

## 생약의 修治에 따른 약효연구(제3 보) : 白芍藥이 중추신경계 및 적출장관에 미치는 영향

홍남두 · 노영수\* · 조영환 · 주수만

경희대학교 약학대학\*, 경희의료원  
(1986년 8 월 14일 접수)

### Studies on Efficacy of Crude Drug by Processing(III): Effect of *Paeoniae Radix alba* on CNS and Isolated Ileum

Nam Doo Hong, Young Soo Rho\*, Young Whan Cho and Soo Man Ju

\*College of Pharmacy and Medical Center, Kyung-Hee University

(Received August 14, 1986)

Pharmacological activities of *Paeoniae Radix alba* were studied with water extract (F-I), parched preparation (F-II) and 25% ethanol-treated preparation (F-III) of it. The results were summerized as follows; 1) Analgesic actions were recognized with F-I, F-II and F-III. 2) Sedative actions were recognized with F-I and F-III. 3) Prolonged effect of sleeping time were recognized significantly with F-I and F-III. 4) Antipyretic actions were recognized with F-I, F-II and F-III in rabbits. 5) F-I, F-II and F-III showed the antagonistic action against contraction of isolated-ileum induced by acetylcholine, barium chloride and histamine in mice and guinea-pigs.

白芍藥<sup>1)</sup>은 작약과 (Paeoniaceae)에 속하는 다년생초본인 *Paeonia japonica Miyabe et Takeda var. pilosa Nakai*의 根을 죽도로 외피를 제거하여 건조한 것으로서, 중국·일본 및 우리나라 전역에서 재배하고 있는 것으로 금작약, 將離冠, 白芍의 별명<sup>1)</sup>을 갖고 있으며, 한방문헌<sup>1~9)</sup>에 의하면 瀉肝要脾緩中去來要藥으로서 보혈, 청혈, 복통, 除血痺, 利小便, 止痛, 해열, 장출혈, 부인병, 두통, 明目에 유효하다고 기재되어 있으며, 임상에서 자양 강장제 및 진통·진정·완화제로 널리 활용되고 있다<sup>5,9)</sup>. 근래에 작약에 관한 연구로 유<sup>10~13)</sup>의 국산 작약의 생약학적 연구를 비롯하여 성분연구로서 柴田 등<sup>14,15)</sup>의 paeoniflorin 분리에 대한 연구, 西澤 등<sup>16)</sup>의 작약중 gal-

lotannin 정량에 대한 연구 및 太田 등<sup>17)</sup>의 물식 자산에 대한 연구 등이 있고, 약리학적 연구로는 高木 등<sup>18~21)</sup>의 작약의 일부 추출물인 paeoniflorin과 감초의 혼합물에 대한 중추신경계에 대한 작용, 혈압강하작용 및 급성독성에 대한 연구, 赤羽 등<sup>22)</sup>의 순환기계에 대한 작용과 독성에 대한 연구 및 홍 등<sup>23)</sup>의 江芍藥과 재배 작약의 진통·진정효과에 대한 비교연구가 보고된 바 있다.

그러나 저자들은 실제로 임상에서 활용되고 있는 修治法에 따른 약효연구에 관한 연구보문은 접한 바 없어 일반적으로 많이 사용되고 있는 백작약, 炒백작약 및 酒炒백작약을 검체로 하여 진통, 진정, 수면연장효과, 해열효과 및 적출장관에 대한 효과등을 비교 관찰한 바를 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 재료

본 실험에 사용한 재료는 시내 건재 한약방에서 구입한 백작약을 정선하여 사용하였다.

### 시료의 제조

백작약의 시료(F-I): 백작약 500g을 세절하여 물로 4 시간 가열, 환류시켜서 4 회 추출하고 흡인 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압농축하여 점조성의 추출을 99.0g(수득율: 20%)을 얻었다. 이를 시료 F-I으로 하였다.

炒 백작약의 시료 (F-II): 백작약 500g을 세절하여 炒한 다음 上記의 방법에 따라 점조성의 추출을 97.0g(수득율: 19.4%)을 얻었다. 이를 시료 F-II로 하였다.

酒炒 백작약의 시료 (F-III): 백작약 500g을 세절하여 25% ethanol로 炒한 다음 상기의 방법에 따라 점조성 추출을 98.0g(수득율: 19.6%)을 얻었다. 이를 시료 F-III으로 하였다.

### 검액의 조제 및 TLC Scanning

본 실험에 사용한 검액은 각각의 시료를 실험에 필요한 농도로 희석하여 사용하였으며, 이 검액을 고정하기 위하여 상법에 따라 silicagel 60F를 흡착제로 하고 n-butanol·acetic acid·water 혼합액(4:1:5)을 전개용매로 하여 TLC를 행하고 dual wavelength TLC scanner Cs-910 (Shimadzu, Japan)으로 파장  $\lambda_s$  450,  $\lambda_R$  700 nm에서 scanning 하였다.

### 실험동물

체중 16~22g의 웅성 생쥐, 체중 120~180g의 웅성 흰쥐 및 체중 2.5~3.5kg의 웅성 가토와 체중 350~450g의 guinea-pig을 사용하였으며, 제 일사료(주)의 고형사료와 물을 충분히 공급하면서 2주간 실험실 환경에 순응시킨 후에 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한  $24 \pm 2^\circ\text{C}$ 에서 실시하였다.

### 진동작용

Whittle의 方法<sup>24, 25)</sup>에 따라 실험을 행하였다. 생쥐 1군을 5마리로 하고 검액(F-I, II, III) 0.1 ml/10g (20mg/10g)을 경구투여한 다음 30분 후에 0.7% 초산생리식염수액 0.1ml/10g을 복강내 주사하였다. 초산투여 10분 후, 10분간의 writh-

ing syndrome의 빈도를 측정하여 대조약물인 aminopyrine 1mg/10g 투여군과 비교관찰 하였다.

### 자발운동량에 대한 영향

wheel cage 방법<sup>26, 27)</sup>에 따라 생쥐의 자발운동량을 측정하였다. 미리 5분동안 80~130회 회전운동을 하는 것만 선별하여 사용하였으며, 1군을 10마리로 하여 검액(F-I, II, III)을 각각 10mg, 3.3 mg, 1mg/10g씩 경구투여 후 30, 60 및 120분에 각각 5분간의 운동량을 측정하였다. 실험은 오전 10시부터 오후 4시까지 동일한 조건의 어두운 장소에서 실시하였으며, 대조약물로는 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g을 사용하였다.

### Rotor Rod 法에 의한 진정작용<sup>28, 29)</sup>

직경 약 30mm, 15 rpm의 rotor rod 장치(하일제작소, 일본)를 이용하였다. 미리 회전봉상에 생쥐를 회전방향의 역방향에 올려놓고 1분 이상 체류할 수 있는 생쥐를 선별, 1군을 10마리로 하였다. 검액(F-I, II, III)을 각각 20mg, 10mg, 3.3 mg/10g씩 경구투여한 후 30, 60, 90, 120 및 180분에 회전봉상에 생쥐를 올려놓고, 1분 이내에 낙하하는 경우 진정작용의 발현으로 보고 낙하하는 동물수로부터 낙하율을 산출하였다. 대조약물로는 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g을 사용하였다.

### Pentobarbital Sodium 수면시간에 미치는 영향<sup>30~32)</sup>

생쥐 1군을 10마리로 하여 pentobarbital sodium 20mg/kg을 복강내 주사하고 정향반사의 소실로부터 정향반사의 출현까지의 시간을 수면시간(min.)으로 하였다. 검액(F-I, II, III)을 각각 20 mg, 10mg/10g씩 경구투여한 후 60분 후에 pentobarbital sodium 20mg/kg을 복강내 주사하여 수면연장시간을 측정하였다.

### 흰쥐에 대한 해열작용

高木 등<sup>33, 34)</sup>의 방법에 따라 흰쥐 1군을 5마리로 하여 typhoid vaccine (K.P. IV)을 0.05ml/100g씩 꼬리정맥에 주사하고, 90분 후에 검액(F-I, II, III)을 각각 200, 100mg/100g씩 경구투여하여 30~60분 간격으로 4시간동안 직장온도를 측정하였다. 대조약물로는 aminopyrine 10mg/

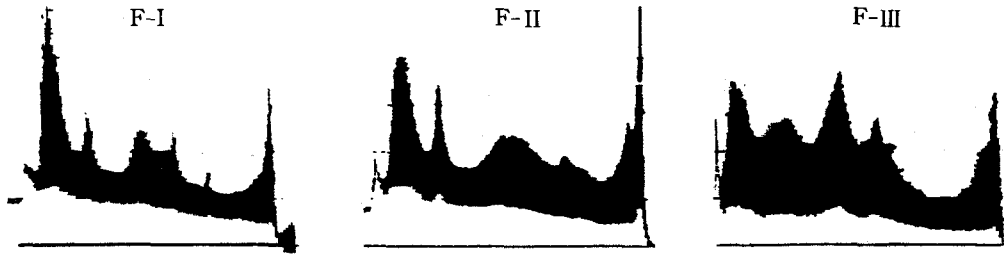


Figure 1—Zig-zag TLC scanning profiles of *Paeoniae Radix alba* (F-I, II, III). Adsorbent; silicagel 60 G (E. Merck, Co.); solvent, n-BuOH: AcOH: HOH=12:3:5; wavelength,  $\lambda_s$ : 450nm,  $\lambda_R$ : 700 nm

100g을 사용하였다.

#### 가토에 대한 해열작용

高木 등<sup>33, 35)</sup>의 방법에 따라 가토 1군을 4마리로 하여 typhoid vaccine (K.P. IV)을 0.1ml/kg씩 귀정맥에 주사하고, 90분 후에 검액(F-I, II, III)을 각각 200, 100mg/100g씩 경구투여하여 30~60분 간격으로 4 시간동안 경시적으로 직장온도를 측정하였다. 대조약물로는 aminopyrine 30 mg/kg을 사용하였다.

#### 적출장관에 대한 작용

Magnus 방법<sup>39)</sup>에 따라 생쥐 및 guinea-pig를 24시간 절식시킨후 박살시키고 회장관을 적출하여 상법에 따라 tyrode액 중에서 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 혼합 gas를 공급하면서 적출장관의 운동을 kymography 매연지상에 묘기시켜 검액의 작용과 acetylcholine, barium chloride 및 histamine 수축에 대한 길항작용을 관찰하였다.

## 실험결과 및 고찰

### TLC Scanning

실험방법에 따라 각 검액에 대해 TLC scanning 한 결과는 Fig.1과 같다.

#### 진통효과

진통효과에 있어서 초산법의 시험은 0.7% 초산, 생리식염수 0.1ml/10g 단독투여군에서는 50.4회의 writhing syndrome의 빈도가 있었으나, 검액 F-I, III 20mg/10g 용량투여군에서는 각각 34.0, 31.6회의  $p < 0.01$ 의 유의성있는 억제효과를 관찰할 수 있었으며, 검액 F-II 20mg/10g 투여군도 39.0회의 유의한 억제효과를 나타내었다

(Table I).

#### 자발운동량에 대한 효과

wheel cage 法에 의한 생쥐의 자발운동량에 대한 검액의 효과를 Table II에 나타내었다. 검액 F-I 20mg/10g 투여군은 약물투여 30분 후에 유의성있는 자발운동감소 효과를 나타내었고, 검액 F-III 20mg/10g 투여군도 약물투여 30분 후에  $p < 0.01$ 의 유의한 감소 효과를 나타내었으며, 대조약물인 chlorpromazine hydrochloride 0.1 mg/10g 투여군은 투여 30분 후부터  $p < 0.001$ 의 유의한 감소 경향을 나타내었다.

#### Rotor Rod 법에 의한 진정효과

Fig.2에 나타난 바와 같이 검액을 경구투여한 후 3 시간동안의 낙하율을 측정한 바 chlorpromazine hydrochloride 0.1mg/10g 투여군은 현저한 진정효과를 나타낸 반면 검액 F-I, II, III 20mg/10g 투여군은 약물투여 30분 후에 진정효과를 나타냈으며, 검액 F-I, II, III 3.3mg/10g 투여군은 별 다른 작용이 인정되지 않았다.

Table I - Effect of *Paeoniae Radix alba* on the Writhing Syndrome in Mice.

| Groups      | Dose (mg/10g, p. o.) | No. of animals | Number of writhing syndrome |
|-------------|----------------------|----------------|-----------------------------|
| Control     | -                    | 5              | 50.4 ± 3.41 <sup>a)</sup>   |
| F-I         | 20.0                 | 5              | 34.0 ± 2.14**               |
| F-II        | 20.0                 | 5              | 39.0 ± 2.96*                |
| F-III       | 20.0                 | 5              | 31.6 ± 2.21**               |
| Aminopyrine | 1.0                  | 5              | 11.2 ± 1.32***              |

<sup>a)</sup>Mean ± standard error.

\* Statistically significant compared with control group. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

**Table II** - Effects of Each Fraction of *Paeoniae Radix alba* on the Spontaneous Motor Activity in Mice.

| Group                        | Dose (mg/10g, p. o.) | No. of animals | Spontaneous motor activity (frequencies/5 min.) |                |                |                |
|------------------------------|----------------------|----------------|---|----------------|----------------|----------------|
|                              |                      |                | Before  | 0.5            | 1              | 2 (hr.)        |
| Control                      | -                    | 10             | 90.4 ± 1.80 <sup>a)</sup>                       | 101.2 ± 2.50   | 100.8 ± 5.69   | 102.6 ± 4.63   |
| F - I                        | 20                   | 10             | 89.5 ± 5.30                                     | 71.0 ± 1.70*** | 77.0 ± 4.95*   | 87.0 ± 2.12*   |
|                              | 10                   | 10             | 96.2 ± 7.70                                     | 88.6 ± 5.34    | 87.4 ± 4.25    | 91.2 ± 4.75    |
|                              | 3.3                  | 10             | 87.2 ± 4.34                                     | 80.0 ± 6.15*   | 87.8 ± 6.91    | 100.2 ± 6.61   |
| F - II                       | 20                   | 10             | 104.0 ± 6.98                                    | 96.0 ± 0.10    | 94.0 ± 2.31    | 96.5 ± 5.30    |
|                              | 10                   | 10             | 89.0 ± 6.67                                     | 94.8 ± 3.77    | 92.0 ± 5.07    | 94.4 ± 8.66    |
|                              | 3.3                  | 10             | 95.5 ± 5.09                                     | 92.3 ± 3.96    | 91.0 ± 3.42    | 99.0 ± 2.12    |
| F - III                      | 20                   | 10             | 91.5 ± 1.06                                     | 79.0 ± 3.90**  | 82.0 ± 0.71    | 83.0 ± 2.50    |
|                              | 10                   | 10             | 96.5 ± 6.35                                     | 93.5 ± 3.76    | 96.0 ± 3.41    | 105.5 ± 2.35   |
|                              | 3.3                  | 10             | 87.0 ± 3.78                                     | 91.0 ± 2.82*   | 87.2 ± 3.77    | 91.0 ± 3.53    |
| Chlorpromazine hydrochloride | 0.1                  | 10             | 101.4 ± 6.42                                    | 39.8 ± 6.25*** | 31.4 ± 4.19*** | 32.8 ± 6.33*** |

<sup>a)</sup> Mean ± standard error. \*Statistically significant compared with control group. (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ )

**Pentobarbital Sodium** 수면시간에 미치는 효과

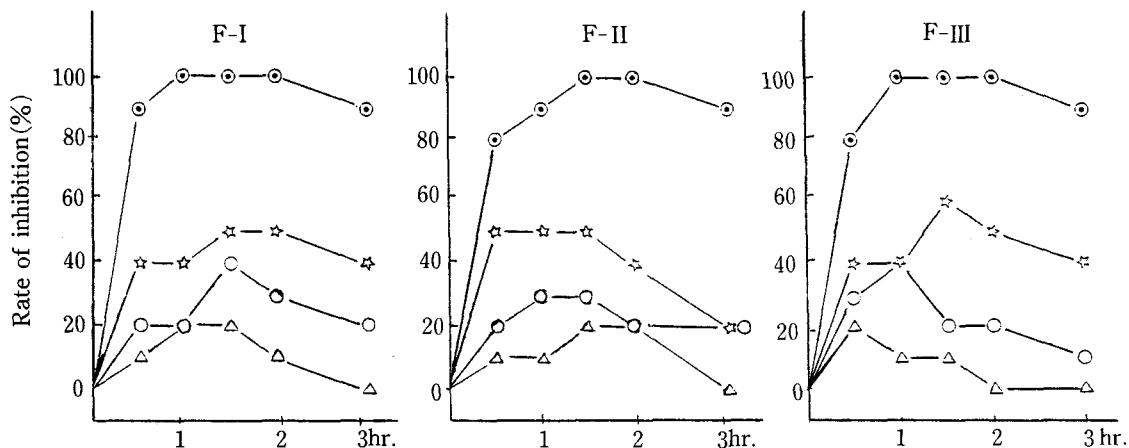
검액 F-II 20mg/10g 투여군은 25.7분으로 유의성이 인정되지 않았으나, 검액 F-I, III 20mg/10g 투여군은 각각 33.7, 31.7분의 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 수면연장 효과를 나타내었다(Table III).

高木 등<sup>31)</sup>은 pentobarbital sodium의 수면시간을 연장시키는 약물은 진정작용의 중요한 인자라고 밝힌 바 있으며, 시료의 자발운동량 감소효

과, rotor rod 법에 의한 진정효과, pentobarbital sodium의 수면시간 연장효과 등으로 미루어 보아 F-I, III은 중추신경 기능의 억제효과가 있는 것으로 사료된다.

**흰쥐에 대한 해열효과**

typhoid vaccine 0.05ml/100g을 투여한 흰쥐에 대하여 검액 F-I, II, III 100mg/100g 투여군은 해열작용이 인정되지 못하였으나 검액 F-III 200mg/100g 투여군에서 현저한 해열효과를 나타내었다(Fig.3, 4).



**Figure 2** - Effects of each fraction of *Paeoniae Radix alba* on muscle relaxation in mice.

Key; ☆, 20, 0mg/10g; ○, 10, 0mg/10g; △, 3, 3mg/10g; ⊙, chlorpromazine hydrochloride 0, 1mg/10g

**Table III** - Effect of *Paeoniae Radix alba* on the Duration of Hypnosis Induced by Pentobarbital Sodium in Mice

| Groups  | Dose (mg/10 g, p. o.) | No. of animals | Hypnotic duration (min.)  |
|---------|-----------------------|----------------|---------------------------|
| Control | -                     | 10             | 23.4 ± 1.48 <sup>a)</sup> |
| F - I   | 20.0                  | 10             | 33.7 ± 3.54*              |
| F - II  | 20.0                  | 10             | 25.7 ± 1.96               |
| F - III | 20.0                  | 10             | 31.7 ± 2.52               |

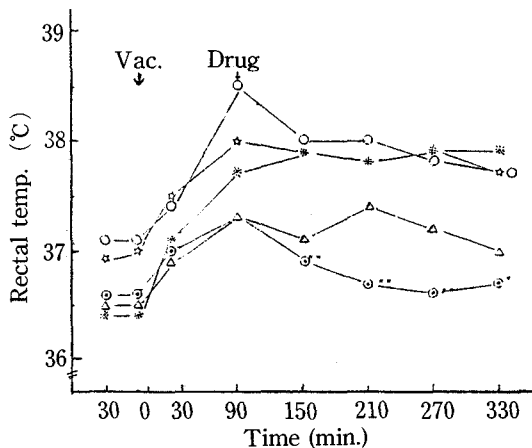
<sup>a)</sup>Mean ± standard error. \*Statistical significance (\*  $p < 0.05$ )

**가토에 대한 해열효과**

typhoid vaccine 0.1ml/kg 을 투여한 가토에 대하여 검액 F-I, II, III 100mg/100mg 투여에서 약간의 해열효과가 인정되었고, 검액 F-I, II, III 200mg/100g 투여군은 대조군인 aminopyrine 30 mg/kg 투여군과 유사한 강력한 해열효과를 나타내었다(Fig.5, 6).

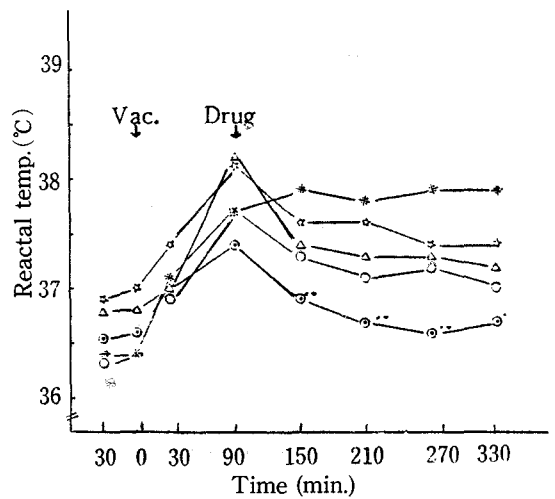
**적출장관에 대한 효과**

acetylcholine  $10^{-7}$ g/ml 및 barium chloride  $3 \times 10^{-4}$ g/ml 에 의한 수축반응에 대하여 검액 F-I, II, III  $2 \times 10^{-2}$ g/ml 에서는 현저한 억제효과를



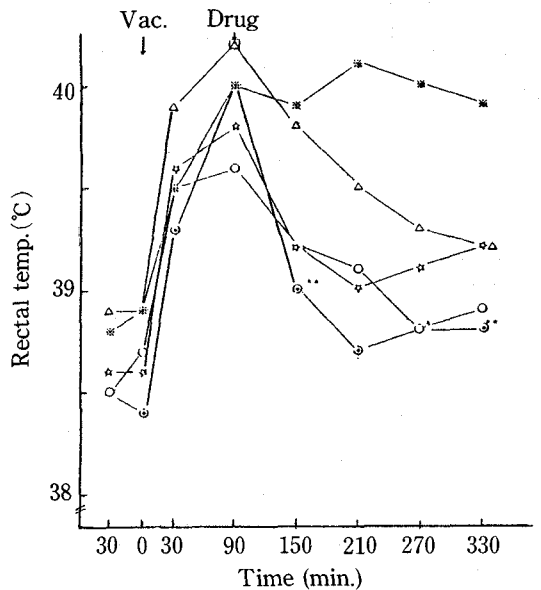
**Figure 3** - Antipyretic effects of *Paeoniae Radix alba* on the typhoid vaccine induced fever in rats. Key: ※, control; ☆, F-I 100mg/100g; ○, F-II 100mg/100g; △, F-III 100mg/100g; ⊙, aminopyrine 10mg/100g.

\* Statistically significant compared with control data (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ )



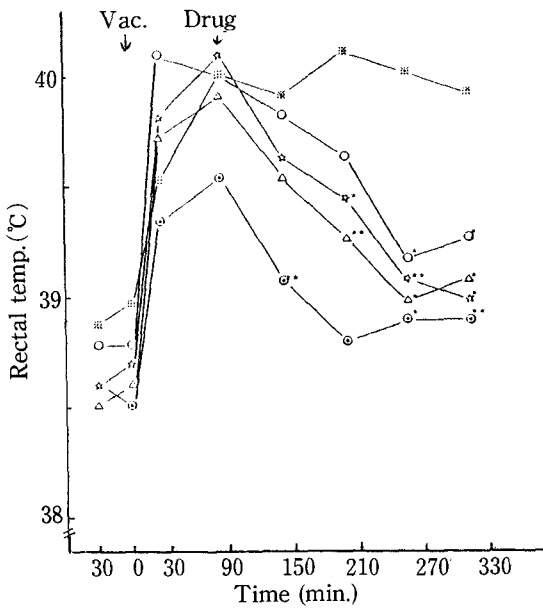
**Figure 4** - Antipyretic effect of *Paeoniae Radix alba* on the typhoid vaccine induced fever in rats. Key: ※, control; ☆, F-I 200mg/100g; ○, F-II 200mg/100g; △, F-III 200mg/100g; ⊙, aminopyrine 10mg/100g.

\* Statistically significant compared with control data (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ )



**Figure 5** - Antipyretic effects of *Paeoniae Radix alba* on the typhoid vaccine induced fever in rabbits. Key: ※, control; ☆, F-I 100mg/100g; ○, F-II 100mg/100g; △, F-III 100mg/100g; ⊙, aminopyrine 30mg/kg.

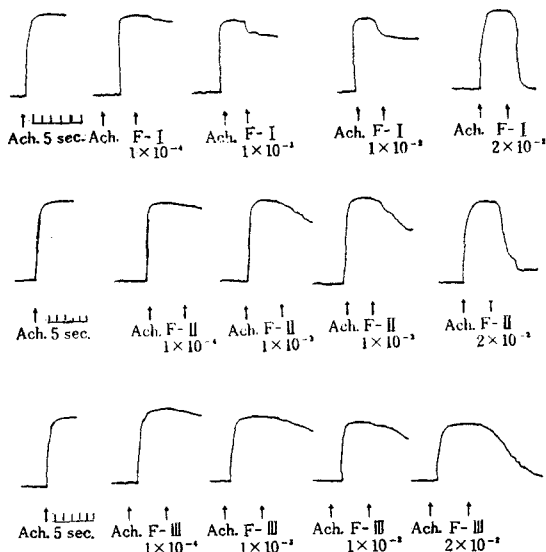
\* Statistically significant compared with control data (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ )



**Figure 6**—Antipyretic effects of *Paeoniae Radix* alba on the typhoid vaccine induced fever in rabbits.

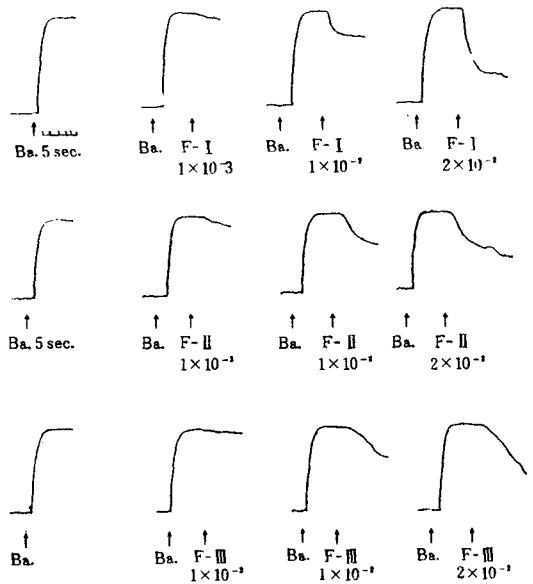
Key: ※, control; ☆, F-I 200mg/100g; ○, F-II 200mg/100g; △, F-III 200mg/100g; ⊙, aminopyrine 30mg/kg.

\* Statistically significant compared with control data (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ )



**Figure 7**—Effects of each fraction of *Paeoniae Radix* alba on the ileum of mice.

Key: Ach., acetylcholine chloride  $10^{-7}$ g/ml; F-I, II, III, sample.



**Figure 8**—Effect of each fraction of *Paeoniae Radix* alba on the ileum of mice.

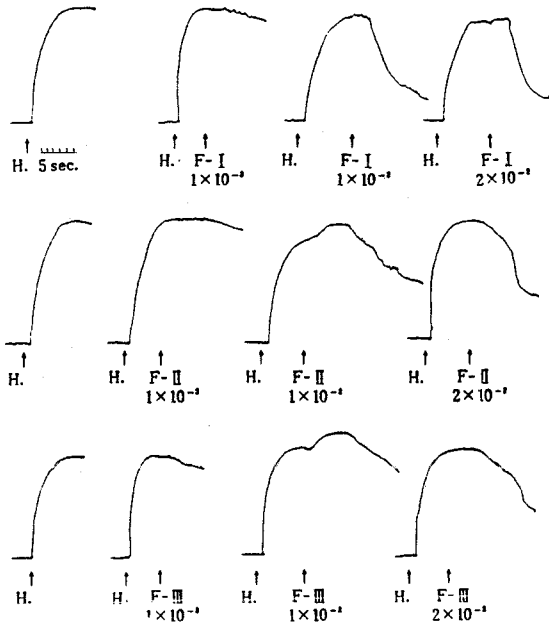
Key: Ba., barium chloride  $3 \times 10^{-4}$ g/ml.

보이나  $10^{-3}$ g/ml에서는 별다른 영향이 없었다 (Fig.7, 8). guinea-pig 적출회장의 histamine hydrochloride  $10^{-7}$ g/ml에 의한 수축에 대하여 검액 F-I,II,III 각각  $1 \times 10^{-3}$ ,  $1 \times 10^{-2}$ ,  $2 \times 10^{-2}$ g/ml의 농도 증가에 따라 억제효과가 증가됨을 나타내었다(Fig.9).

鶴見 등<sup>36)</sup>은 acetylcholine, histamine, serotonin 및 barium chloride에 의한 장관수축작용에 대하여 전부 길항작용을 나타내는 경우에는 자율신경계에 관한 것이 아니고 평활근에 대한 직접작용임을 밝힌 바 있다. 따라서 시료의 장관에 대한 억제효과의 기전은 장관평활근의 근원성 이완작용이 일부 관여하는 것으로 생각된다.

## 결론

백작약은 임상에서 炒, 酒炒등의 修治를 行하여 사용하거나 修治를 하지않고 그대로 사용하고 있다. 이에 저자들은 실제 임상에서 修治하여 사용하고 있는 백작약의 수처법에 따른 차이를 규명하기 위하여 백작약, 炒 백작약 및 酒炒 백작약을 검체로 하여 TLC profile과 진통, 진정, 해열 및



**Figure 9**—Effect of each fraction of *Paeoniae Radix alba* on the ileum of guinea-pigs.  
Key: H., histamine hydrochloride  $1 \times 10^{-7}$  g/ml; F-I, II, III, sample.

적출장관에 대한 효과를 비교 검토한 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 백작약, 炒 백작약 및 酒炒 백작약 공히 유의성 있는 진통효과가 인정되었다 ( $p < 0.01$ ).

2. 백작약과 酒炒 백작약은 고농도에서 자발운동 실조현상과 rotor rod 법에 의한 진정효과가 인정되었다.

3. 백작약과 酒炒 백작약은 유의성 있는 수면시간 연장효과가 인정되었다 ( $p < 0.05$ ).

4. 가토에 대한 해열작용에서 대조군, 炒 백작약 및 酒炒 백작약 공히 대조군과 유사한 해열작용이 인정되었다.

5. 芍藥, 炒 및 酒炒 백작약 모두 생쥐 및 guinea-pig의 적출회장관에 대한 acetylcholine, barium chloride 및 histamine에 의한 수축에 대하여 농도의존적인 길항작용이 인정되었다.

### 감사의 말씀

본 연구의 일부는 경희의료원의 연구비 지원으로 이루어졌다. 이에 심심한 사의를 표하는 바이다.

### 문헌

- 1) 陸昌洙, 安德均, 現代本草學, 高文社, p.162, 163(1972)
- 2) 許浚, 東醫寶鑑, 南山堂, p.727(1969)
- 3) 陶弘景 編, 神農本草經(II), 醫道韓國社, p.9(1976)
- 4) 謝觀, 東洋醫學大辭典, 高文社, p.213(1970)
- 5) 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版(株), p.457, 458(1970)
- 6) 陳存仁, 圖說 漢方醫藥大事典(III), 請談社, p.136-139(1982)
- 7) 江蘇新醫學院 編, 中藥大辭典(上), 香港, p.706~709(1978)
- 8) 中山醫學院 編, 中藥臨床應用, 廣東, p.351, 352(1975)
- 9) 刈米達夫, 最新和漢藥用植物學, 廣川書店, 日本, p.315(1971)
- 10) 劉承兆, 生藥學會誌, 3, 81(1970)
- 11) 劉承兆, 成均館大學校 論文集, 5, 295(1960)
- 12) 劉承兆, 成均館大學校 論文集, 5, 290(1960)
- 13) 劉承兆, 成均館大學校 論文集, 5, 348(1960)
- 14) 柴田承二, 木鳥正夫, 下村孟東丈, 廣川藥用植物大事典, 廣川書店, p.172~173(1967)
- 15) 柴田承二, 中原素子, *Chemical Pharmaceutical* (Tokyo), 11(3), 372(1963)
- 16) 西澤 信, 山岸 喬, 野中原一郎, 西岡五夫, 藥學雜誌, 104(12), 1244(1984)
- 17) 太田達男, 官崎利夫, 東京藥大研究年報, 4, 18(1954)
- 18) 高木敬次郎, 原田正敏, 藥學雜誌, 89(7), 879(1969)
- 19) 高木敬次郎, 原田正敏, 藥學雜誌, 89(7), 887(1969)
- 20) 高木敬次郎, 原田正敏, 藥學雜誌, 89(7), 893(1969)
- 21) 原田正敏, 藥學雜誌, 89(7), 899(1969)
- 22) 赤羽治郎, 猿橋 泰, 河村敏郎, 信州醫學雜誌, 8, 780(1959)
- 23) 洪南斗, 金鍾禹, 信鉉大, 生藥學會誌,

- 10(3), 119(1979)
- 24) B.A., Whittle, *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, **150**, 165(1965)
- 25) R. Koster, M. Anderson, and E.J. Deber, *Fed., Proc.*, **18**, 412(1959)
- 26) 落合橋, 山村道夫, 工藤幸司, 石田柳一, 日藥理誌, **78**, 347(1981)
- 27) S., Finn, *Jahrgang.*, **9**, 203(1959)
- 28) 矢島孝, 瓜谷克子, 青木理惠, 鈴木勉, 中村圭二, 日藥理誌, **72**, 763(1976)
- 29) 矢島孝, 坂上貴之, 前田津留美, 度邊昭産, 中村圭二, 日応用藥理誌, **21**, (1), 123(1981).
- 30) 洪南斗, 金鍾禹, 宋一炳, 金南宰, 生藥學會誌, **12**(3), 136(1981)
- 31) 高木敬次郎, 原田止敏, 藥学雜誌, **89**, 879(1969)
- 32) 山原條二, 日藥理誌, **72**, 899(1976)
- 33) 高木敬次郎, 小澤光, 藥物学実験, 南山堂, p. 54 (1970)
- 34) 高木敬次郎, 高柳一成, 萱岡節子, 平井俊樹, 李殷芳 李啓和, 日藥理誌, **67**, 514(1971)
- 35) 高木敬次郎, 李殷芳, 藥学雜誌, **92**, 951(1972)
- 36) 鶴見介登, 藤村一, 吳晃一郎, 日藥理誌, **72**, 41(1976)