

Ginnol이 家兔呼吸에 미치는 影響

서울대학교 醫科大學 藥理學敎室
(指導 吳 鎭 堃 敎授)

李 東 烈

Respiratory effect of Ginnol on rabbits.

Dong Yul Lee,

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University.

(Directed by Prof. Jin Sup Oh, M.D.)

= Abstract =

Ginnol was obtained from Ginkgo Biloba L. by purification of its extract.

Author observed the hyperventillation effect on pentobarbital anesthetized rabbit with Ginnol but there was no significant change in blood pressure.

Morphine sulfate, even in large doses, did not alter the hyperventillation effect of Ginnol on rabbit.

Blood chemistry of Ginnol treated rabbit showed slight increase in blood pH but within a physiological normal range, and increased total CO₂ content. While slight decreased pCO₂, increased HCO₃⁻ and decreased H₂CO₃ and with decreased blood Cl⁻ meant an uncompensatory alkalotic change but methemoglobin was not detected.

目 次

- I. 緒 論
 - II. 實驗材料
 - III. 實驗方法
 - IV. 實驗結果
 - V. 考 按
 - VI. 結 論
- 參考文獻

I 緒 論

Ginnol¹⁾²⁾은 銀杏(Ginkgo biloba L. ³⁾⁴⁾의 外種皮에서 比較的 多量抽出되는 融點 82.5°C의 白色結晶體로서 C₂₇H₅₆O의 化學式을 가지고 있다.

銀杏은 은행나무科(Ginkgoaceae)에 屬하는 落葉喬木으로서 우리나라 및 日本等地에 널리 自生하고 있으며, 銀杏의 種子는 食用에 供用⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾될은 勿論, 鎮咳⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾ 強壯³⁾ 鎮靜, 咳嗽, 喘息, 淋疾 및 帶下症等에 効力이 있다고⁷⁾하여 銀杏果皮는 皮膚 刺戟作用⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾이 있으나

銀杏葉은 蟲害防止効果⁵⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾가 있다고 한다.

특히 漢方醫學에서는 銀杏을 收斂藥¹⁰⁾으로 使用하기도하며 外種皮는 肺結核⁷⁾¹⁰⁾에 쓰여지기도 하였다.

銀杏에 關한 研究는 大部分 化學的 業績으로 銀杏 外種皮에서 Schwarzenbach¹¹⁾는 1857年 ginkgoic acid를, 川村¹⁾는 1928년에 ginnol, ginkgoic acid, bilobol 등의 分離를 報告하였다.

銀杏種子에서는 Bec champ¹²⁾ Suzuki¹³⁾ Langley¹⁴⁾ 및 吉村¹⁵⁾ 등의 果肉成分 組成에 關한 研究報告가 있고 銀杏葉에서는 中澤¹⁶⁾는 ginkgetin을, 古川¹⁷⁾는 ginnol을 各各 分離報告하였었다. 林¹⁸⁾은 1960년에 銀杏外種皮에서 ginnol, ginkgoic acid, bilobol을 抽出報告하였으며, 1961年¹⁹⁾에는 ginnol의 一般藥理作用에 關하여 報告하였다. 韓²⁾은 1964년에 bilobol의 抽出 및 藥理作用을 報告한바 있다.

著者는 銀杏外種皮에서 ginnol을 抽出 精製하여 家兔에 對한 呼吸亢進作用을 觀察함과 同時에 ginnol 投與로 因한 血液內 CO₂, O₂, Cl⁻ 含量 및 pH等을 觀察한바 있으므로 茲에 그成績을 報告하는 바이다.

Ⅰ 實驗材料

1) Ginnol의 抽出精製

川村¹⁾의 方法에 따라 新鮮한 銀杏核果의 外種皮 10kg를 採集하여 充分한 量의 ether을 添加하여 抽出濾過後 其濾液을 10% sodium carbonate 溶液으로 綠黑色이 消失 될때까지 洗滌하고 ether 層만을 取하여 10% sodium hydroxide 溶液으로서 反復 alkali 化시켜 沈澱시킨 後 이 ether層만을 減壓蒸發하여 粗結晶體를 析出하였다. 이 粗結晶體를 溫 ethyl alcohol에 溶解시켜 活性炭末로서 脫色後 減壓濃縮시켜 結晶體를 얻었다. 이 結晶體를 溫 ethyl alcohol로 3回再結晶시켜 ginnol(m. p. 82.5°C)約 2mg을 얻어 實驗에 提供하였다.

2) 動物

實驗動物은 體重 2kg內外의 健康家兔를 性區別 없이 同一條件下에서 2週日以上 飼育後 實驗에 提供하였다.

3) 試料調製

試料인 ginnol은 一定量을 秤量하여 tween-80으로 10mg/ml 浮游液을 調製하였으며 試料의 pH는 7.1이였다.

4) 試藥

- Pentobarbital Sodium; E. Merck.
- Sodium Carbonate; E. Merck.
- 2-Anthraquinonesulfonic Acid Sodium Salt; Coleman & Bell
- Sodium Hydroxide; E. Merck.
- Potassium Hydroxide; Wako Chemical Industry.
- Lactic Acid(90%); E. Merck.
- Saponin; Coleman & Bell.
- Sodium Hyposulfite; Kanto chemical.
- Potassium Ferricyanide; C. A. F. Karbaum Chemische Fabrik.
- Sodium Tungstate; Coleman & Bell.
- Diphenyl Carbazone; Eastman Kodak No. 4459.
- Mercuric Nitrate; Mallinkrodt.
- Morphine Sulfate; 保社部 供給品.

Ⅱ 實驗方法

A) 呼吸 및 血壓實驗

家兔를 Pentobarbital 30mg/kg 靜脈內注射로서 麻醉後 背位로 固定하고 頸部에 正中切開를 加하여 左側總頸動脈을 露出시켜 總頸動脈上位部를 結紮後 結紮下位部에 arterial cannula를 挿入, 水銀 manometer에 連結하여 動脈壓을 描記토록한後 氣道에 切開를 加하여 tracheal cannula를 挿入, tambour에 連結하여

動脈壓과 呼吸을 kymograph 煤塵紙에 同時 描記토록 하였다. 藥物의 投與는 右側耳靜脈에 挿入固定한 polyethylene tube(O. D. 0.38, I. D. 0.23)를 通하여 注入하였다.

B) 血液內 pH, CO₂, O₂, 및 chloride의 測定

全身狀態를 代表할수는 없으나 中樞神經系를 灌漑한 血液을 갖이고 實驗하고자 Pentobarbital 麻醉家兔頸靜脈에서 5ml式 採取하여 對照群의 血液 sample로 使用하고 實驗群의 血液採取는 ginnol 100mg/kg를 靜脈內 投與後 1時間後의 血液을 對照群과 同一한 方法으로 採取하여 實驗에 提供하였다.

1) pH

家兔血液 pH는 Beckman thermomatic expanded scale pH-meter을 使用하여 37°C에서 3回式 測定하였으며 測定前後 standard buffer solution으로서 pH-meter의 點檢을 畢하였다.

2) CO₂ 및 O₂含量測定;

血液內 CO₂와 O₂ 含量測定은 Vanslyke blood gas manometric apparatus를 使用하여 total CO₂와 total O₂量을 同時測定하였으며 測定前後 standard sodium carbonate solution으로 測定值의 正確性을 確認하였다.

3) Chloride量의 測定

Schales and Schales²⁰⁾의 方法에 依하여 血液 1ml內의 chloride量을 測定하였으며 每測定時마다 滴定液의 factor를 點檢하였다.

C) pO₂, HCO₃⁻, 및 H₂CO₃의 算出.

對照群과 實驗群의 pCO₂, HCO₃⁻ 및 H₂CO₃의 算出은 各其 個個實驗에 따른 pH를 基礎로 하여 CO₂含量에 따른 pCO₂ factor, HCO₃⁻ factor와 H₂CO₃ factor를 計定하여 換算하였다.

D) 血液內 hemoglobin absorption curve

實驗群의 hemoglobin의 absorption curve를 觀察코자 採取된 實驗群血液 1滴을 20ml의 demineralized distilled water에 稀釋後 perkin-Elmer UV-vis spectro photometer를 使用하여 波長 500m μ 에서 620m μ 사이를 5m μ 間隔으로 % transmittancy를 測定하였으며 特히 576.5m μ 와 544.8m μ 에서의 % transmittancy로 methemoglobin과 carboxy hemoglobin의 有無를 確認토록 하였다. blank로는 demineralized distilled water를 使用하였다.

Ⅳ 實驗結果

A) 呼吸 및 血壓 實驗

Fig. 1. 에서 보는 바와 같이 ginnol 10mg/kg IV注射

—D. Y. Lee : Respiratory effect of Ginnol on rabbits—

直後에는 呼吸, 血壓共히 變動이 없었으나, Fig. 2. 에서
와 如히 ginnol 投與後 25分에는 血壓에는 別 變動이 없
고 呼吸은 相當히 亢進되어 있다. Fig. 3. 에서 보는바
와 如히 藥物投與後 40分後에 morphine sulfate 1mg
投與後 2mg式 8分間隔으로 3回靜脈內로 投與하였으나
每投與時마다 一過性인 呼吸의 減少와 血壓의 僅少한
低下가 있었을 뿐이었다.

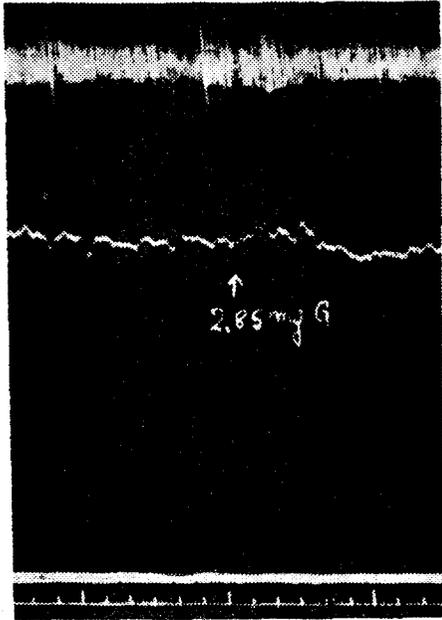


Fig. 1. Ginnol 10mg/kg IV. 指時 10秒

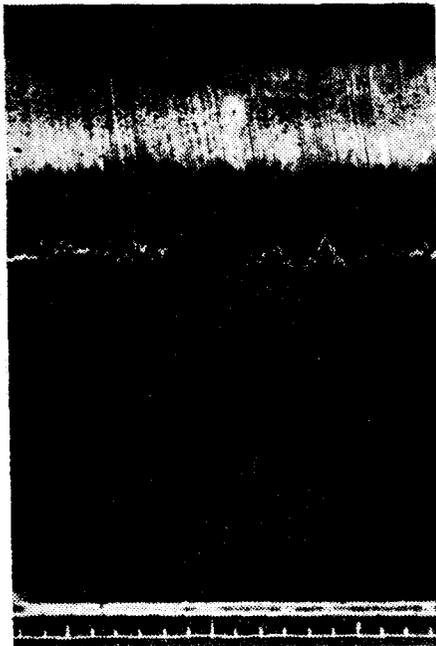


Fig. 2. Ginnol 投與 25分經過

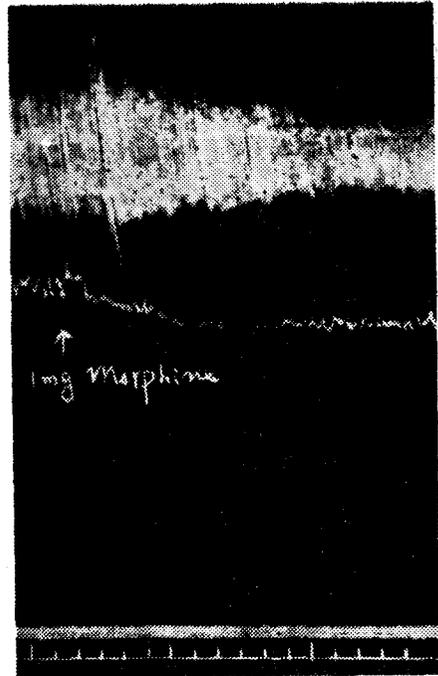


Fig. 3. ginnol 投與後 40分 morphine sulfate 1mg. IV.

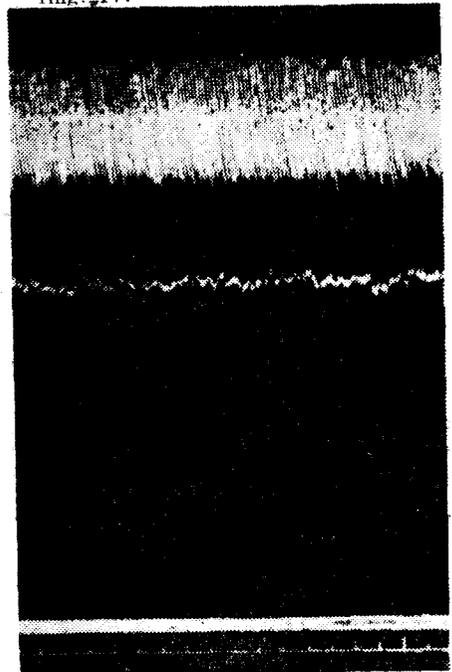


Fig. 4. ginnol 投與後 70分

B) 血液內 pH, CO₂ O₂ 및 chloride의 測定

1) pH

Ginnol 10mg/kg IV投與前의 對照群家兔血液 pH와
實驗群家兔血液 pH는 Table 1에서 보는바와 같이 對照

群 pH 7.336 ± 0.026 에 비하여 實驗群은 7.441 ± 0.03 로 若干의 增加를 보였으나 Table 2.에서 보는 바와 같이 H^+ 濃度로 換算하여 보면 H^+ 濃度の 變動이 작지않음을 알수 있다.

Table 1. Effect of Ginnol on blood pH

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 7.33 | 7.39 |
| 2 | 7.35 | 7.44 |
| 3 | 7.30 | 7.43 |
| 4 | 7.35 | 7.48 |
| 5 | 7.32 | 7.45 |
| 6 | 7.38 | 7.48 |
| 7 | 7.32 | 7.42 |
| mean \pm S. D. | 7.336 ± 0.026 | 7.441 ± 0.032 |

Table 2. H^+ Concentration of blood

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 46.77×10^{-9} | 40.47×10^{-9} |
| 2 | 44.67×10^{-9} | 36.31×10^{-9} |
| 3 | 50.12×10^{-9} | 27.15×10^{-9} |
| 4 | 44.67×10^{-9} | 33.11×10^{-9} |
| 5 | 47.86×10^{-9} | 35.48×10^{-9} |
| 6 | 41.69×10^{-9} | 33.11×10^{-9} |
| 7 | 47.86×10^{-9} | 38.02×10^{-9} |
| mean \pm S. D. | $46.23 \pm 2.77 \times 10^{-9}$ | $36.23 \pm 2.65 \times 10^{-9}$ |

2) CO_2 및 O_2 含量

Table 3.에서 보는 바와 같이 對照群은 血液內 CO_2 含量 27.5503 ± 1.5824 vol%에서 實驗群은 $29.9251 \pm$

Table 3. Effect of Ginnol on blood CO_2 (vol%)

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 26.7900 | 31.0695 |
| 2 | 29.4017 | 30.5288 |
| 3 | 24.6673 | 29.2604 |
| 4 | 28.0875 | 29.0750 |
| 5 | 27.1690 | 30.2275 |
| 6 | 29.0520 | 30.2625 |
| 7 | 27.6848 | 29.0520 |
| mean \pm S. D. | 27.5503 ± 1.5824 | 29.9251 ± 0.7964 |

t=2.601 p 0.1)0.05

Table 4. Effect of Ginnol on blood O_2 (vol%)

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | 15.3016 | 12.5139 |
| 2 | 15.1288 | 11.0270 |
| 3 | 15.3756 | 13.1557 |
| 4 | 15.5484 | 12.8153 |
| 5 | 14.7735 | 12.8625 |
| 6 | 13.4750 | 12.5409 |
| 7 | 13.5740 | 12.0490 |
| mean \pm S. D. | 14.7395 ± 0.859 | 12.4209 ± 0.706 |

t=5.57 p=0.001

0.7964vol %로 增加를 보였으며 Table 4에서와 같이 O_2 含量을 14.7395 ± 0.859 vol%에서 12.4209 ± 0.706 vol %로 減少를 보였다.

3) 血液內 Chloride量

血液內 Chloride量은 Table 5.에서와 같이 86.0 ± 5.8 mEq/l에서 79.23 ± 6.32 mEq/l로 減少되었다.

Table 5. Effect of Ginnol on blood Cl^- (mEq l)

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------------|----------------|------------------|
| 1 | 96.9 | 87.23 |
| 2 | 84.0 | 75.60 |
| 3 | 86.58 | 84.80 |
| 4 | 81.80 | 74.38 |
| 5 | 80.48 | 75.60 |
| 6 | 82.34 | 74.52 |
| 7 | 89.94 | 82.53 |
| mean \pm S. D. | 86.0 ± 5.8 | 79.23 ± 6.32 |

t=2.298 p=0.05

C) pCO_2 , HCO_3^- 및 H_2CO_3 의 變動

對照群과 實驗群의 pCO_2 , HCO_3^- 및 H_2CO_3 는 Table 6, 7.에서와 같이 pCO_2 와 H_2CO_3 는 實驗群에서 減少하였으나 HCO_3^- 는 增加하여 $H_2CO_3 : HCO_3^-$ ratio가 1:2.67로 增加되었다.

D) Hemoglobin absorption curve

Fig. 5.에서 보는 바와 같이 Hb absorption curve는 normal curve pattern이며 methemoglobin이나 carboxy hemoglobin의 absorption curve를 證明할 수 없다.

Table 6. Effect of Ginnol on pCO₂ (mmHg)

| Group No. | Control | Ginnol |
|------------|--------------|--------------|
| 1 | 49.831 | 50.643 |
| 2 | 51.748 | 44.572 |
| 3 | 49.335 | 43.890 |
| 4 | 49.434 | 38.669 |
| 5 | 51.621 | 43.225 |
| 6 | 48.226 | 40.249 |
| 7 | 52.601 | 44.449 |
| mean±S. D. | 50.685±1.644 | 43.671±3.786 |
| t = 1.556 | p = 0.15 | |

Table 7. Effect of Ginnol on blood HCO₃⁻ and H₂CO₃

| Group | Animal No. | HCO ₃ ⁻ (mEq/l) | H ₂ CO ₃ (mEq/l) | H ₂ CO ₃ : HCO ₃ ⁻ ratio |
|------------|-------------|---------------------------------------|--|--|
| Control | 1 | 25.279 | 1.500 | 1 : 17.13 |
| | 2 | 27.843 | 1.558 | |
| | 3 | 23.187 | 1.480 | |
| | 4 | 26.598 | 1.489 | |
| | 5 | 25.620 | 1.549 | |
| | 6 | 27.599 | 1.453 | |
| | 7 | 26.103 | 1.578 | |
| mean±S. D. | 26.033±1n57 | 1.515±0.046 | | |
| Ginnol | 1 | 29.545 | 1.522 | 1 : 21.67 |
| | 2 | 29.185 | 1.343 | |
| | 3 | 27.943 | 1.317 | |
| | 4 | 28.112 | 1.163 | |
| | 5 | 28.928 | 1.299 | |
| | 6 | 29.052 | 1.210 | |
| | 7 | 27.716 | 1.336 | |
| mean±S. D. | 28.640±0.7 | 1.3128±0.1143 | | |
| t = 4.06 | p = 0.005 | t = 2.63 | p = 0.05 | |

V. 考 按

1929年 川村¹⁾가 銀杏核果外種皮에서 ginnol을 抽出分離하여 化學的인 檢討를報告한 以來 古川¹⁷⁾ 林^{18, 19)} 韓²⁾ 등의 分離報告가 있으며 1960년에 林¹⁹⁾이 처음으로 ginnol의 藥理作用이 家兔에 있어서 呼吸 亢進作用이, 剔出腸管과 剔出子宮에 弛緩作用이 있음을 報告 하였을 뿐이고 이 作用等에 關한 詳細한 作用機轉 및 其他藏器等에 對한 檢討는 없었다.

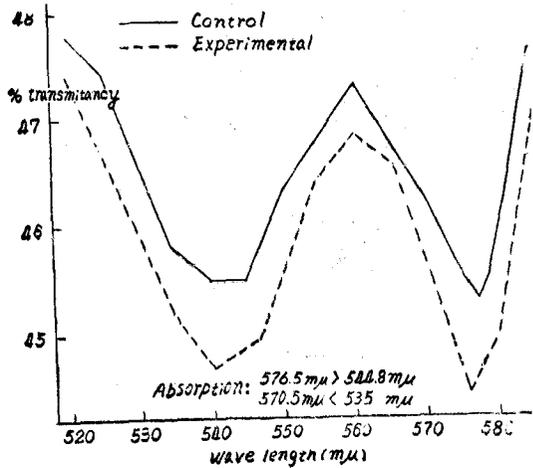


Fig. 5 Hemoglobin absorption curve

著者は ginnol(m. p 82.5°C)을 精製하여 家兔呼吸에 미치는 作用機轉을 檢討하였다. 既知의 呼吸興奮藥의 大多數가 呼吸中樞를 興奮시킬수 있는 中樞神經興奮藥이다. 特히 呼吸中樞는 其他의 vital function을 가진 重要中樞와 隣接하여 延髓에 存在하므로 起因하는 一聯의 中樞神經興奮作用 即 circulatory center와 vasomotor center 등의 興奮作用이 附隨되어 나타남은 이미 알려진 事實이다. 呼吸의 機轉에는 呼吸中樞의 作用은 勿論, 末梢의 血液內의 O₂ 또는 CO₂의 tension²¹⁾과 respiratory acid-base balance²²⁾도 關與되며 anoxic-state에서는 carotid chemoreceptor를 통한 reflex mechanism^{23 24)}에 依하여 呼吸中樞가 興奮되어 呼吸을 維持시키는 境遇도 있다.

이런 末梢的인 變化的 有無를 檢索코져 著者は ginnol 投與家兔의 呼吸에 미치는 影響을 檢討하여 본바 Fig 1, Fig 2, Fig 3, Fig 4.에서 보는 바와 같이 pentobarbital深麻醉家兔에 있어서 ginnol 10mg/k 靜脈內注射로 家兔의 呼吸을 亢進시킴을 明確히 볼수 있으나 血壓에 對하여는 別變動을 招來치 않았으며 特히 呼吸中樞의 麻痺를 期待하여 Fig 3.에서 보는 바와 같이 大量的 morphine을 反覆 投與하였음에도 不拘하고 家兔는 오랜 時間 呼吸의 亢進作用을 持續시켰으므로 呼吸中樞以外에 末梢的인 因子가 ginnol의 呼吸亢進作用에는 關與하여 있다고 보겠다.

Table 1. 에서 보던 pentobarbital 30mg/k麻酔家兔 血液의 pH가 7.336±0.026에서 7.441±0.032로 若干의 增加를 보였으며 이 家兔pH의 範圍는 生理學的으로 正常範圍內의 pH範圍라고 볼수 있겠다. 그러나 Table 3,4에서 보던 家兔靜脈血液內 CO₂ 含量은 增加를 보여준 反

面 O_2 含量은 有意性 있는 減少를 보였다. 이 CO_2 의 增加는 Table 6.에서 보면 實際로 pCO_2 는 減少되었지만 acid base balance에서 가장 重要한 位置를 占有하고 있는 HCO_3^- 의 增加에 依한 CO_2 含量의 增加이었고 反面 H_2CO_3 는 減少하여 $H_2CO_3 : HCO_3^-$ ratio는 1 : 17.13에서 1 : 21.67로 增加되어 家兔靜脈血液의 pH가 alkalotic 한 變化를 보여준 것이라고 思惟된다. pH가 正常 範圍內에 있기는 하지만 7.336 ± 0.026 에서 7.441 ± 0.032 로 增加하였다 함은 Table 2.에서 보는 바와 같이 H^+ 濃度는 작지않은 變動이라 보겠으며 ginnol投與量이 10 mg/k의 少量이었으며 한편 體內的 平衡을 爲한 vital homeostatic mechanism을 考慮할때 家兔는 一時的 乃至는 部分的인 acid-base imbalance를 招來하였다고 보며 이 acid base imbalance는 家兔呼吸亢進作用과 關聯性이 있었을 것으로 思料된다.

Normal acid-base balance는 respiratory control과 renal control의 두가지가 가장 重要한 機轉으로 H^+ 濃度의 平衡²⁵⁾을 維持하는 것이다. HCO_3^- 의 變動은 臨床的으로 가장 重要한 H^+ 濃度 平衡方法이겠으나 代價이 完全치 못한 境遇에는 HCO_3^- 의 變動만으로 acid-base balance를 維持키는 困難하며 H_2CO_3 의 變動도 附隨的으로 必要하게 된다.

이런 HCO_3^- 와 H_2CO_3 의 變動은 respiratory control 以外の renal control도 關與해야만 可能한 것이며 hyperventilation으로 因한 H_2CO_3 의 減少는 必然的으로 renal control을 통한 HCO_3^- 의 減少를 招來케 된다. 그러나 實際로 血清內 HCO_3^- 의 renal excretion의 增加는 血清內 cation의 同伴 排泄을 強要하게 됨으로 因한 plasma volume도 減少함으로써만 正常 電解質 濃度를 維持하게 되므로 HCO_3^- 代身에 Cl^- 의 排泄이 重要한 役割을 擔當하게 된다²⁵⁾. 臨床的으로는 Cl^- 의 排泄의 增加 乃至는 減少가 respiratory origin으로 오는 acidosis, alkalosis에서는 쉽사리 볼수 있어도 diabetic acidosis나 advanced renal acidosis같은 non regulatory function을 除外하고는 metabolic origin으로서는 Cl^- 의 變動이 쉽사리 오지 않는다.

血液內 Cl^- 의 有意性 있는 減少는 (Table 5) HCO_3^- 의 增加에 따라 減少한 것이라 보겠으나 HCO_3^- 의 增加에 따른 proportional한 減少는 아니며 chloride-bicarbonate shift 以外에 正常的인 調節 機能이 아닌 機轉도 關與하므로써 이루어진 것이 아닌가 生覺된다.

血液內에서 O_2 나 CO_2 等 細胞呼吸과 密接한 關係를 가지고 있는 hemoglobin의 狀態를 觀察하여 본 바, Fig. 5.에서 보는 바와 같이 hemoglobin吸收曲線은 對照 hemoglobin 吸收曲線과 同一한 pattern을 보여주며 57

6.5m μ 에서의 吸收度가 544.8m μ 에서의 吸收度 보다 크며 570.5m μ 에서는 535m μ 의 吸收度보다 적으므로써 carboxy hemoglobin이 少임을 證明할 수 있다.

以上을 綜合考察해 보건데 ginnol投與로서 오는 家兔呼吸亢進作用은 其機轉의 一部는 中樞以外에서 招來하였다고 보며 이때 hyperventilation으로 因한 alkalotic change를 血液像에서 보여 주었으나 HCO_3^- 의 增加에 따른 H_2CO_3 의 增加를 볼수 없었고 또 Cl^- 의 減少도 proportional한 減少가 아닌 것으로 보아 uncompensatory alkalotic change를 보여 주었다고 보며 respiratory 以外에 metabolic origin도 關與한 것으로 思料된다.

Ⅶ. 結 論

1. 銀杏核果外種皮에서 抽出精製한 Ginnol (m. p. 82. 5°C)은 pentobarbital深麻酔家兔의 呼吸亢進作用을 招來하였다.

2. Ginnol投與家兔 血液의 所見은 CO_2 含量의 增加, O_2 含量의 減少 및 chloride量의 減少를 보였다.

3. Ginnol投與家兔의 pH는 生理學的 正常範圍內에 있었으나 HCO_3^- 의 增加에 따른 H_2CO_3 의 增加를 볼수 없으며 Cl^- 의 減少가 HCO_3^- 의 增加와 反比例한 減少가 少임으로 uncompensated alkalotic change라고 본다.

(本論文을 完成함에 있어서 指導校閱하여 주신 吳鎭燮 教授님께 感謝를 드리며 始終協助하여 주신 林定圭先生 님과 教室員에게 謝意를 表합니다.)

References :

1. 川村實平; Jap. J. Chem 3; 89, 1928
2. 韓大燮; 서울의대 잡지 제5권 제4호; 7, 1964.
3. 鄭台鉉; 韓國植物圖鑑, 上卷; 1, 1957
4. 牧野富太郎; 新日本植物圖鑑, 57, 1962.
5. 刈米達夫; 最新和漢藥用植物, 429, 1960.
6. 中沖太七郎; 藥用植物覽要, 昭和13
7. 劉詩明, 韓大錫; 本草學, 1962.
8. 大村重光, 稿本亮; 綜合藥用植物學, 昭14.
9. 鄭東奎; 分類的生藥學, 1965.
10. 金永在外 3人; 藥品資源植物學 1966.
11. Schwarzenbach; Jahresberichte uber die Fortschritt der chem., 529, 1857.
12. Beechamp; Ann. Chim et. Phys., (4)1, 228, 1860.
13. U. Suzuki; Bull. Coll. Agricult. Tokio, 4, 1-23; 25-67, 1900.
14. Langley; J. Am. Chem. Soc., 29; 1513, 1907
15. 吉村清尚; 日本化學雜誌, 37; 863, 1916,

—D. Y. Lee: Respiratory effect of Ginnol on rabbits—

16. 中澤浩一; 日本藥學雜誌, 61; 174, 1931.
17. 古川周; Soc. Papers of Inst. Phys. Chem. Research. 19; 29, 1932.
18. 林定圭; 1960年度第12回大韓藥理學會 學術大會에서 發表.
19. 林定圭; 1961年度第13回大韓藥理學會 學術大會에서 發表.
20. O. Shales and S. S. Schales: J. Biol. Chem., 140; 879, 1941
21. Best. C. H. , and Taylor N. B.; Chemical control through the respiratory center; The physiological basis and medical practice, 48, 1955.
22. West, E. S. and Todd. W. R. ; Textbook of Biochemistry, 622, 1955.
23. Schmidt, C. F. , et al. ; Am. J. physiol. , 128; 1, 1939.
24. Heymans, J. H. and Heymans, C. ; Activite-du center respiratorie del a tete isolee du chien Arch. Int. Pharma. Therap. , 33; 273, 1927.
25. Bland. J. H. ; Clinical recognition and management of disturbances of fluid balance, 50, 1956.
26. Dabid, I. & Wells, B. B. ; Todd-sanford clinical diagnosis by laboratory method. , 82, 1962.