

난소제거 흰쥐에서 단삼과 키토산 혼합물의 골다공증 개선효과

김도성¹ · 한승희¹ · 이용철^{2,3} · 박성주^{2,3} · 류완희^{2,3} · 김형룡⁴ · 채한정^{1,2,*}
¹전북대학교 의과대학 약리학교실, ²폐손상치료개발특성화 센터, 전북대학교 병원
³전북대학교 병원, 내과, ⁴원광대학교 치과대학 치과약리학교실
(2009년 7월 1일 접수 · 2009년 7월 30일 수정 · 2009년 8월 14일 승인)

The Study of the Combination of Salvia Miltiorrhiza and Kitosan on Osteoporosis in Ovariectomized Rats

Do-Sung Kim¹, Song-Hee Han¹, Yong Chul Lee^{2,3}, Seong Ju Park^{2,3}, Wan Hee Yoo^{2,3},
Hyung-Ryong Kim⁴, and Han-Jung Chae^{1,2,*}

¹Department of Pharmacology, Medical School, Chonbuk National University, Jeonju

²Research Center for Pulmonary Disorders, Chonbuk Hospital, Jeonju, Korea

³Department of Internal Medicine, Chonbuk Hospital, Jeonju, Korea

⁴Department of Dental Pharmacology, College of Dentistry, Iksan, Korea

(Received July 1, 2009 · Revised July 30, 2009 · Accepted August 14, 2009)

The preventive effect of Salvia miltiorrhiza extracts (SM) with or without high molecular weight soluble kitosan (K) on the progress of bone loss induced by ovariectomized (OVX) was studied in rats. From light microscopic analyses in histochemistry data, trabecular bone area in OVX rats was significantly decreased compared with that in sham rats. The decrease was regulated by administration of SM and especially the combination of SM and K (SM + K) for 7 weeks. In addition, the numbers of osteoblasts and osteoclasts were regulated in SM + K-administered rats but not different from those in either SM or K-administered rats. In OVX rats, free Triiodothyronine (T₃) and Thyroxine (T₄) were similar to control, ruling out the involvement of abnormal thyroid hormone. Although serum calcium is similar among all the groups, estrogen level was higher especially in SM+K-administered rats. These results strongly suggest that SM+K are effective in preventing the development of bone loss induced by OVX in rats.

□ Key words - bone loss, ovariectomized, salvia miltiorrhiza, kitosan, T₃, T₄, estrogen

골다공증은 정상적으로 단단하여야 할 뼈가 유전적 또는 후천적 요인인 폐경, 노화, 잘못된 생활 습관 (불충분한 칼슘 섭취, 운동 부족, 일조량 부족, 흡연, 지나칠 정도의 음주, 카페인 등), 여러 가지 골다공증을 유발하는 질환 (위장관 질환, 간질환, 갑상선 질환, 부갑상선 질환, 고유즙분비혈증)과 약물 (제산제, 간질약, 관절염약, 변비약, 부신피질호르몬, 항응고제, 항대사약) 등 여러 원인에 의해서 뼈를 구성하는 미네랄 (특히 칼슘) 과 기질이 감소한 상태이며 결국 골절이 쉽게 일어날 수 있는 상태이다. 주로 손목, 발목, 늑골, 척추, 대퇴골 경부 혹은 엉덩이 뼈에 골절이 잘 일어난다.^{1,2)}

골다공증의 치료를 위하여, 종래에는 골 흡수 억제 약물로서 여성호르몬, 비스포스포네이트, 탈록시펜, 캘시토닌, 비타민 D 활성유도체 등을 투여하거나, 골 생성 촉진 약물로서 불소, 성장 호르몬, 부갑상선 호르몬 등을 투여하거나, 기타 비타민 D 대사물질, 칼슘, 이프리플라본 등을 투여하여왔다.^{3,4)}

단삼(丹蔘) (Salvia miltiorrhiza)은 쌍떡잎식물 통화식물목 꿀풀과의 여러해살이풀로서 꿀풀과에 속하고 중국, 한국(경북 · 강원), 일본 등에 분포한다. 높이가 40~80 cm. 전체에 황백색의 부드러운 털과 선모로 뒤덮여 있다. 뿌리는 긴 원주형으로 외피는 주홍색을 띤다. 잎은 마주나고, 홀잎 또는 2회 깃꼴겹잎이다. 꽃은 5~6월에 자주색으로 피고, 총층으로 달리며 수술이 길게 밖으로 나온다. 약재는 근경이 짧고 거칠며 정단에는 보통 줄기가 붙었던 자국이 남아 있다. 뿌리는 긴 원주형으로 때로는 1~2개 또는 여러 개로 갈라졌고 길이 8~25 cm, 지름 3~10 mm이다. 바깥면은 적갈색~어두운 적갈

Correspondence to : 채한정, PhanaD. PhD.
전주시 금암동 전북대학교 의과대학 약리학교실
Tel: +82-63-270-3092, Fax: +82-63-275-2855
E-mail: hjchae@chonbuk.ac.kr

색이며 거칠고 세로주름이 있다.⁵⁾ 한의학에서는 기(氣)와 혈(血)이 잘 소통되지 못하고 막히거나 바람과 찬 기운, 습기 등이 어울려 뼈에 침입한 경우 여러 가지 병이 온다고 한다. 골다공증은 근본적으로 신장의 정기가 손상되어 뼈를 자양할 수 없는 것이 주된 원인이다. 여기서 신장의 정기란 인체에 축적된 영양소를 말하는 것이다. 때문에 평소 영양을 잘 섭취하고 과로로 인한 영양결핍을 피하며 기혈을 잘 소통시키기 위해서는 규칙적인 운동을 해야 하며, 또한 기와 혈을 잘 소통시키기 위해서 단삼을 복용하였다. 단삼의 효능은 사물탕의 효능을 능가한다고 기술하고 있다. 그만큼 혈액순환을 촉진시키는 효능이 강하다는 것을 의미한다. (신농본초경 神農本草經). 또한, 단삼은 탄시논, 밀티론, 탄시놀, 비타민 E 등으로 구성된 약물이다. 혈관 확장 작용, 항균작용, 진정, 진통 작용의 효능을 가지고 있는데, 항암 실험 결과 암세포의 호흡(에너지 대사)을 억제하고 당발효 분해를 억제하는 효과가 있다고 한다.⁶⁾ 이 외에도 단삼은 간경화, 알레르기성 자반증, 관상동맥경화, 자궁 질환에도 많이 사용되는 약이다.⁷⁾

또한 본 연구팀은 단삼자체만으로 골다공증억제효과가 있음을 제시한 바 있으며,⁸⁾ 다른 연구팀에 의하여서 단삼의 성분인 Tanshinone IIA 등이 그 유효성분으로 Nuclear factor of activated T-cells (NFAT)의 조절을 통하여 파골세포의 활성을 억제함을 기전으로 제시된 바 있다.^{9,10)} 또한 Kim et al에서는 단삼의 적절농도에서 Tanshinone의 함량을 제시하여 보다 구체적인 원료와 성분과의 관계를 제시한 바 있다.¹¹⁾ 또한 키토산은 천연(계, 새우껍질, 갑각류 등)에 존재하는 키틴을 탈아세틸화시킨 물질로써 글루코사민이 -1,4로 결합된 천연 고분자 다당류이다. 이러한 키토산은 여러 가지 생리활성에도 불구하고 그 분자량이 매우 크고 우리 몸에 이를 분해하는 효소가 존재하지 않으므로 그 응용 폭이 제한되고 그대로 섭취 시, 대부분 흡수되지 않고 체외로 배출된다. 천연에 존재하는 키틴은 부분적으로 탈아세틸화되어 있는 것이 보통인데 이러한 키틴의 단량체에서 아세틸기가 떨어져 나간 형태가 바로 키토산이다.¹²⁾ 이 실험에서 사용되는 키토올리고당은 키토산의 부분분해물로써 우리 몸에서 흡수가 잘되며 물에 잘 녹기 때문에 어떤 식품에도 첨가 및 주성분의 원료로 사용이 용이하다. 또한 높은 수용성으로 체내 흡수율이 뛰어나 면역증강, 항균작용, 콜레스테롤 조절, 갈습 흡수 촉진 등의 광범위한 고 기능성 생리활성물질로 밝혀 짐으로서 관심이 집중되는 생리기능성 신소재이다.

키토산은 골대사기전에 영향을 미침으로써 골의 조성에 도움이 되어진다는 보고가 있으며¹³⁾ 인지능 개선에 도움이 될 수 있다는 보고로 최근 여러 가지 음료 등에 혼합되어서 많이 사용되어지고 있다. 또한 키토산이 조골세포로의 분화를 촉진한다는 연구결과가 여러가지 형태의 키토산을 활용하여 보고되어 왔다.^{14,15)} 본 연구는 골생성/골흡수의 총체적 조절

이 골의 생리에 중요하다는 것을 배경으로 파골세포에 영향을 주는 것으로 알려진 단삼과 조골세포로의 분화를 촉진되어짐이 보고 되어진 키토산의 조합을 통하여 본 연구자들은 단삼과 키토산의 적정배합을 통하여 난소적출후 골손실 방지 효과가 있을 수 있음을 가정하고 본 연구를 시행하게 되었다.

실험재료 및 방법

단삼 추출물과 키토산의 준비

단삼 뿌리(이레제약(주), 파주, 한국)를 마쇄하고 회전식 감압 증발 농축장치 (Rotary Vacum Evaporator) 를 사용하여 단삼 파우더 300 g에 에탄올 2L를 넣고 70~80°C에서 1시간 환류추출하였다. 1시간 후 온도가 40°C까지 내려갔을 때 찬물로 식혀주는 냉각과정을 거친 후, 삼각플라스크에 부어서 여과시킨다. 3번째 여과된 것까지 모은 단삼 추출물 10%을 수득하여 하기 실험 예에 사용하였다. 키토산은 (주)자광 (안성, 한국)에서 제조한 수용성 고분자 키토산을 이용하였다. 실험에 사용된 화학제품은 Sigma-aldrich (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다.

실험동물의 난소제거수술 및 단삼 추출물과 키토산의 투여

200-300 g의 암컷 70마리(각군당 7마리)의 SD쥐를 다물사이언스 (대전, 한국)에서 구입하였으며 그 동물을 온도 25±2°C, 습도 55%±5%, 12시간/12시간 일광과 일광차폐를 순환으로 해서 동물을 사육하였다. 그 쥐를 개별로 기준된 규격의 우리를 마련하였고 1.2%칼슘과 0.8% 인이 함유된 상업적으로 판매하는 표준식이(다물사이언스, 대전, 한국)를 하였다. 8주가 된 쥐는 난소제거수술(ovariectomized, OVX)과 개복수술을 시행하였으며 혹은 아무런 수술적 처치를 하지 않았다. 염산케타민(유한양행, 서울, 한국)을 복강 내로 투여하여 마취한 뒤에 양쪽의 난소제거를 수행하였다. 비교수술은 난소를 외부로 꺼내는 똑같은 자극의 수술을 하였다 (Sham). 아무런 수술적 처치를 하지 않은 군을 control군으로 하였다. 난소가 제거된 쥐는 단삼 (0.25, 2.5 mg/kg), 키토산 (1, 2.5 mg/kg), 단삼 (0.25, 2.5 mg/kg) + 키토산 (1 mg/kg), 에스트라디올 (0.4 mg/rat/10day 복강내 주입; 에스트라디올-데포, 제이텍바이오젠, 서울, 한국) 혹은, 생리 식염수를 2 mL 씩 경구 투여하는 8개 군으로 분류하였다. 약물을 투약한지 7주가 지난 뒤에 혈액을 모아서 생화학적 측정을 하기 전까지는 -70°C에서 보관하였다. 대퇴골과 경골을 해부하였다. 오른쪽 대퇴골을 부착되어 있는 근육을 깨끗하게 제거하고 살균한 식염수에 넣어서 8-16시간 4°C에서 보관하였다. 왼쪽 대퇴골과 그룹당 임의로 선택된 쥐의 샘플을 버크하트 고정액으로 고정하고 조직학적검사를 위해 사용하였다. 모든 실험과정은 한국 생리학회에 올려진 생리학적 과학영역에서 사용한 동물의 지침원리에 따라 사육 되어진 동물을 사용하였

으며 운반되어질 때 따라서 온 지침서대로 사용하였다.

생화학적 분석

serum내의 칼슘, Alkaline phosphatases, Triiodothyronine (T₃), Thyroxine (T₄) 및 estrogen의 함량을 분석하였다. serum내의 유리 T₄(FT4)와 유리 T₃(FT3)는 Sephadex LH-20 크로마토그래피를 이용하여 호르몬 크로마토그래피층을 분리한 뒤에 Liso-Phase kit (Technogenetics, Milan, Italy)로 측정하였다.

골조직검사(Bone histomorphometry)

왼쪽대퇴골을 24시간 버크하트 고정액으로 24시간동안 고정된뒤에 다이아몬드톱으로 2등분으로 절단했다. 메탄올로 탈수하고 메틸 메타크레이트로 포매하였다. 세로로 절단된 대퇴골을 Ao Autocut/Jung 1150 마이크로톱을 이용하여 4 um 굵기로 잘랐다. 조직학적 진행과정과 조직 검사 분석을 하기 위하여 대퇴골목의 중앙부분에 인접한 골강이 있게 절단된 것을 선택하였다. 4 um 두께로 절단된 부분을 골의 망상조직면적과 골모세포의 외관과 파골세포의 외관을 측정하기 위하여 테트라크롬 대조염색을 하는데 Von cossa 방법을 따라서 염색하였다. 모든 골조직의 분석은 이전의 문헌에 묘사되어있는 Bioquant Bone Morphometry System (R&M Biometrics Corp. Nashville,TN) 으로 하였다. 골망상조직의 측정은 대퇴골에서 인접한 1 mm를 시작으로 하는 영역에서 성장판과 뼈몸통끝점합과 더 확장하여 대퇴골목의 점합과 보다 큰 대퇴골상부의 돌기를 측정하였다. 골망상조직 면적은 200배율에서 측정하는데 총 망상조직의 시야를 백분율 대 본 조직의 면적과 골모세포와 파골세포외관을 백분율로 하였다.

통계

실험결과는 대조군과 각각의 실험군, 실험군과 실험군간의 two-tailed student's t test를 활용하였으며 p value <0.05를 유의성이 있다고 고려하였다.

실험결과 및 고찰

골다공증 억제에 대한 효과를 직접적으로 확인하기 위해 뼈의 골밀도를 간접적으로 측정하는 방법인 해면골 면적(%)을 측정하였다. 해면골은 골대사작용이 가장 활발한 곳이며, 외부효과에 의한 뼈의 골생성 및 골흡수 작용이 가장 빠르게 반응하여 나타나는 곳이다. 따라서 해면골 면적을 측정함으로써 골다공증을 진단할 수 있으며, 골다공증 유발 억제효과를 판단할 수 있는 지표로 사용되기도 한다.

해면골 면적은 대조군에 비해 난소적출군에서 현저히 적게 나타났다. 그러나, 키토산을 단독 투여된 쥐에서 해면골 면적은 1 mg/kg를 투여한 쥐에서 난소적출군에 비하여 더욱 유의하게 증가되는 경향을 보였으며, 단삼을 단독 투여한 쥐

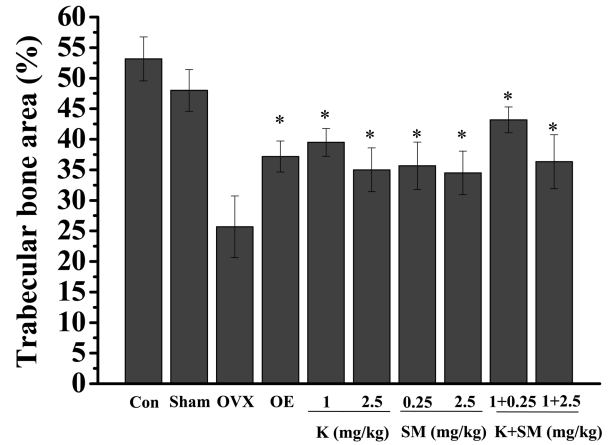


Fig. 1. Effect of K and SM on the femoral trabecular histometry (Femoral trabecular bone area) in OVX rats. Values indicate mean±standard deviation. C: non-operated control; S: sham-operated; OVX: ovariectomized; OE: 17β-estradiol-injected OVX rats; K: Kitosan-treated (mg/kg) OVX rats; SM: Salvia miltiorrhiza-treated (mg/kg) OVX rats. *Statistical significance as compared with the OVX group (*p < 0.05).

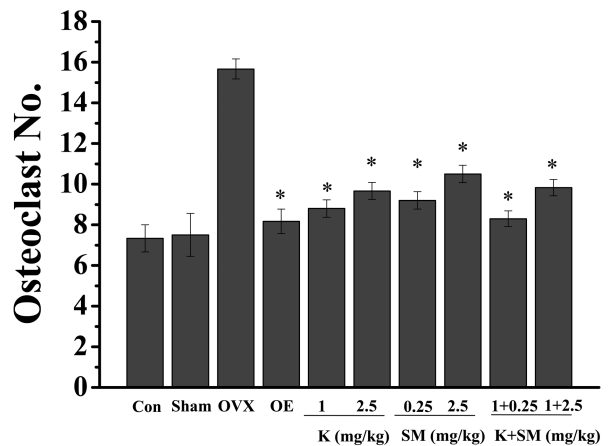


Fig. 2. Effect of K and SM on the osteoclast number in OVX rats. Values indicate mean±standard deviation. C: non-operated control; S: sham-operated; OVX: ovariectomized; OE: 17β-estradiol-injected OVX rats; K: Kitosan-treated (mg/kg) OVX rats; SM: Salvia miltiorrhiza-treated (mg/kg) OVX rats. *Statistical significance as compared with the OVX group (*p < 0.05).

에서도 농도의존적인 결과는 나타나지 않았지만 0.25 mg/kg를 투여한 쥐에서 난소적출군에 비해서 더욱 유의하게 증가하는 경향을 보였다. 단독 투여한 쥐의 결과에 비교하여 단삼 (0.25 mg/kg)과 키토산 (1 mg/kg)을 함께 투여된 쥐에서 해면골 면적이 실험군중에서 가장 높게 나타났다. 하지만 단삼과 키토산 단독 처리한 군과 비교시 증가하는 경향은 보였지만, 현저한 유의성은 발견되지 않는 (Fig. 1). 해면골 표면에 위치한 파골세포 및 해면골의 단위 면적(mm²)당

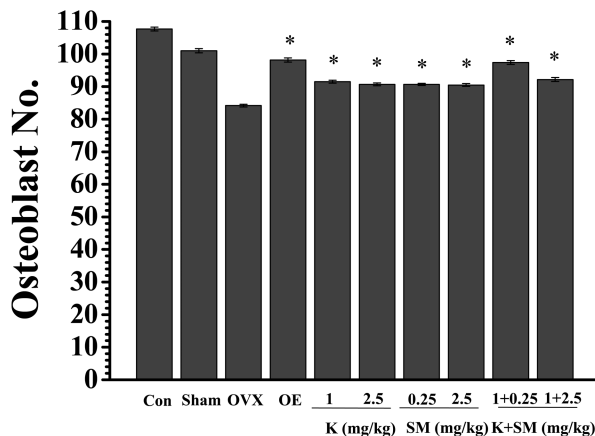


Fig. 3. Effect of K and SM on the osteoblast number in OVX rats. Values indicate mean±standard deviation. C: non-operated control; S: sham-operated; OVX: ovariectomized; OE: 17 β -estradiol-injected OVX rats; K: Kitosan-treated (mg/kg) OVX rats; SM: Salvia miltiorrhiza-treated (mg/kg) OVX rats. *Statistical significance as compared with the OVX group (* p < 0.05).

파골세포 평균수가 10개 실험군에서 Fig. 2에 보여진다. 골면적 당 파골세포수는 난소적출에 의해 현저하게 영향을 받았다. 난소적출군에 비교하여서 단삼 혹은 키토산 단독군에 있어서 파골세포 수에 유의성있는 조절효과를 보였으며 (Fig. 2), 단삼과 키토산을 함께 투여한 군에서 가장 높은 조절효과를 보였다. 효과적인 억제효과는 해면골면적에 처리한 농도와 비슷한 경향을 보였다. 또한 조골세포의 수에 있어서도 난소적출군에 비교하여서 단삼, 키토산 단독군에서 유의성있는 증가효과를 나타내었으며, 단삼과 키토산을 함께 투여한 군에서는 단삼 단독, 키토산 단독군에 비하여 조골세포

증가효과는 난소 적출군 및 단독군에 비해 유의성있게 증가하였다 (Fig. 3). 위의 결과에 의하면 전체적으로 단삼 (0.25 mg/kg)과 키토산 (1 mg/kg)을 함께 투여한 군이 난소적출군에 비하여서 가장 높은 효과를 나타낸다.

현재까지 단삼에 대한 연구는 주로 파골세포에 집중되어 있어 있다. 이는 단삼이 파골세포에 영향을 미치고 그에 대한 상대적인 영향을 조골세포에 미칠 수 있다. 그러나, 단삼과 키토산그룹에서는 난소적출 군의 serum 칼슘 변화에 조절 효과를 가지지 않았다 (Table 1). Alkaline phosphatase (ALP)는 골 형성과 관련이 깊은 것으로 대사성 골 질환 등 골 대사 회전이 활발할 때, 즉, 골격 형성 시 조골세포의 활동이 증가되어 골 교체율 (bone turnover)이 빠를 때 혈장 내에서의 농도가 증가한다. 난소적출 시, estrogen 결핍으로 골 교체율이 증가되어 serum중 ALP의 활성이 증가되었으나, estrogen 및 단삼, 키토산, 단삼 + 키토산의 추출물을 투여한 모든 군에서 그 활성이 감소하는 경향을 확인할 수 있었다. ALP결과는 단삼 + 키토산이 난소적출로 인한 골대사증가를 억제할 수 있음을 보여준다고 할 수 있다. 또한 serum T₃ 레벨 및 T₄ 레벨을 Table 1에서 제시하고 있다. 갑상샘 중독증 (Thyrotoxicosis)은 골 손실을 초래하는 골 교체율의 증가와 관련된다.¹⁶⁾ T₃의 양은 대조군과 비교하여 난소적출군에서 변화되지 않았으며, T₄평균값도 난소적출군에서 별 차이가 없었다. 갑상선 호르몬 측정에 대한 모든 데이터를 평가하였을 때 단삼, 키토산, 단삼 + 키토산복합투여된 군에서 역시 유의한 차이는 발견되지 않았다. Thyroid호르몬은 골개조현상에 매우 중요하다.¹⁷⁾ 골형태학적 연구에서는 thyroid hormone이 대퇴골조직내 조골세포, 파골세포의 활성을 증가시킴을 보여주고 있다. 갑상샘중독증은 골의 변화에 매우 밀접한 연관을 가지며 골흡수율이 골형성률을 초과하여 골소실

Table 1. Effects of K, SM and K+SM on serum biochemical levels of OVX rats.

Groups	No. of Animals	Calcium (mg/dl)	Alkaline phosphatase (IU/l)	Triiodothyronine (T ₃ ; ng/ml)	Thyroxine (T ₄ ; mg/ml)
Con	7	9.67±0.61	4.07±0.50	45.85±8.97	4.36±1.11
Sharm	7	9.32±0.38	4.57±0.52	48.72±7.85	4.07±0.35
OVX	7	8.83±0.27	7.63±0.66*	47.30±10.65	4.10±0.57
OE	7	9.20±0.52	5.13±1.08**	53.95±19.74	3.72±0.75
K 1 mg/kg	7	9.57±0.10	6.00±0.76	46.88±9.30	4.19±0.67
K 2.5 mg/kg	7	9.15±0.47	6.22±0.54	47.65±8.71	3.98±0.44
SM 0.25 mg/kg	7	9.03±0.28	6.17±0.75	48.48±13.10	4.08±0.68
SM 2.5 mg/kg	7	9.25±0.46	5.85±0.85	46.68±12.19	3.88±0.68
K 1 + SM 0.25	7	9.24±0.33	5.86±0.79	49.00±7.09	4.58±0.34
K 1 + SM 2.5	7	9.01±1.22	6.24±1.02	45.34±12.38	4.10±0.59

Note: Values indicate mean±standard deviation. OVX: ovariectomized. OE: 17 β -estradiol-injected OVX rats. K: Kitosan-treated (mg/kg) OVX rats. SM: Salvia Miltiorrhizae-treated (mg/kg) OVX rats. K+SM: Kitosan+Salvia Miltiorrhizae-treated (mg/kg) OVX rats. *Statistical significance as compared with the sham group (* p < 0.05). **Statistical significance as compared with the OVX group (** p < 0.05).

이 야기되어진다.¹⁷⁾ 본 연구모델인 난소적출은 갑상선이상과는 상관이 없음을 시사하고 있다.

골흡수 지표는 현재 진행되는 상황을 나타내는 척도라 한다면 해면골 면적은 골다공증이 진행된 결과를 나타내는 자료가 된다. 골다공증과 같은 질병은 치료기간이 길고, 발병 후 약물치료에 의한 치료효과가 크지 않고, 부작용의 위험성이 커서 예방 및 식이 요법 같은 다각도의 치료방법이 필요하다. 본 연구를 통하여서 기존의 단삼의 골다공증억제 효과에 키토산을 첨가시에 골다공증의 예방적 효과가 증가할 수 있음을 알 수 있다. 즉 본 연구는 단삼이 골밀도 저하를 억제하고 뼈의 칼슘 흡수를 촉진시키는 뼈건강을 위한 식물 추출 기능성 원료가 될 수 있음을 다시 한번 보여주는 것인 동시에 키토산의 배합을 통한 유익한 약리활성을 나타냄을 보여준다. 생물 신소재 및 전통천연물 가운데 골대사질환을 비롯한 여러 골질환에 효과적으로 쓰일수 있는 물질들이 계속 보고되어오고 있다. 골흡수억제물질을 스크리닝하는 과정에서 본 연구팀은 단삼과 키토산의 배합물질에 대한 연구를 시행하였으며 해면골 면적등 해면골의 척도에서 단삼과 키토산의 배합물질의 영향을 정량화하여 제시하고 있다. 난소적출 군에서는 serum내 칼슘 level에는 변화를 주지못하였다. Kalu¹⁸⁾등은 난소 적출 후에 serum 칼슘이 감소하였다고 보고하였지만 이는 식이칼슘 측정 수준에서 이루어진 것으로 본 연구와는 해석범위가 다르다. 난소적출 후, 골소실이 나타나기 전에 칼슘소실이 일어난다는 명확한 근거가 현재로서는 정립되어 있지 않다. Estrogen은 기존에 골다공증을 비롯한 여성의 갱년기 장애에 있어서 대안이 된다고 보았지만 현재 암과의 상관성이 알려져 있으며,^{19,20)} estrogen의 처방빈도도 떨어져있다. 외부에서 주입하는 estrogen이 아니라 천연 estrogen 혹은 체내에서 estrogen을 증가시킬 수 있는 천연물에 대한 관심사가 높아지고 있는 가운데 단삼과 키토산의 배합제제의 체내 estrogen에 대한 연구가 향후 이루어져서 이 부분에 대한 연관성이 과학적으로 뒷받침되어질 필요가 있다.

본 실험결과는 난소적출 후, 측정 되어지는 해면골에 미치는 영향에 대하여서 단삼과 키토산의 배합물의 효과를 보여주고 있다. 본 연구는 천연물소재에 대한 이해와 적용을 단삼과 키토산을 통하여 약리활성증가를 보여주고 있으며 이는 향후 많은 후속연구를 거쳐서 적절 배합 조성비율, 제형, 수송전달방식등에 대한 약제학적 조성물로 이어져서 국민건강에 이바지할수 있을 것이다. 그리고, 본 연구의 생화학적 수치나 골조직검사 결과를 dual energy X-ray absorptiometry등을 통한 골밀도 검사에 의해 확증하는 것이 필요하다.

감사의 말씀

본 연구는 the Korea Health technology R&D Project, Ministry of Health, Welfare and Family Affairs, Republic of

Korea (A084144)으로부터 지원을 받아 수행되었습니다.

참고문헌

1. Sankaran SK. Osteoporosis prevention and treatment. Pharmacological management and treatment implications. *Drugs Aging* 1996; 9: 472-477.
2. Schneider DL. Management of osteoporosis in geriatric populations. *Curr Osteoporos Rep* 2008; 6: 100-107.
3. Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 849-868.
4. Sabilia V and Netti C. Current therapies and future directions in osteoporosis management. *Pharmacol Res* 1996; 34: 237-245.
5. Han JY, Fan JY, Horie Y *et al.* Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 280-295.
6. Hu S, Chen SM, Li XK *et al.* Antitumor effects of chishen extract from *Salvia miltiorrhiza* and *Paeoniae radix* on human hepatocellular carcinoma cells. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1215-1223.
7. Guo BL, Feng YX and Zhao YJ. Review of germplasm resources studies on *Salvia miltiorrhiza*. *Zhongguo ZhongYao ZaZhi* 2002; 27: 492-495.
8. Chae HJ, Chae SW, Yun DH *et al.* Prevention of bone loss in ovariectomized rats: the effect of *Salvia miltiorrhiza* extracts. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2004; 26: 135-144.
9. Kwak HB, Yang D, Ha H *et al.* Tanshinone IIA inhibits osteoclast differentiation through down-regulation of c-Fos and NFATc1. *Exp Mol Med* 2006; 38: 256-264.
10. Kwak HB, Sun HM, Ha H *et al.* Tanshinone IIA suppresses inflammatory bone loss by inhibiting the synthesis of prostaglandin E2 in osteoblasts. *Eur J Pharmacol* 2008 28; 601: 30-37.
11. Kim HK, Woo ER, Lee HW *et al.* The correlation of *Salvia miltiorrhiza* extract-induced regulation of osteoclastogenesis with the amount of components tanshinone I, tanshinone IIA, cryptotanshinone, and dihydrotanshinone. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 347-364.
12. Gao Y, He L, Katsumi H *et al.* Improvement of intestinal absorption of insulin and water-soluble macromolecular compounds by chitosan oligomers in rats. *Int J Pharm* 2008; 359: 70-78.

13. Chae HJ, Lee GY, Yang SK *et al.* Effect of high molecular weight water-soluble chitosan on the trabecular bone and thickness in ovariectomized rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007; 29: 439-449.
14. Lee JY, Choo JE, Choi YS *et al.* Effect of immobilized cell-binding peptides on chitosan membranes for osteoblastic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biotechnol Appl Biochem* 2009; 52: 69-77.
15. Yamada S, Ohara N and Hayashi Y. Mineralization of matrix vesicles isolated from a human osteosarcoma cell line in culture with water-soluble chitosan-containing medium. *J Biomed Mater Res A.* 2003; 66(3):500-506.
16. Nagasaka S, Sugimoto H, Nakamura T *et al.* Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47: 215-221.
17. Zaidi M, Davies TF, Zallone A *et al.* Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 47-52.
18. Kalu DN, Liu CC, Hardin RR *et al.* The aged rat model of ovarian hormone deficiency bone loss. *Endocrinology* 1989; 124: 7-16.
19. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL *et al.* Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009; 360(6):573-587.
20. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006; 55(2):103-115.