

## Higenamine의 Guinea pig 기관 평활근 이완작용

윤호인 · 장기철 · 홍성근 · 이창엽\*  
경상대학교 의과대학 · 서울대학교 수의과대학\*  
(1987. 2. 12 接受)

### Bronchodilator Effect of Higenamine in Isolated Guinea-pig Tracheal Smooth Muscle

Hyo-in Yun, Ki-chorl Chang, Seong-geun Hong and Chang-eop Lee\*

College of Medicine, Gyeongsang National University  
College of Veterinary Medicine, Seoul National University  
(Received February 12th, 1987)

**Abstract:** Higenamine, a benzyltetrahydroisopuinoine analog isolated from aconite tuber, has potent inotropic action. Recent studies suggest it may have beta receptor agonistic property in that its inotropic action is blocked by propranolol in isolated rabbit heart. However, no study has been carried out on other organs than heart. Higenamine is expected to have pharmacological actions on smooth muscle on the ground that it has catecholamine moiety and tetrahydroisopuinoine nucleus in its chemical structure, both of which are well known to have smooth muscle relaxation effects. Therefore present study was aimed at determining whether higenamine has bronchodilating effect in isolated guinea pig trachea smooth muscle rich in adrenergic beta receptor and if any, it has agonistic effect on beta receptor.

The results were summarized as follows :

1. Higenamine had remarkable bronchodilating effect in guinea pig tracheal smooth muscle in a dose-dependent manner.
2. Bronchodilator effect of higenamine in isolated guinea pig tracheal smooth muscle was blocked competitively by propranolol. The  $pD_2$  value of higenamine in isolated guinea pig tracheal smooth muscle was 5.65 and the  $pA_2$  value of propranolol against higenamine in the same preparation was 7.97.

### 서 론

Higenamine은 부자(Aconite tuber)에서 추출되는 강심효과를 나타내는 유효 성분으로 알려져 있다. Isaku (1958)가 부자의 메탄올 추출물 중에서 클로르포름 불용성 물질이 개구리 적출 심장에서 강력한 강심작용을 나타내는 것을 최초로 보고한 이래, 김광철 등(1973)은 이를 제검토하고 강심작용을 보이는 부자 성분이 다시 n-butanol층에 이행됨을 관찰하였고, 홍사악 등(1977)

은 부자의 n-butanol 분획물의 강심작용은 디지탈리스 강심배당체와 달리 실험동물의 종에 따른 차이를 보이지 않으며 또한 그 강심작용은 심근의 감소와 상승적으로 작용하고(홍사악 등, 1980), 적출 심장의 자극 빈도에 따른 강심작용 양상이 norepinephrine과 유사하다고(김명석과 김용식, 1981) 보고되어 있어 적어도 부자의 강심작용은 디지탈리스 배당체와는 다를 것으로 추정되고 있다. Kosuge 등(1978)이 부자 부탄올 분획 중 강심효과를 나타내는 성분이라고 추정되는 순수 결

정을 달리하여 higenamine이라 명명하고 개구리 적출 심장에서 감심작용이 부탄올 분획물보다 강력하다고 보고하였으며, 장기철 등(1981)은 higenamine이 적출 가토 심방근에서 강한 심근 수축 증강작용을 나타냄을 확인하였고, Park 등(1984)은 higenamine이 가토 심장에서 최고 수축에 도달하는 시간 및 총 수축에 요하는 시간이 단축되는 등 카테콜아민의 기계적 특성을 가지고 있으며 이러한 작용은 propranolol에 의해 억제되고 이 때 epinephrine과 higenamine에 대한  $pA_2$  값은 각각 7.50과 8.58으로 유사한 값을 나타내어 higenamine의 감심작용은 교감신경의  $\beta$ -receptor에 작용함을 암시하였다.

Iwasawa와 Kiyomoto(1967)는 isoquinoline계 유도체의 합성 과정에서 발견한 trimetoquinol이 guinea pig 기관 평활근에서 isoproterenol보다 더욱 강력한 이완 작용을 나타내었으며 이러한 작용이  $\beta$ -receptor 억제제인 pronethanol에 의해 억제됨을 관찰하여  $\beta$ -receptor 흥분작용에 의한 것이라고 시사한 바가 있다. Trimetoquinol과 higenamine은 동일한 위치에 catechol환을 가지고 있으며 또한 tetrahydroisoquinoline핵을 공유하는 유사한 화학구조를 가지고 있다.

따라서 저자 등은 higenamine이 가진 구조적 특성에 착안하여 기관 평활근 이완작용을 가지고 있을 것으로 추정하여, 주로  $\beta_2$ -receptor의 분포가 많은 것으로 알려져 있는 guinea-pig의 기관 평활근을 이용하여 higenamine의 이완작용을 확인하고 나아가  $\beta$ -receptor 관여 여부를 구명하고자 하였다.

## 재료 및 방법

실험동물로 체중 500~600g의 건강한 Hartley계 성숙 guinea pig를 암수 구별없이 사용하였다. 후두부를 타격하여 실신시킨 후 경구 후두개 연골로부터 좌우 분기부(carnia)까지의 기관 평활근을 손상시키지 않고 신속하게 적출하여 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>의 혼합공기를 충분히 공급하는 Krebs Henseleit용액(pH=7.4) 중에서 기관 평활근이 있는 반대편을 절개하여 현미경(20~40배)하에서 상피, 점막, 지방조직 및 결합조직을 조심스럽게 제거하였다.

현수용 적출 기관 평활근 표본의 제작: 적출한 기관을 tracheal ring이 2~3개에 해당하는 크기로 잘라서 현수용 평활근 절편의 크기를 2~3mm×4~5mm되게 제작하였다. 명주실로 평활근의 양단을 상하로 묶고 근섬유의 방향이 종축으로 평행되게 하여 상부는 isometric transducer(Myograph F-60, Narco Biosystem, U. S. A.)에 연결하고 하부는 고정 hook에 연결하였다.

등장성 기관 평활근 이완의 측정: 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 혼합가스가 연속적으로 공급되고 37±0.5°C로 유지되는 Krebs Henseleit용액 20ml가 담긴 organ bath에 제작 표본을 현수하여, Narishige manipulator를 이용하여 initial tension을 0.3g 부하하고 1시간 이상 equilibrium을 유지한 후 실험을 실시하였으며 영양액은 20분마다 교환하였고 이 때 부하장력을 재조정하였다. 전수축제로 carbachol 10<sup>-6</sup>M을 전처리하여 최고 수축기에 이르렀을 때 higenamine을 Van Rossum과 Van Den Brink(1963)의 방법에 따라 누적적으로 첨가하여 나타난 반응을 생리기록계(Physicograph MK IV, Narco Biosystem, U. S. A.)상에 표기하였다.

사용약물: 서울대 생약연구소에서 합성한 higenamine HI를 실험에 공시하였으며 기관 평활근 전수축제로 carbachol chloride(Sigma)를, 그리고  $\beta$ -receptor 억제제는 dl-propranolol HCl(Sigma)를 이용하였다. (-)-Isoproterenol HCl(Sigma)를 이용하여 higenamine의 이완 작용을 비교하였다.

계산 방법: 50% 반응용량(pD<sub>2</sub>)은 Van Rossum (1963)의 방법에 따라 계산하였다. Potency는 위에서 구한 pD<sub>2</sub>를 예비실험에서 구한 isoproterenol의 pD<sub>2</sub>(=7.45)와 비교하여 나타내었으며 efficacy는 최대반응에 도달하였을 때 isoproterenol의 supramaximal 용량인 10<sup>-5</sup>M을 추가 투여하여 나타난 반응을 백분비로 표시하였다. pA<sub>2</sub>는 Arunlakshana와 Schild(1959)의 방법에 따라 길항제로 propranolol을 higenamine 투여 30분 전에 투여한 후 나타난 반응과 대조로서 길항제를 투여하지 않고 나타난 반응을 비교하여 구하였다. pA<sub>2</sub>의 표준오차는 Tallarida 등(1979)의 방법에 따라 구하였으므로 모든 용량 표시는 -Log [M]으로 나타내었다.

## 결 과

Guinea pig 기관 평활근에 대한 higenamine의 이완 효과: Fig. 1에서 보는 바와 같이 higenamine은 guinea pig 기관 평활근에서 뚜렷한 이완효과를 나타내었으며 10<sup>-8</sup>M에서 10<sup>-5</sup>M 사이에 용량이 의존적으로 그 반응은 증대하였다. 최대 이완반응 후에 isoproterenol의 supramaximal 용량인 10<sup>-5</sup>M에 의해 더 이상의 하강을 보이지 않았으므로 efficacy는 isoproterenol과 비슷한 것으로 관찰되었다. higenamine의 최소 유효 용량은 8.27±0.13, 50% 반응용량(pD<sub>2</sub>)은 5.65±0.45, 최대 반응용량은 4.46±0.25이었으며 isoproterenol의 potency를 100으로 하였을 때 higenamine은 1.6에 해당하는 낮은 potency를 나타내었다.

Higenamine의 guinea pig 기관 평활근  $\beta$ -receptor

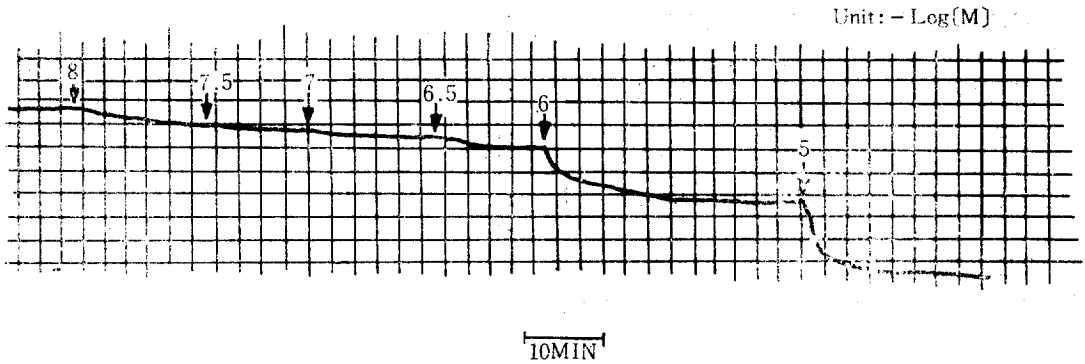


Fig. 1. Cumulative dose relaxation responses of higenamine on guinea pig tracheal smooth muscle precontracted by carbachol  $10^{-6}M$ .

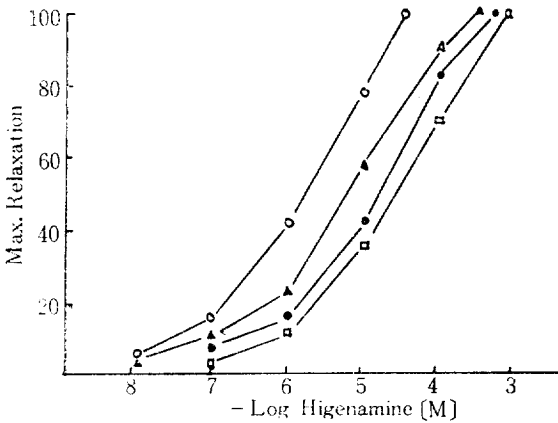


Fig 2. Dose response curves for higenamine in isolated guinea pig tracheal smooth muscle in the absence (○) and in the presence of propranolol  $3 \times 10^{-8}M$  (△),  $1 \times 10^{-7}M$  (●) and  $3 \times 10^{-7}M$  (□).

에 대한 작용 : 비선택적  $\beta$ -receptor 차단제인 propranolol의 농도를 증가하여 전처치시킴에 따라 higenamine은 같은 이완작용을 발현시키기 위해서는 더 많은 용량이 필요하였다. 즉 higenamine은 propranolol  $3 \times 10^{-8}M$ 의 수준에서 같은 효과를 나타내기 위해 3.4배의 용량 증대가 필요하였고, propranolol  $3 \times 10^{-7}M$ 에서 7.31배, propranolol  $3 \times 10^{-7}M$ 에서는 12.22배로 용량 반응 곡선이 우측으로 평행이동하였으며 최대반응의 크기는 변동이 없었다(Fig. 2).

Schild Plot : 이상과 같이 propranolol에 의해 경쟁적으로 억제된 반응을 바탕으로 Arunlakshana와 Schild (1959)의 방법에 따라 Schild plot한 결과를 Fig. 3에 도시하였다. higenamine에 대한 propranolol의  $pA_2$ 는  $7.97 \pm 0.50$ 이었고 기울기는  $-0.74$ 이었고 상관계수(r)는 0.98로서 높은 상관관계를 나타내었다. 따라서

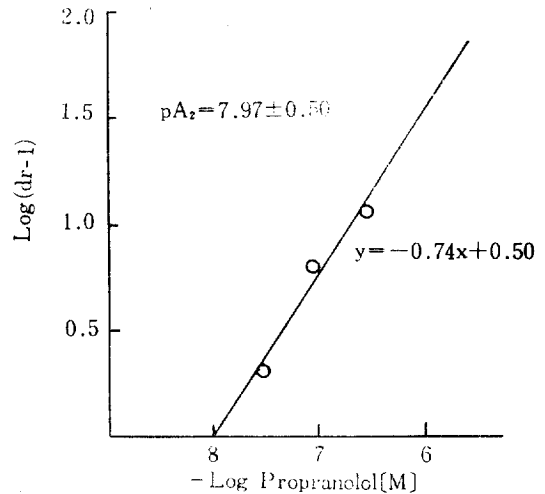


Fig. 3. Schild plot for propranolol on guinea pig tracheal smooth muscle using higenamine as agonist.

higenamine의 guinea pig 기관 평활근에 대한 이완작용의 일부는 적어도  $\beta$ -receptor가 관여함을 알 수 있었다.

### 고 찰

Higenamine은 catecholamine과 tetrahydroisoquinoline(TIQ)을 함유하고 있는 부자에서 유래하는 benzytetrahydroisoquinoline계 약물이다. 미나리아재비과(Ranunculaceae)에 속하는 부자속 식물(Aconitum)은 전세계적으로 170여 종이 분포하고 있으며, 그 중 40여 종이 천식 치료제를 비롯하여 항류마치스제, 강심제 등 다양한 용도로 사용되고 있다(Xiao, 1983).

지금까지의 부자의 유효성분에 대한 연구는 주로 이

것의 강심작용에 대해서 수행되어 왔는 바, Isaku(1958)가 부자의 메탄올 추출물 중 클로르포름으로 알칼로이드를 제거한 수용성 분획이 개구리 적출 심장에 강심작용을 나타낸다고 보고하였으며, 김광철 등(1973)은 이러한 클로르포름 불용성 성분이 n-butanol층으로 이행된다고 하였다. 竹本(1973)은 부탄올 분획에서 용점이 206~210°C인 종래의 강심배당체와 모핵이 다른 benzanilide 골격의 강심물질인 yokonoside를 분리하였다. Kosuge 등(1978)은 부자 부탄올 분획을 Sephadex LH-20을 이용한 겔여과법(gel filtration)과 향류분배법(counter current distribution)으로 강심활성이 매우 높은 tetrahydroisoquinoline계의 결정성분을 higenamine이라 명명하고 구조식이 1-(4'-hydroxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline이라고 밝히고 10<sup>-6</sup>g/ml의 소량에서 개구리의 적출 심장에서 활성을 나타내는 Isaku(1958)가 지적한 부자의 강심성분이라고 보고하였다. 또한 이들은 竹本(1973)이 강심성분이라고 주장한 yokonoside에는 강심활성이 전혀 없으며, 단지 추출시 higenamine이 미량 혼재됨에 의해 강심작용이 나타난 것이라고 하고 yokonoside는 식물내의 higenamine의 안정화를 위해 임의 형성 및 항산화제로 작용한다고 하였다. 권평중 등(1981)은 higenamine이 성숙 가토의 우심실 유두근에서 디지탈리스 배당체와는 달리 catecholamine에 의해 나타나는 심근 수축시와 비슷하게 고원기의 칼슘전류를 증가, 활동전압 기간을 단축시켜 강심효과를 나타낸다고 보고했으며, 장기철 등(1981)은 적출 가토 좌심방에서 부자 부탄올분획의 1,000배에 해당하는 강한 심근 수축 증강작용을 관찰하였으며, Park 등(1984)은 적출 가토 심방근의 기계적 성질에 미치는 영향을 조사하고 장력발생, 최대장력 도달시간, 수축시간을 각각 단축시켰으며, 이러한 작용은 propranolol에 의해 억제됨을 관찰하여 (pA<sub>2</sub>=8.58) higenamine의 강심작용은 β-receptor 흥분에 의한 것이라고 시사하였다.

기관지 이완에 사용되는 약물은 일반적으로 β-receptor 흥분제, papaverine양 작용약물, 항히스타민, 항콜린제로 대별할 수 있다(Iwasawa와 Kiyomoto, 1967). 기관지 평활근의 수축, 기도의 과도한 부종 및 점액에 의한 기도 폐쇄는 여러 병태생리학적 변화를 일으켜 천식을 야기시키는 것으로 알려져 있다. 기관지 이완제중 β-receptor 흥분제가 가장 널리 사용되고 있으며, β-receptor 흥분제는 기관지 평활근을 이완시킬 뿐 아니라, 점액섬모의 수송(mucociliary transport)을 자극시키고, 기관지 부위의 혈관을 이완시키며 또한 비만 세포에서 분비되는 histamine과 같은 chemical mediator

의 방출을 억제시키는 작용도 가지고 있다(Patterson 등, 1983).

Iwasawa와 Kiyomoto(1967)는 isoquinoline계 화합물의 합성과정 중에서 발견한 trimetoquinol이 guinea pig 기관 평활근에서 isoproterenol보다 더욱 강력한 이완작용을 가지고 있음을 확인하였고, 이러한 작용이 β-receptor 억제제인 pronethalol의 투여에 의해 억제됨에 따라 trimetoquinol의 기관 평활근 이완작용은 β-receptor 흥분작용에 의해 나타나는 것으로 추정하였다.

Trimetoquinol과 higenamine은 benzyl aromatic ring의 radical만 다를 뿐 기본적인 화학골격은 같다. 즉 두 약물 모두 tetrahydroisoquinoline핵의 6,7번 위치에 OH기를 가지고 있으며 다만, trimetoquinol은 benzyl aromatic ring의 3,4,5번 위치에 methoxy기를 가짐(1-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)에 비해 higenamine은 이 ring의 para 위치에 OH기를 가지고 있다. 이들의 모핵인 tetrahydroisoquinoline(TIQ)는 호흡, 심장, 평활근, 중추신경에 대한 여러 작용을 가지고 있으며(Iwasawa와 Kiyomoto, 1967; Reti, 1954), 그 작용기전은 β-receptor 흥분작용에 의한 것으로 추론되고 있다(Collins 등, 1973). 한편 비선택적 평활근 이완제인 papaverine은 1-(3',4'-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoguinoline인 benzylisoquinoline계 약물로 higenamine과 구조가 유사하다. 천식 치료의 보조적 요법으로 사용되고 있는 papaverine의 작용기전은 phosphodiesterase를 억제함으로써 세포내 cAMP를 높여주는 것으로 알려져 있다.

Higenamine은 TIQ 유사체일 뿐 아니라, 그 골격의 6,7번 위치에 catechol환을 가지고 있어서 β-receptor 흥분작용이 기대되니 심장의 β<sub>1</sub>-receptor에 대한 작용만 알려져 있을 뿐 β<sub>2</sub>-receptor에 대한 연구가 없었다. 또한 구조가 유사한 trimetoquinol이 강력한 기관 평활근 이완작용을 가지고 있으므로(Iwasawa와 Kiyomoto, 1967), higenamine도 이러한 약리작용을 나타낼 것으로 추정할 수 있겠다. 본 실험에서는 주로 β<sub>2</sub>-receptor로 이루어져 있는 것으로 알려져 있는 guinea-pig의 기관 평활근(Cohen 등, 1985; Levy와 Apperley, 1978; Lolich 등, 1976)을 이용하여 higenamine의 기관 평활근 이완작용의 유무를 알아 보았다.

본 실험에서 higenamine이 guinea pig 기관 평활근에서 뚜렷한 이완작용을 나타냄을 최초로 밝혔으며 이는 부자속 식물 중 어떤 것이 민간약으로 항천식제로 사용되고 있음(Xiao, 1983)과 연관시켜 생각해 볼 때 흥미롭다고 할 수 있겠다. Higenamine의 기관 평활근

이완작용은 isoproterenol supramaximal 농도인  $10^{-8}M$ 의 추가 투여에 의해 그 이완효과가 증대되어 나타나지 않아 efficacy가 isoproterenol과 비슷한 우수한 기관지 이완제이었음을 확인할 수 있었으나 potency는 isoproterenol보다 현저히 낮았다.  $\beta$ -receptor 차단약인 propranolol의 전처치에 따라 higenamine의 용량 반응 곡선은 우측으로 평행이동 되었으며 또한 최대반응효과는 감소되지 않았다. 이러한 결과를 Schild plot 하여본 바 guinea pig 기관 평활근에서 higenamine에 대한 propranolol의  $pA_2$ 가 7.97이었고 그 기울기가  $-0.74$ 이었는데 이는 가토 심장에서 보고된 higenamine에 대한 propranolol의  $pA_2$ 인 8.58과(Park 등, 1984)는 거의 유사한 값이라고 간주할 수 있으며 근소한 차이는 실험동물의 차이와 심장 및 기관 평활근의  $\beta$ -receptor subtype 차이에 기인하는 것으로 사료된다.

이상의 실험 결과를 종합해 볼 때 higenamine의 guinea pig 기관 평활근 이완효과는 적어도 adrenergic  $\beta$ -receptor가 관여함을 알 수 있었으며 이는 higenamine이 심장의  $\beta_1$ -receptor에 작용함(Park 등, 1984)과 아울러 기관 평활근의  $\beta_2$ -receptor에도 공히 작용하는 비선택적(nonspecific)  $\beta$ -receptor 흥분제임을 시사하고 있다. 그러나 이 약물이 benzyliisoquinoline계 약물이기 때문에 papaverine처럼 phosphodiesterase 억제작용 및 평활근에 대해 비특이성 이완작용도 있을 수 있기 때문에 이에 대한 연구가 필요하며 또한  $\beta$ -receptor에 대한 직접적인 영향을 조사하기 위한 receptor binding study를 추구할 필요가 있을 것으로 사료된다.

## 결 론

부자에서 유래된 benzyltetrahydroisoquinoline계 약물인 higenamine은 강력한 강심작용을 가지고 있으며, propranolol에 의해 이러한 심근수축 작용은 억제되기 때문에  $\beta$ -receptor 흥분제로 작용하는 것으로 생각되고 있다. 그러나 심장 이외의 장기에 대한 연구는 국내외에서 찾아 볼 수가 없다. 따라서 저자 등은  $\beta_2$ -receptor가 주로 분포되어 있는 것으로 알려진 guinea pig 기관 평활근 절편을 이용하여 higenamine의 이완효과를 확인하고 나아가  $\beta$ -receptor 관여 여부를 추궁하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. Higenamine은 guinea pig 기관 평활근에 적용 용량에 비례하여 뚜렷한 이완작용을 나타내었다.
2. Higenamine의 guinea pig 기관 평활근 이완작용은  $\beta$ -receptor 억제제인 propranolol에 의해 경쟁적으로 억제되었다.
3. Guinea pig 기관 평활근에서 higenamine의  $pD_2$ 는

5.65이었으며 higenamine에 대한 propranolol의  $pA_2$ 는 7.97이었다.

## 참 고 문 헌

- Arunlakshana, O. and Schild, H.O. (1959) Some quantitative uses of drug antagonists. *Br. J. Pharmacol.*, 14:48~58.
- Cohen, M.L., Kurz, K.D., Mason, N.R., Fuller, R.W., Marzoni, G.P. and Garbrecht, W.L. (1985) Pharmacological activity of the isomers of LY58857, potent selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 235(2):319~323.
- Collins, A.C., Cashaw, J.L. and Davis, V.E. (1973) Dopamine-derived tetrahydroisoquinoline alkaloids-inhibitors of neuroamine metabolism. *Biochem. Pharmacol.*, 22:2337~2348.
- Isaku, S. (1958) Pharmacological study on east asian aconite root and some comments on its therapeutic application, II. A pharmacological study on substances obtained during the extraction of aconites root. *Jap. J. Pharmacol.*, 54:895~905.
- Iwasawa, Y. and Kiyomoto, A. (1967) Studies on tetrahydroisoquinolines(THI), (1) Bronchodilator activity and structure-activity relationship. *Jap. J. Pharmacol.*, 17:143~152.
- Kosuge, T., Yokota M. and Nagasawa, M. (1978) Studies on cardiac principle in Aconite roots, I. Isolation and structural determination of higenamine. *Yakugaku Zasshi*, 98(10):1370~1375.
- Levy, G.P. and Apperley, G.H. (1978) Recent advances in the pharmacology of adrenoceptor, Elsevier/North-Holland, Amsterdam, London and New York, pp.201~209.
- Lulich, K.M., Mitchell H.W. and Sparrow, M.P. (1976) The cat lung strip as an in vitro preparation of peripheral airways, a comparison of  $\beta$ -adrenoceptor agonists, autacoids and antipylactic challenge on the lung strips and trachea. *Br. J. Pharmacol.* 58:71~79.
- Park, C.W., Chang, K.C. and Lim, J.K. (1984) Effects of higenamine on isolated heart adrenoceptor of rabbit, *Arch. int. Pharmacodyn.*,

- 4:267:279~288.
- Patterson, J. W., Lulich, K. M. and Goldie, R. G. (1983) A comment on  $\beta_2$  agonists and their use in asthma, Trends in Pharm. Sci., Feb., 4:87~88.
- Reti, L. (1954) Simple isoquinoline alkaloids, in The Alkaloids Chemistry and Physiology, vol. IV., ed by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Academic Press, New York, pp. 7~12.
- Tallarida, R. J., Cowan, A. and Adler, M. W. (1979) pA<sub>2</sub> and receptor differentiation, a statistical analysis of competitive antagonism. Life Sci., 25:637~654.
- Van Rossum, J. M. and Van Den Brink, F. G. (1963) Cumulative dose-response curves. I. Introduction to technique. Arch. int. Pharmacodyn., 143:240~246.
- Van Rossum, J. M. (1963) Cumulative dose-response curves, II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameter. Arch. int. Pharmacodyn., 143:299~330.
- Xiao, P. G. (1983) Recent developments on Medicinal Plants in China. J. Ethnopharmac., 7:95~109.
- 권평중, 조성일, 엄대용, 이상돈 (1981) Higenamine이 심근의 활동전압 및 수축에 미치는 영향. 중앙의대지, 6:543~550.
- 김광철, 홍사악, 박찬웅 (1973) 부자에서의 강심작용 물질검색에 관한 연구. 최신의학, 16:1393~1403.
- 김명석, 김용식 (1981) 부자의 강심성분의 작용기전에 관한 연구. 대한약리학잡지, 17(1):9~15.
- 장기철, 임정규, 박찬웅, 김명식 (1981) Higenamine의 강심작용 기전에 관한 연구. 대한약리학잡지, 17(2):7~16.
- 홍사악, 김명석, 박찬웅 (1977) 부자 부타놀 분획의 강심작용에 대한 potassium 이온의 효과. 대한약리학잡지, 13(2):11~18.
- 홍사악, 박찬웅, 김명석, 신상구, 윤효인 (1980) 부자의 강심성분 검색에 관한 연구. 서울의대학술지, 21:365~371.
- 竹本常松(1973) 和漢生薬の分離. 代謝, 10:484~490.