

生藥復合製劑의 藥效 研究(第40報)

瀉肝湯이 中樞神經系, 循環器系 및 肝毒性에 미치는 作用

홍남두 · 배형섭 · *노영수 · 김남재 · 김진식

慶熙醫療院 · *慶熙大學校 藥學大學

Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drug(XL).

Effect of *Sagan-Tang* on the Central Nervous, Cardiovascular System and the Liver Damage

Nam Doo Hong · Hyung Sub Bae · *Young Soo Rho · Nam Jae Kim and Jin Sik Kim
Kyung Hee Medical Center · *College of Pharmacy, Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea

Abstract—Experimental studies were conducted to investigate the effect of *Sagan-Tang* on analgesic, sedative, antipyretic, isolated ileum and blood vessel and so on. The results of this investigation were summarized as follows; Analgesic action by the acetic acid stimulating method in mice were recognized. Prolonging action against the hypnotic duration induced by thiopental-Na was noted in mice. Antipyretic effect in typhoid vaccine febrile rats was recognized. Spontaneous motility of the isolated ileum of mice was suppressed and contractions of the isolated ileum of mice and guinea-pig induced by acetylcholine chloride, barium chloride and histamine were remarkably inhibited. Vaso-dilating and hypotensive actions were recognized in rabbits. GOT and GPT activities in the serum of rats damaged by CCl_4 and galactosamine were decreased remarkably.

Keywords—*Sagan-Tang* · cardiovascular system · analgesic · sedative · isolated ileum · antipyretic · blood pressure · hypotensive · vasodilation

瀉肝湯은 東醫方劑學¹⁾에 처음으로 記載된 處方으로서 주로 肝鬱, 肝火熾盛, 肝陽上升, 肝陰不足 等に 주로 응용되는 生藥復合製劑중의 하나이다.

특히 瀉肝湯은 肝實로 유발되는 體內的 均衡에 蹉跎이 일어날때 瀉肝 散血하므로써 그 均衡을 恢復하거나 疏泄의 失調로 인한 肝陽亢盛, 또는 이로 인한 肝風內動의 症狀을 淸肝瀉火시키는 效能을 갖고 있는 것으로 알려져 있다. 이러한 肝實의 症狀으로는 善怒, 背強筋急, 兩脇下痛, 心下痞滿, 氣逆頭痛, 小便黃赤 等으

로^{1~6)}, 頭痛, 眩暈, 高血壓이나 肝疾患等に 한 방 臨床에서 널리 活用되고 있다.^{7~11)}

따라서 瀉肝湯은 구성 약물이 전체적으로 藥性이 平寒無毒하고 足厥陰經에 主로 歸經하고 있어 臨床적으로 肝實諸症과 肝陽偏亢으로 인한 高血壓症에 많이 活用하고 있으나 아직 處方の 效能에 관해 실험적인 研究가 없었으므로 이 處方の 臨床效能에 관한 뒷받침을 얻고자 動物實驗을 통하여 鎮痛, 鎮靜, 解熱, 摘出腸管에 對한 作用, 抗高血壓 및 肝毒性에 對한 作用을 중심으로 관찰한 바 다음과 같은 有意한 知見을

얻었기에 報告하는 바이다.

實 驗

實驗材料

이 實驗에서 使用한 材料는 市中에서 구입하여 屢次한 것을 使用하였으며 그 處方內容은 다음과 같다.

芍 藥(Paeoniae Radix)	7.5 g
木 瓜(Chaenomelis Fructus)	3.75 g
生地黃(Rehmanniae Radix)	3.75 g
竹 葉(Lophatheri Folium)	3.75 g
柴 胡(Bupleuri Radix)	3.75 g
黃 芩(Scutellariae Radix)	3.75 g
甘 草(Glycyrrhizac Radix)	3.75 g

檢液의 調製

上記 處方 16貼 分量(480 g)을 細切하여 물로 3回 3時間 加熱 抽出하고 吸引 濾過한 濾液을 농축하여 粘粗性의 抽出物 87 g(수율 18.1%)을 얻어 本 實驗에서 必要로 하는 濃度로 稀釋하여 使用하였다.

實驗動物

實驗動物은 中央動物 ICR系 생쥐(♂) 體重 14~20 g, 흰쥐(♂) 體重 120~180 g, guinea pig(♀) 體重 400~500 g 및 家兔(♂) 體重 2.5~3.0 kg을 使用하였으며 飼料는 삼양유지 飼料(株)의 固型飼料로 飼育하였으며 물은 充分히 供給하면서 2週間 實驗室 環境에 順應시킨 後에 使用하였다. 實驗은 24±2°에서 實施하였다.

實驗方法

鎮痛作用

Whittle의 方法¹²⁾에 準하였다. 卽 생쥐 1群을 5마리로하여 檢液 10 mg/10g 및 5.0 mg/10g씩 各各 經口投與하고 30分 後에 0.7% 醋酸生理食鹽水液 0.1 ml/10g을 腹腔內 投與한 다음 10分 後부터 10分間의 writhing syndrome의 頻度를 測定하였으며 比較藥物 aminopyrine 1.0 mg/10g 投與군과 比較 觀察하였다.^{13,14)}

鎮靜作用

Thiopental-Na 睡眠時間에 미치는 影響¹⁵⁾을 觀察하였다. 즉, 생쥐 5마리를 1群으로 하여 檢液 10.0 mg/10g 및 5.0 mg/10g을 經口投與하고

60分 後에 檢液 thiopental-Na 30 mg/10g 꼬리 靜脈 內에 注射하였다. 睡眠時間은 正向反射의 消失로부터 正向反射의 出現까지의 時間으로 하였으며 比較藥物로는 diazepam 0.5 mg/10g을 使用하였다.

解熱作用

高木等^{16,17)}의 方法에 따라 흰쥐 5마리를 1群으로하여 typhoid vaccine(KP. V) 0.05 ml/100g을 꼬리 靜脈에 注射하고 90分 後에 檢液 100 mg/100g 및 50 mg/100g을 經口投與한 다음 1時間 간격으로 5時間 동안 直腸溫度를 測定하였으며 aminopyrine 10 mg/100g 投與群과 比較觀察하였다.

摘出腸管에 對한 影響

Magnus方法¹⁸⁾에 따라 생쥐 및 guinea-pig를 24시간 絶食시킨 後 撲殺시켜 腸管을 摘出하여 切片을 만든 다음 tyrode液中에서 O₂-CO₂ gas를 공급하면서 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 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 관찰하였다.

血管에 對한 作用^{18,19,20)}

Krawkow-Pissemski法에 準하여 行하였다. 家兔의 귀가 큰 것을 選別하여 耳殼動脈 주위의 털을 깎고 耳殼動脈을 露出시켜 Ringer 液이 들어 있는 mariot병에 연결된 cannular를 插入結紮한 後에 귀를 잘라내어 流出하는 Ringer液의 滴數를 測定하였다. 檢液은 cannular에 連結된 고무관을 통하여 0.3 ml씩 注入하여 檢液의 作用을 觀察하였다. 比較藥物로는 Ach.를 使用하였다.

血壓 및 呼吸에 對한 作用^{18,19,21,22)}

家兔에 urethane 1.5 g/kg을 腹腔內에 注射하여 麻醉시킨 後 常法에 따라 頸動脈에 水銀 manometer가 連結된 cannular를 插入結紮하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymograph 煤煙紙上에 描記시켰다. 이때, 血壓과 呼吸曲線이 一定하게 되었을 때에 檢液을 耳靜脈에 注入하여 呼吸運動의 變化를 觀察하였고 兩側 迷走神經 切斷 後에도 觀察하였고, 比較藥物로는 Ach.를 사용하였다.

Table I. Dose schedule of CCl₄ and *Sagan-Tang* in rats

Group	Days			
	1	2	3	4
Normal	Saline	Saline	Saline	Saline
Control	Saline	CCl ₄	CCl ₄	Saline
Sample	Ex.	CCl ₄ +Ex.	CCl ₄ +Ex.	Ex.
Silymarin	Sily.	CCl ₄ +Sily.	CCl ₄ +Sily.	Sily.

CCl₄: Olive oil(1:1) solution 0.5 ml/100g was given orally.

Silymarin 3 mg/100g was given orally.

Ex.; *Sagan-Tang* 100 mg/100g was given orally.

Table II. Dose schedule of galactosamine and *Sagan-Tang* in rats

Group	Days			
	1	2	3	4
Normal	Saline	Saline	Saline	Saline
Control	Saline	Gal.	Gal.	Saline
Sample I	Ex.	Gal.+Ex.	Gal.+Ex.	Ex.
Sample II	Ex.	Gal.+Ex.	Gal.+Ex.	Ex.
Silymarin	Sily.	Gal.+Sily.	Gal.+Sily.	Sily.

Gal.; Galactosamine 40 mg/100g was given by s.c.

Sample I; *Sagan-Tang* 100 mg/100g was given orally.

Sample II; *Sagan-Tang* 50mg/100g was given orally.

Sily; Silymarin 3mg/100g was given orally.

肝毒性에 대한 작용

1). CCl₄ 肝毒性에 대한 작용

흰쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 및 CCl₄를 Table I와 같은 방법으로 經口投與하였고, 採血은 最後 投與한 後 24時間이 經過했을 때 心臟 採血하여 1時間 放置하고 3,000 rpm에서 20分間 遠心分離하여 GOT 및 GPT 活性도는 Reitman-Frankel法^{23,24}의 原理에 準하여 行하였다.

2). Galactosamine 肝毒性에 대한 작용

흰쥐 1群을 5마리로 하여 檢液 및 galactosamine을 Table II와 같은 방법으로 經口投與하고 採血 및 GOT, GPT 活性의 測定은 1)과 같이 하였다.

實驗 結果

鎮痛效果

生理食鹽水液과 0.7% 醋酸生理食鹽水液을 投

與한 對照群의 writhing syndrome의 頻度 78.4 ± 4.99회에 比하여 檢液 5.0 mg/10g 및 10.0 mg/10g 投與群에서 各各 52.6 ± 5.32회와 41.2 ± 7.80회로 모두 p < 0.01의 有意성이 있는 writhing syndrome의 抑制效果를 觀察할 수 있었으며 比較藥物 aminopyrine 1.0 mg/10g 投與群은 15 ± 2.71회로 p < 0.001의 有意성이 있는 抑制效果를 나타내었다(Table III).

鎮靜效果

생쥐에 thiopental-Na 30 mg/10g을 꼬리靜脈內로 注射한 對照群의 睡眠時間 7.4 ± 1.17分에 比하여 檢液 5.0 mg/10g 및 10.0 mg/10g 投與群은 9.2 ± 1.59分과 14.6 ± 2.06分으로 高濃度 投與群은 p < 0.001의 有意성이 있는 睡眠時間 延長效果를 나타내었다(Table IV).

解熱效果

Typhoid vaccine으로 發熱된 흰쥐에 檢液을 50 mg/100g 및 100 mg/100g을 投與하여 1時間

Table III. Analgesic effect of *Sagan-Tang* on the writhing syndrome in mice

Group	Dose(mg/10g, p.o)	No. of animals	No. of writhing syndrome	Inhibition(%)
Control	—	5	78.4±4.99 ^{a)}	—
Sample	10.0	5	41.2±7.80**	47.4
	5.0	5	52.6±5.32**	32.9
Aminopyrine	1.0	5	15.0±2.71***	80.9

a); Mean±standard error

Statistical significance compared with control data, (**p<0.01, ***p<0.001)

Table IV. Effect of *Sagan-Tang* on the duration of hypnosis induced by the thiopental-Na in mice

Group	Dose(mg/10g, p.o)	No. of animals	Hypnotic duration(min.)	Inhibition(%)
Control	—	5	7.4±1.17 ^{a)}	—
Sample	10.0	5	14.6±2.06*	97.3
	5.0	5	9.2±1.59	24.3
Diazepam	0.5	5	65.4±4.79***	883.7

a); Mean±standard error

Statistical significance compared with control data, (*;p<0.05, ***;<0.001)

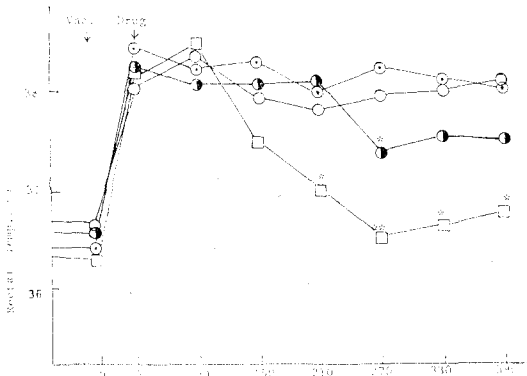


Fig. 1. Antipyretic effect of *Sagan-Tang* on the typhoid vaccine induced fever in rats.

- ; control,
- ; sample 50 mg/100g,
- △; sample 100 mg/100g,
- ◇; aminopyrine 10 mg/100g.
- *; Statistically significant compared with control data. (*p<0.05, **p<0.01)

後부터 直腸溫度를 測定한 결과 對照群과 檢液에서 모두 持續的으로 發熱狀態를 나타내었으나 100 mg/100g 投與群에 4時間後부터 有意性있는 解熱效果를 나타내었다. aminopyrine 投與群은 p<0.001의 有意性이 觀察되었다(Fig. 1).

摘出腸管에 對한 效果

생쥐 摘出回腸管에 對하여 腸管의 自動運動을 檢液 1×10⁻²g/ml 用量에서 一過性的 收縮後에 강한 抑制效果를 나타내었고, 檢液 1×10⁻³g/ml, 5×10⁻³g/ml 및 1×10⁻²g/ml 用量 增加에 따라 抑制效果가 增加됨을 觀察할 수 있었다. 장관수축약 Ach. 및 Ba.에 의한 收縮作用에 對하여 檢液의 濃度依存的인 拮抗效果가 認定되었다(Fig. 2). 또한, guinea-pig 摘出腸管에서 His.에 依에 收縮에 對해서도 檢液의 濃度依存的인 抑制效果를 나타내었다(Fig. 3).

血管에 對한 效果

家兔의 耳殼動脈을 灌流하여 流出되는 Ringer 液의 速度를 每分당 30~40滴으로 조절한 後 檢液을 投與하였다. 檢液 1.0, 5.0% 및 10.0%의 濃度の 增加에 따라 流出되는 Ringer의 滴數도 增加함을 알 수 있었고, 10% 濃度에서는 1.7배의 灌流液 增加를 나타내어 血管擴張에 의해 末梢低抗을 低下시키는 것으로 생각된다(Fig. 4).

血壓 및 呼吸에 對한 效果

家兔의 頸動脈血壓試驗에서 檢液 100 mg/kg 을 耳靜脈으로 二相狀의 강한 血壓降下效果를 나타내었으며 呼吸은 血壓降下時 약간 亢進됨을 알 수 있었고, 檢液 50 mg/kg 投與에 의해서도

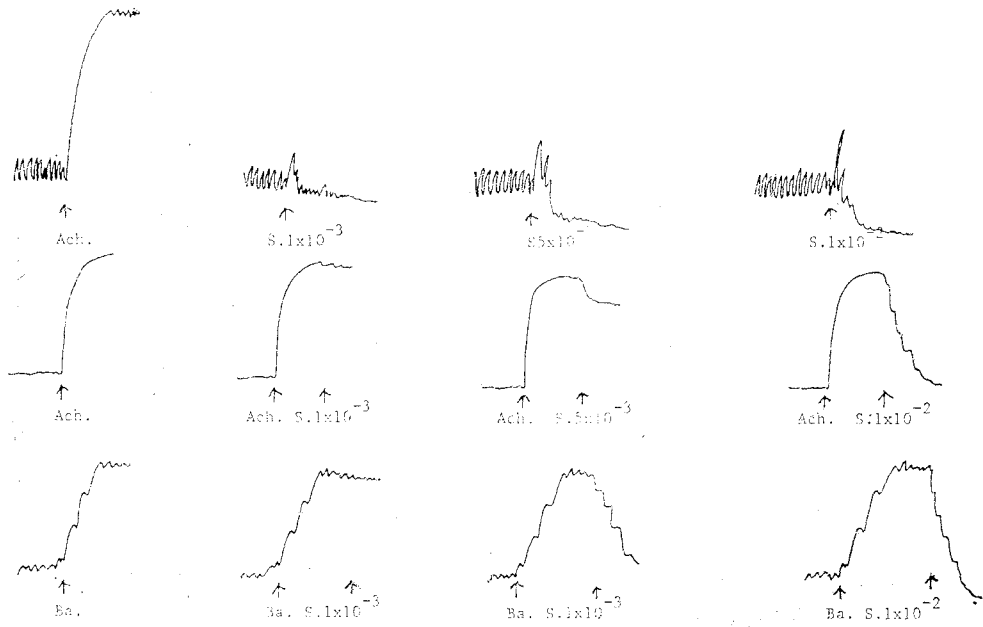


Fig. 2. effect of *Sagan-Tang* on the isolated ileum of mice. (Magnus method) Ach.; Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml, Ba.; BaCl₂ 5×10^{-4} g/ml

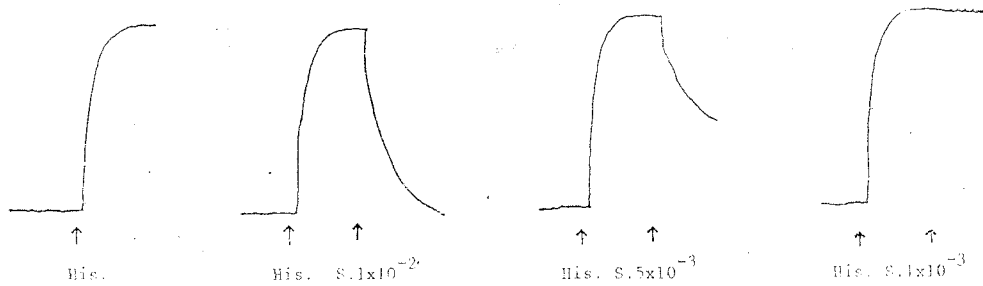


Fig. 3. Effect of *Sagan-Tang* on the isolated ileum of guinea-pig (Magnus method) His.; Histamine 2HCl 1×10^{-7} g/ml

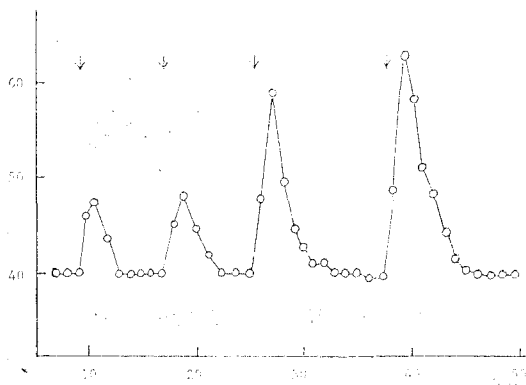


Fig. 4. Effect of *Sagan-Tang* on the flow rate in the blood vessels of rabbits(Krawkow-Pissemski method) Ach; Acetylcholine chloride.

血壓降下作用을 觀察할 수 있었다. 한편, 兩側 頸部迷走神經 切斷(vagotomy) 後에도 vagotomy 前에 比하여 別다른 차이를 나타내지 않고 血壓 降下效果를 類似하게 나타내었다(Fig. 5).

CCl₄ 肝毒性에 對한 效果

GOT 活性度는 對照群이 160.0 ± 4.90 으로 정상군에 比하여 顯저한 增加를 보인테 比하여 檢液 100 mg/100g 投與群에서 112.5 ± 4.80 으로 $p < 0.001$ 의 顯저한 減少를 보였으며, GPT 活性度는 對照群이 154.5 ± 4.70 인데 比하여 檢液 100 mg/100g 投與群에서는 102.1 ± 4.21 로 $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 減少效果를 나타내었다. 한편, 比較藥物인 silimarin은 $p < 0.001$ 의 有意性이 있는 顯저한 GOT, GPT活性減少效果를 나

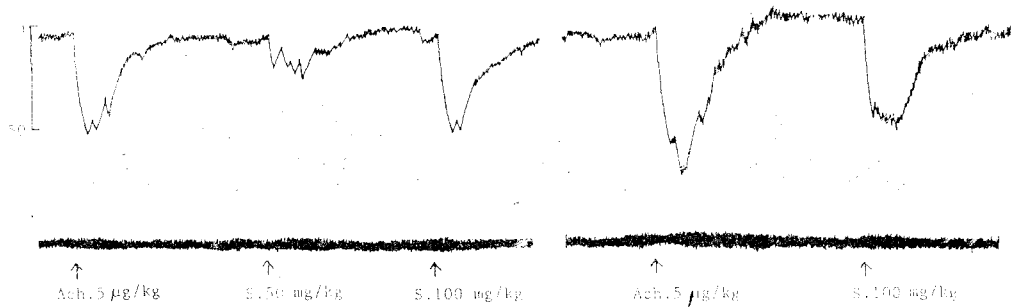


Fig. 5. Effect of *Sagan-Tang* on the blood pressure and respiration in anesthetized rabbit. Ach.; Acetylcholine chloride.

Table V. Effect of *Sagan-Tang* on GOT and GPT in rats

Group	No. of animals	GOT and GPT (Karmen units)	
		GPT	GOT
Normal	5	27.25±0.62	29.21±0.61 ^{a)}
Control	5	154.5±4.70	160.0±4.90
Sample	5	102.1±4.21***	112.5±4.80***
Silymarin	5	90.2±5.60***	92.5±5.30**

a); Mean±standard error
 Statistical significance compared with control data, (***:p<0.001)

Table VI. Effect of *Sagan-Tang* on GOT and GPT in rats

Group	No. of animals	GOT and GPT (Karmen units)	
		GPT	GOT
Normal	5	37.6±2.56	43.6±2.50 ^{a)}
Control	5	132.8±5.48	115.0±5.30
Sample I	5	50.0±4.51***	79.8±5.56**
Sample II	5	76.2±5.49***	94.2±5.60*
Silymarin	5	72.0±3.63***	66.4±4.35***

a); Mean±standard error
 Statistical significance compared with control data (*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001)

타법을 알 수 있었다(Table V).

Galactosamine 肝毒性에 對한 效果

Galactosamine으로 誘發된 肝毒性 흰쥐 血清中 GOT活性度는 對照群이 115.0±5.30으로 정상群에 比하여 현저히 증가됨을 알 수 있었고 檢液 50 mg/100g 및 100 mg/100g 投與群에서는 各各 94.2±5.60 및 79.8±5.56으로 p<0.05,

p<0.01의 有意性이 있는 감소효과를 나타내었으며 GPT 活性度에 있어서도 對照群에 比해 檢液 50 mg/100g 및 100 mg/100g 投與群에서 p<0.001의 현저한 減少效果를 나타내었다 (Table VI).

考察 및 結論

實驗部에 記述한 方法에 따라 얻은 瀉肝毒의 熱抽出物이 鎮痛, 鎮靜, 解熱, 摘出腸管에 對한 作用, 血管에 對한 作用, 血壓 및 呼吸에 對한 作用 및 肝毒性에 對한 作用 등을 比較 考察한 바 다음과 같다.

Writhing response에 依한 鎮痛藥의 檢定은 Sigmund 等¹³⁾과 Koster 等¹⁴⁾에 依해서 報告되 있으며, Collier 等²⁵⁾은 醋酸을 생쥐의 腹腔內 投與로 惹起되는 특유의 writhing response를 abdominal contraction response라 하여 이 反應의 抑制를 지표로 하여 試驗하였다. 檢液投與로 對照群에 比하여 有意性이 있는 writhing syndrome 抑制效果를 나타내었으며 檢液 10 mg/10g 投與群은 47.4%의 抑制率을 보여 強한 鎮痛效果가 있음을 알 수 있었다.

高木等¹⁶⁾은 barbiturate類와 同時投與로 睡眠時間을 연장시키는 作用을 갖는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라고 밝힌 바 있어 檢液을 投與한 후 thiopental-Na를 投與한 경우 현저한 수면시간 연장효과를 나타내었으며, 특히 10.0 mg/10g 投與群은 thiopental-Na 단독투여군에 比하여 97.3%의 增加를 나타내어 有意性이 있

는 睡眠時間 延長效果를 나타내었다.

解熱效果를 觀察하기 위하여 typhoid vaccine 을 發熱物質로 하여 흰쥐의 꼬리 靜脈內 注射하면 지속적인 發熱狀態를 유지하고 檢液投與로 經時的인 發熱抑制效果를 觀察할 수 있었다. 특히, 檢液 100 mg/100g 投與群은 比較藥物 aminopyrine 10 mg/100g 投與群에 比하여 뒤지지만 檢液投與 4時間 後부터 有意性이 있는 解熱效果가 認定되었다.

생쥐의 摘出回腸管 自動運動에 對하여 檢液投與로 一過性的인 收縮後에 강한 抑制作用을 나타내었고, 이 效果는 濃度依存的인 效를 알 수 있었다. 腸管收縮 藥物인 Ach. 및 Ba.에 依해서 收縮된 腸管에 對해서도 檢液의 濃度依存的으로 拮抗效果를 나타내었다. guinea-pig 摘出腸管에서 His.에 의한 수축작용에 對해서도 강한 拮抗作用이 인정되었다.

鶴見 等²⁶⁾은 acetylcholine chloride, serotonin, histamine 및 barium chloride에 依한 장관수축에 대해 同時에 길항작용을 나타내는 경우 자율신경계에 의한 것이 아니고 장관평활근에 대한 직접작용임을 밝힌 바 있어, 檢액의 腸管弛緩作用은 장관평활근의 筋原性 弛緩作用에 기인하는 것으로 생각된다.

Krawkow-Pissenski法에 의한 家兔耳殼血管試驗에서 檢액에 의하여 관류액이 현저하게 증가하므로써 血管이 擴張됨을 알 수 있었고 檢액 10% 농도에서는 比較藥物 Ach. 보다도 강한 灌流液의 증가작용이 인정되었다. 혈관확장기전的一部分은 생쥐 및 guinea-pig 摘出腸管의 평활근 筋原性 弛緩作用이 있는 것으로 미루어 보아 혈관 평활근에 대한 직접적인 이완작용에 기인하는 것으로 생각된다. 또한, 高木 等²⁷⁾은 瀉肝湯을 구성하고 있는 藥物중의 하나인 芍藥중의 paeoniflorin이 혈류량 증가작용이 있음을 보고하였고, 經利彬 等²⁸⁾은 地黃액스가 혈관확장작용이 있음을 보고한 바 있어 이들 藥物의 상호작용에 의한 것으로 생각된다.

家兔頸動脈 血壓試驗에서 檢液投與로 강한 血壓강하효과를 나타내었으며 檢液 100 mg/kg 投與群은 比較藥物 Ach.와 類似한 效果를 관찰할 수 있었고, 兩側迷走神經切斷(vagotomy)後에도

비슷한 效果를 나타내었다, 따라서 血壓降下作用 기전의 一部는 혈관평활근의 이완으로 혈관확장에 기인하는 것으로 생각된다.

肝障害時 藥物의 有效性 여부는 肝障害로 인한 代謝機能의 低下로 發生하는 各種 효소의 변화에 대한 藥物의 作用을 測定하는 方法이 널리 알려져 있다.

CCl₄로 肝毒性을 유발시킨 흰쥐 및 galactosamine으로 肝毒性을 유발시킨 흰쥐의 血清중 GOT 및 GPT 活性度 測定에서 silimarin 3 mg/100 g투여군 보다는 약하지만 檢액투여군에서 대조군에 비해 현저한 GOT 및 GPT 活性度 低下를 나타내어 檢액은 CCl₄ 및 galactosamine유발 간독성에 대해서 보호작용이 있는 것으로 생각된다. 앞으로 계속해서 여러종류의 간독성 병태 모델에 대한 作用 등을 검토하여 瀉肝湯의 肝障害 억제작용 기구를 추구하고자 한다.

以上の 結果를 볼 때, 瀉肝湯은 中추신경계 억제, 장관평활근 이완, 血壓강하효과 및 간장해 억제작용등이 인정되었으며 또한 한방문헌에 나타난 효능의 일부를 뒷받침하는 것으로 생각된다.

감사의 말씀—本 研究에 소요되는 경비의 一部는 慶熙醫療院 學術研究費 지원으로 이루어졌으며 이에 감사드립니다.

〈1989년 7월 23일 접수 : 8월 14일 수리〉

文 獻

1. 尹吉榮 : 東醫方劑學, 서울, 미네르社, 76 (1964).
2. 金定劑 : 東醫肝系內科學, 서울, 東洋醫學研究所, p.2 (1987).
3. 金賢濟 : 東洋醫學概要, 서울, 東洋醫學研究所, p.41 (1978).
4. 許 浚 : 東醫實鑑, 서울, 남산당, p.139 (1966).
5. 高炳熙 : 五臟病症 辨證에 관한 方法論研究, 서울, 慶熙大學院, p.23 (1981).
6. 張 馬 合註 : 黃帝內經, 臺北, 臺聯出版社, p.35 (1970).
7. 金永錫 : 黃連茯苓湯이 循環 및 中樞神經系에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學院, p.28 (1983).
8. 江蘇中醫學院 : 中醫臨床手冊, 上海, 上海科學技術出版社, p.14 (1978).

9. 上海第一醫學院：實用內科學，北京，人民衛生出版社，p.6 (1981).
10. 上海中醫學院：中醫內科學，香港，商務印書館，p.297 (1975).
11. 陳存仁：高血壓，心臟病及中風驗方，香港，震旦圖書公司，p.1 (1962).
12. Whittle B.A.: *J. Pharmac. Ther.* **32**, 311 (1968).
13. Siegmund, E., Cadmus, R., and Lu, G.: *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* **95**, 729 (1957).
14. Koster, R., Anderson, M. and De Beer, E.J.: *Federa. Proc. Pharmacol.* **18**, 412 (1959).
15. 五味山裕：日藥理誌，**69**, 267 (1983).
16. 高木敬次郎・原田正敏：日藥學雜誌，**89**, 879 (1969).
17. 高木敬次郎・李股芳：日藥學雜誌，**92**, 951 (1972).
18. 高本敬次郎・小釋光：藥理學實驗，東京，南山堂，**94**, 109 (1970).
19. 田村豐幸：藥理學實驗法，協同出版社，東京，p.194 (1972).
20. 岩本：福岡雜誌，**48**, 3 (1957).
21. 洪承詒：釜山大論文集，第18輯，自然科學編，p.97 (1974).
22. 古家敏夫：日藥理誌，**55**, 1152 (1969).
23. 金井泉，金井定光：臨床檢查法提要，**X-11**, 52 (1975).
24. Reitman, S., and Frankel, S.: *Am. J. Med.* **29**, 102 (1960).
25. Collier, H.O.J., Dinneen, L.C., Johnson C. A. and Schneider, C.: *Brit. J. Pharmac. Chemother.*, **32**, 295 (1968).
26. 鶴見介登，安部彰，臟村一：日藥理誌，**71**, 41 (1976).
27. 高木敬次郎，原田正敏：藥學雜誌，**89**, 893 (1969).
28. 經利彬，石原泉：國立北平研究院生理學研究所中文報告匯刊，**2**, 65 (1935).