대한한방부인과학회지
J Korean Obstet Gynecol. VOL.28 NO.3 : 054-073 (2015)
http://dx.doi.org/10.15204/jkobgy.2015.28.3.054

益氣補血湯 물 추출물이 PTU로 유발된 Rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향

대구한의대 한의과대학 부인과교실
손지혜, 김동철

ABSTRACT

Effects of *Yikgeebohyul-tang* Aqueous Extracts on the Rat Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil

Ji-Hye Son, Dong-Chul Kim
Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University Hospital

Objectives: The object of this study was to evaluate the effect of *Yikgeebohyul-tang* aqueous extracts (YKBHT) on the propylthiouracil (PTU)-induced rat hypothyroidism.

Methods: The rats were divided into 6 groups : intact vehicle control, PTU control, LT4, YKBHT 500, 250 and 125 mg/kg treated groups. Hypothyroidism was induced by daily subcutaneous treatment of PTU 10 mg/kg for 28 days. YKBHT aqueous extracts were administered once a day as an oral dose of 500, 250 and 125 mg/kg for 42 days. The changes were observed : weight of body, thyroid gland, liver, testis, epididymis and prostate, serum thyroid hormone levels, serum male sex hormone levels, serum lipid profiles, liver and testis antioxidant system. These results were compared with LT4 0.5 mg/kg intraperitoneally treated rats.

Results: These PTU induced hypothyroidism and related hepatic and male reproductive organ damages were favorably and dose-dependently inhibited by treatment of YKBHT 500, 250 and 125 mg/kg, and YKBHT also effectively regulated the PTU-induced abnormal antioxidant defense factor changes in the both liver and testis. Although, LT4 also inhibited PTU-induced hypothyroidism and relative liver damages. But it deteriorated the hypothyroidism related testis, epididymis and prostate damages through testicular oxidative damages.

Conclusions: The result of this study suggests that YKBHT has favorable effects on the hypothyroidism and related liver and reproductive organ damages with augmentation of antioxidant defense factor in the testis and liver. YKBHT 500, 250 and 125 mg/kg dose-dependently inhibited PTU-induced hypothyroidism and related liver and male reproductive organ damages in rats.

Key Words: *Yikgeebohyul-tang*, Hypothyroidism, Levothyroxine, Propylthiouracil

Corresponding author(Dong-Chul Kim) : Daegu Haany Univ. Pohang Korean Medicine Hospital, 907-8, Daejam-dong, Nam-gu, Pohang-si, Gyeongsangbuk-do, Korea
Tel : 054-271-8002 Fax : 054-281-7463 E-mail : kdc072@dhu.ac.kr

Ⅰ. 서 론

갑상선기능저하증이란 갑상선 호르몬의 결핍이 일어나 말초조직의 대사가 저하된 상태를 일컫는 것으로서 갑상선 호르몬의 감소로 인하여 발생하는 일련의 증상을 주소로 하는 질환이다[1,2].

갑상선기능저하증의 일반적인 주요 임상 소견은 전신의 대사과정 지연으로 나타나는 피로 및 쇠약, 한불내성, 서맥, 부종, 체중증가, 변비 등의 증상이 있고 glycosaminoglycan 등 기질의 축적으로 인해 생기는 피부의 변화, 목소리 변화, 탈모 등의 증상이 있다[1,3,4].

갑상선기능저하증의 치료법은 부족한 갑상선 호르몬을 보충해줌으로써 말초조직 내의 대사를 정상적으로 만드는 것이 목표이다[1,3]. 하지만 갑상선 호르몬제는 일생동안 약물을 복용해야하며, 주로 사용되고 있는 LT_4는 허혈성 심질환의 부작용뿐만 아니라 갑상선 호르몬 요구량을 변화시키거나 LT_4를 보충해도 호전이 없는 등의 문제점을 유발한다[1,3,5,6].

갑상선기능저하증은 다양한 증상들을 가지고 있어 하나의 한의학적 病證에 대응시키기는 어렵지만 浮腫, 虛勞, 語遲, 行遲, 解顱, 結陽證 등의 범주로 인식할 수 있으며[2] 그 원인을 氣血不足, 命門火衰, 心腎陽虛, 脾腎陽虛 등으로 보고 있고, 치료에는 補氣補血, 溫補腎陽, 溫補心陽, 溫補脾腎하는 大營煎, 八味地黃丸, 十全大補湯, 右歸飮, 補中益氣湯 등이 응용되고 있다[4].

益氣補血湯은 金[7]의 ≪東洋醫學 診療要鑑≫에 수록되어 있으며, 補中益氣湯, 滋陰健脾湯이 포함된 처방으로[8] 氣血不足으로 因한 困倦, 無力, 頭重, 眩暈, 精神不淸 등에 사용되었다[9]. 益氣補血湯은 補氣, 補血의 효과와 면역력 개선의 효과가 있다고 알려져 있으나[8] 갑상선 기능 이상에 미치는 효과에 대해서는 아직 실험적으로 연구된 바가 없었다.

이에 본 연구에서는 익기보혈탕 물 추출물(*Yikgeebohyul-tang*, YKBHT)이 propylthiouracil(PTU)로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향과 갑상선기능저하증으로 초래될 수 있는 간손상과 생식기 장애에 미치는 효과에 대해 관찰하였으며, 갑상선기능저하증 치료제로 사용되고 있는 LT_4 투여군과 비교하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 실 험

1. 재 료

1) 약 물

약재는 대원약업사(Daegu, Korea)에서 매입한 것으로 관능검사를 통하여 선정하여 사용하였으며, 본 실험에 사용된 益氣補血湯의 처방 구성은 대구한의대학교 원내처방집[9]을 기준으로 하였다(Table 1). 선정된 약제 10첩 분량(804.00 g)을 취하여 정제수 10 ℓ로 가열 추출한 후(60℃, 3시간, 3번) 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(Eyela N-1110, Tokyo, Japan)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻었다. 그 다음 이 추출물을 동결 건조시켜 총 150.35 g(수율 18.70%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 또한 대조약물로는 백색 분말의 LT_4(Sigma, St. Louise, MO, USA)[10,11]를 사용하였으며, 준비한 익기보혈탕 물 추출물과 LT_4는 -20℃로

냉동 보관 후 실험에 사용하였다.

Table 1. Composition of YKBHT Used in this Study

Herb		Amounts (g)
黃 芪 (密炙)	*Astragali Radix (stir bake with honey)*	6.00
白 朮	*Atractylodis Rhizoma Alba*	6.00
山査肉	*Crataegi Fructus*	4.00
香附子	*Cyperi Rhizoma*	4.00
半 夏	*Pinelliae Tuber*	4.00
陳 皮	*Citri Percarpium*	4.00
白茯苓	*Hoelen*	4.00
神 麴 (炒)	*Massa Medicata Fermentata (stir-bake)*	4.00
麥 芽 (炒)	*Hordei Germinatus Fructus (stir-bake)*	4.00
甘 草	*Glycyrrhizae Radix*	4.00
生 薑	*Zingiberis Rhizoma Recens*	4.00
大 棗	*Zipyphi Fructus*	4.00
厚 朴	*Magnoliae Cortex*	3.20
砂 仁	*Amomi Xanthioides Fructus*	3.20
當歸身	*Angelicae Gigantis Radix*	2.80
白芍藥	*Paeoniae Radix*	2.80
乾地黃	*Rehmanniae Recens Radix*	2.80
人 蔘	*Ginseng Radix*	2.40
白茯神	*Poria*	2.40
麥門冬	*Ophiopogonis Radix*	2.40
遠 志	*Polygalae Radix*	2.40
川 芎	*Cnidii Rhizoma*	2.00
木 香	*Saussureae Radix*	2.00
Total	23 types	80.40

2) 동 물

132마리의 수컷 SPF.VAF Outbred Crl:CD [Sprague-Dawley] rat(6-wk old upon receipt, OrientBio, Seungnam, Korea)을 4마리씩 polycarbonate 사육상자에 수용하여 온도(20~25℃)와 습도(40~45%)를 조절한 사육실에서 15일 동안의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였다. 명암 주기는 12시간 주기로 조절하였고, 사료(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 순화과정 후 체중(Average : 285.60±11.85 g)이 일정한 실험동물을 선별한 후 군당 8마리씩, 총 6개군으로 구분하여 실험에 사용하였다.

모든 실험동물은 YKBHT 또는 용매 투여 시작일 및 최종 부검일 18시간 전부터 각각 절식을 실시하였으며, picric acid로 개체를 식별하였다. 본 동물실험은 대구한의대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)의 사전 승인을 받아 수행하였다(승인번호: DHU2013-021).

2. 방 법

1) 실험군 및 대조군 설정

실험동물은 군당 8마리씩 6그룹 - 정상 대조군, PTU 대조군, LT_4 투여군 및 세 용량의 YKBHT 투여군으로 구분하여 실험을 실시하였다. YKBHT 투여군은 1000, 500 및 250 mg의 YKBHT을 각각 10 ml의 멸균 증류수에 용해시켜, kg 당 5 ml의 용량으로 매일 1회씩 PTU 투여 시작 2주 전부터 42일 동안 경구 투여하였다.

LT_4 투여군은 이전의 방법[10,11]에 따라 2.5 mg의 LT_4를 10 ml의 멸균 생리식염수에 용해시켜, kg 당 2 ml의 용량으로 PTU 투여 시작일로부터 28일 동안 매일 복강 주사하였다. 한편 정상 및 PTU 대조군에서는 동일한 용량의 멸균 증류수를 YKBHT 투여군과 동일한 기간 동안 경구 투여하였다.

Mogulkoç 등[10-2]의 방법에 따라 50 mg

의 PTU(Sigma, St. Louise, MO, USA)를 10 ml 멸균 생리식염수에 용해시킨 후 kg 당 2 ml의 용량으로 매일 1회씩, 28일간 등쪽의 경부 피하에 주사하여 갑상선기능저하증을 유발하였다. 한편 정상 대조군에서는 PTU 대신 동일한 용량의 멸균 생리식염수만 동일한 방법과 기간 동안 투여하였다.

2) 체중 측정

모든 실험동물의 체중을 automatic electronic balance(Precisa Instrument, Zürich, Switzland)를 이용하여 YKBHT 투여 시작 1일 전, 투여 시작일, 투여 7, 14(PTU 및 LT_4 투여 시작일), 21, 28, 35, 41 및 42(최종 희생일)일 후에 각각 측정하였다. 사료섭취에 따른 체중 변화를 최소화하기 위해서 모든 실험동물은 YKBHT 투여시작일 및 최종 희생일에 18시간 정도 절식을 실시하였다.

3) 장기 중량의 측정

최종 희생일에 모든 실험동물의 좌측 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선을 적출·분리하여 중량을 측정한 것을 절대중량(absolute wet-weight)으로 하였으며, 체중의 변화에 수반되는 이차적인 변화를 최소화하기 위해 체중에 대한 절대중량의 비율인 상대중량을 다음의 공식 [1]를 이용하여 각각 산출하였다.

EQUATION [1]. Relative Organ Weights (%)=(Absolute organ weights/Body weights at sacrifice)×100

4) 채혈 및 혈청의 분리

최종 희생일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식한 후 대정맥에서 각각 6 ml의 혈액을 채취하였고, 상온에서 1시간 정도 방치한 다음 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였으며, 분석 전까지 -150℃의 초저온냉장고(Deep freezer; Sanyo, Tokyo, Japan)에 보관하였다.

5) 혈청 중 호르몬 함량의 측정

Radioimmunoassay 법[13]에 의거하여 혈청 중 TSH, T_3, T_4, testosterone, DHT 및 FSH 함량을 각각 Coat A count Total TSH, T_3, T_4, testosterone, DHT 및 FSH kit(DPC, Danville, CA, USA)을 사용하여 Gamma count Cobra II(Packard Co., Downers Grove, IL, USA)로 pg/ml, ng/ml 또는 μg/ml 단위로 각각 측정하였다.

6) 혈청 중 지질 함량의 측정

자동혈액분석장치(Toshiba 200FR, Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 total cholesterol, HDL, LDL 및 triglyceride의 혈청 중 함량을 각각 mg/dl 단위로 측정하였다.

7) 혈청 중 AST 및 ALT 함량의 측정

자동혈액분석장치(Toshiba 200FR, Toshiba, Tokyo, Japan)를 이용하여 AST 및 ALT의 혈청 중 함량을 각각 IU/ℓ단위로 측정하였다.

8) 항산화 system의 측정

Kavutcu 등[14]의 방법에 따라 적출한 간 및 고환의 일부 조직을 얼음으로 냉각한 후 0.01 M Tris-HCl(pH 7.4)을 이용하여 homogenize 한 다음 800× g으로 10분간 원심분리하여 상층액을 분리하고, 다시 12,000× g으로 15분간 원심분리하여 mitochondrial fraction을 준비하였다. 이후 단백질 함량은 Lowry 등[15]의 방법으로 bovine serum albumin을 standard로 이용하여 측정하였다. 지질 과산화 정도(lipid peroxidation)는 Jamall과 Smith[16]의 방법으로 2-thiobarbituric acid를 이용하여 흡광도 525 nm에서 측정하여 malondialdehyde(MDA) nM/mg protein 단위로 측정하였다. 또한 H_2O_2 함량은

Pick과 Keisari[17] 방법에 따라 horseradish peroxidase(Sigma, St. Louise, MO, USA)와 phenol red(Wako, Osaka, Japan)를 이용하여 nM/mg protein 단위로 spectrophotometry로 측정하였으며, Aebi[18]의 방법에 따라, H_2O_2 분해능을 이용하여 catalase 함량을 흡광도 240 nm에서 측정하였다. 즉, pH 7.0, 온도 25℃하에서 1 μmol의 H_2O_2를 분해하는데 필요한 catalase를 1 unit(U)으로 정의하여 U/mg protein의 단위로 catalae의 활성을 평가하였다. SOD 활성은 Nishikimi 등[19]의 nicotinamide adenine dinucleotide (reduced)-phenazine methosulphate-nitroblue-tetrazolium 억제 반응을 변형시킨 Kakkar 등[20]의 방법을 이용하여 평가하였다. SOD 1 unit는 상온(25±2℃)에서 1분 동안 formazan 형성을 50% 억제하는 농도로 정의하여, U/mg protein 단위로 측정하였다.

9) 조직병리

최종 희생일에 좌측 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선 조직을 적출한 다음 세포로 절단하였다. 10% 중성포르말린에 18시간 이상 고정시킨 후 탈수를 거쳐 파라핀 포매를 한 뒤 3 μm의 조직 절편을 제작하여 H&E 염색을 실시한 것을 광학현미경으로 관찰하였다. 또한 Ku and Lee[10]의 방법에 따라 세포 절단한 갑상선 전체 두께(μm/central regions) 및 평균 갑상선 여포 직경(μm/follicle)을 각각 automated image analysis process(*i*Solution FL ver 9.1, IMT *i*-solution Inc., Quebec, Canada)를 이용하여 측정하였다. 또한 Subudhi 등[21]과 같은 방법에 따라 automated image analysis process 이용하여 단위 면적당 간세포의 수를 nuclei numbers/mm^2단위로 산출하였다. 고환 내 정세관의 평균 직경과 도관 내 성숙한 정자를 함유한 stage Ⅰ~Ⅱ[22]의 정세관이 차지하는 비율을 각각 μm/tubule 및 %/mm^2단위로 측정하였고, 부고환 두부(head)의 평균 두께 및 정자수의 감소를 나타내는 부고환 세관(Aspermatogina/oligospermato-gonia tubules)의 비율도 mm/head region 및 %/mm^2단위로 측정하였다. 전립선 도관상피의 평균 두께(μm/tubule) 및 위축, 전립선 도관의 비율(%/mm^2) 역시 automated image analysis process를 이용하여 각각 측정하였다.

10) 통계처리

모든 수치는 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였으며, Levene test를 실시하여 분산동질성을 검증하였다[23]. 등분산일 경우에는 one way ANOVA test를 실시한 다음, 유의성이 인정된 경우에는 LSD test로 사후 검증을 실시하여 군 간의 유의성을 측정하였고, 비등분산일 경우에는 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 실시한 다음, 유의성이 인정된 경우에는 Mann-Whitney U test로 사후 검증을 실시하여 군 간의 유의성을 측정하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows(Release 14.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 평가하였고, p-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다[24].

PTU 유발 갑상선기능저하증에 대한 YKBHT 또는 LT_4의 유효한 효과를 보다 명확히 하기 위하여, YKBHT 또는 LT_4 투여군과 PTU 대조군과의 percent change를 다음의 공식 [2]를 이용하여 측정하였다. 또한 PTU에 의한 갑상선기능저하증 및 관련 간 및 생식기 장애의 유발 정도를 보다 명확히 하기 위해 정상 대조군과 PTU 대조군과의 percent change

를 다음의 공식 [3]을 이용하여 각각 측정하였다.

EQUATION [2]. Percentage Changes as Compared with PTU Control(%)
=((Data of administered groups-Data of PTU control)/Data of PTU control)×100

EQUATION [3]. Percentage Changes as Compared with Intact Control(%)
=((Data of PTU control-Data of intact vehicle control)/Data of intact vehicle control)×100

Ⅲ. 결 과

1. 체중의 변화

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 PTU 투여 3주 후부터 체중이 유의하게 감소하기 시작하여($p<0.01$), PTU 투여기간인 4주간 및 실험 전 기간 동안인 6주간의 체중 증가량이 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였다($p<0.01$). 한편 LT_4 투여군에서는 PTU 투여기간 및 실험 전 기간 동안 PTU 대조군에 비해 체중 증가량이 유의하게 증가하였다($p<0.01$).

500 및 250 mg/kg의 YKBHT 투여군에서도 PTU 투여기간 및 실험 전 기간 동안의 체중이 PTU 대조군에 비해 유의하게 증가하였고($p<0.01$), 125 mg/kg의 YKBHT 투여군에서도 유의성이 있는 것으로 인정되었다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$) (Table 2, Fig. 1).

Table 2. Changes on the Body Weight Gains after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Body weight gains during		
	2 weeks of YKBHT pretreatment	4 weeks of PTU treatment	6 weeks of total experiments
Controls			
Intact	103.13±6.98	59.50±18.12	162.63±20.43
PTU	102.25±8.15	-17.63±4.14[d]	84.63±9.66[a]
LT_4 treated group			
0.5 mg/kg	102.38±16.37	24.38±14.04[de]	126.75±18.53[ab]
YKBHT treated groups			
500 mg/kg	108.63±9.12	26.75±12.62[de]	135.38±18.34[ab]
250 mg/kg	112.13±4.94	5.00±5.29[de]	117.13±5.84[ab]
125 mg/kg	100.63±13.24	-0.50±4.57[de]	100.13±13.62[ac]

a ($p<0.01$) as compared with intact control by LSD test.
b ($p<0.01$) and c ($p<0.05$) as compared with PTU control by LSD test.
d ($p<0.01$) as compared with intact control by MW test.
e ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

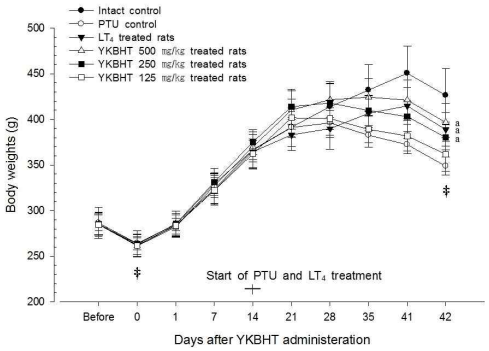

Fig. 1. Changes on the body weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
All rats were overnight fasted (‡).
a ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

2. 장기 중량의 변화

1) 갑상선

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 절대 및 상대 갑상선 중량이 유의하게 증가하였고($p<0.01$), LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 절대 및 상대 갑상선 중량이 유의하게 감소하였다($p<0.01$)(Fig. 2).

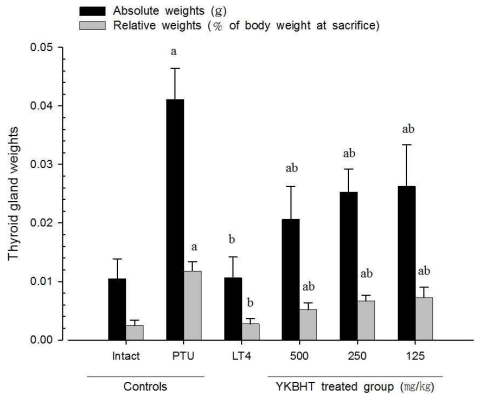

Fig. 2. Changes on thyroid gland weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) as compared with intact control by LSD test.
b ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

2) 간

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 절대 및 상대 간 중량이 유의하게 감소하였고($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 절대 및 상대 간 중량이 유의하게 증가하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$)(Fig. 3).

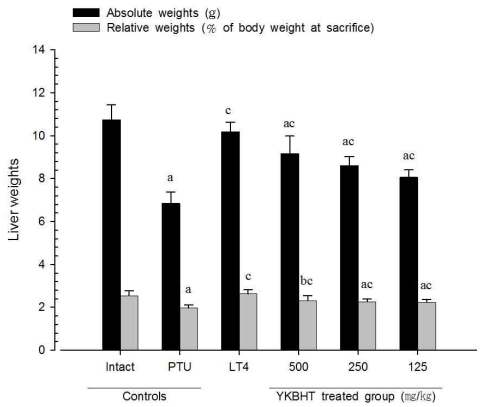

Fig. 3. Changes on liver weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

3) 고 환

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 고환 위축이 인정되었고, 절대 및 상대 고환의 중량도 유의하게 감소하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$). LT_4 투여군에서는 절대 고환 중량의 변화가 PTU 대조군과 유사하였고, 상대 고환 중량은 PTU 대조군에 비해 경미하게 감소하였으나 유의성은 없었다. 또한 500, 250 및 125 mg/kg의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 투여 용량 순으로 절대 및 상대 고환 중량이 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Fig. 4).

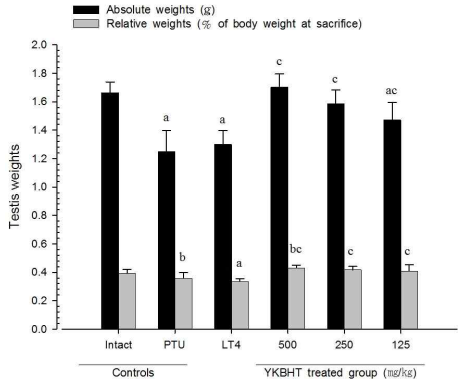

Fig. 4. Changes on testis weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

4) 부고환

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 절대 및 상대 부고환 중량이 유의하게 감소하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군과 유사한 절대 부고환 중량의 변화를 나타내었고, 상대 부고환 중량은 PTU 대조군에 비해 감소하였으나 유의성은 없었다. YKBHT 500, 250 및 125 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 절대 및 상대 부고환 중량이 투여 용량 순으로 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Fig. 5).

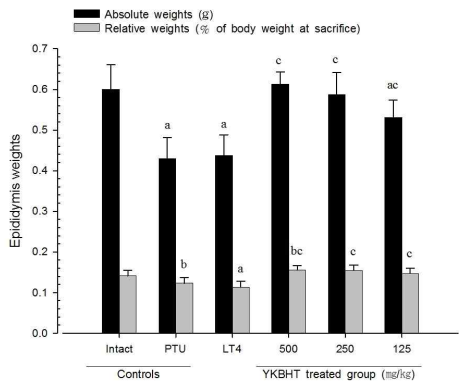

Fig. 5. Changes on epididymis weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

5) 전립선

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 절대 및 상대 전립선 중량이 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 절대 전립선 중량의 변화가 PTU 대조군과 유사하였고, 상대 전립선 중량은 PTU 대조군에 비해 경미하게 감소하였으나 유의성은 없었다. YKBHT 500, 250 및 125 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 절대 및 상대 전립선 중량이 투여 용량 순으로 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Fig. 6).

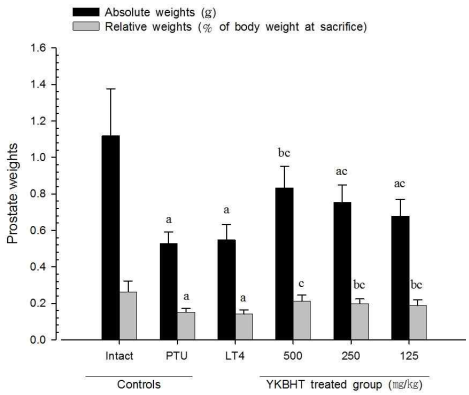

Fig. 6. Changes on prostate weights after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

3. 혈청 중 호르몬 함량의 변화

1) 갑상선 호르몬

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 혈청 중 T_3 및 T_4는 유의하게 감소하였

고($p<0.01$), TSH는 유의하게 증가하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 TSH는 유의하게 감소하였고($p<0.01$), T_4는 유의하게 증가하였으며($p<0.01$), T_3는 유의한 변화를 나타내지 않았다. 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 투여 용량 순으로 T_3 및 T_4 함량은 유의하게 증가하였고($p<0.01$), TSH 함량은 유의하게 감소하였다($p<0.01$) (Table 3).

Table 3. Changes on the Serum Thyroid Hormone Levels after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum hormone levels		
	T_3 (ng/ml)	T_4 (μg/ml)	TSH (ng/ml)
Controls			
Intact	72.21±7.66	5.23±1.13	15.02±3.00
PTU	17.93±4.68[a]	1.02±0.13[c]	56.90±13.42[c]
LT_4 treated group			
0.5 mg/kg	20.11±6.40[a]	6.70±1.31[de]	11.47±1.62[ce]
YKBHT treated groups			
500 mg/kg	40.49±13.18[ab]	3.94±0.83[de]	27.51±6.57[ce]
250 mg/kg	33.83±5.05[ab]	2.41±0.34[ce]	35.39±6.45[ce]
125 mg/kg	30.34±7.88[ab]	2.15±0.58[ce]	39.49±3.30[ce]

a ($p<0.01$) as compared with intact control by LSD test.
b ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.
c ($p<0.01$) and d ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
e ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

2) 성 호르몬

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 혈청 중 testosterone 및 DHT가 유의하게 감소하였고($p<0.01$), FSH는 유의하게 증가하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해서 DHT가 유의하게 감소하였고($p<0.05$), testosterone은 감소하였지만 유의성이 인정되지 않은 반면에 FSH는 유의하게 증가하였다($p<0.05$). 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 testosterone 및 DHT는 유의하게 증가하였고 ($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), FSH는 유의하게 감소하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$)(Table 4).

Table 4. Changes on the Serum Testicular Hormone Levels after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum hormone levels		
	Testosterone (ng/ml)	DHT (pg/ml)	FSH (ng/ml)
Controls			
Intact	3.19±0.38	169.38±15.83	10.41±1.68
PTU	2.03±0.24[a]	124.38±17.58[a]	17.01±1.38[a]
LT_4 treated group			
0.5 mg/kg	1.81±0.38[a]	104.88±16.09[ad]	18.95±1.23[ad]
YKBHT treated groups			
500 mg/kg	2.86±0.26[bc]	158.75±14.10[c]	12.55±1.59[ac]
250 mg/kg	2.56±0.35[ac]	149.88±12.41[bc]	14.13±1.46[ac]
125 mg/kg	2.44±0.25[ad]	146.25±10.05[ac]	14.64±1.51[ac]

a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) and d ($p<0.05$) as compared with PTU control by LSD test.

4. 혈청 성분 함량의 변화

1) 지 질

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 혈청 중 HDL이 유의하게 증가하였고($p<0.01$), triglyceride는 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 혈청 중 HDL은 유의하게 감소하였고($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), triglyceride는 유의하게 증가하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$). 한편 PTU 투여에 의해 혈청 중 total cholesterol 및 LDL가 유의한 변화를 나타내지 않았으며, LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서도 PTU 대조군에 비해 혈청 중 total cholesterol 및 LDL가 유의한 변화를 나타내지 않았다(Table 5).

2) AST 및 ALT

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 혈청 중 AST가 유의하게 증가하였고($p<0.01$), LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 AST의 증가가 각각 유의하게 억제되는 것으로 나타났다($p<0.01$). 한편 PTU 투여에 의해 혈청 중 ALT 함량은 유의한 변화를 나타내지 않았다(Fig. 7).

Table 5. Changes on the Serum Lipid Levels after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum levels (mg/dl)			
	Total cholesterol	LDL	HDL	Triglyceride
Controls				
Intact	62.08±11.14	16.48±1.50	23.78±6.62	88.90±12.95
PTU	69.89±9.30	16.66±1.32	52.18±10.53[a]	34.28±7.75[a]
LT_4 treated group				
0.5 mg/kg	64.00±9.11	15.64±1.29	26.65±7.59[c]	78.36±18.79[c]
YKBHT treated groups				
500 mg/kg	64.93±8.71	16.00±1.47	25.73±5.02[c]	73.31±17.44[bc]
250 mg/kg	68.73±11.50	16.40±1.72	33.89±10.68[bc]	59.08±11.18[ac]
125 mg/kg	65.29±11.89	16.21±2.15	35.45±11.63[bc]	51.96±10.21[ad]

a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) and d ($p<0.05$) as compared with PTU control by LSD test.

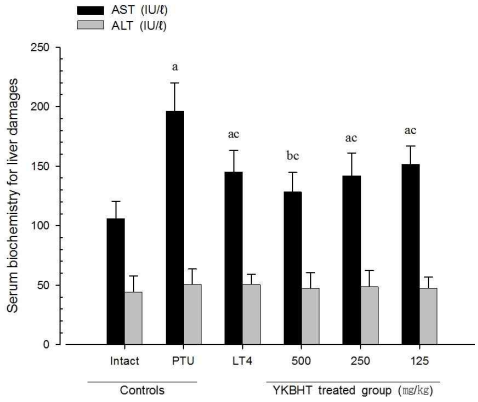

Fig. 7. Changes on serum AST and ALT levels after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

5. 항산화 system의 변화

1) 간

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 MDA가 경미하게 감소하였으나 유의성은 없었고, H_2O_2 함량 및 SOD 활성은 유의하게 증가하였으며($p<0.01$), CAT 활성은 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 각각 PTU 대조군에 비해 H_2O_2 함량 및 SOD 활성이 유의하게 감소하였고($p<0.01$), CAT 활성이 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Table 6).

2) 고 환

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 MDA 함량이 경미하게 감소하였으나 유의성은 없었으며, H_2O_2 함량은 유의하게 증가하였고($p<0.01$), SOD 및 CAT 활성은 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 CAT 활성이 PTU 대조군에 비해서 감소되었지만 유의성은 없었고, SOD 활성은 유의하게 감소하였으며($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), H_2O_2 함량은 유의하게 증가하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$). 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 SOD 및 CAT 활성이 투여 용량 순으로 유의하게 증가하였고($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), H_2O_2 함량은 유의하게 감소하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$)(Table 7).

Table 6. Changes on the Liver Antioxidant System after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Liver contents			
	MDA (nM/mg protein)	H_2O_2 (nM/mg protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)
Controls				
Intact	2.80±0.44	111.00±19.43	54.63±10.08	355.00±69.51
PTU	2.41±0.45	210.25±19.99[a]	84.00±10.17[a]	145.75±21.51[d]
LT_4 treated group				
0.5 mg/kg	2.59±0.55	88.50±20.22[bc]	49.75±13.42[c]	214.00±19.64[df]
YKBHT treated groups				
500 mg/kg	2.58±0.72	139.75±10.33[ac]	58.00±18.96[c]	267.00±61.54[ef]
250 mg/kg	2.58±0.42	157.88±11.99[ac]	61.88±11.05[c]	230.75±32.29[df]
125 mg/kg	2.56±0.64	167.50±16.54[ac]	65.75±13.09[c]	204.63±25.42[df]

a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.
d ($p<0.01$) and e ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
f ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

Table 7. Changes on the Testicular Antioxidant System after LT_4 and YKBHT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Testis contents			
	MDA (nM/mg protein)	H_2O_2 (nM/mg protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)
Controls				
Intact	5.43±1.03	24.25±5.18	28.38±3.70	26.00±7.33
PTU	4.84±0.86	48.63±9.88^{c}	13.63±2.72^{a}	13.38±2.62^{c}
LT_4 treated group				
0.5 mg/kg	5.22±1.11	65.13±13.42^{cf}	8.75±2.19^{ab}	11.13±2.90^{c}
YKBHT treated groups				
500 mg/kg	4.91±0.75	29.13±6.92^{e}	22.13±3.48^{ab}	22.63±4.14^{e}
250 mg/kg	5.02±1.04	33.13±5.03^{ce}	19.50±4.44^{ab}	19.25±1.98^{e}
125 mg/kg	4.58±0.90	35.75±7.05^{cf}	18.38±3.29^{ab}	18.25±2.38^{de}

a ($p<0.01$) as compared with intact control by LSD test.
b ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.
c ($p<0.01$) and d ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
e ($p<0.01$) and f ($p<0.05$) as compared with PTU control by MW test.

6. 조직병리학적 변화

1) 갑상선

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 갑상선 여포세포의 증식에 의한 비대 소견이 여포 직경 및 여포 내 colloid 물질의 감소와 함께 관찰되었다. 갑상선 전체 두께는 유의하게 증가하였으며($p<0.01$), 평균 갑상선 여포 직경은 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 갑상선 전체 두께가 유의하게 감소하였고($p<0.01$), 평균 갑상선 여포 직경은 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Fig. 8).

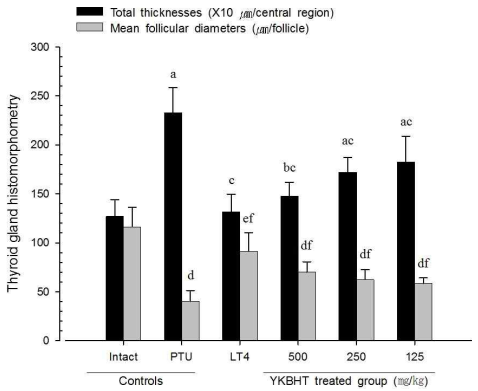

Fig. 8. Changes on the histomorphometry of thyroid glands after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.
d ($p<0.01$) and e ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
f ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

2) 간

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 지방 소적의 침윤에 의한 간세포의 종창

으로 단위 면적당 간세포의 수가 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 간세포의 종창이 억제되어 PTU 대조군에 비해 단위 면적당 간세포 수가 유의하게 증가하였고($p<0.01$), YKBHT 500 및 250 mg/kg 투여군에서도 간세포의 종창이 억제되어 PTU 대조군에 비해 투여 용량 순으로 단위 면적당 간세포 수가 유의하게 증가하였다($p<0.01$). 한편 YKBHT 125 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 현저한 단위 면적당 간세포 수의 증가를 나타내었지만 유의성은 없었다(Fig. 9).

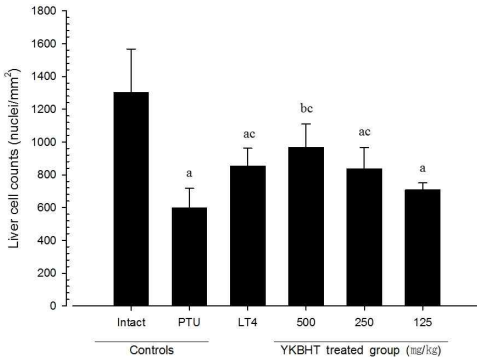

Fig. 9. Changes on the histomorphometry of liver after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by MW test.

3) 고 환

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 정세관의 위축 및 정세관내 정자 형성의 현저한 억제를 보였는데, 이에 정세관 평균 직경 및 성숙 정자를 나타내는 stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율이 유의하게 감소하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해서도 평균 정세관 직경이 유의하게 감소하였고($p<0.05$), stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율의 감소도 나타났으나 유의성은 없었다. 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 정세관 평균 직경 및 stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율이 투여 용량 순으로 유의하게 증가하였다($p<0.01$)(Fig. 10).

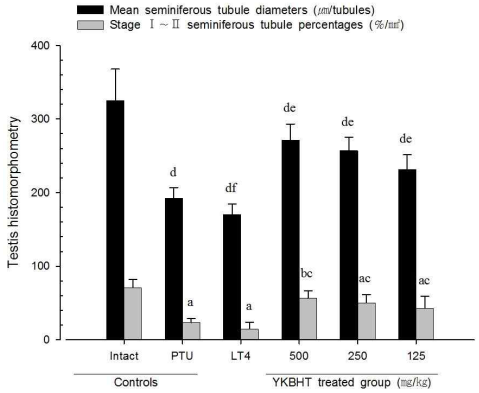

Fig. 10. Changes on the histomorphometry of testis after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.
d ($p<0.01$) as compared with intact control by MW test.
e ($p<0.01$) and f ($p<0.05$) as compared with PTU control by MW test.

4) 부고환

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 부고환 두부의 평균 직경이 유의하게 감소하였고($p<0.01$), 정자 감소증을 나타내는 부고환 도관 비율은 유의하게 증가하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 부고환 두부의 평균 직경이 유의하게 증가하였고($p<0.01$), 부고환 도관 비율은 유의하게 증가하는 것으로 나타났다($p<0.01$). 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 부고환 두부 평균 직경이 유의하게 증가하였고($p<0.01$), 부고환 도관 비율은 유의하게 감소하였

다(p<0.01)(Fig. 11).

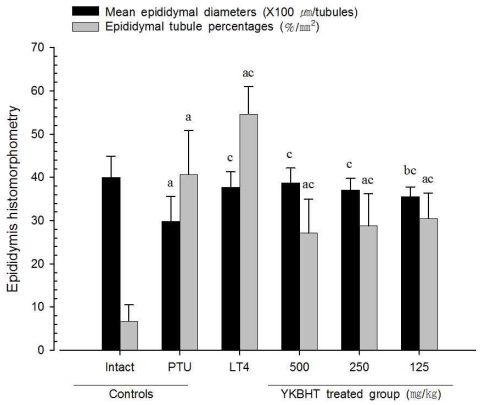

Fig. 11. Changes on the histomorphometry of epididymis after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by LSD test.
c ($p<0.01$) as compared with PTU control by LSD test.

5) 전립선

PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비해 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 감소하였고($p<0.01$), 위축 소견을 나타내는 전립선 도관 비율은 유의하게 증가하였다($p<0.01$). LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해서도 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 감소하였고($p<0.01$ 또는 $p<0.05$), 위축 도관 비율은 유의하게 증가하였다($p<0.01$ 또는 $p<0.05$). 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 투여 용량 순으로 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 증가하였고($p<0.01$), 위축 도관 비율이 유의하게 감소하였다($p<0.01$)(Fig. 12).

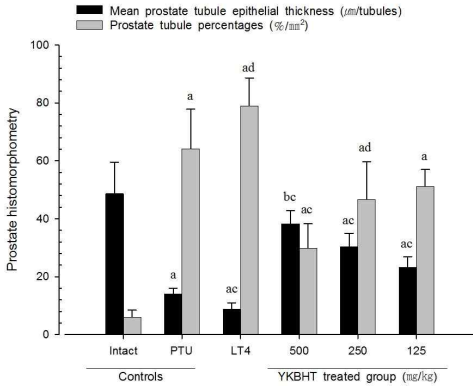

Fig. 12. Changes on the histomorphometry of prostate after LT_4 and YKBHT treatment in PTU-treated rats.
a ($p<0.01$) and b ($p<0.05$) as compared with intact control by MW test.
c ($p<0.01$) and d ($p<0.05$) as compared with PTU control by MW test.

Ⅳ. 고 찰

갑상선기능저하증은 다양한 질환 및 약물 등으로 인해 갑상선 호르몬의 생성이 감소되어 나타나는 일련의 증상을 총칭하는 증후군으로 그 증상이 다양하여 우울증, 치매 및 파킨슨병 등과 감별이 어렵고, 서서히 나타나는 특징 때문에[33] 갑상선 호르몬의 혈중농도 측정으로 진단을 해야한다[26,27].

서양의학에서는 갑상선기능저하증 환자의 말초조직의 정상화를 이루기 위해 갑상선 호르몬의 결핍을 보충하는 치료를 하며, 주로 LT_4를 사용한다. 하지만 갑상선 호르몬 보충요법에는 여러 부작용들이 뒤따르는데 그 중 가장 다발하는 부작용으로는 갑상선기능항진증이 있다[10,11].

益氣補血湯은 ≪東洋醫學 診療要鑑≫[7]에 수록되어 있으며, 氣血을 大補하여 飮食無味, 痰盛, 眩暈 등의 증상에 쓰인다. 益氣補血湯의 적응증인 飮食無味, 痰盛,

眩暈, 寒溫不適, 耗損元氣 등의 氣虛 증상[7,28,29]이 갑상선기능저하증의 식욕감소, 부종, 어지러움, 피로, 무력감, 한불내성 등의 증상[4,25]과 유사하여 갑상선 기능 이상에 益氣補血湯이 효과가 있을 것으로 기대되나 아직 이에 대하여 연구된 바가 없었다.

본 실험은 YKBHT이 PTU로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향을 체중, 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선의 중량과 혈청 중 갑상선 호르몬, 혈청 중 성 호르몬, 혈청 중 지질, 혈청 중 AST 및 ALT, 간 및 고환 항산화 system의 변화와 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선의 조직병리학적 변화를 통해 관찰하였다. 그 결과는 갑상선기능저하증 치료제로 사용되고 있는 LT_4 0.5 mg/kg 복강 투여군과 비교하였다.

일반적으로 갑상선기능저하증이 생겼을 경우에 체중의 증가가 일어나게 되지만 이때 체중의 증가를 보상하기 위한 기전으로 leptin의 분비가 증가하게 되면 오히려 체중의 감소가 유발될 수도 있다[30,31]. 본 실험 결과에서도 PTU 대조군에서 4주간의 PTU 투여기간 및 6주간의 실험 전 기간 동안의 체중 증가량이 정상 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 한편 이러한 PTU 대조군의 체중 및 체중 증가량의 감소가 LT_4 및 세 용량의 YKBHT 투여군에 의해 현저히 억제되어 YKBHT은 PTU 투여로 인한 갑상선기능저하증시 유발되는 체중의 감소를 매우 효과적으로 억제하는 것으로 판단된다.

혈청 TSH가 10 μU/ml 이상이면서 T_4의 감소, T_3의 정상 또는 감소된 경우를 갑상선기능저하증으로 진단한다[1]. PTU 대조군에서 정상 대조군에 비해 TSH가 유의하게 증가하였고, T_3 및 T_4의 절대적 감소가 유의하게 나타났다. 한편 LT_4 투여에 의해 TSH의 함량 감소와 T_4의 함량 증가는 인정되었으나 T_3의 농도에는 별다른 영향을 미치지 않은 반면, YKBHT 투여군에서는 용량 순으로 TSH의 감소와 T_4의 증가가 각각 인정되었고, T_3 역시 유의성 있게 증가되었다. 또한 PTU 대조군에서 현저한 갑상선 중량의 증가를 보였는데 조직병리학적인 소견으로는 갑상선 전체 두께가 유의하게 증가하였고, 평균 갑상선 여포 직경이 유의하게 감소되었다. 한편 이러한 갑상선 중량 및 비활동성 갑상선 종대의 조직병리학적 변화가 세 용량의 YKBHT 투여에 의해 용량 순으로 억제되었다. 따라서 YKBHT은 PTU에 의한 갑상선의 변화를 직접적으로 억제하는 것으로 판단된다. 그러므로 YKBHT은 LT_4와는 달리 단순히 감소된 T_4의 보충뿐만 아니라 본 실험에서 확인된 항산화 방어 시스템의 활성을 통해 갑상선 여포세포의 변화를 억제하여 갑상선기능저하증에 유효한 효과를 나타내는 것으로 판단되나 정확한 기전을 알 수는 없었다.

갑상선기능저하증에서 일반적으로 나타나는 지질 단백질의 이상은 total cholesterol 및 LDL 함량의 증가이며, LT_4의 투여로 현저히 억제되는 것으로 알려져 있다[33]. 본 실험에서 PTU 투여로 인한 혈청 중 total cholesterol 및 LDL의 변화가 의미있는 것으로 인정되지 않았으나 HDL의 증가와 triglyceride의 감소는 유의성 있는 변화를 보였다. 이는 갑상선기능저하증에 있어 사람의 일반적인 지질 대사와는 반대의 결과로서 갑상선 호르몬이 지질 대사에 있어서 종 간의 차이를 보인

다[32]는 것을 알 수 있다. LT_4 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 유의성 있는 혈청 중 HDL의 함량 감소와 triglyceride 함량의 증가가 각각 인정되었다. 세 용량의 YKBHT 투여군에서도 PTU 대조군에 비해 혈청 중 HDL의 함량 감소와 triglyceride 함량의 증가가 인정되었는데 이것은 YKBHT이 PTU로 유발된 지질대사 장애를 갑상선 호르몬의 함량을 증가시킴으로써 호전된 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증에서 혈청 내 효소인 AST와 ALT의 상승이 관찰되며[10,11,21], PTU를 투여한 갑상선기능항진증 환자의 30%에서도 이들 효소의 증가가 나타난다[34]. 본 실험에서 간 중량의 감소, 혈청 중 AST의 증가, 간세포의 지방소적 침윤으로 인한 비대와 그에 따른 단위 면적당 간세포의 수적 감소가 PTU 투여에 의해 유발되었으며, ALT의 증가는 인정되지 않았다. LT_4 및 YKBHT 투여군에서는 이러한 PTU 투여에 의한 간 손상이 현저히 억제되었다. 따라서 LT_4 및 YKBHT이 갑상선기능저하증으로 유발되는 간 손상을 억제하는 것으로 생각된다.

고환은 갑상선기능저하증에서 현저한 위축과 함께 남성 호르몬인 testosterone 및 DHT의 감소와 FSH의 증가가 수반된다[35]. 본 실험의 결과에서도 PTU 투여에 의해 고환, 부고환 및 전립선 중량 감소, 남성 호르몬의 함량 감소, 부고환 위축과 정자 감소증을 나타내는 부고환 도관의 수적 증가, 고환 정세관의 위축 및 성숙 정자를 함유한 stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율의 감소, 전립선 도관의 현저한 위축이 조직병리학적으로 인정되었다. LT_4 투여군에서는 평균 정세관 직경과 stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율의 감소를 나타내었고, 부고환 도관 비율과 부고환 두부 평균 직경이 유의하게 증가하였으며, 전립선 도관 상피의 평균두께 위축 및 도관 비율의 증가하였고, 혈청 중 남성 호르몬의 감소가 유의하게 인정되어 LT_4 투여로 인한 생식기 손상을 확인하였다. 한편 세 용량의 YKBHT 투여군에서는 PTU 유발 생식기 장애가 현저히 억제되었고, 특히 고환 내 항산화 system 변화가 현저히 억제되었으므로 YKBHT은 고환 내 항산화 작용을 일으켜 PTU 유발로 인한 갑상선기능저하증에서 초래되는 생식기 장애를 억제하는 것으로 생각된다.

갑상선기능저하증 상태에서는 기초 대사량이 감소하고, 세포 호흡이 억제되며, MDA가 억제되고, SOD의 경미한 증가와 함께 CAT의 현저한 감소가 발생하게 되며, H_2O_2가 간 조직 내 축적 되는 등 신체 항산화 system의 변화가 초래되는 것으로 알려져 있다[14]. 본 실험의 결과에서도 이전의 연구들[10,11,21]과 유사하게 PTU 투여로 인해 MDA가 경미한 감소를 보였고, 대표적인 내인성 항산화 효소인 SOD 활성이 유의한 증가를 보였다. 또한 CAT의 현저한 감소로 인해 대표적인 세포호흡성 산화물질로 알려져 있는 H_2O_2가 증가하는 결과를 나타내었다. LT_4 및 YKBHT은 SOD의 활성을 유의하게 억제하였고, 현저한 CAT의 활성 증가를 통해 H_2O_2의 간세포 내 축적을 억제시키는 것으로 관찰되었다.

현재 남성 불임의 중요한 인자 중 하나가 고환의 산화적 stress로 알려져 있으며[36], 갑상선의 상태에 따라 정자의 수적 변화가 초래되는 것으로 알려져 있다[37]. 본 실험에서 YKBHT은 고환 내 항산화 system의 변화를 현저히 억제하여 PTU

유발로 인한 갑상선기능저하증에서 초래되는 생식기 장애를 억제하는 것으로 판단된다. 한편 LT_4 투여군에서는 이전의 보고[38]와 유사하게 항산화 방어 system 약화로 인한 생식기 장애의 악화가 인정되었다. 결과적으로 YKBHT은 간뿐만 아니라 고환에서도 양호한 항산화 효과를 나타내었다.

이상에서 YKBHT의 경구투여는 PTU로 유발된 갑상선기능저하증으로 초래되는 체중의 감소, 갑상선 종대, 갑상선 및 성 호르몬의 감소, 혈청 중 지질 함량의 변화 및 간과 생식기 손상을 용량 순으로 억제하였고, 갑상선기능저하증시 초래되는 항산화 system의 변화 역시 용량 순으로 억제하였다. 또한 LT_4 투여 이후 보였던 생식기 장애의 악화가 YKBHT에서는 보이지 않았다. 따라서 益氣補血湯이 갑상선기능저하증에 매우 유효한 효과를 나타낼 뿐만 아니라 생식기 장애를 일으키는 LT_4를 대체할 수 있을 것으로 기대된다. 향후 YKBHT의 효능에 대한 임상연구를 병행하며 구성 개별 약재의 효능 검색과 더불어 다양한 방면의 기전적인 연구를 더 수행해야 할 것으로 사료된다.

Ⅴ. 결 론

PTU로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 YKBHT의 영향을 평가하기 위하여 500, 250 및 125 mg/kg의 YKBHT을 투여 후 그 변화를 LT_4 투여군과 비교하여 살펴본 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중의 변화는 LT_4 및 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 PTU 투여기간 및 실험 전 기간 동안 체중 증가량이 유의하게 증가하였다.
2. 장기의 중량 변화는 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 갑상선, 간, 고환, 부고환 및 전립선 등의 절대 및 상대 중량이 용량 순으로 각각 유의하게 증가하였다.
3. 혈청 중 갑상선 호르몬은 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 용량 순으로 T_3 및 T_4 함량의 증가, TSH 함량의 감소가 각각 유의하게 나타났다.
4. 혈청 중 성 호르몬은 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 testosterone 및 DHT 함량의 증가, FSH 함량 감소가 용량 순으로 유의하게 나타났다.
5. 혈청 중 지질 함량은 LT_4 및 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 HDL의 감소 및 triglyceride 함량의 증가가 용량 순으로 유의하게 나타났다.
6. 혈청 중 AST 및 ALT 함량은 LT_4 및 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 AST의 증가가 용량 순으로 유의하게 억제되었다.
7. 간의 항산화 system의 변화는 LT_4 및 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 용량 순으로 간 CAT 활성 증가가 유의하게 나타났고, 용량 순으로 간 H_2O_2 함량 및 SOD 활성 감소가 유의하게 나타났다. 고환의 항산화 system의 변화는 YKBHT 투여군에서 용량 순으로 고환 SOD와 CAT 활성의 증가와 고환 H_2O_2 함량의 감소가 각각 유의하게 나타났다.
8. 조직병리학적 변화는 YKBHT 투여군에서 PTU 대조군에 비해 갑상선 전체 두께의 감소와 평균 갑상선 여포 직

경의 증가, 부고환 두부 평균 직경의 증가와 부고환 도관 비율의 감소가 각각 유의하게 나타났다. 또한 용량 순으로 단위 면적당 간세포 수의 증가, 정세관 평균 직경 증가 및 stage Ⅰ~Ⅱ 정세관 비율 증가, 전립선 도관 상피의 평균 두께 증가 및 위축 도관 비율의 감소가 각각 유의하게 나타났다.

□ Received : July 24, 2015
□ Revised : July 27, 2015
□ Accepted : August 09, 2015

참고문헌

1. Joe BY. Clinical thyroidology. 2nd. Seoul:Korea Medicine. 2001:231-55, 409-41.
2. The Society of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology. Korean Medicine Obstetrics & Gynecology Ha. 1st edition. Seoul: Euiseongdang. 2012:234-5, 613.
3. Ahn SY. Thyroid Clinic. Seoul:Sungbosa. 2004:132-54, 248.
4. Du HG. Donguishingyehak. Seoul: Institute of Oriental Medicine. 1993: 729, 867-74, 1042, 1059-65.
5. Song YG, Oh YS. tiroidología. Seoul: Korea Medicine. 1995:131-88, 223-47.
6. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001; 56(1):74-81.
7. Kim JJ. Dongyang-uihak Jinryo-yogam (東洋醫學 診療要鑑). Seoul:Institute of Oriental Medicine. 1974:176-7.
8. Hong JA et al. Effect of Yikgeebohyul-tang on Hair Regrowth and Cytokine Changes on Hair-Removed C57BL/6 Mice. The Journal of Korean Oriental Medicine. 2010;31(1):138-52.
9. The Society of Daegu Oriental Hospital of Daegu Haany University. Hospital formula. Daegu:Daejin Publish Munhuasa. 1990:143.
10. Ku SK, Lee YJ. Effects of Lonicerae Flos on the 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU)-induced rat hypothyroidism. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2010;24(4):630-7.
11. Kim SM, et al. Effects of Bupleuri Radix on the rat hypothyroidism induced by PTU (6-n-propyl-2-thiouracil). Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2012;26(5):714-23.
12. Mogulkoç R, et al. Influence of hypovolemic and hypertonic treatments on plasma vasopressin levels and fluid balance in the propylthiouracil-induced hypothyroid rat. Neuro Endocrinol Lett. 1999;20(5):311-4.
13. O'Connor JC, Frame SR, Ladics GS. Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying steroid biosynthesis inhibitors and thyroid modulators. Toxicol Sci. 2002; 69(1):79-91.
14. Kavutcu M, et al. Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamins E and C. Nephron. 1996;72(2):269-74.
15. Lowry OH, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol

Chem. 1951;193(1):265-75.
16. Jamall IS, Smith JC. Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxidase dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: a possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;80(1):33-42.
17. Pick E, Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages-induction by multiple nonphagocytic stimuli. Cell Immunol. 1981;59(2):301-18.
18. Aebi H. Catalase *in vitro*. Methods Enzymol. 1984;105:121-6.
19. Nishikimi M, Rao NA, Yagi K. The occurrence of superoxide anion in the reaction of reduced PMS and molecular oxygen. Biochem Biophys Res Comm. 1972;46(2):849-54.
20. Kakkar P, Das B, Viswanathan PN. Modified spectrophotometric assay of SOD. Indian J Biochem Biophys. 1984;21(2):130-2.
21. Subudhi U, et al. Supplementation of curcumin and vitamin E enhances oxidative stress, but restores hepatic histoarchitecture in hypothyroid rats. Life Sci. 2009;84(11):372-9.
22. Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat. 1963; 112(1):35-51.
23. Levene A. Pathological factors influencing excision of tumours in the head and neck. Part I. Clin Otalary. 1981;6(2) :145-51.
24. Ludbrook J. Update: microcomputer statistics packages. A personal view. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1997; 24(3):294-6.
25. Seoul national University college of Medine. Endocrinology theory. Seoul: Seoul Publish. 1998:189-97.
26. Kronenberg HM, et al. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier. 2008: 377-409.
27. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004:363:793-803.
28. Lee DW. Dongwon Sipjong-uiseo. Seoul: Daeseoung Munhwasa. 1983:35-7, 86-7.
29. Heo J. Donguibogam. Seoul:Namsandang. 1983:202-3, 359.
30. Roti E, et al. The use and misuse of thyroid hormone. Endocr Rev. 1993; 14(4):401-24.
31. Kim MS, et al. Changes in Plasma Leptin Levels Relating to Short-Term Thyroid Manipulation in Rats. Korean Journal of Endocrinology. 2002;17(2) :197-205.
32. Ito M, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(2):608-11.
33. Dory L, Roheim PS. Rat plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental hypothyroidism. J Lipid Res. 1981;22(2):287-96.
34. Williams KV, et al. Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned?. J Clin Endocrinol Metab.

1997;82(6):1727-33.
35. Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Experimentally induced hypo- and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis. Andrologia. 2003;35(3):131-40.
36. Aitken RJ. A free radical theory of male infertility. Reprod Fertil Dev. 1994;6(1):19-24.
37. Cooke PS, et al. Increased sperm production in adult rats after transient neonatal hypothyroidism. Endocrinology. 1991;129(1):244-8.
38. Sahoo DK, Roy A, Chainy GB. Protective effects of vitamin E and curcumin on L-thyroxine-induced rat testicular oxidative stress. Chem Biol Interact. 2008;176(2-3):121-8.