

# 黃栢(Phellodendron Bark), 黃連(Coptis Rhizome)이 實驗的 糖尿 흰쥐에 미치는 影響

金 鎮 澤\*

## 〈目 次〉

I. 緒 論	III. 結 課
II. 實驗方法	IV. 考 察
1. 實驗材料 및 動物	V. 結 論
2. 實驗方法	參考文獻

### I. 緒 論

消渴에서 消는 “消者燒 如火烹燒物理地” “消者 消鹽也”라 하여 消는 消耗의 뜻으로서 胃나 大腸의 熱性變化가 消火液이나 消化器 内分泌系에 異常을 초래하여 體重減少가 일어나는 것이고<sup>(16, 17)</sup>, 渴은 內熱에 의하여 體液이 減少되어 渴症이 誘發되고 이에 따라 水分攝取를 渴求하게 되는 것으로서 多飲 多食 多尿를 特徵으로 한다.<sup>(1, 2, 11)</sup>

申<sup>(1)</sup>은 消渴을 熱性疾患, 口腔咽喉疾患, 神經性渴症, 老化, 高度衰弱, 萎縮腎, 尿酸鹽尿症, 尿管症, 甲狀腺 機能抗進症등과도 關聯이 있으므로 糖尿病을 包括한 廣範圍한 症候群이라 하였다.

東醫學에서 消渴의 範疇에 속하는<sup>(1, 19, 20, 21, 22)</sup> 糖尿病은 洋方的으로는 그 發病原因과 症狀에 따라 Insulin 依存性 糖尿(Insulin-dependent diabetes), Insulin 非依存性 糖尿(Noninsulin-dependent diabetes), 二次性 糖尿(Secemdary

diabetes), 糖耐性 異常(Impaired glucose tolerance) 및 妊娠性 糖尿病(Gestational diabetes) 등 5가지 類型으로 分類되어 왔다.<sup>(24, 25)</sup>

한편 Insulin의 相對的 또는 絶對的 缺乏으로 因하여 誘發되는 Insulin 依存性 糖尿는 體内の 糖, 脂質, 蛋白質, 水分 및 電解質等的 代謝에 異常이 招來되며 이로 여러가지 慢性合併症을 일으킨다고 했다.

過去 여러 學者들의 糖尿病에 對한 研究業績을 보면 Brosky와 Logothetopoulos<sup>(28)</sup>는 생쥐와 기니픽, Ganda들<sup>(29)</sup>은 흰쥐에 各各 Alloxan과 Streptozotocin을 投與하여 糖尿病의 誘發與否를 報告하였으며 Buchanan과 Mawhinney<sup>(30)</sup> 및 Weir들<sup>(31)</sup>은 흰쥐에 Streptozotocin을 注射하여 胰腸内分泌細胞의 形態 및 홀몬등의 增減을 調査하여 Alloxan 및 Streptozotocin이 胰腸 内分泌 細胞中 Insulin 分泌 細胞인  $\beta$ -Cell을 選擇的으로 파괴하여 血中 Insulin 濃度を 低下시킨다고 하였다.

\* 東國大學校 韓醫科大學 解剖組織學教室 助教授

本 論文은 “世林 福祉財團의 糖尿病 分野 學術研究費”로 研究 되었음

한편 여러學者들에 의해 이러한 實驗的 糖尿病 誘發시킨 實驗動物에 東醫學的으로 消渴에 應用되는 藥物을 投與하여 血中 代謝氣質 및 酵素活性도와 胰腸內分泌 細胞의 形態學的 變化가 調査되었다.<sup>(3, 4, 5, 6, 7, 8, 9)</sup>

以上과 같은 여러 學者들의 研究 結果를 土臺로 하여 黃連, 黃栢의 清熱, 燥濕, 瀉火, 解毒 등의 藥理作用<sup>(13, 14, 15)</sup>이 燥, 熱, 火로 因한 津液不足의 消渴에 應用되어 諸症狀에 對한 改善의 餘地가 있으리라 思料되어 Alloxan 投與 흰쥐의 血中 Insulin, Glucagon, Glucose, Total cholesterol에 미치는 影響을 調査하여 다음의 知見을 보고하는 바이다.

## II. 實驗方法

### 1. 實驗材料 및 動物

#### 1) 實驗動物

體重 200g 內외의 Sprague Dewley계 雄性 白鼠를 固形飼料과 물을 充分히 供給하면서 實驗室 環境에 2週日間 適應시킨 後에 使用하였다.

#### 2) 實驗藥材

實驗에 使用된 藥材는 東國大學校 附屬韓方病院에서 使用하고 있는 良質의 黃栢(Phellodendron Bark)과 川黃連(Coptis Rhizome)을 精製하여 使用하였다.

#### 3) 藥材의 製造

黃栢과 黃連 各 187g을 round-flask에 넣고 蒸溜水 2000 ml을 가하여 3時間동안 直火上에서 煎湯하여 다음 餘液을 rotary evaporator로 減壓濃縮한 다음 冷凍乾燥機로 완전히 乾燥시켜

黃栢乾燥엑기스 23.6g, 黃連乾燥엑기스 30g을 얻었다.

### 2. 實驗方法

#### 1) 糖尿 誘發

흰쥐 1群을 5마리로 하여 正常群, 對照群, 黃栢엑기스 投與群을 實驗群 I, 黃連엑기스 投與群을 實驗群 II로 나누고 對照群, 實驗群 I, 實驗群 II는 1日次群과 3日次群, 7日次群, 14日次群, 21日次群으로 나누었다. 對照群, 實驗群 I, 實驗群 II에는 Alloxan을 1日 1회에 100ml/kg을 2日間 腹腔注射하였다.

#### 2) 藥物投與

Alloxan을 2회 腹腔注射한 4時間 後부터 實驗群 I에는 黃栢엑기스 15.6mg/200g, 實驗群 II에서도 黃連엑기스 20mg/200g을, 對照群은 生理食鹽水 2ml/200g을 每日 같은 時間, 같은 方法으로 經口投與 하였다.

#### 3) INSULIN 測定

血清中 Insulin의 測定은 Radioimmunoassay 法에 義한 Coat-A-Count Insulin Kit를 使用하여 Gamma Counter로 測定하였다.

#### 4) GLUCAGON 測定

血清中 Glucagon의 測定은 Radioimmunoassay 法에 義한 Dpc's Double Antibody Glucagon Kit를 使用하여 Gamma Counter로 測定하였다.

#### 5) GLUCOSE 測定

Glucose의 精量 測定은 Glucose Oxidase 法에 의해서 Spectrophotometer로 測定하였다.

#### 6) TOTAL CHOLESTEROL 測定

血清中 Total cholesterol의 測定은 Enzyma-

tic法에 의한 V-cholestase Kit를 사용하여 Spectrophotometer로測定하였다.

### III. 結 果

Alloxan 投與 흰쥐의 血清中 Insulin含量은 Table I 에서와 같이 正常群에 비하여 對照群에서의 현저한 減少를 보였으며 黃栢 投與群에서는 實驗期間 모두 약간씩 增加하였고 實驗

3日群에서는  $23.59 \pm 2.30 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 對照群  $19.95 \pm 2.8$ 에 비하여 有意性 있는 增加를 나타내었다.

한편 黃連 投與群에서는 實驗 全期間 동안 모두 顯著한 增加를 보였으며 1, 7, 14日群에서  $23.42 \pm 3.17$ ,  $25.5 \pm 5.78$ ,  $18.53 \pm 2.01 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 對照群의  $14.88 \pm 2.13$ ,  $15.3 \pm 2.82$ ,  $10.28 \pm 2.17 \mu\text{IU}/\text{mL}$ 에 비하여 有意性 있는 增加를 나타내었다.(Table I)

Table I. Effects of Coptis Rhizome and Phellodendron Bark on Serum Insulin in Alloxan-Induced diabetic rats.

Group	Serum Insulin(M $\pm$ S.E) ( $\mu/\text{mL}$ )			
	1	3	7	14 Day
Normal	$29.06 \pm 5.92$			
Control	$14.88 \pm 2.13$	$19.95 \pm 2.8$	$15.3 \pm 2.82$	$10.28 \pm 2.17$
Sample I	$16.02 \pm 5.07$	$23.59 \pm 2.3^*$	$18.98 \pm 3.31$	$14.37 \pm 3.04$
Sample II	$23.42 \pm 3.17$	$23.16 \pm 3.23$	$25.5 \pm 5.78^*$	$18.53 \pm 2.01^*$

M  $\pm$  S.E : Mean  $\pm$  Standard Error.

Sample I : Phellodendron Bark group.

Sample II : Coptis Rhizome group.

\* ; P < 0.01 : Significant differences comparison to the control group.

한편 血清中 Glucagon의 含量 變化는 正常群에서  $154.91 \pm 15.09 \text{Pg}/\text{mL}$ 였으며 對照群의 1日群에서  $126.92 \pm 22.89$ 로 약간 減少 하였으나 3, 7, 14日群에서는 약간 增加하거나 비슷한

경향을 보였다. 黃栢 投與群에서는 3日群에서  $152.41 \pm 11.6$ 으로 對照群에 비해 약간 減少하였고 1日群  $148.32 \pm 8.91$ , 7日群  $190.37 \pm 19.83$ , 14日群  $197.17 \pm 14.83$ 으로 增加하는 傾向을 보

였다.

또한 黃連 投與群에서도 黃栢 投與群과 비

슷한 傾向을 보였으나 對照群에 比하여 有意性

있는 變化를 보이지는 않았다.(Table II)

Table II. Effects of Coptis Rhizome and Phellodendron Bark on Serum Glucagon in Alloxan-Induced diabetic ratd.

Group	Serum Insulin(M ± S.E) (Pg/ml)			
	1	3	7	14 Day
Normal	154.91±15.09			
Control	126.92±22.89	166.94±22.93	177.23±16.45	154.18±14.94
Sample I	148.32±8.91	152.41±11.6*	190.37±19.83	197.17±14.83
Sample II	149.73±20.08	153.75±22.12	177.35±28.48	171.2±34.52

M ± S.E : Mean ± Standard Error.

Sample I : Phellodendron Bark group.

Sample II : Coptis Rhizome group.

\*; P < 0.01 : Significant differences comparison to the control group.

實驗的 糖尿 誘發에 따른 血清中 Glucose含量的 變化는 正常群 75.59±31.26mg/dl에 比하여 對照群 3日에서 124.27±15.51이 調査되어 顯著한 增加를 보였으며 1, 7, 14日群에서도 모두 增加하였다.

한편 黃栢을 投與한 實驗群에서는 對照群에 比하여 모두 減少하는 傾向을 보였고, 1,3日群에서 67.41±10.17, 88.89±13.59mg/dl로 顯著히

減少 하였으며 實驗 3日群에서 有意성이 認定되었다. 그러나 實驗 14日群에는 結果를 얻지 못하였다.

黃連을 投與한 實驗群에서도 모두 顯著히 減少하였으며, 3, 7, 14日群에서 99.05±11.52, 95.23±12.21, 87.40±10.67mg/dl로 對照群 124.27±15.51, 115.82±9.47, 112.83±13.69mg/dl에 비해 有意성이 認定되었다.(Table III)

Table III. Effects of Coptis Rhizome and Phellodendron Bark on Serum Goucouse in Alloxan-Induced diabetic rats.

Group	Serum Insulin(M ± S.E) (mg/dℓ)			
	1	3	7	14 Day
Normal	75.59±31.26			
Control	100.64±31.26	124.27±15.51	115.82±9.47	112.83±13.69
Sample I	67.41±10.17	88.89±13.59*	103.46±16.81	
Sample II	81.10±10.98	99.05±11.52*	95.23±12.21*	87.40±10.67*

M ± S.E : Mean ± Standard Error.

Sample I : Phellodendron Bark group.

Sample II : Coptis Rhizome group.

\* ; P < 0.01 : Significant differences comparison to the control group.

血清 Total cholesterol의 含量 變化를 調査한 내용은 Table 4에서 보는 바와 같다. 즉 正常群 77.69±7.61에 비하여 Alloxan을 投與한 對照群에서는 모두 增加하였으며 7, 14日群에서 117.29±18.66, 141.67±16.05mg/dℓ로 時間이 經過 할수록 增加하는 傾向을 보였다. 黃栢을 投與한 結果는 1, 7, 14日群에서 對照群에 比

하여 減少하는 傾向을 보였으며 14日群에서 有意性이 認定되었다.

한편 黃連을 投與한 實驗群에서는 1日群에서 對照群에 比해 94.59±13.45로 增加하였으나 3, 7, 14日群에서 減少했으며 7, 14日群에서는 90.81±11.26, 93.47±10.31mg/dℓ로 對照群에 比해 有意性 있는 減少를 보였다.

Table IV. Effects of Coptis Rhizome and Phellodendron Bark on Serum Total cholesterol in Alloxan-Induced diabetic rats.

Group	Serum Insulin(M ± S.E) (mg/dℓ)			
	1	3	7	14 Day
Normal	77.69±7.61			
Control	86.44±8.29	93.95±8.29	177.29±18.66	141.67±16.05
Sample I	80.09±10.39	110.73±13.5	108.45±18.71	107.86±7.51
Sample II	94.59±13.45	83.4±8.14	90.81±11.26*	93.47±10.31

M ± S.E : Mean ± Standard Error.

Sample I : Phellodendron Bark group.

Sample II : Coptis Rhizome group.

\* : P < 0.01 : Significant differences comparison to the control group.

#### IV. 考 察

東醫學에서 糖尿病은 消渴의 範疇에 歸屬시켜<sup>(1, 19, 20, 21, 22)</sup> 研究 實驗이 進行되고 있으며 消渴은 燥, 熱, 火로 因한 津液의 損傷으로 津液의 虧損과 그 原因인 燥, 熱, 火와는 密接한 因果關係에 놓여있다.

한편 黃連과 黃芩은 性味는 苦寒하고 淸熱, 燥濕, 瀉火, 解毒등의 主治作用<sup>(13, 14, 15)</sup>으로 보아 消渴에 應用되어 燥와 熱氣로 因한 津液의 虧損에 對하여 改善의 藥理作用이 있으리라 생각된다.

한편 Insulin 缺乏으로 惹起되는 Insulin 依存性 糖尿는 體內 代謝基質 및 水分, 電解質 등의 代謝過程에 異狀이 招來되며 이로 수반되는 症候는 甚한 渴症, 體重減少 및 無氣力등 一般的인 症狀外에도 糖尿病 酸血症(diabetic ketoacidosis), 高滲透壓性 非케톤성 昏睡(hyperosmolar nonketotic coma), 乳酸血症(lactic acidosis) 및 低血糖(hypoglycemia)등의 急性 代謝合理併症을 誘發시키며 더욱이 網膜症(retinopathy), 腎病變(nephropathy), 神經症(neuropathy) 및 糖尿病性 足病變(diabetic foot)등

이誘發될 수 있다.<sup>(26, 27)</sup>

한편 實驗的 糖尿 誘發에 使用되는 Alloxan이나 Streptozotocin은 脾腸의 Insulin 分泌 細胞인  $\beta$ -Cell를 選擇的으로 파괴시켜 Insulin 依存性 糖尿를 誘發시킨다.<sup>(8, 9, 28, 29)</sup>

本 實驗에서도 Alloxan을 投與한 14日동안 Insulin의 血中 含量이 正常群에 比해 顯著하게 減少되었으며 이들의 報告와 같은 傾向을 보였고 黃栢 및 黃連을 投與한 實驗群에서 正常群에 미치지 못하는 對照群에 比較하여 많은 增加를 보여 Alloxan 投與로 因한 Insulin 減少에 黃連, 黃栢이 抑制 影響을 미치는 것으로 나타났다.

이는 張<sup>(12)</sup>이 加味四物湯을 使用한 實驗 結果와도 一致하거나 Alloxan 및 Streptozotocin으로 損傷된  $\beta$ -Cell의 自然回復期間이 數個月이라는 點<sup>(23)</sup>을 考慮하면 黃連이나 黃栢이  $\beta$ -Cell의 파괴를 抑制하는지 或은 回復을 促進시키는지는 더욱 調査를 해야 할 것이다.

Alloxan이나 Streptozotocin으로 Junod들<sup>(33)</sup>이 개와 흰쥐, Like들<sup>(32)</sup>이 생쥐에 實驗的 糖尿를 誘發시켰을때 Glucagon을 分泌하는 脾臟  $\alpha$ -Cell의 微細構造에는 變化가 없고 數가 다소 增加한다는 結果를 보고 하였으며 血中 Glucagon의 含量은 增加한다는 結果가 發表되었다.<sup>(30)</sup>

<sup>31)</sup> 본 實驗에서도 對照群 3, 7日群에서 正常群에 比해 增加하는 傾向을 보였으며 이는 Buchana들<sup>(30)</sup>의 結果와 一致했으나 黃栢 黃連 投與群 모두 3日群에서 對照群에 比해 약간 減少하였으나 1, 7, 14日群에서는 오히려 增加하였다. 아로 미루어 黃栢 黃連이 血清 Gluca-

gon含量 減少 變化에는 影響은 끼치지 못한다고 생각된다.

한편 血中 Glucose含量을 正常群에 比해 對照群 모두에서 뚜렷한 增加를 보였으며 實驗群 모두에서 對照群에 比해 뚜렷한 減少를 나타내었다.

이는 肝細胞에 Glucose를 Glycogen으로 重合시켜 貯藏하는 機能을 가진 Insulin의 含量과 密接한 關係가 있는 것으로 本 實驗에서도 血清 Insulin 含量 變化가 對照群에서 減少하고 黃栢, 黃連 投與群에서는 增加하여 이를 證明하고 있다. 또 이러한 結果는 김<sup>(3)</sup> 李<sup>(5)</sup> 許<sup>(7)</sup> 申<sup>(8)</sup> 등의 實驗結果와도 一致하고 있다.

動物의 에너지 原은 일차적으로 Glucose를 使用하거나 糖尿病등으로 因해 血清 Glucose의 代謝에 異狀이 오면 이로 因해 脂肪을 에너지 原으로 使用하게 되며 이때 脂肪酸 酸化課程에서 Acetyl CoA가 過量 생기게 된다. 이 過量의 Acetyl CoA는 Acetoacetate, D- $\beta$ -hydroxybutyrate, Acetone등 Ketone體로 轉換된다.<sup>(10)</sup>

糖尿病에서는 이러한 原因에 의해 Ketone體가 增加되어 誘發되는 糖尿病性 케토산症(Diabetic Ketoacidosis)은 重要한 合併症의 하나이다.<sup>(1, 26, 27)</sup>

물론 代謝에 利用되는 脂肪은 中性脂肪, Cholesterol등 種類가 많으나 本 實驗에서는 血中 Total Cholesterol의 含量만을 測定하였다.

本 實驗의 結果에서도 Total Cholesterol의 血中 含量 變化는 對照群에서 높은 增加를 보여 Cholesterol이 代謝에너지 原으로 使用되었음을 알 수 있으며 黃栢, 黃連群에서 모두 減少하는

傾向을 보여 이는 金<sup>(3)</sup> 李<sup>(4)</sup> 申<sup>(6)</sup>, 등의 結果와도 一致하는 것으로 本 藥物들이 糖尿病 經過시 誘發될 수 있는 高脂血症으로 因한 糖尿病性 케토酸症 등의 여러가지 合併症에 有效할 것으로 생각된다.

以上の 結果로서 黃栢, 黃連이 消渴에 應用되어 亢盛된 熱性 變化에 對한 清熱, 潤燥, 瀉火의 藥理作用이 耗損된 津液代謝를 向上시키고 Insulin 分泌를 促進시키며 이로 因해 高血糖이 抑制되고 또 血中 Total Cholesterol의 含量을 減少시키므로서 Alloxan 投與로 誘發된 實驗的 糖尿病 症候의 代謝 異狀을 改善시킬 수 있는 것으로 생각된다.

## V. 結 論

Alloxan으로 誘發된 症候의 實驗的 糖尿에 黃栢 및 黃連의 效能을 究明하기 위하여 血中 Insulin, Glucagon, Glucose, Total Cholesterol의 含量 變化를 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Insulin含量 變化는 黃栢, 黃連 投與群 모두에서 增加하였으며 黃栢보다는 黃連에서 높은 增加를 보였다.
2. Glucagon의 含量에 미치는 影響은 黃連, 黃栢 投與群 모두에서 有意性 있는 變化가 觀察되지 않았다.
3. Glucose의 含量 變化는 黃栢 投與群에서 뚜렷한 減少를 보였으며 黃連 投與群이 黃栢 投與群 보다 優秀하였다.
4. Total Cholesterol含量 變化는 黃連 投與群에서 보다 優秀한 減少를 보였으며 黃栢 投與群 14日째에서 有意性 있는 減少가 있었다.

以上の 結果로 보아 黃栢 및 黃連이 症候의 實驗的 糖尿에서 Insulin 增加, Glucose減少, Total Cholesterol減少에 影響을 미치며 黃連이 黃栢보다는 優秀한 結果를 보여 주었다.



### 〈參考文獻〉

1. 申載鏞：糖尿病과 消渴, 서울：成輔社, 15-16, 1985
2. 王肯堂：醫學津梁, 臺北：臺灣 九行書局, 15-17, 中華民國 65年
3. 金完熙：消渴에 應用되는 白虎湯이 Allo-xan 糖尿에 미치는 影響, 東洋醫學 4：2-29, 1978
4. 李京燮：柴胡가 Alloxan 投與 家兔 血清中 Cholesterol 含量 및 Transaminase 活性 度에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院 博士學位 論文, 1979.
5. 李行九：枸杞(Lycium chiuense Miller) 果實이 實驗的 糖尿에 미치는 影響에 關한 研究. 서울：醫藥社, 250-268, 1980
6. 李雄植, 洪戊昌：消渴에 應用되는 황기탕 가미방이 K.K mouse의 代謝 機能에 미치는 影響, 東西醫學, 11：13, 1986.
7. 許鍾會, 柳基遠：加味六味地黃湯이 Streptozotocin 白鼠의 血糖量에 미치는 影響, 慶熙大學校 韓醫科大學 論文集 7：135-152, 1984
8. 申興默：Alloxan 投與 白鼠 血清中 代謝 基質 및 睪島에 미치는 門冬飲子の 影響, 東國大學校 大學院 碩士學位 論文, 1986
9. 최월봉, 최창도, 원무호, 김남중, 오양석：유전성 및 실험적 당뇨병이 췌장내분비 세포에 미치는 영향에 관한 면역세포화학적 연구. 大韓解剖學會誌 21：2, 246-260, 1988
10. 孔泰勳, 朴相允, 姜萬植：動物生理學, 文運 堂 118, 1974.
11. 王顯明：中醫內科 辨證學, 北京：人民衛生 出版社, 238, 1983
12. 張世煥：加味四物湯이 糖尿에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 大邱韓醫科大學 大學院 博士學位 論文, 1990.
13. 李時珍：本草綱目(上冊). 人民衛生出版社, 771-772, 1982
14. 辛民教：臨床本草學, 南山堂, 310-313, 1986
15. 江蘇新醫學院：新編 中藥大辭典(下冊), 臺北, 新文風出版社 中華民國, 71年
16. 李誕：編註醫學入門(IV), 南山堂, 360-366, 1974
17. 張介賓：京岳全書, 臺灣, 臺聯國風出版社, 330-334, 1965
18. 朴炳昆：韓方臨床 40年, 杏林出版社, 338-339, 1973
19. 李基淳：韓方內科學, 高文社, 405, 1969
20. 元植：韓方臨床學, 南山堂, 508-511, 1981
21. 金永萬：糖尿病의 韓方療法, 東洋醫學社, 34-40, 1978
22. 杜鎬京：糖尿病의 考察, 東洋醫學社, 34-40, 1978
23. Paik, S.G.：Induction of insulin-dependent diabetes by streptozotocin Diabetes, 31：724-729, 1982.
24. Fajans, S.S., Cloutier, M.C. and Crowther, R.L.：Clinical and etidologic heterogeneity

- of idiopathic diabetes mellitus. *Diabetes* 27 : 1112-1125, 1978
25. National Diabetes Data Group. : Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28 : 1039-1057, 1979
  26. Skyler, J.S. : Complications of diabetes mellitus : relationship to metabolic dysfunction. *Diabetes care*. 2 : 499-509, 1979
  27. Foster, D.W. and McGarry, J.D. : The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 309 : 159-169, 1983
  28. Brosky, G. and Lgothetopoulos, J. : Streptozotocin diabetes in the mouse and guinea pig. *Diabetes* 18 : 606-611, 1969
  29. Ganda, O.P., Rossini, A.A. : Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 25 : 595-603, 1983
  30. Buchanan, K.D. and Mawhinney, W.A.A. : Glucagon release from isolated pancreas in streptozotocin-treated rats. *Diabetes* 22 : 797-800, 1973
  31. Weir, G.C., Knowlton, S.D., Atkins, R.F., McKennan, K.X. and Martin, D.B. : Glucagon secretion from the perfused pancreas of streptozotocin-treated rats. *Diabetes* 25(4) : 275-282, 1976
  32. Like, A.A., Apper, M.C., Williams, M. and Rossini, A.A. : Streptozotocin-induced pancreatic insulinitis in mice. *Lab. Invest.* 38(4) : 470-486, 1978
  33. Junod, A., Lambert, A.E., Orci, L., Pictet, R., Gonet, A.E. and Renold, A.E. : Studies of the diabetogenic action of Streptozotocin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 126 : 201-205, 1967