

## 菟絲子が PTU로 유발된 갑상선기능저하증 Rat에 미치는 영향

강지석, 박성환, 한수련, 안영민, 안세영, 이병철  
경희대학교 한의과대학 신계내과학교실

### The Effects of *Cuscuta Semen* on a Hypothyroidism Rat Model induced by Propylthiouracil(PTU)

Ji-suck Kang, Sung-hwan Park, Su-ryun Han, Young-min Ahn, Se-young Ahn, Byung-cheol Lee  
Dept. of Internal medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University

#### ABSTRACT

**Objectives :** Hypothyroidism is a relatively common endocrinologic disease, especially among older women. Western medical doctors treat hypothyroidism with levothyroxine, however there are several side effects, including thyrotoxicosis, atrial fibrillation, osteoporosis, etc. Therefore, traditional Korean medicine(TKM) offers an appealing alternative therapy for hypothyroidism. In this study, *Cuscuta Semen* was used to analyze its possible effect on a hypothyroidism rat model induced by propylthiouracil(PTU).

**Methods :** 24 two-month-old Sprague-Dawley(SD) rats were divided into 4 groups: normal (n=6), PTU-induced hypothyroidism control(n=6), hypothyroidism rat treated with *Cuscuta Semen* (n=6), and hypothyroidism rat treated with levothyroxine(n=6). PTU was administered for 4 weeks, *Cuscuta Semen* and levothyroxine was administered 2 weeks after PTU was initiated for a total duration of 2 weeks. Blood samples from all the rats were taken from their hearts and analyzed.

**Results :** When compared to the normal group, the PTU-induced control group showed significantly lower  $T_4$ ,  $T_3$  levels and significantly higher TSH level, which is indicative of hypothyroidism. The *Cuscuta Semen* group had significantly higher  $T_4$  and significantly lower TSH than the control group(p<0.05). There was no significant difference in biochemical labs and weight between the *Cuscuta Semen* and control groups.

**Conclusions :** These results suggest that *Cuscuta Semen* could be effective in increasing thyroid hormone production, and be powerful enough to affect the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Also, no adverse effects related with *Cuscuta Semen* were found, suggesting that it is relatively safe to administer. In conclusion, it seems that *Cuscuta Semen* is a safe alternative medicine for hypothyroidism.

**Key words :** *Cuscuta Semen*, 6-propyl, 2-thiouracil, hypothyroidism

## 1. 서론

갑상선기능저하증은 다양한 질환 및 약물 등으로 인해 갑상선 호르몬의 생성이 감소되어 나타나는 일련의 증상을 총칭하는 증후군이다. 갑상선기

능저하증은 병변 부위에 따라 갑상선 자체의 호르몬 생성 분비에 이상이 있는 경우(일차성), 뇌하수체의 이상이 있는 경우(이차성), 혹은 시상하부에 문제가 있는 경우(삼차성)로 분류하고, 이차성과 삼차성 갑상선기능저하증을 함께 중추성 갑상선기능저하증이라고 한다<sup>1</sup>. 일차성 갑상선기능저하증은 전체 유행률의 95% 이상을 차지하며, 일차성 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인은 요오드 섭취가

· 교신저자: 이병철 서울시 동대문구 회기동 1번지  
경희의료원 부속한방병원 한방 6내과  
TEL: 02-958-9182 FAX: 02-958-9158  
E-mail: hydrolee@korea.com

풍부한 지역에서는 하시모토 갑상선염이고 전세계적으로는 요오드 결핍이다<sup>1</sup>.

갑상선기능저하증의 유병률은 현성 갑상선기능저하증의 경우 0.1-2%이며<sup>2</sup>, 갑상선 자극호르몬(TSH)만 상승한 불현성 갑상선기능저하증의 경우에는 더 높아 4-8.5%이다<sup>3</sup>. 특히 고령일수록 유병률이 증가하여 60세 이상 여성들의 불현성 갑상선기능저하증은 21%에 이른다<sup>3,4</sup>.

갑상선기능저하증 환자들이 호소하는 증상은 다양하지만 전형적으로 피로, 무력감, 기억력 감퇴, 우울증, 말 느려짐, 청력 감퇴, 체중증가, 부종, 한불내성(cold intolerance), 발한감소, 식욕감소, 변비, 근육통, 손발저림, 관절통, 근육경련, 애성(hoarseness) 등이 나타난다<sup>1,5</sup>.

갑상선기능저하증에 대해 서양의학에서는 결국 부족한 갑상선 호르몬을 외부에서 공급하는 갑상선 호르몬 보충요법을 활용한다. 하지만 서양의학적 치료는 평생 동안 약물을 복용해야 한다는 부담감을 줄뿐만 아니라, 심방세동, 골다공증, 의인성 갑상선기능항진증 등 여러 부작용들을 유발할 수 있고 갑상선 호르몬 균형이 회복되어도 증상이 사라지지 않을 수 있다는 문제점을 가진다<sup>2,6,7</sup>. 이 때문에 최근에 갑상선기능저하증에 대한 한의학적 치료가 주목받고 있다.

갑상선기능저하증은 한의학적으로 浮腫, 虛勞, 行遲, 語遲, 解顛, 結陽證, 癭瘤 등의 병증과 유사하다<sup>5</sup>. 갑상선기능저하증의 병태로는 命門火衰, 腎水不足, 腎陽虛, 脾腎陽虛 등이 있고 傷寒六經病證中에 太陰病, 少陰病에 해당한다<sup>5,8</sup>. 따라서 한의학적으로 溫補腎陽, 補益心陽, 溫補脾腎, 補氣補血 등의 치법으로 附子理中湯, 四君子湯, 人蔘湯, 眞武湯, 八味丸, 當歸四逆加吳茱萸生薑湯 등의 다양한 처방을 활용한다<sup>5</sup>.

菟絲子は 본초 분류 중 補益藥의 補陽藥에 해당되어<sup>9</sup> 갑상선기능저하증의 주된 병태인 命門火衰, 腎陽虛에 효과적으로 운용될 수 있다. 동시에 滋陰生津의 효능을 가지므로 藥性이 陽的으로 偏向되

지 않으면서 皮膚乾澁 등 갑상선기능저하증에서 나타날 수 있는 津陰枯渴의 증상도 살필 수 있는 약이다<sup>9,10</sup>. 또 기존 의서에 菟絲子の 主治症으로 기재된 男女虛冷, 五勞七傷, 腰膝冷痛 등<sup>9,10</sup>과 菟絲子の 약리학적 효능들이 갑상선기능저하증의 주소증인 한불내성, 피로 등을 포괄하기 때문에 갑상선기능저하증에 유효할 것으로 생각한다. 이에 저자는 6-propyl, 2-thiouracil(이하 PTU)로 유발된 갑상선기능저하증 rat에 菟絲子を 투여하여 갑상선 관련 호르몬, 생화학 및 혈액학적 지표를 살펴봄으로써 菟絲子の 효능 및 안전성을 조사하였다.

## II. 실험 방법

### 1. 검체 제조

총량 1,000g의 菟絲子(Semen of *Cuscuta chinensis* LAM.)를 1,500ml의 80% 에탄올에 넣고 heating mantle을 이용하여 2시간 동안 가열 추출하고 여과한 여액을 500ml 플라스크에 applicator를 이용하여 넣은 후 filter로 걸러냈다. 걸러진 여과액을 Rotary evaporator(Model NE-1, 東京理化學株式會社, Japan)로 건조시키고, 동결 건조된 약제 1차 추출물 1g씩을 10ml의 증류수로 용해시킨 후 95°C 수조에서 2시간 동안 재차 가열 추출하였고, 이들 추출물을 원심분리용 시험관에 담아 14,000rpm에서 20분간 원심 분리하여 上清液을 수거하였다. 이 上清液을 직경 0.2µm의 필터에 통과시켜 여과 멸균하였으며, 사용할 때까지 -70°C에 보관하였다. 菟絲子の 최종 수거율은 4.0%였다.

### 2. PTU 유발 갑상선기능저하증 동물 모델 제작

생후 2개월 된 200±20g의 Sprague-Dawley(SD)系 male rat(중앙실험동물, Korea)를 구입하여 12시간씩 낮과 밤이 교대되며 40~70%의 습도를 유지하는 cage에서 1주일간 사육하여 적응기를 거쳤으며, 먹이와 물은 자유롭게 먹도록 하였다.

그 후 정상군을 제외한 모든 동물군에 6-Propyl,

2-thiouracil(water supplement(Ca# P3755, 10g, sigma)) 400mg을 증류수 40ml에 녹여 rat 체중 100g 당 0.2ml/day씩 4주간 경피주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다.

3. 실험군 배정 및 연구 스케줄(Table 1, Fig. 1)

SD male rat 6마리씩 정상군(Normal group), 대조군(Control group), 菟絲子 투여군(Cuscuta group) 및 양성대조군(Levothyroxine(LT<sub>4</sub>) 투여군)으로 나누어 진행하였다. 정상군(Normal group)을 제외한 나머지 군들은 PTU를 총 4주간 경피주사하여 갑

상선기능저하증을 유발시켰다. 菟絲子 투여군은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 菟絲子를 생리식염수에 현탁하여 500mg/kg의 용량으로 Zonde를 이용하여 1日 1回 2주간 경구로 투여하였다. 대조군(Control group)은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 실험군과 동량의 생리식염수를 경구로 투여하였다. 양성 대조군(LT<sub>4</sub> 투여군)은 PTU 경피주사 개시 2주 후부터 Levothyroxine(CA# T2376, 1g, sigma)을 0.5N NaOH isotonic saline에 250mg/500ml의 농도로 희석하여 rat 체중 100g당 0.1ml/day의 용량으로 2주간 복강내 주사하였다.

Table 1. Structure of Experiment<sup>a</sup>

|                              | No. of animal | PTU             | Levothyroxine     | Treatment                            |
|------------------------------|---------------|-----------------|-------------------|--------------------------------------|
| Normal                       | 6             | none            | none              | No treatment                         |
| Control                      | 6             | 2mg/100g (s.c.) | none              | Saline (p.o.)                        |
| Cuscuta <sup>b</sup>         | 6             | 2mg/100g (s.c.) | none              | <i>Cuscuta semen</i> 500mg/kg (p.o.) |
| LT <sub>4</sub> <sup>c</sup> | 6             | 2mg/100g (s.c.) | 0.1 ml/100g (i.p) | Saline (p.o.)                        |

<sup>a</sup>Each parenthesis represents the route of administration. s.c., subcutaneous injection; i.p., intraperitoneal injection; p.o., oral administration. <sup>b</sup>Cuscuta. *Cuscuta semen* 500mg/kg treatment group. <sup>c</sup>LT<sub>4</sub>, Levothyroxine 0.1ml/100g treatment group.

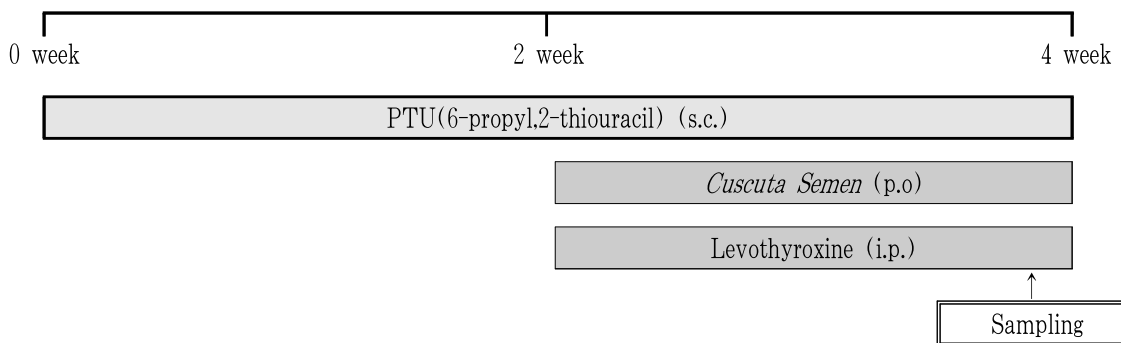


Fig. 1. The experiment schedule for this study

4. 체중 측정

체중 측정은 실험 개시일부터 실험 종료일까지 매주 1회씩 4주간을 걸쳐 총 5회 시행하였다. 체중 측정은 아침 사료 공급 전에 일괄적으로 전자저울(CAS 2.5D, Korea)을 이용하여 시행하였으며, 측정시 rat의 움직임에 따른 오차를 최소화하기 위해

플라스틱 bowl에 rat을 올려놓고, rat가 안정 상태에 이르렀을 때 나타나는 체중을 기록하였다.

5. 생화학적 혈액검사

실험 시작 4주째 rat의 심장에서 10cc씩 채혈을 시행하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리한 다음 상

清液을 얻어 -40℃에 보관한 후 AST(Aspartate Transaminase), ALT(Alanine Transaminase), ALP (Alkaline Phosphatase), BUN(Blood Urea Nitrogen), Creatinine, Glucose, Albumin, Protein, Total Cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Triglyceride 등의 생화학 분석을 시행하였다.

### 6. 혈청 중 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>와 TSH 측정

혈청 중 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>와 TSH 측정은 각각 Rodent T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) test kit(모두 Endocrine technologies Inc., USA)를 사용하였다. 실험 마지막 날 채혈하여 3,000 rpm에서 20분간 원심분리한 후 上清液을 얻어 -40℃에 보관하였다.

T<sub>3</sub>의 측정은 T<sub>3</sub>-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 50μl씩과 standard T<sub>3</sub> solution을 분주한 다음 100μl T<sub>3</sub> HRP-conjugate, 100μl TBM color solution, 50μl 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 T<sub>3</sub>를 측정하였다. T<sub>4</sub>와 TSH 측정 역시 유사한 방법으로 T<sub>4</sub>-antibody와 TSH-antibody로 코팅된 microtiter wells에 준비된 샘플 100μl씩과 standard T<sub>4</sub> 및 TSH solution을 분주한 다음 100μl T<sub>4</sub> 및 TSH enzyme conjugate, 100μl TBM color solution, 50μl 2N HCl stop solution을 각각 분주한 후 ELISA reader를 사용하여 450nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 T<sub>4</sub>와 TSH를 측정하였다.

### 7. 통계 분석

통계학적 비교분석은 GraphPad PRISM statistical package(ver 4.03, Graphpad software inc., San Diego, USA)를 이용하여 각군간의 비교는 one-way analysis of variance(ANOVA)에 이어 Tuckey's post-hoc test로 사후 검증하였다. 각각의 수치는 평균 ± 표준편차(mean ± S.D.)로 표시했으며, 양방 검정 유의도(Two-tailed p value)는 p값이 <0.05 수준일 때를 기준으로 하였다.

## III. 결 과

### 1. 갑상선기능저하증 동물 모델의 검증

본 실험 설계대로 정상군을 제외한 모든 군에 PTU를 rat의 체중 100g 당 0.2ml/day씩 4주간 경피 주사하여 갑상선기능저하증을 유발시켰다. 4주 후 ether로 마취한 rat의 심장에서 10cc씩 채혈한 후 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH를 분석한 결과 모든 수치에서 정상군과 대조군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. T<sub>4</sub>는 정상군에서 4.30±0.93μg/ml, 대조군에서 0.96±0.09μg/ml로 나타났고(p<0.001), T<sub>3</sub>는 정상군에서 0.83±0.12ng/ml, 대조군에서 0.50±0.05ng/ml로 나타났으며(p<0.001), TSH는 정상군에서 1.71μIU/ml, 대조군에서 5.10±1.03μIU/ml(p<0.001)로 나타났다(Table 2). 이는 T<sub>4</sub>·T<sub>3</sub> 감소, TSH 상승이라는 갑상선기능저하증의 전형적인 검사소견이다. 따라서 본 실험에 사용된 동물 모델에서 PTU로 갑상선기능저하증이 효과적으로 유발되었음을 확인할 수 있었다.

Table 2. Biochemical Analysis of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in Each Experimental Group

| Group           | T <sub>3</sub> (ng/ml)   | T <sub>4</sub> (μg/ml)   | TSH(μIU/ml)              |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Normal          | 0.83±0.12                | 4.30±0.93                | 1.71±0.57                |
| Control         | 0.50±0.05 <sup>###</sup> | 0.96±0.09 <sup>###</sup> | 5.10±1.03 <sup>###</sup> |
| Cuscuta         | 0.53±0.10                | 1.41±0.36*               | 4.06±0.39*               |
| LT <sub>4</sub> | 0.52±0.03                | 6.12±1.53 <sup>***</sup> | 1.42±0.35 <sup>***</sup> |

<sup>###</sup>Significantly different from normal group at P<0.001

<sup>\*\*\*</sup>Significantly different from control group at P<0.001

\*Significantly different from control group at P<0.05

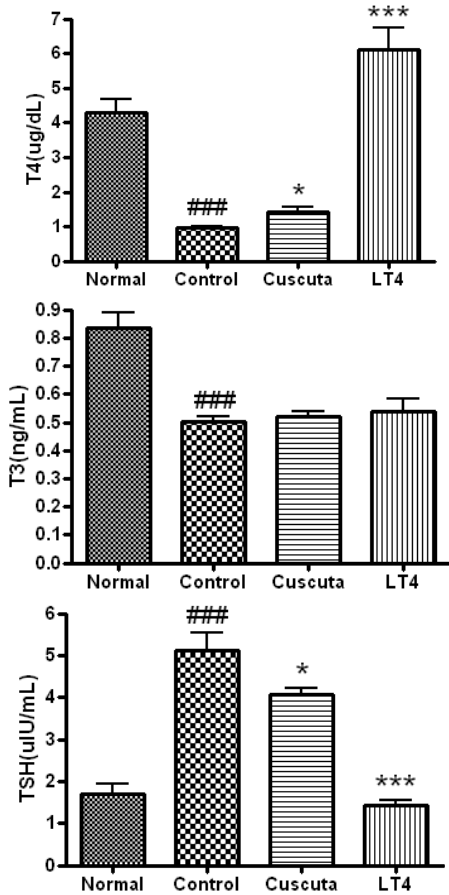


Fig. 2. The result of T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> and TSH in each experimental group. Each column represents mean±S.D.

###Significantly different from normal group at P<0.001

\*\*\*Significantly different from control group at P<0.001

\*Significantly different from control group at P<0.05

## 2. 菟絲子에 의한 체중 변화

菟絲子が 갑상선기능저하증 rat의 체중에 미치는 영향을 알아보기 위해 실험 시작일부터 매주 1회씩 4주간에 걸쳐 총 5회 체중 측정을 시행하였다. 실험 시작 시점에 시행한 정상군, 대조군, 실험군 간의 체중 측정 결과 각 군들에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

실험 종료 시점에서 대조군은 정상군에 비해 체중 증가가 적어 양 집단 간의 체중 증가가 40.77±18.63g 차이 났지만 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 또 대조군, 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군의 체중 변화 간에도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

## 3. 菟絲子에 의한 간기능 변화

菟絲子が 갑상선기능저하증 rat의 간기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 AST, ALT, ALP를 측정하였다.

ALT 항목에서 정상군, 대조군, 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

AST 항목에서 정상군과 대조군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. LT<sub>4</sub> 투여군은 69.16±12.25U/L으로 대조군의 117.50±42.43U/L에 비해 AST가 감소하는 경향성은 있으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

ALP 항목에서 정상군, 대조군, 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 3. Body Weight of Each Experimental Group

|                 | 0 Week(g)  | 1 Week(g)  | 2 Week(g)   | 3 Week(g)   | 4 Week(g)   |
|-----------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal          | 238.3±3.98 | 252.8±8.13 | 306.0±10.88 | 339.0±26.41 | 347.5±41.05 |
| Control         | 240.3±6.34 | 280.5±5.39 | 295.1±2.13  | 262.1±11.26 | 291.8±37.03 |
| Cuscuta         | 240.1±4.40 | 281.6±9.64 | 291.8±18.80 | 299.8±35.32 | 295.0±44.60 |
| LT <sub>4</sub> | 241.3±4.54 | 277.1±3.97 | 301.5±6.37  | 266.5±9.00  | 303.5±9.33  |

Table 4. Biochemical Analyses of Aspartate Transaminase(AST), Alanine Transaminase(ALT), Alkaline Phosphatase(ALP), Total Protein, Albumin in Each Experimental Group

| Group           | AST(U/L)     | ALT(U/L)    | ALP(U/L)     | Total Protein(g/dL) | Albumin(g/dL) |
|-----------------|--------------|-------------|--------------|---------------------|---------------|
| Normal          | 123.33±31.67 | 52.50±11.39 | 161.66±32.67 | 5.00±1.15           | 1.91±0.28     |
| Control         | 117.50±42.43 | 46.0±3.68   | 128.16±26.86 | 5.16±0.95           | 1.76±0.19     |
| Cuscuta         | 125.66±26.36 | 40.16±10.45 | 111.0±19.28  | 6.05±0.38           | 2.03±0.16     |
| LT <sub>4</sub> | 69.16±12.25  | 36.16±10.68 | 120.0±29.86  | 3.93±0.57           | 1.44±0.29     |

4. 菟絲子에 의한 단백 대사 변화

菟絲子が 갑상선기능저하증 rat의 단백 대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 혈중 단백질과 알부민을 측정하였다.

혈중 단백질을 측정한 결과, 정상군과 대조군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. LT<sub>4</sub> 투여군은 3.93±0.57g/dl로 대조군의 5.16±0.95g/dl에 비해 단백질이 감소하는 경향성은 있으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 菟絲子 투여군과 대조군은 단백질 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

혈중 알부민을 측정한 결과, 정상군과 대조군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. LT<sub>4</sub> 투여군과 菟絲子 투여군도 대조군과 비교했을 때 알부민 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다

(Table 4).

5. 菟絲子에 의한 신기능과 혈당 변화

갑상선기능저하증 동물 모델에 투여한 菟絲子が 신기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 BUN과 Creatinine을 생화학 분석하였다. 정상군, 대조군, 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군 간의 BUN과 Creatinine은 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

菟絲子が 갑상선기능저하증 동물 모델의 혈당에 미치는 영향을 알아보았다. 대조군에서는 103.0±32.75mg/dl, 정상군에서는 122.1±13.37mg/dl로 대조군이 정상군에 비해 혈당이 감소하는 경향성은 있으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 菟絲子 투여군과 LT<sub>4</sub> 투여군도 대조군과 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

Table 5. Biochemical Analyses of Blood Urea Nitrogen, Creatinine and Glucose in Each Experimental Group

| Group           | Blood Urea Nitrogen (mg/dl) | Creatinine (μg/g) | Glucose(mg/dl) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------|----------------|
| Normal          | 17.18±1.76                  | 0.466±0.081       | 122.1±13.37    |
| Control         | 17.45±2.37                  | 0.516±0.040       | 103.0±32.75    |
| Cuscuta         | 19.45±1.63                  | 0.566±0.051       | 117.8±16.70    |
| LT <sub>4</sub> | 17.03±2.88                  | 0.366±0.081       | 125.3±30.11    |

6. 菟絲子에 의한 지질대사 변화

菟絲子が 갑상선기능저하증 동물 모델의 지질 대사에 미치는 영향을 알아보기 위해 Total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, Triglyceride을 생화학 분석하였다.

갑상선기능저하증이 유발된 대조군에서의 Triglyceride

은 43.33±12.65mg/dl로 정상군의 85.50±35.20mg/dl에 비해 통계학적으로 유의하게 감소되었다(p<0.05). 菟絲子 투여군과 LT<sub>4</sub> 투여군은 대조군과 비교했을 때 Triglyceride 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Total cholesterol 항목에서 대조군과 정상군 간

에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 반면 대조군과 LT<sub>4</sub> 투여군 간의 Total cholesterol은 각기 76.83±13.70mg/dl와 53.50±9.64mg/dl로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 菟絲子 투여군은 대조군에 비해 Total cholesterol 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

LDL-cholesterol 항목에서도 대조군과 정상군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. LT<sub>4</sub> 투

여군의 LDL-cholesterol은 9.66±2.16mg/dl로 대조군의 15.00±3.84mg/dl에 비해 감소하는 경향성은 있으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 菟絲子 투여군은 대조군에 비해 LDL-cholesterol 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

HDL-cholesterol은 정상군, 대조군, 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군 간에 모두 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

Table 6. Biochemical Analyses of Total Cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, Triglyceride in Each Experimental Group

| Group           | Total cholesterol(mg/dl) | LDL-cholesterol(mg/dl) | HDL-cholesterol(mg/dl) | Triglyceride (mg/dl)     |
|-----------------|--------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------|
| Normal          | 66.83±17.93              | 14.50±6.83             | 28.81±5.49             | 85.50±35.20              |
| Control         | 76.83±13.70              | 15.00±3.84             | 46.00±3.68             | 43.33±12.65 <sup>#</sup> |
| Cuscuta         | 74.00±8.80               | 18.66±8.80             | 27.08±5.94             | 36.83±10.41              |
| LT <sub>4</sub> | 53.50±9.64 <sup>*</sup>  | 9.66±2.16              | 26.41±3.97             | 53.16±15.68              |

\*Significantly different from control group at P<0.05

<sup>#</sup>Significantly different from normal group at P<0.05

### 7. 菟絲子에 의한 갑상선 기능 변화

菟絲子が 갑상선기능저하증 rat의 갑상선 기능에 미치는 영향을 알아보기 위해 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH를 측정하였다.

Table 2에서 나타난 바와 같이 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH의 모든 항목에서 정상군과 대조군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되어(p<0.001) 본 동물 실험 모델이 검증되었다.

혈중 TSH를 측정한 결과, LT<sub>4</sub> 투여군은 1.42±0.35μIU/ml로 대조군의 5.10±1.03μIU/ml보다 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.001). 菟絲子 투여군의 TSH도 4.06±0.39μIU/ml로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05).

혈중 T<sub>4</sub>를 측정한 결과, LT<sub>4</sub> 투여군은 6.12±1.53 μg/ml, 대조군은 0.96±0.09μg/ml로 LT<sub>4</sub> 투여군이 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였다(p<0.001). 菟絲子 투여군도 1.41±0.36μg/ml로 측정되어 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가

하였다(p<0.05).

혈중 T<sub>3</sub>을 측정한 결과, LT<sub>4</sub> 투여군과 菟絲子 투여군 모두 대조군과 비교했을 때 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

## IV. 고찰

본 연구에 사용된 菟絲子是 旋花科(메꽃과: Convolvulaceae)에 속한 1년생 기생초목인 갯살세삼(*Cuscuta chinensis* LAM.)의 성숙한 종자를 건조한 것이다. 菟絲子是 性이 溫無毒하고, 味는 辛甘하며 補肝腎, 益精髓, 明目, 止瀉의 效能을 가지고 腰膝酸痛, 遺精, 消渴, 尿有餘瀝, 脾虛泄瀉, 目暗 등을 치료한다<sup>9</sup>. 菟絲子是 본초 분류 중 補益藥의 補陽藥에 해당되어<sup>9</sup> 갑상선기능저하증의 주된 병태인 命門火衰, 腎陽虛<sup>5</sup>에 효과적으로 운용될 수 있다. 동시에 滋陰生津의 효능을 가지므로 藥性이 陽的으로 偏向되지 않으면서 皮膚乾澀 등 갑상선기

능저하증의 津陰枯渴의 증상도 살필 수 있는 약이다<sup>10</sup>. 이런 효능과 특성을 가진 菟絲子是 갑상선기능저하증 환자들이 호소하는 여러 증상들을 치료할 수 있다. 예로, 菟絲子是 “男女虛冷을 치료하고 精을 보태며 骨髓를 더하고 腰疼膝冷을 제거한다<sup>9,10</sup>”고 하였는데, 이는 갑상선기능저하증 환자들이 많이 호소하는 寒不耐性和 근관절통증을 다스릴 수 있음을 보여주고 있는 대목이다. 또 菟絲子是 “主續絕傷, 補不足, 益氣力, 肥健<sup>10</sup>”하고 “五勞七傷을 補한다<sup>10</sup>”고 하였는데, 이는 菟絲子が 갑상선기능저하증 환자들의 피로에 효과적일 수 있음을 알려준다. 또한 菟絲子是 肌膚를 부드럽고 潤澤하게 하여 皮膚乾澁을 치료한다고 문헌에 기재되었고<sup>10</sup>, 이에 근거하여 최근 菟絲子を 한방 피부 미용 외용약으로 활용한 연구가 발표되었다<sup>11</sup>. 이러한 菟絲子の 효능이 갑상선기능저하증 환자들이 호소하는 푸석하고 건조한 피부에 효과적일 수 있다. 한편 갑상선기능저하증 환자들은 지능, 사고력, 기억력 등이 저하되는 경우가 많다<sup>1,6,12,13</sup>. 실제로 불현성 갑상선기능저하증 환자들의 뇌기능 영상 검사상 혈류가 떨어진다고 보고되었고<sup>14</sup>, 적절한 치료를 받지 못한 환자들의 뇌를 부검한 결과, 뇌가 붓고 점액 물질들이 신경섬유 주위에 침착되었다<sup>6</sup>. 최근 菟絲子が 신경계에 유익한 효과를 가진다는 보고가 발표되었는데<sup>15</sup>, 이런 효과로 갑상선기능저하증 환자들이 호소하는 지능 둔화에 도움이 될 수 있을 것이다. 그 외 갑상선기능저하증 환자들은 성욕 감퇴, 발기부전, 지연 사정, 조기 사정 등 여러 성기능 장애를 호소하고<sup>16</sup>, 실험적으로 갑상선기능저하증 토끼의 해면체에서 NO(nitric oxide) 분비 이상이 발견되었다<sup>17</sup>. 菟絲子是 이러한 성기능 장애에 대해 유효한 효과를 가진다고 보고되었다<sup>18</sup>. 이상을 살펴본 결과, 菟絲子是 갑상선기능저하증 환자들이 호소하는 여러 증상들을 개선할 수 있을 것으로 생각되어 본 연구에 선택되었다. 다만, 菟絲子是 기존 의서에서 脾胃陽虛로 인한 설사를 주치하여 大便燥結에는 禁한다<sup>9</sup>고 기술되어 있어 갑상선기능

저하증 환자들의 변비 성향과 상반되는 것처럼 보일 수 있다. 그러나 이에 대해 張은 “菟絲子の 溫은 ‘溫和潤澤’의 溫으로 溫燥剛烈과는 비할 수 없으니, 津枯便燥에 굳이 부적합할 이유가 없다<sup>10</sup>”고 하였으므로 변비를 동반한 갑상선기능저하증 환자들에게도 응용이 가능할 듯하다.

본 동물 실험 모델에 사용된 PTU(6-propyl, 2-thiouracil)는 갑상선 호르몬 합성 억제제로 MMI(1-methy, 2-mercaptoimidazole)와 함께 갑상선기능항진증의 치료 약물로 널리 사용된다. PTU의 주된 작용 기전은 갑상선 과산화효소를 억제하여 요오드의 산화와 유기화 및 요오드티로닌(iodothyronine)의 연결 과정을 억제하는 것이다. 또 PTU는 MMI와 달리 말초 조직에서 T<sub>4</sub>가 T<sub>3</sub>로 전환하는 것을 억제한다. PTU의 혈장 반감기는 1-2시간이며, 간기능 장애, 신기능 장애, 연령, 갑상선종독증의 정도에 의해 영향을 받지 않는다. 작용 지속 시간은 약 12-24시간으로 혈장반감기보다 상당히 길어 1일 1회 투여로도 충분한 효과를 낼 수 있지만 갑상선기능항진증 치료 초기에는 일반적으로 6-8시간 간격으로 투여한다<sup>16</sup>. 본 실험에서는 PTU를 매일 2 mg/kg로 경피 주사하는 방법을 사용하였는데, 이는 과도한 독성의 유발 없이 효과적으로 갑상선기능저하증을 유발시키는 농도로 알려져 있다<sup>19</sup>.

본 실험은 PTU로 갑상선기능저하증을 유발시킨 동물모델을 통하여 菟絲子の 갑상선기능저하증에 대한 효과를 밝히기 위해 계획되었고, 그 결과는 다음과 같다.

갑상선기능저하증에서는 일반적으로 기초 대사량이 감소되어 체중 증가가 나타난다. 하지만 일부 연구에서 갑상선기능저하증이 항상 체중 증가를 유발하는 것은 아니라고 보고하였다. 갑상선기능저하증에서 실질적으로 체중 증가가 나타나는 빈도는 54%뿐이라고 보고한 논문<sup>20</sup>이 있고, 갑상선기능저하증 환자의 28%는 체중 변화가 없고 오히려 13%는 식욕부진으로 심지어 체중이 감소한다고 보고한 연구자<sup>21</sup>가 있는 만큼 체중 증가를 갑상선



기능저하증의 필수적인 증상으로 보긴 어렵다. 본 실험에서 체중 변화를 관찰한 결과, 통계학적인 유의성은 없었으나 정상군에 비해 대조군의 체중 증가가 적었다. 본 실험에서 이처럼 대조군의 체중 증가가 적은 이유로는 갑상선기능저하증 상태에서 증가한 leptin이 식욕을 억제시키고, 에너지대사를 증가시킴으로써 체중 증가에 대한 보상 작용을 했을 가능성이 있으며<sup>22</sup>, 또 정상군에 비해 대조군은 PTU 경피주사를 통해 추가적인 스트레스를 받아서 체중 증가가 적었을 가능성도 있다. 그리하여 향후 실험에서는 사료 섭취량을 측정하여 각 군 간의 차이가 있는지 확인하고, 정상군에게 증류수를 경피주사하여 대조군과 동일한 스트레스를 줄 필요가 있다. 그 외에 대조군과 菟絲子 투여군, LT<sub>4</sub> 투여군의 체중 변화 간에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러므로 菟絲子가 갑상선기능저하증 rat의 체중변화에는 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증이 직접적으로 간담도계에 영향을 줄 수 있다는 보고도 있는데, 예를 들면 빌리루빈 제거율 감소, 고콜레스테롤혈증, 담낭의 이완으로 인해 담석 및 담즙 울체성 황달 등이 생길 수도 있다<sup>6,23</sup>. 본 동물실험에서는 정상군과 대조군의 AST, ALT, ALP 항목 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 다만 통계학적인 유의성은 없으나, LT<sub>4</sub> 투여군의 AST가 대조군에 비해 감소하는 경향성이 있었다. AST가 감소한 것은 임상적으로 큰 의미는 없으나, 간이식을 한 쥐들에게 갑상선 호르몬을 투여하면 간의 재생능력이 향상된다는 보고<sup>24</sup>가 있는 것으로 미루어 보아, 갑상선 호르몬 투여로 간 기능이 향상되었을 가능성이 있다. 菟絲子는 약리학적으로 간보호 효과가 있다고 보고되었는데<sup>25</sup>, 본 갑상선기능저하증 동물 모델에서 菟絲子 투여군의 AST, ALT, ALP 항목은 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이가 나지 않았다.

갑상선기능저하증에서는 단백질의 합성과 분해 모두 감소하는데, 특히 분해가 더 감소하여 결과적

으로 양질소균형(positive nitrogen balance)을 초래한다<sup>16</sup>. 하지만 본 실험에서는 정상군과 대조군 간에 단백질과 알부민 차이는 관찰되지 않았다. LT<sub>4</sub> 투여군의 단백질은 3.93±0.5716g/dl으로 대조군의 5.16±0.9516g/dl에 비해 감소하는 경향성은 있으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 갑상선 호르몬 투여로 대사 기능이 회복되고 단백질 분해가 활발해져서 생긴 경향성이라고 생각할 수 있다. 菟絲子 투여군과 대조군 간의 단백질과 알부민은 통계학적으로 유의한 차이는 없으므로 菟絲子가 단백질 대사에 별다른 작용을 하지 않는 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증에서는 유효신장혈류량, 사구체 여과율, 세뇨관재흡수율이 감소한다. 하지만 혈청 Creatinine이나 BUN의 감소는 나타나지 않으며<sup>16</sup>, 본 연구에서도 비슷한 결과가 나왔다. 정상군과 대조군의 Creatinine과 BUN 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 菟絲子 투여군은 대조군에 비해 Creatinine과 BUN 항목에서 통계학적으로 유의한 차이가 없으므로 菟絲子가 갑상선기능저하증 rat의 신기능에 대해 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증 환자들은 골격근과 지방조직에서 당 이용율이 감소한다. 이는 갑상선기능저하증으로 인해 골격근과 지방조직에서 당 대사를 돕는 GLUT-4(glucose transporter)의 발현이 저하되기 때문이다<sup>26</sup>. 하지만 포도당생성(glucogenesis)도 저하되어 결과적으로 갑상선기능저하증이 혈당에 미치는 효과는 미미하다<sup>6</sup>. 이와 유사하게 본 실험에서도 정상군과 대조군의 혈당은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 그 외 菟絲子 투여군도 대조군에 비해 혈당 항목에서 통계학적으로 유의한 차이가 없으므로 菟絲子가 혈당 대사에 별 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증에서는 지질의 생성 및 분해 모두 저하된다. 그 중 특히 분해과정이 더 저하되어 LDL-cholesterol과 Triglyceride가 누적된다<sup>6</sup>.

Cholesterol은 HDL-cholesterol을 통해 간에서 대사되거나, HDL-cholesterol과 무관한 경로로 대사가 된다. 이 두 가지 대사 경로 모두 갑상선 호르몬에 의해 촉진되므로, 갑상선기능저하증 환자들에서는 Total cholesterol 수치가 상승한다<sup>1</sup>. 실제로 TSH가 상승할수록 Total cholesterol이 증가한다는 보고가 있다<sup>4</sup>. 하지만 본 동물 실험에서는 정상군과 대조군의 Total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol 항목에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 오히려 Triglyceride 항목에서 대조군이 정상군에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 이는 갑상선기능저하증에서 지질 항목들이 상승하는 사실과는 반대되는 결과이다. LT<sub>4</sub> 투여군은 대조군에 비해 Total cholesterol이 통계학적으로 유의하게 감소하였고, LDL-cholesterol은 통계학적인 유의성은 없으나 감소하는 경향성은 있었다. 이는 갑상선 호르몬 보충요법으로 Total cholesterol과 LDL-cholesterol이 감소한다는 기존의 보고와 일치한다<sup>27</sup>. HDL-cholesterol은 정상군, 대조군, LT<sub>4</sub> 투여군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 HDL-cholesterol이 갑상선 호르몬에 의해 영향을 받지 않기 때문에 생긴 결과로 추정된다<sup>1,6</sup>. 菟絲子는 고지방식이로 유발된 고지혈증 실험 모델에서 Total cholesterol과 LDL-cholesterol을 감소시키고, HDL-cholesterol을 증가시킨다는 보고가 있는데<sup>28</sup>, 본 동물실험에서는 그러한 효과를 관찰할 수는 없었다.

갑상선 기능 검사로는 일반적으로 T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, TSH를 측정한다. T<sub>4</sub>는 대부분이 갑상선에서 생산되어 분비되는 것이므로 갑상선의 호르몬 생산 상태를 반영한다<sup>1</sup>. 하지만 T<sub>3</sub>는 약 80-85%가 T<sub>4</sub>로부터 전환된 것이므로<sup>1,2</sup> 갑상선 기능을 정확히 반영하지 못한다. 특히 TSH가 증가되었을 때 갑상선은 T<sub>3</sub>를 우선적으로 합성·분비하고, T<sub>4</sub>가 감소하면 T<sub>3</sub>로의 전환율이 증가하므로 초기 갑상선기능저하증 환자들에서 오히려 T<sub>3</sub>가 정상인 경우도 있다<sup>1,6</sup>. TSH는 갑상선 기능 변화를 반영하는 가장 예민한 지표이

므로 갑상선 호르몬 보충요법을 시행하는 경우에는 TSH를 측정하면서 적정 투여량을 산정하는 것이 좋다<sup>1</sup>. 결론적으로 일차성 갑상선기능저하증은 TSH 증가, T<sub>4</sub> 감소, T<sub>3</sub> 정상 내지 감소하는 검사 소견을 통해 진단한다. 본 실험에서도 대조군이 정상군에 비해 TSH가 증가하고, T<sub>4</sub>와 T<sub>3</sub>가 감소하는 검사결과가 나왔으므로 실험 모델이 성공적으로 설정되었음을 알 수 있다.

T<sub>3</sub> 항목에서는 대조군이 정상군에 비해 통계학적으로 유의하게 감소하였지만, 菟絲子 투여군과 LT<sub>4</sub> 투여군 모두 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 이는 앞서 언급한 바와 같이 MMI와 다르게 PTU는 말초 조직에서 T<sub>4</sub>가 T<sub>3</sub>로 전환하는 것을 억제하는 작용이 있어서 생긴 결과로 생각된다<sup>1,6</sup>. T<sub>4</sub> 항목에서는 菟絲子 투여군이 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 이는 菟絲子が PTU에 의해 억제된 갑상선호르몬 합성을 촉진하는데 유의한 효과가 있다는 증거이다. 과거 단일 藥材를 갑상선기능저하증에 적용시킨 연구<sup>29</sup>에서 농도 별로 실험한 결과, 농도가 증가할수록 T<sub>4</sub> 합성을 촉진하는 효과가 커진다고 보고하였는데, 菟絲子도 마찬가지로 향후에 농도에 따른 갑상선 호르몬 합성 작용을 추가로 확인할 필요가 있다. TSH 항목의 경우, 본 동물 실험에서 菟絲子 투여군은 대조군에 비해 TSH가 통계학적으로 유의하게 감소하였다. 이는 菟絲子が 갑상선 호르몬 합성 촉진뿐만 아니라, 시상하부-뇌하수체-갑상선 축에까지 영향을 미쳤다는 증거이다. 단일 藥材 연구로 T<sub>4</sub>뿐만 아니라 TSH까지 통계학적으로 유의한 결과가 나온 논문은 본 연구가 처음이다. 菟絲子が 어떠한 기전으로 갑상선기능저하증에 대한 긍정적인 효과를 가지는지는 향후 더 많은 연구를 통해서 규명할 필요가 있다.

## V. 결론

이상의 실험 결과를 종합해 볼 때, 菟絲子是

PTU로 유발된 갑상선기능저하증 rat에 대해 갑상선 호르몬 합성을 촉진하고, 간독성·신독성을 유발하지 않으며, 혈당·지질·단백 대사에 큰 영향을 미치지 않으므로 갑상선기능저하증의 치료에 있어 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 농도별 실험을 통해 최적의 약물 농도를 조사하고, 추가적인 세포·분자생물학적 연구들을 통해 菟絲子가 갑상선 호르몬 합성을 촉진시키는 기전을 규명할 필요가 있다.

### 참고문헌

1. 조보연. 임상갑상선학. 2nd edition. 서울: 고려의학; 2001, p 409-41.
2. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 2007;36(3):595-615.
3. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH et al. Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
5. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울: 東洋醫學研究院; 1993, p. 1065.
6. Kronenberg HM, Shlomo M, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams textbook of endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008, p. 377-409.
7. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004;363(9411):793-803.
8. 安世永. 갑상선클리닉. 서울: 정보사; 2004, p. 210-3, 241-8.
9. 강소신의학원. 중약대사전. 김창민, 신민교, 이경순, 안덕균 편역. 서울: 정담; 1998, p. 5713-7.
10. 張壽頤. 本草正義. 안세영, 김순일 편역. 서울: 청홍; 2009, p. 458-60.
11. 조우아, 천순주, 장민정, 성지연, 정수현, 강보연 et al. 菟絲子(*Cuscuta japonica choisy*)의 확장품 약리활성에 관한 연구. *大韓本草學會誌*. 2006; 21(2):103-8.
12. Burmeister LA, Ganguli M, Dodge HH, Toczek T, DeKosky ST, Nebes RD. Hypothyroidism and cognition: Preliminary evidence for a specific defect in memory. *Thyroid*. 2001;11(12):1177-85.
13. Samuels MH. Cognitive function in untreated hypothyroidism and hyperthyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(5):429-33.
14. Zhu D, Wang Z, Zhang D, Pan Z, He S, Hu X et al. fMRI revealed neural substrate for reversible working memory dysfunction in subclinical hypothyroidism. *Brain*. 2006;129(11):2923-30
15. Jian-Hui L, Bo J, Yong-Ming B, Li-Jia A. Effect of *cuscuta chinensis* glycoside on the neuronal differentiation of rat pheochromocytoma PC12 cells. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2003;21(5):277-81.
16. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6472-9.
17. Yildirim MK, Bagcivan I, Sarac B, Kilicarslan H, Yildirim S, Kaya T. Effect of hypothyroidism on the purinergic responses of corpus cavernosal smooth muscle in rabbits. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):691-9.
18. Park SW, Lee CH, Shin DH, Bang NS, Lee SM. Effect of SA1, a herbal formulation, on sexual behavior and penile erection. *Biol Pharm Bull*. 2006;29(7):1383-6.
19. Rooney AA, Matulka RA, Luebke RW. Developmental atrazine exposure suppresses immune function

- in male, but not female sprague-dawley rats. *Toxicol Sci.* 2003;76(2):366-75.
20. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserz AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(3):771-776.
  21. Werner SC, Ingbar SH. The thyroid: a fundamental and clinical text. Hagerstown: Harper & Row; 1978, p. 847.
  22. 김민선, 윤초아, 조영민, 정혜승, 신찬수, 박경수 et al. 랫트에서 단기간의 갑상선 기능 변화에 따른 혈중 렙틴 농도의 변화. *대한내분비학회지.* 2002;17(2):197-205.
  23. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95(9):559-69.
  24. Malik R, Mellor N, Selden C, Hodgson H. Triiodothyronine enhances the regenerative capacity of the liver following partial hepatectomy. *Hepatology.* 2003;37(1):79-86.
  25. Yen FL, Wu TH, Lin LT, Lin CC. Hepatoprotective and antioxidant effects of cuscuta chinensis against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *J Ethnopharmacol.* 2007;111(1):123-8.
  26. Chidakel A, Mentuccia D, Celi FS. Peripheral metabolism of thyroid hormone and glucose homeostasis. *Thyroid.* 2005;15(8):899-903.
  27. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: A quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):2993-3001.
  28. 김은정. 菟絲子の 高脂血症에 미치는 影響. 숙명여자대학교 대학원 약학과 석사학위논문. 1996.
  29. 이상현, 이병철, 안영민, 두호경, 안세영. 附子가 6-propyl-2-thiouracil(PTU)로 유발된 rat의 갑상선 기능저하증에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 2007;28(2):275-83.