

生藥複合製劑의 藥效研究(第35報)

牛黃清心元이 循環器系에 미치는 影響

洪 南 斗·金 南 宰·金 圭 燮*

慶熙醫療院, *廣東製藥株式會社

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXXV).

Effect of Woohwangchungsim-Won on the Cardiovascular System

Nam Doo Hong, Nam Jae Kim and Kyu Sup Kim*

Medical Center, Kyung-Hee University, Seoul 131 and *Kwang-Dong

Pharmaceutical Co. Ltd, Seoul 152, Korea

Abstract—Woohwangchungsim-Won has been widely used for the treatment of apoplexy, hypertension, arteriosclerosis, insomnia and cerebrovascular accident, etc in oriental hospital and pharmacy. In order to investigate the efficacy of Woohwangchungsim-Won, the water extract of it were bioassayed for isolated ileum, blood vessels, blood pressure, heart and diuresis. The results of this studies were as follows; Spontaneous motilities of isolated ileum of mice were strongly suppressed, and contraction of isolated ileum of mice and guinea-pigs induced by acetylcholine chloride, barium chloride and histamine were inhibited. Vaso-dilating action due to vascular smooth muscle relaxation in frogs and rabbits, and hypotensive action in anesthetized rabbits were noted. Negative inotropic action on the isolated frog heart and diuretic effect in rabbits were shown.

Keywords—Woohwangchungsim-Won · apoplexy · arteriosclerosis · insomnia · smooth muscle relaxation · vaso-dilating · negative inotropic · diuresis · hypotensive

최근 경제성장과 더불어 國民生活수준의 향상으로 死亡率은 감소되고 있으나 成人들에 있어서는 中風, 高血壓, 心臟性 疾患等 순환기 질환에 의한 死亡率은 증가되고 있는 추세이다.¹⁻²⁾

牛黃清心元은 和劑局方³⁾에 처음으로 收錄된 이래 醫學入門, 南醫寶鑑, 方藥合編等⁴⁻⁸⁾ 많은 古書에 수재되어 있는 處方으로서 麝香, 牛黃等 25種의 高貴한 生藥으로 構成되어 있는 한방구급약의 代表的인 처방이다.

한방문헌에 의하면 治卒中風 不省人事痰涎壅塞 精神昏憤 語言蹇澁 口眼喎斜 手足不遂等症을 치료한다고 하였으며⁹⁾, 臨床에서 動脈硬化症,

高血壓, 自律神經失調症, 精神不安症, 히스테리, 不眠症等 주로 순환기계 및 신경질환에 널리 응용되고 있다.⁹⁻¹⁰⁾

處方內容은 東醫寶鑑에 收錄된 處方中 硃砂, 石雄黃은 各各 HgS, As₂O₃를 主成分으로 하는 광물성 생약으로 이들 중금속을 연용할 때 중독의 우려가 있기 때문에 삭제하였고, 犀角은 물소의 뿔로서이 動物의 保護라는 측면에서 수입이 금지된 生藥이므로 삭제하여 構成되어져 있다.

따라서, 著者等은 牛黃清心元이 現代人에게서 많은 비중을 차지하고 있는 中風, 高血壓, 心臟

疾患等に 널리 活用되고 있어 이들의 效能을 科學的으로 뒷받침하고자 본 실험에 착수하였다. 牛黃清心元을 구성하고 있는 個個 생약들에 對하여서는 많은 研究가 報告되어 있으나, 이들의 複合製劑에 關하여는 高等¹¹⁾이 平滑筋에 미치는 影響等 비교적 基礎的인 研究報告가 있을 뿐 아직 別다른 研究報文을 接할 수 없어 한방문헌적인 效能과 臨床에서 活用하고 있는 藥效를 追求하고자 各種 實驗動物을 使用하여 摘出腸管에 對한 作用, 血管에 對한 作用, 血管 및 呼吸에 對한 作用, 心臟에 對한 作用 및 利尿作用等に 關하여 實驗한 바 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 및 檢液의 調製

본 실험에 使用된 生藥은 市중에서 구입하여 엄선한 것을 使用하였으며 그 處方內容은 Table I에 表示하였다. 100丸 分量을 취하여 細末하여 常法에 따라 製丸하였으며, 檢液은 丸劑를 分쇄하여 粗末로 하고 필요로 하는 濃度로 희석하여 使用하였으며, 非經口的으로 적용할 때에는 millipore filter paper로 여과한 여액을 使用하였다.

2) 實驗動物

實驗動物로서 中央動物 ICR系 생쥐(♂) 體重 16~20 g, 개구리 體重 20~30 g 및 家兔(♂) 體重 1.5~3.0 kg을 使用하였으며 사료는 삼양유지사료(株)의 고품사료로 사육하였고 물은 충분히 供給하면서 동일조건에서 2주간 實驗室 環境에 順應시킨 후에 使用하였다. 實驗은 특별히 명시하지 않는 한 24±2°에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 摘出腸管에 對한 作用

Magnus 方法¹²⁾에 準하여 생쥐를 16時間 絶食시킨 後 撲殺시켜 回腸管을 적출하여 切片을 만든 다음 O₂-CO₂ gas를 供給하면서 적출장관의 運動을 kymograph 煤煙紙上에 描記시켜 檢액의 作用과 拮抗藥 acetylcholine chloride(Ach.) 및 barium chloride(Ba.)의 收縮에 對한 檢液의 作用을 觀察하였다.

Table I. The prescription of Woohwangchungsim-Won

| Materials | Constitute (mg/pill) |
|--------------------------------|----------------------|
| 산 약 Dioscoreae Radix | 263 |
| 감 초 Glycyrrhizae Radix | 188 |
| 인 삼 Ginseng Radix | 94 |
| 포 황 Typhae Pollen | 94 |
| 신 곡 Massa Medicata Fermenta | 66 |
| 대 두황권 Lathyrus maritimus Bigel | 66 |
| 게 피 Cinnamomi Cortex | 66 |
| 아 교 Gelatinum | 66 |
| 작 약 Paeoniae Radix | 56 |
| 맥 문 동 Liriopsis Tuber | 56 |
| 황 금 Scutellariae Radix | 56 |
| 당 귀 Angelicae gigantis Radix | 56 |
| 방 풍 Phellopteri Radix | 56 |
| 백 출 Atractylodis Rhizoma alba | 56 |
| 시 호 Bupleuri Radix | 47 |
| 길 경 Platycodi Radix | 47 |
| 행 인 Armeniacae Semen | 47 |
| 북 령 Hoelen | 47 |
| 천 궁 Cnidii Rhizoma | 47 |
| 우 황 Bezoar Bovis | 45 |
| 영 양 각 Capricornidis Corn | 38 |
| 사 향 Moschus | 38 |
| 용 뇌 Borneolm | 38 |
| 백 립 Ampelopidis Radix | 28 |
| 진 강 Zingiberis Rhizoma | 28 |
| 봉 밀 Mel | 3,100 |
| 금 박 Gold | qs |

2) 血管에 對한 作用

① 개구리後肢血管 灌流法^{12,13)}

Läwen-Trendelenburg法에 따라 개구리를 斷頭하고 면봉으로 척추를 파괴시킨 後 背位固定하여 腹大動脈(Arteria abdominalis)을 노출시켜 냉혈동물용 ringer液이 들어있는 marriot瓶에 연결된 cannula를 삽입결찰하여 後肢를 관류하여 腹靜脈(vein abdominalis)으로 流出하는 ringer液의 滴數를 측정하였다.

檢液은 流出하는 ringer액의 滴數가 一定하게 되었을 때 cannula에 연결된 고무관을 通하여 0.2 ml씩 注射하였고 比較藥物로 acetylcholine

chloride를 使用하였다.

② 家兎耳殼血管 灌流法^{12,13)}

Krawkow-pissemski法에 따라 家兎耳殼血管 灌流試驗을 行하였다. 즉 家兎의 귀가 큰 것을 選別하여 耳殼動脈(Arteria auricularis postera)을 노출시켜 온혈동물용 ringer액이 들어있는 marriot병에 연결된 cannula를 삽입결찰한 後 귀를 절단하여 耳殼動脈으로 부터 灌流하여 耳殼靜脈(vein temporalis superficiolis)으로 流出하는 ringer液의 적수를 측정하였으며 檢液投與는 前記 後肢血管 灌流試驗과 同一하게 實施하였다.

3) 血壓 및 呼吸에 對한 作用^{12,13)}

家兎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 연결된 cannula를 삽입결찰하고 氣管에는 氣管 tambour가 연결된 cannula를 삽입결찰하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymograph 煤煙紙에 描記시켰다. 血壓과 呼吸曲線이 일정하게 되었을 때 檢液을 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸運動의 變化를 觀察하였고 兩側迷走神經切斷(vagotomy) 後의 變化도 觀察하였다. 比較藥物로 acetylcholine chloride를 使用하였다. 14,~16)

4) 心臟에 對한 作用

① 生體心臟運動에 對한 作用

개구리를 10% urethane(5 mg/10 g)을 咽淋巴 腔에 注射하여 麻醉시키고 背位固定하여 Engelman法¹²⁾에 따라 心臟懸垂를 行하여 kymograph 煤煙紙에 心臟의 運動을 描記시켰으며 檢액은 大腿淋巴腔으로 注射하여 生體心臟運動의 變化를 比較觀察하였다.

② 摘出心臟運動에 對한 作用

개구리를 斷頭하여 척추를 파괴시킨 다음 背位 固定하고 Straub法¹²⁾에 準하여 心室內에 cannula를 삽입결찰하고 心臟을 적출한 다음 濕室內에서 냉혈동물용 ringer액을 灌流시켜 心臟의 運動을 kymograph 煤煙紙에 描記시켰다. 檢液은 灌流液 中에 注入하여 檢液의 作用을 比較 觀察하였다. 比較藥物로 acetylcholine chloride를 使用하였다.

5) 利尿作用

金^{17~18)}의 方法에 準하여 實驗하였다. 家兎를

實驗動物로 하였으며 家兎에 urethane 1.5 g/kg을 皮下注射하여 麻醉시킨 後 背位固定시킨 다음 한쪽의 耳靜脈을 통하여 생리식염수를 1 ml/min의 注入速度로 처음부터 계속 주입하였다. 集尿를 위하여 下腹部를 절개하여 방광을 노출시킨 다음 양측 輸尿管에 polyethylene tube를 삽입결찰하여 tube를 통하여 排出되는 尿量이 일정하게 될 때 까지 기다렸다가 檢액 100 μg/kg을 耳靜脈으로 注射하고 30分 간격으로 集尿를 行하여 尿量 및 尿中 電解質含量을 측정하였다.

尿中の Na⁺, K⁺濃度は Flame photometer (Corning-435, 英國)을 使用하여 측정하였고, Cl⁻함량은 Corning Analyzer(Corning Analyzer-925, 英國)을 使用하여 측정하였다.

實驗 結果

1. 摘出腸管에 對한 效果

생쥐의 적출장관에 對한 檢액의 作用은 檢액 1×10⁻² g/ml의 濃도에서 적출장관의 自動運動을 현저하게 억제시켰고 Ach 1×10⁻⁷ g/ml 및 Ba 3×10⁻⁴ g/ml에 依해서 收縮된 腸管에 對해서 檢액 1×10⁻² g/ml의 濃도에서 강한 弛緩작용을 나타내었고 이들의 효과는 檢액의 濃度依存의 임을 알 수 있다(Fig. 1).

2. 血管에 對한 效果

개구리 腹大動脈으로 ringer액을 後肢를 灌流시켜 腹大靜脈으로 流出하는 灌流液의 速度를 每分當 35~38滴으로 調節한 後 檢액 1%, 5% 및 10% 溶液을 투여하였다. 各 檢액注射 직후 灌流液의 滴數가 증가되어 2~3分에 최고에 달했다가 감소되어 5~8分에는 정상으로 회복되었고, 10%濃도에서는 최고 1.61%의 增加率을 나타내었다(Fig. 2).

또한 家兎耳殼血管灌流에 對하여 耳殼動脈을 灌流하여 耳殼靜脈으로 流出하는 ringer液의 적수를 38~42적으로 調節하여 檢액을 투여한 結果 10%濃도에서 최고 260%의 增加率을 나타내었고 지속적인 灌流液의 增加效果를 觀察할 수 있었으며 檢액의 濃도증가에 따라 灌流液의 滴數가 增加되었다(Fig. 3).

3. 血壓 및 呼吸에 對한 效果

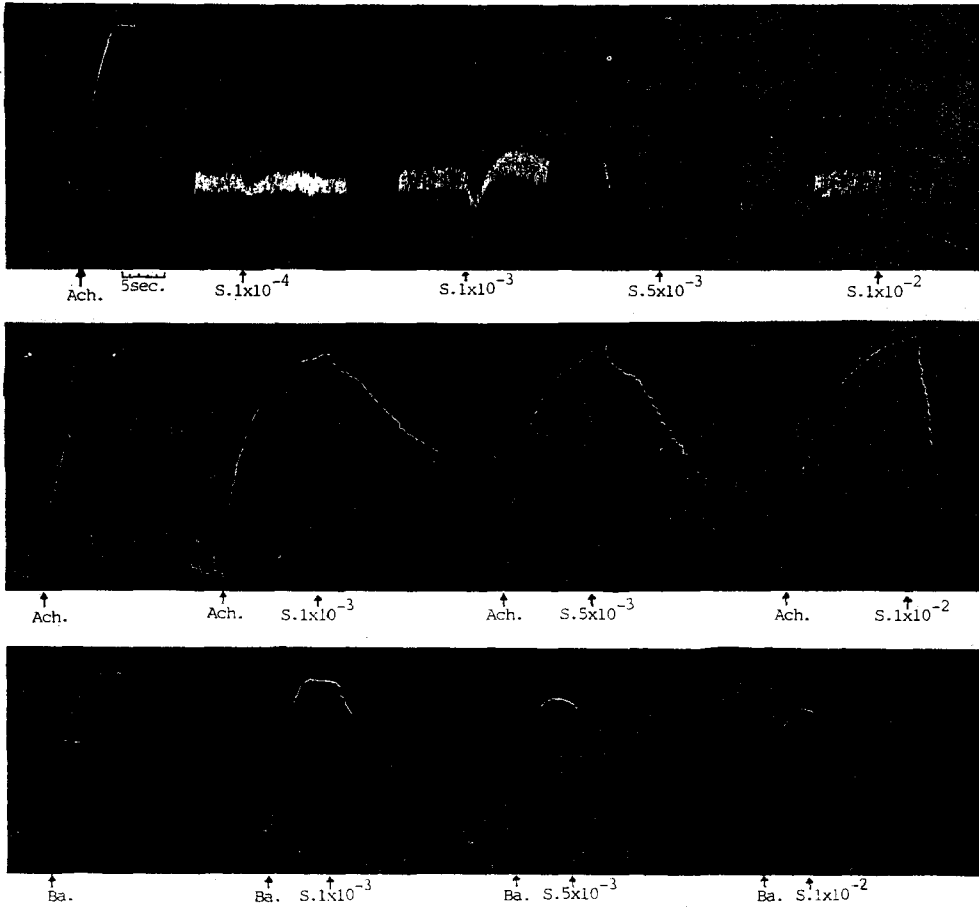


Fig. 1. Effect of Woohwangchungsim-Won on the isolated ileum of mice. (Magnus method)
 Ach.: acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml S. : sample(g/ml)
 Ba. : barium chloride 3×10^{-4} g/ml

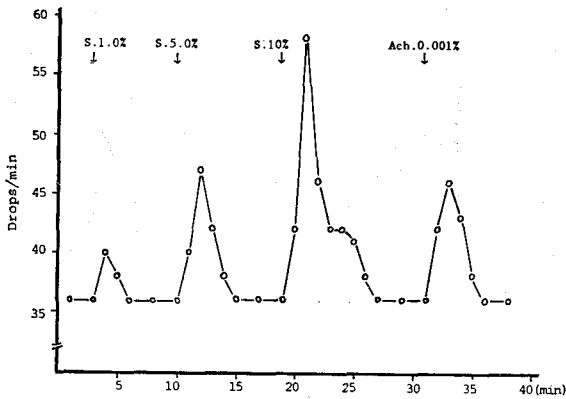


Fig. 2. Effect of Woohwangchungsim-Won on the flow rate in the blood vessel of frog hind limb (Läwen-Trendelenburg Method)
 Ach.: acetylcholine chloride
 S. : sample

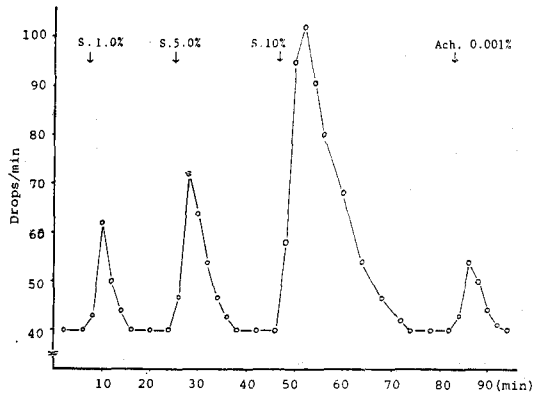


Fig. 3. Effect of Woohwangchungsim-Won on the flow rate in the blood vessel of rabbits (Krawkow-Pissemski Method)
 Ach.: acetylcholine chloride
 S. : sample

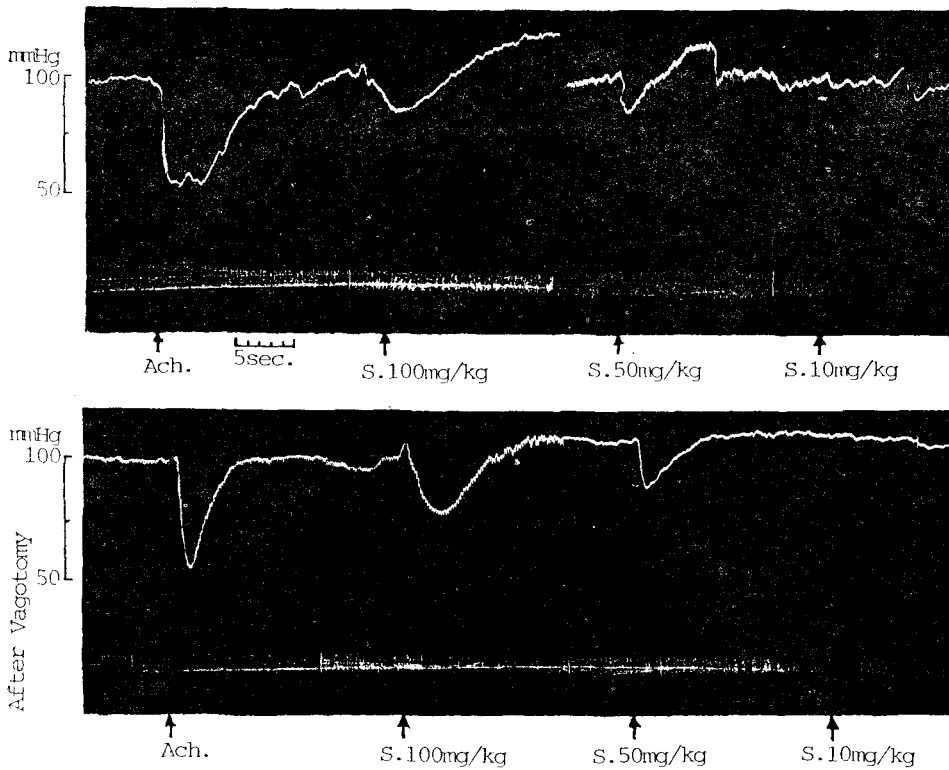


Fig. 4. Effect of Woohwangchungsim-Won on the blood pressure and in anesthetized rabbits
 Ach.: acetylcholine chloride 5 μ g/kg
 S. : sample

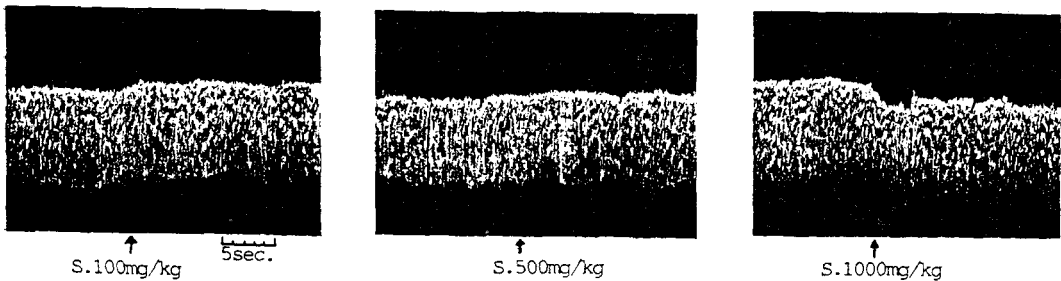


Fig. 5. Effect of Woohwangchung m-Won on the intact heart of frogs. (Engelmann method)
 S.: sample

Fig. 4에 나타난 바와 같이 검액 100 mg/kg 및 50 mg/kg을 家兔의 耳靜脈注射에 의하여 현저한 血壓降下效果가 나타났으며 呼吸에는 별다른 影響을 주지 못하였다. 또한 兩側迷走神經切斷後 검액투여에 의해서는 切斷前의 검액同量投與에 比하여 血壓降下效果는 별다른 차이가 認定되지 않았다.

4. 心臟에 대한 效果

Engelmann法에 依한 개구리 生體心臟運動의 收縮力에 對하여 검액 1,000 mg/kg, 500 mg/kg 및 100 mg/kg 各 濃度에서 별다른 影響을 나타내지 못하였다. (Fig. 5) 또한 Straub法에 의한 개구리 摘出心臟運動에 對한 效果는 검액 1×10^{-2} g/ml 濃度에서 현저한 억제效果를 나타냈으며, 5×10^{-3} g/ml 濃度에서도 抑制作用이 認定되었다. (Fig. 6)

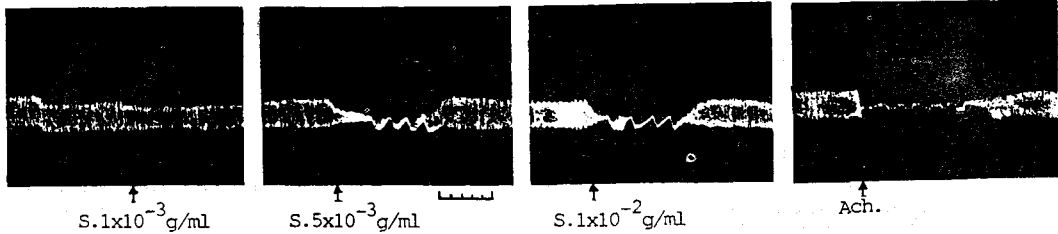


Fig. 6. Effect of Woohwangchungsim-Won on the isolated heart of frogs. (Straub method)
 Ach.: acetylcholine chloride 1×10^{-5} g/ml
 S. : sample

5.利尿效果

1) 尿量

正常家兔의 平均 尿量은 $71.3 \pm 5.12 \mu\text{l}/\text{min}$ 이었으며, 檢液 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 을 耳靜脈內 注射時 처음 30分에 $92.7 \pm 4.78 \mu\text{g}/\text{min}$, 30~60分에 $238.7 \pm 13.3 \mu\text{l}/\text{min}$, 60~90分에 $200.1 \pm 11.8 \mu\text{l}/\text{min}$, 90~120分에 $128.1 \pm 9.76 \mu\text{l}/\text{min}$, 120~150分에 $98.4 \pm 6.12 \mu\text{l}/\text{min}$ 으로 檢액투여前에 比하여 統計的으로 有意性이 認定되었으며, 檢액투여 30~60分에서 最高 334.8%의 높은 增加率을 나타내었다(Table II).

2) 尿中 電解質 排泄作用

尿中으로 排泄된 Na^+ 量은 正常家兔에서는 $7.2 \pm 0.56 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었으며, 檢액 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 投與群에서는 檢액투여 60, 90 및 120分에서 各各 15.4 ± 1.24 , 13.7 ± 1.87 , $10.3 \pm 1.19 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 으로 檢액투여前에 比하여 有意性이 없는 增加를 나타내었고 60分에서 213.9%의 排泄增加率을 나타내었으며 90分부터는 서서히 회복됨을 알 수 있었다. 또한 尿中 K^+ 排泄量은 檢액투여

로 30分 後부터 若干 增加하는 傾向을 나타내었으나 統計的으로 有意性이 認定되지 않았다. 그리고 尿中 Cl^- 排泄量도 檢액투여前은 $8.7 \pm 0.89 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 이었으나, 60, 90分에서는 $18.2 \pm 2.56 \mu\text{Eq}/\text{min}$, $15.5 \pm 2.04 \mu\text{Eq}/\text{min}$ 으로 有意性이 있는 增加를 나타내었고 時間이 경과됨에 따라 감소됨을 알 수 있었다(Table II).

考察 및 結論

生藥複合製劑는 장구한 세월을 거쳐 수많은 人命의 희생을 통하여 얻어진 臨床的인 經驗을 集大成한 藥物이지만 科學的 研究를 통한 實驗的인 뒷받침은 부족한 形편이다. 따라서 牛黃清心元에 對하여 漢方文獻의 效能을 基礎藥物學的 側面에서 檢討하고자 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, 心臟에 對한 作用 및 利尿作用等を 比較考察한 바 다음과 같다.

생쥐적출회장관의 自動運動을 檢액 1×10^{-2}

Table II. Effects of Woohwangchungsim-Won on the urine flow and urinary electrolyte excretion in rabbits.

| Time(min.) | Urine flow($\mu\text{l}/\text{min}$) | $\text{Na}^+(\mu\text{Eq}/\text{min})$ | $\text{K}^+(\mu\text{Eq}/\text{min})$ | $\text{Cl}^-(\mu\text{Eq}/\text{min})$ |
|------------|--|--|---------------------------------------|---|
| Control | 71.3 ± 5.12 (100) | 7.2 ± 0.56 (100) | 4.8 ± 0.42 (100) | $8.7 \pm 0.89^{\text{a)}$ (100) ^{b)} |
| 0~30 | $92.7 \pm 4.78^*$ (130.0) | 8.1 ± 0.97 (112.5) | 5.1 ± 0.65 (106.3) | 10.1 ± 1.28 (116.1) |
| 30~60 | $238.7 \pm 13.3^{***}$ (334.8) | $15.4 \pm 1.24^{***}$ (213.9) | 5.9 ± 0.84 (122.9) | $18.2 \pm 2.56^{***}$ (209.2) |
| 60~90 | $200.1 \pm 11.8^{***}$ (280.6) | $13.7 \pm 1.87^*$ (190.3) | 5.7 ± 0.76 (118.8) | $15.5 \pm 2.04^*$ (178.2) |
| 90~120 | $128.1 \pm 9.76^{***}$ (179.6) | $10.3 \pm 1.19^*$ (143.1) | 5.3 ± 0.32 (110.4) | 12.9 ± 2.71 (148.3) |
| 120~150 | $98.4 \pm 6.12^{**}$ (138.0) | 7.9 ± 0.65 (109.7) | 5.0 ± 0.29 (104.2) | 9.3 ± 0.85 (106.9) |

a): Mean \pm standard error

b): Percent change from the control data

* : Statistically significance compared with the control data (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$)

g/ml濃度에서 현저한 弛緩作用을 나타내었으며 acetylcholine 및 barium chloride에 의한 收縮效果에 對하여 強한 拮抗作用을 나타냄을 알 수 있었다. 高等¹¹⁾은 牛黃清心元을 溶媒로 分割抽出한 檢액에 對하여 生쥐회장관을 收縮시키는 分割物質과 筋原性 弛緩作用을 갖고있는 分割物質이 共存함을 밝힌 바 있고, 또한 鶴見等¹⁹⁾은 acetylcholine, serotonin, histamine 및 BaCl₂에 의한 장관수축작용에 對하여 同時에 拮抗作用을 나타내었을 때에는 平滑筋에 對한 直接作用임을 밝힌 바 있어 본 實驗에 使用한 牛黃清心元은 腸筋平滑筋에 對한 弛緩作用이 있는 것으로 思料된다.

개구리 後肢動脈의 血管灌流試驗에서 10%농도에서 1.6배의 灌流液의 增加와 家兔의 耳殼血管灌流試驗에서 2.6배의 灌流液의 增加로 血管이 擴張됨을 알 수 있었다. 血管擴張作用機轉의 一部는 生쥐회장관 平滑筋의 筋源生 弛緩作用 등으로 이루어 보아 血管平滑筋에 對한 直接的인 弛緩作用이라고 생각되며 이에 對한 研究는 계속 追求하고자 한다.

家兔의 頸動脈血壓試驗에서 檢액을 靜脈注射하였을 때 血壓降下作用이 認定되었으며 迷走神經을 切斷하였을 때에도 切斷前과 類似한 血壓降下作用을 나타내어 그 作用機構의 一部를 血管平滑筋 弛緩으로 血管擴張에 기인하는 것이라 생각되어지며 呼吸에는 별다른 影響을 주지 못하였다. 실제로 牛黃清心元이 뇌졸중, 고혈압, 심계항진, 협심증等に 使用되고 있는데 이는 血管擴張作用이나 血壓降下作用이 있는 實驗結果로 이루어보아 그 效果와 상관관계를 추정할 수 있다.

Engelmann法에 의한 개구리 生體心臟運動의 收縮力에 對하여 별다른 影響을 주지 못하였고, Straub法에 의한 개구리 摘出心臟運動에 對하여 強한 抑制作用을 나타내어 이것은 心臟筋에 對한 直接作用에 의한 것으로 思料된다.

利尿效果는 一般的으로 單位時間當 排泄되는 尿量의 增加를 意味하며, 利尿藥은 주로 음혈성 心不栓, 腎 및 肝疾患과 기타 순환장애등 여러 요인들에 의하여 水分과 電解質이 조직에 축적되어 일어나는 浮腫 및 血壓降下作用等に 主로

應用되고 있다.²⁰⁻²¹⁾

본 實驗에서 家兔에 檢액을 耳靜脈에 注射하여 尿量의 增加 30~60分에서 對照群에 比하여 最高 3.3배의 增加를 보였으며, 尿中の Na⁺ 및 Cl⁻ 排泄量도 尿量의 增加와 함께 增加됨을 알 수 있어 牛黃清心元은 利尿作用이 있음을 認知할 수 있었다.

以上の 實驗結果를 綜合하면 血管擴張作用, 血壓降下作用 및 利尿作用 등이 있음을 알 수 있어 漢方文獻의 效果와 臨床의 效能이 近致됨을 알 수 있었다.

감사의 말씀—本 實驗에 필요한 實驗材料를 제공하여 준 廣東製藥(株) 崔秀夫會長님에 심심한 사의를 표하는 바이다.

〈1987년 10월 29일 접수 : 11월 18일 수리〉

文 獻

1. 권이혁 : 대한의학협회지, 11, 972 (1968).
2. 孫宜錫 : 대한의학협회지, 16, 897 (1973).
3. 陳承等 : 和劑局方, 경희대학교 한의과대학 원전교실, p.3 (1974).
4. 安秉國譯 : 編註醫學入門, 高文社, 卷 4, p.555 (1974).
5. 許 浚 : 東醫實鑑, 南山堂, p.362 (1971).
6. 黃道淵 : 大方藥合編, 杏林出版社, p.102 (1977).
7. 謝觀原 : 東洋醫學大辭典, 高文社, p.158 (1970).
8. 周命新 : 醫門寶鑑, 杏林書院, p.2 (1970).
9. 廉泰煥譯 : 增註國譯方藥合編, 杏林書院中統 7, (1975).
10. 慶熙醫療院 漢方病院編 : 漢方製劑解說集(第2集), 慶信, p.75 (1983).
11. 鄭拙煥編 : 漢醫學博士, 碩士學位論文集(第四輯), 醫藥社, p.250 (1980).
12. 高木敬次郎, 小澤光 : 藥物學實驗, 東京, 南山堂, pp.94, 109(1970).
13. 田村豊幸 : 藥理學實驗法, 東京, 協同醫書出版社, p.219 (1972).
14. 岩 木 : 福岡醫誌 48, 411 (1957).
15. 洪承喆 : 釜山大學校論文集, 第18輯 自然科學篇 97 (1974).
16. 古家敏夫 : 日藥理誌 55, 1152 (1959).
17. 金正鎮 : 生理學實習 서울, 高文社, 135 (1983).

18. 朴大圭, 李婉夏: 生藥學會誌 **14**, 178 (1983).
19. 鶴見介登, 安部 彰, 藤村 一, 淺井肇, 長坂光昭, 三宅弘幸: 日藥理誌 **72**, 41 (1976).
20. Giebisch, G. and Windhager E.: Handbook of Physiology, Willias & Wilkins, p.315 (1973).
21. Kleinecht, D., Daneval, D., Gonzales-Duque, L.A. and Fermanian, J.: *Nephron.*, **17**, 5158 (1976).