

Oleanolic Acid 유도체의 소염작용에 관한 연구

Study of Anti-inflammatory Action of the Oleanolic Acid Derivatives

서울대학교 의과대학 약리학교실

<지도교수 오진섭>

김현우

목 차

- (I) 서 론
- (II) 실험방법 및 재료
- (III) 실험성적
 - 1) 소염효과
 - 2) 혈청 GOT 활성도
 - 3) 혈청 GPT 활성도
 - 4) 대뇌 및 간장균질액의 ATP-ase 활성도
- (IV) 고 찰
- (V) 결 론

영문초록

참고문헌

서 론

과거 수십년에 걸쳐 감초에 관한 약리 작용은 광범하게 추구되어 왔다. 감초엑스의 위, 심이지장피양 및 Addison 씨병에 대한 치료효과는 널리 인정되고 있으며 감초성분중 glycyrrhetic acid의 소염효과도 또한 널리 인정되고 있는 바이다.

Adamson 및 Tillman(1955)¹⁾이 처음으로 피부질환에 있어서 glycyrrhetic acid가 hydrocortisone과 비등한 효과를 나타냄을 관찰한 이래 Annan(1957)²⁾, D'Arcy, 및 Kellett(1957)³⁾, Goldman(1957)⁴⁾, Somers(1957)⁵⁾, Sommerville(1957)⁶⁾ 등 여러 학자들도 급성 및 만성습진에서 glycyrrhetic acid가 좋은 효과를 나타냄을 보고한 바 있다. Tangri(1965)⁷⁾ 등은 glycyrrhetic acid 유도체들의 소염효과를 formalin으로 관절염을 유발시킨 쥐에서 관찰하고 역시 hydrocortisone과 비등한 소염효과가 있음을 보고하고 아울러 생화학적인 검토를 위하여 그 기전의 일단을 해결하고자 시도하였다. 金(1963)⁸⁾은 glycyrrhetic acid로부터 2-acetoxy-

11-keto $\Delta^{12,13}$ 30-acetoxy methylketo oleanolic acid(이하 AMKOA로 함), 2-acetoxy- $\Delta^{12,13}$ 28-oxymethylketo oleanolic acid(이하 OMKOA로 함) 및 acetyl oleanolic acid 등의 유도체를 얻고 이의 mineral corticoid 작용을 검토한 바 있으며 景(1969)⁹⁾은 이들 유도체의 계란양막에 대한 소염작용을 관찰하여 현저한 효과가 있음을 보고하였다.

한편 이들 소염약제의 작용기전을 규명하려는 많은 노력이 경주되어 왔으나 아직도 완전한 해결을 보지 못하고 있다.

Brody(1956)¹⁰⁾, Jeffrey(1959)¹¹⁾ Whitehouse(1964)¹²⁾ 등은 조직 oxydative phosphorylation의 uncoupling이 소염작용에 관여할 것이라고 지적하였으며 Steggel(1961)¹³⁾ 등과 Huggins(1961)¹⁴⁾ 등은 transaminase와 같은 어떤 효소계(酵素系)의 억제가 소염효과와 관계가 있을 것이라고 지적한 바 있다.

Glycyrrhetic acid는 감초로 부터 얻어지는 aglycon의 일종으로 Whitehouse(1962)¹⁵⁾ 등에 의하여 oxydative phosphorylation의 uncoupling 작용이 있음이 보고되었고 Boström(1964)¹⁶⁾ 등은 소염약제들이 sulfated mucopolysaccharide의 생합성에 있어서 억제효과를 나타냄을 관찰보고한 바 있다. Brown(1968)¹⁷⁾ 등은 마약성진통제 및 항히스타민제 등 중추신경에 작용하는 약물들이 formalin에 의한 관절부종의 억제효과를 나타냄을 관찰하고 소염효과가 동추적으로 증개되는 어떤 기전에 관여하리라고 시사한 바 있다.

저자는 金(1963)⁸⁾이 얻은 oleanolic acid 유도체인 AMKOA, OMKOA, acetyl oleanolic acid 및 glycyrrhetic acid의 소염작용을 hydrocortisone과 비교관찰하고 이들의 소염작용과 조직내 생화학적변화간의 관계를 검토하고자 transaminase 및 adenosine triphosphatase(이하 ATP-ase로 함)의 활성도를 관찰하여 몇가지 지견을

* 본 논문의 요지는 1968년 11월 2일 제20회 대한약리학회 학술대회 석상에서 발표하였음.

얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험방법 및 재료

가) 실험방법

1) 소염효과 실험

소염효과는 Brownlee(1950)¹⁸⁾의 방법에 의하여 formaldehyde로 흰 쥐에 관절염을 야기시킨 후 각 약물을 적용하였다. 즉 체중 100gm 내외의 흰 쥐를 일곱군으로 나누고 각군의 동물수는 일곱마리로 하였다. 10일간 흰 쥐의 슬(膝)관절의 전후경을 측정한 다음 흰 쥐 발바닥 견막하에 2%(v/v) formaldehyde 0.1ml 씩 실험제1일과 제3일에 주사하고 일군은 대조군으로 하고 나머지 각군에 hydrocortisone은 0.5mg/100gm의 약량으로, 또 AMKOA, OMKOA acetyl oleanolic acid, sodium salicylate 및 glycyrrhizine은 각각 2mg/100gm의 약량으로 10일간 복강내에 주사하고 10일간의 슬관절 전후경을 측정하여 평균직경치를 산출하였다.

2) 생화학적 실험

정상대조군 및 관절염을 이르킨 흰쥐를 실험 제10일에 단두치사시키고 혈액을 채취한 다음 즉시 대뇌와 간장(肝臟)을 적출하여 효소활성도 측정에 이용하였다.

a) 혈청 glutamic oxalacetic transaminase(이하 GOT로 함) 및 혈청 glutamic pyruvic transaminase(이하 GPT로 함) 활성도

혈청 GOT 및 혈청 GPT 활성도 측정은 Reitman 및 Frankel(1957)¹⁹⁾의 방법에 준하였으며 활성도는 유리되는 pyruvate의 양으로서 표시하였다. GOT는 60분간, GPT는 30분간을 40°C의 수욕조내에서 반응시킨 후 유리되는 pyruvate를 spectronic 20 colorimeter를 사용하여 505mμ에서 흡광도를 측정하여 산출하였다.

b) 대뇌 및 간장 ATP-ase 활성도

대뇌 및 간장은 glass homogenizer를 사용하여 0.25M sucrose를 가하여 10%(w/v) 균질액을 만들고 최종반응액 2ml 중에는 0.05M Tris-HCl(pH 8.0), 1mM ATP를 첨가시키고 조직균질액 0.1ml를 가하여 37°C 수욕조내에서 15분간 반응시킨 후 10% trichloracetic acid를 가하여 반응을 종료시킨 후 유리되는 무기인(Pi)을 Fiske 및 Subbarow(1925)²⁰⁾의 방법으로 측정하였다.

나) 실험재료

Hydrocortisone은 Nutritional Biochemical Co 제품을 사용하였고 AMKOA, OMKOA, acetyl oleanolic acid 및 glycyrrhizine은 金京鎬씨의 호의로 합성제공한 것을 사용하였다. Tris, salt 및 ATP는 Sigma 제품을 사용하였고 기타 실험에 사용된 모든 약품은 시약용순품을 사용하였다.

각군의 실험은 3차 반복하여 얻은 성적을 통계학적으로 처리하여 비교하였다.

실험성적

1) 소염효과

Formalin으로 유발시킨 흰쥐 관절염에 대한 슬관절 전후경치의 증가를 보면 Table 1 및 Fig. 1에서 보는 바와 같이 약물처치를 하지 않고 관절염을 이르킨 대조군에서는 0.37mm의 증가를 보였으나 hydrocortisone 처치군에서는 0.11mm의 증가를 보여 70%의 소염효과를 나타내었고 ($P < 0.05$) sodium salicylate 처치군에서는 0.23mm의 증가를 보여 38%의 소염효과를 나타냈다. 특히 AMKOA 처치군에서는 0.01mm의 증가를 보여 97%의 소염효과를 나타냄으로서 hydrocortisone 이

Table 1. Effect of Hydrocortisone, Sod. salicylate, AMKOA, OMKOA, Acetyl oleanolic acid and Glycyrrhizine on Formalin Induced Arthritis in Rats.

	Dose mg/100g (i. p.)	Average initial diam. (mm)	Average 10 day diam. (mm)*	% Anti-inflamm. activity	P [#]
Control		7.21±0.13	7.58±0.22	0	—
Hydrocortisone	0.5	7.22±0.11	7.33±0.08	70	<0.05
Sod. salicylate	2.0	7.43±0.12	7.66±0.13	38	<0.1
AMKOA	2.0	7.32±0.07	7.33±0.19	97	<0.05
OMKOA	2.0	7.09±0.07	7.68±0.19	0	—
Acetyl oleanolic acid	2.0	7.20±0.14	7.62±0.17	0	—
Glycyrrhizine	2.0	6.97±0.05	7.32±0.11	5	<0.1

* Average of ten day measurements.

Compared with the control average ten day diameter.

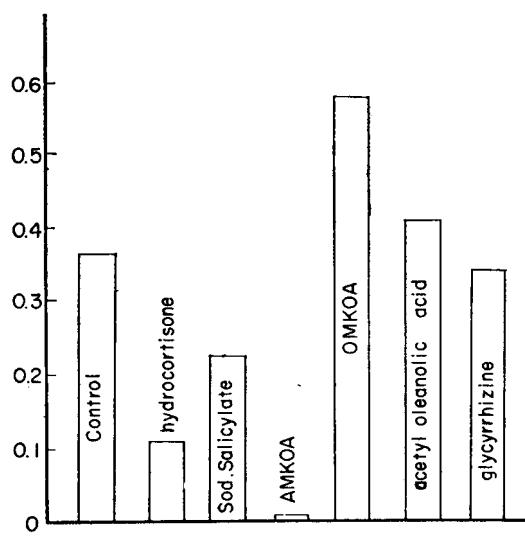


Fig. 1. Increased average ten day diameters(mm) by drugs in formalin-induced arthritis in rats.

Table 2. Effect of Hydrocortisone, Sod. salicylate, AMKOA, OMKOA, Acetyl oleanolic acid, and Glycyrrhizine on Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase (S-GOT) Activity in Arthritic Rats.

	Dose mg/100g i. p.	S-GOT activity*	Percent decrease with drug
Normal		0.808±0.075	—
Control		1.043±0.113	—
Hydrocortisone	0.5	0.957±0.117	36
Sod. salicylate	2.0	0.947±0.096	40
AMKOA	2.0	0.963±0.135	34
OMKOA	2.0	0.999±0.135	18
Acetyl oleanolic acid	2.0	0.965±0.112	33
Glycyrrhizine	2.0	0.881±0.118	68

* S-GOT activity in μ mol. pyruvate released after 60 min.

나 sodium salicylate에 비해 현저한 억제율을 나타냈($P<0.05$). 그러나 acetyl oleanolic acid나 OMKOA 처치군에서는 각각 0.42mm 및 0.59mm의 증가로서 소염효과를 인정할 수 없었으며 glycyrrhizine이 0.35mm

Table 3. Effect of Hydrocortisone, Sod. salicylate, AMKOA, OMKOA, Acetyl oleanolic acid, and Glycyrrhizine on Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (S-GPT) Activity in Arthritic Rats.

	Dose mg/100g i. p.	S-GPT activity*	Percent decrease with drug
Normal		0.565±0.017	—
Control		0.763±0.111	—
Hydrocortisone	0.5	0.531±0.035	118
Sod. salicylate	2.0	0.505±0.025	130
AMKOA	2.0	0.586±0.069	89
OMKOA	2.0	0.620±0.201	72
Acetyl oleanolic acid	2.0	0.664±0.069	50
Glycyrrhizine	2.0	0.593±0.065	87

* S-GPT activity in μ mol. pyruvate released after 30 min.

의 증가로 5%의 억제율을 보여 별로 소염효과를 인정할 수 없었다.

2) 혈청 GOT 활성도

정상흰쥐의 혈청 GOT 활성치는 Table 2에서 보는 바와 같이 정상군에서 $0.808\pm0.075\mu\text{mol}/\text{hr}$. 이었으며 formalin으로 관절염을 유발시킨 대조군에서는 $1.043\pm0.113\mu\text{mol}/\text{hr}$ 를 보였다. 정상흰쥐의 GOT 활성치에서 관절염 유발로 인한 증가 $0.235\mu\text{mol}/\text{hr}$ 를 100%로 할 때 hydrocortisone 투여군은 $0.957\pm0.117\mu\text{mol}/\text{hr}$ 로 36%의 감소를 나타내고 sodium salicylate는 $0.947\pm0.096\mu\text{mol}/\text{hr}$ 로 40%의 감소를 보였는데 AMKOA와 acetyl oleanolic acid 처치군은 $0.963\pm0.135\mu\text{mol}/\text{hr}$ 및 $0.965\pm0.112\mu\text{mol}/\text{hr}$ 로서 각각 34%와 33%의 감소를 나타내고 있으며 OMKOA는 $0.999\pm0.135\mu\text{mol}/\text{hr}$ 로서 18%의 감소를, 그리고 glycyrrhizine은 $0.881\pm0.118\mu\text{mol}/\text{hr}$ 로서 68%의 감소를 보였다.

3) 혈청 GPT 활성도

정상흰쥐의 혈청 GPT 활성치는 30분간에 유리된 pyruvate의 양으로 표시할 때 정상군에서 $0.565\pm0.017\mu\text{mol}$ 인데 비하여 관절염유발군은 $0.763\pm0.111\mu\text{mol}$ 로 $0.198\mu\text{mol}$ 의 증가를 나타내고 이것은 hydrocortisone 및 sodium salicylate 처치로서 완전히 억제되었다(Table 3). AMKOA 처치군은 $0.586\pm0.069\mu\text{mol}$ 로서 89%의 억제를, OMKOA 처치군은 $0.620\pm0.201\mu\text{mol}$ 로서 72%의 억제를 보이나 통계학적인 유의성을 인정

Table 4. Effect of Hydrocortisone, Sod. salicylate, AMKOA, OMKOA, Acetyl oleanolic acid and Glycyrrhizine on the Adenosine Triphosphatase (ATP-ase) Activity in Pooled Brain and Liver Homogenates Obtained from Arthritic Rats

	Brain ATP ase*	% incre with drug	Liver ATP sse*	% incre. with drug
Normal	7.05±0.22	—	7.56±0.49	—
Control	7.05±0.85	0	7.56±0.74	0
Hydrocortisone	8.24±0.46	17	14.47±1.68	91
Sod. salicylate	7.26±0.63	3	14.48±1.37	92
AMKOA	8.49±0.42	21	15.51±1.47	105
OMKOA	6.96±0.45	—	11.84±2.13	56
Acetyl oleanolic acid	8.13±0.81	16	10.14±2.05	34
Glycyrrhizine	7.72±0.23	9	9.30±0.47	23

* ATP-ase activity expressed in μmol of Pi split per 100mg of tissue in 15min. 37°C.

할 수 없었으며 acetyl oleanolic acid 처치군은 $0.664 \pm 0.069 \mu\text{mol}$ 로서 50%의 억제를 보이고 glycyrrhizine 처치군은 $0.593 \pm 0.065 \mu\text{mol}$ 로서 87%의 억제를 나타냈다.

4) 대뇌 및 간장균질액의 ATP-ase 활성도

정상쥐의 대뇌 및 간장균질액의 ATP-ase 활성치는 각각 $7.05 \pm 0.22 \mu\text{mol}$ Pi/100mg tissue/15min. 및 $7.56 \pm 0.49 \mu\text{mol}$ Pi/100mg tissue/15min. 이었으며 이들 ATP-ase 활성치는 관절염유발로서는 정상치보다 큰 변동을 나타내지는 않았다. 관절염을 이르친 흰 쥐의 대뇌균질액의 ATP-ase 활성치의 평균증가율은 Table 4에서 보는 바와 같이 hydrocortisone에서 17%, AMKOA에서 21%, acetyl oleanolic acid에서 16%였고 기타 약물에서는 혼저한 변화가 없었다. 한편 간장 ATP-ase 활성치는 각 약물의 투여로서 혼저히 상승하였다.

고 찰

감초성분중 glycyrrhetic acid의 소염작용에 대해서는 많은 보고가 있으나 소염작용기전 설명에는 불충분한 것이다. 물론 국소염증의 발생에 관해서는 생체 각기판의 관련성 및 염증에 미치는 각기판의 영향이 충분히 규명되지 못한 현단계에 있어서 어떤 약물에 기인하는 소염작용기전을 설명함에는 적지 않은 어려움이 있을 것이다. Tangri(1965)¹⁷ 등은 glycyrrhetic acid의 소염작용과 생체내 생화학적 변화와의 관련성을 검토하였으며 景(1969)¹⁸은 glycyrrhetic acid 유도체의 소염작용을 관찰하기 위하여 계란 양막에 대한 육아조직형성 억제작용을 관찰한 바 AMKOA, OMKOA가 hydrocortisone과 비등한 혼저한 육아조직 억제효과를 나타냄을 관찰 보고한 바 있다.

본 실험결과에서는 AMKOA 만이 혼저한 formalin 부

종역제작용을 나타내었을뿐 OMKOA 및 acetyl oleanolic acid는 별 효과를 나타내지 못하였다. 본실험만으로는 formalin 부종역제작용과 화학구조와의 관계를 논하기는 곤난하나 glycyrrhizine 역시 부종역제효과가 혼저치 않은 점으로 보아 "30"위치의 acetylation이 관여할 것으로 사료된다(Fig 2).

많은 약제들이 흰 쥐발바닥에 주사함으로서 쉽게 염증을 이르키고 있으나 각종 약물의 소염작용검토에 가장 많이 사용되는 방법은 formalin 부종방법이다. 여러 가지 약물 및 steroids의 소염작용이 검토되어 왔으나 이들 약물은 임상적 용량보다 과량으로 formalin 부종에 대한 효과를 보이고 있어서 각종 약물들의 formalin 부종 억제량과 임상용량간의 관계를 관련시키기는 곤난한 것 같다.

Brown(1968)²¹ 등은 formalin으로 흰쥐에 관절염을 이르키고 급성관절염에 따르는 여러 가지 소인(素因)들을 관찰하였다. Parratt 및 West(1957)²², (1958)²³는 여러 가지 항히스타민제들이 formalin으로 유발된 흰쥐 관절염 부종에 별로 영향을 미치지 못함을 관찰하고 히스타민이 염증부종에 별로 중요하지 않으리라고 하였으나 Brown(1968)²¹ 등은 각종 항히스타민제로 formalin 부종에 대한 반응을 검토하고 몇가지 항히스타민제가 혼저하게 부종을 억제함을 관찰하였다. 그리고 또 이 반응에 대한 히스타민의 역할 및 이에 관계되는 인자들을 관찰하기 위하여 수종 고감신경모방약들과 비교검토하여 항히스타민제가 formalin 부종역제작용에 관여하는 것은 이 약이 세포막안정작용이나 혈관확장작용 또는 국소마취작용에 달랑의 항히스타민제가 필요한 점으로 보아 국소염증반응 및 소염작용과 중추신경파에 어떠한 관련성이 있음을 시사한 바 있다. Brown(1968)²¹ 등은

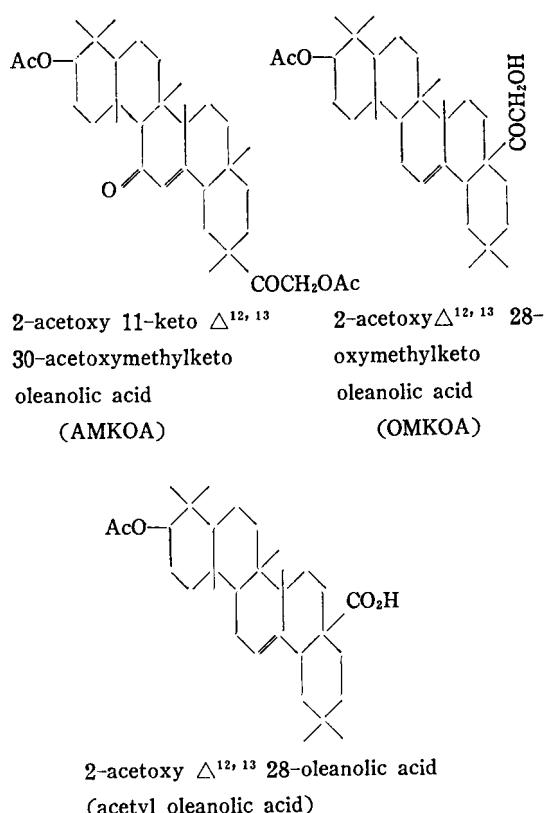


Fig. 2. Chemical structures of oleanolic acid derivatives

또한 염증반응 및 소염작용의 중추신경과의 관련성을 규명하기 위하여 각종 마약성진통제 특히 morphine 의 formalin 부종억제작용을 검토하고 formalin에 의한 염증반응에서 국소적인 요인과 중추적인 요인의 두 가지를 구분하여 국소적인 요인은 중추신경과는 별로 관계가 없으나 마약성진통제에 의한 formalin 억제작용은 중추신경에 대한 작용에 의한다고 지적하여 소염작용과 중추신경계와의 관련성을 더욱 강조하였다.

본실험 결과에서도 부종억제가 가장 현저한 AMKOA 와 hydrocortisone에서 대뇌균질액의 ATP-ase활성치의 증가가 가장 현저했음은 중추신경과 부종억제작용과 어떤 관련성을 인정할 수 있을 것이다 부종억제작용이 별로 현저치 않은 acetyl oleanolic acid 및 glycyrrhizine에서도 대뇌 ATP-ase 활성치의 증가가 있었음은 Tangri(1965)⁷⁾ 등이 지적한 바와 같이 염증으로 인한 약물에 대한 대뇌의 장벽투과성의 변화에 기인하지 않는가 사료되며 또한 염증자체로서 대뇌 ATP-ase 활성치에 변화가 없었음은 이들 약물에 의한 대뇌 ATP-ase 활성치의 증가와 소염작용과는 직접적인 관계를 인정

하기는 곤난할 것으로 사료되나 중추신경계약물들의 소염효과를 미루어 보아 hydrocortisone 및 glycyrrhetic acid 유도체에 의한 대뇌 ATP-ase의 활성도는 중추신경계내에서 ATP-ase를 필요로 하는 일련의 대사과정이 간접적으로 이들 약물의 소염작용과 관계하리라고 사료된다.

Whitehouse(1962)¹⁵⁾는 glycyrrhetic acid 및 몇가지 소염제들이 간장 mitochondria에서 oxidative phosphorylation을 uncoupling하고 ATP-ase 활성치를 증가시킴을 관찰하였고 Tangri(1965)⁷⁾ 등도 역시 hydrocortisone 및 glycyrrhetic acid에 의한 간장균질액의 ATP-ase 활성치의 증가를 보고하였다. Kalyanpur (1968)²⁴⁾ 및 Tangri(1965)⁷⁾ 등은 formalin 부종 및 carrageenin 부종이 간장의 ATP-ase 활성도에 영향을 미치지 않음을 보고한 것에 반하여 본실험에서 나타난 hydrocortisone 및 각 glycyrrhetic acid 유도체들에 의한 간장균질액 ATP-ase 활성치의 증가는 역시 염증반응 또는 소염작용과는 직접적인 관련성을 인정할수는 없고 다만 약물자체에 의한 ATP-ase 활성치의 증가로 보아야 할것 같다. Whitehouse(1968)²⁵⁾가 지적한 것과 같이 염증자극은 energy에 의존하는 여러가지 반응들을 유발한다. 즉 혈관확장, 히스타민유리, 염증부위의 배혈구침윤, 간장에 있어서의 kininogen 및 glycoprotein 합성증가, 그리고 임파조직에 있어서의 immunoglobulin 합성증가등은 계속적인 ATP의 공급을 필요로 한다. 따라서 본실험 결과에서와 같은 ATP-ase 활성치의 증가가 간접적으로 어떻게 이들의 소염작용과 관계할 것인가는 좀더 추구되어야 할 것이다. Tangri(1965)⁷⁾ 등은 formalin으로 관절염을 유발할때 혈청 GOT 및 GPT 활성치의 현저한 증가가 있었음을 관찰하였고 Kalyanpur (1968)²⁴⁾ 등은 carrageenin 및 cotton pellet에 의한 염증유발로 간장내 GOT 및 GPT 활성치가 현저히 증가됨을 보고하였으며 또한 이들은 hydrocortisone 및 몇가지 소염작용을 가진 약물들이 증가된 간장 또는 혈청 GOT 및 GPT 활성치를 억제함을 보고하여 저자의 결과를 뒷받침하고 있다. 그러나 Kalyanpur(1968)²⁴⁾ 및 Tangri(1965)⁷⁾ 등은 간장 또는 혈청 GPT 활성치가 소염약자체에 의해서 현저히 억제됨을 관찰하고 이같은 결과로 미루어 GPT 활성도와 약물의 소염작용과는 관계가 별로 없는것 같다고 하였고 GOT 활성치는 소염약물에 의하여 정상동물에서 별로 영향을 받지 않는 것으로 보아 약물의 소염작용과 GOT 활성치간의 관련성을 암시한 바 있다.

본실험에서도 소염성을 가진 약제들이 혈청 GOT 및

GPT 활성치의 억제를 나타내기는 하나, 이들 약물의 소염작용의 정도와 직접적인 관계를 나타내고 있지 않는 점으로 보아 이들 약물이 소염작용기전에 간접적으로 작용할 수 있을지는 모로나 직접적인 관련성을 인정하기는 곤난할 것 같다.

결 론

1) Oleanolic acid 유도체와 glycyrrhizine 및 hydrocortisone의 formalin에 의한 흰쥐관절염에 대한 소염효과를 관찰하였다.

2) Oleanolic acid 유도체중 AMKOA는 hydro-cortisone과 비등한 현저한 관절염 억제효과를 나타내었고 기타 유도체는 억제효과를 보지 못하였다.

3) 혈청 GOT 및 GPT 활성도는 염증유발로 증가되었으며 이들은 각 약물에 의해 억제되었다.

4) 대뇌 및 간장조직의 ATP-ase 활성도는 염증유발로 별로 영향을 받지 않았으나 각 약물투여로 현저히 증가되었다.

5) 혈청 GOT 및 GPT 활성도와 대뇌 및 간장 ATP-ase 활성도는 각 약물의 소염효과간에 직접적인 관련성은 없는것 같다.

ABSTRACT

Study of anti-inflammatory action of the oleanolic acid derivatives.

Hyun Woo Kim, M. D.

Department of pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

(Directed by Prof. Jin Sup Oh, M. D., Ph. D.)

Anti-inflammatory effects of the oleanolic acid derivatives, glycyrrhizine, and hydrocortisone are observed on formalin-induced arthritis in rats.

One of the oleanolic acid derivatives, 2-acetoxy-11-keto- $\Delta^{12,13}$ 30-acetoxymethylketo oleanolic acid as well as hydrocortisone has significant action of anti-inflammation upon formalin-induced arthritis in rats, while 2-acetoxy- $\Delta^{12,13}$ 28-oxymethylketo oleanolic acid, acetyl oleanolic acid and glycyrrhizine show doubtful results.

Serum glutamic oxalacetic transaminase (S-GOT) and serum glutamic pyruvic transaminase (S-GPT) activities increase with inflammation, and they are

inhibited by anti-inflammatory drugs.

Adenosine triphosphatase (ATP-ase) activities in brain and liver tissues do not give any significance to formalin-induced arthritis in rats, but it is increased definitely by anti-inflammatory drugs.

There seems to be no relationship between anti-inflammatory effects of anti-inflammatory drugs and activities of S-GOT and S-GPT as well as that of ATP-ase.

REFERENCES

- 1) Adamson, A. C. and Tillman, W. G.: *Brit. Med. J. p. 1501, 1955, (The Chemist and Druggist, June, 30:741, 1962에서 인용)*
- 2) Annan, W. G.: *Hydrocortisone and glycyrrhetic acid. Brit. Med. J. p. 1242, 1957,*
- 3) D'Arcy, P. F. and Kellett, D. N.: *Glycyrrhetic acid. Brit. Med. J. p. 647, 1957.*
- 4) Goldman, V.: *Glycyrrhetic acid. Brit. Med. J. p. 46, 1957*
- 5) Somers, G. F.: *Glycyrrhetic acid. Brit. Med. J. p. 463, 1957*
- 6) Sommerville, J.: *Glycyrrhetic acid. Brit. Med. J. p. 282, 1957.*
- 7) Tangri, K. K., Seth, P. K., Parmar, S. S. and Bhargava, K. P.: *Biochemical study of anti-inflammatory and anti-arthritis properties of glycyrrhetic acid. Biochem. pharmacol. 14: 1277, 1965.*
- 8) 金京鎬: 2-acetoxy 11-keto $\Delta^{12,13}$ 30-oxymethylketo oleanolic acid 와 其他 誘導體의 合成과 其誘導體의 藥理學的研究. 大韓內科學會雜誌. 6:189, 1963.
- 9) 景禹鉉: Glycyrrhetic acid 誘導體의 消炎作用, 대한약리학잡지 5:39, 1969,
- 10) Brody, T. M.: *Action of sodium salicylate and related compounds on tissue metabolism in vitro. J. pharmacol. Exp. Therap. 117:39, 1956.*
- 11) Jeffrrey, S. W. and Smith, M. J.: *Some effects of salicylate on mitochondria from rat liver. Biochem. J. 72:462, 1959,*
- 12) Whitehouse, M. W.: *Biochemical properties of anti-inflammatory drugs. III. Uncoupling of*

- oxidative phosphorylation in a connective tissue (cartilage) and liver mitochondria by salicylate analogues: relationship of structure to activity. *Biochem. pharmacol.* 13:319, 1964.
- 13) Steggie, R. A., Huggins, A. K. and Smith, M. J. H.: Inhibition of rat serum glutamic transaminase in vitro by congeners of salicylate. *Biochem. pharmacol.* 7:151, 1961.
- 14) Huggins, A. K., Smith, M. J. H. and Moses, V.: Uncoupling reagents and metabolism. 3. Effects of salicylate and 2:4-dinitrophenol on the incorporation of C¹⁴ from labelled pyruvate into the soluble intermediates of isolated rat tissues. *Biochem. J.* 79:271, 1961.
- 15) Whitehouse, M. W. and Haslam, J. M.: Ability of some anti-rheumatic drugs to uncoupling oxidative phosphorylation. *Nature (Lond.)*. 196: 1323, 1962.
- 16) Boström, H., Berntsen, K. and Whitehouse, M. W.: Biochemical properties of anti-inflammatory drug. II. Some effects on sulphate-35S metabolism in vivo. *Biochem. Pharmacol.* 13:413, 1964.
- 17) Brown, J. H., Kissel, J. W. and Lish, P. M.: Studies on the acute inflammatory response. I. Nervous system in certain models of inflammation. *J. pharmacol. Exp. Therap.* 160:231, 1968.
- 18) Brownlee, G: Effects of deoxycortone and ascorbic acid on formaldehyde-induced arthritis in normal and adrenalectomised rats. *Lancet* 1:157, 1950.
- 19) Reitman, S. and Frankel, S.: A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic acid and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. path.* 28:56, 1957.
- 20) Fiske, C. H. and Subbarow, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biological chem.* 66:375, 1925.
- 21) Brown, J. H., Mackey, H. K., Riggilo, D. A. and Schwartz, N. L.: Studies on the acute inflammatory response. II. Influence of anti-histaminics and catecholamines on formaldehyde-induced edema. *J. pharmacol. Exp. Therap.* 160: 243, 1968.
- 22) Parratt, J. R. and West, G. B.: 5-hydroxytryptamine and the anaphylactoid reaction in the rat. *J. physiol.* 139:27, 1957.
- 23) Parratt, J. R. and West, G. B.: Inhibition by various substances of edema formation in the hindpaw of the rat induced by 5-hydroxytryptamine, histamine, dextran, egg white and compound 48/80. *Brit. J. pharmacol.* 13:65, 1958
- 24) Kalyanpur, S. G., Pohujani, S., Naik, S. R. and Sheth, U. K.: Study of biochemical effects of anti-inflammatory drugs in carrageenin induced edema and cotton pellet granuloma. *Biochem. Pharmacol.* 17:797, 1968.
- 25) Whitehouse, M. W.: The molecular pharmacology of anti-inflammatory drugs: some possible mechanism of action at the biochemical level. *Biochem. Pharmacol. Supp.* p. 293, 1968.