

桑白皮 水性 엑기스의 血壓降下作用에 관한 研究

高 錫 太 · 申 興 秀

朝鮮大學校 藥學大學

(Received February 20, 1977)

Suk Tai Ko and Heung Soo Shin (*College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Joo 500*): A Study on the Hypotensive Action of Mori Radicis Cortex Water Extract in the Rabbit.

Abstract—Intravenous injection of Mori Radicis Cortex Water Extract (MWE) regularly caused the dose-related, lowering of blood pressure in the rabbits anesthetized with urethane, and then did not show the cumulative effect and the tachyphylaxis. The hypotensive effects of MWE were inhibited by atropine, chlorisodamine, phentolamine and bethanidine, while not altered by diphenhydramine, propranolol and cyproheptadine. Atropine after chlorisodamine did not alter the effect of MWE. MWE potentiated the pressor effect of norepinephrine, but did not influence the pressor effect of angiotensin. The pressure risen by carotid occlusion was inhibited by previous administration of MWE. It is concluded that MWE elicits hypotensive action in the rabbit by the centrally induced cholinergic effect and the inhibition of responses to sympathetic adrenergic nerve activation.

桑白皮는 Moraceae(桑科)에 屬하는 *Morus alba* L. (뽕나무)의 根皮를 乾燥한 것으로 利小便, 水腫腹滿 등에 오래 前부터 使用되어 왔으며^{1,2)} 이의 前汁은 家兔의 血糖上昇 및 鎮靜作用과 더불어 家兔의 血壓를 下降시키며 그 下降作用은 atropine 으로 遮斷됨이 알려져 있다. 그러나 具體的인 機轉은 알려져 있지 않을 뿐 아니라 實用性 與否도 檢討된 바 없으므로 그 機轉은 具體的으로 究明하므로써 實用性與否를 把握하고자 하였다.

實 驗

Sample Extract의 抽出—新鮮한 桑白皮를 粗末로 한後 蒸溜水로 水浴上에서 3回抽出, 濾過 濃縮하여 얻은 extract를 다시 適當量의 蒸溜水에 녹혀 不溶分을 除去하고 水浴上에서 再濃縮 하여 約 16.0%에 該當하는 extract를 얻었다.

動物實驗—實驗動物로는 1.3~2.5 kg의 成熟 家兔를 雌雄區別없이 使用하였으며 麻醉는 urethane 으로 하되 1g/kg의 比로 皮下로 投與하였다.

麻醉된 動物은 動物固定台에 背位로 固定한 다음 頸部를 切開하여 氣管을 露出, 氣管 cannule 을 挿入固定하며 呼吸을 容易하게 하였다.

血壓測定은 一側頸動脈壓을 水銀 manometer 를 通하며 kymography 上에 描記하여 그 變化를 觀察하였으며 carotid occlusion reflex 의 實驗은 水銀 manometer 를 連結하지 않은 他側頸動脈을 artery clip 로써 15秒間씩 clamp 하여 그때의 血壓上昇度를 觀察하였다.

藥物은 0.9% saline 에 溶解하여 耳靜脈內에 投與하였으며 norepinephrine bitartrate 는 分解를 防止하기 爲하여 acid saline 에 용해시켜 使用하되 그 量은 base 로 換算하였다.

結 果

桑白皮 water extract 의 血壓反應—實驗操作을 完了한 30~40分後 血壓狀態가 完全하게 되었을 때 桑白皮의 water extract (MWE)를 10.0, 30.0, 100.0 mg/kg 比率로 0.9% saline/ml 溶解시켜 耳靜脈內에 投與할때 家兔의 血壓은 下降하였다. 그 下降度는 投與量에 比例하였음을 觀察하였다.

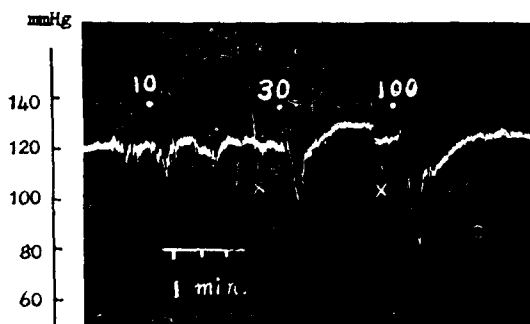


Fig. 1—Blood pressure tracing of a rabbit to Mori radicis cortex water extract (10, 30 and 100 mg/kg injected at the white dots). At X tracing was stopped for about 15 min. Each dose was injected with intervals of about 20~25 min. Time; 1 min.

Fig. 1은 WE 의 血壓降下實驗을 觀察한 實驗中 代表的인 한例이다. 即 MWE 10mg/kg 에서는 10.5 ± 1.52 (mean \pm S.E.) mmHg 의 血壓降下現象을 나타냈고 30.0, 100.0 mg/kg 에서는 그 下降度도 增強되어 25.13 ± 2.6 , 39.13 ± 4.15 mmHg 의 下降現象을 나타냈다. 이때의 血壓降下現象은 一過性이어서 곧 原狀態로 回復되었고 MWE 의 投與는 15~20分間隙으로 하였다.

Fig. 2는 WE 가 蓄積作用이나 急降現象 (tachyphylaxis) 의 存在與否를 確認하기 爲하여 MWE 10, 30, 100 mg/kg 順으로 同一한 家兔에서 反復하여 投與한 實驗 8例를 綜合圖示한 것이다. 이때 첫번째 投與期에서 MWE 10, 30, 100 mg/kg 에 對하여 各各 10.5 ± 1.52 , 25.13 ± 2.60 ,

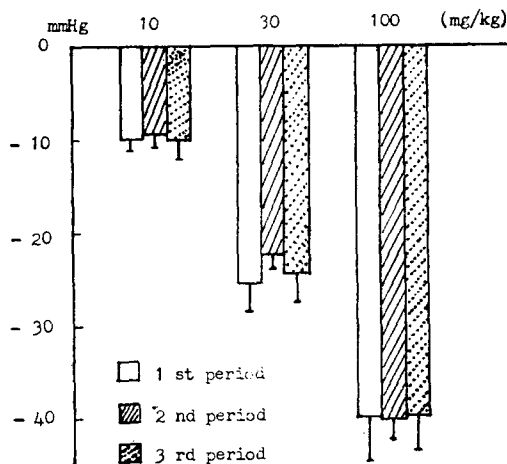


Fig. 2—Effect of Mori radicis cortex water extract on blood pressure of rabbit.

Ordinate: pressure fall responses above preinjection level. Abscissa; dose of extract. The experiments were performed in the same 8 rabbits and the vertical bar denotes S.E. of mean values. In 1st period extract (10, 30, 100 mg/kg) were successively injected at intervals of 10 to 20 min. In 2nd and 3rd period the methods of administration of the extract were same as in 1st period.

39.13±4.15 mmHg 의 血壓下降을 나타냈고 두번째 期에서의 그 下降度는 各各 9.56±1.62, 22.8±1.54, 40.67±2.22 mmHg 로써 첫번째의 下降度와 別差가 없었고 세번째 期에서도 첫번째나 두번째 期에 比하여 意義있는 差異가 없이 投與量에 比例하였음을 觀察하였다. 따라서 MWE 는 家兔에서의 血壓變化에는 蓄積作用이나 急降現象은 없는 것으로 思料되었다.

桑白皮 water extract 의 血壓降下作用에 미치는 各種 遮斷劑의 影響—MWE 가 家兔에서 蓄積作用이나 急降現象이 없이 血壓降下作用을 나타냈다. 따라서 이 降壓反應이 어떤 機轉에 依하여 일어나는가를 檢討하기 爲하여 各種 遮斷劑를 處理하고 遮斷劑 處理後 MWE 降壓反應을 處理前의 反應과 比較檢討하였다.

Phentolamine 의 影響 : phentolamine 은 交感神經의 α-受容體에서 相競的으로 作用하여 norepinephrine (NE)의 作用을 抑制하는 藥物이다. 이 phentolamine 2mg/kg 로 處理한 家兔에서 MWE 의 血壓降下作用은 顯著히 抑制되었다. 即 MWE 10 mg/kg 에서는 12.4±1.94 mmHg 의 對照值에서 4.50±1.88 mmHg 로 有意性인 抑制效果를 나타냈으며 (p<0.001) 30 mg/kg 에서는 22.4±1.60 mmHg 對照值에서 16.7±2.31 mmHg 로 (p<0.05) 100 mg/kg 에서는 32.4±2.94 對照值에서 28.83±3.88mmHg (p<0.05)로 減少現象을 보여 뚜렷한 抑制作用을 나타냈다(Fig. 3).

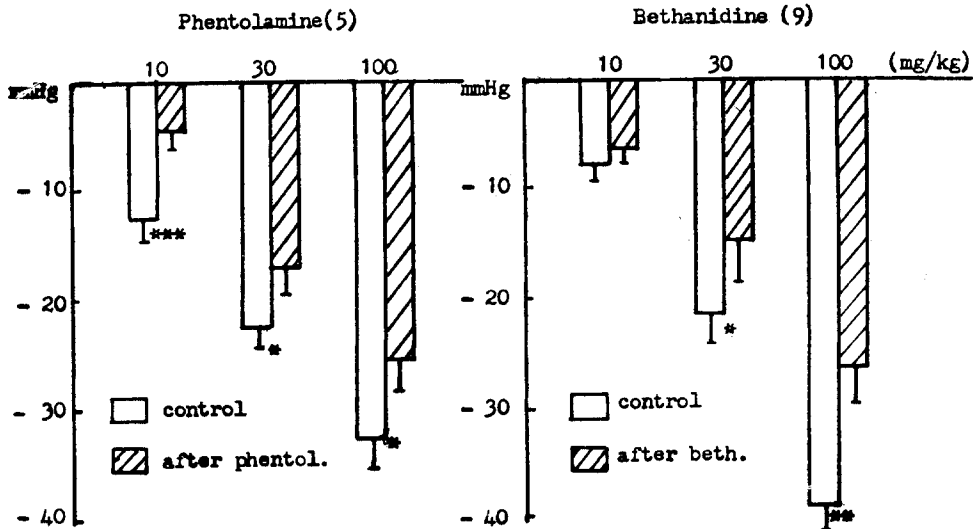


Fig. 3—Effect of phentolamine (left) and bethanidine (right) on blood pressure responses of the rabbit to mori radicis cortex water extract. Phentolamine (2mg/kg) and bethanidine (3mg/kg) were injected immediately after control responses. The responses after phentolamine and bethanidine were obtained about one hour after phentolamine and bethanidine. Numbers in upper brackets indicate number of animal treated. P-values were obtained by comparing with the control values.

*<0.05 **<0.02 ***<0.01.

Bethanidine 의 影響 : Bethanidine 은 交感神經纖維末端에서 交感神經의 tone을 低下시키는 藥物로 알려져 있다⁴⁾. 이 bethanidine 存在下에서의 MWE 의 血壓降下反應은 MWE 小量 即 10 mg/kg 에서는 影響을 받지 않았으나 MWE 30 mg/kg 와 100 mg/kg 에서는 抑制的인 影響을 받았다. 다시 말하면 MWE 30 mg/kg 에서 對照值 21.22±2.76 mmHg 의 下降度에서 14.62±2.0

mmHg ($p < 0.05$)로 減少하였으며 100 mg/kg 에서는 38.56 ± 2.52 mmHg 에서 26.00 ± 3.48 ($p < 0.02$)로 抑制되었음을 觀察하였다(Fig. 3).

이 실험에서 bethanidine 은 3 mg/kg iv 로 投與하였으며 이때 原血壓 80~120 mmHg 에서 50~75 mmHg 로 下降하여 여러시간 동안 繼續되었다.

Atropine 의 影響 : Atropine 은 副交感神經遮斷劑로 使用되었고 이때는 恒常 兩側迷走神經幹을 頸部の 높이에서 切斷하였다. 이때 MWE 의 血壓降下作用은 어느 量에서나 抑制되었음을 觀察하였다. 即 MWE 10, 30, 100 mg/kg 에서 對照值가 各各 8.00 ± 1.04 , 19.09 ± 2.93 , 34.8 ± 3.84 mmHg 의 下降에서 4.20 ± 1.09 , 11.27 ± 2.52 , 23.18 ± 3.80 mmHg 로 抑制되었고 다같이 統計學的인 意義가 있었다(Fig. 4).

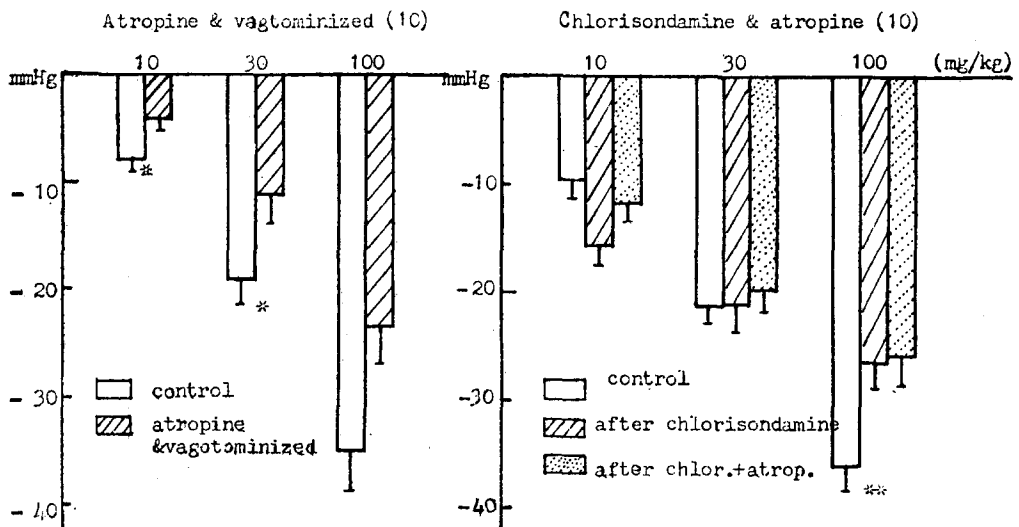


Fig. 4—Effect of atropine (left) and chlorisondamine (right) on blood pressure reponses of the rabbit to mori radicis cortex water extract. Atropine (3 mg/kg) and chlorisondamine (1.0 mg/kg iv) were used in this experiment. The methods of experiment and other legends were same as in Fig. 3.

Chlorisondamine 의 影響 : 自律神經節遮斷劑로서 chlorisondamine 1.0 mg/kg iv 로 投與했을 때 原血壓 90~110 mmHg 에서 50~60 mmHg 로 顯著히 下降되어 여러時間동안 繼續되었다. 이와같이 血壓이 下降된 狀態에서 MWE 를 投與하였다.

이때 MWE 의 血壓降下作用에 對한 chlorisondamine 의 影響은 單純하지 아니함을 보여주었다. 即 MWE 10 mg/kg 에서는 오히려 MWE 의 降壓反應이 強化되었다. 다시 말하면 對照值 9.60 ± 1.48 mmHg 에서 15.6 ± 1.99 mmHg ($p < 0.05$)로 下降이 增強되었다. 그러나 30 mg/kg 에서는 意義있는 影響이 없었고 100 mg/kg 에서는 36.00 ± 2.41 mmHg 에서 26.3 ± 3.43 mmHg ($p < 0.02$)로 有意的인 抑制效果를 나타내어 MWE 의 降壓機轉이 多樣함을 나타냈다(Fig. 4). 다음, 같은 動物에서 chlorisondamine 의 影響을 觀察한 後 atropine 을 추가投與하고 MWE 의 降壓反應을 觀察할 때 chlorisondamine 의 경우와 別差가 없고 MWE 10 mg/kg 에서의 chlorisondamine 에 依한 MWE 의 血壓降下의 增強反應이 消滅되었음을 觀察하였다(Fig. 4).

Propranolol 의 影響 : 交感神經의 β -receptor 遮斷劑로서 propranolol 2 mg/kg iv 로 投與

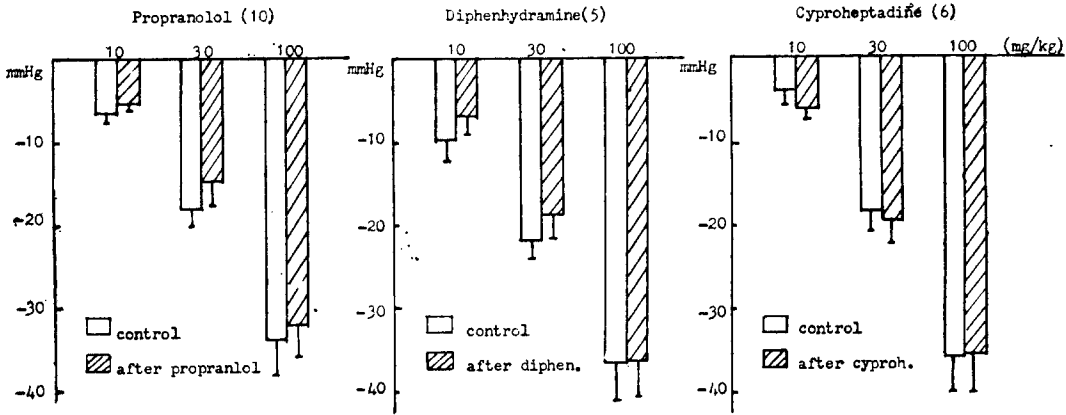


Fig. 5—Effect of propranolol (left), diphenhydramine (middle) and cyproheptadine (right) on blood pressure responses of the rabbit to mori radicis cotex water extract. Propranolol (2 mg/kg), diphenhydramine(2 mg/kg) and cyproheptadine (2mg/kg) were used in this experiments. the methods of experiment and other legends were same as in Fig. 3.

20分後 MWE를 10, 30, 100 mg/kg로 投與 10例서 對照值에 比하여 何等の 影響이 없었다 Fig. 5).

Diphenhydramine의 影響 : Antihistamine 劑로써의 diphenhydramine 2 mg/kg 로 投與한 5例에서 MWE의 降壓反應에 意義있는 影響을 觀察할 수 없었다(Fig. 5).

Cyproheptadine의 影響 : Serotonin 이 家兎에서 血壓을 下降시킴이 알려져 있으므로⁵⁾ antiserotonin 劑로 알려진 cyproheptadine⁶⁾을 2 mg/kg iv 로 投與한 6例에서 MWE의 降壓反應에 別다른 영향이 없음을 나타냈다(Fig. 5).

桑白皮 water extract가 他藥物의 昇壓反應에 미치는 影響—MWE가 phentolamine 뿐만 아니라 bethanidine 에 依하여 그 血壓降下作用이 意義있게 抑制었으므로 이 MWE는 cholinergic effect 外에 交感神經의 tone의 抑制에 依한 血壓降下作用을 우선 생각할 수 있다. 나아가 交感神經中樞抑制을 일으키는 여러 藥物이 NE의 昇壓反應을 強化시킴을 想起하여⁷⁾ 本物質(MWE)이 다른 血壓上昇藥物의 效果에 어떤 影響을 미치는가를 檢討하였다.

Norepinephrine의 效果 : 麻醉한 家兎에서 NE 1.0 μg/kg와 3.0 μg/kg iv로 投與할때 各各 17.43±1.48 mmHg와 34.43±2.92 mmHg의 血壓上昇을 나타냈다. 이때 MWE 300~400 mg/kg/5 min로 投與한 後 위의 對照值과 같은 量의 NE을 投與할때 各各 25.29±2.83 mmHg와 54.86±6.36 mmHg의 上昇度를 나타내어 현저한 作用 增強現象을 觀察하였으며 이때의 probability로 p<0.05 (NE 1.0 μg/kg)와 p<0.02(NE 3.0 μg/kg)로써 有意性을 나타냈다(Fig. 6).

Angiotensin의 效果 : Angiotensin 0.3 μg/kg와 1.0μg/kg에서 各各 21.29±2.39와 40.14±3.20의 昇壓反應을 나타낸 本實驗에서 MWE, 300~400 mg/kg/5 min 後 同量의 angiotensin는 各各 27.00±2.07 mmHg와 38.00±5.12 mmHg들의 血壓上昇을 나타내어 對照值에 比하여 別다른 變化를 나타내지 않았다(Fig. 6).

Carotid occlusion reflex 效果 : MWE을 投與한 後 15秒間 artery clip로 頸動脈을 clamp한

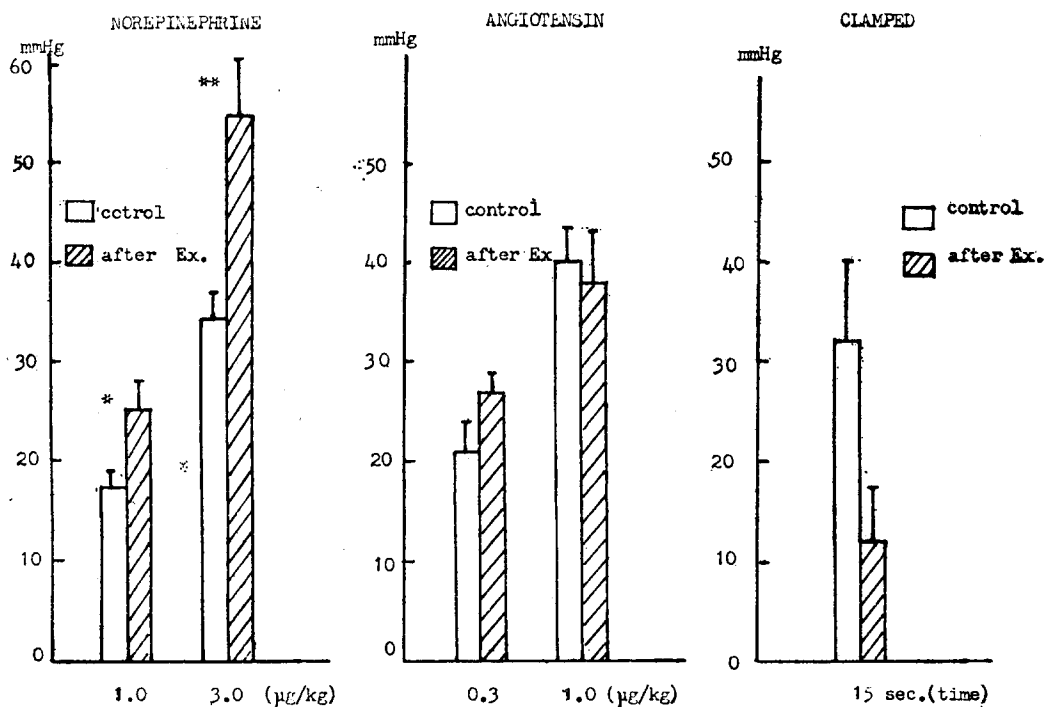


Fig. 6—Effect of mori radicis cortex water extract on norepinephrine pressor action (left), angiotensin pressor action (middle) and clamped pressor action (right) in the rabbit.

結果 12.0 ± 4.62 mmHg 로써 對照值 32.23 ± 8.50 mmHg 의 血壓上昇에 比하여 顯著한 抑制效果를 나타냈다($p < 0.05$, Fig. 6).

考 察

家兎에서 MWE의 靜脈投與는 血壓降下作用을 나타냈으며 이 血壓降下作用은 atropine, phenolamine 및 bethanidine 에 依하여 抑制되었고 chlorisondamine 에 依하여서는 部分的이 抑制效果를 나타냈다. 또한 chlorisondamine 後의 atropine 에 依해서는 影響이 없었다. 나아가 MWE의 降壓反應은 propranolol, diphenhydramine 및 cyproheptadine 에 依하여서는 影響을 받지 않았다.

또한 MWE는 norepinephrine (NE)의 昇壓反應은 增強시켰으나 angiotensin의 昇壓反應에는 何等에 影響을 미치지 못하였으며 carotid occlusion reflex에 依한 血壓上昇은 意義있게 抑制하였다.

이와같은 結果로 보아 MWE의 血壓降下作用은 中樞를 통한 cholinergic effect와 더불어 交感神經纖維末端에서의 抑制에 依한 것으로 思料되었다.

MWE의 血壓降下作用이 中樞를 통한 cholinergic effect라고 보는 理由는 副交感神經의 受容體에서 acetylcholine과 相競的抑制에 依한 副交感神經 遮斷劑를 作用하는 atropine에 依하여 MWE의 降壓作用이 抑制되었을 뿐 아니라 自律神經節 遮斷劑인 chlorisondamine에 依하여서도

그 작용이 억제되었다. 또한 chlorisondamine 後의 atropine 에 의하여 더 이상 MWE 의 降壓反應이 억제되지 아니함은 MWE 作用에 影響을 미치는 chlorisondamine 의 作用部位는 自律神經節中 副交感神經節인 것으로 思料된다. 즉 chlorisondamine 이 中樞로 부터 傳達되는 impulse 를 이미 神經節에서 遮斷하므로써 그 下部의 受容體에서 作用하는 atropine 의 作用이 單獨 投與時와는 달리 影響을 미치지 못하는 것으로 考慮된다.

위의 같은 中樞를 통한 cholinergic effect 外에 phentolamine 과 bethanidine 의 影響을 받는 交感神經의 作用이 介在하고 있음을 알 수 있는데 이는 交感神經纖維末端에서의 抑制에 따라 交感神經의 tone 의 低下에 依한 作用으로 思料되었다. 그 推論의 根據로는 交感神經纖維末端에서의 遮斷에 依한 交感神經遮斷劑인 bethanidine⁴⁾에 依하여 MWE 의 降壓反應이 意義있게 抑制되었는데 이는 bethanidine 으로 交感神經의 tone 이 低下되어 있는 狀態에서는 그 作用樣相이 類似한 MWE 는 더 이상 反應을 나타내지 못하는 것으로 推測되는 것이다. 나아가 MWE 가 NE 昇壓反應의 增強과 angiotensin 의 昇壓效果에 對한 MWE 의 無影響 및 carotid reflex 에 依한 昇壓反應의 抑制는 MWE 의 作用點이 交感神經纖維末端임을 더욱 뒷받침한다.

NE 의 昇壓反應의 增強에 對한 境遇는 많은 實驗에서 檢討된 바 있다. 即 chlorisondamine 投與時와 같이 交感神經節遮斷의 境遇와 desmethylimipramine (DMI), guanethidine, bethanidine, reserpine, cocaine 등과 같이 交感神經絲유末端에서 作用하는 境遇 및 MAO 抑制劑의 境遇 등을 들 수 있다.

위의 NE 의 作用強化現象을 具體적으로 說明한다면 먼저 實驗動物을 chlorisondamine 과 같은 交感神經節 遮斷劑로 處理한 後에는 NE 뿐만 아니라 angiotensin 등의 昇壓物質의 效果가 強化되며^{8,9)} 특히 家兎에서는 NE 의 昇壓效果보다 angiotensin 의 昇壓效果가 더욱 顯著하게 強化됨이 알려져 있다¹¹⁾. 따라서 本實驗에서의 MWE 는 NE 의 昇壓作用의 強化는 있었으나 angiotensin 의 昇壓效果에 別無影響이었으므로 MWE 의 作用點이 交感神經節이라고 볼 수 없다. 따라서 交感神經의 tone 의 抑制는 中樞가 아님이 뚜렷하다. 두번째 DMI 의 경우는 交感神經纖維末端에서 NE uptake (攝取除去)를 抑制함으로써¹²⁻¹⁵⁾ NE 의 血壓上昇效果와 같은 交感神經支配下에 있는 組織의 NE 에 對한 反應을 增強시킴이 알려져 있다^{16,17)}. 다음 guanethidine 에 關해서는 靜注後 組織으로부터의 NE-uptake 가 抑制되어 NE-受容體에 作用하는 時間이 길기 때문일 것이라는 見解^{12,18)}와 血管平滑筋의 NE-受容體에 直接作用하며 그 configurational change 를 일으키므로써 NE 反應이 커진다는 見解¹⁹⁾가 있다. 또한 bethanidine 의 경우는 그 機轉은 확실치가 않으나 guanethidine 과 모든 藥理作用이 類似하다는 點⁴⁾과 NE 의 作用을 強化시킴이 알려져 있다²⁰⁾. reserpine 靜注後에 나타내는 NE 效果의 增強作用은 reserpine 에 依하여 catecholamine 이 遊離되어 循環血液中濃도가 높아지는데²¹⁾ 外部로 부터 注射하여 들어온 NE 가 이와 합쳐지기 때문에 NE-受容體에 作用하나 NE 量이 많아지는 것과 關係가 있다고 解釋하고 있다²²⁻²⁴⁾.

cocaine 은 交感神經纖維末端에서 NE-uptake 作用을 抑制로써^{25,26)} NE 增強시키는 것으로 알려져 있다. 이와 같이 交感神經纖維末端에서 作用하여 NE 의 作用을 強化시키는 物質들의 境遇, 다같이 angiotensin 의 昇壓反應에는 何等의 影響이 없다는 것이 알려져 있다²⁷⁾. 또한 MAO 의 抑制劑인 phenirpramine 의 경우에도 家兎의 血中 및 腦組織中の NE 濃도를 올림이 알려져 있으나^{28,29)} angiotensin 과의 關係는 뚜렷하지 않다. 따라서 MWE 의 作用點은 위에서 列擧한 NE 의 作用은 強化시키나 angiotensin 의 作用에는 影響을 미치는 못하는 物質들의 作用點과 같은 交感神經纖維末端으로 보는 것이며 bethanidine 存在下에서 MWE 의 作用이 나타나지 않는

것으로 보아 이 bethanidine 과 類似한 것으로 推測할 수 있다. 勿論 NE 과 angiotensin 에 對하여 같은 樣相을 나타내는 他藥物과의 關係를 完全히 檢討하지 않았기 때문에 이들과의 關聯性은 完全히 排除할 수는 없다.

또한 MWE 가 carotid reflex 에 依한 昇壓反應을 抑制하였다는 點을 生覺하여 볼때 MWE 가 urotensin³⁰⁾의 경우와 같이 血管에 直接作用하여 擴張시킬 可能性도 있다. 그러나 urotensin 의 實驗結果를 보면 acetylcholine 과 bradykinin 의 血壓降下作用을 抑制하는 同時에 NE 과 angiotensin 의 昇壓反應도 抑制하였다. 그러나 本實驗에서는 그렇지를 않았다. 따라서 MWE 의 carotid reflex 抑制는 交感神經의 tone 의 抑制에 起因된 것으로 생각할 수 밖에 없다. 따라서 交感神經纖維末端에 作用하는 成分만을 分離精製한다면 臨床의 實用化의 可能性이 充分하다고 思料된다. MWE 의 血壓降下作用은 histamine, serotonin, 및 交感神經의 β -受容體와는 關聯성이 稀薄하다. 왜냐하면 diphenhydramine 이나 cyproheptadine 및 propranolol 등 何等の 影響이 없었기 때문이다.

結 論

- 1) 桑白皮 water extract(MWE)를 家兔의 靜脈內 抑與할때 血壓降下作用이 나타났으며 이때 蓄積作用이나 反應急降現象(tachyphylaxis)은 없었다.
- 2) MWE 의 血壓降下作用은 atropine, chlorisondamine, phentolamine 및 bethanidine 에 依하여 抑制되었으나 diphenhydramine, propranolol 및 cyproheptadine 에 依하여는 影響을 받지 않았다.
- 3) chlorisondamine 後의 atropine 은 MWE 의 血壓降下作用에 影響을 미치지 않았다.
- 4) MWE는 norepinephrine 의 昇壓反應은 增強시켰으나 angiotensin 의 昇壓反應에는 影響이 없었고 carotid reflex 에 依한 昇壓效果는 抑制하였다.
- 5) 以上の 結果로 보아 MWE 의 血壓降下作用은 中樞를 통한 cholinergic effect 와 交感神經纖維末端에서의 tone 의 抑制作用에 依한 것으로 思料되었다.

文 獻

1. 申佶求, 申氏本草學各論, 高文社, 서울, 1973, p. 627.
2. 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版社, 東京, 1974, p. 515.
3. 種村岩美, 日藥理誌, 56, 704 (1960).
4. A.L.A. Boura and A.F. Green, *Brit. J. Pharmacol.*, 20, 36(1963).
5. J.A. Shneider and F.F. Yonkman, *J. Pharmacol.*, 111, 84 (1954).
6. C.A. Stone, H.C. Wenger, C.T. Ludden, J.M. Stavorski and C.A. Ross, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 131, 73 (1961).
7. C.S. Shim, *Korean J. Pharmacol.*, 6, 27 (1970).
8. E. Haas and H. Goldblatt, *Am. J. Physiol.*, 198, 1023 (1960).
9. R. Laverty, *Brit. J. Pharmacol.*, 18, 451 (1962).
10. D.B. Gordon and M.P. Stephenson, *Am. J. Physiol.*, 212, 1033 (1967).
11. K.S. Ahn, *Chonnam Med. J.*, 7, 411 (1970).
12. G. Hertting, J. Axelrod and G. Whitby, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 134, 146 (1961).
13. J. Glowinski and J. Axelrod, *Nature, Lond.*, 204, 1318 (1964).

14. L.L. Inversen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **17**, 62 (1965).
15. E.O. Titus, N. Matussek, H.E. Spiegel and B.B. Brodie, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, **152**, 469 (1966).
16. H. Schmitt and H. Schmitt, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **165**, 276 (1967).
17. A Bonaccorsi and S. Garattini, *J. Pharm. Pharmacol.*, **18**, 443 (1966).
18. S.M. Kirpekar and R.F. Furchgott, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, **143**, 63 (1964).
19. R.A. Maxwell, *ibid.*, **148**, 320 (1965).
20. 高錫太, 金基煥, 大韓藥學會 第25回 學術報告抄錄誌, 1976, p. 14.
21. G. Kroneberg and H.J. Schümann, *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, **234**, 133 (1958).
22. U. Trendelenburg, *Pharmacol. Rev.*, **15**, 225 (1963).
23. Pham-Huu-Chanh and A.F. Schaeprdryver, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **157**, 207 (1965).
24. K. Nakamura and K. Shimamoto, *Jap. J. Pharmacol.*, **9**, 150 (1960).
25. L.L. Inversen, *Brit. J. Pharmacol.*, **21**, 523 (1963).
26. H.J. Dengler, H.E. Spiegel and E.O. Titus, *Nature, Lond.*, **191**, 816 (1961).
27. D.S. Ahn, *Chonnam Med. J.*, **12**, 167 (1975).
28. A. Pletscher, *Pharmacol. Rev.*, **18**, 121 (1966).
29. S. Spector, P.A. Shore and B.B. Brodie, *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, **128**, 15 (1960).
30. K.Lederis and M. Medacovic, *Brit. J. Pharmacol.*, **51**, 315 (1974).