groups (WI =  $1.10 \pm 0.14$ , CI =  $1.23 \pm 0.11$ ), their PLN were significantly enlarged, cells were increased. And their pathological examination showed that treated side PLN were enlarged with remarkable germinal center and increased high endothelial venules proliferation. And the responses in Chaihu injection (CH, WI =  $1.39 \pm 0.16$ , CI =  $3.15 \pm 0.21$ ) or Banlangen injection (BLG, WI =  $1.38 \pm 0.13$ , CI =  $3.25 \pm 0.36$ ) were unreached to positive response standard, corresponding change was not obvious. **Conclusion:** ZJF, QKL and CXL have the allergenic potential the sensitization of CH or BLG is not obvious.

[ **Key words** ] clearing-heat traditional Chinese medicine injection; popliteal lymph node; mercuric chloride; sensitization

清热类中药注射液具有清热泻火、凉血解毒的功效,有广泛的药理作用,是临床上常用的一大类中药注射液(tradition Chinese medicine injection, TCMI)。这类注射液成分复杂,大多为一些小分子化合物(low molecular weight compounds, LMWC),近年来,随着此类注射液在临床的普遍应用,其不良反应、尤其是过敏反应的报道逐渐增多<sup>[1]</sup>。而目前我国针对注射液安全性评价推荐的方法主要用于大分子蛋白质类抗原的检测,对小分子药物/物质容易出现假阴性结果<sup>[2]</sup>,并且至今尚没有关于 TCMI 过敏反应检测成熟的指导原则和模型。因此,应用新的试验方法评价清热解暑类 TCMI 的致敏性是临床安全合理用药的保障。

腘窝淋巴结试验(popliteal lymph node assay, PLNA)是至今为止被公认的唯一用来筛选 LMWC 致敏性及免疫毒理能力的方法。直接法(D-PLNA)和报告抗原法(RA-PLNA)在 PLNA 实验研究中最常用<sup>[3]</sup>。目前 D-PLNA 不仅被成功用于筛选出 130 多种已知对人体具有致敏性的 LWMC,包括解热镇痛抗炎类、抗精神病类、抗菌类和抗肿瘤类等,还被用于中药、天然化合物致敏性的研究<sup>[4]</sup>,如 K. Friedrich 等利用 D-PLNA 从天然存在的 10 种不同结构的二萜类化合物中筛选出 4 种具有潜在免疫刺

激能力的萜类化合物,这些研究结果与临床不良反应发生率具有良好的相关性,并得到了多个实验室的验证<sup>[5]</sup>。而最初 PLNA 模型仅局限于经足跖部注射引起腘窝淋巴结局部肿胀的药物,却忽视了药物经胃肠道或肝脏代谢后的代谢物产生的过敏反应。随着研究者对 PLNA 的探索,在 D-PLNA 的基础上建立了经口服给药和静脉给药途径的 PLNA 动物模型<sup>[6-7]</sup>,成功筛选出对乙酰氨基酚、氧氟沙星、卡咪巴嗪等能引发超敏反应的口服药物,并验证了对乙酰氨基酚的肝脏代谢物异构体 3-羟基乙酰苯胺、甲福明二甲双胍无致敏性<sup>[8]</sup>。增加了 PLNA 用于药物潜在致敏性筛选的可信度。

虽然 PLNA 方法不断得到改进,但在药物致敏潜能的初筛中,D-PLNA 仍然是首选的方法,而至今未有将 D-PLNA 用于多种中药注射液致敏性筛选的研究。基于以上原因,本研究以致敏物氯化汞为阳性药,生理盐水为阴性对照药,利用 D-PLNA 对 5 种清热解暑类中药注射液(板蓝根注射液、肿节风注射液、清开灵注射液、穿心莲注射液及柴胡注射液)进行致敏性检测,探讨其潜在的致敏性。

## 1 材料

**1.1 药物与试剂** 氯化汞(姜堰市环球试剂厂,批号 20120106);牛血清白蛋白(BAS)、磷酸盐缓冲液

(PBS,批号 85R12098)为北京鼎国生物试剂有限公司;柴胡注射液(开开援生制药有限公司,批号 1103141),穿心莲注射液(丽珠利民制药厂制药厂,批号 120311),肿节风注射液(先锋药业,批号 101010),清开灵注射液(广州白云山明兴制药有限公司,批号 110438),板蓝根注射液(先锋药业,批号 100006)。

**1.2 仪器** TMS-F 显微镜(美国 Nikon 公司), Universal320R 离心机(德国 Hettich 公司), XP6 型分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司), 5417R 冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司), CountstarIC1000 自动细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司). 游标卡尺(上海力成五金工具有限有限公司), 50 $\mu$ l 微量注射器(上海高鸽工贸有限公司)。

**1.3 动物** BALB/c 小鼠,雌性,SPF 级,购于广东省医学实验动物中心,许可证号 SCXK(粤)2008-0002,7~8 周龄,体重(22 $\pm$ 2)g;动物实验环境条件:温度(22 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C,湿度 65%~85%,自由饮食。

## 2 方法

**2.1 小鼠直接腭窝淋巴结试验** 雌性 BALB/c 小鼠按体重随机分 7 组,每组 10 只,分别为生理盐水组、氯化汞组、清开灵注射液组、肿节风注射液组、穿心莲注射液组、柴胡注射液组和板蓝根注射液组,氯化汞组给药量 50  $\mu$ g/只,生理盐水组给予 50  $\mu$ L/只的生理盐水。各注射液的给药量按人临床最高剂量,板蓝根注射液 0.48 mL $\cdot$ kg $^{-1}$ ,柴胡注射液、清开灵注射液给药体积均为 50  $\mu$ L,穿心莲注射液 0.96 mL $\cdot$ kg $^{-1}$ ;肿节风注射液 1.92 mL $\cdot$ kg $^{-1}$ ,分别用生理盐水配成适宜的给药浓度,采用 0.2  $\mu$ m 的微孔滤膜过滤后备用<sup>[9]</sup>。

实验第 0 天,固定小鼠,游标卡尺分别测量小鼠右侧足跖部的厚度,用 75% 的乙醇棉球消毒处理小鼠足跖部,用 1 mL 的微量注射器吸取 50  $\mu$ L 各受试物 sc 到小鼠右侧足跖部,左侧不做任何处理,之后观察饲养 5 d。

**2.2 腭窝淋巴结(PLN)质量指数(WI)测定及病理学观察** 实验第 6 天,脱臼处死小鼠,用 75% 乙醇浸泡 10 min,无菌操作室内的通风柜里摘取 PLN,迅速放入冰的 1% BAS-PBS 中,剔除多余的组织和脂肪,滤纸吸干水分,分析天平称重,计算 PLN 的质量指数(weight index, WI = 给药侧淋巴结质量/未给药侧淋巴结质量)。称重后将每组一部分 PLN( $n=4$ )放入 4% 中性甲醛溶液中固定,经石蜡包埋,手动轮转切片机切片,常规 HE 染色,显微镜下观察组织病

理学变化并拍照。

**2.3 细胞指数(CI)测定** 每组剩余 PLN( $n=6$ )称重后迅速放在冰的 1% BAS-PBS 中,用来制备单细胞悬液,测定 PLN 的细胞指数(cell index, CI)。将每侧的淋巴结分别放在 200 目的不锈钢网上,用注射器的内芯轻轻研磨的同时以冰 1% 的 BSA-PBS 冲洗至小培养皿中,收集细胞悬液,以相对离心场 2 200 r $\cdot$ min $^{-1}$ 离心 5 min,弃上清液,加入 0.5 mL 的冰 1% BSA-PBS 重悬细胞,用吸管轻轻吹打数次。采用细胞自动计数仪测定细胞数,记录左右侧淋巴结的细胞数目。计算 PLN 的细胞指数(cell index, CI) = 给药侧淋巴结细胞数/未给药侧淋巴结细胞数。

**2.4 评价标准** 受试物引起的 WI $\geq$ 2 和 CI $\geq$ 5 且与对照组比较, $P<0.05$  或  $P<0.01$ ,凡差异有统计学意义可判断腭窝淋巴结反应呈阳性<sup>[9]</sup>,提示该受试物存在致敏的潜能;反之,则为阴性反应,提示该受试物无致敏潜能。

**2.5 统计** 结果数据以表示,采用 SPSS 17.0 统计软件分析,先进行方差分析,两组间比较用两独立样本  $t$  检验,实验组与对照组采用单因素方差分析(One-Way ANOVA), $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 各组注射液对小鼠淋巴结 WI 及 CI 的影响** 单次足跖部 sc 生理盐水对 BALB/c 小鼠淋巴结 WI 和 CI 没有影响。氯化汞组、肿节风组、清开灵组、穿心莲组各组处理侧的 PLN 质量和细胞计数均显著高于对侧,WI 和 CI 显著升高,达到阳性反应标准,且与生理盐水组处理侧比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );柴胡组与板蓝根组处理侧 PLN 质量和细胞计数较对侧亦有升高,与生理盐水组比较,WI 和 CI 升高程度差异显著( $P<0.05$ ),但 WI 和 CI 都未达到阳性标准。显微镜下观察到各组淋巴细胞数目:与生理盐水组相比,氯化汞组、肿节风组、清开灵组、穿心莲组的细胞数目明显增多;而柴胡组和板蓝根组,它们的细胞数目虽有增加但未达到阳性标准。以上结果提示,肿节风注射液、清开灵注射液及穿心莲注射液具有潜在致敏性(表 1,2)。

**3.2 各组中药注射液对小鼠 PLN 组织结构变化的影响** 光学显微镜观察可知,正常组 PLN 结构皮质与副皮质区界线清楚,淋巴滤泡数量不多,生发中心不明显,副皮质区高内皮静脉(HEV)较小(图 1A)。阳性药氯化汞组损伤程度最严重 HEV 横断面增多,

表1 5种注射液皮下注射到小鼠右侧足跖部对腭窝淋巴结WI的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	给药量/ $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	PLN/mg		WI
		未处理侧	处理侧	
生理盐水 <sup>5)</sup>	50	1.39 ± 0.09	1.53 ± 0.20	1.10 ± 0.14
氯化汞 <sup>6)</sup>	50	1.59 ± 0.18	6.03 ± 1.47 <sup>4)</sup>	3.82 ± 0.93 <sup>2)</sup>
清开灵注射液	0.96	1.44 ± 0.12	3.06 ± 0.33 <sup>4)</sup>	2.13 ± 0.10 <sup>1)</sup>
穿心莲注射液	0.96	1.50 ± 0.08	3.08 ± 0.26 <sup>4)</sup>	2.06 ± 0.14 <sup>1)</sup>
肿节风注射液	1.92	1.49 ± 0.09	3.29 ± 0.39 <sup>4)</sup>	2.21 ± 0.15 <sup>2)</sup>
柴胡注射液	0.96	1.43 ± 0.14	1.98 ± 0.26 <sup>4)</sup>	1.39 ± 0.16
板蓝根注射液	0.48	1.39 ± 0.12	1.81 ± 0.23 <sup>3)</sup>	1.38 ± 0.13

注:与本组未处理侧相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与生理盐水组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ; <sup>5)</sup> 给药量为  $\mu\text{L}/\text{只}$ ; <sup>6)</sup> 给药量为  $\mu\text{g}/\text{只}$ (表2同)。

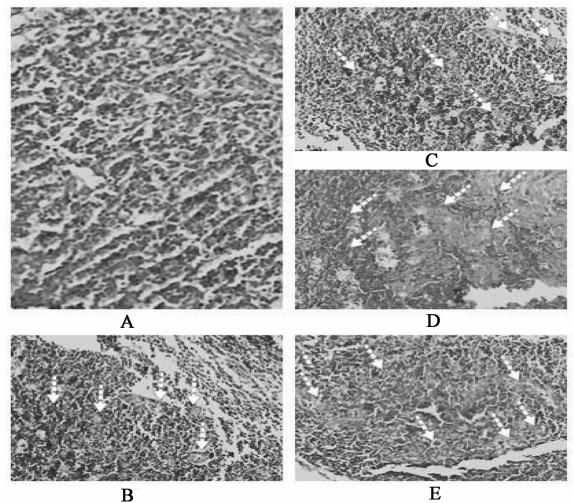
表2 5种注射液皮下注射到小鼠右侧足跖部对腭窝淋巴结CI的影响( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	给药量/ $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$	细胞数量/个 $\times 10^6$		CI
		未处理侧	处理侧	
生理盐水 <sup>5)</sup>	50	1.19 ± 0.11	1.46 ± 0.19	1.23 ± 0.11
氯化汞 <sup>6)</sup>	50	1.88 ± 0.18	13.91 ± 1.86 <sup>4)</sup>	7.40 ± 0.63 <sup>2)</sup>
清开灵注射液	0.96	1.53 ± 0.19	7.99 ± 0.94 <sup>4)</sup>	5.17 ± 0.18 <sup>1)</sup>
穿心莲注射液	0.96	1.44 ± 0.14	7.26 ± 0.77 <sup>4)</sup>	5.04 ± 0.27 <sup>1)</sup>
肿节风注射液	1.92	1.75 ± 0.19	9.15 ± 1.20 <sup>4)</sup>	5.23 ± 0.18 <sup>1)</sup>
柴胡注射液	0.96	1.23 ± 0.13	3.88 ± 0.47 <sup>3)</sup>	3.15 ± 0.21
板蓝根注射液	0.48	1.34 ± 0.10	4.36 ± 0.73 <sup>3)</sup>	3.25 ± 0.36

其上皮呈立方形突入到血管腔中(图1B,箭头:HEV横断面)。中药注射液肿节风组、清开灵注射液组、穿心莲组可见不同程度的病变如生发中心增多,组织细胞、中心母细胞部分增生,HEV横断面增多(图1C,箭头:HEV横断面);出现次级淋巴滤泡及大量组织细胞(图1D,箭头:组织细胞),生发中心内含大量中心母细胞、免疫细胞,髓质内组织细胞及浆细胞增多等变化(图1E,箭头:中心母细胞)。柴胡组和板蓝根组组织结构未见明显变化。

#### 4 讨论

D-PLNA 主要是针对药物致敏诱导阶段,以局部引流淋巴结增殖为观察终点,以淋巴结活化、增殖、分化及细胞因子和特异性抗体的分泌为观察对象,淋巴结质量及淋巴细胞为其检测药物免疫刺激能力的两个基本指标,PLN病理图片能清晰、直观的反映组织的病变程度;它具有可靠、快速、操作简单、重复性好的特点。刘兆平等采用D-PLNA法筛选双黄连注射液的致敏成分,发现绿原酸本身不具致敏性<sup>[10]</sup>,孙炯等用PLNA实验评价干扰素的免疫毒性<sup>[11]</sup>。同时有关学者对多个对人体具有免疫刺激作用的化合物的研究结果也证实PLNA是目前筛选



A. 生理盐水组(50  $\mu\text{L}/\text{只}$ ); B. 氯化汞组(50  $\mu\text{g}/\text{只}$ ); C. 肿节风注射液(1.92  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ); D. 穿心莲注射液(0.96  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ); E. 清开灵注射液组(0.96  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )

图1 腭窝淋巴结病理图(HE,  $\times 400$ )

小分子化合物致敏潜能唯一可靠的整体动物实验方法<sup>[3,12]</sup>。

本实验结果显示单次皮下足跖部给药后第1天,肿胀程度最大,之后逐渐消肿。淋巴结的最佳取

材时间为实验第 6~7 天<sup>[13]</sup>, 实验结果与研究者对中药注射液临床安全性调查的数据及研究结果有相关性<sup>[14-15]</sup>, 并成功的用 D-PLNA 用于多种中药注射液潜在致敏性的筛选。

综上所述, 肿节风、清开灵及穿心莲注射液有潜在的致敏性, 柴胡及板蓝根注射液致敏性不明显。清热类注射液过敏反应发生的因素有多种, 虽然 D-PLNA 方法在中药注射剂小分子致敏原初步、快速筛选中具有较好的应用价值, 但不能进行致敏机制的研究。有关清热类注射液具体的致敏机制, D-PLNA 需结合其他方法, 进一步完善探究。

### [参考文献]

[1] 刘静, 黄祥, 王玉荣. 542 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2005, 5(5): 307.

[2] 张玉生, 史艳秋, 王建华, 等. 中药注射剂过敏反应非临床评价方法 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 313.

[3] Ravel G, Descotes J. Popliteal lymph node assay: facts and perspectives [J]. J Appl Toxicol, 2005, 25: 451.

[4] Koch E, Jaggy H, Chatterjee S S. Evidence for immunotoxic effects of crude *Ginkgo biloba* L. leaf extracts using the popliteal lymph node assay in the mouse [J]. Int J Immunopharmacol, 2000, 22(3): 229.

[5] Friedrich K, Delgado I F, Santos L M F, et al. Assessment of sensitization potential of monoterpenes using the rat popliteal lymph node assay [J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45: 1516.

[6] Nierkens S, Aalbers M, Bol M, et al. Development of an oral exposure mouse model to predict drug-induced hypersensitivity reactions by using reporter antigens [J]. Toxicol Sci, 2005, 83(2): 273.

[7] Lydia M Kwast, Danie'ille Fiechter, Ine Hassing, 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.

[8] Lin M, Sun W, Wang Y, et al. An intravenous exposure mouse model for prediction of potential drug-sensitization using reporter antigens popliteal lymph node assay [J]. J Appl Toxicol JAT, 2012, 32(6): 395.

[9] Pieters R. The popliteal lymph node assay: a tool for predicting drug allergies [J]. Toxicology, 2001, 158(1/2): 65.

[10] 刘兆华, 程芳, 周庚寅, 等. C57BL/6J 小鼠腠窝淋巴结试验评价注射用双黄连的致敏性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(1): 64.

[11] 孙炯, 吴勇杰, 李文广, 等. 应用腠窝淋巴结实验评价干扰素的免疫毒性 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(8): 974.

[12] Lovik Martinus, Alberg Torunn, Nygaard Unni Cecilie, et al. Popliteal lymph node (PLN) assay to study adjuvant effects on respiratory allergy [J]. Methods, 2007, 41(1): 72.

[13] Gutting B W, Updyke L W, Amacher D E. BALB/c mice orally pretreated with diclofenac have augmented and accelerated PLNA responses to diclofenac [J]. Toxicology, 2002, 172(3): 217.

[14] 王宏, 刘兆华, 杜武, 等. 腠窝淋巴结试验模型的构建及在清开灵注射液致敏性研究中的应用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(2): 183.

[15] 田慧, 吴仁辉, 杜玲, 等. 中药针剂不良反应的原因分析及预防 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(8): 1588.

[责任编辑 聂淑琴]

## 欢迎订阅 2014 年《中国中医药信息杂志》

《中国中医药信息杂志》是由国家中医药管理局主管、中国中医科学院中医药信息研究所主办的中医药学术期刊。1994 年创刊, 2002 年, 被中国科学技术信息研究所的“中国科技论文统计源期刊”收录, 成为中国科技核心期刊。随着期刊影响力的不断提升, 已相继被《中国科学引文数据库》、波兰《哥白尼索引》、美国《化学文摘》、美国《乌利希期刊指南》、《世界卫生组织西太平洋地区医学索引》及英国《农业与生物科学研究中心文摘》、英国《全球健康》等知名检索系统收录。

本刊是中医药行业一本独具特色的学术期刊, 其内容较全面地反映了我国中医药发展水平。主要栏目有: 中医动态、专题论坛、改革与管理、中医药信息学、流行病学调查、临床论著、实验研究、中药研究与开发、临床报道、专家经验、临证心得、思路与方法、中医教育、医院药学、综述等。

本刊为月刊, 大 16 开国际开本, 136 页, 国内外公开发行, 每册定价 10 元, 全年 120 元。国内邮发代号: 82-670; 国外代号: M4564。也可直接汇款至本刊编辑部订阅。地址: 北京市东直门内南小街 16 号《中国中医药信息杂志》编辑部, 邮编: 100700, 电话: 010-64014411-3278, E-mail: Lxx@mail.cintcm.ac.cn。