



臺北市立聯合醫院藥訊

發行人：璩大成

主編：吳淑娟

總編輯：鮑俊蓓

執行編輯：葉馨智、吳宗修

地址：臺北市大同區鄭州路 145 號

電話：(02) 2555-3000 轉 2783

創刊：94 年 03 月 15 日

111 年 06 月第 207 期

本期專題

1. 廣角性青光眼新藥介紹 latanoprostene bunod (VYZULTA[®])
2. 當歸化學成分與藥理作用的研究與進展

廣角性青光眼新藥介紹 latanoprostene bunod (VYZULTA[®])

撰稿：王智龍藥師；校稿：鄭詠安總藥師、翁紹恩主任

壹、前言

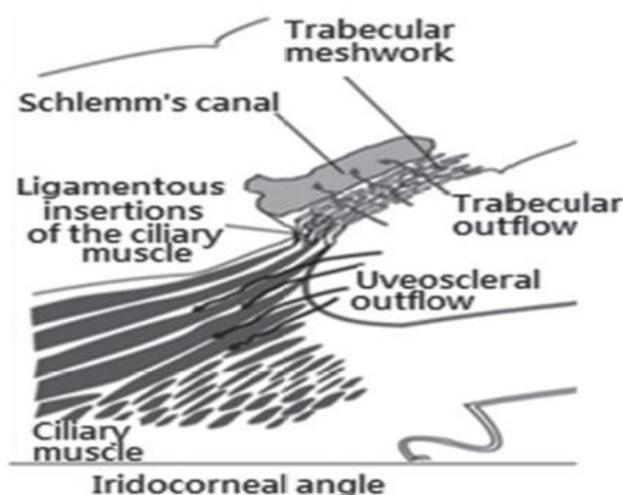
正常人的眼睛每天會分泌眼房水，若產生與排出平衡，眼壓即可維持正常；若是排出不足眼壓即會上升，時間久了就變成青光眼。青光眼可大略分成原發性青光眼 (primary glaucoma)、續發性青光眼 (secondary glaucoma) 及先天性青光眼 (congenital glaucoma) 三類。原發性青光眼又分為狹角性青光眼 (closed-angle glaucoma) 和廣角性青光眼 (open-angle glaucoma)。狹角性青光眼成因，通常是由於虹膜向前突出，阻塞小樑網絡狀組織 (trabecular meshwork, 簡稱 TM) 眼內壓會急遽上升，有可能升高至 60mmHg，治療方式以手術為主，藥物治療效果有限；廣角性青光眼，其造成原因為隨年齡增加而阻塞小樑網絡狀組織，房水排出受到阻礙，使得眼內壓升高¹。

廣角性青光眼治療重點是避免視覺繼續喪失，且希望減少病人眼內壓 (intraocular pressure)，選用有效性及耐受性佳的藥物治療並定期監測病人治療效果。2000 年實驗室研究發現廣角性青光眼患者房水液中一氧化氮比較低²，而一氧化氮可以改善 TM 通透性，進而降低眼內壓，便開始朝此方向研發藥物。2017 年年底美國食藥局通過 latanoprostene 上市，其結構為含一氧化氮的前列腺素。主要功能為促進房水液排除，進而達到降低眼壓效果。

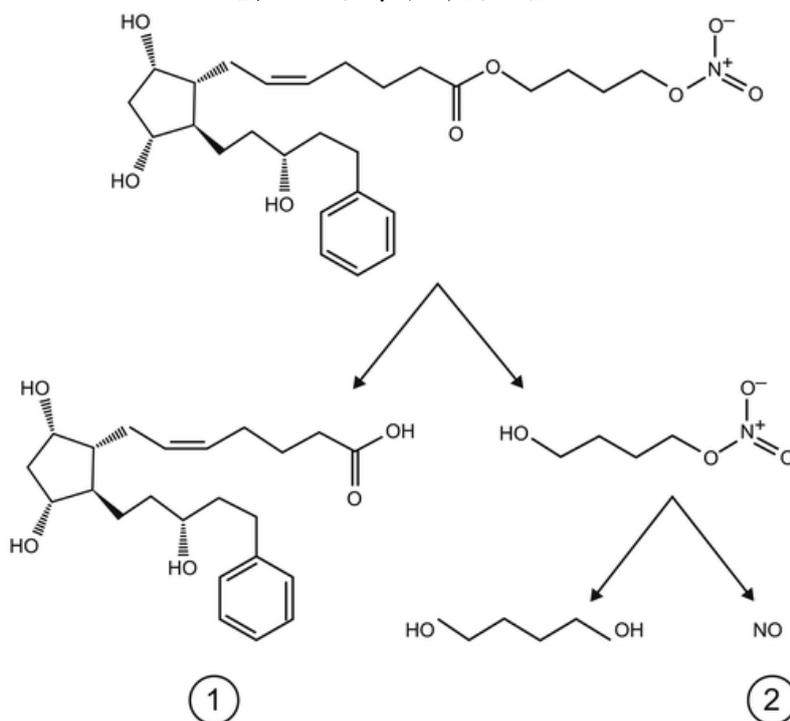
貳、Latanoprostene bunod 作用機轉與適應症

眼球中的睫狀體會分泌眼房水經由兩種通路排除，主要路徑是小樑網狀組織 (trabecular meshwork) 占 60%~80% 的排出量；另一種為葡萄膜鞏膜 (uveoscleral) 路徑排出房水¹ (如圖一所示)。Latanoprostene bunod 在體內會代謝為 Latanoprost acid 和 butanediol mononitrate，butanediol mononitrate 進一步分解為 butanedio 及 nitric oxide³ (圖二)。一氧化氮對小樑網狀組織有敏感性，而主要作用在葡萄膜鞏膜路徑。Latanoprostene bunod 用於治療廣角性青光眼，建議用量為每天使用一次、在晚間對患眼結膜囊點一滴。使用頻率不得超過每天一次。太常使用前列腺素結構類似物可能會導致降眼內壓效果減退。若需要同時使用 latanoprostene bunod 和其他外用眼科藥品以降低眼內壓時，兩種藥品的使用須間隔至少 5 分鐘。

對人類高眼內壓病人第一次投藥後約 1~3 小時，藥品會開始發揮降眼內壓的效果，並在 11~13 小時後達到最大效果⁴。



圖一、眼房水排出路徑²



圖說：①latanoprost acid、②butanediol mononitrate，進一步分解成 butanedio 及 nitric oxide
圖二、Latanoprostene bunod 代謝途徑^{3,4}

參、Latanoprostene bunod的藥物動力學

在吸收方面，於一項以 22 名健康受試者為對象，在 28 天期間每天早晨使用一次 latanoprostene bunod 外用點眼液（雙眼各一滴），以評估 latanoprostene bunod 及其代謝物 latanoprost acid 及 butanediol mononitrate 的全身性暴露量的試驗。在用藥後第 1 天和第 28 天，latanoprostene bunod (lower limit of quantification, LLOQ 定量下限為 10.0 pg/mL) 或 butanediol mononitrate (LLOQ 為 200 pg/mL) 在血漿中的濃度都未達可測得的程度。Latanoprost acid (LLOQ 為 30 pg/mL) 在第 1 天和第 28 天的平均最高血漿濃度 (Cmax) 分別為 59.1 pg/mL 和 51.1 pg/mL。Latanoprost acid 的達最高血漿濃度平均時間 (Tmax) 在第 1 天及第 28 日均約 5 分鐘。

在分布方面，目前仍無人類的眼部分布試驗。

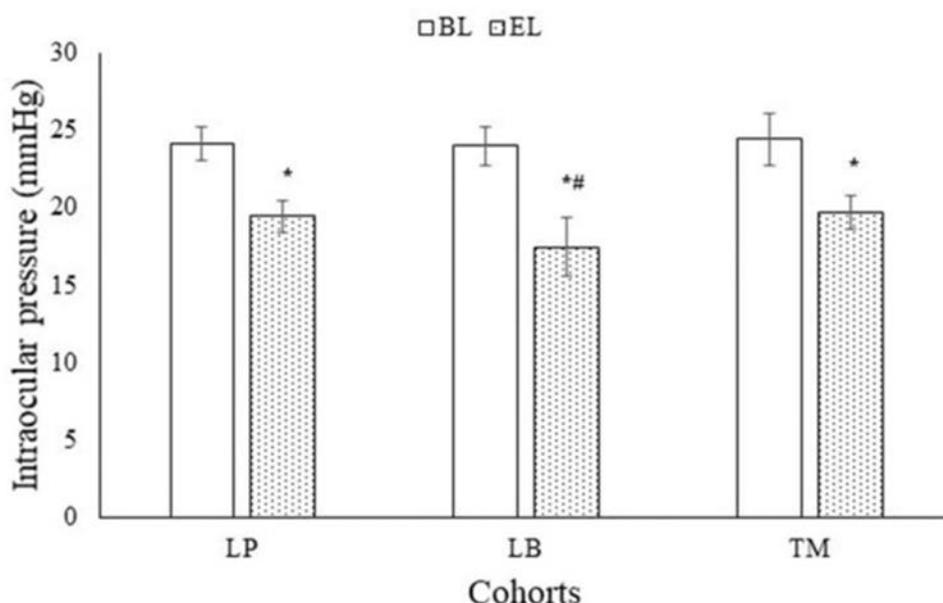
在代謝方面，經外用於眼部後，latanoprostene bunod 會在眼內迅速代謝為 latanoprost acid (活性成分)，為一種 F2 α 前列腺素結構類似物以及 butanediol mononitrate。Latanoprost acid 進入全身循環後，主要由肝臟經脂肪酸 β -氧化作用代謝為 1,2-dinor 及 1,2,3,4-tetranor 代謝物。Butanediol mononitrate 會代謝為 1,4-butanediol and nitric oxide，其中 1,4-butanediol 會進一步氧化為 succinic acid，並進入檸檬酸 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 循環。

在排除方面，latanoprost acid 會迅速從人類血漿排除。大部分人類受試者在眼部使用 latanoprostene bunod 15 分鐘後，latanoprost acid 血漿濃度降至低於 30 pg/mL (LLOQ)⁴。

肆、降眼壓藥物比較

根據一篇多中心收案研究比較 latanoprostene bunod、timolol maleate 與 latanoprost ophthalmic solutions 的文章⁵，內容指出 latanoprostene bunod 與其他兩個藥比起來有較優的降眼壓效果。這份研究收案的病人眼壓皆高於 21 毫米汞柱，病人包括 104 位每日夜間使用一次 latanoprost ophthalmic solutions (LP) 病人、94 位每日夜間使用一次 latanoprostene bunod (LB) 病人及 115 位每日兩次使 timolol maleate (TM) 的病人。這項研究持續三個月，分析病人的眼內壓、確認安全性（裂隙燈及眼底鏡檢查）及不良反應。

就降眼壓效果來說，latanoprost 組實驗前 24.13 \pm 1.12 mmHg 而實驗後 19.45 \pm 1.01 mmHg (P<0.0001) 有統計學顯著差異；latanoprostene bunod 組實驗前 23.98 \pm 1.22 mmHg 而實驗後 17.45 \pm 1.89 mmHg (P<0.0001)；timolol 組實驗前 24.39 \pm 1.65 mmHg 而實驗後 19.68 \pm 1.08 mmHg (P<0.0001)。latanoprostene bunod (下圖 LB) 治療組別較 latanopros (p<0.0001)、timolol (p<0.0001) 有較好的降眼壓效果 (圖三)。



BL: Before treatment; EL: At the end of 3 months of treatment; LP: those who received latanoprost eye drops; LB: those who received latanoprostene bunod eye drops; TM: those who received timolol eye drops $p < 0.05$ and $I > 3.336$ were considered significant.

圖說：* 眼壓統計學上顯著低於治療前數據、# 眼壓統計學上顯著低於 latanoprost 組別及 timolol 組別

圖三、latanoprostene bunod、timolol maleate 與 latanoprost ophthalmic solutions 的降眼壓效果比較⁵

就不良反應來說，timolol 組在實驗前後與其他兩組比起來有較少的眼睛刺激、眼乾、眼痛等等副作用（圖四）。

Cohort	LP	LB	TM	Comparison between cohorts
Eye drop	0.005% latanoprost	0.0024% latanoprostene bunod	0.5% timolol	
Patients	104	94	115	<i>p</i> -value
Eye irritation	4 (4)	4 (4)	2 (2)	0.529
Dry eye	2 (2)	2 (2)	1 (1)	0.731
Eye pain	3 (3)	3 (3)	1 (1)	0.445
Conjunctival hyperemia	4 (4)	3 (3)	1 (1)	0.340
Foreign body sensation in eye (s)	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0.546
Total	16 (16)	14 (14)	6 (6)*	0.031

Data are presented as number (percentage).

The Fischer's exact test was performed for statistical analysis.

$p < 0.05$ was considered significant.

*Significantly lower than the LP and LB cohorts.

LP: those who received latanoprost eye drops; LB: those who received latanoprostene bunod eye drops; TM: those who received timolol eye drops.

圖四、Latanoprostene bunod、timolol maleate 與 latanoprost ophthalmic solutions 的不良反應發生人數比較⁵

伍、Latanoprostene bunod 的不良反應及副作用

最常見眼部不良反應為結膜充血（6%）、眼睛刺激（4%）、眼睛疼痛（3%）以及使用部位疼痛（2%）。約 0.6% 病人因眼睛充血、結膜刺激、眼睛疼痛、結膜水腫、視野模糊、點狀角膜炎及異物感等眼部不良反應而中斷治療。長期使用則需注意是否有下列情形：

- 一、色素沉積：使用前列腺素結構類似物後，最常通報的變化為虹膜和眼周組織（眼瞼）色素沉積增加。本品亦可能會使帶有色素的組織發生變化。色素變化是由黑色素細胞內黑色素含量增加而引起，而非此類細胞數量增加。停用後，虹膜色素沉積可能會永久存在，而出現明顯虹膜色素沉積的病人可繼續使用，惟應定期回診接受眼科醫師檢查。
- 二、睫毛變化：可能會使受治療眼的睫毛和新生的毛髮逐漸發生變化，包括睫毛或毛髮長度、厚度和數量增加。睫毛變化通常在停止治療後回歸正常。
- 三、眼內發炎：對於有眼內發炎病史（虹膜炎／葡萄膜炎）的病人使用時應小心，且不應用於目前處於眼內發炎狀態的病人，否則將使病情加重。
- 四、黃斑水腫：前列腺素結構類似物治療期間曾獲通報黃斑水腫（包括囊樣黃斑部水腫）的案例。對於無水晶體、植入人工水晶體伴隨水晶體後囊破裂，或已知存在黃斑部水腫風險的病人，使用時應更為謹慎使用⁴。

陸、總結

本品為近年來用於廣角性青光眼新藥，代謝後除了作用於葡萄膜鞏膜路徑外，一氧化氮可舒張小樑網狀組織協助眼防水排出而降低眼內壓，與傳統藥物比較有較好的降眼壓效果。Latanoprostene bunod 有健保給付。此藥最常見不良反應為結膜充血、眼睛刺激、疼痛因而造成治療中斷。常見副作用有色素沉積及睫毛變化，衛教病人時可告知停藥可恢復，若病人使用時合併有眼內發炎或黃斑部水腫病史，須詢問是否事前已告知醫師。

柒、參考文獻

1. 李芷葶、謝昌達。不同類型青光眼之藥物治療策略。臺灣臨床藥學雜誌 2017；25(2)：109-122。
2. Chang CJ, Chiang CH, Chow JC, et al. Aqueous humor nitric oxide levels differ in patients with different types of glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2000;16(5):399-406. doi:10.1089/jop.2000.16.399.
3. Cavet ME, DeCory HH. The Role of Nitric Oxide in the Intraocular Pressure Lowering Efficacy of Latanoprostene Bunod: Review of Nonclinical Studies. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(1-2):52-60. doi:10.1089/jop.2016.0188
4. 仿單 VYZULTA[®] (latanoprostene bunod ophthalmic solution) 0.024%, for topical ophthalmic use Revised: 05/2019.
5. Wang Y, Liao Y, Nie X. Comparative evaluation of Latanoprostene Bunod, Timolol Maleate, and latanoprost Ophthalmic Solutions to assess their safety and efficacy in lowering intraocular pressure for the management of Open-Angle Glaucoma. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 75, e1874. doi: 10.6061/clinics/2020/e1874.

當歸化學成分與藥理作用的研究與進展

撰稿：張崇訓藥師；校稿：雷才萱主任

壹、前言

當歸為繖形科植物當歸 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的乾燥根，別名乾歸、秦歸、西當歸，主要分佈於甘肅、雲南、湖北等省。其具有補血、活血、調經、止痛與潤腸的功效，有「十方九歸」之說，又稱為「藥王」。本篇通過查閱近年來國內外相關研究資料，對當歸化學成分與藥理作用進行綜述，並對其發展空間進行展望。

貳、當歸化學成分

當歸的有效成分主要是揮發油和水溶性部分，其中揮發油中主要含藁本內酯、當歸酮等 40 多種成分，水溶性部分主要含有阿魏酸、當歸多醣、氨基酸等成分。此外，還含有鈣、鈉、銅、鐵、錳、鋅等多種微量元素，尿嘧啶、腺嘌呤、維生素 E、青黴菌屬的代謝產物，以及香豆素類等成分，以下加以說明。

1. 揮發油：

當歸 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 全草均含有特異的芳香，果實含量特多，揮發油依其組分的化學性質可分為中性油、酚性油、酸性油，主要包括 n-Butylidenephthalide (正丁烯基苯酞)、ligustilide (藁本內酯) 等成分，當歸揮發油中藁本內酯的含量最高，藁本內酯結構中有環外雙鍵，可分為順反兩種異構體，即 (Z)-藁本內酯和 (E)-藁本內酯，由於 Z 型結構為空間優勢構象，比 E 型更穩定，因而 Z 型藁本內酯在中藥材中含量為 E 型的 10 倍左右。藁本內酯在當歸量約在 1.26% 至 3.77% 之間變化¹，正丁烯基苯酞次之，這兩種物質從化學角度被稱為苯酞類化合物，其特點是基本結構為苯酞類，且結構中沒有含氧取代，常因其結構中六元環飽和程度或側鏈構型的不同引起結構類型多樣性，該類成分極性小，易揮發，且易受溫度、光照等因子的影響而發生變化和相互轉化，因此造成該類成分數量較多且結構多樣²。

2. 有機酸：

阿魏酸是當歸的主要成分，具有多種生物活性，眾所皆知的像有抗氧化、抗發炎等³，其含量多寡被廣泛用於評估當歸質量，台灣中藥典第四版規範當歸含阿魏酸 (ferulic acid) 不得少於 0.03%。

3. 多醣類化學成分：

主要包括葡萄糖、木糖、半乳糖、岩藻糖、阿拉伯糖，鼠李糖及甘露糖等單醣⁴，而酸性多醣則主要成分為醣醛酸。多醣類物質屬於當歸浸膏水溶性主要成分。其在當歸生藥中佔比約為 8.5%⁵。但其多屬於粗多醣的形式利用，質量難以控制，藥效重複性差。

4. 香豆素類：

化學名稱為 2H-1-benzopyran-2-one，具有芳香味，分離出的香豆素及衍生物有 angelol、angelicone、bergapten、oxypeucedanin、osthole、psoralen、7-desmethyl-suberosin、6-Hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-7-methyl-coumarin、

6-Methoxy-7-hydroxy-coumarin、6-Methoxy-coumarin⁶。

5. 黃酮類：

分離出的黃酮苷有木犀草素-7-O-β-D 葡萄糖苷 (luteolin-7-O-β-D-glucoside) 以及木犀草素-7-O-蘆丁苷 (luteolin-7-O- rutinoside)。

6. 油脂類及維生素類：

成分中主要包括維生素 A、E 和 B12 (0.25~40 微克/100 克)、葉酸、亞葉酸等維生素類，飽和及非飽和脂肪酸油脂類等⁷。

7. 胺基酸：

當歸含有 19 種胺基酸，其中精胺酸 (arginine) 的含量較其他胺基酸高出一倍，此外，尚含離胺酸 (lysine)，蘇胺酸 (threonine)，脯胺酸 (proline) 甘胺酸 (glycine)、丙胺酸 (alanine)、纈胺酸 (valine)、白胺酸 (leucine)、異白胺酸 (isoleucine)、苯丙胺酸 (phenylalanine)、色胺酸 (tryptophan)、酪胺酸 (tyrosine)、天門冬胺酸 (aspartate)、組織胺酸 (histidine) 麩胺酸 (glutamate)、賴胺酸 (lysine)、絲胺酸 (serine)、蘇胺酸 (threonine)、半胱胺酸 (cysteine)。

8. 其他：

當歸還含有尿嘧啶、腺嘌呤、微量元素 (鈣、鋁、鎂、鈉、鉀、鋅等)、磷脂以及維生素 A、維生素 B₁₂ 等成分。

參、當歸藥理作用

當歸傳統用法具有多種功效，現代藥理研究中亦發現多種藥理作用與傳統功效相互對應，依其主要成分類整理如下：

1. 抗血栓及改善血液流變學作用

(1) 當歸水煎劑能抑制二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 誘導的大鼠血小板聚集，特別是對膠原誘導的血小板聚集有較強的抑制作用；當歸可促進血漿纖維蛋白溶解過程，具有纖溶活性⁸。

(2) 當歸內揮發油能顯著降低腦缺血大鼠的全血黏度、全血還原黏度，但對血漿黏度、紅血球聚集指數、紅血球變形能力均無明顯影響⁹。

(3) 當歸內總苯醌具有改善高黏血症模型大鼠的全血及血漿黏度；抑制血小板聚集功能；影響凝血系統，延長大鼠凝血酶時間 (thrombin time, TT)、凝血酶原時間 (prothrombin Time, PT)、活化部份凝血酶原時間 (activated partial thromboplastin time, APTT) 等指標¹⁰。

(4) 當歸內阿魏酸可改善血液黏度、抑制血小板聚集、增加紅血球變形能力、促進微循環。

2. 減少血管阻力作用

(1) 當歸能減少血管阻力，增加股動脈血流量，增加外周血流量，改善局部微循環，擴張皮膚血管。其擴張血管的作用與 α 或 β 受體無關，而與 M-受體及組織胺 H₁-受體興奮有關¹¹。

(2) 當歸內藁本內酯可藉由抑制電壓依賴式鈣通道 (voltage-dependent calcium channels, VDCC)、受體操控式鈣通道 (receptor-operated calcium channel, ROCC) 和受體介導的 Ca²⁺ 流入和釋放來誘導血管舒張¹²。

3. 補血作用

(1)當歸多醣能顯著促進放射損傷小鼠的造血功能及促進紅血球免疫黏附，促進 interleukin-2 的產生¹³。

(2)當歸多醣可以增加外周白血球、紅血球、血紅蛋白等數量，還能顯著促進造血幹細胞與造血母細胞的增殖分化，多方面改善機體造血功能。當歸多醣也可保護和改善造血微環境，誘導、活化造血微環境中的淋巴細胞、巨噬細胞，促進造血幹細胞的增殖分化，產生造血作用，緩解貧血作用。

4. 對子宮平滑肌作用

(1)當歸對子宮平滑肌呈雙向性作用，小劑量當歸揮發油時離體子宮略有興奮作用，劑量增加對子宮活動產生劑量依賴性的抑制作用。研究發現當歸揮發油對正常離體大鼠子宮收縮功能呈雙向作用，小劑量(≤ 20 mg/L)略有興奮作用，大劑量(≥ 160 mg/L)則呈明顯抑製作用¹⁴。

(2)當歸內蘘本內酯以濃度依賴性方式抑制離體大鼠子宮肌的自發週期性收縮，並減弱前列腺素 F2 α (Prostaglandin F2 α) 或乙醯膽鹼 (Acetylcholine, ACh) 引起的子宮收縮；或靠穩定子宮平滑肌細胞膜電位和降低膜動作電位來減少子宮收縮¹⁵。

5. 抗氧化作用

(1)當歸能夠降低鼠腦缺血組織丙二醛含量，明顯保護鼠腦，說明當歸具有清除自由基的作用¹⁶。

(2)當歸多醣可保護骨髓基質細胞免受 5-Fluorouracil 引起的氧化損傷，改善對造血細胞的氧化壓力¹⁷。

6. 促進免疫作用

當歸多醣能激活 T、B 淋巴細胞、巨噬細胞、自然殺手細胞、毒殺型 T 細胞等免疫細胞，還能激活補體系統，促進抗體產生，對免疫系統發揮多方面的調節作用。

7. 鎮痛作用

當歸內蘘本內酯在誘導 ICR 小鼠炎性疼痛模型，可抑制 NF- κ B 介導的趨化因子來減輕慢性發炎疼痛¹⁸；及在醋酸誘導的扭體反應和福馬林炎症性疼痛小鼠模型中皆有減輕疼痛的效果¹⁹。

肆、結論

透過當歸主要化學成分與藥理研究考察，可以發現當歸主要成分間互相具有類似的藥理作用。迄今為止，關於當歸化學成分及藥理作用研究主要多集中於揮發油、有機酸和多醣等成分，其中當歸中的正丁基苯酞 (n-butylphthalide, NBP)，中國將其獨立開發，以“缺血性腦中風治療”為主要適應症的全新化學藥物。具有脂溶性高，易於通過血腦屏障，可直接作用於栓塞部位，並且促進患者受損的神經功能恢復。此種新型藥物的開發，顯示若能有效利用既有化學成分與藥理作用研究的基礎，將為當歸的深度開發，提供更多臨床使用之依據。

伍、參考資料

1. Chao WW, Lin BF. Bioactivities of major constituents isolated from *Angelica sinensis* (Danggui).

- Chinese medicine. 2011;6(1):1-7.
- 張來賓、呂潔麗、陳紅麗、段金廩、劉軍偉。當歸中苯醌類成分及其藥理作用研究進展。中國中藥雜誌。2016；41（2）：167-176。
 - Ronchetti D, Impagnatiello F, Guzzetta, et al. Modulation of iNOS expression by a nitric oxide-releasing derivative of the natural antioxidant ferulic acid in activated RAW 264.7 macrophages. European journal of pharmacology.2006;532(1-2):162-169.
 - Jin M, Zhao K, Huang Q, et al. Isolation, structure and bioactivities of the polysaccharides from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels: A review. Carbohydrate polymers. 2012;89(3), 713-722.
 - 吳艷、馬明華、年華。中藥當歸化學成分的分離及其內酯類成分結構的鑑定研究。世界中醫結合雜誌。2016；11（05），63-66。
 - Jian PM, Zhi BG, Ling, et al. Phytochemical progress made in investigations of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. Chinese journal of natural medicines. 2015; 13(4):241-249.
 - 吳棟、吳煥。實用中藥學。晨星出版社。2014；711-712。
 - 謝玲、楊凌紅、李曉惠。當歸藥理作用研究進展。中醫藥研究。2000；16（6）：56-58。
 - 羅慧英、楊林、楊煥、劉淵。當歸揮發油對腦缺血大鼠血液流變學的影響及防止血栓形成的研究。甘肅中醫學院學報。2012；29(4)：1-4。
 - 宋書輝、徐旭、於冰、趙專友、湯立達。當歸總苯醌活血化癥作用的實驗研究。中草藥。2012；43(5)，952-956。
 - 柳永青。當歸的化學成分與生物活性。航空航天醫藥。2009；20（11）：127-128。
 - Cao YX, Zhang W, He JY, et al. Ligustilide induces vasodilatation via inhibiting voltage dependent calcium channel and receptor-mediated Ca^{2+} influx and release. Vascular pharmacology. 2006;45(3), 171-176
 - 洪艷、張渝侯、王紅玲、劉君炎、鄧子牛。當歸多醣對放射損傷小鼠紅細胞免疫粘附功能和外周血像的影響。現代中西醫結合雜誌。2001；10(8)：708-709。
 - 肖軍花、周健、丁麗麗、周全軍、陳劍鋒、王徵等人。當歸揮發油對子宮的雙向作用及其活性部位篩選。華中科技大學學報（醫學版）。2003；32（6）：586。
 - Xie Q, Zhang L, Xie L, et al. Z-ligustilide: A review of its pharmacokinetics and pharmacology. Phytotherapy Research. 2020;34(8):1966-1991.
 - 袁先厚、袁忠惠、江普查、郭國炳、祁晉清、黃偉等人。當歸注射液保護鼠腦缺血再灌注自由基損傷的研究。中華實驗外科雜誌。1996；13(6)：371-372。
 - Xiao H, Xiong L, Song X, et al. *Angelica sinensis* polysaccharides ameliorate stress-induced premature senescence of hematopoietic cell via protecting bone marrow stromal cells from oxidative injuries caused by 5-fluorouracil. International journal of molecular sciences. 2017;18(11):2265.
 - Zhao LX, Jiang BC, Wu XB, et al. Ligustilide attenuates inflammatory pain via inhibition of NF κ B-mediated chemokines production in spinal astrocytes. European Journal of Neuroscience. 2014;39(8):1391-1402.
 - Du J, Yu Y, Ke Y, et al. Ligustilide attenuates pain behavior induced by acetic acid or formalin. Journal of ethnopharmacology.2007;112(1):211-214.