

백하수오와 속단 추출물의 뼈 골격 성장과 IGF-I 생성 촉진 효과

강용구^{1*}, 홍상근²

¹㈜브레인온

²㈜파낙산

Received: January 6, 2014 / Revised: March 13, 2014 / Accepted: March 28, 2014

Effects of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* Extracts on Bone Growth and Serum Insulin Like Growth Factor-I

Yong Koo Kang^{1*} and Sang Keun Hong²

¹BrainOn Inc., Seoul 150-037, Republic of Korea

²Panaxan Corp., Chungbuk 363-812, Republic of Korea

This study examined the efficacies of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* extracts on serum insulin like growth factor-I (IGF-I) and bone growth by raising rats *in vivo*. *C. wilfordii* and *P. umbrosa* extracts significantly increased serum IGF-I by 42% and 22% than the control, respectively. Treatment with α -amylase when manufacturing these extracts remarkably increased the concentration of IGF-I by 63% and 36% above the control, respectively. This meant that these extracts, especially α -amylase treated extracts, maintained a higher level of IGF-I secretion in the treated groups. In addition, increases of 6% in femur length were found after 8 weeks of oral administration with these extracts. These results indicate that *C. wilfordii* and *P. umbrosa* extracts have beneficial effects on bone growth via IGF-I.

Keywords: *Cynanchum wilfordii*, *Phlomis umbrosa*, bone growth, IGF-I, α -amylase

서론

일반적으로 성장의 의미는 신장의 증가에 국한되는 경우가 많지만, 의학적으로는 단순히 신장의 증가뿐 아니라 신체 각 기관의 해부학적 및 형태학적 크기와 기능이 증가하는 것으로서, 성장은 세포의 수가 증가하고, 골격과 근육이 커지고 강화되는 것을 수반하는데, 이와 같은 성장은 호르몬의 작용에 의하여 이루어지게 된다. 성장에 관여하는 가장 대표적인 호르몬인 성장호르몬은 출생기에서 성장기까지 분비가 왕성하지만, 나이가 들면서 분비가 감소하며 중년의 성장호르몬 분비는 사춘기의 15%에 불과하며, 60세 이상의 노인에서는 24시간 성장호르몬 분비능이 뇌하수체 저하증 환자와 구별하기 어려운 상태로 저하된다[9].

뇌하수체에서 생성된 성장호르몬은 중점적으로 간에 작용하나, 그 외 뼈의 성장판, 생식소, 지방조직 등에 작용하여

중간 산물인 인슐린유사 성장인자(Insulin-like Growth Factor-I, IGF-I)의 생성을 유도한다. 성장호르몬은 표적세포에 작용하여 IGF-I 생성 외 세포의 분화를 유도하고, 이후 IGF-I이 세포 증식을 유도한다[18]. 따라서 성장호르몬의 생리적 활성은 많은 부분에서 IGF-I과 연관되어 있는 것으로 여겨지고 있다.

사람의 신장은 인체의 여러 뼈 중에서도 특히 장골의 길이에 따라 차이가 나는데, 뼈의 길이가 증가하는 길이 성장은 골단(epiphysis) 쪽에 위치한 성장판 내 연골세포가 골간단(metaphysis)으로의 방향성을 가지고 거치는 일련의 과정을 통해 이루어진다[1]. 이러한 장골의 성장은 주로 사춘기에 활발하게 이루어지게 된다. 사춘기는 유아기에서 성인기로 이행하는 과정 중 생식능력을 얻는 시기으로써 시상하부-뇌하수체-생식소 축(HPG axis)이 활성화되며 시작된다. HPG axis의 활성화 결과 증가한 성호르몬에 의해 생식기관의 성적 성숙이 유도되며, 성장호르몬의 분비가 증가하여 사춘기 시기 급격한 성장이 유도된다[2]. 성장호르몬의 분비는 사춘기 개시 이후 증가하나, 성장호르몬이 사춘기에 영향을 주는 주요 생리적 영향은 IGF-I과 밀접한 관련을 가지고 있다. 사

*Corresponding author

Tel: +82-70-8250-7308, Fax: +82-70-8280-8048

E-mail: yongkoo@ibrainon.com

© 2014, The Korean Society for Microbiology and Biotechnology

춘기의 성장에 IGF-I가 매우 밀접하게 관련되어 있다는 여러 연구들이 있는데, 재조합 사람 성장 호르몬(rhGH)을 생식소 자극 호르몬 분비 호르몬(GnRH) 뉴론(neuron)에 투여하였을 때 rhGH가 직접 작용하는 것이 아니며 IGF-I이 관여한다는 보고가 있고[3], 성장호르몬의 생산과 분비는 정상이지만, 성장호르몬의 생물학적 효과가 감소하거나 없어지는 질환인 라론 증후군(Laron syndrome) 환자의 경우 불임이 되지만 IGF-I 투여시 생식기능이 회복된다는 보고가 있다[14]. 또한 사람을 포함한 여러 종에서 혈중 IGF-I의 농도는 사춘기 개시기에 증가하며[8], IGF-I에 의해 세포 증식이 유도된다는 보고가 있다[4, 12]. 성장호르몬은 HPG axis의 모든 단계에 영향을 주게 되며, 이러한 성장호르몬의 효과는 직간접적으로 IGF-I를 거쳐서 작용하게 된다고 보고되었다[10]. 성장호르몬이 정상적으로 분비되고, 성장호르몬에 의한 신호전달이 정상적으로 이루어지지만, 성장 결핍이 나타나는 환자에서 IGF-I가 전신 또는 국소적으로 생성되지 않는다는 보고가 있으며[21], IGF-I가 결핍된 환자에게 IGF-I를 투여한 경우 골 무기질 밀도 및 길이 성장이 개선된다는 보고가 있다[20].

성장과 발달은 외부적으로는 적절한 영양 공급과 내부적으로는 호르몬의 복합작용에 의하여 이루어지고 있으며, 이런 외부적, 내부적 작용기전 중 한가지라도 이상이 생기면 정상적인 성장은 기대할 수 없다[17]. 그러므로 정상적인 성장이 이루어지기 위해서는 이 시기에 정상적인 호르몬 분비가 이루어지고 적절한 영양 공급이 이루어질 수 있도록 하는 것이 중요하다. 현대의학에서는 성장상태가 같은 연령과 성별군에서 3백분위수 이내에 해당될 경우 저신장증으로 진단하고 성장호르몬을 투여하는 요법을 시행하고 있지만, 성장호르몬 요법은 백혈병, 중추신경계 종양, 갑상선 기능저하증, 간질, 고혈당, 및 당뇨병등 여러가지 부작용을 가져올 수 있고 경제적 비효율성 등 여러가지 문제점들이 제기되고 있다[22].

백하수오는 박주가리과에 속하는 다년생 덩굴성 덩이뿌리로 한국, 중국, 일본 등지에 분포하고 있다. 한방에서 보혈, 강장, 동맥경화, 신체허약 등에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며[15], 혈당 및 혈청의 지질 개선 효과와 성인병 예방 효과에 대한 연구가 보고된 바 있다[13]. 속단은 꿀풀과에 속하는 다년초로써 뿌리를 속단이라고 한다. 속단은 근육과 뼈에 대한 생리활성 효과에 대하여 여러가지 연구결과가 보고되었는데, 중풍모델 흰쥐에서 중추신경계 손상에 따른 근섬유위축의 억제효과[5], 골밀도 증가 효과[19], 치은섬유아세포에 대한 치주재생효과[23], 골조직 재생과 골결절 형성 효과[16] 등이 있다. 이와 같이 백하수오와 속단의 생리 활성 성분이 혈당 조절과 뼈의 성장에 관여하고 있다는 연구결과 등이 보고되고 있다.

배당체의 형태로 존재하는 기능 성분들은 소장에서 흡수되기 어려우며, 소화장관에 존재하는 미생물의 효소에 의하여 가수분해되어 무배당체로 전환되어야 혈액 내로의 흡수 및 생리활성 면에서 더 효과적으로 작용할 수 있다[11]. 홍삼의 사포닌중 하나인 Rb1의 경우 그대로는 흡수되지 않고 장내의 미생물에 의하여 기능성분이 보다 작은 크기로 가수분해되어야 흡수된다는 보고가 있다[6, 7]. 배당체가 가수분해되기 위해서는 배당체가 효소와 직접적인 접촉이 일어나야 하는 것이 필수적인데, 식물추출물에는 여러가지 당성분들이 많이 존재하기 때문에 배당체로의 효소의 접근을 방해할 수도 있고, 농축과정등에서 배당체 성분과 함께 뭉쳐져서 여과 과정에서 제거되어 배당체의 수율을 떨어뜨릴 수도 있다.

따라서, 본 연구에서는 백하수오 속단으로부터 성장 호르몬 요법을 대신하여 부작용이 없고 적은 비용으로 성장호르몬 및 IGF-I의 분비를 촉진할 수 있는 물질을 개발하고자 하였으며, 당분해 효소를 처리하여 배당체의 수율을 극대화시키고 배당체가 보다 쉽게 소장의 미생물에 의해 가수분해될 수 있는 가공방법을 개발하고자 하였다.

재료 및 방법

백하수오 및 속단 추출물의 제조

건조된 백하수오 200 g을 길이 2-5 mm 정도의 크기로 분쇄한 후 물 2 L를 혼합하고 10시간동안 교반시키면서 가열하였다. 추출 용액을 70°C까지 냉각하고, 백하수오 중량 대비 3%의 α -아밀라제를 추출액에 첨가하고 70°C에서 6시간 동안 반응시켰다. 추출액의 온도를 95°C로 15분간 가열한 후 곧 바로 급냉시켜 α -아밀라제의 활성을 정지시켰다. 15,000 rpm으로 20분간 원심분리하여 상등액을 분리한 후, 활성탄소 20 g을 넣고 상온에서 30분간 교반하였다. 0.45 mm 멤브레인이 장착된 한외여과장치를 이용하여 잔류물과 투과물로 분리하였다. 투과물은 10 brix에 도달할 때까지 60°C로 감압 농축하였다. 농축액을 동결건조하여 추출분말을 제조하였다. 속단 추출물도 백하수오 추출물과 동일한 방법으로 제조하였다. 이렇게 백하수오 및 속단으로부터 제조된 추출물을 각각 KGF-1, KGF-2이라고 명명하였다. 또한 위의 제조과정 중에서 α -아밀라제 처리 과정을 생략하고 나머지는 동일한 방법으로 제조한 백하수오 및 속단 추출물을 제조하여 각각 KGF-3, KGF-4라고 명명하였다.

백하수오 및 속단 추출물의 배당체 함량 측정

1 g의 시료를 취해 60 ml 증류수로 녹이고 분별깔대기에 옮겨 60 ml 에틸에테르로 추출하여 지방 성분을 제거하였다. 60 ml의 수포화부탄올로 3회 추출하고, 추출한 수포화부탄

을 용액을, 무게를 측정된 플라스크에 모아 80°C evaporator에서 감압 농축한 다음 105°C 드라이 오븐에서 15분간 건조하였다. 데시케이터 안에서 완전히 식힌 후 플라스크 무게를 측정하였다. 다음의 계산식을 이용하여 배당체의 함량을 계산하였다.

$$\text{배당체 함량(\%)} = \frac{\text{건조 후의 플라스크 무게} - \text{빈 플라스크 무게}}{\text{시료의 무게}} \times 100$$

실험동물 및 사육조건

생체내 IGF-I의 분비 촉진 효과 실험에는 체중 300 g 내외의 9주령의 수컷 스프라그 돌리계 흰쥐를 사용하였으며, 장기 투여에 따른 생체내 생리활성 효과 실험에는 체중 50 g 내외의 3주령의 수컷 스프라그 돌리계 흰쥐를 사용하였다. 각각의 실험에는 대조군 5마리와 실험군 5마리씩 총 25마리의 흰쥐를 사용하였다. 실험동물은 실험기간동안 항온, 항습이 가능한 사육장에서 12시간 채광, 12시간 차광의 조건에서 식수와 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

백하수오 추출물 및 속단 추출물의 생체내 IGF-I 분비 촉진 효과

혈액의 성장호르몬의 기본량을 조절 또는 동시성을 위하여, 모든 동물을 24시간 동안 절식시킨 후, 실험에 사용하였다. 경구투여용 주사기를 이용하여 실험군에는 25 mg/kg의 KGF-1, KGF-2, KGF-3, 또는 KGF-4를 투여하였다. 대조군은 음용수를 투여하였다. 혈액 내의 IGF-I의 양을 측정하기 위하여 샘플을 경구 투여 전 및 투여 후 2시간 간격으로 꼬리 채혈을 하였고, 혈청을 분리하여 흰쥐 IGF-I 측정용 EIA 키트(Diagnostic Systems Laboratories, USA)를 사용하여 측정하였다.

백하수오 추출물 및 속단 추출물의 장기 투여에 의한 생리활성 효과

KGF-1, KGF-2, KGF-3, 또는 KGF-4를 흰쥐의 체중에 대하여 하루 25 mg/kg의 양을 투여하였다. 대조군은 음용수를 투여하였다. 8주 경과후 흰쥐를 희생시켜 대퇴부 뼈를 적출하였고, 대조군과 실험군의 대퇴부 뼈 길이를 비교하였다.

통계처리

실험결과는 평균과 표준오차로 표시하였으며, 백하수오 추출물 및 속단 추출물의 생체내 IGF-I 분비 촉진 효과에 대한 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 반복 분산분석(repeated measure ANOVA)을 이용하여 검증하였고, 백하수오와 속단 추출물의 효소처리에 대한 배당체의 함량 차이 및 백하

수오와 속단 추출물의 골격 성장 촉진 효과에 대한 차이는 $p < 0.05$ 수준에서 대응표본 t 검정(paired t-test)에 의해 검증하였다.

결과 및 고찰

α -아밀라제 효소처리한 추출물과 처리하지 않은 추출물의 비교

배당체는 포도당 그 밖의 당류와 알코올, 페놀등의 수산기를 가진 유기화합물이 결합한 복잡한 성분을 갖는 화합물을 통틀어 일컬어 부르는 용어로서, 식물체에 널리 분포하며 여러 가지 생리 활성 기능을 가지는 기능 성분들이 이러한 배당체 형태로 존재하는 것이 많이 있으며, 부착된 당의 크기에 따라 생리 활성 물질의 생체 내 흡수나 활성에 영향을 미치는 경우가 많이 있다. 본 연구에서도 백하수오 및 속단에 함유된 IGF-I 분비능 증강 활성 성분도 배당체의 형태로 존재할 것이라는 가정아래, α -아밀라제를 처리하여 당의 크기 변화에 따른 IGF-I 분비능 증강 및 뼈 골격 성장 촉진 기능 변화를 측정하였다.

Table 1에서 볼 수 있는 바와 같이 백하수오 및 속단추출물 모두에서 제조과정에서 α -아밀라제를 처리한 경우, 처리하지 않은 추출물보다 배당체의 함량이 각각 66%, 50%씩 통계적으로 유의하게 증가되었다.

이것은 제조과정 중 한외여과 단계에서 멤브레인을 통과하지 못하던 고분자의 배당체가 α -아밀라제를 처리로 분자량이 작아져 멤브레인을 통과하게 되어 최종 추출물에 함유된 배당체의 함량이 늘어난 것으로 추정된다. 따라서 추출물의 제조과정에서 α -아밀라제의 처리는 기능성 추출물의 생산 수율을 각각 66%, 50% 높일 수 있는 중요한 단계임을 확인하였다.

백하수오 및 속단 추출물의 생체내 IGF-I 분비 촉진 효과

대부분의 성장호르몬 분비는 펄스 모드라는 순간적인 방출로 이루어지기 때문에, 생리적인 자극에 대한 반응으로 성장호르몬의 분비량 변화를 측정하기가 매우 어렵다. 실제로 호르몬은 몇 분 동안만 혈류를 따라 돌아다니게 되지만, 간으로 유입되어 간에서 성장인자로의 전환을 자극하기에는 충분하다. IGF-I의 분비량을 측정함으로써 성장호르몬의 분

Table 1. Glycoside contents of *Cynanchum wilfordii* and *Phlomis umbrosa* extracts.

| | <i>Cynanchum wilfordii</i> (%) | <i>Phlomis umbrosa</i> (%) |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| α -amylase treated | 14.87 \pm 1.05 | 7.98 \pm 0.85 |
| α -amylase not treated | 8.95 \pm 0.89 | 5.32 \pm 0.67 |

비량 확인을 간접적으로 이용하는데, IGF-I은 성장호르몬 자체보다 더 다양한 작용을 하고, 대부분의 생물학적인 작용을 직접적으로 하게 된다. 따라서 본 연구에서는 성장호르몬의 이차적인 신호인 IGF-I의 혈중 분비량을 측정하였으며, IGF-I은 자극 후에 혈액 내에서 안정적으로 유지되고, 실질적으로 성장 호르몬의 효과를 보여주었다.

음용수를 투여한 대조군의 경우, 투여 후 IGF-I의 분비량이 지속적으로 감소한 반면, 제조과정에서 α-아밀라제를 처리하지 않은 KGF-3과 KGF-4을 투여한 경우, 투여 후 IGF-I의 분비량이 전반적으로 유지되었으며, KGF-1과 KGF-2을 투여한 경우는 IGF-I의 분비량이 증가하였다(Fig. 1). α-아밀라제의 처리한 KGF-1, KGF-2과 α-아밀라제를 처리하지 않은 KGF-3, KGF-4 모두 대조군과 비교하여 유의하게 증가하였으나, α-아밀라제를 처리한 KGF-1과 KGF-2에서 KGF-3와 KGF-4 보다 월등하게 높은 IGF-I 분비 촉진 효과를 보여주었다. 최대치를 나타낸 투여 후 8시간이 경과한 시점을 기준으로 KGF-1 및 KGF-2 투여군의 IGF-I 분비량은

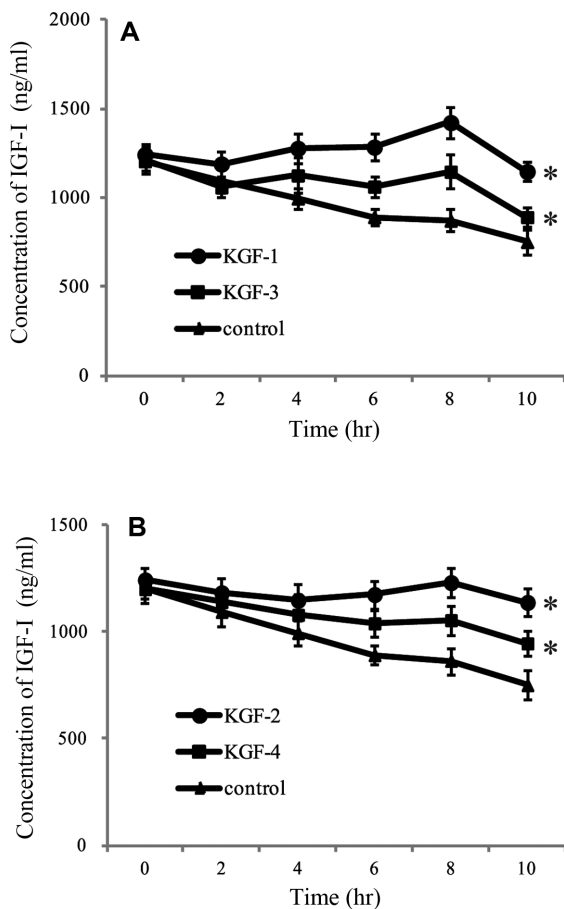


Fig. 1. Effects of *Cynanchum wilfordii* (A) and *Phlomis umbrosa* (B) extracts on secretion of IGF-I. Data represent means ± SEM (* $p < 0.05$ as compared with the control group).

대조군에 비해 각각 63%, 36% 많았고, KGF-3 및 KGF-4 투여군의 IGF-I 분비량에 비해서도 각각 42%, 22% 높았다. 따라서 백하수오 및 속단 추출물은 생체 내에서 IGF-I의 분비량을 촉진하고 있으며, 추출물에 대한 α-아밀라제 처리가 단순한 추출물보다 월등하게 IGF-I의 분비를 촉진하고 있음을 확인하였다. 이러한 촉진 효과는 생리 활성물질의 양이 KGF-3이나 KGF-4 보다 KGF-1이나 KGF-2에 더 많이 함유되어 있거나, 또는 생리 활성물질의 활성이 KGF-3이나 KGF-4 보다 KGF-1이나 KGF-2에서 더 높아서 나타나거나 혹은 두가지 모두 이유가 될 것으로 생각해 볼 수 있으며, 추정해 볼 수 있는 가능성 중의 한가지는 α-아밀라제의 처리가 백하수오 및 속단 추출물 안에 존재하는 IGF-I 분비를 촉진하는 생리활성물질의 분자 크기를 줄여줌으로써, 이 물질이 장내에서보다 쉽게 흡수되어 이러한 분비 촉진 활성이 커졌을 가능성이 있다. 이는 추후 연구를 통해 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

백하수오 및 속단 추출물의 뼈 성장 촉진 효과

백하수오 및 속단 추출물을 8주 동안 흰쥐에 투여한 후, 생체내 생리활성에 의한 대퇴부 뼈 성장에 미치는 영향을 조사하였다. 실험동물을 희생시켜 대퇴부 뼈를 적출하고 그 길이를 측정하여 비교한 결과를 Fig. 2에 표시하였다. 백하수오 및 속단 추출물 제조 과정에 α-아밀라제를 처리한 KGF-1 및 KGF-2를 투여한 실험군에서는 대조군과 비교하여 대퇴부 뼈의 평균길이가 각각 6.4%, 5.8% 유의하게 증가하였다. 따라서 백하수오 및 속단 추출물이 대퇴부 뼈의 성장을 촉진하는 효과가 매우 우수함을 확인할 수 있었으며, 백하수오 추출물이 속단 추출물보다 성장 촉진 효과가 약간 높았

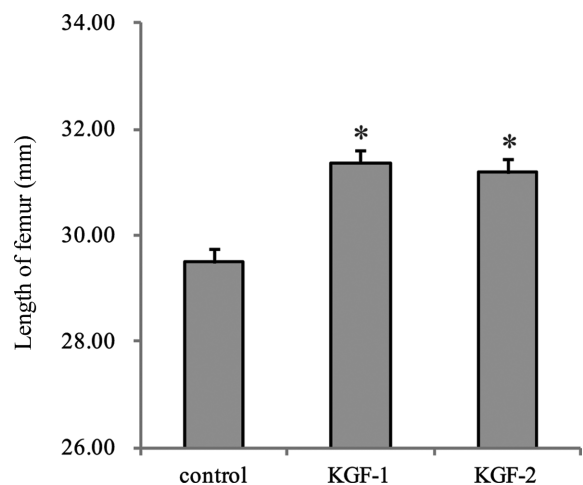


Fig. 2. Effects of *Cynanchum wilfordii* (KGF-1) and *Phlomis umbrosa* (KGF-2) on bone growth. Data represent means ± SEM (* $p < 0.05$ as compared with the control group).

지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

이 결과를 종합하면, 백하수오 및 속단 추출물은 생체내 생리 활성을 촉진시켜 뼈 성장에 커다란 도움을 준 것을 알 수 있다. 이들 추출물이 IGF-I의 분비를 촉진시킨 앞의 실험 결과로부터 유추해 볼 때 이들 추출물로부터 유래된 IGF-I 분비의 증가는 뼈의 성장에 도움을 주었을 가능성을 생각해 볼 수 있는데, 후속 연구를 통한 확인이 필요하겠다.

요 약

신체가 성장한다는 것은 세포 수의 증가하면서 골격과 근육이 커지면서 그 기능이 강화된다는 것인데, 특히 키의 신장은 다리의 장골의 길이에 따라 크게 영향을 받으며, 이와 같은 성장은 호르몬의 작용에 의해 이루어진다. 본 연구는 백하수오와 속단의 추출물의 섭취가 골격 성장과 성장호르몬의 분비 촉진에 관한 생물학적인 효과를 알아보고, 이러한 효과를 보다 높일 수 있는 백하수오 및 속단 추출물의 제조 방법을 개발하고자 하였다.

백하수오 및 속단 추출물을 단회 투여하여 대표적인 혈중 성장호르몬 지표중의 하나인 IGF-I의 분비량 변화를 측정하였다. 8시간 경과시점을 기준으로 백하수오와 속단의 단순 추출물을 섭취한 그룹은 대조군과 비교하여 IGF-I의 분비량을 각각 42%, 22% 증가하는데 그친 반면, α -아밀라제를 처리한 추출물을 섭취한 그룹은 대조군과 비교하여 각각 63%, 36% 증가하는 결과를 얻었다. 이 결과로부터 백하수오와 속단의 추출물이 IGF-I의 분비를 촉진시켰음을 알 수 있으며, 추출물의 제조과정에서 α -아밀라제를 처리한 백하수오와 속단 추출물이 더욱 효과가 뛰어남을 알 수 있었다.

α -아밀라제를 처리한 백하수오 및 속단 추출물을 8주 동안 섭취시킨 후, 실험군과 대조군의 장골의 길이를 비교 측정하였으며, 백하수오 및 속단 추출물을 섭취한 그룹의 장골 길이는 대조군과 비교하여 각각 평균 6.4%, 5.8% 증가하였다. 이러한 결과로부터 백하수오와 속단의 추출물은 IGF-I 분비를 촉진하는 기능과 쥐의 뼈 골격 성장을 촉진하는 기능이 있음을 확인할 수 있었다.

References

1. Abad V, Uyeda JA, Temple HT, De Luca F, Baron J. 1999. Determinants of spatial polarity in the growth plate. *Endocrinology* **140**: 958-962.
2. Bartke A. 1999. Role of growth hormone and prolactin in the control of reproduction: what are we learning from transgenic and knock-out animals? *Steroids* **64**: 598-604.
3. Bhattarai JP, Kim SH, Han SK, Park MJ. Effects of human growth hormone on gonadotropin-releasing hormone neurons in mice. *Korean J. Pediatr.* **53**: 845-851.
4. Ge RS, Hardy MP. 1997. Decreased cyclin A2 and increased cyclin G1 levels coincide with loss of proliferative capacity in rat Leydig cells during pubertal development. *Endocrinology* **138**: 3719-3726.
5. Han SW, Ryu SH, Shim ES, Lee DE, Park MH, Kim BH, et al. 2008. Effects of Dipsaci Radix on muscle fiber atrophy and MyoD expression in gastrocnemius of MCAO rats. *Korean J. Herbol.* **23**: 159-168.
6. Hasegawa H, Sung JH, Benno Y. 1997. Role of human intestinal prevotella oris in hydrolyzing ginseng saponins. *Planta Med.* **63**: 436-440.
7. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. 1996. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med.* **62**: 453-457.
8. Hiney JK, Srivastava V, Nyberg CL, Ojeda SR, Dees WL. 1996. Insulin-like growth factor I of peripheral origin acts centrally to accelerate the initiation of female puberty. *Endocrinology* **137**: 3717-3728.
9. Hoffman DM, O'Sullivan AJ, Baxter RC, Ho KK. 1994. Diagnosis of growth-hormone deficiency in adults. *Lancet.* **343**: 1064-1068.
10. Hurley DL, Phelps CJ. 1992. Hypothalamic preprosomatostatin messenger ribonucleic acid expression in mice transgenic for excess or deficient endogenous growth hormone. *Endocrinology* **130**: 1809-1815.
11. Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, et al. 2000. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and higher amounts than glucosides in humans. *J. Nutr.* **130**: 1695-1699.
12. Khan S, Teerds K, Dorrington J. 1992. Growth factor requirements for DNA synthesis by Leydig cells from the immature rat. *Biol. Reprod.* **46**: 335-341.
13. Kim H. 2004. Effects Cynanchun wilfordii extract on serum lipid components and enzyme activities in hyperlipidemic and streptozotocin induced diabetic rat. *Korean J. Human Ecol.* **7**: 1-11.
14. Laron Z, Klinger B. 1998. Effect of insulin-like growth factor-I treatment on serum androgens and testicular and penile size in males with Laron syndrome (primary growth hormone resistance). *Eur. J. Endocrinol.* **138**: 176-180.
15. Lee CB. 1993. *Illustrated guide to Korean flora*, p. 304. Hyang Moon Sa.
16. Lee YJ, Choi HI, Kim YC, You HK, Shin HS. 2003. Effects of dichloromethane fraction of Phlomis radix on bone formation in human fetal osteoblasts. *J. Korean Acad. Periodontol.* **33**: 259-269.
17. Shin JH. 1992. New frontier of growth and development. *Korean J. Pediatr.* **35**: 1473-1480.
18. Waters MJ, Shang CA, Behncken SN, Tam SP, Li H, Shen B, et al. 1999. Growth hormone as a cytokine. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **26**: 760-764.
19. Wong RW, Rabie AB, Hagg EU. 2007. The effect of crude extract from Radix Dipsaci on bone in mice. *Phytother. Res.*

- 21: 596-598.
20. Woods KA, Camacho-Hubner C, Bergman RN, Barter D, Clark AJ, Savage MO. 2000. Effects of insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on body composition and insulin resistance in IGF-I gene deletion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**: 1407-1411.
21. Woods KA, Camacho-Hubner C, Savage MO, Clark AJ. 1996. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl. J. Med.* **335**: 1363-1367.
22. Yang SW. 2003. Management of Children with Short Stature. *J. Korean Soc. Endocrinol.* **18**: 561-570.
23. You SJ, Jang KY, Yoon HS, Choi HC, Sung KJ, Kim HA, *et al.* 2005. Effect of the physiologically active compounds in *Phlomis radix* on cell cycle regulation in human gingival fibroblasts. *J. Korean Acad. Periodontol.* **35**: 87-98.