

한약을 중재로 한 골절 동물실험연구에 대한 국내 문헌 분석

최봉석 · 구지향 · 하현주 · 이옥진 · 조동찬 · 이은정 · 오민석
대전대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Reviewing Research on Fracture Animal Experimental Study with Herbal Medicine Intervention in Korea

Bong-Seok Choi, K.M.D., Ji-Hyang Gu, K.M.D., Hyun-Ju Ha, K.M.D., Yu-Chen Li, K.M.D., Dong-Chan Jo, K.M.D., Eun-Jung Lee, K.M.D., Min-Seok Oh, K.M.D.

Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University

RECEIVED June 15, 2018
REVISED June 25, 2018
ACCEPTED June 27, 2018

CORRESPONDING TO
Min-Seok Oh, Department of Korean Medicine Rehabilitation, College of Korean Medicine, Daejeon University, 62 Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 34520, Korea

TEL (042) 470-9424
FAX (042) 470-9005
E-mail ohmin@dju.ac.kr

Copyright © 2018 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives The aim of this research is to analyze research trends on fracture animal experimental study in Korea.

Methods For reviewing research, we constructed a key question as the effect of herbal medicine on fracture healing and selected fracture animal experimental research. We searched the following 6 databases: KoreaMed, Kmbase, Koreanstudies Information Service System (KISS), National Digital Science Library (NDSL), Korea Institute of Science and Technology Information (KISTI), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System (OASIS).

Results A total of 283 potentially relevant studies were identified; only 12 studies were selected for reviewing research. Almost studies showed that herbal medicine had significant effect on fracture healing.

Conclusions The research showed that herbal medicine could significantly stimulate fracture healing and reduced inflammation. In the future, more fracture animal experimental study should be actively conducted. (*J Korean Med Rehabil* 2018;28(3):27-38)

Key words Herbal medicine, Fracture healing, Animal experimentation

서론»»»»

골절이란 뼈의 연속성이 완전 혹은 불완전하게 소실되어 선상의 변형이 나타나 피부, 피하조직, 근막, 혈관 및 신경 등의 손상을 동반하는 질환을 말한다¹⁾. 주로 사고나 재해로 발생한 외상, 골다공증이나 골형성부전증 같은 질병으로 인해 발생한 뼈의 변화, 스포츠나 하중으로 뼈에 가해진 반복적인 스트레스 등의 원인으로 발생하며^{2,3)} 노인인구의 증가, 교통사고, 산업재해, 스포츠 및 레저 활동 등의 증가로 인해 골절의 발생 빈도는 계속 높아지는 추세이다⁴⁾. 골절의 치유과정은 염증기, 복원기, 재형성기 과정이 중복되면서 순차적으로 진행되고⁵⁾, 골절의 치료는

정복, 정복의 유지, 재활의 세 단계를 원칙으로 하며³⁾ 통증의 해소, 골절의 정복과 정복상태의 유지, 골유합의 촉진, 기능의 유지와 회복 등을 목적으로 진행한다⁶⁾.

골절의 치료는 크게 수술적 혹은 비수술적 치료로 나눌 수 있으며 적응증과 장단점을 고려하여 적절한 치료를 선택하게 되는데³⁾, 이러한 골절 치료의 방향이 결정되기 위해서는 환자의 전신상태, 다른 손상의 동반 유무, 골절의 폐쇄성 혹은 개방성 여부, 골절의 위치와 전위 정도 등의 사항들이 고려되어야 한다⁷⁾. 골절의 비수술적 치료의 종류에는 석고 고정, 견인 등이 있으며 골절의 불유합 및 지연유합의 비수술적 치료에는 전기 자극이나 저강도 초음파와 같은 직접적 방법과 영양공급 늘리기, 금연, 약물투

여 등의 간접적 방법이 있다³⁾. 한의학에서는 《外臺秘要》⁸⁾에서 “救急療骨折, 接令如故, 不限人畜也方”이라 하여 최초로 현대적 의미의 골절을 언급하였고 이후 《聖濟總錄》⁹⁾에서 약물요법에 대해 기록하였는데, 골절의 시기 별로 나누어 초기에는 活血祛瘀, 중기에는 接骨續筋, 후기에는 補氣養血, 健壯筋骨의 방법을 통해 약물요법을 시행해야 한다고 자세히 설명하였다.

2014년 보건복지부의 한방의료이용 및 한약소비실태조사에 의하면 전체 환자의 2.0%가 골절을 주소로 한방의료를 이용한 것으로 나타난 바 있고¹⁰⁾, 2017년 보건복지부 한방의료이용 및 한약소비실태조사에 의하면 한방의료기관에서 처방하는 탕약의 53.5%는 근골격 질환으로 전체 탕약의 절반 이상을 차지하였다¹¹⁾. 이처럼 근골격계 및 골절의 치료에 한약이 활발히 쓰이고 있고 매년 근골격계 질환 및 골절 환자를 대상으로 한약을 적용한 연구가 활발히 이루어지고 있으나 기존의 연구들은 대부분 증례보고로 단편적인 효과만을 제시하고 있어 종합적 결론을 내기가 어려우며 골절 실험연구의 경우 그 수가 부족하고 평가 도구, 평가 기간 등의 일정한 기준이 없는 실정이다. 기존의 고찰 연구로는 골절의 한의학적 치료 및 연구에 관한 국내 논문 고찰¹²⁾ 연구가 있으나, 중재를 한약에 한정하여 시행한 고찰 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 기존의 한약을 중재로 한 골절 동물실험연구들을 분석, 검토하여 현재까지의 연구 현황을 살피고, 향후 골절 동물실험연구에 발전적인 방안을 모색하기 위해 현재까지 국내에 보고된 한약을 중재로 한 골절 동물실험연구 논문을 고찰하고 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법»»»»

1. 자료 선정 및 배제 기준

본 연구의 자료 선정 기준은 ‘Health Insurance Review & Assessment Service (HIRA) 체계적 문헌 고찰 지침서’의 Population, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study designs (PICOS)에 의거하여 구체화하였다¹³⁾. 연구대상(population)은 동물의 종류, 성별, 골절 부위, 골절 유도 방법 등을 불문하고 실험적 방법에 의해 골절이 유발된 동물이며, 중재(interventions)는 제형, 용량, 중재

기간 및 횟수, 투여경로 등을 특별히 구분하지 않은 한약 치료이다. 비교 대상(comparisons)은 별도로 설정하지 않았으며 결과(outcomes)는 중재 방법의 효과에 관한 것으로, 골대사와 관련된 생화학지표, 조직절편검사 등 골절 유합의 상태에 대해 수치화가 가능한 객관적 평가 지표 중 하나 이상의 측정값을 결과 변수로 설정하였다. 연구설계(study designs)는 국내 실험 연구로 설정하였다.

2. 자료 검색

2018년 6월까지 국내 학술지에 게재된 골절 동물실험에 한약을 중재로 활용한 논문을 대상으로 하였다. 자료 검색은 한국보건의료연구원(2011)에서 권장하는 Core 검색 데이터베이스¹⁴⁾인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(Kmbase), 한국학술정보(KISS), 한국과학기술정보연구원(KISTI)의 과학기술정보통합서비스(NDSL), 과학기술학회마을과 한의학문헌 데이터베이스인 OASIS를 활용하였다. 검색어는 제목 필드에서 대상군에 해당하는 ‘골절’, ‘fracture’, ‘fractured’, ‘fracture healing’을 검색한 뒤, 중재 방법에 해당하는 ‘tang’, ‘hwan’, ‘san’, ‘eum’, ‘won’을 조합하여 검색하였으며, 자료를 추출한 뒤, 제목 및 초록을 검토하여 배제하는 방식을 사용하였다.

3. 문헌 선택

자료의 수집 및 선별의 전 과정은 두 명의 독립된 연구자(BSC, JHG)가 사전에 정한 선정 및 배제 기준에 따라 독립적으로 수행하였다. 만약 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 해당 연구를 함께 검토하며 합의점을 찾고, 합의가 이루어지지 않는 경우 제3의 다른 연구자(HJH)로부터 의견을 구하여 결정하는 방식으로 진행하였다.

4. 자료 추출

문헌고찰에 포함된 총 12편의 논문 특성을 분석한 후 코드화하여 정리하였다. 코딩표에는 일련번호, 저자, 출판연도, 실험 동물의 수, 골절부위, 골절 유발 방법, 중재 횟수 및 기간, 대조 시술법, 평가 도구, 안정성 평가 여부 등이 포함되었다.

결과»»»»

1. 연구 선택

본 연구에서 정한 검색어와 검색전략을 이용하여 데이터베이스를 검색한 결과 총 283편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복된 13편을 제외한 270편을 대상으로 제목과 초록, 원문을 검토하여 실험연구가 아닌 논문과 실험연구 이더라도 중재가 한의학적 처치와 관련이 없는 논문, 골절 유발이 아닌 골절 후유증을 대상으로 한 논문, 증례보고 논문 등을 배제하여 최종적으로 12편¹⁵⁻²⁶⁾의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

2. 자료 분석

1) 문헌 정보

총 12편의 논문 모두 1999년 이후에 게재되었으며, 2000년 이전에 출판된 논문은 3편¹⁵⁻¹⁷⁾으로 모두 1999년에 발간되었다. 2012년²²⁾, 2016년²³⁾에 각각 1편씩, 2002년^{18,19)}, 2007년^{20,21)}에 각각 2편씩 출판되었으며, 2018년^{24,26)}에는 3편이 발간되었다(Table I).

2) 연구대상 동물 특성과 표본수

연구 설계 유형은 12편 모두 골절을 유발한 동물실험이었다. 연구 대상 동물의 특성을 살펴보면, 12편 모두 흰쥐를 대상 동물로 실험하였으며 총 연구 대상 동물의 수는 506마리로, 실험군이 255마리, 대조군이 251마리였다. 대상 동물의 수는 평균 42.1마리로 30마리 이하가 4편^{20,21,23,24)}, 30~60마리가 7편^{15-19,25,26)}, 60마리 이상은 1편²²⁾이었다(Table II).

3) 골절유발 부위 및 방법

연구 대상 동물의 골절 유발 부위를 살펴보면 경골이 5편¹⁵⁻¹⁹⁾, 대퇴골이 5편^{20-22,25,26)}, 두개골이 2편^{23,24)}이었고 골절 방식은 전기톱을 이용한 골절 유발이 3편¹⁵⁻¹⁷⁾, 드릴을 이용한 골절 유발이 3편²⁰⁻²²⁾, 메스를 이용한 골절 유발이 2편^{23,24)}, 추를 이용한 골절 유발이 4편^{18,19,25,26)}이었다(Table I).

4) 연구 설계 분류

분석한 12편의 논문들을 연구 설계 방식에 따라 4가지로 나누어 볼 수 있다. 한약투여와 생리식염수 대조군을 비교한 것이 7편^{15-19,23,24)}이었고, 그중 2편^{23,24)}은 동일 약물의 용량을 달리하여 실험을 진행하였다. 한약투여와 약

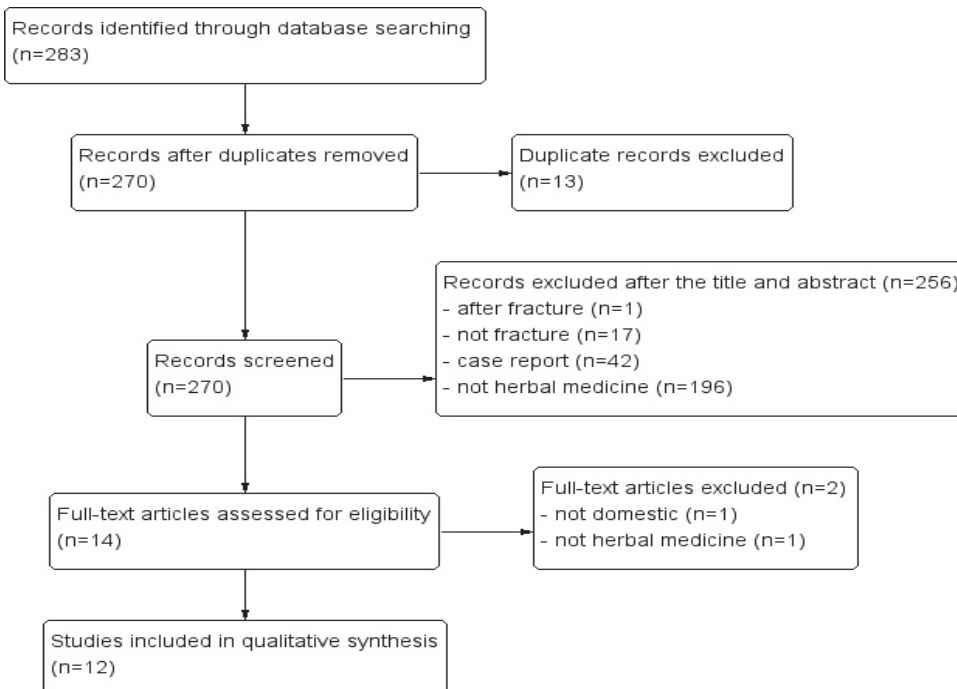


Fig. 1. A flow chart describing the trial selection process.

Table I. Characteristics of Studies

No.	Author (year)	Site of the Fracture (method)	Duration	Treatment Frequency	Toxity test
1	Hang et al. (1999) ¹⁵⁾	Tibia (electric saw)	Not reported	Not reported	None
2	Ryuim et al. (1999) ¹⁶⁾	Tibia (electric saw)	Not reported	Not reported	None
3	Son et al. (1999) ¹⁷⁾	Tibia (electric saw)	Not reported	Not reported	None
4	Keum et al. (2002) ¹⁸⁾	Tibia (Bonnarens and Einhorn method)	Not reported	Three times/day	None
5	Keum et al. (2002) ¹⁹⁾	Tibia (Bonnarens and Einhorn method)	Not reported	Three times/day	None
6	Jung (2007) ²⁰⁾	Femur (electric drill)	Not reported	Once/day	1) Serum ALT, AST in experimental groups were significantly higher than normal and control groups (p<0.05). 2) Serum creatinine in control and experimental groups were significantly higher than normal group (p<0.05). 3) Liver cell histological study in experimental group II and group III, degeneration and moderate kuffer's cell proliferation was observed. Especially, in group III, mild hyperemia was observed.
7	Ahn et al. (2007) ²¹⁾	Femur (electric drill)	Not reported	Once/day	None
8	Kee et al. (2012) ²²⁾	Femur (electric drill)	4 weeks	Once/day	No toxity
9	Li et al. (2016) ²³⁾	Skull (scalpel)	6 weeks	Once/day	No toxity
10	Lee et al. (2018) ²⁴⁾	Skull (scalpel)	6 weeks	Once/day	No toxity
11	Kim (2018) ²⁵⁾	Femur (Bonnarens and Einhorn method)	4 weeks	Once/day	No toxity
12	Jeon (2018) ²⁶⁾	Femur (Bonnarens and Einhorn method)	4 weeks	Once/day	No toxity

'Experimental group II' means 'experimental group treated by Native Copper' and 'Experimental group III' means 'experimental group treated by Dangkisoo-san and Native Copper.'

ALT: alkaline phosphatase, AST: aspartate aminotransferase.

침주사를 비교한 것이 2편^{21,22)}, 한약투여와 단일 한약재 투여를 비교한 것이 1편²⁰⁾, 한약투여와 Tramadol 투여를 비교한 것이 2편^{25,26)}이었다.

5) 중재 약물 분석

실험 연구에 사용된 한약의 종류를 살펴보면 가미궁귀

탕 및 가미궁귀탕가녹용, 순기활혈탕, 가미신통죽어탕, 복원활혈탕, 육미지황탕, 좌귀환, 접골산, 청아원을 중재로 한 논문이 각각 1편^{15-18,22-25)}, 자연동을 중재로 한 논문이 2편^{19,20)}, 당귀수산을 중재로 한 논문이 3편^{20,21,26)}이었다 (Jung²⁰⁾의 논문은 당귀수산과 자연동, 두 한약재를 중재로 함). 한약 외 다른 중재를 사용한 논문은 2편^{21,22)}이었

Table II. Intervention, Outcomes and Results

No.	Author (year)	Size	Intervention	Control	Outcomes	Measurement	Results
1	Hang et al. (1999) ¹⁵⁾	50	A: CTGOT (n=25)	B: N/S (n=25)	<i>In vivo</i> 1) Calcium 2) Phosphorus 3) Alkaline phosphatase 4) Body weight 5) X-ray 6) Histological study	1~5): 0,2,4,6,8 weeks after fracture 6): 4,8 weeks after fracture	1~4): No statistically significant difference 5): A group was more excellent than B group on fracture healing 6): A group was more excellent than B group on callus formation and maturity
2	Ryuim et al. (1999) ¹⁶⁾	50	A: GMGGT (n=25)	B: N/S (n=25)	<i>In vivo</i> 1) Calcium 2) Phosphorus 3) Alkaline phosphatase 4) Body weight 5) X-ray 6) Histological study	1~5): 0,2,4,6,8 weeks after fracture 6): 4,8 weeks after fracture	1~4): No statistically significant difference 5): A group was more excellent than B group on fracture healing 6): A group was more excellent than B group on callus formation and maturity
3	Son et al. (1999) ¹⁷⁾	50	A: SGWHT (n=25)	B: N/S (n=25)	<i>In vivo</i> 1) Calcium 2) Phosphorus 3) Alkaline phosphatase 4) Body weight 5) X-ray 6) Gross examination 7) Histological study	1~6): 0,2,4,6,8 weeks after fracture 7): 4,8 weeks after fracture	1~4): No statistically significant difference 5): A group was more excellent than B group on fracture healing 6): A group was more excellent than B group on callus formation after 4 weeks from fracture 7): A group was more excellent than B group on callus formation and maturity
4	Keum et al. (2002) ¹⁸⁾	42	A: BWWHT (n=21)	B: N/S (n=21)	<i>In vivo</i> 1) Calcium 2) Phosphorus 3) Alkaline phosphatase 4) Histological study 5) Osteoid thickness 6) Callus thickness 7) Mineral apposition rate	1~4): 2, 4 days, 1, 2, 3, 4, 5 weeks after fracture 5~6): 1, 2, 3, 4, 5 weeks after fracture 7): 3, 4, 5 weeks after fracture	1), 2), 6): No statistically significant difference 3): Statistically significant difference at 4, 5 weeks from fracture(p<0.05) 4): A group was more excellent than B group on callus and osteoid formation from 4 days to 3 weeks from fracture 5): Statistically significant difference at 1 weeks from fracture (p<0.05) 7): Statistically significant difference at 4, 5 weeks from fracture (p<0.05)
5	Keum et al. (2002) ¹⁹⁾	42	A: Pyrate (n=21)	B: N/S (n=21)	<i>In vivo</i> 1) Calcium 2) Phosphorus 3) Alkaline phosphatase 4) Histological study 5) Osteoid thickness 6) Callus thickness 7) Mineral apposition rate	1~4): 2, 4 days, 1, 2, 3, 4, 5 weeks after fracture 5), 6): 1, 2, 3, 4, 5 weeks after fracture 7): 3, 4, 5 weeks after fracture	1), 2), 6): No statistically significant difference 3): Statistically significant difference at 4, 5 weeks from fracture (p<0.05) 4): A group was more excellent than B group on callus and osteoid formation from 4 days to 3weeks from fracture 5): Statistically significant difference at 1, 5 weeks from fracture (p<0.05) 7): Statistically significant difference at 4 weeks from fracture (p<0.05)

Table II. Continued

No.	Author (year)	Size	Intervention	Control	Outcomes	Measurement	Results
6	Jung et al. (2007) ²⁰⁾	30	A: DG (n=6) B: Pyrate (n=6) C: DG+Pyrate (n=6)	D: N/S (n=6) E: Naive (n=6)	<i>In vivo</i> 1) T-ALP 2) TGF- β 1 3) Histological study	1~3): 1, 2 weeks after fracture	1): Statistically significant difference, especially in C group (p<0.05) 2): Group A, B, C shows higher expression of TGF- β 1 than Group D, especially in Group C was most effective 3): Group A, B and especially Group C was more excellent than Group D on trabecula volume formation
7	Ahn et al. (2007) ²¹⁾	30	A: DG (n=6) B: NE (n=6) C: DG+NE (n=6)	D: N/S (n=6) E: Naive (n=6)	<i>In vivo</i> 1) T-ALP 2) Osteocalcin 3) TGF- β 1 4) Histological study	1~4): 1, 2 weeks after fracture	1), 2): Statistically significant difference, especially in C group (p<0.05) 3): Group A, B, C shows higher expression of TGF- β 1 than Group D, especially in Group C was most effective 4): Group A,B and especially Group C was more excellent than Group D on trabecula volume formation
8	Kee et al. (2012) ²²⁾	80	A: YM (n=20) B: CP (n=20) C: YM+CP (n=20)	D: N/S (n=20)	<i>In vivo</i> 1) T-ALP 2) TGF- β 1 3) Histological study	1): 1 day, 1, 2, 3, 4 weeks after fracture 2),3): 1, 2, 3, 4 weeks after fracture	1): Statistically significant difference, especially in C group (p<0.05) 2): Group A, B, C shows higher expression of TGF- β 1 than Group D, especially in Group C was most effective 3): Group A, B and especially Group C was more excellent than Group D on callus formation after 2 weeks from fracture
9	Li et al. (2016) ²³⁾	12	A: JGH 200 (n=3) B: JGH 400 (n=3) C: JGH 600 (n=3)	C: N/S (n=3) D: Naive (n=3)	<i>In vivo</i> 1) Osteocalcin 2) Calcitonin 3) CTXII 4) TGF- β 5) BMP-2 6) Insulin 7) Alkaline phosphatase 8) X-ray 9) DPPH 10) ABTS 11) NO 12) IL-1 β 13) IL-6 14) TNF- α	1~7): 0, 2, 4, 6 weeks after fracture 8): 0, 3, 6 weeks after fracture	1): Group A and B show statistically significant difference at 2 weeks from fracture (p<0.05) 2): Statistically significant difference, Group A at 4, 6 weeks from fracture and Group B at 2, 4, 6 weeks from fracture (p<0.05) 3~6),13), 14): No statistically significant difference 7): Statistically significant difference, Group A at 2, 4, 6 weeks from fracture and Group B at 4, 6 weeks from fracture (p<0.05) 8): Group A and B was more excellent than Group C and D on fracture healing 9), 10): Increased according to concentration of JGH 11), 12): Statistically significant difference (p<0.001)

Table II. Continued

No.	Author (year)	Size	Intervention	Control	Outcomes	Measurement	Results
10	Lee et al. (2018) ²⁴⁾	24	A: JGS 200 (n=3) B: JGS 400 (n=3)	C: N/S (n=3) D: Naive (n=3)	<i>In vivo</i> 1) Osteocalcin 2) Calcitonin 3) CTX2 4) TGF- β 5) BMP2 6) Insulin 7) Alkaline phosphatase 8) X-ray 9) DPPH 10) ABTS <i>In vitro</i> 11) NO 12) IL-1 β 13) IL-6 14) TNF- α	1~7): 0, 2, 4, 6 weeks after fracture 8): 0, 3, 6 weeks after fracture	1): Group A and B show statistically significant difference at 2 weeks from fracture (p<0.05) 2): Statistically significant difference, Group B at 6 weeks from fracture (p<0.05) 3), 5), 6), 11), 13), 14): No statistically significant difference 4): Statistically significant difference, Group A at 2 weeks from fracture (p<0.05) 7): Statistically significant difference, Group A and B at 2, 4, 6 weeks from fracture (p<0.05) 8): Group A and B was more excellent than Group C and D on fracture healing 9), 10): Increased according to concentration of JGS 12): Statistically significant difference (p<0.05)
11	Kim (2018) ²⁵⁾	48	A: CAW (n=12)	B: N/S (n=12) C: Tramadol (n=12) D: Naive (n=12)	<i>In vivo</i> 1) BMP2 2) COX2 3) Col2 α 1 4) Sox9 5) Runx2 6) Osterix 7) Gross examination <i>In vitro</i> 8) Osteocalcin 9) Runx2 10) TNF- α	1), 2): 3, 7 days after fracture 3~6): 2, 4 weeks after fracture 7): 3, 7 days, 2, 4 weeks after fracture	1), 2), 3), 5), 6), 9), 10): No statistically significant difference 4): Statistically significant difference at 2 weeks from fracture (p<0.05) 7): Group A was more excellent than Group B, C, D on fracture healing after 1 weeks from fracture 8): Group A shows higher expression of Osteocalcin than Group B, C, D
12	Jeon (2018) ²⁶⁾	48	A: DG (n=12)	B: N/S (n=12) C: Tramadol (n=12) D: Naive (n=12)	<i>In vivo</i> 1) BMP2 2) COX2 3) Col2 α 1 4) Sox9 5) Runx2 6) Osterix 7) Gross examination <i>In vitro</i> 8) Osteocalcin 9) Runx2 10) TNF- α	1), 2): 3, 7 days after fracture 3~6): 2, 4 weeks after fracture 7): 3, 7 days, 2, 4 weeks after fracture	1~3), 5), 6): No statistically significant difference 4): Statistically significant difference at 2 weeks from fracture (p<0.05) 7): Group A was more excellent than Group B, C, D on fracture healing after 1 weeks from fracture 8): Group A shows higher expression of Osteocalcin than Group B, C, D 9): Group A shows higher expression of Runx2 than Group B, C, D 10): Statistically significant difference at 250 μ g/mL (p<0.01) and 500 μ g/mL (p<0.001)

CTCOF: Sintongchugoe-tang, N/S: normal saline, GMGGT: Gamigungui-tang, SGWHT: Soongwhalhyul-tang, BWWHT: Bokwonhwalhyul-tang, DG: Dangkwisoo-san, TGF- β : transforming growth factor beta, T-ALP: total alkaline phosphatase, NE: neutral Eohyeol, CP: Cervi Pantotrichum cornu pharmacopuncture, JGH: Joigui-hwan, CTX2: concentration of C-telopeptide fragments of type II collagen, BMP2: bone morphogenetic protein-2, COX2: cyclooxygenase-2, DPPH: 1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl, ABTS: 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid), NO: nitric oxide, IL-1 β : interleukin-1 β , IL-6: interleukin-6, TNF- α : tumor necrosis factors- α , JGS: Jeopgol-san, CAW: Cheong-A-won.

으며 각각 중성어혈 약침과 녹용약침을 사용하였다.

6) 한약 투여기간 및 횟수

한약 투여의 기간은 4주가 3편^{22,25,26)}으로 가장 많았고, 다음으로 6주가 2편^{23,24)}이었으며 처치 기간이 제시되지 않은 논문이 7편이었다. 한약 투여 횟수는 1일 1회가 7편²⁰⁻²⁶⁾, 1일 3회가 3편¹⁸⁻²⁰⁾, 투여 횟수를 제시하지 않은 논문이 3편이었다(Table I). 한약 외 증재로 사용된 약침의 주사 횟수는 2편^{21,22)} 모두 1일 1회였다.

7) 안정성 평가

총 12편의 연구 중 6편^{20,22-26)}의 연구에서 세포독성 및 간, 신독성에 대한 연구를 진행하였다. 3편²⁴⁻²⁶⁾의 연구에서 세포독성에 대한 연구를, 2편^{20,22)}의 연구에서 간, 신독성에 대한 연구를, 1편²³⁾의 연구에서 중금속, 세포독성, 간, 신독성에 대한 연구를 진행하였다. 이중 Jung²⁰⁾의 논문에서 자연동 복용군에서 간 조직 검사상 간 조직 손상 소견이 나타났음을 보고했다(Table I).

8) 평가 지표 및 평가 방법

한약의 골절 치유 효과를 평가하기 위해 사용한 평가 지표는 크게 *in vivo*와 *in vitro*로 나눌 수 있다(Table II).

(1) *In vivo*

- ① 채혈 후 측정된 혈청 내 calcium, phosphorus, alkaline phosphatase (ALP), total alkaline phosphatase (T-ALP), osteocalcin, calcitonin, concentration of C-telopeptide fragments of type II collagen, transforming growth factor beta (TGF- β), bone morphogenetic protein-2 (BMP-2), Insulin 수치
- ② 골수 채취 후 RNA를 추출하여 측정된 BMP-2, cyclooxygenase-2 (COX2), Col2a1, Sox9, Runx2, Osterix 수치
- ③ 염색 제작된 조직절편에서 면역조직화학법을 실시한 후 측정된 TGF- β 1 수치
- ④ 골절부위 형태학적 변화의 효과를 평가하기 위해 염색 제작된 조직절편 현미경관찰, 조직 절편의 유골두께, 가골두께, 무기질 부가속도, 골절부위 단순 방사선검사, 육안검사 등이 사용됨

(2) *In vitro*

- ① 실험실 배양 대식세포, 조식세포에 한약 처치 후 측

정한 osteocalcin, Runx2, tumor necrosis factors- α (TNF- α), nitric oxide, interleukin-1 β , interleukin-6 수치

- ② 한약 추출물에서 측정된 1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH) 소거능, 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid) (ABTS) 소거능

9) 평가 기간 및 간격

골절 유발 이후 마지막 평가까지의 평가 기간은 4주가 3편^{22,25,26)}, 8주가 3편¹⁵⁻¹⁷⁾, 2주가 2편^{20,21)}, 5주가 2편^{18,19)}, 6주가 2편^{23,24)}이었다(Table II). 평가 사이의 간격은 2주가 5편^{15-17,23,24)}, 1주가 5편¹⁸⁻²²⁾인데 그중 2편^{18,19)}은 골절 유발 후 2, 4일에 평가를 진행했다. Kim²⁵⁾과 Jeon²⁶⁾의 논문에서는 골절 유발 후 3일에 평가를 진행한 뒤 1주일 단위로 평가를 진행하다가 마지막 평가는 2주 간격으로 진행했다.

10) 치료 결과

(1) 한약 vs. 생리식염수

한약 단독 투여와 생리식염수 대조군을 비교한 7편^{15-19,23,24)}의 논문에서 공통적으로 형태학적 평가상 중재군이 대조군보다 유의한 효과를 나타내었다(Table II). Keum 등¹⁸⁾과 Keum 등¹⁹⁾의 논문에서는 혈청 ALP, 유골 두께, 무기질 부가속도에서 통계학적으로 유의미한 결과가 나타났다($p < 0.05$). 용량을 달리한 한약 투여군과 생리식염수 대조군을 비교한 2편^{23,24)}의 논문에서 DPPH, ABTS 소거능이 농도 의존적으로 증가하여 항산화 효능이 있다는 결과가 나타났고, Li 등²³⁾의 연구에서는 osteocalcin, calcitonin, ALP에서, Lee 등²⁴⁾의 연구에서는 osteocalcin, calcitonin, TGF- β , ALP에서 통계적으로 유의미한 결과가 나타났다($p < 0.05$).

(2) 한약 vs. 약침 vs. 한약+약침

한약, 약침, 한약과 약침을 동시에 투여한 중재군과 생리식염수 대조군을 비교한 2편^{21,22)}의 논문에서 공통적으로 혈청 T-ALP ($p < 0.05$), TGF- β 1, 조직절편을 통한 형태학적 검사 상 유의미한 효과를 나타냈고 모두 한약, 약침 동시 투여 중재군에서 가장 큰 효과를 보였다.

(3) 한약 vs. 단일 한약제 vs. 한약+단일 한약제

한약, 단일 한약제, 한약과 단일 한약제를 동시에 투여한 중재군과 생리식염수 대조군을 비교한 연구는 1편²⁰⁾으

로 혈청 T-ALP ($p < 0.05$), TGF- β 1, 조직질편을 통한 형태학적 검사상 중재군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈으며 한약과 단일 한약제 동시 투여군이 가장 큰 효과를 보였다.

(4) 한약 vs. Tramadol vs 생리식염수

한약을 투여한 중재군, 진통제를 투여한 양성대조군, 생리식염수를 투여한 대조군을 비교한 연구는 2편^{25,26}으로 공통적으로 육안관찰과 Sox9 ($p < 0.05$)에서 유의미한 결과를 나타냈다. Kim²⁵의 연구에서는 osteocalcin에서, Jeon²⁶의 연구에서는 osteocalcin, Runx2, TNF- α ($p < 0.001$)에서 유의미한 결과를 나타냈다.

고찰»»»»

골절이 발생하면 초기에 조직 결손부와 혈종이 육아조직으로 바뀌고 결합조직이 증식한다. 그 부위에서 조골세포가 증식하여 가골(callus)이라는 뼈의 기질을 만들어 골절된 뼈의 양 끝을 일시적으로 결합시킨다. 조골세포가 증식하여 만든 기질인 유골(osteoid)에 칼슘이 침착하면 초기골(woven bone)이 된다²⁷. 일반적으로 골절부위는 파골의 가골을 형성하면 파골세포(osteoclast), 조골세포가 관여하여 자가 교정을 일으켜서 뼈가 재형성되고 점차 원래의 형태를 갖추게 된다²⁸.

골절의 치유는 이처럼 일련의 생리적 과정을 거쳐 비정상적으로 끊어진 상태에서 시작해 뼈의 연속성이 회복되어 골격 본래의 부하를 견딜 수 있는 강도를 되찾기까지의 과정으로, 일반적인 상처치유과정을 포함한 매우 복잡한 과정이다^{29,30}. 그렇기 때문에 골절을 치료할 때는 국소적인 면뿐만 아니라 전체적인 면을 중시해야 하며, 외상과 내상을 고려하고, 고정과 활동이 결합되어야 하며, 골절의 치유와 동시에 기능 회복에 신경써야 한다³¹.

앞서 말한 것처럼 골절의 치료는 크게 수술적 혹은 비수술적 치료로 나눌 수 있는데 적응증, 환자의 상태 등을 고려하여 적절한 치료법을 선택하게 된다³. 골절의 치료는 정복, 정복의 유지, 재활의 세 단계를 원칙으로 하며³ 기본 원칙에 입각하여 치료하면 큰 합병증 없이 잘 치유된다¹. 그러나 국소 감염을 동반한 개방성 골절 등의 요인에 의해 심각한 합병증이 발생할 경우 골절의 지연유합, 불유합, 관절강직 등의 결과를 유발해 정상생활로의

복귀를 지연시켜서 사회적, 경제적으로 큰 손실을 초래할 수 있는데², 지연 유합, 불유합에 대한 뚜렷한 치료법은 없는 실정이다³².

한의학에서는 《外臺秘要》⁸)에서 골절을 최초로 언급한 이후 《醫宗金鑑》, 《傷科補要》 등을 거치면서 골절의 치료법을 체계적으로 기록해왔다⁵. 골절의 한약 치료는 《聖濟總錄》⁹)에 근거하여 초기에 活血化癥, 消腫止痛 하는 약물을 사용하고, 중기에 接骨續斷하는 약물을 사용하며, 후기에 補氣養血, 補益肝腎, 強壯筋骨하는 약물을 사용하는 것³³을 대원칙으로 하고 있으며 현재 임상에서 활발히 사용하고 있다.

현재까지의 골절 치유에 관련된 한약 연구를 살펴보면 대부분 증례보고 위주로 종합적 결론을 내기 어려우며 人參³⁴, 紅花^{35,36}, 鹿茸藥鍼³⁷ 등의 실험연구로 골절 유합에 한방 치료가 유효함을 보고하고 있지만 그 수가 부족하고 실험 방법이나 평가 도구가 모두 달라 결과를 한눈에 파악하기 어려운 실정이다. 골절에 대한 한의학적 치료에 대해 Bae 등¹²)의 연구가 있었지만 골절의 치유에 있어 중재를 한약에 한정된 연구는 없었다. 이에 본 연구에서는 한약을 중재로 한 골절유발 동물실험연구의 문헌 고찰을 통해 골절에 한약 치료의 활용 가능성을 제시하고, 한약 치료가 골절 치유에 유의한 효과가 있는지 객관적으로 평가하고자 하였다.

문헌고찰에 포함된 12편의 논문 모두 1999년 이후에 게재되었으며, 3-5년의 간격을 두고 발간되었다. 이를 통해 한약을 통한 골절 치유 연구가 꾸준히 이어져 왔음을 알 수 있다. 실험동물의 종류는 12편 모두 흰쥐였으며 총 실험동물의 수는 30~60마리가 7편^{15-19,25,26})으로 가장 많았고 60마리 이상은 1편²²)에 불과했다. 이는 현실적으로 다양한 종의 동물이나 대규모의 동물실험이 시행되기 어려운 점을 보여주고 있다.

실험동물의 골절 유발 부위는 경골이 5편¹⁵⁻¹⁹)으로 대퇴골 5편^{20-22,25,26})과 같았으며 골절 유발 방식은 추를 이용한 Bonnarens and Einhorn 방법³⁸)이 4편^{18,19,25,26})으로 가장 많았다. 경골에 골절을 유발한 연구는 1999년¹⁵⁻¹⁷), 2002년에^{18,19}) 발간된 논문으로 이를 통해 최근에 설계된 연구는 두개골, 대퇴골 등 다양한 부위에 골절을 유발함을 알 수 있다. 또한 골절유발 이후 골절이 균일하게 이루어졌는지 확인하는 것이 중요한데, 단 2편^{25,26})의 논문에서만 골절유발 부위를 육안으로 확인한 후 실험을 진행

했다는 내용을 확인할 수 있었다. 향후 골절 관련 실험연구에서는 더 객관적인 골절 유발부위 확인과 이에 대한 내용 표기가 필요할 것으로 생각된다.

중재 약물의 종류를 살펴보면 9종류의 탕약에 자연동단방으로 이루어져 있다. 각 논문의 고찰 부분을 근거로 나누어 보면 골절 초기에 活血化癥, 消腫止痛하는 5종류(순기활혈탕, 가미신통축어탕, 복원활혈탕, 접골산, 당귀수산), 후기에 補氣養血, 補益肝腎, 強壯筋骨하는 4종류(가미궁귀탕 및 가미궁귀탕가녹용, 육미지황탕, 좌귀환, 청아원)로 나눌 수 있으며 가장 많이 진행된 연구는 당귀수산을 중재로 한 연구^{21,21,26)}이다. 이를 통해 현재 골절 초기와 후기에 관련된 한약 연구가 많이 이루어지고 있음을 알 수 있고 향후 골절 중기에 接骨續斷하는 약물에 대한 더 많은 실험 연구가 필요할 것으로 사료된다.

한약의 투여 기간은 4주가 3편^{22,25,26)}으로 가장 많았으며 하루 복용 횟수는 1회가 7편⁽²⁰⁻²⁶⁾으로 가장 많았다. 하지만 본 연구에 포함된 논문은 12편으로 그 수가 적고 중재 한약의 종류가 달라 한약 처치 기간 및 일당 복용 횟수별 효과에 대한 하위 분석을 시행할 수 없었다. 따라서 추후 동일 한약에 대한 처치 기간별 및 일당 복용 횟수별 효과에 관한 연구 및 분석이 필요할 것으로 사료된다. 또한 한약 처치 기간을 제시하지 않은 논문이 7편⁽¹⁵⁻²¹⁾, 하루 투여 횟수를 제시하지 않은 논문이 3편⁽¹⁵⁻¹⁷⁾이나 되나 모두 2007년 이전에 발간된 논문으로 최근의 연구에서는 이런 문제점들이 보완되고 있음을 알 수 있었으며 추후 연구를 진행할 때 처치 기간 및 일당 복용 횟수에 대한 명시가 필요할 것으로 사료된다. 문헌고찰에 포함된 12편의 연구 중 6편^(20,22-26)에서 중재 약물의 안정성 평가를 진행했는데 모두 2007년 이후의 논문으로, 최근 사회적으로 한약의 독성에 대한 관심이 커진 영향으로 사료되며 한약의 안정성 입증에 대해 추후 진행될 한약 중재 연구에도 꼭 필요할 것으로 사료된다.

평가 지표는 각 연구들마다 다양하게 사용하였으며, 생화학적 평가 도구는 ALP가 10편⁽¹⁵⁻²⁴⁾으로 가장 많이 사용되었으며 형태학적 평가 도구는 단순방사선검사^(15-17,23,24), 조직절편 염색검사⁽¹⁵⁻²²⁾, 육안관찰^(25,26) 등으로 다양했다. 생화학적 평가 도구는 2007년 이전에 발간된 5편⁽¹⁵⁻¹⁹⁾의 논문에서는 혈청 Ca, P, ALP로, 2007년부터 2012년 사이에 발간된 3편⁽²⁰⁻²²⁾의 논문에서는 T-ALP, osteocalcin, TGF- β 1으로 그 종류가 적는데 반해 2016년 이후에 발간

된 논문⁽²³⁻²⁶⁾에서는 평가 지표의 종류도 *in vivo*, *in vitro*로 다양하고 항산화, 항염증 효능에 대한 평가지표를 사용하기도 했다. 이를 통해 골절 치유 효능을 평가할 평가 지표의 도입에 대한 꾸준한 연구가 있었음을 알 수 있었고 추후 더 많은 연구가 진행되어 한약의 골절 치유 효능을 입증할 평가 도구의 탐색이 필요할 것으로 사료된다.

평가 기간은 4주가 3편^(22,25,26), 8주가 3편⁽¹⁵⁻¹⁷⁾으로 가장 많았고 그 외 2주^(20,21), 5주^(18,19), 6주^(23,24)가 각각 2편으로 뒤를 이었다. 한편 골절 치유 과정에서 혈청 내 ALP의 양은 수상 직후 증가하여 4주차에 최대치를 나타내며, osteocalcin의 양은 수상 1주 후 증가하기 시작해 8주에 가장 높게 나타나는데⁽³⁹⁾, Keum 등⁽²⁰⁾, Ahn 등⁽²¹⁾의 논문은 T-ALP와 osteocalcin을 평가 지표로 하면서 평가 기간은 2주였다. 향후에 진행될 연구에서는 평가 기간을 설정할 때, 실험 동물, 골절 유발 부위, 평가지표 등 여러 상황에 대한 고려가 필요하다고 사료되며, 추후 실험 동물의 골절 부위에 따른 유합시기, 동물의 골절 치유 과정의 생리적 기전과 같은 기초 연구를 토대로 한 동물의 골절 실험 연구의 일정한 지침이 정립될 필요가 있다고 생각된다.

본 연구는 골절을 유발한 후 골절 유합에 대한 한약의 효능을 평가한 동물실험연구를 분석하여 연구 디자인, 평가 지표, 중재 약물 등의 경향을 살펴보았다. 대부분의 연구에서 통계적으로 유의한 결과가 나타나지만 분석 대상으로 선정된 연구의 수가 적고 논문마다 연구 디자인 및 평가 지표가 달라 한약 치료가 골절 유합에 효과가 있다고 단정적으로 결론 내리기 어렵다. 향후 국내에서 더 많은 골절 실험연구가 진행되어 이런 제한점을 보완한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

결론»»»»

본 연구를 통해 골절 유발 동물의 골절 유합에 한약을 투여하여 유의미한 치료 효과를 관찰하였으나 그 수가 제한적이며 연구 디자인 및 평가 도구가 달라 주의 깊은 해석이 요구된다. 또한 기존 연구의 고찰을 통해 중재 한약의 복용 방법 기록 미비, 단순한 평가지표의 종류, 골절 초기와 말기에 편중된 한약의 종류 등 한계점을 지적하였고 실험동물의 골절 유발 부위 및 방법, 안정성 평가 시행 여부 등 실험 디자인의 경향성을 살폈으며, 이를 통해

향후 진행될 골절 실험연구의 설계에 있어 보완한 동물의 종류와 수, 골절 부위와 유발 방법, 한약의 종류와 복용 방법, 평가 지표의 종류와 평가 시기 및 횟수, 안정성 평가 등과 관련된 기초자료를 제시하였다.

References»»»»

1. The Korean Orthopaedic Association, Orthopaedics, 6th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co, 2006:779-831.
2. The Korean Society of Pathologists, Pathology, 8th ed. Seoul:Komoonsa, 2017:1015-7.
3. The Korean Orthopaedic Association, Orthopaedics, 7th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co, 2013:94-9, 1153-75.
4. Yim CB, Kim YJ, Oh MS. The oriental and western medical study of fracture. Daejeon University, Institute of Korean Medicine, 2007;16(1):157-66.
5. The Society of Korean Medicine Rehabilitation, Korean Rehabilitation Medicine, 4th ed. Paju:Koonja Publishing, 2015:206-10.
6. The Korean Orthopaedic Association, Orthopaedics, 5th ed. Seoul:ChoiSin medical Publishing Co, 1999:557-9, 572-80.
7. The Society of Korean Medicine Rehabilitation, Korean Rehabilitation Medicine, 3rd ed. Paju:Koonja Publishing, 2011:203.
8. Wang D. Oedae biyo. Seoul:Sungbosa, 1975:749-50.
9. Jo G. Seongje chongnok. Seoul:Yeo Gang Publishing Company, 1987:460-64.
10. Korea Health Industry Development Institute. Survey of utilization of Korean medical services and consumption of herbal medicine. Seoul:Korea Health Industry Development Institute, 2014:129.
11. Korea Health Industry Development Institute. Survey of utilization of Korean medical services and consumption of herbal medicine. Seoul:Korea Health Industry Development Institute, 2017:129.
12. Bae KJ, Jeong JW, Jung MY, Kim SJ. Reviewing research on the treatment and study of fracture in Korean journals objective - focus on domestic thesis. J Korean Med Rehabil, 2015;25(3):27-36.
13. Health Insurance Review and Assessment Service, Department of EBH, HIRA's guideline for undertaking systematic reviews. Seoul:Health Insurance Review and Assessment Service, 2013:13-6, 27-37, 53.
14. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analysis for intervention, 1st ed. Seoul:National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, 2011:8-16.
15. Hang TG, Oh MS, Song TW, Kim KS. Helling effect of Sintongchugoetang water extract on tibia fractured rats. Daejeon University, Institute of Korean Medicine, 1999;8(1):727-38.
16. Ryuim YH, Oh MS, Song TW. Helling effect of Gamigungguitang and GamigungguitangGaNokyong water extract on tibia fractured rats. Daejeon University, Institute of Korean Medicine, 1999;8(1):675-87.
17. Son WT, Song TW, Oh MS. Healing effect of Soongihwalhyultang extract on tibia fractured rats. J Korean Med Rehabil, 1999;9(2):350-62.
18. Keum DH, Kim SS. Healing effect of Bokwonhwallyul-tang on tibia fractured rats. The Journal of the Korea Institute of Oriental Medical Informatics, 2002;8(1):46-66.
19. Keum DH, Kim SS. Healing effect of pyrite on tibia fractured rats. J Korean Med Rehabil, 2002;12(2):61-90.
20. Jung IM. Effects of Dangkwisoo-san(dangguixu-san) and native copper on TGF- β 1 expression in fractured rats [dissertation]. Naju (KR): Dongshin University Graduate School; 2007.
21. Ahn HL, Shin MS, Kim SJ, Choi JB. Effects of neutral Eohyeol(Yuxue) herbal acupuncture and Dangkwisoo-san (Dangguixu-san) on fracture healing in the early stage in rats. J Korean Med Rehabil, 2007;17(1):1-16.
22. Kee YB, Kim DH, Kang DH, Kim SJ, Choi JB. Effects of Yukmijihwang-tang(Liuweidihuang-tang) and Cervi Pantotrichum cornu pharmacopuncture on fracture healing in diabetic rats. J Korean Med Rehabil, 2012;22(3): 49-63
23. Li YC, Oh MS. Effects of Joaguihwan(JGH) extract on changes of anti-oxidation, anti-inflammatory in RAW 264.7 cells and on factors related with bone metabolism in skull fractured rat J Korean Med Rehabil, 2016; 26(3):31-49.
24. Lee HG, Oh MS. Effects of Jeopgolsan (JGS) extract on fracture healing. J Korean Med Rehabil, 2018;28(1):1-17.
25. Kim MK. An experimental study of Cheong-A-Won on factors related with bony union in femur fractured mice [dissertation]. Daejeon (KR): Daejeon University Graduate School; 2018.
26. Jeon DH. Healing effect of Danggwisu-san (Dangguixu-san) on femur fractured mice [dissertation]. Daejeon (KR): Daejeon University Graduate School; 2018.
27. Song GY, Chi JG, Ham EK. Essential pathology, 1st ed. Seoul:Korea Medical Book Publishihng Company, 1998:772.
28. Sung SC, Choi IH, Lee MC, Park SC, Song GY. Expression of osteocalcin and transglutaminase C during fracture healing and distraction osteogenesis in rat's tibia. J Korean Orthop Assoc, 1994;29(5):1312-25.
29. Hulth A. Current concepts of fracture healing. Clin Orthop Relat Res, 1989;(249):265-84.

30. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians, Part I. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;(248): 283-93.
31. Park JY. *Eastern physical therapy Medicine*. Seoul:Koomonsa, 1993:325.
32. Shin KM, Jung CY, Hwang MS, Lee SD, Kim KH, Kim KS. Original Article: Effects of administration of Pyritum on fracture healing in mice. *Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Medicine society*. 2009;26(5):65-75.
33. The Society of Korean Medicine Rehabilitation. *Korean Rehabilitation Medicine*. 2nd ed. Paju:Koonja Publishing, 2008:201.
34. Lee HK, Chung MS, Yoon GS. Basic study on the effect of Korean ginseng upon fracture healing of the bone. *J Kor Orthop Assoc*. 1984;19(3):483-91.
35. Kim JH. The effects of Korean safflower seed powder supplementation diet on the recovery of rib fracture and the improvement lipid metabolism in rats, and development of processed food [dissertation]. Daegu (KR): Kyungpook National University Graduate School; 1998.
36. Jeon SM, Kim JH, Lee HJ, Lee IK, Moon KD, Choi MS. The effects of Korean Safflower (*Carthamus tinctorious* L.) seed powder supplementation diet on bone metabolism indices in rats during the recovery of rib fracture. *Kor J Nutr*. 1998;31(6):1049-56.
37. Han SW, Choi JY, Lee YH. Healing of bony defects by Cervi Pantotricuhum cornu herbal acupuncture. *The Journal of Korean Acupuncture and Moxibustion Society*. 2001;18(5)135-46.
38. Bonnarens F, Einhorn TA. Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *J Orthop Res*. 1984;2(1):97-101.
39. Lee HS, Lee CS, Jang JS, Lee JD, Um SM. Changes of serum alkaline phosphatase and osteocalcin during fracture healing. *J Korean Orthop Assoc*. 2002;37(3):411-15.