

BN大鼠和豚鼠评价双黄连注射液的过敏反应

郭姗姗¹, 王意忠², 张毅¹, 李德凤¹, 宗桂珍¹, 高英杰¹, 时宇静¹, 苏丹¹, 崔晓兰^{1*}

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 北京大学航天临床医学院, 北京 100049)

摘要: 目的 为摸索适合评价中药过敏反应的动物, 采用BN大鼠和豚鼠评价双黄连注射液过敏的反应。方法 BN大鼠和豚鼠分为ip或iv临床等剂量组(分别为360及300 mg·kg⁻¹)、iv临床2倍剂量组(分别为720及600 mg·kg⁻¹)。以双黄连注射液为致敏原, 分别对2种动物进行致敏, 隔日1次, 共3次。同时设生理盐水对照组, 观察各组过敏反应症状; 采用ELISA法测量血清和组织中组胺含量, HE染色法光镜下观察肺组织和气管病理改变。结果 双黄连注射液可以造成BN大鼠及豚鼠发生过敏反应, 过敏反应发生率BN大鼠组明显高于豚鼠组, 分别为62.86%和36.11%。双黄连注射液可使BN大鼠和豚鼠血清、肺和气管中组胺含量均明显升高, 与各相应的对照组比较均具有显著性差异, 同时, 从数据上看, BN大鼠各组的组胺释放率均高于豚鼠各组。结论 双黄连注射液可造成BN大鼠及豚鼠发生过敏反应。BN大鼠的敏感性可能高于豚鼠, 但还需进一步研究。

关键词: 大鼠, 近交BN; 双黄连注射液; 超敏反应; 组胺

中图分类号: R965.3

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2009)02-0128-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2009.02.008

有关中药注射剂引起的不良反应的报道逐年增

收稿日期: 2008-06-26 接受日期: 2009-01-23

基金项目: 国家自然科学基金重大专项资助项目(90709042)

作者简介: 郭姗姗(1979-), 硕士, 实习研究员, 研究方向: 中药药理及安全性评价, Tel: (010) 64018148, E-mail: ruochushan@sina.com; 崔晓兰(1961-), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药药理及安全性评价。

*联系作者 E-mail: cuixl2812@sina.com Tel & Fax: (010)84015200

加, 其中双黄连注射液早在2001年就因发生严重的过敏反应并导致多名患者死亡而首先被通报^[1]。经研究发现, 中药注射液严重不良反应尤以过敏反应的比例为最高, 且反应类型多为速发型超敏反应。由于目前国内外均未建立中药致敏原的标准动物模型, 导致中药注射液过敏反应的评价受到了很大限制。目前, 国内外研究速发型超敏反应的实验动物主要为豚鼠, 但其对中药源性的致敏原敏感性较差^[2]。有研究表明, 与其他种属动物相比, 经口给予食物致敏原(无佐剂), BN大鼠能产生较为理想的I型超敏反应。更重要的是BN大鼠对不同食物致敏原产生的过敏反应的强度与人体相似, 对常见食物致敏原产生过敏反应的强度>不常见食物致敏原>无致敏史食物, 因此, 目前国内外均把BN大鼠作为常规食物过敏动物模型优选鼠系来进行免疫学研究^[3-5]。

BN大鼠为褐色近交系挪威大鼠, 易于诱导I型超敏反应, 为国内外研究食物致速发型超敏反应的适宜动物模型^[3-5]。因此, 本研究同时采用BN大鼠和豚鼠作为动物模型, 以双黄连注射液进行致敏和攻击, 观察2种动物的过敏率、过敏反应程度、组织病理改变程度和组胺释放量, 为建立适合评价中药注射液过敏反应的方法提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 试剂和主要仪器

注射用双黄连(冻干)(每支600 mg, 用无菌生理盐水稀释, BN大鼠用浓度分别为144和288 g·L⁻¹, 豚鼠用浓度分别为240和480 g·L⁻¹), 哈药集团中药二厂, 批号0507007。组胺ELISA试剂盒(豚鼠组织试剂盒、豚鼠血清试剂盒、大鼠组织试剂盒、大鼠血清试剂盒)均为美国Rapidbio Lab公司产品。酶标仪(芬兰Thermo公司, Multiskan 3); 5415R高速离心机(德国Eppendorf公司); 紫外可见分光光度计(美国PE公司, Lambda P40); 切片机(德国

Leitz);自动染色机(日本 Sakura 公司,RSH-100);自动照相生物显微镜(德国 Leica 公司,DMLK-HC)。

1.2 动物及分组

♂ BN 大鼠,SPF 级,体重 180 ~ 200 g;♂ 豚鼠,SPF 级,体重,250 ~ 350 g,由北京维通利华实验动物有限公司提供,许可证编号:SCKX(京)2002-0003。

BN 大鼠和豚鼠分别随机分为正常对照组、腹腔注射(ip)组、静脉注射(iv)组,每组 6 只。

1.3 致敏试验

各小剂量双黄连组的致敏剂量为人临床用量的等倍剂量,大剂量双黄连组为人临床用量的 2 倍剂量,BN 大鼠小剂量为 $360 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,大剂量为 $720 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;豚鼠小剂量为 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,大剂量为 $600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。致敏途径腹腔组为 ip,iv 组 BN 大鼠为尾静脉注射、豚鼠为足静脉注射。注射容积按体重换算,隔日 1 次,连续 3 次,对照组注射无菌生理盐水。

1.4 攻击试验

各组双黄连攻击量均采用致敏剂量,注射容积为致敏时的 2 倍,途径均为静脉快速推注。每组均于末次致敏后第 14 天和 21 天各攻击 1 次,每次攻击后均按过敏症状反应表观察结果,并根据全身致敏性评价标准分级^[6]。-:过敏反应阴性,正常;+:躁动、竖毛、颤抖、搔鼻;+:喷嚏、咳嗽、呼吸急促、排尿、排粪、流泪;+++ :呼吸困难、哮鸣音、紫癜、步态不稳、跳跃、喘息、痉挛、旋转、潮式呼吸;++++ :死亡。

1.5 血清、肺及气管中组胺含量的测定

各组动物均于第 2 次攻击观察过敏症状 30 min 后采血,BN 大鼠眼眶采血,豚鼠心脏取血,采血后将动物处死,取出肺脏和气管。将动物全血于 4°C $2900 \times g$ 离心 15 min 后,取血清用于检测组胺含量。分别取大鼠和豚鼠的肺、支气管组织 100 mg,加入 1 mL 匀浆液,液氮中反复冻融 3 次,每次 10 min,然后在冰浴中超声 $3 \times 4\text{s}$, $11\ 602 \times g$, 4°C 离心 30 min。取上清,蛋白定量后,ELISA 测组胺含量。组胺含量采用组胺 Histamine ELISA 试剂盒提供的方法进行测定,同时以组胺增加率判定药物作用及动物的反应。以对照组的平均值为标准,每只动物的组胺增加率 = (用药组每只动物的检测值 - 对照组的平均值) / 对照组的平均值。以每只动物的组胺增加率为基础,计算每组的组胺增加率。

1.6 肺脏和气管的病理学检查

肺和气管固定于 10% 甲醛溶液中,取材后流水冲洗,梯度乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡包埋,切片,HE 染色,光学树脂封片,光镜下观察并显微照相。

1.7 统计学分析

实验所得数据采用 SPSS12.0 软件包进行统计学处理。组胺增加率采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非参数检验;过敏反应发生率和肺、气管病变率比较采用卡方检验;过敏反应发生程度和肺、气管病理改变程度比较采用秩和检验。

2 结果

2.1 过敏反应症状、发生率和发生程度

双黄连注射液攻击后 BN 大鼠过敏反应症状主要包括搔鼻、喷嚏、呼吸急促等,多在攻击后 10 min 内出现,10 ~ 15 min 后缓解;其中 iv 大剂量组大部分动物出现静卧、肌张力下降、体表温度下降、抽搐、晕厥等过敏性休克的症状,有 1 只出现死亡。豚鼠过敏反应症状主要包括呼吸急促和痉挛等,多在攻击后 10 min 内出现,10 ~ 15 min 后缓解;iv 大剂量组部分动物出现抽搐、晕厥等过敏性休克症状,但未出现死亡。

过敏反应发生率 BN 大鼠各组均高于或等于豚鼠各组,各组第 1 次攻击过敏反应发生率均高于或等于第 2 次。其中 ip,BN 大鼠过敏率为 33%,而豚鼠则不发生过敏反应;iv 小剂量,第 1 次攻击 BN 大鼠和豚鼠过敏率均为 67%,第 2 次攻击 BN 大鼠过敏率大于豚鼠,分别为 67% 和 33%;iv 大剂量,第 1 次攻击 BN 大鼠过敏率为 100%,豚鼠为 67%,第 2 次攻击 BN 大鼠过敏率大于豚鼠,分别为 80% 和 50%。两次攻击总过敏反应发生率 BN 大鼠组明显高于豚鼠组,分别为 62.86% 和 36.11%,两组比较具有显著性差异(表 1)。

据全身致敏性评价标准,对 BN 大鼠和豚鼠各组的过敏反应发生程度进行比较,发现同种致敏和攻击条件下各组,BN 大鼠和豚鼠过敏反应发生程度没有显著差异;3 种致敏和攻击条件下,BN 大鼠和豚鼠过敏反应发生程度也没有显著差异(表 2)。

2.2 血清、肺及气管中组胺含量的变化

双黄连注射液攻击后,BN 大鼠各组血清、肺和气管中组胺含量均明显升高,与正常对照组比较具有显著性差异,豚鼠各组的血清、肺和气管中组胺含

Tab 1. Incidence of allergic response induced by Shuanghuanglian injection in BN rat and guinea pig

Animal	Dose /mg·kg ⁻¹	Injection	Incidence of allergic response/%		Total allergic response/%
			Primary provocation	Second provocation	
BN rat	360	ip	33	33	62.86*
	360	iv	67	67	
	720	iv	100	80	
Guinea pig	300	ip	0	0	36.11
	300	iv	67	33	
	600	iv	67	50	

BN rats and guinea pigs were sensitized by Shuanghuanglian injection every other day, totally 3 times respectively. On the 14th and 21st days, BN rats and guinea pigs were injected by Shuanghuanglian injection at the same dose and 2 times volume for primary and second provocation respectively. * $P < 0.05$, compared with guinea pig group by χ^2 test.

Tab 2. Degree of allergic response

Animal	Dose/ mg·kg ⁻¹	Injection	Number of animals with pathological changes				
			-	+	++	+++	++++
BN rat	360	ip	4	1	1	0	0
	360	iv	2	4	0	0	0
	720	iv	0	2	1	2	1
Guinea pig	300	ip	6	0	0	0	0
	300	iv	4	0	0	2	0
	600	iv	2	0	0	4	0

See Tab 1 for treatment. The ranking standard of active cutaneous anaphylaxis. -: normal; +: restlessness, piloerection, jitter, scratch nose; ++: sneeze, cough, breathlessness, urinate, diachoreis, dacryorhea; +++: dyspnea, wheezing rale, peliosis, instability of gait, jump, gasp, spasm, cyclotorsion, Cheyne-Stokes respiration; ++++: death. There is no significant difference between two animals in incidence of pathological changes analyzed by Rank sum test.

Tab 3. Effect of Shuanghuanglian injection on the level of histamine in serum and tissues of BN rat and guinea pig

Animal	Dose/ mg·kg ⁻¹	Injection	Increment of histamine		
			Serum	Lung	Trachea
BN rat	360	ip	0.82 ± 0.45	0.68 ± 0.34	0.74 ± 0.24
	360	iv	1.18 ± 0.40**	1.07 ± 0.33**	0.90 ± 0.30**
	720	iv	0.65 ± 0.16**	0.74 ± 0.36*	0.52 ± 0.22
Guinea pig	300	ip	0.49 ± 0.19	0.41 ± 0.24	0.58 ± 0.24
	300	iv	0.50 ± 0.14	0.34 ± 0.14	0.39 ± 0.19
	600	iv	0.35 ± 0.12	0.32 ± 0.08	0.39 ± 0.29

See Tab 1 for treatment. Thirty minutes later, after the second provocation, the serum, lung and trachea were taken for the detection of histamine level. Increment level = (Value of tested group - mean value of control group) / mean value of control group. $\bar{x} \pm s$, $n = 6$.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the same injection route and dosage level group of guinea pig by non-parametric test.

量也明显升高。但是比较双黄连注射液攻击后 BN 大鼠和豚鼠的组胺增长率,其中 BN 大鼠 iv 2 个剂量组血清和肺组织中组胺增长率明显高于豚鼠,与豚鼠相应组比较具有显著性差异;iv 小剂量组气管中组胺增长率明显高于豚鼠相应组,与豚鼠相应组比较具有显著性差异。表明在一定的剂量和致敏途径下,血清、肺和气管中的组胺释放率 BN 大鼠均明显高于豚鼠(表 3)。

2.3 肺脏和气管的病理改变

2.3.1 肺脏和气管的病变率和病变程度

双黄连注射液攻击后,BN 大鼠肺组织出现明显的病理改变,ip 及 iv 小剂量组和 iv 大剂量组肺部病变率分别为 83%, 50% 和 83%;豚鼠的肺组织病变率 ip 组、iv 小剂量组和 iv 大剂量组肺部病变率分别为 33%, 67% 和 50%。分别比较 BN 大鼠和豚鼠各对应组的肺部病变率,均没有显著性差异(表 4)。病变程度,BN 大鼠共有 5 只 - ,13 只 + ;豚鼠共有 9 只 - ,8 只 + ,1 只 ++ ,两者比较没有显著性差异。

Tab 4. Incidence of pathological changes in lungs of BN rat and guinea pig

Animal	Dose/ mg·kg ⁻¹	Injection	Incidence of pathological changes/%
BN rat	360	ip	83
	360	iv	50
	720	iv	83
Guinea pig	300	ip	33
	300	iv	67
	300	iv	67
	600	iv	50

See Tab 1 for treatment. There is no significant difference between two animals in incidence of pathological changes analyzed by χ^2 test.

双黄连注射液攻击后, BN 大鼠气管出现明显的病理改变, ip 组、iv 小剂量组和 iv 大剂量组肺部病变率分别为 67%, 33% 和 50%; 豚鼠的肺组织病变率 ip 组、iv 小剂量组和 iv 大剂量组气管病变率分别为 33%, 17% 和 50%。分别比较 BN 大鼠和豚鼠各对应组的气管病变率, 均没有显著性差异(表 5)。病变程度, BN 大鼠共有 9 只为 -, 5 只为 +, 3 只为 ++, 1 只为 +++; 豚鼠共有 12 只为 -, 6 只为 +, 两者比较没有显著性差异。

Tab 5. Incidence of pathological changes in trachea of BN rat and guinea pig

Animal	Dose/ mg·kg ⁻¹	Injection	Incidence of pathological changes/%
BN rat	360	ip	67
	360	iv	33
	720	iv	50
Guinea pig	300	ip	33
	300	iv	17
	600	iv	50

See Tab 1 for treatment. There is no significant difference between two animals in incidence of pathological changes analyzed by χ^2 test.

2.3.2 肺脏和气管的组织病理改变

双黄连注射液攻击后 BN 大鼠肺部病理改变可见肺间质有少量炎症细胞浸润, 豚鼠肺部病理改变可见肺间质血管周围有灶状淋巴细胞浸润, 而对照组 BN 大鼠和豚鼠肺泡均未见融合, 间质未见炎症(图 1)。

双黄连注射液攻击后 BN 大鼠气管病理改变可见气管黏膜下腺体扩张, 伴炎症细胞浸润, 豚鼠气管病理改变可见气管黏膜下有灶状炎症细胞浸润, 而对照组 BN 大鼠和豚鼠气管黏膜上皮未见增生, 黏膜下未见炎症细胞浸润(图 2)。

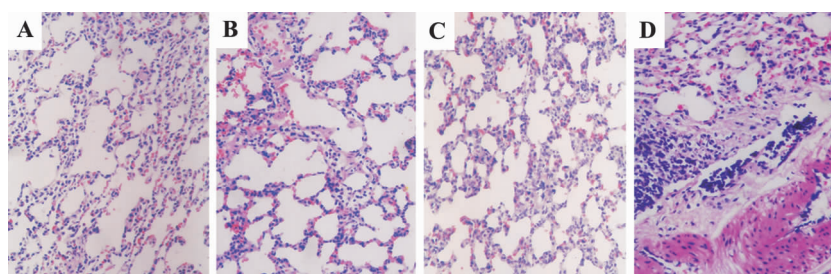


Fig 1. Pathological changes induced by Shuanghuanglian injection in lung tissue. A: BN rats, control; B: BN rats, Shuanghuanglian injection; C: guinea pig control; D: guinea pig Shuanghuanglian injection

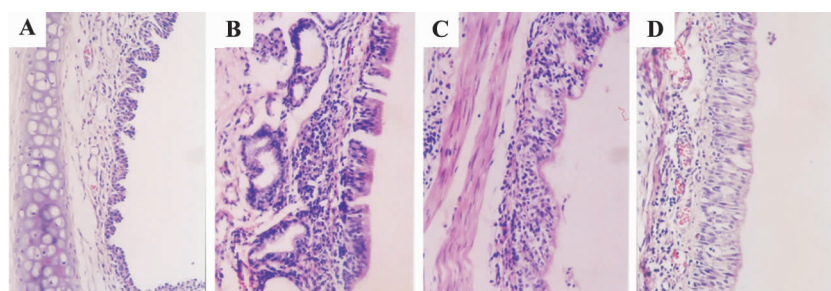


Fig 2. Pathological changes induced by Shuanghuanglian injection in trachea tissue. A: BN rat, control; B: BN rat, Shuanghuanglian injection; C: guinea pig, control; D: guinea pig, Shuanghuanglian injection.

3 讨论

本研究结果显示,双黄连注射液致敏和攻击 BN 大鼠后,能使其产生明显的过敏发应,其两次攻击总过敏反应发生率为 62.86%,其出现过敏反应的症状和时间均与 I 型过敏反应相符合,说明双黄连注射液能致 BN 大鼠产生全身速发型超敏发应。在相同的致敏和激发剂量、次数、途径、间隔时间下,豚鼠也出现速发型超敏反应,但其两次攻击总过敏反应发生率仅为 36.11%,与 BN 大鼠比较具有显著性差异。以上结果说明以双黄连注射液作为致敏原,BN 大鼠和豚鼠均能产生速发型超敏反应,但 BN 大鼠对双黄连注射液的敏感性明显高于豚鼠。但同等实验条件下,BN 大鼠各组的过敏反应程度与豚鼠比较没有显著性差异可能与实验样本数较少有关。

速发型超敏反应是由 IgE 介导的,过敏介质启动的变态反应,而组胺作为最重要的过敏介质直接参加过敏反应,扩张血管,增加毛细血管通透性,收缩支气管平滑肌,因此,研究组胺水平可为判断致敏原诱发过敏反应的倾向性以及炎症病理改变程度等提供依据。本研究结果显示,双黄连注射液攻击后,BN 大鼠和豚鼠血清、肺组织和按气管中的组胺含量均明显增高,与对照组比较具有显著性异,说明双黄连注射液能明显诱发组胺释放,这与其诱发 BN 大鼠和豚鼠产生速发型超敏反应的结果相吻合。但 BN 大鼠在一定的剂量和致敏方式下,血清、肺、气管中组胺含量的增长率均高于豚鼠,说明双黄连注射液攻击后,BN 大鼠的组胺释放率明显高于豚鼠。

特定过敏原无论通过何种注射途径进入机体,最终到达血液,就可能引起全身性超敏反应。I 型超敏反应的主要后果是急性炎症反应,先出现局部的血管扩张和液体渗出,随后是粒细胞在炎症部位的浸润^[7]。本研究结果显示,以双黄连注射液为致敏原,BN 大鼠产生过敏反应后,肺和气管均产生炎症病理改变,总病变率分别为 72.22% 和 50%,且肺组织和气管的病变均与 I 型超敏反应的免疫病理改变相符合。在相同的致敏和激发剂量、次数、途径、间隔时间下,豚鼠的肺组织和气管也出现炎性病理改变,其肺和气管的总病变率分别为 50% 和 33.33%。以上结果说明,说明双黄连注射液引起速发型超敏反应后,BN 大鼠和豚鼠均以肺和气管为主要靶器官产生免疫病理改变。但同等实验条件下,BN 大鼠各组的病变率和病变程度与豚鼠比较没有

显著性差异,可能与实验样本数较少有关。

总之,双黄连注射液能使 BN 大鼠和豚鼠产生明显的全身性速发型超敏反应,对比两种动物发现,BN 大鼠的过敏反应发生率、组胺释放率均高于豚鼠,说明以双黄连注射液为示范对中药源性致敏原所致过敏反应进行评价,BN 大鼠的敏感性可能高于豚鼠;但过敏反应程度、肺和气管的病变率、病变程度 BN 大鼠与豚鼠比较没有显著性差异,静脉注射大剂量组和小剂量组,组胺释放率和肺组织病变率等指标未出现剂量-效应关系等问题可能与受试样本数偏少、中药注射剂成分复杂、作用靶点复杂、作用途径多样有关。

本研究为揭示中药注射液的致敏作用和建立适合评价中药注射液的动物模型提供了实验依据,下一步研究我们将增加受试样本数量,优化试验设计,增加受试的中药注射液和其代表成分来进一步证实 BN 大鼠在评价中药超敏反应中的适应性,并以此为模型,对其超敏反应机制进行研究。

4 参考文献:

- [1] National Center for Adverse Drug Reactions Monitoring, China. Adverse Drug Reactions Bulletin(药品不良反应信息通报)[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn>[2006-07-17].
- [2] Huang FH. Briefly analyzing some problems in research and development of TCM injections from untoward effects of them[J]. *World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica* (世界科学技术-中医药现代化), 2004, 6(3):9-14.
- [3] Knippels LM, Penninks AH, Smit JJ, Houben GF. Immune-mediated effects upon oral challenge of ovalbumin-sensitized Brown Norway rats: further characterization of a rat food allergy model[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 156(3):161-169.
- [4] Penninks AH, Knippels LM. Determination of protein allergenicity: studies in rats[J]. *Toxicol Lett*, 2001, 120(1-3):171-180.
- [5] Jia XD, Li N, Wang W, Wu YN, Yang XG. Determination of protein allergenicity-BN rat model[J]. *J Hyg Res* (卫生研究), 2004, 33(1):63-65.
- [6] State Food and Drug Administration. *Guidance for Industry Skin Irritation, Sensitization and Erythrololysis Testing of Generic Transdermal Drug Products* (化学药物刺激

- 性、过敏性和溶血性研究技术指导原则) GPT 4-1. 2005. 3: 20 - 21 [EB/OL] <http://www.cn.de.sdu.edu.cn/xybj/huayao%20jubuduxing.pdf> [2009-02-19].
- [7] Zhou GY. *Principles of Immunology* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2007: 229 - 238.
- [8] Petersen LJ, Hansen U, Kristensen JK, Nielsen H, Skov PS, Nielsen HJ. Studies on mast cells and histamine release in psoriasis; the effect of ranitidine [J]. *Acta Derm Venereol*, 1998, **78**(3):190 - 193.
- [9] Zheng H, Yin JF, Wen H. Rodent models establishment of allergic reaction and research development related to it [J]. *Endem Dis Bull* (地方病学通报), 1999, **14**(2):100 - 102.
- [10] Chen ZJ. The research development of anti-allergy experimental methods and animal models of allergic reaction [J]. *J Yunnan Coll Tradit Chin Med* (云南中医学院学报), 2000, **23**(3):11 - 17.

Allergic response of Shuanghuanglian injection in BN rats and guinea pigs

GUO Shan-Shan¹, WANG Yi-Zhong², ZHANG Yi¹, LI De-Feng¹, ZONG Gui-Zhen¹,
GAO Ying-Jie¹, SHI Yu-Jing¹, SU Dan¹, CUI Xiao-Lan^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;*
2. *Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China*)

Abstract: **AIM** To establish a suitable animal model to study allergic response induced by traditional Chinese materia medica. **METHODS** BN rats and guinea pigs were divided into intraperitoneal injection group (ip), intravenous group (iv) given clinic equivalent dosage (360 and 300 mg·kg⁻¹, respectively for 2 kinds animals) and iv group given 2 times clinic equivalent dosage (720 and 600 mg·kg⁻¹, respectively for 2 kinds animals). Sterile saline as control, animals were sensitized by Shuanghuanglian injection every other day, totally 3 times. The symptoms of allergic response were observed, the level of histamine in serum and tissues were determined by ELISA assay and pathological changes in lungs and trachea were observed by HE staining under light microscope. **RESULTS** Shuanghuanglian injection could induce allergic response in BN rats and guinea pigs. The total incidence of allergic response in BN rat groups was 62.86%, which was higher than that (36.11%) in guinea pig

groups significantly. Compared with control groups, the level of histamine in serum, lungs and trachea tissues of BN rat groups and guinea pig groups increased significantly, but the release rate of histamine in BN rat groups was higher than that in guinea pig groups. In BN rat groups, the rate of pathological changes in lungs and trachea tissues was higher than that in guinea pig groups. **CONCLUSION** Shuanghuanglian injection can induce allergic response in BN rats and guinea pigs. BN rats might be more sensitive than guinea pigs in evaluating allergic response induced by injection of TCMM, but further studies should be done to draw the conclusion.

Key words: rats, inbred BN; Shuanghuanglian injection; hypersensitivity; histamine

Foundation item: The project supported by National Natural Science Foundation of China (90709042)

* Corresponding author.

(本文编辑 付良青)