

中药橡胶膏剂基质辅料过敏性考察

郑智音^{1,2}, 贾晓斌^{1*}, 朱静^{1,3}, 刘齐^{1,2}, 黄洋^{1,2}, 张振海¹(1.江苏省中医药研究院, 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 南京 210028; 2.江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 3.南京中医药大学, 南京 210046)

摘要: 目的 研究中药橡胶膏剂基质辅料的潜在致敏情况, 为橡胶膏剂基质辅料安全性评价提供依据。方法 建立小鼠接触性过敏反应模型, 检测各辅料对小鼠耳肿胀的影响。同时, 采用 ELISA 法检测小鼠血清中白细胞介素-4(IL-4)、 γ -干扰素(IFN- γ)及可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)水平。通过比较空白组与致敏组、不同辅料组以及由不同辅料按一定配比制成的空白基质组小鼠之间左右耳厚度差、重量差和细胞因子的变化, 探讨橡胶膏剂中各基质辅料的致敏情况。结果 与空白组比较, 致敏组、橡胶组和松香组小鼠耳厚度差、重量差以及血清中 IL-4、IFN- γ 、sIL-2R 水平差异有统计学意义; 氧化锌、二氧化钛和羊毛脂组差异无统计学意义; 不同橡胶组和松香组之间以及由不同橡胶和松香制成的空白基质组之间比较, 小鼠耳厚度差、重量差以及血清中 IL-4、IFN- γ 、sIL-2R 水平有显著性差异。结论 橡胶膏剂主要基质辅料中橡胶和松香有较高的致敏性, 氧化锌、二氧化钛和羊毛脂的致敏性相对较低; 且 5 号胶的致敏性高于越南胶, 普通松香的致敏性高于纯化松香; 由 5 号胶、普通松香、氧化锌、羊毛脂按一定的组方配比制成的空白基质的致敏性高于由越南胶、纯化松香、氧化锌、羊毛脂按同样比例制成的空白基质。

关键词: 橡胶膏剂; 基质辅料; 致敏性

中图分类号: R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2011)12-1113-05

Study the Allergy of Substrate Materials in TCM Adhesive Plasters

ZHENG Zhiyin^{1,2}, JIA Xiaobin^{1*}, ZHU Jing^{1,3}, LIU Qi^{1,2}, HUANG Yang^{1,2}, ZHANG Zhenhai¹(1.Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2.Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 3.Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the potential allergy of substrate materials in TCM adhesive plasters and provide the basis safety evaluation of adjuvant materials in TCM adhesive plasters. **METHODS** Establish mice model of allergy contact dermatitis, detect each substrate materials for mice auricular swelling effect, adopt ELISA test to detect the content of IL-4, IFN- γ , sIL-2R. By comparing the ears thickness, weight, cytokines in adjuvant material groups, blank group, positive control group and different blank matrix groups, the potential allergy of adjuvant material in TCM adhesive plasters was investigated. **RESULTS** The ears thickness, weight, cytokines from positive control group, rubber group, rosin group were all different from blank group, but there was no significant differences in Zinc oxide, TiO₂ and lanolin group. **CONCLUSION** The allergy of rubber and rosin are higher than zinc oxide, TiO₂ and lanolin.

KEY WORDS: adhesive plasters; adjuvant material; allergenic

中药橡胶膏剂^[1]是指药材提取物(中药浸膏)与橡胶、松香、氧化锌等基质混匀后, 涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。如舒康贴膏即为一种橡胶膏剂^[2], 它是在我国传统膏剂的基础上, 吸取橡胶膏剂的制法发展而成的一种中成药制剂, 临床使用时粘贴于皮肤上, 通过透皮吸收发挥局部治疗和全身治疗的作用。主要用于治疗风湿病、气管炎、哮喘、高血压、心绞痛等疾病, 是中药的一

种重要用药形式。

中药橡胶膏剂作为药物透皮制剂, 与常用普通剂型如口服片剂、胶囊或注射剂比较, 有许多优点。如与散剂等传统内服剂型相比, 可避免首过效应, 改善患者顺应性, 使用方便^[3]; 与黑膏药相比, 环境污染小、使用方便、临床疗效好。但橡胶膏剂在临床上使用过程中也存在一定的局限性, 主要是对皮肤的刺激性和过敏反应, 而目前

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B072)

作者简介: 郑智音, 女, 硕士 Tel: 15295580713 E-mail: zhuimenzy@163.com *通信作者: 贾晓斌, 教授, 研究员, 博导 Tel: 13605157558 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

对橡胶膏剂中辅料的过敏性相关研究较少。本实验针对中药橡胶膏剂主要辅料橡胶、增粘剂松香及填充剂氧化锌、二氧化钛和软化剂羊毛脂等可能致敏因素进行考察,通过检测小鼠致敏激发前后左右耳厚度差、重量差以及血清中白细胞介素4(IL-4)、 γ -干扰素(IFN- γ)、可溶性白细胞介素-2受体(sIL-2R)变化情况,考察各辅料的潜在致敏因素,为橡胶膏剂辅料的安全性评价提供依据,同时为探讨以安全性为核心的橡胶膏剂关键共性技术研究提供参考。

1 材料

1.1 动物

ICR 清洁级小鼠,130只,♀♂各半,体重18~22 g,上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,实验动物合格证号:SCXK(沪)2007-0005。

1.2 试剂与原料

2,4-二硝基氯苯(DNCB,天津市北联精细化学品开发有限公司,批号:20100913);丙酮(南京化学试剂有限公司,批号:080710502);橄榄油(上海凌峰化学试剂有限公司,批号:091216);硫化钠(南京化学试剂有限公司,批号:10030520096);IL-4酶联免疫法检测试剂盒;IFN- γ 酶联免疫法检测试剂盒;IL-2R酶联免疫法检测试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所。5号胶(常州沪泉商贸有限公司,型号:5号标准胶)、越南胶(常州沪泉商贸有限公司,型号:3L);松香(普通,广西梧州日成林产化工有限公司)、纯化松香(特级,广西梧州日成林产化工有限公司);氧化锌(怀宁县宜光化工有限公司,批号:080620);二氧化钛(江苏宏远药业有限公司,批号:081005);羊毛脂(上海华亭羊毛脂厂,批号:078001)

1.3 仪器

PB60-2E 型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司);TDL-5-A 型离心机(上海市安亭科学仪器厂制造);测厚仪(桂林广陆数字测控股份有限公司);Labsystems Finn timer 100 μ L单道移液器、Thermo 50 μ L 8 道移液器、HH-4数显恒温水浴锅(国华电器有限公司);华东电子DG5033A酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司);搅拌机(上海标本模型厂制造);打胶缸(中国兵器工业集团公司);涂膜器(广州市盛华化工有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组

将90只ICR小鼠按随机数字表法随机分为9组,每组10只,分别为空白组(生理盐水)、5号胶组、越南胶组、普通松香组、纯化松香组、氧化锌组、二氧化钛组、羊毛脂组、致敏组(DNCB,以4:1的丙酮:橄榄油配成0.5%、0.2%两种浓度,分别用作致敏和激发,现配现用)。

2.2 实验方法

2.2.1 辅料前处理 称取橡胶8 g,剪成小块,用电炉缓慢加热融化,搅拌成糊状,放至室温备用;松香 8 g溶于16 mL无水乙醇中,搅拌成糊状;氧化锌、二氧化钛各8 g,分别分散于16 mL蒸馏水中,搅拌成糊状备用;糊状羊毛脂8 g,不作处理。

2.2.2 小鼠模型的建立^[4] 在实验前1 d,小鼠腹部用8%硫化钠水溶液脱毛,范围约3 cm $\times$ 3 cm,注意勿损伤表皮,然后,用生理盐水充分擦洗。

致敏接触:致敏组小鼠在腹部脱毛区涂以0.5% DNCB溶液50 μ L进行诱导致敏;辅料组分别涂相当于50 μ L体积的各辅料,并用一层油纸及二层纱布覆盖,再以无刺激胶布封闭、固定;空白组涂50 μ L生理盐水。第2天重复以上操作,强化1次。

激发接触:实验第7天致敏组用0.2% DNCB 25 μ L外涂于小鼠右侧耳朵进行激发,辅料组各涂约相当于25 μ L体积的各辅料,空白组于右侧耳朵涂生理盐水25 μ L。48 h后,摘除眼球取血后处死全部小鼠。

2.3 指标的测定

2.3.1 耳的厚度差^[5] 处死小鼠后立即剪下左右耳廓,用测厚仪测定小鼠耳中部的厚度,计算左右耳厚度差。

2.3.2 耳的重量差^[5] 将剪下的小鼠左右耳廓,用0.6 cm的金属打孔器。在左右耳中部打孔,取相同大小的耳组织,用电子天平称重,计算左右耳重量差。

2.3.3 细胞因子及细胞因子受体的测定^[6] 采用酶联免疫法(ELISA)检测,严格按照试剂盒说明书操作。将各组10只小鼠采用眼球摘除法取血,全血离心后取血清,测定血清中IL-4、IFN- γ 和sIL-2R含量。

2.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用SPSS 13.0 软件进行统计分析,组间比较采用ANOVA One-way检验和SNK-q检验。

3 结果

3.1 各辅料过敏性考察结果

与空白组小鼠比较,致敏组的小鼠左右耳厚度差、重量差明显增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,且数据变化差异有统计学意义($P<0.01$)。结果表明,外界刺激引起小鼠过敏时,小鼠左右耳厚度差、重量差增加,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,与文献[7]报道一致。与空白组小鼠比较,橡胶组、松香组小鼠的左右耳厚度差、重量差增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,且数据变化差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),表明辅料橡胶和松香存在较高的致敏性;氧化锌、二氧化钛、羊毛脂组小鼠与空白组小鼠比较,左右耳厚度差、重量差稍有增大,但数据差异无统计学意义;血清中细胞因子IL-4、IFN- γ 和sIL-2R水平差异不明显,表明氧化锌、二氧化钛和羊毛脂的潜在致敏性较低。对应原辅料5号胶、普通松香分别与新辅料越南胶、纯化松香比较,小鼠的左右耳厚度差、重量差增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,且数据变化差异有统计学意义($P<0.05$),表明新辅料越南胶和纯化松香较原辅料5号胶和普通松香的致敏性低。结果见表1和表2。

表1 各组小鼠耳重量差、厚度差($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 1 Differences of ear weight and ear thickness in each group($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	重量差/mg	厚度差/ μ m
空白组	2.37 $\pm$ 1.57	12.02 $\pm$ 3.16
致敏组	6.33 $\pm$ 2.24 ¹⁾	81.58 $\pm$ 2.51 ¹⁾
5号胶组	4.86 $\pm$ 2.12 ¹⁾	70.12 $\pm$ 6.14 ¹⁾
越南胶组	3.32 $\pm$ 1.85 ²⁾⁴⁾	52.41 $\pm$ 4.67 ¹⁾³⁾
普通松香组	4.63 $\pm$ 2.04 ²⁾	78.13 $\pm$ 6.19 ¹⁾
纯化松香组	2.92 $\pm$ 1.89 ⁴⁾	56.27 $\pm$ 7.32 ¹⁾³⁾
氧化锌组	2.89 $\pm$ 1.88	22.62 $\pm$ 5.38
二氧化钛组	2.75 $\pm$ 1.65	20.96 $\pm$ 4.98
羊毛脂组	2.67 $\pm$ 2.43	19.25 $\pm$ 6.73

注:与空白组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;对应橡胶组之间和松香组之间的比较,³⁾ $P<0.01$,⁴⁾ $P<0.05$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$; corresponding to the rubber groups and comparison between groups of rosin, ³⁾ $P<0.01$, ⁴⁾ $P<0.05$

表2 各组小鼠血清中IL-4, IFN- γ , sIL-2R含量比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 2 Comparison of IL-4, IFN- γ , sIL-2R concentrations among each group($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	IL-4/pg·mL ⁻¹	IFN- γ /pg·mL ⁻¹	sIL-2R/pg·mL ⁻¹
空白组	24.35 $\pm$ 4.76	31.23 $\pm$ 5.14	12.89 $\pm$ 1.62
致敏组	16.58 $\pm$ 6.02 ¹⁾	62.48 $\pm$ 14.35 ¹⁾	20.51 $\pm$ 5.45 ¹⁾
5号胶组	18.38 $\pm$ 4.67 ²⁾	43.28 $\pm$ 10.84 ¹⁾	18.38 $\pm$ 5.68 ²⁾
越南胶组	19.36 $\pm$ 5.39 ²⁾⁴⁾	35.31 $\pm$ 8.91 ²⁾⁴⁾	13.98 $\pm$ 4.35 ²⁾³⁾
普通松香组	18.98 $\pm$ 5.56 ²⁾	39.62 $\pm$ 8.85 ²⁾	17.96 $\pm$ 3.48 ¹⁾
纯化松香组	16.59 $\pm$ 6.35 ²⁾⁴⁾	33.58 $\pm$ 9.76 ²⁾⁴⁾	14.24 $\pm$ 3.28 ²⁾⁴⁾
氧化锌组	22.71 $\pm$ 5.74	33.56 $\pm$ 7.57	13.96 $\pm$ 4.13
二氧化钛组	23.23 $\pm$ 5.65	33.06 $\pm$ 6.76	14.05 $\pm$ 3.97
羊毛脂组	23.68 $\pm$ 5.89	32.67 $\pm$ 9.12	14.31 $\pm$ 3.35

注:与空白组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;对应橡胶组之间和松香组之间的比较,³⁾ $P<0.01$,⁴⁾ $P<0.05$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$; corresponding to the rubber groups and comparison between groups of rosin, ³⁾ $P<0.01$, ⁴⁾ $P<0.05$

3.2 辅料配方后过敏性考察结果

由“3.1”项下结果可知,橡胶膏剂主要辅料中橡胶和松香存在较高的致敏性,氧化锌、二氧化钛和羊毛脂的致敏性相对较低,且橡胶中5号胶的致敏性较越南胶高,普通松香比纯化松香的致敏性高。为了进一步探讨橡胶膏剂基质辅料的过敏性,本研究以5号胶、普通松香、氧化锌和羊毛脂为原料,参考文献[8]按一定的组方配比(4:4:4:1)制成原辅料空白基质组;越南胶、纯化松香、氧化锌、羊毛脂为原料,按同样的配比制成新辅料空白基质组,并分别探讨它们的致敏情况。

将炼制好的橡胶(5号胶或越南胶),分别称取8 g,剪碎成黄豆大小,提前24 h用50 mL正己烷浸泡溶胀。使用搅拌机搅拌橡胶3 h,加松香(普通松香或纯化松香)8 g,搅拌1 h,再加入氧化锌8 g,羊毛脂2 g,搅拌2 h。用涂膜器将搅好的基质涂于网眼无纺布上,覆盖上离型纸,用玻璃棒按压,使基质涂抹均匀。晾置24 h,使正己烷挥发备用。按“2.2”项下方法评价空白基质的过敏性(致敏阶段将制好的空白基质剪成3 cm $\times$ 3 cm大小贴于小鼠腹部,激发阶段将基质剪成0.5 cm $\times$ 0.5 cm贴于小鼠耳背部),结果见表3和表4。

表 3 各组小鼠耳重量差、厚度差($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 3 Difference of ear weight and ear thickness in each group($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	重量差/mg	厚度差/ μm
空白组	2.06 $\pm$ 1.21	15.38 $\pm$ 6.86
致敏组	6.63 $\pm$ 2.45 ¹⁾	69.55 $\pm$ 5.65 ¹⁾
原辅料空白基质组	4.39 $\pm$ 2.28 ²⁾	58.36 $\pm$ 4.23 ¹⁾
新辅料空白基质组	2.28 $\pm$ 1.48 ⁴⁾	32.25 $\pm$ 5.89 ³⁾

注:与空白组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;新辅料空白基质组与原辅料空白基质组比较,³⁾ $P<0.01$,⁴⁾ $P<0.05$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$; comparison between new adjuvant blank base material and original adjuvant blank base material, ³⁾ $P<0.01$, ⁴⁾ $P<0.05$

表 4 各组小鼠血清中 IL-4, IFN- γ , sIL-2R 含量比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 4 Comparison of IL-4, IFN- γ , sIL-2R concentrations among each group($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组 别	IL-4/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	IFN- γ / $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	sIL-2R/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$
空白组	23.64 $\pm$ 2.98	30.23 $\pm$ 3.42	13.09 $\pm$ 1.77
致敏组	20.58 $\pm$ 5.02 ²⁾	52.48 $\pm$ 9.35 ¹⁾	20.51 $\pm$ 4.15 ¹⁾
原辅料空白基质组	21.79 $\pm$ 4.64 ²⁾	47.21 $\pm$ 4.89 ¹⁾	18.18 $\pm$ 3.31 ²⁾
新辅料空白基质组	22.34 $\pm$ 5.72	34.86 $\pm$ 3.94 ³⁾	14.86 $\pm$ 2.39 ⁴⁾

注:与空白组比较,¹⁾ $P<0.01$,²⁾ $P<0.05$;新辅料空白基质组与原辅料空白基质组比较,³⁾ $P<0.01$,⁴⁾ $P<0.05$

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.01$, ²⁾ $P<0.05$; comparison between new adjuvant blank base material and original adjuvant blank base material, ³⁾ $P<0.01$, ⁴⁾ $P<0.05$

与空白组比较,原辅料空白基质组小鼠左右耳厚度差、重量差明显增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,且数据变化差异有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),表明由原辅料(5号胶、普通松香、氧化锌、羊毛脂)做成的空白基质,具有较高的致敏性。新辅料空白基质组小鼠左右耳厚度差、重量差稍有增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平略有升高,数据变化差异无统计学意义,表明由新辅料(越南胶、纯化松香、氧化锌、羊毛脂)做成的空白基质的致敏性相对较低。与新辅料空白基质组比较,原辅料空白基质组小鼠左右耳厚度差、重量差明显增大,血清中细胞因子IL-4水平下降、IFN- γ 和sIL-2R水平升高,且数据变化差异有统计学意义($P<0.05$),表明采用新的基质辅料,能明显改善橡胶膏剂空白基质对小鼠的致敏性。

4 讨论

传统中药橡胶膏剂致敏性评价常通过皮肤急性毒性试验考察,并分析皮肤红斑、水肿等过敏现象,按皮肤红斑、水肿及渗出程度分别分级和

计分,计算过敏发生率^[9]。该方法受外界影响因素大,表现现象不明显,实验结果主观性较大。由中药橡胶膏剂及辅料诱导的过敏反应,属于皮肤迟发型超敏反应,是一种T细胞介导的细胞免疫反应,参与的细胞包括Th1型细胞和Th2型细胞。IFN- γ 是重要的Th1型细胞因子,可以激发迟发型超敏反应的发生,介导细胞免疫应答。IL-4是Th2型细胞因子,IFN- γ 抑制Th2细胞及其功能,IL-4抑制Th1细胞及其功能。目前,越来越多的研究结果表明,Th2/Th1细胞亚群失衡,是皮肤迟发型超敏反应发生的基础^[10]。sIL-2R的升高与病情的严重程度和皮损范围均具有明显的相关性^[11]。故检测血清中IFN- γ 、IL-2、sIL-2R细胞因子水平变化差异,对于评价是否有迟发型超敏反应的发生具有重要意义。此外,作为皮肤给药制剂,通常选择豚鼠作为试验动物进行主动皮肤过敏性试验,本实验通过前期预试验发现豚鼠耳廓模型不易建立,且用豚鼠成本较高。孙明立等^[12]分别用豚鼠和小鼠成功建立了两种迟发型超敏反应动物模型,并将两种模型进行了比较,发现两者各有优缺点,因此,本实验最终选择ICR小鼠作为实验动物。测量激发后ICR小鼠左右耳廓厚度差、重量差,测定耳廓炎症肿胀程度,并检测致敏激发后小鼠血清中细胞因子IL-4、IFN- γ 、sIL-2R水平的变化,实验结果准确、可靠。

中药橡胶膏剂黏附性强,使用方便,药效显著。但其存在的过敏性问题不容忽视,尤其是基质辅料的刺激性,影响了中药橡胶膏剂的推广发展。同时,橡胶膏剂辅料中橡胶和松香没有统一的药用标准,传统上使用的辅料橡胶、松香等通常来自工业原料,安全性低,容易发生过敏反应。本试验采用小鼠过敏模型评价方法,证明橡胶膏剂中主要辅料橡胶和松香的致敏性较高。同时,根据辅料的致敏情况,采用不同的橡胶、松香、氧化锌、羊毛脂等按一定的组方配比做成空白基质,并比较其致敏情况。结果表明,采用新的辅料越南胶和纯化松香,能明显改善空白基质的过敏性。本研究建立的评价橡胶膏剂辅料过敏性的方法准确、可靠,能为探讨以安全性为核心的橡胶膏剂关键共性技术研究提供参考。同时,本课题还将采用以上建立的评价橡胶膏剂辅料过敏性的方法,结合药效进一步优化各辅料之间的配比,找到最佳配比组合,将橡胶膏剂的过敏性降到最

低, 提高传统橡胶膏剂使用的安全性。

REFERENCES

- [1] Ch.P(2010)Vol II (中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 705.
- [2] TANG D F, LI M, ZHANG P. Studies on the GC identification of guaiacol in the Shukang adhesive plasters [J]. Chin J Mod Appl Phar(中国现代应用药学), 2010, 27(5): 450-451.
- [3] GAO C L, JIA X B, CHEN Y, et al. Transdermal drug delivery formulations of traditional Chinese medicine research [J]. J China Pharm(中国药房), 2009, 20(9): 707-709.
- [4] XU J G, LIU J Y, PENG C, et al. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate on allergy contact dermatitis (ACD) in mice [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2010, 35(10): 1311-1313.
- [5] NIU N, KUANG P, LI J Y. Effect of Shengkuhuang power (SKU) on I and IV types of hypersensitivity in mouse [J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2002, 14(6):37-38.
- [6] LIANG X Y, GUAN H Q. Effects of Xiaofeng powder on IL-4, IFN- γ and sIL-2R in delayed hypersensitivity [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2007, 14(4): 37-38.
- [7] AKDIS C A. Allergy and hypersensitivity mechanisms of allergic disease [J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(6):718-726.
- [8] XIN W S, WANG D H, ZENG X D. Laboratory preparation of plaster agent (Plaster) study process [J]. China Pract Med(中国实用医药), 2009, 4(15): 227-228.
- [9] ZHANG M Y, LI Y K, ZHANG J, et al. Experimental study on anaphylactic and anaphylactoid reactions of Houttuynia Cordata injections [J]. Chin J Mod Appl Phar(中国现代应用药学), 2009, 26(8): 610-614.
- [10] WAGNER H, WITTJEN I, STOJANOVIC T, et al. Signal transducer and activator of transcription decoy oligodeoxy nucleotide suppression of contact hypersensitivity [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(1): 1581-1585.
- [11] DE MELLO L M, BECHARA M I, SOLÉ D, et al. TH1/TH2 balance in concomitant immediate and delayed-type hypersensitivity diseases [J]. Immunol Lett, 2009, 124(2): 88-94.
- [12] SUN M L, WEI M J, JIN W B, et al. Establishment and comparison of mouse and guinea-pig models of allergic contact dermatitis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin(中国实验动物学报), 2008, 16(2): 132-134.

收稿日期: 2011-06-03