

# 노화 방지를 위한 한약제의 효능 연구 (I)

김 정숙\*·이 재현\*·마 진열\*\*·전 원경\*\*

\* 한국한의학연구소 한약연구부 신약개발연구실

\*\* 한국한의학연구소 공동실험실

= Abstract =

## Age-related Changes in blood Chemistry and Thyroid hormones in Senescence Accelerated Mice (SAM R1 and SAM P6)

Chungsook Kim, Ph.D.\*, Je-Hyun Lee\*, Jin-Yeul Ma\*\*, and Won-Kyung Jeon\*\*  
Department of Herbal Medicine(\*) and General Laboratories(\*\*), KIOM

Aging process can be explained by many factors. In this study, we counted Complete Blood Cells (CBC) such as WBC, Lymphocytes, Monocytes, Granulocytes, RBC, HGB, and HCT of both SAM P6 and SAM R1 during the aging process. Plasma albumin, glucose, alkaline phosphatase, calcium, creatinine, inorganic phosphate, urea concentrations were also measured at the same time. In addition to these, plasma concentrations of cortisol, total T3, and total T4 were analyzed by Chemiluminescent Immunoassay.

There were no changes in CBC counts of SAM R1 and SAM P6 during this study. Plasma concentrations of albumin and glucose decreased significantly in SAM R1. However, plasma alkaline phosphatases and creatinine concentration in SAM P6 decreased significantly at 16 week after birth comparing to the control. Total T4 levels were significantly increased

---

corresponding author : C. Kim.

although cortisol and total T3 concentrations were the same in SAM R1 groups. Especially, the after birth of creatinine, alkaline phosphatase, T4 of SAM P6 at 16 week were significantly different from those of SAM R1.

At 12 week after birth, pilose antler extract was given 5g/kg/day p.o. for 0, 7, 14, 21, and 30 days each in both SAM R1 and SAM P6. The RBC, HGB, and HCT levels started to increase significantly from 7 days after the dose at SAM P6 only. Total T4 concentrations were elevated gradually during the study although the antler extract administration did not prevent or inhibit the increase in total T4 concentration during the study. Therefore, the elevation of erythrocytes after administration of the extract needs to be studied in future.

【Key words】 Cortisol, Thyroids hormone, Alkaline Phosphatase, pilose antler, SAM P6, SAM R1.

## I. 서 론

노화란 생물의 생성과 성장 및 성숙 과정 후 시간의 흐름에 따라 나타나는 형태적, 기능적인 쇠퇴로 사망에 귀착되는 생리적인 현상을 말한다.

한의학적인 개념으로 老化란 인체의 생리적인 과정의 하나로 사람의 선천적인 품부와 후천적인 환경과 섭생에 따라 다르게 나타나며 건강한 삶을 영위하기 위한 양생의 방법으로 제시되어 발전하였다.

노화의 이론은 크게 음양의 변화, 장부의 변화(장부학설), 精氣神血의 변화(氣血陰陽學說), 先天·後天의 상관 관계를 지닌 복합적인 이론으로 이루어져 있다. 한의학에서는 老化를 정상적인 현상이며 순리이고, 不老는 죽음을 부정하는 것이 아니라 건강유지를 위해 건강한 삶을 영위하고 천수를 누리는 것의 의미로 쓰이는 것으로 여겨진다. 『管子』 「內竝篇」에서는 心이 노화와 밀접한 관계가 있고 이는 君主之官이며 神을 주관하는 기능과 관계가 있는 것으로 설명한다. 또한 腎과 비위가 노화의 중심임을 기록하는 것들도 많으나 총체적으로 노화는 五臟 모두 중요함을 나타낸다. 이들에 대한 양생약물은 약 120종이 기록되어 있고 그 종류는 현재 사용되는 본초가 대부분 해당된다<sup>1), 2)</sup>.

현대 의학에서는 이러한 현상을 여러 가지 요인으로 설명한다. 예를 들면 세포 level에서는 유전학설, 체세포 돌연변이설, free radical theory, 대사 산물 축적에 따른 세포기능 장애설, cross-linkage theory, 등이 있고 이외에 autoimmune system의 이상으로 노화가 발생한다는 설도 있으며 생체 조절 기구 장애로 인한 즉, 신경전달물질의 이상, 내분비의 이상 등으로 인한 노화학설들도 있다<sup>3), 4)</sup>.

현대의학에서 노화에 기인하는 중요한 질병들 중에서 특히 Alzheimer's disease, 치매 등은 현재 free radical이 mitochondrial DNA의 변화를 유발시켜서 뇌나 심장의 노화를 촉진하는데 뇌에 병리적 단백질인  $\beta$ -amyloid peptide가 침착되어서 생기는 것으로 알려져 있다. 폐경기의 estrogen, testosterone, 성장 hormone, DHEA(dehydroepiandrosterone)은 나이의 상승에 따라 감소하며, vasopressin의 상승에 기인하는 동맥 경화증, 고혈압 등도 노화에 기인하는 질병으로 분류된다<sup>5), 6), 22)</sup>.

이중에서도 뇌하수체 분비 호르몬(pituitary hormone)인 성장 호르몬의 변화는 노화에 따라 나타나는 체지방의 증가, 골다공증의 발생, 근력의 약화 등과 많은 연관성을 나타내고 있고, 부신피질 자극 호르몬(adrenocorticotropine) 및 갑상선 자극 호르몬(thyroid-stimulating hormone), 난포 자극 호르몬(follicle-stimulating hormone) 이외에도 뇌하수체 분비 호르몬인 luteinizing hormone 등이 노화에 밀접한 관계가 있다.

이들을 종합하여 보면 나이가 들어가면서 나타나는 위의 여러가지 변화를 한 의학에서 양생 물질로 많이 쓰이는 한약재중에서 선택, 투여하면 노화에 기인하는 여러가지 호르몬들의 변화 및 생화학적인 변화를 저지 또는 지연시킬 수 있는 가능성을 확인하고자 아래와 같은 실험들을 시행하였다.

먼저 노화의 모델을 노화촉진생쥐(SAM)로 선정하고 노화과정에 나타나는 여러가지 생리현상들을 알아본 뒤 한약을 투여한 군과 투여하지 않은 군과의 비교로 노화방지에 대한 효능의 척도로 삼았다.

본 실험에서는 첫번째 한약으로 녹용을 선택하였는데 녹용(Cervus nippon/Cervus elaphus)은 동물성 약이나 氣力이 떨어질 때 사용하며 몸과 정신

력을 強健하게 하고 늙지 않고 오랫동안 장수할 수 있다고 『神農本草經』에 기록되어 있다. 특히 『本草綱目』에는 精氣不足을 항진시키고 혈액 부족을 충족시키는 것으로 기록되어 있다.

## II. 재료 및 실험 방법

### 1. 동물 실험

동물은 약 30-35g의 수컷 생쥐 (SAM)을 선택하였고<sup>7)</sup>, 골다공증 유발 노화 촉진 생쥐(SAM P6 : 한국화학연구소, 대전) 10마리와 SAM 대조군(SAM R1 : 한국화학연구소, 대전) 5마리를 12주령까지 키운 뒤 각각을 대조군과 투여군으로 나누고 대조군은 해당량에 준하여 물을, 투여군은 녹용 전탕액을 투여했다. 녹용 전탕액은 약재녹용(뉴질랜드산)을 100g을 취하여 전자약탕기(대웅전자, DW-96000S)에 담고 증류수 1l를 넣은 후 여액을 얻어 2시간 동안 전탕한 뒤 여과포로 여과한 다음 여과한 약재를 다시 증류수 1l를 넣은 후 같은 방법으로 재탕하여 여액을 얻어 1차, 2차 여액을 rotatory evaporator에 넣어 감압 농축한다. 투여량은 건조 녹용 5g/(동물 체중 : kg)에 해당량의 약을 0, 7, 14, 21, 30일 동안 매일 1회 구강 투여하였다. 이 양은 독성 실험을 할 때 단일 순수한 물질 5g을 동물 체중 1kg에 비례하여 투여함으로 임의적으로 선택하였다.

녹용을 투여한 후 0, 7, 14, 21, 30일에 각각 해당되는 날에 체중을 잰 뒤 Heparin으로 처리한 주사기로 가능한 한 혈액을 전량 채취하여 일부는 CBC 실험을 하고 나머지 혈액은 3000 rpm에서 10분간 원심분리(Beckman Avanti™ 30 Centrifuge, USA)하여 상등액만 취하여 혈장을 분리하고 아래의 실험을 행할 때까지 냉동(-70℃) 보관하였다.

### 2. 분석 실험

2-1. Coulter's CBC assay(Coulter Co., Miami, FL, USA)를 이용하여 총 혈액을 채취하여 혈중 WBC, lymphocytes, monocytes, granulocytes, RBC, HGB, HCT를 각각 측정하였다. 총 혈액의 세포 구성은 WBC(white blood cell : 백혈구), RBC(red blood cell : 적혈구)와 혈소판이 혈장에 분산되어 있는데 총 WBC는

granulocytes, lymphocytes, monocytes가 주된 구성 세포들이고 특히 lymphocytes는 면역 기능에 중요한 역할을 한다.

RBC는 혈액에 hemoglobin(HGB)를 나르는 역할을 하며 hematocrit(HCT)는 RBC의 백분율이므로 항상 RBC와 WBC와의 상관 관계를 나타낸다. HGB는 인체에 산소를 나르는 역할을 하는데 이는 RBC와 밀접한 관계가 있다.

## 2-2. 혈장중의 cortisol, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 농도의 측정

Sanofi-pasteur Diagnostics (Chaska, MN, USA)의 Access<sup>®</sup> Chemiluminescent immunoassay를 이용하여 아래와 같이 각각의 홀몬 양을 측정하였다. 노화에 기인하는 내분비 장애는 여러 가지 질병을 유발한다. 특히 갑상선 기능 항진증은 골량의 감소가 유발되고 또한 glucocorticoid 과다도 골량의 감소를 유발한다. 그래서 노화에 기인하는 여러 가지 내분비 장애 중에서도 노화 촉진 골다공증 유발 생쥐인 SAM P6에서 나타나기 쉬운 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>와 cortisol의 혈장 농도를 측정하였다.

표준품 cortisol, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>는 Sigma Chemical Co.(USA.)에서 구입하였고 아래의 방법으로 측정하여 표준곡선을 만들었다. 미지의 홀몬 양은 각각의 표준곡선으로부터 정량하였다.

### 1) cortisol assay

adrenal cortex(부신피질)에서 생성되는 주된 glucocorticoid인데 탄수화물, 지방, 단백질 대사에 영향을 주고 근육 유지와 알러지 반응의 억제를 나타낸다. 만성 hyperglucocorticoid는 골의 무기물과 연골 조직의 대사를 감소시키고 장에서 칼슘 흡수를 감소시킨다. 즉, cortisol의 과다는 골량의 감소를 유발한다<sup>23)</sup>.

혈장 100 $\mu$ l에 토끼 Ab-cortisol, cortisol-ALP conjugate를 넣고 Ab(항체)로 코팅한 paramagnetic입자를 넣는다. 결합 부위에 부착하는데 항원-항체 결합은 고체 상에 결합한 것이고 안한 것은 세척하여 분리한 뒤 chemiluminescent substrate를 넣고 발광시킨 뒤 측정하였다<sup>8)</sup>.

### 2) total T<sub>4</sub>

Antithyroxine-Ab, TX-phosphatase conjugate 그리고 paramagnetic particle이 함유된 시험관에 혈장 100 $\mu$ l를 넣고 반응시킨 뒤 stripping agent를 가하여 과량

의 T<sub>4</sub>를 제거하고 chemiluminescent substrate를 가하여 측정했는데 이 때 생성된 photon은 T<sub>4</sub>의 농도에 반비례한다<sup>9)</sup>.

### 3) total T<sub>3</sub>

혈장 100 $\mu$ l에 T<sub>3</sub>-alkaline phosphatase와 antibody T<sub>3</sub>를 paramagnetic particle에 붙인 후 stripping reagent를 씻어낸 뒤 측정하였다<sup>9), 10)</sup>.

## 2-3. 생화학 검사

생화학 분석기 Airon 200(Crony Instruments, Rome, Italy)와 분석시약들(Trace Am. Inc., Miami, FL, USA)를 이용하여 아래와 같은 검사를 하였다. 특히 alkaline phosphatase, 칼슘, 무기성 인산염은 SAM P6에서 나타낼 수 있는 골다공증의 증상을 screening하기 위해서 측정했으며 albumin, glucose(당), urea는 노화에 기인하는 당뇨 등의 질병에 대한 검색으로 사용되었고 creatinine는 노화에 기인하는 신장 기능의 변화를 확인할 목적으로 검색하였다.

### 1) alkaline phosphatase

Alkaline phosphatase는 간, 골, 태반, 장 또는 종양에 많이 존재하는데, 일반적으로 그 농도가 증가했을 때는 어린이에게 활발한 골 발육이 있거나 임신 중일 때 나타나며 다른 간 질환이나 골 질환(carcinoma, rickets, Paget's disease) 등일 때도 나타난다. Bowers와 McComb<sup>11)</sup>의 방법을 이용하고 이 효소가 p-nitrophenylphosphate를 p-nitrophenol과 phosphate로 분해촉진시키는 것을 이용하여 410nm와 480nm에서 흡광도의 변화를 이용하여 측정하였다.

### 2) 알부민

알부민은 주된 혈장 단백질인데 인체 내에서 transport reagent로 작용하고 조직 내에서 혈압을 조절하는 혈장의 콜로이드성 삼투압을 조절하는 물질이다. 이 알부민의 감소는 과량의 수분에 의해서 나타나거나 혈관 외에서 수분이 상승하도록 하거나, 알부민의 감소는 과량의 수분에 의해서 나타나거나 단백질의 감소나 간 질환, 갑상선 기능항진, 당뇨에 기인하는 대사의 증가 등으로 설명된다.

Bromocresol green을 이용한 Doumas *et al.*<sup>12), 13)</sup>의 방법으로 알부민이 bromocresol green에 결합할 때 흡광도의 차이가 나는 것을 이용하여 600nm/800nm에서 검색하였다.

## 3) 칼슘

골다공증의 주된 요인 중 하나는 혈중칼슘농도의 변화이다. 이는 parathyroid hormone 분비나 골대사의 변화 또는 알부민의 변화와 밀접한 관계가 있다.

Cresolphthalein complexone을 이용한 Moorehead and Briggs<sup>14)</sup>의 방법을 이용하여 cresolphthalein complexone이 칼슘이나 마그네슘의 알칼리 용액에서 complex를 형성하여 발생하는 것을 이용한 방법이다. 마그네슘의 영향을 제거하기 위해 8-hydroxy-quinoline을 넣고 먼저 반응시켜 제거시킨 후 칼슘만 측정하였다. 이렇게 발생한 것을 570nm/600nm의 흡광도에서 측정하여 계산하였다.

## 4) creatinine

Creatinine의 농도를 정량 하는데 creatinine은 근육의 creatinine-phosphate로부터 생성된 폐기물이다. 이 양은 대개의 경우 일정하고 근육량의 변화를 나타내지만 Creatinine clearance는 glomerular filtration 속도와 같기 때문에 신장기능의 확인에 쓰이나 이것의 제거속도가 최소한 신장기능이 50% 이하로 떨어지기 전에는 그 변화가 없다. Creatinine은 알칼리성 picric acid와 작용하여 붉은 빛을 내므로 520nm/570nm에서 측정하여 검색하였다<sup>15)</sup>.

## 5) glucose

혈중 glucose의 변화는 당뇨나 저혈당증의 확인에 이용한다. Hexokinase와 glucose-6-phosphate dehydrogenase를 이용하여 glucose가 6-phosphogluconate와 NADH로 변하는데 NADH의 생성을 340nm/380nm에서 흡광도를 측정하여 정량 하였다<sup>16)</sup>.

## 6) 무기성 phosphate

뼈에 인체의 80% 이상의 인산이 칼슘 인산염의 형태로 존재한다. 칼슘과 무기성 인산의 농도는 서로 반대되는 경향이 있고 혈중 인산염의 농도가 높은 경우는 신장의 병, hypoparathyroidism 또는 과량의 비타민 D 흡수를 들 수 있다. 이 인산염의 감소는 rickets, 골연화증, hyperparathyroidism, 당뇨 동일 경우이다. 인산이 ammonium molybdate와 함께 phosphomolybdate를 생성하고 molybdenum blue로 변하는 것을 이용하여 생성된 phosphomolybdate를 340nm/380nm에서 흡광도를 측정하여 정량하였다<sup>17)</sup>.

## 7) urea

혈중 urea성 질소의 정량은 urea가 단백질 대사산물이므로 이는 혈중에서 가장 큰 비단백질의 흡수 및 합성과 신장기능을 말해주고 이 농도의 변화는 식사의 변화, 간 또는 신장질병, 당뇨, 감염 등을 나타낸다.

Urea는 물과 urease에 의해 암모니아와 탄산가스를 배출하고 glutamate dehydrogenase(GLDH)와 NADH가 암모니아와 alpha-ketoglutarate에 의해 L-glutamate를 생성한다. 이 때 NADH가 NAD로 변하는 것을 340nm/380nm에서 흡광도의 차이로 측정하여 정량하였다<sup>18)</sup>.

## 2-4. 통계처리

Systat<sup>®</sup> program(SYSTAT Inc, Evanston, Ill, USA)을 이용하여 각 군에 대해 Bonferroni multiple comparison analysis 法을 이용하여  $p < 0.05$  이하인 것<sup>②</sup>을 다르다는 의미가 있는 것으로 정의하였다.

## III. 결과 및 고찰

Takeda 박사 등<sup>7)</sup>이 SAM 생쥐를 새로이 노화 연구의 동물 모델로 개발하여 많은 실험 결과를 발표하였으나, Suda 박사 등<sup>19)</sup>은 생후 10주부터 SAM의 R1과 P6 사이에는 골밀도(bone mineral density : BMD)에서 차이가 나타나기 시작한 것으로 발표했다. 그래서 본 실험은 SAM P6와 SAM R1의 background data를 위해 8주령부터 16주령까지 위의 여러 가지 실험들을 행하였다.

Table 1. SAM R1의 주령별 CBC의 변화

주 령(Wk)	12	14	16
CBC			
동물수	(N = 8)	(N = 2)	(N = 20)
WBC(x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	3.49 $\pm$ 0.66	6.80 $\pm$ 1.33	4.01 $\pm$ 0.40
lymphocyte(x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	3.24 $\pm$ 0.62	6.65 $\pm$ 1.23	3.71 $\pm$ 0.44
monocyte(x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	0.21 $\pm$ 0.05	0.10 $\pm$ 0.10	0.23 $\pm$ 0.04
granulocyte(x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	0.03 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.01
RBC(x 10 <sup>6</sup> / $\mu$ l)	8.42 $\pm$ 0.29	8.63 $\pm$ 0.58	7.64 $\pm$ 0.18
HGB(g/dl)	13.69 $\pm$ 0.50	14.25 $\pm$ 1.00	11.58 $\pm$ 0.32
HCT(%)	42.86 $\pm$ 1.60	44.95 $\pm$ 3.21	39.87 $\pm$ 1.01



SAM 생쥐 중에서 대조군인 SAM R1의 주령별 CBC의 농도 변화는 Table 1에서 보여주는데 12주령과 16주령 사이에는 특별한 변화가 없는 것이 밝혀졌다.

Table 2. SAM R1의 혈장 주령별 생화학 분석 결과

주령(Wk)	12	14	16
농도			
동물수	3	3	17
무기성 인산염(mg/dl)	11.56 ± 0.16	12.41 ± 0.11	11.51 ± 0.30
alkaline phosphatase(U/L)	59.13 ± 4.66	51.22 ± 1.29	59.91 ± 2.51
혈중 creatinine(mg/dl)	0.89 ± 0.13	0.54 ± 0.13	0.60 ± 0.05
albumin(mg/dl)	3.88 ± 0.14	3.60 ± 0.14	3.23 ± 0.06**
glucose(mg/dl)	300.53 ± 16.05	250.24 ± 16.05	220.79 ± 6.74**
BUN(mg/dl)	37.33 ± 2.38	26.26 ± 2.38*	28.73 ± 1.00

\* p<0.05

\*\* p<0.01

SAM R1의 생화학 검사 결과는 Table 2에서와 같이 16주령이 되면 혈중 알부민과 glucose의 양이 감소하는 것으로 나타났고 urea의 농도도 14주령부터 감소되는 것으로 보인다. 또 이때 이들은 T<sub>3</sub>나 cortisol은 변화가 없으나 T<sub>4</sub>는 상당량 증가하는 것으로 보인다(Table 5-7). 특히 thyroid 홀몬의 주된 성분은 T<sub>4</sub>인데 16주령에서 T<sub>4</sub>는 나이가 상승함에 따라 증가하나 T<sub>3</sub>나 cortisol은 변화를 보이지 않는다. 반면에 골다공증 유발 생쥐인 SAM P6는 CBC는 변화가 없고(Table 3), alkaline phosphatase는 SAM R1보다 12주령과 16주령에서 상당히 감소하는 경향을 보이고(Table 4), 신장기능의 변화를 나타내는 혈중 creatinine의 농도도 확실히 감소하였다. 이는 SAM P6의 노화 촉진 현상이 12주령부터 creatinine이나 alkaline phosphatase의 감소로 이미 가시화된 것으로 보인다. 특히 P6는 R1과 비교할 때 T<sub>4</sub>의 상승은 10배이상 증가하였다(Table 6).

Table 3. SAM P6의 주령별 CBC의 변화

주령(Wk)	8	10	12	14	16
CBC					
동물수	(N = 2)	(N = 2)	(N = 2)	(N = 2)	(N = 10)
WBC (x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	5.60 $\pm$ 2.71	9.05 $\pm$ 2.71	14.60 $\pm$ 2.71	11.85 $\pm$ 2.71	8.58 $\pm$ 1.21
lymphocyte (x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	ND	ND	14.35 $\pm$ 2.55	8.30 $\pm$ 2.55	6.03 $\pm$ 1.36
monocyte (x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	ND	ND	ND	1.80 $\pm$ 1.36	1.08 $\pm$ 0.51
granulocyte (x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l)	ND	ND	ND	1.20 $\pm$ 0.58	0.33 $\pm$ 0.22
RBC (x 10 <sup>6</sup> / $\mu$ l)	9.28 $\pm$ 0.59	7.83 $\pm$ 0.59	9.03 $\pm$ 0.59	9.06 $\pm$ 0.59	7.55 $\pm$ 0.26
HGB (g/dl)	14.85 $\pm$ 1.02	12.60 $\pm$ 1.02	13.50 $\pm$ 1.02	14.30 $\pm$ 1.02	11.94 $\pm$ 0.46
HCT(%)	47.50 $\pm$ 2.56	41.15 $\pm$ 2.56	45.30 $\pm$ 2.56	44.00 $\pm$ 2.56	37.81 $\pm$ 1.15

ND : 측정안됨

Table 4. SAM P6의 주령별 혈장의 생화학 분석 결과

주령(Wk)	8	10	12	13	14	16
농도						
동물수	13	2	12	6	2	18
무기성 인산염 (mg/dl)	10.13 $\pm$ 0.67	10.85 $\pm$ 1.68	10.22 $\pm$ 0.54	8.48 $\pm$ 1.11	11.80 $\pm$ 2.42	10.89 $\pm$ 0.72
alkaline phosphatase (U/L)	27.78 $\pm$ 1.19	31.55 $\pm$ 2.60	26.01 $\pm$ 1.05**	25.55 $\pm$ 1.21	32.11 $\pm$ 6.50	30.68 $\pm$ 1.13**
혈중 creatinine (mg/dl)	0.47 $\pm$ 0.03	0.55 $\pm$ 0.09	0.38 $\pm$ 0.04**	0.50 $\pm$ 0.05	0.38 $\pm$ 0.09	0.35 $\pm$ 0.03*
albumin (mg/dl)	3.73 $\pm$ 0.24	3.70 $\pm$ 0.62	3.29 $\pm$ 0.25	3.34 $\pm$ 0.36	3.51 $\pm$ 0.62	3.56 $\pm$ 0.23
glucose (mg/dl)	327.20 $\pm$ 32.21	288.69 $\pm$ 82.11	462.46 $\pm$ 33.52	320.47 $\pm$ 47.41	365.06 $\pm$ 82.11	200.87 $\pm$ 32.21
BUN (mg/dl)	32.91 $\pm$ 2.54	33.92 $\pm$ 6.48	33.04 $\pm$ 2.65	44.47 $\pm$ 3.74	37.97 $\pm$ 6.48	36.33 $\pm$ 2.29

\* , p&lt;0.05; \*\* p&lt;0.01(R1과 비교한 경우)

Table 5. 혈장 T<sub>3</sub> 변화 (ng/ml)

주령(Wk)						
농도	8	10	12	13	14	16
T <sub>3</sub> / R1	-	-	1.58±0.56 (N = 4)	-	14.14±11.73 (N = 2)	3.51±1.50 (N = 17)
T <sub>3</sub> / P6	11.14±2.60 (N = 13)	24.15±6.40 (N = 2)	45.61±5.67 (N = 12)	187.85±134.97* (N = 6)	41.52±0.39 (N = 2)	60.69±4.15 (N = 20)

\*, p&lt;0.05

Table 6. 혈장 T<sub>4</sub> 변화 (μg/dl)

주령(Wk)						
농도	8	10	12	13	14	16
T <sub>4</sub> / R1	-	-	1.04±1.43	-	164.86±131.70*	28.67±10.33**
T <sub>4</sub> / P6	35.88±11.08	108.24±40.19	340.20±74.82	458.57±62.09	265.72±2.74	683.06±88.67**

\*, p &lt; 0.05; \*\*, p &lt; 0.01

★, p &lt; 0.05 (R1에 비교한 경우)

Table 7. 혈장 Cortisol의 주령별 변화 (μg/dl)

주령(Wk)					
농도	8	12	13	14	16
R1	-	0.27 ± 0.20 (N = 3)	-	0.24 ± 0.07 (N = 3)	0.45 ± 0.06 (N = 17)
P6	1.15 ± 0.44 (N = 13)	0.94 ± 0.14 (N = 12)	0.04 ± 0.10 (N = 6)	0.33 ± 0.08 (N = 2)	0.79 ± 0.10 (N = 19)

녹용 연구는 SAM R1과 P6를 각각 대조군과 녹용 투여군 등 4군으로 나누었는데 SAM R1의 녹용 투여군은 30일 후에 체중의 상승을 나타냈고 SAM P6의 대조군은 21일, 30일에 체중 증가를 보였고 녹용 투여군은 14일부터 체중이 증가하였으나 대조군과는 차이가 없었다. 즉, 녹용은 체중 상승에는 큰 효과가 없었다(Table 8).

Table 8. 녹용을 투여한 SAM P6과 SAM R1의 체중 변화(생후 12주령-16주령)

투여일수		처리				
		0	7	14	21	30
SAM P6	대조군	28.43 ± 0.42	30.20 ± 0.43	30.55 ± 0.54	30.81 ± 0.64	31.58 ± 1.17
	녹용투여군	28.56 ± 0.34	30.31 ± 0.40	30.70 ± 0.44	31.08 ± 0.63	33.53 ± 1.24**
SAM R1	대조군	31.39 ± 0.27	32.04 ± 0.34	33.09 ± 0.40	34.41 ± 0.42**	35.67 ± 0.57**
	녹용투여군	30.86 ± 0.20	31.88 ± 0.23	32.90 ± 0.30**	33.74 ± 0.30**	34.35 ± 1.13**

\*\*, p&lt;0.01

SAM R1의 경우 CBC의 변화는 0-30일간 거의 없었고 녹용 투여군과 대조군 사이에서도 차이가 없었다(Table 9). 그러나 SAM P6의 CBC 결과(Table 10)는 SAM R1과 달랐다. SAM P6의 경우 녹용을 투여한 후 7일에서 14일 사이에서는 투여하지 않았을 때(day 0) 보다 RBC가 확실히 증가하였고 30일 후에도 약 50%이상 상승된 경향 (p=0.082)을 보인다. HGB, 역시 7일부터 증가하였고 HCT 도 같은 경향을 나타낸다. 즉, SAM R1의 녹용 투여군은 변화가 없으나 SAM P6의 경우는 녹용을 투여하면 7일부터 RBC, HGB, HCT의 증가를 나타내고 그 후 21일에는 원상복귀한 듯하나 30일간 투여한 군에서는 확실한 증가를 보인다.

Table 9. 녹용 투여시 SAM R1의 CBC 변화

투여일수		처리			
		0	14	21	30
WBC	대조군	6.45 ± 1.63	4.20 ± 0.32	5.28 ± 0.99	7.08 ± 1.06
	녹용	5.46 ± 0.70	5.08 ± 0.67	5.96 ± 0.75	5.21 ± 0.91
lymphocyte	대조군	4.65 ± 0.92	3.48 ± 0.27	4.36 ± 0.79	4.92 ± 0.52
	녹용	4.25 ± 0.42	4.10 ± 0.48	4.46 ± 0.75	3.80 ± 0.48
monocyte	대조군	0.75 ± 0.36	0.28 ± 0.02	0.44 ± 0.14	0.78 ± 0.26
	녹용	0.46 ± 0.11	0.40 ± 0.08	0.36 ± 0.07	0.56 ± 0.12
granulocyte	대조군	1.05 ± 0.38	0.44 ± 0.09	0.48 ± 0.10	1.38 ± 0.35
	녹용	0.75 ± 0.23	0.58 ± 0.13	0.40 ± 0.12	0.56 ± 0.18
RBC	대조군	8.16 ± 0.29	8.49 ± 0.11	8.58 ± 0.28	8.52 ± 0.09
	녹용	8.63 ± 0.11	8.78 ± 0.10	8.87 ± 0.10	8.54 ± 0.15
HGB	대조군	14.26 ± 0.47	14.14 ± 1.04	13.68 ± 0.21	14.12 ± 0.16
	녹용	14.54 ± 0.25	14.44 ± 0.20	13.19 ± 0.30	14.13 ± 0.12**
HCT	대조군	41.56 ± 1.40	44.60 ± 1.04	44.80 ± 1.61	42.40 ± 0.40
	녹용	44.53 ± 0.44	45.52 ± 0.57	45.62 ± 0.54	43.24 ± 0.87

\*\*, p&lt;0.01

Table 10. 녹용 투여시 SAM P6의 CBC 변화

처리	투여일수	0	7	14	21	30
	대조군					
WBC	대조군	8.75 ± 1.05	10.88 ± 2.65	6.66 ± 1.05	9.50 ± 2.11	4.74 ± 0.20
	녹용	12.80 ± 1.40	10.93 ± 0.89	9.27 ± 0.99	12.74 ± 2.64	9.88 ± 1.18
lymphocyte	대조군	5.80	6.25 ± 0.91	4.32 ± 0.55	6.30 ± 2.06	3.42 ± 0.53
	녹용	8.42 ± 0.43	8.34 ± 0.78	6.49 ± 0.66	7.90 ± 1.32	7.19 ± 1.05
monocyte	대조군	3.50	1.88 ± 0.33	1.80 ± 0.64	2.37 ± 0.79	1.03 ± 0.23
	녹용	2.50 ± 0.71	1.74 ± 0.24	2.08 ± 0.63	1.58 ± 0.51	1.91 ± 0.21
granulocyte	대조군	0.35 ± 0.15	0.30 ± 0.11	0.52 ± 0.23	1.65 ± 0.67	0.65 ± 0.29
	녹용	2.10 ± 0.74	0.85 ± 0.19	0.70 ± 0.23	2.48 ± 1.48	0.77 ± 0.23
RBC	대조군	7.35 ± 0.82	9.56 ± 0.16	9.25 ± 0.08	7.85 ± 0.72	9.10 ± 0.29
	녹용	6.46 ± 0.87	9.75 ± 0.09**	9.45 ± 0.17**	8.51 ± 0.41	9.15 ± 0.56 <sup>▲</sup>
HGB	대조군	12.32 ± 1.06	14.22 ± 0.31	14.36 ± 0.18	13.16 ± 1.04	14.24 ± 0.54
	녹용	11.33 ± 1.07	14.64 ± 0.22**	14.45 ± 0.23**	13.61 ± 0.59	14.86 ± 0.29**
HCT	대조군	39.92 ± 3.44	48.20 ± 0.49	46.73 ± 0.75	39.15 ± 2.95	46.30 ± 1.25
	녹용	36.39 ± 3.47	50.16 ± 0.40**	47.60 ± 0.71*	42.63 ± 1.92	47.52 ± 1.95 <sup>▲</sup>

▲, 0.05 < p < 0.1; \*, p < 0.05; \*\*, p < 0.01

이것은 지금까지 알려진 것처럼 녹용의 强壯 및 補血劑로써 조혈에 미치는 영향을 명확하게 증명해 주는 것이다. 본 실험에서는 현재까지 밝혀진 녹용의 조혈 작용을 용재익 등<sup>20), 21)</sup>이 밝힌 결과들보다도 더욱 확실하고 체계적인 투여기간의 관리로 진행되었다. 즉, 녹용의 造血 작용은 빈혈 환자에 좋다는 임상보고<sup>21)</sup>가 있지만 Table 10에서 보는 것처럼 노화가 촉진된 경우에도 造血 작용은 투여한지 1주일부터 효과를 나타내는 것으로 나타났다. 이는 사람의 경우 erythrocyte의 성숙 기간이 3-4일이고 생존 기간이 약 120일인 것을 감안하면 조혈 작용의 시작은 녹용 투여 후 즉각적으로 나타나는 것으로 추정된다. 또한 녹용 투여 후 약 3주일이 지나면 인체에 외부에서 투여되는 녹용의 공급에 적응력이 생기는 듯하나 그런 조정기를 거쳐 계속 증가됨을 보여준다. 그러나 정상적인 생쥐 SAM R1에서는 전혀 변화가 없으므로 녹용은 造血 작용이 감소된 경우 그 감소된 기능을 향진시켜 회복시키는 것으로 추정된다. 이번 결과로 추정해 보면 녹용은 erythrocyte의 성숙을 촉진시키고 120일간 유지되는지 그 여부는 본 실험으로 확인되지 않았다.

녹용을 투여한 SAM R1의 생화학적 분석 결과는 Table 11에서 보여준다. 30일간 녹용을 투여하는 동안 무기성 인산의 농도 증가가 14일 후에 나타났고 이는 대조군과도 상당한 차이가 있다.

Alkaline phosphatase의 농도는 녹용 투여 21일에 감소하는 것으로 나타났다. 그러나 creatinine, albumin, glucose의 농도는 background 실험과는 다르게 약간의 상승을 보였다. 그 이외에는 별 차이가 없었다.

녹용을 투여한 SAM P6의 경우는(Table 12) 녹용 투여군에서 7일 이후  $Ca^{2+}$ 의 농도가 감소했고, 대조군은 alkaline phosphatase의 농도가 14일부터 감소했으나 녹용 투여군은 21일을 제외하고는 큰 차이가 없었다. 즉, 녹용이 alkaline phosphatase의 감소를 약하게 막는 것 같다. 그 이외의 다른 생화학적 변화는 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 본 실험에서 측정된 alkaline phosphatase는 *in vivo* 전체에서 나타나는 현상으로 주로 간이나 골질환에서 증가하는 것으로 나타나는데 이번 실험에서는 골의 alkaline phosphatase를 측정치 않았기 때문에 노화에 기인하는 간 질환 혹은 골질환에서 오는 효소의 변화인지 그 여부를 확정키는 힘들다. 그러나 녹용은 이 효소가 감소되는 것을 억제시키는 것으로 보인다.

Table 11. 녹용 투여시 SAM R1의 생화학 분석 결과

투여일수 처리		0	14	21	30
		대조군	10.27 ± 0.48	9.49 ± 0.63	10.94 ± 0.57
녹용	9.58 ± 0.49	9.43 ± 0.58	8.85 ± 0.28	8.03 ± 0.38	
무기성 phosphate (mg/dl)	대조군	11.05 ± 0.17	9.54 ± 0.78	13.50 ± 1.29	9.15 ± 0.27
	녹용	11.46 ± 0.74	15.47 ± 2.00**	13.11 ± 0.61	9.48 ± 0.20
alkaline phosphate (U/L)	대조군	37.49 ± 4.43	44.80 ± 1.41	29.60 ± 2.93	33.03 ± 1.06
	녹용	38.41 ± 1.70	41.03 ± 1.44	31.73 ± 1.58**	38.74 ± 1.61
creatinine (mg/dl)	대조군	0.42 ± 0.06	0.58 ± 0.04	0.65 ± 0.07*	0.54 ± 0.02
	녹용	0.50 ± 0.03	0.48 ± 0.06	0.45 ± 0.04	0.47 ± 0.02
albumin (g/dl)	대조군	4.06 ± 0.13	4.57 ± 0.21	5.03 ± 0.21*	4.38 ± 0.14
	녹용	4.22 ± 0.13	4.56 ± 0.24	5.01 ± 0.16*	3.86 ± 0.15
glucose (mg/dl)	대조군	284.40 ± 40.60	422.68 ± 40.88	350.74 ± 25.14	313.99 ± 19.62
	녹용	236.65 ± 17.41	414.03 ± 47.99**	336.06 ± 25.14	313.90 ± 17.53
protein	대조군	9.99 ± 0.61	10.64 ± 0.61	13.94 ± 1.30	10.48 ± 0.81**
	녹용	9.66 ± 0.83	10.01 ± 0.48	11.71 ± 0.65	9.37 ± 0.52
BUN (mg/dl)	대조군	50.23 ± 3.53	38.37 ± 3.69	58.91 ± 9.18	46.89 ± 2.00
	녹용	47.90 ± 5.32	43.64 ± 4.55	55.08 ± 4.11	38.38 ± 2.58

\*, p<0.05; \*\*, p<0.01; ★, p<0.05(R1에 비교한 경우)

Table 12. 녹용 투여시 SAM P6의 생화학 분석 결과

처리	투여일수						
			0	7	14	21	30
Ca <sup>2+</sup>	대조군		8.31 ± 0.46	7.54 ± 0.57	8.20 ± 0.41	7.72 ± 0.51	6.85 ± 0.47
	녹용		8.75 ± 0.39	7.12 ± 0.34*	7.80 ± 0.37	6.19 ± 0.26**	5.14 ± 0.54*
무기성 phosphate (mg/dl)	대조군		8.50 ± 1.25	2.17 ± 0.93	10.49 ± 1.00	10.39 ± 1.26	8.91 ± 0.23
	녹용		10.08 ± 0.63	11.74 ± 0.34	12.49 ± 0.59*	9.99 ± 0.52	8.58 ± 0.21
alkaline phosphatase (U/L)	대조군		50.70 ± 5.88	52.70 ± 1.93	28.58 ± 2.52**	27.09 ± 0.87**	29.54 ± 2.90**
	녹용		39.97 ± 3.00	45.13 ± 1.17	36.41 ± 1.79	29.10 ± 1.24**	33.51 ± 1.51
creatinine (mg/dl)	대조군		0.39 ± 0.04	0.46 ± 0.06	0.62 ± 0.08	0.43 ± 0.04	0.50 ± 0.02
	녹용		0.39 ± 0.04	0.42 ± 0.03	0.65 ± 0.07**	0.42 ± 0.02	0.43 ± 0.03
albumin (g/dl)	대조군		3.45 ± 0.27	3.79 ± 0.14	3.48 ± 0.30	3.29 ± 0.27	3.17 ± 0.10
	녹용		3.28 ± 0.14	3.67 ± 0.08	3.70 ± 0.09 <sup>△</sup>	3.36 ± 0.11	3.12 ± 0.09
glucose (mg/dl)	대조군		155.42 ± 35.60	243.30 ± 23.26	240.11 ± 45.00	238.40 ± 28.86	250.20 ± 14.85
	녹용		215.35 ± 22.22	210.99 ± 11.28	282.14 ± 19.60	284.44 ± 17.65	248.83 ± 10.33
protein	대조군		6.86 ± 0.28	7.23 ± 0.27	7.20 ± 0.69	6.66 ± 0.45	6.35 ± 0.12
	녹용		7.79 ± 0.36	7.73 ± 0.20	7.46 ± 0.22	6.78 ± 0.21	6.40 ± 0.19*
BUN (mg/dl)	대조군		37.76 ± 2.60	35.12 ± 4.94	36.35 ± 4.94	32.76 ± 3.74	27.18 ± 1.32
	녹용		31.48 ± 2.92	31.90 ± 2.07	34.59 ± 2.07	28.10 ± 1.50	27.21 ± 1.28

△, 0.05<p<0.1; \*, p<0.05; \*\*, p<0.01

혈몬의 변화는 Table 13(SAM R1)과 Table 14(SAM P6)에 요약되어 있다. 혈몬의 농도가 하루 중에도 계속 변하므로 측정하기 힘들어서 항상 오전10시-12시에 채혈하였다. 그러나 각군에서 시간에 따른 농도 변화가 심하지만 cortisol과 T<sub>3</sub>는 30일간 투여하는 동안 큰 차이가 없었으나 T<sub>4</sub>의 경우에는 Table 13과 같이 녹용 투여 후 21일과 30일에 대조군보다도 훨씬 높고 day 0보다도 4-5 배 상승된 농도를 보인다. 즉, SAM R1의 대조군은 노화에 기인하여 T<sub>4</sub>가 상승되는 것으로 보이나 녹용 투여군은 더욱 상승하는 것을 보여준다. 그러나 SAM P6의 경우에는 Table 14에서 보여주는 것 같이 T<sub>4</sub>의 경우에 30일 투여한 군에서만 5-6 배 증가했고 이는 녹용 투여로 인한 T<sub>4</sub>의 상승이 아니라 노화에 기인하는 변화로 여겨진다. 즉, 노화가 촉진된 경우에 녹용은 T<sub>4</sub>의 상승을 저지시키지 못하는 것 같다. T<sub>3</sub> 역시 30 일 투여군에서는 상승함을 나타내며 노화에 기인하는 갑상선 기능 항진의 경우를 실제로 보여준다. T<sub>3</sub>는 훨씬 소량이 인체내 존재하나 그 활성도는 T<sub>4</sub>보다 훨씬 높기 때문에 소량의 증가가 갑상선 기능에 미치는 영향은

무척이나 큰 것으로 보인다. Cortisol위 경우에 녹용 투여한 14일과 21일에 상승되었으나 곧 정상화되었고 day 0가 상대적으로 무척 낮게 측정되었다. 그래서 SAM P6에서 골다공증이 유발된다면, 그것은 아마도 갑상선 기능 항진에 기인하며 hyperadrenalism(glucocorticoid 과다)에 기인하는 것 같지는 않다.

Table 13. SAM R1의 Hormones의 변화

투여일수		종류				
		0	7	14	21	30
Cortisol	대조군	0.72 ± 0.35	0.77 ± 0.22	0.48 ± 0.21	0.32 ± 0.05	0.36 ± 0.07
	녹 용	0.70 ± 0.14	0.50 ± 0.09	0.77 ± 0.16	0.48 ± 0.08	1.02 ± 0.12
T <sub>3</sub>	대조군	2.73 ± 1.22	23.47 ± 11.32 <sup>△</sup>	8.47 ± 2.67	6.75 ± 1.04	3.86 ± 0.80
	녹 용	4.24 ± 1.11	19.50 ± 12.66	3.52 ± 0.57	11.49 ± 2.55	18.51 ± 9.59
T <sub>4</sub>	대조군	31.45 ± 3.59	75.64 ± 35.68	89.65 ± 15.59	95.07 ± 23.30	137.47 ± 34.54 <sup>△</sup>
	녹 용	43.14 ± 9.38	35.99 ± 12.01	72.54 ± 16.06	168.92 ± 36.68**	207.84 ± 34.83***

△, 0.05 < p < 0.1; \*\*, p < 0.01; \*\*\*, p < 0.001

Table 14. SAM P6의 Hormones의 변화

투여일수		종류				
		0	7	14	21	30
Cortisol	대조군	0.82 ± 0.31	0.56 ± 0.08	0.85 ± 0.11	1.31 ± 0.29	0.31 ± 0.10
	녹 용	0.25 ± 0.07	0.45 ± 0.09	1.08 ± 0.16***	0.75 ± 0.12*	0.43 ± 0.10
T <sub>3</sub>	대조군	4.71 ± 0.60	14.16 ± 5.68	12.86 ± 5.72	21.52 ± 4.55	28.74 ± 8.16 <sup>△</sup>
	녹 용	14.36 ± 4.24	19.67 ± 3.50	23.05 ± 6.02	19.16 ± 5.59	34.38 ± 5.75 <sup>△</sup>
T <sub>4</sub>	대조군	131.40 ± 48.91	263.27 ± 65.80	299.10 ± 137.27	531.62 ± 156.10	871.98 ± 112.79*
	녹 용	257.21 ± 82.79	305.31 ± 72.19	485.53 ± 132.32	304.51 ± 132.32	763.65 ± 142.88*

△, 0.05 < p < 0.1; \* p < 0.05; \*\*\*, p < 0.001

결론적으로 본 실험에서는 첫째, SAM P6에서 골다공증이 유발되었다면 T<sub>4</sub>의 상승으로 인한 갑상선 기능 항진에 기인하는 것 같다. 물론 total T<sub>4</sub>를 측정했기 때문에 free T<sub>4</sub>를 다시 측정해야 명확해질 것이다. 둘째, 노화로 인한 alkaline phosphatase와 혈중 creatinine의 농도가 생후 12주부터 감소된다. 셋째, 녹용을 투여하면 RBC, HGB, HCT가 투여한 후 7일이내에 증가한다. 이는 erythrocyte의 성숙에 관여하는 것 같으나 이에 대한 더 많은 연구가 필요하다. 특히 녹용 추출액 중에서 어떤 성분이 작용하는지, 어느 과정에 작용하는지 연구되어야 할



것이다. 닛제, 녹용 투여는 alkaline phosphatase와 creatinine의 감소를 저지 또는 지연시키는 것으로 보인다. 다섯제, 녹용 투여는 노화에 기인하는 갑상선 기능 항진증( $T_4$ 의 증가)를 지연 또는 저지시키지 못하는 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

1. 陳直, 壽親養老新書 (中國醫學大系 6권), 서울, 麗江出版社, pp. 287-291, 378-379, 1987.
2. 金仁洛, 東洋醫學의 生死論 研究, 慶熙大學校 大學院, 1989.
3. Morley, J. E., The resurgence of free radicals, *JAGS*, 40(12) : 1285-1987, 1992.
4. 이정복, 장수학, 평양, 과학 백과사전출판사, 1987.
5. Ikebe, S. I., Tanaka, M., Ohno, K., Sato, W., Hattori, K., Kando, T., Mizuno, Y. and Ozawa, T., Increase of deleted mitochondrial DNA in the striatum in Parkinson's disease and senescence, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 170(3) : 1044-1048, 1990.
6. Eikelenboom, P., Zhan, S. S., Gool, W. A. and Allsop, D., Inflammatory mechanism in Alzheimer's disease, *TIPS*, 15 : 447-450, 1994.
7. Takeda, T., The SAM model of senescence, Elsevier Science B.V., Amsterdam, Wetherlands, 1994.
8. Gough, R. M. and Ellis, G., The radioimmunoassay of cortisol in urine. Difficulties experienced in the development of an assay and problems of specificity observed with commercial reagents supplied as kits, *Clin. Biochem.*, 14(2) : 74-81, 1981.
9. White, G. H., Recent advances in routine thyroid funtion testing, *CRC-Critical reviews in clinical Laboratory Sciences*, 24 : 315-362, 1987.
10. Ekins, R., Measurement of free hormones in blood, *Endoc. Rev.*, 11 : 5-46, 1990.
11. Raab, W. P., Diagnostic value of urinary enzyme determinations, *Clin. Chem.*, 18 : 5-25, 1972.

12. Doumas, B. T., Arends, R. L. and Pinto, P. V. C., in *Standard methods of clinical chemistry*, 7, pp. 175-185, Academic Press., Chicago, 1972.
13. Tretz, N. W. (ed.), *Textbook of clinical chemistry*, pp589, W.B. Saunders, 1986.
14. Moorehead, W. R. and Briggs, H. C., 2-Amino-2-methyl-1-propanol as the alkalizing agent in an improved continuous- flow cresolphthalein complexone procedure for calcium in serum, *Clin. Chem.*, 20 : 1458-1460, 1974.
15. Knoll, M. H. and Elin, R. J., Mechanism of cefoxitin and cephalothin interference with the Jaffe method for creatinine, *Clin. Chem.*, 29 : 2044-2048, 1983.
16. Slein, M. W., *Methods of enzymatic analysis*, pp. 117, Academic Press., New York, New York, 1963.
17. Wang, J., Chen, C. C. and Osaki, S., Optimization of the phosphorus- UV reagent, *Clin. Chem.*, 29 : 1255, 1983.
18. Tiffany, T. O., Jansen, J. M., Burtis, C. A., Overton, J. B. and Scott, C. D., Enzymati kinetic rate and endpoint analysis of substrate by use of a GeMsaeac fast analyzer, *Clin. Chem.*, 18 : 829-840, 1972.
19. Suda, T., Miyama, K., Uchiyama, Y., Katagiri, T., Yamaguchi, A. and Sato, T., Osteoporotic bone changes in SAM P6 are due to a decrease in osteoblast progenitor cells, in *The SAM model of senescence*, Takeda, T. (ed.), pp. 47-52, Elsevier Science B.V., 1994.
20. 용재익, 실험적 가토빈혈제에 미치는 녹각 투여의 영향, *약제학회지*, 6 : 20-25, 1976.
21. 한대석, 김영중, 김진웅, 허훈, 녹용, 녹용, 도서출판 한림원, 1994.
22. Morley, J. E. and Solomon, D. H., Major issues in geriatrics over the last five years, *J. Am. Geriatrics Soc.*, 42(2) : 218-225, 1994.
23. Sambrook, P., Birmingham, J., Kelly, P., Kemppler, S., Nguyen, T., Pocock, N. and Eisman, J., prevention of corticosteroid osteoporosis, *New. Eng. J. Med.*, 328 : 747-752, 1993.