

CCl₄의 肝臟毒作用에 미치는 Guanethidine 과 α -Methyl-para-tyrosine 의 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導：申 萬 鍊>

金 秀 京 · 金 洋 淑 · 全 普 權

= Abstract =

Influences of Guanethidine and α -Methyl-para-tyrosine on the hepatotoxicity of Carbon tetrachloride

Soo Kyung Kim, Yang Sook Kim and Boe Gwon Chun

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

(Director: Prof. Man Ryun Shin, M.D.)

In this paper, the influences of adrenergic neuronal blockades of different mode: guanethidine and α -methyl-para-tyrosine on the changes induced by carbon tetrachloride (CCl₄) of hepatic total lipid, glycogen, and lipid peroxide contents and serum lactic dehydrogenase activity were investigated in male mice.

The results obtained were summarized as follows:

- 1) The hepatic total lipid and lipid peroxide contents and serum lactic dehydrogenase activity were markedly increased by CCl₄, but hepatic glycogen content were decreased.
- 2) The hepatic total lipid and lipid peroxide contents and serum lactic dehydrogenase activity were not significantly changed by guanethidine (20 mg/kg) or α -methyl-para-tyrosine (5 mg/kg) injection.
- 3) The increase of hepatic total lipid induced by CCl₄ was inhibited by the pretreatment of guanethidine or α -methyl-para-tyrosine, and the increase of hepatic lipid peroxide content induced by CCl₄ was slightly inhibited by them. But the decrease of hepatic glycogen content and the increase of serum lactic dehydrogenase activity induced by CCl₄ were not affected by them.

緒 論

Carbon tetrachloride (CCl₄)는 化學的으로 細胞損傷을 일으키는 物質中 가장 代表的인 것¹⁾으로서 그의 毒作用은 CCl₄가 endoplasmic reticulum에서 CCl₃로 酸化되어 細胞膜의 polienoic acid를 過酸化함으로서 endoplasmic reticulum의 機能을 減退시켜 脂肪의 蓄

積을 일으키며 細胞膜의 透過性を 增加시키고 따라서 細胞膨脹과 심하면 細胞壞死를 招來한다고 한다^{1~4)}.

Calvert等⁵⁾ 및 Brody等⁶⁾은 CCl₄의 肝臟毒作用이 CCl₄의 直接作用이기보다는 CCl₄가 中樞的으로 交感神經系의 catecholamine을 遊離시키므로써 肝의 脂肪蓄積 및 酸素缺乏을 일으키기 때문이라고 報告하였으며 Stern等⁷⁾ 및 Gulati⁸⁾는 CCl₄가 血中 catecholamine의 濃度を 增加시켰는데 交感神經遮斷藥들은 이 增加된

血中 catecholamine 含量을 減少시켰으며 CCl₄에 依한 肝臟毒作用도 抑制하였음을 報告하였다. 또 Calvert等⁹⁾은 guanethidine 이 CCl₄에 依한 mitochondria의 oxidative phosphorylation 의 障害에는 別 影響을 미치지 않았으나 CCl₄에 依한 副腎髓質 catecholamine 遊離와 肝의 脂肪蓄積等은 顯著히 抑制하였음을 報告하였다.

本 教室에서는 CCl₄의 肝臟毒作用에 미치는 phenoxybenzamine, propranolol 및 hexamethonium 등 交感神經遮斷藥들의 效果를 肝過酸化脂質의 含量變動을 中心으로 實驗觀察하였던바¹⁰⁾ CCl₄의 肝臟毒作用과 그의 交感神經系興奮作用과의 關聯性에 對하여 명확히 단정지우기가 어려워서 catecholamine 의 合成과 遊離에 影響을 끼쳐서 交感神經興奮을 차단케 하는 藥物인 guanethidine 과 α -methyl-para-tyrosine 이 CCl₄에 依한 肝總脂質含量, 肝糖原含量 및 血清乳酸脫水素酵素活性度, 또한 肝過酸化脂質含量 등의 變動에 미치는 影響을 比較 관찰하여 다음과 같은 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

實驗動物로는 一定한 飼料로써 一週日 以上 同一場 所에서 飼育한 體重 20 gm 內外의 雄性 mouse 를 使用하였으며 10마리를 1群으로 하여

- ① 正常群
- ② 對照群(生理食鹽水 注射群)
- ③ Guanethidine 20 mg/kg 注射群
- ④ α -Methyl-para-tyrosine 5 mg/kg 注射群
- ⑤ CCl₄ 4 ml/kg 注射群
- ⑥ Guanethidine 20 mg/kg 前處置後 CCl₄ 4 ml/kg 注射群
- ⑦ α -Methyl-para-tyrosine 5 mg/kg 前處置後 CCl₄ 4 ml/kg 注射群等 7群으로 區分하였다.

CCl₄는 皮下注射하였고 guanethidine 은 24時間前, α -methyl-para-tyrosine 은 12時間前에 腹腔內 注射하였다.

Mouse 肝臟에 對한 實驗: Mouse 頸部를 切斷하고 充分히 瀉血시킨 後 즉시 開腹하고 肝을 摘出하여 生理食鹽水로 20% homogenate 를 만들어서

1. 肝總脂質含量은 Frings-Dunn 方法¹¹⁾
2. 肝糖原含量은 Kemp-Kits 方法¹²⁾
3. 肝過酸化脂質含量은 大石方法¹³⁾ 등으로 各各 測定하였다.

Mouse 血清에 對한 實驗: Mouse 頸部를 切斷하여

採血한 後 遠心分離하여 血清을 얻었으며 血清 LDH 活性度는 Cabaud-Wroblewski 方法으로 測定하였다.

本 實驗에 使用한 藥物로는 CCl₄(和光純藥工業株式會社製), Guanethidine (CIBA-Geigy Corp.製), α -Methyl-para-tyrosine (Sigma-Chemical Corp.製) 등이었다.

實驗成績

A) Mouse 肝臟에 對한 實驗

(a) 肝總脂質含量에 對한 實驗:

① 正常群: 正常 mouse 의 肝總脂質含量은 36.7 ± 3.7 mg/gm 이었다(Fig. 1).

② 對照群: 投與한 藥物과 같은 量의 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射하고 24時間後에 測定한 肝總脂質含量은 34.9 ± 2.4 mg/gm 로써 正常群에 比하여 別 差를 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 1).

③ Guanethidine 注射群: Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24時間後에 測定한 肝總脂質含量은 38.0 ± 2.7 mg/gm 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 1).

④ α -Methyl-para-tyrosine 注射群: α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24時間後에 測定한 肝總脂質含量은 37.7 ± 1.8 mg/gm 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다(Table 1, Fig. 1).

⑤ CCl₄ 注射群: CCl₄ 를 mouse 에 皮下注射하고 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝總脂質含量은 各各 61.6 ± 4.6, 49.0 ± 5.3 및 46.1 ± 2.9 mg/gm 로써 對照群에 比하여 1日後의 增加(76.5%)는 統計學的으로 有意義하였다(Table 1, Fig. 1).

⑥ Guanethidine 前處置後 CCl₄ 注射群: Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24時間後에 CCl₄ 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝總脂質含量은 各各 45.5 ± 4.6, 38.9 ± 1.8 및 36.5 ± 4.3 mg/gm 로써 CCl₄ 注射群에 比하여 1日後의 減少(25.5%)만이 統計學的으로 有意義하였다(Table 2, Fig. 2).

⑦ α -Methyl-para-tyrosine 前處置後 CCl₄ 注射群: α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 12時間後에 CCl₄ 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝總脂質含量은 各各 49.0 ± 3.8, 37.6 ± 3.5 및 38.6 ± 4.0 mg/gm 로써 CCl₄ 注射群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다(Table 2, Fig. 2).

Table 1. Changes of the hepatic total lipid, glycogen, lipid peroxide contents, and the serum LDH activity induced by guanethidine, α -methyl-para-tyrosine and CCl_4 in mice

Medication	Liver			Serum
	Total lipid (mg/gm)	Glycogen (gm%)	Lipid peroxide (A. of TBA ₅₃₂ /g)	LDH activity (Wroblewski unit)
Control	34.9±2.4	3.81±0.22	17.3±2.4	302.5±19.2
CCl_4 : 1 day	61.6±4.6****	0.36±0.09****	51.0±6.9****	826.3±38.4****
3 days	49.0±5.3*	2.65±0.39*	34.5±1.8****	444.0±25.5***
6 days	46.1±2.9**	3.63±0.23	22.8±1.6	352.0±41.4
Guanethidine	38.0±2.7	3.77±0.22	18.7±1.8	262.0±48.5
α -Methyl-para-tyrosine	37.7±1.8	3.54±0.26	18.8±0.8	271.7±19.2

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.02$, ***: $p < 0.01$, ****: $p < 0.001$
 These data indicate mean \pm standard error.

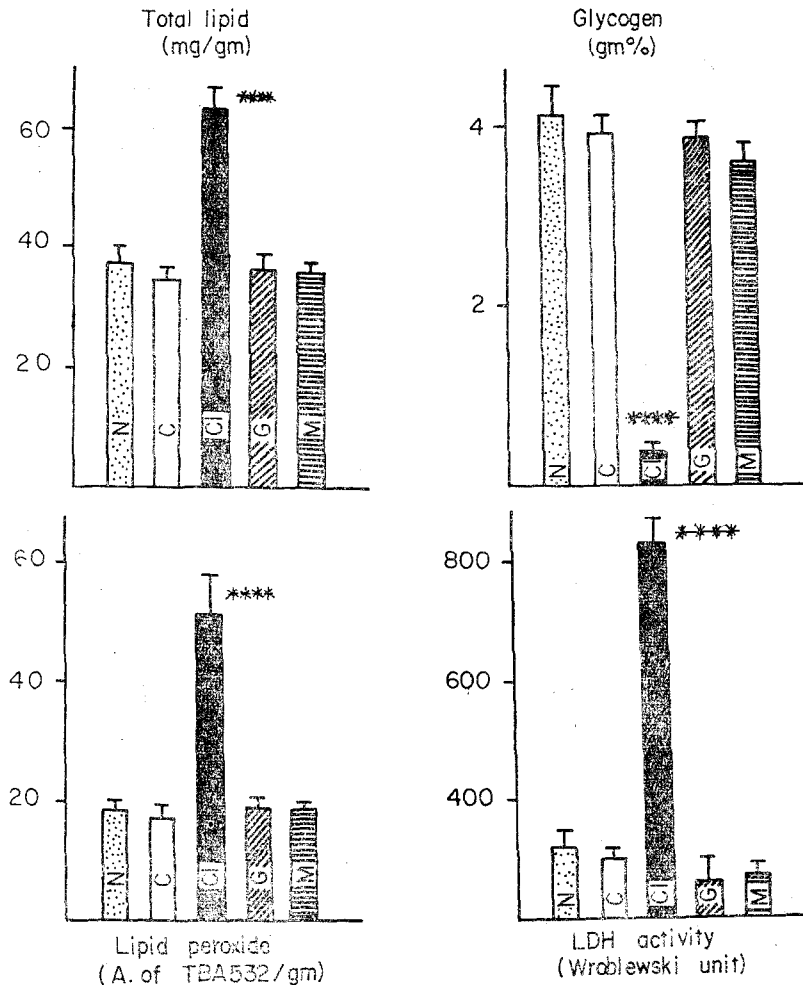


Fig. 1. Changes of the hepatic total lipid, glycogen, lipid peroxide contents, and the serum LDH activity induced by guanethidine, α -methyl-para-tyrosine and CCl_4 in mice.

N; Normal group
 C; Control group
 Cl; CCl_4 1 day group
 G; Guanethidine group
 M; α -Methyl-para-tyrosine group
 ****; $p < 0.001$

(b) 肝糖原含量에 對한 實驗 :

① 正常群 : 正常 mouse 의 肝糖原含量은 4.04 ± 0.35 gm% 이었다 (Fig. 1).

② 對照群 : 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝糖原含量은 3.81 ± 0.22 gm% 로써 正常群에 比하여 別 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

③ Guanethidine 注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝糖原含量은 3.77 ± 0.22 gm% 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

④ α -Methyl-para-tyrosine 注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝糖原含量은 3.54 ± 0.26 gm% 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

⑤ CCl_4 注射群 : CCl_4 를 mouse 에 皮下注射하고 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝糖原含量은 各各 0.35 ± 0.09 , 2.65 ± 0.39 및 3.63 ± 0.23 gm% 로써 對照群에 比하여 1日과 3日後의 減少 (90.8%, 30.4%) 는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 1, Fig. 1).

⑥ Guanethidine 前處置後 CCl_4 注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 CCl_4 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝糖原含量은 各各 0.48 ± 0.06 , 2.17 ± 0.23 및 2.44 ± 0.22 gm% 로써 CCl_4 注射群에 比하여 6日後의 減少 (32.8%) 는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2, Fig. 2).

⑦ α -Methyl-para-tyrosine 前處置後 CCl_4 注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 12 時間後에 CCl_4 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝糖原含量은 各各 1.05 ± 0.25 , 3.09 ± 0.26 및 3.80 ± 0.78 gm% 로써 CCl_4 注射群에 比하여 1日後의 增加 (200.0%) 는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2, Fig. 2).

(c) 肝過酸化脂質含量에 對한 實驗 :

① 正常群 : 正常 mouse 의 肝過酸化脂質含量은 18.3 ± 2.3 absorption of TBA_{532} /gm (A. of T./gm) 이었다 (Fig. 1).

② 對照群 : 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝過酸化脂質含量은 17.3 ± 2.4 A. of T./gm 로써 正常群에 比하여 別 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

③ Guanethidine 注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝過酸化脂質含量은

18.7 ± 1.8 A. of T./gm 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

④ α -Methyl-para-tyrosine 注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 肝過酸化脂質含量은 18.8 ± 0.8 A. of T./gm 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

⑤ CCl_4 注射群 : CCl_4 를 mouse 에 皮下注射하고 1日, 3日, 6日後에 測定한 肝過酸化脂質含量은 各各 51.0 ± 6.9 , 34.5 ± 1.8 및 22.8 ± 1.6 A. of T./gm 로써 對照群에 比하여 1日과 3日後의 增加 (194.8%, 99.4%) 는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 1, Fig. 1).

⑥ Guanethidine 前處置後 CCl_4 注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 CCl_4 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝過酸化脂質含量은 各各 39.4 ± 6.4 , 30.1 ± 5.1 및 20.7 ± 4.5 A. of T./gm 로써 CCl_4 注射群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 2, Fig. 2).

⑦ α -Methyl-para-tyrosine 前處置後 CCl_4 注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 12 時間後에 CCl_4 를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 肝過酸化脂質含量은 各各 42.5 ± 3.1 , 34.3 ± 6.5 및 24.2 ± 3.5 A. of T./gm 로써 CCl_4 注射群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 2, Fig. 2).

B) Mouse 血清 LDH 活性度에 對한 實驗

① 正常群 : 正常 mouse 의 血清 LDH 活性度は 318.8 ± 34.4 Wroblewski unit (Wr.U) 이었다 (Fig. 1).

② 對照群 : 生理食鹽水를 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 血清 LDH 活性度は 302.5 ± 19.2 Wr.U 로써 正常群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

③ Guanethidine 注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 血清 LDH 活性度は 262.0 ± 48.5 Wr.U 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

④ α -Methyl-para-tyrosine 注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24 時間後에 測定한 血清 LDH 活性度は 271.7 ± 19.2 Wr.U 로써 對照群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 1, Fig. 1).

⑤ CCl_4 注射群 : CCl_4 를 mouse 에 皮下注射하고 1日, 3日 및 6日後에 測定한 血清 LDH 活性度は 各各 826.3

Table 2. Influences of guanethidine and α -methyl-para-tyrosine on the increase induced by carbon tetrachloride of the total lipid, glycogen, and lipid peroxide contents of liver and serum LDH activity in mice

Medication	Days after CCl ₄ injection			
	1 day	3 day	6 day	
Total lipid(mg/gm)	CCl ₄	61.1±4.6	49.0±5.3	46.1±2.9
	Guanethidine+CCl ₄	45.5±4.6*	38.9±1.8	36.5±4.3
	α -Methyl-para-tyrosine+CCl ₄	49.0±3.8	37.6±3.5	38.6±4.0
Glycogen (gm%)	CCl ₄	0.35±0.09	2.65±0.39	3.63±0.23
	Guanethidine+CCl ₄	0.48±0.06	2.17±0.23	2.44±0.22**
	α -Methyl-para-tyrosine+CCl ₄	1.05±0.25**	3.09±0.26	3.80±0.78
Lipid peroxide (A. of TBA ₅₃₂ /g)	CCl ₄	51.0±6.9	34.5±1.8	22.8±1.6
	Guanethidine+CCl ₄	39.4±6.4	30.1±5.1	20.7±4.5
	α -Methyl-para-tyrosine+CCl ₄	42.5±3.1	34.3±6.5	24.2±3.5
LDH activity (Wroblewski unit)	CCl ₄	826.3±38.4	444.0±25.5	352.0±41.4
	Guanethidine+CCl ₄	826.3±42.8	470.8±31.4	333.8±54.8
	α -Methyl-para-tyrosine+CCl ₄	820.0±31.6	325.0±52.7	348.3±50.9

*: p<0.05,

** : p<0.001

These data indicate mean±standard error.

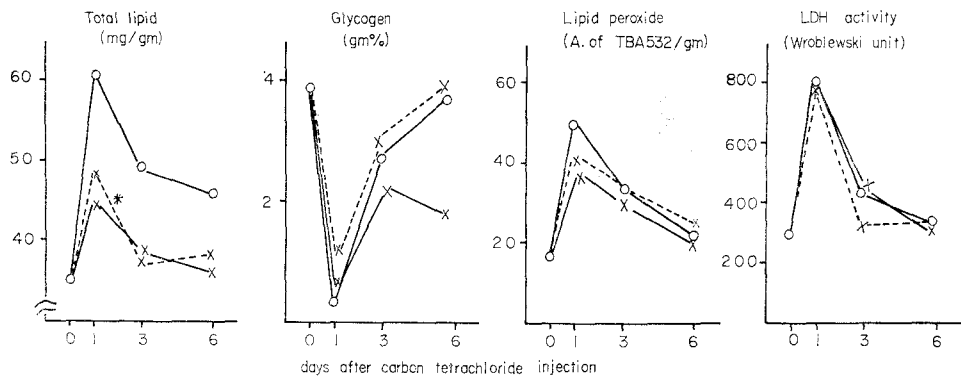


Fig. 2. Influences of guanethidine and α -methyl-para-tyrosine on the changes of hepatic total lipid, glycogen, and lipid peroxide contents and the serum LDH activity induced by CCl₄ in mice.

○—○ : CCl₄

*: p<0.05

×—× : Guanethidine+CCl₄

** : p<0.001

×- - -× : α -Methyl-para-tyrosine+CCl₄

±38.4, 444.0±25.5 및 352.0±41.4 Wr. U 로써 對照群에 比하여 1日과 3日後의 增加(173.2%, 46.8%)는 統計學的으로 有意義하였다(Table 1, Fig. 1).

⑥ Guanethidine 前處置後 CCl₄注射群 : Guanethidine 을 mouse 腹腔內 注射하고 24時間後에 CCl₄를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 血清 LDH 活性度는 各各 826.3±42.8, 470.8±31.4 및 333.8±54.8

Wr.U 로써 CCl₄注射群에 比하여 統計學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다(Table 2, Fig. 2).

⑦ α -Methyl-para-tyrosine 前處置後 CCl₄注射群 : α -Methyl-para-tyrosine 을 mouse 腹腔內 注射하고 12時間後에 CCl₄를 皮下注射하여 1日, 3日 및 6日後에 測定한 血清 LDH 活性度는 各各 820.0±31.6, 325.0±52.7 및 348.3±50.9 Wr.U 로써 CCl₄注射群에 比하여 統計

學的으로 有意義한 差를 볼 수 없었다 (Table 2, Fig. 2).

考 察

CCl₄의 肝臟에 對한 毒性은 오래前부터 研究되어 왔으나 그 機轉은 아직 確實히 究明되어 있지 않다. 近來에 와서 Villarruel 등¹⁵⁾ 많은 學者^{16~18)}들은 CCl₄가 生體內에서 酸化되어 CCl₃와 같은 free intermediate를 形成하고 이 free radical intermediate가 細胞內의 단백질 혹은 脂質에 結合하여 肝臟에 毒性을 일으키게 하며 結果的으로 이 現象은 microsome 分割에서 脂質의 過酸化 現象을 일으킨다고 하였고, Recknagel²⁰⁾ 및 여러 學者^{1, 3, 4)}들은 CCl₄가 endoplasmic reticulum에서 CCl₃로 酸化되며 이 free radical intermediate에 依하여 肝臟 細胞內의 endoplasmic reticulum에서 脂質의 過酸化 現象이 먼저 일어나며 이로 因하여 細胞構造 및 作用에 非正常 常態가 誘發되어 結果的으로 毒性을 招來한다고 하였다.

그러나 Calvert 등^{5, 6, 9, 10)}은 CCl₄의 肝臟毒作用이 그의 中樞性 交感神經系 興奮作用에 依하여 나타나며 交感神經遮斷藥, 脊髓切斷, 副腎摘出 및 腦下垂體摘出 등으로 抑制됨을 報告하였고, Stern 등⁷⁾은 CCl₄에 依한 血中 및 尿中 catecholamine 含量增加가 頸髓切斷 및 guanethidine에 依하여 抑制된다고 하였으며 徐²⁰⁾는 dibenzyline 과 dichlorisoproterenol이 CCl₄에 依한 肝脂肪蓄積 및 炎症性 病變을 抑制한다고 報告하였다.

著者들은 catecholamine 合成果程에 있어서 rate-limiting enzyme인 β -tyrosine hydroxylase 抑制製로써 blood-brain-barrier를 잘 通過하는 α -methyl-para-tyrosine 과 blood-brain-barrier를 잘 通過하지 않으면서 交感神經節後神經末端의 強力한 遮斷藥인 guanethidine이 CCl₄의 肝臟毒作用에 미치는 影響을 觀察하기 위하여 CCl₄에 依한 肝의 總脂質, 糖原과 過酸化脂質의 含量 및 血清 LDH 活性度の 變動을 測定 比較하였다. 그 結果 guanethidine 과 α -methyl-para-tyrosine은 肝總脂質含量, 肝糖原含量 및 肝過酸化脂質含量 및 血清 LDH 活性도에 別 影響을 끼치지 않았다. 그리고 CCl₄에 依한 肝糖原含量과 肝過酸化脂質含量的 變動 그리고 血清 LDH 活性度の 變動에도 guanethidine 과 α -methyl-para-tyrosine은 그다지 뚜렷한 影響을 미치지 않았다. 그러나 CCl₄에 依하여 增加된 肝總脂質含量은 顯著히 抑制하였다.

이와같은 結果는 Calvert 등^{5, 6, 9)}과 여러 學者^{8, 20, 21)}들의 報告와 類似하다고 생각할 수 있다. 즉 guanethi-

dine 이나 α -methyl-para-tyrosine이 CCl₄에 依한 交感神經系의 catecholamine 遊離를 抑制하여 CCl₄의 肝總脂質含量 增加作用을 抑制하는 것이라고 생각한다면 매우 興味로운 所見으로 思料되며 CCl₄의 肝臟中毒作用이 中樞性 交感神經系 興奮에 依하여서만 나타나는 것이 아니고 末梢性 交感神經系 興奮에 依해서도 나타나는 것이라고 생각할 수 있겠다.

結 論

Calvert 등은 CCl₄의 肝臟毒作用이 中樞性 交感神經系 興奮에 依하여 나타난다고 하였다. 따라서 CCl₄ (4 ml/kg)에 依한 肝總脂質, 肝糖原 및 肝過酸化脂質含量과 血清 LDH 活性度の 變動에 미치는 guanethidine (20 mg/kg)과 α -methyl-para-tyrosine (5 mg/kg)의 影響을 實驗觀察하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. CCl₄는 肝總脂質含量과 肝過酸化脂質含量 및 血清 LDH 活性度を 顯著하게 上昇시켰으나 肝糖原含量은 顯著하게 抑制시켰다.

2. Guanethidine 과 α -methyl-para-tyrosine은 肝總脂質, 肝過酸化脂質含量, 肝糖原含量 및 血清 LDH 活性도에 別 影響을 미치지 않았다.

3. Guanethidine 과 α -methyl-para-tyrosine은 CCl₄의 肝總脂質含量 增加作用을 顯著히 抑制시켰으며, CCl₄의 肝過酸化脂質含量 增加作用도 抑制시키는 影響을 보였다. 그러나 CCl₄의 肝糖原含量 減少作用과 血清 LDH 活性度 上昇作用에 對하여는 別 影響을 미치지 않았다.

參 考 文 獻

- 1) Robbins, S.L.: *Cell injury and Cell death. in: Pathology, 5th ed., p. 22, W.B. Saunders Comp., 1977.*
- 2) Recknagel, R.O.: *Carbon tetrachloride hepatotoxicity, Pharmacol. Rev., 19:145, 1967.*
- 3) Plaa, G.L. and Witschi, H.P.: *Chemicals, drugs and lipid peroxidation, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 16:125, 1976.*
- 4) Tappel, A.L.: *Lipid peroxidation damage to cell components. Fed. Proc., 32:870, 1973.*
- 5) Calvert, D.N. and Brody, T.M.: *Role of sympathetic nervous system in CCl₄ hepatotoxicity. Am. J. Physiol., 198:669, 1960.*

- 7) Stern, P.H. and Brody, T.M.: *Catecholamine excretion following carbon tetrachloride administration. J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 141: 65, 1963.
- 8) Gulati, O.D.: *Role of sympathetic discharge in hepatotoxic action of carbon tetrachloride. Arch. Int. Pharmacodyn.*, 138:412, 1962.
- 9) Calvert, D.N. and Brody, T.M.: *Further studies on CCl₄ hepatotoxicity. Fed. Proc.*, 20: 434, 1961.
- 10) 洪起堵, 申萬鍊: CCl₄의 肝臟毒作用에 미치는 交感神經遮斷藥들의 影響. 高麗大論集, 18:305, 1981.
- 11) Frings, C.S. and Dunn, R.T.: *Colorimetric method for determination of total serum lipids based on the sulfo-phospho-vanillin reaction. Am. J. Clin. Path.*, 53:89, 1970.
- 12) Kemp, A. and Kits, van Heinjningn, A.J.M.: *A colorimetric micro-method for the determination of glycogen in tissue. Biochem. J.*, 56: 646, 1954.
- 13) 大石誠子: 過酸化脂質測定法. (日本)最新醫學, 33:660, 1978.
- 14) Cabaud, P.G. and Wroblewski, F.: *Colorimetric measurement of lactic dehydrogenase of body fluids. Am. J. Clin. Path.*, 30:234, 1958.
- 15) Villarruel, M.C., Toranzo, E.G.D., and Castro, J.A.: *Carbon tetrachloride activation, lipid peroxidation, and the mixed function oxygenase activity of various rat tissues. Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 41:337, 1977.
- 16) Castro, J.A. and Diaz Gomez, M.I.: *Microsomal lipids in rats under varying experimental conditions. Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 23:541, 1972.
- 17) Cawthorne, M.A., Bunyan, J., Sennitt, M.V. and Green, J.: *Vitamine E and hepatotoxic agent., 3. vitamine E, synthetic antioxidants and carbon tetrachloride toxicity in the rat. Br. J. Nutr.* 24:357, 1970.
- 18) Gillette, J.R., Mitchell, J.R. and Brodie, B.B.: *Biochemical mechanisms of drug toxicity. Ann. Rev. Pharm.*, 14:271, 1974.
- 19) Calvert, D.N. and Brody, T.M.: *Release of hepatotoxicity of carbon tetrachloride. Fed. Proc.*, 18:375, 1959.
- 20) 徐相全: 四鹽化炭素의 肝臟毒作用에 관한 實驗的研究. 現代醫學, 8:371, 1968.
- 21) Butler, W.M., Maling, M.H., Highman, B. and Brodie, B.B.: *Deposition of liver triglycerides by various agents and it's prevention by adrenergic blocking agents. Fed. Proc.*, 18:374, 1959.