

# 吳茱萸가 先天性高血壓흰쥐의 血壓에 미치는 影響

姜 信 仁\* · 金 護 哲\*\* · 柳 恒 默\*\*\* · 楊 智 善\*\*\* · 鄭 壽 蓮\*\*\*

## ABSTRACT

### Studies of Evodiae Fructus on the blood pressure in spontaneously hypertensive rats

Sin In Kang\* · Ho Cheol Kim\*\* · Hang Mook Rheu\*\*\* · Ji Seon Yang\*\*\* · Soo Yeon Jung\*\*\*

\*Kyung Hee Oriental Medicine Clinic · \*\*College of Oriental Medicine Kyung Hee University

\*\*\*Korea Food & Drug Administration

The effects of the Evodiae fructus on the cardiovascular function were assessed in spontaneously hypertensive rats, and isolated preparation of spontaneously hypertensive rats aortic strip. In spontaneously hypertensive rats, intraperitoneal administration of methanol crude extract of Evodiae Fructus (0.5mg/kg) lowered arterial blood pressure which lasted for at least 4 hours. The hypotensive effect of Evodiae Fructus was more stronger with  $\alpha$ -adrenoreceptor inhibitor(Phentholamine) and it was not affected by  $\beta$ -adrenoreceptor inhibitor(Propranolol). The hypotensive effect of Evodiae Fructus was abolished by NAME. It is suggested that the hypotensive effect of Evodiae Fructus may be concern with endothelium-derived relaxing factor and it may be mediated through NO synthesis. Evodiae Fructus showed a vasorelaxing effect on denude aortic strip. It is suggested that Evodiae Fructus has a direct relaxing effect on vascular smooth muscle cells.

---

\* 경희 한의원  
\*\* 경희대학교  
\*\*\* 식품의약품 안전청

Judging from above results, it was proved that hypotensive effect of Evodiae Fructus. The mechanism of hypotensive action may be concern with endothelium-derived relaxing factor and direct relaxing effect on vascular smooth muscle cells. Therefore, it is suggested that Evodiae Fructus is applicable to hypertension.

Key Words: Evodiae Fructus, Hypertension, Hypotensive effect.

## I. 緒 論

吳茱萸 *Evodiae Fructus*는芸香科(Rutaceae)에 속한 吳茱萸 *Evodia rutaecarpa (Juss) Benth.*, 石虎 *Evodia rutaecarpa (Juss) Benth, var. officinalis Dode.*와 毛脈吳茱萸 *Evodia rutaecarpa Benth, var. bodinieri Dode.*의 未成熟果實을 乾燥한 것으로, 吳茱, 左力이라고도 한다.<sup>1,5,6)</sup> 國內의 吳茱萸 *Evodia officinalis Dode.*는 中國 原産으로 藥用樹로 들어와 慶尙北道 海拔 50m 地域에 재식하고 있는 歸化植物이다.<sup>1)</sup>

吳茱萸는 神農本草經<sup>19)</sup> 中品에 처음 收載된 이래 溫中 下氣 散寒 止痛 降逆止嘔 行氣 燥濕의 效能이 있어 虛寒으로 인한 胃痛 腹痛 脇痛 疝痛과 嘔逆吞酸, 厥陰頭痛, 脚氣, 口瘡潰瘍, 經行腹痛등의 治療에 사용되어 왔다.<sup>3,4,6)</sup>

高血壓을 韓方的인 側面에서 본다면 肝陽上亢, 肝枯燥風, 頭眩, 頭痛, 中風, 厥 등의 範疇에 속하고 原因에 따라 主火性, 主氣性, 主濕性, 風邪性, 腎虛性등으로 分類할 수 있으며 主訴症을 根據로 하여 辨證에 의하여 治療한다. 近來에 吳茱萸가 抗高血壓作用으로 高血壓의 治療에 사용되고 있으나 機轉이 明確하지 않고 多數의 研究는 吳茱萸의 血壓降下效果를 報告<sup>8,9,10,11,13)</sup>하고 있으나 血壓上昇效果를 報告<sup>7)</sup>한 研究도 있어서 血壓降下效果의 檢證이 必要하다고 생각된다. 吳茱萸는 高血壓과 關聯된 症狀인 厥陰頭痛, 偏頭痛, 偏身痺痛등의 治療에 辨證에 의하여 사용되어 왔으며, 溫中下氣 除濕血痺 逐風邪의 效

能이 있어서 高血壓의 治療에 有效할 것으로 생각되어 著者는 高血壓治療劑 開發을 目標로 吳茱萸의 抗高血壓作用에 대한 效能과 機轉을 研究하여 臨床에서 응용할 基盤을 마련하기 위하여 本 實驗을 시작하였다.

本 實驗으로 吳茱萸가 高血壓에 미치는 影響을 觀察하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗

### 1. 材料

#### 1) 材料 및 試藥

이 實驗에 使用한 吳茱萸(中國産輸入品)는 서울 시내 韓藥乾材商에서 購入하여 大韓藥典의 性状, 순도시험(과명, 이물)에 적합한 藥材를 精選하여 사용하였고, 試藥으로는 Sigma사 제품인 N $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester(NAME), Phentolamine, Phenylephrine, Propranolol, Captopril, Acetylcholine, Krebs-Henseleit buffer를 구입하여 사용하였다.

#### 2) 機器

血壓과 心拍數의 測定은 Blood pressure monitoring system(일본 Muromachi사, MK-1000)을 이용하여 測定하였다. 摘出大動脈의 收縮度 測定에는 schuler organ bath (type 809, HSE),

force transducer (type 351, HSE), amplifier (type 660, HSE), recorder (type WR 3300, HSE)를 사용하였다.

### 3) 實驗動物 및 飼育條件

食品醫藥品安全廳 國立毒性研究所 實驗動物資源室에서 생산된 5週齡의 先天性高血壓흰쥐 (spontaneously hypertensive rat, SHR)를 溫度  $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ , 濕度  $55\pm 10\%$ , 12時間 조명주기의 조건하에서 사육하여 사용하였으며, 이때 물과 사료는 자유로이 섭취할 수 있도록 하였다. 실험에 사용한 先天性高血壓흰쥐는 檢體投與에 앞서 12週齡 이상의 충분히 血壓이 발현된 收縮期 血壓이 175mmHg 이상인 것을 Blood Monitoring System을 이용하여 選別하였다.

### 4) 檢液의 製造

#### (1) 試料의 製造

吳茱萸 1Kg에 95% methanol 8,000ml를 가하여 約 72時間 常溫에서 放置하여 抽出한다. 그 抽出液을  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 約 90分동안 蒸溜한 다음 濃縮液을 高速減壓濃縮機를 利用하여 眞空狀態에서 約 16時間 동안 남은 methanol을 날려보내 最終 抽出物을 얻었다. 收得率은 11.8 %이었다.

#### (2) 腹腔注射用 試料의 製造

吳茱萸抽出物, Captopril, Phentolamine, Propranolol, *N* $\omega$ -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)는 1g/1ml의 比率로 生理食鹽水에 녹여 腹腔注射用 試料로 사용하였다.

#### (3) 吳茱萸混合飼料의 製造

吳茱萸메탄올抽出物 0.2Kg과 가루사료 19.8Kg를 혼합하여 1% 吳茱萸添加飼料를 만들었다.

## 2. 實驗方法

### 1) SHR에서 吳茱萸에 대한 血壓의 測定

檢體 投與에 앞서 12週齡 以上の 충분히 血壓이 발현된 收縮期 血壓이 175mmHg 이상인 先天性高血壓흰쥐를 Blood Monitoring System을 이용하여 選別하여 各군당 5-7마리를 實驗에 사용하였다.

#### (1) 吳茱萸單獨投與에 의한 血壓의 測定

對照群으로는 生理食鹽水를 腹腔注射하였고, 吳茱萸投與群은 吳茱萸를 0.5g/Kg의 用量으로 腹腔注射하였고, Captopril投與群은 Captopril을 30mg/Kg의 用量으로 腹腔注射하였다. 血壓은 投與直前과 投與한 다음 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간에 測定하였다.

#### (2) Phentolamine, Propranolol,

NAME 前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 測定

對照群으로는 生理食鹽水를 腹腔注射하고 1시간 다음에 血壓을 測定하였고, 吳茱萸單獨投與群은 吳茱萸를 0.5g/Kg의 用量으로 腹腔注射하여 1시간 다음에 血壓을 測定하였다.

① Phentolamine前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 測定 : Phentolamine吳茱萸併用投與群은 Phentolamine을 50mg/Kg 用量으로 腹腔注射하여 15분간 방치한 다음에 吳茱萸를 0.5g/Kg 用量으로 腹腔注射하고 나서 1時間 다음에 血壓을 測定하였다. Phentolamine 投與群은 Phentolamine을 50mg/Kg 用量으로 腹腔注射하여 15분간 방치한 다음에 生理食鹽水를 腹腔注射하고 나서 1時間 다음에 血壓을 測定하였다.

② Propranolol前處置後 吳茱萸併用投與에 의한

血壓의 測定 : ①과 동일한 방법으로 측정하였으며 Propranolol용량은 50mg/Kg, 吳茱萸용량은 0.5g/Kg로 하였다.

③ NAME前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 測定 : ①과 동일한 방법으로 측정하였으며 NAME용량은 50mg/Kg, 吳茱萸용량은 0.5g/Kg로 하였다.

### (3) 血壓測定方法

血壓은 Blood pressure monitoring system을 이용하여 尾壓 間接測定法으로 測定하여 收縮期 血壓(systolic blood pressure)을 기록하였다. 血壓測定시 35℃의 preheating chamber 에 15분간 넣어 예열시킨 Rat를 고정틀에 넣어 적당한 크기의 tail cuff sensor를 꼬리에 끼운 다음 5분 정도 環境에 適應시키고 나서 血壓을 測定하였다. 血壓測定 chamber내의 溫度는 33℃로 고정하였고 4-6회 測定하여 平均값을 기록하였다.

### 2) 吳茱萸에 대한 SHR 摘出大動脈의 弛緩力 測定

CO<sub>2</sub>가스로 吸入致死시킨 先天性高血壓흰쥐 (SHR)의 胸部를 切開하여 下行胸部大動脈을 摘出하여 적절한 처치를 한후 內皮細胞가 除去되지 않은 血管과 除去된 血管을 이용하여 PE (1μM)을 처치하여 收縮시킨 다음 吳茱萸를 2.5mg/ml와 5mg/ml로 投與하여 弛緩程度를 測定하였다.

### 3. 統計學的인 分析

實驗結果는 Student's t-test로 統計處理하였으며 p<0.05인 경우 有意性이 있다고 判定하였다

## Ⅲ. 結果

### 1. SHR에서 吳茱萸에 대한 血壓의 變化

#### 1) 吳茱萸單獨投與에 의한 血壓의 變化

吳茱萸投與群과 captopril投與群은 有意性이 있는 血壓降下效果를 나타냈고 對照群은 別로 變化가 없었다. Fig. 1

#### 2) Phentolamine, Propranolol, NAME 前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 變化

① Phentolamine前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 變化 : Phentolamine投與群과 Phentolamine吳茱萸併用投與群의 血壓은 유의한 血壓降下效果를 나타냈다. Fig. 2

② Propranolol前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 變化 : Propranolol投與群의 血壓은 거의 變化가 없었고 Propranolol吳茱萸併用投與群의 血壓은 有意한 血壓降下效果를 나타냈다. Fig. 3

③ NAME前處置後 吳茱萸併用投與에 의한 血壓의 變化 : NAME投與群의 血壓은 유의한 血壓上昇이 나타났고 NAME吳茱萸併用投與群은 投與前後가 거의 같은 血壓을 나타냈다. Fig. 4

### 2. 吳茱萸에 대한 SHR 摘出大動脈의 弛緩力 變化

1) 內皮細胞가 存在하는 血管과 內皮細胞가 除去된 血管에서 吳茱萸에 대한 血管弛緩效果는 用量依存的으로 나타났다. Fig. 5

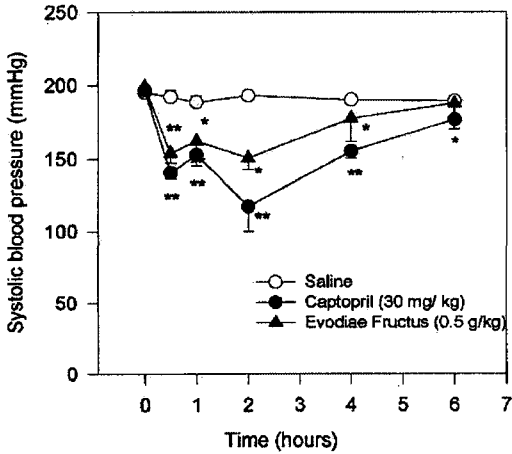


Figure 1. Effect of Evodiae Fructus on the systolic blood pressure in spontaneous hypertensive rats.

Values are mean±S.E.

n=5-7 for each group.

\* p<0.05 vs saline group

\*\* p<0.01 vs saline group

Dose : Evodiae Fructus : 0.5g/Kg, i.p.

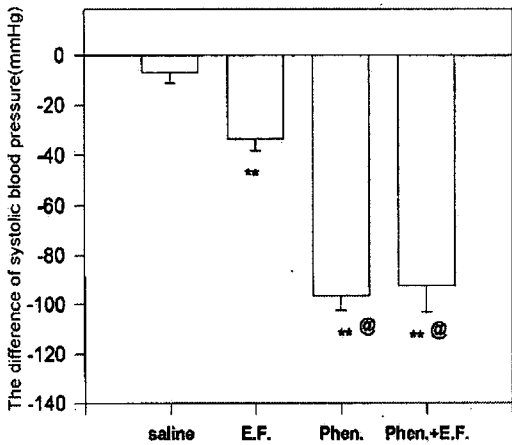


Figure 2. The difference of systolic blood pressure between before and after treatment of saline, Evodiae Fructus(E.F.) and/or phentolamine (Phen.) in spontaneously hypertensive rats.

Values are mean±S.E.

n=5-7 for each group.

\*\* p<0.01 vs saline group

@ p<0.01 vs E.F. group

Dose : Phentolamine : 50mg/Kg, i.p.

Evodiae Fructus : 0.5g/Kg, i.p.

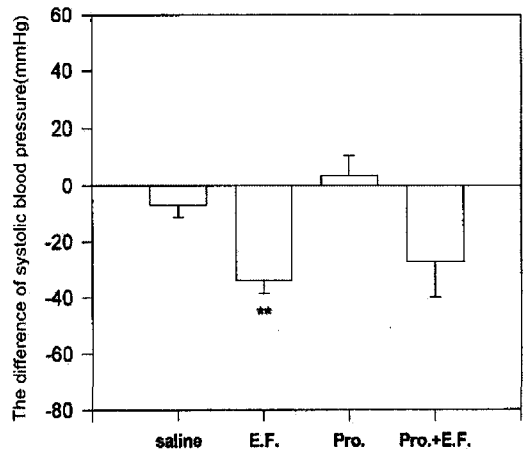


Figure 3. The difference of systolic blood pressure between before and after treatment of saline, Evodiae Fructus(E.F.) and/or propranolol (Pro.) in spontaneously hypertensive rats.

Values are mean±S.E.

n=5-7 for each group.

\*\* p<0.01 vs saline group

Dose : propranolol : 50mg/Kg, i.p. Evodiae Fructus : 0.5g/Kg, i.p.

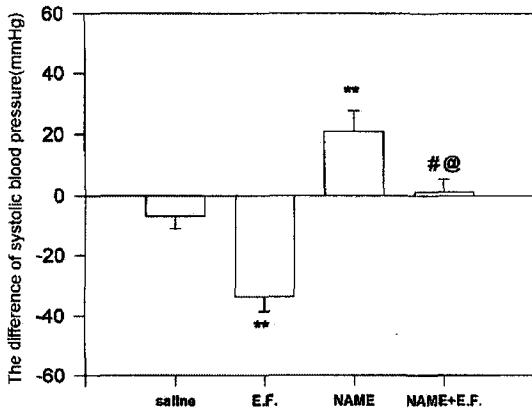


Figure 4. The difference of systolic blood pressure between before and after treatment of saline, Evodiae Fructus(E.F.) and/or NAME in spontaneously hypertensive rats.

Values are mean±S.E.

n=5-7 for each group.

\*\* p<0.01 vs saline group

# p<0.05 vs NAME group

@ p<0.01 vs E.F. group

Dose : NAME: 50mg/Kg, i.p. Evodiae

Fructus : 0.5g/Kg, i.p.

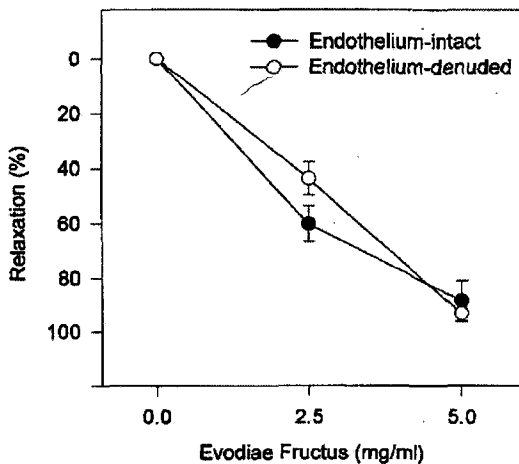


Figure 5. Vasorelaxing effect of Evodiae Fructus on the spontaneously hypertensive rat thoracic aortic rings contracted with PE(1 μM).

Values are mean±S.E.

PE : Phenyleprine

#### IV. 考 察

吳茱萸는 神農本草經에 主溫中下氣 止痛 欬逆 寒熱 除濕血痺 逐風邪 開腠理 根殺三蟲으로 처음 收載된 이래 여러 가지 文獻에서 溫中 下氣 止痛 散寒 行氣 止嘔 燥濕 止瀉 除濕解鬱 去痰 殺蟲 疏肝燥脾 利五臟의 效能이 있어서 厥陰頭痛 去痰 陰毒腹痛 冷服內絞痛 中惡 心腹痛 逆氣 霍亂轉筋 胃冷吐瀉 偏身痺痛 寒濕泄瀉 痢疾 腰膝軟弱 嘔逆吞酸 痞滿噎膈 食積瀉痢 血痺陰疝 奔豚癥瘕 痔疾腸風 脚氣水腫 口舌生瘡 衝脈爲病 氣逆裏急 損氣動火 利大腸壅氣 氣嘔吐 經行腹痛 虛冷久瀉 晨泄 偏頭痛 鵝口瘡 高血壓 濕疹에 使用한다 하였다.

高血壓은 食生活과 社會環境의 變化 및 人口의 老齡化에 따라 增加되는 추세이고 原因疾患이 존재하는 證候性高血壓외에 原因이 밝혀지지 않은 本態性高血壓이 대부분을 차지하고 있으며 血壓의 降下와 合併症의 豫防을 위하여 좋은 治療藥物開發이 중요한 실정이다. 吳茱萸는 近來에 抗高血壓作用으로 高血壓의 治療에 使用되고 있으나 機轉이 明確하지 않고 吳茱萸가 血壓을 上昇시킨다는 相反되는 報告도 있어 抗高血壓作用의 檢證이 필요하다. 吳茱萸는 高血壓과 關聯된 症狀인 厥陰頭痛, 偏頭痛, 偏身痺痛등의 治療에 辨證에 의하여 使用되어 왔고 溫中下氣 除濕血痺 逐風邪의 效能이 있어서 高血壓의 治療에 有效할 것으로 생각되어 著者は 吳茱萸의 血壓降下作用에 대한 效能과 機轉을 研究하여 臨床에서 應用할 基盤을 마련하고자 하였다.

本研究에서는 吳茱萸가 抗高血壓效果가 있는지 觀察하기 위하여 本態性高血壓의 가장 좋은 모델로 알려진 先天性高血壓흰쥐를 사용하여 吳茱萸抽出物을 腹腔注射하여 抗高血壓效果를 觀察하였다. 이 實驗의 結果로서 吳茱萸抽出物의 降壓效果는 captopril보다는 약하지만 血壓降下效果가 있음을 확인할 수 있었으며, 吳茱萸抽出物의 降壓效果는 4시간부터 약해져서 6시간까지는 持續하지 못하는 것을 알 수 있었다.

다음으로 phentolamine, propranolol으로 前處置後 吳茱萸抽出物을 腹腔注射하여 血壓의 變化를 관찰하여, 吳茱萸의 血壓降下作用이 自律神經系와 관련이 있는지 알아보았다. phentolamine의 前處置後 吳茱萸併用投與實驗에서 吳茱萸單獨投與群, phentolamine單獨投與群, phentolamine吳茱萸併用投與群은 對照群에 비하여 모두 유의한 血壓降下를 보였다. phentolamine吳茱萸併用投與群과 phentolamine單獨投與群은 吳茱萸單獨投與群에 비하여 유의한 血壓降下가 나타났으며 血壓降下效果는 경시적으로 비슷하였다. 따라서 phentolamine은 吳茱萸의 血壓降下作用을 더 강하게 나타내었으므로 交感神經의  $\alpha$ -收用體遮斷劑는 吳茱萸에 대한 血壓降下作用에 관련이 있으리라 생각된다. propranolol前處置後 吳茱萸併用投與實驗에서 propranolol投與群은 거의 變化가 없었고, 吳茱萸單獨投與群과 propranolol吳茱萸併用投與群에서는 對照群에 비하여 유의한 血壓降下가 測定되었고 吳茱萸單獨投與群과 propranolol吳茱萸併用投與群의 血壓降下는 경시적으로 비슷하였다. 따라서 propranolol은 吳茱萸의 血壓降下作用을 變化시키지 않았으므로 交感神經의  $\beta$ -收用體遮斷劑는 吳茱萸에 대한 血壓降下作用에 관련이 없다고 생각된다. 그러나 吳茱萸에 대한 交感神經收用體와의 相關關係에 대해서는 receptor binding assay등의 實驗을 통하여 규명되어야 할 것으로 생각된다.

NAME로 前處置後 吳茱萸抽出物을 腹腔注射하여 血壓의 變化를 觀察하여 NAME로 일어나

는 血壓上昇에 대하여 吳茱萸가 血壓降下作用이 있는지 實驗하고, 吳茱萸의 血壓降下作用이 NO (nitric oxide)에 의한 血管弛緩과 關聯이 있는지를 알아보았다. 血管의 內皮細胞에는 血管內皮收縮因子(endothelium-derived contracting factor, EDCF)와 血管內皮弛緩因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)등이 遊離되어 血管의 弛緩과 收縮을 調節하여 적절한 血壓를 維持하지만 그 均衡이 깨어지면 정상적인 血壓에 문제가 발생한다. NAME는 血管內皮弛緩因子인 NO合成阻害劑로 NAME投與群은 投與前에 비하여 有意한 血壓上昇이 나타났고, 對照群에 비하여 有意한 血壓上昇이 나타났다. NAME吳茱萸併用投與群에서는 NAME投與群에 비하여 有意한 血壓降下가 나타났으며 吳茱萸投與群에 비하여 유의한 血壓上昇效果가 관찰되어, 投與前과 비교할 때 NAME吳茱萸併用投與群은 경시적으로 거의 비슷한 血壓를 나타냈다. 따라서 NAME는 吳茱萸의 血壓降下作用을 억제하였으며 이 결과로 吳茱萸의 血壓降下作用에 NO가 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있었고 NO는 吳茱萸의 血壓降下の 媒介體일 가능성이 있다고 생각된다.

本 實驗의 結果는 다수의 研究와 마찬가지로 吳茱萸의 血壓降下效果가 나타났으며 血壓上昇效果를 報告한 研究는 재검토 되어야 할 것으로 생각된다.

다음으로 SHR摘出大動脈에서 內皮細胞가 存在하는 血管과 內皮細胞가 除去된 血管에 吳茱萸를 投與하고 弛緩力測定을 하여 血管에 미치는 직접적인 作用을 觀察한 결과 內皮細胞의 有無에 관계없이 用量依存的으로 弛緩이 나타나는 것을 알 수 있으며 吳茱萸는 PE로 收縮된 動脈을 弛緩시키는 血管弛緩效果가 있고, 血管收縮因子로 인하여 일어나는 血管收縮에 대하여 저해제로 作用한 것으로 생각된다. 이 결과로 볼 때 吳茱萸의 血壓降下效果가 직접적인 血管系에 대한 血管擴張效果와 관련이 있다고 설명될 수

있다. 吳茱萸의 血管擴張效果는 血管內皮依存性인 것이 NAME前處理後 吳茱萸腹腔注射實驗에서도 나타났으며, 內皮細胞를 除去한 血管에서도 血管擴張이 일어나는 것으로 볼 때 吳茱萸가 血管平滑筋細胞에 대하여도 직접적인 弛緩效果가 있다고 볼 수 있다.

本實驗으로 吳茱萸에 血壓降下效果와 血管弛緩效果가 있는 것으로 나타났고 吳茱萸는 心臟과 血管으로 구성된 閉鎖된 空間인 心血管系에서 血管을 弛緩시켜 血管容積을 擴大하므로서 血壓을 下降시킨다고 볼 수 있으며 이는 吳茱萸가 辛溫한 氣味로 溫中시키고 苦味로 下氣시키는 效能과 關聯된다고 생각된다. 此外에 吳茱萸의 韓方의인 效能인 除濕血痺 逐風邪와 關聯되어 血壓降下效果가 있는 것으로 생각되며, 辨證에 의하여 高血壓에 대한 治療에 應用할 수 있을 것으로 생각된다.

## V. 結 論

先天性高血壓흰쥐를 이용하여 吳茱萸의 血壓에 미치는 影響을 觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. SHR에 吳茱萸를 腹腔注射한 結果 有意한 血壓降下が 나타났으며 4時間까지 持續되었다.
2. 吳茱萸의 血壓降下는 自律神經系 交感神經의  $\alpha$ -收用體遮斷劑를 사용했을 때 더 效果가 강하게 나타났다.
3. 吳茱萸의 血壓降下는 自律神經系 交感神經의  $\beta$ -收用體遮斷劑를 사용했을 때 變化가 없었다.
4. 吳茱萸의 腹腔注射시 血壓降下는 NAME를 사용했을 때 억제되었으므로 吳茱萸의 血壓降下作用은 血管內皮弛緩因子와 관련이 있는 것으로 생각된다.
5. 吳茱萸는 內皮細胞가 除去된 血管에서도 血管弛緩效果가 나타났으므로 吳茱萸는 血管平滑筋細胞에 대하여 直接的인 弛緩效果가 있

음을 알 수 있다.

以上の 結果로 보아 吳茱萸는 血壓降下效果와 血管弛緩效果가 있으며 血壓降下の 機轉은 血管內皮弛緩因子에 의한 血管擴張과 血管平滑筋細胞의 直接的인 弛緩에 의한 것으로 생각되고 韓醫學的으로는 吳茱萸가 辛苦溫하여 溫中下氣하는 效能과 關聯이 있다고 생각된다. 따라서 吳茱萸는 臨床에서 抗高血壓藥으로 辨證에 의하여 使用할 수 있을 것으로 생각된다.

## 參考文獻

1. 김태정 : 한국의 자원식물II, 서울, 서울대학교 출판부, p134, 1996.
2. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, 412-413, 1981.
3. 李尙仁, 安德均, 辛民教 : 韓藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp234-235, 1982.
4. 江蘇新醫學院 : 中藥大辭典, 서울, 成輔社, pp 1118-1120, 1982.
5. 孫星衍 輯 : 神農本草經, 北京, 人民衛生出版社, pp78-79, 1982.
6. 王本祥 : 現代中藥藥理學, 天津, 天津科學技術出版社, pp608-609, 1997.
7. Chen C.F.; Chen S.M.; Lin M.T.; Chow S.Y. : In vivo and in vitro studies on the mechanism of cardiovascular effects of Wu-Chu-Yu (Evodiae fructus), Am. J. Chinese Medicine, , UNITED STATES 9 (1) pp39-47, Spring 1981.
8. G.J. Wang; J.S. Peter; K.T. Pang; May C. M. Yang; C. J. Chow; and C.F. Chen. : The Vasorelaxing Action of Rutaecarpine. Direct Paradoxical Effects on Intracellular Calcium Concentration of Vascular Smooth Muscle and Endothelial Cells., J. P. E. T., 276(3), pp1016-1021, 1996.



9. Hendley, E.D.; Wessel, D.J.; Atwater, D.G.; Gellis, J.; Whitehorn, D. and Low, W.C. : Age, Sex and Strain Differences in Activity and Habituation in SHR and WKY Rats., *Physiology Behavior*, 34, pp379-383, 1985.
10. Xu S.B.; Huang Y.M.; Lau C.N.; Wat C.K.; Kong Y.C. : Hypotensive effect of dehydroevodiamine from *Evodiae Fructus*, *Am. J. Chinese Medicine, UNITED STATES*, 10 (1-4) pp75-85, 1982.
11. Yamahara, J.; Kobayashi, G.; Matsuda, H. and Fujimura, H. : The Vasorelaxant Effect of Evocarpine in Isolated Aortic Strips., *Euro. J. Pharmacol.*, 155. pp139-143, 1988.
12. Yang H.Y.; Li S.Y.; Chen C.F. :Hypotensive effects of dehydroevodiamine, a quinazolinocarboline alkaloid isolated from *Evodiae rutaecarpa*, *ASIA PAC. J. PHARMA COL.*, Singapore, pp191-196, 1988.