

大鼠腹腔肥大细胞与 RBL-2H3 细胞脱颗粒方法的建立及其在中药注射剂安全性评价上的应用

李咏梅,刘炯,赵源,汤家铭*

(上海中医药大学实验动物中心,上海 201203)

[摘要] 目的:建立大鼠体外肥大细胞以及 RBL-2H3 细胞脱颗粒试验的方法,评估 2 种细胞脱颗粒方法对中药注射剂(traditional Chinese medicine injections, TCMI)引起脱颗粒的可行性。**方法:**提取大鼠腹腔肥大细胞(rat peritoneal mast cell, RPMC),优化实验条件,用阳性药物 C48/80 和各种 TCMI 等与其共培养,通过甲苯胺蓝染色法计数腹腔 MC 脱颗粒率;通过 RBL-2H3 细胞与 TCMI 共同培养,底物显色法检测 β -氨基己糖苷酶释放率。**结果:**阳性对照品 C48/80 的浓度与 RPMC 脱颗粒有一定的量效关系;参麦、冠心宁、痰热清、清开灵和生脉 5 种 TCMI 能显著引起细胞脱颗粒,并与药物浓度有一定的正相关性;RBL-2H3 细胞脱颗粒方法中参麦、黄芪、银杏、痰热清、丹香冠心、清开灵和生脉 7 种 TCMI 能是 β -氨基己糖苷酶释放率升高。**结论:**一些 TCMI 能引起体外 RPMC 和 RBL-2H3 细胞脱颗粒,2 种细胞脱颗粒方法在评价一些 TCMI 可能引起类过敏反应方面具有一定的互补性与可行性。

[关键词] 类过敏反应;中药注射剂;肥大细胞脱颗粒;RBL-2H3 细胞; β -氨基己糖苷酶释放率

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)22-0152-06

Studies on Degranulation of Rat Peritoneal Mast Cells and RBL-2H3 Cells Caused by Traditional Chinese Medicine Injections

LI Yong-mei, LIU Jiong, ZHAO Yuan, TANG Jia-ming*

(Laboratory Animal Center, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** Evaluating the feasibility of the degranulation methods in rats mast cells *in vitro* and in RBL-2H3 cells *in vitro* caused by traditional Chinese medicine injections (TCMI). **Method:** Mast cells were gathered from rats peritoneal, the experimental conditions were optimized, the positive drug C48/80 and various TCMI were incubated to observe rat peritoneal mast cells degranulation caused by TCMI, through counting the degranulation rate of rat peritoneal mast cells which staining by toluidine blue. The positive drug C48/80 and various TCMI with RBL-2H3 cells were incubated to, detect the release rate of β -hexosaminidase by the method of substrate's colouration. **Result:** It showed certain concentration-response relations between the concentration of positive drug C48/80 and the degranulation rate of rat peritoneal mast cells; Shenmai, Guanxinning, Tanreqing, Qingkailing and Shengmai, total significantly caused mast cell degranulation, while the degranulation of mast cell and the concentration of drug had a certain positive correlation; and Shenmai, Huangqi, Yinxing, Tanreqing, Danxiang, Guanxin, Qingkailing, Shengmai which the release rate of β -hexosaminidase highen by RBL-2H3 cells. **Conclusion:** Some TCMI can cause rat peritoneal mast cells and RBL-2H3 cells degranulation *in vitro*, so they have certain potential application values and complementarity with the two methods evaluting anaphylactoid reaction

[收稿日期] 20110427(001)

[基金项目] 科技部重大新药创制基金项目(2009ZX09502-002)

[第一作者] 李咏梅,硕士,研究方向:中药毒理学,Tel:021-51322648,E-mail:lym02720@yahoo.com.cn

[通讯作者] *汤家铭,研究员,研究方向:中药毒理,Tel/Fax:021-51322647,E-mail:tangjiaming@hotmail.com

caused by traditional Chinese medicine injection.

[**Key words**] anaphylactoid reaction; traditional Chinese medicine injection; mast cell degranulation; RB2-2H3 cell; release rate of β -hexosaminidase

近年来,随着中药注射剂(TCMI)的广泛使用,其引起的不良反应的报道逐渐增多。过敏反应通常被认为是出现较多,危害较大的不良反应。但根据临床报道分析其中有一部分不良反应实际上属于类过敏反应^[1]。I型过敏反应和类过敏反应出现的临床症状都与肥大细胞(MC)脱颗粒有关,MC是I型过敏反应和类过敏反应最终的效应细胞,而药物直接刺激机体MC或嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺和白三烯等生物活性介质是类过敏反应区别于过敏反应的重要机制之一^[2-3]。

目前对TCMI进行免疫毒性安全性评价是根据《中药天然药物免疫毒性研究技术指导原则》规定的过敏反应检测项目进行的,没有专门针对类过敏反应进行评价的检测项目^[4]。已有报道证明有的TCMI可引起RBL-2H3细胞脱颗粒^[5],本研究依据类过敏反应发生的机制,采用健康雄性SDRPMC在体外与药物共同孵育,通过观察MC形态上的变化并计数其脱颗粒率来建立体外MC脱颗粒试验方法,并与RBL-2H3细胞脱颗粒试验方法进行比较,探索应用于预测和评价TCMI引起的类过敏反应较为敏感的检测方法。

1 材料

1.1 试剂 无 Ca^{2+} , Mg^{2+} 的Hank's缓冲液,pH 7.4台氏缓冲液,0.5%甲苯胺蓝染液,阳性对照品C48/80(Sigma-alotcn公司,批号039K4023),1%曲拉通(traton), β -氨基己糖苷酶底物(DNP)(Sigma公司,批号129K5008)。

1.2 供试品 TCMI(TCMI,以下生产商略) 丹参注射液(批号0809103),香丹注射液(批号081115),参麦注射液(批号0808045),黄芪注射液(批号0811061),刺五加注射液(批号200711011),脉络宁注射液(批号200805552),银杏注射液(批号3#),冠心宁注射液(批号07072242),茵栀黄注射液(批号0802151),丹红注射液(批号070741),瓜蒌皮注射液(批号90503),注射用灯盏花素(批号20080504),丹香冠心注射液(批号20070609),清开灵注射液(批号711901A),生脉注射液(批号080316),舒血宁注射液(批号070355),痰热清注射

液(批号071203)。

1.3 动物 SD大鼠,雄性,清洁级,体重350g左右,购自西普尔-必凯实验动物公司[生产许可证号SCXK(沪)2008-0016],饲养于屏障系统[使用许可证号SYXK(沪)2009-0069],实验期间自由饮水、摄食,实际温度控制在20~25℃,湿度控制在40%~70%。

2 方法

2.1 腹腔肥大细胞(RPMC)脱颗粒试验方法的建立

2.1.1 RPMC的分离^[6] 取健康雄性SD大鼠,脱颈椎处死,静置2min;腹腔注射20mL4℃预冷的不含钙镁离子的Hank's缓冲液,轻揉腹部2min,乙醇消毒腹部,打开腹腔,吸取腹腔冲洗液,1000r·min⁻¹4℃离心10min;弃上清,用同样的Hank's缓冲液1000r·min⁻¹4℃离心10min,重复洗涤2次;弃上清,加入pH7.4的台氏液1.0mL,轻轻吹打悬浮,取少量细胞悬液用等量0.5%甲苯胺蓝染液染色,镜下观察细胞形态并计数,自发脱颗粒率 $\leq 20\%$ 者可用;用台氏液调整MC细胞密度至 5×10^5 个/mL;用台盼蓝染色在显微镜下检查细胞活力,细胞活力大于95%者可用。

2.1.2 RPMC分组及给药 分组:将 5×10^5 个/mL密度的RPMC根据试验需要分为阳性对照组(C48/80组),正常对照组(台氏液组),总酶对照组(细胞裂解液组)和TCMI组,每个组3个复管,每管200 μL RPMC。

给药:每管按照相应的组别各加50 μL 不同浓度的药品:正常对照组加入50 μL 的台氏液,阳性对照组加入50 μL 的C48/80,总酶对照组加入50 μL 的1%细胞裂解液;TCMI组用台氏液稀释成1:5和1:10两个浓度组,按照药物浓度的要求加入50 μL 。每个组设3个复管。37℃水浴反应45min。

2.1.3 涂片及脱颗粒率计数 取反应后的细胞悬液每管5 μL 做细胞涂片,快速干燥,甲醇固定20min,0.5%甲苯胺蓝染液染色20min,每张涂片计数1000个MC,计数MC脱颗粒率。

$$\text{脱颗粒率} = \frac{\text{脱颗粒细胞数}}{\text{脱颗粒细胞数} + \text{未脱颗粒细胞数}} \times 100\%$$

2.2 RBL-2H3 细胞脱颗粒试验方法的建立 将 RBL-2H3 细胞用含 10% 胎牛血清的 MEM 培养液混悬,调整细胞密度为 $1 \times 10^5/\text{mL}$,接种于 48 孔板中,每孔 300 μL ,培养 24 h 细胞贴壁后,弃去培养液,用台式液洗 3 次。设阴性对照孔、阳性对照孔 (C48/80, $80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)、总酶对照孔 (10% 曲拉通) 和 TCMI 孔 (用台氏液稀释),每组 2 个复孔。TCMI 孔加入稀释过的 TCMI 300 μL ,阴性孔加入等体积的台式液,阳性对照孔加入等体积的浓度为 $80 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 C48/80 溶液,总酶对照孔加入等体积的 10% 曲拉通溶液。轻轻晃动混匀药物,于 37°C 药物与细胞共同作用 1 h 后,离心后吸取上清,装入无菌 1.5 mL EP 管内,用底物显色法检测 β -氨基己糖苷酶活性^[7],取上清液 100 μL 加入 96 孔培养板中,同时加入 100 μL 底物 ($1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 4-nitroHeny1-*N*-acetyl- β -*D*-glucosaminide + $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸钠缓冲液, pH 4.5) 37°C 孵育 90 min,加入 150 μL 终止液 ($100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCO_3 , $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaHCO_3 缓冲液 pH 10.7) 终止反应,在分光光度计 405 nm 处测定各孔反应液的吸光度。按以下公式计算出 β -氨基己糖苷酶释放率:

$$\text{释放率} = \frac{A_{\text{上清样品酶活性}} - A_{\text{TCMI 本底}} - A_{\text{空白孔}}}{A_{\text{总酶活性}} - A_{\text{空白孔}}} \times 100\%$$

2.3 数据分析 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 12.0 统计学软件进行统计,以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 RPMC 脱颗粒试验

3.1.1 正常和脱颗粒 RPMC 形态观察 正常 MC 体积较淋巴细胞大,细胞轮廓清晰,细胞膜光滑,胞质内含较多颗粒状物质,可被甲苯胺蓝染为深蓝色。接受刺激后 MC 发生脱颗粒现象,细胞膜呈现凹凸状,内含物流出胞体,在胞膜外可见有散在的颗粒痕迹,而完全脱颗粒的细胞呈空泡状 (图 1,2)。

3.1.2 实验条件的优化 根据实验室条件,选 4, 22 (室温), 37°C 3 个试验温度;选择 PBS 液, RPMI 1640 培养液和 Hank's 液 3 种洗液;每个条件从腹腔注射到洗涤细胞整个过程尽可能保持恒定,用台盼蓝染色观察细胞活力,甲苯胺蓝染色,观察细胞形态和脱颗粒。

3.1.2.1 温度对细胞活力和脱颗粒影响 结果显示 4°C 条件下细胞活力可达到 98%, 其次是 37°C 和室温, 后两者细胞活力可达到 95% 左右; 4°C 条件下能抑制 MC 脱颗粒。综合上述结果选择 4°C 为最佳

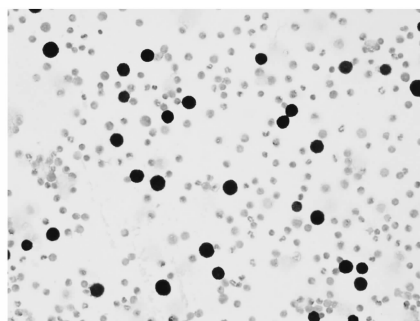


图 1 正常 RPMC 用甲苯胺蓝染色呈深蓝色 (200 倍)

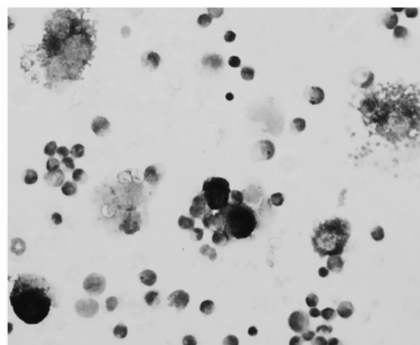


图 2 可见脱颗粒细胞,有的 MC 已完全脱颗粒 (400 倍)

实验条件。

3.1.2.2 不同洗液对细胞活力和脱颗粒影响 3 种洗液结果显示为 3 者细胞活力均 $> 95\%$, RPMI 1640 培养液更优于 Hank's 液和 PBS 液,细胞形态 3 者形态均完好;在脱颗粒率方面 3 者略有差别,其中 Hank's 液优于 RPMI 1640 培养液, PBS 液脱颗粒率最高。考虑到 Hank's 液是平衡液而优于 PBS 液为等渗液和 RPMI1640 培养液色素对细胞上清的影响故选择用 Hank's 液。

3.1.3 阳性药物 C48/80 浓度的优化 选择 60, 30, 15, 7.5, 3.75, 1.875, 0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 7 个 C48/80 浓度和 MC 共同孵育后,显微镜下观察甲苯胺蓝染色后细胞脱颗粒情况和检测细胞上清中 β -氨基己糖苷酶释放率 2 个指标来选择适合本试验的最佳浓度。

结果显示:MC 脱颗粒与 C48/80 的剂量,浓度有一定的依赖关系,药物浓度越高 MC 脱颗粒率也就越高 (图 3),释放的 β -氨基己糖苷酶也有相应的增高 (图 4)。从 MC 的形态可以看出当药物浓度达到 $60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,MC 几乎全部脱颗粒。为了阳性对照组和正常对照组有明显的区别和计数脱颗粒率的需要,选择药物浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

综上所述,在现有的试验条件下选择了温度 4°C ,洗液用 Hank's 洗液, C48/80 浓度为 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$

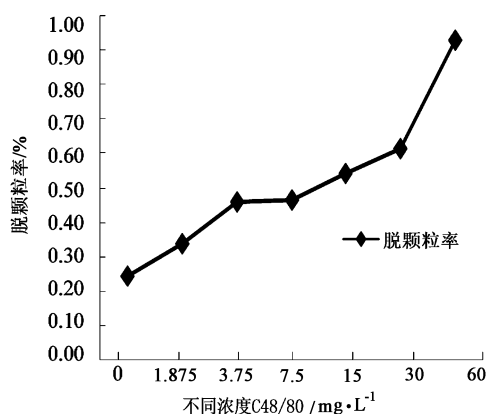


图3 不同浓度的 C48/80 作用下 MC 脱颗粒率

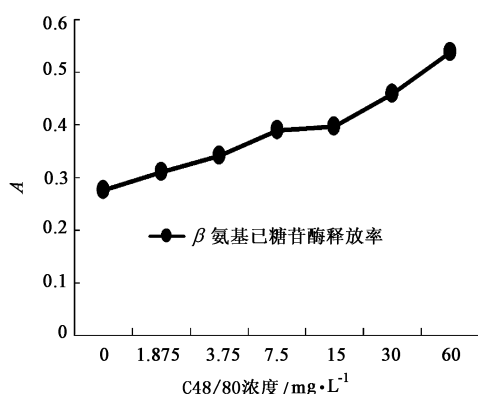


图4 不同浓度 C48/80 作用下 β-氨基己糖苷酶

L⁻¹, 确定为相对最佳试验条件来进行中药注射液直接致 MC 脱颗粒的观察。

3.1.4 方法的重复性和客观性试验 为了探索试验操作对结果的影响程度,以及探索结果的评判标准,在明确上述实验条件的前提下,进行了8次重复试验。结果正常对照组脱颗粒率在(6.8 ± 0.6) ~ (17.2 ± 2.9),阳性对照组脱颗粒率在(32.7 ± 8.6) ~ (86.4 ± 0.4),初步确定受试物致 MC 脱颗粒率 > 20% 且 > 正常对照的 1.5 倍及统计有意义时,确定为药物致脱颗粒阳性(表 1)。

3.1.5 不同 TCMI 给药后 MC 脱颗粒率的比较 用 17 种 TCMI 按 1:5 和 1:10 稀释后进行 MC 脱颗粒试验,结果显示阳性对照组与正常对照组比较脱颗粒率的增高具有显著意义;在 TCMI 中,参麦组、冠心病组、痰热清组、清开灵组和生脉组在浓度 1:5 和 1:10 时脱颗粒率均 > 20% 且 > 正常对照组的 1.5 倍,并且有一定的量效关系。经过统计这几种药物与正

常对照组比较均有显著的统计学意义,可确定为脱颗粒率阳性(表 1)。

表 1 不同浓度 TCMI 致体外 MC 脱颗粒率 %

组别	不同药物浓度的脱颗粒率	
	1:5	1:10
正常对照	8.26 ± 1.90	
阳性对照	80.50 ± 2.44 ²⁾	
丹参	14.35 ± 0.21	11.07 ± 2.97
香丹	11.37 ± 0.46	9.73 ± 1.48
参麦	63.53 ± 1.59 ^{2,3)}	51.20 ± 1.59 ^{2,3)}
黄芪	17.40 ± 2.60 ¹⁾	14.33 ± 0.46
刺五加	8.80 ± 0.50	9.90 ± 3.92
脉络宁	10.00 ± 1.40	9.93 ± 0.81
银杏	8.67 ± 2.52	7.80 ± 1.39
冠心病	36.40 ± 2.23 ^{2,3)}	22.53 ± 4.91 ^{2,3)}
舒血宁	7.80 ± 1.25	8.53 ± 1.01
茵栀黄	4.60 ± 0.72	5.00 ± 0.35
丹红	5.53 ± 2.15	8.40 ± 2.08
瓜蒌皮	9.00 ± 1.06	13.33 ± 8.90
痰热清	98.67 ± 0.58 ^{2,3)}	84.77 ± 1.57 ^{2,3)}
灯盏花	9.83 ± 1.36	8.10 ± 2.17
丹香冠心	5.87 ± 0.49	8.83 ± 1.44
清开灵	75.67 ± 11.37 ^{2,3)}	26.17 ± 7.29 ^{2,3)}
生脉	43.50 ± 1.80 ^{2,3)}	34.33 ± 2.02 ^{2,3)}

注:与正常对照组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; ³⁾ 脱颗粒率 > 20% 且 > 正常对照组的 1.5 倍,明确为药物作用脱颗粒率阳性。

3.2 RBL-2H3 细胞脱颗粒试验 RBL-2H3 细胞与 TCMI 共同孵育后,底物显色法检测 β-氨基己糖苷酶活性。检测结果显示:阳性对照组与正常对照组比较 β-氨基己糖苷酶释放率明显增高,在 TCMI 中参麦、脉络宁,银杏,冠心病,痰热清、清开灵和生脉 7 种 TCMI 的释放率与正常对照组比较 β-氨基己糖苷酶的释放率均 > 20%。经过多次试验,正常对照组的 β-氨基己糖苷酶释放率在(3.0 ± 0.07) ~ (11.78 ± 0.61),因此在本实验室现有条件下,RBL-2H3 细胞脱颗粒试验方法中设定 β-氨基己糖苷酶释放率 > 20% 为药物刺激 RBL-2H3 细胞脱颗粒,释放 β-氨基己糖苷酶的作用,认为药物作用脱颗粒结果弱阳性,同时兼具有统计学意义的,可认为药物作用脱颗粒结果为阳性。有上述结果判断在这些 TCMI 中可认为参麦、脉络宁,银杏,痰热清、清开灵 5 种 TCMI 使 RBL-2H3 细胞脱颗粒结果阳性,冠心病、生脉 2 种

TCMI 使 RBL-2H3 细胞脱颗粒结果弱阳性。此 7 种 TCMI 使 RBL-2H3 细胞脱颗粒率阳性(表 2)。

表 2 不同 TCMI 致 RBL-2H3 细胞 β -氨基己糖苷酶释放率

组别	β -氨基己糖苷酶释放率/%	结果判断
正常对照	9.96 ± 2.74	-
阳性对照	57.81 ± 12.76 ^{1,2)}	+
总酶对照	100.00 ± 4.77	+
丹参	-9.55 ± 21.70	-
香丹	11.70 ± 1.74	-
参麦	45.04 ± 2.97 ^{1,2)}	+
黄芪	0.53 ± 0.22	-
刺五加	10.03 ± 8.31	-
脉络宁	61.21 ± 3.47 ^{1,2)}	+
银杏	81.37 ± 16.13 ^{1,2)}	+
冠心病	29.49 ± 10.23 ²⁾	±
舒血宁	-9.81 ± 8.23	-
茵栀黄	12.91 ± 1.09	-
丹红	8.26 ± 3.21	-
瓜蒌皮	9.57 ± 4.86	-
痰热清	64.11 ± 32.34 ^{1,2)}	+
灯盏花	-99.06 ± 101.08	-
丹香冠心	-47.52 ± 2.67	-
清开灵	58.90 ± 11.60 ^{1,2)}	+
生脉	24.11 ± 9.51 ²⁾	±

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.05$; ²⁾ β -氨基己糖苷酶释放率 > 20%; “+”示药物作用脱颗粒结果为阳性,“±”示药物作用脱颗粒结果弱阳性,“-”示药物作用脱颗粒结果阴性。

3.3 RPMC 脱颗粒试验与 RBL-2H3 细胞脱颗粒试验检测 17 种 TCMI 的比较 结果发现这 2 种方法均阳性者 3 种, RBL-2H3 细胞脱颗粒试验阳性而 RPMC 脱颗粒试验阴性者 2 种, 均阴性者 10 种(表 3)。

表 3 2 种方法在 17 种 TCMI 中质量控制的相关性比较

RPMC 脱颗粒试验	RBL-2H3 细胞脱颗粒试验/种		
	弱阳/阳性	阴性	合计
阳性	5	0	5
阴性	2	10	12
合计	7	10	17

上述数据经过统计分析得出以下结果:① McNemar Test 方法统计得出, 2 种方法对这 17 种 TCMI 使细胞脱颗粒的阳性检出率无统计学意义;②

用 Fishers 精确概率法统计, 对这 17 种 TCMI 的检测中此两种方法之间的具有关联性 ($P = 0.003$ 且 $Kappa = 0.746$), 故 2 种方法间有很高的一致性。

4 讨论

随着 TCMI 临床应用中引发的不良反应报道逐渐增多, 其安全性问题越来越受关注。在 TCMI 引起的不良反应中, 出现较多, 危害较大的是过敏反应, 而过敏反应中有很多实际属于类过敏反应。目前对 TCMI 引起类过敏反应的研究大多集中在利用 RBL-2H3 细胞构建体外模型来进行研究^[8]。

本研究着眼于类过敏反应的机制之一, 即药物直接刺激 MC 脱颗粒释放生物活性介质这一生物学现象, 通过建立 RPMC 体外脱颗粒的试验模型和 RBL-2H3 细胞脱颗粒模型以及对 2 种模型比较, 试图在非临床方面预测和评价 TCMI 可能引起的类过敏反应。

本研究选用 C48/80 作为 2 种方法的阳性药物。在 RPMC 体外脱颗粒试验模型中, 在 MC 的形态学以及释放活性物方面, C48/80 阳性药与正常对照组比较, 可引起明显的 RPMC 脱颗粒, 且与药物浓度呈正相关; 在 RBL-2H3 细胞模型中, C48/80 阳性药在引起活性物 β -氨基己糖苷酶释放方面与正常对照组比较释放率也有明显升高。两者结果提示 C48/80 作为 RPMC 体外脱颗粒试验模型和 RBL-2H3 细胞脱颗粒模型的阳性药物是可靠的。

作者发现一些 TCMI 可直接引起 MC 和 RBL-2H3 细胞脱颗粒, 用 2 种模型检测在临床上均有不同程度不良反应发生的 17 种 TCMI^[9-10]。由结果可以看出: RPMC 体外脱颗粒模型中, 参麦、冠心病、痰热清、清开灵和生脉与正常对照组比较, 均有脱颗粒率增高, 且具有统计学意义; 在 RBL-2H3 细胞模型中参麦、脉络宁、银杏、冠心病、痰热清、清开灵和生脉 7 种 TCMI 的释放率与正常对照组比较 β -氨基己糖苷酶的释放率均 > 20%, 其中参麦、脉络宁、银杏、痰热清和清开灵 5 种 TCMI 与正常对照组比较均有显著性统计学意义。在对 TCMI 的质量检测中 2 种检测方法具有很高的一致性。因此在检测 TCMI 导致 MC 脱颗粒方面, 前者可用于形态学检测, 后者用于释放活性介质的检测, 故 2 种检测方法具有一定的互补性。至于 TCMI 的何种成分直接引起脱颗粒的分子机制有待于进一步研究。

MC 脱颗粒释放的活性物质有组胺、白三烯、类

胰蛋白酶、 β -氨基己糖苷酶等,目前已建立了检测这些活性物质的方法。嗜碱性粒细胞所含活性物质与MC相似,但并非完全相同,如嗜碱性粒细胞的胞质内类胰蛋白酶含量少。由于上述从腹腔提取的MC未经纯化,含量很低,约占10%,其余大多是淋巴细胞,而淋巴细胞也含 β -氨基己糖苷酶,因而检测 β -氨基己糖苷酶的释放率并不能反映MC脱颗粒,而MC含量低也使释放的类胰蛋白酶无法检测到,因此RPMC体外脱颗粒试验方法用形态改变计算脱颗粒率指标具有直观,简单易行,且可靠的优点;而RBL-2H3细胞具有培养方法简单,生长迅速,纯度高等优点,在检测某些颗粒释放活性介质的检测方面更有优势。故2种方法可以结合用来对TCMI进行常规检测,以此预测和评价TCMI可能引起临床上的不良反应。

[参考文献]

- [1] 刘静,黄祥,王玉荣. 42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] Thunnond R L, Gelfand E W, Dunford P J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation; the search for new antihistamines[J]. Nat Rev, 2008, 7: 41.
- [3] Furuno T, Nakanishi M. Live cell imaging to study signaling molecules in allergic reactions [J]. Biol Pharm Bull, 2005, 28(9): 1551.
- [4] 中国药典. 二部[S]. 2005:116.
- [5] 罗霞,王青,周联,等. 几种常见中药注射剂对4QR B;ST细胞脱颗粒的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 506.
- [6] Walls A F, Jones H W, Church M K. Immunohistochemical identification of mast cells in formaldehyde fixed tissue using monoclonal antibodies specific for tryptase[J]. J Pathol, 2002, 16(2): 119.
- [7] Eun-Kyung Park, Min-Kyung Choo, Eun-Jinkin, et al. Antiallergic activity of ginsenoside RH2 [J]. Bio Pharm Bull, 2003, 26(3): 1587.
- [8] 赵吟,李钦,张信岳. 基于RBL-2H3细胞模型的I型过敏反应和类过敏反应研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(11): 1310.
- [9] 梁伟坤,邝俊健. 18种中药注射剂不良反应/不良事件文献分析[J]. 中国执业药师:合理用药, 2011, 8(1): 4.
- [10] 徐厚明,倪俊杰. 225例中药注射剂致过敏性休克病例分析[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21): 2012.

[责任编辑 邹晓翠]