

Glycyrrhizine 이 副腎皮質 Hormone 分泌에 미치는 影響에 關한 實驗的研究

Experimental Studies on the Influences of Glycyrrhizine upon the Adreno-Cortical Effects

서울大學校 醫科大學 藥理學敎室
<指導 吳 鎭 燮 敎授>

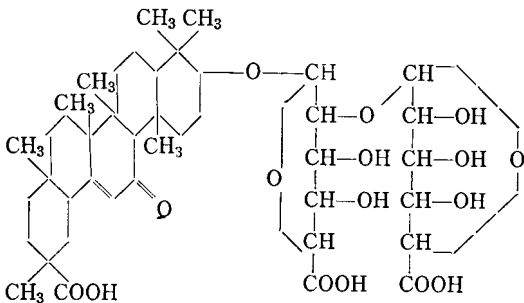
李 容 采

目 次

- I. 緒 論
- II. 實驗材料 및 實驗方法
- III. 實驗成績
- IV. 總括 및 考按
- V. 結 論
- 英文抄錄
- 參考文獻
- 寫眞附圖

I. 緒 論

Glycyrrhizine(以下 Gly. 으로 記載함)은 甘草(Glycyrrhiza glabra, G. uralensis 等)에 5~10% 含有되어 있는 glycoside 의 一種으로서 加水分解에 依하여 1 分子의 glycyrrhetic acid 와 2 分子의 glucuronic acid 로 나누어지며 그 aglycone 은 構造上 steroid 系의 phenanthrene 核部分과 類似한 polyterpene compound 이다.¹⁾ Gly. 의 構造式은 다음과 같다.



Glycyrrhetic acid diglucuronide(C₄₂H₆₂O₁₆ · 2H₂O =858.99)

이 藥物이 近代에 이르러 醫學界에서 注目を 끌게 된 것은 1948 年 Revers²⁾에 依하여 甘草抽出物이 胃나 十二指腸潰瘍患者 治療에 있어 效果는 優秀하나 그 中一

部患者에서 浮腫이 發生한다는 事實이 報告된 後로부터 이다. 이에 關해서 Molhuysen 等³⁾은 外見上 浮腫이 顯著치 않은 例에 있어서도 水分, sodium, chloride 等の 貯溜 및 potassium 喪失이 惹起된다는 事實을 指摘하고 甘草抽出物이 DOC(desoxycorticosterone)와 類似한 作用이 있다는 것을 처음으로 發表하였다. 또한 Groen 等⁴⁾은 Addison 病患者 治療成績에서 DCA(desoxycorticosterone acetate)投與를 中止한 後에도 每日 15 gm 의 licorice extract 또는 3~4gm 의 Gly. 을 投與하므로써 充分히 電解質代謝를 維持할 수 있다고 밝히고, 또 同 研究者들¹⁾은 이같은 DOC 樣作用은 그 化學構造上의 類似點에 起因한 것이라고 示唆한 바 있다. 그러나 Hudson⁵⁾은 兩側副腎을 摘出한 Addison 病患者에 있어서는 Gly. 單獨으로는 電解質平衡維持가 充分치 못하며 여기에 有效量 未達의 少量일지라도 cortisone 을 併用하므로써 그 維持가 可能하다는 것을 밝혔다. Elmadjian⁶⁾도 亦是 副腎을 摘出한 Addison 病患者에 있어서 Gly. 을 hydrocortisone 과 併用하므로써 相乘의 效果를 얻을 수 있다고 報告하였다. 그러나 이와같은 “사람”에 있어서의 Gly. 의 有効性에도 不拘하고 Galal⁷⁾은 副腎摘出動物에 있어서 特記할만한 甘草成分의 效果를 觀察할 수 없었다고 發表하고, Kraus⁸⁾는 副腎摘出 rat 에 있어서도 水分 및 sodium 貯溜는 顯著하였다고 報告한 바 있다. glucocorticoid 樣作用에 對해서 柴田⁹⁾는 Gly. 製劑로서 實驗的腎炎에 對한 抑制效果를 觀察한 結果 多量의 cortisone 投與例와 比較하여 그 抑制效果는 cortisone 과 類似함을 組織學的으로 立證하였다. 其外에 抗炎症性效果에 對한 報告¹⁰⁾들이 있으나 Louis, Conn 等¹¹⁾은 Gly. 은 DOC 樣作用만 있을 뿐 糖質代謝에 미치는 影響은 別로 認定되지 않는다고 報告한 바 있다. 그러나 熊谷, 矢野 等¹²⁾은 急性 “류마치스”熱, 紅斑性狼瘡患者에 對한 hydrocortisone 의 治療效果를 Gly. 이 增強 또는 延長시키고, in vitro 實驗에서 corticoids 의

代謝를 抑制함을 觀察하므로써 Gly.은 肝臟에 있어서의 corticoids의 不活性化를 抑制할 것이라고 推定하고 있다. 一方 Kraus⁸⁾은 Gly.이 ACTH의 分泌를 抑制한다고 報告하고 氏¹³⁾는 또 glycyrrhetic acid도 ACTH의 分泌를 抑制한다고 發表하였다. Girerd等^{14, 15)}은 甘草成分의 長期投與 rat에서 DCA와 類似하게 高血壓 및 心腎障害를 招來하나, 副腎摘出群에서는 이와 같은 作用이 없었으며 甘草成分과 DCA의 効果는 部分的으로는 類似하나 同一한 것은 아니라고 發表하였다.

上記 여러 報告들로 미루어 보아 Gly.이 副腎皮質 hormone들과 密接한 關聯性이 있으나 그 作用機轉에 關하여는 아직 未詳한 點이 許多하다. 勿論 腦下垂體 副腎皮質의 機能이 複雜하고 그 作用機轉 自體도 詳細히 究明되지 못하였으므로 不可避하다고 하겠다. 今般 著者는 Gly.이 副腎皮質 hormone 分泌에 미치는 影響을 觀察하고 아울러 皮質作用의 一端을 瞥見하여 보기 위하여 動物實驗에 依據 Gly.이 生體內에서 어떠한 作用面에서 副腎皮質 hormone과 類似한 作用을 가지고 있으며 또 副腎摘出 또는 其他 條件下에서 如何한 變貌를 가져오는가를 比較 觀察하므로써 이들 效果가 果然 Gly. 自體의 藥理作用에 依함인지 또는 間接의인 作用인지를 檢索하고 그 作用機轉을 研究한 바 있어茲에 報告하는 바이다.

II. 實驗材料 및 實驗方法

A) 實驗材料 :

實驗動物은 體重 120~250gm의 雄性 rat, 20gm 內외의 雄性 mouse, 2kg 內외의 雄性 家兔들을 使用하였으며, 實驗에 使用된 Gly.은 理研合成化學研究所 製劑를 再精製한 白色 結晶性 粉末 (Decomp. 220°C)이며, cortisone acetate와 DCA는 Nutritional Biochemical Corporation 製 結晶, histamine diphosphate는 Abbot Laboratories, U. S. A. 製劑 (2.75mg=1mg histamin base)를 使用하였다.

B) 實驗方法 :

1) Mouse 血液像에 미치는 影響

體重 20gm 內외의 健康한 雄性 mouse 70匹을 選擇하여 同一條件下에 飼育하면서 每日 Gly. 150.0mg/kg을 皮下로 7日間 連日 注射하였으며, 藥物投與開始直前과 第8일에 各各 1回씩 ether 麻醉下에 足背靜脈에서 採血하여 40匹은 赤血球 및 白血球를 算定하고 30匹은 白血球 百分率計算에 提供하였으며, 投與前後의 各 平均値를 比較 觀察하였다.

2) 流血中好酸球에 미치는 影響

體重 200gm 內외의 成熟 健康한 雄性 rat를 擇하여 同一한 環境條件下에 一定期間 調整飼育한後 實驗에 提

供하였으며 實驗期間中에는 氣溫 및 光線 등으로 因한 影響을 除去하기 위하여 約 28°C의 孵卵器속에 飼育하였다. 總 140匹의 rat中 40匹은 正常狀態下에, 100匹은 兩側副腎을 摘出した後 3日後에 實驗에 供給하였으며, 副腎摘出方法은 ether 麻醉下에 背部로부터 兩側을 交代로 한번에 摘出하였고 完全摘出與否를 確認하기 위하여 生存期日 20日 以上の 것은 實驗成績에서 除外하였다. 採血方法¹⁶⁾은 可及의 stress를 주지 않기 위하여 ether 麻醉下에 足背靜脈을 銳利한 面刀날로 切斷하여 流出하는 血液을 白血球用 melandieur로 0.5까지 吸入하고 Dunger-Thorn 變法¹⁷⁾의 染色液으로 11까지 吸入稀釋한後, 計算은 Spencer血球計算盤 5個를 使用하여 平均値를 算出하였고 “田多井”의 好酸球 推計學的 取投方法¹⁸⁾으로 檢討하였다. 藥物投與 및 採血은 一定한 時刻에 施行하였다. 40匹의 正常 rat群을 各各 10匹씩 A.B.C.D. 4個群으로 區分하여 A群에는 Gly. 1.0gm/kg, B群에는 Gly. 1.0gm/kg 과 cortisone acetate 20.0mg/kg 混合液을 1回 臀部筋肉에 注射하고 好酸球算定은 藥物投與 直前, 4時間後, 8時間後에 各各 施行하였으며, 다음 C群에는 Gly. 150.0mg/kg, D群에는 물만을 各各 1回 注射한後 4日間 一旦 藥物投與를 中止하였다가 第5日부터 다시 4日間 連日 投與하였는데, 好酸球算定은 投與開始直前, 1回投與 4時間後, 第5日의 藥物投與直前, 最終投與 4時間後의 4次에 걸쳐 施行하였다. 다음 副腎摘出은 이들 各各 10匹씩 A.B.C.D.E.F. G. 7個群으로 區分하고, A群에는 Gly. 1.0gm/kg, B群에는 Gly. 1.0gm/kg 와 cortisone acetate 20.0mg/kg, C群에는 cortisone acetate 20.0mg/kg, D群에는 물만을 各各 注射하고, 投與直前과 投與 4時間後, 8時間後의 好酸球數를 算定하였으며, 다음의 E群에는 Gly. 150.0mg/kg, F群에는 cortisone 20.0mg/kg, G群에는 물만을 連 5日間 投與하면서 好酸球算定은 投與開始直前, 1回 投與 4時間後, 最終投與 4時間後에 各各 施行하였다. 이와같이 算定한 好酸球數를 갖이고 藥物投與開始直前의 數値를 基本値로 하여 各各 增加率 또는 減少率을 算定한後 各群別로 平均하여 相互 比較하였다.

3) 尿中 sodium, potassium 排泄量에 미치는 影響

體重 150gm 內외의 雌性 rat를 擇하여 2週 以上 stock diet¹⁹⁾와 물로 同一한 條件下에 飼育하면서 各各 12匹씩 2個群을 만들어 實驗群은 Gly. 1.0gm/kg, 對照群은 물만을 1週日間 每日 經口投與하였다. 檢尿는 特別히 만든 容器로 藥物投與開始前日, 第3投與日, 第7投與日(最終投與日)에 各各 12時間 收集한 尿를 갖이고 flame photometry(Pelkins Elmer flame photometer에 依하여 sodium은 589m μ , potassium은 766m μ 의 波長으로 測定함)로 sodium 및 potassium 含量을 測定

하여, 藥物投與開始前日의 測定值를 基本值로 한 增加 또는 減少率을 各群別로 平均하여 比較 觀察하였다.

4) 副腎 ascorbic acid 含量에 미치는 影響

前記 尿中 sodium, potassium 排泄量 測定에 使用한 rat 를 兼用하였으며, 即 藥物投與를 完了한 다음 날에 兩群에 各같이 histamine 0.5mg/kg 을 i.p. 로 注射하고 1時間後에 斷頭로 屠殺하여 兩側副腎을 摘出한 後 洗滌하여 重量을 測定한 다음 ascorbic acid 및 total ascorbic acid 含量을 indophenol AVC法²⁰⁾에 依하여 測定하고, 副腎重量 100mg 當 含量의 各群別 平均值를 兩群間에 比較 觀察하였다.

5) 副腎 cholesterol 含量에 미치는 影響

同一條件下에 飼育한 40匹의 雄性 rat 를 選定하여 10匹씩 A.B.C.D. 4個群으로 區分한 後, 實驗群 A.C. 2個群은 Gly. 1.0gm/kg, 對照群 B.D. 는 물 만을 每日 1回씩 7日間 經口投與하였다. 第8日에 C.D. 兩群에는 ascorbic acid 測定時와 같이 histamine stress 를 附與한 後, 2時間後에 全群을 斷頭로 屠殺하고 兩側副腎을 摘出, 洗滌하여 重量을 測定하였다. 다음 Cholesterol 抽出은 Yasuda²¹⁾ 및 Schoenheimer-Sperry 方法²²⁾을 應用하여 兩群의 副腎을 homogenizer 로 磨碎한 後 acetone-absolute alcohol(1:1) 混合液을 加하면서 定量의 으로 25cc mess flask 에 移讓하여 浮遊液 25cc 를 만 들었다. 이것을 水浴上에서 5分間 煮沸하고 蒸發된 液量을 補充하여 濾過한 後 濾液의 溶媒를 完全히 蒸發시키고 그 殘渣에다 冰醋酸 0.5cc 를 加하여 各各 total cholesterol 含量을 Sidney Pearson 方法²³⁾으로 測定하고 副腎重量 100mg 當 含量의 各群別 平均值를 4個群間에 比較 觀察하였다.

6) 飢餓時 血糖量에 미치는 影響

體重 2kg 內外의 家兔 12匹을 同一條件下에 飼育하면서 2個群으로 區分하여 實驗群은 Gly. 150.0mg/kg 을 皮下로 1週間 投與한 後 48時間 絶食시키고 血糖值를 測定하였다. 絶食期間中에는 물 만을 주고 實驗群은 Gly. 150.0mg/kg 을 繼續 投與하였으며, 對照群은 Gly. 代身 Gly. 中에 結合된 glucuronic acid 量인 66.0mg/kg 의

glucuronic acid 를 投與하였다. 血糖測定은 Somogyi-Nelson 法²⁴⁾에 依據하였다.

7) 副腎摘出 rat 의 histamine stress 로 인한 血壓降下에 미치는 影響

兩側副腎을 摘出한 體重 150gm 內外의 雄性 rat 30匹을 stock diet 와 1.0% 食鹽水로 飼育하면서 手術 3日 後부터 各各 10匹씩 A.B.C. 3個群으로 區分하여 A 群에는 Gly. 150.0mg/kg, B 群에는 cortisone acetate 2.0 mg/kg 과 DCA 0.2mg/kg 의 混合液을, C 群에는 물만 을 皮下로 7日間 連日 投與하여 前處置를 하고, 血壓은 第8日에 Byron u. Wilson 의 非觀血的 血壓測定方法의 變法²⁵⁾에 依하여 ether 麻醉下에 尾部에서 最高血壓을 一次測定하고(이 測定值는 3回連續測定한 平均值로 決定함), 다음 次 이어 histamine 1mg/kg 을 i.p. 로 注射한 다음 10分 後에 同一한 方法으로 血壓을 二次로 測定하여, stress 前後의 血壓 및 stress 로 인한 血壓降下率을 各群別로 平均 比較하였다.

8) 長期投與로 인한 臟器의 組織學的變化

體重 150gm 內外의 健康한 10匹의 雄性 rat 와 5匹의 非妊娠 雌性 rat 를 選擇하여 50日間 每日 Gly. 1.0gm/kg 을 飲料水에 溶解시켜서 經口投與하였다. 50日後에 斷頭로 屠殺하여 剖檢하고 各臟器를 10% 中性 formaline 에 固定한 後 H & E 染色으로 一般染色을 하고 特別히 肝臟은 PAS 染色²⁶⁾, 副腎은 Sudan IV 染色을 兼하여 正常 rat 의 組織과 比較 觀察하였다.

III. 實驗成績

1) mouse 血液像에 미치는 影響

Table 1 에 表示한 바와 같이 各 算定值의 平均值에 있어서 Gly. 7日間 投與로서 赤血球는 增加하고 白血球는 減少하는 傾向을 보였으며, 白血球 百分率에 있어서 中性球는 增加하고 淋巴球는 減少하였다.

2) 流血中好酸球에 미치는 影響

Fig. 1 에 圖示한 바와 같이 正常群에 있어서 大量의 Gly. 을 單獨投與한 A 群 및 Gly. 과 cortisone 을 併用 投與한 B 群에 있어서는 好酸球減少率이 對照群 D 보다

Table 1. Hemogram Mean Values of Glycyrrhizine Treated Mice

	R.B.C. mil./c.m.m.	W.B.C. /c.m.m.	Neut. %	Lym. %	Eos. %	Bas. %	Mon. %	Met. %
Before Treatment	8.32	26,684	29.4	59.4	2.2	1.0	1.0	7.0
After Treatment	9.52	19,532	45.7	43.3	0	2.0	1.0	8.0
Percent, dec. or inc. (S.D.)	+12.2%±8.1	-23.7%±15.3						
Number of mouse	38		27					

Treatment Daily hypodermic injection of Gly. (150.0mg/kg) for 7 days

顯著히 높았으며, 少量 Gly. 을 連日投與한 C 群은 對照群 D 에 比하여 처음 1 回投與時에는 큰 差異가 없었으나 4 日間 連日投與後에는 減少率이 顯著히 높았다.

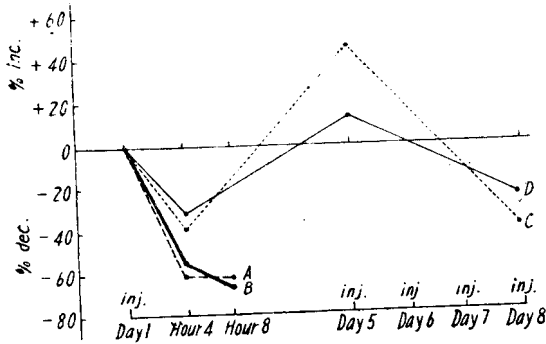


Fig. 1 Mean of Percent Decrease in Circulating Eosinophils Following Injection of Glycyrrhizine into Non-Adrenalectomized Rats
A : Gly. 1.0gm/kg B : Gly. 1.0gm/kg & Cort. 20.0mg/kg
C : Gly. 150.0mg/kg D : Control

藥物投與 中止期間에는 兩群이 다 같이 好酸球數가 反對로 增加하였었다. Fig. 2 에 表示한 바 副腎摘出群에 있어서는 cortisone 또는 cortisone 과 Gly. 을 併用投與한 B.C.F. 3 群만이 1 回投與後나 連續投與後나 다 같이 好酸球의 減少가 顯著하였고 Gly. 單獨投與群 A.E (若干의 減少는 있으나 推計學的으로 有意性이 없음) 및 對照群 D,G 는 別로 減少되지 않았다.

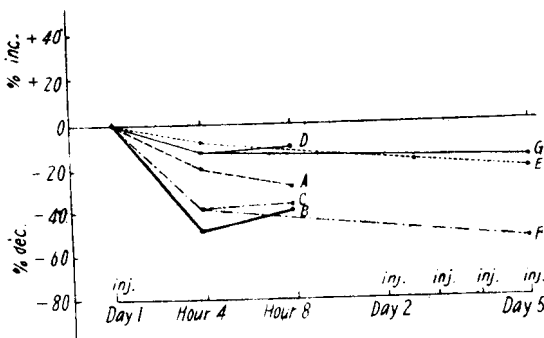


Fig. 2 Mean of Percent Decrease in Circulating Eosinophils Following Injection of Glycyrrhizine into Adrenalectomized Rats
A : Gly. 1.0gm/kg
B : Gly. 1.0gm/kg & Cort. 20.0mg/kg
C : Cortisone 20.0mg/kg D : Control
E : Gly. 150.0mg/kg F : Cortisone 20.0mg/kg
G : Control

3) 尿中 sodium, potassium 排泄量에 미치는 影響

Gly. 1.0gm/kg을 7 日間 經口投與한 實驗群은 Fig. 3 에 圖示한 바와 같이 第 3 投與日의 測定值에서는 有意性있는 變化를 觀察할 수 없었으나, 第 7 投與日의 測定值에서는 對照群에 比하여 顯著히 尿中 sodium 含量이 減少되고 potassium 含量은 增加되었다.

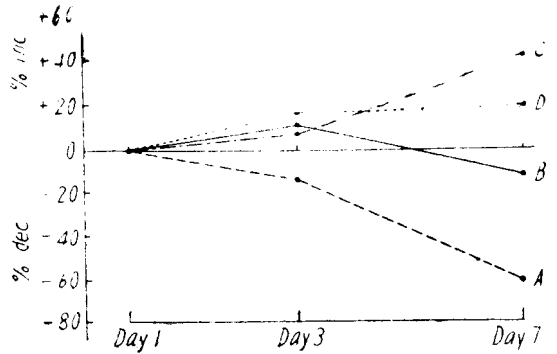


Fig. 3 Mean of Percent Decrease or Increase in Urinary Excretion of Sodium and Potassium Following Glycyrrhizine Administration into Intact Rats

A : Gly. 1.0gm/kg/day : Sodium
B : Control : Sodium
C : Gly. 1.0gm/kg/day : Potassium
D : Control : Potassium

4) 副腎 ascorbic acid 含量에 미치는 影響

Gly. 1.0gm/kg 을 7 日間 經口投與한 實驗群 A 는 對照群 B 에 比하여 stress 附與後의 ascorbic acid 및 total ascorbic acid 含量(副腎重量 100mg 當 含量)의 平均値가 顯著히 많았으며 그 數値는 Table 2 와 같다.

5) 副腎 Cholesterol 含量에 미치는 影響

Table 3 에 表示한 바와 같이 histamine stress 를 加하지 않은 A.B. 兩群에 있어서 實驗群 A 는 副腎의 total cholesterol 含量(100mg 當)의 平均値가 對照群 B 보다 많았으며, stress 를 加한 C.D. 兩群에 있어서도 實驗群 C 는 對照群 D 보다 顯著히 많았다.

그러나 實驗群 AC 間의 平均含量의 差異 即 stress 로 因한 副腎 cholesterol 의 減少量은 2.25mg/100mg 였으며, 對照群 CD 間에서는 2.19mg/100mg 로서 比等한 減少量을 表示하였다. 上記한 바 副腎 ascorbic acid 의 境遇와 같이 cholesterol 含量도 Gly. 投與로서 增加되었다.

6) 飢餓時 血糖量에 미치는 影響

Table 4 에 表示한 바와 같이 Gly. 을 1 週間 投與한 後 48 時間 絶食시킨 實驗群은 對照群에 比하여 血糖値가 顯著히 높았다.

Table 2. Effect of Glycyrrhizine on Adrenal Ascorbic Acid in Stressed Rats

Group	Treatment	No.	B. W. gm.	Weight, adr. gls. mg.	Ascorbic Acid		Total Ascorbic Acid	
					Microgram/ 100mg.	Mean, S.D. //	Microgram/ 100mg.	Mean, S.D. //
A.	Gly. 1.0gm/kg, oral adm. for 7 days	1	130	35	430.54	398.55±85.26	512.69	511.47±70.44
		2	120	29	319.02		525.57	
		3	200	25	382.35		497.76	
	Histamine stress: 0.5 mg/kg i.p. inj.	4	140	35	521.28		521.28	
		5	130	31	462.19		551.89	
		6	140	30	570.28		570.28	
		7	145	41	396.38		648.32	
		8	180	24	309.76		512.86	
		9	150	28	312.25		425.29	
		10	170	32	298.35		478.55	
		11	210	30	381.75		381.75	
B.	Control, H ₂ O Histamine stress: 0.5 mg/kg i.p. inj.	1	170	24	206.11	273.42±66.91	206.52	342.51±66.87
		2	220	30	313.32		348.14	
		3	180	31	324.07		385.14	
		4	170	27	252.45		375.25	
		5	200	29	159.42		327.19	
		6	240	41	302.12		397.27	
		7	195	33	382.47		424.56	
		8	120	25	245.24		342.87	
		9	150	24	275.67		275.67	
Difference from Control						125.13 p<0.01		168.96 p<0.01

Note: Weights of adr. gls. are interms of total weights of bilateral adrenal glands.

Table 3. Effect of Glycyrrhizine on Total Adrenal Cholesterol in Stressed and Un-Stressed Rats

Group	Treatment	No.	B. W. gm.	Weight, adr. gls. mg.	Total Cholesterol		Diff. from Control mg/100mg
					mg/100mg	Mean, S.D.	
A.	Gly. 1.0gm/kg, 7 daily oral administrations	1	125	33	4.25	5.42±1.20	1.27(A-B) P<0.01
		2	180	43	6.41		
		3	125	26	5.83		
		4	110	28	6.96		
		5	135	30	3.51		
		6	140	37	4.34		
		7	185	43	5.42		
		8	155	32	5.26		
		9	145	31	6.78		
B.	Control, H ₂ O	1	185	58	5.11	4.15±1.21	
		2	190	40	4.70		
		3	190	50	5.25		
		4	150	40	4.02		
		5	170	60	1.55		
		6	135	20	4.43		
		7	160	20	5.21		
		8	115	26	2.98		
		9	120	31	4.13		

C.	Gly. 1.0gm/kg, oral adm. for 7 days Histamine 0.5 mg/kg i.p inj.	1	155	28	2.43	3.17±0.65	1.21(C-D) P<0.01
		2	165	37	2.27		
		3	180	32	3.35		
		4	200	35	2.68		
		5	135	27	3.13		
		6	115	29	4.13		
		7	180	36	4.04		
		8	175	35	3.25		
		9	155	27	3.31		
D.	Control, H ₂ O Histamine 0.5 mg/kg i.p. inj.	1	230	61	2.45	1.96±0.82	
		2	235	62	1.88		
		3	220	42	1.25		
		4	280	30	1.90		
		5	130	58	0.52		
		6	190	67	2.82		
		7	180	46	3.03		
		8	200	35	1.85		

Depletion by Stress: A-C=2.25 B-D=2.19 (mg/100mg)

Note: Weights of adr. gls. are in terms of total weights of bilateral adrenal glands.

Table 4. Blood Sugar Level with Rabbits by 48 Hours Fasting Following Glycyrrhizine Administration

Experimental Group		Control Group	
No. 1	129.3 mg/dl	No. 1	86.1 mg/dl
2	108.7	2	70.0
3	113.2	3	75.3
4	118.3	4	107.6
5	120.6	5	72.5
6	131.1	6	82.5
Mean, S.D. 120.2±8.7		Mean, S.D. 82.3±13.6	

7) 副腎摘出 Rat 의 Histamine stress 로 인한 血壓 下降에 미치는 影響

Table 5에 表示한 바와 같이 Gly.으로 7日間 前處 置한 rat 群 A는 對照群 C와 類似하게 stress 附與前 에도 低血壓를 呈하였으며, histamine stress를 加한 10分後에는 平均 35.3%±11.7의 많은 血壓降下率을 나 타내었다. 그러나 DCA와 cortisone으로 前處置한 B 群에 있어서는 거이 正常血壓를 維持하였으며 histamine stress로 인한 血壓降下率도 15.8%±4.8에 不遇하였다.

8) 長期投與로 인한 臟器의 組織學的變化

50日間 Gly.을 繼續 經口投與한 後 副腎, 腎, 肝, 腦

Table 5. Effect of Glycyrrhizine on Depletion of Blood Pressure Following Adrenalectomy and Histamine Stress

Group	No.	B.W. gm	Pre-Treatment	Systolic Blood Pressure			
				Just before stress	10min. after stress	Depletion	Percent decrease
A.	1	220	Gly.150.0mg/kg. i.m. daily inj. for 7 days	95	75	20	-21.0
	2	237		60	35	25	-41.6
	3	230		95	70	25	-26.3
	4	178		60	40	20	-33.3
	5	160		95	80	15	-15.7
	6	280		78	40	38	-48.7
	7	200		65	35	30	-46.1
	8	215		100	70	30	-30.0
	9	230		75	40	35	-46.6
	10	190		80	45	35	-43.7
Mean, S.D.				80.3±15.5	53.0	27.3	35.3±11.7

B.	1	185	DCA 0.2mg/kg Cort. 2.0mg/kg i.m. daily inj. for 7 days	115	90	25	-21.7
	2	270		110	103	7	-6.3
	3	170		125	105	20	-16.0
	4	170		120	100	20	-16.6
	5	245		110	95	15	-13.6
	6	190		120	105	15	-12.5
	7	220		115	95	20	-17.3
	8	225		108	95	13	-12.0
	9	210		125	100	25	-20.0
	10	200		115	90	25	-21.7
Mean, S.D.				116.3±6.0	97.8	18.5	15.8±4.8
C.	1	200	Control, sham injection	55	30	25	-45.4
	2	120		80	50	30	-37.5
	3	180		60	40	20	-33.3
	4	210		85	55	30	-35.2
	5	230		7	45	30	-40.0
	6	195		65	40	25	-38.4
	7	170		95	60	35	-36.8
	8	185		60	35	25	-41.6
	9	225		70	35	35	-50.0
Mean, S.D.				71.6±13.2	43.3	28.3	39.8±5.3

Note: Histamine stress is expressed in terms of 1 mg/kg i.p. inj.

下垂體, 辜丸, 卵巢 및 胸腺 等에 對하여 病理組織學的으로 檢索한 結果는 다음과 같다. (後面 寫眞附圖 參照)

a) 副腎: 雌雄의 差異없이 副腎의 H & E 染色所見은 Zona fasciculata 에 있어서 細胞索의 配列이 不規則하며 副腎周圍 小血管에서 內膜肥厚와 退行性變化를 볼 수 있는 以外에 特記 할만한 變化는 없었으나, 脂質의 變動을 觀察하기 爲한 Sudan 染色에 있어서는 正常例와 比較해서 各層 共히 sudanophilic substances 의 顯著한 減少를 볼 수 있었으며 細胞索은 不規則하고, 細胞萎縮과 空胞形成을 볼 수 있었다.

b) 腎臟: H & E 染色에 있어서 腎上皮細胞層의 萎縮變化를 隨伴하고 同時에 硝子樣圓柱를 含有하고 있는 腎細尿管擴張을 觀察할 수 있었다. 또한 部位에 따라 腎 小血管은 血管壁의 內膜肥厚와 硝子樣變性을 볼 수 있었으나 血管變化가 없는 例도 있었다.

c) 肝臟: H & E 染色에 依하면 肝 全般에 亘하여 肝細胞의 實質變化 및 肝葉間에 間葉性增殖 等은 觀察할 수 없었다. 그러나 上記肝에 있어서 glycogen 의 含有을 觀察하기 爲하여 PAS 染色을 施行한 結果 正常例에 比해서 PAS 陽性物質이 全般的으로 特히 中心靜脈 및 그 周邊에 多量 集積되어있는 것을 觀察할 수 있었다.

d) 其他組織: 腦下垂體, 辜丸, 卵巢 및 胸腺 等の 其他組織은 H & E 染色上으로 特記할만한 所見을 觀察할 수 없었다.

IV. 總括 및 考按

Glycyrrhiza 의 主成分 Gly. 으로 副腎皮質 hormone 과의 關聯性을 檢索하고 그 藥理學的 作用機轉을 究明코저 上記實驗을 試圖하였다.

最近 corticosteroidogenesis 의 輪廓이 大略 究明되고 皮質 hormone 特히 glucocorticoid 分泌를 調節하고 있는 ACTH 의 分泌機轉도 漸次 究明되고 있으나, hypothalamus 를 爲始한 higher center 의 關與問題, 他 內分泌臟器와의 相互關聯性 等으로 미루어 볼 때 몇몇 動物實驗으로 Gly. 의 皮質 hormone 과의 關聯性을 究明하는데 있어서는 困難한 點도 있다.

Table 1 의 實驗成績에서 記述한 바와 같이 mouse 血液像에 對하여 Gly. 은 1週間 投與로서 赤血球는 增加, 白血球는 減少시키는 傾向이 있었으며 白血球 百分率에 있어서는 中性球는 增加하고 淋巴球는 減少되었음을 觀察할 수 있었다. Dougherty²⁷⁾에 依하면 副腎摘出白鼠는 赤血球 및 血色素量이 減少되며, ACTH 投與는 이를 增加시키고 adrenal cortical extract (以下 ACE 로 記載함)나 DCA 는 副腎摘出로 因하여 減退된 赤血球의 組織呼吸을 正常으로 恢復시킨다고 하였으며, 또 ACE 나 ACTH²⁸⁾ 및 11-hydroxycorticosteroid²⁹⁾ 等の 投與는 白血球減少, 淋巴球減少 및 中性球增加 等을 招來하며 이것은 皮質 hormone 의 血中 增加에 起因한다

고 한다.

好酸球算定에 關하여는 여러가지 條件, 個體差異 등을 考慮할 수 있으나, Fig. 1에 圖示한 바와 같이 Gly.의 流血中好酸球에 對한 效果는 副腎을 摘出치않은 正常 rat 群에 있어서는 1回投與나 連 4日投與나 다같이 對照群에 比하여 顯著한 減少를 招來하였다. 이것은 Gly.이 好酸球減少를 이끄는 傾向이 있다는 熊谷, 矢野 等¹²⁾의 報告와 一致한다. 流血中好酸球의 減少는 勿論 他因子와의 關聯도 있으나, ACTH에 依한 副腎의 機能昂進 或은 流血中에 高濃度の glucocorticoid가 含有되어 있다는 指標로서 자주 利用된다.^{16, 17, 30, 31)} 副腎 摘出 rat 群에 있어서는 Fig. 2에 圖示한 바와 같이 cortisone 單獨投與群이나 cortisone 과 Gly. 併用投與群에서는 好酸球減少가 顯著하였으나, Gly. 單獨投與群에서는 大量임에도 不拘하고 別로 減少를 보지 못하였다. 이와같은 結果는 Gly.이 副腎存在下에서만 好酸球減少 現像이 있다는 것을 示現하는 것이다.

尿中 sodium, potassium 排泄量에 關한 rat 實驗成績에 있어서는 Fig. 3과같이 Gly. 7日間 投與로서 顯著한 sodium의 貯溜와 potassium의 喪失을 觀察할 수 있었다. 이 結果는 Gly.이 mineralo-corticoid 樣作用과 密接한 關聯성이 있다는 것을 示唆하는 것이다. 이에 關하여 Kraus⁹⁾는 Gly.이 DCA와 類似하게 利尿作用과 sodium 貯溜를 招來한다고 報告한 바 있다.

上記한 血液像 및 電解質代謝에 對한 Gly.의 效果는 副腎皮質 hormone의 血中濃度 增加時와 類似하다. 그러나 이들 效果가 皮質 hormone에 關聯된 것인지 또는 其他原因으로 오는 것인지를 確認코져 比較的 ACTH 效果에 特異하고 銳敏하다는 副腎 ascorbic acid 含量³²⁾ 및 副腎 cholesterol 含量에 미치는 影響을 檢索한 結果 Gly.은 이들 含量을 增加시켰으며, 이는 Gly.이 副腎皮質 hormone의 分泌에 關與한다는 것을 意味하는 것이다. ACTH 投與나 副腎機能昂進에 依하여 副腎의 ascorbic acid 및 cholesterol 含量은 減少되는 것이며^{33, 34)}, Gly.은 Table 2 및 Table 3과 같이 正反對의 結果를 招來하였다. 即 이들 含量의 增加는 Gly. 投與로 因하여 副腎으로부터 皮質 hormone의 排出이 抑制되었음을 示現하는 것으로, 이것은 ACTH의 分泌가 抑制되었거나 또는 副腎皮質의 分泌機能이 低下된것을 意味한다. 그러나 上記 rat 群에 있어서 histamine stress로 因한 副腎 cholesterol의 減少量은 Gly.前處置群도 對照群과 比等하였으며, 이는 histamine stress에 對하여는 正常的으로 反應하였다는 것을 意味하는 것이다. 따라서 Gly. 7日間 投與는 ACTH의 平常時 分泌를 抑制하여 皮質 hormone의 排出을 抑制하였으나, 強한 stress로 因한 腦下垂體-副腎系의 機能昂進을 抑制할

程度로 強한 作用을 한 것은 少이었다고 思料된다.

Gly.을 7日間 投與한後 48時間 絶食시킨 家兔에 있어서 血糖値는 對照群보다 顯著히 높았으며, 또 Gly.을 長期投與한 rat에 있어서 肝 glycogen은 對照群에 比하여 顯著히 集積되어 있었음을 組織學的으로 觀察할 수 있었다. corticosteroid가 血糖値를 上昇시키고^{35, 36)}, 肝 glycogen 貯藏³⁷⁾에 關與함을 明白하며, 副腎摘出 mouse의 肝 glycogen 含量의 多寡는 皮質 hormone 特히 glucocorticoid의 生物學的 檢定方法³⁸⁾에 利用되고 있다.

Gly.의 長期投與로오는 病理組織學的變化中 副腎에 있어서의 Sudanophilic substance의 減少 및 空胞形成은 副腎萎縮의 結果라고 思料되며³⁹⁾, 腎臟所見 및 血管變化等은 DCA 및 食鹽投與로 因한 變化^{40, 41)} 및 Gly. 長期投與에 依한 Girerd 等^{14, 15)}의 實驗成績等에 比하여 輕微하기는 하나 類似한 變化를 觀察할 수 있었다. 即 Gly.은 長期投與에 있어서는 皮質 hormone 長期投與時와 類似한 結果를 招來하였다고 認定된다.

Dale⁴²⁾에 依하면 副腎摘出猫에 對한 histamine의 血壓降下作用은 正常動物의 10倍나 強力하게 作用한다고 하며, 副腎 또는 腦下垂體摘出動物의 histamine에 對한 抵抗性的의 減退에 對하여 Perla⁴³⁾는 ACE로서 이것을 阻止시킬 수 있다고 報告한 바 있다. 著者의 副腎摘出 rat의 血壓에 對한 實驗成績에서도 cortisone과 DCA로 前處置한 rat 群은 副腎摘出로 招來되는 血壓下降을 正常血壓으로 維持할 수 있었고, 또 histamine stress로 因한 血壓降下率을 減少시켰으나, Gly.으로 前處置한 rat 群은 上記作用을 認定치 못 하였다. 即 副腎摘出下에서는 Gly.의 效果는 Cortisone이나 DCA와 다르다는 것을 意味하는 것이다. Girerd¹⁵⁾도 Gly. 長期投與 實驗에서 副腎摘出 rat에 있어서는 生命延長이나 血壓 上昇效果를 認定치 못하였다고 報告한 바 있다. 이와같은 結果들은 副腎摘出 rat에 있어서는 Gly.이 皮質 hormone 樣效果를 充分히 發揮하지 못하였다는 것을 意味한다.

Progesterone, DOC, Corticosterone 등이 mineralo-corticoid인 aldosterone으로 轉換될 수 있다는 報告들^{44, 45, 46)}로 미루어보아 aldosterone도 어느程度 ACTH의 影響을 받을 可能性이 있으며 間接的인 作用으로 生覺되는 Gly.의 作用을 glucocorticoid 樣作用, mineralo-corticoid 樣作用 등으로 分離하여 生覺하기에는 以上の 生物學的實驗結果만으로는 不充分한 것이다.

Sayers³⁴⁾는 ACE를 投與하므로써 cold stress로 因한 副腎 ascorbic acid의 減量이 抑制되었으나 ACTH 投與로 因한 減量은 抑制되지 않았다고 報告하고, Peron⁴⁷⁾은 또 ACTH의 遊離는 그것이 直接作用이든 또는

hypothalamus를 통한 間接作用이든간에, 血中 corticosteroid의 量에 依하여 調節된다고 發表하였다. 또한 Farrel等⁴⁸⁾은 corticosteroid 投與에 依하여 腦下垂體의 ACTH 量은 減少된다고 하였으며, 11-hydroxyadrenocorticosteroid에 依하여도 皮質의 分泌機能抑制 또는 萎縮이 招來되며⁴⁹⁾, ACTH 分泌도 減少된다⁵⁰⁾. 勿論 簡單한 feed back 機轉만으로 corticosteroid와 ACTH의 調節關係가 成立된다고는 認定키 困難하나 前記報告들로 미루어 볼 때 末梢의 hypercortism 狀態가 上位에 影響을 주어 ACTH의 分泌가 抑制될 수 있다는 것은 肯定할 수 있다. 前記한 Gly.의 ACTH 分泌抑制效果도 이러한 機轉으로 解釋될 수 있다고 生覺된다.

in vitro 實驗成績으로 熊谷, 矢野等¹²⁾은 Gly.이 corticosteroid의 代謝를 抑制하나 glycyrrhetic acid는 效果가 적다고 하였고, Atherden⁵¹⁾은 glycyrrhetic acid가 progesterone 및 11-desoxycorticosterone의 代謝를 抑制한다고 報告한 바 있다. 著者の 實驗結果도, Gly. 自體의 作用이 corticosteroid와 同一한 것이 많이 면서, 또 腦下垂體-副腎系를 오히려 抑制하면서 末梢에 있어서 皮質 hormone 樣效果를 招來한다는 것은 亦是 이와 같은 代謝關係에 關與할 것이라는 것을 間接的으로 示唆하는 것이다.

以上 著者の 여러 實驗結果를 綜合 考察하면, Gly.은 副腎皮質存在下에서 皮質 hormone 樣 作用을 招來하며, 이와같은 作用들은 neurogenic 或은 systemic stimulus等과 같이 ACTH 分泌昂進에 依하여 皮質 hormone 分泌를 促進시키므로서 出現하는 것이 많고, 分泌된 皮質 hormone에 作用하여 間接的으로 그 作用을 增強시키므로서 나타나는 結果이며, 이때에 오는 末梢組織의 hypercortism 狀態는 分泌系統에 作用하여 結果的으로 ACTH 및 皮質 hormone의 分泌를 調節 抑制하는 것이라고 思料된다.

V. 結 論

Gly.의 副腎皮質 hormone 分泌에 미치는 影響에 關한 動物實驗 結果는 다음과 같다.

- 1) Gly. 7日間 投與로 인한 mouse의 血液像所見은 赤血球는 增加, 白血球는 減少되고, 白血球 百分率에 있어서는 中性球는 增加, 淋巴球는 減少하였다.
- 2) Gly.은 1回 또는 連 4日間 投與로서 正常 rat에 있어서는 對照群에 比하여 流血中好酸球를 顯著히 減少시켰으나, 副腎摘出 rat에 있어서는, 이같은 作用을 認定치 못하였으며, cortisone 投與群만이 顯著한 減少率을 보였다.
- 3) Gly.의 7日間 投與는 rat의 尿中 sodium 排泄量을 減少시키고, potassium 排泄量을 增加시켰다.

4) Gly.을 7日間 投與한 rat群은 histamine stress 附與後의 副腎 asorbic acid 含量이 對照群에 比하여 顯著히 많았다.

5) Gly.을 7日間 投與한 rat群은 histamine stress를 附與한 群에서나 附與하지 않은 群에서나, 副腎 cholesterol 含量은 各其 對照群들 보다 顯著히 많았으며, 이때에 histamine stress로 인한 副腎 cholesterol 含量의 減少量은 Gly. 投與群도 對照群과 比等하였다.

6) Gly.을 7日間 投與後 繼續 投與하면서 48時間 絶食시킨 家兔 血糖値는 對照群보다 顯著히 높았다.

7) 副腎摘出 rat에 있어서 cortisone과 DCA 投與로 7日間 前處置한 rat群은, 副腎摘出로 인한 血壓下降이 阻止되고, histamine stress로 인한 血壓降下率도 減少되나, Gly.은 이와같은 效果를 招來하지 못하였다.

8) Gly.을 長期經口投與한 rat에 있어서 病理組織學的으로 肝에서는 glycogen의 多量集積, 副腎에서는 萎縮 및 Sudan 染色性 lipid 顆粒의 減少, 腎에서는 腎上皮細胞層의 萎縮變化를 隨伴한 腎細尿管擴張 및 部位에 따라 小血管의 輕微한 退行性變化 등을 觀察할 수 있었다.

(欄筆함에 있어서 指導와 校閱을 하여주신 吳鎮燮教授와, 始終 後援하여주신 洪思岳副教授, 林定圭講師에게 謝意를 表하며 여러가지로 協助하여 주신 金洛斗先生 外 教室員에게 深謝하는 바 입니다. 試料를 提供하여주신 理研 金京鎬先生에게 厚謝합니다.)

ABSTRACT

Experimental Studies on the Influences of Glycyrrhizine upon the Adreno-cortical Effects Yong Chae Lee, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea
(Director: Prof. Jin Sup Oh, M.D.)

After reviewing studies of many workers concerning the pharmacological similarity of Glycyrrhizine, an active principle of Licorice, to adrenal corticoids, the author has conducted a series of experimental studies to explore the complex mechanism of the said substance in presence and absence of adrenal glands, arriving at the following conclusions:

1. Seven day administration of Glycyrrhizine resulted in a blood picture with experimental mice tending to erythrocytosis, leucopenia, lymphopenia, and neutrophillia.
2. Single or prolonged administration of Glycyrrhizine proved a tendency of per cent decrease of circulating eosinophils with intact rats, in contrast

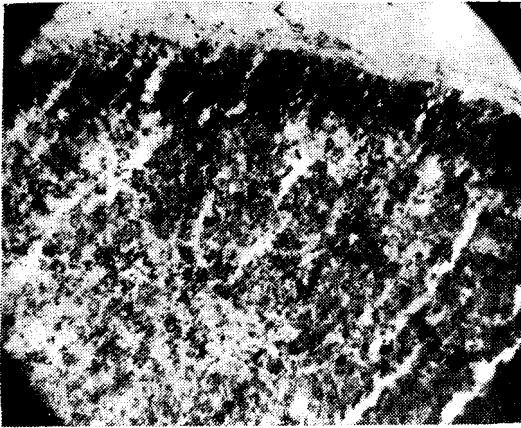
- with adrenalectomized rats lacking such tendency, while cortisone showed a reverse effect with the latter group.
3. Seven day administration of Glycyrrhizine caused a decrease in the sodium content of urinary excretion with rats and increase in the potassium content.
 4. Seven day administration of Glycyrrhizine increased adrenal ascorbic acid content of histamine-stressed rats.
 5. Seven day administration of Glycyrrhizine increased adrenal cholesterol contents with both histamine-stressed and non-stress group of rats. The degree of adrenal cholesterol depletion in response to stress was the same in treated and control animals.
 6. The blood sugar level with the group of rabbits which fasted 48 hours following one week of Glycyrrhizine administration turned out to be markedly higher than the control group.
 7. Seven day administration of cortisone and DCA appeared to prevent hypotention usually caused by adrenalectomy and alleviated drop in blood pressure by histamine stress, but Glycyrrhizine showed none of these effects.
 8. Prolonged administration of Glycyrrhizine appeared to bring about glycogen deposition with liver of rats, cortex atrophy and decrease of Sudanophilic substance in adrenal glands, and tubular dilatation accompanied by atrophy of tubular cells and degenerative vascular changes in kidneys.

REFERENCE

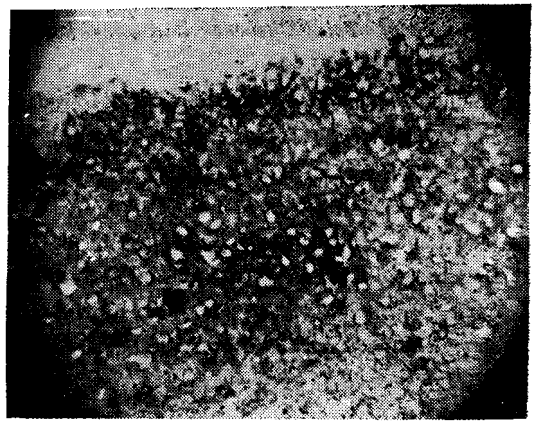
- 1) Groen, J., M. Frenkel, C.E. Kamminga and A.F. Willebrands: *Effect of Glycyrrhizinic acid on the Electrolyte Metabolism in Add. disease. J. Clin. Invest.* 31:87, 1952.
- 2) Revers, F.E.: *Nederl. tijdschr. geneesk.* 92:2968, 1948. (*Am. J. Physiol.* 194(2):241, 1958에서 引用).
- 3) Molhuysen, J.A., J. Gerbrandy, L.A. de Vries, J.C. de Jong, J.B. Lenstra, K.P. Turner and J.G. G. Borst.: *Lancet* 259:381, 1950 (*Am. J. Physiol.* 194(2):241, 1958에서 引用).
- 4) Groen, J., et al.: *Extract of Licorice for the Treatment of Add. Disease. New Engl. J. Med.* 244:471, 1951.
- 5) Hudson, P.B., et al.: *New Engl. J. Med.* 251:641, 1954 (臨床內科小兒科 16卷1號:8頁, 昭. 36에서 引用).
- 6) Elmadjian, F., et al.: *The Action of Mono-Ammonium Glycyrrhizinate on Adrenalectomized Subjects and its Synergism with Hydrocortison. J. Clin. Endocrinol.* 16:338, 1956.
- 7) Galal, E.E., et al.: *Brit. J. Pharmacol.* 10:305, 1955 (*Am. J. Physiol.* 194(2):241, 1958에서 引用).
- 8) Kraus, S.D.: *Desoxycorticosterone-mimetic Action of Amm. Glycyrrhizine in Rats. J. Exp. Med.* 106:415, 1957.
- 9) 柴田: *Allergy.* 3:197, 1954. (綜合醫學 第7卷 第5號:70頁, 1962.에서 引用)
- 10) Finney, R.S.H., and Sommers, G.F.: *J. Pharm. Pharmacol.* 10:613, 1958 (*Nature* 193:1082, 1962에서 引用).
- 11) Louis, L.H. & Conn, J.W.: *Preparation of Glycyrrhizine, The Electrolyte-active Principle of Licorice; Its Effects upon Metabolism and upon Pituitary Adrenal Function in Man. J. Lab. & Clin. Med.* 47:20, 1956.
- 12) Akira, Kumagai, Yano Saburo, et al.: *The Corticoid-like Action of Gly. and the Mechanism of Its Action. Endocrinol. Japan.* 4:17-27, 1957.
- 13) Kraus, S.D.: *Beta-Glycyrrhetic Acid on the Adrenal Ascorbic Acid of Un-stressed and Stressed Immature Female Rats. Nature* 193:1082, 1962.
- 14) Girerd, R.J., et al.: *Production of Experimental Hypertention and Cardiovascular-Renal Lesions with Licorice and Amm. Glycyrrhizine. Am. J. Physiol.* 194:241, 1958.
- 15) Girerd, R.J., et al.: *Endocrine Involvement in Licorice Hypertension. Am. J. Physiol.* 198:718, 1960.
- 16) 李泰俊: 正常 및 副腎摘出 rat 에 있어서 *Eosinophil-level* 과 *stress* 負荷 및 *cortisone* 投與量에 의한 變動率의 觀察, 航空醫學 4卷 2號:101, 1956.
- 17) Thorn, G.W., et al.: *A test for Adrenal Cortical Insufficiency. J.A.M.A.* 137:1005, 1948.
- 18) 田多井吉之介, 長田奉公 共著: “好酸球の動力學”
- 19) 劉貞烈 他: 白米食의 營養學的 研究(第一報), 中央化學研究所報告, 7卷: 27, 1958.
- 20) The Association of Vit. *Chemists: Method of Vit. Assay.* 2nd Ed. p. 81, 1951.
- 21) Yasuda, M.: *J. Biochem.* 24:429, 1936. (生化學 實驗法 定量篇 改10版:頁 382, 昭31에서 引用)
- 22) R. Shoenheimer, & W. M. Sperry: *A Micromethod*

- for the Determination of Free and Combined Cholesterol. *J. Biol. Chem.* 106:745, 1934.
- 23) Pearson, S.: *A Rapid Accurate Method for Determination of Total Cholesterol.* *Anal. Chem.* 23: 813, 1953.
- 24) Reinhold, J.G.: *Glucose. Standard Methods of Clin. Chemistry.* 1:65-70, 1953.
- 25) 原口一廣: *Byron. u. Wilson*의 非觀血的 血壓測定法の 變法. *久留米醫學會雜誌* 18:282, 昭30.
- 26) Mac Manus, J.F.A.: *Stain Technology* 23:99, 1949.
- 27) Dougherty, T.F., & White, A.: *Effect of Prolonged Stimulation of Adrenal Cortex and Adrenalectomy on the Numbers of Circulating Erythrocytes and Lymphocytes.* *Endocrinol.* 36: 16, 1945.
- 28) Dougherty, T.F. & White, A.: *Influence of Adrenal Cortical Secretion on Blood Elements.* *Science.* 98:367, 1943.
- 29) K.M. West.: *Metabolism.* 7:441, 1958. (*General Pharmacology, Jean Sice, p. 358, 1962.* 에서 引用)
- 30) Speirs, R.S., & R.K. Meyer.: *A Method of Assaying Adrenal Cortical Hormones based on a Decrease in the Cir. Eosinophil Cells of Adrenalectomized Mice.* *Endocrinol.* 48:316, 1951.
- 31) Dorfman, R.I.: *Bioassay of Steroid Hormones.* *Physiol. Rev.* 34:138, 1954.
- 32) Sayers, M.A. et al.: *The Assay of ACTH by the Adrenal Ascorbic Acid Depletion Method.* *Endocrinol.* 42:379, 1948.
- 33) Sayers, G., et al.: *Effects of Adrenotropic Hormone on Ascorbic Acid and Cholesterol Content of the Adrenal.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 55:238, 1944.
- 34) Sayer, G. & Sayers, M.A.: *Regulatory Effect of Adrenal Cortical Extracts on Elaboration of ACTH.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 60:162, 1945.
- 35) Abelove, W.A., et al.: *Comparison of the Diabetogenic Action of Cortisone and Growth Hormone in Different Species.* *Endocrinol.* 55:637, 1954.
- 36) Kobernick, S.D., et al.: *Diabetic State with Lipaemia and Hydropic Changes in the Pancreas Produced in Rabbits by Cortisone.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 74:602, 1950.
- 37) G.W. Thorn, et al.: *Some Effects of Adrenal Cortical Steroids on Intermediary Metabolism.* *Brit. Med. J.* 2:1009, 1957.
- 38) Venning, E.H., et al.: *Biological Assay of Adrenal Corticoids.* *Endocrinol.* 38:79, 1946.
- 39) Selye, H. & Stone, H.: *On the Experimental Morphology of the Adrenal Cortex.* Charles C Thomas, Publisher, Springfield, Illinois, U.S.A. p. 49, 1950. (副腎皮質 호르몬 中尾健著, p. 91 에 서 引用)
- 40) Selye, H. & Stone, H.: *Role of Sodium chloride in Production of Nephrosclerosis by Steroids.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 52:190-193, 1943.
- 41) Carnes, W.H., et al.: *Effect of DOCA in the Albinorat.* *Endocrinol.* 29:144, 1941.
- 42) Dale, H.H., et al.: *Conditions conducive to the Productions of Shock by Histamine.* *Brit. J. Exp. Path.* 1:103, 1920.
- 43) Perla, D. & Gottesmann, J.M.: *Effects of Cortin on Resistance of Adrenalectomized Rats to Histamine Poisoning.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 28:650, 1931.
- 44) Travis, R.H., et al.: *In Vitro Biosynthesis of Isotopic Aldosterone: Comparison of Precursors.* *Endocrinol.* 63:882, 1958.
- 45) Ayres, P.J., et al.: *Intermediate in the Biosynthesis of Aldosterone by Capsule Strippings of Ox Adrenal Gland.* *Biochem. J.* 65:22, 1957.
- 46) Seltzer, H.S., et al.: *Evidence for Conversion of Corticosterone to Aldosterone in Man.* *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 98:674, 1958.
- 47) Peron, F.G. & Dorfmann, R.I.: *A Method for the Evaluation of ACTH Suppressing Action of Corticoids.* *Endocrinol.* 64:431, 1959.
- 48) Farrel, G.L., et al.: *Reduction of Pituitary Content of ACTH by Cortisone.* *Endocrinol.* 56: 471, 1955.
- 49) L.J. Marks, et al.: *New Engl. J. Med.* 264:10, 1961. (*General pharmacol. Jean Sice. p. 358, 1962.* 에서 引用)
- 50) J. R. Hodges, et al.: *The Effects of Hydrocortisone on the Level of Corticotropin in the Blood and Pituitary Glands of Adrenalectomized and of stressed Adrenalectomized Rats.* *J. Physiol.* 150: 683, 1960.
- 51) L.M. Atherden.: *Studies with Glycyrrhetic Acid: Inhibition of Metabolism of Steroids in Vitro.* *Biochem. J.* 69:75-78, 1958.

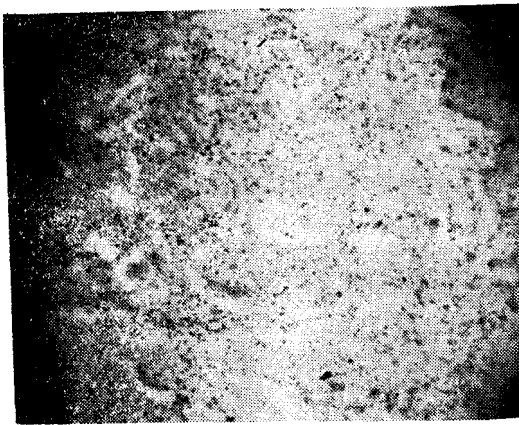
》李容采 論文 寫真 附圖《



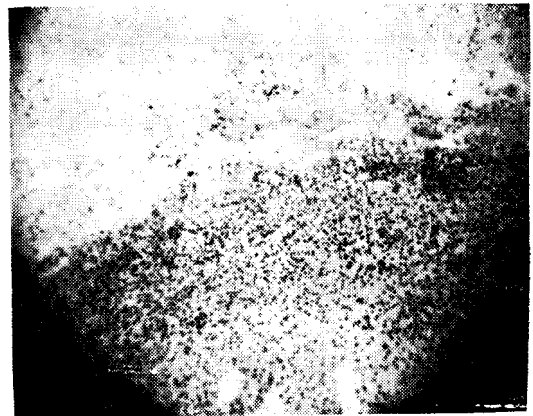
第1圖 Sudan 染色 10×10
副腎：正常例



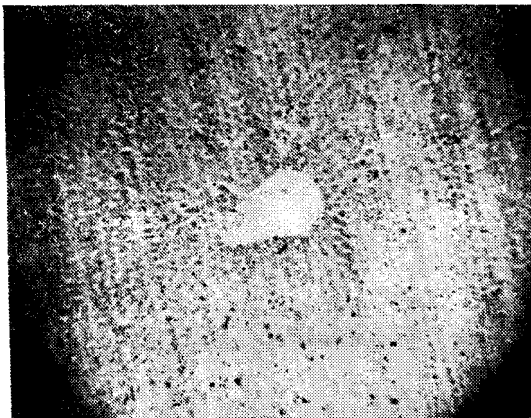
第2圖 Sudan 染色 10×10
副腎：Glycyrrhizine 50日間 投與例



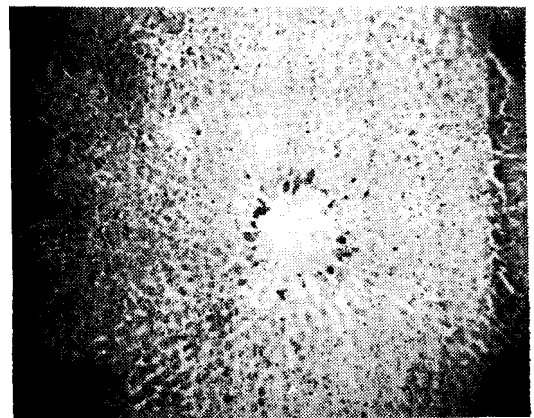
第3圖 H&E 染色 10×10
腎臟：Glycyrrhizine 50日間 投與例



第4圖 H & E 染色 10×10
副腎：Glycyrrhizine 50日間 投與例



第5圖 P A S 染色 10×10
肝臟：正常例



第6圖 P A S 染色 10×10
肝臟：Glycyrrhizine 50日間 投與例