

Estradiol Valerate로 유발된 다낭성 난소 증후군의 한약치료에 대한 국내 실험연구 고찰

대구한의대학교 한의과대학 부인과학교실
안뜰에봄, 김동철

ABSTRACT

Review of Experimental Studies on Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovarian Syndrome in Herbal Medicine

Tteul-E-Bom An, Dong-Chul Kim

Dept. of Oriental Obstetrics & Gynecology, College of Oriental Medicine,
Daegu Haany University

Objectives: To observe the effects of Herb medication on Polycystic Ovary (PCO) in rats.

Methods: Riss (Research Information Sharing Service) was searched for Oriental medicine about PCO on 2000~2014. So, Experimental studies using PCO model induced by Estradiol Valerate (EV) was selected to analyze how effects they were. Consequently, 10 studies published on 2000~2014 were selected to analyze about weight of model and both ovaries, the number of follicle and corpus luteum, the level of serum Androstenedione (ADD) and total estrogen, the level of Nerve Growth Factor (NGF) and Corticotropin Releasing Factor (CRF), the crossover rate and the number of implantation.

Results: Among them, there was significantly difference between treatment group and control group in weight of both ovaries, the number of follicle and corpora lutea, the crossover rate and the number of implantation.

Conclusions: The effects of Herb medication was observed on making weight of ovaries with PCO to promote. The study about effect of Herb medication on NGF and CRF with PCOS had to be conducted. The further research have to focus on treatment of subfertility and infertility, that is field showing the advantage of Oriental medicine.

Key Words: Herb Medication, Oriental Medicine, PCOS (Polycystic Ovarian Syndrome), PCO (Polycystic Ovary), Estradiol Valerate

I. 서 론

다낭성 난소 증후군은 부인과 내분비 질환 중 가장 흔한 질환의 하나로, 현재 National Institutes of Health(NIH), European Society of Human Reproduction and Embryology(ESHRE), Androgen Excess Society(AES)에서 제시하는 다낭성난소 증후군의 기준이 각각 달라서 정확한 유병율을 따지기 어려우나 대체적으로 국내외 가임기 여성의 2~13%에서 발병하는 것으로 알려져있다^{1,2)}. 무배란으로 인한 불임증의 73%를 차지할 뿐 아니라 조모증의 85%, 속발성 무월경 환자의 75%, 희발월경 환자의 21.3%가 이 질환을 가지고 있는 것으로 알려져 있다^{3,4)}.

다낭성 난소 증후군 환자는 만성 무배란으로 인한 월경이상, 부정출혈, 자궁내막증식증, 자궁내막암 등의 부인과적 문제 뿐 아니라 인슐린 저항성이 동반된 제 2형 당뇨병과 임신성 당뇨, 고혈압, 이상지질혈증, 죽상경화증 등의 위험이 높은 대사질환을 유발한다. 하지만 이러한 위험성에도 불구하고 다낭성난소증후군의 일차적인 원인은 아직도 정확히 규명된 바 없으며, 다낭성난소증후군에 의한 사회, 경제적 비용을 추산하였을 때 미국에서는 연간 약 25억 달러 가량, 우리나라에서는 연간 3800억 가량이 소요되고 있다²⁾.

한의학에서는 다낭성 난소 증후군에 일치하는 병명은 없으나, 증상에 따라 經閉, 月經不調, 無子, 肥, 不妊, 多毛 등의 범주에서 접근할 수 있으며⁵⁾, 다각적인 실험과 임상연구를 통해 한방처치의 다낭성 난소에 대한 효과가 점차 밝혀지고 있다. 그 중 침치료에 대한 연구는 서양의학계

에서도 관심도가 높아 국내외로 실험연구⁶⁾, 임상연구⁷⁻¹⁰⁾ 등이 국내외 모두에서 활발하게 이루어지고 있으나 그에 비해 한약치료에 대해서는 중의학에서만 연구가 활발히 이루어지고 있고 한국 한의학 분야에서는 실험연구 몇 편¹¹⁻²⁰⁾과 증례보고²¹⁻²⁴⁾ 정도에 그치고 있는 실정이다. 국내에서 연구되어진 다낭성 난소 증후군에 대한 실험연구를 살펴보았을 때, 去瘀濕痰, 補腎補氣하는 처방 및 약재의 효과에 대한 연구의 유의성 있는 결과들이 보고되었으나, 실험에 사용된 처방 및 약재간의 유효성에 관한 비교와 연구결과 정리의 부재로 실제 임상에서 필요한 정보를 제공하기에는 부족하다. 이에, 이 논문에서는 Estradiol Valerate(EV)로 유도된 다낭성 난소 병태 모델을 가지고 복합처방의 효과를 알아본 실험연구들을 비교하여 각 처방 간의 효과를 비교하여 향후 임상 연구에 도움이 되고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 2000년부터 2014년 현재까지의 논문을 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>)을 이용하여 다낭성 난소 증후군의 한약처치 관련 실험논문을 검색하였고, 검색어는 '다낭성'이었다. 검색기준일은 2014년 9월 27일이다.

총 검색된 논문은 학위논문 70개, 학술지 272개로 중복된 내용을 제외한 한의학 관련논문은 29개였으며 그 중 종설 논문 5편^{9,10,25-27)}, 증례보고 4편²¹⁻²⁴⁾과 침치료 실험연구논문 1편⁶⁾을 제외한 다낭성 관련논문은 19편이었으며, 이 중 단일약

재 실험이 6편²⁸⁻³³⁾이었다. 총 13편의 논문 중 2편의 논문^{34,35)}에서 다낭성 난소 병태 모델을 Stress, Cold-stress로 유도하였고 나머지 11편의 논문에서는 Brawer³⁶⁾의 방법을 사용하여 EV를 주사하여 유도하였다. 따라서 연구결과의 유의성을 높이고자

EV 모델에 한정하였으며, 그 중 양 등³⁷⁾의 연구는 실험방법 및 평가항목이 나머지 10편의 연구와 다르므로 비교하기 힘들다고 판단되어 제외하였다. 최종적으로 10편의 논문을 선정하여 통해 다음과 같은 연구를 시행하였다(Table 1).

Table 1. Selected Studies

Author	Subject	Issue of year	Journal
Nam EJ, et al.	Effects of <i>Jeongkyeong-tang</i> on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats (JKT)	2007	The Journal Of Oriental Gynecology
Yoo YK, et al.	Effects of <i>Shingihwanhapchangbudodam-tang</i> on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats (SCT)	2007	The Journal Of Oriental Gynecology
Lee YK, et al.	Effects of <i>Gwibi-tang</i> on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats (GBT)	2008	The Journal Of Oriental Gynecology
Kim HJ, et al.	Effects of <i>Changbuyeukgun-tang</i> on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats (CET)	2008	The Journal Of Oriental Gynecology
Lee IJ, et al.	Effects of <i>Yongdamsagan-tang</i> on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and on the Conception in Rats (YST)	2010	The Journal Of Oriental Gynecology
Yun MH, et al.	Effects of <i>Gaeullijin-tang</i> on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats (GIT)	2010	The Journal Of Oriental Gynecology
Lee YK	Effects of <i>Ugwieum</i> on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and on the Conception in Rats (UGE)	2011	The master's thesis of Semyung University
Yang JM, et al.	Effects of <i>Jokyeongjongok-tang</i> on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries (JJT)	2011	The Journal Of Oriental Gynecology
Kim JD, et al.	Effects of <i>Ojeok-san</i> on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries (OJS)	2011	The Journal Of Oriental Gynecology
Bae SJ, et al.	Effects of <i>Hyeolbuchukeo-tang</i> on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and the Conception of Rats (HCT)	2012	The Journal Of Oriental Gynecology

2. 연구방법

10편의 연구 모두 Brawer 등³⁶⁾의 방법에 준하여 EV를 통하여 유발된 다낭성 난소 병태동물로 시행되었다. 실험체로는 일정체중(170 g~230 g)의 암컷 흰쥐를 1주일간 실험실에서 적응시킨 후 실험에 사용하였고, 실험한약 4첩 분량을 2000 ml의 증류수로 전탕하여 감압농축기로 100 ml로 농축시킨 용액 1 ml을 1일 투여량으로 하여 실험군 흰 쥐에게 경구 투여 하였다.

모든 논문은 실험개시일(EV접종일)에 정상군, 대조군, 처치군으로 실험체를 분류하였으며, 각 군당 8마리씩 배정하였다. 정상군은 EV 대신 sesame oil을 1회 엉덩주사하고 증류수 1 ml/day 경구투여하였고, 대조군은 EV를 1회 엉덩주사 후 증류수 1 ml/day 경구투여 하였으며, 처치군은 EV를 1회 엉덩주사 한 후 처리된 농축한약을 1 ml/day 경구투여 하였다. 실험기간은 8주 또는 60일로 진행되었으며, 일정한 간격으로 체중을 측정하였고 실험종료 후 교배, 부검하여 난소, 부신 및 자궁의 무게, 혈중 성호르몬의 농도, Corticotropin Releasing Factor(CRF), Nerve Growth Factor(NGF)의 반응 정도, 착상 수, 난포와 황체의 수 등을 측정하였다. 이 중 10편의 논문 모두에서 평가가 이루어진 항목은 체중, 난소와 부신의 무게, 난포 및 황체 수, NGF의 간질과 난포막세포에서 발현정도였다. 이 중 부신의 무게는 유의하지 않을 뿐 아니라 처치군이 대조군에 대해 많은 연구도 있고 적은 연구도 있어 분석에서 제외하였고, 체중은 처치군과 대조군간의 차이가 유의하지 않은 경우가 더 많았으나 처치군의 체중이 더 증가하는 경향성은 일정

하게 보였기에 분석에 포함시켰다. 또한 교배, 착상, CRF와 혈중 Androstenedione(ADD), Total estrogen의 경우 몇몇 논문에서만 연구되었으나 일정한 경향성을 보이므로 분석에 포함시켰다.

1) 체중의 측정

5개의 논문에서는 실험개시일, 실험 후 2, 4, 6, 8주에 체중을 측정하였고, 나머지 5개의 논문에서는 실험개시일, 실험 후 20, 40, 50, 60일에 체중을 측정하였다(Table 2). 실험 중간에 측정한 체중은 제외하고 개시일과 종료일에 측정한 체중의 처치군과 대조군의 비율을 산출하여 비교하였다.

Table 2. Period of Studies

Period of Study	60day	8-week
Prescription	JKT	GBT
	SCT	CET
	YST	JJT
	GIT	OJS
	UGE	HCT

2) 난소 중량 측정

실험종료일에 흰쥐를 마취하고 전혈을 채혈한 후 양측 난소를 적출하여 정밀화학저울로 무게를 측정하고, 측정된 난소의 중량을 처치군과 대조군의 비율을 산출하여 비교하였다.

3) 난포 및 황체 수

난소를 절편으로 나누어 광학현미경을 통해 관찰하여 난포 및 황체의 수를 종류에 따라 나누어 계수하였다. 난포막이 형성되고 과립막세포가 중층으로 증식된 난포를 2차난포로, 난포동이 형성된 난포를 성숙난포로, 난모세포의 변성 또는 과립막 세포의 고사가 관찰되는 난포를 폐쇄 난포로, 난포의 대부분이 낭으로 구

성된 난포를 양성 난포로 판정하여 계수하였으며, 황체는 외난포막으로 뚜렷하게 둘러싸인 것만을 계수하였다. 계수된 난포 및 황체 수를 처치군과 대조군의 비율을 산출하여 비교하였다.

4) NGF의 면역조직화학적 검사

난소를 적출하여 슬라이드절편을 만들고, microwave로 항원성을 부활시키고 NGF 염색을 실시한 후 항원항체 반응을 일으켜 hematoxylin으로 대조 염색하여 강하게 염색된 것이 NGF의 양성반응으로, 염색강도를 통해 반응의 정도를 확인하였다. 염색된 세포의 수 및 염색강도를 기준으로, 양성반응이 없는 경우-, 미약한 반응+, 중등도 반응++, 강한 반응+++로 표시하였다. 각 실험체별로 표현된 값을 +를 1로 수치화하여 각 군별로 평균을 구하고, 처치군과 대조군의 비율을 산출하여 실험간에 비교하였다.

5) CRF의 면역조직화학적 검사

뇌를 적출하여 슬라이드 절편을 만들고, protinase K를 이용해 항원성을 부활시키고, CRF 염색을 실시한 후 항원항체 반응을 일으켜 hematoxylin으로 대조염색하여 CRF의 양성반응의 정도를 확인하였다. 칼라영상분석기를 이용하여 CRF 염색된 부위의 투과도를 측정하여 정상을 100%로 기준하여 대조군과 처치군의 투과도를 환산하여 표시하였다. 환산된 값의 처치군과 대조군의 비율을 구하여 비교하였다.

6) 혈중 ADD, Total estrogen 함량 측정
실험 종료일에 채혈한 혈액을 3000 rpm에서 10분간 원심하여 혈청을 분리하고, ADD는 Androstenedione kit, Total estrogen은 Total-Estrogens kit를 이용하여 radioimmunoassy 법으로 gamma counter

를 이용하여 측정하였다. 측정된 값의 처치군과 대조군의 비율을 구하여 비교하였다.

7) 교배 및 착상

실험종료일에 아무런 처치를 하지 않은 수컷과 1:1 합사시킨 후, 5일간 매일 질도말표본을 통해 교배유무를 판단하였다. 교배가 확인되면 수컷을 암컷에서 분리시켰으며, 5일간 합사동안 교배가 확인되지 않은 경우 다른 수컷과 1:1로 5일간 합사시켰다. 교배가 성립된 개체는 1점, 안된 경우는 0점으로 하여 계수화 하였다.

교배가 확인된 개체는 교배일로부터 10일 후, 확인되지 않은 개체는 최초 합사 후 15일에 부검하여 육안적으로 확인되는 착상 수를 계수하였다.

각각의 연구에서 대조군과 처치군의 결과 값의 비율을 구하여 연구 결과를 비교 정리하였다.

Ⅲ. 연구결과

1. 체중의 측정

연구에 포함된 논문들의 처치군과 대조군의 체중비율을 분석한 결과는 다음과 같다(Fig. 1). 蒼附六君湯탕과 歸脾湯을 처치군에 투약한 논문에서 대조군에 비해서 유의성 있는 체중증가가 보였으며 그 외 8편의 논문에서는 대조군과 처치군 간의 유의한 차이는 없었으나 모두 처치군에서 체중이 증가하는 경향을 보였고 歸脾湯 처치군이 체중 증가경향이 가장 뚜렷하였다.

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 실험종료일 체중

B=처치군의 실험종료일 체중

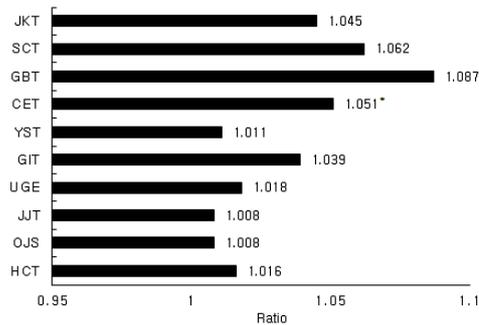


Fig. 1. Ratio of Treated to Control Group on the Body Weights of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries. * : Statistically significant compared with control group (p<0.01)

2. 난소 중량 측정

각 연구에서 모두 EV를 접종한 대조군의 난소 중량은 정상군에 비해 유의하게 낮았으며, 한약제제 투여군의 난소중량은 대조군에 비하여 유의하게 높았다(Table 3). 처치군과 대조군의 난소중량의 비율을 분석한 결과, 歸脾湯을 처치군에 투여한 연구에서 대조군과 처치군의 난소 중량 차이가 가장 현저하였다(Fig. 2).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 실험종료일 난소 중량

B=처치군의 실험종료일 난소 중량

Table 3. The Weights of Paired Ovaries of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	Paired ovarian weight (mg)		
	Normal	Control	Treated
JKT	96	46.7*	69.7 ^{†††}
SCT	96	46.7*	69.9 ^{††}
GBT	103.4	37.4*	75.8 ^{†††}
CET	103.4	37.4*	54.3 ^{††}
YST	81	54.3*	73.8 ^{†††}
GIT	81	54.3*	75.5 ^{†††}
UGE	81	54.3*	71.4 ^{††}
JJT	76.5	42.3*	58.4 ^{††}
OJS	76.5	42.3*	57.4 [†]
HCT	76.5	42.3*	58.9 ^{††}

* : Statistically significant compared with normal group (p<0.005)

† : Statistically significant compared with control group († : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001)

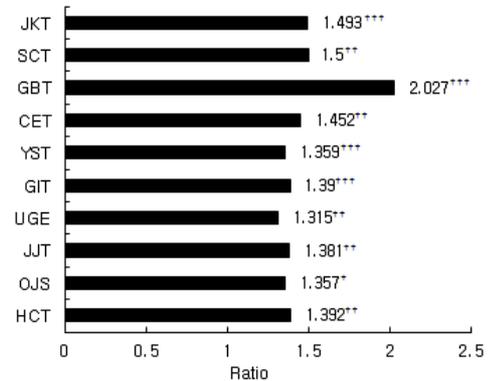


Fig. 2. Ratio of Treated to Control Group on the Weights of Paired Ovaries of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

3. 난포 및 황체 수

모든 연구에서 정상군에 비해 대조군에서 2차난포, 성숙난포 및 황체 수가 유의성 있게 적었으며, 폐쇄 난포 및 낭성 난포는 유의성 있게 많았다. 또한 처치군은 대조군에 비해 2차난포, 성숙난포, 황체 수가 많았는데, 성숙난포의 경우 모든 연구에서 유의성 있는 차이를 보였으며, 2차난포의 경우 定經湯, 腎氣丸合蒼附導痰湯, 右歸飲에서만 유의한 차이를 보였다. 황체의 경우 定經湯, 腎氣丸合蒼附導痰湯, 歸脾湯, 蒼附六君湯, 龍膽瀉肝湯, 開鬱二陳湯, 右歸飲에서 유의한 차이를 보였다(Table 4).

처치군에 대한 대조군의 난포 및 황체 수의 비율로 보았을 때, 정상난포인 성숙난포의 경우 蒼附六君湯을 투여한 연구에서 대조군에 대한 처치군의 비율이 가장 높았으며, 2차난포의 경우 腎氣丸合蒼附導痰湯을 투여한 연구에서 대조군에 대한 처치군의 난포 수 비율이 가장 높았다(Fig. 3). 황체의 경우 右歸飲을 투여한 연구에서 대조군에 대한 처치군의 황체 수 비율이 가장 높았다(Fig. 4).

비정상난포인 폐쇄난포와 낭성난포는 모든 연구에서 처치군이 대조군에 비해

수가 적었는데, 폐쇄난포의 경우 定經湯, 腎氣丸合蒼附導痰湯, 歸脾湯, 蒼附六君湯, 龍膽瀉肝湯, 開鬱二陳湯, 右歸飲에서 처치군이 대조군에 대해 유의한 차이를 보였고, 낭성난포의 경우 歸脾湯, 龍膽瀉肝湯, 右歸飲, 調經種玉湯, 血府逐瘀湯에서 유의한 차이를 보였다. 폐쇄난포의 경우

定經湯이 대조군에 대한 처치군의 난포 수 비율이 가장 낮았으며, 낭성난포의 경우 歸脾湯에서 대조군에 대한 처치군의 난포 수 비율이 가장 낮았다(Fig. 5).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 난포 및 황체 수

B=처치군의 난포 및 황체 수

Table 4. The Number of Variable Stage Follicles and Corpora Lutea in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	Normal Follicle		Abnormal Follicle				Corpora Lutea			
	Second Follicle Mature		Follicle Atretic		Follicle Cystic		Follicle			
	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated		
JKT	2.25**	4 [†]	2.88***	5.5 ^{††}	6.88***	2.75 ^{†††}	3.88**	2.38	2.13***	4.13 [†]
SCT	2.25**	4.63 ^{††}	2.88***	5.63 ^{††}	6.88***	4.38 [†]	3.88**	2	2.13***	6.13 ^{†††}
GBT	2.5**	4.3	1.5**	3.6 ^{††}	18.6***	8 ^{††}	2.3**	0.5 ^{††}	1.6***	6.1 ^{††}
CET	2.5**	3.8 [†]	1.5**	4.3 ^{††}	18.6***	8.8 ^{††}	2.3**	1.1	1.6***	5.3 [†]
YST	5*	6.5	3.5***	7.3 ^{††}	13.4***	9.0 ^{††}	6***	3.1 ^{††}	0.3***	3.8 ^{†††}
GIT	5*	4.5	3.5***	5.3 [†]	13.4***	9.9	6***	4.4	0.3***	1.8 [†]
UGE	5*	7.5 [†]	3.5***	7.6 ^{††}	13.4***	9.3 [†]	6***	2.6 ^{††}	0.3***	4.6 ^{†††}
JJT	6.5**	7.9	6.1***	10.1 ^{††}	10.4*	8.8	3.8***	1.8 [†]	2.4***	4.9
OJS	6.5**	7.3	6.1***	9.3 [†]	10.4*	8	3.8***	2.8	2.4***	3.8
HCT	6.5**	8.4	6.1***	9.8 ^{††}	10.4*	9	3.8***	1.6 ^{††}	2.4***	4.6

* : Statistically significant compared with normal group (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001)

† : Statistically significant compared with control group († : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001)

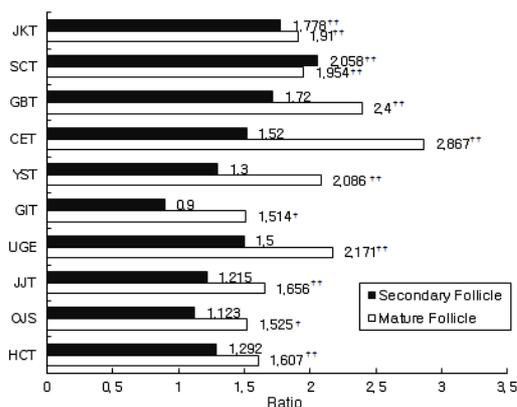


Fig. 3. Ratio of Treated to Control Group on the Number of Normal Follicles in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

† : Statistically significant compared with control group († : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001)

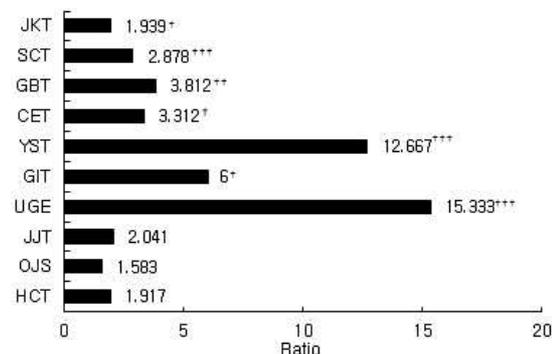


Fig. 4. Ratio of Treated to Control Group on the Number of Corpora Lutea in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

† : Statistically significant compared with control group († : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001)

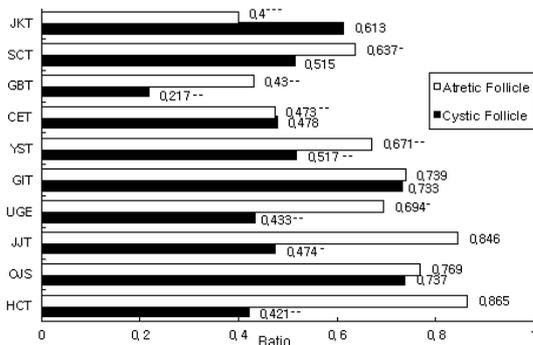


Fig. 5. Ratio of Treated to Control Group on the Number of Abnormal Follicles in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

† : Statistically significant compared with control group († : p<0.05, †† : p<0.01, ††† : p<0.001)

4. 난소에서의 NGF 발현

NGF는 모든 연구에서 정상군에서는 미약하게, 대조군에서는 정상군에 비해 강하게, 처치군에서는 대조군에 비해 약하게 발현되었다. 이에 대해 모든 연구에서 개체마다 발현정도를 표시하였으나 유의성을 산출하지 않았다. 발현정도에 따라 표기된 +를 1로 하여 각 군별로 도출한 평균값은 다음과 같다(Table 5).

난소의 난포막세포에서는 調經種玉湯과 血府逐瘀湯에서 대조군에 비해 처치군이 발현정도가 가장 낮았으며, 난소의 간질세포에서는 開鬱二陳湯과 右歸飲에서 가장 발현정도가 낮게 나타났다(Fig. 6).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 NGF 발현정도

B=처치군의 NGF 발현정도

Table 5. The Nerve Growth Factor (NGF) Expression in Ovary of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	Theca Cells		Stromal Cells	
	Control	Treated	Control	Treated
JKT	+	+	+	+
SCT	(1.25)	(1.25)	(1.375)	(1.25)
GBT	++	+	++	++
CET	(1.875)	(1.375)	(2)	(1.5)
YST	++	+	+++	++
GIT	(2)	(1.25)	(2.5)	(1.75)
UGE	++	++	+++	++
JJT	(2)	(1.625)	(2.5)	(1.625)
OJS	++	++	+++	++
HCT	(2)	(1.5)	(2.5)	(1.625)
JKT	+	+	++	+
SCT	(1.125)	(0.625)	(1.875)	(1.25)
OJS	+	+	++	+
HCT	(1.125)	(1)	(1.875)	(1.375)
HCT	+	+	++	+
HCT	(1.125)	(0.625)	(1.875)	(1.25)

- : negative, + : mild positive, ++ : moderate positive, +++ : strong positive

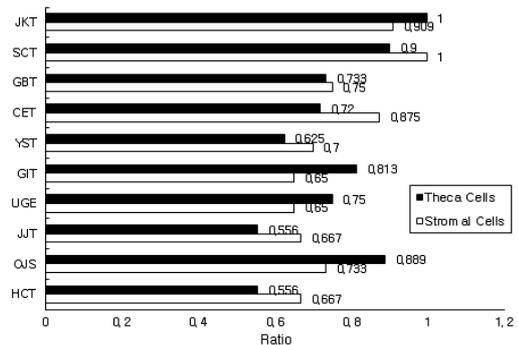


Fig. 6. Ratio of Treated to Control Group on the Nerve Growth Factor (NGF) Expression in Ovary of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

5. 시상하부에서의 CRF 발현

모든 연구에서 CRF 양성반응의 정도는 대조군에서 정상군에 비해 다소 높았으나 蒼附六君湯에서만 유일하게 유의성 있는 차이가 있었다(Table 6). 모든 연

구에서 처치군은 대조군에 비하여 낮았으며 蒼附六君湯과 歸脾湯에서 처치군의 발현정도가 대조군에 비하여 가장 낮았으나 어디에서도 유의성 있는 차이는 보이지 않았다(Fig. 7).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 CRF 발현정도

B=처치군의 CRF 발현정도

Table 6. The Corticotropin Releasing Factor (CRF) Expression in Median Eminence of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	CRF Expression (%)	
	Control	Treated
JKT	-	-
SCT	-	-
GBT	122	108
CET	122*	108
YST	117.9	105.1
GIT	117	105
UGE	117.9	105.1
JJT	110.4	106.1
OJS	110.4	103.7
HCT	110	106

* : Statistically significant compared with normal group (p<0.01)

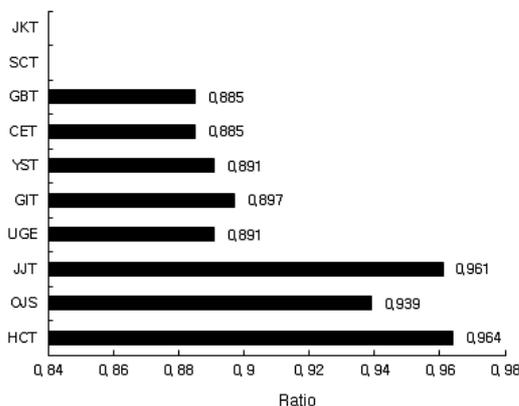


Fig. 7. Ratio of Treated to Control Group on the Corticotropin Releasing Factor (CRF) Expression in Median Eminence of Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

6. 혈중 ADD, Total estrogen 함량 측정

혈중 ADD와 Total estrogen은 각 4개의 논문에서 측정되었고, Total estrogen의 경우 定經湯에서만, ADD의 경우 右歸飲과 開鬱二陳湯에서 처치군과 대조군 간에 유의한 차이를 보였다(Table 7, Fig. 8).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 혈중 ADD, Total estrogen 함량

B=처치군의 혈중 ADD, Total estrogen 함량

Table 7. The Serum Androstenedione and Serum Total Estrogen in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	Androstenedione Values (pg/ml)		Total Estrogen Values (pg/ml)	
	Control	Treated	Control	Treated
JKT	-	-	153.06***	115.18 ^{††}
YST	18.1	18.6	262.3**	232.6
GIT	18.1	21.9 [†]	262.3**	243.7
UGE	18.1	22.7 ^{††}	262.3**	240.6
HCT	0.116*	0.168	-	-

* : Statistically significant compared with normal group (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001)
[†] : Statistically significant compared with control group ([†] : p<0.05, ^{††} : p<0.01)

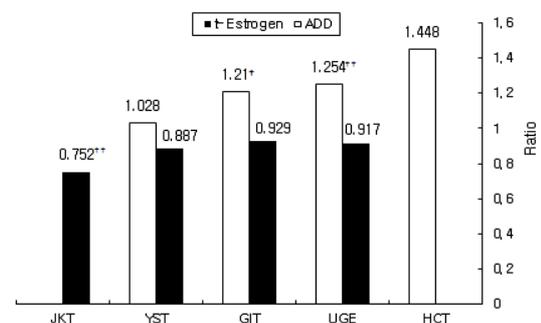


Fig. 8. Ratio of Treated to Control Group on the Serum Androstenedione and Total Estrogen in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries.

7. 교배율 및 착상된 수정란 수

교배는 龍膽瀉肝湯, 右歸飲, 血府逐瘀湯 세 연구에서 시행되었으며, 龍膽瀉肝湯과 右歸飲의 대조군에서 교배율은 50%로 정상군과 처치군의 교배율 100%에 대하여 유의하게 감소되었고, 血府逐瘀湯에서의 교배율은 모든군에서 100%로 차이가 없었다. 龍膽瀉肝湯과 右歸飲의 대조군에서는 2마리에서 착상이 확인되었고 처치군에서는 6마리에서 착상이 확인되었으며, 血府逐瘀湯 대조군에서는 3마리에서, 처치군에서는 8마리 모두에서 착상이 확인되어 세 연구 모두에서 유의한 차이가 있

었다. 실험체에서 확인한 착상된 수정란 수의 평균 또한 대조군은 龍膽瀉肝湯, 右歸飲에서는 1.4마리, 血府逐瘀湯에서는 3.1마리로 정상군의 각각 12.5마리, 12.5마리, 14.8마리에 비해 유의하게 적었고 처치군은 각각 6.4마리, 6.9마리, 7.4마리로 대조군에 비해 유의하게 많았다(Table 8, Fig. 9).

$$\text{Ratio} = B/A$$

A=대조군의 교배한 백서의 수, 착상한 백서의 수, 착상된 수정란 수

B=처치군의 교배한 백서의 수, 착상한 백서의 수, 착상된 수정란 수

Table 8. The Number of Mating, Implantation and Implanted Embryo in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries

	Mating		Implantation		Number of Implanted embryo	
	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated
YST	4*	8 [†]	2	6	1.4**	6.4 [†]
UGE	4*	8 [†]	2	6	1.4**	6.9 [†]
HCT	8	8	3	8	3.1**	7.4 [†]

* : Statistically significant compared with normal group (* : p<0.05, ** : p<0.001)

† : Statistically significant compared with control group (p<0.05)

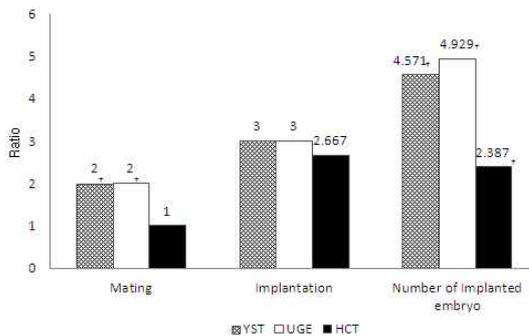


Fig. 9. Ratio of Treated to Control Group on the Mating and on the Number of Implantation in Rats with Estradiol Valerate (EV)-induced Polycystic Ovaries. † : Statistically significant compared with control group (p<0.05)

IV. 고찰

다낭성 난소 증후군이란 가임기 여성의 2~13%에서 발하는 비교적 흔한 내분비질환의 하나로, 비후된 난소, 안드로겐 과다, 배란장애를 포함하여 무월경, 희발월경, 불임, 비만, 다모증, 인슐린 저항성 등의 다양한 임상증상을 초래하는 경우가 많다^{1,38)}.

1935년 처음 Stein과 Leventhal이 무월경, 다모증, 비만, 경화성 난소 등 일련의 증후군을 포함한 증후군을 Polycystic Ovary Syndrome이라고 지칭하게 된 이후³⁹⁾ 여러 번의 다낭성 난소 증후군 진단기준의

변화가 있어오다가 1980년대 초에 만성적인 고안드로겐혈증, 인슐린 저항성으로 인한 보상성 고인슐린혈증, 비만의 특징이 인식되어지기 시작하였다³⁸⁾. 여전히 다낭성 난소 증후군 진단에 일치된 기준은 없으나 1990년 NIH에서 1) 희발월경이나 무월경 2) 고안드로겐증(임상적 고안드로겐증이나 고안드로겐혈증)이 있고, 3) 선천성 부신 과증식이나 쿠싱증후군 등 고안드로겐증의 다른 원인을 배제했을 경우 다낭성 난소 증후군로 진단할 수 있다고 제안하였으며, 2003년 ESHRE, 2006년 AES에서 제안한 진단기준도 이와 유사하다.^{40,41)}

다낭성 난소 증후군의 병리기전은 아직 밝혀지지 않았으나 유전적인 요인, 내분비 및 대사계 이상, 시상하부-뇌하수체-부신 피질축의 기능이상으로 보는 것이 일반적이다⁴²⁾. 내분비장애는 스트레스로 악화되거나 서로에게 영향을 주어 지속적인 혈중 인슐린, 안드로젠, 테스토스테론 등의 호르몬 수치를 상승시켜 악순환의 고리를 형성하고 다양한 다낭성 난소 증후군 증상을 유발한다^{43,44)}.

서양의학에서는 다낭성 난소 증후군의 치료를 우선 환자의 주소증에 초점을 맞추어야 한다고 보고, 생리불순, 남성형 다모증, 불임증에 대해 각각 분리하여 환자의 주소에 따라 치료방침이 달라진다⁴⁵⁾. 그러나 근본적 치료법이 아니기 때문에 치료 후 재발 가능성이 높고, 난소과자극증후군이나 다태아 임신 등 약물의 부작용으로 인해 장기적인 사용에 어려움이 있다⁴⁶⁾.

다낭성 난소 증후군은 한의학적으로 經閉, 月經不調, 無子, 肥胖, 不任, 多毛 등의 범주로 볼 수 있으며, 변증과 주기에 따라서 처치를 다르게 하여 치료해왔다. 문헌

에 따라 변증을 다르게 분류하고 있는데, 주된 병리기전으로 沈⁵⁾은 腎虛와 氣滯血瘀, 濕痰의 本虛表實을, 張⁴⁷⁾은 肝의 疎泄機能失調와 肝鬱化火를, 蔡⁴⁸⁾는 濕痰을 언급하였다. 吳 등⁴⁹⁾은 腎虛, 肝鬱化火, 痰濕阻滯, 氣滯血瘀, 陰虛內熱로 나누고, 각각 調經促孕丸, 龍膽瀉肝湯, 蒼附導痰湯, 桃紅四物湯, 瓜石散 계열을 활용하였으며, 金 등⁵⁰⁾도 腎虛痰實에 補腎化痰湯, 肝鬱化火형에 清痰瀉火湯, 腎虧血瘀형에 補腎去瘀湯을 사용하라고 하였다. 또한 張⁴⁷⁾과 林 등⁵¹⁾은 변증과 주기법을 병용한 처방을 제시하기도 하였다.

현재 다낭성 난소 증후군의 치료에 관한 국내연구로는 腎氣丸合蒼附導痰湯¹¹⁾, 定經湯¹²⁾, 蒼附六君湯¹³⁾, 蒼附導痰湯³⁷⁾, 歸脾湯¹⁴⁾, 開鬱二陳湯¹⁵⁾, 右歸飲¹⁶⁾, 龍膽瀉肝湯¹⁷⁾, 五積散¹⁸⁾, 調經種玉湯¹⁹⁾, 血府逐瘀湯²⁰⁾ 등의 처방이 있으며, 조각자²⁸⁾, 당귀^{31,32)} 등의 단미 약물실험도 보고되었으나, 처방에 따른 효과의 비교가 없고, 임상증례 및 연구가 부족하여 변증과 처방에 따른 효과와 예후에 대한 정보가 매우 부족한 실정이다. 그리하여 본 연구는 2000년 이후 EV로 유발된 다낭성 난소 병태 모델을 이용한 연구에 사용된 한약의 항목별 효과를 비교 및 분석 앞으로의 한약의 다낭성 난소 증후군에 대한 실험 및 연구에 참고자료로 쓰이고자 시행하게 되었다.

체중, 난소중량, 난포 및 황체의 수, NGF의 발현정도, CRF의 발현정도, 교배율 및 착상수에 미치는 효과에 대한 결과 값을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

체중은 대조군이 정상군에 비해 유의하게 감소하였으며, 처치 전후의 체중 변화는 전반적으로 증가하는 경향을 보였다. 대조군 대비 처치군의 증가율은 歸脾湯

8.7%, 腎氣丸合蒼附導痰湯 6.2%, 蒼附六君湯 5.1%, 定經湯 4.5%, 開鬱二陳湯 3.9%, 右歸飲 1.8%, 血府逐瘀湯 1.6%, 龍膽瀉肝湯 1.1%, 五積散 0.8% 순이었으며, 歸脾湯과 蒼附六君湯에서 유의하게 증가하였다. 모든 대조군에서 체중이 감소하는 것은 사람의 다낭성 난소 증후군 환자의 50%에서 나타나는 비만과는 대조되는 결과인데, Sterner 등⁵²⁾은 이러한 현상의 원인이 EV 투여로 부신의 glucocorticoid 생산이 증가되고 교감신경이 더욱 활성화되어 지방의 분해와 소비 및 신진대사의 증가가 유발되어 체중감소가 일어난다고 설명하여, 자연적으로 발생한 다낭성 난소 증후군이 아니라 EV 처치로 다낭성 난소 증후군을 유발한 결과라고 사료된다. 처치군에서 체중이 증가하는 것은 歸脾湯과 蒼附六君湯에서만 유의한 차이가 있으나 모든 실험에서 보이는 현상으로, glucocorticoid 함량 측정 및 음식섭취량 측정, 실험연구 기간 연장 등으로 한약처치군의 체중에 미치는 영향에 대한 유의성 검증을 위한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

양측 난소의 중량은 처치 후 모든 처방에서 대조군에 대하여 증가하는 경향을 보였으며, 증가율은 歸脾湯(202.7%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(150%), 定經湯(149.3%), 蒼附六君湯(145.2%), 血府逐瘀湯(139.2%), 調經種玉湯(139.1%), 開鬱二陳湯(139%), 龍膽瀉肝湯(135.9%), 五積散(135.7%), 右歸飲(131.5%) 순이었다. 이는 2차난포와 황체의 수적 감소가 대조군에서 현저하며, 한약 처치가 난소의 정상적인 성숙에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 사료된다. 다만, 실제 임상에서 다낭성 난소 질환을 가진 여성의 난소는 정상에 비해 2~3배 크기가 증가하는데 반해, EV로 유발된

흰쥐의 다낭성 난소에서는 난소의 육안적인 소견이 정상군에 비해 대조군에서 현저히 위축되어 있었다. 이는 EV로 인한 다낭성 난포 유발 모델이 병리조직학적으로 퇴화된 난포동 난포, 잘 발달된 난포막층을 갖고 있는 난포낭, 감소된 과립막 세포, 황체화된 낭 등 사람의 다낭성 난소와 유사한 병변을 관찰할 수 있기에 사용되고 있지만, 실제 다낭성 난소 증후군과 그 기전에서 차이가 있음을 보여주며, 좀 더 적합한 모델에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 장 등⁵³⁾의 Dehydroepiandrosterone(DHEA)로 유도된 실험에서는 난소의 중량이 증가하였는데, EV로 유도된 경우와 그 기전에 대하여 비교해 봄직하다.

난소의 육안적인 관찰을 통해 확인한 난포 및 황체 수의 변화는 2차난포, 성숙난포, 황체는 대조군이 정상군에 대해 현저히 감소하였고, 폐쇄난포와 낭성난포는 현저히 증가하였다. 처치군의 대조군에 대한 난포 및 황체 수의 비율은 2차난포, 성숙난포, 황체에서는 증가하였고 폐쇄난포, 낭성난포에서는 감소하였다. 유의한 값으로 도출된 증감의 비율은 2차난포에서는 腎氣丸合蒼附導痰湯(205.8%), 定經湯(177.8%), 右歸飲(150%)이었고, 성숙난포는 蒼附六君湯(286.7%), 歸脾湯(240%), 右歸飲(217.1%), 龍膽瀉肝湯(208.6%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(195.4%), 定經湯(191%), 調經種玉湯(165.6%), 血府逐瘀湯(160.7%), 五積散(152.5%), 開鬱二陳湯(151.9%)이었고, 폐쇄난포에서는 定經湯(40%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(43%), 蒼附六君湯(47.3%), 歸脾湯(63.7%), 龍膽瀉肝湯(67.1%), 右歸飲(69.4%)이었으며, 낭성난포에서는 歸脾湯(21.7%), 血府逐瘀湯(42.1%), 右歸飲

(43.3%), 調經種玉湯(47.4%), 龍膽瀉肝湯(51.7%)이었고, 황체에서는 右歸飲(1533.3%), 龍膽瀉肝湯(1266.7%), 開鬱二陳湯(600%), 歸脾湯(381.2%), 蒼附六君湯(331.2%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(287.8%), 定經湯(193.9%) 순이었다. 전반적으로 蒼附六君湯과 歸脾湯이 난소의 정상적인 성장에 대한 효과가 우세하게 나타났으며, 右歸飲과 龍膽瀉肝湯에서 황체의 형성 및 유지에 대한 효과가 뛰어난 것으로 나타났다. 이는 임상연구를 통하여 일괄적인 처치와 변증에 따른 처치의 상관관계에 대한 연구를 추가적으로 진행하여, 歸脾湯과 蒼附六君湯의 다낭성 난소 증후군에 대한 보편적 효과에 대한 연구가 진행되어야 한다. 또한, 血府逐瘀湯을 제외한 논문에서는 FSH, LH의 수치에 대한 측정이 이루어지지 않아 황체형성 및 난포자극 호르몬의 변화에 따른 황체와 난포 각각의 성장에 한약이 미치는 영향에 대하여 분석하는데 한계가 있어, 이에 대한 추가 연구가 이루어져야 할 것이다.

NGF는 난소의 교감신경분포의 발달과 기능과 관련이 있어서, NGF의 과도한 활성화는 난소의 Androgen 생산을 증가시켜 다낭성 난소 증후군의 주된 증상을 유발시키는 한 원인이 된다⁵⁴⁾. 이에 한약의 NGF의 발현정도에 대한 영향을 측정 한 결과, 정상군에 비해 대조군에서 현저하게 증가하였고, 난포막세포의 경우 대조군에 대한 처치군의 발현비율이 調經種玉湯(55.6%), 血府逐瘀湯(55.6%), 龍膽瀉肝湯(62.5%), 蒼附六君湯(72%), 歸脾湯(73.3%), 右歸飲(75%), 開鬱二陳湯(81.3%), 五積散(89.9%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(90%), 定經湯(100%) 순으로 발현을 억제에 효과가 있었으며, 간질세포의 경우 開鬱二陳

湯(65%), 右歸飲(65%), 調經種玉湯(66.7%), 血府逐瘀湯(66.7%), 龍膽瀉肝湯(70%), 五積散(73.3%), 歸脾湯(75%), 蒼附六君湯(87.5%), 定經湯(90.9%), 腎氣丸合蒼附導痰湯(100%) 순으로 NGF 발현억제에 효과가 있는 것으로 나타났다. 종합하였을 때, 調經種玉湯과 血府逐瘀湯이 난소의 NGF 발현을 억제시켜 난포 및 황체의 성숙에 긍정적인 효과를 주는 정도가 가장 큰 것으로 분석되었다. 그러나, NGF의 발현 정도에 관한 병리조직학적 소견의 평가는 유의수준에 대한 평가가 이루어 지지 않았고, 검사를 위한 처리과정 중의 차이, 발현 정도에 따른 판단기준이 모호하여 실험자마다 평가가 다를 수 있어 연구 간의 비교에 신뢰도가 낮은 한계가 있었다. 추후 연구에서 조직검사를 위한 처리과정에 대한 일정한 protocol이 필요 할 것으로 사료되며, 보다 정확한 평가 기준을 선정하여 유의성에 대한 확실한 평가가 이루어져야 할 것이다.

CRF는 스트레스와 연관되는 peptide로, 시상하부의 부신피질에서 생성되어 시상하부-뇌하수체-부신피질축으로 퍼진다. 이 CRF의 생식능력저해효과는 스트레스에서 방출되는 내부생성 opioid의 생식능력저해효과가 유사하여⁵⁵⁾, 다낭성 난소 증후군과 연관된 생식능력 저해효과를 측정하는데도 평가수치로 활용되고 있다. 본 연구에서 분석한 논문들의 CRF의 발현 정도는 유의한 값을 가진 연구는 없었으나 전반적으로 대조군에 비하여 처치군에서는 감소하는 경향을 나타냈으며, 대조군에 대한 처치군의 CRF 비율은 歸脾湯(88.5%), 蒼附六君湯(88.5%), 龍膽瀉肝湯(89.1%), 右歸飲(89.1%), 開鬱二陳湯(89.7%), 五積散(93.9%), 調經種玉湯(96.1%), 血府逐瘀

탕(96.4%) 순이었다. 그러나 이 수치 또한 조직검사를 위한 처리과정 중의 차이가 존재하여 연구 간 효과를 비교하는 데에 어려움이 있다.

ADD는 사람의 다낭성 난소 증후군에서는 대체로 증가하는데, 이는 insulin, IGF-I의 증가와 인슐린 저항성과 관계가 있다⁵⁶⁾. 분석한 연구들 중 龍膽瀉肝湯, 開鬱二陳湯, 右歸飲, 血府逐瘀湯에서 ADD를 측정하였으며 대조군은 정상군에 비해서 감소하였고 처치군은 대조군에 비하여 증가하였으며 유의한 차이는 右歸飲(125.4%)과 開鬱二陳湯(121%)에서 관찰되었다. 대조군이 정상군에 비하여 감소되는 것은 본 연구의 다낭성 난소 유발 모델이 EV에 의해서 발생한 것으로 인슐린 저항성을 동반하지 않는 상황에서 난소의 기능이 저하되기 때문으로 보여지며, 한약처방이 난소기능을 정상화 하는데 작용하며 ADD의 수치의 정상화에도 일정부분 기여한 것으로 사료되나, 연구 자료가 미약하고 血府逐瘀湯의 경우 나머지 연구와 사용된 검출 kit가 같지 않아 비교가 되지 않았다.

Total estrogen 함량은 定經湯, 龍膽瀉肝湯, 開鬱二陳湯, 右歸飲에서 측정하였는데, 대조군이 정상군에 대해 유의하게 증가하는 경향을 보였고, 定經湯(75.2%)에서만 처치군이 대조군에 대해 유의하게 감소하였으며, 나머지 군에서도 감소하였으나 유의한 차이는 보이지 않았다.

교배율과 착상 수는 血府逐瘀湯, 右歸飲, 龍膽瀉肝湯 연구에서 시행되었는데, 교배율은 정상이거나 절반에서 성공하였으나 결과적인 착상수는 정상군(右歸飲 12.5, 血府逐瘀湯 14.8, 龍膽瀉肝湯 12.5)에 비하여 대조군(右歸飲 1.4, 血府逐瘀湯

3.1, 龍膽瀉肝湯 1.4)은 현저하게 감소하였고 그에 비해 처치군(右歸飲 6.9, 血府逐瘀湯 7.4, 龍膽瀉肝湯 6.4)에서는 유의하게 증가하였다. 대조군에 대한 처치군의 효과는 착상된 수정란 수로 비교하였을 때 右歸飲(492.9%), 龍膽瀉肝湯(457.1%), 血府逐瘀湯(238.7%) 순으로 우수하였다. 시행된 모든 연구에서 대조군에 대하여 처치군의 가임력이 현저하게 상승하였으나, 많은 논문에서 연구되지 못하였고 세 논문의 한약의 효능이 상이한데도 모두 효과를 보였다는 점에서, 한약의 불임에 대한 효과를 입증할 수 있는 추가적인 연구와 변증에 따른 처방 각각의 불임에 대한 효과 평가를 통해 임상에서의 활용도를 높여야 할 것으로 사료된다.

이 논문 고찰의 목적은 지금까지 국내에서 연구된 다양한 처방의 다낭성 난소에 대한 유효성을 평가 지표에 따라 비교하여 임상에서 적용 시 참고가 되고 추후 필요한 연구에 도움이 되는 기초 자료가 되는데 있다.

연구를 통해, 난포의 성장에 유효한 처방, 황체의 성장에 우수한 처방, NGF의 발현 억제에 우수한 처방을 알 수 있었고 한약의 불임치료에 대한 가능성을 확인하였다. 그러나 실험연구로서 임상적으로 나타나는 다낭성 난소 증후군과 EV로 유발된 다낭성 난소간의 차이로 인한 한계와 변증에 따른 처방간의 사용에 적합성을 찾기에는 동물모델이라는 한계로 연구할 수 없었던 아쉬움이 있었다. 또한 양약처치와의 비교나 병용시의 효과에 대한 연구가 없어 한약효과에 대한 객관적으로 파악하는데 부족함이 있다. 그러나 같은 조건 내에서 처방 별 우수한 효과를 내는 항목에 차이가 있었으므로, 임상에

서 증상에 따른 적절한 처방이 다를 수 있으므로 추후 연구에 참고 자료로 이용되어 보다 발전된 방향으로의 연구가 이루어져야 하겠다.

V. 결 론

2000년 이후 발표된 EV로 유발된 다낭성 난소 병태 모델을 이용하여 효과를 연구한 10종의 한약처방을 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 난소 중량에 대한 평가에서는 歸脾湯이 다른 처방들에 비해 성장이 저해되어 위축되는 것을 억제하는 효과가 우수하였다.
2. 난포 및 황체의 수를 계수하였을 때 2차난포와 성숙난포 등의 정상난포는 蒼附六君湯에서 가장 많이 관찰되었고, 폐쇄난포와 낭성난포 등 비정상 난포는 歸脾湯에서 가장 억제되었다. 황체는 右歸飲에서 대조군에 대해 가장 높은 비율로 관찰되었다.
3. NGF는 調經種玉湯과 血府逐瘀湯에서 가장 발현 억제효과가 높았다.
4. CRF는 歸脾湯과 蒼附六君湯에서 가장 발현 억제효과가 높았다.
5. 교배율 및 착상수는 右歸飲에서 가장 우수했다.

투 고 일 : 2014년 10월 27일

심 사 일 : 2014년 11월 07일

게재확정일 : 2014년 11월 10일

참고문헌

1. 대한산부인과학회. 부인과학4판. 서울: 고려의학. 2007:362-71.
2. 정혜원. 다낭성난소증후군의 합병증 예방 및 관리를 위한 국가정책의 필요성. 질병관리본부. 2010:1-7.
3. 대한한방부인과학회. 한방여성의학 하. 서울:의성당. 2012:225-33.
4. 김정훈. 다낭성난소증후군 치료의 최신지견. 대한산부인과학회지. 2005;48(8):1853.
5. 珍貴廷. 楊思澍. 實用中西醫結合診斷治療學. 北京:國醫學科技出版社. 1991:1004-9.
6. 권세라 등. 삼음교·자궁혈 전침 자극이 백서의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2003;16(2):76-86.
7. E. Stener-Victorin, et al. Acupuncture in Polycystic Ovary Syndrome: Current Experimental and Clinical Evidence. Journal of Neuroendocrinology. 2008; 20(3):290-8.
8. Xiao-yan Wang, et al. Acupuncture treatment for 26 cases of polycystic ovary syndrome. Journal of Acupuncture and Tuina Science. 2007;5(5):292-3.
9. 김세화 등. 다낭성 난소 증후군의 침치료 연구에 관한 체계적 문헌고찰. 2014; 27(2):71-82.
10. 조혜숙, 이인선. 다낭성 난소 증후군에 대한 침치료 연구 동향. 경락경혈학회지. 2011;28(3):165-75.
11. 유영기 등. 腎氣丸合 蒼附導痰湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학

- 회지. 2007;20(1):84-98.
12. 남은정 등. 定經湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(1):99-113.
 13. 김희주, 김윤상, 이은미. 蒼附六君湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008;21(2):1-16.
 14. 이연경 등. 歸脾湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008;21(3):60-74.
 15. 윤문희 등. 開鬱二陳湯이 Estradiol Valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소 발달에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010;23(2):1-19.
 16. 이연경. 右歸飲이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소의 발달 및 임신에 미치는 영향. 세명대학교 대학원. 박사학위논문. 2010:1-45.
 17. 이인재 등. 龍膽瀉肝湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소 발달과 수태에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011;24(3):48-72.
 18. 김종대 등. 五積散이 Estradiol Valerate로 유발된 다낭성 난소 모델에서 난포의 성숙 및 NGF발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011;24(1):27-41.
 19. 양준모 등. 調經種玉湯이 Estradiol Valerate로 유발된 다낭성 난소 모델에서 난포의 성숙 및 NGF 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011;24(2):52-67.
 20. 배상진, 김형준, 이동녕. 血府逐瘀湯이 Estradiol Valerate로 유발된 흰쥐의 다낭성 난소 및 수태에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2012;25(2):43-65.
 21. 이재성. 다낭성 난소 소견을 동반한 비만여성 불임 치험 1례:증례보고. 대한한방비만학회지. 2005;5(1):157-63.
 22. 오탁근 등. 다낭성 난소 증후군 치험 1례. 대한한방부인과학회지. 2008;21(2):284-91.
 23. 김동환. 다낭성 난소 소견을 동반한 비만여성 經遲 치험 1례. 한방비만학회지. 2008;8(1):101-8.
 24. 신선미 등. 다낭성난소증후군을 동반한 원발성 불임환자 1례의 임상보고. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2008;17(1):173-80.
 25. 김동일, 윤종원, 이태균. 다낭성 난소 증후군에 관한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1997;10(1):73-91.
 26. 윤소영, 강명자. 다낭성 난소 증후군 환자의 한방치료에 대한 임상적 고찰. 대한한방부인과학회지. 2000;13(2):437-51.
 27. 원안나. 다낭성 난소 증후군의 난임 치료에 대한 연구경향분석. 동국대학교 대학원. 석사학위논문. 2014.
 28. 구희준, 조성희. 皂角刺가 Estradiol valerate로 유발된 白鼠의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010;23(2):71-84.
 29. 양동선 등. 香附子가 Estradiol Valerate로 유발된 백서의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010;23(4):35-46.
 30. 여은주 등. 半夏가 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐의 난소조직에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2012;25(2):66-77.
 31. 류기준, 조성희. 當歸가 다낭성난소증후군이 유발된 흰쥐 난소조직의 유전

- 자 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011;24(3):28-47.
32. 김형우 등. 當歸가 Estradiol Valerate에 의하여 유발된 다낭성난소에 미치는 영향. 대한본초학회지. 2011;26(1):81-5.
 33. 박철이, 박경미. 香附子가 다낭성난소 증후군에 수반되는 대사증후군 관련 병태에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011;24(4):20-30.
 34. 박은국. Effect of Bojungikgi Tang(補中益氣湯) extract on the polycystic ovary of the rat during stress-induced ovarian changes. 경희대학교 대학원. 박사학위논문. 2011:1-42.
 35. 김춘환. Effects of Bojungikgi-tang on the role of cold-stress in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. 경희대학교 대학원. 박사학위논문. 2009:1-40.
 36. Brawer JR, et al. Development of the polycystic ovarian condition(PCO) in the estradiol valerate-treated rat. Biol Reprod. 1986;35(3):647-55.
 37. 양승정 등. 蒼附導痰湯이 estradiol valerate로 유발된 백서의 다낭성 난소에 미치는 影響. 한방부인과학회지. 2002;15(2):1-11.
 38. 민응기. 다낭성 난소 증후군. 대한산부인과학회지. 2008;51(8):805-19.
 39. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.
 40. The Rotterdam ESGRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rertil Steril. 2004;81:19-25.
 41. 노정현. 다낭성 난소 증후군의 진단과 치료. 대한내분비학회. 연수강좌. 2007; 58-66.
 42. 이진용. 생식내분비학. 서울대학교출판부. 2002:107-26.
 43. Waldstreicher J, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. J Clin Endocrinol Metab. 1988;66:165-72.
 44. Dyer CA, et al. Norepinephrine amplifies human chorionic gonadotropin-stimulated androgen biosynthesis by ovarian theca-intestinal cells. endocrinology. 1985; 116(4):1645-52.
 45. 성연아. 다낭성 난소 증후군의 내과적 진단과 치료. 대한내과학회지. 2006; 70(4):356-60.
 46. Hamilton-Fairley D, et al. Low-dose gonadotropin therapy for induction of ovulation in 100 women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 1991;6: 1095-9.
 47. 張鳳嬋, 薛耀. 中醫藥治療多囊卵巢綜合症方法初探. 新中醫. 1991;1:14-6.
 48. 周羽珍. 蔡小蓀治療婦科癩疾驗方拾萃. 江蘇中醫. 1996;17(1):9-10.
 49. 吳桂芳, 李祥云. 中醫藥治療多囊卵巢綜合症研究概況. 河南中醫. 1994;14(2):123-5.
 50. 金維新. 不孕症的診斷與中醫治療. 北京:北京科學出版社. 1992:172-7.
 51. 林至君. 湖北中醫雜誌. 1987;3:15-7.
 52. Stener-Victorin E, et al. Effects of electroacupuncture on nerve growth factor and ovarian morphology in rats

- with experimentally induced polycystic ovaries. *Biol Reprod.* 2000;63(5):1497-503.
53. M Jang, et al. Oriental Medicine Kyung-Ok-Ko Prevents and Alleviates Dehydroepiandrosterone-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rats. *PloS one.* 2014;9(2):e87623.
54. Dissen GA, et al. Intraovarian excess of nerve growth factor increase androgen secretion and disrupts estrous cyclicity in the rat. *Endocrinology.* 2000;141(3):1073-81.
55. Smagin GN, et al. The role of CRH in behavioral responses to stress. *Peptides.* 2001;22(5):713-24.
56. 김정구. 다낭성 난소증. *대한산부인과학회 연수강좌.* 1992;21(0):51-62.