

遠志 Saponin의 利尿效果 및 中樞抑制 作用에 관한 研究

朴 大 圭·李 琬 夏
成均館大學校 藥學大學

Effects of the Saponin of *Polygalae Radix* on the Renal Function and CNS-Depression

Dai-Kyu PARK and Wan-Ha LEE
College of Pharmacy, Sung-Kyun-Kwan University

Polygalae Radix was used as diuretics, analgesics and expetorants in oriental medicine.

The root of *Polygala tenuifolia* Willd. (Polygalaceae) is comprised saponin (Onjisa-ponin A,B,C,D,E,F and G) polygalitol, onsitin and sugars.

The pharmacological action of crude Polygala-saponin (PS) obtained from the roots are studied.

The following results were obtained;

- 1) The median lethal dose (LD_{50}) of PS in mice is presented 71.1mg/kg *s.c.* and 694.5mg/kg *p.o.*.
- 2) PS demonstrated diuretic action of relatively long acting duration in mice.
- 3) The diuretic mechanism of PS was found due to inhibitory effect of renal tubular reabsorption of electrolytes and glomerular vascular dilatation.
- 4) The group, administered simultaneously PS and cefadroxil monohydrate was significantly increased with PS alone group on diuretic action. Synergistic effect cefadroxil monohydrate on the diuretic action of PS seems due to competitive inhibition of plasma protein binding with PS.
- 5) PS demonstrated analgesic action by the acetic acid stimulating method and Randall-Selitto test in mice.
- 6) PS presented antipyretic action against febrile treated with the typhoid vaccine.
- 7) PS was significantly prolonged against the hypnotic duration of pentobarbital in mice.
- 8) Onset time convulsion and death induced by picrotoxin and strychnine in mice were not delayed.

According to the above results, the PS was identified as a pharmacological active-component obtained from roots of *Polygala tenuifolia* Willd.

緒 論

遠志(*Polygalae Radix*)는 神農本草經 上藥으로 收載된¹⁾⁻³⁾ 古來로 頻用되었던 생약으로서 현재 大韓藥典 第4改正에도 收載되어 있다.

遠志는 원지科(Polygalaceae)의 원지 *Polygala tenuifolia* Willdenow의 根이나 根皮를 蔭乾한 것으로 한국북부, 중국북부, 만주, 시베리아등 지역에 분포하고 있다.¹⁾⁻¹³⁾

한편 遠志는 미국북부가 원산이고 일본에서 재배되고 있는 세네가 *Polygala senega* L.나 넓은잎 세네가 *Polygala senega* L. var *latifolia* Torrey et Gray의 根인 세네가根(*Senegae Radix*)과 同效가 있다고 하여 祛痰藥으로 쓰는 경우도 있으나¹⁰⁾⁻¹⁷⁾ 한방에 있어서는 安神, 驚悸, 心痛 및 水腫등을 목표로 하여 強壯, 鎮靜, 祛痰藥으로 多用하고 있다.^{2), 3), 5), 10), 15), 18), 23)} 遠志와 세네가根에 관한 연구를 살펴보면 Chou²⁴⁾ 등은 tenuigenin A와 B를 분리 하였고 Fujita와 Itokawa^{25), 26)}는 遠志와 세네가根의 saponin을 비교검토한바 이들의 sapogenin은 同一物質임을 確認하였으며 佐久間, 庄司²⁷⁾는 遠志에서 Onjisaponin A B C D E F G를 分離하여 그 aglycon은 모두 세네가根의 眞正 aglycon인 triterpenoid系의 presenegin과 同一物質이고 특히 onjisaponin A는 세네가根의 saponin인 senegin IV, onjisaponin B는 senegin III와 일치한다고 報告하였다.²⁸⁻³⁰⁾

Onjisaponin류는 alkali처리하면 prosapogenin인 tenuifolin³¹⁾을 생성하고 또 senegin류는 酸처리하면 각종 화학변화가 일어나 眞正 aglycon을 얻지 못하나 Smith 분해를 개량한 de Mayo법의 개발에 의하여 presenegenin³²⁾⁻³³⁾이 얻어진다.^{29, 35)}

遠志의 藥理作用으로는 祛痰作用, 溶血作用과 子宮收縮作用등이 研究된 바 있다.³⁶⁾

이상과 같이 遠志에 대한 成分研究와 일부의 藥理作用 究明이 있으나 한방 응용상 水腫, 頭痛 및 驚悸등에 이 生藥이 응용되고 있음에 착안하여 著者는 遠志로부터 saponin을 분리한다

음 藥理作用의 활성 여부를 검토하고자 이 물질이 腎機能에 대한 영향과 中樞抑制 效果를 觀察하였고 또한 利尿作用 藥物과 抗生劑와의 병용에 따른 相互作用을 觀察 하고자 cephalosporin系의 cefadroxil monohydrate와의 병용효과를 시험한바 的의있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 機器 및 試藥

1) 機器

Flame photometer: Instrumentation Laboratory, IL-443

Physiograph: Beckman R-511 A

Double beam spectrophotometer: Spectronic 2000, Bausch & Lomb

Analgesy meter: Ugo Basile

2) 試藥

Acetic acid (E.P., Wako), Carragennin (E.P., Wako), Cefadroxil monohydrate (Boryong Pharm, Co), Indomethacin (E.P., Sigma), Pentobarbital sodium (E.P., E. Merck), Picrotoxin (E.P., Sigma), Prostaglandin E₂ (Dong-A Phamr, Co), Strychnine (E.P., Merck), Sulpyrine (E.P., Wako), Aminopyrine (E.P., Wako)

其他는 特級試藥을 使用하였다.

2. 實驗材料

Fujita와 Itokawa의 方法²⁶⁾에 따라 遠志(*Polygalae Radix*) 5.0kg을 粗末로 하여 95% EtOH로 4시간 추출하고 열시 여과한 다음 여액을 하루밤 실온에서 방치하여 粗遠志 saponin의 침전물을 얻었다.

이 침전을 따로 분리한 후 남은 여액을 증발 농축한 진한 갈색의 엑기스를 3% HCl에 용해시킨후 2시간 방치하여 생성되는 粗遠志 saponin의 침전을 얻어 위에서 분리한 침전물과 합치고 이를 50% EtOH로 가열 용해시킨 다음 방치하여 생성되는 침전을 같은 조작으로 3회 정제한 후 감압건조시켜 粗遠志 saponin末 180g을 얻었고 냉동실에 보관하면서 실험직전 생리식염수에

용해하여 실험에 사용하였다.

3. 實驗方法

1) 實驗動物

실험동물로 생쥐는 18g~22g, 흰쥐는 150g~200g, 家兎는 1.8~2.2kg의 동물을 일정한 사료로 2주간 사육하여 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 急性 毒性試驗

실험동물로 생쥐를 사용하여 經口 및 皮下內 投與에 따른 평균치사량을 Behrens-Karber방법^{37), 38)}에 따라 구하였다.

3) 利尿作用에 대한 實驗

鈴木등법³⁹⁾에 따라서 실험 하였다. 家兎를 실험동물로 사용하였으며 家兎에 pentobarbital sodium(300mg/kg, *i.v.*)으로 마취후 背位로 고정시킨 다음 한쪽의 耳靜脈을 통하여 생리식염수를 1ml/min의 주입속도로 처음부터 계속 주입하였다.

集尿를 위하여 下腹部를 절개하여 방광을 노출시킨 후 양측 輸尿管에 polyethylene tube(內徑 0.5mm)를 삽입 결찰 tube를 통하여 흐르는 尿量이 일정하게 되기까지 기다렸다가 粗遠志 saponin(10mg/kg *i.v.*)을 投與하고 30분 간격으로 集尿를 하여 尿量과 電解質含量 및 creatinine 含量을 측정하였다.

採血은 大腿動脈에 따로 결찰한 polyethylene tube를 통하여 粗遠志 saponin 投與前과 投與後 30분 간격으로 2ml씩 5회에 걸쳐 실시하였고 채혈 즉시 원심분리하여 혈청을 분리하였다. Cefadroxil과 粗遠志 saponin병용군의 利尿作用實驗은 위와 같은 실험방법에 따라 실시하였고 단, 생리식염수 대신에 0.1% Cefadroxil 생리식염 용액(1ml/min)을 처음부터 계속 주입하였다.

尿 및 혈청중의 Na⁺, K⁺ 농도는 flame photometer를 사용하여 측정하였고 Cl⁻ 함량은 Schales & Schales법⁴⁰⁾에 따라서 creatinine 함량은 Miller 등법⁴¹⁾에 준하여 측정하였다.

4) 血壓 및 呼吸에 대한 實驗

田村법⁴²⁾에 따라서 利尿作用 실험과 동시에 血壓 및 호흡에 대한 영향을 관찰하였다. 血壓은 家兎의 좌측 頸動脈을 노출하여 pressure trans-

ducer에 연결한 후 input coupler를 통하여 physiograph에 血壓곡선을 기록하였고, 호흡은 기관을 절개하여 기관 cannula를 삽입 결찰하고 input coupler에 연결, 위의 physiograph에 호흡곡선을 기록하였으며 血壓과 호흡이 일정하게 되었을때 粗遠志 saponin을 投與하여 그 변화 여부를 觀察하였다.

5) 鎮痛作用

(1) 醋酸 writhing法

高木와 李의 방법⁴³⁾에 따라 mouse를 粗遠志 saponin 投與群과 sulpyrine投與群 및 對照群으로 구분하여 매군당 10마리씩에 粗遠志 saponin (10mg/kg), sulpyrine(100mg/kg), 對照群에는 생리식염수(0.1ml/10g)를 각각 皮下注射하고 30분후에 0.7% acetic acid(0.1ml/10g)를 腹腔內 주사하여 10분후 10분동안에 나타나는 writhing symptom의 頻度를 관찰하여 各群의 성적을 비교하였다.

(2) Randall-Selitto법⁴⁴⁾

(i) Carragennin 疼痛刺戟: 흰쥐를 사용하여 진통측정장치에 의한 흰쥐 兩後肢의 壓刺戟에 대하여 반응이 정상범위에 들어가는 흰쥐만을 선별하여 실험에 사용하였고 實驗群을 對照群, 粗遠志 saponin 投與群과 indomethacin 投與群으로 나누어 各群마다 10마리씩으로 하였다.

各群에 疼痛誘發물질로서 1% carragennin 0.1ml를 흰쥐의 右側 後肢足趾부위에 皮下注射하여 2시간후 粗遠志 saponin (10mg/kg), indomethacin(5.0mg/kg)과 對照群에는 생리식염수(0.1ml/10g)를 皮下注射하고 1시간 경과후에 analgesy meter로 압자극을 측정하였고 이로부터 鎮痛係數를 산출하였다.

(ii) Prostaglandin E₂ 疼痛刺戟: Randall-Selitto법⁴⁴⁾에 따라 疼痛誘發물질로서 prostaglandin E₂(50ng/100g)를 흰쥐의 後肢足趾부위에 皮下注射하고 2시간 이후부터는 carragennin 疼痛刺戟법과 동일한 방법으로 실험을 하였다.

6) 解熱作用

高木와 李의 방법⁴³⁾에 따라 실험동물로 家兎를 各群마다 5마리씩을 사용하여 粗遠志 saponin의 해열효과를 觀察하였다.

발열물질로는 typhoid vaccine (KP II) 0.1ml/kg을 家兔의 耳靜脈으로 注射하였고 粗遠志 saponin은 typhoid vaccine投與 2시간후에 10mg/kg을 皮下注射하고 粗遠志 saponin 投與後 1시간 간격으로 4시간동안 直腸體溫을 측정하였으며 해열효과의 對照藥物로는 aminopyrine을 사용하였다.

7) 抗痙攣作用

高木와 李의 방법⁴³⁾에 따라 실험하였다. 실험동물로는 생쥐를 사용하였으며 경련유발은 picrotoxin(5mg/kg, s.c.)과 strychnine(1mg/kg, s.c.)을 投與하여 일으켰으며 粗遠志saponin(10mg/kg, i.p.) 投與後 경련발작 유발시간과 사망시간 연장효과를 항경련작용으로 判定하였으며 對照群에는 동량의 생리식염수를 腹腔內注射하였다.

8) Pentobarbital睡眠時間에 대한 實驗

高木와 李의 방법⁴³⁾에 따라 실험하였다. 실험동물로는 생쥐를 사용하였으며 對照群에는 생리식염수(0.1ml/10g)를 粗遠志 saponin 投與群에는 粗遠志 saponin(10mg/kg)을 각각 皮下注射한 1시간후 各群에 pentobarbital sodium(30mg/kg)을 腹腔內注射하여 수면 시간을 측정하

였다.

수면시간은 正坐反射의 소실 시각으로 부터 다시 회복될때 까지의 시간으로 하였다.

結果 및 考察

1. 急性 毒性

急性 毒性 실험결과 粗遠志 saponin의 皮下 및 經口投與時의 평균치사량은 각각 71.1mg/kg (s.c.)과 694.5mg/kg (p.o.)으로써 皮下注射에서 강한 毒性을, 經口投與時에는 비교적 약한 毒性을 보였고 經口投與 및 皮下注射時의 평균치사량의 比는 9.8을 나타내었다.

急性 毒性의 증상은 經口 및 皮下內投與群 모두 自發運動의 抑制 鎮靜狀態와 呼吸抑制를 보였으며 間代性痙攣을 일으킨 후 數分內에 사망하였다.

粗遠志 saponin의 평균치사량은 皮下注射時보다 經口投與時에 9.9배로서 일반 약물에서 보다 현저하게 높은 것으로 나타나고 있으며 이는 高木와 李⁴³⁾ 및 Wilson등⁴⁵⁾의 saponin성분의 急性 毒性 연구결과와 유사한 양상을 보이고 있고 또 한 Liener⁴⁶⁾는 saponin은 소화관에서 분해가 일

Table I. Median lethal-dose of crude Polygala-saponin in mice.

Dose (mg/kg, s.c.)	Death/Tested	<i>z</i>	<i>d</i>	Doses (mg/kg p.o.)	Death/Tested	<i>z</i>	<i>d</i>
30	0/9	0.5	10	250	0/9	0.5	100
40	1/9	1.5	10	350	1/9	1.5	100
50	2/9	3.0	10	450	2/9	3.0	100
60	4/9	5.0	10	550	4/9	4.0	100
70	6/9	5.5	10	650	4/9	5.0	100
80	5/9	6.0	10	750	6/9	5.5	100
90	7/9	7.5	10	850	5/9	6.5	100
100	8/9	7.5	10	950	8/9	7.5	100
110	7/9	8.0	15	1050	7/9	8.0	150
125	9/9	8.0	15	1200	9/9	8.0	150
$\frac{\sum z \cdot d}{m} : 53.89$				$\frac{\sum z \cdot d}{m} : 505.56$			
LD ₅₀ : 71.1mg/kg(s.c.)				LD ₅₀ : 694.5mg/kg (p.o.)			

z: Half-number of dead animals against successive sample doses.

d: Deference of successive sample doses.

m: Animal number of each group.

어나 흡수된다는 보고등으로 미루어 보아 粗遠志 saponin의 經口毒性이 낮은 것은 소화관내에서의 분해와 이로 인한 흡수율의 저하에 기인된다는 것으로 생각된다(Table I).

2. 利尿效果에 대한 實驗

1) 粗遠志 saponin의 利尿效果

(1) 尿量: 정상家兎의 30분간 平均尿量은 $28.0 \pm 5.1 \mu\text{l}/\text{min}$ 이었으며 粗遠志 saponin投與群에서는 처음 30분에 $106.7 \pm 12.7 \mu\text{l}/\text{min}$ 30~60분에서는 $204.0 \pm 19.6 \mu\text{l}/\text{min}$ 로 增加하였고 60~90분에는 $127.3 \pm 14.8 \mu\text{l}/\text{min}$ 로서 檢액의 投與前에 비하여 매우 높은 수치로서 통계적으로 유의한 增加를 나타내었으며 그 이후부터 급격히 감소되어 정상尿量으로 회복되는 것으로 보아 粗遠志 saponin의 利尿作用時間이 30분에서 90분 사이에 發현하였음을 알 수 있었다.

(2) 尿中電解質排泄量

a) Na^+ 量: 尿中에 排泄된 Na^+ 量은 정상家兎에서는 $4.28 \pm 0.42 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었는데 30, 60, 90분에 각각 14.66 ± 1.07 , 20.67 ± 2.40 및 $16.13 \pm 1.58 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 로서 각각 粗遠志 saponin投與前보다 3배에서 6배의 增加를 나타내었으나 120분부터는 다시 정상치로 되었다. 이것은 尿量의 增加와 서로 相關性이 있는 것으로 尿量의 增加時에 Na^+ 이 排泄量도 함께 增加됨을 나타내었다.

b) K^+ 量: 尿中 K^+ 의 排泄量은 粗遠志 saponin投與前 $2.71 \pm 0.31 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었으나 粗遠志 saponin投與後 30, 60, 90분에 각각 11.67 ± 1.87 , 18.47 ± 3.86 및 $10.59 \pm 2.96 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 를 나타내어 역시 K^+ 의 排泄量도 尿量의 增加와 함께 유의한 增加를 나타내었다.

c) Cl^- 量: Cl^- 의 排泄量도 粗遠志 saponin投與前은 $3.69 \pm 0.24 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었으나 30, 60, 90분에서는 9.41 ± 0.98 , 14.19 ± 1.71 과 $10.67 \pm 2.72 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 으로서 尿量 및 Na^+ 의 排泄量 增加와 함께 서로 相關性 있는 增加를 보였으며 이 역시 120분 이후는 정상치로 되었다.

(3) Na^+ , Cl^- 및 creatinine除去率: Na^+ 의 血漿제거율은 粗遠志 saponin投與前 對照群에서 $28.1 \pm 2.76 \mu\text{l}/\text{min}$ 에서 粗遠志 saponin投與後 30분에 $99.7 \pm 7.31 \mu\text{l}/\text{min}$ 으로 增加되었고 60분

에는 $177.3 \pm 16.30 \mu\text{l}/\text{min}$ 으로 현저한 增加를 보이다가 90분부터 차츰 감소되어 120분과 150분에는 粗遠志 saponin投與前의 정상치로 회복되었다.

Cl^- 의 제거율에 있어서도 Na^+ 제거율과 거의 유사한 양상으로 90분까지 增加를 나타내었고 120분以後부터는 粗遠志 saponin投與前의 정상치로 감소되었으며 creatinine의 血漿제거율도 粗遠志 saponin投與後 30분 전부터 增加되어 90분까지 持續되었고 120분以後부터는 정상치로 회복되었다(Table II).

(4) Na^+ 및 Cl^- 排泄率: 위의 성적(Table II)에서 나타난 바와 같이 粗遠志 saponin을 投與하였을 때 尿量의 현저한 增加와 尿中 電解質排泄量의 增加를 보이고 있어 利尿作用의 機轉的 追求를 위하여 Na^+ 및 Cl^- 의 排泄率을 산출한바 Na^+ 에 있어서는 30, 60, 90분에는 모두 유의한 增加를 나타내었으며 ($P < 0.001$) Cl^- 은 30분과 60분에 增加된 傾向을 보였으나 통계적인 유의성은 없었고 90분에서단 의의있는 增加를 나타내었다($P < 0.05$) (Table III).

위의 實驗結果를 가지고 考察하여 볼 때 먼저 一般的인 利尿效果에 대하여 살펴보면 利尿單位時間當 排泄되는 尿量의 增加를 의미하며 利尿는 抗利尿홀몬의 分泌抑制, 滲透性利尿와 藥物에 의한 利尿등으로 구분되며 正常尿中の Na^+ 은 近位腎細尿管을 지나는 동안에 재흡수량의 약 60~70%가 재흡수되고 나머지는 Henle's loop와 遠位腎細尿管에서 재흡수된다. 또 K^+ 도 糸球體에서 여과된후 近位腎細尿管과 Henle's loop를 지나는 동안에 대부분 재흡수되고 약 7%만 이 그대로 遠位腎細尿管으로 보내지며 여기에서 분비된 K^+ 과 합쳐 糸球體 여과량의 약 30% 정도가 體外로 배설된다.⁴⁷⁾ 遠位腎細尿管에서의 K^+ 분비는 單純擴散과 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 교환펌프의 기능에 의하여 이루어진다.⁴⁸⁾

利尿藥에 의한 利尿作用의 機轉은 腎細尿管에서 Na^+ 과 Cl^- 의 재흡수 억제와 직접 糸球體의 확장과, 心搏出量의 증가에 따른 糸球體濾過率(GFR)의 增加와 體液을 酸性化함으로서 利尿를 일으키는 것으로 분류할 수 있다.

Table II. Effect of crude Polygala-saponin on urine flow, urinary electrolyte-excretion and clearance of Na⁺, Cl⁻ and creatinine in rabbits.

Time (min)	UF (μl/min)	U Na. V (μEq/min)	UK. V (μEq/min)	Na/K	U Cl. V (μEq/min)	CNa (μl/min)	CCl (μl/min)	CCr (ml/min)
Control	28.0 ± 5.1 ^{a)} (100)	4.28 ± 0.42 (100)	2.71 ± 0.31 (100)	1.58 (100)	3.69 ± 0.24 (100)	28.1 ± 2.76 (100)	27.3 ± 1.88 (100)	3.7 ± 0.58 (100)
0~30	106.7 ± 12.7*** (381.1) ^{b)}	14.66 ± 1.07*** (342.5)	11.67 ± 1.87** (430.6)	1.26 (79.7)	9.41 ± 0.98** (255.0)	99.7 ± 7.31*** (354.8)	69.7 ± 4.31** (255.3)	5.8 ± 1.06 (156.8)
30~60	204.0 ± 19.6*** (728.6)	26.07 ± 2.40*** (609.1)	18.47 ± 3.86** (681.5)	1.41 (89.2)	14.19 ± 1.71*** (384.6)	177.3 ± 16.30*** (631.0)	105.1 ± 12.03*** (385.0)	11.7 ± 2.58* (316.2)
60~90	127.3 ± 14.8*** (454.6)	16.13 ± 1.58*** (376.9)	10.59 ± 2.96* (390.3)	1.52 (96.2)	10.92 ± 2.72* (297.3)	108.7 ± 11.53*** (386.8)	81.2 ± 20.12* (297.4)	4.5 ± 1.20 (121.6)
90~120	36.7 ± 5.3 (131.1)	4.65 ± 0.69 (108.6)	3.13 ± 0.47 (115.5)	1.49 (94.3)	3.53 ± 0.89 (95.7)	31.9 ± 4.76 (113.5)	26.2 ± 6.58 (96.0)	3.3 ± 0.47 (89.2)
120~150	34.0 ± 4.8 (121.4)	4.12 ± 0.50 (96.3)	2.75 ± 0.40 (101.5)	1.50 (94.9)	3.20 ± 0.67 (86.7)	28.4 ± 3.49 (101.1)	23.7 ± 4.83 (86.8)	3.4 ± 0.94 (91.9)

a): Mean ± S.E.

b): Percent change from control data.

* : Statistically significant compared with control data (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001).

U: Urine, V: Volume, C: Clearance

UF: Urine flow.

U: Na, V, UK, V, and U Cl. V denote the excreted amounts of sodium, potassium and chloride in urine.

C: Na, C Cl, and C Cr indicate the plasma clearance of sodium, chloride and creatinine.

Table III. Effect of crude Polygala-saponin combined with cefadroxil monohydrate on urine flow, urinary electrolyte-excretion and clearance of Na⁺, Cl⁻ and creatinine in rabbits.

Time	UF (μl/min)	U Na. V (μEq/min)	UK.V (μEq/min)	Na/K	UCl.V (μEq/min)	CNa (μl/min)	CCl (μl/min)	CCr (μl/min)
Control	28.7 ± 3.4 ^{a)} (100)	4.75 ± 0.63 (100)	2.66 ± 0.53 (100)	1.79 (100)	3.91 ± 3.32 (100)	31.2 ± 3.96 (100)	27.2 ± 2.19 (100)	4.8 ± 1.20 (100)
0~30	250.7 ± 32.5*** (873.5) ^{b)}	32.67 ± 4.36*** (687.8)	26.17 ± 5.84*** (986.8)	1.25 (69.8)	16.79 ± 3.71*** (429.4)	220.7 ± 21.25*** (707.4)	119.1 ± 33.53* (437.9)	7.9 ± 1.51 (164.6)
30~60	335.3 ± 27.5*** (1168.3)	45.24 ± 3.56*** (952.4)	31.41 ± 3.83*** (1180.8)	1.44 (80.4)	22.03 ± 4.21** (563.4)	309.9 ± 24.46*** (993.3)	164.6 ± 20.57*** (605.1)	13.4 ± 2.39*** (279.1)
60~90	181.4 ± 22.9*** (632.1)	23.42 ± 3.96* (493.1)	19.10 ± 1.76*** (718.0)	1.23 (68.7)	12.77 ± 1.68*** (326.6)	162.7 ± 27.33** (521.5)	90.6 ± 11.87*** (333.1)	6.2 ± 1.65 (129.2)
90~120	53.3 ± 10.2 (185.7)	6.76 ± 1.48 (142.3)	4.30 ± 1.02 (161.7)	1.57 (87.7)	4.35 ± 1.01 (111.3)	46.0 ± 10.13 (147.4)	30.9 ± 7.18 (113.6)	3.8 ± 1.29 (79.2)
120~150	36.7 ± 5.1 (127.9)	4.90 ± 0.46 (103.2)	2.47 ± 0.30 (92.9)	1.98 (1.11)	3.30 ± 0.56 (84.4)	32.7 ± 3.09 (104.8)	20.1 ± 4.35 (73.9)	3.4 ± 0.76 (70.8)

a): Mean ± S.E., b): Percent change from control data.

* : Statistically significant compared with control data (*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001).

U: Urine, V: Volume, C: Clearance.

U Na. V, UK. V, and Cl. V denote the excreted amounts of sodium, potassium, and chloride in urine.

C Na, C Cl, and C Cr indicate the plasma clearance of sodium, chloride and creatinine.

利尿藥은 鬱血性心不柱, 腎 및 肝疾患과 副腎皮質 hormone代謝異常으로 인한 순환장애 등의 여러 요인들에 의하여 수분과 電解質이 조직에 축적되므로 일어나는 浮腫에 주로 응용되고 있으며⁹⁻⁵²⁾ 대부분 利尿藥의 작용은 주로 腎細尿管에서 Na^+ 과 Cl^- 의 재흡수과정을 억제하는 것으로 밝혀졌으며 benzothiazide類는 近位腎細尿管과 遠位腎細尿管에서^{53), 54)}, ethacrynic acid와 furosemide등은 Henle's loop의 상행각에서 각각 電解質의 재흡수를 차단하여 利尿作用을 일으키는 것으로 究明되어 있다.⁵⁵⁾⁻⁶²⁾ furosemide는 신속하고 강력한 利尿作用을 나타내지만 지속시간이 대단히 짧고 K^+ 의 손실이 커서 低 kalium血症과 같은 電解質의 불균형을 일으키기 때문에 K^+ 의 손실이 일어나지 않는 利尿藥으로서 aldosterone과 구조가 유사한 spironolactone이 개발된바 있다. 이는 遠位腎細尿管에서 aldosterone과 서로拮抗작용으로 利尿를 일으키는 것으로 K^+ 과 Na^+ 의 교환과정을 차단하여 尿의 Na/K 치를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁶³⁾⁻⁶⁵⁾ 부신피질 홀몬의 하나인 aldosterone은 遠位腎細尿管세포의 間質液側膜에 있는 Na^+-K^+ 교환펌프의 기능을 촉진 시킴으로 K^+ 의 분비량을 증가하며⁶⁶⁾ furosemide와 ethacrynic acid 등은 遠位腎尿管腔內的 尿流量을 증가시킴으로서 K^+ 의 배설을 촉진하지만 triamterene과 amiloride등은 遠位腎細尿管腔內的 陰性電位를 낮춤으로써 K^+ 분비를 抑制하는 것은 이미 밝혀진 바 있다.^{67), 68)}

또한 強心作用에 의한 腎血流量의 증가와 腎血管의 확장에 의하여도 糸球體 濾過量이 늘어 尿量의 증가를 초래한다는⁶⁹⁾ 연구보고가 있는 바와 같이 이 실험에서 鉅액投與後 현저한 尿量의 증가와 Na^+ , K^+ 및 Cl^- 의 尿中排泄量의 유의성 있는 증가로서 利尿效果를 나타내었다. 그 作用機轉은 모든 실험결과를 통하여 腎細尿管腔內的 삼투압상승에 따른 利尿가 아니라 점은 확실하며 粗遠志 saponin 投與後 60분에 Ccr 의 유의한 증가로 보아 그 作用機轉은 糸球體 血管의 확장에 의한 GFR 의 증가가 利尿作用의 일부로 생각되며 아울러 Na^+ 및 Cl^- 의 fractional excretion(糸球體濾過量에 대한 排泄量의 비율; 再吸

收抑制率)이 높아진 것으로 미루어 보아 腎細尿管에서의 Na^+ 과 Cl^- 의 재흡수 억제가 利尿作用에 더크게 작용한 것으로 생각되며 K^+ 의 尿中排泄量이 높은 것은 尿流量의 증가에 따른 결과로 보여진다.

2) 粗遠志 saponin의 利尿效果에 대한 Cefadroxil의 영향

(1) 尿量: 粗遠志 saponin과 Cefadroxil 병용군은 30분, 60분의 尿量의 증가율이 對照群에 비하여 8.7배, 11.7배 증가한 것은 단독투여군의 3.8배, 7.3배 증가율에 비하여 2.3배와 1.6배 排泄율이 높았다.

(2) 尿中, 電解質 排泄量: 粗遠志 saponin과 Cefadroxil 병용군의 尿中 電解質 排泄量에 있어서 Na^+ , K^+ 및 Cl^- 모두 粗遠志 saponin 단독투여군과 유사한 양상으로 증가를 보였고 그 증가율에 있어서 단독투여시 30분, 60분에서 Na^+ 3.4배, 6.1배 排泄 증가를 나타낸 것에 비하여 혼합투여시는 6.9배, 9.5배 증가로 단독투여시에 비하여 더욱 높은 증가율을 나타내었으며, K^+ 도 역시 단독투여군은 4.3배, 6.8배에 비하여 병용투여군은 9.8배 11.8배의 증가를 그리고 Cl^- 은 60분에서 역시 유의성 있는 ($P < 0.05$) 증가를 나타내었다.

(3) Na^+ , Cl^- 및 Creatinine 除去率: 粗遠志 saponin과 Cefadroxil의 병용투여군은 Na^+ 과 Cl^- 의 혈장제거율이 粗遠志 saponin 단독만을 투여하였을 때와 비교할 때 30분, 60분, 90분에서 크게 증가되었으며 그 증가율은 단독투여군보다 2배와 1.5배 높았으며 電解質 排泄量의 증가율과 유사한 양상을 나타낼 수 있었다. Creatinine의 혈장제거율에서도 30분부터 증가되기 시작하여 90분까지 계속되었으나 30분과 60분의 제거율만이 단독투여군의 제거율에 비하여 유의한 차이를 나타내었다(Tabe III).

(4) Na^+ 및 Cl^- 排泄率: Na^+ 과 Cl^- 의 排泄率은 30, 60, 90분에서 유의성 있는 증가를 나타내었고 120분과 150분에서도 對照群에 비하여 높게 나타나 있으나 통계적인 유의성은 없었다. 따라서 粗遠志 saponin에 의한 電解質 排泄率은 Cefadroxil의 병용으로 약간 증가되는 경향을 보

Table IV. Rate of fractional sodium and chloride excretion of each group.

Time(min)	F Na(%)		F Cl(%)	
	Crude Polygala saponin	Crude Polygala saponin & Cef.	Crude Polygala saponin	Crude Polygala Saponin & Cef.
Control	0.82±0.12 ^{a)} (100)	0.73±0.09 (100)	0.79±0.10 (100)	0.70±0.13 (100)
0~ 30	1.96±0.38* (239.0) ^{b)}	3.01±0.44*** (412.3)	1.37±0.28 (173.4)	1.74±0.36* (248.6)
30~ 60	1.83±0.37* (223.2)	2.51±0.30*** (343.8)	1.21±0.37 (153.2)	1.29±0.17* (184.3)
60~ 90	2.80±0.40* (341.5)	2.97±0.49** (406.8)	1.97±0.33** (249.4)	1.77±0.42* (252.9)
90~120	1.00±0.17 (122.0)	1.42±0.42 (194.5)	0.75±0.10 (94.9)	1.09±0.40 (155.7)
120~150	1.08±0.23 (131.7)	0.94±0.14 (128.8)	0.84±0.13 (106.3)	1.00±0.40 (142.9)

a): Mean±S.E.

b): Percent change from each control data.

*: Statistically significant compared with control data (*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001).

F Na and F Cl indicate the rate of fractional sodium and chloride excretion.

이나 두 實驗群 사이의 유의성은 없었다.

Cefadroxil은 cephalosporin系 항생제의 하나로 서 經口用으로 개발되었으며 비교적 지속적인 혈중농도를 유지하고 cephalosporin계를 불활성화하는 효소인 μ -lactamase에 대하여 안정한 것으로 알려졌다으며 이들 Cefadroxil등의 유기염기는 체외배설이 대부분 腎細尿管 分泌機轉에 의하여 이루어지는 것으로 究明되어 있다.⁷⁰⁾⁻⁷²⁾

Cephalosporin유도체들은 다른 藥物과 병용하게 되던 병용된 藥物의 작용을 증가시키는 것은 이미 많은 보고가 있다. Dodds등⁷³⁾은 ethacrynic acid' furosemide가 cephaloridine의 腎毒作用을 더욱 증가시키는 것을 관찰한 바 있고 Carbon은⁷⁴⁾ Cefazolin과 Cephradin의 혈장단백과 尿排泄에 대한 furosemide의 영향에 관한 연구에서 Cefazolin의 경우 furosemide의 병용으로 혈장단백 결합율이 80%에서 50%로, Cephradin은 20%에서 10%로 저하됨과 GFR과 cephalosporin類의 혈중농도에 별다른 변화없이 尿中에 電解質의 排泄이 더욱 증가됨을 보고한 바 있다. 따라서 粗遠志 saponin과 Cefadroxil의 병용에 따른 利尿效果 增加는 혈장단백결합 과정에서 이들 물질 상호간에 相競的으로 작용할 가능성이 높은 것으로 생각되며 이 실험결과에서 나타난 바와같이 粗遠志 saponin과 Cefadroxil의 병용으로 尿流量

의 增加에 비례하여 UNaV, UKV, UCIV, CNa, CCl 및 CCr에서 모두 增加하는 양상이 단독투여군보다 30분에서 2배, 60분에서 1.5배를 나타내었다(Table IV).

이와같은 Cefadroxil 병용에 따른 利尿效果의 增加는 cephalosporin類는 血漿蛋白質과의 結合能 이 높은 藥物로 究明되어 있음에⁷⁰⁾ 비추어 粗遠志 saponin과 혈장단백결합 과정에서 相競的으로 작용하여 결합되지 않은 유리형의 粗遠志 saponin은 排泄經路인 腎臟으로 보내지고 즉시 糸球體를 통한 排泄過程에서 糸球體 혈관을 확장시킨후 腎細尿管腔內로 들어와 Na⁺과 Cl⁻의 능동적 재흡수 과정을 차단하므로서 尿量의 增加와 함께 電解質의 排泄量을 增加시키는 것이 아닌 가 보여진다.

3. 血壓 및 呼吸에 대한 效果

粗遠志 saponin 단독투여후 60분에 完化한 혈압강하작용이 일어났으나 90분 이후에는 정상적으로 회복되었으며, 호흡작용에서는 별다른 영향이 없었다. 또한 粗遠志 saponin과 Cefadroxil의 병용에 의한 혈압과 호흡의 영향에 있어서도 粗遠志 saponin 단독투여시와 같은 결과를 나타내었다(Fig. 5).

이러한 결과들을 종합하여 볼때 尿量 및 電解質의 排泄은 增加하였으며 粗遠志 saponin의 種

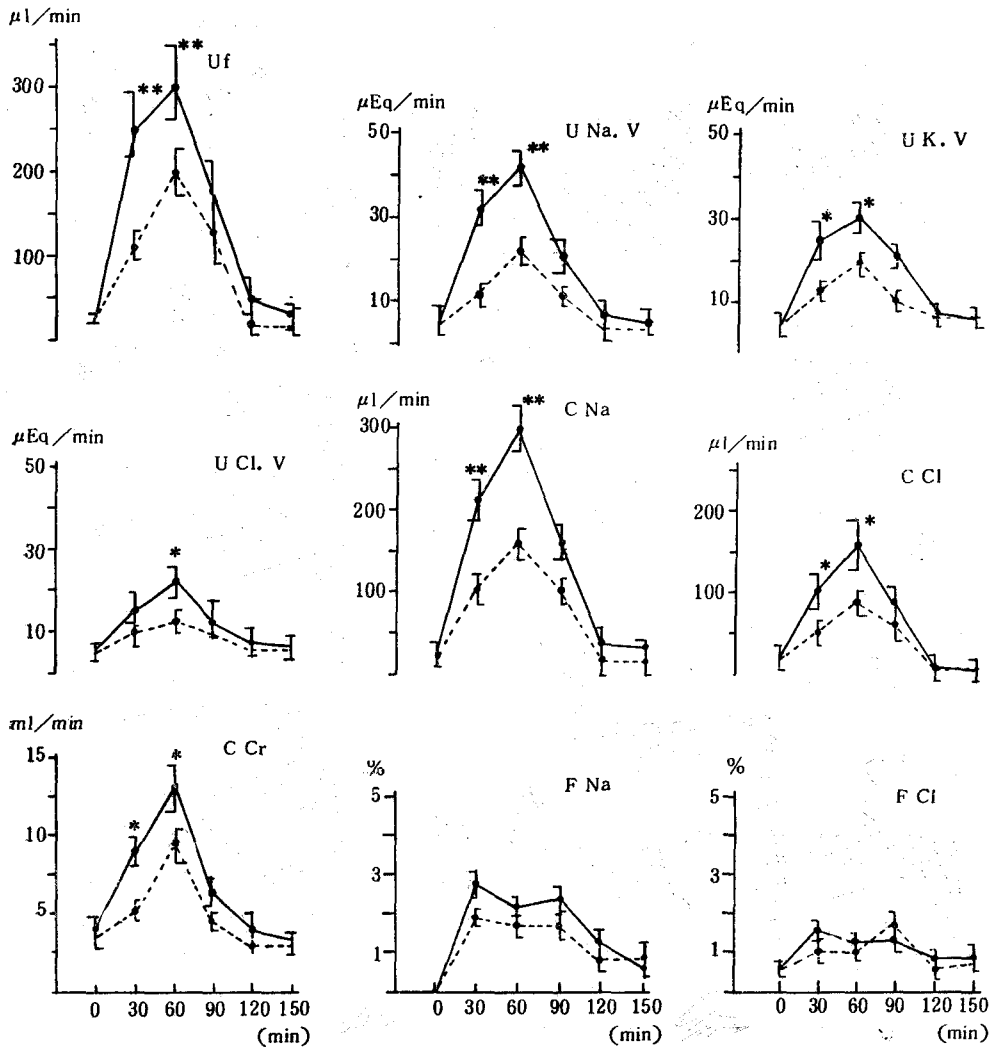


Fig. 1. Effects of cefadroxil monohydrate on the diuretic action of crude Polygala-saponin in rabbits.

... ● ● ... Crude Polygala-saponin.

— ● — ● — Crude Polygala-saponin and Cefadroxil monohydrate.

Vertical bar indicate standard error.

Uf: Urine flow.

UNa. V, UK. V, and U Cl. V denote the excreted amounts of sodium, potassium and chloride in urine.

CNa, C Cl, and C Cr indicate the plasma clearance of sodium, chloride and creatinine.

F Na and F Cl indicate the rate of fractional sodium and chloride excretion.

* statistically significant compared with crude Polygala-saponin treated group

(*P < 0.05, **P < 0.01).

尿效果에 따르는 혈압의 변화는 60분에서 약간의 강하현상을 보였으나 유의성이 있는 변화로는 볼 수 없었으며, 호흡에 미치는 영향도 없는 것으로 보아 粗遠志 saponin은 利尿作用과 中樞

抑制를 일으키는 藥用量에서 순환계와 호흡기능에는 별다른 영향을 주지 않는 것으로 보여진다

4. 鎮痛效果

1) 醋酸 writhing法

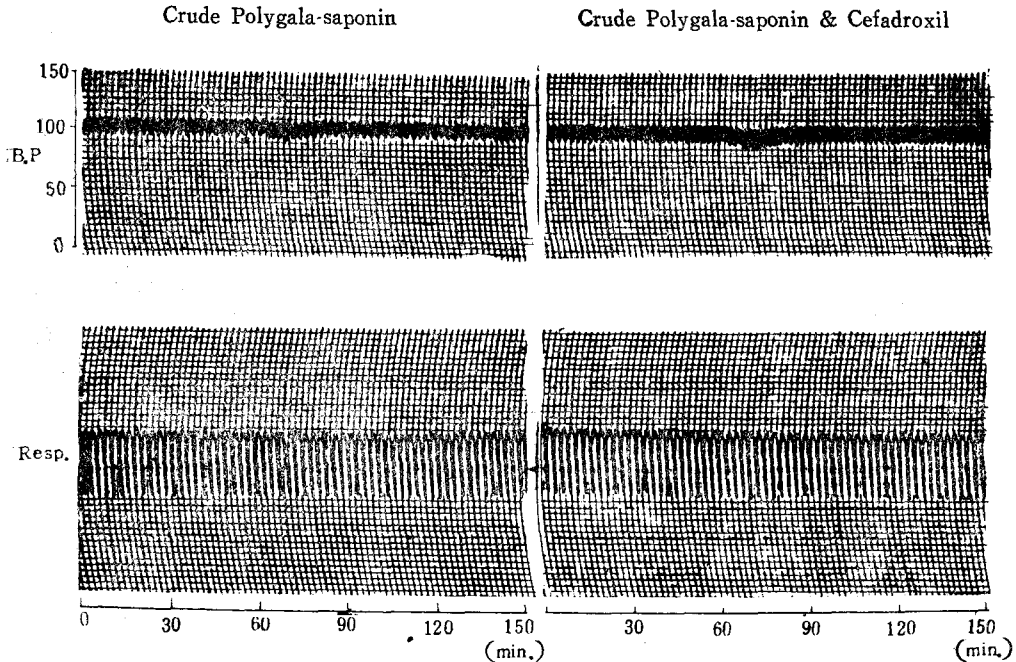


Fig. 2. Effect of crude Polygala-saponin (10mg/kg, *i.v.*) and Cefadroxil monohydrate (1mg/min, *i.v.*) on blood pressure and respiration of anesthetized rabbits.
 B.P.: Blood pressure in carotid artery.
 Resp: Respiration in trachea.
 Chart speed: 0.5mm/sec.

Table V. Analgesic effect of crude Polygala-saponin and supyrine in writhing symptoms of mice.

Drugs	Writhing symptom frequency	Increase(%)	Analgesic effect(%)	P
Saline	42.4±1.70 ^{a)} (10)	100	0	—
Crude Polygala saponin(10mg/kg, <i>s.c.</i>)	18.1±3.10 (10)	42.7 ^{b)}	57.3	<0.001
Sulpyrine(100mg/kg, <i>s.c.</i>)	11.5±2.74 (10)	27.1	72.9	<0.001

a): Mean±S.E., b): Parenthesis indicate the number of animals. All data obtained from crude Polygala saponin and sulpyrine treated group were compared with that of saline treated group.

P: Statistically significant compared with saline treated group.

이 실험에서 粗遠志 saponin은 10mg/kg를 投與 하였을 때 생리식염수를 投與한 對照群이 writhing symptom의 頻度가 42.4에 비하여 18.1을 나타내었고 또한 對照藥物로 sulpyrine을 100mg/kg을 投與한 群의 11.5보다는 약간 떨어지나 投與한 用量을 비교하여 볼 때 통계적으로 유의한 억제효과를 나타내었다(Table V).

2) Randall-Selitto法

疼痛誘發物質로서 carragenin을 사용한 實驗에서 粗遠志 saponin 10mg/kg을 投與한 群은

鎮痛係數 2.05로서 對照藥物로 사용된 indomet-hacin 5mg/kg 投與된 群에서 나타난 鎮痛係數 1.78보다 더 큰 결과를 나타내었으나 兩群 사이에 유의한 차이는 없었고, 또한 疼痛物質로 prostaglandin E₂를 사용한 진통효과 실험에서는 粗遠志 saponin 投與群이 鎮痛係數 1.65로서 진통효과 對照藥物인 indomethacin群의 1.71과 유사한 鎮痛係數를 나타내었다(Table VI).

鎮痛藥의 作用機轉은 생체내의 疼痛誘發物質인 prostaglandin의 生合成 과정을 차단하는

Table VI. Analgesic effect of crude Polygala-saponin and indomethacin by the Randall-Selitto test.

Inducers	Drugs	Weight causing pain (×10gm)	I	P
1% Carragennin(0.1ml, <i>i.p.</i>)	Saline	4.80±0.35	—	—
	Crude Polygala saponin(10mg/kg, <i>s.c.</i>)	9.85±0.75	2.05	<0.001
	Indomethacin(5mg/kg, <i>s.c.</i>)	8.55±0.46	1.78	<0.001
Prostaglandin E ₂ (100ng, <i>i.p.</i>)	Saline	4.25±0.17	—	—
	Crude Polygala saponin(10mg/kg, <i>s.c.</i>)	7.00±0.36	1.65	<0.001
	Indomethacin(5mg/kg, <i>s.c.</i>)	7.25±0.40	1.71	<0.001

I : Analgesy coefficient.

P : Statistically significant compared with saline treated group.

1% Carragennin: The test was carried on the inflamed paw (0.1ml of 1% carragennin injected into the hind right paw of rats).

Prostaglandin : The test was carried on the inflamed paw (0.1ml of prostaglandin E₂ (100ng) into the hind right paw of rats).

aspirin, indomethacin 및 phenylbutazone 등과 생체내의疼痛抑制物質로 알려진 endorphin의 합성 및 유틸를 촉진하는 opioid류로 구분되고 있다.^{75),80)}

Vane⁸¹⁾, Smith와 Wills⁸²⁾와 Ferreira 등⁸³⁾은 aspirin류의 항염증 작용은 prostaglandin의 합성을 억제함을 보고 함으로서 prostaglandin이 가장 중요한 인자임을 밝혔으며 opioid류의 진통작용에 관하여는 체내에서 morphine樣 작용을 나타내는 것으로 알려진 endorphin과의 相觀性에 대하여 Hosobuchi 등⁸⁴⁾은 opioid작용 물질들은 β-endorphin의 유틸를 촉진하므로 진통효과를 발휘하는 것으로 보고 하였다.

이 실험에서 행한 진통효과실험에서 粗遠志 saponin은 acetic acid에 의하여 유발되는疼痛反

應에 대하여 57.3%의 writhing syndrome을 억제하므로서 비교약물인 sulprine의 진통효과 72.9% 보다는 낮으나 매우 유의성이 있는 결과를 나타내었으며 carragennin과 prostaglandin E₂에 의한疼痛誘發에 대하여는 粗遠志 saponin의鎮痛係數가 각각 2.05와 1.65로서 對照群에 비하여 유의성이 있는 진통효과를 나타내었고 진통작용 대조약물인 indomethacin 5mg/kg의鎮痛係數 1.78과 1.71에 비교할때 유사하게 나타났다.

5. 解熱效果

Table VII에 나타난 바와 같이 typhoid vaccine을發熱物質로 投與한 對照群은發熱物質 投與 2시간부터發熱을 나타내었고 시간 경과에 따라 조금씩 떨어지기는 하나 계속發熱狀態를 보였

Table VII. Antipyretic effect of crude Polygala-saponin and aminopyrine in febrile rabbits.

Drugs	Number of animals	Changes of temperature(°C)						
		-2	-1	0	1	2	3	4 (hrs)
Saline	5	38.1 ±0.18	38.4 ±0.12	39.9 ±0.32	40.1 ±0.47	40.2 ±0.26	40.0 ±0.11	39.8 ±0.16
C.P.S.(10mg/kg, <i>s.c.</i>)	5	38.2 ±0.18	38.5 ±0.17	40.1 ±0.32	39.6 ±0.15	39.0 ±0.16	38.5* ±0.17	38.6** ±0.19
Aminopyrine(100mg/mg, <i>s.c.</i>)	5	38.1 ±0.12	38.4 ±0.17	40.3 ±0.45	39.9 ±0.33	38.6** ±0.34	38.5** ±0.28	38.3** ±0.18

a): Mean±S.E. C.P.S.: Crude Polygala-saponin.

*: Statistically significant compared with saline treated group (*P<0.05, **P<0.01)

Table VIII. Effect of crude Polygala-saponin on convulsion and death induced by strychnine and picrotoxin in mice.

Inducers	Drugs	Convulsion onset time (min)	Increase (%)	P	Time to death(min)	Increase (%)	P
Strychnine (1mg/kg, <i>i.p.</i>)	Saline(10) ^{b)}	6.50±0.64 ^{a)}	100	—	1.89±0.40	100	—
	Crude Polygala saponin (10) (10mg/kg, <i>s.c.</i>)	7.37±0.78	113.4 ^{c)}	N.S.	2.07±0.41	109.5	N.S.
Picrotoxin (5mg/kg, <i>i.p.</i>)	Saline(10)	9.04±0.51	100	—	17.56±1.38	100	—
	Crude Polygala saponin(10)	10.53±0.81	116.6	N.S.	19.54±1.48	111.3	N.S.

a): Mean±S.E., b): Number of animals., c): Percent change compared with saline treated group. N.S.: None significant compared with saline treated group.

Table IX. Effect of crude Polygala-saponin on the hypnosis of pentobarbital in mice.

Drugs	Hypnotic duration(min)	Increase(%)	P
Pentobarbital(30mg/kg, <i>i.p.</i>)	94.6±5.29 ^{a)}	100	—
Crude Polygala-saponin (19mg/kg, <i>s.c.</i>) & Pentobarbital (30mg/kg, <i>i.p.</i>)	125.4±11.4	132.6 ^{b)}	<0.05

a): Mean±S.E., b): Percent change from control data.

P: Statistically significant compared with pentobarbital treated group.

으며 發熱物質 投與後 2시간 후에 粗遠志 saponin 을 投與한 群은 粗遠志 saponin 投與 2시간 이후 부터 對照群에 비하여 的의있는 ($p < 0.05$, $p < 0.01$) 해열작용을 나타내었으며 粗遠志 saponin 의 해열효과는 해열작용 對照藥物로 사용한 aminopyrine(100mg/kg, *s.c.*)과 유사한 해열작용 을 나타내었다.

6. 抗痙攣效果

생쥐에 picrotoxin과 strychnine을 投與하여 유발되는 경련에 있어서 粗遠志 saponin은 對照群에 비하여 경련발현과 사망시간이 조금씩 연장되기는 하나 통계적인 유의성은 나타나지 않았다(Table VIII).

7. Pentobarbital 睡眠時間에 대한 效果

생쥐에 pentobarbital sodium(30mg/kg, *i.p.*) 投與로는 94.6±5.29분의 수면지속 시간을 보였으며 粗遠志 saponin을 병용한 群에서는 125.4±11.4분으로 132.6%의 수면시간 연장 효과를 나타내었다(Table IX).

이상과 같은 진통효과, 항경련효과 및 pentobarbital 수면효과에 관한 실험을 통하여 粗遠志

saponin이 中樞機能에 대한 억제적 작용을 검토한 결과 strychnine과 picrotoxin에 의한 항경련 효과는 없었으나 진통효과, 해열효과 및 수면시간 연장에는 中樞抑制 효과를 나타낸 것으로 인정되었다.

한편 Takagi 등⁸⁵⁾의 芍藥, 甘草, 柴胡 및 桔梗成分의 약리작용 비교 연구 결과와 이 실험에서 얻어진 粗遠志 saponin의 中樞抑制作用은 유사한 양상으로 나타난 점으로 미루어 보아 柴胡 桔梗 및 粗遠志 saponin은 진통, 진정 및 해열 작용 등의 中樞抑制에 대하여 活動을 나타내는 것으로 여겨지며, 아울러 진통효과와 해열효과에 대한 그 機轉은 좀더 추구해야 할 과제라 생각된다.

結 論

遠志(*Polygalae Radix*)로부터 抽出한 粗遠志 saponin의 약리작용을 검토하기 위하여 利尿作用과 中樞抑制에 관한 실험을 한바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 粗遠志 saponin의 생쥐에 대한 平均致死量은 經口投與時 694.5mg/kg과 皮下注射時에는 71.1mg/kg이었다.

2) 粗遠志 saponin은 家兎에서 利尿效果가 인정되었다.

3) 粗遠志 saponin의 利尿作用 機轉은 腎細尿管 재흡수 억제와 일부 腎絲球體血管 확장에 의한 利尿이었다.

4) 粗遠志 saponin의 利尿效果는 Cefadroxil의 병용으로 유의성 있는 增加를 나타내었다.

5) 粗遠志 saponin은 mouse에서 진통효과를 나타내었다.

6) 粗遠志 saponin은 發熱家兎에서 解열효과를 나타내었다.

7) 粗遠志 saponin은 pentobarbital에 의한 수면시간을 연장시키었다.

8) 粗遠志 saponin은 생쥐에서 strychnin과 picrotoxin에 의한 경련에 대하여 억제효과를 없었다.

이상의 결과로서 粗遠志 saponin은 遠志 成分中 藥理的으로 活性을 갖는 물질중의 하나로서 利尿效果 및 中樞抑制 效果가 확인되었다.

(1983년 11월 11일 접수)

參 考 文 獻

1. 木村康一: 生藥學, 非凡閣, p-29 (1939).
2. 佐藤潤平: 漢藥의 原植物, 日本學術振興會, p-306 (1959).
3. 難波恒雄: 原色和漢藥圖鑑(上), 保育社, p-175 (1980).
4. 保健社會部: 大韓藥典 第4改正 解説, 文聖社, p-812 (1982).
5. 中尾萬三, 木村康一: 上海自然科學研究所 彙報 I. (2), 82 (1929).
6. 石戶谷勉: 北支那의 藥草, 同仁會, p-75 (1931).
7. 鄭台鉉: 韓國植物圖鑑(下), 新志社, p-393 (1956).
8. 李春寧·安鶴洙: 韓國植物名鑑, 范學社, p-110 (1963).
9. 李昌福: 大韓植物圖鑑, 郷文社, p-506 (1980).
10. 陸昌洙 外: 藥品植物學 各論, 進明出版社, p-236 (1980).
11. 韓德龍 外: 現代生藥學, 進明出版社, p-52 (1980).
12. 柴田承仁 外: 藥用天然物質, 南山堂, p-412 (1982).
13. 高木敬次郎 等: 和漢藥物學, 南山堂, p-106 (1982).
14. 許 浚: 東醫寶鑑, 南山堂, p-722 (1972).
15. 刈米達夫: 木村雄四郎: 和漢藥用植物, 廣川書店, p-119 (1971).
16. 齋木保久: 藥用植物學, 廣川書店, p-175 (1976).
17. 刈米達夫: 和漢生藥, 廣川書店, p-136 (1971).
18. 李尙仁: 本草學, 醫學社, p-343 (1975).
19. 木島正夫 等: 藥用植物大事典, 廣川書店, p-30 (1981).
20. 赤松金芳: 和漢藥, 醫器藥出版社, p-284 (1980).
21. 鈴木眞海 等: 新註校定 日譯 本草綱目, 春陽堂, 4, p-175 (1979).
22. 蘭茂: 滇南本草 3, p-88 (1978).
23. 江鮮新醫學院 編: 中葯大辭典(上), p-1028 (1978).
24. Chou, T.Q., Chu, J.H., and Mei, P.E.: *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 36, 241(1947)
25. 藤田路一, 絲川秀治: 日本藥學雜誌, 74, 94 (1954).
26. Fujita, M. Itokawa, H.: *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 9, 1006 (1961).
27. 佐久間, 庄司: 日本藥學會 第95年會(西宮) 要旨集 II p-247 (1975).
28. 高木敬次郎, 木村正康 等: 和漢藥物學, 南山堂, p-106 (1982).
29. 柴田承二, 絲川秀治 等: 藥用天然物質, 南山堂, p-412 (1982).
30. 柴田承二: 生物活性天然物質, 醫齒藥出版株式會社, p-416 (1978).
31. Pelletier, S.W., Nakamura, S.: *Tetrahedron Letters*, 27, 4417 (1971).
32. Dugan, J.J., de Mays, P.: *Can. J. Chem.* 43, 2033 (1965).
33. Shimizu, Y., Pelletier, S.W.,: 88, 1544 (1966).
34. Nakanishi, K., Geto, T.: *Natural Products Chemistry*, Kodansha, Tokyo Vol. I, p-360 (1974).
35. Natori, S., Ikekawa, N.: *Advances in Natural Products Chemistry*, Kodansha, Tokyo, p-317 (1981).
36. 張昌紹: 藥理學, 189 (1965).
37. Behrens, B.: *Arch. Exper. Path. U. Pharmacol.*, 140, 237 (1929).
38. Karber, G.: *Arch. Exper. Path. U. Pharmacol.*, 162, 480 (1931).

39. 鈴木良雄, 伊藤幹雄, 高村俊史: 日薬理誌, **79**, 317 (1982).
40. Schales, O., and Schales, S.: *J. Biol. Chem.*, **140**, 879 (1941) as cited by Stanbio, Technical Bulletin No. 5109 A (1979).
41. Miller, B.F., and Dubos, R.: *J. Biol. Chem.*, **121**, 447 (1937). as cited by Creatinine set, Iatron, Japan (1979).
42. 田村豊幸, 藤井彰: 薬理学 実験法, 協同醫書出版社, p-150 (1978).
43. 高木敬次郎, 李殷芳: 日薬誌, **92**, 951, 961, 968 (1972).
44. Randall, L.O., and Selitto, J.J.: *Archs Int. Pharmacodyn.* **111**, 409 (1957).
45. Wilson, R. H., Siedemann, M.B., and De Eds, F.: *U.S. Dept. Agr. Tech., Bull.*, **1161**, 70 (1957).
46. Liener, L.E.: Toxic Constituents of Plants Foods Stuffs, Acad. Press, p-194 (1969).
47. Giebisch, G., and Stanton, B.: *Annu. Rev. Physiol.*, **41**, 241(1979).
48. Giebisch G., and Windhager, E.: Handbook of Physiology, Willias & Wilkins, p-315 (1973).
49. Allison, M.E.M., and Kennedy, A.C.: *Clin. Sci.* **41**, 171 (1971).
50. Muth, R.G.: *Excerpta Medica* (Amsterdam), p-294 (1973).
51. Rose, H.J., Pruitt, A.W., Dayton, P.G., and McNay, J.L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **199**, 490 (1976).
52. Kleinecht, D., Daneval, D., Gonzales-Duque, L.A., and Fermanian, J.: *Nephron.* **17**, 5158 (1976).
53. Beyer, K.H.: *Ann. N.Y., Acad. Sci.*, **71**, 363 (1958).
54. Edwards, B.R., Baer, P.G., Sutton, R.A.I., and Dirks, J.H.: *J. Clin. Invest.*, **52**, 2418 (1973).
55. Burg, M.B.: *Kidney Int.*, **9**, 189 (1976).
56. Beyer, K.H., Baer, J.E., Michaelson, J.K., and Russo, H.F.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **147** 1 (1965).
57. Bennett, C.M., Clapp, J.R., Berliner, R.W.: *Am. J. Physiol.*, **213**, 1254 (1967).
58. Bennett, C.M., Brenner, B.M., Berline, R.W.: *J. Clin. Invest.*, **47**, 203 (1968).
59. Dirks, J.H., Scely, J.F.: *Am. J. Physiol.*, **219**, 114 (1970).
60. Duarte, C.G., Chomety, F., Giebisch, G.: *Am. J. Physiol.*, **221**, 632 (1971).
61. Morgan, T., Tatokoro, M., Martin, D., and Berliner, R.W.: *Am. J. Physiol.*, **218**, 292 (1970).
62. Bowman. R.H., Dolgin, J., and Coulson, R.: *Am. J. Physiol.*, **224**, 416 (1973).
63. Kagawa, C.M., Sturtevant, F.M., and Van Arman, C.F.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **126**, 123 (1959).
64. Liddle, G.W.: *Metabolism*, **10**, 1021 (1961).
65. Wills, M.R., Gill, J.R., and Bartter, F.C.: *Clin. Sci.*, **37**, 621 (1969).
66. Guyton, A.C.: Medical Physiology, Saunders, p-426, (1980).
67. Bull, M.B., and Laragh, J.H.: *Cildulation*, **37**, 45 (1968).
68. Gatzky, J.T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **176**, 580 (1981).
69. Davies, J.O., and Schock, N.W.: *J. Clin. Invest.*, **28**, 1459 (1949).
70. Lode, H., Stahlman, R., and Koeppe, P.: *Agents Chemother.*, **16**, 1 (1979).
71. Jolly, E.R., Hennes, D.M., and Richards, D.: *Curr. Ther. Res.*, **22**, 727 (1977).
72. Hennes, D.M., Richards, E., Santella, P.F., and Runinfeld, J.: *Clin. Ther.*, **1**, 263 (1677).
73. Dodds, M.S., and Foord, R.D.: *Br. J. Pharmacol.*, **40**, 227 (1970).
74. Carbon, C., Contrepolis, A., Vigneron, A.M. and banotte-Barrillon, S.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **213**, 600 (1980).
75. Kalex, G., and Weiner, R.: *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **180**, 338 (1971).
76. Moncada, S., Ferreira, S.H., and Vane, J.R.: *Eur. J. Pharmacol.*, **31**, 250 (1975).
77. Moncada, S., and Vane, J.R.: *J. Biol. Chem.* **253**, 3782 (1978).
79. Stone, K.J., Mather, S.J., and Gibson, P.P. *Prostaglandins*, **10**, 241 (1975).
80. Collier, H.O.J., and Schneider, C.: *Nature* (New Biol.) **236**, 141 (1972).

81. Vane, J.R.: *Nature* (New Biol.), 231, 232 (1971).
82. Smith, J.B., and Willis, A.L.: *Nature* (New Biol.) 231, 235 (1971).
83. Ferreira, S.H., Moncada, S. and Vane, J.R.: *Nature* (New Biol.), 231, 237 (1971).
84. Hosobuchi, Y., Rossier, J., Bloom, F.E., and Fuilemin, R.: *Science*, 203, 279 (1979).
85. Takagi, K., Okabe, S., Kawashima, K., and Hirai, T.: *Japan. J. Pharmacol.*, 21, 832 (1971)