

五加皮 Ethanol Extract의 實驗的 腎性高血壓에 미치는 影響

李 世 珪 · 高 錫 太 · 林 東 潤

朝鮮大學校 醫科大學 · 朝鮮大學校 藥學大學

Effect of *Acanthopanax* Ethanol Extract on Experimental Renal Hypertension in Rats

Sae Kyu Lee*, Suk Tai Ko and Dong Yoon Lim**

(Received May 23, 1978)

This study was carried out for the purpose of observing the effect of Korean *Acanthopanax Radicis Cortex* on renal hypertension and to clarify the mechanism of this effect, making use of its ethanol extract.

Adult male or female rats, weighing 180—250g, were divided into 3 groups; the first for normotensive control, the second for hypertensive control and the third for hypertensive *Acanthopanax*-treatment.

Rats in the normotensive and hypertensive control group were administered 0.9% saline subcutaneously only, whereas those in the *Acanthopanax*-treated hypertensive group were administered 50mg/kg *Acanthopanax* ethanol extract subcutaneously once a day.

Changes of original blood pressure, and responses of blood pressure to various agents (norepinephrine, angiotensin, acetylcholine, serotonin and histamine) were recorded for each group on the initial, 18th, 32nd and 46th days of the experiment.

The results obtained in this experiment are as follows:

- 1) The initial blood pressure was 102.6 ± 7.6 mmHg on the average. The blood pressures of the normotensive control group were not observed to alter significantly at any period in the course of the experiment.
- 2) The mean blood pressures in the hypertensive control group were recorded at 120.3 ± 10.4 mmHg on the 18th day, at 134.5 ± 9.2 on the 32nd day and at 138.8 ± 8.3 on the 46th day, thus revealing significant elevation in comparison with

* College of Medicine, Chosun University

** College of Pharmacy, Chosun University

the corresponding normotensive control group blood pressures. On the other hand, the mean blood pressures in *Acanthopanax*-treated hypertensive group on the 18th, 32nd and 46th days were 118.3 ± 9.7 , 129.9 ± 8.3 and 120.2 ± 8.3 mmHg respectively. The blood pressures of the hypertensive-*Acanthopanax* group recorded on the 46th day revealed a significant difference as compared with those of the corresponding hypertensive control group.

- 3) On the 46th day of this experiment, the responses of blood pressure to acetylcholine in the hypertensive-*Acanthopanax* group were suppressed significantly as compared with those of the hypertensive control group, and in the latter group, angiotensin was decreased markedly as compared with the corresponding normotensive control group. In contrast, pressor action of norepinephrine and depressor action of serotonin and histamine did not differ significantly among the three groups.

These results suggest that *Acanthopanax* ethanol extract suppresses the induction of renal hypertension by means of a cholinergic action such as that caused by acetylcholine.

緒 論

Araliaceae(五加科)에 屬하는 五加皮는 오래 前부터 高血壓에 使用되어 왔읍은 잘 알려진 事實이다^{1,2)}. 따라서 五加皮의 血壓에 對한 影響을 觀察하기 爲한 一連의 實驗으로 家兔에서 의 血壓降下作用과 機轉³⁾ 및 家兔의 血清中 cholesterol值와의 關係에 關한 研究⁴⁾에 이어 腎性高血壓에 對하여는 어떤 影響을 미치는가를 檢索하기 爲하여 實驗的으로 腎性高血壓을 誘發시킨 白鼠에서 本 實驗을 施行하였다.

實 驗 方 法

試料 Extract의 抽出——市中에서 購入한 五加皮를 粗末로 하여 水浴上에서 80% methanol 로 7시간 間隙으로 3回 抽出, 濾過濃縮한 methanol extract를 다시 95% ethanol에 溶解, 濾過 濃縮하였다. 이때 얻어진 extract는 原五加皮에 對하여 4.5%에 該當하는 量이었다.

動物實驗——實驗에 使用한 動物은 一定條件으로 一定期間 飼育한 體重 180~250g程度의 白鼠을 雌雄 區別없이 使用하였으며 다음과 같이

正常對照群(normotensive control group)으로 每日 生理食鹽水만 投與한 群, 腎性高血壓 對照群(renal hypertensive control group)으로 腎性高血壓 誘發手術後 每日 生理食鹽水만 投與한 群, 腎性高血壓 五加皮群(renal hypertensive acanthopanax group)으로 腎性高血壓 誘發手術後 每日 五加皮를 extract를 50mg/kg s. q.로 投與한 群等, 三群으로 分類하여 觀察 하였다.

腎性高血壓 誘發 方法은 Grollman方法⁵⁾에 準하였다. 卽 pentobarbital sodium 30mg/kg i. p.로 麻酔시킨 後 動物固定臺에 固定하고 腹部的 兩側을 臥位로 切開한 다음 右側腎臟은 renal pedicle을 結紮後 除去하고 左側腎臟은 "8"字型으로 腎臟周圍를 結紮하였다. 다음 切開

部位를 다시 完全 縫合하고 細菌의 感染을 防止하기 위하여 procaine penicilline 10萬單位를 筋肉注射하였다.

血壓測定은 pentobarbital sodium 30mg/kg i. p.로 麻醉한 後 固定臺에 固定한 다음 氣管 cannule을 挿入하여 呼吸을 容易하게 하고 頸動脈壓을 特殊하게 製作한 水銀 manometer를 通하여 kymography上에 描記하였다.

各種藥物の 投與는 頸靜脈에 挿入固定한 polyethylene관을 通하여 施行하였다. 이때 1回投與量을 0.9% saline 0.2ml程度에 溶解시켜 使用하였다.

使用한 藥物은 norepinephrine bitartrate(sigma), angiotensin(ciba) serotonin creatinine sulfate(sigma), acetylcholine bromide(sigma), histamine · HCl(Merk)로써 모든 藥物은 使用直前에 0.9% saline에 용해시켰으나 norepinephrine bitartrate는 acid saline에 溶解시켰고 norepinephrine bitartrate와 serotonin creatinine sulfate는 그 投與量을 base로 換算하였다.

結 果

五加皮 Ethanol Extract에 對한 影響—實驗開始前에 7마리에서 測定한 白鼠의 血壓은 102.6 ± 7.6 (mean \pm S. E.) mmHg였으며 0.9% saline만을 投與한 正常對照群의 18, 32, 및 46日째에 測定한 血壓은 各各 102.5 ± 9.7 , 103.4 ± 9.5 및 101.0 ± 11.7 mmHg로써 實驗開始前에 測定한 血壓과 比較했을때 거이 變化가 없었다.

한편 高血壓 對照群의 18, 32과 46日째의 血壓은 各各 120.3 ± 10.4 , 134.5 ± 9.2 및 138.8 ± 8.3 mmHg로써 이에 對應하는 正常對照群의 그것에 比하여 意義있게 上昇하여 腎性高血壓이 誘發되었음을 觀察할 수 있었다. 나아가 高血壓 五加皮 ethanol extract群에서의 血壓은 18, 32, 46日째에 各各 118.3 ± 9.7 , 129.0 ± 8.8 및 120.2 ± 8.3 mmHg로서 18日과 32日째의 血壓은 正常對照群의 것과는 若干 差異있는 上昇을 나타냈으나 이에 對應하는 高血壓 對照群에 比하여서는 統計的으로 意義있는 結果는 아니나 上昇率이 抑制되었음을 觀察할 수 있었고 46日째에는 120.2 ± 8.3 mmHg로서 이에 對應하는 高血壓 對照群의 血壓 138.8 ± 8.3 mmHg에 比하여 意義있게 그 上昇率이 抑制되었다(Table I, Fig. I).

Figure 1은 table I의 結果를 百分率로 換算한 것이다. 即 正常對照群의 血壓을 100으로 하였을 때의 變化率이다. 다시 말하면 高血壓 對照群은 正常對照群에 比하여 18, 32, 46日째 血壓은 어느 境遇나 意義있게 上昇하였음을 쉽게 알 수 있으며 高血壓 對照群에 對한 高血壓 五加皮群의 血壓上昇率의 有意性인 抑制效果는 46日째에서만 볼 수 있었다.

各種 藥物의 對한 影響—腎性高血壓의 誘起現象이 46日째에 五加皮 ethanol extract에 依하여 意義있게 抑制되었다. 그렇다면 이와같은 抑制現象이 어떤機轉에 依하여 이루어졌는가를 檢討하기 爲하여 몇가지 血壓에 影響에 미칠 수 있는 藥物의 作用을 檢討하였다.

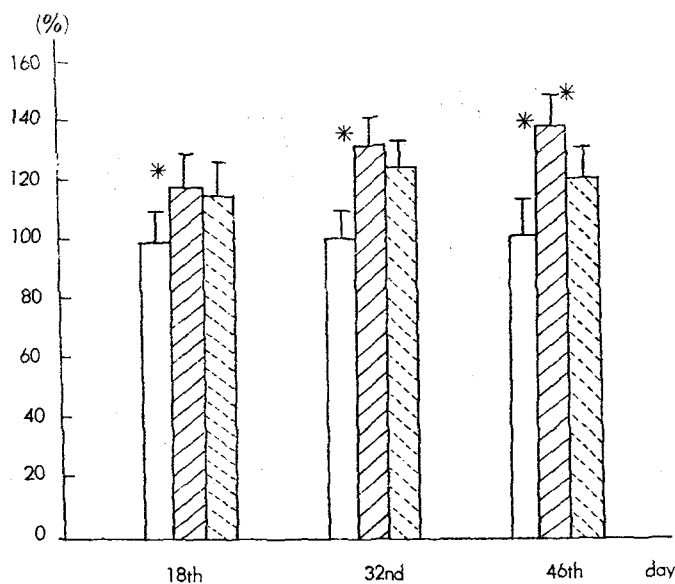
Norepinephrine—norepinephrine $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ i. v.는 實驗開始前 39.8 ± 3.6 mmHg의 上昇率을 나타냈다. 18日째에는 正常對照群에서 40.0 ± 4.5 mmHg였고 高血壓對照群에서 39.9 ± 5.1 mmHg였으며 高血壓五加皮群에서는 40.7 ± 2.4 mmHg로써 어느 境遇에서나 有意性인 것은 아니었다.

또한 32日, 46日째에서도 各같이 有意性인 差異가 나타나지 않았다(Table II).

Table I—Effect of *Acanthopanax* Ethanol Extract on the Blood Pressure in the Rats Induced Renal Hypertension

Groups	Blood Pressure(mmHg)			
	Initial	18th day	32nd day	46th day
Normotensive- Control		102.5± 9.7 n=6	103.4±9.5 n=6	101.0±11.7 n=5
Hypertensive- Control	102.6±7.6 n=7	120.3±10.4* n=7	134.5±9.2* n=6	138.8± 8.3* n=6
Hypertensive- Acanthopanax		118.3± 9.7 n=6 ns	129.9±8.8 n=7 ns	120.2± 8.3 n=6 P<0.05

Mean values with S.E. are shown. *Acanthopanax* Ethanol Extract was administered subcutaneously(50mg/kg/day). 18th, 32nd and 46th day means 18th, 32nd and 46th day after the start of administration of *Acanthopanax* ethanol extract. n=numbers of animal experimented. Asterisks denote significant difference from the corresponding normotensive control group. P-values were obtained from the comparing with hypertensive control group. ns=nonsignificant.

**Figure 1**—Percent changes of blood pressure by long-term administration of *Acanthopanax* ethanol extract in rats induced renal hypertension.

Means and S.E. are given. Percent changes were obtained as compared with corresponding normotensive control values. Open columns represent the normotensive control, shaded the renal hypertensive control, striped the renal hypertensive groups administered *Acanthopanax* EtOH extract.

*<0.05. Data from table I

Angiotensin—實驗開始前의 angiotensin 1.0 μ g/kg i. v. 는 41.0 \pm 9.5mmHg의 血壓上昇率을 나타냈던 것에 비하여 18日과 32日째에는 何等의 變化를 나타내지 않았으나 46日째의

Table II—Effect of *Acanthopanax* Ethanol Extract on the Responses of Blood Pressure to Various Agents in Rats induced Renal Hypertension

Day	Groups	B.P. of Preinjection	Changes of Blood Pressure(mmHg)				
			NE	Angiotensin	Ach	5-HT	Histamine
Initial		102.6 \pm 7.6 n=7	39.8 \pm 3.6 n=7	41.6 \pm 9.5 n=6	-35.2 \pm 5.8 n=6	-25.3 \pm 5.8 n=6	-26.0 \pm 3.9 n=5
18th	Normotensive-control	102.5 \pm 9.7 n=6	40.0 \pm 4.5 n=6	40.1 \pm 10.3 n=6	-34.9 \pm 6.1 n=6	-25.0 \pm 6.8 n=6	-26.8 \pm 6.2 n=6
	Hypertensive-control	120.3 \pm 10.4 n=7	39.9 \pm 5.1 n=6	40.1 \pm 9.8 n=7	-38.6 \pm 5.1 n=6	-28.1 \pm 6.1 n=6	-25.1 \pm 8.1 n=5
	Hypertensive-acanthopanax	118.3 \pm 9.7 n=6	40.7 \pm 2.4 n=5	42.7 \pm 10.1 n=5	-37.0 \pm 2.7 n=5	-24.0 \pm 5.5 n=5	-26.0 \pm 4.9 n=5
32nd	Normotensive-control	103.4 \pm 9.5 n=6	40.1 \pm 3.9 n=6	39.2 \pm 9.0 n=6	-36.7 \pm 4.5 n=6	-24.0 \pm 3.9 n=6	-25.3 \pm 7.8 n=6
	Hypertensive-control	134.5 \pm 9.2 n=6	38.2 \pm 6.1 n=6	35.2 \pm 10.1 n=6	-36.8 \pm 6.1 n=5	-27.2 \pm 7.1 n=5	-20.2 \pm 4.2 n=6
	Hypertensive-acanthopanax	129.9 \pm 8.8 n=7	39.7 \pm 5.1 n=7	33.6 \pm 7.6 n=7	-30.9 \pm 4.0 n=6	-25.6 \pm 10.0 n=6	-30.0 \pm 6.2 n=6
46th	Normotensive-control	101.0 \pm 11.7 n=5	39.0 \pm 4.6 n=5	38.3 \pm 12.3 n=5	-36.1 \pm 5.8 n=5	-26.2 \pm 5.7 n=5	-23.0 \pm 5.7 n=5
	Hypertensive-control	138.8 \pm 8.3 n=6	40.1 \pm 9.9 n=6	30.0 \pm 8.7 n=5	-35.4 \pm 7.3 n=5	-25.2 \pm 5.3 n=6	-26.2 \pm 5.2 n=6
	Hypertensive-acanthopanax	120.2 \pm 8.3* n=6	38.0 \pm 2.2 n=5	30.0 \pm 5.8 n=5	-20.0 \pm 2.2* n=6	-23.0 \pm 3.7 n=6	-25.3 \pm 2.1 n=6

Means with S.E. are shown. Changes of blood pressure were measured at 13th, 32nd and 46th day after administration of *Acanthopanax* ethanol extract respectively. Norepinephrine(3.0 μ g/kg), angiotensin(1.0 μ g/kg), acetylcholine(4.0 μ g/kg), serotonin(10.0 μ g/kg) and histamine(30.0 μ g/kg) were given intravenously. Statistical differences were obtained as compared with corresponding hypertensive control values.

* <0.05. Legends as shown in table I.

正常對照群의 血壓上昇率 38.3 \pm 12.3mmHg에 비하여 高血壓對照群의 30.0 \pm 8.7mmHg는 有意性인 감소 現象이며 高血壓五加皮群의 30.9 \pm 5.8mmHg는 高血壓對照群의 値와 差異가 있는 것이 아니다(Table II).

Acetylcholine—acetylcholine 4.0 μ g/kg i. v. 에 對하여 實驗開始前 血壓降下率은 35.2 \pm 5.8mmHg였다. 18과 32日에는 어느 群에서나 意義있는 差異를 나타내지 않았다. 그러나

46일째의 高血壓五加皮群에서의 acetylcholine 作用은 顯著하게 抑制되었다. 即 正常對照群의 acetylcholine의 血壓降下率은 $36.1 \pm 5.8 \text{ mmHg}$ 인데 比하여 高血壓對照群은 $35.4 \pm 7.3 \text{ mmHg}$ 로써 有意性인 變化가 없었으나 高血壓五加皮群에서의 $20.0 \pm 2.2 \text{ mmHg}$ 는 高血壓對照群이나 正常對照群에 比하여 有意性인 acetylcholine 作用의 低下現象이다(Table II).

Serotonin—serotonin $10.0 \mu\text{g/kg}$ i. v.는 實驗開始前의 血壓降下率은 $25.3 \pm 5.8 \text{ mmHg}$ 였다. 18, 32, 46일째에 測定한 serotonin의 血壓降下率은 어느 群에서나 有意性인 差異를 나타내지 않았다(Table II).

Histamine—Histamine $30.0 \mu\text{g/kg}$ i. v.의 血壓降下率 $26.0 \pm 3.9 \text{ mmHg}$ 였으며 어느 群에서도 差異있는 結果를 나타내지 아니하였다(Table II).

考 察

五加皮의 ethanol extract를 白鼠에 投與한 18, 32 및 46일째 血壓을 測定한 結果, 46일째엔 腎性高血壓의 誘起를 意義있게 抑制하였으며 同時に 測定한 몇가지 藥物에 對하여서는 acetylcholine의 作用을 顯著하게 抑制하였다. 이와 같은 點은 五加皮 ethanol extract의 腎性高血壓·誘起의 抑制는 acetylcholine과 關聯된 副交感神經興奮作用으로 思料되었다.

먼저 動物에 實驗의으로 高血壓을 일으킬 수 있는 方法은 여러 研究者들에 依하여 報告되어 있다⁵⁻¹³⁾. 다시 말하면 實驗의 高血壓을 腎性高血壓, 神經性高血壓, 內分泌性高血壓과 食餌性高血壓등으로 大別할 수 있다. 이들은 腎臟動脈의 結紮, 腎臟壓迫, baroreceptor denervation, DOCA나 NaCl 投與, 騒音에 暴露, thyroxine의 投與, cholesterol의 投與 方法外에 높은 血壓值를 가진 動物의 strain을 開發함으로써 可能한 것으로 알려져 있다. 이 中에서도 腎性高血壓을 誘起시키는 方法으로는 兩側 腎動脈을 結紮하여 腎動脈狹少症을 일으키므로써 이루어지는 Goldblat方法⁶⁾ (이때는 普通 腎動脈 內徑이 約 $\frac{1}{3}$ 程度로 狹少시킨다)과 一側 腎臟을 切除하고 他側 腎臟을 “8”字型으로 腎臟周圍를 結紮함으로써 誘起되는 Grollman方法⁵⁾, 一側 腎臟을 切除하는 것은 Grollman方法과 같으나 他側의 腎臟을 cellophane으로 쌓는 Finch方法⁷⁾ 등을 들 수 있다. 그러나 本 實驗에서 Grollman方法⁵⁾을 採擇한 것은 白鼠와 같은 작은 動物에서 腎性高血壓 誘起 效果는 類似하나 操作하기가 Finch方法⁷⁾ 보다는 便利하고 五加皮와 같이 長期間 投與하는 實驗에서는 Goldblat方法⁶⁾보다 適合하다고 思料되었기 때문이다.

Grollman方法⁵⁾에 따라 高血壓 誘起手術後 18일째에는 正常對照群에 比하여 血壓上昇率이 20%程度로 有意性인 結果를 나타냈으며 32일째에는 35%程度 46일째에는 32일째와 비슷한 狀態가 繼續되었다.

이러한 腎性高血壓은 renin-angiotensin-aldosterone mechanism에 依함은 많은 實驗의 根據에 依하여 뚜렷하다¹⁴⁾. 生體內에서의 renin-angiotensin-aldosterone system을 綜合하면 다음과 같다. 腎臟에 어떤 狀態로든 貧血狀態가 나타나면 腎臟의 輸入動脈壁에 있는 Juxtaglomerular cell에서 小動脈의 緊張度에 影響을 받아 renin이라고 하는 一種의 酵素가 分泌된다 이 renin은 肝에서 生成되는 血清蛋白을 基質로 하여 angiotensin I을 生産하고 angiotensin I은 肺에서 分泌되는 converting enzyme에 依하여 angiotensin II로 變化한다. 이 angiotensin II는 末梢血管에 作用하여 血管收縮에 따른 昇壓作用을 일으킬뿐 아니라 副腎에 直接作用하여 aldosterone의 分泌를 일으킨다¹⁵⁻¹⁸⁾. 이 aldosterone은 腎細尿管 特別 遠位細尿管의 Na-K

exchange pump의 作用을 增強시켜 Na^+ 貯溜를 일으켜¹⁸⁻²⁰⁾ angiotensin의 血管에 對한 作用과 함께 高血壓의 誘發에 重要な 役割을 한다.

高血壓을 誘發시킨 群中 五加皮 ethanol extract의 長期間 投與群은 18日째에 測定한 血壓은 正常對照群에 比하여서는 上昇되어 있었으나 高血壓對照群에 比하여서는 有意性은 없었지만 낮은 値를 나타냈고 32日째에도 高血壓對照值에 比하여 5%程度 낮았으나 有意性은 없었다. 그러나 46日째에는 正常對照群에 比하여 約 19%程度 上昇되어 있었으나 高血壓對照群에 比하여서는 15%程度 낮은 値를 나타냈으며 統計學的으로도 有意性을 나타냈다(Fig. I).

다음 本 實驗에서 使用한 몇가지 藥物에 對한 血壓反應을 考察하여 보면 norepinephrine作用에는 正常對照群을 基準로 比較할 때 高血壓對照群에서나 高血壓五加皮群에서 아무런 差異를 發見할 수 없었다. 이는 五加皮 ethanol extract의 血壓降下를 交感神經과는 無關함을 뜻한다. 이런 現象은 norepinephrine의 作用을 強化시켰다는 實驗結果²¹⁾와는 相異點이라고 고려되는데 이는 五加皮 extract의 投與量과 더불어 動物의 種差에 基因된 것이 아닌가 思料되었다. 나아가 angiotensin의 境遇는 正常對照群과 高血壓對照群 사이에 有意性인 差異가 나타났다. 即 46日째에 正常對照群에 比하여 高血壓對照群에서 angiotensin의 血壓上昇率이 顯著하게 抑制되었으나 高血壓對照群과 高血壓五加皮群 사이에는 差異가 나타나지 않았다(Table II).

正常對照群과 高血壓對照群間의 angiotensin作用의 有意性인 差異는 腎性高血壓의 原因을 renin-angiotensin system과 關聯시켜 보면 理解가 되는 것으로 思料된다. 다시 말하면 renin-angiotensin system에 따라 높은 濃度로 angiotensin이 分泌되어 作用하고 있는 狀態에 있기 때문에 外部에서 投與한 angiotensin에 對한 感受性의 둔화에 그 原因이 있는 것으로 믿어진다. 그러나 高血壓對照群과 高血壓五加皮群사이에 差異가 없음은 五加皮 ethanol extract의 腎性高血壓 誘起作用의 抑制가 angiotensin과 關聯性이 稀薄함을 意味한다.

다음 acetylcholine과의 關係이다. acetylcholine의 降壓反應은 正常對照群과 高血壓對照群 사이에는 別다른 差異를 觀察할 수 없었으나 46日째 高血壓對照群과 高血壓五加皮群 間에 有意性인 差異가 나타났다. 다시 말하면 高血壓五加皮群의 acetylcholine의 降壓效果가 顯著하게 抑制되었다(Table II). 이는 五加皮 Ex의 血壓降下 作用이 atropine에 依하여 抑制되었다는 報告²²⁾와 cholesterol投與 家兎에서 經口的으로 長期間 五加皮 Ex를 投與했을 때 acetylcholine의 作用이 弱화되었다는 事實²³⁾과 大端히 一致한다. 따라서 五加皮 ethanol Ex의 腎性高血壓 誘起效果의 抑制機轉은 acetylcholine과 關聯된 cholinergic action에 기인된 것으로 思料되는 證據라고 본다.

serotonin이나 histamine의 作用은 어느 群에서나 變化를 나타내지 않았다. 따라서 이들은 五加皮 ethanol extract의 作用에 影響을 미치지 못하는 것으로 推測되었다.

結 論

韓國產 五加皮의 腎性高血壓에 對한 影響과 이의 機轉을 觀察하기 爲하여 五加皮 ethanol extract로서 本 實驗을 施行하였다.

體重 180~250g의 成熟한 雌雄白鼠를 3群, 即 正常對照群, 高血壓對照群 및 高血壓五加皮群으로 分類하였다.

正常對照群과 高血壓對照群은 0.9% saline만을, 高血壓五加皮群은 五加皮 ethanol extract

50mg/kg를皮下로 1日 1回式 投與하였다.

1) 開始日의 平均血壓은 102.6 ± 7.6 (mean \pm S. E.) mmHg였으며 正常對照群의 血壓은 本實驗의 全期間동안 有意性인 差異가 觀察되지 않았다.

2) 高血壓對照群에서 平均血壓은 18日째 120.3 ± 10.4 mmHg였으며 32와 46日째는 各各 134.5 ± 9.2 와 138.8 ± 8.3 mmHg였다. 이것은 對應하는 正常對照群의 血壓과 比較하였을때 有意性인 上昇이었다. 한편 高血壓五加皮群에서의 平均血壓은 18, 32 및 46日째에 各各 118.3 ± 9.7 , 129.9 ± 8.3 및 120.2 ± 8.3 mmHg였으며 46日째 血壓은 對應하는 高血壓對照群에 比較하였을때 有意性인 差異였다.

3) 46日째에 高血壓五加皮群에서의 acetylcholine의 血壓反應을 對應하는 高血壓對照群과 比較하였을때 意義있게 抑制되었고 高血壓對照群에서의 angiotensin을 對應하는 正常對照群과 比較하였을때 顯著하게 減少하였다. 反對로 norepinephrine의 昇壓反應과 serotonin 및 histamine의 降壓反應은 全 實驗群에서 有意性인 差異를 나타내지 않았다.

文 獻

- 1) 申佶求, 申氏本草各論, 壽文株, 서울, 1973, p. 277.
- 2) 赤松金芳, 新訂和漢藥, 醫齒藥出版株式會社, 東京. 1974, p. 200.
- 3) 高錫太, 金成源, 林東潤, 藥劑學會誌. 8, 6 (1978)
- 4) 上同, 8, 17 (1978)
- 5) A. Grollman, *Proc. Soc. Bio. and Med.*, 57, 102 (1944)
- 6) H. Goldblatt, J. Lynch, R.F. Hanzol and W.W. Summerville, *J. Expt. Med.*, 59, 347, cited from antihypertensive agents, ed. A.J. Plummer, Academic Press, New York and London, 1967, p. 70.
- 7) I.H. Page, *J. Am. Med. Ass.*, 113, 2046 (1939)
- 8) L. Finch, *Br. J. Pharmac.*, 52, 333 (1974)
- 9) E.M. Krieger, *Circulation Research*, 15, 511 (1974)
- 10) W.S. Hartroft. and C.H. Best, *Brit. Med. J.*, 1, 423 (1949)
- 11) G.L. Warklerlin, E. Crandall, M.M. Frank, D. Johnsons, L. Pomper and H.E. Schmid, *Circulation Res.*, 2, 416 (1954)
- 12) A.S. Henry, *Am. J. Physiol.*, 207, 62 (1962)
- 13) J.A. Rosecrans, *Biochem. Pharmacol.*, 15, 1707 (1966)
- 14) J.G.G. Roast and Boast-DeoGeus, *Lancet*, 1, 677 (1963)
- 15) J. Genest, *Canad. M. A. J.*, 84, 403 (1961)
- 16) J.H. Laragh, S. Ulick, V. Januszewicz, Q.B. Deming, W.G. Kelly. and S. Lieberman, *J. Clin. Invest.*, 39, 1091 (1960)
- 17) J.H. Laragh, S. Ulick, V. Januszewicz, W.C. Kelly. and S. Lieberman, *Ann. Int. Med.*, 53, 239(1960)
- 18) L.S. Godmann and A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutic.* 5th ed., Macmillan publishing Co, New York. 1975, p. 1483.
- 19) G. Giebisch and E.E. Windhager, *Am. J. Med.*, 36, 643 (1964)
- 20) 李奇麟, 서울醫大雜誌, 14, 161 (1973)