

노화 촉진 생쥐에서 녹용의 조혈 작용에 관한 연구

김연태, 김정숙*

한국한의학연구소, 한약연구부

A Study of Hematopoietic Action of Pilose Antler in Senescence Accelerated Mice

Yun Tai Kim and Chungsook Kim*

*Department of Herbal Medicine, Korea Institute of Oriental Medicine,
Seoul 135-100, Korea*

Abstract - In previous studies we reported that the levels of RBC, hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT) in SAM P6 were increased significantly from 7 day after oral administration of the pilose antler extract, 5 g/kg/day, and were lasted during the study. Thus, this study was performed to elucidate mechanism of erythropoietic action by the extract administration. SAM R1 and SAM P6 were chosen as experimental animals. At age of 12 weeks, pilose antler extract were given 0.3 and 5 g/kg/day (p.o.) each for 0, 7 and 14 days in both animals. Complete blood cells such as RBC, HGB, and HCT were counted. And plasma concentration of erythropoietin (EPO) which is the major regulator of erythropoiesis was measured using ¹²⁵I-antierythropoietin IgG. Total iron concentration in plasma was also analyzed. The levels of RBC and HCT were increased significantly after administration at both doses of 0.3 and 5 g/kg/day in SAM P6, however, these were increased only at dose of 5 g/kg/day in SAM R1. The plasma EPO concentration was increased significantly after administration in SAM P6. The plasma concentrations of total iron were significantly decreased after administration of the extract in SAM P6. These results suggest that the changes in erythropoietic effects after the administration of pilose antler extract may be mediated, at least in part, through the change in the plasma EPO.

Key words - pilose antler; hematocrit; RBC; erythropoietin; total iron; SAM P6.

정상인의 경우 체중의 6-8% 정도가 혈액에 해당하며, 혈액은 약 42-47%의 세포 성분과 액체 성분인 혈장(plasma)으로 구분된다.¹⁾ 세포 성분인 백혈구(WBC), 적혈구(RBC), 혈소판(platelet)은 대부분 골수(bone marrow)에서 형성된다. 골수에서 다잠능성 간세포(pluripotential stem cell)인 적혈구 전구 세포 집락(E-CFC: erythrocyte-co-

lony forming cell)이 여러 인자에 의해 생성되는데, 크게 BFU-E(burst-forming units)와 CFU-E로 구성되어 있다. BFU-E는 erythropoietin에 의해 CFU-E를 형성하는 것으로 추정된다. 적혈구 생성의 조절은 빈혈 또는 산소 운반이 감소되었을 때이며 특히 산소 결핍은 erythropoietic factor (erythropoietin)의 생성을 유발하며 이는 주로 신장에서 생성되고 골수에서 세포 분열을 증가시키고 망상적혈구의 방출을 조장한다.^{2,3)}

*교신저자 : Fax 02-3442-2679

적혈구에 결합된 혈색소(hemoglobin)는 조직 내의 CO₂를 모세혈관으로 배출하고 적혈구 내의 CO₂를 중탄산염으로 만들어 산소분압에 의해 산소는 혈색소에 결합하여 조직으로 배출된다.^{2,3)} 혈색소에서 산소 운반 기능을 담당하는 것은 철로 세포 호흡 과정 등 생리 과정에 필수적인 금속이다. 인체에 함유된 철(iron: Fe)은 약 60-70%가 혈색소 철이며 30%정도가 저장 철로 조직에 존재한다. 나머지는 혈청철(serum iron), 합철효소 등이다. 저장 철은 ferritin으로 대부분 존재하며 혈장에서는 대부분 transferrin과 3가철(Fe⁺⁺⁺)로 결합되어 있다.^{2,3)}

녹용(*Cervus cornu*)은 매화록(*C. nippon*) 또는 마록(*C. elaphus*) 및 동속 근연 동물(사슴과 Cervidae)의 털이 밀생되고 골질화 되지 않은 어린 뿔로 정의⁴⁾ 하고 있으나 *Cervus elaphus*는 12아종이 있고 *Cervus nippon*은 13아종이 있으며 이들 아종에 대해 동양 삼국은 서로 다른 범위를 적용하고 있다. 녹용의 작용은 壯元陽 補氣血 益精髓 強筋骨의 效能을 가지고 있어 氣力を 보강하며 몸과 정신력을 強健하고 補腎益精髓의 효능으로 임상에서 널리 사용되고 있다.⁵⁾ 특히 本草綱目에는 精氣不足을 향진시키고 혈액 부족을 향진시키는 것으로 기록되어 있다.⁶⁾

녹용의 효능 연구는 현재까지 상당히 미비하며 유효 성분이나 작용 기전 등은 거의 연구되지 않았다. 그 중에서도 녹용의 조혈 작용에 대한 연구들은 용혈성 빈혈 등이 유발된 실험 동물에 녹용을 투여하여 빈혈 유발 속도가 지연되며 적혈구와 헤모글로빈 수치가 회복되는 결과들을 보고하고 있다.^{7,8)} 또한 heme의 전구체인 porphobilinogen의 합성 효소 중의 하나인 δ-aminolevulinic acid dehydrogenase의 활성이 약간 증가되었다는 보고⁹⁾도 있으며, 오 등¹⁰⁾은 과수혈 상태의 랫트에서 녹용이 hematocrit의 값에는 영향이 없고 적혈구에 유입되는 Fe⁵⁹의 양은 증가되었다고 하였으며 신 등¹¹⁾은 빈혈 랫트에서 골수 중의 철의 활성을 촉진시켜 궁극적으로 녹용이 조혈 작용을 나타낸다고 발표하였으나 녹용의 조혈 작용 기전에 대한 연구는 미약한 상태이다.

본 연구자들은 이전의 연구에서 노화 촉진 생쥐(SAM-P6)에서 녹용의 노화 방지 효능 정도를 혈구수, 호르몬들의 변화 및 생화학적인 변화들을 통해

알아보았다. 그 결과 노화 촉진 생쥐에 녹용을 투여했을 때는 적혈구, 혈색소, 적혈구 용적비(hematocrit) 수치가 상당히 증가하였다.¹²⁾ 따라서 본 연구는 녹용의 조혈 작용 기전을 밝히는 작업의 일환으로 노화 촉진 생쥐에서 적혈구 증가의 원인을 규명하기 위하여 적혈구, 혈장내 erythropoietin 및 총철이온 양을 측정하여 그 상관 관계를 알아보았다.

재료 및 방법

동물 실험 - 동물은 수컷 골다공증 유발 노화 촉진 생쥐(SAM P6: 한국화학연구소, 대전)와 SAM 대조군(SAM R1)을 12 주령에서 각각 대조군과 투여군으로 나누고 대조군은 해당량에 준하여 물을, 투여군은 녹용 전탕액을 투여하였다. 녹용 전탕액은 약재 녹용(뉴질랜드산)을 100 g을 취하여 전자 약탕기(대웅전자, DW-96000S)에서 증류수 1 l로 2시간 동안 전탕한 뒤 같은 방법으로 재탕하여 여액을 모두 rotatory evaporator에 넣어 감압 농축하였다. 투여량은 건조 녹용 0.3, 5 g/kg에 해당량의 추출액을 0, 7, 14일 동안 매일 1회 각각 경구 투여하였다.

녹용을 투여한 후 각각 0, 7, 14일에 체중을 잰 뒤 Heparin으로 처리한 주사기로 가능한 한 혈액을 전량 채취하여 일부는 혈구 분석 실험을 하고 나머지 혈액은 혈장을 분리하여 erythropoietin과 총철이온 정량을 위해 냉동(-70 °C) 보관하였다.

혈구 분석 실험 - CBC assay(Coulter JT, Miami, FL, USA)를 이용하여 총 혈액을 항응고제 heparin을 처리하여 채취해 혈중 적혈구(red blood cell), 혈색소(hemoglobin), 적혈구 용적비(hematocrit)를 각각 측정하였다.

혈장 중 erythropoietin 농도 - 측정 Erythropoietin은 항체와 방사선 동위원소가 표지된 인간 재조합 erythropoietin을 이용한 radioimmunoassay(Incstar, Stillwater, MN, USA)로 정량하였다. 혈장 일정량과 erythropoietin에 대한 일차 항체를 20-25 °C에서 배양한 후 ¹²⁵I로 표지된 인간 재조합 erythropoietin을 소량 가해 2-4 °C에서 16-24 시간 배양하여 competitive binding을 시켰다. 그 후 이차 항체를 가해 원심 분리(1,600 × g, 20 min) 하여 상등액은 버리고 침전물의 방사선양

을 γ -counter(Wallac 1470, Turku, Finland)로 조사하였다. 혈장내 erythropoietin 농도는 인간 재조합 erythropoietin를 표준품을 이용하여 작성한 검량선을 이용하여 계산하였다.

혈장 중 총 철이온 정량-혈중 철이온 농도는 Ruutu의 방법¹³⁾을 이용하여 정량하였다. 산성에서 철이온을 유리시켜 3가의 철이온이 되도록 한 후 ferrozine 시약을 넣어 주어 보라색의 복합물이 형성되면 570 nm에서 흡광도를 측정하여 검량선을 통해 계산하였다.

통계 처리-Systat® program(SYSTAT Inc, Evanston, Ill, USA)을 이용하여 각 군에 대해 ANOVA, Bonferroni multiple comparison analysis를 하여 p<0.05 이하인 것을 통계적으로 유의성이 있는 것으로 정의하였다.¹⁴⁾

결 과

12 주령 노화 촉진 생쥐 SAM P6와 대조군 SAM R1에 녹용 0.3 g/kg, 5 g/kg 용량을 0, 7, 14 일간 투여한 후 혈액을 채취해 혈구수와 erythropoietin, 총 철이온 농도를 정량하였다.

혈구수 측정-노화 촉진 생쥐(SAM P6)의 적혈구수는 주령 증가에 따라 유의성 있는 변화를 보이지 않았다(Table I). 녹용 투여군도 저용량, 고용량 모두에서 투여전(day 0)에 비해 유의성 있게 증가하였으며, 그 증가 정도는 용량과 투여 일수가 많을수록

크게 나타났다. 적혈구 용적비는 12 주령(day 0)에 비해 14 주령(day 14)에서 유의성있게 증가했다(p<0.01). 녹용 투여에 의한 결과에서는 0.3 g/kg 용량에서는 14일간 투여시(p<0.01), 그리고 5 g/kg에서는 7일간 투여시(p<0.01)에 동일 주령의 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다. 혈색소 경우는 13 주령(day 7)에서 12 주령(day 0) 보다 유의성있게 증가(p<0.05)하였으며, 녹용 0.3 g/kg, 14일간 투여시 투여전인 12 주령(day 0)에 비해 유의성 있게 증가하였다 (p<0.01).

대조군인 SAM R1에서는 5 g/kg 용량을 14일 투여한 실험 군에서 적혈구 용적비가 동일 주령의 대조군에 비해 증가(p<0.01)했으나, 그 이외의 실험 군에서는 적혈구 용적비, 혈색소, 적혈구 모두 유의성 있는 차이를 보이지 않았다(Table I).

Erythropoietin 정량-노화 촉진 생쥐(SAM P6)에서는 주령 증가에 따라 erythropoietin 양이 감소하는 경향을 보였다(Fig. 1). 0.3 g/kg 용량의 녹용을 14일간 투여함에 따라 erythropoietin 농도가 동일 주령의 대조군에 비해 유의성있게 증가(p<0.05)하였으며, 5 g/kg 용량 투여시는 7일 투여군에서 유의성있게 증가(p<0.01) 하였다.

노화 촉진 생쥐의 대조군인 SAM R1의 경우도 주령 증가에 따라 erythropoietin 농도가 감소하는 경향을 보였으며, 녹용 5 g/kg, 7일 투여군에서 유의성 있는 변화가 관찰되었다(p<0.01) (Fig. 2).

혈장내 총 철이온 농도-혈장내 총 철이온 농도도

Table I. Changes in red blood cells, hemoglobin and hematocrit by administration of pilose antler

Duration (day)	SAM P6			SAM R1		
	control	Dose		control	Dose	
		0.3 g/kg	5 g/kg		0.3 g/kg	5 g/kg
RBC ($\times 10^6$ / μ l)	0	8.257 \pm 0.130		8.339 \pm 0.077		
	7	8.482 \pm 0.289	8.896 \pm 0.096**	9.130 \pm 0.198**	8.107 \pm 0.098	8.411 \pm 0.116
	14	8.853 \pm 0.161	9.388 \pm 0.095**	9.291 \pm 0.124**	8.230 \pm 0.066*	8.564 \pm 0.140*
HGB (g/dl)	0	13.190 \pm 0.216		14.655 \pm 0.157*		
	7	14.254 \pm 0.157*	14.247 \pm 0.142	14.244 \pm 0.280	13.944 \pm 0.117	14.370 \pm 0.190
	14	14.104 \pm 0.340	14.545 \pm 0.147**	13.940 \pm 0.247	13.969 \pm 0.108	14.280 \pm 0.172
HCT (%)	0	42.180 \pm 0.576		43.709 \pm 0.445		
	7	43.186 \pm 0.575	43.882 \pm 0.371▲	46.589 \pm 0.631**	41.607 \pm 0.459	43.420 \pm 0.508
	14	44.670 \pm 0.453*	47.247 \pm 0.405**	44.465 \pm 0.520**	42.797 \pm 0.324	43.510 \pm 0.676**
						45.692 \pm 0.302▲▲

Each value represents mean \pm S.E. (n=10~30). Comparison with day 0 by ANOVA and Bonferroni multiple comparison analysis. *p<0.05, **p<0.01. Comparison between control and treatment group. ▲: p<0.05, ▲▲: p<0.01. Comparison between SAM p6 and SAM R1 group, ★: p<0.05, ★★: p<0.01.

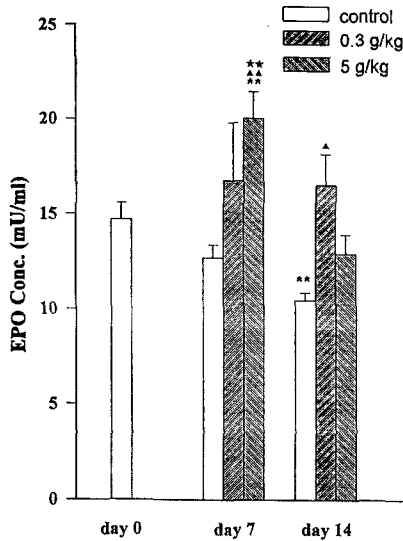


Fig. 1. Effects of pilose antler extract on plasma concentration of erythropoietin in SAM P6. Each value represents mean±S.E. (n=10~30). Comparison with day 0 by ANOVA and Bonferroni multiple comparison analysis, **: p<0.01. Comparison between control and treatment group, ▲: p<0.05, ▲▲: p<0.01. Comparison between SAM P6 and SAM R1 group, ★★: p<0.01.

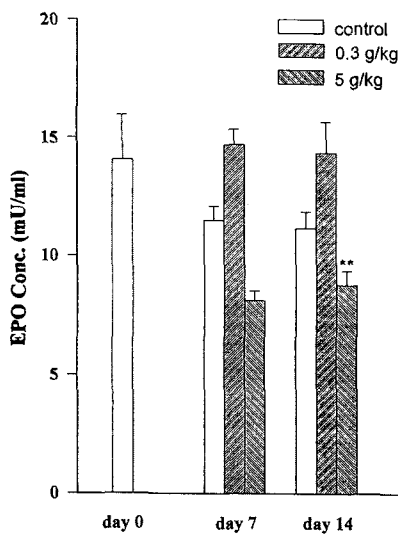


Fig. 2. Effects of pilose antler extract on plasma concentration of erythropoietin in SAM R1. Each value represents mean±S.E. (n=10~30). Comparison with day 0 by ANOVA and Bonferroni multiple comparison analysis, **: p<0.01.

노화 촉진 생쥐 (SAM P6)에서 주령 증가에 따라 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 나타내지 않았다 (Fig. 3). 녹용 투여에 따른 변화를 보면 노화 촉진

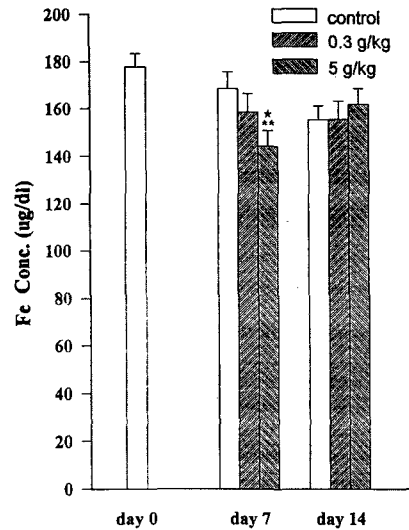


Fig. 3. Effects of pilose antler extract on plasma concentration of total iron in SAM P6. Each value represents mean±S.E. (n=10~30). Comparison with day 0 by ANOVA and Bonferroni multiple comparison analysis, **: p<0.01. Comparison between SAM P6 and SAM R1 group, ★: p<0.05.

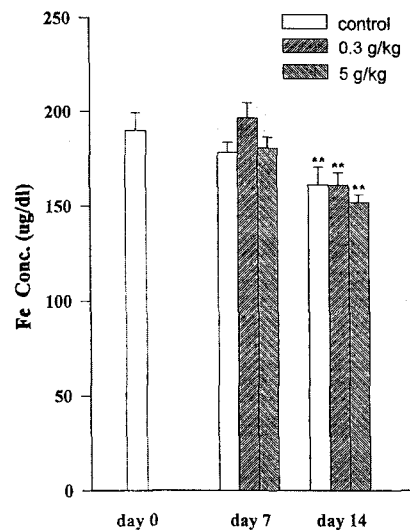


Fig. 4. Effects of pilose antler extract on plasma concentration of total iron in SAM R1. Each value represents mean±S.E. (n=10~30). Comparison with day 0 by ANOVA and Bonferroni multiple comparison analysis, **: p<0.01.

생쥐 SAM P6의 5 g/kg, 7일 투여군에서 투여전 day 0인 12 주령에 비해 유의성있게 감소하였다 (p<0.01).

대조군 SAM R1에서는 14 주령시 12 주령에 비

해 유의성있게 감소하였다($p < 0.01$) (Fig. 4). 녹용 3 g/kg, 5 g/kg 모두 14일 투여군에서 투여전 12 주령에 비해 유의성있게 감소하였다($p < 0.01$).

고 찰

본 연구는 녹용의 조혈 작용 기전을 알아보기 위하여 노화 촉진 생쥐에 녹용을 투여하여 혈구 증가 여부와 그에 따른 혈장내 erythropoietin 농도 및 총 철이온 농도의 변화를 관찰하였다.

노화 촉진 생쥐인 SAM (Senescence accelerated mice)는 Takeda 박사 등¹⁵⁾이 개발한 노화 동물 모델로 노화가 촉진된 P종과 이에 대한 대조군인 R종이 있으며, P종도 여러 substrain이 있어 각 substrain마다 특징적인 노화 현상을 나타낸다. 이 중 SAM P6는 골 밀도 (Bone mineral density)가 저하되는 특징을 보이는 것으로 Suda 박사 등¹⁶⁾은 생후 10주부터 SAM의 R1과 P6 사이에 골밀도가 차이를 보이기 시작하는 것으로 발표하였다. 그래서 본 연구는 12 주령의 노화 촉진 생쥐 SAM P6와 대조군인 SAM R1을 사용하였다.

노화 촉진 생쥐 SAM P6에서 주령 증가에 따라 적혈구 용적비와 혈색소가 일부 유의성있는 증가를 보였으며, 대조군인 SAM R1과도 일부 유의성있는 차이를 보였다(Table I). Izumi-Hisha 등¹⁷⁾은 SAM 모델에서 주령이 증가함에 따라 혈구 생성능이 저하한다고 보고하였다. 그러나 그 연구에는 SAM P1이 사용되었으며 결과를 보면 적혈구 용적비 값이 16 주령에서는 차이가 없고 단지 33주령이 되었을 때 차이를 보였다. 본 연구는 12 주령에서 14 주령까지 관찰하였기에 혈구 생성능이 많이 감소되는 시기라고는 할 수 없다. 또한 Sakuma 등¹⁸⁾은 SAM P에서 혈구 중 적혈구가 아닌 leukocytes 생성능 저하를 보고하였다. 따라서 본 연구 결과로 나타난 적혈구 용적비와 혈색소의 일부 증가는 노화 촉진 생쥐 SAM P6의 개체 차로 나타나는 현상이 일부 반영된 결과일 것으로 추정된다.

녹용 투여에 의해 나타난 변화를 살펴보면 노화 촉진 생쥐(SAM P6)에서 저용량 0.3 g/kg, 14일 투여군에서 적혈구 용적비가 동일 주령의 대조군에 비해 유의성있게 증가하였으며, 적혈구 수도 증가하여 투여 전과 유의성있는 차이를 보였다. 혈색소 값은

유의성은 없으나 약간 증가하는 경향을 보였다. 고용량 5 g/kg 투여군에서는 7, 14일 투여에 의해 적혈구 용적비가 유의성있게 증가했으며 적혈구 수도 증가 경향을 보였다(Table I). 용 등⁷⁾은 용혈성 빈혈이 유도된 가토에 녹용 물 추출액을 투여하였을 때 빈혈 유발 속도가 지연되었다고 보고하였으며, 김 등⁹⁾은 적혈구 수의 회복도가 증가되며 heme의 전구체인 porphobilinogen의 합성 효소 중 하나인 δ -aminolevulinic acid dehydrogenase 활성 증가를 보고하여 본 연구 결과와 함께 녹용이 조혈기능에 영향을 나타냄을 확인 할 수 있다.

적혈구는 골수에서 전정적아구(pronormoblast: proerythroblast), 호염성 정적아구(basophilic normoblast: basophilic erythroblast), 다염성 정적아구(polychromatophilic normoblast: polychromatophilic erythroblast), 정염성 정적아구(orthochromic normoblast: orthochromic erythroblast), 망상적혈구(reticulocyte: polychromathia)를 거쳐 생성된다. 적혈구 생성은 erythropoietin에 의해서 조절된다. 따라서 저산소증이나 빈혈 상태시 erythropoietin 생성이 증가되어 골수에서 적혈구로의 분화, 증식을 촉진시킨다^{2,3)}. Erythropoietin는 대부분 신장에서 생성되어 혈중으로 분비되므로 혈중 erythropoietin 농도는 거의 신장 기능을 반영한다.¹⁹⁾ 또한 혈장내 erythropoietin 농도 상승이 작더라도 erythropoietin이 picomolar 수준에서 생리 활성을 나타내기에 그 생리학적 의의는 상당히 크다.²⁰⁾

녹용이 적혈구를 증가시키는 작용 기전을 알아보기 위하여 적혈구 생성의 중요 조절 인자인 erythropoietin 양이 녹용 투여에 의해 변화되는지 그리고 그러한 변화가 혈구 증가와 시간적으로 연결되는지를 관찰하였다. 본 연구에서 녹용 저용량 14일군과 5 g/kg, 7일 투여군에서 혈장내 erythropoietin 농도가 유의성있게 증가하였으며, 고용량 투여시 그 증가폭이 더 크게 나타났다(Fig. 1). 이 시점은 적혈구 용적비 증가 시점과 일치하고 있으며 다른 녹용 투여군에서도 erythropoietin 농도와 함께 적혈구 용적비, 적혈구 수가 증가하는 경향을 보여 녹용 투여로 적혈구 용적비가 수가 증가되는 현상은 혈중 erythropoietin 농도 증가에 기인할 것으로 추정된다. 즉, 녹용의 조혈 작용 기전 중 하나

로 erythropoietin 생성 증가가 작용할 가능성을 제시한다. 다른 연구에서는 녹용이 함유된 미량 원소나 아미노산이 단백질 대사를 촉진하여 조혈 작용을 나타낸다고 발표²¹⁾하였으나 본 연구 결과로 erythropoietin 생성 증가가 녹용이 조혈 작용에 미치는 또 다른 작용 기전일 가능성을 제시한 것이라 할 수 있다.

그런데 고용량, 14일 투여군에서 erythropoietin 농도는 대조군과 차이를 보이지 않았으나 적혈구 수는 투여전 12주령보다 유의성있게 증가하였다. 일반적으로 전정적아구가 망상적혈구로 성숙되는데 약 5일이 소요되며 성숙한 적혈구는 약 120일의 수명을 갖으며, 순환 혈액 중 약 1%의 적혈구는 매일 reticuloendothelial system에 의해 macrophage에 의해 제거되고 동시에 같은 속도로 생성된다고 한다.¹⁻³⁾ 이에 따라 7일 투여시 증가된 erythropoietin이 일주일 후인 14일 투여군에서는 erythropoietin 농도 증가가 동반되지 않더라도 적혈구 수는 계속 증가된 상태를 유지하는 것으로 사료된다 (Table I).

노화 촉진 생쥐의 대조군인 SAM R1에서는 녹용 5 g/kg 투여군의 erythropoietin 농도가 저하되어 나타났다(Fig. 2). 이때 사용된 동일 주령의 대조군도 다른 대조군에 비해 저하된 값을 나타냈다. Erythropoietin은 사람의 경우 정상 농도 범위가 상당히 넓다고 한다.²⁰⁾ 이에 근거해 이 실험군의 SAM R1 자체가 다른 군들에 비해 erythropoietin 농도가 낮아서 나타난 결과인 것으로 생각된다. 그 이외의 실험군에서는 녹용에 의해 erythropoietin 농도의 변화가 관찰되지 않았다. 이 결과로 녹용은 정상적인 상태에서는 조혈 기능에 별 다른 영향을 나타내지 않으나 노화 촉진 등과 같은 병적인 즉, 비정상적 상태에서는 erythropoietin 증가를 통한 혈구수 증가 등과 같은 영향을 주는 것 같다는 해석이 가능할 것 같다. 이는 한약이 정상 대조군에는 영향이 없고 병적인 상태에서만 선택적으로 작용한다는 설²²⁾과 일치하는 결과를 보여주었다.

녹용의 조혈 작용 기전을 밝히기 위하여 혈장내 총 철이온 농도도 정량하였다. 이전 연구에서 과수혈 상태의 랫트에서 녹용이 적혈구 용적비에는 영향이 없고 적혈구에 유입되는 Fe⁵⁹의 양은 증가되었다는 보고¹⁰⁾와 빈혈 랫트에서 골수 중의 철의 활성을

촉진시켜 궁극적으로 녹용이 조혈 작용을 나타낸다는 보고¹¹⁾가 있어 녹용의 조혈 기전에 철이온이 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 본 연구 결과 노화 촉진 생쥐 SAM P6 고용량 7일 투여군에서 유의성있는 저하를 보였다(Fig. 3). 이 시기에는 혈장내 erythropoietin 농도, 적혈구 용적비, 적혈구 수도 동시에 증가하였다. 이로써 녹용의 조혈 작용에 철이온이 관여함을 알 수 있었다. 그러나 혈장내 총 철이온 감소가 녹용 투여로 erythropoietin 농도 상승, 적혈구 생성 양 증가에 의해 나타나는 결과인지 아니면 녹용 자체가 인체내 철(Fe) 이용률에도 영향을 미쳐서 조혈 작용에 관여하는 원인 중 하나로 작용하는지는 좀 더 연구되어 규명되어야 할 과제로 생각되어진다.

인용문헌

- Guyton, A. C. (1991) Textbook of Medical Physiology, 344-364. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Hoffbrand, A. V. and Pettit, J. E. (1993) Essential hematology, 1-52. Blackwell Scientific Publications, Boston.
- 권현영, 김영주, 노명희, 문홍만, 송재용, 오현숙, 정소용, 조경진 (1992) 혈액학, 89-135. 고려의학, 서울.
- 대한약전 6th ed.(1992) Korea Medical Index, 서울.
- 전국한의과대학 본초학교수 (1991) 본초학, 545-546. 영림사, 서울.
- 李時珍(1982) 本草綱目, 上下, 人民衛生出版社, 北京.
- 용재익 (1976) 실험적 가토빈혈에 미치는 녹각 투여의 영향. 약제학회지 6: 20-25.
- 한대석, 김영중, 김진용, 허 훈 (1994) 녹용, 68-70. 서울대학교 출판부, 서울.
- 김길환, 박시원 (1982) 녹용 추출액의 조혈작용에 관한 연구. 한국생화학회지 15: 151-157.
- 오진섭, 이문교, 강주상, 이민재 (1962) 인삼 및 녹각의 철 대사에 대한 작용. 서울의대잡지 3: 45-48.
- 신민규, 이상인, 김완희, 안승국, 이학인 (1979) 녹각 투여가 실험적 빈혈 백서의 골수 철량에 미치는 영향. 경희한의대 논문집 2: 69-72.
- 김정숙, 이제현, 마진열, 전원경 (1995) 노화방지를 위한 한약재의 효능 연구 (I). 한의학연구소 논문집 1: 401-418.
- Ruutu, R. (1975) Determination of iron and unsaturated iron-binding capacity in serum with fenogine. Clin. Chem. Acta 61: 229-232.

14. Rosner, B. (1990) *Fundamentals of Biostatistics*. PWS-Kent Co., Boston.
15. Takeda, T., Hosokawa, M. and Higuichi, K. (1994) The SAM model of senescence, 15-22. Elsevier Science B. V.
16. Suda, T., Miyama, K., Uchiyama, Y., Katagiri, T., Yamaguchi, A. and Sato, T. (1994) Osteoporotic bone changes in SAM P6 are due to a decrease in osteoblast progenitor cells, *In* The SAM model of senescence, Takeda, T. (ed.), 47-52. Elsevier Science B.V.
17. Izumi-Hisha, H., Ito, Y., Sugimoto, K., Oshima, H. and Mori, K. J. (1990) Age-related decrease in the number of hematopoietic stem cells and progenitors in senescence accelerated mice. *Mech. Ageing Dev.* 56: 89-97.
18. Sakuma, A., Tsuboi, I., Morimoto, K., Horie, T., Sugimoto, K. and Mori, K. J. (1994) Age-related decreases in the reconstituting ability of hematopoietic cells and the ability of hematopoietic microenvironment to support hematopoietic reconstitution in SAM-P. *Mech. Ageing Dev.* 73: 127-135.
19. Jelkmann, W. (1982) Temporal pattern of erythropoietin titers in kidney tissue during hypoxic hypoxia. *Pflügers Arch.* 393: 88-91.
20. Spivak, J. L. (1993) The clinical physiology of erythropoietin. *Seminars in Hematology* 30: 2-11.
21. 송석규 (1970) 녹용이 토끼의 조혈 인자 및 방사성 철 섭취에 미치는 영향. *카톨릭의대논문집* 18: 51-60.
22. 신길구 (1976) *신씨본초학*, 100-102. 수문사, 서울.

(1996년 12월 13일 접수)