

*감초의 효능과 독성

박영철* · 이선동** · 이인선

계명대학교 전통미생물자원개발 및 산업화연구센터, **상지대학교 한의과대학

Pharmalogical Effects and Toxicity of Licorice

Yeong-Chul Park*, Sundong Lee** and In-Seon Lee

College of Oriental Medicine in Sangji University, 660 Woosan-Dong Wonju-Si Kangwon 220-702 Korea

**TMR Center, Keimyung University, 1000, Sindang-Dong, Dalseo-Gu, Deagu 704-701, Korea

(Received June 25, 2002)

(Accepted July 19, 2002)

ABSTRACTS : Licorice has been used in clinical medicine for thousands of years. However, it is only in recent times that we have been able to employ scientific methods to prove its efficacy and to give us a better understanding of its mechanisms of action. One of important mechanisms for its efficacy is related to mineralocorticoid activity increased by glycyrrhizic acid, the active ingredient in licorice. Also the main undesirable side-effects of licorice relate to its mineralocorticoid activity resulting in a state of apparent mineralocorticoid excess (AME). These therapeutic and undesirable effects are explained by the inhibition of 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase (11- β -HSD) activity. Recently, the reduction of serum testosterone in men by licorice was reported which would have important health implications in the context of fertility and sexual dysfunction. Here, health implications of licorice were reviewed in terms of its pharmacodynamic and toxicodynamic mechanisms.

Key Words : Licorice, Phamacodynamic, Toxicodynamic, Safe dose

I. 서 론

감초는 콩과(Leguminosae)에 속하는 다년생 초본인 *Glycyrrhiza uralensis*, *G. inflata*, *G. glabra*의 뿌리와 뿌리줄기를 건조한 생약으로서 한방의 처방전에 상당히 많이 이용되는 생약중의 하나이다. 중국의 고대 의학 서적에 의하면 감초는 소화계의 활성화, 기의 충만, 열과 독성물질의 제거, 폐의 수분 보충, 기침 중단, 경련과 통증의 감소 등에 효능이 있는 생약으로 묘사되어 있다(Huang, 1993). 서양의학에서는 치료의 목적으로 경, 중증의 hypocortico-steroidism 또는 Addison 질환과 궤양 등에 종종 사용되고 있다(Gibson, 1978). 그러나 이러한 증명된 약리 작용에도 불구하고 서양에서는 식품, 음료 등을 통해 감초에 의한 부작용이 상당히 많이 보고되고 있으며 특히 연령이 낮거나 허약 및 질환을 가진 사람에게 많이 나타났다고(Doeker *et al.*, 1999, van der Zwan *et al.*, 1993;

Cumming *et al.*, 1980; Russo *et al.*, 2000; Piette *et al.*, 1984, De Klerk, 1997).

한방에서는 거의 모든 처방전에 감초가 사용됨에도 불구하고 부작용에 관한 보고는 거의 없는 실정이다. 이는 부작용과 관련된 주요 성분이 복합처방에 따른 다른 약물과의 상호작용에 의한 상쇄 효과에 의한 것 또는 열에 의한 성분 변형에 기인하는 것으로 추측된다. 그러나 감초의 부작용은 섭취를 중단하면 정상적 상태로 돌아오는 가역성이라는 특성 때문에 무시되어 확인할 수 없는 경우도 있다. 현재 서양에서처럼 우리 나라에서도 기능성 식품, 음료 상품에서 감초의 이용이 증가되고 있으며 이러한 측면에서 감초에 의한 부작용 발생이 앞으로 높을 것으로 예상된다. 따라서 감초뿐만 아니라 다른 한약재를 비롯한 식물성 추출물에 대한 정확한 생리활성 및 약리와 더불어 부작용의 가능성에 대한 정확한 인식이 필요할 것으로 사료된다. 이러한 측면에서 본 논문은 지금까지 연구된 감초의 약리와 독성 기전에 대한 이해와 더불어 안전 용량(safety dose)에 대해 고찰하였다.

*To whom correspondence should be addressed

II. 본 론

감초는 무게의 6~14%가 glycyrrhizic acid에 Ca^{2+} 또는 K^+ 가 붙은 glycyrrhizin으로 구성되어 있다. 감초의 단맛은 glycyrrhizin에 기인하는데 설탕보다 약 50배 정도 높다. Glycyrrhizin은 가수분해에 의해 한 분자의 glycyrrhetic acid와 두 분자의 glycuronic acid로 분리된다. 인체에서 glycyrrhizin은 장에서 체내로 흡수되기 전, 대다수는 *Eubacterium L-8*에 의해 18 β -glycyrrhetic acid로, 소수는 *Streptococcus LJ-22*에 의해 18 β -glycyrrhetic acid-3-0- β -D-glucuronide로 대사된다(Kim *et al.*, 2000). 감초는 당의 배당체, liquiritin, isoiquiritin, neoliquiritin 등 12가지 이상을 함유하고 있다(Zeng *et al.*, 1991). 또한 항궤양 물질로 알려진 licorione과 methanol 추출물인 FM 100, nonacid 물질인 phenylpentol, plaunotol과 teprenon, 그리고 면역억제 기능을 가진 LX라는 물질 등이 확인되었다(Takeuchi *et al.*, 1991). 그러나 감초에 대한 연구는 이들 물질들 중 glycyrrhizin과 그 대사체인 glycyrrhetic acid와 glabridin에 대한 효능과 독성 기전이 주로 많이 이루어져왔다.

1. 효능 기전

감초의 약리 작용에 대한 연구는 주로 mineralcorticoid 효과에 대해 집중되었다. 부신피질은 30여 가지의 스테로이드 호르몬을 분비하는데 그중 대표적인 것이 미네랄 대사에 관여하는 aldosterone(mineralcorticoid)과 당질대사에 관여하는 cortisol(glucocorticoid)이다. 일반적으로 aldosterone은 신장에서 칼륨과 수소이온을 tubular lumen으로 분비, 촉진시켜 뇨를 통해 배설하게 하며 또한 sodium bicarbonate의 재흡수를 증가시킨다. 감초에 의한 mineralcorticoid 효과를 유발하는 성분은 glycyrrhizic acid의 가수분해 대사체인 glycyrrhetic acid로 알려졌다(Duex *et al.*, 1998). 부신피질에서 생성된 cortisol은 주로 간에서 대사되어 glucuronic acid와 결합하여 배설되는데 일부는 11-keto 형태인 cortisone으로 전환되어 불활성화가 이루어진다. 이 전환은 11- β -hydroxysteroid dehydrogenase(11- β -HSD)에 의해 이루어진다. 11- β -HSD의 유전적 결함으로 cortisol의 활성 증가에 의해 선천적 고혈압 증상을 나타내는 apparent mineralocorticoid excess syndrome의 원인이 되는 것으로 알려졌다(Stewart *et al.*, 1987, 1999; vum Uum *et al.*, 1998).

감초의 glycyrrhetic acid는 glucocorticoid의 비활성 효소인 11- β -HSD의 활성을 저해하여 cortisol의 cortisone 전환을 차단한다(Monder, 1991; Seckl *et al.*, 1997). Cortisone은 mineralcorticoid 수용체(receptor)에 대한 친화력이 없지만 cortisol은 aldosterone 보다 훨씬 친화력이 높다

(Armanini *et al.*, 1983). 따라서 수용체와 cortisol이 결합, aldosterone을 대신하여 유사 효과를 촉진시키는 효과(pseudo-aldosterone-like effect)를 유발하게 된다. 이는 미네랄대사 즉 체액 내에서 Na^+ 의 방출을 감소시키고 K^+ 의 뇨를 통한 방출을 유도하여 결과적으로 수분의 재흡수를 증가시켜 체내 수분의 소실을 막아 주게 된다. 감초의 이와 같은 작용으로 Addison 질환의 치료 목적으로 cortisol과 함께 투여된다. Addison 질환은 전신 멜라닌색소증(melanosis)이 대표적인 증상인데 이는 멜라닌세포 자극 호르몬(melanocyte stimulating hormone : MSH)의 분비를 저해하는 부신피질 호르몬의 부족에 기인한다. 감초는 부신피질을 자극함으로써 호르몬 분비를 유도, MSH의 활성을 저해하여 Addison 질환 치료에 도움이 된다고 알려졌다(Doecker *et al.*, 1999). 이와 같이 감초의 중요한 약리 작용 중의 하나가 11 β -HSD에 대한 활성 저해에서 비롯하는데 11 β -HSD는 2가지 isoform으로 분류된다. 한 형태인 11 β -HSD2는 주로 신장에서 존재하며 NADP 의존성(NADP-dependent)으로 cortisol에서 cortisone으로 단일 방향 전환에 관여한다(Shimojo *et al.*, 1995). 그러나 11 β -HSD1는 신장에서 보다 뇌에서 활성이 높으며 NADPH 의존성(NADPH-dependent)으로 쌍방향 전환에 관여하는 것으로 알려졌다(Funder *et al.*, 1988; Monder, 1991; Seckl, 1997).

감초의 또 다른 중요한 약리 작용은 항염증(anti-inflammatory)에 대한 효능으로 고대문헌 에도 확인되었다(Huang, 1993). 감초의 항염증 효과는 glycyrrhetic acid에 의해 증가된 cortisol의 활성으로 인하여 lysosome 파괴로 이해되고 있기도 하지만 감초의 성분 중 배당체인 iquiritin, isoiquiritin과 neoliquiritin 등에 의한 hyaluronidase의 활성 저해로 설명되기도 한다(Ozeki *et al.*, 1978, Kakegawa *et al.*, 1992). 체내에 들어온 항원이 삼출 세포(exudate cell)에서 histamine 방출을 유도, 혈관에서 조직 파괴를 비롯한 염증성 반응을 일으키게 된다. 이때 hyaluronidase는 막의 구성물을 분해시켜 histamine 방출을 유도한다. 감초의 배당체는 hyaluronidase 활성을 저해, 과민반응을 감소시켜 항염증 효과를 나타내는 것으로 알려졌다(Kakegawa *et al.*, 1992). 또한 glycyrrhizin이 thrombin 생성을 저해시키며 glycyrrhetic acid가 보체(complement)의 C2 부위에 작용하여 면역 기능을 조절함으로써 항염증 효과로 확인되었다(Francischetti *et al.*, 1997; Kores *et al.*, 1997). 이외에도 glabridine이 superoxide anion 생성, cyclooxygenase 활성 저해 그리고 phagocyte를 통한 면역신호 전달 억제를 통해 항염증 기전으로 설명되기도 한다(Yokota *et al.*, 1998).

감초에 의한 histamine 방출 저해는 위산 과다분비에 의한 위궤양의 치료와도 그 기전 측면에서 밀접한 관계가 있

다. Histamine은 위점막내의 비만 세포(mast cell)와 histaminocyte에서 분비된다. 이때 분비된 histamine은 강력하게 염산 분비를 자극하여 궤양을 유발한다. 이러한 과다 분비를 감초가 histamine 방출을 저해하는 것으로 항궤양 효능을 설명하고 있다(Kakegawa *et al.*, 1992). 또한 감초의 열수추출물에 의한 15-hydroxyprostaglandine dehydrogenase와 δ 13-prostaglandine reductase의 활성 저해로 항궤양 효능에 대해 추론도 가능하다. 감초의 glycyrrhizic acid에 의한 두 효소의 활성 저해는 prostaglandin의 대사를 억제, 국소적으로 농도가 증가된다. 증가된 prostaglandin이 위에서 mucous 분비와 세포 증식을 촉진시킴으로서 감초의 항궤양 효능을 나타낼 수도 있다. 감초의 메탄올 추출물 중 FM 100과 nonacid 물질인 phenylpentol, plaunitol과 teprenon 등이 또 다른 기전의 항궤양 효능이 있다. 이들 물질들은 십이지장의 GEP 세포에서 분비되는 secretin 분비를 촉진, 췌장에서 NaHCO_3 의 방출을 유도하여 위산을 중화시킨다는 것이 확인되었다(Baker *et al.*, 1991, Takeuchi *et al.*, 1991). 특히 plaunitol은 postprandial gastrin의 활성을 저해하여 벽세포(parietal cell)에서 위산의 분비를 억제한다고 알려졌다(Ohuchi *et al.*, 1981). 이러한 저해는 앞서 언급한 것처럼 이들 물질에 의해 prostaglandin의 농도가 증가하는 것으로 보아 감초의 glycyrrhizic acid와 함께 상승 효과를 가진다고 사료된다.

감초의 항독 효능과 관련하여 중국의 고대 문헌에 따르면 “감초는 수백 가지의 독성물질을 해독시킨다”라고 묘사되어 있다(Huang, 1993). 감초의 독성물질에 대한 보호 기전으로 가장 많이 연구가 이루어진 분야는 산화적 스트레스(oxidative stress)에 대한 항산화적 역할이다. 산화적 스트레스는 체내 항산화적 물질과 산화적 물질의 불균형에 의해 지질, 단백질을 비롯하여 핵산 등의 산화로 특히 만성적 질환을 유발하는 원인이 된다. 예를 들면 동맥경화증은 초기에 대식세포에서 방출되는 유해활성산소인 superoxide에 의해 LDL(lowdensity lipoprotein) 산화가 중요한 원인인 것은 잘 알려진 사실이다(Avram *et al.*, 1996). 최근 연구에 의하면 유해활성산소의 생성에 관여하는 NADPH oxidase 효소계를 감초의 isoflavin인 glabridin이 저해하여 동맥경화증의 발생을 억제하는 것으로 확인되었다(Belinky *et al.*, 1998a, b; Vaya *et al.*, 1997; Rosenblat *et al.*, 1999). LDL은 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발하는 외인성 물질(xenobiotic)에 의해서도 산화가 이루어지는데 glabridin에 의해 현저히 산화가 감소되었다(Belinky *et al.*, 1998b). 또한 glabridin은 에너지 생성 장소인 미토콘드리아의 전자전달계에서 발생하는 superoxid anion에 의한 산화적 스트레스(oxidative stress)도 감소시키는 것으로 확인되었다(Haraguchi *et al.*, 2000a). 이는 노화에 따르는 미토콘드리아의 기능 저하를 막아 노화

지연 효과에 도움이 된다고 사료된다. 이들에 의하면 glabridin의 OH group이 항산화적 효과에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 또한 감초의 glycyrrhizine은 혈장에서 항산화효소인 superoxide dismutase의 증가를 유도하여 동맥경화증 예방에 크게 기여하는 것으로 확인되었다(Guo, 1991). 또 다른 유해활성산소의 생산 효소인 xanthine oxidase 역시 licochalcone 계의 물질들에 의해 활성이 억제되는 것으로 감초의 항산화적 효과를 설명하고 있다(Haraguchi *et al.*, 1998; Hatano *et al.*, 1989). 따라서 감초의 주요 성분들이 프리라디칼 생성을 하는 효소계의 활성을 억제할 뿐만 아니라 프리라디칼을 제거하는 효소의 활성을 유도하는 하는 것으로 항산화 효과를 설명할 수 있다.

감초의 이러한 항산화적 기능에 의한 항독 효능은 실제로 CCl_4 에 의해 유도된 지질과산화가 원인이 되어 간세포 괴사를 감초가 저해하는 것으로 설명이 가능하다(Wang *et al.*, 1993). CCl_4 뿐만 아니라 다른 많은 외인성 물질이 간에서 대사되어 수용성 물질로 전환되어 담관을 통해 배출되지만 대사체가 장의 미생물에 의해 전환되어 재흡수를 통해 간독성을 유발하는 경우도 있다. 장에서 대사체 전환에 관련된 효소는 미생물의 β -glucuronidase로서 대사체와 glucuronide를 분해시켜 독성 물질의 재흡수를 촉진시킨다. 감초의 β -glycyrrhizic acid는 장내 미생물의 β -glucuronidase의 활성을 저해하여 결과적으로 배출된 대사체의 전환을 저해, 간독성을 억제한다고 알려졌다(Shim *et al.*, 2000). 그러나 감초의 항독 효능에 있어서 무엇보다 중요한 기능은 외인성 물질에 대해 간에서 Phase II 기능을 증가시키는 것이다. Acetaminophen은 CYP450 계에 의한 Phase I 과정을 거쳐 Phase II의 glucuronidation을 통해 배출된다. Glycyrrhizin을 투여한 결과, UDP-glucuronic acid가 약 5배 정도 증가되어 acetaminophen의 배출을 유도하는 것으로 확인되었다(Moon *et al.*, 1997). 특히 감초의 flavonoid는 glutathione 뿐만 아니라 glutathione S-transferase의 활성을 증가시키며 이는 Phase I에서 생성된 친전자성(electrophilic) 물질의 불활성을 유도한다(Shankel *et al.*, 1993; Kuo *et al.*, 1992). 이는 Phase II의 기능을 활성화시켜 외인성물질에 대한 간 손상을 감소시키는 감초의 중요한 기전으로 고려할 수 있다.

최근 만성 hepatitis B형과 관련하여 감초의 효능을 통해 감초의 간기능 효능에 대한 연구가 이루어지고 있다. 추론된 기전으로는 glycyrrhizin이 hepatitis B surface antigen (HBsAg)의 sialylation(sialic acid의 첨가)을 억제함으로써 HBsAg의 이동과 활성을 감소시킨다고 알려졌다(Sato *et al.*, 1996; Takahara *et al.*, 1994). B형과 더불어 최근엔 hepatitis C의 치료를 위해서도 감초의 glycyrrhizin이 응용, 연구되고 있다(Van Rossum *et al.*, 1998, 1999). 바이러스

Table 1. 감초의 효능에 따른 약리 기전

유효성분	효능 및 응용	작용기전	참고문헌
Glycyrrhetic acid	mineralocorticoid 활성화, Addison's disease	11- β -hydroxysteroid dehydrogenase 저해, cortisol 증가	Shimojo <i>et al.</i> , 1995; Doeker <i>et al.</i> , 1999
Liquiritin	항염증	hyaluronidase 활성화저해 histamine 방출 억제	Takegawa <i>et al.</i> , 1992
Glycyrrhic acid Phenypentol Plauntol	항궤양	prostaglandin 대사억제 mucous 분비 증가 secretin 분비 촉진 NaHCO ₃ 분비 증가	Takeuchi <i>et al.</i> , 1991
Glabridin	항산화 효과 동맥경화증 예방	NADPH oxidase, xanthine oxidase 활성화 저해 LDL 산화 저해	Belinky <i>et al.</i> , 1998; Rosenblat <i>et al.</i> , 1999
Glycyrrhizin	항독효과	UDP-glucuronic acid 증가 glutathione-S-transferase 증가	Moon <i>et al.</i> , 1997; Shankel <i>et al.</i> , 1994

뿐만 아니라 감초는 항박테리아 효능도 있다. 특히 licochalcone, echinatin과 retrochalcone는 전자전달계의 Co2와 cytochrome C reductase사이에서 산소 소비를 저해하여 Gram-positive bacteria에 독성을 유발한다는 것이 보고되었다(Haraguchi *et al.*, 1998).

감초의 또 다른 효능 기전으로 ornithine decarboxylase 활성화 저해로 항암효과도 설명되고 있다. 보고에 의하면 Benzo(a)pyrene에 의해 유도된 DNA 상해가 glycyrrhetic acid 투여로 약 70%가 감소되는 것으로 확인되었다(Agarwal *et al.*, 1991; Chen *et al.*, 1995). 또한 DNA 수복 합성이 약 80%가 증가되었고 이는 glycyrrhetic acid에 의해 암화 과정의 초기(initiating)와 촉진(promoting) 단계에서 발현이 증가하는 ornithine decarboxylase 효소의 활성화 저해로 설명되고 있다(Chen *et al.*, 1995). Ornithine decarboxylase는 세포의 성장 주기를 조절하는 효소의 발현에 관여한다. 따라서 발암물질에 의해 유발되는 암화 과정에서 감초의 성분이 anti-initiator와 anti-promotor의 역할에 대한 가능성을 보여주는 것이다. 암화와 관련한 감초의 효소 활성화 저해는 glycyrrhizic acid에 의해서도 확인되었다(Chung *et al.*, 2000). 사람의 결장 암세포에서 glycyrrhizic acid가 arylamine N-acetyltransferase의 활성을 저해하여 DNA adduct 형성을 막아 암의 발생을 막는 것으로 *in vitro* 실험에서 확인되었다(Lo *et al.*, 1997). 그러나 glycyrrhizic acid가 장에서 미생물이나 가수분해에 의해 glycyrrhetic acid으로 분해된다는 것을 감안할 때 감초의 직접적인 투여에 의한 결장에서의 항암 효과를 위해서는 이러한 측면을 고려하여야 할 것이다.

이러한 감초의 항암 효과는 성분 중 estrogenic flavonoid인 licochalcone-A(LA)가 여러 암세포에서 bcl-2 단백질 발현을 조절하는 것으로도 또한 확인되었다(Rafi *et al.*, 2000). 단백질 bcl-2는 세포의 예정된 죽음(program-

med cell death)인 apoptosis를 저해하는 기능으로 암세포의 성장에 영향을 준다. LA는 bcl-2 발현의 저해를 통해 bcl-2/bax의 비를 감소시켜 암세포의 apoptosis의 촉진을 유도하는 항암 효능을 나타낸다. 이러한 결과는 감초의 주요 성분이 암화 기전과 세포 주기의 분자 생물학적 측면 및 신호전달 체계의 영향을 미치는 기전으로 볼 수 있다. 또한 감초의 항암효과는 암조직에서의 맥관형성(angiogenesis)을 저해하는 것으로도 설명되고 있다. 연구 결과에 의하면 glycyrrhizin과 glycyrrhetic acid는 신생혈관 형성을 촉진시키지만, isoliquiritigenin, isoliquiritin과 liquiritigenin은 혈관내 상피세포에서 혈관 형성을 저해하여 granuloma의 성장을 억제시키는 것으로 확인되었다. 특히 감초의 혈관형성의 저해물질과 억제물질을 동시 투여했을 때는 혈관형성이 억제되었다(Kobayashi *et al.*, 1995). 이러한 연구는 초기 단계지만 감초의 항암 효능은 항산화적 역할, DNA 수복 증가, 암세포의 성장 주기에 관련하는 조절인자에 영향 및 신생혈관 형성의 저해 등으로 요약된다.

2. 독성 기전

감초 투여에 의한 비정상적 cortisol 증가는 독성과 다른 질환을 유발하는 주요한 원인으로 작용한다. Cortisol은 mineralocorticoid보다 막의 수용체에 대한 친화력이 높을 뿐만 아니라 양적인 측면에서 약 1000배 정도 높기 때문에 소량의 증가에 의해서도 mineralocorticoid 효과에 의한 부작용을 유발할 수 있다. Cortisol의 증가는 renin-angiotensin-aldosterone 경로를 억제하기 때문에 hypermineralocorticoid 현상에 의한 Na⁺와 수분의 체내 정제, 그리고 감소된 aldosterone의 활성화는 칼륨 분비의 감소를 유도하여 저칼륨증을 유발하게 된다(Heikens *et al.*, 1995). 이러한 저칼륨증은 무력증(asthenia), 마비(paralysis), my-

oglobinuria, myopathy 등과 같은 증상의 원인이 된다 (Heikalemic *et al.*, 1983; Shintani *et al.*, 1992; Saito *et al.*, 1994; Cumming *et al.*, 1980; Famularo *et al.*, 1999). Na^+ 정체에 의한 고혈압은 부종에 의한 세포의 체액 용적 증가와 더불어 특히 감초의 glycyrrhetic acid에 의한 혈관수축물질(vasoconstrictors) 활성을 유도하여 유발하게 된다(Heikens *et al.*, 1995; Brem *et al.*, 1997; Wu *et al.*, 1999). 또한 감초에 의한 고혈압은 급성신부전(acute renal failure)과 뇌병증(encephalopathy) 등의 질환과 밀접한 관계가 있으며 여러 질환의 선, 후적 원인이 되는 연구결과도 있다(Saito *et al.*, 1994; Russo *et al.*, 2000; van der Zwan, 1993).

또한 저칼륨증에 의한 근질환은 근육계 효소인 myoadenylate deaminase(MADA)의 활성 저하로 소변내 myoglobin의 배설과 함께 나타나는 근육용해현상(rhabdomyolysis) 등으로 나타나는 것으로 알려졌다(Caradonna *et al.*, 1992). MADA는 근육의 AMP를 IMP로 전환시키는 purine nucleotide cycle에 관여하여 골격근의 에너지 대사에서 중요한 역할을 한다. 따라서 감초에 의한 MADA의 활성 저하는 무기력증과 마비 등을 비롯하여 근변증의 여러 원인 중의 하나로 해석된다. 감초의 평활근에 대한 영향은 심장에서도 칼슘 침착과 더불어 발생하여 심질환을 유발하는 것으로 보고되었다(Chamberlain, 1970; Saito *et al.*, 1994).

그러나 이러한 감초에 의한 근육과 관련된 질병은 섭취를 멈추면 정상적으로 회복되는 가역적 현상이다. 실제로 감초를 장기간 섭취한 사람으로부터 소변내 myoglobin의 배설과 함께 나타나는 근육용해현상(rhabdomyolysis)이 섭취를 멈춘 후 칼륨 투여로 사라지는 것이 확인되었다(Pitte *et al.*, 1984). 또한 이러한 가역적 현상은 8주 동안 100 g/1일 감초를 투여한 정상인에게 나타난 체액 정체와 고혈압 현상이 투여 중지와 더불어 정상 상태로 회복되는 것으로 확인되었다(Forslund *et al.*, 1989). 이러한 가역적 현상은 혈장의 심방이뇨호르몬(atrial natriuretic peptide; ANP)의 증가에 기인한다는 것으로 추론되고 있다(Forslund *et al.*, 1989). ANP는 심방에서 분비되는 체액 용적의 변화와 관계가 있는 심방에서 분비되는 이뇨호르몬이다.

감초 섭취에 의한 이와 같은 전형적인 부작용 외에도 최근 일시적 시력상실(transient visual loss/aberrations) 증상을 보인 환자도 보고되었다(Dobbins *et al.*, 2000). Glycyrrhetic acid와 그 대사체의 하나인 carbenoxolone에 의해 직, 간접적으로 혈관수축을 유도하는데 이러한 작용이 망막의 혈관운동신경경련(vasospasm)을 유도하여 일시적 시력상실을 유발하는 것으로 추정되고 있다. 감초에 의한 독성은 cortisol의 증가에 의해 나타나는 것에 대한 연

구가 대부분이다. 그러나 감초의 다양한 성분과 다른 약제 및 외인성 물질과의 상호작용의 중요성 때문에 Phase I 계의 cytochrome P450 system(CYP450)에 대한 연구가 최근 다소 이루어지고 있다.

감초 자체뿐만 아니라 단일 성분으로 glycyrrhizin과 glycyrrhetic acid 투여에 의해 다량의 CYP3A-계와 소량의 CYP2B1과 CYP1A2의 활성이 쥐의 간에서 증가되는 것으로 확인되었다(Paolini *et al.*, 1998; Hu *et al.*, 1999). 특히 CYP3A-계를 이용한 실험을 통해 사람의 간에서도 CYP3A1/2 발현 가능성이 제시되었다(Hu *et al.*, 1999). 또한 testosterone에 의해 CYP450의 효소가 다른 종류로 변화되어 다양한 발현이 이루어지는 것으로 확인되었다(Paolini *et al.*, 1999). 이와 관련하여 감초 섭취로 발현된 CYP4502E1에 의해 대사되는 남성의 혈중 testosterone이 감소한 것으로 보고되었으나 그 기전은 명확하지 않다(Armanini *et al.*, 1999). 또한 감초가 Phase I 효소의 발현에 관계할 뿐만 아니라 감초의 페놀성 물질이 Phase II의 효소계인 monoamine oxidase의 활성을 저해하는 것으로도 확인되었다(Hatano *et al.*, 1989). 이러한 저해는 외인성 물질뿐만 아니라 체내의 물질, serotonin을 비롯하여 아민성 물질의 대사에 영향 유발하여 부작용의 가능성이 있다. 따라서 CYP450 계의 변화와 다양한 종류의 증가는

Table 2. 감초에 의한 부작용

부작용	참고문헌
칼륨증	Blachley <i>et al.</i> , 1980; de Klerk <i>et al.</i> , 1997; Nightingale <i>et al.</i> , 1981
고혈압	Crede <i>et al.</i> , 1983; Bannister <i>et al.</i> , 1977
부종	de Klerk <i>et al.</i> , 1997
두통	Chamberlain, 1970
울혈성심마비	Chamberlain, 1970
심기능부전	Haberer <i>et al.</i> , 1984
근박약	Lai <i>et al.</i> , 1980; Farese <i>et al.</i> , 1991
미오글로불린뇨증	Cumming <i>et al.</i> , 1980; Saito <i>et al.</i> , 1994
사지마비	Neilsen <i>et al.</i> , 1984
근육용해현상	Barrella <i>et al.</i> , 1997
무월경	Werner <i>et al.</i> , 1979
위장막출혈	Cataldo <i>et al.</i> , 1997
뇌질환	van Zwan <i>et al.</i> , 1993
급성신질환	Saito <i>et al.</i> , 1994
복통	Rosseeel <i>et al.</i> , 1993
혈청 테스토스테론 감소	Armanini <i>et al.</i> , 1999

감초와 내인성 물질에 의해 대사 기전의 변화를 유도하여 다른 독성 유발의 가능성이 고려된다.

3. 안전용량

인체의 감수성 차이와 약리 작용의 함양 때문에 현존하는 자료를 기초로 하여 감초에 의한 부작용을 발생시키지 않는 최소한의 양을 결정하기란 쉽지가 않다. 정상인이 감초 1일 100 mg을 8주 동안 섭취한 결과, 일시적 고혈압 증상 후 정상 상태로 회복되는 사례도 있으며 미량의 감초를 함유한 기호 식품의 섭취를 통해서도 부작용을 초래한 경우도 있다(Forslund *et al.*, 1989; Piette *et al.*, 1984). 그러나 이들에 의하면 대부분의 부작용은 섭취를 중단 후 2~5개월이 지나 정상적인 salt balance를 비롯하여 정상적 혈압을 보이는 등 가역적 현상으로 확인되었다. 감초의 유해성 평가를 위해서는 동물에 유추한 NOEL(no-observable effect level)을 얻기보다는 발암성에 대한 보고가 아직 없고 감초의 효능을 고려한다면 LOAEL(lowest-observed-adverse-effect level)을 위한 접근이 타당하다고 생각된다. 감초추출물에 대한 유해성 평가보다 약리 작용과 관련하여 주요 성분에 대한 역치(threshold)에 대한 연구가 다소 이루어졌다. Glycyrrhizic acid의 threshold는 성인 기준으로 0.7 g/day로 알려졌으나 알코올성 간경변이 있는 사람에게서는 0.35 g/day의 음료를 마시기도 부작용을 유발하였다(Piette *et al.*, 1984). 이러한 측면을 고려할 때 가장 민감한 사람에게서 100 mg 이상의 glycyrrhizic acid 섭취는 부작용을 초래할 수 있다고 추정하고 있다(Stormer *et al.*, 1993). 건조된 감초의 50g에 약 0.2%의 glycyrrhizic acid가 함유한 것을 감안하여 safety factor 10을 적용했을 때 약 10 mg glycyrrhizic acid 이하가 매일 복용할 수 있는 LOAEL로 추정된다. 따라서 약 0.2%의 glycyrrhizic acid를 함유한 감초인 경우, 1일 복용할 수 있는 양이 5 g 이하가 안전용량으로 추정된다. 그러나 한약재인 경우, 열수 추출과 더불어 여과 후 섭취라는 점을 고려할 때 처방에 있어서 LOAEL의 수준을 넘는 여유가 있을 수 있다.

그러나 질환 치료의 목적에 의한 감초의 복용과 장기간 감초를 함유한 식음료를 섭취한 경우 부작용을 유발할 수 있는 위험이 있을 수 있다. 특히 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 효소에 대한 유전적 결함이 있거나 활성이 낮은 사람에게서는 아주 소량의 감초에 의해서도 부작용을 유발할 수 있기 때문에 감초 섭취를 삼가는 것이 바람직하다.

III. 결 론

식물 기원 추출물은 여러 가지 성분을 포함하여 약리 및

독성 기전을 단순하고 명확하게 설명하기란 쉽지 않다. 감초의 경우, 항궤양성 약리 기전도 여러 물질이 복합적으로 작용하여 그 효능이 이루어진다는 것이 앞서 언급한 것처럼 최근 연구에 의해 밝혀지고 있다. 특히 독성 기전은 약리 기전보다 그 연구가 현저히 적게 이루어져 전반적 독성을 판정하기란 쉽지가 않다. 그러나 현재까지 연구를 요약하면 약리 작용으로서는 cortisol의 분비 감소 또는 농도 저하에 따르는 질환에 효능, 항궤양성과 항염증 등으로 들 수 있다. 또한 항간염 및 항암 효과는 최근 들어 그 가능성이 제시되고 있다. 특히 외인성물질에 대한 항독 효능은 항산화적 기능 및 Phase II 계의 활성을 통해 효능에 대한 기전 연구 분자생물학적 및 신호전달 체계와 관련한 연구는 최근 들어 연구가 이루어지고 있다. 감초의 항간염 효능에 대한 연구는 일본에서 주로 많이 이루어지고 있으며 hepatitis B를 비롯하여 C에 대한 효능의 가능성도 제시되고 있다.

독성 작용 측면에서는 감초에 의한 renin-angiotensin-aldosterone 계의 저하를 유발하여 hypermineralcorticoid 상태의 고혈압을 들 수 있다. 이러한 독성 기전과 작용은 현재까지 가장 명확하게 밝혀진 감초의 대표적인 부작용이다. 그러나 최근 들어 이와 관련하여 근질환 역시 많은 연구가 진행되고 있다. 대표적으로 근육의 약화에 의한 무기력증 및 myopathy 등을 들 수 있다. 특히 hypocalcemia에 의한 acute renal failure의 가능성 역시 제시되고 있다. 감초의 독성과 관련하여 대사과정에서 CYP450 계열의 효소 유도 물질로서 작용, 내인성 물질과의 상호 작용에 의한 독성 기전의 가능성은 새롭게 감초 독성을 밝히는 중요한 방향이라 할 수 있다. 현재까지 연구 결과에 의하면 감초에 의한 표면적인 부작용은 가역적(reversible)인 것으로 나타났다. 그러나 이러한 가역적 현상은 대부분 중, 단기간의 섭취에 의해 급성적 현상에 국한되었다는 것이다. 따라서 우리나라에서 한방 처방을 통해 장기적으로 다량의 복용을 고려할 때 장기적 관찰을 통해 감초의 독성 현상을 규명하는데 바람직한 방향으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 계명대학교 전통 미생물 자원 및 산업화 연구 센터의 지원에 의한 것입니다.

참고문헌

- Agarwal, R., Wang, Z.Y., Mukhtar, H. (1991): Inhibition of mouse skin tumor-initiating activity of DMBA by chronic oral feeding of glycyrrhizin in drinking water. *Nutr. Cancer.*, **15**(3-4), 187-193.
- Armanini, D., Bonanni, G. and Palermo, M. (1999):

- Reduction of serum testosterone in men by licorice. *N. E. J. M.*, **341**(15), 1158.
- Armanini, D., Karbowski, I. and Funder, J.W. (1983): Affinity of liquorice derivatives for mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Clin. Endocrinol.*, **19**, 609-612.
- Aviram, M. (1996): Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, **34**(8), 599-608.
- Baker, M.E. and Fanestil, D.D. (1991): Licorice, computer-based analyses of dehydrogenase sequences, and the regulation of steroid and prostaglandin action. *Mol. Cell Endocrinol.*, **78**(1-2), C99-102.
- Bannister, B., Ginsburgh, R. and Shneerson, J. (1977): Cardiac arrest due to liquorice-induced hypokalaemia. *B. M. J.*, **2**, 738-739.
- Barrella, M., Lauria, G., Quatrala, R. and Paolono, E. (1997): Hypokalaemic rhabdomyolysis associated with liquorice ingestion : report of an atypical case. *Ital. J. Neurol. Sci.*, **18**, 217-220.
- Benediktsson, R. and Edwards, C.R. (1994): Apparent mineralocorticoid excess. *J. Human. Hypertension.*, **8**, 217-220.
- Belinky, P.A., Aviram, M., Mahmood, S. and Vaya, J. (1998a): Structural aspects of the inhibitory effect of glabridin on LDL oxidation. *Free. Radic. Biol. Med.*, **24**(9), 1419-1429.
- Belinky, P.A., Aviram, M., Fuhrman, B., Rosenblat, M. and Vaya, J. (1998b): The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents. *Atherosclerosis.*, **137**(1), 49-61.
- Blachley, J.D. and Knochel, J.P. (1980): Tobacco chewer's hypokalaemia- licorice revisited. *N. ENGL. J. Med.*, **302**, 784-785.
- Brem, A.S., Bina, R.B., Hill, N., Alia, C. and Morris, D.J. (1997): Effects of licorice derivatives on vascular smooth muscle function. *Life. Sci.*, **60**(3), 207-214.
- Caradonna, P., Gentiloni, N., Servidei, S., Perrone, G.A., Greco, A.V. and Russo, M.A. (1992): Acute myopathy associated with chronic licorice ingestion: reversible loss of myoadenylate deaminase activity. *Ultrastruct. Pathol.*, **16**(5), 529-535.
- Cataldo, F., Di-stefano, P., Violante, M., Traverso, G. and Mul'e, M. (1997): Pseudohyperaldosteronism secondary to licorice poisoning associated with haemorrhagic gastritis. *Pediatra. Med. Chir.*, **19**, 219-221.
- Chen, X. and Han, R. (1995): Effect of glycyrrhetic acid on DNA damage and unscheduled DNA synthesis induced by benzo(a)pyrene. *Chin. Med. Sci. J.*, **10**(1), 16-9.
- Cereda, J.M., Trono, D. and Schifferli, J. (1983): Licorice intoxication caused by alcohol-free pastis. *Lancet.*, **1**, 1442.
- Chamberlain, T.J. (1970): Licorice poisoning, pseudoaldosteronism and heart failure. *J. A. M. A.*, **213**, 1343.
- Chung, J.G., Chang, H.L., Lin, W.C., Wang, H.H., Yeh, C.C., Hung, C.F. and Li, Y.C. (2000): Inhibition of N-acetyltransferase activity and DNA-aminofluorene adducts by glycyrrhizic acid in human colon tumour cells. *Food. Chem. Toxicol.*, **38**(2-3), 163-172.
- Cumming, A.M., Boddy, K., Brown, J.J., Fraser, R., Lever, A.F., Padfield, P.L. and Robertson, J.I. (1980): Severe hypokalaemia with paralysis induced small doses of liquorice. *Postgrad. Med. J.*, **56**(657), 526-529.
- De Klerk, G.J., Nieuwenhuis, M.G. and Beutler, J.J. (1997): Hypokalaemia and hypertension associated with use of liquorice flavoured chewing gum. *B. M. J.*, **314**, 731-732.
- Doeker, B.M. and Andler, W. (1999): Licorice, growth retardation and addison's disease. *Horm. Res.*, **52**(5), 253-255.
- Dobbins, K.R. and Saul, R.F. (2000): Transient visual loss after licorice ingestion. *J. Neuroophthalmol.*, **20**(1), 38-41.
- Duex, W.L. and Ghosh, D. (1998): Structure and mechanism of action and inhibition of steroid dehydrogenase enzymes involved in hypertension. *Endocr Res.*, **24**(3-4), 521-529.
- Famularo, G., Corsi, F.M. and Giacanelli, M. (1999): Iatrogenic worsening of hypokalaemia and neuromuscular paralysis associated with the use of glucose solutions for potassium replacement in a young woman with licorice intoxication and furosemide abuse. *Acad. Emerg. Med.*, **6**(9), 960-964.
- Farese, R.V., Biglieri, E.G., Shackleton, C.H.L., Irony, I. and Gomez-Fontes R. (1991): Licorice-induced hypermineralocorticoidism. *N. Engl. J. Med.*, **325**, 1223-1227.
- Forslund, T., Fyhrquist, F., Froseth, B. and Tikkanen, I. (1989): Effects of licorice on plasma atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *J. Intern. Med.*, **225**(2), 95-99.
- Francischetti, I.M., Monteiro, R.Q. and Guimaraes, J.A. (1997): Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **235**(1), 259-263.
- Funder, J.W., Pearce, P.T., Smith, R. and Smith, A.I. (1988): Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* **28**, **242**(4878), 583-585.
- Gibson, M.R. (1978): Glycyrrhiza in old and new perspective. *Lloyda.*, **41**, 348-354.
- Guo, N. (1991): Protective effect of glycyrrhizine in mice with systemic *Candida albicans* infection and its

- mechanism. *Chung. Kuo. I. Ko. Hsueh. Pao.*, **13**(5), 380-383.
- Haberer, J.P., Jouve, P., Bedock, B. and Bazin, P.E. (1984): Severe hypolalaemia secondary to over-indulgence in alcohol-free pastis. *Lancet.*, **1**, 1305.
- Haraguchi, H., Ishikawa, H., Mizutani, K., Tamura, Y. and Kinoshita, T. (1998): Antioxidative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in *Glycyrrhiza inflata*. *Bioorg. Med. Chem.*, **6**(3), 339-347.
- Haraguchi, H., Tanimoto, K., Tamura, Y., Mizutani, K. and Kinoshita, T. (1998): Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. *Phytochemistry*, **48**(1), 125-129.
- Haraguchi, H., Yoshida, N., Ishikawa, H., Tamura, Y., Mizutani, K. and Kinoshita, T. (2000): Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**(2), 219-223.
- Hatano, T., Yasuhara, T., Fukuda, T., Noro, T. and Okuda, T. (1989): Phenolic constituents of licorice. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **37**(11), 3005-3009.
- Heikens, J., Fliers, E., Ackermans, M. and van Montfrans, G. (1995): Licorice-induced hypertension: a new understanding of an old disease: case report and brief view. *Neth. J. Med.*, **47**(5), 230-234.
- Hu, W.Y., Li, Y.W., Hou, Y.N., He, K., Chen, J.F., But, P.P. and Zhu, X.Y. (1999): The induction of liver microsomal cytochrome P450 by *Glacryrhiza uralensis* and glycyrrhetic acid in mice. *Biomed. Environ. Sci.*, **12**(1), 10-14.
- Huang, K.C. (1993): The pharmacology of Chinese Herbs. CRC press. 84.
- Kakegawa, H., Matsumoto, H. and Satoh, T. (1992): Inhibitory effects of some natural products on the activation of hyaluronidase and their anti-allergic actions. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **40**(6), 1439-1442.
- Kim, D.H., Lee, S.W. and Han, M.J. (1999): biotransformation of glycyrrhizin to 18 β -glycyrrhetic acid-3-O- β -D-glucuronide by *Streptococcus LJ-22*, a human intestinal bacterium. *Biol. Pharm. Bull.*, **22**(3), 320-322.
- Kobayashi, S., Miyamoto, T., Kimura, I. and Kimura, M. (1995): Inhibitory effect of isoliquiritin, a compound in licorice root, on angiogenesis *in vivo* and tube formation *in vitro*. *Biol. Pharm. Bull.*, **18**(10), 1382-1386.
- Kores, B.H., Beukelman, C.J., van den Berg, A.J., Wolbink, G.J., van Dijk, H. and Labadie, R.P. (1997): Inhibition of human complement by β -glycyrrhetic acid. *Immunology*, **90**(1), 115-120.
- Kuo, S., Shankel, D.M., Telikepalli, H. and Mitscher, L.A. (1992): *Glycyrrhiza glabra* extract as effector of interception in *Escherichia coli* K12+. *Mutat. Res.*, **282**(2), 93-98.
- Lai, F., Venna, N., Arrigg, F. Jr. and Sabin, T.D. (1980): Licorice, snuff and hypokalaemia. *N. Engl. J. Med.*, **303**, 463.
- Lo, H.H., Yen, Y.S., Hsieh, S.E. and Chung, J.G. (1997): Glycyrrhizic acid inhibits arylamine N-acetyltransferase activity in *Klebsiella pneumoniae in vitro*. *J. appl. Toxicol.*, **17**(6), 385-390.
- Moon, A. and Kim, S.H. (1997): Effects of *Glycyrrhiza glabra* roots and glycyrrhizin on the glucuronidation in rats. *Planta. Med.*, **63**(2), 115-119.
- Monder, C. (1991): Corticosteroids, kidneys, sweet roots and dirty drugs. *Mol Cell Endocrinol.*, **78**(1-2), C95-8.
- Nielsen, I. and Pedersen, R.S. (1984): Life threatening hypolalaemia caused by liquorice ingestion. *Lancet.*, **1**, 1305.
- Nightingale, S., Smith, P.E. and Turnbull, D.M. (1981): Anorexia nervosa, liquorice and hypokalaemic myopathy. *Postgrad. Med. J.*, **57**, 577-579.
- Ohuchi, K., Kamada, Y., Levine, L. and Tsurufuji S. (1981): Glycyrrhizin inhibits prostaglandin E2 production by activated peritoneal macrophages from rats. *Prostaglandins Med.*, **7**(5), 457-463.
- Ozeki, T., Tokawa, Y., Ogasawara, T., Sato, K. and Kan, M. (1978): The effects of hydrocortisone and glycyrrhizin on the enzyme releases of arylsulfatase and hyaluronidase from lysosomes of liver. *Experientia*, **15**, **34**(3), 387-388.
- Paolini, M., Pozzetti, L., Sapone, A. and Cantelli-Forti, G. (1998): Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenase. *Life. Sci.*, **62**(6), 571-582.
- Paolini, M., Barillari, J., Broccoli, M., Pozzetti, L., Perocco, P. and Cantelli-Forti, G. (1999) Effect of liquorice and glycyrrhizin on rat liver carcinogen metabolizing enzymes. *Cancer. Lett.*, **18**, **145**(1-2): 35-42.
- Piette, A.M., Bauer, D. and Chapman, A. (1984) Major hypokalemia with rhabdomyolysis secondary to the intake of a nonalcoholic aniseed aperitif. *Ann. Med. Interne.*, **135**(3), 296-298.
- Rafi, M.M., Rosen, R.T., Vassil, A., Ho, C.T., Zhang, H., Ghai, G., Lambert, G. and Dipaola, R.S. (2000): Modulation of bcl-2 and cytotoxicity by licochalcone-A, a novel estrogenic flavonoid. *Anticancer. Res.*, **20**(4), 2653-2658.
- Rosenblat, M., Belinky, P., Vaya, J., Levy, R., Hayek, T., Coleman, R., Merchav, S. and Aviram, M. (1999): Macrophage enrichment with the isoflavan glabridin inhibits NADPH oxidase-induced cell-mediated oxidation of low density lipoprotein. A possible role for protein kinase C. *J. Biol. Chem.*, **14**; **274**(20), 13790-13799.

- Rosseel, M. and Schoors, D. (1993): Chewing gum and hypokalaemia. London: Pharmaceutical Press. 13th ED. pp. 888. 2171-2172.
- Russo, S., Mastropasqua, M., Mosetti, M.A., Persegani, C. and Paggi, A. (2000): Low doses of liquorice can induce hypertension encephalopathy. *Am. J. Nephrol.*, **20**(2), 145-148.
- Saito, T., Tsuboi, Y., Fujisawa, G., Sakuma, N., Hohda, K., Okada, K., Saito, K. and Ishikawa, S. (1994): An autopsy case of licorice-induced hypokalemic rhabdomyolysis associated with acute renal failure: special reference to profound calcium deposition in skeletal and cardiac muscle. *Nippon. Jinjo. Gakkai. Shi.*, **36**(11), 1308-1314.
- Sato, H., Goto, W., Yamamura, J., Kurokawa, M., Kageyama, S., Takahara, T., Watanabe, A. and Shiraki, K. (1996) Therapeutic basis of glycyrrhizin on chronic hepatitis B. *Antiviral. Res.*, **30**(2-3), 171-177.
- Seckl, J.R. (1997): 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action. *Front. Neuroendocrinol.*, **18**(1), 49-99.
- Shankel, D.M., Kuo, S., Haines, C. and Mitschr, L.A. (1993): Extracellular interception of mutagens. *Basic. Life. Sci.*, **61**, 65-74.
- Shim, S.B., Kim, N.J. and Kim, D.H. (2000): β -glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 β -glycyrrhetic acid from the rhizomes of *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Med.*, **66**(1), 40-43.
- Shimojo, M. and Stewart, P.M. (1995): Apparent mineralocorticoid excess syndromes. *J. Endocrinol. Invest.*, **18**(7), 518-532.
- Shintani, S., Murase, H., Tsukagoshi, H. and Shiigai, T. (1992): Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. *Eur. Neurol.*, **32**(1), 44-51.
- Stewart, P.M. (1999): Cortisol as a mineralocorticoid in human disease. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, **69**(1-6), 403-408.
- Stewart, P.M., Wallace, A.M., Valentini, R., Burt, D., Shackleton, C.H.L. and Edword, C.R.W. (1987): Mineralocorticoid activity of liquorice: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency comes of age. *Lancet.*, **2**, 821-824
- Stormer, F.C., Reistad, R. and Alexander, J. (1993): Glycyrrhizic acid in liquorice--evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol.*, **31**(4), 303-312. Review.
- Takeuchi, T., Shiratori, K., Watanabe, S., Chang, J.H., Moriyoshi, Y. and Shimizu, K. (1991): Secretin as a potential mediator of antiulcer actions of mucosal protective agents. *J. Clin. Gastroenterol.* **13 Suppl. 1**, S83-S87.
- Takahara, T., Watanabe, A. and Shiraki, K. (1994): Effects of glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study. *J. Hepatol.*, **21**(4),: 601-609.
- van der Zwan, A. (1993): Hypertension encephalopathy after liquorice injection. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **95**(1), 35-37.
- van Rossum, T.G., Vulto, A.G., de Man, R.A., Brouwer, J.T. and Schalm, S.W. (1999): Glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **12**(3), 199-205.
- van Rossum, T.G., Vulto, A.G., Hop, W.C. and Schalm, S.W. (1999): Pharmacokinetics of intravenous glycyrrhizin after single and multiple doses in patients with chronic hepatitis C infection. *Clin. Ther.*, **21**(12), 2080-2090.
- van Uum, S.H., Hermus, A.R., Smits, P., Thien, T. and Lenders, J.W. (1998): The role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the pathogenesis of hypertension. *Cardiovasc. Res.*, **38**(1), 16-24.
- Vaya, J., Belinky, P.A. and Aviram, M. (1997): Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. *Free. Radic. Biol. Med.*, **23**(2), 302-13.
- Wang, G.S. and Han, Z.W. (1993): The protective action of glycyrrhiza flavonoids against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. *Yao. Hsueh. Hsueh. Pao.*, **28**(8), 572-576.
- Werner, S., Brismar, K. and Olsson, S. (1979): Hyperprolactinaemia and liquorice. *Lancet.*, **1**, 319.
- Wu, P., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, X., Guo, Z., Liang, X. and Lai, W. (1999): Effects of glycyrrhizin on production of vascular aldosterone and corticosterone. *Horm. Res.*, **51**(4), 189-192.
- Yokota, T., Nishio, H., Kubota, Y. and Mizoguchi, M. (1998): The inhibitory of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment. Cell. Res.*, **11**(6), 355-361.
- Zeng, L., Lou, Z.C. and Zhang, R.Y. (2000): Quality evaluation of Chinese licorice. *Yao. Hsueh. Hsueh. Pao.*, **26**(10), 788-793.