

## 백하수오 알칼로이드 성분의 혈관이완 효능

장기철 · 이동웅<sup>1\*</sup>

경상대학교 의과대학 약리학교실 및 심혈관연구소  
<sup>1</sup>동국대학교 자연과학대학 생화학과

### Vasodilatory Effect of the Alkaloid Component from the Roots of *Cynanchum wilfordi* Hemsley

Ki Churl Chang and Dong-Ung Lee<sup>1\*</sup>

Department of Pharmacology and Cardiovascular Research Institute,  
College of Medicine, Gyeongsang National University, Chinju 660-751

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, College of Natural Science, Dongguk University, Kyongju 780-714, Korea

#### Abstract

Natural products are one of the useful sources of cardiovascular drugs, in particular, when they have antioxidant activity. Gagaminine, an alkaloid isolated from the roots of *Cynanchum wilfordi* Hemsley, has been reported to potently inhibit the aldehyde oxidase activity ( $IC_{50} = 0.8 \mu M$ ) and reduce lipid peroxidation. However, the effect of gagaminine on vascular smooth muscle has not yet been investigated. In the present study, we examined whether gagaminine relaxes vascular smooth muscle by isometric tension study. In order to observe its relaxation effect on the arteries, conductive vessel (rat thoracic aorta) and resistance vessel (pig coronary artery) were purposely used. Results indicated that gagaminine relaxed in a concentration-dependent manner  $\alpha$ -adrenoceptor agonist, phenylephrine (PE)-induced contraction of rat aorta. Pretreatment with gagaminine inhibited PE-induced contraction, noncompetitively.  $Ca^{2+}$ -induced contraction was significantly diminished by gagaminine. In pig coronary artery, gagaminine relaxed thromboxane receptor (U 46619)-mediated contraction in a dose-dependent manner. Pretreatment with gagaminine also reduced the maximum contraction induced by KCl. These observations strongly suggest that gagaminine relaxes vascular smooth muscle, irrespective of both resistance and conductive artery. We demonstrate that gagaminine, a potent natural antioxidant, has a significant vasodilatory effect and its action mechanism can be ascribed at least in part to  $Ca^{2+}$  antagonistic action as evidenced by inhibition of  $Ca^{2+}$ -induced contraction (rat aorta) and KCl-induced contraction (porcine artery). Furthermore, neither  $\alpha$ -adrenoceptor nor thromboxane receptor seems responsible for the relaxation of gagaminine.

**Key Words** – *Cynanchum wilfordi* Hemsley, Asclepiadaceae, gagaminine, vasodilation

\*To whom all correspondence should be addressed

Tel : 054-770-2224, Fax : 054-742-9833

E-mail : dulee@mail.dongguk.ac.kr

## 서 론

白何首烏(*Cynanchum wilfordi* Hemsley)는 박주가리과(Asclepiadaceae)에 속하는 다년생 덩굴식물로서 우리나라 전국에 자생하거나 재배되고 있다. 뿌리가 깊이 들어가며 비후하고 원줄기는 왼쪽으로 감아 올라가며 길이 1~3 m 정도이다. 잎은 對生이고 길이 5~10 cm로 끝이 뾰족하며 꽃은 연한 황록색으로 7~8월에 핀다. 韓方에서는 은조롱의 뿌리를 白何首烏라고 하며 年老, 益壽[13] 및 강장[12]에 사용되어 온 중요한 국산생약이다. *Cynanchum*속 식물은 전세계에 걸쳐 15여종이 알려져 있으며 대부분 국내에 자생하나 지리적으로 일본, 중국, 유럽에도 분포하고 있다.

지금까지 백하수오의 성분에 관한 연구로는 수종의 polyoxypregnane glycoside[8]와 그 aglycon[9-11] 외에 유기산 및 disaccharide[8] 등이 함유되어 있음이 알려져 있으며 저자등[6]이 처음으로 1종의 steroidal alkaloid를 분리하여 gagaminine으로 동정한 바 있다. 한편, 저자등은 백하수오의 추출물 및 alkaloid분획이 항산화활성을 나타냄을 확인하고[7] alkaloid분획으로부터 gagaminine을 분리하여 항산화활성을 검토한 결과, 이 화합물이 활성산소종 생성계 효소의 하나인 aldehyde oxidase를 강력히 억제하였으며( $IC_{50} = 0.8\mu M$ ) 과산화지질의 생성도 크게 감소시킴을 보고하였다[6]. 이에 따라 이번 연구에서는 백하수오의 알칼로이드 성분인 gagaminine이 심혈관계 질환의 주요 원인의 하나로 인식되고 있는 free radical의 생성효소를 억제하는 효과가 강하다는 점을 고려하여 gagaminine의 혈관이완 효과를 조사하였다.

고혈압, 동맥경화증, 뇌졸중, 허혈성 심근경색증과 같은 심혈관계 질환의 두드러진 특징 중의 하나는 말초 혈관저항이 매우 높아져 있다는 사실이며 여기에 활성산소종이 매우 중요한 역할을 하는 것으로 보고되어 있다[4]. 한편, 혈관조직의 손상은 이러한 산소라디칼에 의한 지질과산화나 직접적인 원인이 되는 것으로 알려져 있다[4]. 심혈관계는 허혈/저산소증이 있을 후, 재관류에 의해 보다 심한 손상을 입게 되는데 이러한 손상은 SOD나 catalase와 같은 활성산소종 소거효소에 의해 완화되며 mannitol, deferoxamine 또는 allopurinol등과 같은 hydroxyl radical scavenger에 의해서도 손상이 약화됨이 확인되었다[1-3].

이에 본 연구에서는 전통생약의 효능을 과학적으로 검

정하고 나아가 천연물로부터 고혈압치료제의 개발 가능성을 탐색하기 위하여 백하수오의 항산화활성 성분인 gagaminine에 대하여 쥐의 흉부대동맥과 돼지의 관상동맥 혈관을 이용한 혈관이완 효과를 검토하였다. 또한  $Ca^{2+}$ 에 대한 반응을 측정하기 위하여는  $Ca^{2+}$ -free 용액에서 직접  $Ca^{2+}$  투여에 의한 수축반응과 탈분극에 의한 수축시 칼슘의 유입에 대한 반응을 살피기 위하여 gagaminine 전처리 후, 칼륨 용액을 누적적으로 투여하여 수축반응을 분석하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료

백하수오는 경북 영천의 한약상에서 구입한 것을 동국대학교 한의과대학 본초학교실에서 감정하였으며 건조된 약재를 분말로 하여 사용하였다. 실험동물로는 성숙흰쥐(*Sprague Dawley*, 250-300 g)를 성별 구분 없이 사용하였다.

### 기기 및 시약

생리기록기는 Grass D7(USA)를 사용하여 37°C로 관류되는 organ bath에 Krebs' 용액을 채우고 95%  $O_2$ 와 5%  $CO_2$ 를 연속적으로 주입하는 실험장치를 이용하였다. Krebs' 용액은 실험 당일 제조하여 사용하였다. 생리기록은 혈관고리의 중앙부분의 뿔린 공간을 2개의 삼각고리를 이용하여 한쪽 끝은 organ bath에 달려있도록 고안된 핀에 고정시키고 또 다른 삼각고리는 장력측정장치(FT-03)에 연결하여 약물반응에 대한 수축, 이완반응을 연속 기록하였다. Phenylephrine을 비롯한 모든 시약은 Sigma사(USA) 제품을, U 46619는 Upjohn사(USA) 제품을 사용하였다. 성분분리 및 구조분석은 전보의 방법[6]을 이용하였다.

### 추출물조제 및 활성성분의 분리

백하수오 뿌리 1.2 kg을 methanol로 가온하에 3회 추출, 농축한 다음, 농축액에 소량의 물을 가하고 2N HCl로 산성으로 하였다. 여과한 여액을 ether로 2회 추출하여 비염기성물질을 제거하고 수층은 묽은 암모니아수로 약 알칼리성으로 한 다음, 이 용액을 ether로 3회 반복추출하고 분리된 ether층을 모두 합하여 건조, 농축하였다. 이 alkaloid분획을 silica gel column chromatography( $CHCl_3/MeOH$  9:1)

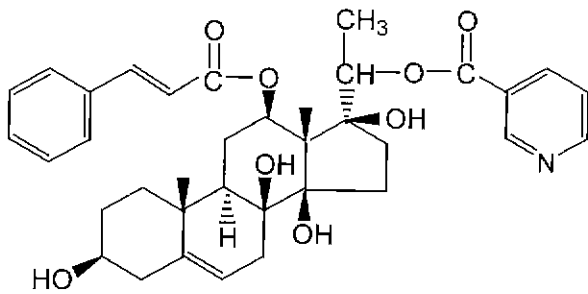


Fig. 1. Structure of gagaminine isolated from the roots of *Cynanchum wilfordii*.

와 preparative TLC를 실시하여 약 100mg의 백색 결정을 얻었다. 이 화합물은 물리특성과 기기분석에서 전보에서 보고한 화합물과 동일하였으므로 gagaminine(Fig. 1)으로 동정하였다. mp. 168-170°C. 기기분석 data : 전보[6] 참조.

Krebs' 용액의 조제

NaCl 118.5 mM, KCl 4.74 mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM, MgSO<sub>4</sub> 1.18 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.18 mM, NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucose 10.0 mM 및 EDTA 0.03 mM을 혼합하여 제조하였다. 한편, Ca<sup>2+</sup>-free 용액에 관한 실험은 위의 조성에서 Ca<sup>2+</sup>을 제거하고 대신 EGTA를 0.5 mM을 사용하였다.

혈관절편제작

흰쥐의 두부를 탈골시킨 후 흉곽을 절제하고 흉부 대동맥을 떼어내어 Krebs' 용액에 옮겼다. 혈관주변의 지방과 연조직을 제거하고 약 3 mm 정도의 크기로 잘라 혈관 고리를 만들었다. 이렇게 만든 혈관의 내피세포를 제거한 후, 본 실험에 사용하였다. 한편, 돼지심장의 관상동맥은 도살장에서 도살된 돼지의 심장을 현장에서 떼어 4°C로 차게한 Krebs' 용액에 넣어 운반하여 실험실에서 위의 방법에 준하여 관상혈관을 제작하였다.

혈관 장력측정

흰쥐혈관은 1 g, 돼지의 관상혈관은 10 g의 장력을 주고 약 90분간 평형을 유지하였다. 이때 매 15~20분 간격으로 새로운 Krebs' 용액을 organ bath에 넣고 장력을 재조정하였다. 수축반응은 쥐의 흉부대동맥의 경우는 phenylephrine을 사용하였으며 돼지관상혈관은 U46619를 사용하였다. 또한 Ca<sup>2+</sup>에 대한 반응을 측정하기 위하여는 60~90

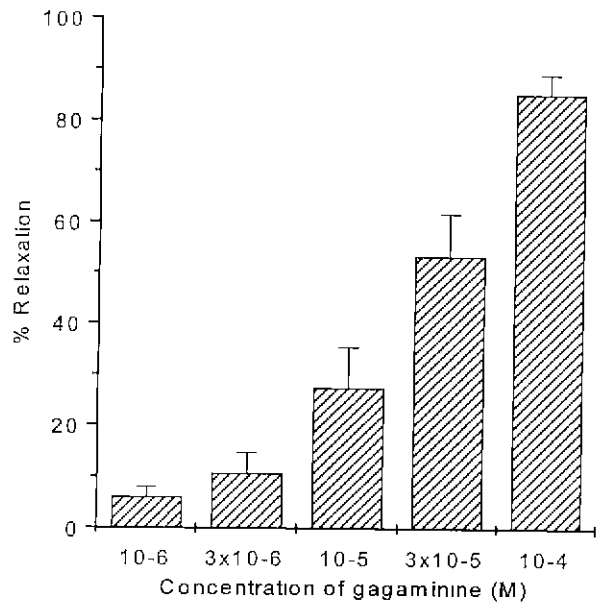


Fig. 2. Vascular relaxation effect of gagaminine on phenylephrine (3 × 10<sup>-7</sup> M)-contracted rat thoracic aorta. Values are the means ± S.E.M. of 6 experiments.

mM의 칼륨(high K<sup>+</sup>)을 사용하였다.

통계처리

IC<sub>50</sub> 값은 computer program인 'Manual of pharmacologic calculation with computer programs'(R. J. Tallarida and R. B. Murray Ed., Springer-Verlag, 1981)을 사용하였으며 모든 실험결과는 mean ± SEM으로 표시하였다. 통계처리는 Student's t-test로 검정하였고 P < 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 간주하였다.

결과 및 고찰

쥐의 흉부대동맥에 대한 혈관이완 작용

(1) Phenylephrine 수축에 대한 혈관이완 효과

α-Adrenaline 수용체를 선택적으로 흥분시킴으로써 혈관을 수축시키는 약물인 phenylephrine을 3 × 10<sup>-7</sup> M 투여하여 혈관을 수축시킨 다음, gagaminine의 농도를 달리하면서(10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-4</sup> M) 투여한 결과, 용량 의존적으로 혈관을 이완시킨 것으로 나타났다(Fig. 2). 특히, 10<sup>-4</sup> M의 농도에서는 85%의 강한 이완효과를 나타내었다. IC<sub>50</sub>는 1.8 × 10<sup>-5</sup> M이었다. 이러한 혈관이완 현상은 gagaminine의 α-아드

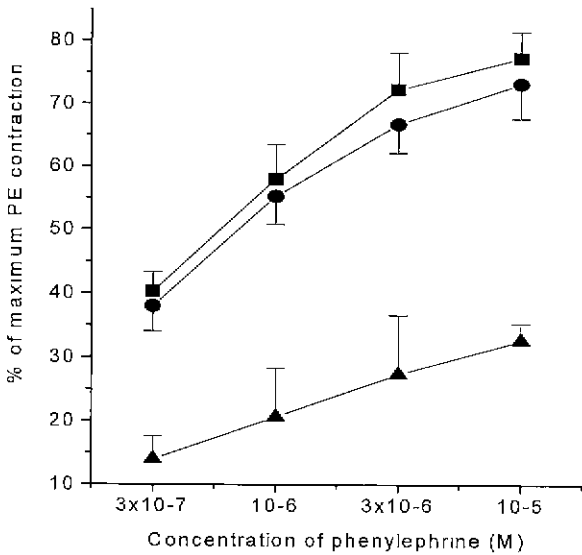


Fig. 3. Effect of pretreatment with different concentrations of gagaminine on phenylephrine-induced contraction in isolated rat thoracic aorta. Values are the means  $\pm$  S.E.M. of 3 experiments.

■ :  $10^{-5}$  M, ● :  $3 \times 10^{-5}$  M, ▲ :  $10^{-4}$  M

레날린성 수용체( $\alpha$ -adrenoceptor)에 대한 길항작용으로 나타날 수도 있지만 비특이적인 반응으로 혈관수축력에 중요한 역할을 하는 칼슘에 대한 길항작용일 가능성도 있으므로 이를 확인하기 위한 실험을 실시하였다.

(2) 약물 전처리시의 phenylephrine 수축 억제효과

Gagaminine을 농도를 달리하여( $3 \times 10^{-7} \sim 10^{-4}$  M) 투여한 다음, phenylephrine 으로 혈관을 수축시켰을 때, 수축이 어느 정도 억제되는지를 관찰한 결과, 용량의존적으로 수축을 억제시킨 것으로 나타났다. 특히, phenylephrine  $10^{-5}$  M 사용시  $10^{-4}$  M의 gagaminine을 전처리 하였을 때, 대조군(100% 수축)에 비해  $32.67 \pm 2.61\%$ 의 수축만을 보임으로써 phenylephrine에 의한 수축자체를 비교적 강하게 억제 시킴을 알 수 있었다(Fig. 3). 그리고 이 그림에서 보는 바와 같이 phenylephrine의 dose-response curve가 모두 우측으로 이동되었으나 그 양상은 noncompetitive antagonism으로 나타났다. 본 실험으로부터 gagaminine의 phenylephrine-유도 수축시 흰쥐의 혈관 이완반응은  $\alpha$ -아드레날린 수용체를 통한 것이 아님을 알 수 있다.

한편  $\beta$ -아드레날린 수용체 자극, cyclic nucleotide의 증가 및 칼슘 통로 차단작용 등을 검토해 볼 수 있다.  $\beta$ -아드

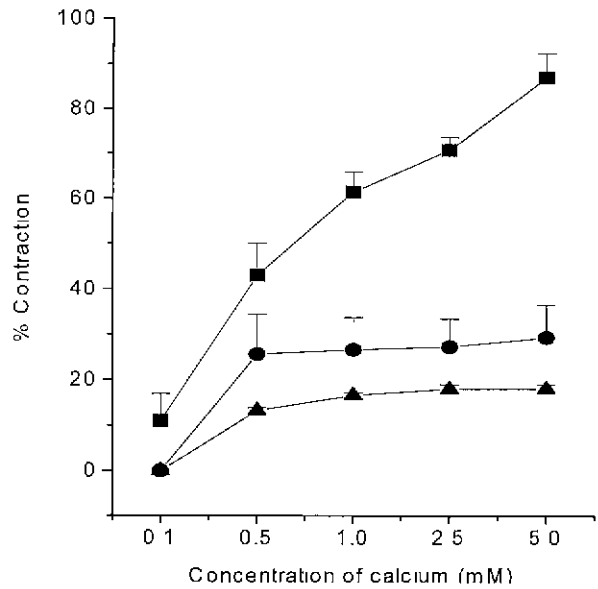


Fig. 4. Concentration-dependent depression of  $Ca^{2+}$ -induced contraction by different concentrations of gagaminine in rat thoracic aorta in  $Ca^{2+}$ -free media. Values are the means  $\pm$  S.E.M. of 3 experiments.

■ :  $10^{-5}$  M, ● :  $3 \times 10^{-5}$  M, ▲ :  $10^{-4}$  M

레날린 수용체를 자극하면 혈관세포막의 adenylate cyclase가 활성화되고 이로인한 세포내 cAMP가 증가되고 myosin light chain kinase의 인산화, 칼슘유입억제등 일련의 cascade 반응에 의해 혈관이완이 일어나기 때문이다. 상당수의 천연약제들이 비특이적인 칼슘억제 작용[5]이 있음을 볼 때 gagaminine의 혈관이완 효과도 칼슘유입 억제기전에 의해 발현될 가능성이 높다고 판단되어 다음의 실험을 시행하였다.

(3)  $Ca^{2+}$ -free media에서  $Ca^{2+}$ 수축 억제효과

Gagaminine의 혈관이완 작용기전이 칼슘과 관련이 있는지를 확인하기 위하여  $Ca^{2+}$ -free media에서  $Ca^{2+}$ 수축 억제효과를 측정하였다. Fig. 4에서 보는 바와 같이 농도에 따른 gagaminine의 수축 억제효과는  $10^{-4}$ M에서 가장 우수하였으며  $Ca^{2+}$ 의 농도를 0.1 mM에서 5 mM까지 증가시켰을 때, 특히 2.5 mM에서 대조군(100% 수축)에 비해  $18.0 \pm 1.0\%$ 의 수축만을 보임으로써 gagaminine은  $Ca^{2+}$ 에 의한 수축을 매우 강하게 억제함을 알 수 있었다. 한편, 고혈압 등의 말초 혈관질환은 resistance vessel에 저항이 높기 때문에 이러한 혈관에 현저한 이완작용을 나타낼 수 있어야

효과가 있다고 말할 수 있다. 따라서 이점에 착안하여 본 연구에서는 사람의 심장과 가장 유사하다고 알려진 돼지 심장의 관상혈관을 사용하여 말초 혈관저항성을 gagaminine이 억제하는지를 살펴보았다.

돼지 관상동맥에 대한 혈관이완 작용

(1) U46619에 의한 혈관이완효과

동맥경화증이나 고혈압등에서 말초저항이 높은 경우 혈중 thromboxane이 증가 되어 있고 이러한 arachidonate 대사물은 심혈관계 질환에 다양한 영향을 주게된다. 따라서 thromboxane 수용체를 자극하므로써 혈관을 수축시키는 약물인 U46619  $10^{-8}$  M로 혈관을 수축시킨 다음, gagaminine의 혈관이완 효과를 관찰하였다. 그 결과, gagaminine은 용량 의존적으로 혈관을 이완시켰으며( $IC_{50} = 4.2 \times 10^{-6}$ M) 특히,  $3 \times 10^{-5}$  M의 낮은 농도에서 100%의 이완효과를 나타내었다(Fig. 5). 이러한 사실은 gagaminine이 conductive vessel은 물론 resistance vessel에도 효과가 있음을 나타내는 것이라 할 수 있다.

(2) U46619 수축에 대한 수축억제효과

위의 실험에서 gagaminine이 칼슘 억제작용이 있음을

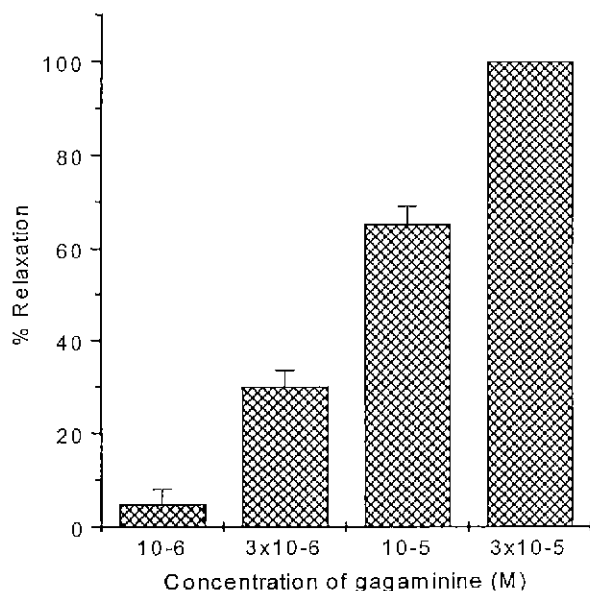


Fig. 5. Vascular relaxation effect of gagaminine on U46619 ( $10^{-8}$  M)-contracted porcine endothelium-denuded coronary artery. Values are the means  $\pm$  S.E.M. of 3 experiments.

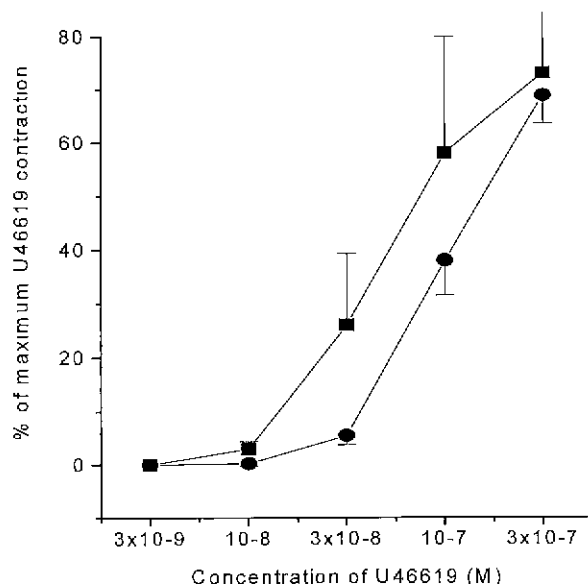


Fig. 6. Effect of pretreatment with different concentrations of gagaminine on U46619-induced contraction in isolated porcine coronary artery. Values are the means  $\pm$  S.E.M. of 3 experiments.

—■— :  $3 \times 10^{-6}$  M, —●— :  $3 \times 10^{-5}$  M

보았지만 말초저항 혈관에서 thromboxane 수용체를 길항한다면 더욱 우수한 혈관이완 효과를 기대할 수 있으므로 이를 확인하기 위하여 gagaminine을 미리 전처리하고 U46619의 용량을 달리하면서 혈관을 수축시킨 다음, 수축 억제 효과를 본 결과, 유의성있는 억제효과는 나타나지 않았다(Fig. 6). 이러한 사실은 gagaminine이 U46619 수용체에 대한 억제효과가 없음을 의미한다. 따라서 U46619에서 나타난 혈관이완작용은  $Ca^{2+}$  억제효과 때문인 것으로 보이며 이는 쥐의 대동맥에서 보인 결과와 마찬가지로 gagaminine이 calcium channel 억제제로서의 가능성을 강력히 암시하는 것으로 해석된다. 이를 더욱 확인하기 위하여 아래의 실험을 시도하였다.

(3) 약물 전처리의 KCl수축 억제효과

이상의 실험결과, gagaminine이 흰쥐 흉부 대동맥에서 칼슘 길항작용에 의한 혈관이완 효과를 나타내었으며 이러한 작용은 동맥의 종류에 관계없이 관찰되어야 할 것으로 생각되어 gagaminine을  $3 \times 10^{-5}$  M 및  $10^{-4}$  M로 각각 전처리한 다음, 세포막 탈분극에 의한 수축작용을 나타내는 KCl(20 - 90 mM)로 돼지의 심장동맥을 수축시키고 gaga-

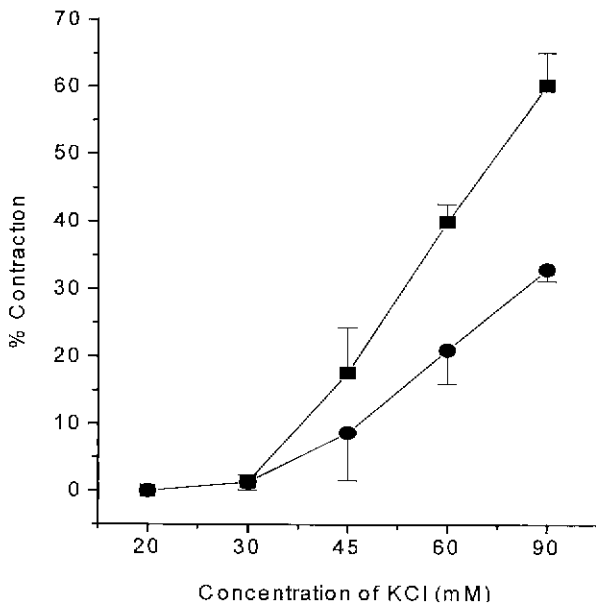


Fig. 7. Effect of pretreatment with different concentrations of gagaminine on KCl-induced contraction in isolated porcine coronary artery. Values are the means  $\pm$  S.E.M. of 3 experiments.   
 ■ :  $3 \times 10^{-5}$  M, ● :  $10^{-4}$  M

minine의 수축 억제효과를 관찰하였다. 그 결과, gagaminine  $10^{-4}$  M에서 대조군(KCl 90 mM에서 100%수축)에 비해  $33.0 \pm 1.73\%$ 의 비교적 낮은 수축을 보여주었다(Fig. 7). 이러한 결과는 gagaminine의 칼슘 길항작용이 혈관이완 반응과 직접 관련이 있을 것임을 암시하는 확실한 증거로 볼 수 있다. 물론, 그밖에 다른 작용으로 cyclic nucleotide의 증가를 가져오고 이것이 2차적으로  $Ca^{2+}$  길항작용으로 나타날 수 있으므로 앞으로 이에 대한 연구가 보장되어야 할 것으로 생각된다.

**요 약**

백하수오의 알칼로이드 성분인 gagaminine의 혈관이완 효과 및 그 작용 기전을 추정하였다. 연구에 사용된 혈관은 conductive vessel(흰쥐 흉부 대동맥) 과 resistance vessel(돼지 심장관상혈관)이며 gagaminine의 작용을 생리 기록기를 이용하여 분석하였다. Gagaminine은  $10^{-4}$ M에서 phenylephrine에 의한 수축을 85% 이완시켰으며 gagaminine의 농도별 전처리시에도 대조군에 비해 약 33%의 수

축만을 보였다. 이러한 작용이 칼슘과 연관성이 있는지 확인하기 위하여  $Ca^{2+}$ 의 농도를 달리하여 수축시킨 다음, 억제효과를 관찰한 결과, gagaminine은  $10^{-4}$  M에서 매우 강한 수축억제효과(대조군에 비해 18% 수축)를 나타내었다. 한편, 사람의 심장혈관과 가장 유사한 돼지의 관상혈관을 사용하여 gagaminine의 효과를 검증하였다. 그 결과, 이 화합물은 U46619에 의한 혈관수축을 매우 강하게 이완시켰으나( $IC_{50}=4.2 \times 10^{-6}$  M) 화합물 전처리시에는 수축억제 효과가 없어 gagaminine의 혈관이완효과는 칼슘억제 기전을 갖는 것으로 추정되었다. 이러한 사실은 KCl-수축을 억제한 결과로도 확인할 수 있었다.

앞으로 작용기전에 관한 보다 심도있는 연구가 진행되어야 할 것으로 생각되지만, gagaminine의 강력한 항산화 작용과 본 연구에 의한 칼슘 길항작용은 심혈관계 질환중에서 말초저항의 증가가 원인이 되는 질환에 유용하게 사용될 수 있는 가능성을 제시하였으며 동물모델을 이용한 *in vivo* test가 필요할 것으로 생각된다.

**감사의 글**

본 연구는 2000년도 동국대학교 전문학술지 논문게재연구비 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

**참 고 문 헌**

1. Baker, K., C. B. Marcus, K. Huffman, H. Kurk, B. Malfroy and S. R. Doctrow. 1998. A Key role for reactive oxygen species in ischemic brain injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284**, 215-221.
2. Bayati, A., O. Helberg, B. Odland and M. Wplgast. 1987. Prevention of ischemic acute renal failure with superoxide dismutase and sucrose. *Acta Physiol. Scand.* **130**, 367-372.
3. Bodwell, W. 1989. Ischemia, reperfusion and reperfusion injury: Role of oxygen free radical and oxygen free radical scavengers. *J. Cardiovasc. Nurs.* **4**, 25-32.
4. Chang, K. C., S. Y. Chung, W. S. Chong, J. S. Suh, S. H. Kim, H. K. Noh, B. W. Seong, H. J. Ko and K. W. Chun. 1993. Possible superoxide-radical induced alteration of vascular reactivity in aortgas from streptozotocin-treated rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **266**, 992-

- 1000.
5. Chang, K. C., W. S. Chong, D. R. Sohn, B. H. Kwon, I. J. Lee, C. Y. Kim, J. S. Yang and J. I. Joo. 1992. Endotheila potentiation of relaxation to ascorbic acid in rat and guinea pig thoracic aorta. *Life Sci.* **52**, PL 37-42.
  6. Lee, Dong-Ung, Uk-Seob Shin and Keun Huh. 1996. Inhibitory effects of gagaminine, a steroidal alkaloid from *Cynanchum wilfordi* on lipid peroxidation and aldehyde oxidase activity. *Planta Med.* **62**, 485-487.
  7. Lee, Dong-Ung. 1995. Antioxidative effects of the crude alkaloid fraction from *Cynanchum wilfordi*. *Dongguk Journal* **14**, 83-92.
  8. Mitsuhashi, H., K. Sakurai and T. Nomura. 1966. Constituents of Asclepiadaceae plants. XVII. Components of *Cynanchum wilfordi* Hemsley. *Chem. Pharm. Bull.* **14**, 712-717.
  9. Mitsuhashi, H. and K. Hayashi. 1972. On the tentative structure of wilforine. *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 2065-2067.
  10. Mitsuhashi, H. and K. Hayashi. 1975. Studies on the constituents of Asclepiadaceae plants. XXXII. Aglycones from *Cynanchum wilfordi* Hemsley. *Chem. Pharm. Bull.* **23**, 139-143.
  11. Tsukamoto, S., K. Hayashi and H. Mitsuhashi. 1985. Studies on the constituents of Asclepiadaceae plants. LX. Further studies on glycosides with a novel sugar chain containing a pair of optically isomeric sugars, D- and L-cymarose, from *Cynanchum wilfordi*. *Chem. Pharm. Bull.* **33**, 2294-2304.
  12. 약품식물학회. 1980. 약품식물학각론, p. 447, 진명출판사, 서울.
  13. 허준. 1613. 東醫寶鑑, 卷三, p. 735.