

甘草酸及其苷元甘草次酸的盐皮质激素样作用研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201422

摘 要: 甘草酸在体内水解成甘草次酸, 甘草次酸的化学结构类似于甾体激素, 因此甘草酸是甘草次酸的前体药物。甘草酸和甘草次酸是甾体激素代谢失活酶 (尤其是 II 型 11 β -羟化甾体脱氢酶) 抑制剂, 可提高内源性和外源性皮质激素的活性。甘草酸和甘草次酸又可作为配体, 与皮质激素受体结合呈现出糖皮质激素、盐皮质激素样作用。因此长期使用甘草或甘草酸类药物产生的盐皮质激素样作用可用于艾迪生病的治疗, 但用于其他疾病治疗时, 盐皮质激素样作用就有可能成为不良反应 (主要表现为假性醛固酮增多症或高血压), 约占甘草和甘草酸类药物不良反应的 50% 以上; 并对其引起假性醛固酮增多症或高血压的机制进行了讨论。

关键词: 甘草酸; 甘草次酸; 盐皮质激素样作用; 假性醛固酮增多症; 高血压

中图分类号: R282.71

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)06-0448-05

Advances in studies on mineralocorticoid-like effect of glycyrrhizic acid and its aglycone glycyrrhetic acid

ZHANG Ming-fa, SHEN Ya-qin

Shanghai Meiyu Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201422, China

Abstract: Glycyrrhizic acid is hydrolyzed to glycyrrhetic acid *in vivo*, so glycyrrhizic acid is a prodrug of glycyrrhetic acid. Chemical structure of glycyrrhetic acid is similar to steroid hormone. Glycyrrhetic acid and glycyrrhizic acid are the inhibitors of enzymes (especially 11 β -hydroxy-steroid dehydrogenase type 2) in steroid hormone metabolism, therefore they can enhance effects of inactivation endogenous and exogenous corticosteroids. Glycyrrhetic acid and glycyrrhizic acid, as ligands, can combine with corticoid receptor, and show glucocorticoid-like and mineralocorticoid-like effects. Mineralocorticoid-like effect induced by long-term application of licorice or glycyrrhizic acid derivatives can be used for treatment of Addison's disease. But, for the treatment of other diseases, this effect may become the side effect (major manifestations: pseudoaldosteronism or hypertension), the incidence was more than 50% of their all adverse reactions, and their mechanisms of pseudoaldosteronism or hypertension were discussed in this paper.

Key words: glycyrrhizic acid; glycyrrhetic acid; mineralocorticoid-like effect; pseudoaldosteronism; hypertension

甘草酸 (glycyrrhizic acid) 是甘草中含量最高的苷类化合物, 也是甘草的主要甜味成分。天然甘草酸主要由顺式甘草酸 (18 β -甘草酸) 和少量反式甘草酸 (18 α -甘草酸) 组成, 其在体内水解成苷元——甘草次酸 (glycyrrhetic acid), 产生广泛的药理作用^[1-10]。甘草酸本身也具有生物活性, 但一般较甘草次酸弱。甘草酸及其盐或酯 (如甘珀酸, carbenoxolone) 作为药品、药用辅料和食品添加剂被广泛应用, 因此研究甘草酸的不良反应非常重要。

早在 20 世纪 60 年代就发现甘草有盐皮质激素样作用, 即醛固酮样作用。实验和临床研究都证明甘草酸和甘草次酸均能使人 and 实验动物尿量及钠排

出减少、钾排出增多, 可治疗轻症艾迪生病 (Addison's disease), 与氢化可的松合用治疗重症艾迪生病, 也可治疗糖尿病选择性醛固酮过少引起的高钾血症^[11]。持续应用于其他疾病可引起高血压、水肿、低血钾、肌无力等, 这些占甘草酸类药物不良反应的 50% 以上^[12]。

1 抑制盐皮质激素代谢

甘草酸和甘草次酸的化学结构与皮质激素颇为相似, 能与其竞争肝脏 Δ^4 -5 β -甾体还原酶、3-酮基甾体还原酶和 20-酮基甾体还原酶, 减少盐皮质激素失活代谢, 加之它们的促皮质激素样作用可延长和提高内源性及外源性盐皮质激素的有效血浓度和

作用时间, 延长和提高内源性和外源性糖皮质激素的盐皮质激素作用^[7]。

氢化可的松和醛固酮对盐皮质激素受体有相似的亲和力。在盐皮质激素的靶细胞中存在着高活性 II 型 11β -羟化甾体脱氢酶 (11β -OHSD2), 该酶催化有活性的糖皮质激素 (如氢化可的松) 成无活性的糖皮质激素 (可的松), 阻碍糖皮质激素进入盐皮质激素受体所在区, 因而造成醛固酮的盐皮质激素受体特异性。甘草酸和甘草次酸抑制 11β -羟化甾体脱氢酶 (11β -OHSD), 造成有活性的糖皮质激素进入盐皮质激素受体所在区并与其结合, 发挥其内在的盐皮质激素作用。体内外实验均证明甘草酸降低血清钾浓度和抑制 11β -OHSD 的能力显著强于 18α -甘草酸, 体外抑酶能力远低于相应的甾元^[13-16]。盐皮质激素受体持续受到激素作用后反馈性 (代偿性) 抑制肾素-血管紧张素-醛固酮-受体系统, 使血浆肾素活性减弱、醛固酮浓度降低、盐皮质激素受体数量减少, 由此可见甘草酸和甘草次酸间接地下调醛固酮合成酶和 11β -OHSD2 mRNA 及蛋白的表达^[16-17]。健康志愿者食用含甘草的蜜饯 1 周后, 其唾液中氢化可的松、脱氧皮质酮、脱氢表雄甾酮和睾酮水平升高, 可的松、醛固酮水平下降。肾上腺皮质 H295 细胞试验发现甘草次酸抑制可的松而增加氢化可的松合成, 也剂量相关地抑制基础和的鞘蕊花素刺激脱氧皮质酮和脱氢表雄甾酮的结合反应, IC_{50} 为 $7 \mu\text{mol/L}$, 并认为甘草次酸通过抑制肾上腺皮质内的磺基转移酶 2A1 的活性, 阻滞结合反应, 从而提高循环血和唾液中游离型脱氧皮质酮和脱氢表雄甾酮水平, 表现出盐皮质激素样和雄激素样作用^[18]。

2 激动盐皮质激素受体

甘草酸和甘草次酸与肾脏胞浆中与盐皮质激素受体结合的亲和力是醛固酮的 1/10 000, 它们的抑制常数分别为 3.5、3.0 nmol/L^[19]。甘草次酸与人单核细胞上盐皮质激素受体结合的亲和力是醛固酮的 1/3 000, 甘草次酸在离体单核细胞中引起盐皮质激素直接介导的氧化应激蛋白表达和提高胞内钠浓度作用都可被盐皮质激素受体拮抗剂坎利酮 (canrenone) 阻断, 说明甘草次酸也是直接作用于盐皮质激素受体的弱激动剂^[20]。以上这些作用也许是甘草酸的盐皮质激素样不良反应较糖皮质激素样不良反应多见的原因^[21]。

3 产生假性醛固酮增多症

甘草酸和甘草次酸引起假性醛固酮增多症与抑

制 11β -OHSD2 密切相关, 一般是在大剂量持续使用后产生, 常用剂量较少引起, 但一些敏感个体甚至在甘草酸小于 100 mg/d 就会引起。深入研究发现在甘草酸和甘草次酸引起和不引起假性醛固酮增多症病人之间, 血中甘草酸和甘草次酸水平并无差异, 而一种代谢物 3-单葡萄糖醛酸-甘草次酸 (3MGA) 水平明显高于无假性醛固酮增多症的病人。3MGA 是强的 11β -OHSD2 抑制剂, 静脉注射可引起血钾水平降低。口服多剂量甘草酸后血中 3MGA 水平持续高于单剂量组, 但两组之间血中甘草酸和甘草次酸水平并无差异, 说明 3MGA 在体内才是造成长时间应用甘草酸和甘草次酸引起假性醛固酮增多症的主要因子^[22-24]。敏感个体可能存在 3MGA 代谢缺陷^[24]。

给 6 名男性志愿者口服甘草制剂 (相当于甘草酸 500 mg/d) 共 7 d, 用药期间出现明显的假性醛固酮增多症 (体质量增加, 血浆肾素活性、血浆醛固酮和血清钾水平降低)、用药 3 d 其中 5 名志愿者尿中 (四氢氢化可的松+别四氢氢化可的松)/四氢化可的松数值升高, 但血浆盐皮质激素活性并不升高。另 1 例尿中该比值并无改变, 但血浆盐皮质激素活性较用药前提高。3 例用药 7 d 尿中该比值仍高, 血浆盐皮质激素活性仍无变化, 另 3 例尿中该比值恢复到用药前水平, 血浆盐皮质激素活性却升高, 提示甘草酸引起的假性醛固酮增多症最初与抑制 11β -OHSD2 活性有关, 甘草次酸对盐皮质激素受体直接激动作用在一些个体中变得更明显^[25]。

甘草酸和甘草次酸引起的假性醛固酮增多症往往需要在停药后几周才恢复正常^[12,16]。这很可能与被下调的 11β -OHSD mRNA 及其蛋白表达恢复正常需要时间有关。

甘草酸和甘草次酸引起的假性醛固酮增多症起因于其保钠排钾的基本作用, 症状有水钠潴留 (水肿), 高血压, 头痛, 低血钾引起的代谢性碱血症、肌无力, 肾小管因缺钾变性而使浓缩功能降低、产生多尿和烦渴症状, 严重时可表现出肌麻痹、横纹肌溶解、代谢性碱中毒、肾衰、心衰和心律失常。但盐皮质激素受体并不只存在于肾脏, 也存在于许多组织细胞中, 如血管平滑肌、脑、红细胞、单核细胞、结肠、汗腺、唾液腺等, 因此上述症状也可以单独先出现^[12,21]。在 7 例无尿症患者的慢性血液透析时进行前瞻性随机双盲交叉研究中, 所有患者 *po* 甘草次酸 1 g/d 共 2 周, 血浆氢化可的松/可的松数值升高 ($P<0.01$); 血浆钾水平也平行下降, 服

用甘草次酸 1、2 周后从原来的 (5.5 ± 0.6) mmol/L 分别降至 (4.9 ± 0.7) 、 (4.5 ± 0.8) mmol/L ($P < 0.01$); 而在研究过程中 24 h 血压并无变化, 因此肾外组织的 11β -OHSD 也可影响血钾浓度, 但不调节与肾钠潴留无关的血压^[26]。

4 升高血压

给志愿者 *po* 甘草 50~200 g/d (相当于甘草次酸 75~540 mg/d), 2~4 周, 发现甘草引起的血压升高呈线性量效关系, 即使低剂量 50 g/d, 2 周后也能引起血压升高, 升压与服药时间无关, 但最大升压作用出现在服药 2 周后, 作者认为胃肠道输送功能缓慢者, 由于加强了对甘草次酸结合物的重吸收 (即肠肝循环) 可引起甘草次酸蓄积而易引起血压升高^[27]。孟庆萍等^[28]报道 18α -甘草酸 (150 mg/d, 静脉滴注) 治疗病毒性肝炎 200 例, 4.5% (9 例) 出现高血压及头晕、恶心、呕吐等症状。8 例慢性肝炎病人 *po* 甘草酸 150 mg, 每天 2 次, 4 周后引起高血压 (平均 160/98 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa), 其中 6 例伴有血浆醛固酮水平升高, 4 例伴有下肢水肿^[12]。20 例健康受试者食用低盐或高盐饮食并不改变尿中 (四氢氢化可的松+ 5α -四氢氢化可的松)/四氢化可的松数值, 但盐敏感个体的平均比值高于盐耐受个体。甘草次酸 (500 mg/d) 提高该比值, 盐敏感者的高于盐耐受者的, 并与平均血压变化相关, 说明 11β -OHSD2 在盐敏感性高血压中起了关键作用^[29]。给健康受试者和原发性高血压患者口服 4 周甘草 100 g/d (相当于甘草次酸 150 mg/d), 平均收缩压都有升高, 其中健康受试者组升高 3.5 mmHg ($P=0.06$), 高血压组升高 15.3 mmHg ($P=0.003$), 两组差异明显 ($P=0.004$)。两组平均舒张压升高差异明显 ($P=0.03$), 健康受试者组升高 3.6 mmHg ($P=0.01$), 高血压组升高 9.3 mmHg ($P<0.001$)。尽管甘草的升压作用两性差异不明显, 但女性的高血压症状较男性更显著 ($P=0.0008$)。服用甘草后尿中 (总氢化可的松代谢物+游离型氢化可的松)/游离型可的松数值明显增高 ($P<0.001$), 并与血压升高相关 ($P=0.02$)。血压升高与年龄、血浆肾素活性或体质量变化无关。提示原发性高血压病人较正常人对甘草酸和甘草次酸抑制 11β -羟基甾体脱氢酶的作用更强, 该作用对女性产生更为明显的临床症状^[30]。已有研究显示, 约 1/3 高血压病人存在 11β -羟基甾体脱氢酶缺陷^[17]。对 30 例曾发生过甘草致高血压不良反应的芬兰病人的调研结果显示: 发生

不良反应时平均血压为 201/118 mmHg; 循环血的 K^+ 、肾素和醛固酮水平低下; 11β -OHSD2 基因无明显变异, 但其中 20% (6/30) 病人与高血压相关的上皮钠通道亚单位的基因变异体发生率显著高于正常人的 3.7% (11/301)^[31]。说明在一部分甘草酸敏感个体中存在上皮钠通道的基因变异, 从而加强了甘草酸的皮质激素样作用中的肾钠重吸收, 并产生高血压。给大鼠饮用甘草酸 0.1 mg/mL 水溶液 12 周, 可显著升高血清钠水平、降低血清钾水平、显著升高外周血压和右心房压以及明显增厚动脉壁, 并认为右心房压升高是由肺血管壁增厚所致肺动脉高压引起的^[32]。

动物研究表明, 除甘草酸和甘草次酸的盐皮质激素样肾脏保钠排钾引起高血压的机制外, 还存在其他升高血压的机制。张永生等^[17,33-35]的研究显示, 大鼠自由饮用甘草酸水溶液 (相当于每天摄入甘草酸 200 mg/kg) 5 周、13 周, 收缩压、舒张压均升高, 心肌肌间动脉平滑肌痉挛、增生, 血管壁增厚及透明变性, 心肌损伤表现为心肌细胞肌束间及核周水肿、肌小节排列紊乱、灶性断裂、肌浆网扩张、线粒体肿胀、畸形短变小、空泡变, 肠系膜动脉对去甲肾上腺素的加压反应增高, 肠系膜血管网灌注液中皮质酮水平升高、醛固酮水平降低、主动脉 11β -OHSD2 及醛固酮合成酶 mRNA 表达受抑制。甘珀酸也是血管平滑肌细胞中的 11β -OHSD 竞争性抑制剂, 对其中 II 型酶的抑制作用 (抑制常数 0.02 μ mol/L) 是 I 型酶的 (抑制常数 0.42 μ mol/L) 20 倍。甘珀酸通过抑制血管平滑肌中的 11β -OHSD2 增强皮质酮增强大鼠离体主动脉环对苯肾上腺素或血管紧张素 II 的剂量相关性收缩反应, 通过抑制 11β -OHSD1 削弱 11 -脱氢皮质酮增强主动脉环对苯肾上腺素或血管紧张素 II 的收缩反应^[36]。说明甘草酸是通过抑制血管平滑肌中的 11β -OHSD 使有活性的糖皮质激素进入受体并与受体结合, 增强收缩血管活性物质的作用。

给大鼠 *ig* 甘草酸 3 mg/mL 水溶液 21 d, 收缩压从 (142 ± 8) mmHg 升至 (185 ± 9) mmHg ($P<0.01$), 其离体的主动脉环和肾动脉虽对非内皮依赖性 (硝普钠) 松弛能力保持不变, 但使内皮依赖性 (乙酰胆碱) 松弛能力受损。在甘草酸造成 11β -OHSD 活性缺乏的大鼠主动脉内皮一氧化氮合酶 (eNOS) 蛋白水平和硝化组织水平明显降低, 内皮素-1 蛋白水平明显升高。给予盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯或

依普利酮(eplerenone)可使灌胃甘草酸大鼠的血压恢复正常,也恢复血管内皮依赖性松弛和内皮素-1水平,对抗血管内皮 eNOS 蛋白水平和硝化组织水平下降。这就说明甘草酸最终通过血管内的盐皮质激素受体而敏化血管平滑肌的收缩反应^[37-38]。可是韩国学者用甘草酸处理大鼠 21 d,引起收缩压升高的同时,肾脏中内皮 eNOS 和诱生型 iNOS 的蛋白表达、盐皮质激素受体 mRNA 和蛋白表达以及心房利钠肽表达都明显增加,而利钠肽受体 A 和 C 的 mRNA 表达没有改变,也不影响硝普钠或心房利钠肽刺激环磷酸鸟苷的产生,认为甘草酸也可通过促进盐皮质激素受体表达引起高血压,而 NOS 和心房利钠肽表达增加是机体对甘草酸性高血压的代偿结果^[39]。

给大鼠侧脑室注射小剂量甘草酸或甘珀酸均可引起高血压,但无灌胃时引起的多饮盐水和多尿的典型慢性全身性盐皮质激素过多的症状。侧脑室注射小剂量盐皮质激素受体拮抗剂能对抗灌胃甘草酸或甘珀酸引起的高血压。提示甘草酸也可通过中枢盐皮质激素系统引起高血压^[40]。

5 结语

甘草酸在体内水解成甘草次酸,因此甘草酸是甘草次酸的前体药物。甘草次酸的化学结构类似于甾体激素。甘草次酸和甘草酸是甾体激素代谢失活酶(尤其是 11 β -OHSD2)抑制剂,可提高内源性和外源性皮质激素的活性。甘草酸和甘草次酸又可作为配体,与皮质激素受体结合呈现出糖皮质激素、盐皮质激素样作用。因此长期应用甘草或甘草酸类药物产生的盐皮质激素样作用可用于艾迪生病的治疗,但用于其他疾病治疗时,盐皮质激素样作用就有可能成为不良反应。

敏感个体之所以应用小剂量甘草或甘草酸类药物会产生假性醛固酮增多症,主要是因为甘草酸和甘草次酸的中间代谢物 3-单葡萄糖醛酸-甘草次酸在敏感者体内水平持续升高,而 3-单葡萄糖醛酸-甘草次酸对 11 β -OHSD2 的抑制作用较甘草次酸和甘草酸强。然而原发性高血压个体和盐敏感个体之所以应用小剂量甘草或甘草酸类药物会引起高血压,是因为这些敏感者体内存在肾脏上皮钠通道基因变异或对甘草次酸和甘草酸抑制更为敏感的 11 β -OHSD2。

如果开发的甘草新适应症与皮质激素样作用无关,如开发甘草降血脂、抗动脉粥样硬化新用途时,

由于需要长期用药,尽管甘草酸也有降血脂、抗动脉粥样硬化作用,还是应该去除甘草酸,避免皮质激素样不良反应出现。最好从提取过甘草酸的原料中开发新药,以便更充分地利用甘草资源、低碳又环保。

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.甘草酸抗病毒药理研究进展[J].中国执业药师,2008,5(12):18-22.
- [2] Hou Y Y, Yang Y, Yao Y, *et al.* Neuroprotection of glycyrrhizin against ischemic vascular dementia *in vivo* and glutamate-induced damage *in vitro* [J]. *Chin Herb Med*, 2010, 2(2): 125-131.
- [3] 张明发,沈雅琴.甘草及其提取物对呼吸系统的药理作用[J].现代药物与临床,2010,25(4):262-267.
- [4] 张明发,沈雅琴.甘草酸的抗肿瘤作用[J].上海医药,2010,31(11):492-495.
- [5] 张明发,沈雅琴.甘草酸防治肝损伤药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2010,7(4):232-236.
- [6] 张明发,沈雅琴.甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用[J].西北药学杂志,2011,26(3):222-226.
- [7] 张明发,沈雅琴.甘草酸及其苷元甘草次酸的糖皮质激素样作用[J].现代药物与临床,2011,26(1):33-35.
- [8] 张明发,沈雅琴.18 α -甘草酸保肝药理作用研究近况[J].抗感染药学,2011,8(1):11-13.
- [9] 张明发,沈雅琴.甘草酸及其衍生物抗炎抗变态反应药理研究进展[J].现代药物与临床,2011,26(5):359-364.
- [10] 黄群荣,马哲.甘草酸的药理作用研究进展[J].药物评价研究,2011,34(5):384-387.
- [11] Murakami T, Uchikawa T. Effect of glycyrrhizine on hyperkalemia due to hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetes mellitus [J]. *Life Sci*, 1993, 53(5): PL63-PL68.
- [12] 徐会选.甘草酸类药物的不良反应[J].药物不良反应杂志,2003,(3):166-171.
- [13] 何飞燕. α -GA 对豚鼠肾 11 β -OHSD₂ 活性抑制作用的研究[J].浙江中西医结合杂志,2003,13(10):622-623.
- [14] 俞进,楼宜嘉. α -甘草酸对肾 11 β -羟基类固醇脱氢酶的抑制作用[J].浙江医学,2005,27(4):263-265.
- [15] 杨锦南,朱明.甘草次酸及其衍生物药理作用研究进展[J].中国药理学通报,1997,13(2):110-114.
- [16] Tanahashi T, Mune T, Morita H, *et al.* Glycyrrhizic acid suppresses type 2 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase expression *in vivo* [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, 80(4/5):441-447.
- [17] 张永生,吴平生,刘伊丽,等.甘草甜素对大鼠血压的影响及其机制[J].中华内科杂志,1999,38(5):302-305.
- [18] Al-Dujaili E A, Kenyon C J, Nicol M R, *et al.* Liquorice and glycyrrhetic acid increase DHEA and

- deoxycorticosterone levels *in vivo* and *in vitro* by inhibiting adrenal SULT2A1 activity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 336(1/2): 102-109.
- [19] Tamaya T, Sato S, Okada H H. Possible mechanism of steroid action of the plant herb extracts glycyrrhizin, glycyrrhetic acid and paeoniflorin: inhibition by plant herb extracts of steroid protein binding in the rabbit [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1986, 155(5): 1134-1139.
- [20] Calo L A, Zaghetto F, Pagnin E, *et al.* Effect of aldosterone and glycyrrhetic acid on the protein expression of PAI-1 and p22(phox) in human mononuclear leukocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1973-1976.
- [21] 楚瑞琦, 王咏梅. 三种甘草酸类注射液不良反应分析 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2006, 20(1): 33-34.
- [22] Kato H, Kanaoka M, Yano S, *et al.* 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(6): 1929-1933.
- [23] Ohtake N, Kido A, Kubota K, *et al.* A possible involvement of 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, a metabolite of glycyrrhizin (GL), in GL-induced pseudoaldosteronism [J]. *Life Sci*, 2007, 80(17): 1545-1552.
- [24] 张明发, 张 军. 甘草酸药动学研究进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(2): 44-49.
- [25] Armanini D, Lewicka S, Pratesi C, *et al.* Further studies on the mechanism of the mineralocorticoid action of licorice in humans [J]. *J Endocrinol Invest*, 1996, 19(9): 624-629.
- [26] Serra A, Uehlinger D E, Ferrari P, *et al.* Glycyrrhetic acid decreases plasma potassium concentration in patients with anuria [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(1): 191-196.
- [27] Sigurjonsdottir H A, Franzson L, Manhem K, *et al.* Licorice-induced rise in blood pressure: a linear dose-response relationship [J]. *J Hum Hypertension*, 2001, 15(8): 549-552.
- [28] 孟庆萍, 周 静. 甘利欣引起血压升高的临床观察 [J]. 辽宁药物与临床, 2002, 5(1): 51.
- [29] Ferrari P, Sansonnens A, Dick B, *et al.* *In vivo* 11 β -HSD-2 activity: variability, salt-sensitivity, and effect of licorice [J]. *Hypertension*, 2001, 38(6): 1330-1336.
- [30] Sigurjonsdottir H A, Manhem K, Axelson M, *et al.* Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 β -HSD by liquorice [J]. *J Hum Hypertension*, 2003, 17(2): 125-131.
- [31] Miettinen H E, Piippo K, Hannila-Handelberg T, *et al.* Licorice-induced hypertension and common variants of genes regulating renal sodium reabsorption [J]. *Ann Med*, 2010, 42(6): 465-474.
- [32] Ruszymah B H, Nabishah B M, Aminuddin S, *et al.* Effects of glycyrrhizic acid on right atrial pressure and pulmonary vasculature in rats [J]. *Clin Exp Hypertens*, 1995, 17(3): 575-591.
- [33] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 甘草甜素和胆酸引起大鼠血压升高致心肌间动脉损伤的光镜观察 [J]. 中国现代医学杂志, 1999, 9(2): 6-7.
- [34] 张永生, 吴平生, 刘伊丽. 甘草甜素致心肌损伤的电镜观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(10): 68-69.
- [35] 张永生, 吴平生, 刘伊丽, 等. 胆酸和甘草甜素对大鼠血压和去甲肾上腺素加压反应的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2002, 12(12): 48-50.
- [36] Brem A S, Bina R S, Hill N, *et al.* Effects of licorice derivatives on vascular smooth muscle function [J]. *Life Sci*, 1997, 60(3): 207-214.
- [37] Quaschnig T, Ruschitzka F, Shaw S, *et al.* Aldosterone receptor antagonism normalizes vascular function in liquorice-induced hypertension [J]. *Hypertension*, 2001, 37(2 Pt 2): 801-805.
- [38] Quaschnig T, Ruschitzka F, Niggli B, *et al.* Influence of aldosterone vs endothelin receptor antagonism on renovascular function in liquorice-induced hypertension [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(11): 2146-2151.
- [39] Ma S K, Bae E H, Kim I J, *et al.* Increased renal expression of nitric oxide synthase and atrial natriuretic peptide in rats with glycyrrhizic acid-induced hypertension [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(2): 206-211.
- [40] Gomez-Sanchez E P, Gomez-Sanchez C E. Central hypertensinogenic effects of glycyrrhizic acid and carbenoxolone [J]. *Am J Physiol*, 1992, 263(6 Pt 1): E1125-E1130.