

生藥複合製劑의 藥効研究 (第12報)¹⁾

大柴胡湯이 中樞神經系 및 消化器系에 미치는 影響

洪南斗 · 張仁圭 · 丁海哲 · 金南宰

慶熙醫療院

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

Effect of "Daeshiho-Tang" on the Central Nervous System and Digestive System

N.D. HONG, I.K. CHANG, H.C. JUNG and N.J. KIM

Kyung-Hee Medical Center

Experimental studies were implemented to evaluate clinical efficacy of "Daeshiho-Tang" and to validate Oriental medicine description of the recipe which has been widely used in metabolic diseases and febrile diseases. Following results were obtained;

1. Suppressive action was shown on convulsion due to cerebrocortical causes but no such action was noted either myelic or diencephalic causes in mice.
2. Analgesic and antipyretic actions were recognized in mice, rats and rabbits.
3. Antispasmodic actions were recognized on contraction of the ileum induced by BaCl₂ and histamine in mice and guinea-pigs.
4. Transport accelerating action of the small intestine was gained in mice.

緒 論

大柴胡湯은 傷寒論²⁾에 처음으로 收錄된 以來 千金翼方³⁾ 外臺秘要⁴⁾ 東醫寶鑑⁵⁾ 等 많은 漢方 文獻에 記錄되어 있으며 主로 寒熱性 疾患에 널리 利用된 處方이다.

張²⁾은 「傷寒發熱 汗出不鮮 心中痞硬 嘔吐而下痢者 大柴胡湯主之」라 하였고 孫³⁾은 「病人 表裏無證 發熱七八日 難脈浮數下는 宜大柴胡湯」이라 하였으며 또한 許⁵⁾는 「小陽轉屬陽明 身熱不惡寒 反惡熱 大便赤 小便赤 譫語 腹脹 潮熱을 治한다」고 하였고 그 外에 많은 文獻에 寒熱性 疾患에 廣範圍하게 利用되고 있다. 近來에는 黃疸 膽石症 膽囊炎 肝疾患 高血壓 糖尿病等 臨床의 으로 도 널리 應用하고 있다.

大柴胡湯의 構成藥物은 君藥으로 柴胡, 臣藥

으로 黃芩 芍藥, 佐藥으로 枳實 大黃 半夏, 使藥으로는 生干 大棗로 되어 있으며 主로 苦寒의 藥性으로 組成되어 있다.

大柴胡湯을 構成하고 있는 個個 藥物에 對한 成分 및 藥理作用에 關한 實驗的 研究는 많은 報文이 있으나 이들 複合製劑에 對하여는 金⁶⁾의 四鹽化炭素로 誘發된 肝損傷 白鼠에 對하여 大柴胡湯이 代謝回復에 關한 研究와 加藤⁷⁾ 等이 柴胡劑의 摘出平滑筋에 대한 作用의 研究에서 大柴胡湯, 小柴胡湯 및 柴胡桂枝湯을 比較 實驗한 바 柴胡가 含有된 方劑는 모두 消化器系 平滑筋의 緊張을 弛緩시키는 鎮痙作用이 있음을 推定하였을 뿐 大柴胡湯이 寒熱性 疾患과 代謝性 疾患의 臨床에 廣範圍하게 利用되고 있음에도 아직 全般的인 治療效果에 對하여 具體的인 實驗的 研究報文을 接한 바 없다. 따라서 著者等은 大柴胡湯이 漢方醫書에 收錄된 效能과 近來에 臨床

에서 많이 活用하고 있는 藥效를 追究하고자 各種 實驗動物을 使用하여 抗痙攣作用, 鎮痛作用, 解熱作用, 및 消化管에 對한 作用을 實驗한 結果 몇가지 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 使用한 生藥은 市中에서 購入하여 嚴選한 것을 使用하였으며, 大柴胡湯의 處方 內容은 다음과 같다.

柴 胡 (<i>Bupleuri Radix</i>)	15g
黃 芩 (<i>Scutellariae Radix</i>)	9.375g
白芍藥 (<i>Paeoniae Radix alba</i>)	9.375g
大 黃 (<i>Rhei Rhizoma</i>)	7.5g
枳 實 (<i>Aurantii immaturi Fructus</i>)	5.625g
半 夏 (<i>Pinelliae Tuber</i>)	3.75g
生 薑 (<i>Zingiberis Rhizoma</i>)	1.1g
大 棗 (<i>Zizyphi inermi Fructus</i>)	2.1g

2) 檢液의 調製: 上記 大柴胡湯 處方의 20貼分量(1,162.5g)을 細切하여 물로 3回 3時間씩 加熱 抽出한 濾液을 減壓濃縮하여 粘租性의 抽出物(187.3g)을 얻어 本 實驗에 必要한 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

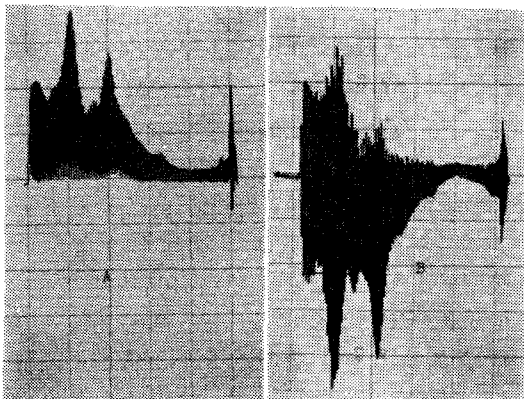


Fig. 1. Zig-zag TLC scanning profiles of "Daeshihotang".

Adsorbent; Silicagel 60F₂₅₄ (E. Merck, Co.)
Solvent; *n*-BuOH : AcOH : HOH = 12 : 3 : 5.
Time; 3hrs. Temp.; 24°C.
Wavelength; A; λ_S; 400nm, λ_R; 700nm.
B; λ_S; 250nm, λ_R; 350nm.

3) 檢液의 同定: 檢液을 常法에 따라 Silicagel 60 F₂₅₄를 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, Japan)로 波長λ_R 700nm, λ_S 400nm와 λ_R 350nm, λ_S 250nm에서 scanning한 檢液의 固有曲線은 Fig. 1과 같다.

4) 實驗動物: 實驗動物은 中央動物 dd系 생쥐 (♂) 體重 16~20g, 흰쥐 (♂) 體重 100~150g, 모로모트(♀) 體重 300~400g, 家兎 (♂) 體重 2.5~3.2kg을 使用하였으며, 飼料는 第一飼料(株)로 사육하였고 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨後 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) 抗痙攣作用: 抗痙攣作用은 strychnine, picrotoxin, caffeine으로 惹起된 痙攣의 抑制를 基準로 試驗하였다.⁸⁻¹¹⁾

(1) Anti-strychnine 作用: 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 2.0, 8.0mg/10g씩 背部 皮下注射한 後 3분만에 strychnine nitrate 0.9mg/kg을 皮下注射하고 惹起되는 強直性痙攣 發現時間과 死亡時間은 觀察하였다.

(2) Anti-picrotoxin 作用: 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 2.0, 8.0mg/10g씩 背部 皮下注射한 後 3분만에 picrotoxin 5.0mg/kg을 皮下注射하여 惹起되는 間代性痙攣 發現時間과 死亡時間을 觀察하였다.

(3) Anti-caffeine 作用: 생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液 2.0, 8.0mg/10g씩 經口投與 40分後에 caffeine 280mg/kg을 腹腔內 投與하여 일어나는 痙攣 發現時間과 死亡時間을 觀察하였다.

2) 鎮痛作用

(1) 醋酸法: Whittle¹²⁾의 方法에 따라 생쥐 1群을 5마리로 하고 檢液을 2.0, 8.0mg/10g씩 經口投與 30分 後에 0.7% 醋酸 生理食鹽水液 0.1ml/10g을 腹腔內에 投與하고 10分後에 10分間의 writhing syndrome의 頻度를 調査하여 aminopyrine 1mg/10g 投與群과 比較觀察하였다.^{13,14)}

(2) 後肢加壓法: Randall-Selitto法¹⁵⁾에 따라

흰쥐 1群을 10마리로 하여 後肢足蹠에 5% yeast懸濁液을 0.1ml/rat씩 皮下注射하여 起炎시킨 4時間後에 正常足 및 炎症足を Basile Analgesy Meter-7200(Ugo-Basile Co., Italy)으로 加壓하여 實驗動物이 나타내는 疼痛反應을 測定하였다. 檢液은 20, 80mg/100g과 aminopyrine 30mg/100g을 經口投與하였고 30, 60, 120, 180分에서 各各 疼痛閾値를 測定하였다.¹⁶⁻¹⁸⁾

3) 解熱作用

(1) 흰쥐에 對한 解熱作用: 高木等^{16,19)}의 方法에 따라 흰쥐 1群을 5마리로 하여 4群으로 나누어 typhoid vaccine(KNIH) 0.05ml/100g을 尾靜脈에 注射하고 90分後에 檢液 20, 80mg/100g을 經口投與하고 30~60分間隔으로 4時間 동안 直腸溫度를 測定하였으며 aminopyrine 10mg/100g 經口投與群과 比較觀察하였다.

(2) 家兎에 對한 解熱作用: 高木等^{19,20)}의 方法에 따라 家兎 1群을 4마리로 하여 4群으로 나누어 typhoid vaccine 0.1ml/kg을 耳靜脈에 注射하여 90分後에 檢液 200, 800mg/kg을 經口投與하고 30~60分間隔으로 4時間동안 直腸溫度로 測定하였으며 aminopyrine 30mg/kg 投與群과 比較觀察하였다.

4) 消化管에 대한 作用

(1) 鎮痙作用: Magnus 方法¹⁹⁾에 따라 생쥐와 모르모트를 15時間 絶食시킨後 撲殺시키고 回腸管을 摘出하여 切片을 만들고 Tyrode 液中에서 O₂-CO₂ gas를 供給하면서 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에 對한 作用을 觀察하였다.

(2) 消化管運動에 對한 作用: Trendelenburg 方法²¹⁾에 따라 家兎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하여 腸管內容物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 level에 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 간격으로 滴下시키고 體溫을 維持하기 爲하여 腹部를 白熱電燈으로 37±1°C가 되도록 照射하였으며 檢液을 耳靜脈으로 注射하여 小腸運動을

觀察하였다.^{22,23)}

(3) 腸管輸送에 對한 作用: 18時間 絶食시킨 생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 2.0, 8.0mg/10g을 各各 經口投與後 30後에 BaSO₄懸濁液 0.1ml/10g을 經口投與하고 30分後에 撲殺시켜 開腹하여 小腸을 摘出하고 아래式으로부터 BaSO₄현탁액 移動率을 算出하였다.

$$\text{移動率} = \frac{\text{BaSO}_4 \text{ 移動距離(cm)}}{\text{胃幽門部位로부터 盲腸口 까지의 길이(cm)}} \times 100$$

實驗成績

1) 抗痙攣效果

생쥐에 strychnine, picrotoxin을 投與하여 誘發된 痙攣에 대하여 檢液 2.0, 8.0mg/10g 投與群에서 痙攣發現時間과 死亡時間에 있어서 對照群에 比하여 意義있는 實驗結果를 觀察할 수 없었으며 caffeine으로 誘發된 大腦皮質性 痙攣에 對하여 檢液 8.0mg/10g 投與群에서 痙攣發現時間에는 影響은 주지 못하였으나 死亡時間에서는 p<0.05의 有意성이 있는 死亡時間 延長效果를 나타냈다(Table I).

2) 鎮痛效果

(1) 醋酸法: 생쥐에 0.7%醋酸 生理食鹽水 0.1ml/10g 單獨 投與群에서는 212회의 writhing syndrome의 頻도가 있었으나 檢液 2.0, 8.0mg/10g 各各 投與群에서는 150, 111회로 各各 p<0.01의 有意성이 있는 抑制效果를 觀察할 수가 있었다(Table II).

(2) 後肢加壓法: 흰쥐에 yeast懸濁液 單獨投與群에서는 生理食鹽水 經口投與 90分後에 最低疼痛閾値 降下가 나타났으며, 檢液 20mg/100g 投與群은 檢液投與 90分에서 疼痛閾値 上昇을 認定할 수 있었고 檢液 80mg/100g 投與群에서는 檢液投與 60分에서 疼痛閾値 上昇으로 正常足과 類似한 疼痛閾値를 觀察할 수 있었다(Fig. 2).

3) 體溫에 對한 效果

흰쥐에 對한 解熱效果: Typhoid vaccine 0.05 ml/100g을 投與한 흰쥐에 對하여 檢液 20mg/100g 投與群은 若干의 解熱效果가 認定되었으나 高濃

Table I. Inhibitory effect of "Daeshiho-Tang" on convulsion induced by strychnine, picrotoxin and caffeine in mice.

Inducer	Groups	Dose(mg/10g)	Number of animals	Time to convulsion(min.)	Time to death(min.)
Strychnine	Control	—	10	11.3±0.62	11.7±0.56 ^{a)}
	Sample- I	2.0	10	9.3±0.80	9.8±0.78
	Sample- II	8.0	10	11.7±0.54	12.7±0.83
Picrotoxin	Control	—	10	10.7±1.01	20.7±2.89
	Sample- I	2.0	10	10.1±1.21	18.8±1.13
	Sample- II	8.0	10	11.4±1.37	17.3±1.69
Caffeine	Control	—	10	3.2±0.25	16.7±3.72
	Sample- I	2.0	10	2.4±0.26	18.0±6.46
	Sample- II	8.0	10	3.7±0.20	30.4±5.52*

a); Mean±Standard error. Samples were subcutaneously injected in anti-convulsion tests of strychnine and picrotoxin, administered orally in anti-convulsion test of caffeine.

*Statistical significance: $p < 0.05$.

Table II. Effect of "Daeshiho-Tang" on writhing syndrome in mice.

Groups	Dose (mg/10g, P.O.)	Number of animals	Number of writhing syndrome
Control	—	5	42.4±2.50 ^{a)}
Sample- I	2.0	5	30.0±2.43**
Sample- II	8.0	5	22.2±1.11**
Aminopyrine	1.0	5	8.4±1.01**

a) Mean±Standard error.

** Statistical significance: $p < 0.01$.

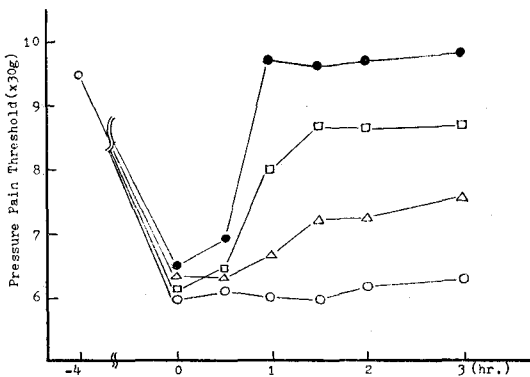


Fig. 2. Analgesic effect of "Daeshiho-Tang" on pressure pain threshold of the rat hind paws.

- Aminopyrine 30mg/100g.
- △— Sample-I 20mg/100g.
- Sample-II 80mg/100g.
- Control (Saline)

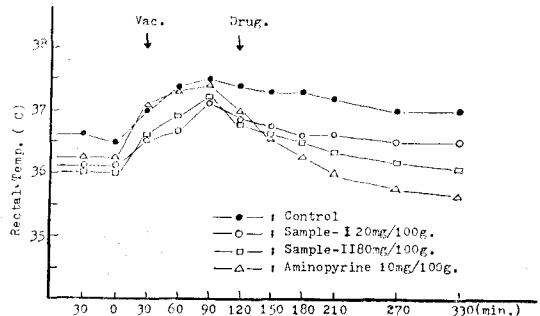


Fig. 3. Antipyretic effect of "Daeshiho-Tang" on the typhoid vaccine-induced fever in rats.

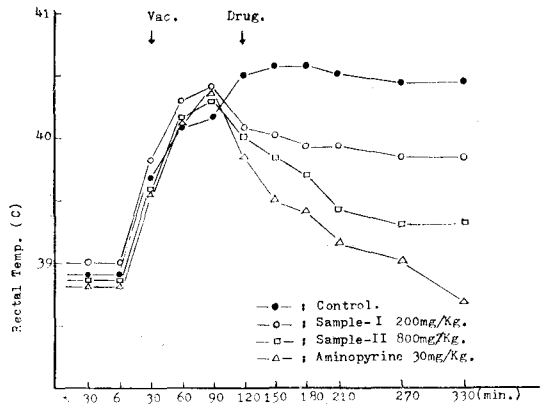


Fig. 4. Antipyretic effect of "Daeshiho-Tang" on the typhoid vaccine-induced fever in rabbits.

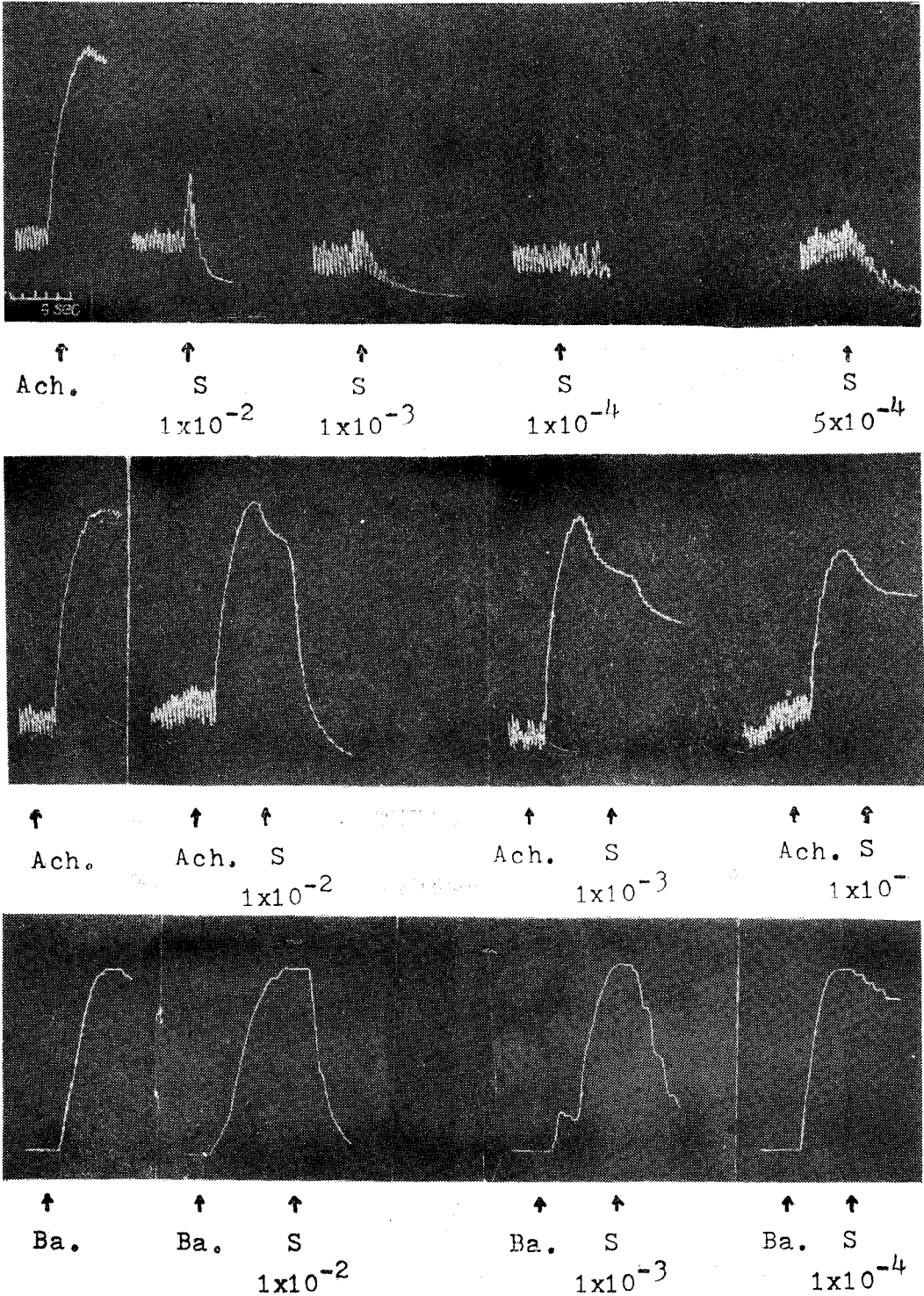


Fig. 5. Effect of "Daeshiho-Tang" on the ileum of mice.
 Ach.: Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml.
 Ba.: BaCl_2 3×10^{-4} g/ml. S: Sample.

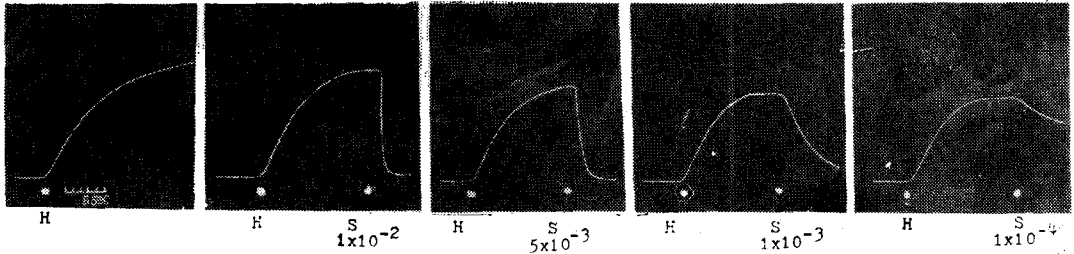


Fig. 6. Effect of "Daeshiho-Tang" on the ileum of Guinea-pigs.
H: Histamine HCl 1×10^{-7} g/ml. S: Sample.

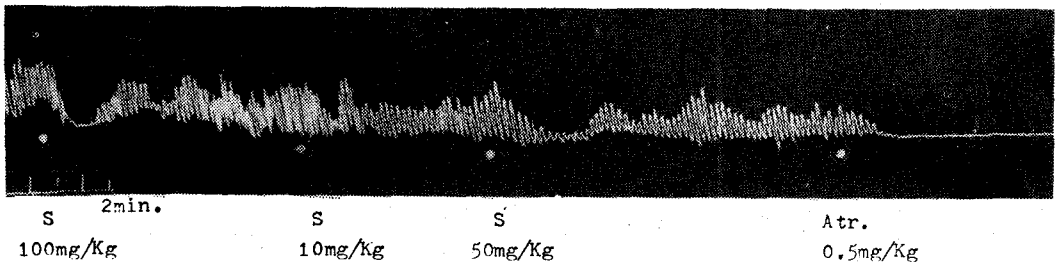


Fig. 7. Effect of "Daeshiho-Tang" on motility of the small intestine in rabbits. (Trendelenburg method)
Atr.: Atropine sulfate. S: Sample.

度 80mg/100g 投與群에서는 aminopyrine 10mg/100g 投與群과 類似한 效果를 나타내었다(Fig. 3).

(2) 家兎에 對한 解熱效果: 家兎에 typhoid vaccine 0.1ml/kg 投與에 對하여 檢液 200mg/kg 投與群은 別다른 效果를 나타내지 못하였으나 檢液 800mg/kg 投與群에서는 顯著한 解熱效果가 認定되었다(Fig. 4).

4) 消化管에 對한 效果

(1) 鎮痙效果: 생쥐 摘出回腸管에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml에서 一過性이 있는 收縮後에 強한 弛緩效果를 나타내었고 acetylcholine 1×10^{-7} g/ml 및 BaCl_2 3×10^{-4} g/ml에 依한 收縮에 對하여 抑制作用을 나타내었으며 檢液 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml의 濃度增加에 따라 抑制作用의 增加를 보였다. 모르모트 摘出回腸管의 histamine 1×10^{-7} g/ml에 依한 收縮에 對하여 檢液 1×10^{-4} , 1×10^{-3} , 5×10^{-3} , 1×10^{-2} g/ml의 濃度增加에 따라 抑制作用이 增加됨을 觀察할 수 있었다(Fig. 5, 6).

(2) 消化管 運動에 對한 效果: 家兎 腸管運動에 對하여 檢液 100mg/kg에서 抑制作用을 나타

Table III. Effect of "Daeshiho-Tang" on BaSO_4 transport in the small intestine of mice.

Groups	Dose (mg/10g, p.o.)	Number of animals	Transport ratio(%)
Control	—	5	59.47±3.18 ^{a)}
Sample-I	2.0	5	73.62±3.48*
Sample-II	8.0	5	89.22±1.01**

a) Mean±Standare error.

*, ** Statistical significance: $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively.

냈으며 檢液 50mg/kg에서 若干 抑制作用을 나타내었다가 곧 回復되었으며 檢液 10mg/kg 投與에 依해서는 別다른 變化가 없었다(Fig. 7).

(3) 腸管輸送에 對한 效果: 생쥐의 BaSO_4 懸濁液의 腸管輸送能에 對한 檢液의 效果는 生理食鹽水를 投與한 對照群은 59.47±3.18(%)를 나타냈으며 檢液 2.0, 8.0mg/10g 投與群에서는 各各 73.62±3.48, 89.22±1.01(%)로 $p < 0.05$ 와 $p < 0.01$ 의 有意性이 있는 腸管輸送 促進作用이 認定되었다(Table III).

考 察 및 結 論

實驗部に 記述한 方法으로 抽出한 大柴胡湯에 對하여 抗痙攣, 鎮痛, 解熱作用 및 消化管에 對한 作用을 比較 考察한 바 strychnine과 picrotoxin으로 誘發되는 痙攣抑制效果에서는 對照群에 比하여 意義있는 實驗結果를 觀察할 수가 없었으나 caffeine으로 誘發된 大腦皮質性 痙攣에 對해서는 檢液 8.0mg/10g 投與群에서 $p < 0.05$ 의 有意性이 있는 死亡時間 延長效果를 나타내었다.

鎮痛效果를 觀察하기 爲하여 writhing syndrome(醋酸法)과 Randall-Selitto法(後肢加壓法)의 試驗으로 確認한 바 醋酸法の 鎮痛效果는 檢液 2.0, 8.0mg/10g 投與群에서 各各 29.2, 47.6%의 writhing syndrome을 抑制하였으며 이때 比較藥物인 aminopyrine은 80.2%의 效果를 나타내었다. 後肢加壓法 亦是 濃度增加에 따라 效果가 增加됨을 알 수 있었다.

解熱作用은 흰쥐 및 家兔에 typhoid vaccine으로 發熱시켜 檢液을 投與한 바 濃度에 따라 解熱效果를 觀察할 수 있어 解熱 鎮痛效果가 있음을 認知할 수 있었다.

생쥐 回腸管에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml에서 一過性的 收縮 後에 弛緩效果를 나타냈으며 acetylcholine 1×10^{-7} g/ml와 $BaCl_2$ 3×10^{-4} g/ml의 收縮에 對해서도 檢液의 濃度增加에 따라 抑制效果가 增大됨을 보였다. 모르모트 回腸管의 histamine HCl 1×10^{-7} g/ml에 依한 收縮에 對하여 檢液 1×10^{-2} g/ml의 投與로 강한 抑制效果를 나타내었으며 濃度增加에 따라 抑制作用이 增大됨을 觀察할 수 있었다.

家兔 生體 腸管運動에 對한 效果는 檢液 100mg/kg 投與에 依하여 抑制作用을 나타냈으나 곧 回復되었으며 濃度의 增加에 따라 效果가 增大됨을 나타내었다.

생쥐의 小腸 輸送運動에 對한 效果는 檢液投與로 濃度에 따라 小腸輸送能 促進作用을 나타내었다. 따라서 漢藥은 數種의 藥物이 複合되어 多種의 藥理活性物質에 依하여 多樣한 作用을 나타내는 것으로 되어 있으며, 또한 서로 拮抗作用

을 하는 物質들이 共存되어 있을 수 있어 作用部位, 生體病理狀態, 生體防禦機能等에 따라서 生體調節機能을 다르게 調節하는 特異性을 갖고 있다고 여러 研究者들에 依해서 報告되고 있다. 高木 等²⁶⁾은 人蔘 saponin의 藥理研究에서 人蔘에 含有되어 있는 ginsenoside Rb系 分劃에서 中樞神經 抑制作用이 認定되었으며, 한편 ginsenoside Rg系 分劃에서는 中樞神經 興奮作用을 나타내는 것이 證明되었다. 또한 丁²⁷⁾은 大黃을 投與하면 最初에는 下痢를 일으키지만 服用을 繼續하면 含有하고 있는 어떤 다른 成分이 作用하여 菌數를 調節하고 菌數가 減少하면 senoside가 分解되는 것이 어려워져서 下劑로서 作用을 하지 않기 때문에 便通을 調節하는 作用機序를 나타낸다고 밝힌 바 있다.

鶴見²⁸⁾等은 acetylcholine, histamine, serotonin 및 $BaCl_2$ 에 依한 腸管 收縮作用에 對하여 同時에 拮抗作用을 나타내었을 때에는 自律神經에 關한 것이 아니고 平滑筋에 關한 直接作用임을 밝혔다. 徐²⁹⁾는 「有下痢證側 不得妄用大黃 以傷胃氣也」라 하여 大黃을 減味하고 陳³⁰⁾은 「所云結熱 非實熱也 下解其熱 非導其便也」라 하여 大黃을 減味하였다. 本 實驗에서 腸內容物의 移動에는 거의 影響을 주지 않는 振子運動(Pendular movement)은 抑制되나 腸內容物의 混和와 攪拌의 役割을 하는 分節運動(Segmenting movement)에 對하여 促進效果가 나타나는 것 등으로 미루어 보아 大柴胡湯이 證에 따라 大黃을 加減하는 方劑를 뒷받침하는 것으로 思料된다.

以上과 같은 實驗結果로 보아 大柴胡湯은 大腦皮質性 痙攣에 對해서 抑制作用, 中樞神經의 鎮痛作用 및 解熱作用 생쥐와 모르모트의 回腸管弛緩作用 그리고 小腸輸送能 促進作用이 認定되었다.

本 研究의 一部는 慶熙醫療院의 研究費 支援으로 이루어 졌으며 이에 感謝드린다.

〈1983년 1월 20일 접수〉

參 考 文 獻

1. 洪南斗 等 : 생약학회지, 13, 156 (1982).

2. 蔡仁植：傷寒論譯註，高文社，86 (1975).
3. 孫思邈：千金翼方，自由出版社，102 (1959).
4. 王焘：外臺秘要，成輔社，卷上 72 (1975).
5. 許浚：東醫寶鑑，南山堂，378 (1976).
6. 金長烈：漢醫學 學位論文集，醫藥社 615 (1980).
7. 加藤正秀 等：日藥學雜誌 102(4)，371 (1982).
8. 洪南斗 等：생약학회지，12(3)，136 (1981).
9. 洪南斗：慶熙藥大論文集 5，27 (1977).
10. 加藤正秀 等：日應用藥理 5，631 (1971).
11. Bastian, J.W. *et al.*: *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, 127, 113 (1964).
12. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, 22, 246 (1946).
13. Koster, R. *et al.*: *Fed. Proc.*, 18, 412 (1959).
14. Sigmund, E.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 95, 729 (1959).
15. Randall, L.D. *et al.*: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 111, 409 (1957).
16. 高木敬次郎 等：日藥理誌 67, 514 (1971).
17. 野上 壽 等：藥效の評價(1)，地人書館，216 (1972).
18. Winter, R. *et al.*: *J. Pharmacol. Exptl. Therp.*, 150, 165 (1965).
19. 高木敬次郎 小澤光：藥物學實驗，南山堂 (1970).
20. 高木敬次郎 等：日藥學雜誌，92, 951 (1972).
21. P. Trendelenburg: *Z. Biol.*, 61, 67 (1913).
22. 月岡：日藥理誌，55, 1367 (1969).
23. 田村豊幸：藥理學實驗法，協同出版，338 (1972).
24. 石井康子 等：日藥學雜誌，101(3)，254 (1981).
25. 桜井眞夫 等：日應用藥理，21(3)，521 (1981).
26. 高木敬次郎：和漢藥 Symposium(第 6 回)，1 (1972).
27. 丁宗鐵：新醫療，9, 21 (1982).
28. 鶴兒介登 等：日藥理誌，72, 41 (1976).
29. 徐大春：徐靈胎醫書 三十二種，鴻寶齋書局，666 (1974).
30. 陳念柱：陳修園醫書 七二種，文光圖書局 有限公司 卷中，1005 (1978).