

## 성조숙증으로 진단된 여자 환아에서 호르몬 수치가 개선된 치험 1례

임영권<sup>1</sup> · 허광욱<sup>1</sup> · 박송이<sup>1</sup> · 서경석<sup>2</sup> · 천상렬<sup>3</sup> · 이석진<sup>4</sup> · 이훈<sup>5</sup> · 김호철<sup>6</sup>

<sup>1</sup>아이조아한의의원 수원점, <sup>2</sup>아이조아한의의원 평택점, <sup>3</sup>아이조아한의의원 부산점,  
<sup>4</sup>아이조아한의의원 성북점, <sup>5</sup>경희말은사람한의의원, <sup>6</sup>경희대학교 한의과대학 본초학교실

### Abstract

#### A Case Report of Precocious Puberty in a Female Patient : Significant Improvement in Controlling the Sex Hormone Levels

Lim Youngkwern<sup>1</sup> · Hur Kwang-Wook<sup>1</sup> · Park Song Yi<sup>1</sup> · Suh Kyeung Suk<sup>2</sup> · Chun Sang Yeol<sup>3</sup>  
Lee Suk Jin<sup>4</sup> · Lee Hoon<sup>5</sup> · Kim Hocheol<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Aijoa Korean Medical Clinic Suwon, <sup>2</sup>Aijoa Korean Medical Clinic Pyungtaek, <sup>3</sup>Aijoa Korean Medical Clinic Busan,  
<sup>4</sup>Aijoa Korean Medical Clinic Seongbuk, <sup>5</sup>Kyung Hee Malgeunsaram Korean Midical Clinic,  
<sup>6</sup>Dept. of Herbology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

#### Objectives

The purpose of this study is to find out how taking oriental herbal medicine may affect the sex hormone levels in a patient who was diagnosed with precocity.

#### Methods

We prescribed 120 cc of oriental herbal medicine twice daily for a month to a patient suspected of the precocious puberty due to 11 pg/ml of the estradiol level. Upon finishing the course of oriental herbal medicine, the patient was retested for the follicular stimulating hormone, luteinizing hormone and estradiol levels.

#### Results

After administration, all levels of luteinizing hormone, follicular stimulating hormone and estradiol were decreased. There was no diagnosable evidence for the idiopathic central precocious puberty in the gonadotropin releasing hormone stimulation.

#### Conclusions

Oriental herbal medicine is a good alternative treatment of choice for the precocious puberty. However, more in-depth studies are to be followed.

**Key words** : Precocious puberty, Oriental medicine, Sex hormone, Korean medicine, Herb, Estrogen, E2, Estradiol

## I. Introduction

성조숙증은 남아에서는 만 9세 이전에 고환 용적이 4 ml 이상 또는 직경이 2.5 cm 이상으로 증가하는 경우를 말하며, 여아에서는 만 8세 이전에 유방이 발달하거나 만 9세 이전에 음모가 발달, 혹은 만 9.5세 이전에 초경이 생기는 경우를 말한다<sup>1)</sup>.

성조숙증은 중추성 성조숙증 혹은 진성 성조숙증과 말초성 성조숙증 혹은 가성 성조숙증으로 분류된다. 그 중에서도 주로 시상하부-뇌하수체-생식샘으로 이어지는 축이 평균보다 빠르게 기능하여 발생하는 중추성 성조숙증이 90% 이상에서 나타난다<sup>2)</sup>. 성선자극호르몬 분비호르몬 정상수치보다 2-3배 증가하여 황체형성호르몬과 여포자극호르몬의 분비가 늘어나, 혈액검사 상 황체형성호르몬, 여포자극호르몬이 증가하는 소견이 특징적이다. 진성 성조숙증 여아는 골연령은 2SD 넘게 발달하며, 최근 성장이 가속화된 증상이 나타나고 이차성징이 나타나는 것이 특징적이다. 하지만 이런 중

추성 성조숙증 증례의 85% 정도는 아직 원인이 밝혀져 있지 않다. 성조숙증의 치료는 생식샘자극호르몬분비호르몬 길항제를 이용하여 뇌하수체가 감작되지 않도록 하는 방법이 많이 쓰이고 있다<sup>3)</sup>.

최근 건강보험심사평가원의 통계에 따르면 성조숙증으로 내원하는 환자가 크게 늘어나고 있다. 최근 3년간, 특히 19세 이하 소아청소년에서 큰 상승세를 보이고 있고, 여아에서 그 환자수가 남아에 비해 10배 이상으로 월등히 크며, 상승세도 가파른 것을 확인할 수 있다. 특히 약물치료를 실시한 인원은 2006년 587명에서 2010년 2770명으로 4.7배 증가하였다<sup>4)</sup> (Figure 1, Figure 2).

우리나라에서 성조숙증이 위와 같이 급증하는 이유는 서구화된 식습관으로 인한 소아비만의 증가, 대중매체를 통한 성적 자극에의 쉬운 노출, 환경호르몬 증가, 자녀 성장에 대한 부모 관심의 증가가 지목되고 있다. 성조숙증은 중추신경계 종양이나 뇌 손상 등으로 나타날 수 있지만 과도한 성호르몬 분비로 인한 요인

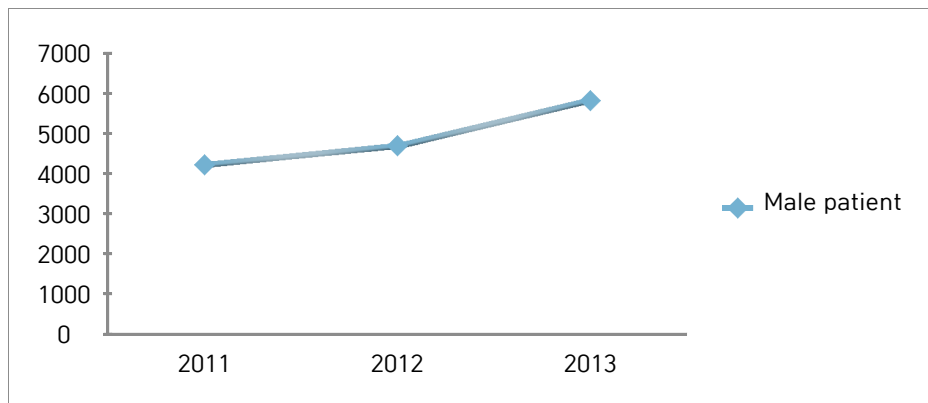


Figure 1. Male Patients Who Were Diagnosed As Prematurity Annually, From Health Insurance Review & Assessment Service

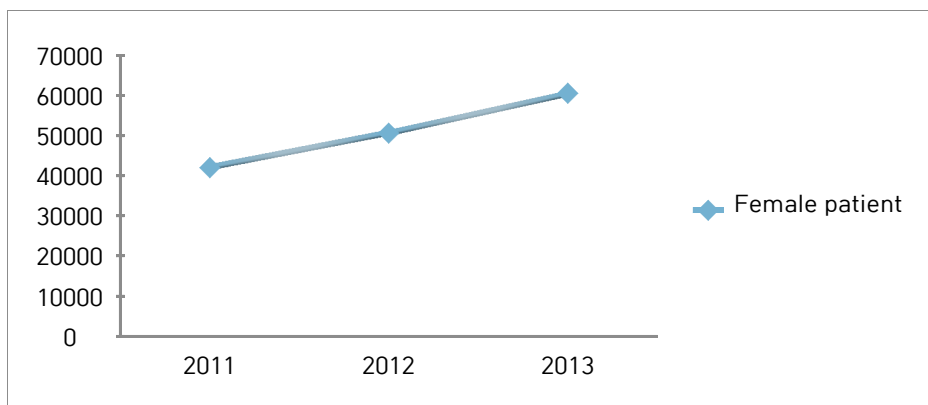


Figure 2. Female Patients Who Were Diagnosed As Prematurity Annually, From Health Insurance Review & Assessment Service

Table 1. Complete Blood Cell Count at 14<sup>th</sup> Feb, 2014

	value	unit
White blood cell	8.4 x 10 <sup>3</sup>	/μl
Red blood cell	4.71 x 10 <sup>6</sup>	/μl
Hemoglobine	12.4	g/dl
Hematocrit	37.4	%
Mean corpuscular volume	79.4	fL
Mean corpuscular hemoglobin	26.4	pg
Mean corpuscular hemoglobine concentration	33.3	g/dl
Red blood cell distribution width	12.7	%
Platelet	297x10 <sup>3</sup>	/μl
Mean platelet volume	7.4	fL

Table 2. Radioimmunoassay In Vitro At 14<sup>th</sup> Feb, 2014

	Value	Unit
Triiodothyronine	137	Ng/Dl
Thyroid Stimulating Hormone	2.11	Miu/Ml
Free Thyroxine	1.46	Ng/Dl
Luteinizing Hormone	0.2	Miu/Ml
Follicular Stimulating Hormone	3.0	Miu/Ml
Estradiol	11	Pg/Ml

에는 영양과다로 인한 비만, 스트레스, 환경변화 등이 복합적으로 작용한다<sup>5)</sup>.

한의학에서는 성조숙증의 원인을 음양 기혈의 실조로 본다. 임상에서는 허증과 실증으로 변증하는데 허증인 경우 신양부족이, 실증인 경우 간울기체가 원인이라 하였다. 즉 음허하면 양기가 항진되고 이 때문에 간양상항이 나타나며 치료법으로 자음강화법을 사용한다. 또한 간울기체하여 습열이 안에서 끓게 되는데 이 경우 치료법으로 소간해울하고 청리습열하는 방법을 사용한다. 이러한 방법으로 음양의 균형을 맞게 하면 충임맥이 조절되고 기혈이 조화롭게 되므로 성조숙증이 치료가 되는 것이다<sup>6)</sup>.

여기서는 성조숙증이 의심되는 7세 8개월 여아에서 성선자극호르몬분비호르몬 길항제 없이 한 달간의 한약 치료만으로 호르몬 수치에 의미 있는 변화가 생긴 케이스를 소개하고자 한다.

## II. Case

환자는 7세 8개월된 여아로 유방 발달을 주소로 2014년 3월 26일 수원시 영통구 소재 0000한의원에 내원하였다. 환아 가슴에 멍울이 만져지고 유방 발달이 다른 또래 아이들에 비해 일찍 시작하는 것으로 환아 부모가 인식하여 2014년 2월 14일 00대학교병원

소아청소년과를 방문하여 혈액 검사를 시행하였다. 당시 초경을 시작하지 않았으나 Tanner stage 3b로 유방이 발달하여 있었고, 유방 통증은 없었으며, 음모나 액모는 나타나지 않은 상태였다. 8세 이전 유방이 발달하여 있었기에 성조숙증으로 진단되었고, 원인을 판단하기 위하여 정밀 검사가 시행되었다.

환아는 과거 특별한 주산기 병력 없었으며, 재태 기간 40주, 정상 질식 분만, 3700 g으로 출생하였으며, 1남 2녀 중 둘째였다. 생후 8개월 비노기계 감염으로 입원한 적 이외에는 특별한 입원력 없었으며, 예방접종 스케줄에 따라 모든 백신 접종을 완료하였다. 특별히 인지된 알레르기는 없으며, 복용중인 약물도 없었다.

환아가 00대학교병원 소아청소년과에 방문하여 시행한 말초혈액검사결과는 다음과 같다 (Table 1).

혈액 검사와 동반되어 실시한 핵의학 검사결과는 다음과 같다 (Table 2).

환아는 3월 26일 수원시 영통구 소재 0000한의원 내원 당시 체중 25.3 kg로 57퍼센타일, 신장 129.4 cm로 86퍼센타일이였다. 환아 아버지의 키 170 cm, 어머니의 키 162 cm였으며, 환아의 어머니는 17세에 초경을 하였으며, 성조숙증 및 내분비 질환의 가족력은 없었다. 다른 혈액검사 소견에 이상은 없었지만 에스트라디올이 11 pg/ml로 높게 나와 2달 후인 4월 29일 생식샘자극호르몬분비호르몬 자극검사를 통해 중추성 성조숙증인지 확인하기로 하였다.

Table 3. The Components of the Prescribed Oriental Medicine

herb	dose (g)
PAEONIAE RADIX ALBA	8
TRICHOSANTHIS SEMEN	4
REHMANNIAE RADIX CRUDUS	4
ACORI TATARINOWII RHIZOMA	4
DIPSACI RADIX	4
POLYGALAE RADIX	4
CYPERUS ROTUNDUS	4
SCHIZONEPETA SPICA	4
MENTHAE HERBA	3
LIRIOPIS TUBER	2
FORSYTHIAE FRUCTUS	2
ANEMARRHEANA RHIZOMA	3
ASPARAGI TUBER	2
SCTELLARIAE RADIX	3
PHELLODENDRI CORTEX	3
TROGOPTERORUM FAECES	0.5
COICIS SEMEN	5

Table 4. Radioimmunoassay In Vitro At 29<sup>th</sup> April, 2014

	Value	Unit
Luteinizing Hormone	0.1	Miu/Ml
Follicular Stimulating Hormone	2.0	Miu/Ml
Estradiol	≤5	Pg/Ml

OO대학교병원 소아청소년과에서 2월 14일 검사 후 3월 26일 본원에 처음 내원하였다. 한의학적 사진(四診)에 대한 내용은 다음과 같다. 망진(望診) 시 마른 체격에 키가 큰 편이었다. 부친은 하체가 발달한 편이었으며 모친은 마른 편이었다. 문진(問診) 시 고기와 인스턴트식품을 선호하며 과일을 간식으로 먹으며 복통은 거의 없고, 구역감이나 구토는 없었으며 소변은 하루 10회 정도, 땀은 보통인 편이었고, 물은 조금씩 자주 마시는 편이고, 더위나 추위는 많이 타지 않는다 하였다. 감기는 3-4개월에 1번 정도 걸리며 주로 맑은 콧물 증상이 나타나며 열감기가 나타난 경우는 적었고, 낮가림이 약간 있는 성격이었다. 절진(切診) 상 맥은 특별한 병적 징후 없이 규칙적인 맥이 1분에 96회로 측정되었다. 설진(舌診)에서는 설홍무태(舌紅無苔)로 나타났다.

혈액검사 결과와 한의학적 진단을 토대로 성조숙증의 진행을 억제하는 방편으로 한약을 복용하고 싶어 하였으며, 이에 따라 본원에서는 다른 양약약물치료 없이 3월 26일부터 4월 29일까지 약 1달간 한약 탕전 약물투여를 시작하였다. 탕전 약물 처방명은 총명청혈비염방가속단가감이며, 처방 구성은 첨당 白芍藥 8g, 瓜蒌

仁 4g, 生地黃 4g, 石菖蒲 4g, 續斷 4g, 遠志 4g, 香附子 4g, 荊芥 4g, 薄荷 3g, 麥門冬 2g, 連翹 2g, 知母 3g, 天門冬 2g, 黃芩 3g, 黃柏 5g, 五靈指 0.5g, 薏苡仁 3g이다 (Table 3).

원외탕전원에서 조제 탕전했으며, 1회 60 cc 1일 2회, 30일간 복용하도록 하였다.

### III. Results

한약을 복용하고 4월 29일 다시 OO대학교병원을 방문하여 측정된 핵의학 검사 결과는 다음과 같았다 (Table 4).

또한 생식샘자극호르몬분비호르몬 자극검사에서도 LH가 5mIU/mL 이상 증가하지 않아 중추성 성조숙증이 배제되었다 (Table 5).

환아 5월 9일 재 내원하여 실시한 검사에서는 체중 25.7 kg으로 86 percentile, 신장 130.9 cm로 54 percentile을 나타내었다. 진료기간 동안 초진 포함 4차례 내원하여 실시한 맥박 변화는 다음과 같다 (Figure 3).

Table 5. The Gonadotropin Releasing Hormone Stimulation At 29<sup>th</sup> April, 2014

	Luteinizing Hormone		Follilar Stimulating Hormone		Estradiol	
	Value	Unit	Value	Unit	Value	Unit
0 Minute	0.1	Miu/MI	2.0	Miu/MI	≤5	Pg/MI
30 Minute	2.1	Miu/MI	9.4	Miu/MI		
45 Minute	2.4	Miu/MI	10.7	Miu/MI	≤5	Pg/MI
60 Minute	2.6	Miu/MI	11.5	Miu/MI		
90 Minute	2.3	Miu/MI	15.9	Miu/MI	≤5	Pg/MI

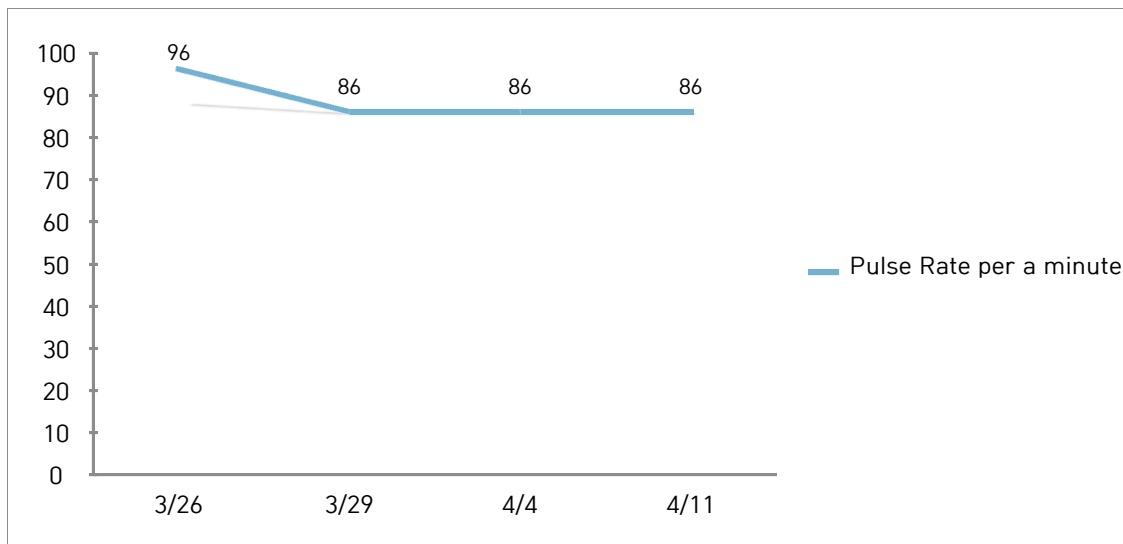


Figure 3. The changes of pulse rate per a minute of the patients during taking oriental medicine

#### IV. Discussion

성조숙증은 제2차 성징의 출현이 여아에서 8세, 남아에서 9세 이전에 나타나는 경우를 말하며, 여아에서 훨씬 흔하다. 여아에서는 유방비대, 음모 출현, 질출혈, 남아에서는 고환 크기의 증가, 음경의 비대, 음모의 출현 등이 나타나며, 배란 및 정자 형성이 가능하여 임신도 가능하다. 무엇보다 신장과 체중 증가, 골 성숙도 함께 촉진되어, 조기에 골단 융합이 일어나기 때문에 최종 성인 신장은 평균치 이하로 나타난다<sup>7)</sup>.

최근 성조숙증 진단이 증가하고, 그에 따른 치료비 규모 또한 기하급수적으로 증가하고 있다. 이러한 현상이 실제로 질병의 유병율이 증가하고 있는 것에 의하기도 하겠지만, 과잉 진단 및 과잉 치료가 이루어질 수도 있다는 점에 대한 우려가 크다. 성조숙증에 사용하고 있는 생식샘자극호르몬 분비호르몬작용제의 효용에 대해서도 한편에서는 의문이 제기되는 실정이다. 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제의 사용 용량은 국가와 지역별로 다소 차이가 있는데, 이렇게 사용 기간과 용량이 불확실한 것도 문제의 소지가 있다. 이 작

용제의 치료 목적은 사춘기의 진행을 억제하고 성장판의 폐쇄를 지연시켜 최종 성인 신장의 증가를 도모하는 것이지만, 환자의 신체 상태 및 유전적 요소, 골연령 등 여러 변수가 관여하기 때문에 처방 용량과 치료 기준이 고정되어 있지 않기 때문이다<sup>8)</sup>. 성장과 성숙에는 많은 인자가 관여하기 때문에 치료 대상, 치료 시기, 치료 용량에 아직 논란이 많은데, 이러한 약물을 아직 성장이 완료되지 않은 어린 아이들에게 투여하는 점은 매우 심각하게 고려해야할 사안이다.

생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제는 성호르몬의 분비를 억제함으로써 빠른 골성숙을 억제하여 성장이 가능한 사춘기 기간을 늘려준다. 하지만 그러나 생식샘자극호르몬 분비호르몬 작용제를 사용하면서 성장속도가 과도하게 감소하여 최종 성인키와 신장획득에 부정적인 영향을 미치게 되는 경우도 있다. 따라서 성장호르몬을 병합하여 치료하기 시작한 사례가 늘어나고 있는데 이런 병합 치료가 경제적인 면이나 신체적 어려움에 비해 성장 효과가 있는지 논란의 여지가 많고 체계적인 보고가 많지 않다<sup>9)</sup>.

불분명한 호르몬 치료에의 대체 수단으로 최근 한

의학을 중심으로 성조숙증에 대한 다양한 연구가 이루어지고 있다. 본지는 성조숙증 환아 1례를 보고하고 있기 때문에 단순히 효과가 입증되었다고 말하기는 어렵다. 한약을 복용하기 전후의 객관적 검사 결과가 충분히 획득되지 못한 점은 추후 보충해야 할 과제이다. 또한 영상의학적 소견과 혈액학적 검사를 통해 다양한 질병에 있어서 감별 진단을 내릴 수 있었을 텐데, 그러한 점이 이루어지지 않았다. 그리고 골연령을 치료 전후 정확히 측정할 자료가 없어, 환아의 성장에 있어서 어떠한 점이 변화하였는지에 대해서도 알 수 없었다. 하지만 환아의 맥박이 감소한 점으로 미루어, 성장맥이 감소한 것이며, 성숙 정도를 더디게 하는데 효과를 나타낸 것으로 보인다<sup>10,11</sup>.

Kim 등이 성조숙증으로 진단된 환아들을 대상으로 낸 통계에서 특발성 중추성 성조숙증 여아의 FSH는 2.0 mIU/mL 이상, LH는 0.6 mIU/mL 이상, estradiol은 10 pg/mL 이상으로 나타났다<sup>12</sup>. 기존 연구에 의하면 Kim 등은 성조숙증 증상을 조위승청탕(調胃升淸湯)을 투여하여 2개의 증례에서 치료되었다고 보고하였다<sup>13</sup>. 다만 위의 논문에서 1례에서는 처음 측정된 estradiol 수치가 진단기준치에 해당하지 않았고, 다른 1례에서도 estradiol의 수치가 한약 투약 후에도 성조숙증에 해당하는 수치로 치료라고 보기는 힘든 점이 있다. 본 증례 환아는 LH 농도를 제외한 두 수치가 논문의 통계 수치에 따르면 특발성 중추성 성조숙증 환아들과 같은 수치로 나타났으나, 한약 복용 이후 각각의 수치가 크게 감소하여 성조숙증에 해당하는 수치를 벗어나는 안정적인 수치로 결과가 나타났다.

환아에게 처방한 약제의 구성을 살펴보면 다음과 같다. 백작약을 군약으로 쓰는데, 백작약은 간의 기운을 진정시키고 혈을 영양하며 정기를 조절하고 땀을 억제시키는 효능이 있다<sup>14</sup>. 또한 여자의 혈을 보익하며, 부인병에 많이 쓰며 수렴하는 작용이 있어 혈해에 약 기운이 들어가며 조혈 기능이 있다고 하였다<sup>15</sup>. 따라서 간을 기체로 인하여 발생하는 성조숙증에 효능을 보인 것이다. 신약들을 살펴보면 과루인은 기를 상승시키고 장을 습하게 하는 역할을 한다<sup>16</sup>. 생지황은 최근 당뇨진행을 억제한다는 연구 결과도 있다<sup>17</sup>. 석창포는 주로 풍의 사기를 제거하고 위로 치밀어 오르는 기를 내리며 번민, 복통을 제거하고 경련을 치료한다고 하였다. 속단은 기를 돕고 혈맥을 조절하며 오로칠상을 보충하고 복중의 경결이 있을 때 어혈을 흩어지게 하는 효과가 있다. 원지는 주로 심경으로 들어가 정신

을 안정시키고 머리를 맑게 하며 담을 제거하고 울결을 풀어주는 효능이 있다<sup>18</sup>. Chen 등 연구에 따르면 항부자는 월경전 증후군에 일부 효능이 있으며<sup>19</sup>, 일차성 월경통에도 효과가 있다<sup>20</sup>. Yu 등의 성조숙증에 대한 한약 처방과 관련된 후향적 고찰에서 성조숙증에 가장 많이 쓰이는 처방은 지백지황환이었으며, 가장 쓰이는 단일 약재는 맥아였다<sup>21</sup>. Jing 등의 동물실험에 따르면 음을 보하고 화를 제거하는 한약 처방이 성조숙증을 나타내는 쥐에서 시상하부의 GABA receptor의  $\alpha$ -subunit에 작용하여 사춘기 지연을 나타냈다고 하였다<sup>22</sup>. 중의 잡지를 중심으로 한 성조숙증 연구의 최근 동향에서는 성조숙증에 주로 자음강화 효능을 나타내는 처방이 이용되며, 주로 이용되는 약재는 지황, 지모 황백, 하고초, 목단피, 택사, 구관, 백작약, 시호, 용담초였으며, 치료율은 72.50-100%로 나타나 한약 치료가 성조숙증 치료에 효과가 있음을 확인할 수 있다<sup>23</sup>.

## V. Conclusion

기존 호르몬 치료의 한계를 극복하기 위한 한약 치료의 발전의 기회는 많다. 현재 다양한 성 조숙증 임상 사례에서 유방 크기의 감소, 호르몬 농도의 감소, 자궁 및 난소 용적의 감소, 골연령의 증가도 감소 등과 같이 객관적인 결과물들이 나오고 있다<sup>23</sup>. 본 연구결과, 증가된 성호르몬수치를 한약치료를 통해 개선하는 효과가 있는 것으로 나타났다. 특히 성조숙증 진단의 기준치 이상의 에스트로젠 (E2) 측정치 (11 pg/ml)가 한약 1개월 치료 후 심층검사상 기준치 이하 (<5)로 치료된 것은 매우 의미 있는 결과이다. 앞으로 충분한 수의 임상사례와 한의학적, 이화학적인 추가적 연구를 통해 발전된 임상지침을 개발할 수 있으리라 기대한다.

## References

- Rosenfield RL, Cooke DW, Radovick S. Puberty and its Disorders in the Female In: Sperling MA editor Pediatric endocrinology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders Co. 2008: 530-609.
- Hong CH. Textbook of Pediatrics, 8<sup>th</sup> ed. Seoul: Korea Testbook Publishing Co. 2012:959-62.

3. Shim KS, Bae CW, Yang YJ. A comparative study of the puberty suppression effect of gonadotropin releasing hormone agonist in precocious or early puberty girls. *Korean J Pediatr.* 2008;51(6):634-5.
4. Seoul:Health Insurance Review & Assessment Service; 2014 Oct, Available from: <http://www.hira.or.kr/rd/dissdic/infoSickList.do?pgmid=HIRAA020044020200>
5. Seoul:Health Insurance Review & Assessment Service;cited 2011 May 16, Available from: [http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020041000000&cmsurl=/cms/notice/02/1205871\\_24959.html](http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020041000000&cmsurl=/cms/notice/02/1205871_24959.html)
6. Kim KB. Textbook of pediatrics of oriental medicine. Seoul: Uisungdang. 2010:852-3.
7. Hong CH. Textbook of Pediatrics, 8<sup>th</sup> ed. Seoul: Korea Testbook Publishing Co. 2012:959-62
8. Shim KS, Kim JT. Therapy for idiopathic precocious puberty in children. *J Korean Med Assoc.* 2011;54(9): 953-6
9. Hong EJ, Han HS. Growth promoting effect of combined gonadotropin releasing hormone analogue and growth hormone therapy in early pubertal girls with predicted low adult heights. *Korean J Pediatrics.* 2007;50(7):678-85.
10. Yim YG, Min SR, Hur KW, Kim HM. Relationship between bone age, chronological age, anthropometric parameters, and diagnosed pulse rate on secondary sexual character development of child-adolescence. *J Korean Med.* 2014;35(1):88-98.
11. Seo JY, Yoon IS. The comparison of predicted adult height change and height gain after gonadotropin releasing hormone agonist and combined growth hormone treatment in girls with idiopathic central precocious puberty. *Korean J Pediatr.* 2006;49(3):305-11.
12. Kim KH, Shin DG, Kin DH. Estimated factors and clinical characteristics of children diagnosed with idiopathic precocious puberty. *J Pediatr Korean Med.* 2011;25(2):111-20.
13. Kin JE, Yan SJ, Cho SH. A report on the effect of Jowisengchung-tang in 2 cases of precocious puberty. *J Korean Obstet Gynecol.* 2013;26(2):178-87.
14. Jiang YP, Liu YG, Chen HC. Effect of aqueous extract of Radix Paeoniae Rubra against carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rat. *Herald Med.* 2004;23:527-9.
15. Kim CM, Shin MK, Ahn DK, Yi KS. The encyclopedia of oriental herbal medicine. Seoul: Jeongdam. 1997: 1678-85.
16. Gao L, Wang J, Li F, Deng Y, Gao SJ. Literature based analysis on relationship of symptoms, drugs, therapies in treatment of intestinal medicine. *Tradit Chin Med.* 2014;34(1):106-14.
17. Kim JS, Na CS. Effect of Rehmanniae Radix and Pear Phenolic compound on the STZ treated mice for induction of diabetes. *J Korean Soc Food Sci Nutr.* 2004;33(1):66-71.
18. Kim CM, Shin MK, Ahn DK, Yi KS. The encyclopedia of oriental herbal medicine. Seoul: Jeongdam. 1997: 2472-6.
19. Chen HY, Huang BS. Identifying Chinese herbal medicine for premenstrual syndrome : implications from a nationwide database. *BMC Complement Altern Med.* 2014;27(14):206
20. Chen HY, Lin YH. Investigation on chinese herbal medicine for primary dysmenorrhea : implication from a nationwide prescription database in Taiwan. *Complement Ther Med.* 2014;22(1):116-25.
21. Yu CH, Liu PH. Traditional chinese medicine for idiopathic precocious puberty: A hospital-based retrospective observational study. *Complement Ther Med.* 2014;22(2):258-65.
22. Jing Li, Yanyan Sun. Effects of nourishing "Yin"- removing "Fire" chinese herb mixture on the differential expression of GABAA receptor  $\alpha$  subunits in hypothalamus of precocious puberty female rat. *Chinese medicine.* 2013;4(3):10.
23. Lee MJ, Chang GT. The study for precocious puberty in recent journals of traditional chinese medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2008;22(1):163-87.