

Morphine 과 Pentazocine 의 혈장 Corticosterone 증가작용에 미치는 Naloxone 및 Diazepam 의 영향

高麗大學校 醫科大學 藥理學教室

<指導 申 萬 鍊 教授>

全普權 · 朴政聿 · 趙根行 · 金秀京

= Abstract =

Influences of Diazepam and Naloxine on the increase of Plasma Corticosterone Level induced by Morphine and Pentazocine

Boe Gwun Chun, Jung Yul Park, Geun Haeng Cho, and Soo Kyung Kim

Department of Pharmacology, College of Medicine, Korea University

(Director: Professor Man Ryun Shin)

The influences of diazepam and naloxone on the increase of plasma corticosterone level induced by morphine, pentazocine, ACTH, or picrotoxin were investigated in male mice.

The results obtained were summarized as follows;

- 1) The increase induced by morphine or pentazocine of plasma corticosterone level was not affected by naloxone pretreatment but markedly suppressed by diazepam pretreatment.
- 2) The increase induced by ACTH of plasma corticosterone level was not affected by diazepam or naloxone pretreatment.
- 3) The picrotoxin markedly increased plasma corticosterone level, and the increase was not affected by diazepam or naloxone pretreatment.

This above results suggest that the increase induced by opioids of plasma corticosterone level seems to be rather related with other than opiate- or GABA receptor.

서 론

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)는 내인성 opioid 물질인 β -endorphin과 함께 proopiomelanocortin으로부터 생성된다고 하며¹⁾ stress 시 ACTH와 더불어 뇌하수체전엽에서 동시에 유리된다고 한다. 그리고 opioid 진통효과에 있어서 내인성 opioid peptide와 혈장 corticosterone 함량의 평형관계가 중요하다고 하는데, Gispén 등⁴⁾은 opioid의 진통효과가 ACTH에 의하여 억제된다고 하였으며 Gibson 등³⁾은 opioid antagonist인 naloxone이 ACTH의 혈장 corticosterone 분비작용을 억제한다고 보고하였고 Terenius⁵⁾ 및 Gispén 등⁴⁾은 ACTH 수용체와 opioid 수용체 사이에 유

사성이 있음을 주장하였다.

한편 Fur 등⁶⁾은 benzodiazepine계 약물이 stress에 의한 혈장 corticosterone 증가는 억제하지만 ACTH에 의하여 야기되는 증가는 억제하지 못한다고 하였다. 또한 benzodiazepine 수용체와 γ -aminobutyric acid (GABA) 수용체—regulator unit가 기능적으로 연결되어 있고⁷⁾, benzodiazepine계 약물이 GABA성 신경전달을 항진시키며^{8,9,10)} GABA는 corticotropin releasing factor (CRF) 분비 신경의 negative-feedback interneuron의 신경탈도물질이라고 한다¹¹⁾.

그밖에 GABA agonist가 morphine의 진통효과를 항진시킨다고 하는 이¹²⁾도 있으나, 그와 반대작용을 나타낸다고 하는 이도^{13,14,15)}있어, 그들의 상호관계가 아직 확실하지는 않다고 한다¹⁶⁾. 그런데 염등¹⁸⁾은 pen-

—全普權 外 3 人 : Morphine과 Pentazocine의 혈장 Corticosterone 증가작용에 미치는 Naloxone 및 Diazepam의 영향—

tazocine의 혈장 corticosterone 증가작용이 naloxone에 의하여 억제되지 않았으나 diazepam에 의하여서는 억제되었다고 하였으며, 조동¹⁹⁾은 naloxone이 morphine의 혈장 corticosterone 증가작용을 억제하였으나 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용은 억제하지 못하였음을 보고하였다. 따라서 저자는 opioid agonist들의 혈장 corticosterone 증가작용 기전에 대한 연구의 일환으로써 morphine 및 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용에 대한 naloxone과 diazepam의 영향을 ACTH 및 picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용에 대한 naloxone과 diazepam의 그것들과 비교관찰하여 흥미로운 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1) 실험동물은 일정한 사료로 1주일이상 사육한 체중 20g 내외의 건강한 웅성 mouse로 하였으며, 실험군은 12마리를 1군으로 하여 다음과 같이 구분하였다.

A) 단독 주사군

- ① 생리식염수(saline) 주사군 : 대조군
- ② Morphine HCl 20 mg/kg 주사군
- ③ Pentazocine 30 mg/kg 주사군
- ④ Naloxone HCl 1.0 mg/kg 주사군
- ⑤ Diazepam 5.0 mg/kg 주사군
- ⑥ ACTH 5.0 U/kg 주사군
- ⑦ Picrotoxin 4.0 mg/kg 주사군

B) 약물 전처치군

- ① Saline 5분전처치군

② Naloxone HCl 1.0 mg/kg 5분전처치군

③ Diazepam 5.0 mg/kg 60분전처치군

* 상기 모든 약물은 복강내 주사하였다.

2) 혈장 corticosterone 측정 : 오전 11시 전후에 mouse 경부를 절단하여 oxalate 병에 채혈한 혈액의 혈장 0.2 ml를 이용하여 Zenker-Bernstein 방법¹⁸⁾에 따라서 Amico-Bowman spectrophotofluorometer로 excitation-wavelength 470 nm, emission wave-length 530 nm에서 측정하였다.

3) 본 실험에 사용된 약물은 다음과 같다.

Morphine HCl (대원주식회사 제)

Pentazocine(대원주식회사 제)

Naloxone HCl(Endo Laboratories, Inc. 제)

ACTH(Armour Pharmaceutical Company 제)

Diazepam(종근당주식회사 제)

Picrotoxin(Sigma Chemical Company 제)

Corticosterone(Armour Pharmaceutical Company 제)

실험 성적

1) Naloxone 및 diazepam 주사군

정상군의 혈장 corticosterone 치(226.96±17.67 ng/ml)에 비하여 생리식염수 주사군(대조군)의 30분 및 60분의 혈장 corticosterone 치는 별 변동을 보이지 않았고, 대조군의 혈장 corticosterone 치에 비하여 naloxone 1.0 mg/kg 주사군 및 diazepam 5.0 mg/kg 주사군의 혈장 corticosterone 치도 별 변동을 보이지 않았다(Table 1).

Table 1. Influences of various drugs on the plasma corticosterone level in mice

Medication	Minutes after medication			
	0	15	30	60
Saline	226.96±17.67	—	261.76±21.32	260.33±20.86
Naloxone	"	243.15±24.12	269.70±19.73	248.59±25.33
Diazepam	"	263.72±29.01	258.70±24.18	241.14±21.28
Morphine	"	—	642.25±42.65	463.37±37.01
Pentazocine	"	—	635.89±47.01	504.84±42.67
ACTH	"	566.74±38.37	758.92±60.85	662.19±56.41
Picrotoxin	"	638.35±57.25	646.19±49.77	465.40±39.67

All values represent the mean±S.E. of 6 samples(Unit: ng/ml)

Table 2. Influences of diazepam and naloxone on the increase of plasma corticosterone induced by morphine and pentazocine in mice

Medication	Minutes after medication	
	30	60
Morphine	642.25±42.65	463.37±37.01
Naloxone+Morphine	668.50±38.86	427.50±33.12
Diazepam+Morphine	321.19±23.73*	271.09±23.61*
Pentazocine	635.89±47.01	504.84±42.67
Naloxone+Pentazocine	618.17±46.80	456.82±36.83
Diazepam+Pentazocine	340.44±36.52*	240.65±26.92*

* indicates $p < 0.01$

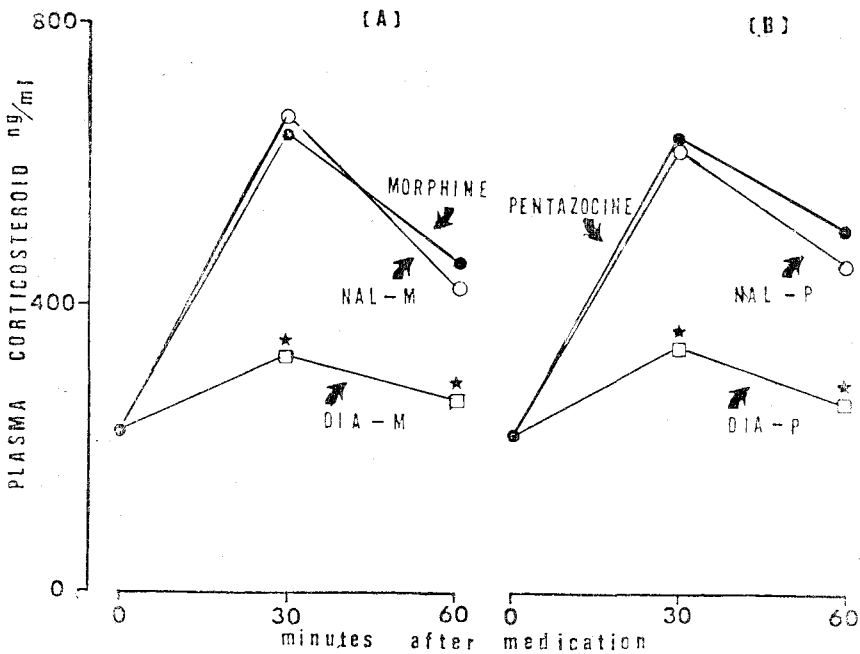


Fig. 1. Influences of diazepam and naloxone on the increases of plasma corticosterone induced by (A) morphine 20 mg/kg and (B) pentazocine 30 mg/kg in mice.

Each point represents the mean of 5~6 samples.

* indicates the statistical significance.

2) Morphine 및 pentazocine 주사군

Morphine 주사군 : morphine 20 mg/kg 단독 주사후 30분 및 60분의 혈장 corticosterone 치는 각각 642.25 ± 42.65 및 463.37 ± 37.01 ng/ml로서 대조군에 비하여 현저한 상승을 보였는데 이들은 naloxone 1.0 mg/kg 전처치로 별 변동을 보이지 않았으나 diazepam 5.0

mg/kg 전처치에 의하여는 그 증가가 현저하게 억제되었다 (Table 2, Fig. 1a).

Pentazocine 주사군 : pentazocine 30 mg/kg 단독 주사후 30분 및 60분의 혈장 corticosterone 치는 각각 635.89 ± 47.01 및 504.84 ± 42.67 ng/ml로서 대조군에 비하여 현저한 상승을 보였는데 이들은 naloxone 1.0 mg/kg 전처치로 별 변동을 보이지 않았으나 diazepam

Table 3. Influences of diazepam and naloxone on the increase of plasma corticosterone induced by ACTH and picrotoxin in mice

Medication	Minutes after medication		
	15	30	60
ACTH	596.74±38.37	758.92±60.85	662.19±56.41
Naloxone+ACTH	587.25±43.50	764.25±69.67	645.30±58.08
Diazepam+ACTH	—	791.03±58.41	713.15±66.40
Picrotoxin	638.35±57.25	646.19±49.77	465.40±39.67
Naloxone+Picrotoxin	607.77±39.32	605.21±56.09	395.46±48.91
Diazepam+Picrotoxin	—	644.30±47.27	437.12±39.32

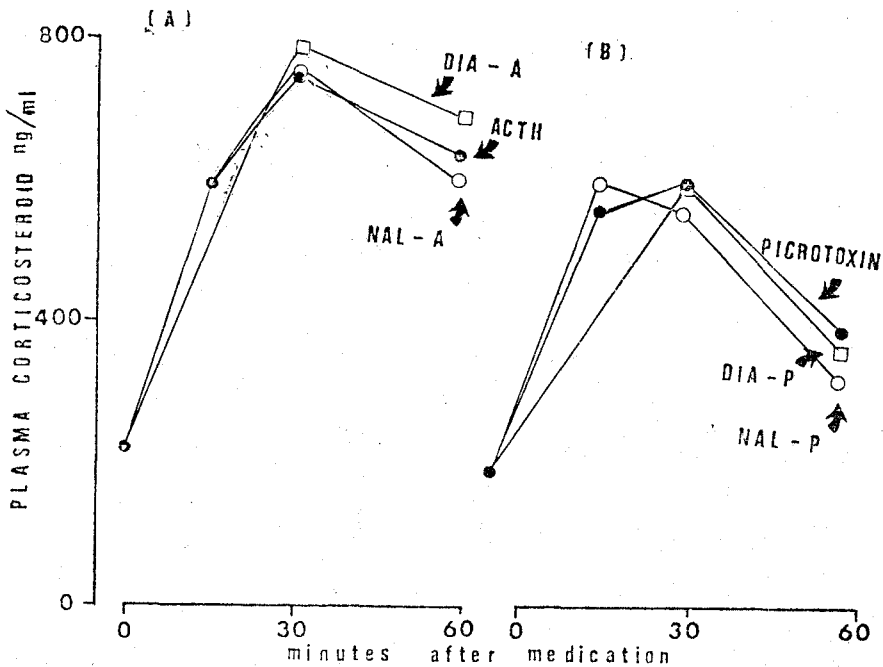


Fig. 2. Influences of diazepam and naloxone on the increases of plasma corticosterone induced by (A) ACTH and (B) picrotoxin in mice.

5.0 mg/kg 전처치에 의하여는 그 증가가 현저하게 억제되었다(Table 2, Fig. 1 b).

3) ACTH 주사군

ACTH 5.0 U/kg 단독 주사후 15분, 30분 및 60분의 혈장 corticosterone 치는 각각 596.74±38.37, 758.92±60.05 및 662.19±56.41 ng/ml로서 현저한 상승을 보였는데 이들은 naloxone 1.0 mg/kg 및 diazepam 5.0 mg/kg 전처치 등에 의하여 별 영향을 받지않았다

Table 3, Fig. 2 a).

4) Picrotoxin 주사군

Picrotoxin 4.0 mg/kg 단독 주사후 15분, 30분 및 60분의 혈장 corticosterone 치는 각각 638.53±57.25, 646.19±49.77 및 465.40±39.67 ng/ml로서 현저한 상승을 보였으나 naloxone 1.0 mg/kg 및 diazepam 5.0 mg/kg 전처치등에 의해서는 별 영향을 받지않았다(Table 3, Fig. 2 b).

고 찰

Glucocorticoid의 분비가 주로 CRF와 ACTH가 관련되는 feed-back 조절을 받음은 주지의 사실이며²⁰⁾ 최근 ACTH inhibitory polypeptide가 뇌하수체에서 분리되어, 이에 대한 다수의 연구보고²¹⁾가 있다. 그런데 ACTH와 β -endocrphin은 모두 proopiocortin으로부터 형성되며¹⁾, stress시 뇌하수체전엽에서 동시에 유리된다²²⁾고 한다. 또한 ACTH 수용체와 opioid 수용체 사이에 유사성이 있어서⁴⁾ ACTH와 opioid 물질들이 각각의 수용체에 대하여 상호 친화력이 있으며⁵⁾, 아울러 morphine이 ACTH에 의하여 야기된 혈장 corticosterone 증가를 감소시키며²²⁾ 반대로 opioid 진통효과가 ACTH에 의하여 억제된다⁴⁾는 보고등이 있는 바, Gibson 등³⁾은 opioid의 진통효과에 있어서 내인성 opioid와 corticosteroid의 양적 상호평형이 중요하다고 보고하였는데 ACTH는 불안감을 일으키고 corticosteroid는 그와 상반된 작용을 나타낸다고 한다^{24, 25, 26)}.

CRF 분비는 GABA와 noradrenaline에 의하여 억제되고 serotonin와 acetylcholine에 의하여 증가되며, 특히 GABA는 CRF 분비신경의 negative-feedback interneuron의 신경전달물질이라고 한다^{10, 27)}. 그리고 GABA agonist가 morphine의 진통효과를 항진시킨다는 보고¹¹⁾가 있으나 그와 상반되는 보고^{12, 13, 14)}도 있다. 그런데 GABA 수용체-regulator unit에 benzodiazepine 수용체가 연계되어 있고⁶⁾ benzodiazepine계 약물이 GABA성 신경전달을 항진시킨다는 것^{7, 8, 9)}은 주지의 사실인데, benzodiazepine계 약물이 stress에 의한 혈장 corticosterone 증가는 억제하나 ACTH에 의하여 야기되는 증가는 억제하지 못한다¹⁾고 하며 benzodiazepine 유도체의 하나인 diazepam은 他 benzodiazepine系藥物에 비하여 선택적인 진통작용을 나타낸다고 한다⁹⁾.

이와같은 사실로 미루어 보아 내인성 opioid polypeptide들이 ACTH, GABA agonist 및 benzodiazepine계 약물과 상호작용이 있다는 것을 가정할 수 있으나 아직 확실하지는 않다. 그런데 마약성 진통제들이 혈장 corticosterone을 증가시킨다고 하며²²⁾, picrotoxin은 GABA성 신경계에 작용하여 CRF 분비를 증가시킴으로서 혈장 corticosterone을 증가시킨다²⁸⁾고 하므로, naloxone과 diazepam이 마약성 진통제인 morphine 및 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 영향을 관찰함과 아울러 그들이 ACTH

및 picrotoxin의 혈장 corticosterone에 미치는 영향을 비교 관찰하였다.

1) Morphine 및 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 naloxone과 diazepam의 영향

Morphine 및 pentazocine 모두 혈장 corticosterone의 증가를 보였는데 이들은 naloxone에 의하여서는 별 영향을 받지 않았으나 diazepam에 의하여 현저한 억제 효과를 보였다. 이와같은 결과는 naloxone이 morphine의 ACTH분비작용을 억제하였다는 Jaffe²⁹⁾의 보고 및 naloxone이 morphine의 혈장 corticosterone 증가작용을 억제하였다는 조동¹⁸⁾의 보고와는 다르나 naloxone이 혈장 corticosterone 증가작용을 나타낼 수 있다는 Gibson 등³⁰⁾의 보고와 연관되는 흥미로운 결과로 생각된다. 또한 morphine 및 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용이 diazepam에 의하여 현저하게 억제되었는데 이는 diazepam이 morphine의 진통효과에 별 영향을 미치지 못한다는 Shannon 등³¹⁾의 보고와는 상반되나 diazepam이 morphine의 진통효과를 억제한다는 Mantegazza 등³²⁾의 보고와 관련되는 것으로 생각되며, 이와 같은 성적은 GABA가 CRH분비신경에 대하여 negative-feedback interneuron의 신경전달물질¹¹⁾이며 benzodiazepine계 약물이 GABA성 신경전달을 항진시킨다는 보^{7, 8, 9)}와 연관성이 있음을 시사하는 것으로 매우 흥미로운 결과로 사료되어 다음의 실험을 시행하였다.

2) ACTH의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 naloxone 및 diazepam의 영향

Opioid agonist의 혈장 corticosterone 증가작용에 있어서 그 일차적 작용부위가 부신피질일 것이라는 Sloan³³⁾ 및 Hughes 등³⁴⁾의 보고로 미루어 볼 때 위의 morphine 및 pentazocine에 대한 diazepam의 억제 효과가 부신피질에 대한 말초적 작용으로 나타날 수 있다고 사료되어 ACTH의 혈장 corticosterone 증가작용에 대한 naloxone 및 diazepam의 영향을 관찰하였던 바 naloxone과 diazepam은 ACTH의 작용에 별 영향을 미치지 못하였다. 그런데 naloxone이 ACTH의 혈장 corticosterone 증가작용에 영향을 미치지 못하였음은 부신피질의 ACTH 및 opioid 수용체가 기능적으로 유사하다는 Gispén 등⁴⁾의 주장과 ACTH 및 opioid agonist 등의 혈장 corticosterone 증가작용이 naloxone에 의하여 억제된다는 Gibson 등²²⁾의 보고와

는 상반되나 ACTH의 작용이 naloxone에 의하여 항진되었다는 Lyman grover 등²³⁾의 보고와 연관되는 것으로 사료된다. 또한 diazepam이 ACTH의 혈장 corticosterone 증가작용에 별 영향을 미치지 못하였는데 이는 chlordiazepoxide가 ACTH의 corticosterone 분비작용을 억제한다는 Dasgupta 등³⁵⁾의 보고와 상반되나 diazepam이 ACTH의 corticosterone 분비작용을 억제하지 못한다는 Fur 등¹⁶⁾의 보고와는 일치하는 것으로서 opioid의 혈장 corticosterone 증가작용이 중추적인 작용일 것이라는 점을 시사하는 매우 흥미로운 결과로 사료된다.

2) Picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 naloxone 및 diazepam의 영향

따라서 상기 ACTH에 대한 naloxone과 diazepam의 영향으로 미루어 볼때 신경전달물질 가운데 CRH 분비를 가장 강력하게 억제하는 GABA의 작용에 길항하여 ACTH 분비를 현저히 촉진시키는 것으로 알려진 picrotoxin²⁸⁾의 혈장 corticosterone 증가작용에 대한 naloxone 및 diazepam의 영향을 관찰하였던 바 naloxone과 diazepam이 picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용에 영향을 미치지 못하였다. 이와 같은 성적은 diazepam이 picrotoxin에 의한 경련작용을 현저하게 억제한다는 보고^{8,9,10,36,37)}와 GABA 수용체의 이질성에 대한 보고^{38,39)}와 관련지어 생각해 볼때, picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용과 경련작용에 대한 diazepam의 작용 양상이 각각 다른 기전으로 나타남을 시사하는 흥미로운 성적으로서, 이는 GABA 수용체의 이질성^{38,39)}과 관련되거나 diazepam이 picrotoxin-sensitive GABA 수용체에 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다.

본 실험의 성적으로 미루어 볼때, naloxone과 diazepam이 ACTH 및 picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용에 영향을 미치지 못하였으나 naloxone과는 달리 diazepam이 morphine과 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용을 현저히 억제하였음은 opioid성 물질의 혈장 corticosterone 증가작용이 부신피질에 대한 말초적인 작용이기 보다 opioid 수용체와 관련없이 hypothalamo-pituitary-adrenal system(HPAS)에 대한 중추적인 작용으로 나타나며, 이들에 대한 diazepam의 억제작용 또한 GABA성 신경전달 항진작용이 아닌 다른 기전에 의하여 나타남을 시사하는 성적으로 사료되는 바 저자들은, stress에 의한 혈장 corticosterone 증가를 여러 benzodiazepine 유도체들이 억제하

였는데 특히 항경련제인 clonazepam의 효과가 가장 강하였다고 Fur⁶⁾등이 보고하였으므로 항불안작용, 수면 작용 및 항 경련작용을 복합적 효과를 나타내는 diazepam과 달리 benzodiazepine 유도체로서 비교적 선택적인 작용을 나타내는 bromazepam, flurazepam 및 clonazepam 등⁴⁰⁾이 morphine 및 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 영향에 대한 연구를 계속하려고 한다. 더 나아가서 opioid 수용체에 대한 opioid 물질의 결합에 미치는 benzodiazepine계 약물의 작용 및 대뇌 신경전달물질에 대한 opioid 물질과 benzodiazepine계 물질의 상호작용에 대하여 앞으로 더욱 추구하여야 할 것으로 사료되는 바이다.

결 론

Opioid성 물질의 혈장 corticosterone 증가기전에 대한 연구의 일환으로서 naloxone 및 diazepam이 morphine과 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용에 미치는 영향 및 아울러 그들이 picrotoxin과 ACTH의 증가 작용에 미치는 영향을 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Morphine과 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용은 naloxone에 의하여 별 영향을 받지 않았으나 diazepam에 의하여서는 현저히 억제되었다.

2) ACTH는 혈장 corticosterone의 증가를 보였는데 이는 naloxone 및 diazepam에 의하여 별 영향을 받지 않았다.

3) picrotoxin은 현저한 혈장 corticosterone의 증가를 보였으며, naloxone과 diazepam은 picrotoxin의 혈장 corticosterone 증가작용에 영향을 미치지 못하였다.

이상의 성적으로 미루어 볼때 morphine과 pentazocine의 혈장 corticosterone 증가작용은 부신피질보다는 중추신경계에 대한 작용으로 나타나며 이는 opioid 및 GABA 수용체의 신경전달 기능과 관련지워 생각하기는 어려운 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Mains, R.E., Eipper, B.A. and Ling, N.: *Common precursor to orticotropins and endorphins. Pro. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 74:3014-3018, 1977.*
- 2) Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick,

- S., Ling, N., River, C., Vale, W. and Bloom, F.: *β -Endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland.* *Science*, 197:1367-1369, 1977.
- 3) Gibson, A., Ginsburg, M., Hall, M. and Hart, S.L.: *The effects of opiate receptor agonists and antagonists on the stress-induced secretion of corticosterone in mice.* *Br. J. Pharmac.*, 65: 139-146, 1979.
- 4) Gispen, W.H., Buitelaar, J., Weignant, V.M., Terenius, L. and De Wied, D.: *Interaction between ACTH fragments, brain opiate receptors and morphine-induced analgesia.* *Eur. J. Pharmac.*, 39:393-397, 1976.
- 5) Terenius, L.: *Effects of peptides and amino acids on dihydromorphine binding to the opiate receptor.* *J. Pharmac. Pharmacol.*, 27:450-451, 1975.
- 6) Fur, G.L., Guilloux, F., Mitrami, Mizoue, J. and Uzan, A.: *Relationships between plasma corticosteroids and benzodiazepines in stress.* *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 211:305-308, 1979.
- 7) Costa, E. and Guidotti, A.: *Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines.* *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 19:531-545, 1979.
- 8) Haefely, W., Kulcsar, A., Möhler, H., Pieri, L., Polc, P. and Schaffner, R.: *In, Advances in Biochemical Psychopharmacology, Vol. 14, ed. by E. Costa and P. Greengard, pp.131-152, Raven Press, N.Y., 1975.*
- 9) Guidotti, A.: *In, Psychopharmacology-A Generation of Progress, ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam, pp.1349-1357, Raven Press, N.Y., 1978.*
- 10) Haefely, W.E.: *In, Psychopharmacology-A Generation of Progress, ed. by M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam, pp.1359-1374, Raven Press, N.Y., 1978.*
- 11) Jones, M.T., Hillhouse, E.W. and Burden, J.L.: *The effect of various putative neurotransmitters on the secretion of corticotrophin-releasing hormone from the rat hypothalamus in vitro a model of the neurotransmitters involved.* *J. Endocrinology*, 69:1-10, 1976.
- 12) Biggio, G., Della, B.D., Frigeni, V. and Guidotti, A.: *Potentialiation of morphine analgesia by muscimol.* *Neuropharmacology*, 16:149-150, 1977.
- 13) Mantegazza, P., Tammiso, R., Vicentini, L., Zambotti, F. and Zonta, N.: *Muscimol antagonism of morphine analgesia in rats.* *Br. J. Pharmac.*, 67:103-107, 1979.
- 14) Zonta, N., Zambotti, F., Vicentini, L., Tammiso, R. and Mantegazza, P.: *Effects of some GABA-mimetic drugs on the antinociceptive activity of morphine and β -endorphin in rats.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 316: 231-234, 1981.
- 15) Weiss, J.: *Morphine antagonistic effects of chlordiazepoxide (Librium).* *Experientia*, 25: 381, 1969.
- 16) Moroni, F., Cheney, D.L., Peralta, E. and Costa, E.: *Opiate receptor agonists as modulators of gamma-aminobutyric acid turnover in the nucleus caudatus, globus pallidus and substantia nigra of rat.* *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 207:870-877, 1978.
- 17) 趙鍾國, 千然淑, 申萬鍊: *Pentazocine 과 morphine 에 의한 組織內 catecholamine 含量 및 血漿 corticosterone 變動에 對한 naloxone 의 影響.* *高醫大論集*, 19:123-133, 1982.
- 18) 廉英鶴, 全普權, 申萬鍊: *Pentazocine 의 鎮痛效果 에 미치는 diazepam 과 naloxone 의 影響.* *高醫大論集*, 19:545-550, 1982.
- 19) Zenker, N. and Berstein, D.E.: *The estimation of small amounts of corticosterone in rat plasma.* *J. Biol. Chem.*, 231:695-702, 1958.
- 20) Hayons, R.C., Jr. and Murad, F.: *In, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed., ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp.494-534, Macmillan Pub. Co., 1980.*
- 21) Remachandran, J., Lee, C.Y., Kery, G. and Kener, K.M.: *In, Polypeptides, ed. by R.F. Beers, Jr. and E.G. Bassett, pp.295-298, Raven Press, N.Y., 1980.*
- 22) Gibson, A., Ginsburg, M., Mall, M. and Hart,

- S.L.: *The effects of opioid drugs and lithium on steroidogenesis in rat adrenal cell suspension. Br. J. Pharmac., 65:671-676, 1979.*
- 23) Lymanrover, J.R., Docks, L.A., Kong, A., Martin, R. and Saffran, M.: *Naloxone has a direct effect on the adrenal cortex. Endocrinology, 109:1132-1137, 1981.*
- 24) File, S.E., Vellucci, S.V. and Wendlandt, S.: *Corticosterone: an angiogenic or an angiolytic agent? J. Pharma. Pharmac., 31:300-305, 1979.*
- 25) File, S.E. and Vellucci, S.V.: *Studies on the role of ACTH and of 5-HT in anxiety, using an animal model. J. Pharma. Pharmac., 30:105-110, 1978.*
- 26) Weiss, J. M., McEwen, B.S., Silva, M.T. and Kalkut, M.: *Pituitary adrenal alterations and fear responding. Am. J. Physiol., 218:864-868, 1970.*
- 27) Jones, M.T., Hillhouse, E.W. and Cole, R.S.: *In, Interactions between Putative Neurotransmitters in the Brain, edi. by S. Garattini, J.F. Pujol and R. Samanin, pp.245-261, Raven Press, N.Y., 1978.*
- 28) Makara, G.B. and Stark, E.: *In, Interactions between Putative Neurotransmitters in the Brain, edi. by S. Garattini, J.F. Pujol and R. Samanin, pp.263-283, Raven Press, N.Y., 1978.*
- 29) Jaffe, J.H. and Martin, W.R.: *In, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed., edi. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp.494-534, Macmillan Pub. Co., 1980.*
- 30) Gibson, A., Ginsburg, M., Hall, M. and Hart, S.L.: *The influence of naloxone and normorphine on plasma corticosteroid levels in normal and stressed mice. J. Physiol., 270:28-29, 1977.*
- 31) Shannon H.E., Holtzman, S.G. and Davis, D.C.: *Interactions between narcotic analgesics and benzodiazepine derivatives on behavior in the mouse. J. Pharmac. Exp. Ther., 199:389-399, 1976.*
- 32) Mantegazza, M., Parenti, M., Remigio, T., Vita, P., Zambotti, F. and Zonta, N.: *Modification of the antinociceptives effect of morphine by centrally administered diazepam and midazolam. Br. J. Pharmac., 75:569-572, 1982.*
- 33) Sloan, J.W.: *In. Narcotic Drugs. Biochemical Pharmacology, edi. by D.H. Clouet, pp.262-282, Plenum Press, N.Y., 1971.*
- 34) Hughes, J., Kosterlitz, H.W. and Leslie, F.M.: *Effect of morphine on adrenergic transmission in the mouse vas deferens. Assessment of agonist and antagonist potencies of narcotic analgesics. B. J. Pharmac., 53:371-381, 1975.*
- 35) Dasgupta, S.R. and Mukherjee, B.P.: *Effects of chlordiazepoxide on eosinopenia of stress in rabbits. Nature, 213:199-200, 1967.*
- 36) Sepinwall, J. and Cook, L.: *In, Handbook of Psychopharmacology, Vol. 13, edi. by L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder, pp.345-393, Plenum Press, N.Y., 1978.*
- 37) Polc, P., Möhler, H. and Haefely, W.: *The effect of diazepam on spinal cord activities. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac., 284:319-337, 1974.*
- 38) Bowery, N.G., Hill, D.R., and Hudson, A.L.: *Guanyl nucleotides decrease the binding affinity of GABA_B but GABA_A receptor in the mammalian CNS. Br. J. Pharmac., 75(suppl.):86, 1982.*
- 39) Enna, S.J. and Snyder, S.H.: *Influence of ions, enzymes and detergents on gamma-aminobutyric acid receptor binding in synaptic membranes of rat brain. Molecular Pharmacol., 13:442-453, 1977.*
- 40) Harvey, S.C.: *In, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed., edi. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, pp.339-375, Macmillan Pub. Co., 1980.*