

生藥 複合製劑의 藥效 研究(第22報)

二陳湯이 消化器系 및 摘出子宮에 미치는 影響

洪南斗 · 張仁圭 · 金鍾禹 · 柳聖圭 · 金南宰

慶熙醫療院

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs (XXII)

—Effects of Yijin-Tang on the Digestive System and Isolated Uterus—

Nam Doo HONG, In Kyu CHANG, Jong Woo KIM, Seong Kyu RYU and Nam Jae KIM

Medical Center, Kyung-Hee University, Seoul 131, Korea

Abstract—Experimental studies were undertaken to investigate for the effect of Yijin-tang on the digestive system and isolated uterus of rats. Yijin-tang was composed of five crude drugs; Pinelliae Tuber, Aurantii nobilis Pericarpium, Hoelen, Glycyrrhizae Radix and Zingiberis Rhizoma. The results obtained from experiments with water soluble fraction extracted from Yijin-tang were as follows; Spontaneous motilities of isolated ileum of mice and rabbits were suppressed, and contraction of isolated ileum of mice and guinea-pigs induced acetylcholine, barium chloride and histamine were inhibited. The anticephalic action of mice induced by castor oil were significantly observed. The spontaneous motility of isolated uterus of rats was suppressed. Inhibitory effect of gastric juice secretion and antiulcerogenic action were significantly shown in Shay rats.

Keywords—Yijin-tang · digestive system · isolated uterus · spontaneous motilities anticephalic · gastric juice secretion · antiulcerogenic action

二陳湯은 陳¹⁾의 太平惠民和劑局方에 처음으로 收錄된 以來에 朱²⁾, 康³⁾, 許⁴⁾, 虞⁵⁾等에 依해서 많은 漢醫書에 記錄되어 臨床에 應用되어 온 生藥複合製劑이다.

本 處方의 效能은 痰飲으로 因한 諸疾患을 治하며 惡心嘔吐, 頭眩驚悸, 中脘不快, 寒熱, 食生冷脾胃不和를 다스리는 效能을 갖고 있다.^{1,2)} 또한 處方을 구성하고 있는 藥物은 一般的으로 半夏, 陳皮, 茯苓, 甘草, 生薑으로 組成되어 있으나 文獻에 따라⁶⁻¹⁰⁾ 大棗와 烏梅가 加味되어 있고, 白茯苓과 赤茯苓을 구분하여 使用하기도 하였다. 따라서 著者등은 生藥複合製劑의 藥效

研究 一環으로 複合劑를 구성하고 있는 個個藥物들이 주로 消化器系疾患에 對해서 效果가 있고, 이들 複合劑의 漢方文獻的 效能도 이와 類似的한 점에 착안하여 二陳湯을 選定하였다.

二陳湯에 對한 研究는 張¹¹⁾이 二陳湯의 鎮痛, 鎮痙, 消炎 및 gastrin과 uropepsin의 分泌에 미치는 影響을 報告하였을 뿐 다른 研究報文을 接할 수 없어, 二陳湯의 效能을 基礎藥物學的 側面에서 追求하고자 于先 물抽出物이 消化器系 및 摘出子宮에 미치는 影響을 實驗動物을 使用하여 實驗한 結果 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料

本實驗에서 사용한 材料는 市中에서 買入하여 엄선한 것을 使用하였으며, 또한實驗에 使用한 處方內容은 다음과 같다.

半 夏(Pinelliae Tuber)	8g
陳 皮(Aurantii nobilis Pericarpium)	4g
赤茯苓(Hoelen rubra)	4g
甘 草(炙)(Glycyrrhizae Radix)	2g
生 薑(Zingiberis Rhizoma)	2g

2) 檢液의 調製

上記 處方의 50貼 分量 1,000g을 細切하여 물로 3回 3時間씩 加熱抽出한 여액을 減압농축하여 粘阻性的 抽出物 275g(수율 27.5%)을 얻어 本實驗에 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

3) 檢液의 固定

檢液을 常法에 따라 Silicagel 60F²⁵⁴를 吸着劑로 하고 展開溶媒 n-BuOH : AcOH : H₂O(12:3:5)를 使用하여 TLC를 行하여 Dual Wavelength TLC Scanner CS-910(Shimadzu, 日本)으로 波長 λ_S 400nm, λ_R 700nm와 λ_S 250nm, λ_R 350nm에서 scanning한 檢液의 固有曲線은 Fig. 1. 과 같다.

4) 實驗動物

實驗動物은 中央動物 ICR系 생쥐(♂) 體重 16~20g, 흰쥐(♂) 體重 180~230g, 모르모트

(우) 體重 300~400g, 家兔(♂) 體重 2.5~3.0kg을 使用하였으며, 사료는 第一飼料(株)의 固型飼料로 사육하였고, 물은 충분히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨後에 使用하였다. 實驗은 特別히 明示하지 않는 限 24±2°C에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 摘出腸管에 對한 作用

Magnus 方法에¹²⁾ 따라 생쥐, 모르모트 및 家兔의 回腸管을 使用하여 摘出腸管의 運動을 kymograph煤煙紙上에 描記시켜 檢液의 作用과 拮抗藥으로서 acetylcholine chloride(以下 Ach), barium chloride(以下 Ba⁺) 및 histamine 2HCl(以下 His)의 收縮에 對한 檢液의 作用을 觀察하였다.

2) 消化管 運動에 對한 作用^{13~15)}

Trendelenburg方法¹⁵⁾에 따라 家兔를 1夜 絶食시킨 後 urethane 1.5g/kg을 皮下注射하여 麻醉시키고 背位固定한 다음 正中線에 따라 腹部切開하였다. 腸內容物이 적은 部位의 小腸을 選擇하여 이 兩端을 懸垂管에 固定하고 中央部를 serrefine으로 집어 lever에 連結 kymograph 煤煙紙上에 描記시켰다. 腸管의 乾燥를 防止하기 爲해서 生理食鹽水를 一定間隔으로 滴下시키고, 保溫을 爲하여 腹部에 백열전등을 照射시켰으며 檢液은 耳靜脈으로 注射하여 小腸運動을 觀察하였다.

3) 흰쥐摘出子宮에 對한 作用^{12~16)}

成熟非妊娠 흰쥐의 發精期에 있는 것을 選擇

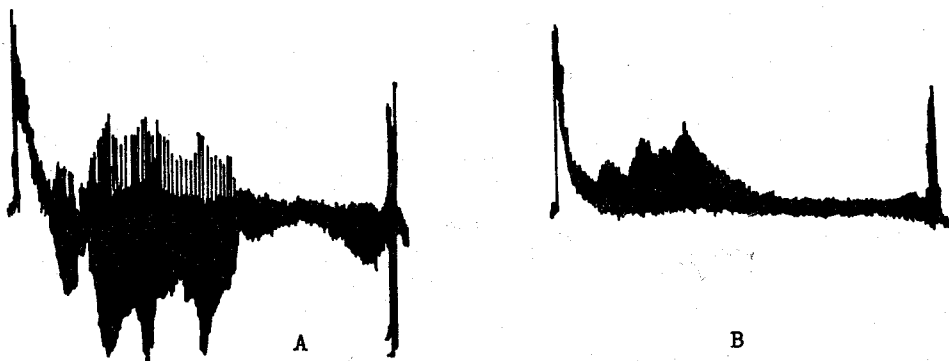


Fig. 1. Zig-zag TLC scanning profiles of Yijin-tang. Adsorbent; Silicagel 60F254 (E. Merck., Co.) Solvent; n-BuOH : AcOH : HOH=12 : 3 : 5. Time; 3hrs. Temp.; 24°C. Wavelength; A : λ_S ; 250nm, λ_R ; 350nm. B : λ_S ; 400nm, λ_R ; 700nm.

하여撲殺後子宮縱軸에 따라 길이 30mm의子宮標本을 만들어 Magnus方法에 따라實驗을行하였다. 37°C로保溫된 tyrode液에서檢液의作用과拮抗藥 Ach. Ba⁺. 및 oxytocin(以下 Oxy.)에對한作用을 kymograph煤煙紙上에 묘기시켜觀察하였다.

4) 抗瀉下作用¹⁷⁾

생쥐 1群을 10마리로 하여檢液投與 1時間 前부터 여지위에 放置하여 下痢를 일으키지 않는正常動物을 選別使用하였다. 檢液 1.0, 5.0 및 10.0mg/10g씩 經口投與 3時間 後에 45% castor oil(溶媒: olive oil) 0.1ml/10g씩 經口投與하고 1時間마다 4時間에 걸쳐서 糞便을 觀察하였다. 下痢狀態는 다음의 判定基準에 準하여 評價하였다. 1: 正常便, 2: 硬更便(便의 形이 붕괴되지 않은 것), 3: 軟便(便의 形이 붕괴된 것), 4: 下痢便

5) 胃液分泌에 대한 作用¹⁸⁻²⁰⁾

24時間 絶食(물은 自由롭게 攝取할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 1群을 10마리로 하여 Shay等²⁰⁾의 方法에 準하여 幽門을 結紮 7時間 동안 貯留된 胃液에 對해서 常法에 따라 胃液을 採取하여 遠心分離(3,000rpm, 10分) 後 그 上清液에 對해서 胃液分泌量, pH, 遊離酸度와 總酸度(Töfler 試藥, Phenophthalein 試藥을 指示藥으로 하여 0.01N-NaOH로 滴定算出하였다) 및 pepsin 活性度(Anson의 hemoglohin法에 準함)을 測定하였다. 檢液은 幽門結紮 直後 10, 50.0 및 100mg/100g씩 腹腔內 投與하였다.

6) 幽門結紮潰瘍에 對한 作用^{20,21)}

48時間 絶食(물은 自由롭게 攝取할 수 있도록 함)시킨 흰쥐 1群을 10마리로 하여 Shay等²⁰⁾의 方法에 準하여 幽門을 常法에 따라 結紮하였다. 絶食 絶水하에서 結紮 18時間 後에 ether麻醉下에서 胃를 摘출하였다. 胃를 大灣側에 따라 切開하여 前胃部에 發生하는 潰瘍의 變化를 Adami 等의²¹⁾ 方法에 따라 ulcer index로서 評價하였다. 또한 檢液은 10.0 50.0, 및 100mg/100g씩 유문결찰 直後에 腹腔內 投與하였다.

Adami等의 潰瘍指數는 다음과 같다.

- 0: 病變이 없는 것
- 1: 出血 또는 糜爛

- 2: 1~5個의 小潰瘍(直徑 3mm以下)
- 3: 6個 以上の 小潰瘍 또는 大潰瘍 1個(直徑 3mm以上)
- 4: 2個 以上の 大潰瘍
- 5: 穿孔性 潰瘍

實驗成績

1. 摘出腸管에 대한 效果

Fig. 2에 나타낸 바와 같이 생쥐의 摘出回腸管에 對하여 1×10⁻²g/ml 用量에서 自動運動이 顯著한 抑制效果를 나타내었고, Ach. 1×10⁻⁷g/ml 및 Ba⁺ 3×10⁻⁴g/ml에 依한 收縮에 對해서도 강한 拮抗作用을 나타내며, 檢液 1×10⁻², 5×10⁻³, 및 1×10⁻³g/ml의 濃度增加에 따라 拮抗作用도 增加됨을 알 수 있었다. 家兔의 摘出回腸管運動에 對해서 檢液 1×10⁻²g/ml 用量에

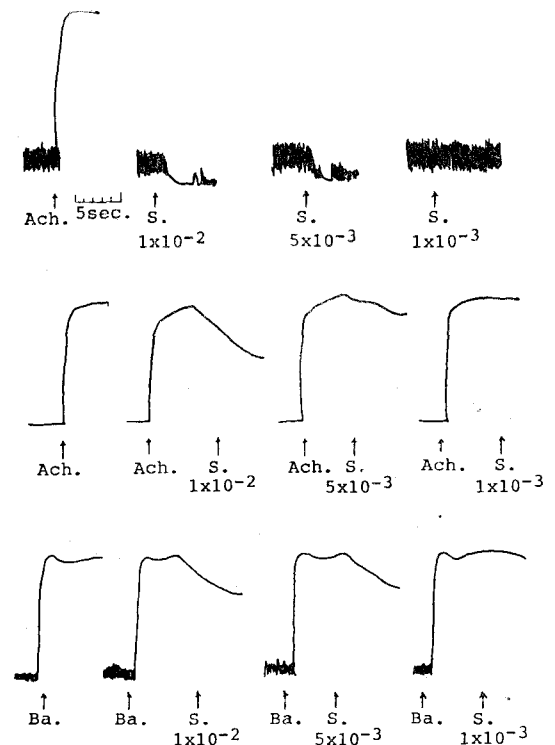


Fig. 2. Effect of Yijin-tang on isolated mice ileum. (Magnus method)
 Ach.; Acetylcholine chloride 1×10⁻⁷g/ml.
 Ba. : Barium chloride 3×10⁻⁴g/ml.
 S. ; Sample. (Unit/g/ml)

Fig. 3. Effect of Yijin-tang on spontaneous motility of isolated rabbit ileum. (Magnus method) S.; Sample.

서 自動運動이 顯著히 抑制됨을 알 수 있었고, 濃度依存的임을 觀察할 수 있었다(Fig. 3). 또한 모르모트 摘出腸管의 Ach. 1×10^{-7} g/ml, Ba⁺ 3×10^{-4} g/ml 및 His. 1×10^{-7} g/ml에 의한 收縮에 對하여 檢液의 濃度依存的으로 抑制作用을 나타냄을 觀察할 수 있었다(Fig. 4)

2. 消化管 運動에 대한 效果

Fig. 5에 나타낸 바와 같이 家兎生體腸管運動에 對하여 檢液 100mg/kg 用量에서 腸管運動의 抑制效果를 나타냈으며 곧 회복되었다. 檢液 50mg/kg 用量에서는 腸管運動이 若干 消失되었다가 곧 회복되었으며, 檢液 10mg/kg 用量에서는 別다른 變化를 觀察할 수 없었다. 對照藥物 atropine sulfate 0.5mg/kg 用量에 依해서 持續的인 腸管運動 抑制效果를 나타내었다.

3. 흰쥐 摘出子宮에 대한 效果

發精期 흰쥐의 摘出子宮의 收縮運動에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml 用量에서 自動運動이 完全히 抑制되고 Ba⁺ 1×10^{-3} g/ml, Ach 1×10^{-6} g/ml 및 oxytocin 1×10^{-4} IU/ml에 의한 收縮에 對해서 檢液 1×10^{-4} , 1×10^{-3} 및 1×10^{-2} g/ml의 濃度增加에 따라 抑制作用이 增大됨을 觀察할 수 있었다(Fig. 6, 7)

4. 抗瀉下效果

Castor oil에 依해서 誘發된 下痢에 對하여 檢液 10.0, 5.0, 1.0mg/10g各 用量을 經口投與한 後 經時的으로 抗瀉下作用을 觀察한 바 檢液의

濃度依存的으로 有意性이 있는 抗瀉下效果를 나타내었다(Table I)

5. 胃液分泌에 대한 效果

Shay等의 方法에 따라 幽門結紮 7時間 後에 檢液을 腹腔內 投與하여 胃液分泌活性을 測定하여 Table II에 그 結果를 表示하였다. 檢液 10, 50, 100mg/100g의 各 用量에서 濃度依存的으로 胃液分泌量, 遊離酸度, 總酸度 및 pH는 有意性이 있는 抑制效果가 認定되었으며, pepsin 排出量은 檢液投與로 別다른 影響을 주지 못하였다.

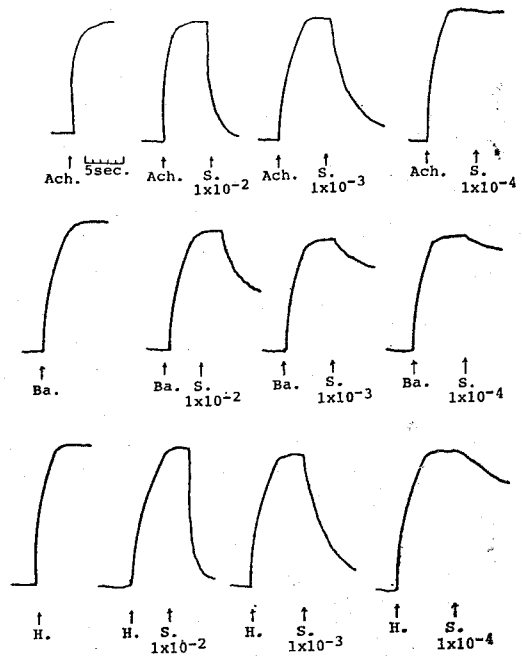


Fig. 4. Effect of Yijin-tang on isolated guinea-pigs ileum. (Magnus method) Ach.; Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml. Ba. ; Barium chloride 3×10^{-4} g/ml. S. ; Sample. (Unit; g/ml)

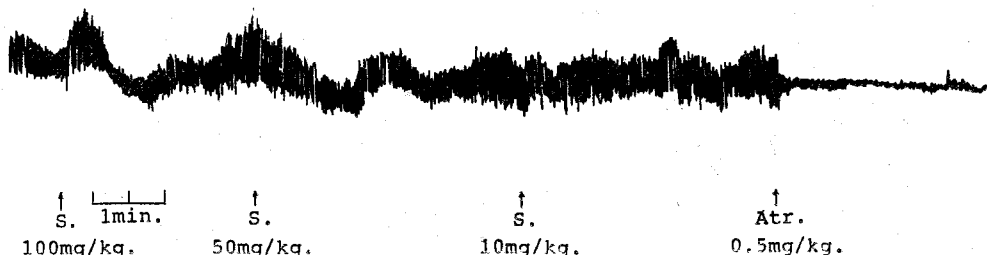


Fig. 5. Effect of Yijin-tang on motility of the small intestine in rabbits. (Trendelenburg method) Atr.; Atropine sulfate. S.; Sample.

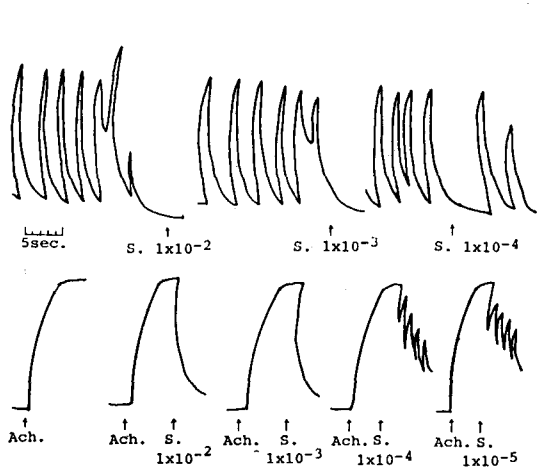


Fig. 6. Effect of Yijin-tang on isolated rats uterus.
Ach.; Acetylcholine chloride 1×10^{-6} g/mlt.
S. ; Sample. (Unit; g/ml)

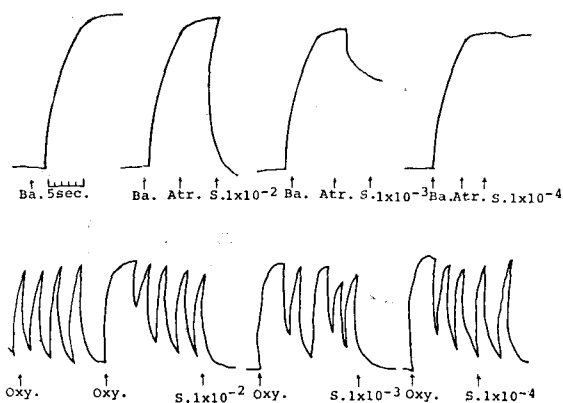


Fig. 7. Effect of Yijin-tang on isolated rats uterus.
Ba. ; Barium chloride 1×10^{-3} g/ml.
Atr. ; Atropine sulfate 1×10^{-7} g/ml.
Oxy.; Oxytocin 1×10^{-4} IU/ml.
S. ; Sample. (Unit; g/ml)

Table I. Effect of Yijin-tang on cathartic action of castor oil in mice

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of Animals	Time after 1	castor oil 2	administration 3	(hr.) 4
Control	—	10	2.0 ± 0.40	3.6 ± 0.22	3.8 ± 0.18	$3.4 \pm 0.22^{a)}$
Sample	10.0	10	$0.4 \pm 0.22^{**}$	3.0 ± 0.35	$2.4 \pm 0.46^*$	3.1 ± 0.22
	5.0	10	$0.6 \pm 0.22^*$	3.0 ± 0.28	$3.2 \pm 0.18^*$	3.2 ± 0.22
	1.0	10	1.2 ± 0.33	3.6 ± 0.22	$3.2 \pm 0.18^*$	3.2 ± 0.18

a); Mean \pm Standard error. Statistical significance; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Table II. Effect of Yijin-tang on gastric secretion in Shay rats

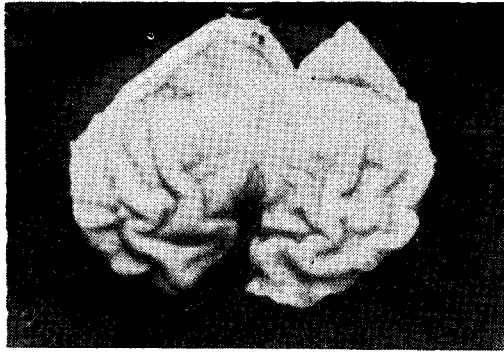
Groups	Dose (mg/100g, i.p.)	Volume (ml/100g, b.w.)	pH	Free acidity	Total acidity (μ Eql/ml)	Pepsin (mg/ml/10min.)
Control	—	6.1 ± 0.45	1.7 ± 0.08	61.9 ± 2.78	120.4 ± 4.78	$8.7 \pm 0.50^{a)}$
Sample	100.0	$3.1 \pm 0.25^{***}$	$2.4 \pm 0.11^{***}$	$32.4 \pm 1.14^{***}$	$58.7 \pm 3.19^{***}$	7.4 ± 0.40
	50.0	$4.6 \pm 0.46^*$	1.9 ± 0.05	$46.4 \pm 2.04^{**}$	$92.6 \pm 3.58^{**}$	7.8 ± 0.42
	10.0	6.2 ± 0.83	1.6 ± 0.05	62.2 ± 2.77	125.0 ± 4.46	8.3 ± 0.36

a); Mean \pm Standard error. Statistical significance; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

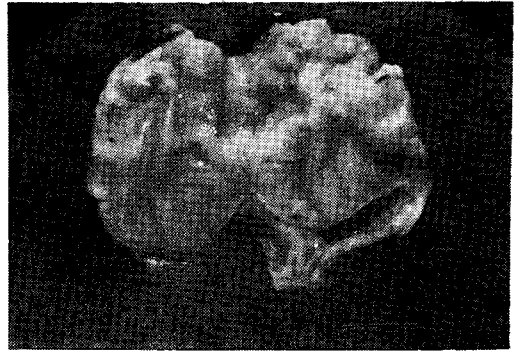
Table III. Effect of Yijin-tang on gastric ulceration in Shay rats

Groups	Dose(mg/100g, i.p.)	Number of animals	Ulcer index	Inhibition(%)
Control	—	10	$3.8 \pm 0.33^{a)}$	—
Sample	100	10	$1.8 \pm 0.44^{**}$	52.6
	50	10	3.2 ± 0.33	15.8
	10	10	4.2 ± 0.33	-10.5

a); Mean \pm Standard error. Statistical significance; ** $p < 0.01$.



N.



S. 100mg/100g.



S. 50mg/100g.



S. 10mg/100g.



C.

Fig. 8. Effect of Yijin-tang on gastric ulceration in Shay rats.

- N.; Normal Group
- C.; Control Group
- S.; Sample Group

6. 幽門結紮潰瘍에 對한 效果

幽門結紮潰瘍에 對한 檢液의 效果는 Table III 과 Fig. 8에 나타낸 바와 같이 檢液 100mg/100g 用量에서 潰瘍指數가 $p < 0.01$ 의 有意한 抑制效果를 나타냈으며 對照群에 對해서 52.6%의 潰瘍抑效果를 나타내었다. 低用量에서는 別다른 效果를 認定할 수 없었다.

考 察

二陳湯은 半夏, 陳皮, 赤茯苓, 甘草 및 生薑으로 構成되어 있는 生藥複合製劑로 主로 脾胃를 다스리는 藥物들이 主藥으로 되어있다. 따라서 二陳湯은 惡心, 嘔吐 胃停水等 脾臟 및 胃臟에 關係되는 疾患에 널리 活用되고 있어 實驗部에 記述한 方法으로 抽出하여 얻은 粘相性的 抽出

物에 대하여 各種 實驗動物을 使用하여 얻은 藥理活性을 比較 考察한 바 다음과 같다.

생쥐의 回腸管運動에 對하여 檢液投與로 腸管의 自動運動이 현저하게 抑制됨을 나타냈으며, Ach와 Ba^{++} 에 依한 收縮에 對해서 檢液의 濃度增加에 따라 拮抗作用이 增大됨을 觀察할 수 있었다. 또한 家兔의 摘出回腸管에 對해서도 역시 검액투여로 腸管의 自動運動이 강하게 억제됨을 알 수 있었다. 모르모트 摘出回腸管에 對하여 검액의 濃度依存的으로 抗 Ach, 抗 Ba^{++} 및 抗 His. 作用이 나타남을 認知할 수 있었다.

胃, 小腸 大腸等의 消化管은 自動能을 갖고 있으며, 自律神經에 依해서 支配되어지기 때문에 이들 消化管運動에 對해서 choline作動藥, 抗 adrenaline 作動藥은 消化管運動을 促進的으로 作用하고 抗 choline 作動藥, adrenaline 作動藥은 消化管運動을 抑制한다. 따라서 檢液이 消化管運動에 對한 影響을 檢討하고자 Trendelenburg 法에 따라 家兔生體腸管運動을 實驗하였다. 檢液 100mg/kg用量에서 腸管運動이 抑制되었다가 곧 回復되었으며 檢液의 濃度增加에 따라서 抑制效果가 增大됨을 알 수 있었다.

Castor oil과 같은 刺激性 下劑는 일반적으로 腸粘膜을 자극하기로 하고, 粘膜內 神經叢에 선택적으로 작용하기도 하고 腸平滑筋에 作用하여 蠕動運動을 亢進시키는 것으로 생각되며, castor oil을 經口投與하면 腸內 lipase에 依해서 分解되어 glycerine과 ricinoleic acid가 되며 後者が 小腸의 運動을 亢進시키고 또는 腸의 電解質 輸送力을 變化시킴으로써 下痢作用을 나타낸다.^{22,23)} Doherty等²⁴⁾은 castor oil, PGE 및 5-hydroxytryptophan 및 bethanecol을 mice에 投與하여 유발된 설사에 對해서 α_2 -adrenergic receptor가 설사의 조절과 腸運動에 어떤 역할을 할 것이라고 示唆하였다. 檢液投與로 castor oil에 依하여 誘發된 설사에 對하여 有意성이 있는 설사억제작용을 나타내었으며, 이는 in vitro 實驗에서 鶴見等²⁵⁾이 acetylcholine, histamine, serotonin 및 $BaCl_2$ 와 같은 腸管收縮作用에 對하여 동시에 拮抗作用을 나타내었을 때는 自律神經系에 관한 것이 아니고 平滑筋에 직접작용을 밝힌 바 있어 檢液은 腸平滑筋에 대한 直接的인 弛緩作用이

있는 것으로 思料되며, in vivo 實驗에서 生體腸管運動의 抑制作用이 있는 것으로 바루어 보아 消化管平滑筋의 鎮座作用과 關係가 있는 것으로 생각된다.

摘出子宮收縮運動에 對하여 檢液의 濃度依存的으로 收縮運動이 抑制되었으며, Ach, Ba^{++} , 및 Oxy.에 依한 收縮에 對해서도 강한 拮抗作用을 나타냄을 알 수 있었다.

幽門結紮法을 利用한 胃液分泌抑制活性을 測定한 바, 檢液을 腹腔內投與에 依해서 현저한 胃液分泌抑制效果, 遊離酸度 및 總酸度の 減少效果를 나타내었고, pepsin 排出量에 對해서는 별다른 影響을 주지 못하였다. 胃液의 貯留에 기인하는 自己消化를 胃潰瘍發生의 主要原因으로 하는 幽門結紮潰瘍에 對하여 檢液投與로 有意성이 있는 潰瘍抑制效果가 있으며, 이는 胃酸의 과잉분비를 主因으로 하는 潰瘍을 抑制한다고 思料된다. 高木等²⁶⁾은 甘草의 分劃 FM100이 抗潰瘍效果가 있음을 報告하였고, 富澤²⁷⁾은 茯苓의 엑기스가 潰瘍發生豫防效果가 있음을, 渡邊等²⁸⁾은 生薑의 물엑기스가 拘束水浸 stress 생쥐의 胃潰瘍을 抑制하는 效果가 있다고 發表하였으며, 이들로 構成되어 있는 二陳湯은 潰瘍抑制藥物의 하나로 臨床的 應用에 價値가 있는 것으로 생각된다.

結 論

以上과 같은 實驗成績을 綜合하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 생쥐 및 家兔의 적출회장관의 自動運動을 현저하게 억제시켰으며, 생쥐 및 기니픽의 적출회장관에 對하여 腸管收縮藥 acetylcholine chloride, barium chloride 및 histamine에 依한 收縮을 濃度依存的인 拮抗效果를 나타내었다.
2. 흰쥐의 摘出子宮收縮運動에 대하여 강한 抑制效果와 acetylcholine chloride, barium chloride 및 oxytocin에 依한 收縮에 對하여 濃度增加에 따라 抑制效果도 增加됨을 알 수 있었다.
3. 생쥐에서 castor oil로 誘發된 설사에 대하여 抗瀉下作用이 認定되었다.
4. 胃液分泌抑制效果에 依한 抗胃潰瘍效果가

認定되었다.

감사의 말씀—이 연구에 소요되는 경비의 일부는 慶熙醫療院 研究費 支援으로 이루어졌으며 이에 感謝드립니다.

〈1984년 11월 20일 접수 : 12월 29일 수리〉

文 獻

1. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 서울, 慶熙大, p. 126 (1974).
2. 朱震亨 : 丹溪心法, 서울, 大星文化社, p. 327 (1982).
3. 康命吉 : 吉濟衆新編, 서울 杏林書院, p. 89 (1975).
4. 許 浚 : 東醫寶鑑, 서울 南山堂, p. 134 (1976).
5. 虞天民 : 醫學正傳, 서울 醫藥社, p. 199 (1973).
6. 張介賓 : 景岳全書, 서울 杏林書院, p. 842 (1975).
7. 程國彭 : 醫學心悟, 臺北, 旋風出版社, 卷四, p. 3 (1978).
8. 正肯堂 : 六科準繩, 서울, 翰成社, p. 165 (1982).
9. 周命新 : 醫門寶鑑, 서울, 杏林書院 p. 89 (1975).
10. 黃道淵 : 方藥合編, 서울, 杏林出版社, p. 186 (1977).
11. 張泰洙 : 慶熙大學校大學院, 漢醫學碩士學位論文 (1982).
12. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 東京, 南山堂, p. 94 (1970).
13. 野上壽, 津田恭介 : 藥效の評價 (1), 東京, 地人書館, p. 988 (1971).
14. 田村豊幸 : 藥理學實驗, 東京, 協同醫書出版, p. 338 (1972).
15. Trendelenburg, P.: *Z. Biol.*, **61**, 67 (1913).
16. 加藤正秀 : 藥學雜誌, **102**, 371(1982).
17. 加藤正秀 : 生藥學雜誌, **36**, 134 (1982).
18. Anson, M.L.: *J. Gen. Physiol.*, **21**, 79 (1938).
19. Bergmeyer, H.V.: Method of enzymatic analysis, Vol. 1, Academic press, p. 1046 (1974).
20. Shay, H.: *Gastroenterology*, **5**, 43 (1945).
21. Adami, E.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **143**, 113 (1964).
22. Watson, W.C.: *J. Pharm. Pharmac.*, **15**, 183 (1963).
23. 上條一也等(共譯) : Goodman and Gilman, 藥理書, 第4版(下卷), 東京, 廣川書店, p. 1261 (1974).
24. Doherty, N.S.: *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, **225**, 269 (1983).
25. 鶴見介登 : 日藥理誌, **72**, 41 (1976).
26. 高木敬次郎 : 藥學雜誌, **89**, 879 (1969).
27. 富澤攝夫 : 日東醫誌, **13**, 5 (1962).
28. 渡邊和夫 : 第九回 和漢藥 Symposium 記錄, **51** (1975).