

## 元胡止痛滴丸对痛经模型镇痛作用的配伍合理性和比较优势研究

冯 玥, 朱振娜, 胡金芳, 申秀萍

天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

**摘要:** **目的** 通过观察元胡止痛滴丸及其组分对缩宫素痛经模型的影响, 并与临床上同类药月月舒对比, 探讨其配伍的合理性及比较优势。**方法** 通过 ip 缩宫素诱发大鼠痛经模型, 观察元胡止痛滴丸及其组成成分延胡索浸膏、白芷浸膏对扭体反应潜伏期及次数的影响; ELISA 法检测与疼痛相关血浆中 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NA)、 $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -EP)、前列腺素  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ )、前列腺素  $E_2$  ( $PGE_2$ ) 水平, 脑组织中多巴胺 (DA) 水平; 金氏概率相加法计算 Q 值, 根据 Q 值是否大于 1 判断元胡止痛滴丸的效果是否优于组分单用。**结果** 与模型组比较, 元胡止痛滴丸、延胡索浸膏和白芷浸膏能够显著减少扭体次数、延长扭体反应的潜伏期 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ), Q 值均大于 1; 与月月舒比较, 元胡止痛滴丸作用显著增强 ( $P < 0.05, 0.01$ )。与模型组比较, 元胡止痛滴丸和延胡索浸膏可显著升高  $\beta$ -EP、 $PGE_2$  水平 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 显著降低 5-HT、NA、DA、 $PGF_{2\alpha}$  水平及  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  比值 ( $P < 0.05, 0.01, 0.001$ ); 白芷浸膏可显著降低 5-HT、DA 水平 ( $P < 0.05, 0.01$ );  $\beta$ -EP、NA、DA 和  $PGE_2$  的 Q 值均大于 1; 与月月舒比较, 元胡止痛滴丸可显著升高  $\beta$ -EP、 $PGE_2$  水平, 显著降低 5-HT、 $PGF_{2\alpha}$  水平及  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  比值 ( $P < 0.05, 0.01$ )。**结论** 元胡止痛滴丸对痛经模型具有显著的镇痛作用, 作用强度优于组分单用, 配伍具有合理性, 与月月舒比较具有起效早、作用强的特点。

**关键词:** 元胡止痛滴丸; 延胡索; 白芷; 镇痛; 金氏概率相加法; 配伍

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2017)07-0917-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.006

## Study on compatibility rationality and comparative advantage of analgesic effect of Yuanhu Zhitong Dropping Pills on dysmenorrhea model

FENG Yue, ZHU zhen-na, HU Jin-fang, SHEN Xiu-ping

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co., Ltd., Tianjin 300301, China

**Abstract: Objective** To observe compatibility rationality and comparative advantage of analgesic effect of Yuanhu Zhitong Dropping Pills (YZDP) compared with its ingredient and Yueyueshu through dysmenorrhea model induced by oxytocin. **Methods** Using dysmenorrhea model induced by ip injection of oxytocin to observe the effect of YZDP, *Corydalis* extract and *Angelica dahurica* extract on the latency and times of writhing response, and ELISA method was used to test the level of factors associated with pain in plasma, including 5-serotonin (5-HT), norepinephrine (NA),  $\beta$ -endorphin ( $\beta$ -EP), prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) and prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ), and level of dopamine (DA) in brain tissue. Q value was calculated by prime probability addition method, and according to whether the Q value was greater than one to determine whether the effects of YZDP was better than that of single component. **Results** Compared with model group, YZDP, *Corydalis* extract and *Angelica dahurica* extract could significantly prolong the latency of writhing response, decrease writhing times ( $P < 0.05, 0.01$  and  $0.001$ ), and the Q values were greater than one. Compared with Yueyueshu, effect of Yuanhuzhitong dropping pills was significantly increased ( $P < 0.05$  and  $0.01$ ). YZDP and *Corydalis* extract could increase the level of  $\beta$ -EP as well as  $PGE_2$ , and decrease the level of 5-HT, NA, DA,  $PGF_{2\alpha}$  and the ratio of  $PGF_{2\alpha}$  to  $PGE_2$  obviously in dysmenorrhea model rats ( $P < 0.05, 0.01$  and  $0.001$ ). *A. dahurica* extract can significantly reduce 5-HT and DA level ( $P < 0.05, 0.01$ ). Q values of  $\beta$ -EP, NA, DA and  $PGE_2$  were greater than one. Compared with Yueyueshu, YZDP increased the levels of  $\beta$ -EP and  $PGE_2$ , and decreased the levels of 5-HT,  $PGF_{2\alpha}$  and  $PGF_{2\alpha}/PGE_2$  significantly ( $P < 0.05$  and  $0.01$ ).

收稿日期: 2017-02-16

基金项目: 国家科技部“重大新药创制”科技重大专项 (No 2015ZX09501004-002-003)

作者简介: 冯 玥 (1986-), 女, 助理研究员, 硕士, 从事药理、毒理学研究。Tel: (022)84845264 E-mail: fengy8@tjpr.com

**Conclusion** YZDP has significant analgesic effect on dysmenorrhea model and has compatibility rationality because of better analgesic effect than ingredient use only. Compared with Yueyueshu, YZDP has the characteristic of working early and better analgesic effect.

**Key words:** Yuanhu Zhitong Dropping Pills; *Corydalis* DC.; *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. & Hook. f. ex Franch. & Sav.; analgesia; prime probability addition; compatibility

元胡止痛滴丸为中药复方制剂, 收录于《中国药典》2015年版一部, 由延胡索和白芷组成, 具有理气、活血、止痛的功效<sup>[1]</sup>。其中延胡索为君药, 味辛、苦, 性温, 入心、肝、脾经, 有活血散瘀、理气止痛等功效, 既能入血分而活血化瘀, 又能走气分而行气止痛, 为血中之气药, 止痛之佳品; 白芷性温, 气芳香, 味辛、微苦, 归胃、结肠、肺经, 具有散风除湿、通窍镇痛、消肿排脓等功效, 特别是用于阳明经头痛, 有明显的镇痛效应; 白芷与行气止痛药延胡索配伍, 符合中药“七情”中的“相使”, 能增强延胡索镇痛的效应<sup>[2]</sup>。延胡索主要成分为生物碱, 其中延胡索乙素、延胡索甲素等为该药主要生物活性成分。白芷主要的化学成分为香豆素类, 欧前胡素为主要活性成分<sup>[3-4]</sup>。

以往研究结果发现, 1.6 g 生药/kg 的元胡止痛滴丸对温热、化学刺激引起的疼痛及缩宫素诱发的大鼠痛经模型具有显著的镇痛作用, 根据该药的组方特点以及用药特殊性, 本研究按各药味药效物质组群之间配伍的相须协同关系, 通过复制缩宫素诱发的大鼠痛经模型, 观察元胡止痛滴丸的配伍合理性, 并通过与目前临床上同类药的对比研究, 发现其作用特点及比较优势。

## 1 材料

### 1.1 动物

SPF级SD大鼠60只, 雌性, 动物均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 生产许可证号SCXK(京)2012-0001。动物饲养在屏障环境, 温度范围20~26℃, 湿度范围40%~70%, 全新风换气次数不少于15次/h, 12h/12h明暗交替。SPF级大、小鼠维持饲料喂养, 自由进食和饮水。

### 1.2 药物与主要试剂

元胡止痛滴丸(2g生药/g, 批号20150701)、延胡索浸膏(5.425g生药/g膏, 3.2mg延胡索乙素/g膏, 批号20150702)、白芷浸膏(5.056g生药/g膏, 9.1mg欧前胡素/g膏, 批号20150703), 以上样品均由天津药物研究院有限公司中药现代研究部提供, 临用前加去离子水溶解; 月月舒(痛经宝颗粒, 河南省宛西制药股份有限公司, 批号140817);

苯甲酸雌二醇注射液(宁波第二激素厂, 批号131006); 缩宫素注射液(安徽宏业药业有限公司, 批号140539)。

戊巴比妥钠(德国Merck, 批号120505); ELISA试剂盒5-羟色胺(5-HT, 批号C9183070197)、多巴胺(DA, 批号O29010137)、去甲肾上腺素(NA, 批号O13010151)、β-内啡肽(β-EP, 批号C7022070196)、前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>, 批号C1412070195)、前列腺素F<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>, 批号P12012142), 均购自武汉华美生物工程有限公司。

### 1.3 主要仪器

BT224S型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); ML104型电子天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); E1200-1型电子天平(常熟市双杰测试仪器厂); Varioskan Flash酶标仪(Thermo Scientific); PRO电动匀浆仪(PRO Scientific Inc.)。

## 2 方法

### 2.1 动物模型的制备、分组及给药

选用SD大鼠60只, 雌性, 随机分为6组, 即对照组、模型组、元胡止痛滴丸组、延胡索浸膏组、白芷浸膏组、月月舒组, 每组10只。建立缩宫素诱发的大鼠痛经模型<sup>[5]</sup>, 除对照组外, 其余大鼠连续10d sc 苯甲酸雌二醇注射液, 第1、10天每只0.5mg, 余日均每只0.2mg, 对照组sc等量生理盐水。于注射的第9天开始按元胡止痛滴丸1.6g生药/kg(剂量根据前期实验结果确定)、延胡索浸膏1.07g生药/kg、白芷浸膏0.53g生药/kg、月月舒3.4g生药/kg的剂量ig给药, 连续给药3d。末次给药后30min, 每只ip缩宫素注射液2U。

### 2.2 对缩宫素痛经模型大鼠扭体反应的影响

注射缩宫素注射液后立即记录大鼠因痛经而产生扭体反应的潜伏期、30min内的扭体次数, 计算疼痛潜伏期延长率、扭体反应抑制率, 并用金氏概率相加法<sup>[5-6]</sup>计算Q值判断配伍使用后的效果是否优于单用。

疼痛潜伏期延长率 = (给药组潜伏期 - 模型组潜伏期) / 模型组潜伏期

扭体反应抑制率 = (模型组扭体次数 - 给药组扭体次数) / 模型组扭体次数

金氏概率相加法  $Q = \text{元胡止痛滴丸潜伏期延长率} / (\text{延胡索潜伏期延长率} + \text{白芷潜伏期延长率} - \text{延胡索潜伏期延长率} \times \text{白芷潜伏期延长率})$

### 2.3 对缩宫素痛经模型大鼠血浆相关指标的影响

缩宫素注射后 1 h, ip 戊巴比妥钠麻醉, 肝素钠抗凝腹主动脉取血, 3 000 r/min 离心 10 min 取血浆, ELISA 试剂盒测定血浆中 5-HT、NA、 $\beta$ -EP、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGE}_2$  水平。

### 2.4 对缩宫素痛经模型大鼠脑组织 DA 水平的影响

痛经模型大鼠麻醉取血后, 迅速分离脑组织,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  保存备用, 临用前解冻, 各组大鼠取大脑皮质相同部位, 用生理盐水制备 10% 匀浆, 置于  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  过夜, 反复冻融 2 次破坏细胞膜, 离心取上清,

试剂盒法测定 DA 水平。

### 2.5 数据处理

数据用 SPSS 18.0 软件进行处理, 数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验。

## 3 结果

### 3.1 对缩宫素痛经模型大鼠扭体次数及潜伏期的影响

结果显示, 与模型组比较, 元胡止痛滴丸、延胡索浸膏和白芷浸膏能够显著减少扭体次数、延长扭体反应的潜伏期 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ ), 金氏概率相加法计算  $Q$  值均大于 1, 表明元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠扭体反应的抑制作用优于成分单用; 与月月舒比较差异显著 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 表明元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠扭体反应的抑制作用优于月月舒。见表 1。

表 1 元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠扭体反应潜伏期、扭体次数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of YZDP on latency of writhing response and writhing times in dysmenorrhea model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	扭体反应潜伏期			30 min 内扭体次数		
		潜伏期/min	延长率/%	Q 值	扭体次数/次	抑制率/%	Q 值
模型	—	5.06±1.15	—	—	41.5±24.4	—	—
月月舒	3.4	6.79±1.77*	34.1	—	22.3±9.7	46.3	—
元胡止痛滴丸	1.6	8.77±2.29***#	73.3	1.370	10.9±5.8***#	73.7	1.002
延胡索浸膏	1.07	6.21±1.03*	22.7	—	19.2±5.8*	53.7	—
白芷浸膏	0.53	7.08±2.09*	39.8	—	23.7±6.1*	42.9	—

与模型组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ ; 与月月舒比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs model group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  vs Yueyueshu group

### 3.2 对缩宫素痛经模型大鼠血浆相关指标及脑组织 DA 水平的影响

结果显示, 与对照组比较, 模型组  $\beta$ -EP、 $\text{PGE}_2$  水平显著降低 ( $P < 0.001$ ), NA、5-HT、DA、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  水平均显著升高 ( $P < 0.01$ 、 $0.001$ ); 与模型组比较, 元胡止痛滴丸和延胡索浸膏可显著升高  $\beta$ -EP、 $\text{PGE}_2$  水平 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 显著降低 5-HT、NA、DA、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  水平及  $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  比值 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ 、 $0.001$ ); 白芷浸膏可显著降低 5-HT、DA 水平 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 对  $\beta$ -EP、NA、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、 $\text{PGE}_2$  及  $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  比值基本无影响。金氏概率相加法计算各指标  $Q$  值,  $\beta$ -EP、NA、DA 和  $\text{PGE}_2$  的  $Q$  值均大于 1, 说明元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠血浆中  $\beta$ -EP、NA、DA 和  $\text{PGE}_2$  的调节作用优于成分单用。与月月舒比较, 元胡止痛滴丸可显著升高  $\beta$ -EP、 $\text{PGE}_2$  水平, 显著降低 5-HT、 $\text{PGF}_{2\alpha}$  水平及

$\text{PGF}_{2\alpha}/\text{PGE}_2$  比值 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ ), 表明其具有多靶点的特点。见表 2。

## 4 讨论

痛经是指妇女在月经前后及行经期间, 下腹及腰部痉挛性疼痛<sup>[6]</sup>, 严重时伴有头痛、恶心、呕吐、肢冷等症状, 多发于青春期少女、未婚及已婚未育者。痛经分为原发性和继发性两种<sup>[7]</sup>, 原发性痛经无明显生殖系统病变, 又称功能性痛经; 继发性痛经, 又称器质性痛经, 则由生殖器炎症、子宫内膜异位等明确生殖系统病变引发<sup>[8]</sup>。原发性痛经的治疗药物主要以非甾体抗炎药为主, 口服避孕药为二线药物, 但都有不同程度的不良反应和临床应用局限性, 元胡止痛滴丸对头痛、痛经、胃痛和肋痛的疗效得了临床肯定, 具有疗效确切、副作用小的特点, 是一类重要的治疗药物<sup>[9-10]</sup>。

金氏公式是由金正均教授提出<sup>[11-12]</sup>, 通过实测

表2 元胡止痛滴丸对痛经模型大鼠血浆相关指标及脑组织 DA 水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )Table 2 Effect of YZDP on related indexes in plasma and content of DA in brain tissue of dysmenorrhea model rats ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	β-EP/ (pg·mL <sup>-1</sup> )	5-HT/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	NA/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	DA/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	PGF <sub>2α</sub> / (pg·mL <sup>-1</sup> )	PGE <sub>2</sub> / (pg·mL <sup>-1</sup> )	PGF <sub>2α</sub> /PGE <sub>2</sub>
对照	—	335.21±43.25	33.81±6.52	1.84±0.71	1.99±0.24	1.96±0.56	13.79±2.45	0.15±0.05
模型	—	237.61±34.57 <sup>△△</sup>	55.03±9.26 <sup>△△△</sup>	2.98±0.58 <sup>△△△</sup>	2.67±0.5 <sup>△△△</sup>	3.03±0.69 <sup>△△</sup>	9.67±1.35 <sup>△△△</sup>	0.33±0.11 <sup>△△△</sup>
月月舒	3.4	248.40±36.91	50.01±9.3	2.41±0.67	1.90±0.32 <sup>***</sup>	2.92±0.37	9.84±1.36	0.30±0.06
元胡止痛滴丸	1.6	299.42±39.94 <sup>***#</sup>	40.47±6.59 <sup>***#</sup>	2.23±0.53 <sup>**</sup>	1.92±0.46 <sup>**</sup>	2.41±0.50 <sup>#</sup>	11.41±1.35 <sup>***#</sup>	0.22±0.06 <sup>***#</sup>
延胡索浸膏	1.07	273.59±38.44 <sup>*</sup>	41.01±7.07 <sup>**</sup>	2.44±0.52 <sup>*</sup>	1.91±0.46 <sup>**</sup>	2.46±0.38 <sup>*</sup>	10.92±1.12 <sup>*</sup>	0.23±0.04 <sup>*</sup>
白芷浸膏	0.53	255.67±31.43	42.13±5.75 <sup>**</sup>	2.79±0.59	2.20±0.51 <sup>*</sup>	2.87±0.42	9.92±1.13	0.29±0.04
Q 值		1.30	0.79	1.17	1.06	0.96	1.22	0.93

与对照组比较: <sup>△△</sup> $P < 0.01$  <sup>△△△</sup> $P < 0.001$ ; 与模型组比较: <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$ ; 与月月舒组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$

<sup>△△</sup> $P < 0.01$  <sup>△△△</sup> $P < 0.001$  vs control group; <sup>\*</sup> $P < 0.05$  <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$  <sup>\*\*\*</sup> $P < 0.001$  vs model group; <sup>#</sup> $P < 0.05$  <sup>##</sup> $P < 0.01$  vs Yueyeshu group

合并效应与期望合并效应的比较, 计算所得 Q 值用于合并用药作用强度的评价, 能弥补组间  $t$  检验缺点。试验中运用金氏公式表达式  $Q = E_{A+B}$  (实测合并效应) /  $(E_A + E_B - E_A \times E_B)$  (预期合并效应) 判断二药物在配伍使用后的效果是否优于单独给药。

$E_{A+B}$  为合并用药的抑制率,  $E_A$  和  $E_B$  分别为 A 药和 B 药单独用药的抑制率。若 Q 值大于 1 说明两药合用优于单用, 配伍具有合理性。

现代医学认为痛经直接的病理改变主要为子宫平滑肌剧烈收缩, 子宫腔压力增高, 同时子宫血管痉挛, 血流减少, 造成组织缺血缺氧使子宫肌肉进一步处于挛缩状态而产生疼痛<sup>[13]</sup>。缩宫素可使离体子宫产生强烈而持续的收缩, 引起小动脉持久而强烈地收缩, 使子宫肌层组织缺血而导致类似于原发性痛经时子宫的收缩<sup>[14]</sup>, 而且还可以同时刺激子宫内膜细胞释放 PGF<sub>2α</sub> 引起痛经, 因而常被用做痛经模型的工具药物。子宫合成和释放前列腺素的增加是原发性痛经的重要原因, 尤其是 PGF<sub>2α</sub> 增高, PGE<sub>2</sub> 下降时会导致两者比值过度升高。PGF<sub>2α</sub> 作用于螺旋小动脉壁上的 PGF<sub>2α</sub> 受体, 引起子宫痉挛性收缩, 刺激子宫自主神经疼痛纤维而发生痛经<sup>[15]</sup>, 而 PGE<sub>2</sub> 则抑制子宫平滑肌自发活动, 研究表明<sup>[16-17]</sup>, 痛经患者血中 PGF<sub>2α</sub> 水平及 PGF<sub>2α</sub>/PGE<sub>2</sub> 比值增高是造成痛经的直接原因, 降低 PGF<sub>2α</sub> 水平可在一定程度上缓解疼痛。

元胡止痛滴丸治疗痛经的起效时间、作用强度优于成分单用, 对痛经模型大鼠血清 β-EP、NA、PGE<sub>2</sub> 及脑组织 DA 的调节作用优于成分单用; 与月月舒比较, 元胡止痛滴丸具有起效快、镇痛作用强

及多靶点的特点, 其对痛经的镇痛作用机制与有效降低血清中 5-HT、NA、PGF<sub>2α</sub> 水平、降低 PGF<sub>2α</sub>/PGE<sub>2</sub> 比值、降低脑组织中 DA 水平、回升血清中 β-EP、PGE<sub>2</sub> 密切相关。

#### 参考文献

- [1] 吴雪松, 许 浚, 张喜民, 等. 元胡止痛方的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1081-1095.
- [2] 邱鹏程, 张笑恺, 王四旺, 等. 元胡止痛方的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2993-2996.
- [3] 韩彦琪, 许 浚, 张喜民, 等. 基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(3): 380-387.
- [4] 韩彦琪, 孟凡翠, 许 浚, 等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 526-532.
- [5] 孙海燕, 曹永孝, 刘 静, 等. 小鼠痛经模型的建立 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(2): 233-236.
- [6] Maxson W S, Rosenwaks Z. Textbook of gynecology [M]. Philadelphia: W. B. Saunders, 2000.
- [7] Jones A E. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhea [J]. Nurs Times, 2004, 100(10): 40-43.
- [8] Dawood M Y. Dysmenorrhea [J]. J Reprod Med, 1985, 30(3): 154-167.
- [9] Yuan C S, Mehendale S R, Wang C Z, et al. Effect of *Corydalis yanhusuo* and *Angelicae dahuricae* on cold pressor-induced pain in humans: a controlled trial [J]. J Clin Pharmacol, 2004, 44(11): 1323-1327.
- [10] 张德恩, 魏英田, 张家燕. 元胡止痛滴丸治疗头痛、胃痛及胁痛 65 例分析 [J]. 医学理论与实践, 2003, 16(10): 1151-1152.

- [11] 金正均. 合并用药中的相加 [J]. 中国药理学报, 1980, 1(1): 70-76.
- [12] 戴体俊. 合并用药的定量分析 [J]. 中国药理学通报, 1980, 14(5): 479-480.
- [13] 田今华, 王晓民, 韩济生. 一氧化氮与痛觉调制 [J]. 生理科学进展, 1996, 27: 163.
- [14] 宋卓敏, 屈彩芹, 张 远, 等. 痛经宁颗粒对痛经大鼠中枢及外周  $\beta$ -EP 含量的影响 [J]. 天津中医药, 2004, 21(5): 405-407.
- [15] Ivell R, Walther N. The role of sex steroids in the oxytocin hormone system [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 151(1-2): 95.
- [16] Murata T, Murata E, Liu C X, et al. Oxytocin receptor gene expression in rat uterus: regulation by ovarian steroids [J]. *J Endocrinol*, 2000, 166(1): 42-45.
- [17] Myatt L, Lye S Y. Expression, localization and function of prostaglandin receptors in myometrium [J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty acids*, 2004, 70(2): 137-148.