

高血壓 治療劑의 開發에 關한 研究(I)

燈心草의 血壓降下 作用 및 機轉

文永熙 · 高錫太 · 李珍煥 · 金成源 · 河春子
朝鮮大學校 藥學大學

A Study on the Development of Hypotensive Agent (I)

Hypotensive Action and Mechanism of *Junci Herba* in the Rabbit

Young Hee MOON, Suk Tai Ko, Jin Hwan LEE, Sung Wun KIM and Chun Ja HA.

College of Pharmacy, Cho Sun University, Gwang-Ju, Korea

The blood pressure response to *Junci Herba* water and methanol extracts in rabbit and LD₅₀ to *Junci Herba* water extract in mouse were investigated in order to develop a hypotensive agent from natural resources.

LD₅₀ of *Junci Herba* water extract (WE) was 600 mg/kg in mouse, when WE was injected intraperitoneally.

Junci Herba water and methanol extract, when injected into the vein of rabbit, produced a fall of blood pressure.

Hypotensive effect of WE was suppressed by atropine and potentiated by phentolamine, while not affected by avil, propranolol, and phenoxybenzamine.

Intravenous injection of chlorisondamine weakened the hypotensive effect of WE, and WE produced hypertensive effect in this rabbit. Intravenous injection of bretylium did not affect the hypotensive effect of WE, but WE produced hypertensive effect in this rabbit.

In the rabbit treated with chlorisondamine, hypertensive effect of WE was suppressed by methysergide or bretylium, but not affected by atropine or phenoxybenzamine.

서 론

燈心草(*Junci Herba*)는 우리나라 原野의 濕地에 自生하는 多年生 草本인 薊科(*Juncaceae*)에 속하는 薊屬(*Juncus decipiens* NAKAI)의 地上莖의 髓部^{1,2)}를 말하며 오래로부터 消炎利尿劑로써 腎疾患에 使用³⁻⁶⁾되어 왔고 文⁷⁾은 이 利尿作用機轉을 把握하기 爲한 實驗過程에서 屢번히 血壓이 下降됨을 觀察하였다. 따라서 血壓下降劑의 開發의 一環으로써 本 燈心草의 血壓降下에 對한 本態를 把握하고 實用性 與否를 檢討하고자 本實驗을 施行하였다.

실험 방법

1. Sample extract의 제조

Water extract: 臺灣產 燈心草를 求得하여 粗末로 한 後 蒸溜水로 水浴上에서 6時間 間隙으로 3回抽出, 濾過濃縮한 다음 다시 蒸溜水를 加하여 不溶分을 濾過除去한 濾液을 水浴上에서 濃縮하여 7.5%의 黑褐色의 extract를 얻었다.

Methanol extract: 粗末로 한 燈心草를 80%의 methanol로 水浴上에서 8時間 間隙으로 3回 抽出하여 濾過濃縮한 後 80%의 ethanol로 溶解시켜 不溶分을 濾過除去, 濃縮하여 5.8%에 相當하는 extract를 얻었다.

2. 動物實驗

實驗動物로는 血壓을 測定하는데는 成熟한 家兔(1.2~2.0kg)를 雌雄區別없이 使用하였으며 麻醉劑로는 25% urethane soln.을 4ml/kg s.c.로 投與하였다. 麻醉된 家兔를 動物固定臺에 背位로 固定한 後 頸部를 切

開한 다음 氣管에 cannula를 挿入, 水銀 manometer와 연결하여 家兎의 變化를 kymograph上에 描記하였다. 이때 血壓의 體溫保存을 爲하여 實驗終了時까지 계속해서 light를 照射하였다

LD₅₀을 測定하는데는 一定한 條件에서 飼育한 mouse의 10匹를 一羣으로 하여 腹腔內에 여러가지 量의 燈心草의 water extract를 注射한 後 24 hour mouse method에 따라 觀察하여 致死한 數를 Behrens-Kaerbar 方法⁹⁾에 依하여 算出하였다.

使用한 藥物은 燈心草의 water 및 methanol extract를 비롯하여 atropine sulfate, chlorisondamine-chloride, avil, propranolol HCl, bretylium tosylate, phenoxybenzamine, phentolamine-methane-sulfonate와 methysergide maleate 等이며 燈心草의 methanol extract는 80% ethanol에, phenoxybenzamine은 ethanol과 propyleneglycol 및 鹽酸의 混合液에 各各 溶解시켰고 다른 藥物은 0.9% saline에 溶解시켜 使用하였다.

결 과

1. 燈心草 water extract의 LD₅₀ 測定

一定한 條件에서 飼育, 健康한 mouse (20~25g) 10匹를 一羣으로 하여 0.9% saline에 溶解시킨 燈心草의 water extract (WE) 125, 250, 500, 1,000 및 2,000 mg/kg i.p.로 各群에 投與하되 投與量은 0.9% saline 0.2ml內에 包含되도록 하였으며 이때 0.9% saline을

投與한 群을 對照群으로 하여 同一條件下에서 飼育하면서 24時間동안 觀察하여 나타난 致死數는 125 mg/kg에서는 全然없었고 250, 500, 1,000 및 2,000 mg/kg에서는 各各 2, 5, 9, 10匹이었다. 따라서 LD₅₀=600mg/kg이었다.

Table I. LD₅₀ to *Junci Herba* water extract in mouse

Dose(mg/kg)	125	250	500	1,000	2,000
Dead/Test	0/10	2/10	5/10	9/10	10/10

Junci Herba water extract was injected intraperitoneally. LD₅₀ was calculated by BEHRENS-KAERBAR method. Dead indicate the number of mouse dying for 24 hours after following *Junci Herba* water extract.

2. 燈心草의 water 및 methanol extract의 血壓變化에 미치는 影響

燈心草의 water extract (WE)와 methanol extract (ME)을 家兎의 耳靜脈을 통하여 投與할 때 WE 5, 15 및 50mg/kg에 對하여서는 各各 11.9±1.28, 19.28±1.99, 36.08±2.65 (Mean±S.E.) mmHg의 血壓下降度를 나타냈으며 ME 1.5, 5.0 및 15mg/kg에서는 各各 9.1±3.04, 21.5±2.95와 45.5±3.68mmHg의 血壓下降을 觀察할 수 있었으며 (Table II) 本實驗에서 施行한 WE 25例와 ME 8例에서는 例外없이 血壓이 下降하였

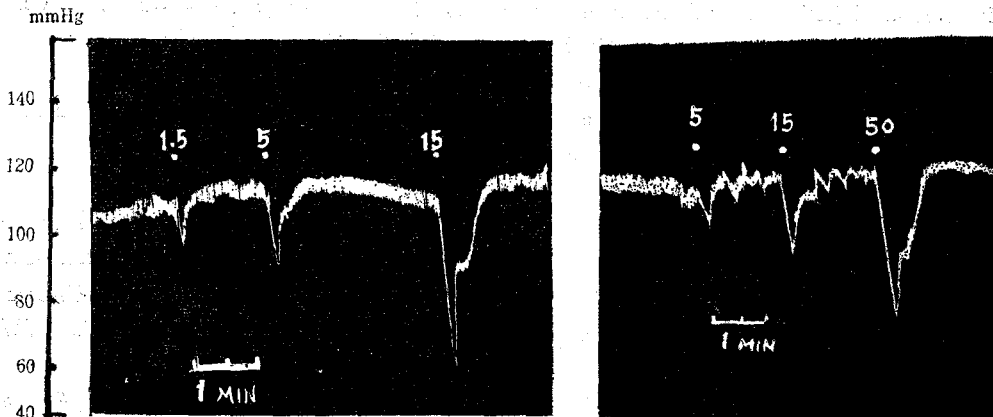


Fig. 1. Effect of *Junci Herba* extract on the blood pressure response of the rabbit. Right : changes of blood pressure to water extract. Left : changes of blood pressure to methanol extract. At the dots the following injections were made successively at the intervals of 15 min. Numerals mean the injected doses (mg/kg i.v.) of extracts. Time: 1 min.

다. Fig. 1은 위의 實驗中 代表的인 한 例를 圖示한 것이다.

3. 燈心草 water extract의 血壓降下에 對한 各種

遮斷劑의 影響

家兎에 있어서 燈心草의 water extract가 어떤 機轉에 依하여 降壓現象이 일어나는가를 檢討하기 爲하여

Table II. Hypotensive action of *Junci Herba* water and methanol extracts in rabbit.

Extract tested	Dose (mg/kg)	Number of animals	Depressor response to extract (mean±S.E.) mmHg
Water extract	5.0	20	11.90±1.28
	15.0	25	19.28±1.99
	50.0	25	36.08±2.65
Methanol extract	1.5	8	9.10±3.04
	5.0	8	21.50±3.04
	15.0	8	45.50±3.68

These experiments were studied in rabbits anesthetized with urethane.

各種遮斷劑를 投與한 後 WE의 血壓反應을 遮斷劑處理前値와 比較하였다.

Atropine: 副交感神經遮斷劑로써 3mg/kg i.v.로 處理한 15例의 實驗을 綜合하여 統計處理한 結果 WE 5, 15 및 50mg/kg에서 各各 9.73±1.54, 19.47±2.66 과 32.92±3.73mmHg의 下降을 보였은 家兎의 血壓이 atropine 後에는 그 下降度가 6.53±1.53, 9.53±2.14 및 14.92±3.77mmHg로 減少하여 統計的으로 $P < 0.001$ 의 有意性인 結果를 나타냈다. 따라서 WE의 降壓現象은 muscarinic effect에 依함을 알 수 있었다(Fig. II).

Chlorisondamine: 自動神經節遮斷劑로 1mg/kg가 靜脈內에 投與되었다. chlorisondamine에 依해서는 家兎의 原血壓 90~110mmHg에서 45~70mmHg로 下降하여 그 狀態가 계속되었다. 이때 投與한 WE 5, 15 및 50 mg/kg에서 各各 그 下降度가 3.83±0.96, 7.60±1.24 와 14.79±1.68mmHg로써 -12.6±1.48, 22.53±2.28, 40.75±3.96mmHg에 比하여 현저한 下降減少를 나타냈다(Fig. II).

이는 곧 WE의 降壓現象이 muscarinic effect에 依하여 그 作用點이 神經節이나 그 上部임을 뜻한다.

또한 chlorisondamine 後에는 血壓降下의 遮斷뿐만 아니라 二次的으로 血壓上昇反應을 나타냈다. 이 上昇反應도 WE의 投與量에 比例하여 그 反應度가 增加하여 dose-response curve가 成立하였다.

Avil: antihistamine劑로 2mg/kg가 使用되었다. 이때의 家兎血壓은 avil 自體에 依하여 거의 影響이 없으며 나아가 WE의 降壓作用도 avil에 依하여 약간 減少한 듯하나 意義있는 것은 아니었다(Fig. II). 따라서 WE의 降壓作用은 Histamine과는 無關係를 알 수 있었다.

Propranolol: 交感神經 β -受容體를 遮斷할 目的으로 propranolol 2mg/kg i.v.로 處理한 6例의 家兎에서

propranolol 自體의 影響으로 血壓이 약간 下降되었다. 그러나 WE의 降壓反應에는 對照値에 比較할 때 全然 影響이 없음을 나타내어(Fig. II) WE의 降壓現象이 交感神經의 β -受容體의 興奮이 아님을 알 수 있었다.

Bretylium: adrenergic neuron blocking agent⁹⁾로써 알려진 이 bretylium을 100mg/kg로 處理한 家兎에서 WE의 降壓反應은 何等의 影響이 없었으나 前에 없었던 血壓上昇反應이 나타났고 이 上昇反應은 WE의 量의 增加에 比例하여 增強되었으나 動物의 個體差가 甚하였다. 6例의 WE 50mg/kg에서는 그 上昇度가 11.5±5.26mmHg로써 有意性이 없는 것으로 나타났으나 5와 15mg/kg i.v.에서는 各各 2.8±0.65 및 5.0±1.59 mmHg로써 意義있는 上昇現象을 觀察할 수 있었다(Fig. II). 따라서 WE의 降壓反應이 Sympathetic tone의 억제에 의하지 아니함을 나타냈다.

Phenoxybenzamine과 phentolamine: 다같이 交感神經의 α -受容體 遮斷劑로 使用되었으며 phenoxybenzamine은 5mg/kg, Phentolamine은 2mg/kg가 投與되었다. 이때의 家兎의 原血壓은 phenoxybenzamine에 依하여 현저하게 下降되어 그 狀態가 계속적이었으며 phentolamine의 경우에는 若干의 降壓現象을 나타냈다. 이런 狀態下에서 WE를 投與하면 phenoxybenzamine 處理家兎에서는 對照値에 比하여 何等의 影響이 없었으나 phentolamine 處理家兎에서의 WE의 降壓反應은 WE 5와 15 mg/kg에서 影響이 없었고 50 mg/kg의 경우에는 그 降壓現象이 增強되는 樣相을 나타냈다. 즉 對照値의 下降度 10.55±2.42 mmHg에서 19.6±2.97 mmHg로써 $P < 0.05$ 의 有意性을 나타내고 있다(Fig. II). 이것은 WE의 降壓反應이 muscarinic effect임을 더욱 強力하게 뒷받침하는 結果이다.

4. Chlorisondamine後의 WE 血壓上昇에 對한 各種 遮斷劑의 影響

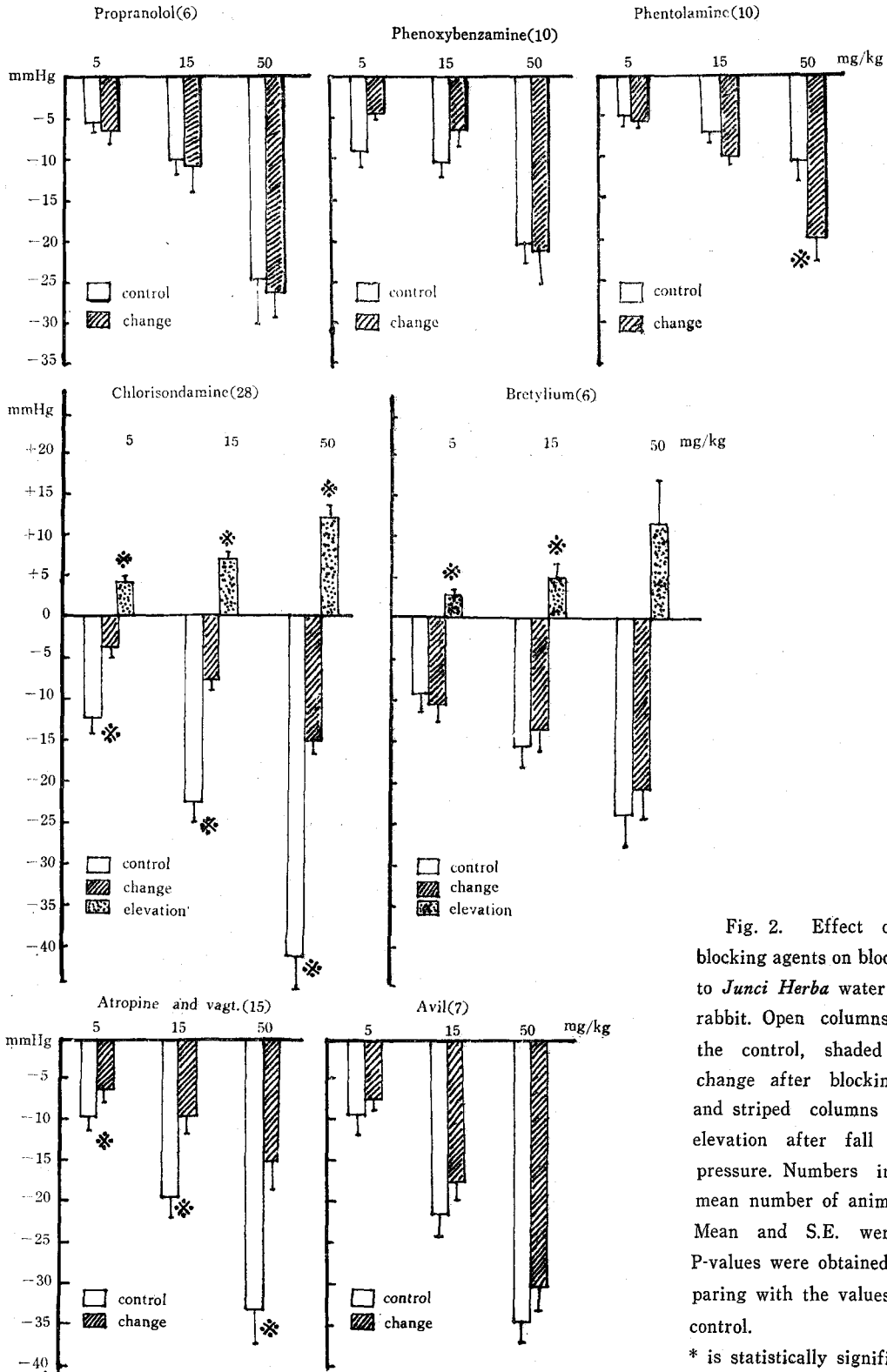


Fig. 2. Effect of various blocking agents on blood pressure to *Junci Herba* water extract in rabbit. Open columns represent the control, shaded columns change after blocking agents, and striped columns represent elevation after fall of blood pressure. Numbers in brackets mean number of animal tested. Mean and S.E. were shown. P-values were obtained by comparing with the values of each control.

* is statistically significant.

chlorisondamine後의 血壓上昇은 여러가지로 생각할 수 있었다. 먼저 神經節에 存在하는 muscarinic receptor¹⁰⁾를 考慮할 수 있고 나아가 serotonin¹¹⁾과 結合시킬 수도 있으며 bretylium後의 血壓上昇과 連結시켜 생각한다면 血管筋에 對한 直接的인 作用도 無視할 수 없으며 追加할 수 있다면 norepinephrine과 같은 作用이 잠재하고 있다고도 생각할 수 있다. 따라서 이런 點들을 파악하기 爲하여 chlorisondamine 後에 다시 各種 遮斷劑를 投與하여 WE의 昇壓反應에 對한 影響을 觀察하였다.

chlorisondamine 後 昇壓反應은 例外가 從從 있었으므로 正常家兎에 chlorisondamine을 投與하여 昇壓反應은 나타나는 경우에 限하여 各種차단제를 投與하고 그 影響을 觀察하였다.

Atropine: chlorisondamine으로 처리한 家兎에서의 WE 昇壓反應을 觀察하고 atropine 3mg/kg i.v.로 處理한 後 다시 投與한 WE의 昇壓反應과를 比較하였다. 이때 chlorisondamine에 依하여 下降된 家兎의 原血壓은 atropine을 追加投與함으로써 더욱 下降되었으나 그 差는 근소하였다. 여기에서의 WE의 昇壓反應은 atropine에 依하여 何等의 影響이 없었다 (Fig. III). 따라서 WE의 昇壓反應이 神經節의 muscarinic receptor¹⁰⁾ 即 atropine-sensitive site¹²⁾에 依한 作用可能性을 完全히 排除할 수 있었다.

投與하였다. 이때의 WE의 昇壓反應은 12例의 5와 15 mg/kg에서 各各 1.91±0.70과 2.5±0.6 mmHg으로써 對照值 4.91±0.94와 8.0±1.32 mmHg에 比하여 有意性있는 減少現象을 나타냈다. 그러나 WE 50 mg/kg에서는 약간 減少하였을 뿐 有意性인 것은 아니었다(Fig. III). 이는 methysergide의 量的인 問題인 것으로 思料된다. 따라서 WE의 昇壓反應이 家兎의 血管벽에 存在하는 serotonin에 依하여 反應을 나타내는 所謂 D-receptor에 作用하므로써 나타나는 것으로 思料되었다.

Bretylium: WE의 昇壓反應과 bretylium과의 關係를 檢討하기 爲한 實驗 10例를 綜合한 結果 WE 5, 15 및 50 mg/kg에서의 對照值 3.0±0.5, 8.0±1.67과 16.55±3.05 mmHg에서 1.8±0.52, 14.0±0.87와 8.71±1.55 mmHg로 현저한 減少現象 나타냈다 (Fig. III). 따라서 bretylium에 依한 NE의 supersensitivity 現象을 고려할 수가 없다. 이때의 bretylium量은 10 mg/kg 이었다.

Phenoxybenzamine: phenoxybenzamine 5mg/kg i.v.로 投與하여 交感神經의 α-受容體의 興奮性과 관련성을 검토하였다. 그러나 WE의 昇壓反應은 phenoxybenzamine에 依하여 有意性있는 變化는 나타내지 못하였다 (Fig. III). 따라서 α-stimulation의 可能性은 稀薄하다. 이때의 實驗은 chlorisondamine에 依하여 家兎의 血壓이 下降된 狀態에 phenoxybenzamine을 投與하기 때문에 相當數의 家兎가 致死하는 結果를 가져왔다.

고 찰

골풀科(Juncaceae)에 屬하는 燈心草(Junci Herba)의 water 및 methanol extracts를 家兎에 投與할 때 다같이 血壓이 下降하였으며 燈心草 water extract (WE)의 降壓反應은 atropine에 依하여 抑制되었으며 phentolamine에 依하여 그 作用이 增強되었으나 avil, propranolol, 및 phenoxybenzamine에 影響이 없었다. 나아가 bretylium에는 WE의 降壓反應에는 영향이 없었으나 二次的 昇壓反應을 나타냈고 chlorisondamine 後에는 降壓反應의 抑制과 二次的 昇壓反應을 나타냈다. 이 chlorisondamine 後의 昇壓反應은 methysergide와 bretylium에 依하여 抑制되었으나 atropine이나 phenoxybenzamine에는 영향이 없었다. 이때 WE의 LD₅₀은 mouse에 i.p.로 投與할 때 600 mg/kg였다.

위와 같은 結果를 考察할 때 WE의 家兎에 對한 血壓下降은 中樞를 통한 muscarinic effect와 methysergide와 bretylium에 影響을 받는 昇壓作用을 가지고 있는 것으로 思料되었다.

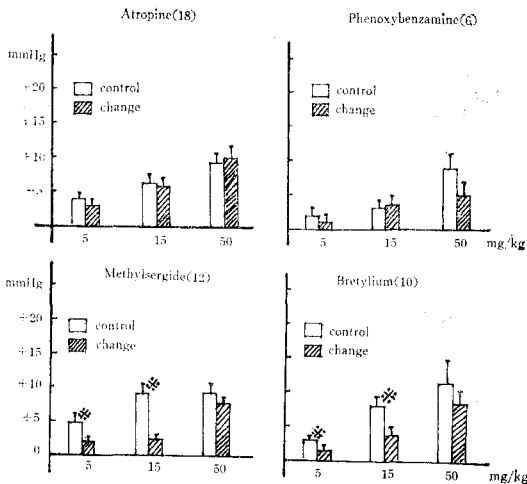


Fig. 3. Effect of various blocking agents on pressor action of *Junci Herba* water extract in rabbit treated with chlorisondamine. Other abbreviations as Fig. II.

Methysergide: Serotonin의 作用與否를 파악하기 爲하여 antiserotonin劑인 methysergide를 2.5mg/kg를

WE의 降壓作用이 中樞를 통한 muscarinic effect라고 보는 理由는 中樞로부터 impulse를 遮斷하는 藥物인 chlorisondamine을 投與하였을 때 또는 atropine으로 副交感神經 效果細胞를 遮斷하였을 때 WE의 降壓反應이 意義있게 抑制되었다는 것이다. chlorisondamine은 主로 交感神經의 神經節을 遮斷하여 血壓을 降下시키기 때문에 高血壓治療劑로 使用함을 널리 알려진 事實이다¹³⁾. 나아가 副交感神經의 神經節에서 作用함도 同時に 알려져 있다¹⁴⁾.

따라서 WE의 家兔血壓降下作用이 chlorisondamine에 의하여 抑制됨은 交感神經이든 副交感神經이든 間에 神經節에서 抑制함을 確實하다. 그러나 本實驗에서 副交感神經 神經節이라고 推定하는 것은 WE의 降壓作用이 atropine에 의하여서는 抑制되나 交感神經末端에서 作用하는 bretylium¹⁵⁾을 비롯하여 交感神經 α -受容體에서 norepinephrine의 作用을 遮斷하는 phenoxybenzamine에 의하여서는 全然 影響이 없었을 뿐 아니라 phenoxybenzamine과 비슷하게 交感神經 α -受容體에서 competitive하게 抑制하는 phentolamine¹⁷⁾에 의하여서는 오히려 WE의 降壓作用이 增強하는 경향을 나타냈다는 것이다(Fig. II).

한편 phentolamine의 處理下에서 WE의 降壓作用의 增強은 家兔에서 WE가 交感神經節이나 交感神經 受容體에 作用하여 血壓上昇作用을 나타낼 수도 있으나 muscarinic effect를 통한 血壓下降作用이 強하여 은폐될 可能性도 排除할 수는 없다. 그러나 WE의 降壓反應이 Histamine¹⁸⁾이나 交感神經 β -受容體의 可能性을 비롯하여 交感神經의 tone 低下에 따른 것으로 볼 수는 없다. 왜냐하면 antihistamine劑인 avil이나 交感神經 β -遮斷劑인 propranolol 및 交感神經의 tone의 低下劑인 bretylium을 비롯한 phenoxybenzamine이나 phentolamine에 의하여 影響을 받지 않았기 때문이다.

本實驗에서 chlorisondamine이나 bretylium으로 處理한 家兔에서 WE는 昇壓反應을 나타냈다. chlorisondamine 後의 昇壓反應을 일으킬 수 있는 可能性을 推理한다면 神經節에 存在하는 atropine-sensitive site¹²⁾ (muscarinic receptor)¹⁰⁾를 들 수 있다. 이 atropine-sensitive site는 家兔에서는 chlorisondamine으로 神經節의 nicotinic receptor를 遮斷하므로써 昇壓效果가 出現함이 알려져 있다¹⁹⁾. 다시 말하면 nicotinic receptor의 tone이 弱화된면 muscarinic receptor의 反應성이 增加하는 것으로 추측되었다. 따라서 本實驗에서도 그럴 可能性을 內包하고 있으나 chlorisondamine 後 다시 投與한 atropine에 의하여 WE의 昇壓反應이 影響을 미

치지 못함은 이를 肯定하기가 困難하다. 다음의 可能性은 serotonin과의 關係이다.

serotonin은 正常家兔에서는 降壓反應만을 나타내지만 chlorisondamine 後에는 一般的으로 昇壓反應을 나타낸다. 또한 昇壓反應이 methysergide에 의하여 遮斷됨도 알려져 있다¹¹⁾. 따라서 本實驗에서도 위의 事實과 相似하게 chlorisondamine 後에 昇壓反應을 나타냈을 뿐 아니라 이 昇壓反應이 methysergide에 의하여 抑制되었다(Fig. III). 이것은 家兔의 血管벽에 存在하는 所謂 serotonin에 影響을 받는 D-receptor²⁰⁾에 作用함을 뜻한다. WE의 昇壓反應이 bretylium에 의하여 弱화된 點도 確實히는 말할 수 없으나 여기에 있는 것으로 생각할 수 있다.

나아가 serotonin이 adrenal medullary cell을 興奮시킨다는 點²¹⁾을 참작할 때 phentolamine下에 WE의 降壓作用의 增強과는 어떤 關聯성이 있을 것으로 생각된다. 또한 serotonin의 降壓反應이 迷走神經을 切斷하거나 atropine 或은 神經節遮斷劑에 의하여 抑制된다는 點²²⁾을 考慮할 때 WE 降壓反應의 parasympathomimetic action이 WE에 包含되어 있을지도 모를 serotonin樣 物質에 의한 可能性이 多分하다. 따라서 WE中에는 serotonin樣 物質이 包含되었거나 serotonin의 遊離를 增加시키는 物質이 包含되어 있을 것으로 思料된다.

그러나 이 昇壓反應이 phenoxybenzamine에 의하여 何等의 影響을 받지 아니함은 交感神經의 受容體의 作用可能性을 除外할 수 있다.

本實驗에서 測定한 WE의 LD₅₀은 600 mg/kg로써 家兔의 靜脈內에 投與한 WE 500 mg/kg와는 相當한 距離가 있어 너무 많은 量의 投與로써 오는 中毒性을 念慮할 必要가 없다. 勿論 使用動物과 投與方法이 다르기 때문에 異意가 全然없는 것은 아니다.

결 론

1. 燈心草의 water 및 methanol extract에 對한 家兔의 血壓變化和 mouse에 對한 water extract의 LD₅₀을 測定하였다.
2. 燈心草의 water extract (WE)를 mouse에서 i.p.로 投與한 LD₅₀은 600mg/kg였다.
3. 燈心草의 water 및 methanol extract는 다같이 家兔의 血壓을 下降시켰다.
4. WE의 血壓降下作用은 atropine에 의하여 抑制되었고 phentolamine에 의하여 增強되었으나 avil과 propranolol 및 phenoxybenzamine에는 影響이 없었다.
5. Chlorisondamine 處理 家兔에서는 WE의 降壓反

應이 抑制되었을 뿐 아니라 血壓上昇反應을 나타냈다.

6. Bretylium 處理家兔에서의 WE의 降壓反應은 影響이 없었으나 二次의 昇壓反應을 나타냈다.

7. Chlorisondamine 後의 WE의 昇壓反應은 methysergide와 bretylium에 의하여 抑制되었으나 atropine과 phenoxybenzamine에는 影響이 없었다.

<1975. 10. 20 접수>

문 헌

1. 鄭台鉉: 韓國植物圖鑑, 下卷, 新志社, 서울. 1965, p. 1300.
2. 牧野富太郎: 原色植物大圖鑑, 3卷, 誠文堂新光社, 東京. 1963, p. 267.
3. 李時珍: 圖解本草綱目, 高文社, 서울. 1973, p. 529.
4. 赤松金芳: 新訂和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京. 1974, p. 595.
5. 韓大錫, 劉時明: 本草學, 東明社, 서울. 1973, p. 213.
6. 金永勳, 申信求等: 許浚東醫寶鑑, 南山堂, 서울. 1973, p. 1211.
7. 文永熙: 生藥學會誌, 6, 101 (1975).
8. 高木敬次郎, 小澤光: 藥物學實驗, 南山堂, 東京. 1969, p. 197.
9. Boura A.L.A. and Green A.F.: *Brit. J. Pharmacol.*, 14, 536 (1959).
10. Jones A.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 141, 195

(1963).

11. Lee J.B.: *Chonnam Medical J.*, 2, 159 (1966).
12. Levy B. and Ahlquist R.P., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 137, 219 (1962).
13. Aviado D.M.: *Pharmacologic Principles of Medical Practice*, 8th ed., The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1972, p. 550.
14. Winbury M.: *J. Pharmacol.*, 124, 25 (1958).
15. Boura A.L.A. and Green A.F.: *Ann. Rev. Pharmacol.*, 5, 183 (1965).
16. Goodman L.S. and Gilman A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 4th ed., The Macmillan Company, London, 1970, p. 550.
17. *Ibid.*: p. 559.
18. Barger G. and Dale H.H.: *J. Physiol. Lond.*, 40, 38 (1910).
19. Jones, A. Comez Alonso de la Sierra B. and Trendelenburg U.: *J. Pharmacol.*, 139, 312 (1963).
20. Gaddum J.H. and Picarelli D.P.; *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 323 (1957).
21. Douglas W.W., Kanno T. and Sampson S.R.: *J. Physiol. Lond.*, 188, 107 (1967).
22. Goodman L.S. and Gilman A.: *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 4th ed., The Macmillan Company, London, 1970, p. 648.