

生藥複合製劑의 藥效研究(第37報).

天王補心丹이 中樞神經系 및 循環器系에 미치는 影響

金 南 宰* · 孔 泳 潤 · 장 순 옥

慶熙醫療院* · (株) 韓國新藥

Studies on the Efficacy of Combined Preparation of Crude Drugs(XXXVII). The effects of *Chunwangboshimdan* on the central nervous system and cardio-vascular system

Nam Jae Kim,* Yeong Yun Kong and Soon Wook Chang

*Kyung-Hee Medical Center, Seoul 130-702, Korea and

Han-Kook-Sin-Yak Co. LTD., Daejeon 302-243, Korea

Abstract—To investigate the experimental effects of *Chunwangboshimdan* which have been widely used for arterial or auricular flutter, neurosis, insomnia and disease caused by cardiac malfunction, we have done the effects on the central nervous and cardiovascular system. The result as follow; It inhibited the convulsion induced by caffeine, the writhing syndrome induced by acetic acid and the spontaneous movement. Furthermore it prolonged the sleeping time induced by thiopental-Na in mice. It also showed the negative inotropic action on the isolated heart of frog, the vasodilative action as to peripheral bloods of rabbit ear and the hypotensive action in the anesthetized rabbit.

Keywords—*Chunwangboshimdan* · convulsion · analgesic · sedative · negative inotropic action · vasodilative action · hypotensive action

現代의 복잡다양한 社會環境 속에서 육체적 또는 정신적으로 많은 스트레스를 받고 있으며, 이로 인한 精神神經系 疾患의 患者가 屢증되어 가고 있고 이들 疾病의 治療藥物 開發研究가 天然藥物로부터 탐색하고자 하는 研究가 여러방면에서 시도되어지고 있다.

古來로 부터 鎮痛, 鎮靜, 鎮痙 등의 目的으로 사용되어 온 生藥 또는 그들의 複合製劑는 많이 있으며, 특히 天王補心丹은 寧心保神, 益血固精, 壯力強志, 令人不忘, 除怔忡, 定驚悸, 清三焦, 養育心神 등의 效能을 갖고 있으며, 실제로 臨床에서 이와 같은 目的으로 널리 應用되고 있다.¹⁻⁵⁾

天王補心丹을 構成하고 있는 生藥은 滋陰養血하는 生地黃을 主藥으로 하고, 清火解毒, 解熱燥濕하는 黃連을 臣藥으로 하여 人蔘, 白茯苓, 遠志, 酸棗仁, 柏子仁 등 安神을 目的으로 사용 되는 生藥들로 構成되어져 있다.⁶⁾ 그 效能을 現代醫學의인 측면에서 볼 때 神經衰弱, 自律神經失調症, 心臟神經症, 健忘症, 不眠症, 神經性高血壓, 發作性 頻脈等인 것으로 생각되어 진다.

著者等은 生藥複合製劑의 藥效研究 一環으로 天王補心丹을 選定하여 天王補心丹이 실제 臨床에서 活用되고 있는 效果와 한방문헌에 기록되어 있는 效能을 기초약물학적 측면에서 뒷받침하고자 우선, 中樞神經系 및 循環器系에 對한

작용을 實驗動物을 使用하여 實驗한 바 약간의 知見을 얻었기에 報告한다.

實 驗

1. 實驗材料 및 實驗動物

1) 實驗材料

本 實驗에서 使用한 材料는 市中에서 구입하여 엄선한 것을 使用하였으며, 實驗에 使用한 處方內容은 아래와 같다.

人 蔘(Ginseng Radix)	62.5 mg
五味子(Schizandrae Fructus)	62.5 mg
玄 蔘(Scrophulariae Radix).....	62.5 mg
丹 蔘(Salviae Radix)	62.5 mg
白茯苓(Hoelen)	62.5 mg
桔 梗(Platycodi Radix).....	62.5 mg
遠 志(Polygalae Radix)	62.5 mg
當 歸(Angelicae gigantis Radix)	125 mg
天門冬(Asparagi Tuber)	125 mg
柏子仁(Thujae Semen)	125 mg
酸棗仁(炒)(Zizyphi spinosi Semen)	125 mg
黃蓮(酒炒)(Coptidis Rhizoma)	250 mg
生地黃(Rehmanniae Radix)	500 mg
金 箔(Golden sheet)	1梅
蜜(Mel).....	q.s

2) 檢液의 調製

上記 處方 30丸 分量을 常法에 따라 密丸彈子 大로 製丸하여 金箔으로 製皮하여 生理食鹽水 또는 Tween 80에 懸탁 또는 용해시켜 使用하였다.

3) 實驗動物

實驗動物로는 中央動物 ICR系 생쥐(웅성) 體重 16~22 g, 개구리 體重 20~30 g, 흰쥐(웅성) 體重 120~180 g, 모르모트(웅성) 體重 300~400 g 및 토끼(웅성) 體重 2.5~3.0 kg을 使用하였으며, 飼料는 삼양유지사료(株)의 固形飼料로 사육하였고, 물을 충분히 공급하면서 2주간 實驗室環境에 順應시킨 後에 使用하였다. 實驗은 24±2°에서 實施하였다.

2. 實驗方法

1) 抗痙攣作用

생쥐 1群을 10마리로 하여 檢液을 腹腔內 注

射한 30分 後에 caffeine 280 mg/kg을 背部皮下 注射하여 惹起되는 痙攣發現時間과 死亡時間을 比較藥物 diazepam 0.5 mg/10 g 投與群과 比較 觀察하였다.⁷⁾

2) 鎮痛作用

Whittle⁸⁾의 方法에 準하여 實驗하였다. 생쥐 1群을 5마리로 하여 檢液을 經口投與한 30分 後에 0.7%醋酸生理食鹽水液 0.1 ml/10 g을 腹腔內 注射하고 10分 後에 10分間의 writhing syndrome 의 頻度를 測定하였다. 比較藥物로 aminopyrine 1.0 mg/10 g을 經口投與하였다.

3) 鎮靜作用

① 自發運動量에 對한 作用

Wheel cage 方法^{9,10)}에 따라 생쥐의 自發運動量을 測定하였다. 미리 5分 동안 70~90回 回轉運動을 하는 생쥐를 選別하여 使用하였으며 1群을 10마리로 하였고, 檢液을 腹腔內 注射하고 30分 간격으로 5分間의 回轉運動量을 測定하여 自發運動量에 對한 作用을 觀察하였다. 實驗은 어두운 곳에서 同一한 條件으로 實施하였으며 比較藥物로는 chlorpromazine HCl 0.1 mg/10 g을 使用하였다.

② Thiopental-Na 睡眠時間에 미치는 影響

생쥐 10마리를 1群으로 하여 檢液을 經口投與한 30分 後에 thiopental-Na 30 mg/10 g을 꼬리靜脈內에 注射하였으며, 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/10 g을 使用하였다.¹¹⁾

4) 摘出腸管에 對한 作用

Magnus方法¹²⁾에 따라 생쥐 및 모르모트를 1夜 絶食시킨 後 撲殺시켜 回腸管을 摘出하여 切片을 만든다음 tyroide 液中에서 O₂-CO₂gas를 供給하면서 摘出腸管의 運動을 kymograph煤煙紙上에 描記시켜 檢液의 作用과 桔抗藥 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 觀察하였다.

5) 心臟에 對한 作用

개구리를 斷頭하여 척추를 破壞한 다음 背位 固定하고 Straub法¹²⁾에 準하여 心臟의 心室內에 cannula를 插入 結紮하고 摘出하는 Ringer液을

灌流시켜 心臟의 運動을 Kymograph煤煙紙上에 描記시켰다. 檢液을 含有한 Ringer液을 注入하여 檢液에 의한 心臟運動의 變化를 比較觀察하였다.

6) 血壓 및 呼吸에 對한 作用^{13,14)}

家兎에 urethane 1.5 g/kg을 腹腔內 注入하여 麻醉시킨 後 常法에 따라 頸動脈에 水銀 manometer가 連結된 cannula를 挿入結紮하여 血壓과 呼吸運動을 同時에 kymograph 煤煙紙上에 描記시켰다. 이 때 血壓과 呼吸曲線이 一定하게 되었을 때 檢液을 耳靜脈에 注射하여 血壓과 呼吸의 變化를 觀察하였고, 兩側迷走神經切斷 後의 變化도 觀察하였다. 比較藥物로 Ach.를 使用하였다.

7) 血管에 對한 作用

Kraukow-Pwissemski法^{13,14)}에 準하여 行하였다. 家兎의 귀가 큰 것을 選別하여 耳殼動脈 主위의 털을 깎고 耳殼動脈을 露出시켜 Ringer液이 들어 있는 mariot병에 連結된 cannula를 挿하여 紮한 後에 귀를 잘라내어 耳殼動脈을 灌流入 結耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 滴數를 測定하였다. 檢液은 cannula에 連結된 고무관을 通하여 0.3 ml씩 注入하여 檢液의 作用을 觀察하였으며 比較藥物로는 Ach.를 使用하였다.

8) 利尿作用

흰쥐 1群을 6마리로 하여 實驗開始 24時間 前부터 絶食시키고 물은 自由롭게 攝取할 수 있게 하였으며 檢液을 投與하기 前에 37°로 保溫된 生理食鹽水를 胃 sonde로 2.5 ml/100 g씩 經口投與하고 이어서 檢液을 經口投與하였으며, 對照群은 檢液대신 蒸溜水 1 ml/100 g을 經口投與하였다. 흰쥐 1마리씩을 代謝 cage에 넣고 5時間 尿

를 採取하고 計量한 後 3,000 rpm에서 15分間 遠心分離하여 上清液의 尿를 얻었다. 採尿直後 ether로 麻醉시킨 後 斷頭하여 採血하고 heparin (K.P.W) 250 I.U로 處理한 遠心分離管에 採血한 血液 2.0 ml를 넣어 3,000 rpm에서 20分間 遠心分離하여 血漿을 分離하였다.

尿 및 血漿中 電解質 含量 測定에서 K⁺와 Na⁺은 flame photometer로 Cl⁻은 Corning analyzer로 測定하였다.¹⁵⁾

實驗 結果

1. 抗痙攣效果

생쥐에 caffeine을 投與하여 誘發된 痙攣에 對하여 檢液 500 및 1,000 mg/kg 投與群에서 對照群에 比하여 有意性 있는 痙攣發現時間 延장을 나타내었고, 死亡時間에 있어서도 用量依存的인 死亡時間 延장을 觀察할 수 있었으며, 檢液 1,000 mg/kg 投與群에서는 10마리 중 2마리만이 死亡하여 강한 抗痙攣作用을 認知할 수 있었다(Table I).

2. 鎮痛效果

Table II에 나타난 바와 같이 檢液 1,000 mg/kg 投與群은 對照群에 比하여 23.5%의 writhing syndrome 抑制를 나타내었다.

3. 鎮靜效果

Wheel cage法에 依한 생쥐의 自發運動量은 檢液 500 및 1,000 mg/kg 投與 30分 後부터 對照群에 比하여 有意한 自發運動 抑制效果를 나타내었다(Table III). 또한 thiopental-Na의 睡眠時間 延長효과에 있어서 檢液 500 mg/kg 投與群은 對照群에 比하여 74.52%의 수면시간 延長

Table I—Inhibitory effect of *Chunwangboshimdan* on the convulsion induced by caffeine in mice

Group	Dose (mg/kg, i.p.)	No. of animals	Begining time to convulsion(min.)	Time to death(min.)
Control	—	10	2.1±0.25	6.2±0.57 ^{a)}
Sample I	100	10	2.8±0.10	14.6±2.46*
Sample II	500	10	11.3±1.42***	30.1±2.59***
Sample III	1,000	10	25.4±2.01***	—
Diazepam	50	10	7.4±1.07**	27.3±2.43***

a): Mean±standard error

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

Table II—Analgesic effect of *Chunwangboshimdan* by the acetic acid writhing method in mice

Groups	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	No. of writhing syndrome	Inhibition(%)
Control	—	5	40.0±2.22 ^{a)}	—
Sample I	500	5	36.6±2.86	8.50
Sample II	1,000	5	30.6±1.66*	23.50
Aminopyrine	100	5	8.4±1.01***	79.00

a): Mean±standard error

: Statistically significant compared with control data. (: p<0.05 and ***: p<0.001)

Table III—Effect of *Chunwangboshimdan* on the spontaneous motor activity in mice

Group	Dose mg/kg, (i.p.)	No. of animals	Spontaneous motor activity (counts/5min.)				
			0	30	60	90	120
Control	—	10	82.9±1.42	92.4±4.27	101.2±3.57	98.4±2.96	109.4±4.27 ^{a)}
Sample I	500	10	86.1±2.07	76.2±3.04*	75.1±4.27**	82.6±5.01*	98.7±4.33
Sample II	1,000	10	84.5±2.51	32.3±2.94***	47.8±4.92***	68.0±2.96***	84.3±3.38*
Chlorpromazine	10	10	91.2±4.27	35.5±5.23***	25.9±3.69***	22.4±2.52***	19.9±3.88***

a): Mean±standard error

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

Table IV—Effect of *Chunwangboshimdan* on the prolongation of hypnosis induced by thiopental-Na in mice

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Hypnotic duration (min.)	Prolonged ratio (%)
Control	—	10	9.42±0.716 ^{a)}	—
Sample I	500	10	16.44±1.358**	74.52
Sample II	1,000	10	23.28±2.254***	147.13
Diazepam	50	10	69.27±4.527***	635.35

a): Mean±standard error

*: Statistically significant compared with control data (**: p<0.01, ***: p<0.001)

효과를 나타내었다(Table IV).

4. 摘出腸管에 對한 效果

생쥐의 摘出回腸管에 對한 檢液의 作用은 檢液 2.5×10⁻²g/ml의 用量에서 腸管의 自動運動이 현저하게 抑制되었고 Ach. 1×10⁻⁷g/ml 및 Ba. 3×10⁻⁴g/ml에 依해서 收縮된 腸管에 對해서도 강한 抑制作用을 나타냈으며, 또한 quinea-pig 摘出回腸管에 있어서 His. 1×10⁻⁷g/ml에 依하여 收縮된 腸管에 對해서도 檢液 濃度依存的으로 抑制作用을 나타내었다(Fig. 1, 2).

5. 摘出心臟에 對한 效果

Straub法에 따른 개구리 摘出心臟運動에 對한 效果는 檢液 5×10⁻⁵g/ml 濃度에서 강한 自動運動 抑制作用을 나타내었으며 用量依存的임을 알

수 있었다(Fig. 3).

6. 血壓 및 呼吸에 對한 效果

家兎의 頸動脈血壓實驗에서 檢液 10 mg/kg을 耳靜脈에 注射하여 강한 血壓降下效果를 나타내었으며 이때 呼吸은 亢進됨을 觀察할 수 있었고 또한 兩側 頸部 迷走神經을 切斷한 후에도 類似한 作用을 나타내었다(Fig. 4).

7. 血管에 對한 效果

家兎의 耳殼動脈으로부터 耳殼靜脈으로 流出하는 Ringer液의 速度를 每分當 39~40滴으로 調節한 後 檢液을 投與하였으며, 檢液 0.5%, 1.0% 및 5.0%의 濃度增加에 따라 流出하는 Ringer液의 滴數가 增加되었으며, 檢液投與 直後에 增加되었다가 곧 소실되었다(Fig. 5).

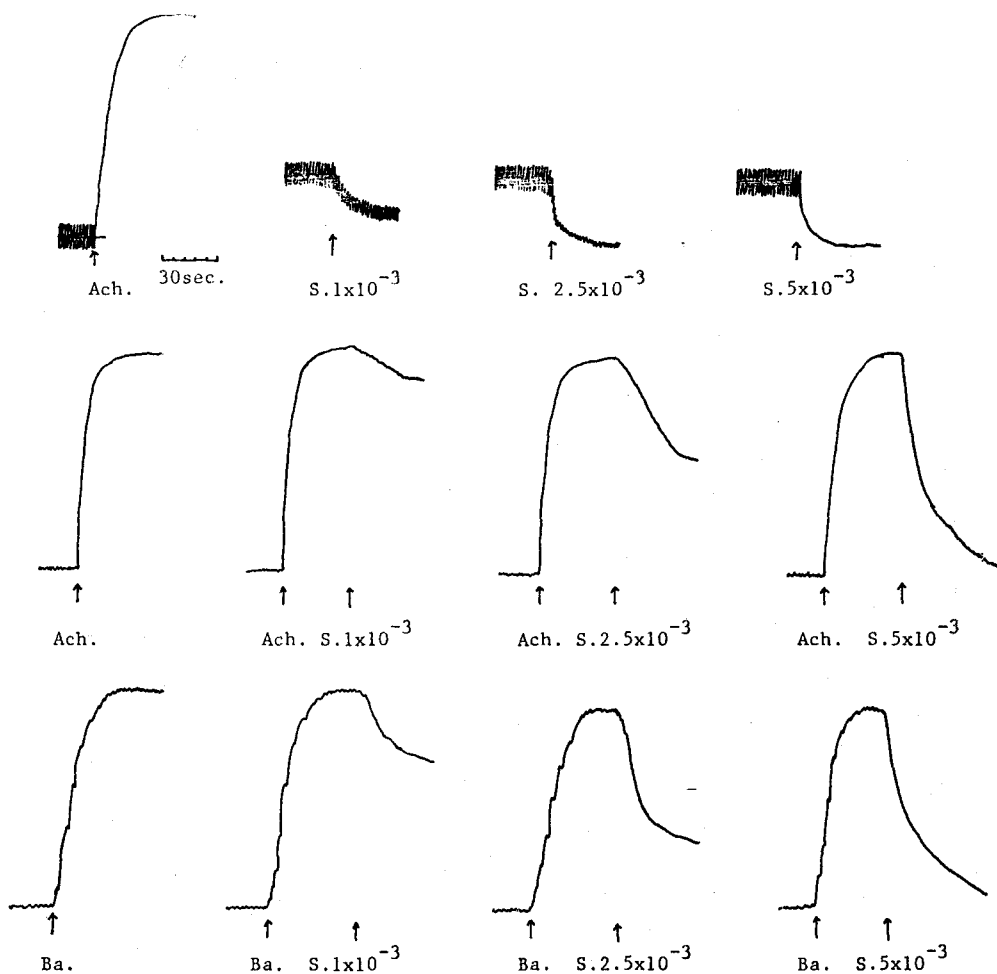


Fig. 1—Effect of *Chunwangboshimdan* on the isolated ileum of mice.

Ach.: Acetylcholine chloride 1×10^{-7} g/ml

Ba.: Barium chloride 3×10^{-4} g/ml

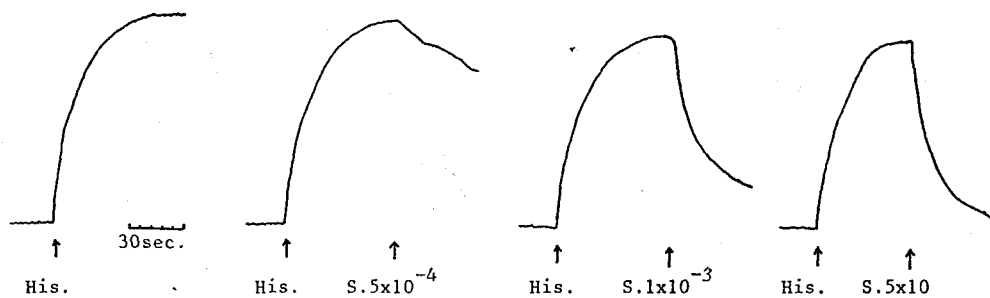


Fig. 2—Effect of *Chunwangboshimdan* on the isolated guinea-pigs ileum.

Hig.: Histamine 1×10^{-7} g/ml

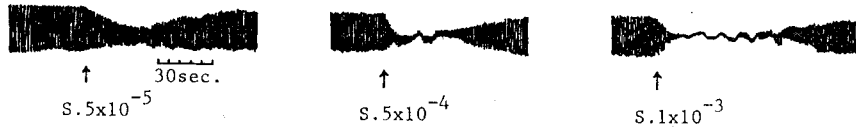


Fig. 3—Effect of *Chunwangboshimdan* on the isolated heart of frogs (Straub method)
S.: Sample (g/ml)

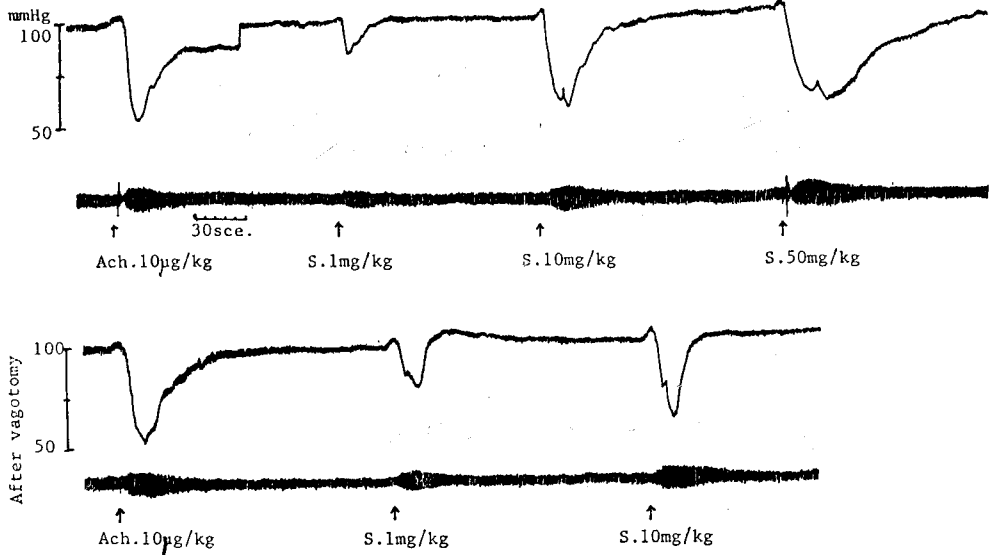


Fig. 4. Effect of *Chunwangboshimdan* on the blood pressure and respiration in the anesthetized rabbits.
Ach.: Acetylcholine chloride S.: Sample

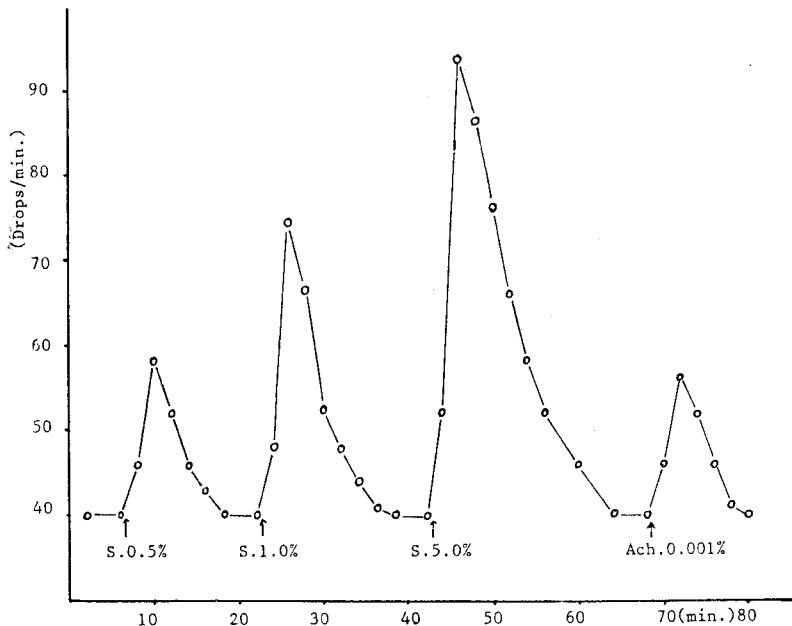


Fig. 5. Effect of *Chunwangboshimdan* on the flow rate in blood vessel of rabbit (Krawkow-Pissemski method)
S.: Sample

Table V—Effect of *Chunwangboshimdan* on the urinary volume and electrolyte excretion in normal rats

Group	Dose (mg/kg, p.o.)	No. of animals	Urine volume (ml/5hr.)	Na ⁺ (mEq/5hr.)	K ⁺ (mEq/5hr.)	Cl ⁻ (mEq/5hr.)
Control	—	6	1.5±0.05	0.22±0.016	0.09±0.006	0.22±0.004 ^{a)}
Sample I	500	6	2.5±0.10*	0.26±0.014	0.23±0.027**	0.31±0.034*
Sample II	1,000	6	5.9±0.70***	0.48±0.066**	0.50±0.062***	0.53±0.047**
Furosemide	10	6	8.2±0.44***	0.75±0.049***	0.28±0.048**	0.74±0.064***

a): Mean±standard error

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

8. 利尿效果

尿量에 대하여 檢液 500 및 1,000 mg/kg 投與에 依해서 用量依存的으로 增加되었고, 이때 尿中の Na⁺, K⁺ 및 Cl⁻의 排泄도 尿量의 경우와 마찬가지로 增加하였다(Table V).

考察 및 結論

전통약물에 대한 관심이 近來에 이르러 많이 집중되고 있으며, 이를 科學的인 側面에서 해석하거나 또는 發展시키고자 하는 研究가 많은 學者들에 의해서 시도되고 있다.

따라서, 著者等은 生藥複合製劑의 藥效를 基礎藥物學的 側面에서 검토하고자 하는 研究의 一環으로 實驗部에 記述한 바에 따라 얻은 天王補心丹의 熱抽出物이 中樞神經系 및 循環器系에 對한 作用을 比較考察한 바 다음과 같다.

항경련效果를 관찰하고자 대뇌피질의 흥분으로 유발되는 caffeine 경련에 對해서 檢액투여로 有意성이 있게 경련발현시간과 사망까지 이르는 시간을 연장시켰으며, 특히 檢액 1,000 mg/kg 투여군에서는 10마리 중 2마리만이 死亡하여 강한 항경련작용이 인정되었다.

鎮痛作用은 醋酸法에 의한 writhing syndrome test를 行하였으며, 特히 Collier等¹⁶⁾은 醋酸을 생쥐의 복강내 投與로 야기되는 특유의 writhing syndrome을 abdominal contraction response라 하여 이 反應의 抑制를 지표로 하였다. 檢液 前處置로 對照群에 比하여 有意성이 있는 억제효과를 보였고 檢液 1,000 mg/kg 투여군은 23.5%의 억제율을 나타내며 比較藥物 aminopyrine 7.90% 보다는 다소 떨어짐을 알 수 있었다.

wheel cage法에 의해서 생쥐의 自發運動量을 測定한 바 檢액투여 30分 후부터 강한 自發運動量 減少作用을 나타내며 檢液 1,000 mg/kg 투여군은 對照群에 比하여 檢液投與 30分에서 64.8%의 自發運動失調效果를 보였고, 比較藥物 chlorpromazine-HCl 투여조차 유사한 效果가 인정되었으며, 時間이 경과함에 따라 회복되었다. 또한 thiopental-Na과 병용투여로 thiopental-Na의 수면시간을 有意성이 있게 증가시켰으며, 檢液 1,000 mg/kg 투여군에서는 對照群에 比하여 1.5배의 수면시간연장효과를 나타내었다. 高木等¹⁷⁾은 barbital類와 同時投與로 수면시간을 연장시키는 作用을 갖는 藥物은 鎮靜作用의 重要한 因子라 밝힌 바 있고, 天王補心丹의 熱抽出物이 caffeine 痙攣에 對한 抑制效果, 醋酸法에 의한 writhing syndrome의 抑制效果, 自發運動失調效果 및 thiopental-Na 수면시간 연장효과 등이 있는 것으로 미루어 보아 中樞神經 抑制作用이 있는 것으로 생각된다. 따라서, 天王補心丹이 실제로 神經衰弱, 自律神經失調症, 不眠症 등에 응용되고 있는 데 痙攣抑制作用, 鎮靜作用 등이 있는 事實은 이 效果와 상관관계를 추정할 수 있다.

생쥐의 적출회장관 自動運動을 강하게 억제시킴을 알 수 있었고, 腸管收縮藥 acetylcholine chloride 및 barium chloride에 의하여 收縮된 腸管에 對하여 檢液의 濃度依存的으로 拮抗作用을 나타내었다. 또한 모르모트적출회장관의 histamine에 依하여 收縮된 腸管에서도 강한 拮抗效果를 나타냄을 알 수 있었다. 鶴見等¹⁸⁾은 acetylcholine, serotonin, histamine 및 barium chloride에 依한 腸管收縮作用에 대하여 同時에 拮

抗작용을 나타내었을 때는 自律神經系에 관한 것이 아니고 平滑筋에 直接作用임을 밝힌 바 있어 天王補心丹은 腸管平滑筋에 對한 直接的인 弛緩作用이 있는 것으로 생각된다.

Straub法에 의한 개구리 摘出心臟運動을 檢液 投與로 강한 억제작용을 나타내었으며, 이 效果는 心臟筋에 대한 직접작용에 의한 것으로 생각된다.

家兔의 頸動脈血壓實驗에서 二相狀의 강한 血壓降下效果가 지속적으로 나타났고 比較藥物 acetylcholine 10 μ g/kg 투여군보다 지속적인 降下作用을 보였다. 한편, 兩側 頸部迷走神經切斷 (vagotomy) 후에도 血壓下降을 보였으나 vagotomy 前에 比하여 약하게 나타남을 알 수 있어 血壓調節神經인 一部 中樞神經에 기인하는 血壓降下作用이 있는 것으로 생각된다.

Krawkow-Pissemski 法에 의한家兔耳殼血管灌流實驗에서 檢液에 의하여 灌流液이 현저하게 增加되었고 檢液 10.0% 濃度에서는 最高 2.3倍의 增加를 보여 血管이 擴張됨을 알 수 있었다.

生理食鹽水を 負荷시킨 흰쥐에서 檢液投與로 有意性이 있는 尿量增加와 尿中電解質 Na^+ , K^+ 및 Cl^- 排泄量도 함께 增加되어 利尿作用이 있음을 알 수 있었다.

以上の 實驗結果를 종합하여 보면 天王補心丹의 熱抽出物은 中樞性 抑制效果, 血管擴張作用과 血壓降下效果 및 利尿作用 등을 갖고 있으며, 한방문헌에 수록된 寧心安神, 令人不忘, 除怔忡, 定驚悸 등과 近致되며 神經衰弱, 自律神經失調症, 健忘症, 不眠症 등과도 상관관계를 추정할 수 있는 것으로 생각된다.

〈1988年 4月 22日 접수 : 6月 30日 수리〉

文 獻

1. 襲廷賢：增補萬病回春 卷上, p. 229 (1972).
2. 許 浚. 東醫寶鑑：南山堂, 서울, p. 57 (1971).
3. 廉泰煥：東醫處方大典, 杏林書院, 서울, p. 479 (1975).
4. 康明吉：濟衆新編, 杏林書院, 서울, p. 71 (1975).
5. 閔仁植：古今醫方, 創美社, 서울, p. 124 (1978).
6. 陸昌洙, 安德均：現代 本草學, 高文社 (1972).
7. Bastian, J.W., Krause, W.E., Ercoli, N.J.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **127**, 113 (1964).
8. Whittle, B.A.: *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1949).
9. Finn, S.: *Jhargang*, **9**, 203 (1959).
10. 落合 喬, 出村道夫, 工藤幸司, 石田柳一, *日藥理誌*, **78**, 347 (1981).
11. 矢 鳥孝, 坂上貴之, 前田津留美, 渡邊昭彦, 中村圭二：*日應用藥理*, **21**, 123 (1981).
12. 高木敬次郎, 小澤光：藥學實驗, 南山堂, 東京, p. 94 (1970).
13. 田村豐幸：藥理學實驗法, 協同醫書出版, 東京, p. 219 (1972).
14. 古家敏夫：*日藥理誌*, **55**, 1152 (1959).
15. 金正鎮：生理學實習, 高文社, 서울 p. 135 (1983).
16. Collier, H.O., Dinnen, L.C., Johnson, C.A. and Schneider, C.: *Brit. J. Pharmacol.*, **32**, 246 (1964).
17. 高木敬次郎, 原田正敏, *藥學雜誌*, **89**, 879 (1969).
18. 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).