

〔原著〕 松本歯学 37 : 9~16, 2011

key words : 田七 — 血液凝固 — 内因系 — 活性化部分トロンボプラスチン時間

血液凝固系に対する田七の作用

橋本 洋幸¹, 荒 敏昭², 藤波 義明², 服部 敏己²,
王 宝禮³, 宮沢 裕夫¹

¹松本歯科大学大学院 健康増進口腔科学講座

²松本歯科大学 歯科薬理学講座

³大阪歯科大学 歯科医学教育開発室

The effect of *Panax notoginseng* on blood coagulation system

HIROYUKI HASHIMOTO¹, TOSHIAKI ARA², YOSHIAKI FUJINAMI²,
TOSHIMI HATTORI², PAO-LI WANG³ and HIROO MIYAZAWA¹

¹*Department of Oral Health Promotion, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University*

²*Department of Pharmacology, Matsumoto Dental University*

³*Department of Innovation in Dental Education, Osaka Dental University*

Summary

Panax notoginseng is used as a hemostatic drug to treat the dental extraction socket. However, the mechanisms remain to be elucidated. Therefore, the effects of *Panax notoginseng* on the blood coagulation system were examined in this study. Extraction of *Panax notoginseng* with phosphate-buffered saline (PBS) or PBS + bovine serum albumin (BSA) prolonged activated partial thromboplastin time (APTT), but had no effect on prothrombin time (PT). APTT by treatment with PBS+BSA-extraction was shorter than that with PBS-extraction. Heat treatment of PBS-extraction had no effect on APTT, but heat treatment of PBS+BSA-extraction reduced the effect of shortening of APTT compared to the control. Fifty percent of ethanol extraction of *Panax notoginseng* shortened APTT, while 100% ethanol extraction prolonged APTT. When 50% ethanol extraction (Fr. I) was fractionated, the ethyl acetate-soluble fraction (Fr. II) shortened APTT, but the n-butanol-soluble fraction (Fr. III) and the water-soluble fraction (Fr. IV) had no effect on APTT. These findings suggested that water-soluble components inhibit the intrinsic coagulation system, that the lipid-soluble components facilitate, and that both components were heat-stable. Moreover, the components facilitating the intrinsic coagulation system were present in Fr. I and in particular Fr. II. Therefore, both Fr. I and Fr. II may be applicable as a hemostatic drug.

緒 言

田七は、ウコギ科ニンジン属の田七人參 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. CHEN の根を乾燥させたものであり、古くから出血性疾患の止血薬として用いられていた。文献的には明の時代に編集された『本草綱目』¹⁾に「三七」という名前で記載されている。田七の薬理作用として、抗ストレス作用²⁾、脂質代謝改善作用^{3,4)}、肝機能改善作用^{3,5)}、血液凝固系に対する作用⁶⁾、血圧低下作用^{7,8)}、サイトカイン分泌抑制作用^{9,10)}、NK細胞活性の上昇作用¹¹⁾などが知られている。また臨床的にも、腰・四肢の冷え、肩こり、疲労倦怠感などの自覚症状の改善¹²⁾などが報告されている。また、単回投与試験および反復投与試験の結果、田七の毒性として特記すべきものは認められていない^{7,12,13)}。このような作用を利用して田七は臨床的に、高血圧、狭心症などの循環器系疾患、高脂血症などの代謝性疾患、胃および十二指腸潰瘍などの消化器系疾患の治療に使用されている。

田七の代表的な有効成分として、サポニン、dencichine (β -N-oxalo-L- α , β -diaminopropionic acid; L- β -ODAP) が知られている。田七のサポニンである ginsenoside には、血管拡張作用、抗炎症作用、免疫増強作用、肝保護作用があることが報告されている¹⁴⁾。また、dencichine は止血作用を示すことが報告されている¹⁵⁾。dencichine は田七を水で溶出した分画から精製された成分であり、腹腔内投与によりマウス尾静脈に小さな傷をつけて出血させた際の止血までの時間を短縮させることから^{15,16)}、dencichine は止血作用を有し、血小板凝集を促進する作用があると考えられる。

歯科領域では、田七の止血作用を利用して、抜歯後の止血に対して田七の粉末を抜歯窩に充填することで止血を行った例が報告されている^{17,18)}。この方法を用いることにより、抗血栓薬を服用している患者に対して休薬せずに抜歯を行った際の出血に対して止血が可能であった¹⁷⁾。

しかし、抜歯窩のような大きな傷の止血には血小板だけではなく血液凝固因子の作用が必要である。血液凝固因子が関与する止血機構は外因系と内因系と呼ばれる2つの系が関与している。外因系は、血管壁や周囲の組織が傷害を受けることに

より組織因子(第Ⅲ凝固因子)が放出されることで始まる系であり、それにより次に第Ⅶ因子が活性化される。一方、内因系は血液自体の傷害または傷害を受けた血管壁由来のコラーゲンに血液が接触することで始まる系であり、第Ⅻ凝固因子、第Ⅺ凝固因子、第Ⅸ凝固因子の順に活性化される。その後、両者の共通系として第Ⅹ因子が活性化され、プロトロンビン(第Ⅱ凝固因子)がトロンビンに、フィブリノーゲン(第Ⅰ凝固因子)がフィブリンに変換されることで血栓が形成される¹⁹⁾。このように、異物との接触によって血液凝固系が活性化されるため、田七の粉末を抜歯窩に充填することで止血反応が促進されると考えられる。しかし、そのメカニズムだけでは田七が止血を目的として古くから利用されてきたことの説明がつかない。

血液凝固系に対する田七エキスの作用を検討した報告として、田七の30%エタノールエキスをラット²⁰⁾あるいはマウス⁶⁾に経口投与したものがある。しかしその場合には血液凝固系の外因系および内因系への影響は見られなかった。このように、これまでに全身投与を行った報告はあるものの、局所投与を念頭に置いた研究は行われていない。したがって、田七の止血作用を検討する上で、田七エキスを血漿に加えて血液凝固系の変化を観察するという *in vitro* の実験が重要であると考えられる。そこで今回、田七の血液凝固系に対する作用を検討した。

材料および方法

1) 田七の調整

メディカル・サポート・インターナショナル社より供与された天中田七[®]を実験に使用した。実験1から実験3では、天中田七[®]カプセル内の粉末(260mg)をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)あるいは実験1および2では0.5%、実験3では0.5, 1, 2, 5%のウシ血清アルブミン(BSA)を含むPBS(PBS+BSA) 13mlで懸濁し(最終濃度20mg/ml)、4℃で一晩旋回・抽出を行った。懸濁液を1,500rpmで15分間遠心し、上清を0.45 μ m径のシリジフィルター(マイレクス-HVフィルターPVDF, ミリポア, 米国)で濾過滅菌した。この溶出液を最終濃度の2倍の濃度となるようにPBSで希釈して実験に使用した。ま

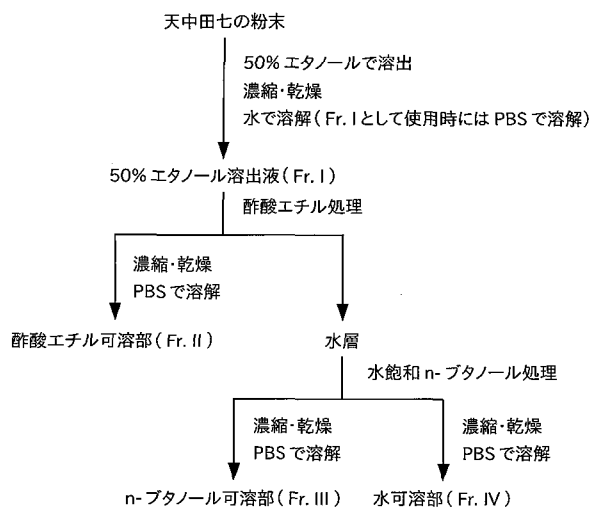


図1：田七の分画方法

た、実験2では、田七溶出液を100℃、5分間加熱処理をした後に急冷したものを使用した。

実験4では天中田七[®]カプセル内の粉末を50%エタノールあるいは100%エタノールで懸濁し、4℃で一晩旋回・抽出を行った。懸濁液を1,500rpmで15分間遠心して上清を回収した。この上清を遠心エバポレーター (VC-36S, タイテック, 埼玉) で濃縮・乾燥し、それぞれ50%エタノールあるいは100%エタノールで溶解した。また、実験5では久保らの報告²⁾を参考にして50%エタノール溶出液 (以下 Fr. I と略す) をさらに分画した。この際には濃縮・乾燥後に水に溶解した。図1に示す方法にしたがって、Fr. I を酢酸エチル可溶部 (Fr. II), n-ブタノール可溶部 (Fr. III), 水可溶部 (Fr. IV) に分画した。それぞれの画分を濃縮・乾燥し、PBSで溶解した。Fr. II はPBSに難溶性の成分が含まれていたため超音波処理を行い懸濁液とした。

2) 血漿の調整

標準血漿正常域エーザイ (三光純薬, 東京), あるいは本研究の内容を十分に説明し書面にて同意を得られた健常者から採血を行い分離した血漿を使用した。採血された血液に抗凝固薬として1/10量の3.8%クエン酸ナトリウムを添加し、室温で1,500rpm, 15分間遠心した後に上清を回収した。回収された血漿は使用時まで-20℃で保存した。なお、本研究の内容は松本歯科大学研究等倫理審査委員会の承認を受けている (許可番号第0094号)。

3) プロトロンビン時間および活性化部分トロン

ボプラスチン時間の測定

1) で調整した2倍濃度の田七溶出液 (あるいは対照としてPBS) と血漿を同量混合し、30分間静置したものを検体とした。田七溶出液にエタノールが含まれている場合 (実験3) には、各検体とも同量のエタノール (最終濃度2%) が含まれるように調整した。

プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の測定はそれぞれニコプラスチン (三光純薬) およびセフォテスト (三光純薬) を使用し、キットに添付されている使用説明書にしたがって用手法にて行った。検査値は、同一サンプルを5回測定しその中央値として算出した。なお、PTは血液凝固系の外因系、APTTは内因系の異常をスクリーニングする検査法であり、反応開始から不溶性フィブリンが形成されるまでの時間を測定した。また、APTTは検体の保存状況などの理由により実験ごとに測定値が異なるために、実験間の比較はできなかった。

結 果

実験1. 血液凝固系に対するPBSあるいはPBS+BSA 溶出田七の作用の検討

まず、PBSで溶出した田七 (PBS 溶出田七) の作用を検討した。1mg/mlではAPTTに影響が見られなかったが、3mg/mlおよび10mg/mlでは濃度依存的にAPTTを延長させた (図2A)。一方、10mg/mlまでのPBS溶出田七はPTを変化させなかった (いずれも25秒)。

次に、0.5% BSAを含むPBSで溶出した田七 (PBS+0.5% BSA 溶出田七) の作用を検討した。1mg/mlではAPTTに影響が見られなかったが、3mg/mlおよび10mg/mlでは濃度依存的にAPTTを延長させた (図2B)。一方、10mg/mlまでのPBS+0.5% BSA 溶出田七はPTを変化させなかった (いずれも25秒)。

実験2. 加熱処理による田七の作用変化の検討

APTTを延長させる成分が熱安定性であるかを検討した。PBS 溶出田七およびPBS+0.5% BSA 溶出田七 (10mg/ml) を加熱処理し、非加熱田七作用時のAPTTと比較した (図3)。加熱処理の有無に関わらずPBS 溶出田七はAPTTを延長させた。さらに、両者のAPTTは同じ値を示した。

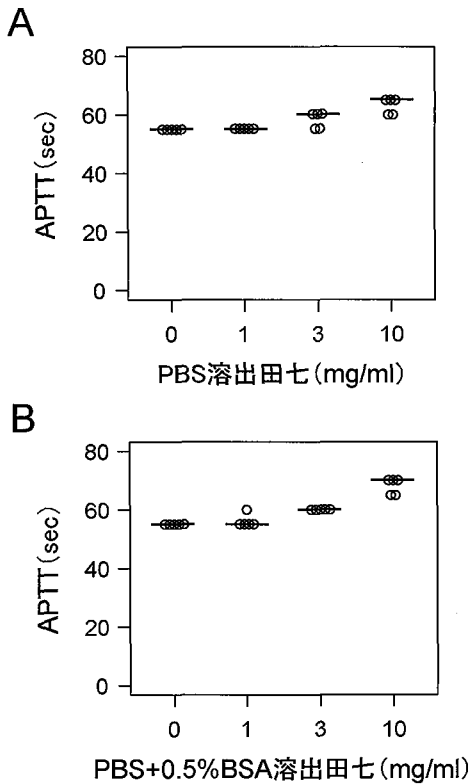


図2: 内因系に対する PBS 溶出田七および PBS+BSA 溶出田七の作用
田七粉末を PBS あるいは PBS+0.5% BSA で溶出し, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。

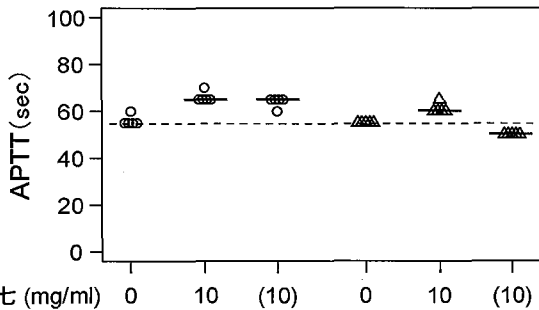


図3: PBS 溶出田七および PBS+BSA 溶出田七の熱処理による影響
田七粉末を PBS あるいは PBS+0.5% BSA で溶出し, 熱処理 (100℃, 5分間) を行った後に活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。(10) は熱処理を行った場合の濃度を示す。○: PBS 溶出田七, △: PBS+0.5% BSA 溶出田七。

PBS+0.5% BSA 溶出田七は APTT を延長させたが, PBS 溶出田七よりも APTT の延長の程度は弱かった。一方, PBS+0.5% BSA 溶出田七を加熱処理した場合にはコントロール群 (PBS+0.5% BSA のみ) よりも APTT が短縮した (図 3)。

実験 3. 田七溶出時の BSA の濃度変化による作

用の検討

BSA 濃度を 0.5, 1, 2, 5% として田七を溶出し, APTT に及ぼす影響を検討した。BSA のみでは濃度を 5% まで高くしても APTT に影響を与えなかった (図 4)。PBS 溶出田七 (10mg/ml) により延長した APTT は, 溶出時の BSA 濃度を高くするにつれて短縮した。しかし, 5% BSA を用いた場合においてもコントロール群と比較して APTT は延長した (図 4)。

実験 4. 血液凝固系に対するエタノール溶出田七の作用の検討

次に, APTT を短縮させる成分の溶出を試みた。予備実験として, 50%エタノールあるいは 100%エタノールで溶出した田七を用いて, 田七粉末として 10mg/ml の濃度になるように調整し, APTT を測定した。50%エタノールで溶出した田七は APTT を短縮させた。一方, 100%エタ

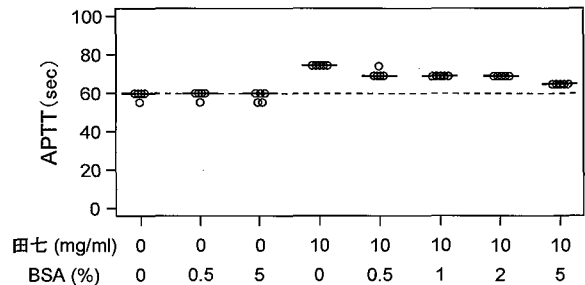


図4: 田七溶出時の BSA 濃度の影響
田七粉末を PBS あるいは PBS+0.5%, 1%, 2%, 5% BSA で溶出し, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。コントロール群として PBS および PBS+0.5% BSA, PBS+5% BSA を用いて APTT を測定した。

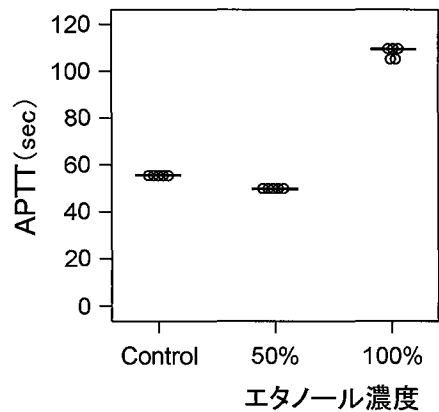


図5: 内因系に対するエタノール溶出田七の作用
田七粉末を 50%エタノールあるいは 100%エタノールで溶出し, 田七粉末として 10mg/ml となるように PBS で希釈して活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。コントロール群として同濃度のエタノール (最終濃度 2%) を添加して APTT を測定した。

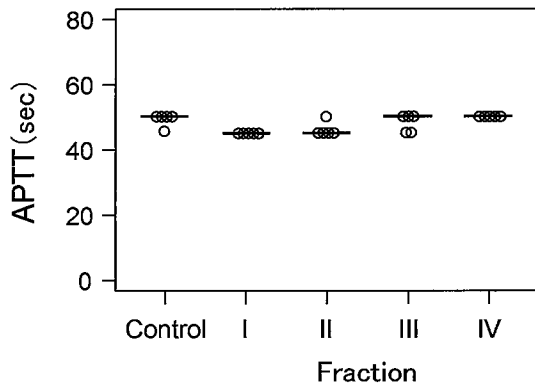


図6：内因系に対するFr. I-IVの作用

図1に従い分画したFr. I-IVを田七粉末として10mg/mlとなるようにPBSで希釈して活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を測定した。コントロール群：PBSのみ。

ノールで溶出した田七はAPTTを延長させた(図5)。

実験5. 50%エタノール溶出田七の各画分の作用の検討

最後に、50%エタノール溶出田七 (Fr. I) を分画し、APTTを短縮させる成分がどの画分に含まれるかを検討した。田七粉末として10 mg/ml相当のFr. Iおよび酢酸エチル可溶部 (Fr. II) はAPTTを同程度に短縮させた。一方、n-ブタノール可溶部 (Fr. III)、水可溶部 (Fr. IV) はAPTTに影響を与えなかった(図6)。この結果から、APTTを短縮させる成分がFr. IIに含まれることが示された。

考 察

1. 田七の作用点および性質について

本研究の結果、田七がAPTTを延長あるいは短縮させた(それぞれ内因系の抑制あるいは促進)。一方、PTには影響を及ぼさなかった。したがって、田七は血液凝固系における内因系のうち外因系との共通系を含まない部位を抑制あるいは促進すると考えられた。

次に、田七に含まれる成分のうちどのような性質のものが血液凝固系に影響を及ぼしたのかを考察する。PBSを用いた場合には水溶性(あるいは生理的条件下でイオン型、以後、両者を含めて水溶性と表記)の成分のみが溶出される。一方、脂溶性の物質は代表的な血漿タンパク質であるアルブミンに結合する性質があることが知られている²²⁾。したがって、PBS+BSA溶出田七にはPBSで溶出される水溶性の成分に加え、BSAに結合

することによって溶出する脂溶性(あるいは生理的条件下で非イオン型、以後、両者を含めて脂溶性と表記)の成分が含まれると考えられる。よって、PBS溶出田七とPBS+BSA溶出田七の作用を比較することにより、血液凝固系に対する脂溶性の成分の作用を検討することができる。まず、PBS溶出田七がAPTTを延長させたことから、水溶性の成分が血液凝固因子系の内因系を抑制することが示された。一方、APTTに対するPBS溶出田七とPBS+BSA溶出田七の作用を比較すると、PBS+BSA溶出田七の方がAPTTが短かった。したがって、BSAに結合する脂溶性の成分がAPTTを短縮させることから内因系を促進させる性質をもつと考えられた。

次に、PBSおよびPBS+BSAで溶出された成分の熱安定性を検討した。PBS溶出田七の場合には熱処理を行ってもAPTTに影響が見られなかったため、水溶性の成分は熱安定性であると考えられる。一方、PBS+BSA溶出田七を熱処理した場合にはコントロールよりもAPTTが短縮した。脂溶性の成分が熱に対して不安定であれば、APTTが短縮するとは考えられないため、脂溶性の成分も熱安定性であると考えられる。以上の結果から、水溶性および脂溶性の成分ともタンパク質である可能性は低い。また、加熱処理によってその作用が強くなった理由としては、加熱処理によってBSAが変性し、BSAに結合していた脂溶性の成分が遊離することによってその作用が強まった事が考えられる。

次に、BSA濃度を上昇させることで脂溶性成分が溶出しやすくなり内因系の促進作用を増加させることが可能なかを検討した。実験1および2ではBSA濃度を0.5%としており、血中アルブミン濃度(4~5%)の約1/10である。そこで、溶出時のBSA濃度を5%まで増加させてAPTTを測定した。しかし、BSAを5%としてもAPTTを短縮させることはできなかった。したがって、PBSで溶出される水溶性の成分の作用が優位であり、BSAによる脂溶性成分の溶出効率には限界があるものと考えられる。ただし、これらの結果からは角田ら^{17,18)}が報告した止血作用を説明することはできない。何らかの作用により脂溶性成分による内因系の促進作用が増強された結果、水溶性成分による内因系の抑制作用を上

回ったものと考えられる。その可能性の一つとして、田七粉末による血液凝固系の活性化が考えられる。また、PBS+BSA では溶出しにくかった脂溶性の成分が血液中には溶出しやすいという可能性もある。

田七の止血作用を臨床応用するためには、内因系を促進する成分を分離してから使用することが望ましいと考えられる。そこで次に、エタノールを溶媒として用いて脂溶性成分の分離を試みた。本研究では50%エタノールおよび100%エタノールで溶出を行ったが、50%エタノール溶出画分には中等度の脂溶性の成分が、100%エタノール溶出画分にはより脂溶性の高い成分が溶出される。本研究の結果から、50%エタノール溶出画分に内因系を促進する成分が、一方、100%エタノール溶出画分に内因系を抑制する成分が含まれることが明らかとなった。PBS 溶出田七と比較してPBS+BSA 溶出田七が内因系を抑制する作用が弱いという結果を考慮すると、BSA に結合することにより溶出される脂溶性の成分は50%エタノール溶出画分に含まれる成分と同じものである可能性が高い。一方、100%エタノール溶出画分に含まれるより脂溶性の高い成分はPBS+BSA で溶出されないか、溶出されたとしてもその程度は低いと考えられる。次に、50%エタノール溶出画分 (Fr. I) をさらに分画を行った結果、酢酸エチル可溶部 (Fr. II) に内因系を促進する成分が含まれることが明らかとなった。したがって、この成分は比較的脂溶性の高い性質をもつと考えられる。また、n-ブチルアルコール可溶部 (Fr. III) および水可溶部 (Fr. IV) はAPTT に影響を与えなかったため、これらの分画には内因系を促進あるいは抑制する成分は含まれていないことが示された。

これまでに、田七の30%エタノールエキスの経口投与は全血凝固時間、PT、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) に影響を与えないことが報告されている^{6,20}。これらの報告は本研究結果とは異なるがその理由として、投与量が異なること、さらに、経口投与などの全身投与を行った場合には代謝の影響を受けるために血中濃度が低下してしまうことが考えられる。

本研究では、内因系を促進する成分の単離および構造式の同定は行っておらず、また現在の所、

田七に含まれる既知の成分で内因系を促進する作用を示すものは報告されていない。したがって、今後、クロマトグラフィー操作によってこの成分を単離することで、基礎的および臨床的研究が発展することが期待できる。

2. 臨床応用への可能性

田七粉末が止血剤として有効であることが報告されているが^{17,18}、その一方で欠点も有している。田七粉末は非吸収性のため、抜歯窩の止血後に異物として血餅中に残存するおそれがある。角田ら^{17,18}はその点に関しては述べてはいないが、ある時期に充填した田七を除去することが必要と考えられる。一方、今回得られたFr. IあるいはFr. IIは調整の過程上固形成分を含まないため吸収性であることが予想される。したがって、これらの分画を止血剤として用いることが将来的に可能となるかもしれない。

次に、抗血小板薬および抗凝固薬服用者に対して田七が止血に有効かあるいか否かを、代表的な薬物であるアスピリンとワルファリンを例として考察する。まず、抗血小板薬として使用されるアスピリンはシクロオキシゲナーゼ活性を阻害してトロンボキサン A₂の産生量を低下させることにより血小板凝集 (一次止血) を抑制する。また、アスピリンは血液凝固因子に対する影響はない。したがって、アスピリン服用者に対してFr. IあるいはFr. IIを使用した場合には血液凝固系が促進されるために止血薬として使用可能であると予想される。一方、抗凝固薬として使用されるワルファリンはビタミン K 依存性血液凝固因子 (プロトロンビン, 第VII凝固因子, 第IX凝固因子, 第X凝固因子) の産生量を低下させることにより二次止血を抑制する。プロトロンビンは共通系に存在する凝固因子であり、血液凝固のカスケードにおいて田七の作用点 (内因系のみ) よりも下流に存在する。したがって、ワルファリン服用者に対してFr. IあるいはFr. IIを使用してもプロトロンビン量が低下しているために血液凝固系が促進されないことが予想される。以上のように田七の作用機序を考慮すると、田七は、ワルファリン服用者には止血効果が期待できないが、アスピリン服用患者の止血に有効であると考えられる。

結 語

田七溶出液を使用して血液凝固系に対する作用を検討したところ、以下の結果が得られた。

- 1) PBS 溶出田七および PBS+BSA 溶出田七は内因系を抑制した。一方、外因系には影響を与えなかった。
- 2) 田七に含まれる水溶性の成分は内因系を抑制した。一方、BSA に結合する脂溶性の成分は内因系を促進すると考えられた。また、どちらの成分とも熱安定性と考えられた。
- 3) 内因系を促進する成分は50%エタノール溶出画分に存在した。さらにその成分は酢酸エチル可溶部に存在したことから比較的脂溶性が高い性質をもつと考えられた。一方、100%エタノール溶出画分には内因系を抑制する成分が含まれていた。

これらの結果から、田七の50%エタノール溶出画分およびその酢酸エチル可溶部は止血薬として応用できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 李 時珍 (1979) 国訳本草綱目12巻, 224, 春陽堂, 東京.
- 2) 高杉直之, 吉良和也, 不破 亨 (1987) 田七人參のストレス負荷マウスに対する影響. 基礎と臨 21 : 4039-43.
- 3) 中山貞男, 坂本浩二, 今田 修, 兼澤 敦, 隅岡 功, 中川静紀, 不破 亨 (1987) 田七エキス (HK 302) に関する薬理学的研究 第2報 コレステロール負荷高脂血症ラットに及ぼす影響. 昭和医学誌 47 : 669-76.
- 4) 小川 博, 堺 通子, 高寺恒慈, 目黒忠道 (1997) 田七人參粉末投与が SHRSF (脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット) の血圧ならびに脂質代謝に及ぼす影響. 日栄・食糧会誌 50 : 127-32.
- 5) 坂田幸太郎, 市河 誠, 松山浩子, 山口啓之 (2009) 酵素熟成田七人參による脂肪肝改善とその作用機序の検討. 日本未病システム会誌 15 : 273-5.
- 6) 坂本浩二, 岡崎雅子, 白崎恭子, 殿岡まゆみ, 笠原多嘉子, 高杉直之, 守口 徹, 不破 亨 (1987) 田七エキス (HK 302) に関する薬理学的研究 第4報 マウス血液凝固線溶系に及ぼす影響. 昭和医学誌 47 : 795-800.
- 7) 高瀬宗章, 成田利晴, 吉岡君友, 我妻 仁, 桐木信行, 福田誠一, 篠原克明, 但野一博, 岡田隆雄, 荒野龍明, 村本敦比古 (1983) 薬用人參と田七との急性毒性および薬理活性比較試験. 薬理と治療 11 : 1173-91.
- 8) 高杉直之, 吉良和也, 守口 徹, 柿本雅範, 荒川正人, 原田 浩, 中川幸子, 池田康代, 不破 亨 (1983) 田七人參および薬用人參の一般薬理. 基礎と臨 17 : 3443-57.
- 9) Rhule A, Navarro S, Smith JR and Shepherd DM (2006) Panax notoginseng attenuates LPS-induced pro-inflammatory mediators in RAW 264.7 cells. J Ethnopharmacol 106 : 121-8.
- 10) 嶋田 努, 丸山博文, 栗原 久, 丸山悠司, 赤瀬智子, 油田正樹 (2008) 田七人參成分のサイトカイン (IL-1 β) 分泌抑制作用. 薬理と治療 36 : 191-8.
- 11) 大野恭裕, 西村明芳, 泰間良彦, 保城 円, 馬場昌輝, 西澤弘太郎, 原田剛史, 青木矩彦 (2002) 田七人參末 (UD) の自覚症状, 免疫・内分泌機能などに対する臨床的検討. 新薬と臨 51 : 1194-207.
- 12) 今田 修, 坂本浩二, 原田 浩, 兼沢 敦, 林則博, 藤川雅規, 不破 亨 (1983) 田七エキス (HK 302) のラットおよびマウスにおける急性毒性試験. 基礎と臨 17 : 3437-42.
- 13) 今田 修, 坂本浩二, 原田 浩, 兼沢 敦, 林則博, 藤川雅規, 横田敦子, 西川 翠, 住吉博道, 中川静紀, 不破 亨 (1984) 田七エキス (HK 302) のラットにおける1ヵ月経口投与毒性試験. 基礎と臨 18 : 133-45.
- 14) 難波恒雄 (2000) 田七人參の魅力. Biotherapy 14 : 999-1008.
- 15) 小菅卓夫, 横田正実, 落合昭男, (尙)荷居屋 (1981) 止血に用いられる生薬の有効成分に関する研究 (第2報) 田七の止血作用成分について. 薬誌 101 : 629-32.
- 16) 小菅卓夫, 横田正実, 吉田昌史, 落合昭男, (尙)荷居屋 (1981) 止血に用いられる生薬の有効成分に関する研究 (第1報) 止血に用いられる生薬の止血効果. 薬誌 101 : 501-3.
- 17) 角田宗弘, 藤原春奈, 齋藤道雄, 永山正人 (2007) 田七によって効果的な止血作用を得られた抗血栓薬服用患者の症例について. 日歯科東洋医学会誌 26 : 23-7.
- 18) 角田宗弘, 藤原春奈, 齋藤道雄, 永山正人 (2008) 観血的処置後の止血に田七を応用した3症例. 日歯科東洋医学会誌 27 : 23-7.
- 19) Guyton AC (御手洗玄洋, 他訳, 2010) : ガイトン生理学 原著第11版, 481-6, エルゼビア・ジャパン, 東京.
- 20) 後藤由美, 坂本浩二, 守口 徹, 広瀬由美, 高杉直之, 不破 亨 (1987) 田七エキス (HK 302) に関する薬理学的研究 第3報 ラット血液凝

- 固系に及ぼす影響. 昭和医学誌 **47**: 789-93.
- 21) 久保道德, 松田玲子, 松田秀秋 (1984) 三七の実験的 DIC に対する作用. 薬誌 **104**: 757-62.
- 22) 遠藤政夫, 栗山欣也, 大熊誠太郎, 田中利男, 樋口宗史 (2005) 医科薬理学 改訂4版, 33, 南山堂, 東京.