

Glycyrrhiza glabra

Sladki koren

Nina Kočevar

Povzetek: Sladki koren (*Glycyrrhiza glabra* L.) uporabljamo pri zdravljenju vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne bolezni. V članku predstavljamo pregled njegove terapevtske uporabe, farmakoloških lastnosti in toksikoloških učinkov.

Ključne besede: *Glycyrrhiza glabra*, farmakologija, toksikologija

Abstract: *Glycyrrhiza glabra* has been used for the treatment of upper respiratory tract inflammation and ulcer disease. In the article, a review of therapeutic uses, pharmacological activities, and toxicological effects are presented.

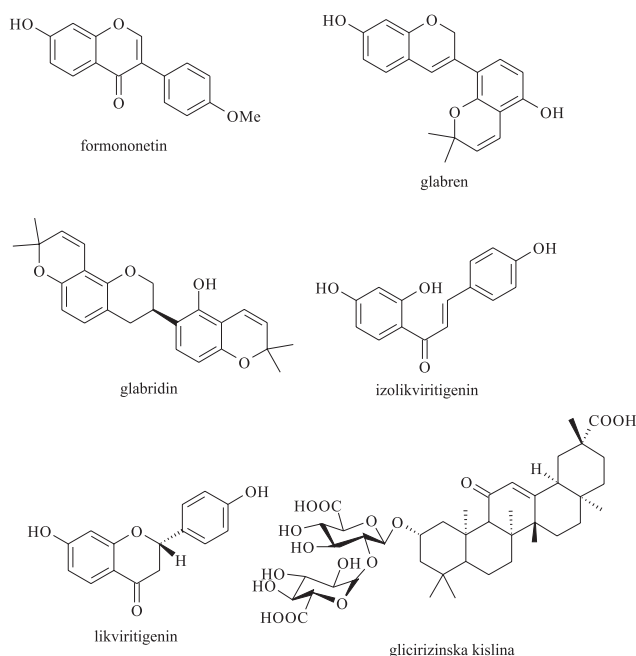
Key words: *Glycyrrhiza glabra*, pharmacology, toxicology

1 Uvod

Iz golostebelnega sladkega korena (*Glycyrrhiza glabra* L.) že tisočletja izdelujemo dve vrsti rastlinskih snovi (drog), ki sta sladkega okusa. *Glycyrrhizae radix* sestavljajo posušene olupljene ali neolupljene korenine in podzemni stranski poganjki, grobo zdrobljeni ali v daljših kosih, *Liquiritiae succus* pa je vodni izvleček korenin, iz katerega s sušenjem pridobimo črnorjave paličaste kose (lakrico ali črni sladkor) (1).

Uporaba sladkega korena v medicinske namene je znana že skoraj 5000 let. V kitajski tradicionalni medicini jo poznajo kot zdravilno sredstvo za podaljšanje življenja in izboljšanje splošnega zdravstvenega stanja, celjenje ran ter zdravljenje oteklin. Priljubljena je bila tudi pri Rimljanih, ki so z njo lajšali težave pri želodčnih, jetrnih in ledvičnih obolenjih ter astmi (1, 2). Danes z rastlinsko snovjo učinkovito zdravimo vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne razjede sluznic želodca in dvanajstnika. Priporočila nemške Komisije E navajajo jemanje 5-15 g rastlinske snovi oziroma 200-600 mg glicirizina dnevno, odmerki lakrice pa znašajo 0,5-1 g pri katarjih zgornjih dihalnih poti in 1,5-3 g pri ulkusni bolezni. Zdravljenje brez zdravniškega nadzora ne sme trajati več kot 4-6 tednov (3). V farmaciji iz rastline pripravljajo učinkovino za zdravljenje ulkusne bolezni, karbenoksolon (ester gliciretinske in jantarjeve kisline). Gliciretinska kislina je tudi učinkovina v protivnetnih izdelkih za topikalno zdravljenje atopičnih ekcemov, seboreje kože na obrazu, koprivnice, genitalnega srbeža, sončnih opeklin in pikov insektov (4). V kozmetični industriji sladki koren zaradi močnega belilnega učinka uporabljajo kot sredstvo za depigmentacijo (5). Lastnost glicirizina, da je približno 50-krat slajši od saharoze, pa izkoriščajo v prehranski industriji (6).

Iz sladkega korena so izolirali zelo širok spekter kemijskih spojin: aminokisline, flavonoide in flavonoidne glikozide, fitoestrogene, grenčine, hlapne spojine, kumarine, minerale, ogljikove hidrate, pentaciklične triterpene, steroide in vitamine. Najpomembnejši med njimi so flavonoidi in pentaciklični triterpeni (slika 1), ki so tudi nosilci farmakološkega delovanja.



Slika 1: Glavne farmakološko aktivne spojine iz sladkega korena: flavonoidi (formononetin, glabren, glabridin, likviritigenin in izolikviritigenin) ter triterpen glicirizinska kislina (zmes kalcijeve in kalijeve soli glicirizinske kisline je glicirizin).

Figure 1: The major pharmacologically active substances from *Glycyrrhiza glabra*: flavonoids (formononetin, glabrene, glabridin, liquiritigenin, and isoliquiritigenin) and a triterpene glycyrrhizic acid (the mixture of calcium and potassium salts of glycyrrhizic acid is glycyrrhizin).

2 Farmakološko delovanje

Protitluskusno delovanje je posledica vpletanja flavonoidov v metabolizem trombocite aktivirajočega dejavnika (PAF), vpletanja gliciretinske kisline v metabolizem prostaglandinov ter protimikrobnih lastnosti tako flavonoidov kot gliciretinske kisline.

PAF je ena najmočnejših do danes znanih ulcerogenih spojin – po intravenskem vnosu povzroči nastanek hudih hemoragičnih razjed želodčne sluznice (7). Za etrni izvleček sladkega korena so dokazali, da inhibira PAF-acetiltransferazo in prepreči nastanek PAF. Za to so odgovorne flavonoidne spojine (1).

Prostaglandini (PG) nastajajo pri metabolizmu arahidonske kisline z encimom ciklooksigenazo (COX). V želodcu inhibirajo izločanje želodčne kisline in povečajo izločanje mukusa. PG razgrajujeta encima 15-hidroksiprostaglandin-dehidrogenaza in 13-prostaglandin-reduktaza (7). V *in vitro* raziskavah so ugotovili inhibitorne učinke gliciretinske kisline in njenih derivatov na oba encima. Dokazali so tudi, da dosežemo z velikimi odmerki karbenoksolona visoke koncentracije te učinkovine v želodčni sluznici. S tem dvignemo lokalno koncentracijo PG in povečamo njihov citoprotektivni učinek (1).

Helicobacter pylori je neinvazivna gramnegativna bakterija, ki živi v globljih plasteh sluznic želodca in dvanajstnika. Je ključni dejavnik okolja, ki prispeva k nastanku ulkusne bolezni: 95-100 odstotkov bolnikov je okuženih s *H. pylori*, toda okužba je potreben, ne pa tudi zadosten pogoj za razvoj ulkusne bolezni – samo 15-20 odstotkov z bakterijo okuženih ljudi zbolijo za ulkusno boleznijo (8). Škodljivi učinki bakterije *H. pylori* se kažejo posredno preko bakterijskih encimov in toksinov ter neposredno preko dejavnikov, ki nastanejo kot posledica lokalnega vnetja. Dobre protimikrobne lastnosti proti bakteriji *H. pylori* so v obsežni *in vitro* raziskavi dokazali za formononetin, glabridin, glabren, gliciretinsko kislino in likviritigenin (9).

Sladki koren uporabljamo za pospeševanje izločanja sluzi pri vnetju sluznice zgornjih dihal, saj deluje kot **sekretomotorni in sekretolizni ekspektorant** (10). Sekretolizni učinek, za katerega so odgovorni saponini (predvsem glicirizin), najverjetneje sproži aktivacija gastropulmonalnega refleksa (10). Saponini v želodcu lokalno vzdražijo sluznico in preko aferentnih vlaken vagusa vzburi center za bruhanje do stopnje blage slabosti, kar se odrazi kot kašljanje, zaradi intenzivnejšega delovanja žlez slinavk se rahlo poveča slinjenje, v dihalih pa postanejo aktivnejše žleze, ki izločajo redko sluz, zaradi česar se gosta razredči. V raziskavah na živalih so odkrili tudi centralno antitusično delovanje, ki ga pripisujejo glicirizinski kislini, njeni učinki pa so dobro primerljivi z učinki kodeina (4, 10). K ekspektorativnem delovanju pomembno prispevajo tudi dobre protivnetne lastnosti glicirizina.

Za razumevanje **protivnetnih učinkov** moramo poznati mehanizem nastanka PG in levkotrienov. PG so pomembni mediatorji vnetnih reakcij, ki v organizmu v visokih koncentracijah nastajajo iz arahidonske kisline ob indukciji encima COX. Klasične nesteroidne protivnetne učinkovine inhibirajo tako COX-1 (konstitutivno) kot COX-2 (inducibilno) in pri dolgotrajnejši uporabi povzročajo ulcerozne poškodbe v želodčni sluznici. Druga pot presnove arahidonske kisline je sinteza levkotrienov s 5-lipooksigenazo (5-LO). Njihovi učinki, pomembni za protivnetno delovanje, so povečanje žilne prepustnosti in močno kemotaktno delovanje. V eni izmed *in vitro* raziskav so

proučevali vplive vodno-alkoholnih izvlečkov vrtnega ognjiča (*Calendula officinalis*), šentjanževke (*Hypericum perforatum*), ozkolistnega trpotca (*Plantago lanceolata*) in sladkega korena na COX-2 in 5-LO (11). Aktivnost rastlinskih izvlečkov so primerjali z nesteroidno protivnetno učinkovino nimezulidom. Rezultati so pokazali, da deluje sladki koren kot zelo učinkovit dvojni inhibitor – zniža tako aktivnost COX-2 kot 5-LO in s tem zmanjša sintezo eikozanoidov in levkotrienov. Izvleček sladkega korena bi zato lahko predstavljal dobro alternativo klasičnim nesteroidnim učinkovinam s prednostjo, da ne bi imel neželenega delovanja na želodčno sluznico. Protivnetne učinke sladkega korena razlagajo tudi kot posredno kortikosteroidno delovanje, ki je posledica steroidne strukture glicirizinske oziroma gliciretinske kisline. Za slednjo je v pogojih *in vitro* dokazano, da inhibira 4(5 β)-reduktazo, ki je odgovorna za metabolizem 4-en-3-onskih steroidnih hormonov v jetrih (4). Glicirizin in glicirizinska kislina poleg tega inhibirata tudi encim 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenazo.

Zamisel o potencialnem **antikoagulantnem delovanju** glicirizina izvira iz njegovih protivnetnih lastnosti. V reakcijah vnetja igrajo ključno vlogo tudi interakcije med levkociti in endotelijskimi celicami, ki jih omogočijo selektini. Leta 1992 so na membrani levkocitov in endotelijskih celic odkrili tetrasaharid sialil-Lewis X (Sle-X), ki je potreben za vezavo selektinov (12). Glicirizin je mimetik Sle-X, ki pa inhibira vezavo selektina na Sle-X. Tri leta kasneje so raziskovalci pokazali, da je Sle-X prisoten tudi na membrani trombocitov (12). Ugotovili so, da ne interagira neposredno s trombinom – v nasprotju z glicirizinom, ki se veže na anionsko vezavno mesto 1 na trombinu in posledično prepreči zlepljanje trombocitov. V teh poskusih so dokazali še, da je glicirizin neposreden in specifičen inhibitor trombina, za njegovo delovanje pa je odgovorna intaktna molekula – aglikonski del (gliciretinska kislina) in diglukuronidna enota nimata antikoagulantnih učinkov. V naslednjih letih so nadaljevali z raziskovanjem učinkov glicirizina na modelu inducirane tromboze na podganah (13). Glicirizin po intravenskem vnosu povzroči zmanjšanje krvnega strdka in povečanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa. Zanimiva je tudi ugotovitev, da se njegov antikoagulantni učinek zaradi intenzivnega metabolizma hitro zmanjša – ta prehodni učinek bi lahko izkoristili, ko bi morali strjevanje krvi inhibirati le začasno.

Kot naslednje si pogledjmo **antioksidativno delovanje**, katerega nosilci so flavonoidne spojine. Njihove antioksidativne sposobnosti so proučevali v *in vitro* raziskavi, v kateri so ugotavljali inhibitorne učinke na oksidacijo LDL (povzročeno z bakrovimi ioni oziroma makrofagi), sposobnost oddajanja elektronov in lovljenja radikalov ter stopnjo vezave železovih in bakrovih ionov (14). Rezultati so pokazali, da sta najbolj aktivni spojini glabren in glabridin.

Rastlinske izdelke z **nevroprotektivnimi lastnostmi** pogosto uporabljamo tako za preprečevanje kot zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni, kot je demenca. V eni od novejših raziskav so proučevali vpliv vodnega izvlečka sladkega korena na učenje in spomin pri miših (15). Živalim so sedem dni peroralno dajali različne odmerke izvlečka, ki je značilno izboljšal učenje in spomin. Poleg tega so z odmerkom, ki je povzročil optimalne učinke, zmanjšali z diazepamom oziroma s skopolaminom povzročeno amnezijo. Domnevajo, da so ugodni vplivi vodnega izvlečka sladkega korena posledica zaščitnega delovanja na nevrone v določenih predelih

možganov. Pomembno vlogo pri tem zagotovo igrajo tako antioksidativni kot protivnetni učinki.

Mehanizem **protivirusnega delovanja** glicirizinske kisline in glicirizina še ni natančno pojasnjen, poteka pa preko aktivacije biosinteze interferonov, znotrajcelične razgradnje virusnih delcev in preprečevanja slačenja in aktivacije virusov (16). V *in vitro* raziskavi na japonskem virusu encefalitisa so dokazali dobre protivirusne učinke glicirizina in glicirizinske kisline. Glicirizin je bil pri tem dvakrat bolj učinkovit od glicirizinske kisline, nobena od spojin pa v minimalni inhibitorni koncentraciji ni delovala citotoksično – toksične koncentracije so bile približno desetkrat večje (17).

Literaturni podatki navajajo dobro **protimikrobno aktivnost** sladkega korena proti bakterijam *Bacillus subtilis*, *Helicobacter pylori*, *Micrococcus luteus*, *Mycobacterium smegmatis*, *Staphylococcus aureus* (tako na meticilin občutljivim kot rezistentnim) in *Streptococcus mutans* ter proti glivi *Candida albicans* (2, 9, 18, 19). Glavni nosilci protimikrobnega delovanja so formononetin, glabridin, glabren, gliciretinska kislina in likviritigenin.

Zanimiva pa sta nasprotna učinka izvlečkov sladkega korena na **melanogenezo**. Melanin je temnorjav endogeni pigment, ki ga sintetizirajo melanociti (v koži, laseh in očeh). Njegova najpomembnejša vloga v organizmu je zaščita pred škodljivimi ultravijoličnimi žarki. Ključno vlogo pri nastanku melanina imajo encim tirozinaza ter proteina TRP-1 in TRP-2 (*tyrosinase-related protein*) (20). Znani so inhibitorni učinki glabridina, glavne sestavine hidrofbne frakcije izvlečka sladkega korena, na melanogenezo preko inaktivacije tirozinaze. Nasprotno pa glicirizin, glavna sestavina hidrofilne frakcije, melanogenezo zelo učinkovito stimulira in bi lahko pomenil napredek pri zdravljenju hipopigmentacijskih motenj. V raziskavi z glodalskimi melanomskimi celicami B-16/F-10 je glicirizin povzročil porast znotrajceličnega melanina za 160 odstotkov glede na kontrolo, aktivnost tirozinaze pa se je prav tako sorazmerno s povečanjem koncentracije povečala za 220 odstotkov. Značilne citotoksičnosti niso opazili. Proučevali so tudi podrobnejši mehanizem delovanja glicirizina – spojina inducira melanogenezo na nivoju prepisovanja, saj glicirizin močno poveča koncentracijo mRNK, odgovorne za nastanek tirozinaze in TRP-2 (20).

3 Klinične raziskave

Klinični dokazi iz zanesljivih raziskav, randomiziranih in nadzorovanih s placebom, potrjujejo učinkovitost in varnost uporabe izvlečkov sladkega korena pri zdravljenju želodčnega ulkusa (21, 22), kroničnih hepatitisov B (23) in C (24), atopičnega dermatitisa (25) in rodbinske mediteranske vročice (26).

Ostale klinične raziskave, narejene na manjšem številu bolnikov, nakazujejo še številne nove možnosti uporabe. Tako so dokazali učinkovitost izvlečkov pri zmanjševanju telesnih maščob, zniževanju serumskih koncentracij testosterona, blaženju simptomov labialnega herpesa ter aftoznih razjed ustne sluznice.

4 Toksikologija

Zastrupitev s sladkim korenem je posledica dolgotrajnejše uporabe prevelikih količin rastlinske snovi. Pokaže se v obliki minera-

lokortikoidnih učinkov – psevdaldosteronizma. Zelo redko lahko pride do mioglobinurije (3).

Simptomi zastrupitve so podobni simptomom hiperaldosteronizma: retencija natrijevih in kloridnih ionov ter vode, povečano izločanje kalijevih ionov in hipokaliemija, motnje mišične kontraktilnosti in srčnega ritma. Pride do nastanka edemov, predvsem na okončinah in obrazu, hipertenzije in večanja telesne mase (4). Ker pa plazemska koncentracija aldosterona ni povečana, zastrupitev imenujemo psevdaldosteronizem.

Najprej so domnevali, da delujeta glicirizin oziroma glicirizinska kislina neposredno preko aldosteronskih receptorjev. Kasneje so dokazali, da spojini vplivata na metabolizem kortizola, saj inhibirata ledvični encim 11- β -hidroksisteroid-dehidrogenazo. S tem preprečita pretvorbo kortizola do kortizona, ki nima več afinitete do aldosteronskih receptorjev. *G. glabra* tako preko povečane koncentracije kortizola povzroči močne mineralokortikoidne učinke (27). Rezultati novejših raziskav kažejo, da za psevdaldosteronske učinke nista neposredno odgovorna glicirizin oziroma glicirizinska kislina, ampak 3- β -D-monoglukuronil-18- β -gliciretinska kislina, ki je metabolit 18- β -gliciretinske kisline (28).

Rabdomioliza nastane kot posledica dolgotrajne hipokaliemije. Glavni klinični simptom je ohlapna paraliza stegenske mišice, ki jo spremljajo mišične bolečine in neustrezno zaznavanje dražljajev ter odrevenelost v okončinah. Mišična biopsija pokaže nekrozo in intenzivno fagocitno dejavnost v tkivu. Zaradi povečane koncentracije mioglobina v krvi pride do mioglobinurije, pri tem pa neredko nastanejo tudi poškodbe ledvičnih tubulov in glomerulov (29).

Komisija E odsvetuje uporabo pripravkov iz sladkega korena pri bolnikih s holestatskimi jetrnimi boleznimi in cirozo, hipertonijo, hipokaliemijo in hudo ledvično insuficienco. Uporaba v nosečnosti prav tako ni priporočljiva (3).

4.1.1 Interakcije

Do potenciranja učinkov lahko pride ob sočasnem vnosu pripravkov iz sladkega korena in kardiotioničnih glikozidov, kortikosteroidov, tiazidnih diuretikov in diuretikov Henlejeve zanke (3).

5 Sklep

Sladki koren je danes priznan kot učinkovito sredstvo za zdravljenje vnetja zgornjih dihalnih poti in ulkusne razjede sluznic želodca in dvanajstnika. V *in vitro* in *in vivo* raziskavah so dokazali še številne druge farmakološke lastnosti, manj pa je zanesljivih kliničnih dokazov o učinkovitosti in varnosti. Rastlinsko snov moramo uporabljati v skladu z navodili, saj lahko zastrupitev privede do resnih toksičnih učinkov.

6 Literatura

1. Krausse R, Bielenberg J. Neue Aspekte: Süßholzwurzel bei Magengeschwüren. Österreichische Apotheker-Zeitung 12/2003. <http://www.oeaz.at/zeitung/> (datum dostopa maj 2008).
2. Fukai T, Satoh K, Nomura T et al. Preliminary evaluation of antinephritis and radical scavenging activities of glabridin from *Glycyrrhiza glabra*. Fitoterapia 2003; 74 (7-8): 624-629.

3. Kommission E. Liquiritiae radix (Süßholzwurzel). <http://www.heilpflanzen-welt.de/buecher/BGA-Kommission-E-Monographien/liquiritiae-radix-suessholzwurzel.htm> (datum dostopa maj 2008).
4. Bruneton J. In: Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants; Lavoisier Publishing, 1999: 688-694.
5. Jo C, Son JH, Shin MG et al. Irradiation effects on color and functional properties of persimmon (*Diospyros kaki* L. folium) leaf extract and licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fischer) root extract during storage. Radiat Phys Chem 2003; 67 (6): 143-148.
6. Willuhn G. Liquiritiae radix. In: Wichtl M. Teedrogen und Phytopharmaka; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002: 347-351.
7. Smyth EM, Burke A, FitzGerald GA. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Goodman Gilman A, Hardman JG, Limbird LL. Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics; McGraw-Hill, 2001: 669-694.
8. Bresjanac M. Ulkusna bolezen – peptična razjeda. In: Ribarič S. Izbrana poglavja iz patološke fiziologije; Inštitut za patološko fiziologijo, Medicinska fakulteta, 2001: 171-178.
9. Fukai T, Marumo A, Kaitou K et al. Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. Life Sci 2002; 71 (12): 1449-1263.
10. Schulz V, Hänsel R, Tyler VE. Herbal expectorants. In: Rational Phytotherapy: a Physicians' Guide to Herbal Medicine; Springer-Verlag, 2001: 185, 194-195.
11. Herold A, Cremer L, Calugaru A et al. Hydroalcoholic plant extracts with anti-inflammatory activity. Roum Arch Microbiol Immunol 2003; 62 (3-4): 217-229.
12. Francischetti IM, Monteiro RQ, Guimaraes JA. Identification of glycyrrhizin as a thrombin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun 1997; 235 (1):259-263.
13. Mendes-Silva W, Assafim M, Ruta B et al. Antithrombotic effect of glycyrrhizin, a plant-derived thrombin inhibitor. Thromb Res 2003; 112 (1-2): 93-98.
14. Belinky PA, Aviram M, Mahmood S et al. Structural aspects of the inhibitory effect of glabridin on LDL oxidation. Free Radical Biol Med 1998; 24 (9): 1419-1429.
15. Dhingra D, Parle M, Kulkarni SK. Memory enhancing activity of *Glycyrrhiza glabra* in mice. J Ethnopharmacol 2004; 91 (2-3): 361-365.
16. Auterhoff H, Knabe J, Hölftje HD. Zytokine. In: Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1994: 822.
17. Badam L. *In vitro* antiviral activity of indigenous glycyrrhizin, licorice and glycyrrhizic acid (Sigma) on Japanese encephalitis virus. J Commun Dis 1997; 29 (2): 91-99.
18. Fukai T, Marumo A, Kaitou K et al. Antimicrobial activity of licorice flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Fitoterapia 2002; 73 (6): 536-539.
19. Motsei ML, Lindsey KL, van Staden J et al. Screening of traditionally used South African plants for antifungal activity against *Candida albicans*. J Ethnopharmacol 2003; 86 (2-3): 235-241.
20. Jung GD, Yang JY, Song ES et al. Stimulation of melanogenesis by glycyrrhizin in B16 melanoma cells. Exp Mol Med 2001; 33 (3): 131-135.
21. Morgan AG, McAdam WAF, Pascoo C et al. Comparison between cimetidine and Caved-S in the treatment of gastric ulceration, and subsequent maintenance therapy. Gut 1982; 23 (6): 545-551.
22. Morgan AG, Pascoo C, McAdam WA. Maintenance therapy: a two year comparison between Caved-S and cimetidine treatment in the prevention of symptomatic gastric ulcer recurrence. Gut 1985; 26 (6): 599-602.
23. Eisenburg J. Treatment of chronic hepatitis B. Part 2: Effect of glycyrrhizic acid on the course of illness. Fortschr Med 1992; 110 (21): 395-398.
24. Coon JT, Ernst E. Complementary and alternative therapies in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. J Hepatol 2004; 40 (3): 491-500.
25. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. J Dermatolog Treat 2003; 14 (3): 153-157.
26. Amaryan G, Astvatsatryan V, Gabrielyan E et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard – a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail. and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with familial mediterranean fever. Phytomedicine 2003; 10 (4): 271-285.
27. Kato H, Kanaoka M, Yano S, Kobayashi M. 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80 (6): 1929-1933.
28. Heidemann HT, Kreuzfelder E. Hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to licorice ingestion and diuretic treatment. Klin Wochenschr 1983; 61 (6): 303-305.
29. Shintani S, Murase H, Tsukagoshi H, Shiigai T. Glycyrrhizin (licorice)-induced hypokalemic myopathy. Report of 2 cases and review of the literature. Eur Neurol 1992; 32 (1): 44-51.