

## 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (VII)

张宏达<sup>1,2,3</sup>, 谢雪<sup>1,2,3</sup>, 刘莉娜<sup>1,2,3</sup>, 倪付勇<sup>1,2,3</sup>, 殷红梅<sup>1,2,3</sup>, 王永香<sup>1,2,3</sup>, 张晨峰<sup>1,2,3</sup>,  
王振中<sup>1,2,3</sup>, 肖伟<sup>1,2,3\*</sup>

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222000
2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222000
3. 现代中药创新集群与数字制药技术平台, 江苏 连云港 222000

**摘要:** **目的** 对桂枝茯苓胶囊内容物正丁醇萃取部位进行化学成分研究和活性筛选。**方法** 采用多种色谱方法进行分离纯化, 应用波谱数据解析鉴定化合物结构; 对分离得到化合物进行原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子内流作用的活性筛选。**结果** 从桂枝茯苓胶囊内容物正丁醇层分离得到5个没食子酰苷类化合物, 分别鉴定为3'-*O*-没食子酰蔗糖苷(1)、4'-*O*-没食子酰蔗糖苷(2)、6'-*O*-没食子酰蔗糖苷(3)、1'-*O*-没食子酰蔗糖苷(4)、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖(5)。**结论** 化合物1~5为首次从该复方中分离得到, 其中化合物1为新化合物; 化合物1~5均有抑制原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子内流作用。

**关键词:** 桂枝茯苓胶囊; 3'-*O*-没食子酰蔗糖苷; 1'-*O*-没食子酰蔗糖苷; 1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖; 活性筛选

**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)16-4113-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.16.002

## Studies on chemical constituents in Guizhi Fuling Capsule (VII)

ZHANG Hong-da<sup>1,2,3</sup>, XIE Xue<sup>1,2,3</sup>, LIU Li-na<sup>1,2,3</sup>, NI Fu-yong<sup>1,2,3</sup>, YIN Hong-mei<sup>1,2,3</sup>,  
WANG Yong-xiang<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Chen-feng<sup>1,2,3</sup>, WANG Zhen-zhong<sup>1,2,3</sup>, XIAO Wei<sup>1,2,3</sup>

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222000, China
2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222000, China
3. Modern Chinese Medicine Innovation Cluster and Digital Pharmaceutical Technology Platform, Lianyungang 222000, China

**Abstract:** **Objective** To study the chemical constituents from the *n*-butanol extract of Guizhi Fuling Capsule. **Methods** The chemical constituents were isolated and purified by multiple chromatographic methods. Their structures were identified on the basis of the spectral data and physicochemical properties. **Results** Five compounds were identified as 3'-*O*-galloylsucrose (1), 4'-*O*-galloylsucrose (2), 6'-*O*-galloylsucrose (3), 1'-*O*-galloylsucrose (4), and 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose (5). **Conclusion** Compounds 1—5 are isolated from Guizhi Fuling Capsule for the first time, and compound 1 is a new compound. Compounds 1—5 inhibited calcium influx in uterine smooth muscle cells of primary mice.

**Key words:** Guizhi Fuling Capsule; 3'-*O*-galloylsucrose; 3'-*O*-galloylsucrose; 1'-*O*-galloylsucrose; 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose; screening

桂枝茯苓胶囊是东汉张仲景的经典名方桂枝茯苓丸的现代剂型, 全方由桂枝、茯苓、牡丹皮、白芍、桃仁5味中药组成, 具有化瘀、消癥、活血等功效。临床上主要用于治疗子宫肌瘤、盆腔炎、痛经、子宫内膜异位症、卵巢囊肿、乳腺增生等妇科

疾病<sup>[1]</sup>。为进一步完善、提升桂枝茯苓胶囊标准化水平, 解决制剂标准化关键问题, 本研究对桂枝茯苓胶囊中特征性药效组分, 采用现代中药化学方法对其化学成分进行分离纯化、结构鉴定, 探索其中功效成分, 对构建桂枝茯苓胶囊基于功效成分的

收稿日期: 2019-12-23

**基金项目:** 国家中药标准化专项: 桂枝茯苓胶囊标准化建设 (ZYBZH-C-JS-28); 国家重大新药创制科技重大专项: 基于功效成分群的中药口服固体制剂先进制药与信息技术融合示范应用 (2018ZX09201010-004)

**作者简介:** 张宏达, 男, 工程师, 主要从事新药研究工作。Tel: (0518)81152367 E-mail: grandzhang@163.com

**\*通信作者** 肖伟, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (025)87181851 E-mail: kanionlunwen@163.com

标准体系提供技术支持。在前期研究的基础上<sup>[2-6]</sup>, 本实验对桂枝茯苓胶囊再次进行了化学成分研究。从其内容物正丁醇萃取部位分离得到 5 个化合物, 分别鉴定为 3'-*O*-没食子酰蔗糖苷 (3'-*O*-galloylsucrose, **1**)、4'-*O*-没食子酰蔗糖苷 (4'-*O*-galloylsucrose, **2**)、6'-*O*-没食子酰蔗糖苷 (6'-*O*-galloylsucrose, **3**)、1'-*O*-没食子酰蔗糖苷 (1'-*O*-galloylsucrose, **4**)、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖 (1,2,3,4,6-pentagalloylglucose, **5**)。化合物 **1**~**5** 为首次从该复方中分离得到, 其中化合物 **1** 为新化合物。化合物 **1**~**5** 均有抑制原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子内流作用。

### 1 仪器与材料

Bruker-AV-400 型核磁共振光谱仪 (Bruker 公司); Agilent 1260 制备型高效液相色谱仪 (Agilent 公司); SW-CJ-2F 型超净工作台 (苏州安泰空气技术有限公司); Thermo scientific 3100 二氧化碳培养箱 (Thermo 公司); CKX41SF 倒置显微镜 (Olympus 公司); 96 孔细胞培养板、25 cm<sup>2</sup> 细胞培养瓶 (美国 Costar 公司); 移液枪 (Eppendorf 公司); BXM-30R 立式压力蒸气灭菌锅, (上海博迅医疗生物仪器股份有限公司); LD4-2A 离心机 (北京众益中和生物技术有限公司); invitrogen c1028 细胞自动计数仪 (ThermoFisher 公司), Flexstation<sup>®</sup>3 钙流工作站 (MD)。

Sephadex LH-20 凝胶柱 (Pharmacia 公司); 柱色谱及薄层硅胶 (青岛海洋化工厂); Fuji C<sub>18</sub> (250 mm×50 mm, 5 μm); 色谱纯乙腈 (OCEANPAK); 分析纯试剂 (南京化学试剂有限公司); DMEM/F12 培养基 (Gibco 公司, 批号 1133032); 胎牛血清 (Hyclone 公司, 批号 SH30084.03); 胰蛋白酶 (Amresco 公司, 批号 1776226); EDTA (AMRESCO 公司, 批号 E0322); 青霉素/链霉素混合液 (Biotopped 公司, 批号 150525); 前列腺素 F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>, Sigma 公司, 批号 029K3784V); Calcium 6-QF Assay Kit (MD)。

7 周龄以上雌性 ICR 小鼠购于扬州大学比较医学中心, 动物质量合格证号 201603273。

桂枝茯苓胶囊 (批号 130201) 由江苏康缘药业股份有限公司提供。

### 2 提取与分离

桂枝茯苓胶囊内容物 (15.0 kg), 以 95%乙醇回流提取 4 次, 每次 2 h, 提取液经减压浓缩至浸膏,

制成水混悬液后依次用石油醚、氯仿、醋酸乙酯和正丁醇萃取, 各 4 次, 合并萃取液后蒸干备用。取正丁醇萃取部位浸膏 (500 g), 经硅胶柱色谱, 以二氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 得 7 个馏份 Fr. B1~B7。将 Fr. B7 经 Sephadex LH-20 柱色谱, 以甲醇洗脱, 经制备型 HPLC 分离, 以 2%乙腈水反复纯化后, 得到化合物 **1** (5 mg)、**2** (5 mg)、**3** (5 mg)、**4** (5 mg)。将 Fr. B6 经 Sephadex LH-20 柱色谱, 以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱, 经甲醇重结晶, 得到化合物 **5** (80 mg)。

### 3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色粉末, HR-ESI-MS  $m/z$ : 493.120 2 [M-H]<sup>-</sup> (计算值 493.119 9), 分子式为 C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>15</sub>。<sup>1</sup>H-NMR δ 7.16 (2H, s, H-2'', 6'') 结合 <sup>13</sup>C-NMR δ 167.6 (C=O), 146.5 (C-3'', 5''), 140.0 (C-4''), 121.2 (C-1''), 110.5 (C-2'', 6''), 推测该化合物含有 1 个没食子酰基。<sup>1</sup>H-NMR 观察到 1 个糖的端基质子信号 δ 5.42 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz, H-1), <sup>13</sup>C-NMR 中除 5 个没食子酰基的碳信号外显示有 12 个糖上的连氧碳信号, 其中 δ 93.5 (C-1), 104.9 (C-2') 为 2 个糖的端基碳信号, 提示该化合物可能为二糖苷。采用 5%硫酸水解, 经薄层色谱鉴定为没食子酸、葡萄糖和果糖。通过 HSQC、HMBC、<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY 和 TOCSY 将没食子酸、葡萄糖和果糖 3 个片段进行归属, 在 HSBC 谱 (图 1) 中观察到葡萄糖端基质子 δ 5.42 (1H, d,  $J$  = 3.4 Hz, H-1) 与果糖 2 位 δ 104.9 (C-2) 碳信号远程相关, 表明该化合物含有 1 个蔗糖片段, 蔗糖 H-3' 位质子信号 δ 5.53 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz, H-3') 与没食子酰基 δ 167.6 (C=O) 相关, 所以确定化合物 **1** 为 3'-*O*-没食子酰蔗糖苷。核磁数据归属见表 1。

化合物 **2**: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 493 [M-H]<sup>-</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 5.45 (1H, d,  $J$  = 3.8 Hz, H-1), 3.92 (1H, ddd,  $J$  = 9.9, 4.4, 2.3 Hz, H-2),

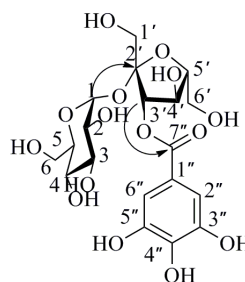


图 1 化合物 **1** 的主要 HMBC 相关

Fig. 1 Key HMBC correlations for compound **1**

表 1 化合物 1 的  $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR (400/100 MHz, MeOD) 和化合物 2~4 的  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz, MeOD) 数据  
Table 1  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$ -NMR data of compounds 1 (400/100 MHz, MeOD) and  $^{13}\text{C}$ -NMR data of compounds 2—4 (100 MHz, MeOD)

| 碳位              | 1                                               |                     | 2                   | 3                   | 4                   |
|-----------------|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                 | $\delta_{\text{H}}$                             | $\delta_{\text{C}}$ | $\delta_{\text{C}}$ | $\delta_{\text{C}}$ | $\delta_{\text{C}}$ |
| Glucose moiety  |                                                 |                     |                     |                     |                     |
| 1               | 5.42 (1H, d, $J = 3.4$ Hz)                      | 93.5                | 94.0                | 93.2                | 94.2                |
| 2               | 3.93 (1H, m)                                    | 74.7                | 74.5                | 73.2                | 73.1                |
| 3               | 3.42 (1H, m)                                    | 73.1                | 74.7                | 74.7                | 74.7                |
| 4               | 3.44 (1H, m)                                    | 71.2                | 71.4                | 71.3                | 71.4                |
| 5               | 3.65 (1H, m)                                    | 74.8                | 73.3                | 74.1                | 74.5                |
| 6               | 3.76 (1H, dd, $J = 12.2, 4.2$ Hz), 3.84 (1H, m) | 62.2                | 62.2                | 62.3                | 62.3                |
| Fructose moiety |                                                 |                     |                     |                     |                     |
| 1'              | 3.64 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 12.4$ Hz)       | 65.2                | 63.7                | 63.9                | 64.1                |
| 2'              |                                                 | 104.9               | 106.3               | 105.5               | 104.3               |
| 3'              | 5.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz)                      | 79.9                | 77.5                | 78.7                | 78.9                |
| 4'              | 4.39 (1H, t, $J = 7.8$ Hz)                      | 74.0                | 78.8                | 76.5                | 75.0                |
| 5'              | 3.95 (1H, m)                                    | 84.4                | 83.0                | 80.7                | 83.7                |
| 6'              | 3.83 (2H, m)                                    | 63.1                | 63.9                | 66.8                | 63.3                |
| Galloyl         |                                                 |                     |                     |                     |                     |
| 1''             |                                                 | 121.2               | 120.9               | 121.2               | 121.2               |
| 2'', 6''        | 7.16 (2H, s)                                    | 110.5               | 110.3               | 110.2               | 110.2               |
| 3'', 5''        |                                                 | 146.5               | 146.6               | 146.4               | 146.6               |
| 4''             |                                                 | 140.0               | 140.3               | 139.8               | 140.1               |
| C = O           |                                                 | 167.6               | 167.8               | 168.3               | 167.8               |

3.74 (1H, m, H-3), 3.39 (1H, dd,  $J = 9.8, 9.1$  Hz, H-4), 3.46 (1H, dd,  $J = 9.8, 3.8$  Hz, H-5), 3.87 (1H, m, H-6a), 3.16 (1H, m, H-6b), 3.67 (2H, m, H-1'), 4.49 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, H-3'), 5.37 (1H, t,  $J = 6.9$  Hz, H-4'), 4.02 (1H, td,  $J = 6.9, 3.5$  Hz, H-5'), 3.79 (2H, m, H-6'), 7.08 (2H, s, H-2'', 6'').  $^{13}\text{C}$ -NMR 数据见表 1。以上数据与文献报道一致<sup>[7]</sup>, 故鉴定化合物 2 为 4'-O-没食子酰蔗糖苷。

化合物 3: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 493  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.42 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 3.38 (1H, m, H-2), 3.71 (1H, m, H-3), 3.36 (1H, m, H-4), 3.87 (1H, m, H-5), 3.75 (1H, dd,  $J = 12.4, 5.3$  Hz, H-6a), 3.86 (1H, m, H-6b), 3.63 (2H, m, H-1'), 4.14 (1H, m, H-3'), 4.14 (1H, m, H-4'), 4.02 (1H, td,  $J = 8.0, 3.1$  Hz, H-5'), 4.51 (2H,  $J = 11.8, 5.2$  Hz, H-6'), 7.10 (2H, s, H-2'', 6'')。  $^{13}\text{C}$ -NMR 数据见表 1。以上数据与文献报道一致<sup>[7]</sup>, 故鉴定化合物 3 为 6'-O-没食子酰蔗糖苷。

化合物 4: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 493  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 5.46 (1H, d,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 3.44 (1H, dd,  $J = 9.8, 3.8$  Hz, H-2), 3.71

(1H, m, H-3), 3.39 (1H, m, H-4), 3.86 (1H, m, H-5), 3.72 (1H, m, H-6a), 3.81 (1H, m, H-6b), 4.31 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-1'a), 4.48 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz, H-1'b), 4.19 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz, H-3'), 4.08 (1H, m, H-4'), 3.79 (1H, m, H-5'), 3.78 (2H, m, H-6'), 7.09 (2H, s, H-2'', 6'')。  $^{13}\text{C}$ -NMR 数据见表 1。以上数据与文献报道一致<sup>[7]</sup>, 故鉴定化合物 4 为 1'-O-没食子酰蔗糖苷。

化合物 5: 白色粉末, ESI-MS  $m/z$ : 939  $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。 $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 6.24 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz, Glc-H-1'), 5.58 (1H, t,  $J = 8.3$  Hz, Glc-H-2'), 5.90 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz, Glc-H-3'), 5.62 (1H, t,  $J = 9.7$  Hz, Glc-H-4'), 4.52 (1H, d,  $J = 10.3$  Hz, Glc-H-5'), 4.40 (2H, m, Glc-H-6'), 6.90 (2H, s, Galloyl-H-1), 6.95 (2H, s, Galloyl-H-2), 6.98 (2H, s, Galloyl-H-3), 7.05 (2H, s, Galloyl-H-4), 7.11 (2H, s, Galloyl-H-5);  $^{13}\text{C}$ NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  93.9 (Glc-C-1'), 72.3 (Glc-C-2'), 74.2 (Glc-C-3'), 69.9 (Glc-C-4'), 74.5 (Glc-C-5'), 63.2 (Glc-C-6'), 167.3~168.0 ( $5 \times \text{C} = \text{O}$ ), 121.1~119.8 ( $5 \times \text{C}-1$ ), 110.7~110.4 ( $5 \times \text{C}-2, 6$ ), 146.6~146.3 ( $5 \times \text{C}-3, 5$ ), 140.8~140.1 ( $5 \times \text{C}-4$ )。以上数据与文献报道一致<sup>[8]</sup>, 故鉴定化合物 5 为

1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖。

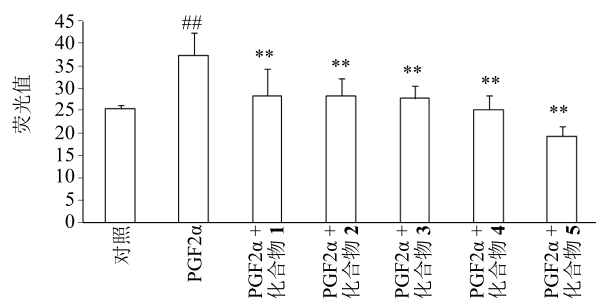
#### 4 钙离子检测

用 DMSO 溶解, 化合物 1~5 配制质量浓度为 12.5 mg/L 的母液。

按照文献方法<sup>[9]</sup>, 剥离多余部分, 分离干净子宫组织, 剪碎, 消化酶消化细胞, 终止后完全培养基重悬, 接种到细胞培养瓶, 隔 2 d, PBS 清洗 2 遍, 弃去死细胞和杂质, 加入完全培养基, 于 37 °C、5%CO<sub>2</sub> 细胞培养箱继续培养。细胞培养至 5~7 d 传代, 以低密度接种, 进行免疫荧光鉴定, 确定子宫平滑肌细胞的阳性率, 用于后续试验。

原代小鼠子宫平滑肌细胞传代, 以  $1 \times 10^8$  个/L 密度种板于黑色 96 孔板, 于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养过夜。弃上清, 加入 100 μL Calcium 6-QF 溶液, 37 °C 孵育 2 h。分为空白组、模型组和给药组。空白组和模型组加入 50 μL 的 PBS, 给药组加入 PBS 稀释好的药液 50 μL, 作用 15 min。Flexstation<sup>®</sup>3 钙流工作站检测动态钙离子变化。仪器设置成运行 20 s 后, 空白组加入 50 μL PBS, 其余各组加入 PGF<sub>2α</sub> (终浓度为 420 nmol/L) 50 μL, 测定 100 s 内钙离子的变化。

药物作用 15 min 后, 直接上机检测钙离子的荧光强度, 稳定 20 s 后, 仪器直接加入相应液体, 空白组 20 s 后的曲线因体积变化, 荧光值有所增加。模型组和药物组 20 s 后曲线因体积变化先升高, 又因加入 PGF<sub>2α</sub>, 曲线降低。药物组预给药后, 曲线回升要高一些。图 2 结果显示, 与空白组比较, 模型组差异有显著性; 与模型组比较, 化合物 1~5 (12.5 g/L) 组差异有显著性, 能明显抑制 USMCs



与对照组比较: \*\* $P < 0.01$ ; 与 PGF<sub>2α</sub> 组比较: ## $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs PGF<sub>2α</sub> group

图 2 化合物 1~5 对细胞钙离子内流的抑制作用

Fig. 2 Inhibitory effects of compounds 1—5 on [Ca<sup>2+</sup>] induced by prostaglandin F<sub>2α</sub>

内钙离子的内流 ( $P < 0.01$ )。

#### 5 讨论

原发性痛经是由于子宫平滑肌细胞受到刺激收缩后, 促使子宫收缩, 导致子宫缺血或血管痉挛而造成, 而子宫平滑肌的收缩是通过细胞内钙离子的浓度来调节的<sup>[9]</sup>的。本实验从平滑肌收缩角度考察桂枝茯苓胶囊中分离得到的 5 个没食子酰苷类对原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子变化影响, 以期对其治疗原发性痛经等机制能有进一步的阐述。

没食子酰苷类成分是桂枝茯苓胶囊中主要成分之一, 主要来源于方中的白芍与牡丹皮 2 味药材。本研究中的 5 个没食子酰苷类成分均有抑制原代小鼠子宫平滑肌细胞的钙离子内流作用, 可能与其通过抑制平滑肌细胞内钙离子内流这一方式, 影响子宫收缩, 改善子宫痉挛及痉挛引起的局部缺血状态, 最终发挥缓解治疗原发性痛经作用。提示桂枝茯苓胶囊中没食子酰苷类成分对于药物发挥治疗原发性痛经的功效具有一定的贡献, 可作为桂枝茯苓胶囊治疗痛经的物质基础之一, 在激素抑制、血管收缩抑制、细胞抗氧化<sup>[10]</sup>等角度进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] 苏真真, 李娜, 曹亮, 等. 桂枝茯苓胶囊主要药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(6): 989-992.
- [2] 王振中, 李成, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2011, 42(5): 856-858.
- [3] 朱克近, 王振中, 李成, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2011, 42(6): 1087-1089.
- [4] 杨鹏飞, 王振中, 王洪庆, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2012, 43(3): 463-466.
- [5] 王雪晶, 谢雪, 罗鑫, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (V) [J]. 中草药, 2015, 46(6): 812-816.
- [6] 谢雪, 张宏达, 温建辉, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (VI) [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3795-3797.
- [7] Kashiwada Y, Nonaka I, Nishioka I. Galloylsucroses from rhubarbs [J]. *Phytochemistry*, 1988, 27(5): 1469-1472.
- [8] 谭菁菁, 赵庆春, 杨琳, 等. 白芍化学成分研究 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1245-1248.
- [9] 刘莉娜, 吕耀中, 孙兰, 等. 散结镇痛胶囊对 PGF<sub>2α</sub> 诱发小鼠子宫平滑肌细胞收缩的抑制作用探讨 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 732-736.
- [10] 蒲宝婵, 姜国云, 方玲. 原发性痛经疼痛因子及其关联性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(6): 1368-1370.