

## 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車가 卵巢摘出로 誘發된 흰쥐의 骨多孔症에 미치는 影響

\*동신대학교 한의과대학 부인과학교실, \*\*대전대학교 한의과대학 부인과학교실  
조성희\*, 유동열\*\*

### ABSTRACT

Effects of the Guibi Tang(GT) and Guibi Tang Blended Placenta  
Hominis(GTPH) on Osteoporotic Rats Induced by Ovariectomy

Sung-Hee Jo\*, Dong-Youl You\*\*

\*Dept. of Oriental Medicine Graduate School of Dongshin University

\*\*Dept. of Oriental Medicine Graduate School of Daejeon University

**Purpose:** This study was carried out to investigate the effects of Guibi Tang(GT) and Placenta Hominis blended Guibi Tang(GTPH) on the postmenopausal osteoporosis.

**Methods:** In order to observe the potential effects of GT and GTPH on the osteoporosis induced by ovariectomy, antioxidative effects of GT and GTPH were measured. Antioxidative activity for the samples was investigated by Rancimat method. Animals were observed for 8 weeks, and vehicle and extracts of prescriptions were administered ad libitum. And we measured the variance of body weight, femoral bone weight, serum level of osteocalcin, calcium, alkaline phosphatase(ALP), estradiol, cholesterol, triglyceride, alanine aminotransferase (ALT) and creatinine.

**Results:** As a result, GTPH showed antioxidative effect, but did not in GT. Body weight increased significantly in 6 weeks after ovariectomy, and the weight of GTPH administered group decreased significantly. GT and GTPH decreased the serum level of cholesterol and triglyceride. Administration of GTPH increased the serum level of ALP when compared with control group. Ovariectomy and GT, GTPH administration had no influence on serum level of ALT and creatinine.

**Conclusion:** According to above results, We suggest that GT and GTPH may be used prevention and curing the postmenopausal osteoporosis.

**Key Words:** Guibi Tang, Placenta Hominis, Osteoporosis

## I. 서 론

골다공증은 골형성보다 골흡수가 증가되어 발생하는 대사성 골질환으로<sup>1,2)</sup>, 그 주된 증상은 腰部疼痛, 脊椎奇形, 身長의 減少 및 骨折 등이며<sup>1-4)</sup>, 원인으로서는 내분비, 영양, 물리 및 유전학적 인자들이 관여하고 있다<sup>3,5-8)</sup>. 폐경기후 골다공증은 원발성 골다공증중 제 1형으로, 폐경 후 1년 이내에 호발하고 에스트로겐의 급격한 감소로 인해 골소주의 감소가 촉진되어 발생하는데<sup>8-10)</sup>, 유병율이 남성에 비해 여성이 높은 것은 이 여성호르몬이 골대사과정에서 매우 중요한 요소이기 때문이다<sup>11)</sup>.

한의학에서는 골다공증이라는 병명을 직접 표현하지는 않았으나, ‘骨痿’, ‘骨枯’, ‘骨痺’ 등과 연관지을 수 있으며<sup>12-18)</sup>, 갱년기증후군은 ‘年老經水復行’, ‘年老崩漏’ 등의 범주로 보았다<sup>12,15,19-21)</sup>. 《素問·痿論》<sup>22)</sup>에 “腎氣熱即 腰脊不舉 骨枯而髓減 發爲骨痿”라 하였는데, 이는 현대적 의미의 골다공증과 유사한 것으로 인식되어진다. 《素問·上古天真論》<sup>22)</sup>에 “女子七歲, 腎氣盛, 齒更髮長, … 七七, 任脈虛, 太衝脈衰少, 天癸竭 …”이라 하여 인간의 나이에 따르는 골변화가 腎精의 성쇠에 따라 이루어지며<sup>13,14)</sup>, 또한 腎氣가 衰하여 臟腑의 기능상실이 초래되면 갱년기 장애가 발생한다하여 폐경기후 골다공증의 주된 병인병기를 腎虛로 보았다<sup>12-16,21,23)</sup>.

본 실험에 사용된 歸脾湯은 宋代 嚴<sup>24)</sup>의 《濟生方》에 최초로 수록된 처방으로 心·脾를 傷하여 발생한 健忘·怔忡·肢體作痛·血虛發熱 등을 치료할 목적으로 立方되었으며, 최근에 熱入血室, 月經不調(月經先期, 崩漏, 無月經), 更年期症候群, 乳癌<sup>21,25-31)</sup> 등에 광범위하게

활용되고 있다. 歸脾湯에 있어서 ‘歸脾’란 心·腎·肝·肺 四臟의 神·志·魂·魄을 조화시켜 모두 脾로 귀향시킨다는 뜻이며<sup>32)</sup>, 脾는 後天의 근본으로 運化기능에 의하여 모든 臟腑經絡에 영양을 수포함으로써 氣血生化의 근원이 된다<sup>33)</sup>.

紫河車는 건강한 產婦의 신선한 胎盤으로부터 기원한 약물로 甘鹹·溫한 性味를 가지고 있으며 肝脾腎으로 歸經하여 益氣養血·補精 등의 效能이 있어 氣血雙虧·精虧不孕·陽痿·產後乳汁少·虛喘勞嗽·癩癩·骨多孔症 등의 病症을 治療하는 것으로 알려져 있다<sup>34-37)</sup>.

최근까지 폐경기 후 골다공증에 대하여 骨碎補<sup>38)</sup>, 杜冲<sup>39)</sup>, 狗脊<sup>40)</sup>, 續斷<sup>41)</sup>, 六味地黃湯<sup>42)</sup>, 大補元煎<sup>43)</sup> 등<sup>44-47)</sup> 補腎之劑를 활용한 연구가 활발히 이루어지고 있는 반면 後天之本으로 氣血生化의 원천인 脾를 補하는 歸脾湯에 대한 연구는 찾아보기 힘든 실정으로, 갱년기질환에 사용되는 歸脾湯이 갱년기에 흔히 동반하는 폐경기후 골다공증에 효과가 있을 것으로 사료된다.

이에 저자는 滋陰養血의 효능을 지닌 歸脾湯과 補氣補精의 효능으로 골다공증에 효과가 있다고 보고된 紫河車를 배합한 歸脾湯加紫河車를 재료로 하여 부작용이 적고 안정적인 골다공증 개선제 검색을 위한 연구의 일환으로 폐경기후 골다공증에 효과가 있는지 알아보기 위하여 흰쥐의 난소를 절제하여 estrogen 결핍으로 인한 인공 폐경 병태 모델을 만들고 위의 두 추출물을 8주간 투여하여 체중의 변화 및 체중에 대한 대퇴골 무게 변화, 혈청 중 대사산물, 경골의 조직학적 소견 등을 관찰하였다.

## II. 실험재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

체중 180g 내외의 Sprague-Dawley계 암컷 흰쥐를 대한실험동물(한국)에서 공급받아 고형사료(삼양주식회사, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 2주일 이상 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약 물

본 실험에 사용한 약재들은 동신대학교 광주한방병원에서 구입한 후 정선하여 사용하였으며, 처방 구성은 東醫寶鑑<sup>18)</sup>에 준하였고 紫河車는 동덕제약주식회사에서 구입하였다. 歸脾湯 한침의 내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Guibi Tang(歸脾湯) and Guibi Tang Blended Placenta Hominis(歸脾湯加紫河車)

韓藥名	生藥名	用量(g)
當 歸	Angelicae Gigantis Radix	3.75g
龍眼肉	Longanae Arillus	3.75g
酸棗仁	Zizyphi Spinosae Semen	3.75g
遠 志	Polygalae Radix	3.75g
人 蔘	Ginseng Radix	3.75g
黃 芪	Astragali Radix	3.75g
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	3.75g
茯 神	Alba Hoelen Cum Radix	3.75g
木 香	Helenii Radix	1.88g
甘 草	Glycyrrhizae Radix	1.13g
生 薑	Zingiberis Rhizoma	3.75g
大 棗	Zizyphi Fructus	3.75g
Total amount		33.01g
Hominis Placenta (紫河車)		
韓藥名	生藥名	各量(g)
紫河車	Placenta Hominis	1.00g
Total amount		1.00g

3) 검액의 제조

歸脾湯 9침 분량인 297.09g을 증류수 4,500ml을 가하여 대용약탕기(DWP-99000T, 한국)로 2시간 전탕한 후 추출액을 부직포와 Whattman paper No. 1으로 여과하고 동결 건조기(SFDSM06, 삼원, 한국)를 이용하여 85.8g의 건조 추출물을 얻었다. 紫河車(동덕제약주식회사)는 가수분해한 것으로 歸脾湯 한침당 가수분해 紫河車 1g을 배합하였다. 이들 추출물을 냉동실에 신선하게 보관하였다가 실험에 사용하였다.

2. 실험방법

1) 유지 산화 안정도 분석

추출물의 활성을 검색하기 위해 우선 유지 산화 안정도를 확인하였는데 歸脾湯과 紫河車 추출물을 시료로 하여 Rancimat(743 Metrohm, Switzerland)를 이용하여 측정하였다. 먼저 reaction vessel에 시료 유지를 3.0g 취한 후 120℃에서 시간 당 20 l의 여과된 공기를 주입하여 산화시켰다. 이때 발생하는 휘발성 산화 생성물을 60ml의 증류수가 들어 있는 absorption vessel에 이행시켜 전기 전도

도의 변화에 따라 자동적으로 산출된 유도기간으로 항산화 정도를 측정하였다<sup>48)</sup>.

## 2) 수술 및 약물 투여 방법

난소 적출을 위한 수술은 복부 정중선 피부만 절개하여 개복한 군 (sham-operation group, 정상군), 양쪽의 난소를 절제한 군(ovariectomized group, 대조군), 양쪽의 난소를 절제하고 약물을 처치한 군(ovariectomized and each of GT and GTPH administered group, 실험군)으로 나누어 pentobarbital sodium (Entobar, 한림제약)으로 마취(50mg/kg, I.P.)한 다음 실시하였다. 정상군은 복부를 면도한 후, 복부 정중선을 따라 약 2cm의 피부 및 근육절개 후 바로 봉합하였으며, 대조군과 실험군은 양측의 난소를 제거한 후 피부와 근육을 봉합하였다. 수술 후 모든 실험 동물은 감염을 방지하기 위해 gentamycin sulfate 주사액(겐타마이신 주, 동신제약)을 1회 투여(0.2mg/kg, I.M.)하였고 정제수를 식수로 공급하였다. 수술 후 대조군은 아무 것도 투여하지 않았고 실험군 I은 歸脾湯, 실험군 II는 歸脾湯加紫河車 추출물을 각각 0.25% 농도로 희석하여 급수기를 통해 경구 투여 하였다.

## 3) 체중의 변화 및 체중에 대한 대퇴골 무게 변화

수술 후 매 2주마다 실험 동물의 체중을 관찰하였으며 8주째에 실험 동물을 ether를 이용하여 희생시킨 후 체중과 대퇴골의 무게를 측정하였다. 희생 후 난소가 완전히 제거되었는지 확인하기 위하여 복강 절제 후 자궁을 관찰하였다.

## 4) 혈액 채취

혈청 성분의 변화를 관찰하기 위하여 심장 천자를 통해 채혈하였으며, 이를

4°C에서 1시간 방치한 후 원심분리기를 이용하여 1,200×g에서 15분간 원심분리하여 혈청을 분리하여 혈청 중 여러 대사 산물의 측정에 이용하였다.

## 5) 혈청 중 대사 산물 측정

### (1) 혈청 중 osteocalcin 함량 측정

혈청 내 osteocalcin 함량은 osteocalcin RIA kit(Osteocalcina, Radim co. Italy)을 사용하여 방사면역 측정법에 따라 측정하였으며,  $\gamma$ -counter(Cobra, Packard co. U.S.A.)로 계측한 방사능은 내장된 컴퓨터의 4-parameters RIA의 프로그램에 의해 osteocalcin 값을 산출하였다.

### (2) 혈청 중 calcium 함량 측정

혈청 중 calcium 함량은 calcium 측정용 kit(아산제약, 한국)과 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

### (3) 혈청 중 alkaline phosphatase (ALP) 함량 측정

혈청 내 ALP 함량은 ALP kit(Boehringer Mannheim, Germany)를 사용하여 자동생화학 분석기(Hitachi 747, Japan)로 측정하였다.

### (4) 혈청 중 estradiol 함량 측정

혈청 중 estradiol 함량은 estradiol RIA kit(DPC co. U.S.A.)를 사용하여 방사면역측정법에 따라  $\gamma$ -counter로 측정하였다.

### (5) 혈청 중 cholesterol 및 triglyceride 함량 측정

혈청 중 cholesterol 및 triglyceride 함량은 각각의 측정용 kit(아산제약, 한국)과 분광광도계를 사용하여 측정하였다.

### (6) 혈청 중 alanine aminotransferase (ALT) 및 creatinine 함량 측정

혈청 중 ALT 및 creatinine 함량은 각각의 측정용 kit(아산제약, 한국)과 분광

광도계를 사용하여 측정하였다.

6) 경골의 조직학적 소견

흰쥐의 심장을 통하여 관류고정(4% paraformaldehyde)을 한 다음 왼쪽 경골을 적출하였다. 적출된 경골은 고정액이 첨가된 탈회용액 속에 넣고 교반하면서 12일간 탈회하였다. 탈회가 끝난 다음 paraffin으로 포매한 후 microtome을 사용하여 경골(tibia)의 근위부(proximal region) 부위를 10 $\mu$ m 두께로 절편하였다. 절편한 조직을 slide glass 위에 부착시킨 다음 통상적인 방법으로 파라핀을 제거한 후 합수과정을 거쳤다. Periodic acid-Schiff(PAS) 염색을 한 다음 hematoxylin으로 대조 염색하고 Canada balsam으로 봉합한 후 카메라 부착 광학현미경(Olympus BX51, Japan)으로 관찰한 후 사진을 촬영하였다.

7) 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 SAS(The SAS System for Windows, ver. 6.12, SAS Institute, U.S.A.)를 이용하였다. 실험 결과는 평균  $\pm$  표준오차(mean  $\pm$  S.E.)로 나타내었으며, 각 실험군 간 평균의 차이를 검정할 때에는 student's t-test로 검정하여 p 값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

### III. 결 과

1. 유지 산화 안정도

유지의 산화 안정도를 측정하기 위한 다양한 방법 가운데 Pardun 등<sup>49)</sup>은 유도 기간의 마지막에 상당량의 저분자 휘발성 카르보닐산이 유리된다는 사실에 착안하여 Zn-Cu 전극에 의해 전압차를 자

동 측정하는 방법을 보고하였으며 Hadorn 등<sup>48)</sup>은 장치적 보완을 하여 Rancimat 법을 개발하였다. 본 연구에서도 Rancimat을 이용하여 차전자 약침액의 유지의 초기 산화 억제 정도를 나타내는 antioxidative index(AI) 수치를 측정하여 항산화 정도를 확인하였다.

대조군에서의 AI를 1이라 했을 때 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 추출물을 3% 농도로 처치했을 경우 이때의 AI 수치는 0.99 및 1.09로 나타나 歸脾湯加紫河車 추출물에서 비교적 높은 항산화 효과를 나타내었다. 천연 항산화제인 ascorbic acid에서의 AI 수치는 1.25로 나타났다(Fig. 1).

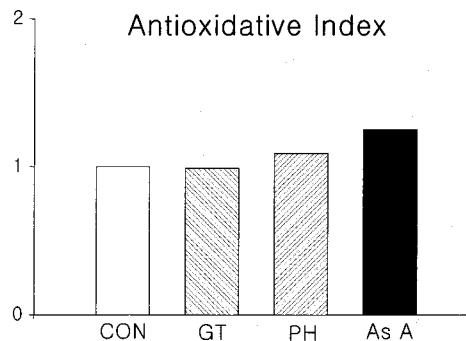


Fig. 1. Antioxidative effect of water extract of Guibi Tang(GT) and Placenta Hominis(PH).

CON : controlled group.

GT : 3% concentration of GT.

PH : 3% concentration of PH.

As A : ascorbic acid treated group.

2. 체중 변화

난소 제거 수술 전 각 군의 체중은 정상군의 경우 체중이 190 $\pm$ 4.6g에서 이후 2주 간격으로 208 $\pm$ 5.3g, 221 $\pm$ 6.3g, 234 $\pm$ 7.2g 및 242 $\pm$ 4.6g으로 증가하였다. 이에 비해 대조군은 192 $\pm$ 7.3g에서 218 $\pm$ 6.2g, 238 $\pm$ 6.1g, 268 $\pm$ 5.0g 및 292 $\pm$ 4.7g으로 증가하여 정상군에 비해 수술 후 6주째부터 체중의 차

이가 나타났다(Fig. 2).

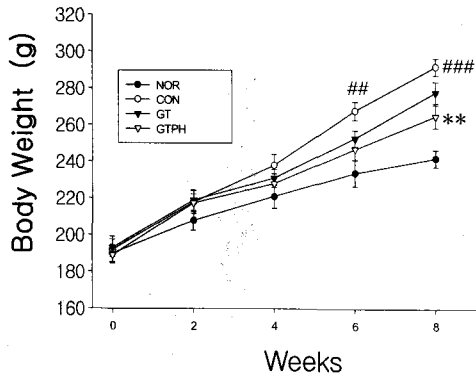


Fig. 2. The effect of GT and GTPH on body weight of ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 # : statistically different when compared with normal(##,  $p < 0.01$ ; ###,  $p < 0.001$ ).  
 \*\* : statistically different when compared with control( $p < 0.01$ ).

실험군 I 은 193±4.7g에서 219±5.6g, 231±4.9g, 253±4.4g 및 278±5.9g으로 나타나 대조군과 차이가 없었다.

실험군 II는 189±3.9g에서 217±4.9g, 228±5.6g, 247±5.8g 및 265±6.3g으로 나타나 대조군에 비해 8주째에 체중의 감소가 있었다.

### 3. 체중에 대한 대퇴골 무게 변화

수술 후 8주 후 희생시켜 측정된 체중에 대한 대퇴골의 무게는 정상군의 경우 0.73±0.04%인데 비해 대조군에서는 0.65±0.10%로 유의하게 감소하였다. 이에 비해 실험군 I 과 실험군 II에서는 0.66±0.02% 및 0.68±0.03%로 나타나 대조군과 차이가 나타나지 않았다(Fig. 3).

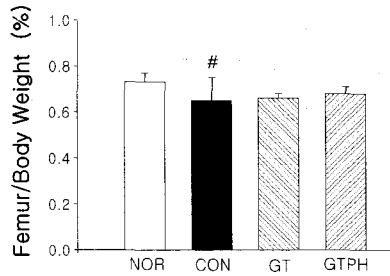


Fig. 3. The effect of GT and GTPH on femur/body weight in ovariectomized rats. NOR : sham operated group. CON : ovariectomized group. GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group. # : statistically different when compared with normal( $p < 0.05$ ).

### 4. 혈청 성분의 변화

#### 1) 혈청 중 osteocalcin 함량 분석

혈청 중 osteocalcin 함량은 정상군의 경우 0.03±0.02ng/ml였고, 대조군에서 0.08±0.04ng/ml로 정상군에 비해 유의하게 증가하였다. 이에 비해 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각 0.07±0.03ng/ml과 0.06±0.04ng/ml로 나타나 대조군과의 차이가 나타나지 않았다(Fig. 4).

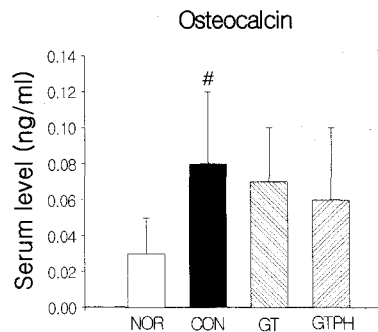


Fig. 4. The effect of GT and GTPH on serum level of osteocalcin in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 # : statistically different when compared with normal( $p < 0.05$ ).

2) 혈청 중 calcium 함량 분석

혈청 중 calcium 함량은 정상군의 경우  $11.5 \pm 0.6 \text{ mg/dl}$ , 대조군에서는  $11.2 \pm 0.3 \text{ mg/dl}$ , 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $9.8 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$  및  $10.5 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$ 로 나타나 각 실험군 간 차이가 나타나지 않았다(Fig. 5).

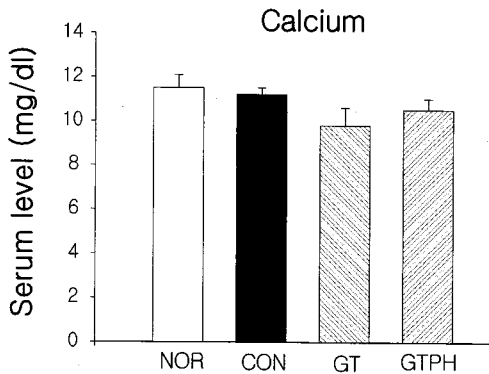


Fig. 5. The effect of GT and GTPH on serum level of calcium in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.

3) 혈청 중 alkaline phosphatase(ALP) 함량 분석

혈청 중 ALP 함량은 정상군이  $146 \pm 13.6 \text{ IU/l}$  인데 비해 대조군에서는  $226 \pm 13.9 \text{ IU/l}$  로 유의하게 증가하였다. 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $198 \pm 12.0 \text{ mg/dl}$  및  $185 \pm 10.1 \text{ mg/dl}$ 로 나타나 대조군에 비해 실험군 II에서 유의하게 감소하였다(Fig. 6).

Alkaline Phosphatase(ALP)

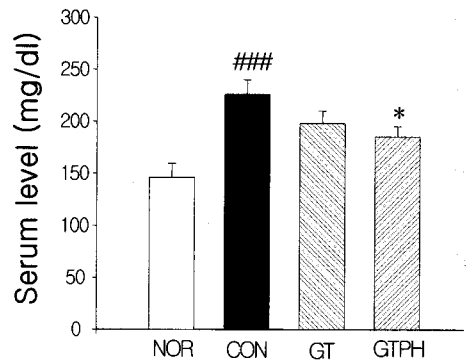


Fig. 6. The effect of GT and GTPH on serum level of alkaline phosphatase (ALP) in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 ### : statistically different when compared with normal ( $p < 0.001$ ).  
 \* : statistically different when compared with control ( $p < 0.05$ ).

4) 혈청 중 estradiol 함량 분석

혈청 중 estradiol 함량은 정상군에서  $48.6 \pm 5.3 \text{ ng/ml}$  인데 비해 대조군에서는  $12.5 \pm 3.2 \text{ ng/ml}$ 로 유의하게 감소하였다. 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $12.7 \pm 6.0 \text{ ng/ml}$  및  $16.3 \pm 6.1 \text{ ng/ml}$ 로 나타나 대조군과 차이가 나타나지 않았다(Fig. 7).

5) 혈청 중 cholesterol 함량 분석

혈청 중 cholesterol 함량은 정상군이  $67.8 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$  인데 비해 대조군에서  $89.2 \pm 3.6 \text{ mg/dl}$ 로 유의하게 증가하였다. 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $77.6 \pm 3.0 \text{ mg/dl}$  및  $72.0 \pm 3.0 \text{ mg/dl}$ 로 나타나 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 8).

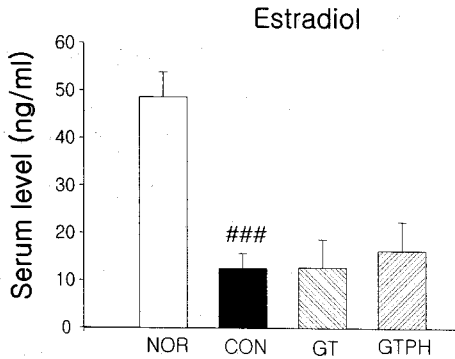


Fig. 7. The effect of GT and GTPH on serum level of estradiol in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 ### : statistically different when compared with normal( $p < 0.001$ ).

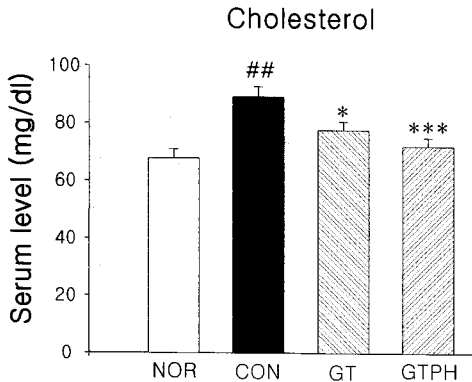


Fig. 8. The effect of GT and GTPH on serum level of cholesterol in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 ## : statistically different when compared with normal(##,  $p < 0.01$ ).  
 \* : statistically different when compared with control(\*,  $p < 0.05$ ; \*\*\*,  $p < 0.001$ ).

6) 혈청 중 triglyceride 함량 분석

혈청 중 triglyceride 함량은 정상군이  $149.6 \pm 8.7 \text{ mg/dl}$  인데 비해 대조군에서  $72.2 \pm 7.0 \text{ mg/dl}$  로 유의하게 감소하였다.

실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $52.6 \pm 3.4 \text{ mg/dl}$  및  $48.4 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$ 로 나타나 실험군 모두 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(Fig. 9).

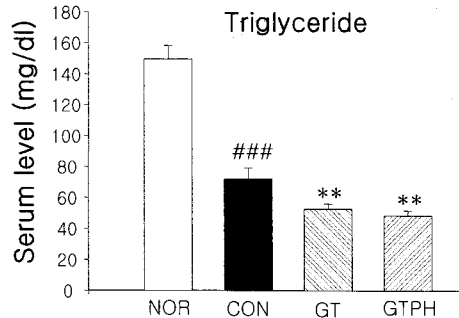


Fig. 9. The effect of GT and GTPH on serum level of triglyceride in ovariectomized rats.

NOR : sham operated group.  
 CON : ovariectomized group.  
 GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.  
 ### : statistically different when compared with normal( $p < 0.001$ ).  
 \*\* : statistically different when compared with control( $p < 0.01$ ).

7) 혈청 중 ALT 함량 분석

혈청 중 ALT 함량은 정상군에서  $18.1 \pm 2.2 \text{ Karmen/ml}$ , 대조군에서는  $19.5 \pm 3.8 \text{ Karmen/ml}$ , 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $21.3 \pm 3.5 \text{ Karmen/ml}$  및  $18.8 \pm 3.1 \text{ Karmen/ml}$ 으로 실험군 간의 차이가 없었다(Fig. 10).

8) 혈청 중 creatinine 함량 분석

혈청 중 creatinine 함량은 정상군에서  $0.59 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ , 대조군에서는  $0.62 \pm 0.10 \text{ mg/dl}$ , 실험군 I 및 실험군 II에서는 각각  $0.65 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$  및  $0.62 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ 로 나타나 실험군 간의 차이가 없었다(Fig. 11).



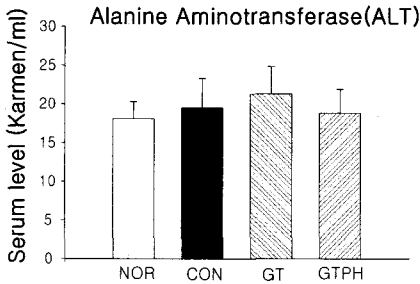


Fig. 10. The effect of GT and GTPH on serum level of ALT in ovariectomized rats. NOR : sham operated group. CON : ovariectomized group. GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.

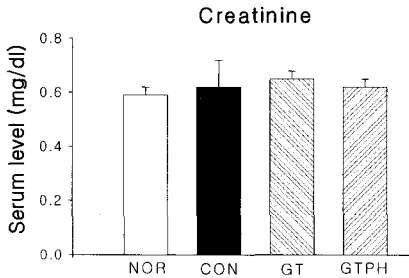


Fig. 11. The effect of GT and GTPH on serum level of creatinine in ovariectomized rats. NOR : sham operated group. CON : ovariectomized group. GT and GTPH : ovariectomized and each of GT and GTPH administered group.

5. 경골의 조직학적 소견

정상군 흰쥐 경골의 근위부에서는 다수의 연골세포들이 밀집되어 있었는데, 연골의 영역바탕질(territorial matrix)은 PAS에 강한 양성 반응을 보여주었다. 다수의 골모세포(osteoblast)들이 연골세포와 골소주 사이에서 관찰되었으며 골소주의 밀도는 매우 높았다(Fig. 12-A). 대조군에서 관찰되는 연골세포의 수는 정상군에 비하여 감소하였으며, 영역바탕질의 PAS-양성반응은 미약하였다. 골모세포의 수는 감소하였으며, 특히 골소주의 밀도는 정상군에 비하여 현저히 감

소하였다(Fig. 12-B). 실험군 I에서는 연골세포의 수는 정상군이나 대조군에 비하여 매우 증가하였으며, 영역바탕질은 PAS에 대하여 가장 높은 양성반응을 보여주었다. 연골세포와 골소주 사이에서는 다수의 골모세포들이 관찰되었으며, 골소주의 밀도는 정상군에 비하여 높았으며, 또한 골소주에서 관찰되는 골모세포들은 매우 높은 밀도로 관찰되었다(Fig. 12-C). 실험군 II에서는 다수의 연골세포들이 관찰되었으며, 영역바탕질의 PAS 양성반응도 대조군에 비하여 높게 나타났다. 다수의 골모세포들이 연골과 골소주의 사이에서 관찰되었으며 이들의 밀도는 대조군에 비하여 높게 나타났다(Fig. 12-D).

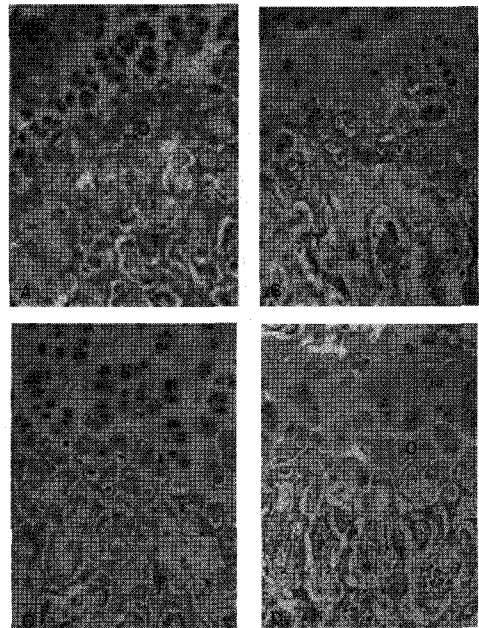


Fig. 12. Light micrograph of proximal region of tibia from normal(A), control (B), GT(C) and GTPH(D) rats. Chondrocytes(Ch) contained PAS-positive materials in the territorial matrix, and osteocyte (O) were observed between chondrocytes and trabeculae(T). A number of osteoblast (arrows) were observed in the margin of trabeculae. PAS-stain ×200.

## IV. 고찰

골다공증은 골형성보다 골흡수가 증가되어 발생하는 대사성 골질환으로<sup>1,2)</sup>, 그 주된 증상은腰部疼痛, 脊椎奇形, 身長의減少 및 骨折 등이며<sup>1-4)</sup>, 원인으로서는 내분비, 영양, 물리 및 유전학적 인자들이 관여하고 있다<sup>3,5-8)</sup>. 골다공증을 분류해보면, 크게 원발성 골다공증과 속발성 골다공증으로 나뉜다. 원발성 골다공증에는 Type I 인 폐경후 골다공증과 Type II 인 노인성 골다공증이 있으며, 속발성 골다공증은 다시 내분비성 골다공증인 갑상선 및 부갑상선 기능항진증, 쿠싱증후군, 말단비대증, 임신, 당뇨병, 성선기능 저하증이 있고 영양불량으로 인한 영양성 골다공증으로 나뉜다. 이 중 폐경기후 골다공증은 갱년기 증후군의 하나이며 원발성 골다공증중 제 1형으로, 폐경 후 1년 이내에 호발하고 에스트로겐의 급격한 감소로 인해 골소주의 감소가 촉진되어 발생한다<sup>8-10)</sup>. 골다공증의 유병율이 남성에 비해 여성이 높은 것은 여성호르몬이 골대사과정에서 매우 중요한 요소이기 때문이며, 따라서 조기폐경이나 에스트로겐결핍증 등을 보인 환자군에서도 발병율이 높은 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>.

최근에 고령의 인구가 증가되면서 흔히 동반되는 골다공증이 사회적으로 큰 문제로 대두되고 있으며<sup>50)</sup>, 특히 폐경기 이후 여성의 30%정도에서 적어도 한 번 이상의 골다공증에 의한 골절을 경험한다고 보고된바 있고, 그 빈도는 나이가 들수록 증가된다고 한다<sup>51)</sup>.

骨은 五臟중 腎과 연관을 두고 있는데, 《素問·宣明五氣論》<sup>22)</sup>에 “腎臟精

髓而注於骨 故所主在骨”이라 하여 骨은 髓를 藏하는 腑며, 髓는 腎에 所藏된 精氣가 변화하여 생성되어서 骨空을 充填하는 것인 바, 骨格의 성장과 기능은 腎氣의 盛衰에 따라 결정된다하였다<sup>13,14)</sup>.

골다공증에 대해서 한의학에서 역대 문헌상 직접적인 언급은 없지만 그 병인병기 및 임상양상으로 보아 ‘骨痿’, ‘骨枯’, ‘骨痺’ 등과 연관지어 생각할 수 있다<sup>12-18)</sup>. 《素問·痺論》<sup>22)</sup>에 “風寒濕三氣雜之, 合而謂痺也.”라 하였는데 痺症 중 骨痺는 骨重不可舉, 骨髓痠痛, 舉節不用而痛으로 골다공증의 주요 임상표현인 腰背痛과 유사하다. 骨枯는 《素問·痿論》<sup>22)</sup>에 “腎者水臟也, 今水不勝火, 則骨枯而髓虛, 故足不任身, 發爲骨痿”라 하였는데 이는 骨枯가 骨痿의 발생기전에 해당한다고 볼 수 있으며, 脆弱상태를 설명한 용어로서 腎氣가 骨髓를 자양하지 못하여 발생하며 현대의학의 골다공증과 유사한 병증개념이라고 할 수 있다<sup>13)</sup>.

갱년기증후군은 ‘年老經水復行’, ‘年老崩漏’ 등의 범주로 볼 수 있는데<sup>12,15,19-21)</sup>, 폐경후 골다공증은 여성에 있어서는 갱년기에 나타나는 증상의 하나이다. 《素問·上古天真論》<sup>22)</sup>에 “女子七歲, 腎氣盛, 齒更髮長, … 七七, 任脈虛, 太衝脈衰少, 天癸竭 …”라 여성이 49세를 前後하여 腎氣가 衰하고 天癸가 竭하여 沖任脈이 虛하면, 精血이 부족해지고 臟腑의 기능상실이 초래되어 갱년기 장애가 발생하는 것으로 보고 있는데, 특히 폐경기 후기 증상인 골다공증은 임상상 큰 비중을 차지한다<sup>15)</sup>. 그러므로 한의학에서는 “腎主骨”, “腎主生髓”<sup>22)</sup>의 이론에 근거하여 폐경기후 골다공증의 주된 병인병기를 腎虛로 보았고<sup>12-16,21,23)</sup>, 나타나

는 症狀에 근거하여 腎陰虛, 腎陽虛, 肝腎虧虛, 脾腎陽虛, 氣滯血瘀, 氣血兩虛 등으로 변증을 하여 補腎陰, 補腎陽, 補肝腎, 補腎健脾, 理氣活血, 氣血雙補 등의 治法을 활용하였다<sup>11,14,15,38,52)</sup>. 최근 국내에서는 骨碎補<sup>38)</sup>, 杜沖<sup>39)</sup>, 狗脊<sup>40)</sup>, 續斷<sup>41)</sup>, 六味地黃湯<sup>42)</sup>, 大補元煎<sup>43)</sup> 등<sup>44-47)</sup>의 한약재가 골다공증에 미치는 영향을 실험적으로 확인하기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

본 실험에 사용된 歸脾湯은 宋代 嚴<sup>24)</sup>의 《濟生方》에 최초로 수록된 처방으로, 薛<sup>25)</sup>이 當歸, 遠志를 加하여 다시 驚悸盜汗, 心脾作痛, 月經不調, 赤白帶下, 肢體作痛, 癡狂, 不眠 등 응용의 범주를 넓혔으며, 이후에 많은 醫家<sup>26-31)</sup>들이 薛의 처방에 準하여 응용하고 있으며, 특히 婦人科 질환에는 月經不調, 血崩, 帶下, 熱入血室, 更年期症候群, 乳癌 등에 活用되고 있다. 歸脾湯에 있어서 '歸脾'란 心·腎·肝·肺 四臟의 神·志·魂·魄을 조화시켜 모두 脾로 귀향시킨다는 뜻이며<sup>32)</sup>, 脾는 음식을 소화시켜 음식의 精華를 전신에 수포함으로써 氣血生化의 근원이 된다<sup>33)</sup>.

그 구성약물의 효능을 살펴보면, 人蔘, 白朮, 黃芪, 甘草는 四君子湯으로써 甘溫하여 補脾하고, 木香을 左藥으로 하여 脾氣를 覺醒시키며, 龍眼肉은 脾血을 조화시켜 우선적으로 中央土氣를 조절하는 方劑가 되고, 또 黃芪는 肺로 주행하여 魄의 작용을 堅固하게 하며, 酸棗仁은 心으로 주행하여 神氣를 수렴하여, 횡격막 상부의 二臟인 肺·心을 안정시키고 固密하게 하며, 當歸는 肝에 들어가 그 향기로써 魂을 和悅하게 하고, 遠志는 腎에 들어가 辛味로써 志를 통달하게 하여 횡

격막하부의 二臟인 肝·腎을 通達調和시키니, 心·腎·肝·肺 四臟이 안정되고 조화되면 그 神·志·魂·魄이 자연히 脾로 歸向하게 되며 脾도 또한 수곡의 기를 받아 사방으로 灌溉하여 氣血을 영양할 수 있다<sup>32,53)</sup>.

紫河車는 건강한 產婦의 신선한 胎盤으로부터 기원한 약물로 甘鹹·溫한 性味를 가지고 있으며 肝肺腎으로 歸經하여 益氣養血·補精 등의 效能이 있어 氣血雙虧·精虧不孕·陽痿·婦人氣血不足, 骨多孔症 등의 病症을 치료한다<sup>34-37)</sup>.

최근까지 폐경기후 골다공증에 대하여 補腎之劑를 위주로 하는 연구가 활발히 진행되고 있지만, 이외의 치법에 대한 연구는 찾아보기 힘든 실정이다. 이에 저자는 滋陰養血의 효능을 지닌 歸脾湯과 補氣補精의 효능을 지닌 紫河車を 配合한 歸脾湯加紫河車를 재료로 하여 부작용이 적고 안정적이며 폐경기후 骨多孔症에 효과가 있는지 알아보기 위하여 흰쥐의 난소를 절제하여 estrogen 결핍으로 인한 인공 폐경 병태 모델을 만들고 위의 두 처방과 물 추출물을 8주간 투여하여 체중의 변화 및 체중에 대한 대퇴골 무게 비율, 혈청 중 대사산물, 경골의 조직학적 소견 등을 관찰하였다.

우선 유지 산화 안정도를 측정하여 실험군 I 및 실험군 II의 항산화 效能을 검색하였는데, 이는 Brayboy 등<sup>54)</sup>의 실험 논문에 착안하여 우선 실험군 I 및 실험군 II의 항산화 효능 여부를 확인한 후 난소 적출을 통한 骨多孔症 억제 효과를 살펴보고자 하였다. 대조군의 AI 수치를 1이라 했을 때 실험군 I 및 실험군 II의 AI 수치는 0.99 및 1.09로 나타나 실험군 I의 경우에는 항산화 효과가 나타나지

않은 반면 실험군Ⅱ에서는 비교적 높은 항산화 효능을 보였다(Fig. 1).

이 결과는 朴<sup>55)</sup>의 歸脾湯은 강력한 항산화 작용을 나타내어 산화작용으로 인한 세포 손상 및 기능 장애를 방지함을 확인할 수 있었으며 이와 관련한 제반 질환의 예방 및 치료에 유용할 것으로 기대된다는 보고와는 다른 결과로 歸脾湯의 약리작용 활용을 위해서는 각 성분별 기전 연구가 좀 더 필요할 것으로 사료된다.

일반적으로 난소를 적출한 쥐의 체중은 증가하고, estrogen의 투여는 체중 증가를 억제한다<sup>56,57)</sup>고 하며, 난소를 적출한 흰쥐에게 estrogen을 투여한 결과, 대조군에 비하여 체중이 정상 혹은 그 이하였다는 보고<sup>58,59)</sup>도 있다. 본 실험에서는 대조군의 체중이 정상군에 비해 난소 적출 6주째부터 유의하게 증가하였고 이에 대해 실험군Ⅰ은 차이를 보이지 않았지만 실험군Ⅱ의 경우에는 대조군에 비해 8주째에 체중의 감소를 보였다(Fig. 2).

체중에 대한 대퇴골의 무게 역시 난소 적출로 인한 체중 증가의 영향을 받아 정상군에 비해 대조군의 비율이 낮게 나타났다. 이는 김<sup>60)</sup>의 보고와 같은 결과로 나타났으며, 이에 대한 실험군Ⅰ 및 실험군Ⅱ는 대조군에 비하여 약간은 증가하였으나 유의성 있는 효과는 나타나지 않았다(Fig. 3).

Osteocalcin은 골아세포에 의해 생성되어 일부는 골기질에 축적되고 일부는 혈액속으로 방출되므로 골밀도의 측정과 호르몬의 측정결과를 종합하여 골다공증을 평가하는데 사용된다. 골재형성시에는 골아세포의 활성이 증가하여 혈청내 osteocalcin 농도가 높아지므로 골생성의

지표로 이용할 수 있다<sup>8)</sup>. 본 실험에서는 정상군에 비해서 대조군에서의 혈청 중 osteocalcin 함량이 증가하였으며, 이에 비해 실험군Ⅰ 및 실험군Ⅱ는 모두 유의성 있는 효과가 나타나지 않았으나 감소하는 경향을 보였다(Fig. 4). 이러한 결과는 osteocalcin이 관여하는 세포가 골아세포이므로 실제 골다공증시 문제가 되는 파골세포에 대한 예민도가 떨어진 것으로 생각된다는 김<sup>61)</sup>의 보고와 일치하며, 뼈의 형성과 재흡수과정을 억제할 수 있으리라 생각된다.

혈청 중 calcium의 변화는 뼈에 존재하는 calcium의 영향을 받는다. 난소 적출은 뼈 교체율의 증가로 골질의 감소를 초래하여 혈중 calcium의 증가를 가져올 수 있으므로<sup>58)</sup> 혈중 calcium의 농도는 뼈 흡수와 관련이 있다. 본 실험의 결과 난소 적출이 혈청 중 calcium 농도에 영향을 주지 않았으며 투여된 處方 또한 마찬가지였다(Fig. 5).

ALP는 osteocalcin과 함께 골 형성 지표로 응용된다<sup>62)</sup>. 본 실험에서는 혈청 내 ALP 함량이 정상군의  $146 \pm 13.6$  IU/ $\ell$ 에서 대조군의  $226 \pm 13.9$  IU/ $\ell$ 로 유의하게 증가하였으며 실험군Ⅱ에서는  $185 \pm 10.1$ mg/dl로 나타나 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 또한 실험군Ⅰ의 경우 유의하지는 않았지만 대조군에 비해 감소의 경향을 보였다. ALP는 골아세포에 존재하며 골무기질 침착을 항진시켜 소아기와 골형성이 활발하게 진행될 때 혈중에서 의미있게 증가하며, 뼈의 생성이 동반되는 骨疾患에서도 증가한다<sup>63)</sup>. 歸脾湯加紫河車의 투여로 난소 적출 후 뼈의 무기질 침착이 항진되고 골 형성이 촉진되어 혈청 내 ALP가 감

소되었다고 사료된다(Fig. 6).

사람에서는 폐경 전 혈중 주요 estrogen인 estradiol은 그 대부분이 난포에서 생성되므로 폐경 전에 난소를 제거하면 혈중 estradiol은 급격히 감소되며, 정상 폐경 후의 여성에서는 2~3년간 소량의 estrogen이 존재한다<sup>64)</sup>. 본 실험에서는 난소를 절제한 대조군에서 혈청 중 estradiol 함량이 유의하게 감소하였으며, 이에 대해 실험군 I 및 실험군 II는 증가하는 경향을 보였으나 유의한 효과는 나타나지 않았다(Fig. 7).

폐경 후 여성에게서 나타나는 estrogen의 결핍은 골 흡수를 증가시켜 骨多孔症을 유발시킬 뿐만 아니라 지질 대사에도 영향을 미쳐 동맥경화성 혈관질환, 특히 관상동맥질환을 유발할 가능성이 증가된다<sup>65)</sup>. 본 실험에서는 혈청 중 주요 지질인 cholesterol과 triglyceride를 측정하여 보았는데, cholesterol의 경우 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 증가하였고, 이러한 변화를 실험군 I 및 실험군 II에서는 억제시켰다(Fig. 8). 혈청 중 triglyceride 함량은 정상군에 비해 대조군에서 유의하게 감소하였으며, 실험군 I 및 실험군 II에서도 대조군에 비해 모두 유의하게 감소하였다(Fig. 9). 그러므로 본 실험에서 사용한 處方은 모두 estrogen 결핍으로 인하여 발생할 수 있는 동맥경화성 혈관 질환을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.

骨多孔症은 특별한 치료제가 없으므로 예방이 최선의 치료법이다. 따라서 규칙적인 운동과 고칼슘식을 하면서 골다공증에 효과가 있는 약물을 꾸준히 복용해야 하는데 장기간의 약물 투여를 위해서는 약물의 안전성이 확보되어야 한다.

따라서 본 실험에서는 혈청 내 ALT와 creatinine 함량을 측정하였다. 그 결과 혈청 중 ALT 및 creatinine 함량은 정상군, 대조군 및 실험군 I, 실험군 II 사이에 유의한 차이가 없었다(Fig. 10, 11). 그러므로 난소 적출이 혈청 내 ALT와 creatinine 함량에 영향을 주지 못하였고, 또한 본 실험에 사용된 처방의 안전성이 일정부분 확보된 것으로 생각되나 이에 대한 더욱 깊은 연구가 필요할 것이다.

이상의 결과들을 더욱 자세히 알아보기 위하여 hematoxylin염색 후 카메라 부착 광학현미경의 관찰을 통한 조직학적 검사를 시행한 결과, 대조군에서 관찰되는 연골세포의 수는 정상군에 비하여 감소하였고, 영역바탕질의 PAS-양성 반응은 미약하였으며, 골모세포의 수와 골소주의 밀도가 정상군에 비하여 현저히 감소하였다(Fig. 12-B). 실험군 I은 연골세포의 수가 대조군에 비하여 매우 증가하였으며, 영역바탕질은 PAS에 대하여 가장 높은 양성반응을 보여주었다. 또한 골다공증 백서에서 보인 골조직의 파괴를 억제하며 골모세포의 수와 골소주의 밀도가 증가하는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 12-C). 실험군 II의 경우에도 대조군에 비하여 높게 나타났다(Fig. 12-D).

위의 연구 결과를 요약해보면 실험군 I 및 실험군 II는 모두 난소적출후 체중과 cholesterol 및 triglyceride 함량이 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였고 실험군 II는 항산화 효능이 높았으며 골 형성 지표로 응용되는 ALP 함량이 대조군에 비하여 유의성 있게 감소하였다. 그외 골의 osteocalcin, calcium 및 estradiol의 변화에 직접적인 유효성이 인정되지는

않았으나 어느정도 간접적인 효과가 있었으며 경골의 조직학적 검사를 시행한 결과 실험군 I 및 실험군 II가 골다공증 백서에서 발생하는 골밀도 감소를 어느정도 개선시킬 수 있었다.

이상의 결과는 滋陰養血의 效能을 지닌 歸脾湯과 補氣補精의 效能을 지닌 歸脾湯加紫河車는 골의 재흡수 억제를 통해 골밀도를 증가시키는 경향이 있으므로 폐경기후 骨多孔症에 유용한 處方으로 사용될 수 있을 것으로 사료되며 歸脾湯만을 투여한 군보다는 紫河車를 加味한 歸脾湯加紫河車 투여군에서 보다 유의한 효과가 있었음을 확인할 수 있었다. 또한, 骨의 形成에도 영향을 줄 가능성이 있지만 투여량, 투여기간, 약리작용 등 좀 더 깊은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車의 骨多孔症에 대한 효과를 확인하기 위해 유지 산화 안정도를 측정하였으며 흰쥐의 난소를 적출한 후 estrogen 결핍성 골다공증을 유발시켜 처방을 8주간 섭취토록 한 후 체중의 변화 및 체중에 대한 대퇴골 무게 변화, 혈청 중 대사산물, 경골의 조직학적 소견 등을 측정한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 歸脾湯은 항산화 효능이 나타나지 않았으나, 歸脾湯加紫河車는 비교적 높은 항산화 효능을 보였다.
2. 체중은 대조군에 비하여 두 처방 모두 감소하는 경향을 보였고, 歸脾湯加紫河車 투여군의 경우에는 유의성 있는

변화가 있었다.

3. 체중에 대한 대퇴골의 무게변화는 모두 대조군에 비하여 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
4. 혈청 중 osteocalcin 함량은 모두 대조군에 비하여 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
5. 혈청 중 calcium 함량은 모두 대조군에 비하여 유의성 있는 변화를 나타내지 못하였다.
6. 혈청 중 ALP 함량은 대조군에 비하여 歸脾湯加紫河車투여군에서 유의하게 감소하였다.
7. 혈청 중 estradiol 함량은 대조군에 비하여 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 투여군 모두에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다.
8. 혈청 중 cholesterol 및 triglyceride 함량은 대조군에 비하여 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 투여군에서 유의성 있는 감소가 있었다.
9. 혈청 중 ALT와 creatinine 함량은 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 투여군 모두에서 유의성 있는 변화를 나타내지 못하였다.
10. 歸脾湯 및 歸脾湯加紫河車 투여군은 모두 연골세포의 수, 골모세포의 수, 골소주의 밀도를 증가시켰으며, 영역 바탕질은 PAS에 대하여 높은 양성 반응을 보여주었다.

□ 투 고 일 : 2007년 10월 25일

□ 심 사 일 : 2007년 11월 02일

□ 심사완료일 : 2007년 11월 06일

## 참고문헌

1. 해리슨 번역 편찬위원회. Harrison's 내과학. 서울: 도서출판 정담. 1997; 2312-2313, 2342-2343.
2. 민용기 등. 이중에너지 방사선 흡수계 측기로 측정된 한국인 여성의 측면요 추골밀도. 대한골대사학회지. 1994;1(1):70-76.
3. 대한정형외과학회. 정형외과학. 서울: 대한정형외과학회. 1993;15-23, 133-135.
4. Francis, s. Greenspan. Basic and Clinical Endocrinology. U.S.A.: Prentice-Hall Internation Inc. 1990;1177-1185.
5. 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사. 1998;1073-1075.
- 6.李文鎬 등. 내과학. 서울: 금강출판사. 1979;1669-1675.
7. 조수현. 폐경과 골다공증. 대한의학협회지. 1992;35(5):587-598.
8. 문명상 등. 골다공증(골조송증). 서울: 최신의학사. 1997;1, 27-29, 32-37, 52-56.
9. 변영순, 신공범. 골다공증이란 무엇인가. 서울: 도서출판 정담. 1997;15-20, 43-45, 49-50, 70-73.
10. 대한산부인과학회 교과서 편찬위원회. 부인과학. 서울: 도서출판 칼빈서적. 1991;330-331.
11. 한세열 등. 폐경전 여성 성선기능부전 환자에 있어 골밀도 측정에 의한 골다공증의 평가. 대한의학협회지. 1987;30(10):1125-1133.
12. 강성길 등. 골다공증의 鍼灸治療에 관한 문헌적 고찰. 대한침구학회지. 1998;15(2):171-189.
13. 김희진, 이태균. 폐경기골다공증에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1998;11(1): 131-148.
14. 이응새, 김혜경. 골다공증의 동서의학적 임상문헌에 관한 고찰. 한방재활의학회지. 1997; 7(1):437-456.
15. 조영임, 유동열. 갱년기 장애증 골다공증에 대한 문헌적 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 1997;6(1):493-504.
16. 李鎭赫, 柳同烈. 골다공증에 응용되는 수종의 강근골 약물에 대한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):105-124.
17. 申天浩. 問答式 婦人 小兒科學. 서울: 정보사. 1992;145-146.
18. 許浚. 增補國譯東醫寶鑑. 서울: 남산당. 2000;396-397.
19. 김봄님 등. 갱년기장애의 임상적 고찰. 한방부인과학회지. 1998;11(1):23-29.
20. 강명자. 臨床產婦科學. 서울: 정보사. 1989;148-151.
21. 韓醫婦人科學 編纂委員會. 韓醫婦人科學 上. 서울: 도서출판 정담. 2001;137, 153, 231, 233.
22. 楊維傑 著 裴秉哲 譯者. 今釋黃帝內經〈素問〉. 서울: 정보사. 1980;50-51, 417-418.
23. 김정원, 송용선. 골다공증에 대한 동서의학적 고찰. 한방재활의학회지. 1996;6(1):293-315.
24. 嚴用和. 嚴氏濟生方(四庫全書). 서울: 대성문화사. 1995;443-487.
25. 薛己. 薛氏醫案. 北京: 中國中醫藥出版社. 2000;705, 905-906.
26. 정진홍, 최보인. 갱년기질환에 활용되고 있는 加味歸脾湯의 항 STRESS 효과에 관한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2000;13(2):201-202.
27. 林東旭, 鄭鎭鴻, 柳同烈. 부인과 질환

- 에 활용된 歸脾湯에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1998;11(2):165-177.
28. 蕭 燾. 女科經綸. 江蘇: 江蘇科學技術出版社. 1986;199, 211.
29. 沈堯封. 沈氏女科輯要. 서울: 醫聖堂. 1994;118-119.
30. 傅 山, 葉 桂. 傅青主男女科. 葉天女科. 서울: 대성문화사. 1995;39-41, 65-67, 148-151, 187-189, 202-204, 282-283, 293-294.
31. 김정철, 이태균. 갱년기 여성의 심신 질환에 관한 고찰. 대한한방부인과학회지. 1998;11(2):229-236.
32. 王子接. 絳雪園古方選注(文淵閣本) 卷7. 서울: 驪江出版社. 1986;9-10.
33. 裴秉哲 編. 기초한의학. 서울: 정보사. 1997;307-314.
34. 辛民教. 臨床本草學. 서울: 永林社. 2000;191-192.
35. 이창현, 육태한, 이학인. 紅花子, 鹿茸, 紫河車 藥針이 골다공증에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001;18(1):61-75.
36. 한정우, 육태한. 數種의 한약재와 보골탕이 흰쥐의 실험적 골다공증에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2001;18(6):188-203.
37. 崔金浩 등. 紫河車가 난소적출로 골다공증을 유발한 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1999;12(2):75-100.
38. 姜智天. 骨碎補가 흰쥐의 난소적출로 유발한 골다공증에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 석사학논문. 1996.
39. 오하식 등. 杜冲의 樹皮와 잎이 흰쥐의 난소적출로 유발한 골다공증에 미치는 영향. 대한본초학회지. 1995;10(1):59-67.
40. 沈相度. 狗脊이 흰쥐의 난소적출로 유발한 골다공증에 미치는 영향. 경희대학교 대학원석사학위논문. 1995.
41. 최연주, 안덕균. 續斷이 흰쥐의 난소적출로 유발한 골다공증에 미치는 영향. 본초분과학회지. 1994;9(1):181-189.
42. 金始榮, 李仁仙. 六味地黃元과 부익지황환이 난소적출 백서의 성호르몬 지질대사에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1998;11(1):175-191.
43. 趙漢栢, 朴炳烈. 大補元煎이 난소적출로 골다공증이 유발된 백서에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):343-363.
44. 金美麗, 梁在夏, 徐富一. 홍화자가 난소적출로 유발된 폐경 후 골다공증 흰쥐 골밀도에 미치는 영향. 대한본초학회지. 1998;13(2):37-43.
45. 朴徹勳 등. 홍화자가 난소를 적출한 백서의 골다공증에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2001;14(1):73-87.
46. 曹永任, 鄭鎮鴻, 柳同烈. 借力丸變方이 난소적출로 유도된 백서의 골다공증에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):125-150.
47. 김정숙 등. 칩의 부위별 골다공증 치료효과. 한국식품과학회지. 2002;34(4):710-718.
48. Hadorn H, Zurcher K. Determination of oxidation stability of oils and fats. Dtsch Leben-sm-Rundsh. 1974;70:57.
49. Pardun H, Kroll E. Determination of oxidative stability of oils and fats by an automated version of SWIFT



- Test. Fette. Seifen. Anstrichmittel. 1972;74(6):366.
50. 김철원. 갱년기장애의 치료에 대한 연구(골다공증). 원대논문집. 1996;32(2):109-136.
51. Christenson R. H. Biochemical markers of bone metabolism. An overview. *Clinical Biochemistry*. 1997;30(8):573-593.
52. 金鍾桓. 骨多孔症에 관한 文獻的 考察 - 주로 最近의 韓醫學的 臨床 및 實驗論文을 중심으로. 대한침구학회지. 1998;15(2):437-454.
53. 汪昂. 國譯醫方集解. 서울: 대성문화사 1992:263-264.
54. Brayboy JR et al. The protective effects of *Gingko biloba* extract (EGb 761) against free radical damage to osteoblast-like bone cells (MC3T3-E1) and the proliferative effects of EGb 761 on these cells. *Nutrition Research*. 2001;21:1275-1285.
55. 朴宣東, 朴賢俊, 朱旺錫. 歸脾湯 및 그 구성약물군이 항산화효과에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2001;16(1):11-27.
56. Aitken JM, Armstrong E, Anderson JB. Osteoporosis after oophorectomy in the mature female rat and the effect of estrogen and/or progestogen replacement therapy in its prevention. *J. Endocr.* 1972;55:79-87.
57. Dike N Kalu et al. Effects of ovariectomy and estrogen on the serum levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3. *Bone and Mineral*. 1994;25:135-148.
58. James K Yeh, John F Aloia, Maria-Louis Barilla. Effects of 17 $\beta$ -estradiol replacement and treadmill exercise on vertebral and femoral bones of the ovariectomized rat. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994;24:223-224.
59. Abe T et al. Estrogen does not restore bone lost after ovariectomy in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1993;8(7):831-838.
60. 김남현, 최종혁, 이환모. 흰쥐의 난소 제거후 발생한 골다공증에 대한 홍삼 사포닌의 효능. 대한정형외과학회지. 1995;30(4):808-816.
61. 김남수 등. 흰쥐에서 난소제거술로 유발시킨 골다공증시 Osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase, estrogen, IGF-I, Ca<sup>2+</sup>, P와 bone density의 변화. 대한수의학회지. 2000;40(4):755-762.
62. Morris Notelovitz. Osteoporosis. Screening, prevention, and management. *Fertility and Sterility*. 1993;59(4):707-725.
63. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 서울: 의학문화사. 1993:280-283, 300-303.
64. Vaughn TC, Hammond CB. Estrogen replacement therapy. *Clin. Obstet. Gynecol*, 1981;24(1):253-253.
65. 강세윤 등. 오늘의 진단 및 치료 (Current Medical Diagnosis & Treatment). 서울: 도서출판 한우리. 2000:1218-1219, 1295-1296, 2000.