

I 型过敏试验动物模型比较研究

帅维维¹, 朱丹凤¹, 蒋宝平^{1,2,3}, 程建明^{1*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210029; 2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 南京 210029;
3. 江苏省名医验方研究与产业化工程实验室, 南京 210029)

【摘要】 目的:通过观察速发型过敏反应发生时的敏感指标的含量变化, 比较常用于中药注射剂速发型过敏反应的几种动物模型的优劣。**方法:**①以卵蛋白为致敏原, 直接对 SD 大鼠、BN 大鼠、豚鼠进行致敏和激发, 通过观察过敏反应的症状, ELISA 法测量血清中的 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶的含量变化。②SD 大鼠皮下注射致敏后的动物血清进行被动皮肤过敏试验, 观察大鼠皮下是否出现蓝斑以及蓝斑面积。**结果:**①在致敏和激发途径、注射卵蛋白的剂量、次数、间隔时间相同的情况下, SD 大鼠、BN 大鼠、豚鼠血清中 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶的含量与相应的生理盐水组比均具有显著性的差异。其中豚鼠血清中 IgE、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶的变化率均高于 SD 大鼠和 BN 大鼠。BN 大鼠血清中的组胺变化率高于豚鼠和 SD 大鼠。②被动过敏试验显示: BN 大鼠卵蛋白组在 SD 大鼠上可造成明显的蓝斑。**结论:**仅采用豚鼠作为评价中药注射剂过敏反应的动物模型尚不能完全反映注射剂是否能引起过敏反应, 增加不同品种试验动物以及相关检测指标, 能更加全面的评价中药注射剂的致敏性。

【关键词】 过敏试验; 致敏性评价; 动物模型

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2013)18-0193-05

【doi】 10.11653/syfj2013180193

【收稿日期】 20130428(011)

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81173540); 国家自然科学基金青年基金(81102885); 江苏省中医药局科技项目(LZ11194)

【第一作者】 帅维维, 硕士研究生, 从事中药注射剂过敏反应研究, Tel:025-86798011, E-mail: wweishuai@126.com

【通讯作者】 *程建明, 博士, 从事中药新产品开发, Tel:025-86798011, E-mail: cjm7895@163.com

- [6] 秦秋华, 蒋伟哲, 施晓霞, 等. 肾性高血压大鼠模型制备方法的改进[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(5):671.
- [7] 柳占彪, 马涛, 贾晓旭, 等. 牛黄降压方对自发性高血压大鼠肾小动脉影响的病理形态观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17):122.
- [8] 莫雪妮, 杨益宝, 黄绍湘, 等. 天麻钩藤饮对高血压大鼠血管重构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9):149.
- [9] Foudi N, Louedec L, Cachina T, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition directly increases human vascular reactivity to norepinephrine during acute inflammation [J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(2):269.
- [10] Hassoun P M, Mouthon L, Barbera J A, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1):10.
- [11] 林乐健, 唐发宽, 华宁, 等. 自发性高血压大鼠肠系膜小动脉血管肌源性紧张度的时程变化[J]. 生理学报, 2012, 64(1):62.
- [12] Sonoyama K, Greenstein A, Price A, et al. Vascular remodeling: implications for small artery function and target organ damage [J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2007, 1(2):12.
- [13] 宋雪云. 钩藤方提取物对自发性高血压大鼠降压作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11):216.
- [14] 唐琳, 张翠翠, 郭青, 等. 血管紧张素 II、内皮素 1 及缺氧诱导因子 1 α 在糖尿病肾病肾组织的表达及意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(5):374.
- [15] Debeer V C, Sorop O, Pijnappels D A, et al. Integrative control of coronary resistance vessel tone by endothelin and angiotensin II is altered in swine with a recent myocardial infarction [J]. Heart Circ Physiol, 2008, 294(5):H2069.
- [16] Bemadet-Monrozies P, Rostaining L, Kamar N, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of chronic renal failure [J]. Presse Med, 2002, 31(36):1714.
- [17] 万昕红, 刘晓惠, 李延辉, 等. 安体舒通对左旋硝基精氨酸甲酯(L-NAME)/高盐致高血压大鼠肾内小动脉重塑的影响[J]. 高血压杂志, 2004, 12(4):335.

[责任编辑 聂淑琴]

Comparative Study on Animal Models for Evaluating Type I Allergy

SHUAI Wei-wei¹, ZHU Dan-feng¹, JIANG Bao-ping^{1,2,3}, CHENG Jian-ming^{1*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Key Laboratory for Pharmacology and Safety Evaluation of Chinese Materia Medica, Nanjing 210029, China;

3. Jiangsu Key Laboratory for Prescription from Experience and Industrial Engineering, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Objective: Through the observing changes of sensitive indexes of allergic reaction, several animal models were used to compare sensitivity as allergen assessment of animal models. **Method:** ① BN rats, SD rats and guinea pigs were sensitized by ovalbumin (OVA), the symptoms, the degree of allergic response were observed, the level of immunoglobulin E (IgE), histamine, (TPS) and (β -Hex) in serum were determined by ELISA assay. ② The sera were also applied for passive cutaneous anaphylaxis test (PCA test) in SD rats. **Result:** ① The changes of serum IgE, histamine, TPS and β -Hex concentration were with significant compared with control group. The rate of change of IgE, TPS and β -Hex in guinea pigs was higher than that in BN rat group and SD rat group. The rate of change of histamine in BN rats was higher than that in guinea pigs and SD rats. ② PCA test by using sera from OVA group of BN rats after irritations showed the strong positive result characterized by large amount of subcutaneous effusions of Evans blue in SD rats. **Conclusion:** Guinea-pig was not the suitable for assay of the anaphylactoid reaction caused by injection. That the different animal species and observation indexes should be applied to evaluate the potential ASA detection induced by traditional Chinese medicine injections may be more comprehensive and acceptable.

[Key words] allergen assessment; anaphylaxis test; animal model

中药注射剂是我国独创的中药新剂型,具有起效快、作用可靠、生物利用度高等特点^[1]。中药注射剂常用于治疗心脑血管疾病,癌症等常见疾病。但是,随着中药注射剂品种的增多,临床应用日益广泛,中药注射剂不良反应的报道也逐渐增多。

中药注射剂严重不良反应中以过敏反应的比例为最高,且反应类型多为 I 型过敏反应^[2]。过敏反应的频繁发生使中药注射剂的临床应用受到了很大的限制,解决这一问题的关键是做好中药注射剂临床前的安全性评价,而建立适合评价中药注射剂过敏反应的动物模型是关键步骤之一。

本研究以 I 型过敏反应常用阳性药卵蛋白直接对 SD 大鼠、豚鼠、BN 大鼠进行致敏和激发,考察几种动物发生 I 型过敏反应时的敏感指标变化情况,为建立适合评价中药注射液过敏反应的动物模型提供一定的实验依据。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠,SPF 级,雄性,体重 180 ~ 220 g,上海西普尔-必凯实验动物有限公司,合格证号 2008001619650;BN 大鼠,SPF 级,雄性,体重 180 ~ 220 g,上海西普尔-必凯实验动物有限公司,合格证号

2008001625061;豚鼠,SPF 级,雄性,体重 250 ~ 350 g,南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供,许可证号 SCXK(苏)2007-0008。

1.2 药物 生理盐水(南京小营药业集团有限公司,批号 2011052402);卵蛋白(Sigma 公司,A5253,纯度 > 98%,pcode:1001321656);伊文思蓝染料(国药集团化学试剂有限公司,批号 71016588)。

1.3 试剂盒与仪器 大鼠(Rat)免疫球蛋白 E (IgE)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E30441R);大鼠(Rat)组胺(HIS)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E30476R);大鼠(Rat) β 氨基己糖苷酶(β -Hex)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E30441M);大鼠(Rat)类胰蛋白酶(TPS)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E92470R);豚鼠(Guinea Pig)免疫球蛋白 E(IgE)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E40020G);豚鼠(Guinea Pig)组胺(HIS)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E40015G);豚鼠(Guinea Pig) β 氨基己糖苷酶(β -Hex)ELISA 检测试剂盒(南京迪

兆生物科技有限公司,批号 CK-E032812066F);豚鼠(Guinea Pig)类胰蛋白酶(TPS)ELISA 检测试剂盒(南京迪兆生物科技有限公司,批号 CK-E0228190201F);TGL-16G 离心机(上海安亭科学仪器厂);酶标仪(型号 spectra Max 190);电子天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司,B71250)。

2 方法

2.1 主动全身过敏试验

2.1.1 动物分组 SD 大鼠、豚鼠、BN 大鼠各 20 只,随机分为生理盐水组、1% 卵蛋白组,每组 10 只动物。

2.1.2 致敏与激发 各组皮下注射相应受试物,0.8 mL/只,选取足趾,背部等皮肤,多点注射,首次注射后,追加免疫 2 次,隔天 1 次,同法同剂量注射。

每组动物于末次致敏后第 14 天进行激发,激发剂量与致敏剂量相同,SD 大鼠、BN 大鼠激发途径为尾静脉快速推注,豚鼠激发途径为颈静脉快速推注。

2.1.3 血清中 IgE 以及组胺含量测定 各组动物均于激发前和激发后 20 min 采血。将动物全血于 3 000 r·min⁻¹,离心 15 min,取血清检测 IgE、组胺、类胰蛋白酶及 β-氨基己糖苷酶含量。组胺、IgE、类胰蛋白酶及 β-氨基己糖苷酶的含量分别采用 ELISA 检测试剂盒提供的方法进行测定。各样本按照以下公式计算激发前后血清中的 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β-氨基己糖苷酶变化率:

$$\text{IgE 变化率} = \frac{\text{各组激发后血清中 IgE 含量} - \text{给药前血清中 IgE 含量}}{\text{给药前血清中 IgE 含量}} \times 100\%$$

$$\text{HIS 变化率} = \frac{\text{各组激发后血清中 HIS 含量} - \text{给药前血清中 HIS 含量}}{\text{给药前血清中 HIS 含量}} \times 100\%$$

$$\text{TPS 变化率} = \frac{\text{各组激发后血清中 TPS 含量} - \text{给药前血清中 TPS 含量}}{\text{给药前血清中 TPS 含量}} \times 100\%$$

$$\beta\text{-Hex} = \frac{\text{各组激发前血清中 } \beta\text{-Hex 含量} - \text{给药前血清中 } \beta\text{-Hex 含量}}{\text{给药前血清中 } \beta\text{-Hex 含量}} \times 100\%$$

2.2 被动皮肤过敏(PCA)试验

2.2.1 抗血清的制备 取 SD 大鼠,豚鼠,BN 大鼠各 16 只,随机分为生理盐水组、1% 卵蛋白组,每组 8 只动物。各组动物分别皮下注射相应受试物,0.8 mL/只。首次注射后,追加免疫 2 次,隔天 1 次,同法同剂量注射。末次致敏后第 14 天采血。将动物全血于 3 000 r·min⁻¹,离心 15 min,取血清,置 -20 °C 冰箱备用。

2.2.2 致敏和激发 另取 SD 大鼠 48 只,对应上述抗血清组分,随机分为 6 组,每组 8 只。分别于大鼠背部中线两侧距背脊约 1.5 cm 处剃毛,面积约 4 cm × 4 cm,并将各组动物皮内注射相应抗血清,每只动物左右两侧各注射 2 个点,每个点 0.1 mL。48 h 后,进行抗原激发,尾静脉注射相应的受试物(内含 0.5% 的伊文思蓝),剂量为 0.8 mL/只。30 min 后处死动物,翻转皮肤,测定皮肤内层蓝斑直径,>5 mm 为阳性,不规则斑点的直径为长径与短径之和的一半。

2.3 统计分析 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β-氨基己糖苷酶含量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差分析进行统计,样本资料不满足方差齐性条件,采用随机区组设计的多个样本比较的 *F* 检验,若整体分布水平有差异,则用 *t* 检验进行两两比较。

3 结果

3.1 血清中 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β-氨基己糖苷酶含量变化 注射卵蛋白后,BN 大鼠和豚鼠血清中 IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β-氨基己糖苷酶的含量均升高,与相应的生理盐水组比较均有显著性差异。SD 大鼠卵蛋白组血清中的类胰蛋白酶以及 β-氨基己糖苷酶的含量较生理盐水组降低。激发后豚鼠卵蛋白组血清中 IgE、类胰蛋白酶及 β-氨基己糖苷酶含量变化率均高于 SD 大鼠和 BN 大鼠。豚鼠血清中类胰蛋白酶的变化与其他 3 种指标相比,变化最为明显。BN 大鼠血清中组胺的变化较其他 3 种指标明显,其变化率均高于 SD 大鼠和豚鼠。见表 1~4。

表 1 激发前后各组动物血清中 IgE 含量 mg·L⁻¹ ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mg·L⁻¹

组别	IgE 含量			
	SD 大鼠	豚鼠	BN 大鼠	
激发前	生理盐水	10.77 ± 1.26	72.84 ± 10.18	8.34 ± 0.57
	卵蛋白	15.43 ± 1.14 ¹⁾	120.52 ± 11.23 ¹⁾	12.97 ± 0.44 ¹⁾
激发后	生理盐水	10.84 ± 1.27	74.99 ± 9.99	8.60 ± 0.61
	卵蛋白	17.20 ± 1.36 ¹⁾	141.13 ± 11.45 ¹⁾	14.07 ± 0.53 ¹⁾
变化率/%	生理盐水	0.55 ± 3.03	3.06 ± 2.21	3.31 ± 0.96
	卵蛋白	58.29 ± 19.46 ¹⁾	97.60 ± 43.91 ¹⁾	55.65 ± 4.21 ¹⁾

注:与同种动物相应的生理盐水组比较¹⁾ *P* < 0.01(表 2~4 同)。

表 2 激发前后各组动物血清中组胺含量($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	组胺含量			
	SD 大鼠	豚鼠	BN 大鼠	
激发前	生理盐水	4.59 ± 0.33	9.09 ± 0.78	4.66 ± 0.20
	卵蛋白	8.73 ± 0.69 ¹⁾	14.71 ± 1.10 ¹⁾	9.40 ± 0.46 ¹⁾
激发后	生理盐水	4.47 ± 0.27	8.97 ± 0.77	4.52 ± 0.23
	卵蛋白	6.92 ± 0.50 ¹⁾	13.50 ± 0.90 ¹⁾	8.61 ± 0.33 ¹⁾
变化率/%	生理盐水	2.79 ± 0.60	2.39 ± 1.83	2.89 ± 1.71
	卵蛋白	54.55 ± 20.47 ¹⁾	49.46 ± 21.71 ¹⁾	85.43 ± 10.85 ¹⁾

表 3 激发前后各组动物血清中类胰蛋白酶含量($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	类胰蛋白酶含量			
	SD 大鼠	豚鼠	BN 大鼠	
激发前	生理盐水	5.93 ± 0.41	5.39 ± 0.93	4.15 ± 0.19
	卵蛋白	4.49 ± 0.36 ¹⁾	16.26 ± 1.08 ¹⁾	5.28 ± 0.24 ¹⁾
激发后	生理盐水	5.62 ± 0.40	5.54 ± 0.80	3.84 ± 0.21
	卵蛋白	4.25 ± 0.34 ¹⁾	16.72 ± 0.49 ¹⁾	5.01 ± 0.29 ¹⁾
变化率/%	生理盐水	5.00 ± 1.74	9.50 ± 7.83	5.28 ± 4.26
	卵蛋白	-20.46 ± 2.97 ¹⁾	218.00 ± 56.69 ¹⁾	37.90 ± 11.70 ¹⁾

表 4 激发前后各组动物血清中 β -氨基己糖苷酶含量($\bar{x} \pm s, n = 10$)

$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	β -氨基己糖苷酶含量			
	SD 大鼠	豚鼠	BN 大鼠	
激发前	生理盐水	24.25 ± 2.12	68.40 ± 9.40	14.34 ± 1.14
	卵蛋白	15.41 ± 2.15 ¹⁾	121.57 ± 15.19 ¹⁾	20.89 ± 1.14 ¹⁾
激发后	生理盐水	22.27 ± 2.00	64.67 ± 6.50	12.06 ± 1.55
	卵蛋白	13.59 ± 2.07 ¹⁾	129.08 ± 12.98 ¹⁾	18.72 ± 1.81 ¹⁾
变化率/%	生理盐水	8.30 ± 2.71	7.57 ± 6.79	19.41 ± 7.86
	卵蛋白	-41.15 ± 3.18 ¹⁾	91.82 ± 31.61 ¹⁾	74.35 ± 14.30 ¹⁾

3.2 3 种动物被动皮肤过敏试验 SD 大鼠、豚鼠、BN 大鼠,生理盐水组均未出现蓝斑,显示为阴性。SD 大鼠卵蛋白血清组有 1 只大鼠出现蓝斑,直径 $\geq 5 \text{ mm}$,显示为阳性;豚鼠卵蛋白血清有 3 只大鼠出现蓝斑,直径 $\geq 5 \text{ mm}$,显示为阳性;BN 大鼠卵蛋白血清组 6 只大鼠出现蓝斑,直径 $\geq 5 \text{ mm}$,显示为阳性。BN 大鼠卵蛋白血清在 SD 大鼠上造成的皮下渗出伊文思蓝斑面积明显大于 SD 大鼠及豚鼠,动物背部皮肤在致敏血清的皮内注射部位周围形成了清晰的圆形蓝色斑点。见表 5。

表 5 被动皮肤过敏反应试验结果($n = 8$)

组别	抗血清浓度	蓝斑面积		未见
		$\geq 5 \text{ mm}$	$\leq 5 \text{ mm}$	
SD 大鼠生理盐水血清	原液	0	0	8
SD 大鼠卵蛋白血清	原液	1	0	7
豚鼠生理盐水血清	原液	0	0	8
豚鼠卵蛋白血清	原液	3	0	5
BN 大鼠生理盐水血清	原液	0	0	8
BN 大鼠卵蛋白血清	原液	6	0	2

4 讨论

中药注射剂安全性问题一直是人们极为关注的问题,也是制约中药注射剂新药开发主要障碍之一。开展中药注射剂评价方法研究,建立中药注射剂过敏反应敏感动物模型是解决中药注射剂安全性问题的重要步骤之一^[3]。

中药注射剂的过敏反应多为 I 型过敏反应,由 IgE 介导的过敏反应。组胺存在于肥大细胞中,是重要的过敏介质之一,直接参加过敏反应,扩张血管,增加毛细血管通透性,收缩支气管平滑肌^[4]。因此,研究 IgE 和组胺水平可作为判断致敏原诱发过敏反应的倾向性提供依据^[5-6]。 β -氨基己糖苷酶是肥大细胞颗粒中所包含的物质,存在于溶酶体中,是肥大细胞脱颗粒的一种标志物^[7],是标记肥大细胞脱颗粒的特异性蛋白,其释放与肥大细胞脱颗粒程度一致,与组胺释放呈正相关^[8]。类胰蛋白酶占整个肥大细胞总蛋白的 25%,以催化活性形式同组胺、肝素和其他的肥大细胞产物一起储存在肥大细胞的脱颗粒中,在肥大细胞中的储存和表达具有高

度的选择性,被看成是肥大细胞及其脱颗粒的标志^[9]。因此,可以通过检测经药物作用后的动物血清中 β -氨基己糖苷酶和类胰蛋白酶的含量,提示过敏炎症的发生。

本文的试验结果显示:在致敏和激发途径、注射卵蛋白剂量、次数、间隔时间相同的情况下,SD大鼠、豚鼠、BN大鼠血清中IgE以及组胺的水平与相应的生理盐水组比均具有显著性的差异。不同种的动物血清中IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶的水平区别较大,这可能与动物种属有关。

被动皮肤过敏试验是常用于致敏原筛选的敏感方法^[10-13]。致敏动物的血清内含丰富的IgE抗体,将受试物致敏动物的血清给正常动物注射后,IgE与局部皮肤肥大细胞的FC受体结合,使之被动致敏。当抗原诱导时,抗原与肥大细胞表面上IgE的Fab端结合,导致IgE分子结构的改变,引起肥大细胞脱颗粒,释放过敏介质,从而使局部血管的通透性增加,注入伊文思蓝,可渗出于皮丘内,形成蓝斑,根据蓝斑范围和深浅程度,判定血管通透性变化,以及过敏反应的程度^[14]。试验结果显示,不同的动物作为致敏血清供体,其造成的被动皮肤过敏反应敏感性有差别,BN大鼠致敏血清可以在SD大鼠上造成明显的被动过敏反应,而SD大鼠、豚鼠的蓝斑阳性率以及蓝斑面积均小于BN大鼠。尽管BN大鼠被动皮肤过敏试验呈现强阳性反应,但是血清中的组胺、类胰蛋白酶、 β -氨基己糖苷酶的变化率小于豚鼠,其原因可能与试剂盒的检测方法以及灵敏度有关,也可能与过敏反应中介导的抗体种类有关,这有待于进一步研究。

在试验操作过程中,SD大鼠,BN大鼠进行皮下注射,静脉注射等均比较容易,而豚鼠由于没有尾巴,不能进行尾静脉激发,而采用颈静脉注射。在整个试验周期中,SD大鼠,BN大鼠全部存活,生长状况良好,豚鼠有22%的死亡。

从IgE、组胺、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶含量变化反面进行比较,豚鼠对于IgE、类胰蛋白酶以及 β -氨基己糖苷酶这3个指标的敏感性优于BN大鼠和SD大鼠;就被动过敏反应的敏感性,试验的可操作性以及动物的存活率等方面进行比较,发现BN大鼠均高于豚鼠和SD大鼠,而从试验成本上来看,BN大鼠的试验成本又远高于其他两种动物。因此,选取试验动物应根据试验的具体要求而定,增加不同品种试验动物以及相关检测指标,才能更全面的评价中药注射剂的致敏性,从而更加有效地

防止临床过敏反应的发生。

[参考文献]

- [1] 董立财,王艳宏,吕邵娃,等. 中药注射剂致敏物质筛选方法[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):237.
- [2] 吴嘉瑞,张冰. 基于数据库分析的中药注射剂不良反应流行病学特点研究[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(1):87.
- [3] 刘兆平,汪怀山. 中药注射剂安全性现状与挑战[J]. 临床药物治疗杂志,2009,7(2):18.
- [4] 孙仁山. 肥大细胞脱颗粒的标志[J]. 国外医学:临床生物化学与检验分册,2001,22(2):100.
- [5] Frew A. General Principles of investigating and managing drug allergy [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(5):642.
- [6] Phil P J R. Allergic drug reactions. In: Walker H K, Hall W D, Hurst J W, editors. Clinical method: The history, physical, and laboratory examinations. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990:214.
- [7] Cheong H, Choi E J, Yoo G S, et al. Desacetylmaticarin, an anti-allergic component from Taraxacum platycarpum [J]. Planta Med, 1998, 64(8):769.
- [8] Schwartz L B, Lewis R A, Seldin D, et al. Acid hydrolases and tryptase from secretory granules of dispersed human lung mast cell [J]. Immunol, 1981, 126:1290.
- [9] Hogan A D, Schwartz L B. Markers of mast cell degranulation [J]. Methods, 1997, 13(1):43.
- [10] 谭梦晖,李秀芳,金若敏,等. 3种品系大鼠对灯盏花素所致被动皮肤过敏差异性研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(9):169.
- [11] 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]. Respira Physiol Neurobiol, 2009, 165(2/3):202.
- [12] Gillespie K M, Saoudi A, Kuhn J, et al. Th1/Th2 cytokine gene expression after mercuric chloride in susceptible and resistant rat strains [J]. Eur J Immunol, 1996, 26(10):2388.
- [13] 贾旭东,李宁,王伟,等. 蛋白过敏性研究-BN大鼠动物模型[J]. 卫生研究,2004(1):63.
- [14] 王晶娟,张贵君,杨舒. 鼻康喷雾剂对大鼠被动皮肤过敏反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(18):122.

[责任编辑 聂淑琴]