

Fluoride 가 摘出臟器의 Catecholamine 遊離 및 Monoamine Oxidase 活性度에 미치는 影響

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

千 然 淑 · 金 聖 淑 · 李 敬 熙 · 申 庚 澈

= Abstract =

The Influence of Sodium Fluoride on the Release of Catecholamine from Perfused Organs and Monoamine Oxidase Activity

Yun Sook Cheon, Sung Sook Kim, Kyung Hee Lee and
Kyung Chul Shin

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

Fluorides were supposed to exert a stimulatory action on the catecholamine release.

In this study, the authors attempted to investigate the action of sodium fluoride on the catecholamine release from the isolated perfused cow adrenal gland and rat heart. And also the inhibitory effect of sodium fluoride on the monoamine oxidase activity in rat heart and liver mitochondria was investigated.

The monoamine oxidase activity was measured by the conversion of benzylamine to benzaldehyde.

The results obtained were follows;

1. Sodium fluoride stimulated the release of catecholamine from the isolated perfused cow adrenal gland and rat heart.
2. Sodium fluoride inhibited the rat heart and liver mitochondrial monoamine oxidase activity.

I. 諸 論

Fluoride 가 犬이나 家兔等 여러 實驗動物의 摘出心臟의 收縮力을 亢進시키고¹⁻⁵⁾, 心搏數를 增加시킨다는 것⁶⁾은 여러 學者들에 依하여 報告되었다. Halogen 中에서도 이러한 作用을 가지고 있는 것은 fluoride 뿐이고, 그 作用機轉에 對해서는 아직도 分明하지 않다. Loewi²⁾는 fluoride 가 Ca 및 細胞膜成分으로 되어 있는 non diffusable complex 를 形成하여 細胞의 機能을 正常化함으로써 抑制된 心臟運動을 恢復시켜 준다고 하였고, Reiter³⁾는 fluoride 가 Ca pump에 依한 Ca의 吸收를 抑制함으로써 筋의 弛緩期를 延長시키므로서 收縮振

幅을 增加시킨다고 하였다. 한편, Covin 및 Berman⁷⁾은 fluoride 가 ATPase 의 活性을 抑制함으로써 筋收縮에 必要한 adenosine triphosphate (ATP)를 增加하여 positive inotropic effect 를 나타낸다고 하였고, Weiss⁸⁾는 白鼠松果腺에서 fluoride 가 少量으로도 adenylyclase 의 活性을 亢進한다고 하였으며, Drummond 및 Duncan⁹⁾은 guinea pig 의 摘出心室에서 fluoride 가 adenylyclase 의 活性을 catecholamine 보다 더욱 強하게 亢進시킨다고 하였다. 또한 千¹⁰⁾은 發育期中의 白鼠에 있어서 fluoride 는 catecholamine 의 合成機轉에 影響을 미친다고 하였다.

著者들은 이와 같은 fluoride 의 여러 作用을 미루어 보아 fluoride 가 catecholamine 의 合成뿐만 아니라 組

織中の catecholamine 의 遊離나 代謝와도 密接한 連關性이 있으리라고 推測되어, 소(牛)의 副腎髓質과 白鼠의 心臟을 摘出하여 fluoride 가 包含된 榮養液으로 灌流實驗하여 遊離된 catecholamine 을 測定하였고, 또한 catecholamine 의 代謝에 關與하는 monoamine oxidase 의 活性을 測定하여 興味있는 成績을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

A) Catecholamine 測定

1) 소의 摘出副腎髓質에 對한 灌流實驗

도살장에서 소를 죽이는 즉시 副腎을 摘出하여 얼음 속에 담아 實驗室에 運搬한 後, 灌流裝置에 連結된 가느다란 polyethylene cannula 를 副腎의 adrenolumbar vein 에 插入하고 실로 매어 酸素가 供給되는 tyrode 液으로 灌流하였다¹¹⁾. 이때 灌流液의 溫度는 26°C 를 維持시켰고, 灌流速度는 2 ml/min. 가 되게 하였다. 灌流를 始作한 後 1時間 放置하였다가 30分間에 2回 灌流液을 取하고 fluoride 가 含有된 tyrode 液으로 灌流液을 代置하였다. 灌流液中에 遊離된 catecholamine 의 量을 測定하기 爲하여 15分間隔으로 얼음위에서 灌流液을 取하여 sodium metabisulfite 를 灌流液 1 ml 당 0.1 mg 씩을 加하고, 그 위에 11.6 N perchloric acid 를 加하여 灌流液內의 perchloric acid 의 濃도를 0.4 N 로 稀釋시켜 4°C 에서 30,000×g 로 10分間 遠心沈澱시킨 後 그 上清液을 -4°C 以下의 溫度에서 保管하였다.

소의 副腎髓質에서 遊離되는 catecholamine (epinephrine+norepinephrine)의 量은 그 크기에 따라서 差가 甚하기 때문에 副腎髓質의 크기와 重量이 一定한 것을 擇하였다. 副腎은 반드시 兩側의 것을 같이 摘出하여 一側 것을 對照로 하고 他側 것을 實驗用으로 使用하였으며, 藥物投與前에 遊離된 catecholamine 의 量이 一定하게 維持되는 것만 取擇하였다. 副腎 4개 以上을 一羣으로 하였다.

2) 白鼠摘出心臟에 對한 灌流實驗

體重 350~400 g 의 Sprague-Dawley rat 를 性의 區別 없이 使用하였으며, 頭部를 強打 致死시킨 後, 即時 心臟을 摘出하여 酸素를 抱和시킨 tyrode 液中에서 cannula 를 大動脈內에 插入하고, 실로 結紮하여 Langendorff¹²⁾ 法으로 灌流實驗하였다. 灌流時의 條件은 副腎灌流時와 같이 하였고, 實驗操作이 끝난 10分 後에 fluoride 를 含有한 tyrode 液으로 代置하여 1時間, 2時間 및 3時間

間隔으로 灌流液을 取하여 perchloric acid 0.4 N 의 濃度로 稀釋하고, 遠心沈澱시켜 -4°C 以下의 溫度에서 保管하였다. Catecholamine 의 量은 Crout¹³⁾와 Anton and Sayr¹⁴⁾의 變法에 依하여 Aminco-Bowman spectrophotofluorometer 로서 測定하였다. 實驗에 使用한 心臟數는 6個以上을 一羣으로 하였다.

B) Monoamine oxidase 活性度測定

白鼠의 心臟과 肝組織內의 mitochondria 를 Schneider 및 Hogeboom 의 方法¹⁵⁾에 依해서 얻었다. 즉, 摘出した 白鼠의 心臟이나 肝組織 2.0 g 에 0.25M sucrose 10 ml 를 加하여 homogenize 한 後 700×g 에서 10分間 遠心沈澱하고, 그 上清液을 取하여 다시 5,000×g 에서 10分間 遠心沈澱하여 얻은 沈澱物을 0.1 M potassium phosphate buffer (pH 7.2) 500 ml 中에 浮遊시켰다. 그 浮遊液에 一定量의 NaF 를 添加한 後 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 Tabor 等¹⁶⁾의 方法에 依하여 Zeiss PMQ II spectrophotometer 로 測定하였다. 各羣은 6例 以上으로 하였다.

III. 實驗成績

A) Catecholamine

1) 소의 摘出副腎髓質에 對한 實驗

1. 對照羣

소의 摘出副腎髓質을 tyrode 液으로 灌流 1時間 放置 後 15分間隔으로 採取한 灌流液中의 catecholamine 含量은 3.54 ± 0.18 , 3.53 ± 0.20 , 3.61 ± 0.22 , 3.31 ± 0.19 , 2.93 ± 0.20 , 3.01 ± 0.21 , 2.83 ± 0.19 및 $2.82 \pm 0.17 \mu\text{g}/\text{min.}$ 이었다 (Table 1, Fig. 1).

2. Sodium fluoride (NaF) 投與羣

소의 摘出副腎髓質을 tyrode 液으로 灌流하면서 1時間 放置 後 15分間隔으로 2回 灌流液을 採取하고, 即時 NaF 10 mg/L 의 tyrode 液으로 代置灌流하여 15分間隔으로 取한 灌流液中의 catecholamine 含量은 NaF 注入前 2回分을 除外하고 各各 4.45 ± 0.19 , 5.01 ± 0.24 , 4.38 ± 0.21 , 4.07 ± 0.20 , 3.78 ± 0.17 , $3.72 \pm 0.18 \mu\text{g}/\text{min.}$ 로서 對照羣의 같은 期의 값에 比하여 各各 23.3%, 51.4%, 49.5%, 35.2%, 33.6% 및 31.9% 가 增加하여 全體의 統計學的인 有意差를 보였다 (Table 1, Fig. 1). 즉, NaF 는 副腎髓質에서의 catecholamine 의 遊離를 亢進시켰다.

3. Hexamethonium (C₆) 投與羣

Table 1. Release of catecholamine from the perfused adrenal medulla of the cow by sodium fluoride

Time (min.)	Control		NaF		C ₆		NaF+C ₆	
	M±S.E. (μg/min.)	M±S.E. (μg/min.)	Inc. (%)	P	M±S.E. (μg/min.)	Inc. (%)	M±S.E. (μg/min.)	Inc. (%)
15	3.61±0.22	4.45±0.19	23.3	P<0.05	3.37±0.21	-6.6	6.29±0.37	74.2 P<0.01
30	3.31±0.19	5.01±0.24	51.4	P<0.01	3.53±0.21	6.7	5.45±0.32	64.7 P<0.01
45	2.93±0.20	4.38±0.21	49.5	P<0.01	3.05±0.19	4.1	4.09±0.27	39.6 P<0.05
60	3.01±0.21	4.07±0.20	35.2	P<0.05	3.06±0.17	1.6	4.00±0.26	32.8 P<0.05
75	2.83±0.19	3.78±0.17	33.6	P<0.05	2.94±0.16	3.8	3.98±0.20	40.6 P<0.01
90	2.82±0.17	3.72±0.18	31.9	P<0.05	2.78±0.19	-1.4	3.75±0.21	32.9 P<0.05

소의 摘出副腎髓質을 tyrode 液으로 灌流하면서 1時間 放置 後 15分間隔으로 2回 灌流液을 採取하고, 即時 ganglion blocking agent 인 C₆ 1mg/L 의 tyrode 液으로 代置 灌流하여, 15分間隔으로 取한 灌流液中的 catecholamine 含量은 C₆ 注入前 2回分은 除外하고 3.37±0.21, 3.53±0.21, 3.05±0.19, 3.06±0.17, 2.94±0.16 및 2.78±0.19 μg/min. 로서 對照群에 比하여 別差가 없었다. (Table 1, Fig. 1)

4. Sodium fluoride 와 Hexamethonium 投與群

소의 摘出副腎髓質을 tyrode 液으로 灌流하면서 1時間 放置 後 15分間隔으로 2回 灌流液을 採取하고, 即時 NaF 10 mg/L 와 C₆ 1 mg/L 를 合한 tyrode 液으로 代置 灌流하여, 15分間隔으로 取한 灌流液中的 catecholamine 含量은 NaF 와 C₆ 注入前 2回分은 除外하고 6.29±0.37, 5.45±0.32, 4.09±0.27, 4.00±0.26, 3.98±0.20 및 3.75±0.21 μg/min. 로서 對照群의 같은 期의 값에 比하여 各各 74.2%, 64.7%, 39.6%, 32.8%, 40.6% 및 32.9%가 增加하여 全體의 으로 統計學的인 有意差를 보였다 (Table 1, Fig. 1). 또한 NaF 單獨 灌流群에 比

하여 NaF 및 C₆로 灌流한 群에서는 처음 15分間 取한 灌流液中的 catecholamine 含量이 41.3%가 增加하여 統計學的으로 有意義하였다.

즉 NaF 와 C₆를 같이 灌流時 처음은 NaF 單獨 灌流 時보다 副腎髓質에서의 catecholamine 의 遊離가 더욱 充進되었다.

2) 白鼠의 摘出心臟에 對한 實驗

1. 對照群

白鼠의 摘出心臟을 tyrode 液으로 1時間, 2時間 및 3 時間 灌流後 測定한 心臟肌肉中的 norepinephrine (N.E.) 含量은 0.53±0.04, 0.43±0.03 및 0.39±0.04 μg/g 이었고 (Table 2), tyrode 液으로 灌流하면서 1時間, 2時間 및 3時間 間隔으로 採取한 灌流液中的 N.E. 含量은 0.14±0.03, 0.23±0.03 및 0.30±0.07 μg/g 이었다. (Table 3)

이때 筋肉中的 N.E. 量과 遊離된 N.E. 量을 加해 보면 0.67, 0.66 및 0.69 μg 으로서 正常 白鼠의 心臟肌肉中的 N.E. 量 약 0.70 μg 에 比하여 別差가 없었다.

2. Sodium fluoride 投與群

白鼠의 摘出心臟을 NaF 20 mg/L 의 tyrode 液으로 1 時間, 2時間 및 3時間 間隔으로 灌流後 測定한 心臟肌肉中的 N.E. 含量은 各各 0.43±0.09, 0.31±0.04 및 0.40±0.03 μg/g 으로서 對照群에 比하여 19.8%, 27.9% 및 -2.6%가 減少하였으며, 其中 2時間 동안 NaF 로 灌流後 測定한 心臟肌肉中的 N.E. 量의 減少는 統計學的으로 有意義하였다 (Table 2).

한편 白鼠 摘出心臟을 NaF 20 mg/L 의 tyrode 液으로 灌流하면서 1時間, 2時間 및 3時間 間隔으로 採取한 灌流液中的 N.E. 含量은 0.23±0.03, 0.26±0.02 및 0.32±0.05 μg/g 으로서 對照群에 比하여 64.2%, 13.0% 및 6.7%가 增加하였으며, 其中 1時間後의 灌流液中的 N.E. 含量은 統計學的으로 有意義한 增加를 보였다.

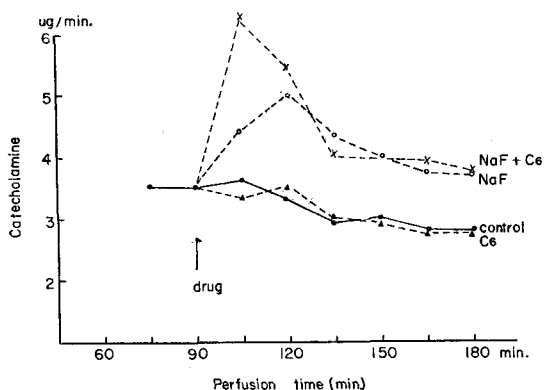


Fig. 1. Release of catecholamines from the perfused adrenal medulla of the cow by sodium fluoride.

Table 2. Norepinephrine content of cardiac muscle of rats after perfusion with sodium fluoride

Time	Drug	NaF		NaF+C ₆	
	Control	M±S.E. (μg/g)	Dec. %	M±S.E. (μg/g)	Dec. %
1 hr		0.53±0.04	19.8	0.33±0.05	37.7
2 hrs		0.43±0.03	27.9 P<0.05	0.23±0.01	46.5 P<0.01
3 hrs		0.39±0.04	-2.6	0.24±0.04	38.5 P<0.01

Table 3. Release of norepinephrine from the perfused heart of the rats by sodium fluoride

Time interval	Drug in tyrode sol.	NaF		NaF+C ₆	
	Control	M±S.E. (μg/g)	Inc. %	M±S.E. (μg/g)	Inc. %
1 hr		0.14±0.03	64.2	0.17±0.02	21.4
2 hrs		0.23±0.03	13.0	0.22±0.05	-4.4
3 hrs		0.30±0.07	6.7	0.27±0.06	-10.0

(Table 3)

3) Sodium fluoride 와 hexamethonium 投與群

白鼠의 摘出心臟을 NaF 20 mg 과 C₆ 1 mg/L 의 tyrode 液으로 1時間, 2時間 및 3時間 間隔으로 灌流한 後 測定한 心臟筋肉中의 N.E. 含量은 0.33±0.05, 0.23±0.01 및 0.24±0.04 μg/g 으로서 對照群에 比하여 各各 37.7%, 46.5% 및 38.5%가 減少하였으며, 其中 2時間 및 3時間 後의 心臟筋肉中의 N.E. 含量은 統計學的으로 有意義한 減少를 보였다(Table 2).

한편 白鼠摘出心臟을 NaF 20 mg/L 와 C₆ 1 mg/L 의 tyrode 液으로 灌流하면서 1時間, 2時間 및 3時間 間隔으로 採取한 灌流液中의 N.E. 含量은 0.17±0.02, 0.22±0.05 및 0.27±0.06 μg/g 으로서 對照群에 比하여 21.4%, 4.4% 및 10.0%가 減少하였으나 統計學的인 有意差는 볼 수 없었다(Table 3).

B) Monoamine oxidase (MAO) 活性度

1) 心臟組織中 MAO 活性度에 對한 實驗

正常白鼠의 心臟組織 2.0 gm 中에서 摘出한 mitochondria 浮遊液에 2 mM 의 NaF 를 添加하고 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 測定한 MAO 活性度의 抑制率은 18.7±5.8, 20.0±5.6 및 20.9±6.2%였고, 4 mM 의 NaF 를 添加하고 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 測定한 MAO 活性度의 抑制率은 68.7±7.2, 46.7±4.7 및 33.6±5.0%이였으며, 其中 4 mM 의 NaF 를 添加時 10/分後부터 MAO 活性도가 顯著히 抑制되어 統計學的으로 有意義 하였다.(Table 4)

2) 肝組織中 MAO 活性度에 對한 實驗

正常白鼠의 肝組織 2.0 g 中에서 抽出한 mitochondria 浮遊液에 1 mM 의 NaF 를 添加하고 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 測定한 MAO 活性度의 抑制率

Table 4. MAO inhibition by sodium fluoride

Cardiac tissue [Inhibition rate (%±S.E.)]			
Time (min.)	10	20	30
2 mM	18.7±5.8	20.0±5.6	20.9±6.2
4 mM	68.7±7.2 P<0.05	46.7±4.7 P<0.05	39.6±5.0 P<0.05
Liver tissue [Inhibition rate (%±S.E.)]			
1 mM	7.4±1.0	6.6±0.9	4.6±1.0
2 mM	14.8±4.0	17.8±3.6 P<0.05	20.6±3.7 P<0.05
4 mM	20.4±4.2 P<0.05	25.2±4.4 P<0.05	27.5±5.2 P<0.01

은 各各 7.4 ± 1.0 , 6.6 ± 0.9 및 $4.6 \pm 1.0\%$ 이었고, 2 mM의 NaF를 添加하고 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 測定한 MAO 活性度의 抑制率은 各各 14.8 ± 4.0 , 17.8 ± 3.6 및 $20.6 \pm 3.7\%$ 이었으며, 4 mM의 NaF를 添加하고 10分, 20分 및 30分間 室溫에 放置한 後 測定한 MAO의 抑制率은 20.4 ± 4.2 , 25.2 ± 4.4 및 $27.5 \pm 5.2\%$ 로서 2 mM의 NaF를 添加時는 20分後부터, 4 mM의 NaF를 添加時는 10分後부터 MAO 活性度가 顯著히 抑制되어 統計學的으로 有意義하였다. (Table 4)

IV. 考 察

Fluoride의 無機化合物은 自然界에 널리 存在하며, 工業用으로 利用되는 傾向은 더욱 增加되고 있고, 麻酔藥을 비롯하여 最近에는 多孔症(골수염)치료에도 應用되고 있다^{17,18,19,20}. 더우기 上水道의 fluoride 添加가 齒牙腐蝕을 豫防한다는 Dean²¹ 등의 報告가 있는 以來 fluoride의 研究의 重要性은 더욱 堅實하게 되었고, 그 藥理作用 및 中毒作用에 對한 世界的인 研究가 推進되어 왔음에도 不拘하고 分明치 않은 點이 많은 것은 周知의 事實이다.

Caruso 등⁶은 개의 摘出心房運動의 實驗에서 sodium fluoride의 positive chronotropic effect가 β -adrenergic blocking agent인 dichloroisoproterenol의 投與로서 抑制됨을 觀察하였고, 이어서 개에서 ganglionic blocking agent를 投與한 後 sodium fluoride를 靜脈內注射하면 血壓이 顯著히 增加함을 보고, 이는 sodium fluoride의 心臟에 對한 positive inotropic 및 chronotropic effect는 catecholamine과 關聯性이 있다고 생각하였다. 또한 sodium fluoride가 adrenal medulla로부터 catecholamine을 遊離시키기 때문에 血壓이 上昇한다고 推測하였고, 千¹⁰은 fluoride가 發育期中의 白鼠에 있어서 catecholamine biosynthetic mechanism에 影響을 미친다고 하였다.

本實驗에 있어서 소의 摘出副腎을 NaF 10 mg/L의 tyrode液으로 灌流할 때 灌流하면서 收集한 灌流液中的 catecholamine量이 對照群에 比하여 顯著히 增加함을 觀察하였으며, ganglionic blocking agent인 hexamethonium과 같이 灌流時는 NaF單獨보다 처음 15分間은 더욱 增加함을 觀察하였다. 또한 쥐의 摘出心臟을 NaF 20 mg/L의 tyrode液으로 灌流할 때 灌流하면서 收集한 灌流液中的 N.E.量이 처음 1時間은 많이 增加하였으나 2時間, 3時間 後에는 對照群에 比하여 別差

가 없었고 NaF로 灌流한 後에 測定한 心臟筋肉中的 N.E.量은 2時間 灌流後 顯著한 減少를 보였다. NaF와 hexamethonium을 같이 灌流하여 收集한 灌流液中的 N.E.量은 別變化를 볼 수 없었으나 灌流後 測定한 心臟筋肉中的 N.E.含量은 對照群에 比하여 顯著한 減少를 보였다. 이와 같은 成績을 綜合하여 보면 NaF는 副腎이나 心筋中の catecholamine의 遊離를 亢進시킨다고 볼 수 있겠으며, 이러한 結果는 Caruso⁶ 등이 어느 정도 뒷받침 해 주고 있다.

Goodman & Gillman²²은 ganglionic blocking agent인 tetraethylammonium (TEA)은 post. synaptic membrane에 對한 acetylcholine (Ach)의 作用을 抑制시키거나 presynaptic ending으로 부터의 Ach의 遊離를 亢進시킨다고 하였으며, 이러한 作用은 adrenal medulla에 對해서도 마찬가지라고 하였다. 以上の 報告를 綜合하여 보면 實驗에서 ganglionic blocking agent인 hexamethonium과 NaF를 같이 灌流時 副腎髓質로부터 catecholamine의 遊離를 顯著히 上昇시켰으며, 心筋中の N.E.量의 顯著한 減少를 보인 點 등에 對해서 어느 정도 理解가 되나, 心臟灌流後 收集한 灌流液中的 N.E.量의 增加를 볼 수 없었던 點等 아직 研究해 볼 問題가 많다.

이러한 catecholamine의 增減이 catecholamine의 代謝와 關聯이 있지 않나 考料되어 白鼠의 心臟과 mitochondria가 가장 많다는 肝組織中の MAO 活性度を 測定하여 보니 心筋中の MAO는 NaF 4 mM 濃度에 노출한지 10分부터 顯著히 抑制되었고, 肝組織中の MAO는 NaF 2 mM의 濃度에 노출한지 20分부터 顯著히 抑制되었다.

이 成績으로 보아서는 NaF는 오히려 組織中の MAO를 抑制시켜 N.E.의 代謝를(파괴) 어느정도 抑制시킨 것이라고 推測되나, NaF는 MAO뿐만 아니라 cholinesterase^{23,24,25}, catechol oxidase²⁶, decarboxylase²⁷ 등 많은 enzyme 活性을 抑制시키기 때문에 이러한 NaF의 MAO 抑制가 catecholamine 含量에 어느정도나 影響을 미칠지는 앞으로 研究할 課題이다.

V. 結 論

Sodium fluoride가 組織中の catecholamine의 遊離와 代謝에 어느정도 影響을 끼친 것인가를 보기 爲하여, 소의 摘出한 adrenal medulla와 白鼠의 摘出心臟을 fluoride가 포함된 營養液으로 灌流實驗하여 遊離된 catecholamine量을 測定하고, 組織中 monoamine oxidase

를 測定하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 소의 摘出 adrenal medulla 와 쥐의 摘出心臟의 灌流實驗에 있어서 sodium fluoride 는 catecholamine 의 遊離를 亢進시켰다.

2) Sodium fluoride 는 쥐의 心臟과 肝組織中の mitochondrial monoamine oxidase activity 를 抑制시켰다.

References

- 1) Horn, R.S., Aronson, C.E., Hess, M.E., Haugard, N.: *The effect of metabolic inhibitors on the response of the perfused rat heart to epinephrine.* *Biochem. Pharmacol.*, 16:2109-2116, 1967.
- 2) Leowi, O.: *On the mechanism of the positive inotropic action of fluoride, oleate and calcium on the frog's heart.* *J. Pharmacol.*, 114:90-99, 1955.
- 3) Reiter, M.: *The effect of various anions on the contractility of the guinea pig papillary muscle.* *Experientia*, 21:87-89, 1965.
- 4) Berman, D.A.: *Effect of calcium, strontium and magnesium on the positive inotropic action of fluoride.* *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 152:75, 1966.
- 5) Katjung, B., Rosin, H., Scheider, F.: *Frequency force relationship in the rabbit auricle and its modification by some metabolic inhibitors.* *J. Pharmacol.*, 120:324, 1957.
- 6) Caruso, F.S.: *Some pharmacological and toxicological effects of sodium fluoride in dogs.* Ph. D., thesis, Univ. of Rochester, N.Y., 1963.
- 7) Corin, J. M., Berman, D.A.: *Metabolic aspects of the positive inotropic action of fluoride on rat ventricle.* *J. Pharmacol.*, 125:137, 1959.
- 8) Weiss, B.: *Similarities and differences in the norepinephrine and sodium fluoride sensitive adenylyl cyclase system.* *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 166:330, 1969.
- 9) Drummond, G.I., Duncan, L.: *Adenylyl cyclase in cardiac tissue.* *J. Biol. Chem.*, 245:976, 1970.
- 10) 千然淑: *The effect of sodium fluoride on catecholamine levels in tissues from developing rats.* 最新醫學, 15:873, 1972.
- 11) Robinson, R.L.: *Stimulation of the release of catecholamines from isolated adrenal glands by tyramine.* *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 151:55-58, 1966.
- 12) Horn, R.S., Aronson, C.E., Hess, M.E., Haugard, N.: *The effect of metabolic inhibitors on the response of the perfused rat heart to epinephrine.* *Biochem. Pharmacol.*, 16:2109, 1967.
- 13) Crout, R.: *Catecholamine in urine. Standard methods of clinical chemistry, Vol. 3, N.Y. Academic press.*
- 14) Anton, A.H., Sayre, D.F.: *A study of the factors affecting the aluminum oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines.* *J. Pharmacol. Expt. Therap.*, 138:360, 1963.
- 15) Schneider, W.C., Hogeboom, G.H.: *Intracellular distribution of enzymes.* *J. Biol. Chem.*, 183:123, 1950.
- 16) Tabor, C.W., Tabor, H., Rosenthal, S.M.: *Monoamine oxidase activity.* *J. Biol. Chem.*, 208:645, 1954.
- 17) Rich, C., Ensinnck, J., Ivanovich, P.: *The effects of sodium fluoride on calcium metabolism of subjects with metabolic bone disease.* *J. Clin. Invest.*, 43:545-556, 1964.
- 18) Gron, P., McCann, H.G., Bernstein, D.S.: *Effect of fluoride on human osteoporotic bone mineral.* *J. Bone Jt. Surg.*, 48-A, 892-898, 1966.
- 19) Baylink, I.J., Bernstein, D.S.: *The effects of fluoride therapy on metabolic bone disease.* *Clin. Orthoped. rel. Res.*, 55:51-85, 1967.
- 20) Carbone, P.P., Zipkin, I., Sokoloff, L., Frazier, P., Cook, P., Mullins, F.: *Fluoride effect on bone in plasma cell myeloma.* *Archs Intern. Med.*, 121:130-140, 1968.
- 21) Dean, H.T., Jay, P., Arnold, F.A. Jr., Elvove, E.: *Domestic water and dental caries: Study of 2832 white children, age 12 to 14 years, of 8 suburban Chicago communities, including lactobacillus acidophilus studies of 1761 children.* *Publ. Hlth. Rep., Wash.*, 56:761-792, 1941.
- 22) Goodman, L.S., Gilman, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics. The macmillan comp., 4th. Ed.*, 596, 1970.
- 23) Augustinsson, K.B.: *Fluoride inhibition of choline-*

- sterase. Acta. Physiol. Scand.*, 15, suppl. 52, 1948.
- 24) Smallman, B.N., Wolfe, L.S.: *Enzymologia*, 17: 133, 1954.
- 25) Krupka, R.M.: *Fluoride inhibition of acetylcholinesterase, Mol. Pharmacol.*, 2:558, 1966.
- 26) Szent-Geörgyi, A.: *Z. Physiol.*, 12:364, 1966.
- 27) Werle, E.: *Biochem. Z.* 311:270, 1942. *Quoted from Fluoride chemistry by Hodze, H.C., and Smith, F.A.* 1968.
-