

Alloxan 投與家兎의 代謝에 미치는 Reserpine 의 効果

友石大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 申 萬 鍊 教授>

申 庚 澈

=Abstract=

The Effect of Reserpine on the Metabolism of the Alloxan treated Rabbit

Kyung Chul Shin, M.D.

Department of Pharmacology, Woo Sok University Medical College
Seoul, Korea

(Directed by Professor Man Ryun Shin, M.D.)

Alloxan is a diabetogenic agent which destroys the beta-cell of the Langerhan's islet of pancreas and it disturbs the secretion of insulin. It is known that alloxan interferes with the hepatic enzyme activity and some aspect of the other metabolism.

The author attempted to investigate the influence of reserpine upon the serum transaminase activity, blood sugar and serum total cholesterol contents of rabbit treated alloxan.

The results obtained were summarized as follows;

1. The serum GOT and GPT activity of alloxanized rabbit pretreated with reserpine showed marked decrease compared with alloxan control group.
2. The blood sugar level of alloxanized rabbit pretreated with reserpine showed lower than the alloxan control group.
3. The total cholesterol level of alloxanized rabbit pretreated with reserpine was lower than that of alloxan control group.

I. 緒 論

Alloxan 은 膵臟의 Langerhans 島 內의 beta cell 을 破壞하고 insulin 의 分泌障碍을 招來하여 糖尿病을 誘發케 하는 物質이다.^{1,2,3)}

Alloxan 을 注射한 動物에서는 insulin 의 分泌障害로 過血糖을 일으키는데 insulin 은 細胞膜의 glucose 透過性에 關係할 뿐 아니라 糖代謝에 重要な 役割을 한다.

Stadie⁴⁾ 및 Stadie 等⁵⁾은 insulin 이 細胞膜에 作用하여 glucose 가 細胞內에 들어가게 한다고 하였고 Wick 等⁶⁾은 glucose 의 細胞內 擴散을 容易하게 한다고 하였다.

Insulin 은 oxidative phosphorylation 을 促進케 하며 glucose 代謝를 亢進시키고 脂質 및 蛋白質의 同化異化

에 關係한다.⁷⁾

Insulin 分泌가 抑制되면 細胞內 glucose 透過가 抑制되고 糖代謝가 抑制되기 때문에 acetylcholine 의 生産이 減少한다.⁸⁾

Alloxan 은 主로 膵臟에 變化를 일으키지만 他 臟器에 對해서도 影響을 미친다. 即 肝에는 輕한 脂肪變化를 일으키고 腎臟에도 若干의 變化를 일으킨다고 한다.^{9,10)} 肝에 對해서 組織學的 變化는 輕微한데 反하여 肝 機能 障害로 血中 transaminase 活性도가 增加되고¹¹⁾ pyridine nucleotide 및 Co-enzyme 은 減少된다고^{12,13)} 한다.

Wong 等,¹⁴⁾ Beveridge 等¹⁵⁾은 alloxan 糖尿病 白鼠에서 過 cholesterol 症이 發生 한다고 하였고 徐¹⁶⁾는 오히려 血中 cholesterol 이 若干 減少되는 傾向을 보인다고 하

였다.

本教室 李¹⁷⁾는 alloxan 投與家兔에서 血中 transaminase 活性度 및 cholesterol 值가 對照群에 比하여 顯著히 增加됨을 觀察하였다.

Reserpine 은 中樞의으로 特別한 鎮靜 및 靜隱效果¹⁸⁾를 가진 藥物로서 各種臟器에 貯藏된 catecholamine 을 遊離시키고 大量에서는 枯竭케 하는데,^{19,20,21)} Kovacic 및 Robinson²²⁾은 妊娠白鼠에 reserpine 을 投與하고 母體 및 胎兒의 副腎, 心臟 및 下顎腺의 catecholamine 의 量을 測定하였던 바 顯著히 減少하였다고 하였다.

著者는 alloxan 投與家兔의 血中 total cholesterol 量, 血糖量 및 血清 transaminase 活性도에 미치는 reserpine 의 效果를 實驗 觀察한 바 興味있는 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

實驗動物로서는 一定飼料로서 10日以上 飼育한 體重 2 kg 內外의 健康하고 成熟한 非妊娠 白色家兔를 使用하였다.

本 實驗에서는 reserpine 이 alloxan 投與家兔의 代謝에 미치는 影響을 보기 爲하여 reserpine 前處置群, alloxan 前處置群 및 reserpine 및 alloxan 前處置群으로 나누어 血清 transaminase 活性度, total cholesterol 및 血糖量의 變動을 測定하였다. 本 實驗期間中 室內溫度는 25~26°C 였다.

A) 血清 transaminase 活性度 測定

血清 transaminase 活性度로는 家兔血清의 glutamic oxaloacetic transaminase(GOT)와 glutamic pyruvic transaminase(GPT)의 活性度を 測定하였다. 家兔의 耳靜脈에서 採血하여 30分에 3,000 R.P.M. 15分間 遠心沈澱하여 血清을 分離하고 Reitman-Frankel 法 變法²³⁾에 의하여 測定하였다. 測定時에는 正確을 期하기 爲하여 溶血의 浪跡이 있는 血清은 使用하지 않았다.

家兔 6마리를 一群으로 하고 正常動物의 血清 transaminase 活性度を 測定한 後 alloxan 100 mg/kg 를 12시간 간격으로 2回 單獨注射하여 對照群으로 하였고 實驗群은 reserpine 0.5 mg/kg 를 單獨 投與한 群 및 reserpine 0.5 mg/kg 前處置 24時間 後에 alloxan 100 mg/kg 를 12시간 간격으로 2回 注射한 群으로 區分하였다.

Reserpine 은 採血 48時間前에, 그리고 alloxan 은 採血 24時間前에 注射하고 注射後 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 各各 血清 transaminase 活性度を 測定하여 對照群과 比較 觀察하였다.

試藥은 Sigma 社 製品을 使用하였고 Spectronic 20 으로 比色 測定하였다.

(B) 血糖量 測定

家兔의 耳靜脈에서 採血하고 各群을 血清 transaminase 測定時와 같은 方法으로 施行하였고 血糖量測定은 Somogy-Nelson 法²⁴⁾에 의하여 測定하였다.

(C) Total cholesterol 測定

家兔의 耳靜脈에서 採血하고 各群을 血清 transaminase 測定時와 같은 方法으로 施行하였고 血中 total cholesterol 은 Kiliani 反應에 依한 Zak 法²⁵⁾으로 測定 比較하였다.

本 實驗에 使用한 藥物로는

Reserpine (METICO, Inc. New York, U.S.A)

Alloxan (Matheson Coleman & Bell 社製) 등이었다.

III. 實驗 成績

A. 血清 transaminase 活性度

1) GOT 活性度

a) Reserpine 單獨投與群

6마리의 家兔에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 測定한 血清 GOT 活性度는 Reitman-Frankel 值로 各各 43.6±5.4, 40.2±4.4, 47.8±7.2, 40.2±6.8, 54.6±4.0 units 로서 正常家兔의 GOT 活性度 49.6±5.7 units 에 比하여 1日, 2日, 3日, 5日은 13.7%, 18.9%, 3.7%, 18.9% 減少하였으나 7日은 10.7% 增加하였다.

b) Alloxan 單獨投與群

6마리의 家兔에 alloxan 100 mg/kg 를 12시간 간격으로 2回 筋肉內注射하고 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 測定한 血清 GOT 活性度는 Reitman-Frankel 值로 各各 201.8±49.6, 118.2±31.6, 76.6±21.7, 86.1±28.2, 53.0±6.1 units 로서 正常家兔의 GOT 活性度 49.6±5.7 units 에 比하여 1日, 2日, 3日, 5日, 7日은 306.9%, 138.8%, 54.4%, 73.8%, 6.8% 增加하였고 1日, 2日은 統計學的으로 有意義하였다(Table 1).

c) Reserpine 으로 前處置한 後 alloxan 投與群

6마리의 家兔에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 24時間 後에 alloxan 100 mg/kg 를 12시간 간격으로 2回 筋肉內注射하여 1日, 2日, 3日, 5日, 7日에 測定한 血清 GOT 活性度는 Reitman-Frankel 值로 各各 56.4±5.4, 46.4±9.3, 42.8±4.0, 48.0±2.5, 36.8±7.3 units 로서 正常家兔의 GOT 活性度 49.6±5.7 units 에 比하여 1日은 13.7% 增加하였으나 2日, 3日, 5日, 7日은 6.4%, 14.7%, 3.2%, 25.8% 減少하였으며 alloxan 單獨投與群에 比해서는 實驗 全期間을 通하여 減少하였고 1日, 2日에는 더욱 減少하여 統計學的으로 有意義하였다(Table 1).

Table 1. The effects of alloxan and reserpine on the serum GOT activity of rabbits

Time	Animal * group	Alloxan		Reserpine		Reserpine+Alloxan		P
		M±S.E. (unit)	Increase (%)	M ±S.E. (unit)	Increase (%)	M±S.E. (unit)	Increase (%)	
Control		49.6±5.7		49.6±5.7		49.6±5.7		
1 day		201.8±49.6	306.9 P<0.01	43.6±5.4	-13.7	56.4±5.4	13.7	P<0.01
2 days		118.2±31.6	138.8 P<0.05	40.2±4.4	-18.9	46.4±9.3	-6.4	P<0.05
3 "		76.6±21.7	54.4	47.8±7.2	-3.7	42.8±4.0	-14.7	
5 "		86.1±28.2	73.8	40.2±6.8	-18.9	48.0±2.5	-3.2	
7 "		53.0±6.1	6.8	54.6±4.0	10.7	36.8±7.3	-25.8	

* No. of animal; 6 rabbits in each group

2) GPT 活性度

a) Reserpine 單獨投與群

6 마리의 家兎에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 GPT 活性度는 Reitman-Frankel 値로 各各 53.6±4.9, 49.4±4.8, 48.2±5.3, 53.2±3.8, 44.5±1.9 units 로서 正常家兎의 GPT 活性度 45.5±3.6 units 에 比하여 1 日, 2 日, 3 日, 5 日은 18.2%, 8.5%, 5.9%, 17.2% 增加하였으나 7 日에는 2.2% 減少하였고 1 日, 5 日은 統計學的으로 有意義 하였다(Table 2).

b) Alloxan 單獨投與群

6 마리의 家兎에 alloxan 100 mg/kg 를 12 시간 간격으로 2 回 筋肉內注射하고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 GPT 活性度는 Reitman-Frankel 値로 各各 131.5±11.0, 130.2±35.7, 99.2±23.3, 71.0±11.5, 48.0±8.1 units 로서 對照群의 45.5±3.6 units 에 比하여 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日은 189.0%, 186.9%, 118.5%, 56.8%, 5.5% 增加하였고 1 日, 2 日, 3 日은 統計學的으로 有意義하였다(Table 2).

c) Reserpine 으로 前處置한 後 alloxan 投與群

6 마리의 家兎에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 24 時間後에 alloxan 100 mg/kg 를 12 시간 간격으로

筋 2 回肉內注射하여 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 GPT 活性度는 Reitman-Frankel 値로 各各 48.4±5.0, 59.4±8.4, 44.0±8.3, 61.4±5.8, 55.4±7.8 units 로서 對照群의 45.5±3.6 units 에 比하여 6.4%, 36.5%, 3.4%, 41.1%, 22.2% 增加하였으며 alloxan 單獨投與時에 比하여 實驗 期間을 通하여 減少하였고 1 日, 2 日, 3 日에는 더욱 減少하여 統計學的으로 有意義하였다(Table 2).

B. 血糖量

1) Reserpine 單獨投與群

6 마리의 家兎에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖量은 各各 154.5±2.5, 114.5±3.2, 124.5±7.4, 125.1±6.5, 106.8±2.2 mg/dl 로서 對照群의 98.7±5.0 mg/dl 에 比하여 57.7%, 16.9%, 26.4%, 27.0%, 8.2% 增加하였고 1 日, 3 日, 5 日은 統計學的으로 有意義하였다(Table 3).

2) Alloxan 單獨投與群

6 마리의 家兎에 alloxan 100 mg/kg 을 12 시간 간격으로 2 回 筋肉內注射하고, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖量은 各各 141.8±7.1, 155.5±6.8, 147.0±12.0, 128.8±8.2, 115.7±2.4 mg/dl 로서 對照群의

Table 2. The effects of alloxan and reserpine on the serum GPT activity of rabbits

Time	Animal * group	Alloxan		Reserpine		Reserpine+Alloxan		P
		M±S.E. (unit)	Increase (%)	M±S.E. (unit)	Increase (%)	M±S.E. (unit)	Increase (%)	
Control		45.5±3.6		45.5±3.6		45.5±3.6		
1 day		131.5±11.0	189.0 P<0.001	53.6±4.9	18.2 P<0.05	48.4±5.0	6.4	P<0.001
2 days		130.2±35.7	186.9 P<0.02	49.4±4.8	8.5	59.4±8.4	36.5	P<0.05
3 "		99.2±23.3	118.5 P<0.05	48.2±5.3	5.9	44.0±8.3	3.4	P<0.02
5 "		71.0±11.5	56.8	53.2±3.8	17.2 P<0.05	61.4±5.8	41.1	
7 "		48.0±8.1	5.5	44.5±1.9	-2.2	55.4±7.8	22.2	

* No. of animal; 6 rabbits in each group

Table 3. The effects of alloxan and reserpine on the blood sugar of rabbits

Time	Animal * group	Alloxan		Reserpine		Reserpine+Alloxan		P
		M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	
	Control	98.7±5.0		98.7±5.0		98.7±5.0		
	1 day	141.8±7.1	43.6 P<0.001	154.5±2.5	57.7 P<0.001	139.6±4.5	41.5 P<0.001	P<0.001
	2 days	155.5±6.8	57.6 P<0.001	114.5±3.2	16.9	119.0±2.9	21.8	
	3 "	147.0±12.0	48.9 P<0.01	124.5±7.4	26.4 P<0.02	126.2±6.2	28.0 P<0.02	
	5 "	128.8±8.2	30.4 P<0.02	125.1±6.5	27.0 P<0.02	133.6±5.9	35.5 P<0.02	
	7 "	115.7±2.4	27.1 P<0.02	106.8±2.2	8.2	123.8±3.9	25.6 P<0.05	

* No. of animal; 6 rabbits in each group

98.7±5.0 mg/dl에 比하여 43.6%, 57.5%, 48.9%, 30.4%, 27.1% 增加하여 實驗 全 期間을 通하여 統計學的으로 有意義하였다(Table 3).

3) Reserpine 前處置한 後 alloxan 投與群

6 마리의 家兔에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 24 時間 後에 alloxan 100 mg/kg 을 12 時間 간격으로 2 回 筋肉內注射하여 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血糖量은 各各 139.6±4.5, 119.0±2.9, 126.2±6.2, 133.6±5.9, 123.8±3.9 mg/dl 로서 對照群의 98.7±5.0 mg/dl 에 比하여 41.5%, 21.8%, 28.0%, 35.5%, 25.6% 增加하였으며 alloxan 單獨投與時에 比해서는 實驗期間을 通하여 減少하였다 2 日은 더욱 減少하여 統計學的으로 有意義하였다(Table 3).

C. 血清 total cholesterol 量

1) Reserpine 單獨投與群

6 마리의 家兔에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 total cholesterol 量은 各各 102.5±5.2, 118.0±5.1, 124.8±9.0, 127.7±10.8, 112.0±4.7 mg/dl 로서 對照群의 112.3±8.6 mg/dl 에 比하여 1 日은 8.7% 減少하였으나 2 日, 3 日, 5 日, 7 日은 5.7%, 20.1%, 13.7%, 0.2% 增加하였다(Table 4).

2) Alloxan 單獨投與群

6 마리의 家兔에 alloxan 100 mg/kg 를 12 시간 간격으로 2 回 筋肉內注射하고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 total cholesterol 量은 各各 152.4±2.7, 151.0±16.5, 155.0±7.5, 160.2±11.7, 117.4±17.5 mg/dl 로서 對照群의 112.3±8.6 mg/dl 에 比하여 35.7%, 34.5%, 38.0%, 42.7%, 4.6% 增加하였고 1 日, 2 日, 3 日, 5 日은 統計學的으로 有意義하였다(Table 4).

3) Reserpine 前處置한 後 alloxan 投與群

6 마리의 家兔에 reserpine 0.5 mg/kg 를 筋肉內注射하고 24 時間 後에 alloxan 100 mg/kg 를 12 時間 간격으로 2 回 筋肉內注射하여, 1 日, 2 日, 3 日, 5 日, 7 日에 測定한 血清 total cholesterol 量은 各各 137.6±7.7, 120.4±6.2, 113.0±4.7, 129.0±11.5, 121.2±7.3 mg/dl 로서 對照群의 112.3±8.6 mg/dl 에 比하여 22.4%, 7.2%, 0.6%, 14.8%, 8.1% 增加하였으며 alloxan 單獨投與時에 比해서는 實驗期間을 通하여 減少하였고 1 日, 3 日, 5 日에는 더욱 減少하여 統計學的으로 有意義하였다(Table 4).

V. 考 察

近來에 와서 alloxan 의 糖尿病誘發效果를 抑制하는

Table 4. The effects of alloxan and reserpine on the total cholesterol of rabbits

Time	Animal * group	Alloxan		Reserpine		Reserpine+Alloxan		P
		M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	M±S.E. (mg/dl)	Increase (%)	
	Control	112.3±8.6		112.3±8.6		112.3±8.6		
	1 day	152.4±2.7	35.7 P<0.001	102.5±5.2	-8.7	137.6±7.7	22.4	P<0.05
	2 days	151.0±16.5	34.5 P<0.05	118.0±5.1	5.7	120.4±6.2	7.2	
	3 "	155.0±7.5	38.0 P<0.02	124.8±9.0	20.1	113.0±4.7	0.6	P<0.001
	5 "	160.2±11.7	42.7 P<0.001	127.7±10.8	13.7	129.0±11.5	14.8	P<0.05
	7 "	117.4±17.5	4.6	112.0±4.7	0.2	121.2±7.3	8.1	

* No. of animal; 6 rabbits in each group

biochemically heterogenous group이 많이發表되었고 이들의作用機轉은 non-specific adrenergic mechanism에 依할 것이라고 했다. Alloxan 毒性을 弱화시키는 効果가 있는 것으로는 glutathione, cysteine, BAL 등으로 알려졌다. 膵臟은 糖代謝와 密接한 關係가 있고 Langerhans 島의 beta-cell에서는 insulin을 分泌하여 血糖量을 調節한다는 것은 周知의 事實이다.

Alloxan은 實驗動物에 對하여 糖尿病을 誘發케 하는 데 利用되고 있지만 beta-cell에 作用하는 機轉에 關하여는 여러 學說이 있을 뿐 아직 明白하지 않다.

Alloxan에 依한 初期過血糖症은 alloxan 投與後 1~4 時間에 오는 것으로 이는 肝內에서의 糖分解의 增加에 依한다고 하며 Houssay²⁶⁾ 등은 이러한 現象은 肝切除後엔 나타나지 않는다고 하였다.

Copenhaver 등²⁷⁾ 및 Rosen 등²⁸⁾은 alloxan 糖尿病에서 血中 transaminase 活性도가 昂進됨을 알 수 있다고 했으며 GPT 活性도는 alloxan 投與 24 時間 前後에 變化가 있지만 GOT 活性도는 48 時間 以後에 甚히 變化된다¹¹⁾ 고 하였다.

Kirschbaum 등²⁹⁾은 副腎切除後에 過血糖症이 나타나지 않음을 보고 alloxan이 epinephrine을 遊離케 하여 肝內에서의 phosphorylase 活性도를 增加시키기 때문에 過血糖이 온다고 報告하였다.

Reserpine은 中樞의으로 特異한 鎮靜 및 靜隱效果¹⁸⁾를 가진 藥物로서 各種臟器에 貯藏된 catecholamine을 遊離시키고 大量에서는 枯竭케 하는데^{19, 20, 21)} 이는 體內에 注入된 nor-epinephrine이 交感神經纖維의 active transport mechanism에 依해 攝取되는데 reserpine은 그 mechanism을 遮斷함으로 比較的 오랜 時間에 걸쳐 攝取速度를 減少시킬 수 있다고 한다. Catecholamine의 合成過程에 있어서 cytoplasm內에서 形成되는 dopamine은 顆粒內로 들어가서 nor-epinephrine이 되고 nor-epinephrine은 顆粒에서 나와 cytoplasm內에서 methyl化하여 epinephrine이 된 後 다시 顆粒으로 들어가 遊離될 때 까지 貯藏된다고 한다.³⁰⁾ 顆粒內에 있는 catecholamine-ATP 鹽은 catecholamine 貯藏에 關與하는 stable-pool이라고 말하는데 이는 하나 또는 둘 이상의 mobile pool과 平衡을 이룬다고 假定되고 本 實驗에서 血中 transaminase (GOT, GPT) 活性도는 alloxan 注射後 1, 2 日에 急激히 增加하였다가 점차 減少하였는데 reserpine 前處置한 家兎에서는 alloxan에 依한 急激한 活性度 增加가 顯著히 抑制되었다.

即 reserpine으로 前處置하면 alloxan에 依해 增加된 gluconeogenesis가 抑制되었기 때문이라고 思料된다.

Alloxan 投與後 血糖量은 上昇하였다가 徐徐히 減少하

였는데 이런 血糖上昇作用은 reserpine 前處置後 2 日에 서는 alloxan 單獨投與時에 比하여 統計學的으로 有意義한 減少를 보였다.

Alloxan 糖尿病動物에는 過 cholesterol 症이 온다는 報告가 있는데 Barbara,³¹⁾ Russell³²⁾ 등에 依하면 過脂肪食의 投與로 더욱 顯著한 過 cholesterol 症이 發生하였지만 肝內에서의 cholesterologenesis의 上昇은 볼 수 없었다고 한다. 本 實驗에서 alloxan 投與로 家兎의 血中 total cholesterol 量은 5 日까지 增加되었다가 漸次 正常으로 恢復되었는데 reserpine 前處置한 家兎에서는 alloxan에 依한 total cholesterol 量 增加가 抑制됨을 볼 수 있었다. 以上の 여러 作用으로 보아 reserpine 前處置가 alloxan의 代謝에 미치는 障害를 緩下시키는 것으로 思料된다.

V. 結 論

Reserpine 前處置가 alloxan 投與家兎의 血糖 및 total cholesterol 그리고 血清 GOT, GPT 活性도에 미치는 效果를 實驗하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Reserpine으로 前處置한 家兎의 血清 transaminase (GOT, GPT) 活性도는 alloxan 單獨投與時에 比하여 현저하게 減少하였다.

2) Reserpine으로 前處置한 家兎의 血糖量은 alloxan 單獨投與時에 比하여 減少하였고 특히 alloxan 注射後 2 日에는 顯著히 減少되었다.

3) Reserpine으로 前處置한 家兎의 血清 total cholesterol 量은 alloxan 單獨投與群에 比하여 1 日, 3 日, 5 日에 顯著히 減少하였다.

REFERENCES

- 1) Jacobs, H.R.: *Hypoglycemic action of alloxan. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 37:407, 1937.
- 2) Bailey, C.C. and Bailey, O.T.: *The production of diabetes in rabbit with alloxan. J.A.M.A.*, 122: 1165, 1943.
- 3) Dunn, J.S. and McLetchie, N.B.G.: *Experimental alloxan diabetes in the rat. Lancet*, 245:384, 1943.
- 4) Stadie, W.C.: *Action of insulin. Am. J. Med. Sc.*, 229:223, 1955.
- 5) Stadie, W.C., Haugaard, N., Hills, A.J., and Marsh, J.B.: *Insulin influence on cell permeability. Am. J. Med., Sc.*, 218:275, 1949.
- 6) Wick, A.N., Drury, D.R., Bancroft, R.W., and

- Makay, E.M.: *Cellular diffusion of hexoses*. *J. Biol. Chem.*, 188:241, 1951.
- 7) Krantz, J.C. Jr. and Carr, C. J.: *Pharmacologic principles of medical practice*. pp 857-858 6th Ed. 1965.
 - 8) 各醫大教授: 藥理學. p21, 東明社, 1964.
 - 9) Bailey, O. T., Baily, C. C., and Hagan, W. H.: *Alloxan diabetes in the rabbit, a consideration of the morphologic and physiologic changes*. *Am. J. Med. Sc.*, 208:450, 1944.
 - 10) 吳長根: *Alloxan 糖尿病動物 各臟器의 病理組織學의 研究*. *우석의대잡지*, 4:99, 1962.
 - 11) Dolkart, R.E., Tork, E.E. and Wright, P.H.: *Hepatic enzyme activities in the rats made diabetes with alloxan and guinea pig anti-insulin serum*. *Diabetes*, 13:78, 1964.
 - 12) Wagle, S.R. and Ashmore, J.: *Study on experimental diabetes. II. Carbon dioxide fixation*. *J. Biol. Chem.*, 238:17, 1963.
 - 13) Fitch, W.M. and Chaikoff, I.L.: *Direction and patterns of adaptation induced in liver enzyme of the diabetic rat by the feeding of glucose and fructose*. *Biochim. Biophys. Acta*, 57:588, 1962.
 - 14) Wong, R.K.L. and Van Bruggen, J.T.: *Lipid metabolism in rat. 1. Acetate metabolism and lipid synthesis in vivo*. *J. Biol. Chem.*, 235:26, 1960.
 - 15) Beveridge, J.M.R. and S. E. Johnson: *Study on diabetic rats: The effect of diabetes and of diet upon the plasma and liver lipids of rats*. *Brit. J. Exp. Path.*, 31:294, 1950.
 - 16) 徐承吳: *Alloxan diabetes 및 脬管結紮이 cholesterol 食餌性 家兎動脈硬化症에 미치는 影響*. *中央醫學*, 13:215, 1967.
 - 17) 李基洪: *Alloxan 毒牲과 alloxan 投與家兎의 代謝 및 創傷治癒에 미치는 人蔘의 效果*. *우석의대잡지*, 6:240, 1969.
 - 18) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. p 570. 3rd Ed. McMillan, 1965.
 - 19) Goodman, L.S. and Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p 569, 3rd, 1965.
 - 20) Shore, P.A.: *Release of serotonin and catecholamines by drugs*. *Pharmacol. Rev.*, 14:531, 1962.
 - 21) Stjärne, L.: *Studies of catecholamine uptake, storage and release mechanism*. *Acta Physiol. Scand*, 62: suppl., 228, 1964.
 - 22) Kovacic, B. and Robinson, R.L.: *The effect of reserpine on catecholamine levels in the gravid rat and its offspring*. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 152:37, 1966.
 - 23) Somogi Nelson 法 金井泉: *臨床檢査法提要*. P.VII-48. 第24版. 1966.
 - 24) B. Zak, R.C. Dickenman, E.G. White, H. Burnett and P. J. Cherney.: *Rapid estimation of free and total cholesterol*. *Am. J. Clin. Path.*, 24:1307, 1954,
 - 25) Reitman, S. and Frankel, S.: *A colorimetric method for the determination of serum glutamic pyruvic transaminase*. *Amer. J.Clin.*, 28:56, 1957.
 - 26) Houssay, B.A., Orias, O. and Sara, I.: *Mechanism of action of alloxan in blood sugar*. *Science*, 102:197, 1945.
 - 27) Copenhaver, J.H., Shipley, E.G., and Meyer, R.K.: *Enzyme in the tissue of alloxan diabetic rat*. *Arch. Biochemi. and Biophys.*, 34:360, 1961.
 - 28) Rosen, F., Roberts, N.R. and Nichol, C.A.: *Glucocorticosteroid and transaminase activity. I. Increased activity of glutamic-pyruvic-transaminase in four condition with gluconeogenesis*. *J. Biol. Chem.*, 234:476, 1959.
 - 29) Kirschbaum, A., Wells L.T., and Molander, D.: *Relation of adrenal gland and hypophysis to blood sugar level following administration of alloxan*. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 58:294, 1945.
 - 30) Louis S. Goodman and Alfred Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 3rd Ed: 423:425, 1969.
 - 31) Barbara Rudas: *Serum cholesterol levels in alloxan diabetic rat after loading with various alimentary fats*. *Nature*, 211:320, 1969.
 - 32) Russell, P.T., Scott, J.C., and Von Bruggen, J.T.: *Effects of dietary fat on cholesterol metabolism in diabetic rat*. *J. Nutrition*, 76:40, 1962.