

# 绿原酸的致敏作用研究<sup>Δ</sup>

李恒华\*, 罗超利, 黄崇刚, 罗金萍, 张 莉(重庆市中药研究院, 重庆 400065)

中图分类号 R965.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1766-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.11

**摘要** 目的:研究绿原酸有无致敏性及增敏、类过敏反应。方法:对BN大鼠进行绿原酸被动皮肤过敏(PCA)实验(ip给药,隔日1次,连续5次);对BN大鼠进行绿原酸主动全身过敏(ASA)实验(ip给药,隔日1次,连续5次)激发30 min后测定大鼠血清组胺含量和类胰蛋白酶活性;直接iv给予绿原酸,观察BN大鼠类过敏反应。对豚鼠进行绿原酸增敏实验(皮下注射给药,隔日1次,连续5次),测定豚鼠血清卵蛋白特异性抗体含量。除BN大鼠PCA实验外,其余实验均设阴性对照组。结果:BN大鼠绿原酸的PCA、ASA和类过敏反应实验结果均为阴性;与阴性对照组比较,BN大鼠血清类胰蛋白酶活性、组胺含量差异无统计学意义( $P>0.05$ )。豚鼠绿原酸的增敏实验结果为阴性;与阴性对照组比较,豚鼠血清卵蛋白特异性抗体含量差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:本研究表明,绿原酸未见明显的致敏性,也未见增敏作用和类过敏反应。

**关键词** 绿原酸;BN大鼠;豚鼠;过敏反应;组胺;类胰蛋白酶

## Study on the Sensitization of Chlorogenic Acid

LI Heng-hua, LUO Chao-li, HUANG Chong-gang, LUO Jin-ping, ZHANG Li (Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study whether chlorogenic acid has sensitization, enhanced sensitization and anaphylactoid. METHODS: Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) test with chlorogenic acid was used on BN rats (ip, once every other day for 5 days). The contents of histamine and activities of tryptase in the serums were determined 30 min after excitation of active systemic anaphylaxis (ASA) test with chlorogenic acid on BN rats (ip, once every other day for 5 days). Direct intravenous injection of chlorogenic acid was carried out on BN rats to observe the anaphylactoid reaction. Sensibilization test with chlorogenic acid (subcutaneous injection, once every other day for 5 days) was conducted on guinea pigs to determine the level of ovalbumin-specific antibody in serum. There were negative control groups in the test except PCA on BN rats. RESULTS: The results of the PCA test, ASA test and anaphylactoid reaction test of chlorogenic acid on the BN rats were negative; compared with negative control group, there was no significant difference between the content of histamine and activities of tryptase ( $P>0.05$ ). The results of the sensibilization test with chlorogenic acid on guinea pigs were negative; compared with negative control group, there was no significant difference in the level of ovalbumin-specific antibody in serum ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: In this study, chlorogenic acid shows no obvious sensitization or enhanced sensitization or anaphylactoid reaction.

**KEYWORDS** Chlorogenic acid; BN rat; Guinea pig; Allergic reaction; Histamine; Tryptase

绿原酸(Chlorogenic acid, CA)是植物体在有氧呼吸过程中经莽草酸途径产生的一种苯丙素类化合物,其在许多中药材中均存在,有着广泛的药理作用;也是许多中药注射剂中的

主要有效成分,通常被作为定性甚至定量的指标;然而其又是一种可疑的致敏物质,其安全性问题近年来备受关注。

关于绿原酸致敏性研究的结果目前仍存在争议,其原因

- =====
- [6] 何占坤,唐方.外翻肠囊法研究橙皮苷肠吸收动力学[J].中国中药杂志,2011,36(18):2576.
  - [7] 孙秀漫,杜俊楠,刘光辉,等.采用外翻肠囊法研究枇杷叶紫珠中毛蕊花糖苷的肠吸收特性[J].中成药,2013,35(9):1891.
  - [8] 戴领,袁海龙,王治,等.复方鳖甲软肝片配伍对芍药苷在小肠吸收的影响[J].中国药学杂志,2014,49(9):741.
  - [9] 刘晓颖,苏洪,甘晓玲,等.外翻肠囊法评价及比较5种药物大鼠肠透膜能力[J].中国药房,2009,20(22):1704.
  - [10] 卢秀霞,何琳,陈莉,等.灯盏花素的溶解度与油水分配系

- 数的测定[J].广东药学院学报,2011,27(1):4.
- [11] 丁润芳,李正翔.灯盏花素制剂的临床应用[J].天津药学,2009,21(2):63.
- [12] 孙进.口服药物吸收与转运[M].北京:人民卫生出版社,2006:305-319.
- [13] 毕惠嫦,关溯,陈孝.隐丹参酮在小肠吸收机制的实验研究[J].中国临床药理学杂志,2005,21(2):107.
- [14] 沈腾,徐惠南.肠吸收促进剂的研究进展[J].中国医药工业杂志,2001,34(9):479.
- [15] 沈晓燕,孙莉莉,邹巧根.双氯芬酸依泊胺的体外透皮吸收研究[J].华西药学杂志,2014,25(5):568.

Δ 基金项目:重庆市科技计划项目(No.cstc2014yykfC10002)

\* 助理研究员。研究方向:中药药理学。电话:023-89029135。

E-mail: lhh8010\_2002@163.com

(收稿日期:2015-01-13 修回日期:2015-01-31)

(编辑:张 静)

可能与具体试验方法、动物敏感性、受试物的制备方法和纯度的差异等有关,尤其是研究者大多仅通过单一的方法来进行试验,检测指标也比较有限,难以对绿原酸的致敏性作出较为全面的评价。因此,有必要采用多种试验方法,并增加检测指标,以更加全面地考察绿原酸的致敏性。BN大鼠是近年来推荐用于过敏物质检测的一种实验动物,其敏感性优于常用的豚鼠,故本研究采用该两种动物进行过敏试验,并检测与过敏反应密切相关的指标(组胺和类胰蛋白酶)以辅助推断。据文献报道,绿原酸在体外可刺激淋巴细胞分泌细胞因子,显著增强流感病毒引起的T细胞增殖,以及促进抗体产生等,可能具有增强机体的特异性免疫反应作用<sup>[1-2]</sup>;体外研究报道证实绿原酸对免疫球蛋白(Ig)E介导的变态反应具有双向调节作用,其最终效应的决定因素有待进一步研究<sup>[3]</sup>。因此绿原酸在体内是否具有增敏作用(即佐剂效应),从而加重致敏物质的变态反应,值得进一步探讨。此外,类过敏反应也是某些含绿原酸中药注射剂的常见不良反应之一<sup>[4]</sup>,其与绿原酸是否相关也有待明确,故本研究也对绿原酸的增敏作用和类过敏反应进行考察,以综合评价其致敏作用。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Allegra X-12型离心机、Microfuge 22R型离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);AW220型电子天平(日本岛津公司);BS224型电子天平(北京赛多利斯仪器系统公司);756PC型紫外-可见分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);HH.SY21-Ni型电热恒温水浴锅(北京市长风仪器仪表公司);Cary Eclipse型荧光分光光度计(美国瓦里安有限公司);ST-360型酶标仪、ST-36W型洗板机(上海科华实验系统有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

绿原酸(成都曼斯特生物科技有限公司,批号: MUST-11042802,含量:99%);卵蛋白(OVA,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,批号:056K0729,规格:25 g/瓶);弗氏佐剂(美国Sigma公司);Tris(美国Farco公司);*N*-苯甲酰-*DL*-精氨酸对硝基苯胺盐酸盐(BAPNA,济南加美利嘉生物科技有限公司);组胺(上海生工生物工程公司,批号:MC0629S35112,纯度:≥97%);生物素化山羊抗豚鼠IgG(美国Gene Tex公司);TMB显色剂、浓缩酶结合物稀释液、反应终止液、辣根过氧化物酶标记物均购自欣博盛生物科技有限公司;其余试剂均为国产分析纯。

### 1.3 动物

清洁级BN大鼠,体质量200~250 g,♀♂兼半,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[实验动物使用许可证号:SCXK(京)2006-0009];Hartely豚鼠,体质量250~300 g,♀♂兼半,由重庆医科大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号:SCXK(渝)2002-0001]。

## 2 方法

### 2.1 绿原酸BN大鼠过敏实验

2.1.1 被动皮肤过敏(PCA)实验 (1)抗体-血清的制备。12只BN大鼠随机均分为卵蛋白(阳性对照,2.5 mg/只)与绿原酸高、中、低剂量(5.0、2.5、1.25 mg/只)组,皮下注射给药,同时皮下注射给予弗氏佐剂(0.05 ml),隔日1次,连续5次。在末次给药后第14天,处死大鼠,常规取血清得抗体-血清,待用。临床拟用最大剂量1 mg/kg,换算成豚鼠为7.5 mg/kg,体质量以

300 g计,则剂量约为2.25 mg/只;换算成大鼠为10 mg/kg,体质量以200 g计,则剂量约为2 mg/只,故最高剂量采用不少于临床2倍剂量,为5 mg/只,中、低剂量依次减半。卵蛋白同上方法确定剂量。同上分组与给药,将上述每组3只大鼠血清混合,用生理盐水稀释成1:2、1:8、1:32,在大鼠背部预先脱毛部位皮内注射相应的上述抗体-血清0.1 ml。经24 h或48 h后,各组大鼠iv给予相应药物(卵蛋白或高、中、低剂量绿原酸,加等量1%伊文思蓝共2 ml)进行激发。(2)指标的测定。激发30 min后,麻醉处死大鼠,剪取背部皮肤,进行蓝斑测定,直径在5 mm以上者判定为试验阳性。以血清原液作比较。

2.1.2 主动全身过敏(ASA)实验 (1)分组与给药。同“2.1.1”项下方法分组与给药,ip给药(致敏),同时皮下注射弗氏佐剂(0.05 ml),隔日1次,连续5次。(2)过敏反应发生率的测定。在致敏期间,每日观察大鼠症状,于初次、末次致敏和激发当日测定大鼠体质量。在末次给药后第14天,大鼠iv给予相应药物进行激发,剂量为致敏剂量的2倍。激发后30 min内观察大鼠反应、症状的出现与消失时间,观察3 h。观察过敏反应(竖毛、呼吸困难、抽搐等),计算过敏反应发生率。(3)血清类胰蛋白酶活性的测定。激发后30 min内,对致敏大鼠采血,取血清备用。采用专性底物BAPNA检测血清中类胰蛋白酶活性。具体操作如下:取BAPNA溶于二甲基亚砜(20 mg/ml)中,取40 μl加入含待测血清40 μl的1.5 ml、0.1 mol/L反应缓冲液中,反应缓冲液为Tris-HCl(pH 7.4)。30℃反应20 min后,加入0.5 ml 30%(V/V)乙酸终止反应,在405 nm波长处测光吸光度(A)。以A水平反映类胰蛋白酶活性。阴性对照为正常大鼠血清。(4)血清组胺含量的测定。激发后30 min内,对致敏大鼠采血,取血清备用。采用荧光分光光度法测定组胺含量[ $\lambda_{\text{ex}}$ (激发波长)355 nm, $\lambda_{\text{em}}$ (发射波长)440 nm]。以A水平反映组胺含量。阴性对照为正常大鼠血清。

2.1.3 类过敏实验 12只BN大鼠随机均分为阴性对照(等容生理盐水)组与绿原酸高、中、低剂量(5.0、2.5、1.25 mg/只)组,iv给予绿原酸后观察过敏反应(竖毛、呼吸困难、抽搐等)以判断是否发生类过敏反应。

### 2.2 绿原酸豚鼠增敏实验

2.2.1 增敏实验 12只豚鼠随机均分为阴性对照(0.2 mg/只)组与绿原酸高、中、低剂量(5.00、2.50、1.25 mg/只)组,皮下注射给药,同时给予卵蛋白(0.2 mg/只),隔日1次,连续5次。其余步骤同“2.1.1(1)”项下(因种属反应差异,于皮内注射抗血清4 h后进行激发)。

2.2.2 血清卵蛋白特异性抗体水平的测定 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法,以每孔100 μl(10 μg/ml)包被,豚鼠血清样品未作稀释,结合反应时生物素化山羊抗豚鼠IgG为二抗,稀释比例为1:1 000,最后经TMB显色,终止反应,于酶标仪450 nm波长处测定。

### 2.3 统计学方法

采用SPSS 10.0软件处理实验数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间单因素比较先用单因素分析其正态分布,后以LSD法进行统计。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 绿原酸BN大鼠PCA实验结果

卵蛋白组大鼠均出现明显蓝斑;而绿原酸高、中、低剂量组均未见明显蓝斑(均小于5 mm),故绿原酸的PCA实验结果

为阴性。绿原酸BN大鼠PCA实验结果见表1。

表1 绿原酸BN大鼠PCA实验结果

Tab 1 Results of PCA test with chlorogenic acid on BN rats

组别	剂量, mg/只	激发时间, h	阳性反应结果, 只[蓝斑直径( $\bar{x}\pm s$ ), mm]			
			血清原液	1:2	1:8	1:32
绿原酸高剂量组	5.0	24	0	0	0	0
		48	3(1.8±1.8)	3(1.2±1.0)	3(0.7±0.6)	0
绿原酸中剂量组	2.5	24	0	0	0	0
		48	0	0	0	0
绿原酸低剂量组	1.25	24	0	0	0	0
		48	0	0	0	0
卵蛋白组	2.5	24	3(18.7±1.3)	3(14.2±1.8)	3(9.7±2.5)	3(5.8±1.2)
		48	3(17.0±2.6)	3(13.8±1.9)	3(11.8±2.4)	3(6.8±3.8)

### 3.2 绿原酸BN大鼠ASA实验结果

3.2.1 各组大鼠过敏反应发生率测定结果 激发后, 卵蛋白组大鼠均出现竖毛、呼吸困难、抽搐等强阳性反应, 并均在30 min内死亡; 而绿原酸高、中、低剂量组大鼠均未见异常反应, 故绿原酸的ASA实验结果为阴性。各组大鼠过敏反应发生率测定结果见表2。

表2 各组大鼠过敏反应发生率测定结果

Tab 2 Results of allergy test on BN rats in each group

组别	剂量, mg/只	过敏反应发生率, %
绿原酸高剂量组	5.0	0
绿原酸中剂量组	2.5	0
绿原酸低剂量组	1.25	0
卵蛋白组	2.5	100

3.2.2 各组大鼠血清类胰蛋白酶活性测定结果 与阴性对照组比较, 绿原酸高、中、低剂量组大鼠血清类胰蛋白酶活性未见变化, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 卵蛋白组大鼠血清类胰蛋白酶活性升高, 差异有统计学意义( $P<0.01$ )。各组大鼠血清类胰蛋白酶活性测定结果见表3。

表3 各组大鼠血清类胰蛋白酶活性测定结果

Tab 3 Results of activities determination of trypsin in serums of BN rats in each group

组别	剂量, mg/只	类胰蛋白酶活性( $\bar{x}\pm s$ , 以A计)
阴性对照组		73.48±8.33
绿原酸高剂量组	5.0	79.55±9.09
绿原酸中剂量组	2.5	73.48±14.39
绿原酸低剂量组	1.25	70.45±8.26
卵蛋白组	2.5	103.03±21.21*

注: 与阴性对照组比较, \* $P<0.01$

Note: vs. negative control group, \* $P<0.01$

3.2.3 各组大鼠血清组胺含量测定结果 与阴性对照组比较, 绿原酸高、中、低剂量组与卵蛋白组大鼠血清组胺含量未见改变, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各组大鼠血清组胺含量测定结果见表4。

表4 各组大鼠血清组胺含量测定结果

Tab 4 Results of content determination of histamine in serums of BN rats in each group

组别	剂量, mg/只	组胺含量( $\bar{x}\pm s$ , 以A计)
阴性对照组		2.9±0.4
绿原酸高剂量组	5.0	3.0±0.3
绿原酸中剂量组	2.5	3.0±0.4
绿原酸低剂量组	1.25	2.9±0.4
卵蛋白组	2.5	2.8±0.5

### 3.3 绿原酸BN大鼠类过敏反应结果

各组大鼠均未出现异常反应, 故实验结果为阴性。绿原酸BN大鼠类过敏反应结果见表5。

表5 绿原酸BN大鼠类过敏反应结果

Tab 5 Results of PCA test with chlorogenic acid on BN rats

组别	剂量, mg/只	类过敏反应发生率, %
绿原酸高剂量组	10.0	0
绿原酸中剂量组	5.0	0
绿原酸低剂量组	2.5	0
阴性对照组		0

### 3.4 绿原酸豚鼠增敏实验结果

3.4.1 豚鼠增敏实验反应的测定结果 激发后, 各组大鼠均未出现蓝斑, 故以绿原酸作佐剂, 阈下剂量卵蛋白的增敏实验结果为阴性。绿原酸豚鼠增敏实验结果见表6。

表6 绿原酸豚鼠增敏实验结果

Tab 6 Results of sensitization test with chlorogenic acid on Guinea pig

组别	绿原酸剂量, mg/只	阳性反应结果, 只			
		血清原液	1:2	1:8	1:32
绿原酸高剂量组	5.0	0	0	0	0
绿原酸中剂量组	2.5	0	0	0	0
绿原酸低剂量组	1.25	0	0	0	0
阴性对照组		0	0	0	0

3.4.2 各组豚鼠血清卵蛋白特异性抗体测定结果 与对照组比较, 绿原酸高、中、低剂量组大鼠血清卵蛋白特异性抗体含量未见改变, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。各组豚鼠血清卵蛋白特异性抗体含量测定结果见表7。

表7 各组豚鼠血清卵蛋白特异性抗体含量测定结果

Tab 7 Results of content determination of ovalbumin-specific antibodies in serums of guinea pigs in each group

组别	绿原酸剂量, mg/只	卵蛋白特异性抗体含量( $\bar{x}\pm s$ , 以A计)
绿原酸高剂量组	5.0	0.255±0.089
绿原酸中剂量组	2.5	0.250±0.061
绿原酸低剂量组	1.25	0.237±0.075
阴性对照组		0.250±0.070

## 4 讨论

PCA实验和ASA实验是经典的药物过敏性研究实验。以往研究结果显示, 增加致敏剂量、次数和加入佐剂均可增加豚鼠的PCA反应强度<sup>[5]</sup>。因此, 本研究在尽可能大的剂量范围内进行过敏反应实验, 采用规定的最大致敏次数, 并在致敏时加入佐剂, 同时体外检测血清类胰蛋白酶和组胺等相关指标以辅助推断。国内学者研究发现, BN大鼠在过敏反应评价中优于常用的豚鼠, 可成为一种更为敏感的动物模型<sup>[6-7]</sup>。为此, 本研究采用BN大鼠为模型动物来考察绿原酸的致敏性。结果表明, 以绿原酸作供试品, BN大鼠PCA实验和ASA实验结果均为阴性, 该结果提示绿原酸本身不具有明显的致敏性。

组胺是机体活性物质之一, 当机体发生过敏反应时, 可释放组胺, 诱发过敏症状<sup>[8]</sup>。相关研究报道多显示过敏反应呈阳性的动物血清组胺水平明显升高<sup>[6,9-10]</sup>, 但也有研究显示组胺的检测结果很不稳定、重复性较差、相对标准偏差超过了25%<sup>[11]</sup>; 另外, 其在生理条件下半衰期很短, 仅为几分钟<sup>[12]</sup>。本研究结果表明, 致敏大鼠血清组胺含量与阴性对照组比较未见明显差异, 究其原因可能与组胺本身的半衰期较短、检测组胺时形

成的荧光物质不稳定有关。因此,在今后的研究中有必要严格控制采样时间,并选用更为稳定的实验方法进行组胺含量的检测。

类胰蛋白酶是肥大细胞分泌颗粒中特有的一种丝氨酸蛋白酶,通常仅有少量分泌至血液中,血中含量很低,不易检测。当过敏引起肥大细胞脱颗粒时则大量进入血液,血清浓度急剧升高<sup>[13-14]</sup>,因此,类胰蛋白酶可作为检测过敏反应较好的指标<sup>[6,15]</sup>。本研究结果显示,过敏反应阴性大鼠血清与阴性对照组比较无明显差异,而阳性对照组大鼠血清类胰蛋白酶含量明显升高,与以往研究结果一致,从另一侧面支持绿原酸本身不是致敏原的推测。

过敏反应是特异性抗体介导的变态反应,所以特异性抗体的存在是反映过敏是否发生的重要标志。PCA实验和ELISA法均可检测特异性抗体,有文献<sup>[14]</sup>提出ELISA法较PCA法具有更高的灵敏性,并且更易操作,利于进行大量的检测,故在该指标的检测上可优先考虑ELISA法。以往研究中显示,双黄连注射剂和鱼腥草注射剂(均含绿原酸)具有佐剂效应,在豚鼠的PCA实验中其与临界致敏剂量的卵蛋白联合致敏时可得到阳性结果,同时致敏动物血清特异性抗体水平高低与PCA反应强弱呈现一致性<sup>[16]</sup>。所以,本研究采用相同的方法,观察致敏时加入绿原酸能否增强过敏实验的反应强度,同时检测血清特异性抗体水平,从而推测绿原酸是否具有增强免疫应答敏感性的作用(佐剂效应)。结果显示,豚鼠增敏实验(以卵蛋白作致敏剂,以绿原酸作佐剂)结果为阴性,同时,血清卵蛋白特异性抗体水平与阴性对照组比较也未见明显差异,可见两种方法得出的结论是一致的,即绿原酸本身不具有明显的增敏作用(佐剂效应)。

以往研究还发现,双黄连、鱼腥草、清开灵3种注射剂(均含绿原酸)都可引发类过敏反应症状<sup>[16]</sup>,且血清组胺水平较生理盐水对照组明显升高,故本研究也对绿原酸能否引起类过敏反应进行考察,以期对绿原酸的安全性作出更为全面和准确的评价。绿原酸的类过敏反应实验结果也为阴性,提示其本身不会产生明显的类过敏反应。相关含绿原酸的中药注射剂引发的类过敏反应可能与绿原酸单体本身没有明显的关系。

综上所述,在本实验条件下,绿原酸未显示出致敏性,也未见增敏作用和类过敏反应,提示绿原酸本身作为致敏物质的可能性不大。但绿原酸(或其代谢产物)是否是半抗原,能否与体内相关蛋白质结合形成完全抗原从而导致过敏反应尚需进一步实验研究,以期更全面地考察其致敏作用和机制。另外,有关过敏实验检测方法优化、检测指标选择等也有待继续探讨论证,以为更准确地评价药物的过敏性提供有力的基础和保障。

## 参考文献

[1] 郭永超,李振兴,林洪.组胺、类胰蛋白酶、 $\beta$ -己糖胺酶在

肥大细胞体外释放过程中的相互关系[J].细胞与分子免疫学杂志,2009,25(12):1 073.

- [2] Schwartz LB, Atkins PC, Bradford TR, et al. Release of tryptase together with histamine during the immediate cutaneous response to allergen[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1987,80(6):850.
- [3] 郭薇,陈玉川,刘水平,等.豚鼠过敏性休克类胰蛋白酶活力测定[J].法医学杂志,2001,17(4):212.
- [4] 王志国,王丹巧,于友华,等.清开灵注射液中绿原酸致敏性的研究[J].中国中药杂志,2011,36(14):1 870.
- [5] 黄崇刚,李恒华,罗先钦,等.卵蛋白对I型变态反应实验影响因素的研究[J].时珍国医国药,2011,22(5):1 230.
- [6] 李中港,秦慧迪,汪怀山,等. BN大鼠与Wistar大鼠I型超敏反应敏感性的比较[J].中药药理与毒理学杂志,2010,24(1):30.
- [7] 郭姗姗,王意忠,张毅,等. BN大鼠和豚鼠评价双黄连注射液的过敏反应[J].中药药理学与毒理学杂志,2009,23(2):128.
- [8] 顾卫,赵力建,赵爱国,等.杠柳苷元对肥大细胞脱颗粒及释放组胺影响的研究[J].中国药房,2008,19(3):166.
- [9] Gong J, Liu FT, Chen SS. Polyphenolic antioxidants enhance IgE production[J]. *Immunol Invest*, 2004,33(3):295.
- [10] Wu HZ, Luo J, Yin YX, et al. Effects of chlorogenic acid, an active compound activating calcineurin, purified from *Flos Lonicerae* on macrophage[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004,25(12):1 685.
- [11] Bayram H, Devalia JL, Khair OA, et al. Effect of loratadine on nitrogen dioxide-induced changes in electrical resistance and release of inflammatory mediators from cultured human bronchialepithelial cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1999,104(1):93.
- [12] 向钱,贾旭东,王伟,等. BN大鼠致敏动物模型研究[J].中国食品卫生杂志,2008,20(5):393.
- [13] 杨剑婷,吴彩娥,李莹莹,等.白果蛋白过敏动物模型的试验研究[J].中国农业科学,2010,43(17):3 616.
- [14] 贾旭东,李宁,王伟,等.利用BN大鼠动物模型评价S86转基因大米的致敏性[J].中国食品卫生杂志,2005,17(1):7.
- [15] 袁丽燕,黄洪林,涂海华.双黄连注射剂的不良反应研究[J].中国中医药信息杂志,2010,17(10):41.
- [16] 程芳,刘兆平.中药注射剂安全性评价与关键技术的研究[J].中国中药杂志,2009,34(8):1 052.

(收稿日期:2014-06-23 修回日期:2014-09-01)

(编辑:张 静)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅