

항당뇨 천연물 복합신약 DKY의 일반약리작용

이은방* · 조성익 · 이대위 · 현진이
서울대학교 천연물과학연구소

General Pharmacological Properties of DKY, an Antidiabetic Oriental Drug Preparation

Eun Bang LEE*, Sung Ig CHO, Da Wei LI and Jin Ee HYUN

Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110-460, Korea

(Received August 7, 2001; accepted September 6, 2001)

Abstract – DKY is an oriental drug preparation composed of 17 natural products and is known to have anti-hyperglycemic action at 100 mg/kg po in animal tests. The general pharmacological properties of DKY preparation were investigated in mice, rats, guinea pigs and rabbits. This preparation did neither show any effects on central nervous system, nor effects on algnesia, nor epilepsy at the large doses of 3000 mg/kg po in mice or rats. However, the preparation showed hypothermic action at the doses of 330 and 1000 mg/kg po. In the guinea pig ileum, rat fundus strip and estrogenized rat uterus, DKY did not influence their tension at a concentration of 3×10^{-3} g/ml, and the spasmogenic actions produced by histamine, ACh and 5-HT were not blocked in the presence of DKY at 3×10^{-3} g/ml. The blood pressure and respiration were not considerably influenced at 10 mg/kg iv of DKY in rabbits. It did not influence the intestinal propulsion of mice and the normal gastric secretion of rats. These results may suggest that DKY preparation have little effects on central nervous, autonomic and gastrointestinal systems, except hypothermic action.

Keywords □ Antidiabetic, DKY preparation, general pharmacology

천연물 복합신약인 DKY는 당뇨병치료용 의약조성물로서, 제1958865호로 특허를 취득한 제제이며 삼천당제약(주)의 개발품이다. 그 유효성 연구결과는 Shin 등(2001)이 보고 한 바와 같다. 즉, DKY는 streptozotocin으로 유발한 NOD마우스의 고혈당을 100 및 500 mg/kg의 용량에서 유효하게 억제하였으며, 인슐린 저항성을 가진 KKAY 마우스에서 100 및 1,000 mg/kg의 용량에서 유의성있는 혈당강하작용이 있다고 보고되어 있다. 본 연구는 DKY에 관하여 신약개발의 필요조건인 일반약리작용시험에 관한 것이다.

실험재료 및 방법

실험재료 및 시약

본 실험에 사용한 복합신약 조성물(DKY)는 (주)삼천당 제약에서 제공한 것으로서 그 조성은 동충하초, 1: 우황, 0.1: 서홍화, 2.5: 황기, 15: 수질, 5: 호장근, 10: 황정, 귀

전우, 산수유, 목단피, 지골피, 구기자, 각15: 백출, 10: 창출, 15: 황련, 10: 갈근, 생지황, 각15의 17종의 생약으로 구성되어 있으며, 갈색 분말상태의 것을 제공받아 4°C에 보관하였으며, 사용할 때에는 1% CMC용액에 현탁하여 투여하였다. 경구 투여시에는 체중 kg당 10 ml씩이 되도록 제조하였으며, 330, 1000 및 3000 mg/kg의 투여용량으로 하였고, 대조군은 1% CMC용액을 투여하였다. 시약은 Sigma Chem. Co. 의 제품을 사용하였고, 대조로 쓰인 약물은 대한약전품을 사용하였다.

실험동물

생쥐는 ICR계, 흰쥐는 Sprague-Dawley계로서 본 연구소에서 사육한 것으로서, 별도의 기록이 없는 한, 숫컷을 사용하였고, 토끼 및 기니픽은 각각 New Zealand White 계 및 Hartley계 수컷을 시중에서 구입하여, 일주일 이상 본 연구소 동물실에 적응시켜 사용하였다. 동물실내의 명암은 12시간씩으로 자동조절하였으며, 22~25°C를 유지토록 하였고, 삼양유지(주)의 사료 및 정제수를 자유롭게 섭취토록 하였다.

*To whom correspondence should be addressed.

일반행동에 미치는 영향

행동관찰은 Irwin의 방법(1964)에 준하여 개변한 방법(Lee, 1975)으로 실시하였다. 즉, 체중 25 g 정도의 생쥐에 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여한 다음, 실험용 관찰 케이지에 넣고, 30분 후, 1시간 및 2시간 후에 걸쳐서 관찰하였다.

중추신경계에 대한 작용

자발운동성에 대한 영향

Nahorski 등(1975)의 방법에 준하여 실시하였다. 즉, 바닥에 철망이 장착되어 활동횟수가 기록되는 activity cage(Ugo Basile, Varese, Italy)에 체중 25 g 내외의 생쥐를 2마리씩 넣어 30분간 적응시켰다. 다음날, 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여하고 30분 후부터 30분간의 자발운동성을 측정하였다. 대조약물로는 chlorpromazine 10 mg/kg을 사용하였다.

Hexobarbital 수면시간에 대한 작용

수컷 생쥐에 hexobarbital · Na 50 mg/kg을 복강주사한 후, 정향반사가 소실된 시간을 측정하였다. 1군 8마리로 하였고, 검체는 330, 1000 및 3000 mg/kg을 hexobarbital · Na 투여 30분 전에 경구투여하였고, 대조약물은 chlorpromazine · HCl을 사용하였다.

Rotarod 시험

Dunham 등(1957)의 방법원리에 따라서, 회전봉 장치(Rota-Rod Treadmill, Cat. 7600, Ugo Basile, Varese, Italy)를 사용하여 실시하였다. 즉, 회전봉에서 1분 이상 건디는 생쥐를 선별한 다음, 2회 반복훈련을 실시하고, 1시간 후에 본 실험을 실시하여 1분 이내에 회전봉에서 떨어지는 생쥐를 계수하였다. 검체는 본 실험 실시 30분 전에 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여하였으며, 대조약물로는 chlorpromazine 10 mg/kg을 사용하였다.

진통작용

Whittle(1957)의 초산에 의한 writhing 증상 억제법에 준하여 실시하였다. 즉, 생쥐에 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여하고, 30분 후에 0.7% 초산생리식염액을 0.1 ml/10 g씩 복강주사한 다음, 10분 후부터 10분간의 writhing 증상의 발생수를 계수하였다. 대조약물은 aminopyrine 200 mg/kg을 사용하였다.

정상체온에 미치는 영향

체중 23~26 g 생쥐의 체온을 디지털 체온계로 측정하고, 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여하고 일정시간 간격으로 체온을 측정하였다. 1군 7마리를 사용하였고, 대조약물로는 aminopyrine을 사용하였다.

항경련작용

Strychnine 유발 경련에 대한 작용

Araki와 Ueki의 방법(1972)에 준하여 실시하였다. 즉, 22 g 내외의 생쥐 8마리를 1군으로 하여, 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여한 30분 후에, strychnine 1.5 mg/kg을 피하주사하고 30분 이내에 강직성 경련으로 인하여 사망하는 생쥐를 계수하였다. 대조약물로는 phenobarbital 70 mg/kg을 사용하였다.

Pentetrazol 유발 경련에 대한 작용

22 g 내외의 생쥐 8마리를 1군으로 하여 Swinyard 등의 방법(1952)에 준하여 실시하였다. 즉, pentetrazol 85 mg/kg을 피하주사한 후, 1시간 동안의 간대성 경련 유무를 관찰하였다. 검체는 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경련 유발 30분 전에 경구로 투여하였다. 대조약물로는 phenobarbital 50 mg/kg을 사용하였다.

최대전기자극에 대한 작용

최대전기자극은 Woodbury와 Davenport의 방법(1952)에 준하여 실시하였다. 22 g 내외의 생쥐 8마리를 1군으로 하여, 두눈에 50 mA의 전류를 0.2초간 유통시켰다. 이것으로 인한 강직성 경련으로 사망한 생쥐를 계수하였다. 검체는 전기 자극을 가하기 30분 전에 경구로 투여하였고, 대조약물로는 phenobarbital · Na를 사용하였다.

혈압 및 호흡에 대한 작용

체중 2 kg 내외의 숫컷 토끼에 urethane식염용액 2 g/kg을 피하주사하여 마취시킨후 bellow pneumograph를 이용하여 호흡심도의 변동을 관찰하였고, 동시에 경동맥에 삽입된 cannula를 통한 혈압의 변동을 Physiograph(Narco Biosystems Inc., Houston, USA)의 혈압 transducer(P-1000B)를 이용하여 기록하였다. 검체는 1% CMC-식염액에 현탁시키고, 약물은 생리식염수에 녹여, 귀정맥내에 주입하였다. 1회 투여용량은 0.2 ml/kg으로 하였다.

적출장기에 대한 작용

기니피크 적출회장에 대한 작용

24시간 절식시킨 체중 300 g 내외의 기니피크의 회장을 상법에 의하여 실시하였다. 영양액은 Locke-Ringer액(1L당 NaCl 9.0 g, KCl 0.4 g, CaCl₂ 0.2 g, MgCl₂ 0.2 g, NaHCO₃ 0.2 g, glucose 0.5 g)을 사용하였고 수욕의 온도는 32°C로 하였으며 영양액에의 주입가스는 carbogen(95% O₂+5% CO₂)을 사용하였다. 휴지장력은 0.5 g이고, 수축반응은 Physiograph(Narco Biosystems Inc.)에 isometric transducer(F-60 myograph)를 거쳐서 기록하였다.

흰쥐 적출위절편에 대한 작용

체중 180 g 내외의 흰쥐를 24시간 절식시킨 다음, Vane의 방법(1957)에 따라서 위의 fundus절편을 만들고, 상기와 같은 조건하에서 실시하였다. 수욕의 온도는 37°C로 유지하고, 휴지장력은 1.0 g을 주었다.

흰쥐 적출자궁근에 대한 작용

체중 200 g 내외의 암컷 흰쥐에 β -estradiol-3-benzoate 0.5 mg을 olive oil에 현탁하여 피하주사하고, 24시간 후에 자궁을 적출하여 표본을 만들어 상기와 같은 조건하에서 실시하였다. 수육의 온도는 32°C로 유지하고, 휴지장력은 1.0 g을 유지하였다.

소화기계에 대한 작용

장관 수송능에의 영향

Takagi 및 Lee의 방법(1972)에 준하여 실시하였다. 즉, 체중 22 g 내외의 생쥐 8마리를 1군으로 하여, 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여한 30분 후에 지표로서 황산바륨 현탁액(1 g/ml) 0.2 ml씩을 경구투여하였다. 투여 30분 후에 장관을 적출하여 유문부로부터 황산바륨의 이동거리를 측정하고, 전체 소장길이의 백분율로써 나

Table I. The pharmacological profile of DKY preparation in animals

Effect	Method	animal	Drug	dose (mg/kg, po)	Response ^{a)}
1. CNS	(1) Spontaneous activity	mouse	DKY Chlorpromazine	330	-
				1000	-
				3000	-
				10	+
	(2) Hexobarbital sleeping time	mouse	DKY Chlorpromazine	330	-
				1000	-
				3000	-
				4	+
	(3) Rotarod test	mouse	DKY Chlorpromazine	330	-
				1000	-
				3000	-
				10	+
2. Body temperature	(1) Rectal temperature	rat	DKY Aminopyrine	330	+
				1000	+
				3000	+
				200	+
3. Analgesic	(1) Writhing test	mouse	DKY Aminopyrine	330	-
				1000	-
				3000	-
				200	+
4. Antiepileptic	(1) Strychnine mortality test	mouse	DKY Phenobarbital	330	-
				1000	-
				3000	-
				70	+
	(2) Pentetrazol -induced convulsion test	mouse	DKY Phenobarbital	330	-
				1000	-
				3000	-
				50	+
	(3) MES test	mouse	DKY Phenobarbital	330	-
				1000	-
				3000	-
				60	+

^{a)}The significant difference at a level of $p < 0.05$ is represented as a positive result.

타냈다. 대조약물로는 lidocaine 100 mg/kg을 사용하였다.

위액분비에 대한 작용

체중 250 g 내외의 흰쥐 7마리를 1군으로 하여 24시간 절식시킨 뒤, ether 마취하에서 Shay 등의 방법(1954)에 따라 유문부를 절찰하고, 4시간 후에 과량의 ether로 동물을 희생시켜 저류된 위액을 채취하였다. 채취한 위액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리한 후, 위액분비량(ml), pH, 산도($\mu\text{Eq/ml}$) 및 총산분비량($\mu\text{Eq/4hrs}$)을 측정하였다. 산도 및 총산분비량은 phenolphthalein 지시약을 사용하여 0.05N NaOH 수용액으로 적정하여 구하였다. 검체는 330, 1000 및 3000 mg/kg을 유문절찰 직후에 십이지장내로 주입하였으며, 대조약물로는 cimetidine을 사용하였다.

통계처리

실험결과는 평균치와 표준오차를 사용하여 나타내었으며, 각 군간의 비교는 χ^2 -test 또는 별도의 표시가 없는 한 Student's *t*-test를 적용하였고, *p*값이 5% 미만일 때를 통계학적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과

일반행동에 미치는 영향

이 결과를 Table I에 표시하였다. DKY 330, 1000 및

3000 mg/kg의 경구 투여 용량에서 행동, 신경 프로필 및 자율 신경 프로필에 전혀 영향을 미치지 아니하였다(자료 미제시).

중추신경계에 대한 작용

이 결과를 Table I에 표시하였다. 자발 운동성, hexobarbital 수면작용, Rotard 시험에서 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 경구투여 하였을 때, 전혀 영향이 없었고, 대조약물은 이들 작용에 영향을 미쳤다.

진통작용

대조군에서의 writhing 증상의 발생수는 33.4회이었고, 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg을 투여시에 각각 8.2, 10.9 및 22.1%의 억제율을 나타내었으나 유의적인 것은 아니었다. aminopyrine 200 mg/kg 투여군은 92.1%의 높은 억제율을 보이며 대조군과 유의적인 차이를 나타내었다(Table I).

정상체온에 대한 작용

검체 투여시의 정상체온에 미치는 결과는 Table II에 표시하였다. 검체 330 및 1000 mg/kg의 투여시에는 1시간 후에 체온이 유의적으로 하강되었으며, 3000 mg/kg 투여시에는 30분 후부터 유의적인 하강을 나타내었다. Aminopyrine 200 mg/kg 투여군도 30분 후부터 2시간 까

Table II. Effect of DKY on rectal temperature in mice

Treatment	Dose (mg/kg, <i>po</i>)	No. of animals	Rectal temperature (\bar{x} , M.S.E.)			
			0 min	30 min	60 min	120 min
Control	--	7	37.81 \pm 0.16	37.40 \pm 0.17	37.24 \pm 0.16	37.06 \pm 0.20
DKY	330	7	37.77 \pm 0.12	36.99 \pm 0.09	35.86 \pm 0.30**	36.03 \pm 0.42*
	1000	7	37.86 \pm 0.17	36.73 \pm 0.58	35.94 \pm 0.55*	36.11 \pm 0.67
	3000	7	37.83 \pm 0.13	35.83 \pm 0.53*	35.07 \pm 0.36**	34.50 \pm 0.51**
Aminopyrine	200	7	37.87 \pm 0.16	33.19 \pm 0.30**	35.00 \pm 0.37**	35.96 \pm 0.38*

Significantly different from the control group (**p*<0.05, ***p*<0.01)

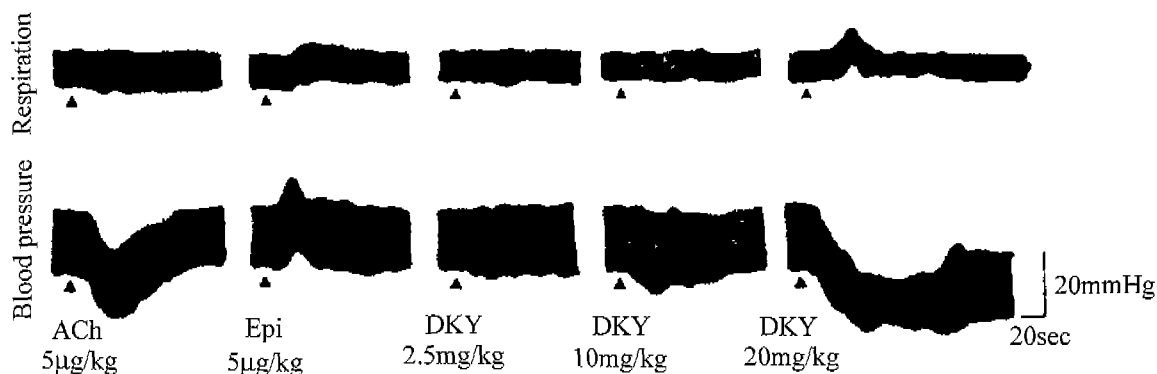


Fig. 1. Effect of DKY on blood pressure and respiration in anesthetized rabbit. Each black-filled arrowhead represents an administration point of each sample. ACh: Acetylcholine, Epi: Epinephrine

지 유의적인 하강을 나타내었다.

항경련작용

Strychnine, pentetrazol 및 최대 전기자극으로 유발시킨 경련에 대하여 검체 3000 mg/kg의 경구투여시에 억제작용을 나타내지 못하였다. 그러나 대조약물인 phenobarbitol 은 모두 억제작용을 나타내었다(Table I).

혈압 및 호흡에 대한 작용

토끼의 호흡 및 혈압에 본 검체가 미치는 영향을 Fig. 1에 예시하였다. Acetylcholine 5 µg/kg의 투여 직후, 일시적 혈압강하가 있었으며, epinephrine 5 µg/kg의 투여시에 도 일시적인 혈압상승과 호흡심도의 상승이 관찰되었다.

검체 2.5 mg/kg의 정맥 내 투여시에는 호흡수, 호흡심도, 혈압 및 심박수에 거의 영향을 미치지 않았으나, 10 mg/kg의 투여시에는 호흡심도에는 별다른 영향을 미치지 않았지만 6~7 mmHg 정도의 약한 혈압강하를 보였으며 1.5 분만에 정상으로 회복하였다. 검체 20 mg/kg의 투여시에는 호흡심도도 높아지고 혈압도 20 mmHg 정도가 급격히 하강하여 회복하지 못하고 사망에 이르렀다.

적출 장기에 대한 작용

기니피크 적출회장에 대한 작용

검체 1 및 3 mg/ml의 투여는 적출 회장에 대하여 수축 또는 이완 등의 영향이 없었다. Histamine 2×10⁻⁵ g/ml의 적용시에는 0.9 g 정도의 수축을 나타내었고, 이는 검체 3

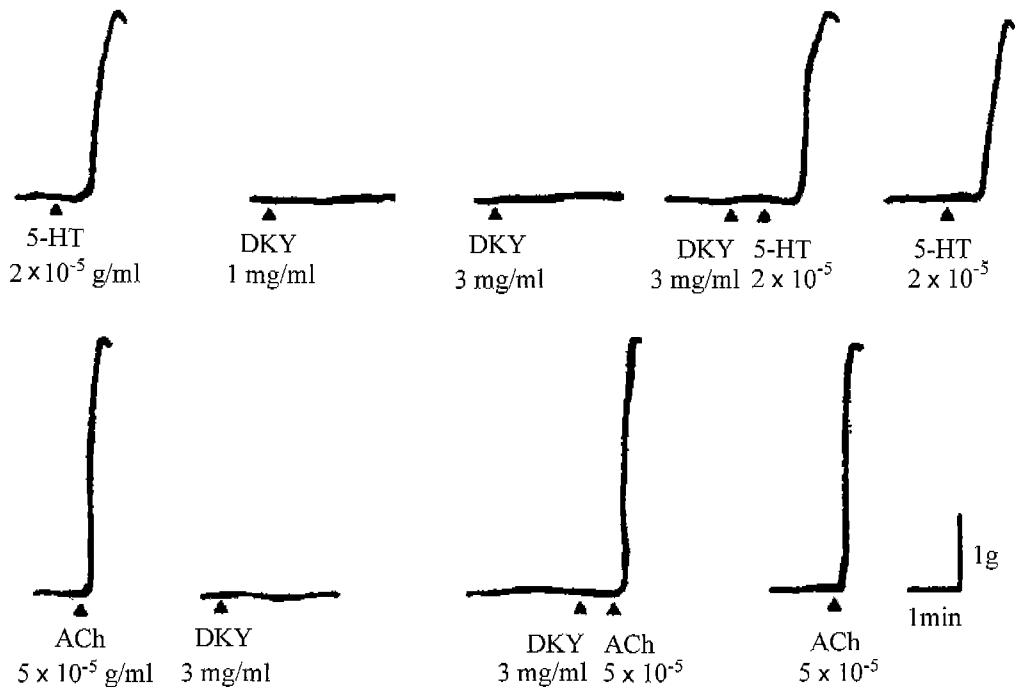


Fig. 2. Effects of DKY on the of isolated rat fundus strip. Each arrowhead represents an administration point of each sample

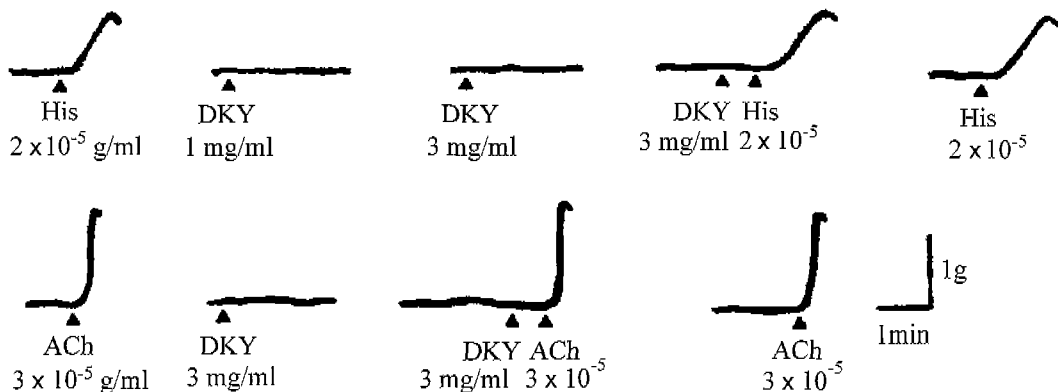


Fig. 3. Effects of DKY on the isolated guinea pig ileum. Each arrowhead represents an administration point of each sample.

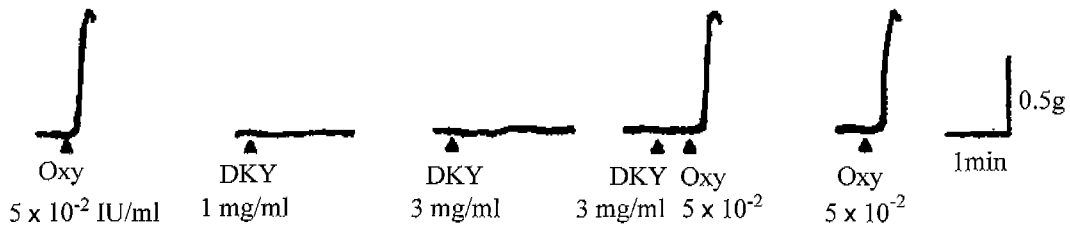


Fig. 4. Effects of DKY on the estrogenized rat uterus. Each arrowhead represents an administration point of each sample.

$\times 10^{-3}$ g/ml 즉, 3 mg/ml의 전처치에 의해서도 길항하지 아니하였다. 한편, acetylcholine 3×10^{-5} g/ml의 투여시에는 1.4 g 정도의 수축을 나타내었으며, 검체 3 mg/ml의 전처치는 acetylcholine에 의한 수축을 길항하지 못하였다(Fig. 3).

흰쥐 적출위절편에 대한 작용

흰쥐의 적출 위저부 절편에 대한 본 검체의 작용에 대하여는 Fig. 2에 표시하였다. 위저부 절편의 5-HT 2×10^{-5} g/ml에 의한 수축작용을 확인후, 본 검체 1×10^{-3} 및 3×10^{-3} g/ml 즉, 1 및 3 mg/ml의 적용시에는 수축 또는 이완 등의 영향이 없었다. 또한, 본 검체 3 mg/ml의 전처치는 5-HT 2×10^{-5} g/ml에 의한 수축작용을 길항하지 못하였다. 한편, acetylcholine 5×10^{-5} g/ml에 의한 수축에 대하여도 본 검체 3 mg/ml의 전처치는 영향을 미치지 않았다.

흰쥐 적출자궁근에 대한 작용

이 검체는 estrogenized 자궁표본근에 대하여 수축 또는 이완 등의 영향이 없었으며 검체 3×10^{-3} g/ml 즉, 3 mg/ml

의 전처치는 oxytocin 5×10^{-2} IU/ml에 의한 자궁의 수축에 대하여 길항하지 않았다(Fig. 4).

소화기계에 대한 작용

장관 수송능에의 영향

검체 330, 1000 및 3000 mg/kg의 투여시에 장관 수송능에 주목할만한 영향을 미치지 아니하였다. Table III에 표시한 바와 같이, 대조군의 수송능이 52.5%인 것에 비하여, lidocaine 100 mg/kg의 투여시에는 29.9%로서 43.1%의 유의적인 억제를 나타내었으나, 본 검체 투여시에는 대조군과의 유의적인 차이가 인정되지 않았다.

위액분비에 대한 작용

4시간 동안 분비된 위액을 채취하여 체적 및 산도 등을 측정하였을 때의 결과를 Table IV에 나타내었다. 검체 330, 1000 및 3000 mg/kg의 투여시에 위액분비량, pH, 산도 및 총산분비량에 있어서 대조군과 유의적인 차이를 나타내지 아니하였다. 한편, cimetidine 200 mg/kg의 투여시에는 유의적인 감소를 나타내었다.

고찰 및 결론

DKY는 천연물 복합신약으로서 당뇨병 치료용으로 개발 목표를 두고있다. streptozotocin으로 유발된 NOD 생쥐에서 DKY는 100 mg/kg의 경구용량에서 혈당강하 작용이 있으며 당뇨병성인 KKAY 생쥐에서도 0.1 g/kg의 용량에서 유효성이 인정되었다(Shin *et al.* 2001). 본 일반약리작용 시험에서 최대 용량을 3000 mg/kg으로 하고 그 1/3 용량

Table III. Effect of DKY on intestinal propulsion in mice

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Propulsion (%; M \pm S.E.)	Inhibition (%)
Control	--	8	52.5 \pm 1.6	--
DKY	330	8	55.3 \pm 10.6	-5.4
	1000	8	60.6 \pm 3.6	-15.4
	3000	8	47.5 \pm 4.9	9.4
Lidocaine	100	8	29.9 \pm 4.8*	43.1

Significantly different from the control group (*p<0.01)

Table IV. Effect of DKY on gastric secretion in rats

Treatment	Dose (mg/kg, po)	No. of animals	Gastric volume (ml)	pH	Acidity (μ Eq/)	Total acid output (μ Eq/4hr)
Control	--	7	9.53 \pm 0.57	1.37 \pm 0.05	102.5 \pm 5.2	989.7 \pm 101.5
DKY	330	7	9.63 \pm 1.19	1.31 \pm 0.02	112.5 \pm 4.5	1098.0 \pm 153.1
	1000	7	8.68 \pm 1.17	1.41 \pm 0.06	103.2 \pm 5.9	935.0 \pm 170.8
	3000	7	7.90 \pm 0.76	1.58 \pm 0.07	112.5 \pm 7.8	884.9 \pm 107.9
Cimetidine	100	7	4.44 \pm 0.33*	2.27 \pm 0.15*	74.6 \pm 7.0*	328.7 \pm 39.3*

All data represent the mean \pm S.E.M.

Significantly different from the control group (*p<0.01)

씩인 1000 및 330 mg/kg의 3용량을 채택하여 실시하였다. 이 3000 mg/kg의 용량은 유효용량 100 mg/kg의 30배에 해당되는 많은 양이다. 이 용량 수준에서 동물의 일반 행동, 자발 운동, 수면 지속시간 및 rotarod 시험에서 전혀 영향이 없으므로, 중추신경계에 대한 작용이 나타나지 아니하였다. 또, 초산 유발 writhing의 억제 작용이 없어서 진통작용이 인정되지 아니하였다. 그러나 정상 체온에서는 330 및 1000 mg/kg을 투여한 60분 후에, 3000 mg/kg 투여시는 30분 후에 유의성 있는 체온 강하를 나타내었고 화학 자극 및 전기자극에 의한 경련에 대하여 억제작용을 나타내지 아니하였다.

적출한 기니픽의 회장 및 횡추의 위절편이 DKY 3×10^{-3} g/ml의 전처치에 의하여 직접적인 작용이 나타나지 아니하였고, histamine, ACh, 5-HT에 의한 수축에도 영향을 미치지 아니하였다. 이들 autacoid는 $2-3 \times 10^{-5}$ g/ml에서 작용하였으나 DKY는 그의 1,000~1,500배의 농도에서 작용이 나타나지 아니하였다. 자궁근에서도 직접적인 작용과 oxytocin에 의한 수축을 길항하지 아니하였다. 이 검체 10 mg/kg을 토끼 정맥에 투여시에 호흡과 혈압에 별로 큰 영향이 없었다. 이 10 mg/kg의 용량은 ACh 및 Epi 5 μ g/kg의 2,000배의 용량에 해당되는것이다. 20 mg/kg을 투여시에는 일시적인 호흡심도의 증가와 지속적인 혈압 강하를 나타내었다. 그밖에, 위장관 수송능과 위액 분비에도 영향이 없었다.

이상의 결과로써, DKY는 정상체온을 하강시키는 작용이 있을 뿐, 그 밖의 중추신경계, 자율신경계 및 소화기계에는 거의 영향이 없다는 사실을 확인할 수 있었다.

감사의 말씀

본 연구는 1997년도 보건복지부의 보건의료기술연구 지원에 의하여 수행되었기에 깊이 감사드립니다.

참고문헌

Araki, Y. and Ueki, S. (1972). Changes in sensitivity to

- convulsion in mice with olfactory bulb ablation. *Jpn. J. Pharmacol.* **22**, 447-456.
- Dunham, N. W., Miya, T. S. and Edwards, C. D. (1957). Pharmacological activity of a series of basic esters mono- and dialkyl malonic acid. *J. Am. Pharm. Assoc.* **46**, 208-209.
- Irwin, S. (1964). Comprehensive observational assessment. Ia. A systematic quantitative procedure for assessing the behavioural physiologic state of the mouse. *Psychopharmacologia* **12**, 222-257.
- Lee, E. B. (1975). Pharmacological approach of crude drugs. *Yakhak Hoeji* **19**, 53-59.
- Nahorski, S. R. (1975). Behavioural supersensitivity to apomorphine following cerebral dopaminergic denervation by 6-hydroxydopamine. *Psychopharmacologia* **42**, 159-162.
- Shay, H., Sun, D. C. and Gruenstein, M. (1954). A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol.* **26**, 906-913.
- Shin, K. H., Lee, E. B., Lim, S. S., Jung, S. H., Lee, S. H., Lee, Y. S. and Ji, J. (2001) Anti-diabetic effects of DKY, an oriental drug preparation. *J. Appl. Pharmacol.*, in press.
- Swinyard, E. A., Brow, W. C. and Goodman, L. S. (1952). Comparative assays of antiepileptic drugs in mice and rats. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **106**, 319-330.
- Takagi, K. and Lee, E. B. (1972). Pharmacological studies on *Platycodon grandiflorum* A. DC. III: Activities of crude platycodin on respiratory and circulatory systems and its other pharmacological activities. *Yakugaku Zasshi* **92**, 969-973.
- Whittle, B. A. (1957). The use of changes in capillary permeability in mice to distinguish between narcotic and non-narcotic analgesics. *Brit. J. Pharmacol.* **22**, 246-253.
- Woodbury, L. A. and Davenport, V. D. (1952). Design and use of a new electroshock seizure apparatus, and analysis of factors altering seizure threshold and pattern. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **92**, 97-107.
- Vane, J. R. (1957). A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.* **12**, 344-349.