

清开灵和葛根素注射液对清醒犬血压的影响

谷勇¹, 朱金昌², 马健², 沈连忠², 刘兆平^{1*}

(1. 山东大学药学院, 济南 250012;

2. 山东欣博药物研究有限公司药物安全评价研究中心, 山东 临邑 251500)

[摘要] **目的:** 清醒 Beagle 犬静脉滴注给予清开灵注射液或葛根素注射液, 观察药物是否引起类过敏反应及其对血压的影响。**方法:** 经手术在 Beagle 犬体内埋植植入子, 手术恢复后用文献报道的类过阳性药 compound 48/80 和聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温-80)来验证该动物检测模型的可行性, 然后分别经静脉滴注给予清开灵注射液或葛根素注射液, 采用 Dataquest A. R. T. 4. 3 系统连续监测给药过程中及给药后 Beagle 犬血压的变化并观察犬的体征变化。**结果:** 类过阳性药 compound 48/80 和吐温-80 给药后犬出现骚动、皮肤潮红、巩膜充血等类过敏症状, 且血压出现不同程度的下降, 证明清醒 Beagle 犬遥测系统检测类过敏反应模型成立。清开灵注射液 1. 2, 2. 3, 11. 5 mL·kg⁻¹ 对犬血压均未见明显影响; 0. 24 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液组的血压变化不明显, 而 0. 47 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液引起犬血压明显降低, 平均动脉压在药后 30 min 时从药前的 (115. 35 ± 7. 73) mmHg 降低到 (91. 74 ± 10. 18) mmHg ($P < 0. 01$), 收缩压从药前的 (147. 33 ± 14. 65) mmHg 降低到 (112. 88 ± 6. 51) mmHg ($P < 0. 01$), 但未见明显的体征变化。**结论:** 清开灵注射液对清醒 Beagle 犬血压没有明显影响, 葛根素注射液可引起清醒 Beagle 犬血压下降, 且与剂量相关, 可能是由其自身的药理作用引起的, 初步判断清开灵注射液和葛根素注射液没有引起清醒 Beagle 犬发生类过敏反应。

[关键词] 清醒 Beagle 犬; 植入式遥测系统; 血压; 类过敏反应; 清开灵注射液; 葛根素注射液

[中图分类号] R285. 5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0167-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120515.1509.003.html>

[网络出版时间] 2012-05-15 15:09

Effects of Qingkailing and Puerarin Injection on Blood Pressure in Conscious Dogs

GU Yong¹, ZHU Jin-chang², MA Jian², SHEN Lian-zhong², LIU Zhao-ping^{1*}

(1. College of pharmacy, Shandong University, Ji'nan 250012, China; 2. Center for Drug Safety Evaluation, Shandong Xinbo Limited Corporation for Drug Research, Linyi 251500, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Qingkailing and Puerarin injection on blood pressure in conscious dogs. **Method:** The sensor was implanted in abdomen of conscious dogs. Qingkailing and Puerarin injection were intravenously injected after the dogs recovered. The change of blood pressure in dogs was monitored with Dataquest A. R. T. 4. 3 system. **Result:** After the administration of Compound 48/80 and Tween-80, blood pressure of dogs was decreased, which was statistically significant. Changes of blood pressure in dogs were not apparent after the administration of Qingkailing injection of 1. 2, 2. 3, 11. 5 mL·kg⁻¹ or Puerarin injection of 0. 24 mL·kg⁻¹. Blood pressure in dogs was decreased after the administration of Puerarin injection of 0. 47 mL·kg⁻¹. Average blood pressure dropped from (115. 35 ± 7. 73) mmHg to (91. 74 ± 10. 18) mmHg ($P < 0. 01$) and systolic blood pressure dropped from (147. 33 ± 14. 65) mmHg to (112. 88 ± 6. 51) mmHg ($P < 0. 01$) thirty

[收稿日期] 20120224(009)

[基金项目] “十一五”国家科技支撑计划项目(2006BA114B05); 国家重大新药创制项目(2009ZX09502)

[第一作者] 谷勇, 硕士研究生, 从事药物毒理学研究, Tel:0534-5056587, E-mail:gysduedu@yahoo.cn

[通讯作者] * 刘兆平, 教授, 硕士研究生导师, 从事药物毒理学研究, Tel:0531-88382124, E-mail:liuzhaoping@sdu.edu.cn

minutes later. **Conclusion:** Qingkailing injection has no effect on blood pressure in conscious dogs, the reduction of blood pressure in dogs caused by Puerarin injection is related to dosage, which may be caused by the pharmacological actions of itself. We preliminary conclude that Qingkailing injection and Puerarin injection cannot cause anaphylactoid reaction in conscious Beagle dogs.

[**Key words**] conscious Beagle dogs; implantable telemetry system; blood pressure; anaphylactoid reaction; Qingkailing injection; Puerarin injection

清开灵注射液和葛根素注射液是中药注射剂中两个具有代表性的品种。清开灵注射液主要由胆酸、水牛角粉、黄芩提取物、珍珠母粉、金银花、桅子、板蓝根、猪去氧胆酸 8 味处方药材制成,主要用于热病神昏、上呼吸道感染、肺炎、高热等疾病的治疗。2001 年和 2009 年,国家药品不良反应监测中心通报了清开灵注射剂引起的过敏反应,引起了广泛的重视^[1]。典型的不良反应症状有过敏性休克、胃肠道反应、高热、药物性皮炎等。李兴等^[2]对清开灵注射液引起的 110 例不良反应进行了分析,110 例均为静脉滴注给药,其中 75 例首次用药即发生不良反应,出现反应最快为首次用药约 3 min,61 例发生在用药 30 min 内。葛根素是从豆科植物野葛或甘葛藤的干燥根中提取的黄酮而制成的中药注射液,临床上主要用于缺血性心脑血管疾病及视网膜血管病、眼底疾病、突发性耳聋等的治疗。有关葛根素注射液引发不良反应事例屡有报道。其中出现反应最快的为用药约 30 min 时发生不良反应^[3]。据报道葛根素注射液引发的不良反应与其用药量有着密切的关系,临床不良反应症状有面色潮红、胸闷、气短、面部血管水肿等,严重者还会导致患者休克^[4]。

文献报道的清开灵注射液和葛根素注射液不良反应中出现的首次用药即发、皮肤过敏、血压下降等症状均符合类过敏反应特征^[5-6],但在临床前评价中缺少动物实验证实。从文献报道的动物类过敏反应模型结果来看,动物发生类过敏反应时会引起细胞因子、体内组胺等的释放^[7]并伴随血压的降低^[8]。然而文献报道的类过敏反应模型中血压的检测是在动物麻醉状态下完成的,存在许多干扰因素。本实验在 Beagle 犬体内埋植植入子,采用遥测系统,通过在 Beagle 犬清醒、自由的状态下给予类过敏反应阳性药物验证该动物检测模型的可行性,然后分别给予清开灵注射液和葛根素注射液,观察该药物引发的不良反应症状及犬血压的变化。

1 材料

1.1 动物 普通级 Beagle 犬 6 只,雌雄各半,体重 8 ~ 10 kg,北京玛斯生物科技有限公司提供[SCXK

(京)2011—0003],单笼饲养,温度 16 ~ 26 °C,相对湿度 40% ~ 70%,每日上、下午定时饲喂 1 次实验犬颗粒料(125 ± 5)g,自由饮水。

1.2 试剂 compound 48/80 (美国 Sigma 公司, C2313),聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(吐温-80, TWEEN® 80,美国 Sigma 公司, P1754);清开灵注射液(河北神威药业有限公司,批号 11011954),葛根素注射液(山东方明药业股份有限公司,批号 0912241)。

1.3 软件、仪器设备 Dataquest A. R. T. 4. 3 系统, Ponemah 分析软件, Data Analysis 分析软件, DSI 无线遥测植入子(D70-PCTP), ZNB-XD 型输液泵,北京科力建元医疗科技有限公司。

2 方法

2.1 药品的配制 准确称取 compound 48/80 10 mg,用氯化钠注射液稀释至 10 mL 于容量瓶中定容,最终质量浓度为 0.1%;用移液枪分别吸取吐温-80 50, 100, 200, 500 μL,分别用氯化钠注射液稀释至 100 mL 于 100 mL 容量瓶中定容,最终质量浓度分别为 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.5%。

2.2 植入子植入手术 Beagle 犬称重后将其麻醉,剪除手术区域的体毛,无菌操作状态下,在 Beagle 犬腹部切口 7 ~ 8 cm,将植入子固定于腹腔肌肉组织上,压力导管通过腹股沟动脉插入腹主动脉。手术采用戊巴比妥钠维持麻醉,术后采用青霉素钠消炎抗菌,采用布洛芬镇痛。手术后大约 2 周 Beagle 犬手术部位伤口愈合,犬的状态恢复正常。

2.3 类过敏反应模型验证 据文献报道,compound 48/80 和吐温-80 均可引发 Beagle 犬类过敏反应^[9-10],本实验利用以上 2 种药物检验植入手术后的犬的类过敏发生情况,主要检测犬的血压指标,以确定该检测方法的可行性。6 只 Beagle 犬分别给予 compound 48/80,静脉推注给药,质量浓度为 0.1%,给药体积为 0.5 mL·kg⁻¹(剂量为 0.5 mg·kg⁻¹)。

给予 Beagle 犬吐温-80,分别设定为 0.05%, 0.1%, 0.2%, 0.5%,每个剂量组 6 只犬,隔天给予 1 个剂量。给药体积为 0.1 mL·kg⁻¹,给药方式同

compound 48/80。连续监测给药时及给药后 Beagle 犬血压的变化,并观察犬的体征变化。

2.4 清开灵注射液对清醒犬血压影响的检测 从 6 只 Beagle 模型犬中选取状态良好、信号稳定的 4 只进行实验。采用 4×4 拉丁方设计进行动物分组。清开灵注射液剂量分别设定为 0, 1.20, 2.30, 11.50 mL·kg⁻¹ (清开灵注射液原液体积), 根据犬的体重计算出每只犬所需的清开灵注射液原液体积, 再与氯化钠注射液以 1:2.5 的比例进行稀释即可, 空白对照组给予氯化钠注射液, 给药方式为静脉滴注, 给药速度为 120 mL·h⁻¹。

2.5 葛根素注射液对清醒犬血压影响的检测 选取 4 只信号稳定的 Beagle 犬, 采用 4×4 拉丁方设计进行动物分组。葛根素注射液剂量分别定为 0, 0.24, 0.47, 2.28 mL·kg⁻¹ (葛根素注射液原液体积), 根据犬的体重计算出每只犬所需的葛根素注射液原液体积, 再用 5% 葡萄糖溶液稀释至 60 mL, 空白对照组给予 5% 葡萄糖溶液, 给药方式及给药速度同清开灵注射液。连续监测给药时及给药后 Beagle 犬血压的变化, 并观察犬的体征变化。

2.6 数据处理与统计学分析 所有数据均采用 Dataquest A. R. T. 4. 3 (Data Sciences International, USA) 系统记录, 再分别用 Ponemah 和 Data Analysis 软件进行分析统计, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 TOXSTAT2006 软件进行统计学处理, 对组间数据进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 compound 48/80 和吐温-80 引起的犬的变化

数据统计显示给予 compound 48/80 后 1 min 内 Beagle 犬血压与给药前血压相比发生了明显降低, 平均动脉压从 (102.48 ± 7.29) mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 降低到 (86.69 ± 16.78) mmHg ($P < 0.05$), 收缩压没有明显的降低, 而舒张压降低比较明显, 具有明显的统计学差异, 肉眼观察发现犬的皮肤出现潮红、巩膜轻微充血等类过敏反应症状, 见表 1。分别给予 0.05% 和 0.1% 吐温-80 后一段时间内犬血压有明显的升高, 而药后 30 min 左右犬血压与给药前相比开始出现明显的下降 ($P < 0.05$), 其中收缩压的变化比较明显, 并且犬出现骚动、皮肤潮红等类过敏反应症状。给予 0.2% 和 0.5% 吐温-80 后犬的血压未发生明显变化, 但是上述的体征变化非常明显。数据统计结果见表 2。

表 1 分别静脉给予各药品后 Beagle 犬的症状观察

药品	体积分数 /%	给药体积 /mL·kg ⁻¹	犬数 /只	症状
compound 48/80	0.1	0.5	6	骚动、皮肤潮红、巩膜轻微充血
吐温-80	0.05	0.1	6	骚动、皮肤潮红
	0.1	0.1	6	骚动、皮肤潮红
	0.2	0.1	6	骚动、皮肤潮红
	0.5	0.1	6	骚动、皮肤潮红、一只犬出现呕吐现象
清开灵注射液	原液	1.20	4	无明显症状
	原液	2.30	4	无明显症状
	原液	11.50	4	无明显症状
葛根素注射液	原液	0.24	4	无明显症状
	原液	0.47	4	无明显症状

3.2 清开灵注射液对犬血压的影响 数据统计结果显示清醒 Beagle 犬分别给予 1.20, 2.30, 11.50 mL·kg⁻¹ 清开灵注射液后犬的平均压、收缩压以及舒张压与药前血压相比均没有明显的差异。肉眼观察未见 Beagle 犬异常变化。

3.3 葛根素注射液对犬血压的影响 给予 0.24 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液后血压未见明显变化, 给药后各时间点的平均压、收缩压以及舒张压与药前血压无明显差异, 而给予 0.47 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液后犬的平均压、收缩压以及舒张压与给药前血压相比均有明显的降低, 具有明显的统计学差异, 其中收缩压的降低最为明显 ($P < 0.01$), 但肉眼观察未见犬异常变化。药物配制过程中 2.28 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液发生沉淀现象, 使给药操作无法进行, 故取消了该剂量组, 具体原因有待于进一步分析。数据统计结果见表 3。

4 讨论

中药注射剂在临床中引起的不良反应日益受到关注, 其中临床中引起不良反应居前 10 位的药品就包括了清开灵注射液和葛根素注射液^[11]。本实验采用植入式遥测系统检测清开灵注射液和葛根素注射液对清醒 Beagle 犬血压的影响情况。与传统的麻醉犬检测模型相比, 清醒犬检测模型在犬无创伤性条件下进行生理指标的监测, 所得数据更为贴近 Beagle 犬的正常生理学指标, 避免了麻醉、束缚等对动物造成的生理参数的误差^[12-13]。此外, 采用清醒犬可以实现长时间连续监测, 使采集的数据更有意义。

表 2 清醒 Beagle 犬分别静脉滴注给予 compound 48/80、吐温-80 前、后血压的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

mmHg

药品	血压	药前血压	药后血压				
			1 min	10 min	30 min	60 min	90 min
compound 48/80	MAP	102.48 ± 7.29	86.69 ± 16.78 ¹⁾	89.66 ± 10.10	84.66 ± 7.76 ¹⁾	82.81 ± 5.24 ²⁾	87.47 ± 2.92
	SBP	124.66 ± 5.96	109.68 ± 20.57	115.12 ± 15.13	109.99 ± 12.56	104.58 ± 5.37	115.31 ± 6.03
	DBP	87.95 ± 7.24	74.22 ± 13.93 ¹⁾	73.65 ± 10.22 ¹⁾	72.25 ± 8.87 ¹⁾	70.20 ± 6.66 ²⁾	72.53 ± 4.15 ¹⁾
0.05% 吐温-80	MAP	103.18 ± 10.52	118.88 ± 16.31 ¹⁾	104.28 ± 12.51 ¹⁾	94.55 ± 6.02 ¹⁾	93.27 ± 5.26 ¹⁾	101.84 ± 11.02 ¹⁾
	SBP	131.24 ± 16.37	151.10 ± 20.12 ¹⁾	132.97 ± 18.40 ¹⁾	114.23 ± 4.65 ¹⁾	112.83 ± 10.85 ¹⁾	128.51 ± 17.18 ¹⁾
	DBP	86.42 ± 10.83	98.28 ± 13.41	87.53 ± 11.39	82.21 ± 6.61	78.87 ± 3.08	85.83 ± 9.60
0.1% 吐温-80	MAP	107.10 ± 4.49	129.79 ± 10.81 ²⁾	107.16 ± 6.21 ¹⁾	104.24 ± 13.81 ¹⁾	95.76 ± 6.33 ¹⁾	95.50 ± 10.49 ¹⁾
	SBP	132.01 ± 6.06	166.14 ± 11.08 ²⁾	134.72 ± 8.78 ¹⁾	128.41 ± 18.90 ¹⁾	115.58 ± 10.87 ¹⁾	120.13 ± 9.64 ¹⁾
	DBP	87.53 ± 7.17	104.30 ± 9.73 ²⁾	86.44 ± 8.29 ¹⁾	86.83 ± 10.68 ¹⁾	81.90 ± 3.82 ¹⁾	79.98 ± 10.45 ¹⁾
0.2% 吐温-80	MAP	99.81 ± 8.21	115.33 ± 25.59	114.60 ± 12.87	93.84 ± 6.71	98.55 ± 9.32	98.18 ± 8.12
	SBP	126.25 ± 11.10	146.55 ± 29.94	141.58 ± 13.96	120.04 ± 6.86	123.52 ± 13.13	122.59 ± 11.25
	DBP	84.15 ± 8.58	96.62 ± 23.12	94.40 ± 10.79	78.37 ± 7.01	83.69 ± 8.93	83.61 ± 7.61
0.5% 吐温-80	MAP	106.79 ± 8.62	128.21 ± 10.35	112.40 ± 28.59	101.69 ± 23.07	92.36 ± 7.19	96.10 ± 5.32
	SBP	136.02 ± 17.67	169.24 ± 12.57	141.97 ± 33.78	128.13 ± 28.71	117.40 ± 9.80	122.87 ± 5.88
	DBP	88.34 ± 8.96	107.90 ± 7.05	89.72 ± 22.01	83.09 ± 17.93	77.97 ± 6.83	80.19 ± 5.72

注:与药前比较¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ $P < 0.01$ 。MAP:平均动脉压, SBP:收缩压, DBP:舒张压(表 3 同)。

表 3 清醒 Beagle 犬静脉滴注给予葛根素注射液前、后血压的变化($\bar{x} \pm s, n=4$)

mmHg

剂量 /mL·kg ⁻¹	血压	给药前血压	给药开始血压	药后血压		
				30 min	60 min	90 min
0	MAP	121.72 ± 16.74	124.23 ± 20.72	96.38 ± 11.01	104.71 ± 16.61	98.72 ± 7.55
	SBP	142.56 ± 5.78	150.99 ± 15.91 ¹⁾	123.39 ± 8.42 ¹⁾	126.62 ± 16.50 ¹⁾	114.46 ± 6.28 ¹⁾
	DBP	108.04 ± 26.24	108.61 ± 23.60	82.37 ± 12.07	93.57 ± 14.98	88.17 ± 10.18
0.24	MAP	113.13 ± 8.85	120.16 ± 12.38	99.63 ± 18.11	105.60 ± 23.23	97.60 ± 13.91
	SBP	137.89 ± 13.63	152.03 ± 14.47	129.24 ± 15.12	129.02 ± 23.08	134.56 ± 16.48
	DBP	92.32 ± 8.24	101.55 ± 14.10	85.23 ± 22.13	88.84 ± 19.53	97.13 ± 14.09
0.47	MAP	115.35 ± 7.73	111.12 ± 7.46 ¹⁾	91.74 ± 10.18 ²⁾	94.97 ± 6.77 ¹⁾	101.39 ± 9.72 ¹⁾
	SBP	147.33 ± 14.65	144.73 ± 9.72 ¹⁾	112.88 ± 6.51 ²⁾	115.91 ± 11.59 ²⁾	126.90 ± 12.61 ¹⁾
	DBP	98.35 ± 6.55	92.85 ± 7.57 ¹⁾	78.29 ± 14.62 ¹⁾	81.70 ± 7.81 ¹⁾	90.08 ± 7.98 ¹⁾

本实验首先采用文献报道的类过敏反应阳性药 compound 48/80 和吐温-80 检测实验所建动物模型的可行性,实验中分别给予 compound 48/80 和吐温-80 后犬的血压或犬的体征均有明显的变化,与文献报道类过敏反应症状相符,说明本实验所建的动物检测模型是可行的。

实验数据统计结果显示,给予清开灵注射液以及 0.24 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液后犬的血压并未发生明显的变化,肉眼未观察到犬的明显的类过敏症状。给予 0.47 mL·kg⁻¹ 葛根素注射液后,犬的血压出现了明显的降低,但肉眼观察未见异常。本实验初步得出结论,清开灵注射液和葛根素注射液没有引起清醒 Beagle 犬发生类过敏反应。清开灵注射液对清醒犬的血压无明显影响,葛根素注射液可引起清醒犬血压

降低,对犬的收缩压影响最为明显,且与给药剂量相关,可能是其本身的药理作用引起的^[14-15]。

[参考文献]

- [1] 国家药品不良反应监测中心,国家食品药品监督管理局药品评价中心. 警惕清开灵注射剂严重不良反应[J]. 中国执业药师, 2009, 6(5): 22.
- [2] 李兴,方晓霞,严发云,等. 清开灵注射液 110 例不良反应分析[J]. 西北国防医学杂志, 2005, 26(4): 309.
- [3] 李运景. 葛根素注射液不良反应分析[J]. 中国药房, 2006, 17(24): 1895.
- [4] 高天,王文莉. 葛根素注射液不良反应分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(10): 74.

枸杞对阴虚小鼠的抗疲劳作用

龚梦鹃¹, 谢媛媛², 邹忠杰^{1*}

(1. 广东药学院中药学院, 广州 510006; 2. 清华大学化学系, 北京 100084)

[摘要] 目的: 考察枸杞对阴虚小鼠的抗疲劳作用。方法: 将小鼠随机分成 5 组, 枸杞低、中、高剂量组每天分别 ig 给予 5, 10, 20 g·kg⁻¹ 的枸杞水煎液, 空白组和模型组则 ig 给予等体积的蒸馏水, 连续 ig 14 d, 每天 1 次。除空白组外, 其余 4 组小鼠于第 6 天给药 1 h 后, 分别经 SC 氢化可的松 100 mg·kg⁻¹, 连续注射 4 d。选用已完善的小鼠游泳计算机自动控制系统, 观察枸杞对阴虚小鼠自主活动、运动后血乳酸(LAC)和尿素氮(BUN)的影响及枸杞对小鼠游泳计算机自动管理系统的指标评价体系的改变。结果: 10, 20 g·kg⁻¹ 枸杞水煎液能明显增加阴虚小鼠自主活动次数 ($P < 0.05$), 降低运动后的 LAC, BUN ($P < 0.05$), 并能延长小鼠负重游泳的下沉时间(ST)和死亡时间(TD) ($P < 0.05$)。结论: 枸杞能提高阴虚小鼠的抗疲劳能力, 且从行为学上看主要增加游泳后期的耐力。

[关键词] 枸杞; 阴虚; 抗疲劳

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)14-0171-04

Study on Anti-fatigue Function of *Lycium barbarum* on Yin Deficiency Model Mice

GONG Meng-juan¹, XIE Yuan-yuan², ZOU Zhong-jie^{1*}

(1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. Tsinghua University, Beijing 100084, China)

[收稿日期] 20111101(007)

[基金项目] 广东省科技厅项目(2011A030100014)

[第一作者] 龚梦鹃, 讲师, 硕士, 从事神经药理学研究, Tel:13527769816, E-mail:gongmengjuan@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 邹忠杰, 副教授, 从事中药药效学评价, E-mail:zouzhongjie@hotmail.com

- [5] S Robinson, I Sivanandan. Anaphylactic and anaphylactoid reactions [J]. Anaesth Intensive Care Med, 2004, 5(9) : 298.
- [6] English W A, Brown J M. Anaphylactic and anaphylactoid reactions [J]. Anaesth Intensive Care Med, 2007, 8(9) : 358.
- [7] Baxter A B, Lazarus S C, Brasch R C. *In vitro* histamine release induced by magnetic resonance imaging and iodinated contrast media [J]. Investigative Radiology, 1993, 28(4) : 308.
- [8] Sampson H A, H Sampson, Munoz-Furlong A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis; summary report-second national institute of allergy and infectious disease/food allergy and anaphylaxis network symposium [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 117(2) : 391.
- [9] 李钦, 赵吟, 郑晓亮, 等. 药用注射辅料聚山梨酯 80 诱发类过敏反应的细胞研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(5) : 501.
- [10] Tatjana Irman-Florjanc, F Erjavec. Compound 48/80 and substance P induced release of histamine and serotonin from rat peritoneal mast cells [J]. Inflamm Res, 1983, 13(2/3) : 138.
- [11] 张惠霞, 陈建玉, 宋成. 3 414 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2006, 3(4) : 232.
- [12] 李娜, 王文誉, 奚剑飞, 等. 生物遥测法监测清醒状态下 Beagle 犬的心电生理特性 [J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(5) : 354.
- [13] Perry A Mills, Daniel A Huetteman, Brian P Brockway, et al. A new method for measurement of blood pressure, heart rate, and activity in the mouse by radiotelemetry [J]. J Appl Physiol, 2000, 88 : 1537.
- [14] 王苏静, 赵新杰. 葛根素的药理作用研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 2 : 107.
- [15] 张仁岗, 刘福明. 葛根的心血管药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2001, 24(7) : 535.

[责任编辑 聂淑琴]