

杨奇涛,吴殷因,汪玉馨,等. 骨肽类注射剂类过敏反应评价研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 53-59.
Yang QT, Wu YN, Wang YX, et al. Evaluation of anaphylactoid reactions induced by osteopeptide injections [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 53-59.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 008

骨肽类注射剂类过敏反应评价研究

杨奇涛^{1,2}, 吴殷因^{2,3}, 汪玉馨^{2*}, 孟长虹², 宗卫峰², 陆益红², 史清水^{1,2*}

(1. 中国药科大学, 南京 211198; 2. 江苏省食品药品监督检验研究院, 南京 210019;
3. 徐州医科大学药物分析教研室, 江苏 徐州 221004)

【摘要】 目的 采用小鼠耳廓蓝染实验对骨肽类注射剂类过敏反应进行评价, 探究不同剂量的骨肽类注射剂引起类过敏反应的情况。**方法** 分别以磷酸组胺、组胺盐酸盐、组胺作为阳性药, 筛选适宜的阳性模型; 对不同剂量下的骨肽类注射剂进行小鼠耳廓蓝染实验, 以蓝染率及伊文思蓝 (evans blue, EB) 升高率作为类过敏评价指标。**结果** 以磷酸组胺作为阳性药建立的阳性模型, 具有明显的类过敏反应。部分骨肽类注射剂在高、中剂量下呈不同程度的阳性反应, 低剂量下均呈阴性反应。**结论** 通过小鼠耳廓蓝染实验得到的检测结果, 直观评价了不同剂量下骨肽类注射剂的类过敏反应, 对其他复杂基质药物类过敏反应的评估和研究具有借鉴意义。

【关键词】 类过敏反应; 小鼠耳廓蓝染实验; 磷酸组胺; 骨肽类注射剂; 安全性评价

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0053-07

Evaluation of anaphylactoid reactions induced by osteopeptide injections

YANG Qitao^{1,2}, WU Yinnan^{2,3}, WANG Yuxin^{2*}, MENG Changhong², ZONG Weifeng², LU Yihong², SHI Qingshui^{1,2*}
(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China. 2. Jiangsu Institute for Food and Drug Control, Nanjing 210019.
3. Department of Pharmaceutical Analysis, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004)

【Abstract】 Objective The mouse ear blue staining test was used to evaluate anaphylactoid reactions to different injected doses of osteopeptide. **Methods** The positive model was selected by using histamine phosphate, histamine hydrochloride and histamine as the positive drugs. Mouse ear blue staining tests were performed by injecting different doses of osteopeptide. The rate of blue staining and the rising rate of evans blue were used as the indices for evaluating the anaphylactoid reactions. **Results** The positive model established by histamine phosphate as the positive drug exhibited obvious anaphylactoid reactions. The osteopeptide injections showed positive reactions to various degrees at high and medium doses and negative reactions at low doses. **Conclusions** Based on the result of the mouse ear staining test, the anaphylactoid reactions to osteopeptide injections at different doses were intuitively evaluated. These data may be used as a reference for the evaluation of anaphylactoid reactions of other complex matrix preparations.

【Keywords】 anaphylactoid reaction; mouse ear blue staining test; histamine phosphate; osteopeptide injections; safety evaluation

类过敏反应的临床表现有皮疹、瘙痒、荨麻疹、下降以及过敏性休克等, 与 I 型过敏反应相似, 容易
寒战、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胸闷、呼吸困难、血压 混淆, 其发生于首次给药后 30 min 内, 无需 IgE 介

【基金项目】 江苏省实验动物协会科研课题 (DWXH201902); 江苏省药品监督管理局科研计划课题 (202119)。

【作者简介】 杨奇涛 (1995—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 药理毒理研究。E-mail: qitaoyang@163.com

【通信作者】 汪玉馨 (1984—), 女, 副主任药师, 研究方向: 药理毒理研究。E-mail: wyx_carrie@163.com

史清水 (1964—), 男, 主任药师, 研究方向: 药理与药品检验研究。E-mail: qsshi@126.com * 共同通信作者

导^[1-2]。骨肽类制剂为多组分生化药,以猪或牛的四肢骨提取物制成,或与全蝎提取物混合制成复方骨肽制剂,成分包括活性肽、肽类活性因子、有机钙、磷、无机钙、无机盐、微量元素、氨基酸等^[3-4]。临床该制剂主要通过静脉注射或肌肉注射给药,用于骨折、骨关节炎、风湿、类风湿关节炎等疾病的治疗^[5-6]。国家药品不良反应监测中心在《药品不良反应信息通报》中对骨肽和复方骨肽注射剂的安全问题进行了通报^[7]。近年来,对骨肽类注射剂不良反应病例分析发现,其不良反应的临床表现有过敏性休克、皮疹、瘙痒、胸闷、心慌、呼吸困难、寒战、发热、等过敏反应,还包括消化系统、血液系统的损害^[8]。骨肽类注射剂的不良反应中,给药 30 min 内发生的不良反应占比较多(40%以上)^[9]。由于前期本课题组采用全身主动过敏实验法对骨肽类注射剂的过敏反应进行评估,结果均为阴性,故在本研究进一步采用类过敏相关模型考察骨肽类注射剂与类过敏反应的相关性,对骨肽类制剂的临床安全用药及其不良反应的阐述和发生机制研究具有重要意义。

类过敏反应机制在体内较为复杂,可能与补体系统或膜表面受体介导肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒释放活性物质,导致毛细血管通透性增加有关^[10]。在此基础上,细胞脱颗粒实验、大鼠蓝斑皮肤实验、小鼠耳廓蓝染实验等方法在类过敏反应研究中有相关报道^[11-13]。其中小鼠耳廓蓝染实验由类过敏物质与伊文思蓝(evans blue, EB)混合经静脉注射入体内后,EB 迅速与血浆蛋白结合,在类过敏相关物质影响下,体内毛细血管通透性增加,导致 EB 随血浆蛋白渗出血管,表现为小鼠耳廓蓝染^[14],该检测法操作简便,但在阳性药物选择与剂量、实验方法及评价指标未有明确的标准,因此,本课题通过阳性药筛选,建立了适宜的阳性模型,并将其用于骨肽类注射剂的类过敏反应评价研究。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 ICR 小鼠 246 只,体重 20~22 g,5~6 周龄,购于北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXK(浙)2019-0001]。动物饲养于江苏省食品药品监督检验研究院屏障系统内[SYXK(苏)2019-0047],本研究经江苏省食品药品监督检验研究院实验动物福利伦理审查委员会审批(JSIFDC2020-04),实验动物按 3R 原则给予人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

骨肽注射液(企业 A、B、C)、复方骨肽注射液(企业 A、D)、骨肽氯化钠注射液(企业 E)、注射用骨肽(企业 E、F)、注射用骨瓜提取物(企业 G、H)、骨瓜提取物注射液(企业 I、H);磷酸组胺(中国食品药品监督检验研究院,批号:150510-201313);组胺(北京百灵威科技有限公司,批号:LK90T46);组胺二盐酸盐(德国 LGC 公司,批号:G165368);0.9%氯化钠溶液(中国大冢制药有限公司、批号:8J95D4);伊文思蓝(上海 Sigma-Aldrich 公司,批号:MKCF0851);甲酰胺(上海 Sigma-Aldrich 公司,批号:94024020)。

XP6 型/XS205DU 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);Synergy H1 多功能酶标仪(美国博腾 Bio Tek 公司);XiangYi L-550 低速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 实验分组及给药

(1) 溶液配制

天平称取 EB 2 g,溶解于 100 mL 0.9%氯化钠溶液,超声 10~15 min,直至充分溶解,然后用 0.22 μm 滤膜过滤得到 2% EB 溶液,用于配制含 EB 的各组药液。

阴性对照组:含 0.16% EB 的 0.9%氯化钠溶液。

阳性对照组:高剂量组:(1)组胺:以 0.9%氯化钠溶液为溶剂,配制成浓度为 1 mg/mL(含 0.16% EB)的溶液;(2)磷酸组胺:以 0.9%氯化钠溶液为溶剂,按照分子量折算,配制含组胺 1 mg/mL(含 0.16% EB)的溶液;(3)组胺盐酸盐:以 0.9%氯化钠溶液为溶剂,按照分子量折算,配制成含组胺 1 mg/mL(含 0.16% EB)的溶液;低剂量组:(1)组胺:以 0.9%氯化钠溶液为溶剂,配制成浓度为 0.5 mg/mL(含 0.16% EB)的溶液;(2)磷酸组胺:以 0.9%氯化钠溶液为溶剂,按照分子量折算,配制为含组胺 0.5 mg/mL(含 0.16% EB)的溶液。

样品组:高剂量组:骨肽类注射剂按照其规格用 0.9%氯化钠溶液配制为 5 mg/mL(含 0.16% EB)的药液。中剂量组:骨肽类注射剂按照其规格用 0.9%氯化钠溶液配制为 2.5 mg/mL(含 0.16% EB)的药液。低剂量组:骨肽类注射剂按照其规格用 0.9%氯化钠溶液配制为 1 mg/mL(含 0.16% EB)的药液。骨肽氯化钠注射液的原液浓度为 1

mg/mL 故实验中设置了 1 mg/mL 与 0.5 mg/mL 两个剂量组。

(2) 实验分组

小鼠按照体重随机分组, 每组 6 只, 每只小鼠尾静脉给予 0.5 mL 药液。阴性对照组给予 0.9% 氯化钠溶液(含 0.16% EB); 阳性对照组, 分别给予高剂量及低剂量的组胺(含 0.16% EB)、磷酸组胺(含 0.16% EB)、组胺盐酸盐(含 0.16% EB); 样品组, 分别给予相应的高、中、低剂量含 0.16% EB 的样品溶液。

1.3.2 实验指标选择

(1) 小鼠耳廓蓝染率测定

给药 30 min 后处死小鼠。观察并记录各组出现耳廓蓝染色的动物数量, 计算各组耳廓蓝染的发生率。

(2) 小鼠耳廓 EB 渗出量测定

EB 标准曲线配制: 将 10 mg EB 溶于 10 mL 甲酰胺中, 配制得浓度为 1 mg/mL 的备用溶液。取 200 μ L 备用溶液用 20 mL 甲酰胺稀释得到浓度为 10 μ g/mL 的工作液。

观察并记录小鼠的耳廓蓝染情况后, 处死并立即沿耳根部剪去双耳后, 剪成小块, 用 2 mL 甲酰胺浸没, 室温浸泡 48 h, 提取耳廓中渗出 EB 染料, 各组双耳 EB 渗出量及升高率的测定: 浸泡 48 h 后离心 15 min, 转速为 3000 r/min。在 96 孔培养板中加入 200 μ L 各组上清液, 以等量甲酰胺作为空白对照, 用酶标仪在 620 nm 下测定吸光度(A)值。根据

标准曲线计算 EB 含量, 将其换算 2 mL 甲酰胺中所含有 EB 染料的总渗出量, 并计算 EB 升高率。EB 升高率=(给药组 EB 含量-阴性对照组 EB 含量)/阴性对照组 EB 含量 $\times$ 100%。

本实验中设定的类过敏反应判断标准如下: a: 耳廓蓝染发生率 $\geq$ 30%; b: 耳廓 EB 升高率 $\geq$ 50%。以上 2 项条件均符合时, 类过敏反应判断为阳性。

1.4 统计学方法

采用 GraphPad Prism 5 软件对所有实验数据进行统计分析采用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示各组实验数据。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

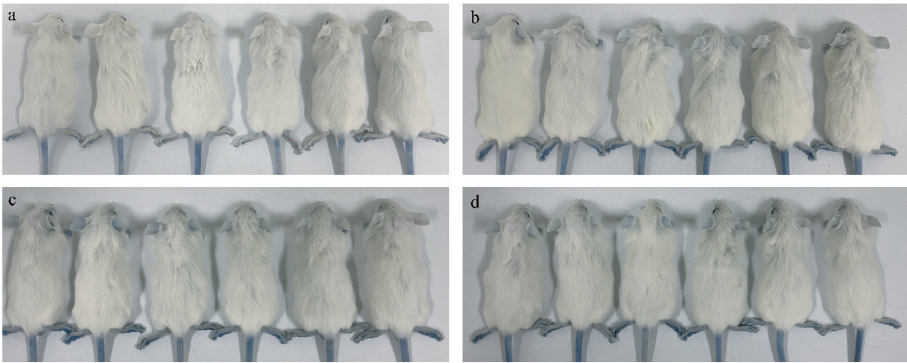
2.1 阳性模型的建立

利用 3 种组胺标准品(磷酸组胺、组胺、组胺盐酸盐)建立阳性模型, 结果见表 1。结果发现各组高低剂量阳性对照组蓝染发生率均为 100%, 同时其 EB 渗出量相比阴性对照组都明显升高且升高率大于 50%, 类过敏反应均判定为阳性(图 1)。考虑到实验过程中静脉注射高剂量组胺盐酸盐, 30 min 内小鼠存在呼吸加快、轻微抽搐等情况, 无法判定类过敏的产生是否由组胺盐酸盐引起, 因此在低剂量考察时, 未将其纳入考察对象。比较了低剂量组胺与磷酸组胺的类过敏结果发现, 磷酸组胺的蓝染情况与 EB 升高率更为明显, 且低剂量下的 EB 升高率与其高剂量组相差不大。综上, 后期选择低剂量的磷酸组胺作为骨肽类注射剂类过敏考察的阳性对照模型药物。

表 1 不同剂量的阳性对照的耳廓蓝染结果($n=6$)
Table 1 Ear blue staining results of different doses of positive control

组别 Groups	剂量 Dose	蓝染发生率(%) Incidence of blue staining	EB 升高率(%) Rising rate of EB	实验结果 Test results
阴性对照 Negative control	/	0	0	-
组胺 Histamine	高剂量组 High-dose group	100	270.83 $\pm$ 30.92	+
	低剂量组 Low-dose group	100	272.78 $\pm$ 107.93	+
磷酸组胺 Histamine phosphate	高剂量组 High-dose group	100	456.69 $\pm$ 126.82	+
	低剂量组 Low-dose group	100	475.97 $\pm$ 161.23	+
组胺盐酸盐 Histamine hydrochloride	高剂量组 High-dose group	100	475.28 $\pm$ 130.21	+
	低剂量组 Low-dose group	/	/	/

注:“-”:类过敏反应阴性;“+”:类过敏反应阳性。
Note.“-”, Negative anaphylactoid reaction.“+”, Positive anaphylactoid reaction.

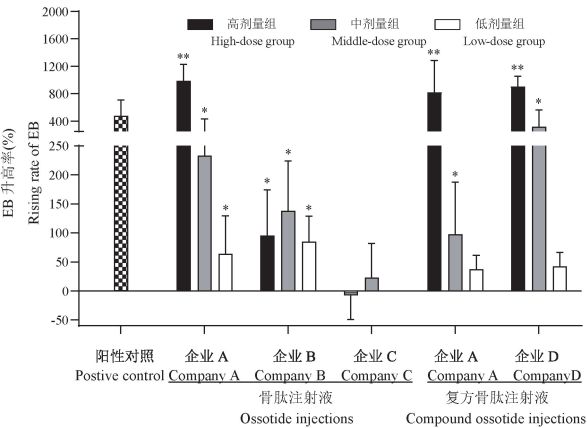


注:a:阴性对照组;b:组胺组;c:磷酸组胺组;d:组胺盐酸盐组。

图1 阳性模型典型耳廓蓝染图(高剂量组)

Note. a, Negative control group. b, Histamine group. c, Histamine phosphate group. d, Histamine hydrochloride group.

Figure 1 Typical ear blue staining of positive model (High-dose group)



注：“*”：EB 升高率大于 50% 且小于阳性对照组的 EB 升高率；“**”：EB 升高率大于阳性对照组的 EB 升高率。

图2 不同企业的骨肽类注射液耳廓蓝染实验 EB 升高率
Note. “*”，Rising rate of EB is more than 50% and less than that of the positive control group. “**”，Rising rate of EB is more than that of the positive control group.

Figure 2 Rising rate of EB in ear blue staining experiment of osteopeptide injections from different companies

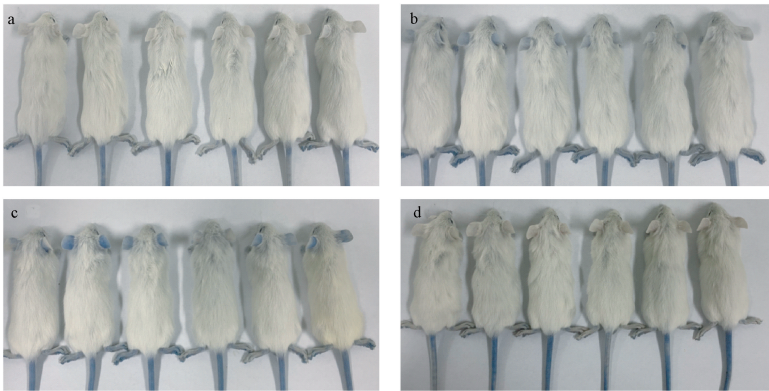
2.2 骨肽类注射液类过敏反应的考察

根据骨肽注射液及复方骨肽注射液的临床用药浓度,设置高剂量组药液浓度为 5 mg/mL;中剂量组药液浓度为 2.5 mg/mL;低剂量组药液浓度为 1 mg/mL。综合比较了骨肽类注射液在耳廓蓝染实验中观察记录的耳廓蓝染发生率及计算所得的 EB 升高率(见表 2)。高剂量(5 mg/mL)下,不同企业间骨肽类注射液引起的类过敏反应具有一定差异,企业 B 骨肽注射液的 EB 升高率大于 50%,企业 A 骨肽注射液和复方骨肽注射液、企业 D 复方骨肽注射液的 EB 升高率大于 50%且大于阳性对照组,

以上各组蓝染发生率均大于 30%,故类过敏反应均呈阳性;企业 C 骨肽注射液 EB 升高率低于 50%且无蓝染发生,类过敏反应呈阴性。中剂量(2.5 mg/mL)下,企业 A 骨肽注射液和复方骨肽注射液、企业 B 骨肽注射液、企业 D 复方骨肽注射液的 EB 升高率均大于 50%,同时蓝染发生率也大于 30%,上述企业的制剂类过敏反应仍呈阳性;其余骨肽类注射液结果判定为阴性。在低剂量(1 mg/mL)下,上述部分制剂小鼠蓝染实验结果虽然 EB 升高率大于 50%,蓝染发生率均低于 30%,各组结果判定均呈阴性。(见图 2、图 3)。

2.3 其他骨肽类注射剂类过敏反应的考察

骨肽注射液与复方骨肽注射液是临床上使用较多的骨肽类注射剂,除此之外还有多种其他的骨肽类注射剂,因此我们还利用小鼠耳廓蓝染模型考察了骨肽氯化钠注射液、注射用骨肽、骨瓜提取物注射液及注射用骨瓜提取物的类过敏反应(见表 3)。高剂量下,除了企业 E 的骨肽氯化钠注射液与企业 I 的骨瓜提取物注射液,其余 5 个骨肽类注射剂 EB 升高率均大于 50%,且蓝染发生率大于 30%,其中企业 G、H 的注射用骨瓜提取物与企业 F 的注射用骨肽 EB 升高率明显高于阳性对照组,故类过敏反应呈阳性。中剂量下,企业 G、H 的注射用骨瓜提取物与企业 H 的骨瓜提取物注射液 EB 升高率均大于 50%,且蓝染发生率大于 30%,类过敏反应判断仍为阳性,其余四组判定结果为阴性。在低剂量下,上述部分制剂小 EB 升高率虽然大于 50%,但各组的蓝染发生率均低于 30%,因此结果判定均呈阴性。(见图 4、图 5)。



注:a:阴性对照组;b:阳性对照组(磷酸组胺);c:骨肽注射液组(企业A);d:骨肽注射液组(企业C)。

图3 不同企业的骨肽注射液典型耳廓蓝染图(高剂量组)

Note. a, Negative control group. b, Positive control group (Histamine phosphate). c, Ossotide injection group (Company A). d, Ossotide injection group (Company C).

Figure 3 Typical ear blue staining pictures of osteopeptide injections from different companies (High-dose group)

表2 不同企业的骨肽类注射液的耳廓蓝染结果(n=6)

Table 2 Results of ear blue staining experiments of osteopeptide injections from different companies

制剂名 Name of preparation	生产企业 Companies	耳廓蓝染实验结果 Test results of ear blue staining								
		高剂量组 High-dose group			中剂量组 Middle-dose group			低剂量组 Low-dose group		
		蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果	蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果	蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果
		Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results	Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results	Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results
骨肽注射液 Ossotide injection	A	100.00	988.33±239.35	+	50.00	232.94±200.53	+	16.67	63.72±65.62	-
	B	50.00	95.50±79.07	+	16.67	138.04±86.22	+	16.67	84.97±43.63	-
	C	0.00	-7.86±41.70	-	33.33	23.01±58.51	-	/	/	/
复方骨肽注射液 Compound ossotide injection	A	100.00	820.07±465.37	+	33.33	97.67±89.43	+	0.00	37.17±24.16	-
	D	100.00	903.80±151.00	+	100.00	317.92±243.08	+	0.00	42.48±23.45	-

注:“-”:类过敏反应阴性;“+”:类过敏反应阳性。
Note.“-”, Negative anaphylactoid reaction.“+”, Positive anaphylactoid reaction.

表3 不同企业的其他骨肽类注射剂的耳廓蓝染结果(n=6)

Table 3 Results of ear blue staining experiments of other osteopeptide injections from different companies

制剂名 Name of preparation	生产企业 Companies	耳廓蓝染实验结果 Test results of ear blue staining								
		高剂量组 High-dose group			中剂量组 Middle-dose group			低剂量组 Low-dose group		
		蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果	蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果	蓝染发生 率(%)	EB 升高率 (%)	结果
		Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results	Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results	Incidence of blue staining	Rising rate of EB	Results
骨肽氯化钠注射液 Ossotide sodium chloride injection	企业 E	0.00	6.30±52.66	-	0.00	-3.14±36.41	-	/	/	/
注射用骨肽 Ossotide for injection	企业 E	50.00	69.28±76.28	+	33.33	23.21±42.65	-	/	/	/
	企业 F	100.00	637.08±283.68	+	0.00	8.15±42.25	-	/	/	/
注射用骨瓜提取物 Gugua extract for injection	企业 G	83.33	962.39±647.40	+	50.00	98.92±97.18	+	16.67	71.69±68.83	-
	企业 H	100.00	2439.87±978.32	+	100.00	781.04±320.15	+	16.67	79.66±69.38	-
骨瓜提取物注射液 Gugua extract injection	企业 I	0.00	-15.76±37.79	-	0.00	-37.09±21.30	-	/	/	/
	企业 H	83.33	176.35±36.67	+	33.33	100.36±67.15	+	16.67	127.45±97.91	-

注:“-”:类过敏反应阴性;“+”:类过敏反应阳性。
Note.“-”, Negative anaphylactoid reaction.“+”, Positive anaphylactoid reaction.

3 讨论

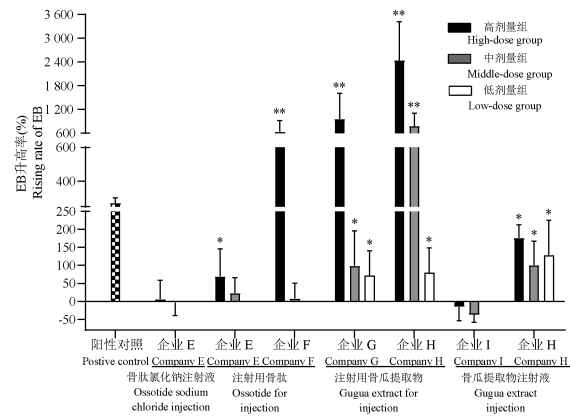
根据临床数据显示^[9,15],大部分的类过敏反应于给药 30 min 内发生,故小鼠耳廓蓝染实验中,将给药时间设为 30 min,观察耳廓蓝染情况,以与临床不良反应相关。同时本研究分析了制剂临床用药浓度与动物实验浓度的相关性。

骨肽注射液与复方骨肽注射液是常用的骨肽类注射剂,临床上常作为骨折、骨关节炎、风湿、类风湿关节炎等疾病的治疗或辅助治疗药物。骨肽

注射液(临床用药剂量为 1.67 mg/kg)给药浓度由高到低折算后分别为临床用药剂量的 8.33 倍、4.17 倍、1.67 倍;复方骨肽注射液(临床用药剂量为 2.5 mg/kg)的给药浓度由高到低依次为临床用药浓度的 5.5 倍、2.75 倍、1.1 倍。结果表明,高、中剂量下,仅 1 批骨肽注射液呈阴性反应;低剂量下均呈阴性反应,蓝染发生率均低于 30%,但有 2 批骨肽注射液的 EB 升高率大于 50%。

为了更好地评价骨肽类注射剂的类过敏反应相关性,利用小鼠耳廓蓝染模型对其他骨肽类注射剂(骨肽氯化钠注射液、注射用骨肽、骨瓜提取物注射液、注射用骨瓜提取物)进行类过敏评价。注射用骨肽、骨瓜提取物注射液、注射用骨瓜提取物的临床剂量都为 1.67 mg/kg,其给药浓度由高到低折算后分别为临床用药剂量的 8.33 倍、4.17 倍、1.67 倍,与骨肽注射液的实验结果相似,在高、中剂量下多数给药组存在不同程度的类过敏阳性情况,而在低剂量下类过敏反应均判定为阴性;而骨肽氯化钠注射液在原液浓度下类过敏反应呈阴性。

结合近年对药物的类过敏研究^[16],在 1 倍临床用药剂量下,清开灵注射液、生脉注射液、鱼腥草注射液等均未呈现阳性反应,但清开灵注射液在 2 倍临床剂量下、生脉注射液在 1.67 倍临床剂量有轻微的类过敏阳性反应。骨肽注射液、注射用骨肽、骨瓜提取物注射液、注射用骨瓜提取物在临床剂量的 4.17 倍与复方骨肽注射液在临床剂量的 2.75 倍即呈有不同程度的阳性反应,故骨肽类注射剂可能存在类过敏风险。此外,类过敏反应具有明显的量效

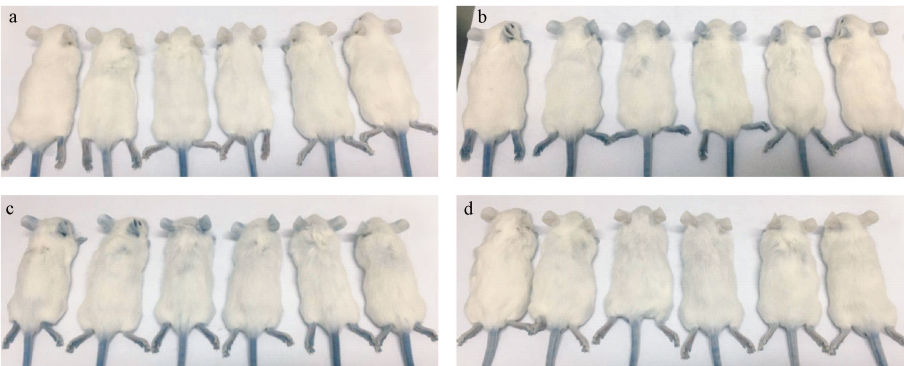


注:“*” :EB 升高率大于 50% 且小于阳性对照组的 EB 升高率;“**”:EB 升高率大于阳性对照组的 EB 升高率。

图 4 不同企业的其他骨肽类注射剂耳廓蓝染实验 EB 升高率

Note.“*” , Rising rate of EB is more than 50% and less than that of the positive control group. “**” , Rising rate of EB is more than that of the positive control group.

Figure 4 Rising rate of EB in ear blue staining experiment of other osteopeptide injections from different companies



注:a:阴性对照组;b:阳性对照组(磷酸组胺);c:注射用骨瓜提取物组(企业 H);d:骨肽氯化钠注射液组(企业 E)。

图 5 不同企业的其他骨肽类注射剂典型耳廓蓝染图(高剂量组)

Note. a, Negative control group. b, Positive control group (Histamine phosphate). c, Gugu extract for injection group (Company H). d, Ossotide sodium chloride injection group (Company E).

Figure 5 Typical ear blue staining pictures of other osteopeptide injections from different companies (High-dose group)

关系,单位时间内给予的药物浓度越高,类过敏发生的可能性越高,且程度逐渐加重^[17-18];而骨肽类注射剂的类过敏反应也存在一定的量效关系,与之相符。因此骨肽类注射剂在临床用药时应注意用药浓度以及需要观察患者用药后的身体情况。

骨肽类注射剂的临床不良反应多发生于给药后 30 min,而在患者持续给药期间也会出现过敏反应^[9]。此外,胡青^[19]发现骨肽类注射剂的临床不良反应与患者的给药量、基础病史、过敏史等诸多因素相关,故骨肽类注射剂的过敏反应可能与类过敏反应与过敏反应均有关。本研究采用小鼠耳廓蓝染模型,通过观察小鼠首次给予骨肽类注射剂后的耳廓蓝染情况,考察骨肽类注射剂的类过敏反应,而对于骨肽注射剂的过敏反应需要采用相关模型进一步考察。综上,骨肽类注射剂的类过敏评估对其不良反应研究具有重要意义,也为临床用药给药浓度的选择、速度的控制,用药安全的保障提供参考和依据。

参考文献:

- [1] 王新宇,张艳仙,蒋睿,等. 药物不良反应 1055 份报告分析[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(7): 141-142.
- [2] 费巧玲,齐睿娟,张小雨,等. 经皮致敏小鼠肠道过敏模型的建立与评价[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(5): 619-625.
- [3] 杨泽岸,张媛,吴彦霖,等. 基于生物活性测定的骨肽类制剂质量评价方法[J]. 中国药事, 2019, 33(4): 380-384.
- [4] 吴彦霖,张媛,杨泽岸,等. 骨肽原液促 UMR106 细胞增殖法的建立及验证[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(9): 1324-1328.
- [5] 刘中均,李霞,段小云,等. 丹红注射液联合骨肽注射液辅助治疗骨质疏松性骨折的疗效及对患者炎症反应和骨代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(18): 3549-3552.
- [6] 张卫东,朱传奇,郑哲,等. 骨肽注射液联合富血小板血浆注射治疗膝关节骨关节炎的疗效探究[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(9): 71-75.
- [7] 关注骨肽和复方骨肽注射剂的安全性问题(摘录)——药品不良反应信息通报(第 26 期)[J]. 中国社区医师, 2010, 26(14): 9.
- [8] 黄美婷,李建修,郭柳清. 复方骨肽注射液不良反应发生的危险因素分析[J]. 北方药学, 2015, 12(11): 164-165.
- [9] 李二平. 91 例骨肽和复方骨肽注射剂不良反应病例分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(9): 880-882, 886.
- [10] 张帆,王璐,戚进,等. 中药注射剂致类过敏反应评价模型研究进展[J]. 海峡药学, 2019, 31(9): 10-13.
- [11] 陈勇灵,蔡彝,张巍,等. 注射用红花黄色素基于细胞脱颗粒和急性类过敏模型的研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3792-3797.
- [12] 黄怡文,谢家骏,杨艺帆,等. 大鼠皮肤类过敏试验的组织学机制[J]. 中成药, 2019, 41(3): 548-553.
- [13] 梁爱华,李春英,易艳,等. 药物类过敏反应的临床前评价方法研究(I)—小鼠类过敏反应评价方法的建立和验证[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 1865-1870.
- [14] 万梅绪,宋美珍,李智,等. 小鼠耳廓蓝染类过敏检测方法用于注射益气复脉(冻干)的质控研究[J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 405-410, 428.
- [15] 董朱. 79 例骨肽注射液不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2012, 21(5): 45-46.
- [16] 易艳,李春英,张宇实,等. 3 种中药注射剂类过敏反应评价及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2711-2716.
- [17] 李伟,武璐璐,姜华,等. 中药注射剂过敏及类过敏反应体外评价方法的初步建立[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3): 416-419, 423.
- [18] 陈梦,李伟,王雪,等. 药物类过敏反应发生机制及临床前评价方法研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 51-59.
- [19] 胡青. 注射用骨肽发生不良反应的危险因素分析[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(31): 122-123.

[收稿日期]2021-03-03