

穿心莲系列注射剂类过敏反应及其试验模型研究进展

路新华¹, 龙晓英^{1*}, 李志亨¹, 刘沙沙¹, 罗佳波², 谭晓梅²
(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] 调研了穿心莲系列注射剂不良反应的有关文献报道, 分析了中药注射剂的安全性现状, 并对检验类过敏反应的 3 种模型: 体外细胞模型、啮齿类小动物模型以及大动物模型进行总结。穿心莲系列注射剂由于其起效快、作用强, 在危重疾病急救及感染性疾病等的治疗上具有一定的优势。然而, 近年来, 随着中药注射剂在临床上的广泛应用, 不良反应报道也逐渐增多, 尤其是类过敏反应等安全性问题越来越突出, 应建立敏感而可靠的检测模型和评价方法, 才能从根本上解决中药注射剂的安全问题。

[关键词] 穿心莲注射剂; 类过敏反应; 不良反应; 试验模型

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)21-0346-05

[doi] 10.11653/syfy2013200346

Advance in Study of Anaphylactoid Reactions and its Experimental Models During Chuanxinlian Injections

LU Xin-hua¹, LONG Xiao-ying^{1*}, LI Zhi-heng¹, LIU Sha-sha¹, LUO Jia-bo², TAN Xiao-mei²
(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;
2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] Chuanxinlian injections are special in the treatment of some acute diseases and infectious diseases because of their rapid effect and high efficiency. However, more adverse reactions of Chuanxinlian injections, especially anaphylactoid reactions, have been reported along with their wide use in clinic recently. And the concerns to the safety of Chuanxinlian injections are much more focused. On the basis of the Chinese journal full-text data base, literatures about the adverse effects of Chuanxinlian injections were searched and investigated. The safety state of injection of Chuanxinlian injections was analyzed, and three kinds of detection model to anaphylactoid reactions: *in vitro* cell model, animal model of wild rodents and big animal model were summarized. We hope that paper could supply any research ideas for solving the safety problems of traditional Chinese medicine injection.

[Key words] Chuanxinlian injections; anaphylactoid reactions; adverse reactions; experimental models

穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 为爵床科穿心莲属植物, 别名一见喜、斩蛇草、苦草、苦胆草、橄榄莲、印度草等, 广泛分布于我国福建、广

东、广西、海南、云南等地, 具有清热解毒、凉血消肿等功效, 主要用于细菌性痢疾、病毒性肺炎、病毒性上呼吸道感染、急性扁桃体炎等^[1]。随着抗生素滥用及不良反应的增加, 开发具有良好抗菌效果的中药的呼声越来越高。穿心莲被誉为“中药抗生素”, 具有良好抗菌效果, 受到了医药界的广泛关注。国家食品药品监督管理局南方医药经济研究所在 2005 年的统计数据表明: 重点城市样本医院穿心莲内酯类制剂的使用已进入前 10 位, 注射剂用量已达到了 370 多万支, 总体增长率达 32.95%^[2]。

[收稿日期] 20130109(030)

[基金项目] 广东省产学研重大专项(2010A090200076)

[第一作者] 路新华, 硕士, 从事中药制剂研究与开发, Tel: 13560214620, E-mail: kuailebaobei.lxh@163.com

[通讯作者] * 龙晓英, 博士, 教授, 从事药物制剂新技术与新剂型的研究与开发, Tel: 020-39352559, E-mail: longxy3156@163.com

然而,随着穿心莲注射剂临床应用的扩大,不良反应也随之增加。截止到2012年6月25日,国家食品药品监督管理局已分别在《药品不良反应信息通报》的第8期、第23期和第48期对穿心莲类注射剂中的莲必治注射液、炎琥宁注射液、穿琥宁注射液以及喜炎平注射液发出了安全警示,为大家敲响了警钟。已发表文献未见对穿心莲注射剂的不良反应进行系统的回顾和综述。本文对此进行了文献整理,综合分析了穿心莲系列注射剂的不良反应,重点介绍了其中发生率较高的类过敏反应,并对体外细胞模型、啮齿类小动物模型以及大动物模型进行中药注射剂类过敏反应安全性评价的可行性进行分析,旨在为包括穿心莲系列注射剂在内的中药注射剂的安全性评价提供参考,促进其健康发展。

1 穿心莲注射剂产品现状

目前临床使用的穿心莲类注射剂可归纳为:①以穿心莲药材提取物为原料含多个成分的注射剂,如穿心莲注射液为穿心莲药材的乙醇提取物,经适当除杂处理后得到的含多类成分的注射剂;②以有效部位为原料的注射剂,如喜炎平注射液,以穿心莲总内酯经磺化而得到穿心莲总内酯磺酸盐灭菌水溶液;③以单一有效成分(多经结构改造)为原料的注射剂,如莲必治注射液即亚硫酸氢钠穿心莲内酯的灭菌水溶液,穿心莲内酯经酯化、脱水、成盐而制成的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐制成的穿琥宁注射液,以及穿心莲内酯经酯化、脱水、成盐精制而成的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐,即注射用炎琥宁^[3]。

2 穿心莲注射剂不良反应分析

随着穿心莲注射剂的应用越来越广泛,穿心莲注射剂所引发的不良反应也越来越多。王砚等^[4]汇总了自1997年至2009年有关穿心莲内酯注射剂引起的不良反应的案例报告278例,其中过敏反应发生率居第1位,在穿琥宁注射剂引起的205例不良反应中过敏反应148例,占不良反应的72.2%;27例由炎琥宁注射剂引起的不良反应中过敏反应22例,占不良反应的81.5%;莲必治注射剂引起的20例不良反应中过敏反应3例,占不良反应的15.0%;26例由喜炎平注射剂引起的不良反应中过敏反应24例,占不良反应的92.3%。

1988年至2005年3月,国家药品不良反应监测中心病例报告数据库中有关莲必治注射液的病例报告50例^[5],不良反应表现为急性肾功能损害、皮疹、头晕、胃肠道反应、过敏样反应等。其中17例急

性肾功能损害和1例肝功能异常占不良反应的36%。然而,蔡卫平等^[6]认为,使用莲必治注射液后发生的急性肾功能衰竭,可能是病人对莲必治有过敏,而不是莲必治有肾毒性。

自2011年1月1日至2011年12月31日有关喜炎平注射液的病例报告共计1476例,全身性损害约占42.51%,主要表现为过敏样反应、过敏性休克等^[7]。国家药品不良反应监测中心报道,穿琥宁注射液全身性损害主要表现为过敏性休克、过敏样反应、发热、寒战等,其中过敏性休克约占严重病例报告总数的43%。炎琥宁注射液全身性损害主要表现为过敏性休克、过敏样反应、高热、乏力等,其中过敏性休克约占严重病例报告总数的27%^[8]。文献中也有相关报道,于世贞^[9]收集了忻州市妇幼保健院自2006年6月至2010年11月的23例使用注射用炎琥宁引起的23例不良反应事件中,过敏反应占不良反应的30%,且在不良反应中首次用药即出现不良反应的占不良反应的61%。

以穿心莲药材的乙醇提取物为原料的穿心莲注射液,由于其成分复杂、生产厂家及应用较少,因此,相关的不良反应的报道也较少^[3]。

通过对不同来源的数据的分析可知,穿心莲注射剂发生的不良反应中,主要为过敏反应,而在汇总的278例穿心莲内酯注射剂的不良反应中有59.35%发生于首次用药30 min内^[4],由于缺乏免疫介导过程,因此可视为类过敏反应,即类过敏反应在众多的不良反应中占有很大的比例。

3 类过敏反应试验模型研究进展

现就穿心莲注射剂的不良反应中发生率较高的过敏反应和类过敏反应的检测模型进行分析。该反应无免疫系统参与,不需接触抗原物质,也无抗体参与,首次用药即可激发,累及多个系统,引发患者诸多症状,而其临床表现类似于过敏反应,称为类过敏反应,也称为过敏样反应或假药物变态反应。类过敏的反应机制至今尚不明确,现阶段主要有两种观点:一是致敏原通过非免疫机制的直接刺激肥大细胞或嗜碱性粒细胞,释放组胺、白三烯、类胰蛋白酶、糜蛋白酶等生物介质,引发系列病理反应;二是药物进入体内通过激活补体系统,产生过敏毒素,过敏毒素可与肥大细胞或嗜碱性粒细胞表面补体受体结合,触发靶细胞脱颗粒,释放组胺和其他活性介质,从而导致机体产生过敏症状,这类反应也被称为补体激活相关的类过敏反应^[10]。

类过敏反应是现在中药注射剂的主要不良反应

之一,占过敏反应的 77%^[11]。美国食品药品监督管理局于 2002 年发布的《新药临床前免疫毒性评价指导原则》^[12]中就明确指出,如果药物在动物过敏反应试验中呈 I 型过敏反应阳性,则需继续进行类过敏反应检测,但未推荐标准的实验动物模型。且我国《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光变态反应)研究技术指导原则》中所推荐的主动全身过敏试验和被动过敏试验均不能检测出类过敏反应,即在现有的中药注射剂的安全评价体系中还没有专门针对类过敏反应的动物模型和实验方法,无法对中药注射剂进行有效的类过敏反应评价。

3.1 啮齿类小动物类过敏反应检测模型 啮齿类小动物的免疫系统具有非常好的特异性,因此,可被用作类过敏反应的检测模型。李春英等^[13]以小鼠和豚鼠为研究对象,一次性静脉注射以不同浓度的聚山梨醇酯(吐温-80)溶液和含不同浓度吐温 80 的鱼腥草蒸馏液及双黄连注射剂,均出现剂量依赖性血管通透性增高,且血管反应程度随剂量增高而加重。

不同品系小鼠的敏感性亦有所不同。有人将血管通透性模型常用的 C57BL/6J 小鼠和 BALB/c 小鼠作为模型动物,分别注射 Compound 48/80、不同浓度的吐温-80、聚氧乙烯蓖麻油、放射性造影剂优维显和泛影葡胺,测定给药部位组织浸出液吸光度值以及蓝染情况。BALB/c 小鼠最低检测限为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,C57BL/6J 小鼠在 $0.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 剂量时仍然可以产生明显的血管渗透性。结果显示 C57BL/6J 小鼠对吐温 80、聚氧乙烯蓖麻油、优维显和泛影葡胺的类过敏反应具有良好的敏感性,并且敏感性好于 BALB/c 小鼠^[14]。此外,还以大鼠作为研究对象,注射不同浓度的清开灵注射液和葛根素注射液,以大鼠动脉血压、组胺以及补体 SC5b-9 为检测指标,发现其为较敏感的模式动物。

穿心莲注射剂成分复杂,致敏原不明,其有效成分、代谢物和辅料等均有可能成为致敏原,且类过敏反应的发生机制还不是很明确,常规的检测主要用于大分子蛋白质类抗原的检测。而豚鼠淋巴结实验(PLNA)是一种较为可靠的检测注射用小分子药物致敏性的实验方法。王宏等^[15]构建了直接和间接豚鼠淋巴结实验模型,以质量指数和细胞指数为指标检测清开灵注射液的致敏性,结果提示清开灵注射液可能存在某些小分子致敏性分子。黄路芬等^[16]也综合分析了 11 种中药注射剂引发 T、B 细胞的比例及其早期活化标志 CD69,对抗原的提呈、细

胞增殖及 T、B 细胞活化与过敏性疾病密切相关的表面分子 MHC II、协同刺激分子 CD40、CD86,效应细胞表面分子 CD44 等三类、十几种免疫细胞的表面分子作为观察指标,并与已知具有致敏性的阳性药的相关指标比较发现,与中药注射剂致敏的相关报道较为一致。因此将 PLNA 运用到评价中药注射剂的致敏性具有一定的可行性,且该方法可靠、快速、可重复。

3.2 大动物模型类过敏反应检测模型 虽然啮齿类小动物有很好的免疫系统特异性,但对喘息、呼吸困难等全身反应症状不明显。因此,选用全身反应症状比较明显的大动物作为中药注射剂类过敏反应的模型动物。

闫位娟等^[17]选择临床报告过敏性休克排名较前的 7 种中药注射剂进行 Beagle 犬类过敏反应试验。观察 Beagle 犬的行为症状,检测血浆中组胺、IgE、IgG 和 IgM 含量。结果 7 种中药注射剂均出现类过敏反应。梁爱华等^[18]亦通过向小鼠、豚鼠和 Beagle 犬注射 0.5% 吐温 80、含 0.5% 吐温 80 鱼腥草注射液、无吐温 80 鱼腥草注射液,观察并记录 Beagle 犬的行为学变化,测定血压、呼吸、心率,记录小鼠和豚鼠的耳廓血管通透性变化,结果验证了 Beagle 犬的敏感性高、重复性好、可操作性强,以往报道的临床结果一致,并且认为 Beagle 犬可作为临床前评价中药注射剂类过敏反应的最佳动物模型之一。

国外学者采用猪作为研究对象,发现猪是较敏感的动物,即使注入少量的脂质类溶液后,猪的肺动脉血压升高、全身血压降低、心律失常,并伴皮肤变红甚至出现红疹等典型的类过敏症状,并且与补体激活相关的肺动脉高压振幅呈现出重复性、特异性变化^[19-20]。

也有学者选取在亲缘关系上与人类最近,且生理、形态、功能等各方面与人类近似的食蟹猴为研究动物,给予它们含不同浓度吐温 80 的鱼腥草注射液,结合各组食蟹猴给药后的反应症状及血浆组胺含量变化情况,结果显示,高浓度吐温 80 诱发显著的行为异常,组胺显著升高^[21]。低浓度吐温 80 均未诱发食蟹猴出现典型的类过敏反应^[22]。亦有学者用小鼠、豚鼠、恒河猴和 Beagle 犬静脉注射不同剂量的吐温 80,观察动物的临床反应症状。结果证实对于吐温 80 引起类过敏反应的敏感性是:Beagle 犬 > 豚鼠 > 小鼠 > 恒河猴^[23]。用于评价吐温 80 引起的类过敏反应 Beagle 犬最为敏感较为准确。但

是,采用灵长类动物做生理、病理、药理、毒理及代谢等实验更有代表性,更合理。

3.3 细胞模型类过敏反应检测模型 采用大动物模型观察其全身反应症状虽较明显,但操作困难、成本也较高。体外细胞模型,可以快速进行类过敏反应的初筛,以判断类过敏反应的可能性。目前,研究较多的是将大鼠嗜碱性粒细胞白血病细胞株(RBL-2H3)作为实验对象,有研究通过观察吐温 80 对 RBL-2H3 细胞的诱导脱颗粒作用,以组胺、 β -氨基己糖苷酶释放率以及细胞膜磷脂酰丝氨酸外翻情况为指标,来探讨吐温 80 导致类过敏反应的可能机制^[24-26]。

也有研究表明将 RBL-2H3 作为实验模型存在一定的缺点^[27],如不同实验室的结果存在差异、与临床试验的相关性差等。邓向亮等^[28]均将 RBL-2H3 细胞和大鼠腹腔肥大细胞(RPMC)进行对比研究,发现两种细胞模型的细胞脱颗粒程度均与临床不良反应报道有一定的相关性,且在同等剂量下 RPMC 较 RBL-2H3 细胞脱颗粒特性更为显著、更敏感,可能更适合于类过敏潜能的判断。但是,RPMC 的分离过程明显繁琐,且源自不同大鼠的 RPMC 可能还存在个体差异等,不适宜于较大规模的试验。于是,提出了将 RBL-2H3 和 RPMC 两种细胞模型进行有机结合,利用他们的互补性节省过敏反应检测的实验动物,降低成本,在类过敏反应的评价方面具有一定的使用价值。

高捷等^[29]用 $10\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ C48/80 激活 Ku812, RBL-2H3, P815-3 种肥大细胞,结果 3 种细胞在相同刺激条件下,组胺释放率、氨基糖苷酶释放率和细胞脱颗粒率均有明显增加,且 P815 细胞活化后脱颗粒现象出现更早、程度更高,对临床上使用较多的 12 种中药注射剂的检测结果与临床报道有一定的相关性。P815 细胞具有评价 TCMi 致过敏及类过敏反应的潜在应用价值。

3.4 类过敏反应检测模型的比较 相对于动物模型来说,细胞检测模型快速、简便、药物用量少,并且有利于类过敏反应机制的研究,但细胞模型与人体内的实际情况差异巨大,很难真实的模拟体内的一系列反应,存在一定局限性。而动物模型中,啮齿类小动物的免疫系统具有非常好的免疫系统特异性,但对喘息、呼吸困难等全身反应症状不明显。大动物模型全身反应症状虽较明显,但操作困难、成本也较高。因此,理想的实验动物模型应具备:敏感性好、应用广泛、与临床吻合度高且易复制并应用。有

学者认为,一种模型动物对于受试药的敏感性与该药引起类过敏反应的反应机制有关^[14],但类过敏反应的机制尚不明确,至今还没有合适的检测模型来评价类过敏反应。笔者认为,采用体内、体外多个模型相结合的方法来检测中药注射剂的类过敏反应,使之优势互补,可能会预防和避免类过敏反应的发生。

4 展望

笔者以穿心莲注射剂为例,通过对文献过敏反应尤其是类过敏反应的分析,对引起类过敏反应的因素提供几点思考:①研究穿心莲注射液是否为成分致敏。即将提取物分为多个提取部位,采用适当的方法寻找穿心莲致敏部位:若有效部位与致敏部位不同,则除去致敏部位即可;若有效部位与致敏部位相同,则将该部位继续进行细化分离,若有效成分与致敏成分不同,则去除相应的过敏成分即可;若有效成分与致敏成分相同,则成为效毒两性成分,需要严格控制含量上、下限。曾有研究组对穿心莲提取部位进行了系统的药效学研究,发现穿心莲部位的提取物有明显的解热、抗炎、镇咳、抗病毒和免疫调节作用,并证明提取部位的药效作用与穿心莲的主要功能一致^[29]。②研究是否为辅料致敏,如穿心莲注射液中的吐温 80 等,采用类过敏模型对其筛选,并寻找其他辅料对其进行代替。③优化生产工艺,加强制剂的质量研究。已有相关研究发现,优化后的生产工艺可在一定程度上降低注射液的致敏性^[29]。④采用青霉素的思路,进行过敏试验,剔除敏感人群。④尽量减少与其他注射剂合用,从而避免因配伍而引起的过敏反应。

穿心莲注射剂发生的不良反应或过敏反应在诸多中药注射剂中并非个案,这在西药注射剂中也同样存在。2011 年国家药品不良反应监测中心全年共收到药品不良反应/事件报告 852 799 份,其中给药途径为静脉注射的占 55.8%,而中药注射剂依然是中药制剂的主要风险。以上数据表明,注射剂由于给药部位的原因,存在着应用的风险,而中药注射剂成分复杂,更加剧了风险的发生。

尽管中药注射剂存在诸多的不良反应,但它弥补了传统中药制剂的不足,在一些危重疾病及感染性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病的治疗上有明显的优势。目前,中药注射剂的发展,走到了十字路口,对于此剂型,尽管医院、患者均存在疑问,但国家还是给以支持。中药注射剂今后的发展,与其他中药剂型的发展一致,需要在研发、生产、应用等多

个环节严格把关,尤其要将其安全性放在首位,建立敏感而可靠的检测模型和评价方法,使模型与临床相适应,预防和避免过敏、类过敏反应的发生,才能从根本上解决中药注射剂的安全性问题,促进其健康发展。

[参考文献]

[1] 贺竞敏,程国印. 穿心莲内酯不同盐类注射剂不良反应分析[J]. 中国药业,2011,20(19):60.

[2] 蔡德山,窦勇. 穿心莲系列注射剂四驾齐驱[N]. 医药经济报,2006L114.

[3] 曾聪彦,梅全喜. 中药注射剂不良反应与应对[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.

[4] 王砚,徐艳娇,刘东. 278 例穿心莲内酯注射剂不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(8):701.

[5] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应信息通报(第 8 期) 莲必治注射液与急性肾功能损害[R]. 2008.

[6] 蔡卫平,周红霞,朱蕴秋,等. 莲必治致急性间质性肾炎 10 例报告[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2002,23(3):297.

[7] 国家药品不良反应监测中心. 警惕肾炎平注射液和脉络宁注射液的严重过敏反应[R]. 药品不良反应信息通报,2012(48):31.

[8] 国家药品不良反应监测中心. 关注穿琥宁、炎琥宁注射剂的安全性问题[R]. 药品不良反应信息通报,2009(23):62.

[9] 于世贞. 注射用炎琥宁不良反应 23 例临床分析[J]. 山西医药杂志,2011,40(5):446.

[10] Chanan-Khan A, Szebeni J, Savay S, et al. Complement activation following first exposure to pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): possible role in hypersensitivity reactions[J]. Ann Oncol, 2003, 14(9):1430.

[11] Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity[J]. Toxicology, 2005, 216(2/3):106.

[12] FDA:Guidance for Industry Immunotoxicology Evaluation of Investigational New Drugs[S]. 2002.

[13] 李春英,梁爱华,高双荣,等. 啮齿类动物类过敏试验模型的建立[J]. 中国中药杂志,2011,36(4):488.

[14] 汪怀山. 类过敏反应检测模型的建立及在中药注射剂类过敏反应检测中的应用[D]. 济南:山东大学,2011.

[15] 王宏,刘兆华,杜武,等. 膈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.

[16] 黄路芬,董燕,王青,等. 探讨中药注射剂对膈窝淋巴结免疫细胞表面分子的影响极其致敏性[J]. 中国药理学通报,2012,28(6):877.

[17] 闫位娟,李连达,张美玉,等. 7 种中药注射剂对 Beagle 犬类过敏反应研究[J]. 中国新药杂志,2010,19(20):1895.

[18] 梁爱华,李春英,郝然,等. 中药注射剂类过敏试验方法研究[Z]. 福州:经济发展方式转变与自主创新——第十二届中国科学技术协会年会,2010.

[19] Janos Szebeni L B S S. Liposome-induced pulmonary hypertension properties and mechanism of a complement-mediated pseudoallergic reaction[J]. AJP-Heart, 2000, 279(3):1319.

[20] Janos Szebeni J L F N. A Model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody[J]. Am Heart Associa, 1999(99):2302.

[21] 孙伟伟,李贻奎,张金艳,等. 鱼腥草注射液致食蟹猴类过敏反应的实验研究[J]. 中医杂志,2011,52(9):773.

[22] 张美玉,李连达,李贻奎,等. 鱼腥草注射液对食蟹猴类过敏实验研究[J]. 中药药理与临床,2009,25(6):55.

[23] 孙立,刘晓萌,王欣,等. 吐温-80 引起动物类过敏反应的原因初步探索[J]. 毒理学杂志,2007,21(4):322.

[24] 张嘉,李澎,李贻奎,等. 吐温 80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用研究[J]. 现代免疫学,2009,29(3):240.

[25] 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.

[26] 罗霞,王青,周联,等. 几种常见中药注射剂对 RBL-2H3 细胞脱颗粒的影响[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(6):506.

[27] Passante E, Ehrhardt C, Sheridan H, et al. RBL-2H3 cells are an imprecise model for mast cell mediator release[J]. Inflamm Res,2009,58(9):611.

[28] 邓向亮,周联,王丽虹,等. 血塞通致 RBL-2H3 细胞与原代肥大细胞脱颗粒特性的比较[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(2):150.

[29] 高婕,罗佳波,雷林生,等. 3 种细胞用于建立体外肥大细胞脱颗粒模型的比较研究及应用[J]. 广州中医药大学学报,2012,29(3):295.

[责任编辑 邹晓翠]