

Dantrolene Sodium 이 간 조직내 Sulfhydryl Group 과 Glutathione 에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 생리학교실

김 광 국 · 백 광 세 · 강 복 순

=Abstract=

Effect of Dantrolene Sodium on Tissue Sulfhydryl Groups and Glutathione in Rats

Kwang Kook Kim, Kwang Sea Paik, and Bok Soon Kang

Department of Physiology, Yonsei University College of Medicine

Dantrolene sodium(DS) is a long acting skeletal muscle relaxant which has been successfully used to control muscle spasticity in patients with various neurological disorders. However, its use is associated with hepatotoxicity.

Tissue sulfhydryl group has many important roles for cellular integration and glutathione serves as a substrate for the detoxification metabolism.

The purpose of this study were to investigate the effect of DS on tissue sulfhydryl group and glutathione content.

Fourty albino rats were divided into two groups; saline treated (control) and DS treated groups. DS dissolved in saline was administered orally. All rats were sacrificed after 7, 14, 21 and 28 days of DS and saline treatment by dacapitation and liver was removed for the enzyme preparation. Total and nonprotein sulfhydryl were measured by the method of Sedlak and Lindsay(1968). Total glutathione content was assayed according to the method described by Tietze (1969) and glutathione reductase was assayed according to the method of Racker (1955).

The results obtained are summarized as follows:

DS administration significantly depressed the total, protein and nonprotein sulfhydryl content in liver. There were significant reduction of both total glutathione content and glutathione reductase activity in liver.

On the basis of the above results it may be speculated that the toxicity of DS are well correlated with tissue sulfhydryl cotnent and glutathione reductase activity.

서 론

임상에서 뇌혈관손상, 척추손상, 다발성 경화증(Gel-
lenberg 및 Poskanzer, 1973; Ladd 등, 1974) 및 뇌
성마비환자(Denhoff 등, 1975) 그리고 악성고열(Ellis

및 Carpenter, 1972; Britt, 1979; Friesen 등, 1979)
을 유발하는 근육강직(Chyatte 및 Basmajian, 1973)
등의 치료에 널리 쓰이고 있는 dantrone sodium(DS)
의 사용에 있어서 가장 큰 장애요인으로 대두되고 있
는 것이 간에 대한 독성이다(hepatotoxicity) (Schne-
ider 및 Mitchell, 1976; Utili 등, 1977). 이러한 간독

성의 기전을 밝히기 위하여 여러 연구자들에 의하여 보고된 DS 투여시 인체에서 나타나는 간기능의 변화를 요약해 보면, 혈청내 glutamic oxaloacetic transaminase, alkaline phosphatase 및 bilirubin 농도의 증가(Schneider 및 Mitchell, 1976; Utili 등, 1977; Wilkinson 등, 1979)와 prothrombin time 이 연장된다는 것이 밝혀졌다(Schneider 및 Mitchell, 1976). 또한 조직학적인 간세포변화는 문맥염, 섬유화, piecemeal necrosis, rosette 형성, 담관중식증과 간세포비대, 내식세포의 색소침착등이 초래된다는 것이 보고되었다(Utili 등, 1977; Wilkinson 등, 1979).

인체(Zimmerman, 1974)에서 측정된 바에 의하면 DS 을 투여하므로써 생성된 독성물질(toxic metabolites)에 의하여 간세포가 괴사되거나 또는 자가 면역손상(autoimmune injury)등이 간독성의 발생원인일 가능성이 있다고 하였다.

한편 홍 및 강(1984)이 쥐에서 시행한 실험 결과에 의하면 DS 첨가시 약물이 간조직내의 축적이 약물의 농도에 비례하여 증가되고, 간 lysosome 에서 acid-phosphatase 의 유리가 증가되었으며 이러한 효소유리의 증가가 간세포손상을 초래하고 간독성을 유발하는 원인이 된다고 보고하였다. 또한 인체나 실험동물 실험에서 보고된바에 의하면(LaDuBN 등, 1971; Testa 및 Jenner, 1976; Hodgson 및 Guthrie, 1980; Jenner 및 Testa, 1981)약물이나 이종물질(foreign chemicals)이 체내에 투여되면 이들은 정상적으로 체내 해독물질(endogenous detoxifying cosubstrates) 즉 glutathione, glucuronic acid 및 sulfate 등과 결합함으로써 해독이 이루어진다고 하였다. 그러나 혹종의 이유로 간조직내 glutathione(hepatic glutathione)의 이용율이 재생율보다 빨라서 hepatic glutathione의 양이 감소되는 경우, 독성대사산물이 간조직에 축적되고, 결과적으로 간독성을 유발하게 된다고 하였다. 이와같이 glutathione 이나 간조직내 sulfhydryl group 은 세포의 안정성(cellular integrity)을 유지하는데 중요한 역할을 담당하고 있다(Ganther, 1974).

따라서 저자는 DS 투여가 간조직내 sulfhydryl group 과 glutathione 의 양에 미치는 영향을 관찰하고, DS 투여로 유발되는 간독성기전의 일부를 밝히려고 본 연구를 시행하였다.

실험재료 및 방법

A) 실험재료

실험동물은 체중 100내지 150 gm 내외의 흰쥐 40마

리를 사용하였는데 다음과 같이 두군으로 나누어 약물을 투여하였다.

제 1 군(Saline 투여군) : 대조군으로 saline 투여군

제 2 군(DS 30 mg 투여군) : 실험군으로 흰쥐에 DS 30 mg/kg. day 투여군

B) 실험방법

(1) 약물투여 : 대조군과 실험군의 흰쥐를 각기 metabolic cage 에 수용하면서 대조군은 일정량의 saline 을 그리고 실험군은 DS 을 saline 에 용해시켜 경구적으로 투여하였다.

약물 또는 saline 투여는 매일 1회씩 28일간 시행하였으며 매일주일간격으로 각 군에서 5마리씩의 흰쥐를 희생하여 간을 적출하여 간 조직내 sulfhydryl 과 glutathione 의 양을 측정하였다.

(2) 간조직내 sulfhydryl 양의 측정 : 흰쥐의 간조직내 total sulfhydryl(total SH)과 non-protein sulfhydryl(non-protein SH)의 양은 Sedlak 및 Lindsay (1968)의 방법으로 측정하였다. 즉 대조군과 실험군의 흰쥐를 두부강타하여 희생시킨 후 간을 절제하여 약 200 mg 의 간조직을 미리 0°C 로 냉각된 8.0 ml 의 0.02 M ethylenediamine tetraacetic acid(EDTA) 용액에 넣어 이를 잘게 썰고 teflon glass homogenizer 로 잘아 homogenate 를 만들었다. 간조직내 total SH 의 측정은 0.5 ml 의 간 homogenate 을 0.2 M Tris(pH 8.2) 1.5 ml 와 0.01 M 5,5'-Dithiobis-(2-Nitrobenzoic acid. (DTNB). 0.1 ml 로 구성된 incubation 용액에 가하여 혼합한 후 여기에 absolute methanol 7.0 ml 을 가한 후 잘 혼합하고 이를 4°C 에서 30분간 incubation 한 후 3,000×g 로 15분간 Sorvall refrigerated centrifuge(Model RC 2-B, Rotor SM 24)로 원심분리한 후 그 상층액을 취하여 spectrophotometer (Hitachi, Model 100~30)로 파장 412 nm 에서 흡광도를 읽고 이를 umoles/g tissue 로 산출하였다. 이때 molar extinction coefficient 는 13,100으로 하였다. Non-protein SH 는 증류수 4 ml 와 50% trichloroacetic acid(TCA) 1.0 ml 로 구성된 용액에 간 homogenate 5.0 ml 를 가하여 실온에서 15분간 incubation 한 후 실온에서 3,000×g 로 15분간 원심분리하여 단백질을 제거하고 투명한 상층액 2 ml 을 0.2 M Tris buffer(pH 8.9) 4 ml 와 0.01 M DTNB 0.1 ml 의 incubation 용액에 가하여 잘 혼합하고 이 혼합액을 spectrophotometer 로 파장 412 nm 에서 흡광도를 읽고 total SH 와 동일한 방법으로 그 양을 산출하였다.

제 1 표. Dantrolene sodium 및 saline 을 투여한 흰쥐 간조직의 total SH content

실험군	Total SH(μ moles/g tissue)			
	7	14	21	28 (일)
대 조 군	28.25 \pm 0.13	27.29 \pm 0.15	28.10 \pm 0.18	27.65 \pm 0.19
DS 투여군	25.15 \pm 0.91	24.15 \pm 0.19	25.11 \pm 0.16	24.23 \pm 0.20

* 각 성적은 5마리의 쥐를 한 단위로 하여 측정 한 값의 평균치 \pm SE 이다.

제 2 표. Dantrolene sodium 및 saline 을 투여한 흰쥐 간 조직내 Protein SH content

실험군	Protein SH(μ moles/g tissue)			
	7	14	21	28 (일)
대 조 군	23.01 \pm 0.89	22.89 \pm 0.99	22.95 \pm 0.65	22.67 \pm 0.98
DS 투여군	19.01 \pm 0.30	18.88 \pm 0.65	19.55 \pm 0.78	18.99 \pm 0.79

(3) **Glutathione content**의 측정 : 간 조직내 glutathione 의 양은 Tietze(1969)의 방법에 준하여 측정 하였다. 즉 먼저 절제한 간 조직과 미리 0°C 로 냉각 한 70% perchloric acid(PCA)를 1 : 1로 혼합하여 teflon-glass homgenizer 로 homogerize 한 후 이를 3,000 \times g 로 10분간 원심분리하고, 상층액 5 ml 에 1.75 M phosphate 용액 0.9 ml 를 가하여 이를 4°C 에서 incubation 한 후 이 용액을 여과지를 통하여 여과하여 perchlorate 침전물을 제거한 후 그 상층액을 pH 7.0로 중화한 후 glutathione 측정에 사용하였다. Glutathione 측정은 중화한 상층액 0.5 ml 을 증유수 2.5 ml, 1% albumin 0.5 ml, glyoxalase I (1 mg protein/ml) 0.01 ml 을 함유한 incubation 용액에 가하여 잘 혼합하고 이 용액을 UV spectrophotometer 로 피장 240 nm 에서 흡광도(E_1)를 읽은 후 여기에 0.1 M methylglyoxal 용액 0.02 ml 을 가하여 잘 혼합하고 16 분간을 incubation 한 후 이 용액을 다시 피장 240 nm 에서 흡광도(E_2)를 읽고 여기에 다시 0.1 M methylglyoxal 용액 0.02 ml 을 첨가하여 잘 혼합하고, 2분간 incubation 한 후 다시 240 nm 에서 흡광도(E_3)를 읽고, glutathione 의 양은 다음과 같이 산출하였다.

$$\text{즉 glutathione} = (E_3 - E_2 - E_1) \times 1,263$$

(4) **Glutathione reductase**의 측정 : 간 조직내 glutathione reductase 는 Racker(1955)의 방법으로 측정하였다. 이 때 사용된 incubation 용액은 0.06 M phosphate buffer(pH 7.6), 0.1 mM reduced nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate(NADPH), 0.1% bovine serum albumin 과 2 mg 의 oxidized glutathione 으로 구성되어 있다.

실험 성적

1) Dantrolene sodium 이 간조직내 total SH content 에 미치는 영향

제 1 표는 7, 14, 21 및 28일간 saline 과 DS 30 mg/kg · day 을 투여한 흰쥐의 간조직내 total SH content 를 나타내었다. 이 표에서 볼 수 있는 바와 같이 대조군에서 total SH content 는 전 saline 투여기간동안 27.65내지 28.25 μ moles/g tissue 로서 별 변화를 보이지 않았으나 DS 투여군에서 total SH content 는 약물 투여 7일에 25.15 \pm 0.19 μ moles/g · tissue 로서 의의있게 감소되어 있었으며 ($p < 0.01$), 약물투여 14, 21 및 28일 전기간중 total SH content 는 약물투여후 7일의 값과 유사한 정도로 감소되어 있었다.

2) Dantrolene sodium 이 간조직내 protein SH content 에 미치는 영향

제 2 표에서 보는 바와 같이 saline 을 투여한 대조군에서 간조직내 protein bound sulfhydryl content 는 4주간의 saline 투여기간중 별 변화를 보이지 않았으나 DS 투여군에서도 약물투여 7, 14, 21 및 28일에 각각 19.01 \pm 0.30, 18.88 \pm 0.65, 19.55 \pm 0.78 및 18.99 \pm 0.79 μ moles/g tissue 로서 대조군의 값 23.01 \pm 0.89 μ moles/g tissue 에 비해 의의있게 감소되어 있었다.

3) Dantrolene sodium 이 간조직내 non-protein SH content 에 미치는 영향

제 3 표는 saline 및 DS 를 7, 14, 21 및 28일간 투

제 3 표. Dantrolene sodium 및 saline 을 투여한 흰쥐 각조직내 non-protein SH content

실험군	Non-protein SH(μ mole/g tissue)			
	7	14	21	28 (일)
대 조 군	4.31 \pm 0.04	4.72 \pm 0.21	4.54 \pm 0.65	4.42 \pm 0.16
DS 투여군	0.68 \pm 0.17	0.66 \pm 0.20	0.71 \pm 0.15	0.69 \pm 0.11

제 4 표. Dantrolene sodium 및 saline 을 투여한 흰쥐 간 조직내 glutathione content

실험군	Glutathione(mg/g tissue)			
	7	14	21	28 (일)
대 조 군	0.78 \pm 0.08	0.73 \pm 0.06	0.80 \pm 0.09	0.77 \pm 0.09
DS 투여군	0.13 \pm 0.05	0.16 \pm 0.04	0.14 \pm 0.13	0.15 \pm 0.07

제 5 표. Dantrolene sodium 및 saline 를 투여한 흰쥐 간조직내 glutathione reductase 의 활성도

실험군	Glutathione reductase*			
	7	14	21	28 (일)
대 조 군	83.5 \pm 3.5	9.5 \pm 3.5	88.1 \pm 4.5	91.0 \pm 0.5
DS 투여	50.1 \pm 4.5	52.4 \pm 5.5	48.8 \pm 3.3	51.1 \pm 5.5

*Glutathione reductase 의 활성도 : n moles NADPH oxidized/min/mg protein

여한 흰쥐 간조직내 non-protein SH content 를 나타내었다. 이 표에서 볼 수 있는 바와같이 대조군에서는 saline 투여 전기간동안 간조직내 non-protein SH content 는 별 변화를 보이지 않았으나 DS 투여군에서는 약물투여 8, 14, 21 및 28일에 각각 0.68 \pm 0.17, 0.66 \pm 0.20, 0.71 \pm 0.15 및 0.69 \pm 0.11 μ moles/g tissue 로서 대조군의 값 4.31 \pm 0.04 μ moles/g tissue 에 비해 유의있게 감소되어 있었다.

4) Dantrolene sodium 이 간조직내 glutathione content 에 미치는 영향

제 4 표는 saline 및 DS 30 mg/kg·day 을 투여한 흰쥐 간조직내 glutathione 양의 변화를 나타내는데, 대조군에서는 4주간의 saline 투여기간중 간조직내 glutathione content 는 별 변화를 보이지 않았으나 DS 투여군에서는 약물투여 7일에 glutathione 의 양은 0.15 \pm 0.05 mg/g tissue 로서 약물투여전의 값 0.78 \pm 0.08 mg/g tissue 에 비해 유의있게 감소되었으며, 약물투여 7일 후에는 더 이상 감소되지 않았다.

5) Dantrolene sodium 이 간조직내 glutathione reductase 에 미치는 영향

Saline 및 DS 30 mg/kg·day 를 7, 14, 21 및 28일

간 투여한 흰쥐 간조직의 glutathione reductase 의 활성도는 제 5 표에 나타낸 바와 같다. 이 표에서 볼 수 있는 바와 같이 대조군에서의 glutathione reductase 의 활성도는 saline 투여 7, 14, 21 및 28일에 각각 83.5 \pm 3.5, 90.0 \pm 5.5, 88.1 \pm 4.5 및 88.1 \pm 4.5 n moles NADPH oxidized/min/mg protein 로서 saline 투여 전기간중 별 변화를 보이지 않았으나 DS 투여군에서는 약물투여 7, 14, 21 및 28일에 각각 50.1 \pm 4.5, 52.4 \pm 5.5, 48.8 \pm 3.3 및 51.1 \pm 5.5 n moles NADPH oxidized/min/mg protein 로서 대조군에 비해 유의있게 감소되어 있었다(p<0.01).

고 찰

Dantrolene sodium(Dantrium, Norwich Pharmacol, Corp.)은 phenytoin 과 유사한 hydantoin/furan 유도체로서 1967년 Snyder 등에 의해 처음으로 합성되어 골격근 이완제로서 탁월한 효과가 있다는 것이 보고되므로써 임상에서 악성교열(Britt, 1979; Friesen 등, 1979)을 유발하는 muscle spasticity 의 치료에 널리 사용되고 있다. 그러나 이 약물의 사용에 있어서 가장 큰 부작용은 hepatotoxicity 이다(Ogburn 등, 1976;

Wilkinson 등, 1979).

실험동물(홍 및 강, 1984)에서 측정된 바에 의하면 dantrolene sodium 은 간조직에 축적되는데 이와같은 dantrolene sodium 의 간조직내 축적이 hepatotoxicity 와 밀접한 관계가 있음을 시사하였고, 또 dantrolene sodium 은 세포내 미세구조인 lysosome 에서 acid-phosphatase 유리를 증가시킨다고 보고하였으며, 이와 같이 acid-phosphatase 가 lysosome 의로 유리되면 이 효소는 조직이나 세포의 macromolecule 을 소화시키고 세포손상을 일으켜 간독성이 초래될 수 있다고 시사하였다.

약물 또는 이종화합물이 생체내에 투여되었을 때 반드시 해독되거나 체외로 배설되는 것은 아니고, 때로는 독성대사 산물(toxic metabolites)로 전환되어 조직에 독성으로 작용하게 된다.

이러한 독성반응은 생체내에 존재하는 해독물질(endogenous detoxifying cosubstrates)인 glutathione, glucuronic acid 및 sulfae 등의 양이 결핍되는 경우 나타나게 되는 것으로 알려져 있다(LaDuBN 등, 1971; Testa 및 Jenner, 1976; Hodgson 및 Guthrie, 1980; Jenner 및 Testa, 1981). 그러므로 endogenous detoxifying cosubstrates 가 충분할 때는 투여된 약물이나 이종화합물은 glutathione, glucuronic acid 나 sulfate 와 결합함으로써 해독이 이루어진다.

본 실험에서 흰쥐에 dantrolene sodium 투여후 간조직내 total SH, non-protein SH 및 glutathione 의 양이 모두 감소되어 전형적인 hepatotoxicity 의 특성을 나타내었다.

이와같이 약물이나 이종화합물 투여로 독성현상이 유발되었을 때 조직내 SH group 이나 glutathione 의 양이 감소된다는 것은 여러 연구자들에 의해 보고되었다. 즉 Muellers 및 Hitchcock(1969)는 흰쥐를 ozone 에 8시간 노출시킨 결과 폐 조직내 protein SH, non-protein SH 및 glutathione 의 양이 감소됨을 보고하였고, Lee 및 Oh(1981)는 흰쥐에 cadmium 을 3일간 투여시 간조직내 total SH, protein SH 및 glutathione reductase 가 감소됨을 관찰하고 cadmium 에 의한 독성현상이 조직내 SH content 와 glutathione reductase 의 활성도와 상관성이 있음을 시사하였다.

또한 본 실험에서도 dantrolene sodium 투여는 간조직내 glutathione reductase 의 활성도를 감소시켰다. Glutathione reductase 는 glutathione 을 재생시키는 기능을 가지고 있으며(Little 및 O'Brien, 1968; Anundi 등, 1979), 간조직내 glutathione 은 대개 re-

duced glutathione 의 형태로 존재하는 것으로 알려져 있다.

따라서 glutathione reductase 활성도의 감소로 간조직내 reduced glutathione 의 양을 감소시키고, 결과적으로 간조직내 sulfhydryl group 의 양을 감소시킨 것으로 추측된다.

따라서 본 실험에서 dantrolene sodium 투여로 야기된 간조직내 SH group 과 glutathione 양의 감소가 간조직에 손상을 일으키는 원인이 될 것으로 추측된다.

결 론

골결근 이완제인 dantrolene sodium 이 간조직내 sulfhydryl group 과 glutathione content 에 미치는 영향을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Dantrolene sodium 투여군에서 약물투여 전기간중 간조직내 total SH, protein SH 및 non-protein SH content 와 glutathione 및 glutathione reductase 의 활성도를 모두 유의있게 감소시켰다. 그러나 동량의 saline 을 투여한 대조군에서는 saline 투여 전기간 동안 간조직내 sulfhydryl group 과 glutathione 및 glutathione reductase 활성도의 변화는 관찰할 수 없었다.

참 고 문 헌

- Anundi, E., Hogberg J., Stead, A.H.: *Glutathione depletion in isolated hepatocytes: Its relation to lipid peroxidation and cell damage. Acta. Pharmacol. Toxicol.*, 45:45, 1979.
- Britt, P.A.: *Etiology and pathophysiology of malignant hyperthermia. Fed. Proc.*, 38:44, 1979.
- Chyatte, S.B., Basmajian, J.V.: *Dantrolene sodium: long term effects in severe spasticity. Arch. Phys. Med. Rehabil.*, 54:311, 1973.
- Denhoff E., Feldman S., Smith M.G.: *Treatment of spastic cerebralpalsied children with sodium dantrolene. Pev. Med. Child. Neurol.*, 17: 736, 1975.
- Ellis, K.D., Carpenter, J.F.: *Studies on the mechanism of action of dantrolene sodium. A skeletal muscle relaxant. Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.*, 275:83, 1972.
- Friesen C.M., Brodsky J.B., Dillingham M.F.:

- Successful use of dantrolene sodium in human-malignant hyperthermia syndrome. A case report. Can. Anesth. Soc. J.*, 26:319, 1979.
- Ganther, H.E.: *In selenium.* (Cooper WC, Zingaro RA. eds): *Van Nostrand Reinhold, New York, 1974, p.100.*
- Gelenberg, A.J., Poskanzer, D.C.: *The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. Neurology*, 23:1313, 1973.
- Hodgson, E., Guthrie, F.E.: *Introduction to biochemical toxicology.* Elsevier/North. Holland, 1980, p.50.
- 홍창호, 강복순: *Dantrolene sodium* 이 쥐간 lysosome 의 막투과도에 미치는 영향. 연세의대논문집, 17: 629, 1984.
- Jenner, P., Testa, B.: *Concepts in drug metabolism. Part B of drugs and the pharmaceutical science series. Marcel Decker, 1981, p.75.*
- Ladd, H., Oist, C., Johnson, B.: *The effect of dantrium on spasticity in multiple sclerosis. Acta Neurol. Scand*, 50:397, 1974.
- LaDuBN, Mandel, G., Way, E.L.: *Fundamentals of drug metabolism and drug deposition. Williams and Wilkins, 1971, p.80.*
- Lee, M.H., Oh, S.H.: *Effect of selenium on tissue sulfhydryl groups and glutathione linked enzymes in rats intoxicated with cadmium. Korean J. Biochem.*, 13:167, 1981.
- Lttle, C., O'Brien, P.J.: *An intracellular glutathione-peroxidase with a lipid peroxide substrate. Biochem Biophys Res. Commun.*, 31:145, 1968.
- Mueller, P.K., Hitchcock, M.: *Air quality criteria-toxicological appraisal for oxidants, nitrogen oxides and hydrocarbons. J. Air. Pollut. Control. Assoc.*, 19:670, 1969.
- Ogburn, P.M., Myes, P.L., Burdick, G.F.: *Hepatitis associated with dantrolene sodium(Letter). Ann. Intern. Med.*, 84:53, 1976.
- Racker, E.: *Glutathione reductase. Methods in enzymology (Colowick spand Kaplan No, eds). Academic Press, New York, 1959, p722.*
- Schneider, R., Mitchell, D.: *Dantrolene hepatitis. J.A.M.A.*, 23:1590, 1976.
- Sedlak, J., Lindsay, R.U.: *Estimation of total, protein bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellmann's reagent. Anal. Biochem.*, 25:192, 1968.
- Snyder, H.R., Davis, C.S., Brickerton, R.K. Halliday R.P.: *1-(5-arylfurfurylidene) amino hydantoin. A new class of muscle relaxants. J. Med. Chem.*, 10:807, 1967.
- Testa, B., Jenner, P.: *Drug metabolism. Chemical and biological aspects. Marcel Decker, 1976, p95.*
- Tietze, F.: *Enzymatic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: Applications to mammalian blood and other tissues. Anal Biochem* 27:502, 1969.
- Utili, R, Boitnott, J.K., Zimmerman, H.J.: *Dantrolene associated hepatic injury. Incidence and character. Gastroenterology*, 62:610, 1977.
- Wilkinson, S.P., Portmann, B, Williams, R.: *Hepatitis from dantrolene sodium. Gut.*, 20:33, 1979.
- Zimmerman, H.J.: *Hepatic injury caused by the rapetic agents. In the liver: Normal and abnormal functions. part A. Edited by Becker F. New York, Marcel Decker, 1974, p.225.*