

한약제제의 골성장 효과에 대한 국내외 실험 연구 고찰

김태정^{1,2} · 김동연³ · 양희원³ · 최동건³ · 권나연⁴ · 이동녕⁴ · 성현경^{5,*}

¹세명대학교 충주한방병원, ²동국대학교 한의과대학 소아과학교실, ³세명대학교 한의과대학,
⁴세명대학교 한의과대학 한방부인과교실, ⁵세명대학교 한의과대학 한방소아과교실

Abstract

A Literature Review of Experimental Study about Herbal Medicine for Bone Growth

Kim Tae-Jeong^{1,2} · Kim Dong-Yeon³ · Yang Hee-Won³ · Choi Dong-Gun³ ·
Kwon Na-Yoen⁴ · Lee Dong-Nyung⁴ · Sung Hyun-Kyung^{5,*}

¹Semyung University Chungju Korean Medicine Hospital

²Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Dongguk University

³College of Korean Medicine, Semyung University

⁴Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Semyung University

⁵Dept. of Korean Obstetrics and Gynecology, College of Korean Medicine, Semyung University

Objectives

The purpose of this study is to investigate the effect of herbal medicine on bone growth and growth factors by collecting and analyzing domestic and foreign experimental research papers to establish a platform for future research.

Methods

Experimental studies published before March 2021 were searched using 7 Korean databases and 2 foreign databases. Among the numbers of studies searched, 48 experimental studies met the criteria and were selected. The results of those 48 studies upon herbal medicine administration were analyzed by bone growth, growth plate, weight.

Results

23 studies mainly used monotherapy of either *Astragali Radix* and *Cervi Parvum Cornu*. 28 studies used combination of *Poria Sclerotium*, *Dioscoreae Rhizoma*, and *Acanthopanax Cortex*. Among all studies selected, weight, bone growth, Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and Growth hormone (GH) were increased, but the increase was significant only in some of the studies.

Conclusions

The result of this study can be utilized as a background information for further studies and treatment in pediatric growth. Further randomized control studies are needed to underscore the finding.

Key words: Bone Growth, Pediatric Growth, Herbal Medicine Treatment, Experimental study

Received: May 14, 2021 · Revised: August 20, 2021 · Accepted: August 23, 2021

*Corresponding Author: Sung Hyun-Kyung

College of Korean Medicine, Semyung University, 65 Semyung-ro, Jecheon-si,
Chungcheongbuk-do, 27136 Korea

Tel: +82-43-841-1739, Fax: +82-43-856-1731

E-mail: mintypink@naver.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

성장 (Growth)이란 소아 청소년의 키, 체중, 기관 등이 양적으로 증가해 나가는 과정을 뜻하며, 신체 기능의 발전을 뜻하는 발달 (Development)과도 밀접한 관련이 있다. 소아의 성장 상태는 신체적, 사회적 건강 상태를 반영하며 잠재된 건강 문제가 성장 지연으로 나타나는 경우가 많다¹⁾. 건강 상태 이외에도, 성장에 영향을 주는 요인은 인종, 민족, 가계, 연령, 성별, 염색체 이상 등의 유전적 요인과 사회경제적 요인, 심리적 요인 등의 외부적 요인, 운동 및 신체자극, 영양 및 질병 등과 같은 환경적 요인이 있다²⁾.

소아의 신장이 3 백분위수에서 97 백분위수 사이에 존재할 경우 정상 성장에 해당하며, 동일 연령, 동일 성별 소아의 표준 평균치에서 신장이 3 백분위수 이하인 상태를 저신장으로 정의한다. 또한 일 년 간의 성장 속도가 역연령 및 사춘기에 따른 정상 성장 속도보다 더딜 경우에도 성장 장애를 의심할 수 있다³⁾.

성장장애의 원인은 크게 영양 결핍, 장관 질환 등 전신에 영향을 미치는 환경 요인, 갑상선 호르몬이나 성장 호르몬 (Growth hormone, 이하 GH)의 부족, 성호르몬 과잉증 등의 호르몬 이상, 염색체 이상, 골격 등 성장을 담당하는 조직 자체의 이상으로 구분한다. 성장 장애 아동을 진단하기 위하여 최우선적으로 병력 청취와 신체검사를 실시하며, 성장 곡선 (growth trajectory form) 분석, 소변검사, 혈액검사, 손과 손목의 X-ray 영상을 활용한다. 특정한 유전 질환이 의심되는 여아의 경우 염색체 검사를 실시한다⁴⁾.

한의학에서는 소아의 성장 장애에 대한 직접적인 언급은 없으나 解顛, 龜胸, 龜背, 五軟, 五遲, 疳證 등의 병증이 서양의학의 성장 장애에 준하는 것으로 여겨진다. 그 원인으로서는 腎爲先天之本로 표현되는 선천적인 원인과 脾爲後天之本로 불리는 후천적인 원인으로 나눌 수 있다⁵⁾.

현재까지 성장에 대한 한의학적 연구는 주로 임상 증례를 토대로 이루어졌다. 한 등⁶⁾은 한방 치료로 소아 성장을 개선시킨 증례를 토대로, 송⁷⁾은 증례를 제외한 RCT, 환자 대조군 연구를 토대로 소아 성장 치료에 활용된 증재 방법과 그 결과를 분석하였다. 그 밖에 한방 병원에 내원한 성장 지연 소아를 대상으로 한의학적 치료의 효과를 후향적으로 분석한 김 등⁸⁾, 이 등⁹⁾의 연구가 있으며, 정 등¹⁰⁾, 장 등¹¹⁾, 정 등¹²⁾은 문헌적 고찰

을 통하여 한의학적 성장 치료를 정리한 바 있다.

위와 같이 기존에 발표된 임상 연구들에 대한 분석이 여러 방면에서 활발히 이루어지고 있는 것과 별개로, 한약에 대한 세포 및 동물 실험 논문들에 대한 분석은 미비한 실정이다. 그간 성장 지연 소아에게 한약을 투여한 임상 연구와 그에 대한 분석 연구는 다수 발표되었으나, 침 치료 등의 보조 증재 수단을 병행하거나 환자의 증상에 따라 약재 구성을 가감하는 등 개별 한약재와 처방의 효능을 비교하는 데에는 한계가 있었다. 따라서 단미제, 복합제를 투여한 세포 및 동물 실험을 포괄적으로 분석한다면 한약의 표준화, 규격화 및 한의학 발전을 위한 기초 자료로 활용될 수 있을 것으로 보인다. 이에 저자는 한약제제가 골 성장 및 성장인자에 미치는 효과에 관한 국내외 실험연구 논문을 수집하고 실험 관련 지표를 조사, 분석하여 그 결과를 보고하는 바이다.

II. Materials and methods

1. 검색 데이터베이스 및 검색

국내 데이터베이스 검색사이트 ScienceON, Research Information Service System (RISS), Oriental Medicine Advanced Searching System (OASIS), Korean Studies Information Service System (KISS), Korean Medical Database (KMBASE), Korean Traditional Knowledge Portal (KTKP), Korea Citation Index (KCI)에 2021년 3월까지 게재된 논문들을 대상으로 2021년 4월 27일에 검색을 실시하였다. 국외 데이터베이스 검색은 상기 일자에 Medline (PubMed), China National Knowledge Infrastructure (CNKI)을 통해 시행하였다. 검색 키워드는 ScienceON과 RISS, KISS, KTKP에서 (골성장 OR 뼈성장 OR 성장호르몬) AND (한의학 OR 한약 OR 생약)으로, OASIS에서는 (성장 한약), KMBASE에서는 ((([ALL=뼈성장] OR [ALL=골성장]) OR [ALL=성장호르몬]) AND (([ALL=한의학] OR [ALL=한약]) OR [ALL=생약])), KCI에서는 ((골성장 OR 뼈성장 OR 성장호르몬) AND 한의학), (골성장 OR 뼈성장 OR 성장호르몬) AND 한약, (골성장 OR 뼈성장 OR 성장호르몬) AND 생약)으로 검색하였다. PubMed에서는 ("bone growth"[TI]) OR ("growth hormone"[TI]) AND ("korean medicine"[TI]) OR ("chinese medicine"[TI]) OR

('herbal medicine'[TI]), CNKI에서는 (TI='bone growth' or TI='growth hormone') and (TI='korean medicine' or TI='Chinese medicine' or TI='herbal medicine')을 사용하여 검색하였다.

2. 논문 선정 및 제외 기준

선정 기준은 골성장과 관련된 연구 중 단미제, 복합제 한약을 이용하여 실험 동물의 신장, 체중, 골 길이 등의 구체적 지표를 평가한 문헌을 대상으로 하였다. 관련 연구 중 중재 도구로 한약을 이용하지 않았거나, 한약을 중재로 이용하였더라도 외용제나 외치법을 활용한 경우는 제외하였다. 그 외에도 실험 연구가 아닌 경우, 중복된 논문, 주제가 뼈의 성장과 관련이 없는 경우는 제외하였다.

178편 중 한약 및 생약을 사용하지 않은 연구 1편, 연구계획 2편, 실험연구가 아닌 연구 25편, 전문이 없는 연구 1편, 성장과 관련 없는 연구 149편을 제외하였다. 나머지 53편의 논문의 전문을 읽은 후 골다공증 관련 3편, 한약을 외용제로 사용한 2편을 제외한 총 48편을 본 연구대상에 포함하였다 (Figure 1). 최종적으로 선정된 성장의 한약 치료와 관련된 실험연구 총 48편을 저자, 연도, 연구 대상, 중재 약물, 평가 지표, 결과에 따라 분석하였다 (Table 1).

2. 연구 경향 분석

1) 연도별 분류

논문 48편을 연도별로 분류한 결과 1998년 1편 (2.08%), 2001년 2편 (4.16%), 2002년 3편 (6.25%), 2003년 6편 (12.5%), 2004년 3편 (6.25%), 2005년 3편 (6.25%), 2006년 3편 (6.25%), 2007년 1편 (2.08%), 2008년 5편 (10.42%), 2009년 7편 (14.58%), 2010년 3편 (6.25%), 2012년 1편 (2.08%), 2013년 2편 (4.16%), 2014년 1편 (2.08%), 2015년 2편 (4.16%), 2016년 3편 (6.25%), 2018년 1편 (2.08%), 2019년 1편 (2.08%)으로 조사되었다. 2009년에 7편의 논문으로 가장 많은 논문이 출판되었고, 2003년에 6편의 논문이 출판되었다 (Fig. 2).

III. Results

1. 논문 선정 결과

국내 7개 데이터베이스와 국외 2개 데이터베이스에서 총 292편의 논문을 검색하였다. 그 중 중복된 논문 61편을 제거한 후, 231편의 제목과 초록을 검토하였다.

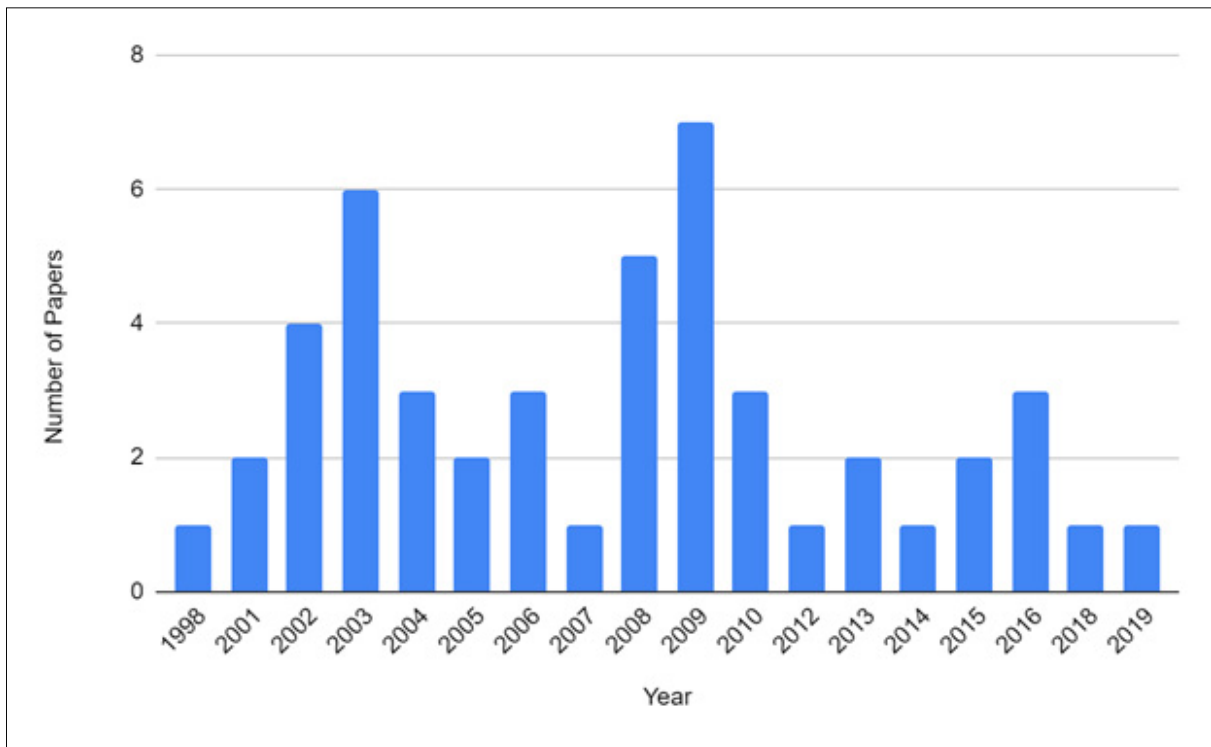


Figure 1. A flowchart of the literature screening and selection process

Table 1. Summary of the Included Experimental Studies

First author (year)	Experimental model	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Koo BH (1998) ⁽²⁾	<i>In vivo</i>	① H-med-1 ② H-med-2 Each group divided by level of nutrition - high, medium, low	1) Weight change (kg/day) 2) Spine lengths (cm) 3) Serum GH ⁺ levels	1) Weight change: ↑ ⁺ in the low nutrition groups of ①, ② - S.D [‡] only in the ②-low nutrition group (p<0.05) 2) Spine lengths: ↑ in ①, ②, S.D in ①, ② (p<0.05) 3) Serum GH levels: ① > ② > ③
Leem KH (2001) ⁽²³⁾	<i>In vivo</i>	<i>Cibotii Rhizoma</i> (狗脊) ① 1 mg/kg, i.p. [§] ② 10 mg/kg, i.p. ③ 100 mg/kg, i.p. ④ rhGH 20 μg/kg, s.c.	1) Bone growth (μm) 2) Growth plate height (μm) 3) BMP-2 ^{**} expression 4) IGF-1 ⁺⁺ expression	1) Bone growth: ↑ in ①, ④, ② - S.D in ④ (p<0.05), ③ (p<0.01) 2) Growth plate height - ↑ in ①, ③ (R-zone ^{††} , P-zone ^{‡‡} , M-zone ^{§§} , H-zone) - S.D in ③ (p<0.05) 3) BMP-2: significantly ↑ expressions in ③ (H-zone, O-zone) 4) IGF-1: ↑ slightly in ①, ③ (H-zone, O-zone)
Kim YT (2001) ⁽²⁴⁾	<i>In vivo</i>	① Injection of 0.2% <i>Cervus elaphus</i> (鹿茸) acupuncture on HG39 ② Oral administration of 1.5g/kg <i>Cervus elaphus</i> extract ③ Injection of 0.2% <i>Cervus elaphus</i> acupuncture on HG39 ④ GH: injection of GH on burdock loci	1) Weight gain (g) 2) Serum GH concentration (ng/ml) × 100	1) Weight gain - ↑ in ③ group over ④ on day 6 - S.D in ③, ④ (p<0.05) - ↑ in ①, ②, ③, ④ on day 9 - no S.D. in each group 2) Serum GH concentration - ↑ in ②, ↓ ^{***} in ①, ③, ④ - S.D in ③ (p<0.05) vs ④
Park BM (2002) ⁽²⁵⁾	<i>In vivo</i>	① Extract of Palmiwhan (八味丸) 1.6 ml/100g p.o. ⁺⁺⁺⁺	1) Weight (g) 2) Femur and tibia length (mm) 3) Serum GH concentration (ng/ml)	1) Weight: S.D in ① ^{†††} , ③ (p<0.05) 2-1) Femur length: ↑ in ①, ③ 2-2) Tibia length: ↑ in ①, ③ 3) Serum GH concentration: ↑ in ①, ③
Koo EJ (2002) ⁽²⁶⁾	<i>In vivo</i>	Boyangsengjangtang (補陽成長湯, BYSJT) ① BALB/c mouse (n=5) ② Normal extraction of 50 μl ③ 10 times concentration of BYSJT 5 μl ④ ICR (Institute of Cancer Research) rat (n=5) ⑤ Normal extraction of BYSJT 500 μl ⑥ 10 times concentration of BYSJT 50 μl	1) Weight (g) 2) Body length (cm) 3) Subcutaneous fat (cm) 4) Femur length (mm) 5) Serum GH level (ng/ml) 6) Serum IGFBP-3 ^{††††} level (ng/ml) 7) Serum TSH ^{§§§§} level (μIU/ml)	1) Weight - ↑ in ① > ② > ③, ↑ in ③ > ④ > ⑤ - S.D only in ③ (p<0.05) over ⑤ 2) Body length - ↑ in ② > ③ > ④, S.D in ① (p<0.05) over ⑤ - ↑ in ③, ④, ⑤ 3) Subcutaneous fat - ↑ in ② > ③ > ④, ↑ in ③ > ④ > ⑤ - S.D in ③ (p<0.01), ④ (p<0.05) over ⑤ 4) Femur length: ↑ in ③ > ② > ①, ↑ in ③ > ④ > ⑤ - S.D in ③ (p<0.05), ④ (p<0.05) over ⑤ 5) Serum GH level: ↓ all the same at 3 weeks 6) Serum IGFBP-3 level: ↑ in ② > ③ > ①, ↑ in ③ > ④ > ⑤ 7) Serum TSH level: ↑ in ① > ② > ③, ↑ in ③ > ④ > ⑤

First author (year)	Experimental model	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Park SY (2002) ²⁷⁾	<i>In vivo</i>	Extracts of <i>Acanthopanax senticosi</i> (刺五加) ① 1 mg/kg, i.p. ② 10 mg/kg, i.p. ③ 100 mg/kg, i.p. ④ rhGH 20 µg/kg, s.c.	1) Bone growth (µm/day) 2) Weight gain (g) 3) Growth plate height (µm) 4) BMP-2 expression (%) 5) IGF-1 expression (%)	1) Bone growth: ↑ in ④ > ③ > ② > ① - ③ group was 1.53 times higher than ① - S.D in ④ (p<0.05), ③ (p<0.01) over ① 2) Weight gain: ↑ in ④, ③ 3) Growth plate height - significant ↑ ③ (p<0.05) over control (H-zone) 4) BMP-2 expression: similarly ↑ in ③, ④ 5) IGF-1 expression: similarly ↑ in ③, ④
Jung DY (2003) ²⁸⁾	<i>In vivo</i>	Extracts of <i>Lonicerae Flos</i> (金银花) 70% MeOH ^{III} (1 mg of herb /ml)	1) rhGH concentration 2) Plasma rhGH concentration 3) Plasma rPRL ^{****} , rLH ⁺⁺⁺⁺ , rFSH ⁺⁺⁺⁺ , rTSH ⁺⁺⁺⁺ concentration	1) rhGH concentration: ① was 7.3 times over ③ - no S.D in ③, ① 2) Plasma rPRL concentration: ① was 7.4 times over ③ 3) Plasma rLH concentration: ① was 5.2 times higher over ③ - S.D in ① over ③ (p<0.01) 4) Plasma rFSH: ① was 0.89 times over ③ 5) Plasma rTSH: ① was 1.6 times over ③, no S.D
Park BM (2003) ²⁹⁾	<i>In vivo</i>	Yukemiziwangwan (六味地黄丸) 1.6 ml/100 g	1) Body weight increase rate (%) 2) Femur and tibia length (mm) 3) Serum GH concentration (ng/ml) 4) Serum T3 concentration (ng/dl) 5) Serum T4 concentration (µg/dl) 6) Serum insulin concentration (µIU/ml)	1) Body weight increase rate: no S.D 2) Femur and tibia length: no S.D 3) Serum GH: ↑ in ① (p<0.05) over ③ 4) Serum T3: ↑ in ① over ③, S.D in ① (p<0.05) over ③ 5) Serum T4: ↑ in ① over ③ 6) Serum Insulin: no S.D
Kim CS (2003) ³⁰⁾	<i>In vivo</i>	<i>Astragalus Radix</i> (黃芪) ① 80% ethanol extract ② n-Hexane extract ③ Final water residue of fractionation ④ Traditional boiling method extract ⑤ 1,2-benzendicarboxylic acid diisomylester, ⑥ β-sitosterol, ⑦ Formononetin, ⑧ 9Z,12Z-octadecadienoic acid, ⑨ 3-O-β-D-galactopyranosyl-β-sitosterol, ⑩ stigmasterol-4-en-6β-ol-3-one, ⑪ 1'-9, 12-octadecadienoic acid (ZZ)-2', 3'-dihydroxy-propylester, ⑫ 1'-hexadecanoic acid-2',3'-dihydroxy-propylester	1) GH assay from <i>Astragalus Radix</i> ① Concentration (mg/ml) ② GH Concentration 2) Measurement of GH activity in rat pituitary cell culture	1) GH assay - ① did not active in rat's pituitary cell culture - ② facilitated the release of growth hormone - Concentration: ② > ③ > ① - GH concentration: ② was significantly higher (p<0.01) over ③ 2) Measurement of GH activity in rat pituitary cell culture - ⑤, ⑥, ⑨ did not induce the release of GH. - ⑦, ⑧, ⑩, ⑪ stimulated the release of GH. - S.D in ⑦, ⑧, ⑩ (p<0.05). - ⑫, ⑬: The strongest growth hormone release derivative (p<0.01).
Park SY (2003) ³¹⁾	<i>In vivo</i>	A.senticosus (刺五加) extracts (100 mg/kg, i.p.)	Bone growth (µm)	Bone growth significantly ↑ in ① (p<0.01)

First author Experimental (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Leeem KH (2003) ³²⁾	<i>In vivo</i> H-med for 6 days qd ^{§§§§} ① 50 mg/kg, p.o. ② 200 mg/kg, p.o. ③ 500 mg/kg, p.o. ④ 1000 mg/kg, p.o.	1) Longitudinal bone growth (μm) 2) Growth plate height (μm)	1) Bone growth: no S.D in ①, ②, ③, ④ - \uparrow in ②>③>④>①>⑤ - S.D in ② (p<0.01 and p<0.05) vs ①, ②, ③ vs ④ (p<0.05) 2) Total height of growth plate - \uparrow in ② over ③ (P-zone, H-zone)
Leeem KH (2003) ³³⁾	<i>In vivo</i> Jaoga-Yukmiwon (刺五加六味元) 100 mg/kg, p.o. for 5 days	1) Proliferation ratio of Chondrocyte (%) 2) Bone growth of Longitudinal bone ($\mu\text{m}/\text{day}$) 3) Growth plate height (μm) 4) BMP-2 immunostaining in the growth plate 5) Plasma growth hormone	1) Proliferation ratio of Chondrocyte - \uparrow in the ① over ② (p<0.05) 2) Longitudinal bone growth - significantly \uparrow in the ① over ② (p<0.05) 3) Growth plate height - significantly \uparrow in ① over ② (p<0.05) 4) BMP-2 expression (P-zone, H-zone, O-zone) - \uparrow in the ① group over ② 5) Plasma growth hormone sampled at -20 min , 0 min, 5min, 15 min, 30 min and 60 min after administration of ①, not \uparrow
Ra JC (2004) ³⁴⁾	<i>In vivo</i> Fish: Kiwoomi TM extract 2% of its weight for 4 W <i>In vivo</i> Pig: Kiwoomi TM extract 0.2% + feed for 8 W	1) Height growth rate 2) Weight growth rate 3) Effect of Kiwoomi TM extract on height and weight growth in Fish 1) Effect of Kiwoomi TM extract on height and weight growth in Pig 2) Serum GH (ng/ml) 3) IGF-1 level (ng/ml)	1) Height growth rate (base on ① rate to 1): - <i>Eleutherococcus senticosus</i> (刺五加) 2.5 > <i>Artemisia capillaris</i> (茵陈蒿) 2.1 > Etc 2) Weight growth rate - <i>Foeniculum vulgare</i> (茴香) 1.3, <i>Artemisia capillaris</i> (茵陈蒿) 1.3, <i>Medicago sativa</i> (Alfalfa) 1.3 > Etc. 3) Height and weight growth \uparrow over ① ① \uparrow gained 7.06% weight over ② 2) Serum GH level \uparrow in ① over ② 3) Serum IGF-1 level \uparrow in ① over ②
Jeon CI (2004) ³⁵⁾	<i>In vivo</i> Human: Kiwoomi TM extract for 3 M <i>In vivo</i> Extracts of velvet antler (鹿茸) to 3T3-L1 cell (concentration divided by 10, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Height of elementary school students (cm/month) 1) 3T3-L1 differentiation 2) Cytotoxicity 3) Leptin expression 4) IGF-1 & IGF-1 receptor expression 5) Triglyceride expression	Height significantly \uparrow in ① (p<0.05) over ② 1) 3T3-L1 cells' differentiation: No significant effect 2) Cytotoxicity: No effect at 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3) Leptin expression: significantly \downarrow as concentration \uparrow 4) IGF-1 expression slightly \uparrow in ①, and IGF-1 receptor tended to \uparrow 5) The total amount of intracellular triglyceride showed a tendency to \downarrow as the concentration of antler's extract increase 1) Body weight: No S.D 2) Leptin level significantly \downarrow in ②, ③, ④ (p<0.05) over ① - The HDL Cholesterol levels significantly \uparrow in ②, ③ (p<0.05) over ① 3) The average size of the epididymal fat cell - Significantly \downarrow as the concentration of antler's extract increased between each groups (p<0.05)
	<i>In vivo</i> ① Control: 2% cholesterol diet for 7 W 2% cholesterol + extracts of antler ② 0.938 g/kg/5 ml ③ 1.875 g/kg/5 ml ④ 3.75 g/kg/5 ml for 7 W qd p.o.	1) Body weight (g) 2) Hematological analysis ① Leptin ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ② Total cholesterol, Triglyceride, LDH ^{*****} , sGOT ⁺⁺⁺⁺⁺ , sGPT ⁺⁺⁺⁺⁺ (mg/dl) ③ HDL ⁺⁺⁺⁺ cholesterol (mg/dl) 3. The average size of the epididymal fat cell (μm^2)	

First author Experimental model (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Kim HJ (2004) ³⁶⁾	<i>In vivo</i> Extract of <i>Rebmanniæ Radix Preparat</i> (熟地黄) for 8 W ① 0.05% concentration ② 0.1% concentration	1) Body weight (g) 2) Femoral bone length (mm) 3) Serum GH level [(ng/ml)×10 ²]	1) Body weight: ↓ in ①, ② over ③ 2) Femoral bone length: no S.D in ①, ②, ③ 3) Serum GH level: no S.D in ①, ②, ③
Kim MK (2005) ³⁷⁾	<i>In vivo</i> ① Daily administration of casein (100 mg/kg, p.o.) ② Yolk (鶏子黃) proteins 100 mg/kg, p.o. ③ Yolk water-soluble protein (YSP) 100 mg/kg, p.o. ④ Yolk water-insoluble protein 100 mg/kg, p.o for five consecutive days	1) Body weight change 2) Rate of the longitudinal bone growth (μm) 3) Growth plate height (μm) 4) BMP-2 expression	1) Body weight change: No S.D in each groups 2) Rate of the longitudinal bone growth - ① failed to promote bone growth - All groups promoted longitudinal bone growth - ③ significantly promoted bone growth compared to ②, ④ (p<0.01) 3) Growth plate height - ↑ in ③ over ②, S.D (p<0.05) over ④ 4) BMP-2: ↑ in the ③ over ④
Koo JS (2005) ³⁸⁾	<i>In vivo</i> ① Saporin injection only ② Saporin injection with Yukmijijwhangtang-gumibang (六味地黄湯加味方) treatment for 3 W qd p.o.	Longitudinal bone growth (μm) Longitudinal bone growth (μm)	③ significantly promoted bone growth. (p<0.05 over ④, ①) Bone growth ↑ in ③, ②, ① over ④ - S.D in ③ over ④ (p<0.01)
Min SY (2005) ³⁹⁾	<i>In vivo</i> ① Saporin injection only ② Saporin injection with Bojungiksgtanggami (補中益氣湯加味) treatment (1.5 ml/100g) for 3 W qd p.o.	1) Weight changes after behavioral test (g) 2) Length of internal margin of Femur (mm)	1) Weight changes ↓ in sham, ①, ② group. - S.D in ② (p<0.05) over ① group 2) Bone growth ↑ in the ② over ①, ③ - S.D in ② (p<0.05) over ①
Kim MJ (2006) ⁴⁰⁾	<i>In vivo</i> - GR-HA: Gameegwuiyongtang (加味歸茸湯) herbal acupuncture - YM-HA: Yukmeejiwhangtang (六味地黃湯) herbal acupuncture ① Injected with saline at right ST36 ② Injected with saline at right GB39 ③ Injected with saline at right KI10 ④ Group treated with GR-HA at right ST36 ⑤ Group treated with GR-HA at right GB39 ⑥ Group treated with YM-HA at GB39 ⑦ Group treated with YM-HA at KI10 Each was performed 3 times a week for 18 days.	1) Weight, Height 2) IGF-1 level in serum	1) Weight, Height - ⑤, ④ promoted weight and height, but no S.D - ⑥, ⑦ promoted weight and height, but no S.D 2) IGF-1 level in serum - ⑤ significantly ↑ (compared to Saline at GB39, p<0.01). - ④ slightly ↑ but no S.D - ⑥, ⑦ significantly ↑ (compared to Saline at GB39 p<0.05, compared to Saline at KI10 p<0.001). - ⑦ significantly higher than ⑥ - ⑤ significantly higher than ⑥

First author Experimental model (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Jang SJ (2006) ⁽⁴¹⁾	<p><i>In vivo</i></p> <p>① Deer antler (鹿茸) 25 g/kg diet ② Medicinal herbs 25 g/kg diet ③ ①+② 50 g/kg diet</p> <p>① Control: 10% FBS-RPMMI^{§§§§§} 1640 ② Deer antler 100 µg/ml, cultivated by 48, 72, 96 hours ③ H-med 100 µg/ml ④ ②+③ 100 µg/ml ⑤ LPS : 10% FBS-RPMMI 1640+LPS ⑥ ConA: 10% FBS-RPMMI 1640+Con A</p> <p><i>In vivo</i></p> <p>Cervi <i>Panotrichum Cornu</i> (鹿茸) ① 20 mg/kg, qd p.o. ② 100 mg/kg, qd p.o. Cervi <i>Cornu</i> (鹿角) ③ 20 mg/kg, qd p.o. ④ 100 mg/kg, qd p.o.</p>	<p>1) Body weight (g/day) 2) Food intake (g/day) 3) Weight (g), length (mm) of bone in femur 4) Weight, length of bone in tibia 5) Serum GH (ng/ml), IGF-1 (nmol/L) level</p> <p>Proliferation rate of plencyte</p>	<p>1) Body weight : No S.D 2) Food intake: ↑ in ①,②,③ over ④, S.D in ①,② over ③ (p<0.05) 3) Femur weight: ↑ in ①,②,③ over ④, S.D only in ① over ③ (p<0.05), no S.D 4) Tibia weight: ↑ ①,②,③ over ④, S.D only in ① over ③ (p<0.05), no S.D 5-1) Serum GH level: No S.D 5-2) IGF-1: ↑ in ①, ② over ④, S.D only in ① over ③ (p<0.05)</p> <p>1) Proliferation rate of splenocyte - ↑ in ⑤, ②-48 hours, ②-72 hours - No increase in ⑥, ③, ④ - in ②-48 hours, ↑ 14% over ④ - in ②-72 hours, ↑ 23% over ④</p> <p>1) Longitudinal bone growth - ↑ in ①-④ over ⑤, S.D only in ①, ② over ③ (p<0.05) 2) Growth plate height - ↑ in ①-④ over ⑤ (p<0.05) 3) BMP-2 expression - ↑ in P-zone, M-zone of ①-④ over ⑤, ↑ in O-zone in ①-④</p>
Kim KT (2006) ⁽⁴²⁾	<p><i>In vivo</i></p> <p>HM-10 ① 500 mg/kg qd p.o. ② 1000 mg/kg qd p.o.</p>	<p>1) Body weight (g/day) 2) Longitudinal bone growth (mm) 3) Proximal epiphysis height (mm) 4) Plasma IGF-1 level (ng/ml) 5) Plasma GH level (ng/ml)</p>	<p>1) Body weight: S.D in ①, ② over ③ (p<0.05) 2) Bone growth - Tibia bone growths significantly ↑ in ①, ② - Femur bone growths significantly ↑ in ①, ② - No S.D in ①, ② for cumulative longitudinal bone growth 3) Growth plate height significantly ↑ in ①, ② 4) Plasma IGF-1 level significantly ↑ in ①, ② over ③ (p<0.05) 5) Plasma GH level significantly ↑ in ①, ② over ③ (p<0.05)</p>
Park SS (2007) ⁽⁴³⁾	<p><i>In vivo</i></p> <p>HIO32 ① 500 mg/kg bid^{*****} p.o. ② 100 mg/kg bid p.o. ③ rhGH 20 µg/kg s.c.</p>	<p>1) Bone growth rate (%) 2) Body weight change (g) 3) Growth plate height (µm) 4) BMP-2 expression rate in growth plate (%) 5) IGF-1 expression rate in growth plate (%)</p>	<p>1) Bone growth rate: ↑ in ① (p<0.05), ② (p<0.001) over ③ 2) Body weight : no S.D in ④, ① 3) Total height of Growth plate - tended to ↑ overall in ③, In ③ length of H-zone ↑ (p<0.001) over ④ - In ②, length of P-zone (p<0.05), H-zone (p<0.001) ↑ over ④ 4) BMP-2 expression - R-zone: ↑ in ② over ④ / P-zone : ↑ in ② over ④ - H-zone : ↑ in ② over ④ / O-zone : tend to ↑ in ③, ② over ④ 5) IGF-1 expression: R-zone, P-zone, H-zone, O-zone: ↑ in ②, ③ over ④</p>
Shim HS (2008) ⁽⁴⁴⁾	<p><i>In vivo</i></p> <p>HIO32 ① 500 mg/kg bid^{*****} p.o. ② 100 mg/kg bid p.o. ③ rhGH 20 µg/kg s.c.</p>	<p>1) Bone growth rate (%) 2) Body weight change (g) 3) Growth plate height (µm) 4) BMP-2 expression rate in growth plate (%) 5) IGF-1 expression rate in growth plate (%)</p>	<p>1) Bone growth rate: ↑ in ① (p<0.05), ② (p<0.001) over ③ 2) Body weight : no S.D in ④, ① 3) Total height of Growth plate - tended to ↑ overall in ③, In ③ length of H-zone ↑ (p<0.001) over ④ - In ②, length of P-zone (p<0.05), H-zone (p<0.001) ↑ over ④ 4) BMP-2 expression - R-zone: ↑ in ② over ④ / P-zone : ↑ in ② over ④ - H-zone : ↑ in ② over ④ / O-zone : tend to ↑ in ③, ② over ④ 5) IGF-1 expression: R-zone, P-zone, H-zone, O-zone: ↑ in ②, ③ over ④</p>

First author Experimental (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Han DH (2008) ⁽⁴⁶⁾	<i>In vivo</i> Gamjangsintang (加味長身湯) ① 1:10 ② 1:10 ³ ③ 1:10 ⁵	1) pH and cellular viability (%) 2) Phase-contrast microscopy 3) Scanning Electron Microscope (SEM) 4) Transmission Electron Microscope (TEM) 5) Effect on ALP ⁺⁺⁺⁺⁺ activity (µmol/mg) 6) Effect on calcified nodules 7) DEG (Differentially expressed gene) screening 8) Osteoclastogenesis assay (Differentiation osteoblasts) 9) OPG assay (Decreased phagocyte formation) (µg/ml)	1) Effects of pH and the cellular viability of MG-63 cells - ①, ②, ③ was 14%, 85%, 124% respectively. 2) Phase-contrast microscopy - No difference between ③, ④ - Morphologically unchanged, normal in shape, and numerically unchanged. - In ① : irregular in shape and significantly lower in numbers 3) SEM: ①-③ have substances that could not be seen by microscopy 4) TEM: No S.D in the appearance of the nucleus and organelles of the cell 5) ALP activity ↑ over ④ on 3 day, 7 day, 14 day respectively. 6) ①-③ began calcification within 4 days, and was dyed black due to its phosphate deposition compared to ④. 7) DEG: no S.D 8) ①-③ had less TRAP ⁺⁺⁺⁺⁺ staining than ④ with RANKL and M-CSF. 9) OPG secretion: ④ 1.8 µg/ml, ① 1.24 µg/ml
Park YM (2008) ⁽⁴⁶⁾	<i>In vivo</i> ① HT042 100 mg/kg bid p.o. ② <i>D. asper</i> (川續斷) 100 mg/kg bid p.o. ③ <i>A. membranaceus</i> (黃芪) 100 mg/kg bid p.o. ④ <i>A. senticosus</i> (刺五加) 100 mg/kg bid p.o. ⑤ rhGH injections of 1 IU Eutropin injection qd s.c.	1) Longitudinal bone growth 2) Height of growth plate thickness (µm) 3) BMP-2 expression in growth plate (%) 4) IGF-1 expression in growth plate (%)	1) Longitudinal bone growth - ↑ in ⑤ (p<0.05), ① (p<0.01), ④ (p<0.05) over ④ 2) Total height of growth plate: ↑ significantly in ⑤ (p<0.05) over ④ - R-zone: no S.D in ① vs ④ - P-zone: ↑ significantly in ⑤ (p<0.01) ① (p<0.05) over ④ - H-zone : no S.D in ① vs ④ 3) BMP-2 expression - H-zone: ↑ significantly in ⑤ (p<0.01) and ① (p<0.05) over ④ - P-zone: ↑ significantly in ① (p<0.05) over ④ 4) IGF-1 expression - each zone ↑ in ⑤ (p<0.05) over ④ - H-zone: ↑ in ① (p<0.05) over ④
Kong IP (2008) ⁽⁴⁷⁾	<i>In vivo</i> ① Basal diet ② Insufficient nutrition diet ③ 0.1% Yongohkogo (龍玉膏) diet ④ 0.2% Yongohkogo diet	1) Weight 2) Serum GH level (ng/ml) 3) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Weight: ↑ significantly in ③, ④ over ② (p<0.05) 2) Serum GH level : tended to ↑ ③, ④ over ①, ② 3) Serum IGF-1 level: tended to ↑ ③, ④ over ①, ②
Han SH (2008) ⁽⁴⁸⁾	<i>In vivo</i> ① Basal diet ② Insufficient nutrition diet ③ 0.1% Kyungohkogo (瓊玉膏) diet ④ 0.2% Kyungohkogo diet	1) Body weight change (g) 2) Serum GH level (ng/dl) 3) Serum IGF-1 level (ng/dl)	1) Body weight change: ↑ in ③, ④ over ②, S.D only in ④ group (p<0.05) over ② 2) Serum GH level: tended to ↑ in ③, ④ over ①, ② 3) Serum IGF-1 level: tended to ↑ in ③, ④ over ①, ②

First author Experimental (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Gil JS (2009) ⁴⁹⁾	<i>In vivo</i> <i>Astragali radix</i> (黃芪) ① 40 mg/kg p.o. ② 200 mg/kg p.o. ③ 1000 mg/kg p.o.	1) Body weight change (g/day) 2) Longitudinal bone growth (μm) 3) Growth plate height (μm) 4) BMP-2 expression in growth plate 5) IGF-1 expression in growth plate	1) Body weight change: no S.D in ①, ② 2) Longitudinal bone growth: \uparrow in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④ 3) Total height of growth plate: \uparrow in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④ 4) BMP-2 expression - \uparrow in R-zone, P-zone, intensive in H-zone, O-zone in ①, ② 5) IGF-1 expression - \uparrow in R-zone, P-zone, intensive in H-zone, O-zone in ①, ②
Kim JW (2009) ⁵⁰⁾	<i>In vivo</i> ① <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 20 mg/kg p.o. ② <i>Lycii Fructus</i> 400 mg/kg p.o. ③ Herbal-acupuncture of <i>Lycii Fructus</i> (40 mg/kg) injected at ST36, GB39 (left leg) ④ Herbal-acupuncture of <i>Lycii Fructus</i> (40 mg/kg) injected at ST36, GB39 (right leg) ⑤ Normal saline injection (left leg) ⑥ Normal saline injection (right leg)	1) Weight gain (g) 2) Longitudinal bone growth (μm) 3) Growth plate height (μm) 4) BMP-2 expression in growth plate 5) IGF-1 expression in growth plate 6) Serum IGF-1 concentration (ng/ml)	1) Weight gain: S.D 2) Longitudinal bone growth: \downarrow in ①, ② ($p<0.05$) over ③ - \uparrow in ③ ($p<0.05$) over ⑤, \uparrow in ④ ($p<0.05$) over ⑥ 3) Growth plate height - \uparrow in ② ($p<0.05$) over ③, no S.D in ① over ④ - \uparrow in ③ ($p<0.05$) over ⑤ / \uparrow in ④ ($p<0.05$) over ⑥ 4) BMP-2 expression : \uparrow in R-zone, P-zone - intensive in H-zone, O-zone of ①, ② over ③ 5) IGF-1 expression : \uparrow in R-zone, P-zone - intensive in H-zone, O-zone of ①, ② over ③ 6) Serum IGF-1 concentration: no S.D ①, ②, ③, ④ over ⑤
Lee SN (2009) ⁵¹⁾	<i>In vivo</i> ① H-med ② <i>Cervus elaphus</i> (鹿茸) extract (fermented) ③ ①+② 1:1 combination Each group divided by concentration. - H: high concentration 200 mg/kg - L: low concentration 40 mg/kg	1) Body weight change (g/day) 2) Longitudinal bone growth (μm) 3) Growth plate height (μm) 4) IGF-1 expression in growth plate 5) BMP-2 expression in growth plate 6) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Body weight change: No S.D in ①, ② 2) Longitudinal bone growth: \uparrow in all ① - S.D in ① ($p<0.001$), ② ($p<0.001$) and ③ ($p<0.05$) over ④ 3) Growth plate height: \uparrow in all ① ($p<0.001$) except ② over ④ 4) IGF-1 expression - R-zone, P-zone: mild on ③, ④ - H-zone, O-zone: \uparrow on ③ over ④ 5) BMP-2 expression - R-zone, P-zone: mild on ③, ④ - H-zone, O-zone: \uparrow on ③ over ④ 6) Serum IGF-1 level : no S.D in ①, ②, ③
Jung BK (2009) ⁵²⁾	<i>In vivo</i> Kyungogo-gamibang (纒玉膏加味方) ① 1,000 mg/kg qd p.o. ② 500 mg/kg qd p.o. ③ 250 mg/kg qd p.o.	1) Weight (g) 2) Changes in weight gain (g) 3) Femoral length change (mm) 4) Serum GH level (ng/ml) 5) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Weight: \uparrow significantly in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④ 2) Weight gain \uparrow significantly in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④ 3) Femoral length change: \uparrow significantly in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④ 4) Serum GH level: \uparrow significantly only in ① ($p<0.05$) over ④ - no S.D ②, ③ over ④ 5) Serum IGF-1 level: \uparrow significantly in ①, ②, ③ ($p<0.05$) over ④

First author (year)	Experimental model	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Park SY (2009) ⁵³⁾	<i>In vivo</i>	Insamgobon-gamibang (人參固本加味方) ① 1,000 mg/kg qd p.o. ② 500 mg/kg qd p.o. ③ 250 mg/kg qd p.o.	1) Weight (g) 2) Body weight gain (g) 3) Femoral length change (mm) 4) Serum GH level (ng/ml) 5) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Weight: ↑ significantly in ①, ② (p<0.05) over ③, no S.D. in ③, ④ 2) Body weight gain: ↑ significantly in ①, ② (p<0.05) over ③, no S.D. in ③, ④ 3) Femoral length change: ↑ significantly in ①, ②, ③ (p<0.05) over ④ 4) Serum GH level: ↑ only in ① (p<0.05) over ③, no S.D. in ④, ②, ③ 5) Serum IGF-1 level: ↑ significantly in ①, ②, ③ (p<0.05) over ④
Yoon JS (2009) ⁵⁴⁾	<i>In vivo</i>	① Herbal-acupuncture solution of <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) 100 μ l	1) Body weight changes (g) 2) Weight gain (g) 3) Longitudinal bone growth (μ m) 4) Growth plate height (μ m) 5) BMP-2 in growth plate 6) IGF-1 in growth plate 7) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Body weight changes: no S.D. in ③, ① 2) Weight gain: no S.D. in ③, ① 3) Longitudinal bone growth: Average ↑ in ① (p<0.05) over ③ - Both left / right leg: ↑ in ① (p<0.05) over ③ 4) Growth plate height - Both left / right leg: ↑ in ① (p<0.05) over ③ 5) BMP-2 expression - R-zone, P-zone: light / H-zone, O-zone: intensive over ③ 6) IGF-1 in growth plate - R-zone, P-zone: light / H-zone, O-zone: intensive over ③ 7) Serum IGF-1 level: no S.D. in ③, ①
Feng SH (2009) ⁵⁵⁾	<i>In vivo</i>	① <i>Puerariae Radix</i> (葛根) ② <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅) ③ <i>Polygonatum Rhizoma</i> (黄精) ④ <i>Cibotii Rhizoma</i> (狗脊) ⑤ <i>Taxillus Ramulus</i> (桑寄生) ⑥ <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤) Each group divided by concentration. - H: High concentration 6 mg/L, - M: Middle concentration 1.2 mg/L - L: low concentration 0.24 mg/L	1) Ulna growth (mm) 2) Radius growth (mm)	1) Ulna growth: - ↑ in ①-H (p<0.01), ①-M (p<0.01), ①-L (p<0.05) - ↑ in ②-H (p<0.01), ②-M (p<0.01), ②-L (p>0.05) - ↑ in ③-H (p>0.05), ③-M (p>0.05), ③-L (p>0.05) - ↑ in ④-H (p<0.01), ④-M (p<0.01), ④-L (p>0.05) - ↑ in ⑤-H (p<0.01), ⑤-M (p>0.05), ⑤-L (p>0.05) - ↑ in ⑥-H (p<0.01), ⑥-M (p<0.05), ⑥-L (p>0.05) 2) Radius growth: - ↑ in ①-H (p<0.01), ①-M (p<0.01), ①-L (p<0.05) - ↑ in ②-H (p<0.01), ②-M (p<0.01), ②-L (N.S. ^{§§§§§}) - ↑ in ③-H (p>0.05), ③-M (p>0.05), ③-L (p>0.05) - ↑ in ④-H (p<0.01), ④-M (p>0.05), ④-L (p>0.05) - ↑ in ⑤-H (p>0.05), ⑤-M (p>0.05), ⑤-L (p>0.05) - ↑ in ⑥-H (p<0.01), ⑥-M (p<0.05), ⑥-L (p>0.05)
Lee HK (2010) ⁵⁶⁾	<i>In vivo</i>	<i>Hominis Placenta</i> (紫河車) ① 5 ml/kg p.o. ② 1 ml/kg p.o.	1) Weight gain (g/clay) 2) Longitudinal bone growth (μ m) 3) Height of growth plate (μ m) 4) Serum IGF-1 level (ng/ml)	1) Weight gain: no S.D. in ③, ① 2) Longitudinal bone growth: ↑ significantly only in ① (p<0.01) over ③ - no S.D. in ②, ③ 3) Height of growth plate: ↑ significantly only in ① (p<0.01) over ③ - no S.D. in ②, ③ 4) Serum IGF-1 level: no S.D. in ③, ①

First author (year)	Experimental model	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Kim MY (2010) ⁵⁷⁾	<i>In vivo</i>	① HT005 100 mg/kg qd p.o. ② HT005 10 mg/kg qd p.o. ③ rhGH 100 µg/kg qd i.p. ④ rhGH 10 µg/kg qd i.p.	1) Longitudinal bone growth rate (µm/day) 2) Growth plate thickness (µm) 3) Each zonal height in the growth plate (µm) 4) IGF-1, BMP-2 expression in growth plate	1) Longitudinal bone growth rate - ↑ significantly in ① (p<0.001), ② (p<0.001), ③ (p<0.01), ④ (p<0.05) over ①, ↑ the most in ① 2) Growth plate thickness - ↑ significantly in ①, ②, ③ (p<0.001) over control, ↑ the most in ① 3) Growth plate height - R-zone : significant effect in ② (p<0.05), ③ (p<0.05), no S.D in ① and ④ - P-zone : significant effect in ① (p<0.01), ④ (p<0.01), no S.D in ① and ②, ③ - H-zone: significant increase in ① (p<0.05), no S.D in ②, ③, ④ 4) IGF-1, BMP-2 expression in growth plate - markedly ↑ in H-zone on ①, ②
Lee JH (2010) ⁵⁸⁾	<i>In vivo</i>	Chunggyung-samultang (淸經四物湯) ① 200 mg/kg qd p.o. ② 40 mg/kg qd p.o.	1) Weight gain (g/day) 2) Longitudinal bone growth (µm/day) 3) Growth plate height (µm) 4) IGF-1 expression in growth plate 5) BMP-2 expression in growth plate	1) Weight gain : no S.D in ①, ② 2) Longitudinal bone growth : significantly ↑ in ①, ② (p<0.001) over ③ 3) Growth plate height : significantly ↑ in ①, ② (p<0.001) over ③ 4) IGF-1 expression: ↑ in ①, ② (P-zone, H-zone, O-zone) 5) BMP-2 expression: ↑ in ①, ② (P-zone, H-zone, O-zone)
Lee SH (2012) ⁵⁹⁾	<i>In vivo</i>	① <i>Anomium villosum</i> (葎草) 500 mg/kg bid p.o. ② rhGH 100 µg/kg qd s.c.	1) Weight gain for 5 days 2) Longitudinal bone growth (µm/day) 3) Growth plate width (µm) 4) Chondrocyte proliferation (cells/mm ²) 5) BMP-2 expression in growth plate 6) IGF-1 expression in growth plate	1) Weight gain for 5 days - tend to ↑ in ①, ②, no S.D in ③, ④ 2) Longitudinal bone growth - significantly ↑ in ② (p<0.01), ① (p<0.001) over ③ 3) Growth plate width - significantly ↑ in ② (p<0.001), ① (p<0.001) over ③ 4) Chondrocyte proliferated significantly ↑ in ② (p<0.001), ① (p<0.05) over ③ 5) BMP-2 expression in growth plate - ②: highly expressed in P-zone, H-zone, minimally in R-zone - ①: higher than ③, but lower than ② 6) IGF-1 expression in growth plate - ②: relatively higher expressed in P-zone, H-zone than R-zone - ①: higher than ③, but lower than ②
Lee JI (2013) ⁶⁰⁾	<i>In vivo</i>	<i>E. ulmoides</i> (杜仲) ① 100 mg/kg ② 30 mg/kg	1) Longitudinal bone growth (µm/day) 2) Growth plate height (µm) 3) BMP-2 expression in growth plate 4) IGF-1 expression in growth plate	1) Longitudinal bone growth - significantly ↑ in ① (p<0.01) over ③, no S.D in ②, ④ 2) Growth plate height - ↑ significantly in ① (p<0.01) over group 3) BMP-2 expression: ↑ in ①, ② (P-zone, H-zone) 4) IGF-1 expression: ↑ in ①, ② (P-zone, H-zone)

First author (year)	Experimental model	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Jun Zhu (2013) ⁶¹⁾	<i>In vivo</i>	With tail suspension, ① <i>Poria cocos</i> (茯苓), <i>Barbary wolfberry</i> (枸杞子) 100-110 g/kg qd ② Head-down tilted, hung in high place by tape	1) Body mass (g) 2) Femur length (mm)	1) Body mass: no S.D in ①, ② 2) Femur length: no S.D in ①, ② 1) Changes in the growth parameters after 3W - Body weight: ↑ in ② over ③ (N.S) - Nose-anus length gain: significantly higher in ① than ③ (p<0.01), higher in ② than ③ (N.S) - Nose-tail length gain: significantly higher in ② (p<0.05), ① (p<0.001) than ③ - Femur length gain: significantly higher in ① than ③ (p<0.05) 2) Growth plate height - Total: higher in ② (p<0.01), ① (p<0.001) - P zone : ↓ in ② (N.S), ① (N.S) / H zone : higher in ③ (p<0.05), ① (p<0.001) 3) Serum IGF-1: higher in the ② (N.S) than ③ - significantly higher in ① than ③ (p<0.001) 4) Serum IGFBP-3: ↑ in ①, ② (N.S) 5) Body weight - in ① (Male ↓; N.S, Female ↑; N.S) - in ③ (Male ↑; p<0.01, Female ↑; p<0.05) 6) Body weight gain - in ① (Male ↑; N.S, Female ↑; N.S) - in ③ (Male ↑; p>0.01, Female ↑; p<0.05) 7) Longitudinal bone growth - in ① (Male ↑; N.S, Female ↑; N.S) - in ③ (Male ↑; p<0.001, Female ↑; p<0.001) 8) Bone length (mm) - Femur: in ① (Male ↓; N.S, Female ↑; N.S) / in ③ (Male ↑; p<0.05, Female ↑; p<0.01) - Tibia: in ① (Male ↓; N.S, Female ↓; N.S) / in ③ (Male ↑; p<0.05, Female ↑; p<0.01),
Kim JY (2014) ⁶²⁾	<i>In vivo</i>	① HT042 100 mg/kg, p.o. ② rhGH 20 μg/kg, sc. ③ rhGH 500 μg/kg, sc.	1) Changes in the growth parameters - Body weight gain (g) - Nose-anus length gain (%) - Nose-tail length gain (%) - Femur length gain (mm) 2) Growth plate height (μm) 3) Serum IGF-1 (ng/ml) 4) Serum IGFBP-3 (ng/ml) 5) Body weight (g) 6) Body weight gain (μm/day) 7) Longitudinal bone growth 8) Bone length (mm) - Femur - Tibia	1) Body weight change: no S.D in ①, ② 2) Micro-CT analysis: no S.D in ①, ② 3) Total tibial growth: significantly ↑ in ②, ① (p<0.05) over ③ 4) Growth plates height (P-zone, H-zone) - significantly ↑ in ② (p<0.05) - no S.D in ①, ② 5) Chondrocyte proliferation in growth plate - significantly ↑ in ② (p<0.05), ① (N.S) 6) Serum levels of rhGH and IGF-I: ①, ② similarly ↑ over ③
Oh KW (2015) ⁶³⁾	<i>In vivo</i>	① <i>Pinus densiflora</i> (松節) 200 mg/kg, p.o. ② rhGH 20 μg/kg, s.c.	1) Body weight change (g) 2) Micro-CT analysis 3) Total tibial growth (mm) 4) Growth plates height in P-zone, H-zone (mm) 5) Chondrocyte proliferation in growth plate (cells/mm ²) 6) serum levels of rhGH and IGF-I	1) Body weight change: no S.D in ①, ② 2) Micro-CT analysis: no S.D in ①, ② 3) Total tibial growth: significantly ↑ in ②, ① (p<0.05) over ③ 4) Growth plates height (P-zone, H-zone) - significantly ↑ in ② (p<0.05) - no S.D in ①, ② 5) Chondrocyte proliferation in growth plate - significantly ↑ in ② (p<0.05), ① (N.S) 6) Serum levels of rhGH and IGF-I: ①, ② similarly ↑ over ③

First author Experimental (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
Kim HJ (2015) ⁽⁶⁴⁾	<i>Allium Macrostemon</i> (薤白) ① 100 mg/kg bid p.o. ② 300 mg/kg bid p.o. ③ rhGH (20µg/kg qd.s.c.)	1) Body weight change (g/10days) 2) Longitudinal bone growth (µm/day) 3) IGF-1 expression in growth plate 4) BMP-2 expression in growth plate	1) Body weight: ↑ in ① (N.S), ② inhibit Body weight gain (N.S) 2) Longitudinal bone growth ↑ significantly in ① (p<0.01), ③ (p<0.05) and ② (p<0.05) over ④ 3) IGF-1 expression: relatively higher in P-zone, H-zone, R-zone - ①, ②; higher in P-zone, H-zone than ④ 4) BMP-2 expression - ③: highly expressed in P-zone, H-zone, but minimally expressed in R-zone - ①, ②; higher in P-zone, H-zone than ④
Cho SM (2016) ⁽⁶⁵⁾	Yukmijihwangtang (六味地黃湯) ① 100 mg/kg p.o. ② 300 mg/kg p.o. ③ rhGH (20 µg/kg s.c.)	1) Longitudinal bone growth (µm/day) 2) Numbers of BrdU-positive cells in growth plate (cells/mm ²) 3) BMP-2 expression 4) IGF-1 expression	1. Longitudinal bone growth significantly increased in the YM-300 (p<0.05) and rhGH groups (p<0.05) (523.8 ± 23.7 vs 536.3 ± 34.7 vs 498.0 ± 23.8) 1) Longitudinal bone growth - significantly ↑ in ② (p<0.05), ③ (p<0.05) over ④, no S.D in ④, ① 2) Number of BrdU-positive cells - significantly ↑ in ③ (p<0.05) over control, no S.D in ④, ② 3) BMP-2 expression - In ①, ②, ③, significantly ↑ in P-zone, H-zone. (④ < ② < ③) 4) IGF-1 expression - In ①, ②, ③, significantly ↑ in P-zone, H-zone. (④ < ② < ③)
Shin YJ (2016) ⁽⁶⁶⁾	Samultang (四物湯) ① 100 mg/kg bid p.o. ② 300 mg/kg bid p.o. ③ rhGH (20 µg/kg qd s.c.)	1) Longitudinal bone length (µm/day) 2. Numbers of BrdU-positive cells in growth plate (Chondrocyte proliferation) (cells/mm ²) 3. IGF-1 expression in growth plate 4. BMP-2 expression in growth plate	1) Longitudinal bone length - significantly ↑ in ③, ①, ② (p<0.05) over control 2) Number of BrdU-positive cells - significantly ↑ in the ③ (p<0.05) over control, no S.D in ④, ② 3) IGF-1 expression (P-zone, H-zone) - remarkably ↑ in ③, ② over control 4) BMP-2 expression (P-zone, H-zone) - remarkably ↑ in ③, ② over control
	<i>P. amurense</i> (黃柏) ① 100 mg/kg, p.o. ② 300 mg/kg, p.o. ③ rhGH 20 µg/kg, s.c. ④ Estradiol 1 µg/kg, s.c. ⑤ Triptorelin 100 µg, i.p.	1) Body weight change (g) 2) Food intake change (g) 3) Longitudinal bone growth rate (µm/d) 4) Expression of IGF-1 and BMP-2	1) Body weight change : no S.D in ④, ① except ⑤ (p<0.001) 2) Food intake change : no S.D in ④, ① except ⑤ (p<0.001) 3) Longitudinal bone growth rate - significantly higher in ① (p<0.05) ③ (p<0.01) ⑤ (p<0.01) than ④ 4) Expression of IGF-1 and BMP-2 - showed higher levels of expression in ①-⑤ than ④ (in H-zone) - In ⑤ showed a slightly higher level of expression of BMP-2 and IGF-1 than ④ (in P-zone)
Lee SH (2016) ⁽⁶⁷⁾	<i>P. amurense</i> (黃柏) ② <i>A. asphodeloides</i> (知母) ③ <i>R. glutinosa</i> (乾地黃) ④ <i>P. vulgaris</i> (夏枯草) ⑤ <i>L. erythrorhizon</i> (紫草) ⑥ <i>H. vulgare</i> (麥芽) Each group divided by concentration. - 30, 100, 300 µg/ml	1) 24hr cytotoxicity 2) Expression of GnRH mRNA in GH3 cells 3) Expression of GH mRNA in GH3 cells	1) Maximum viability - GTI-7 cells are viable up to in ①-100, ②-100, ③-300, ④-30, ⑤-300, ⑥-300 - GH3 cells are viable up to in ①-300, ②-300, ④-300, ⑥-300 2) Significantly inhibited GnRH mRNA expression ① 46% (p<0.001) ② 78% (p<0.05) ③ 90 % (N.S) ④ 58% (p<0.001) ⑤ 101% (N.S) ⑥ 70% (p<0.001) 3) Promoted GH mRNA expression ① 129% (p<0.05) ② 102% (N.S) ④ 80% (N.S) ⑥ 120% (N.S)

First author Experimental (year)	Interventional & control group	Outcome measure	Result
	① Snail extract 100 mg/kg ② Snail extract 200 mg/kg ③ Chondroitin sulfate 10 mg/kg Ⓒ Normal: Saline 0.9% divided by 4, 8, 12, 27 W	1) Femur weight 2) Femur length 3) IGFBP-3 concentration in serum 4) IGF-1 concentration in serum 5) X-ray Diffraction (XRD) observation 6) Thigh Micro-CT scan 7) Thigh H&E Staining	1) Femur weight: Both Rt & Lt femur weights were ↑ in ①, ②, ③ 2) Femur length: no S.D ①, ②, ③ 3) IGFBP-3 concentration in serum: significant ↓ in ①, ②, ③, ④ - ↑ dependently with the concentration of snail extracts for ③-8W in ②, significantly high (p<0.05) 4) IGF-1 concentration: highest in ③-12W, significantly high in ① (p<0.05) 5) X-ray Diffraction observation: N.S 6) Thigh Micro-CT scan: most opened in ③-4W 7) Thigh H&E Staining: most wide in ③-4W, most thin in ③
Son GH (2018) ⁽⁶⁾	① Snail extracts divided by concentration. - 40, 100, 400 μg/ml	1) Cell cytotoxicity assay 2) β-catenin, p-β-catenin protein expression 3) β-catenin immunofluorescent staining 4) p-GSK3β, IGF-1 protein expression 5) IGF-1 Immunofluorescent staining 6) p-p38MAPK, p38MAPK protein expression	1) Cell cytotoxicity: not toxic 2) β-catenin: tend to ↑ / p-β-catenin: tend to ↓ 3) β-catenin expression: most expressed in ①-400 4) p-GSK3β: tended to ↑ / IGF-1 : concentration-dependent ↑ - osteoblast cell activity ↑ 5) IGF-1 Immunofluorescent staining Most fluorescent in ①-400 6) p-p38, p38 MAPK protein expression: significantly ↑
Sim JW (2019) ⁽⁶⁾	① Basic diet ② Basic diet + <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 160 mg/kg ③ Gh-199 ④ Sh-188	1) Body weight gain (g) 2) Growth plate length 3) Femoral tibia length (mm) 4) Bone mineral density (mg HA/ccm) 5) IGF-1 activity in serum (pg/ml) 6) ALT, AST activity in serum (U/ml)	1) Body weight gain: ↑ in ②, ③, ④ (p<0.05) over ③ 2) Growth plate length: ↑ in ②, ③, ④ (p<0.05) over ③ 3) Femoral tibia length: ④ was similar to ② - ③ was significantly longer than ② (p<0.05) 4) Bone mineral density: ↑ significantly in ③, ④ (p<0.05) over ② 5) IGF-1 activity in serum: ④ was similar to ② - significantly high in ③ (p<0.05) 6) ALT and AST activity in serum - ③, ④ lower ALT and AST levels than ① (p<0.05)

* GH: Growth hormone, ↑: Increased, Ⓒ: Control, †: Significantly different, † i, p: Intraperitoneal, †† rhGH: Recombinant human growth hormone, †† s.c.: Subcutaneous, †† BMP-2: Bone morphogenetic protein-2, ††† IGF-1: Insulin like growth factor 1, ††† R-zone: Resting zone, ††† P-zone: Proliferative zone, ††† M-zone: Maturing zone, ††† O-zone: Ossification zone, ††† ↓: Decreased, †††† p.o.: Per oral (by mouth), †††† ①: Intervention, †††† IGFBP-3: Insulin-like growth factor-binding protein 3, †††† TSH: Thyroid stimulating hormone, †††† rhGH: Recombinant human growth hormone, †††† MeOH: Methanol, †††† pPRL: Rat prolactin, †††† rLH: Rat luteinizing hormone, †††† rFSH: Rat follicle-stimulating hormone, †††† rTSH: Rat thyroid stimulating hormone, †††† qd: Quaque die (daily), †††† min: minutes, †††† W: weeks, †††† LDH: Lactate dehydrogenase, sGOT: Serum glutamic-oxaloacetic transaminase (aspartate aminotransferase), ††††† sGPT: Serum glutamic-pyruvic transaminase (alanine aminotransferase), ††††† HDL: High-density lipoprotein, ††††† FBS-RPMI: Fetal bovine serum by Rosewell Park Memorial Institute, ††††† LPS: Lipopolysaccharide, ††††† ConA: Concanavalin A, ††††† bid: Bis in die (two times a day), †††††† ALP: Alkaline phosphatase, †††††† TRAP: Tartrate Resistant acid phosphatase staining, †††††† NS: Not significant †††††††† GnRH: Gonadotropin-releasing hormone

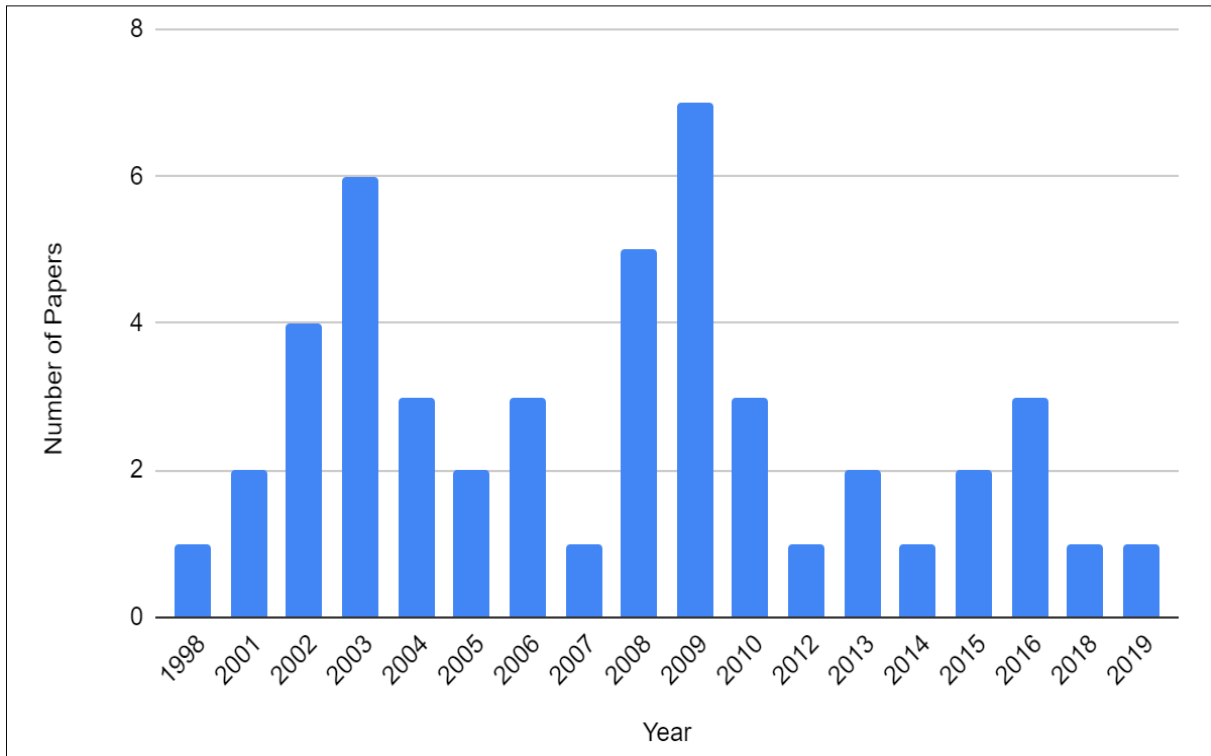


Figure 2. Number of experimental studies per year

2) 계열별 분류

선정된 논문 48편은 학술논문 19편, 학위논문 29편으로, 그 중 19편의 학술논문은 13개의 학회지에서 출판되었다. 학회지별로는 한의학 관련 학회지가 29편 중 9편으로 가장 많았으며, 약학 분야 4편, 식품영양학

분야 3편과 그 외 자연과학, 의학 분야의 논문이 3편이었다. 검색된 논문 편수가 가장 많은 학회지는 대한본초학회지로 총 4편이 게재되었다 (Table 2).

Table 2. Paper Type of Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

Paper Type	Field	Publishing Journal	Number of Papers	Total
Academic Papers	Korean medicine field	Journal of Korean Institute of Herbal Acupuncture	1	9
		The Journal of Korean Oriental Pediatrics	2	
		The Korean Journal of Oriental Preventive Medicine	2	
		The Korea Journal of Herbology	4	
	Pharmacy field	Korean Journal of Pharmacognosy	2	4
		Archives of Pharmacal Research	1	
		Phytotherapy Research	1	
	Food and Nutrition field	Journal of food hygiene and safety	1	3
		Korean Society of Food Science and Technology	1	
		Journal of Nutrition and Health	1	
Natural science field	Journal of life science	1	1	
Medical field	Asian Pacific Journal of Tropical Medicine	1	2	
	Journal of Peking Union University	1		
Thesis & Dissertation				29
Total				48

3. 실험 환경 및 연구대상 분석

1) 중재 및 대조군

선정된 논문 48건 중 *in vivo* 단독 실험이 40편 (83.3%)으로 가장 많았고, *in vitro* 단독 실험이 3편 (6.25%), *in vivo* 와 *in vitro*를 함께 진행한 실험이 5편 (10.41%)이었다 (Table 3). 한 연구 안에서 여러 종류의 동물을 사용한 연구도 3편 있었다. 실험쥐를 사용한 *in vivo* 실험 중 SD rat를 사용한 실험은 41편, ICR mouse를 사용한 실험은 3편, BALB/c mouse, Spontaneous dwarfism rat (SDR)를 사용한 실험이 각각 1편이었다. 그 외에 쥐가 아닌 동물을 사용한 *in vivo* 실험은 L×Y pig를 사용한 논문 1편, (D×Y)×L pig, gold fish를 사용한 논문 1편이었다. 각 연구에 사용된 동물의 주령를

기재한 논문은 36편이었고, 최소 3주령부터 최대 12주령까지의 SD rat이 사용되었다. 실험동물의 성별을 기재한 논문은 29편이었으며 암컷 10편, 수컷 17편, 암수모두를 사용한 논문은 2편이었다. 실험동물의 체중을 기재한 논문은 모두 30편이었으며 최소 21 ± 3 g부터 최대 280 ± 10 g의 실험쥐를 사용하였다 (Table 4).

Table 3. Experimental Environment of Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

Experimental Environment	Number of Papers (%)
<i>in vivo</i>	40 (83.3%)
<i>in vitro</i>	3 (6.25%)
<i>in vivo</i> + <i>in vitro</i>	5 (10.41%)
Total	48

Table 4. Summary of Subjects used in *in vivo* Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

First author (year)	Subjects	Age	Sex	Weight (g)	Inducing model
Koo BH (1998)	L×Y pig	24 day	-	7000~8000	3 Levels of nutrition
Leem KH (2001)	SD rat	3 week	-	-	-
Kim YT (2001)	ICR mouse	4 week	Male	21 ± 3	-
	SD rat	5 week		130 ± 10	
Park BM (2002)	SD rat	4 week	-	-	-
Koo EJ (2002)	BALB/c mouse	6 week	Male	20~25	-
	ICR mouse	6 week		120~150	
Park SY (2002)	SD rat	3 week	Male	80 ± 10	-
Jung DY (2003)	SD rat	3~4 week	-	250~300	-
Park BM (2003)	SD rat	4 week	-	-	-
Park SY (2003)	SD rat	3 week	Male	60 ± 10	-
Leem KH (2003)	SD rat	3 week	Male	80 ± 10	-
Leem KH (2003)	SD rat	3 week	Male	-	-
Ra JC (2004)	gold fish (D×Y)×L pig	-	-	- 7214	-
Jeon CI (2004)	SD rat	5 week	Male	110 ± 10	-
Kim HJ (2004)	SD rat	-	Male	120	-
Kim MK (2005)	SD rat	3 week	Male	-	-
Koo JS (2005)	SD rat	-	Male	280 ± 10	Saporin
Min SY (2005)	SD rat	12 week	Male	280 ± 10	Saporin
Kim MJ (2006)	ICR mouse	4~5 week	male	-	-
Jang SJ (2006)	SD rat	3 week	Female	60g	-
Kim KT (2006)	SD rat	-	Male	80 ± 10g	-
Park SS (2007)	SD rat	3 week	Male	-	-
Shin HS (2008)	SD rat	4 week	Male	50 ± 10	-
Park YM (2008)	SD rat	3 week	Female	60 ± 10	-
Kong IP (2008)	SD rat	after weaning	Male	28.53 ± 4.11	-
Han SH (2008)	SD rat	after weaning	Male	28.53 ± 4.11	Insufficient nutrition diet

First author (year)	Subjects	Age	Sex	Weight (g)	Inducing model
Gil JS (2009)	SD rat	3 week	Male	-	-
Kim JW (2009)	SD rat	3 week	Male	-	-
Lee SN (2009)	SD rat	-	Male	80 ± 10g	-
Jung BK (2009)	SD rat	5 week	Male	110 ± 10g	-
Park SY (2009)	SD rat	5 week	Male	110 ± 10g	-
Yoon JS (2009)	SD rat	3 week	-	-	-
Lee HK (2010)	SD rat	3 week	Male	-	-
Kim MY (2010)	SD rat	-	Male	60 ± 10g	-
Lee JH (2010)	SD rat	3 week	Female	80 ± 10g	-
Lee SH (2012)	SD rat	4 week	Female	80 ± 10g	-
Lee JL (2013)	SD rat	4 week	Female	70 ± 10g	-
Zhu J (2013)	SD rat	-	Male	-	Tail suspension
Kim JY (2014)	SD rat	3 week	Female	-	-
	SDR	3 week	Male, Female	-	The spontaneous dwarf rat
Oh KW (2015)	SD rat	3 week	-	-	-
Kim HJ (2015)	SD rat	25 day	Female	60 ± 10g	-
Cho SM (2016)	SD rat	4 week	Female	70 ± 10g	-
Shin YJ (2016)	SD rat	4 week	Female	70 ± 10g	-
Lee SH (2016)	SD rat	4 week	Female	75 ± 10g	-
Son GH (2018)	SD rat	12 week	Female	-	24hrs fasting before experiments
Sim JW (2019)	SD rat	5 week	Male	-	-
	SD rat	3 week	Male	-	-

in vitro 실험에는 SD rat's pituitary cell을 이용한 연구가 2편, SD rat's spleen cell을 이용한 연구가 1편이었고, MG-63 cell, RAW 264.7 cell을 사용한 논문 1편, 3T3-L1, Kunming mouse's embryo rat를 사용한 논문이

각각 1편으로 연구마다 상이한 세포주를 사용하였다 (Table 5).

Table 5. Summary of Subjects Used in *in vitro* Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

First author (year)	Subjects	Age	Sex	Weight	Inducing model
Jung DY (2003) ²⁸⁾	SD rat's pituitary cell	3~4 week	-	-	DMEM (2.5% FBS, 10% horse serum)
Kim CS (2003) ³⁰⁾	SD rat's pituitary cell	Young ~ adult	Male	-	0.37% NaHCO ₃ , 10% horse serum, 2.5% fetal bovine serum, 1% nonessential amino acids, 1% glutamine, 1% nystatin, 0.1% gentamycin
Jeon CI (2004) ³⁵⁾	3T3-L1	-	-	-	DMEM (10% FBS, 100 units/ml peniciline, 100 µg/ml streptomycin) inducing differentiation in DMEM (0.5 mM 1-methyl-3-isobutylxanthine, 0.25 µM dexamethasone, 10 µg/ml insulin) with 10-200 µg/ml sample
Jang SJ (2006) ⁴¹⁾	SD rat's spleen cell	3	-	-	-
Han DH (2008) ⁴⁵⁾	MG-63 cell	-	-	-	DMEM (10% FBS, antibiotics)
	RAW 264.7 cell	-	-	-	DMEM (10% FBS, antibiotics)
Feng SH (2009) ⁵⁵⁾	Kunming mouse	-	Female	30 ± 2g	16 day embryo rat
	Kunming mouse	-	Male	40 ± 2g	16 day embryo rat

4. 연구 중재 내용 분석

1) 단미제를 사용한 실험연구

단미제를 사용한 실험연구 20편과 단미제, 복합제를 함께 사용한 실험연구 3편에서 총 17종의 한약재가 단미제로 채택되었다 (Table 6). 단미제로 사용된 한약재를 분석한 결과 황기 (黃芪)와 녹용 (鹿茸)이 4회로 가장 많이 사용되었고, 자오가 (刺五加), 두충 (杜仲) 2회, 오가피 (五加皮), 인동 (忍冬), 와우 (蝸牛), 송절 (松節), 구기자 (枸杞子), 자하거 (紫河車), 구척 (狗脊), 계자황 (鷄子黃), 숙지황 (熟地黃), 황백 (黃柏), 사인 (砂仁), 총백 (薤白), 녹각 (鹿角)이 각각 1회 사용되었다 (Table 7).

Table 6. Intervention of Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

Intervention	Number of Papers (%)
Single herb	20 (41.7%)
Combination herbs	25 (52.0%)
Single + Combination	3 (6.25%)
Total	48

2) 복합제를 사용한 실험연구

복합 한약물로써 사용된 한약재는 복합제만을 중재로 채택한 실험연구 25편과 단미제, 복합제를 함께 사용한 실험연구 3편에서 총 89종으로 나타났다 (Table 8). 이를 빈도별로 분류한 결과 복령 (茯苓)이 가장 많은 17편의 논문에서 사용되었고, 산약 (山藥) 12편, 황기 (黃芪) 10편, 당귀 (當歸), 숙지황 (熟地黃)이 각각 9편, 녹용 (鹿茸), 속단 (續斷), 산수유 (山茱萸)가 각각 8편, 감초 (甘草), 인삼 (人蔘)이 각각 7편, 진피 (陳皮), 구기자 (枸杞子), 오가피 (五加皮)가 각각 6편, 두충 (杜仲), 녹각 (鹿角), 생지황 (生地黃), 목단피 (牡丹皮), 택사 (澤瀉), 대조 (大棗), 자오가 (刺五加)는 5편에서 사용되었다. 처방명에 따른 다빈도 처방은 육미지황탕 (六味地黃湯) 계열이 4편으로 가장 많았으며 (元方 2편, 加減方 2편), 경옥고 (瓊玉膏) 계열 3편 (元方 1편, 加減方 2편), 사물탕 (四物湯) 계열 2편 (元方 1편, 加減方 1편)이었다.

각 연구에 사용된 복합제의 처방 구성은 표 (Table 9)와 같다.

Table 7. Frequency of Used Raw Herbs for Growth Studies using Single Herb

Frequency	Raw herbs (Korean name)
4	<i>Cervus nippon</i> Temminck (鹿茸), <i>Astragalus membranaceus</i> var. <i>mongolicus</i> (黃芪)
2	<i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加), <i>Eucommia ulmoides</i> Oliv. (杜仲)
1	<i>Acanthopanax sessiliflorum</i> Seem. (五加皮), <i>Lonicera japonica</i> Thunb. (忍冬), <i>Eulota similis</i> Ferussac (蝸牛), <i>Pinus densiflora</i> for. <i>umbeliformis</i> Uyeki (松節), <i>Lycium barbarum</i> L. (枸杞子), <i>Homo sapiens</i> L. (紫河車), <i>Cibotium barometz</i> J. Smith (狗脊), <i>Gallus gallus</i> var. <i>domesticus</i> Brisson (鷄子黃), <i>Rebmannia glutinosa</i> (Gaertner) Libosch. (熟地黃), <i>Pbellodendron amurense</i> Rupr. (黃柏), <i>Anomum villosum</i> Lour. (砂仁), <i>Allium macrostemon</i> Bge (薤白), <i>Cervus nippon</i> Temminck (鹿角), <i>Phlomis umbrosa</i> Turcz. (續斷)

Table 8. Frequency of Used Raw Herbs for Growth Studies using Complex Herbs (n ≥ 4)

Frequency	Raw herbs (Korean name)
17	<i>Hoelen</i> (茯苓)
12	<i>Discorae Radix</i> (山藥)
10	<i>Astragali Radix</i> (黃芪)
9	<i>Angelica gigas</i> Nakai (當歸), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃)
8	<i>Cervi Parvum Cornu</i> (鹿茸), <i>Phlomidis Radix</i> (續斷), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸)
7	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Gingseng Radix</i> (人蔘)
6	<i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Acanthopanax Cortex</i> (五加皮)
5	<i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews (牡丹皮), <i>Alisma canaliculatum</i> (澤瀉), <i>Zizyphus jujuba</i> Miller var. <i>inermis</i> Rehder (大棗), <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加)
4	<i>Atractylodes japonica</i> Koidz. (白朮), <i>Rubus coreanus</i> Miq. (覆盆子), <i>Dimocarpus longan</i> Lour. (龍眼肉), <i>Apis mellifera</i> L. (白蜜), <i>Cibotium barometz</i> J. Smith (狗脊)

Table 9. Herbal Composition of Complex Herbs Used in the Experiment

First author (year)	Herbal medication
Koo BH (1998) ²²⁾	① H-med-1 ⁺ <i>Carthami Semen</i> (紅花仁) 2.05 g, <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽) 0.624 g, <i>Zizyphi Spinosae Semen</i> (酸棗仁) 1.01 g, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 0.475 g, <i>Discorae Radix</i> (山藥) 0.475 g, <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮) 0.386 g, <i>Poria</i> (白茯苓) 0.297 g, <i>Cibotii Rhizoma</i> (狗脊) 0.683 g, <i>Drynariae Rhizoma</i> (骨碎補) 0.475 g, <i>Cervi Cornu</i> (鹿角) 0.575 g, <i>Pblomis Radix</i> (續斷) 0.475 g, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 0.475 g, Milk mineral 2 g
	② H-med-2 ⁺ <i>Carthami Flos</i> (紅花仁) 2.05 g, <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽) 0.624 g, <i>Zizyphi Spinosae Semen</i> (酸棗仁) 1.01 g, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 0.475 g, <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子) 0.475g, <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁) 0.149 g, <i>Crataegii Fructus</i> (山楂子) 0.237 g, <i>Hoelen</i> (白茯苓) 0.297 g, <i>Cervi Cornu</i> (鹿角) 0.575 g, Milk mineral 2 g, Sugars 1.25 g, Colostrum 0.2 g, Yeast powder 0.2 g, Protein hydrolysate 0.1 g
Park BM (2002) ²⁵⁾	Palmi-whan (八味丸) <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 16 g, <i>Discorae Radix</i> (山藥) 8 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 8g, <i>Hoelen</i> (白茯苓) 6 g, <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) 6 g, <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉) 6 g, <i>Cinnamomi Cortex Spissus</i> (肉桂) 2 g, <i>Pulvis Aconiti Tuberis Purificatum</i> (附子) 2 g
Koo EJ (2002) ²⁶⁾	Boyangsengjangtang (補陽成長湯) <i>Cervi Parvum Cornu</i> (鹿茸) 12 g, <i>Cistanches Herba</i> (肉蓯蓉) 8 g, <i>Cibotii Rhizoma</i> (狗脊) 8 g, <i>Drynariae Rhizoma</i> (骨碎補) 6 g, <i>Cynomorii Herba</i> (鎖陽) 6 g, <i>Acantbopanacis Cortex</i> (五加皮) 6 g, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 4 g, <i>Pblomis Radix</i> (續斷) 4 g, <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子) 4 g, <i>Juglandis Semen</i> (胡桃) 4 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 4 g, <i>Morindae Radix</i> (巴戟) 4 g, <i>Alpiniae Fructus</i> (益智仁) 2 g, <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精) 2 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 2 g
Park BM (2003) ²⁹⁾	Yukmiziwangwhan (六味地黃丸) <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃) 16 g, <i>Discorae Radix</i> (山藥) 8 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 8 g, <i>Hoelen</i> (白茯苓) 6 g, <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) 6 g, <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉) 6 g
Lim KH (2003) ³²⁾	H-med ⁺ <i>Acantbopanacis Cortex</i> (五加皮), <i>Dipsaci Radix</i> (續斷), <i>Carthami Semen</i> (紅花仁), <i>Poria</i> (白茯苓), <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角)
K Leem (2003) ³³⁾	Jaoga-Yukmiwon (刺五加六味元) <i>Acantbopanacis Cortex</i> (刺五加) 50 g, <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 14 g, <i>Poria</i> (茯苓) 10 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 6.5 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 6.5 g, <i>Cervi Cornu</i> (鹿角) 6.5 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 6.5 g
Ra JC (2004) ³⁴⁾	Kiwoomi TM extract ⁺ <i>Acantbopanacis Cortex</i> (五加皮), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳)
Koo JS (2005) ³⁸⁾	Yukmijiwangtanggamibang (六味地黃湯加味方) <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 8 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 6 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 6 g, <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉) 3 g, <i>Poria</i> (茯苓) 3 g, <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮) 3 g, <i>Polygalae Radix</i> (遠志) 2 g, <i>Acori Graminei Rhizoma</i> (石菖蒲) 4 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 4 g, <i>Cervi Parvum Cornu</i> (鹿茸) 4 g
Min SY (2005) ³⁹⁾	Bojungikgitanggamibang (補中益氣湯加味方) <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 6 g, <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮) 6 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 4 g, <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥) 4 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 4 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 4 g, <i>Longanae Arillus</i> (龍眼肉) 4 g, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 4 g, <i>Ponciri Fructus</i> (枳實) 4 g, <i>Angelicae sinensis Radix</i> (當歸) 3 g, <i>Aurantii nobilis Pericarpium</i> (陳皮) 3 g, <i>Amomi Semen</i> (砂仁) 3 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 3 g, <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻) 2 g, <i>Bupleuri Radix</i> (柴胡) 2 g, <i>Cervic Cornu</i> (鹿角) 2 g, <i>Hominis Placenta</i> (紫河車) 1 g, <i>Carthami Fructus</i> (紅花子) 1 g
Kim MJ (2006) ⁴⁰⁾	① Gamegwuiryongtang (加味歸茸湯) <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 4 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 4 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 4 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 3 g, <i>Longanae Arillus</i> (龍眼肉) 3 g, <i>Aucklandiae Radix</i> (唐木香) 2 g, <i>Amomi Fuctus</i> (真砂仁) 2 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (炙甘草) 2 g, <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) 2 g, <i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 2 g, <i>Cervi Parvum Cornu</i> (鹿茸) 2 g
	② Yukmiziwangtang (六味地黃湯) <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 16 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 8 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 8 g, <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉) 6 g, <i>Poria</i> (茯苓) 6 g, <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮) 6 g
Jang SJ (2006) ⁴¹⁾	H-med ^{+,+} <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Poria</i> (白茯苓), <i>Atractylodis Rhizoma</i> (蒼朮), <i>Crataegii Fructus</i> (山楂), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Cinnamomi Cortex Spissus</i> (桂皮), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Paeoniae Radix</i> (芍藥), <i>Rebmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Acantbopanacis Cortex</i> (五加皮), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Artemisiae Capillaris Herba</i> (茵陳), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑), <i>Jujubae Fructus</i> (大棗), <i>Discorae Radix</i> (山藥), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽), <i>Glycinis Semen Nigra</i> (黑豆), <i>Ganodermae Polyporus</i> (靈芝)

First author (year)	Herbal medication
	HM-10
Park SS (2007) ⁴³	<i>Jujubae Fructus</i> (大棗) 20 g, <i>Polygonati Odorati Rhizoma</i> (玉竹) 7.5 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 7.5 g, <i>Acanthopanax Cortex</i> (五加皮) 5 g, <i>Carthami Flos</i> (紅花) 5 g, <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏) 5 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 5 g, <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮) 5 g, <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子) 5 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 5 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 5 g, <i>Mori Fructus</i> (桑椹子) 5 g, <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英) 5 g, <i>Cordyceps Vermis</i> (冬蟲夏草) 2.5 g, <i>Cbrysanthemi Flos</i> (菊花) 2.5 g, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 2.5 g, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) 2.5 g, <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子) 1.25 g, <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑) 1.25 g
Shin HS (2008) ⁴⁴	HT032 <i>Dipsaci Radix</i> (川續斷) 400 g, <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加) 400 g, <i>Rebmannia glutinosa</i> (乾地黃) 400 g Gamijangsintang (加味長身湯)
Han DH (2008) ⁴⁵	<i>Drynariae Rhizoma</i> (骨碎補) 12 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 6 g, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 6 g, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) 4 g, <i>Poria</i> (白茯苓) 4 g, <i>Magnoliae Cortex</i> (厚朴) 4 g, <i>Citri pericarpium</i> (陳皮) 4 g, <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 4 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 4 g, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 4 g, <i>Amomi Fuctus</i> (貢砂仁) 4 g, <i>Agastachis Herba</i> (藿香) 4 g, <i>Puerariae Radix</i> (葛根) 4 g, <i>Cervi Pantotrichum Cornu</i> (鹿茸) 4 g, <i>Gastrodiae Rhizoma</i> (天麻) 3 g, <i>Zizyphi Spinosae Semen</i> (酸棗仁) 3 g, <i>Longanae Arillus</i> (龍眼肉) 3 g, <i>Angelicae Daburicae Radix</i> (白芷) 3 g, <i>Pinelliae Ternata Rhizoma</i> (半夏) 3 g, <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參) 3 g, <i>Polygalae Radix</i> (遠志) 2 g, <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子) 2 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 2 g
Park YM (2008) ⁴⁶	HT042 <i>Dipsaci Radix</i> (川續斷) 400 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 400 g, <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加) 400 g
Kong IP (2008) ⁴⁷	Yongohkogo (龍玉膏) <i>Rebmanniae radix</i> (生地黃) 328 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 31 g, <i>Poria</i> (白茯苓) 61 g, <i>Mel</i> (白蜜) 205 g, <i>Cervi Parvum Cornu</i> (鹿茸) 75 g
Han SH (2008) ⁴⁸	Kyungohkgo (瓊玉膏) <i>Rebmanniae radix</i> (生地黃) 367 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 34 g, <i>Poria</i> (白茯苓) 69 g, <i>Mel</i> (白蜜) 230 g
Lee SN (2009) ⁵¹	H-med ⁺ <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 26.8%, <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) 13.3%, <i>Hoelen</i> (白茯苓) 13.3%, <i>Aurantii Nobilis Pericarpium</i> (陳皮) 13.3%, <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽) 13.35%, <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10%, <i>Crataegi Fructus</i> (山楂) 10%
Jung BK (2009) ⁵²	Kyungcogogamibang (瓊玉膏加味方) <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 180 g, <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 18 g, <i>Poria</i> (白茯苓) 36 g, <i>Mel</i> (白蜜) 120 g, <i>Cistanches Herba</i> 40 g, <i>Morindae Officinalis Radix</i> 40 g, <i>Cbotii Rhizoma</i> (狗脊) 40 g, <i>Cervi Pantotrichum Cornu</i> (鹿茸) 40 g
Park SY (2009) ⁵³	Insamgobongamibang (人蔘固本加味方) <i>Ginseng Radix</i> (人蔘) 40 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 40 g, <i>Liriopes Radix</i> (麥門冬) 40 g, <i>Asparagi Radix</i> (天門冬) 40 g, <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝) 40 g, <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) 40 g, <i>Dipsaci Radix</i> (續斷) 40 g, <i>Cervi Pantotrichum Cornu</i> (鹿茸) 40 g
Kim MY (2010) ⁵⁷	HT005 <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 40 g, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 40 g, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 20 g, <i>Alpiniae Fructus</i> (益智仁) 20 g, <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加) 40 g, <i>Poria</i> (茯苓) 20 g
Lee JH (2010) ⁵⁸	Chunggyungsamul-tang (清經四物湯) <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 6 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生乾地黃), <i>Scutellariae Radix</i> (條芩), <i>Cyperii Rhizoma</i> (香附子) 4 g, <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥) 3.2 g, <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連) 3.2 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 2 g, <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠珠) 2 g, <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏) 2 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 2 g, <i>Artemisiae Argyi Folium</i> (艾葉) 1.2 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 1.2 g
Zhu J (2013) ⁶¹	<i>Poria</i> (茯苓), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子)
Kim JY (2014) ⁶²	HT042 <i>Acanthopanax Senticosi Radix et Caulis</i> (刺五加) 42.3%, <i>Plblomis Radix</i> (續斷) 31.2%, <i>Astragali Radix</i> (黃芪) 26.5%
Cho SM (2016) ⁶⁵	Yukmijihwangtang (六味地黃湯) <i>Rebmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃) 36.36%, <i>Corni Fructus</i> (山茱萸) 18.18%, <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥) 18.18%, <i>Alismatis Rhizoma</i> (澤瀉) 9.09%, <i>Poria</i> (茯苓) 9.09%, <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮) 9.09%
Shin YJ (2016) ⁶⁶	Samultang (四物湯) <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸) 10 g, <i>Paeoniae Radix</i> (白芍藥) 10 g, <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎) 10 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (熟地黃) 10 g ① Gh-199 Oriental medicinal herbs, Seaweed calcium, Colostrum 1 g/kg of body weight/day ② Sh-188 Oriental medicinal herbs, Seaweed calcium, Colostrum, Germinated Brown Rice 1 g/kg of body weight/day
Sim JW (2019) ⁶⁹	Oriental medicinal herbs ⁺ <i>Rapbani Semen</i> (蘿蔔子), <i>Rubi Fructus</i> (覆盆子), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Chaenomelis Fructus</i> (木瓜), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Aurantii Inmaturus Fructus</i> (枳實), <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Longanae Arillus</i> (龍眼肉), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Zingiberis Rhizoma Sicus</i> (乾薑), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Puerariae Radix</i> (葛根), <i>Dipsaci Radix</i> (續斷), <i>Platycodi Radix</i> (桔梗), <i>Jujubae Fructus</i> (大棗), <i>Menthae Herba</i> (薄荷), <i>Bombycis Corpus cum Batryticatus</i> (白僵蠶)

* Not mentioned about the name of medicine / + Not mentioned about the amount

5. 주요 평가 지표 및 결과

in vivo 연구 40편과 *in vivo, in vitro*를 동시에 진행한 연구 5편을 분석한 결과, *in vivo* 연구의 평가 지표는 크게 7개로 귀결되었다 (Table 10). 실험 동물의 체중 (Weight)을 평가 지표로 사용한 연구가 35편 (77.77%)으로 대다수를 이루었고, 이 중 10편^{24-26,43,47,48,50,52,53}에서 유의한 증가를 보였으나 그 외에서는 실험군, 대조군 간 유의한 차이가 없었다. Bone growth를 지표로 한 27편 (60%) 중 20편^{27,31,33,37,38,42-44,46,49,51,54,56-60,64,65,67}에서 통계적으로 의미 있는 증가 양상을 보였다. Growth plate height를 연구한 20편 (44.44%) 중 실험군에서 유의한 결과를 나타낸 것은 18편^{23,27,32,33,37,42-44,49-51,54,56-60}이었다.

Table 10. Outcome Measure of *in vivo* Experimental Studies of Herbal Medicine for Growth

Outcome Measure of <i>in vivo</i>	Number of Papers (%)
Weight	35 (77.77%)
Bone growth*	27 (60.00%)
Growth plate height	20 (44.44%)
BMP-2 expression in growth plate	19 (42.22%)
Serum IGF-1 concentration	18 (40.00%)
IGF-1 Expression in growth Plate	17 (37.77%)
Serum GH concentration	16 (35.55%)

*Experimental studies only measured with Fluorescence Microscopes

19편 (42.22%)은 성장판의 Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) expression을 파악하였으며, 모든 연구에서 대조군에 비해 증가하였다^{23,27,33,37,42,44,46,47,50,51,54,57-60,64-67}. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)을 활용한 연구는 크게 혈청 내 농도를 측정된 18편 (40%)과 성장판 내 발현 정도를 측정된 17편 (37.77%)으로 나뉘었다. 혈청 내 IGF-1 농도는 대체로 상승하였으며, 동일 연구에서 산출한 BMP-2의 발현 정도도 IGF-1와 일치하는 경향을 보였다^{23,27,44,46,49-51,54,57-60}.

성장판의 구조를 정지대 (Resting zone), 증식대 (Proliferative zone), 비후대 (Hypertropic zone), 성숙대 (Maturing zone), 골화대 (Ossification zone)로 세분화한 뒤 BMP-2, IGF-1 발현도를 측정된 연구들을 분석한 결과, 한약 투여 후 증식대, 비후대에서의 성장 지표가 대조군에 비해 더 유의하게 증가하였다.

혈청 내 GH 농도를 파악한 14편 (35.55%)은 유의하지 않은 연구가 더 많았다. 혈청 내 GH와 IGF-1을 함

계 결과 지표로 삼은 8편 중 3편^{41,52,53}에서 GH는 고농도 한약을 투여했을 시에만 유의하게 증가한 반면, IGF-1는 저농도 투여 시에도 유의하게 증가하였다.

그 외에도 Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), 갑상선 관련 호르몬 (Thyroid stimulating hormone, T3, T4) 등 다양한 결과 변수를 채택하였다. 이들은 한약 투여 후 증가하는 양상을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

In vitro 연구를 시행한 총 8편은 평가 지표가 매우 다양하게 나타났다. GH, Alkaline phosphatase (이하 ALP), IGF-1 등 성장 관련 인자를 여러 방법으로 측정된 연구가 주를 이루었으며, 그 중에서도 특정 한약이 세포주의 성장 관련 인자에 미치는 영향을 Gonadotropin releasing hormone (GnRH), Follicle-stimulating hormone (FSH) 등 성호르몬 분비에 미치는 영향과 비교한 연구^{28,67}도 존재하였다. *In vitro* 연구에서 세포 내 GH의 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가한 연구³⁰ GH mRNA 발현이 증가한 연구⁶⁷가 각각 1편 있었다. 투약 후 ALP 활성⁴⁵ IGF-1과 IGF-1 수용체의 발현⁵⁵은 비교적 증가하였으나 유의하지 않았다.

본 연구에서 분석한 총 48편의 연구에 대한 세부 실험 결과는 표 (Table 1)와 같다.

IV. Discussion

소아청소년의 생리적, 병리적 특성 중 가장 중요한 부분은 소아청소년이 성장기에 있다는 점이며, 소아의 성장장애 및 성장에 작용하는 한의학 치료의 효능 및 기전에 대한 연구는 지금까지 매우 활발하게 시행되어 왔다. 한 등⁶과 송⁷의 연구에서, 소아 성장의 한의학 치료에 대한 임상 연구들을 분석하였으나, 상대적으로 더 활발하게 시행되어온 성장과 연관된 다양한 실험연구들에 대한 체계적 분석은 부족한 실정이었다. 이에 본 연구진은 한약제제를 활용하여 세포실험을 통해 한약이 소아 성장에 미치는 영향을 평가한 실험 연구 48편을 분석하였다.

실험 연구 중재로 사용된 한약제를 분석한 결과, 단미제제로는 황기 (黃芪)와 녹용 (鹿茸)이 4편 (8.33%)으로 48편 중 가장 높은 빈도로 나타났다. 황기는 補氣承陽, 固表止汗하는 대표적인 補氣藥으로¹³, 인체 내에 투여 후 6시간 뒤부터 CD69의 발현양이 증가하여 면

역계에 우수한 효과가 있는 것으로 알려져 있으며¹⁴⁾, 성장기 수컷 생쥐에게 투여한 결과 경골 근육 및 흉선 무게가 증가하였다는 연구¹⁵⁾가 있다. 녹용은 原陽을 기르고 精髓를 자양하는 補陽, 補陰, 強筋骨藥으로¹³⁾, 칼슘 복합물, IGF-1 등을 함유하고 있다. 또 조혈전구세포와 모세포의 증식을 자극하며¹⁶⁾, 그 외 면역 증진 효과¹⁷⁾도 보고된 바 있다.

복합물 한약을 중재로 활용한 연구에서는 복령(茯苓)이 가장 많은 17편의 논문에서 사용되었고, 산약(山藥)이 12편, 오가피(五加皮)가 11편으로 뒤를 이었다. 복령이 많이 활용된 이유는 利水滲濕, 健脾의 효과가 있으며 寧心安神하기 때문에 육미지황탕, 경옥고 등 소아의 성장을 목적으로 하는 처방에 빈용되기 때문인 것으로 생각된다. 육미지황탕의 다른 구성 약재인 산약은 補脾胃, 益肺腎하므로 脾常不足, 肺常不足, 腎常虛한 소아에 적합하다. 또한 산약의 성분 중 Dioscin은 뇌하수체에서 GH 유리를 촉진하는 작용이 있다¹⁸⁾. 다만, 한약은 여러 한약재들의 복합물이기 때문에 개별 구성 약제의 효능만으로 해당 복합물의 효능을 파악하기가 다소 어렵다는 문제점이 있다.

본 연구에서 대부분을 차지하는 *in vivo* 연구들의 평가 지표는 개체의 체중이나 골 길이를 측정하는 전통적 지표와 호르몬 등의 성장 관련 물질을 채취하는 생화학적 지표로 나뉘었다. 전통적 지표 중 체중(Weight)은 실험군, 대조군 간 유의한 차이가 없는 경우가 대다수였다. 한약 투여군의 체중이 대조군의 체중보다 더 낮은 연구³⁶⁾, 저농도 투여 시에는 유의한 차이가 없었으나 고농도 조건에서 유의한 결과를 보인 연구³⁵⁾도 있었다. 체중은 중재의 효과를 나타내는 객관적 지표이나, 오직 체중만으로 개체의 성장 정도를 평가하기 보다는 신장, 골 길이 등 실험 동물의 길이 성장과 관련된 지표들과 종합적으로 판단하여야 한다.

한편, 골 성장(Bone growth)을 평가 지표로 활용한 실험들은 대부분 유의한 결과를 보였다. 키 성장에 대한 유효성을 파악하기 위해서는 신장과 뼈의 길이를 측정하는 것이 중요하지만, 본 연구에서 길이를 지표로 선정한 실험의 수는 체중을 선정한 실험의 수보다 적었다. 이는 골 길이 측정이 체중 측정에 비해 상대적으로 어렵기 때문인 것으로 추정된다. 그러나 최근 X-ray나 Mirco-CT를 활용하여 골 길이를 측정할 실험⁶⁸⁾이 등장한 것을 고려한다면, 컴퓨터 영상 처리 기술의 발달이 향후 길이 관련 지표의 측정을 더욱 용이하게 할 것으로 기대된다.

생화학적 지표 중 Bone morphogenetic protein (BMP)는 골기질의 특정 단백질로, 쥐의 근육에 삽입하였을 때 삽입 부위에 이소성 골 형성이 나타나면서 처음 발견되었다¹⁹⁾. BMP의 혼합물 또한 골유도능이 뛰어나다는 점이 알려지면서 골질환 관련 치료제로써 각광받기 시작하였다. BMP-2는 현재까지 발견된 BMP 13종 중 골유도능이 가장 높으며, BMP-2에 의해 처리된 조골세포는 며칠 내로 강한 ALP 활성을 보이는 것으로 알려져 있다²⁰⁾. 한약제제를 처리한 성장판의 BMP-2 발현 정도는 모든 연구에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

또한, IGF-1은 인슐린과 유사한 분자구조를 가진 호르몬으로 소아의 성장에 주요한 역할을 담당한다. 성장호르몬이 분비되면 말초 조직에서 IGF-1가 생성되며, 음성 피드백에 의해 GH의 합성과 분비를 조절한다. 혈청에서 측정되는 IGF-1 수치는 24시간 동안 분비된 GH의 양과 연관이 있으며, 이와 같은 특성으로 인하여 일중 변동이 심한 GH 분비 수준을 추산하는 데에 활용될 수 있다²¹⁾. 본 연구에서 한약제제를 투여한 동물의 혈청 IGF-1 농도와 성장판 내 IGF-1 발현 정도는 대조군에 비해 상승하는 경향을 보였다. 이와 같이 BMP-2와 IGF-1은 체중, 골 길이 등의 전통적 지표보다도 골 성장과 직결되는 성장 관련 물질이라고 할 수 있다.

한편 IGFBP-3은 혈중 총 IGF-1 농도와 양의 상관관계를 보이는 성장 관련 지표로 알려져 있으나, 본 연구에서는 통계적으로 유의한 결과를 나타내지 못했다. 혈중 갑상선 관련 호르몬(Thyroid stimulating hormone, T3, T4)의 경우, 갑상선 기능의 저하가 성장 지연을 유발할 수 있지만, 그럼에도 불구하고 이들 호르몬의 증감을 골 성장의 정도로 판정하기는 다소 어려운 측면이 있다. 본 연구에서도 한약제제 투여 후 증가 양상을 보였으나 유의하지는 않았다.

In vitro 연구에서는 크게 GH, ALP, IGF-1 등 성장과 관련된 물질 또는 조골 세포의 분화 정도 등을 평가 지표로 사용하였으나 각 연구에 사용한 세포주의 특성이 달라 유의미한 통계치를 얻을 수는 없었다. 사용된 세포주 중 뇌하수체는 GH를 분비하는 기관으로 약물에 대한 GH의 분비 반응을 직접 산출할 수 있다는 장점이 있으나, GH는 일중 분비량의 변동이 크다는 점, 인간 대상 연구에서 혈액뇌관문(Blood brain barrier)을 통과하지 못할 수 있다는 한계를 갖고 있다. *in vitro* 단계에서 GH가 유의하게 증가한 연구도 존재하였으나,

세포 내 GH의 농도, 활성도, GH mRNA 발현 정도 등 측정된 방법과 사용한 세포주가 모두 달랐다. MG-63 cell는 인간 유래 골모세포로 조골세포의 분화능을 관찰하기 위해, 생쥐 유래 파골세포인 RAW 264.7 cell은 대상 물질의 파골세포에 대한 분화 억제 효과를 판정하기 위해 선택된 세포주이다. 위 두 세포에 한약 투여 후 ALP 활성 및 현미경 분석을 실시하였으나 유의한 결과는 얻지 못하였다. 3T3-L1 cell은 체내에 GH가 작용하였을 때 leptin과 IGF-1을 생성하는 지방세포이며, 해당 세포주를 활용한 연구에서 IGF-1은 증가 추세를 보였으나 유의하지는 않았다. 이와 같이 채택한 세포주 뿐만 아니라, 성장에 관여하거나 성장의 정도를 판정할 수 있는 인자 또한 다양하여 *in vitro* 연구들의 결과는 개별적으로 평가되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 한계는 각 실험의 세포주, mice 등 실험에 활용한 대상과 채택한 한약제제, 농도 등 중재 방법이 매우 다양하여 각 연구 간의 이질성이 높았다는 점이다. 그로 인해 여러 연구들의 결과를 종합해 통계를 산출하거나, 비교 분석하기 어려웠다.

그러나, 본 연구는 한약 단미제 및 복합제가 각각 세포 분화와 동물 성장에 나타낸 효과를 분석하여 소아 성장에 대한 한약 치료의 효능을 간접적으로 살펴볼 수 있었다는 점에 의의가 있다. 본 연구에서 분석한 연구 대상, 중재 내용, 평가 지표, 실험 결과를 소아 성장 치료와 관련된 한약 처방 및 관련 연구를 위한 기초 자료로 활용할 수 있으며, 추후 본 연구 결과를 바탕으로 무작위 대조군 연구 등 새로운 인간 대상 연구를 설계하는 데에 도움이 될 것으로 보인다.

V. Conclusion

국내외 9개 데이터베이스 검색을 통해 2021년 3월까지 출판된 한약 투여와 성장에 관련된 각종 지표의 관계를 분석한 결과는 다음과 같다.

- 1) 단미제를 사용한 실험 연구 23편에서는 실험 약물로써 황기, 녹용, 오가피, 두충을 가장 많이 채택하였으며, 복합제를 사용한 실험 연구 28편에서는 약제 구성물로 복령, 산약, 황기 순으로 빈용하였다.

- 2) 본 연구의 대다수를 이룬 *in vivo* 연구의 주요 평가 지표는 실험 동물의 체중, 골 성장, 성장판 증식 정도 순이었으며 이들은 대부분의 연구에서 유의하게 증가하였다. 특히 성장판의 구조 중에서도 증식대, 비후대에서 IGF-1, BMP-2의 발현도가 더 높게 나타났으며 대체로 유의한 결과를 보였다. 혈청 내 GH, IGF-1, 실험 동물의 체중은 한약 투여 후 대체로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. *in vitro* 연구들은 다양한 세포주를 대상으로 GH, ALP, IGF-1, 조골 세포의 분화도 등 성장과 관련된 생체 인자들을 연구하였으며 GH를 제외한 대부분의 지표에서 유의하지 않았다.

- 3) 본 연구를 토대로 향후 소아 성장 치료를 위한 새로운 한약 제제를 개발하거나, 성장 관련 후속 연구를 위한 기초 자료로 활용할 수 있다. 이를 바탕으로 무작위 대조군 연구 등 인간 대상 연구를 설계할 수 있을 것으로 예상된다.

VI. Acknowledgement

본 과제 (결과물)는 2020년도 교육부의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 지자체-대학 협력기반 지역혁신 사업의 결과입니다. This results was supported by "Regional Innovation Strategy (RIS)", through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education (MOE).

VII. References

1. Ahn HS, Shin HY. Textbook of pediatrics. 12th ed. Seoul: MiraeN Publishing Co. 2020:10-3.
2. Department of Pediatrics, Nationwide Korean Medicine College. Pediatrics of Korean Medicine. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:814-7.
3. Lee KH, Growth assessment and diagnosis of growth disorders in childhood. Clin Exp Pediatr. 2003;46(12): 1171-77.
4. Shin JH, Diagnosis and treatment of growth retardation. Clin Exp Pediatr. 1996;39(9):1201-9.

5. Park ES, Lee JY, Kim DK. A study for satisfaction and expectation of effect on the growth of children treated with herbal medicine. *J Pediatr Korean Med.* 2010;24(1):36-45.
6. Han JE, An TEB, Park JK, Sung HK, Yeon JH, Sung SH. Treatments of Korean Medicine for pediatric growth: a literature review of clinical studies. *J Pediatr Korean Med.* 2021;35(1):18-29.
7. Song HJ. Literature review on Korean Medicine clinical research of children's growth : focusing on articles published in Korea [Master]. [Gangwon]: Sang Ji University of Korean Medicine; 2015. 43p.
8. Kim JE, Baek JH. Effects of herbal medicine for growth of children: a retrospective study. *J Pediatr Korean Med.* 2016;30(4):87-98.
9. Lee YJ, Baek JH, Ko MJ, Seo JM. Herbal medicine promotes growth of children. *J Pediatr Korean Med.* 2011;25(1):49-62.
10. Jeong JH, Jeong GM. Reviewing research on the child growth. *J Pediatr Korean Med.* 1996;10(1):1-15.
11. Chang GT, Kim JH. Literary and empirical study of growth disorder. *J Pediatr Korean Med.* 1997;11(1):1-35.
12. Jung YH, Kim YH, Yoo DY. The literatual study on the growth disorder. *J Pediatr Korean Med.* 1999; 13(1):17-62.
13. Herbal Pharmacology Text Compilation Committee. *Herbal Pharmacology.* 4th ed. Seoul: Shin-il Books Publishing Co. 2015:961.
14. Brush J, Mendenhall E, Guggenheim A, Chan T, Connelly, E, Soumyanath A, Buresh R, Barrett R, Zwickey H. The effect of *Echinacea purpurea*, *Astragalus membranaceus* and *Glycyrrhiza glabra* on CD69 expression and immune cell activation in humans. *Phytother Res.* 2006;20(8):687-95.
15. Sugiura H, Nishida H, Inaba R, Iwata H. Effects of exercise in the growing stage in mice and of *Astragalus membranaceus* on immune functions. *Jpn J Hyg.* 1993; 47(6):1021-31.
16. Kim MJ, Kim SH, Yeon NM, Choi MK. The effects of GM-CSF, SCF and deer antler extracts on the mouse hematopoietic cells. *Korea J BRM.* 1994;4(1):47-54.
17. Suh JS, Eun JS, So JE, Seo JT, Jhon GJ. Phagocytic activity of ethyl alcohol fraction of deer antler in murine peritoneal macrophage. *Biol Pharm Bull.* 1999;22(9): 932-5.
18. Lee HY, Jung DY, Ha HK, Son KH, Jeon SJ, Kim CS. Induction of growth hormone release by dioscin from *Dioscorea batatas* DECNE. *J Biochem Mol Biol.* 2007;40(6):1016-20.
19. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965;150(3698):893-9.
20. Ryoo HM, Role of BMP-2 in osteoblast differentiation. *Endocrinol Metab.* 2001;16(4):393-400.
21. Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, Papavasiliou EC, Panitsa-Fafila C, Georgiadis E, Batrinos ML. 24-hour secretion of growth hormone (GH), insulin-like growth factors-I and -II (IGF-I, -II), prolactin (PRL) and thyrotropin (TSH) in young adults of normal and tall stature. *Endocr Res.* 1996;22(3):261-76.
22. Koo BH, Lee TE, Lee BW. Effect of the herb medicines to growth and secretion of growth hormone in pigs. *J Pediatr Korean Med.* 1998;12(1):277-87.
23. Leem KH. Effects of *Cibotium barometz* on the growth of longitudinal bone in adolescent male rats [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2002. 85p.
24. Kim YT. The effects of oral administration and aquapuncture of *Cervus elaphus* on the growth and the intellectual development of animals [Master]: Daegu Haany University of Korean Medicine; 2001. 54p.
25. Park BM, Soh KS, Jeong CG. Effects of 「Palmiwhan」 on the growth of rats. *J Prev Med Public Health.* 2002; 6(2):104-11.
26. Ku EJ, Kim DK. The effect of Boyangsengjang-tang on the growth of mice and rats. *J Pediatr Korean Med.* 2002;16(1):149-69.
27. Park SY. Effect of *Acanthopanax senticosus* on longitudinal bone growth in adolescent male rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2002. 44p.
28. Jung DY, Lee HY, Ha HK, Jung DY, Kang SS, Kim CS. Induction of growth hormone release by the extracts of *Lonicera japonica* THUNB. *Korean J Pharmacogn.* 2003;34(3):256-62.
29. Park BM, Soh KS, Jeong CG. Effects of Yukmiziwhangwhan on the growth of rats. *J Prev Med Public Health.* 2003;7(2):23-33.

30. Kim CS, Ha HK, Kim JS, Kim YT, Kwon SC, Park SW. Induction of growth hormone by the roots of *Astragalus membranaceus* in pituitary cell culture. Arch Pharm Res. 2003; 26(1):34-9.
31. Park SY, Leem KH, Kim HC. Effects of *Acanthopanax Senticosii* Radix and its subfractions on longitudinal bone growth of adolescent rats. Kor J Herbology. 2003;18(1): 87-92.
32. Leem KH, Kim HH. Effects of herbal composition on longitudinal bone growth of adolescent rats. Kor J Herbology. 2003;18(3):181-6.
33. Leem KH, Park SY, Lee DH, Boo YM, Cho KH, Lim J, Jeon H, Park HJ, Chung JH, Kim H. Effects of Jaoga-yukmiwon (R), a Korean herbal medicine, on chondrocyte proliferation and longitudinal bone growth in adolescent male rats. Phytother Res. 2003;17(9):1113-6.
34. Ra JC, Park HG, Choi MK, Lee HY, Kang KS. The development of functional food with plant extracts for enhancing growth rate. J Food Hyg Saf. 2004;19(3): 112-8.
35. Jun CI. Effect of velvet antler on the function of adipocytes (3T3-L1) and its association with IGF-1 and leptin in rats [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2004. 50p.
36. Kim HJ. Effects of the *Rebmanniae radix preparat* on growing male rats [Master]. [Jeonnam]: Dong Shin University of Korean Medicine; 2004. 24p.
37. Kim MK. Effect of yolk fractions on the longitudinal bone growth in adolescent rats [Master]. [Jeonbuk]: Woosuk University of Korean Medicine; 2005. 37p.
38. Koo JS. The effect of Yukmijihwang-tang-kakambang cell on the growth, learning and memory of white rats [Master]. [Seoul]: Dongguk University of Korean Medicine; 2002. 46p.
39. Min SY. The effects of Bojungikgitanggami on growth, learning and memory in rats [Master]. [Seoul]: Dongguk University of Korean Medicine; 2002. 42p.
40. Kim MJ, Hong KE. Effects of Gamee-gwui-ryong-tang and Yuk-mee-ji-hwang-tang herbal acupuncture on growth in mice. J Pharmacopuncture. 2006;9(3):105-16.
41. Jang SJ, Chun HN, Yun SS, Lee IS, Lee YS. Effects of deer antler extract on serum IGF- I , bone growth and splenocyte proliferation in growing rats. J Nutr Health. 2006;39(3):225-35.
42. Kim KT. Effects of *Cervi Pantotrichum Cornu and Cervi Cornu* on the longitudinal bone growth in adolescent male rats [Master]. [Chungbuk]: Semyung University of Korean Medicine; 2005. 41p.
43. Park SS, Oh SH, Bae SH, Kim JM, Chang UJ, Park JM, Kim JM, Suh HJ. An herbal medicine mixture (HM-10) induces longitudinal bone growth and growth hormone release in rats. Korean J Food Sci Technol. 2007;16(6):1046-50.
44. Shin HS. Effect of multi-herb extracts HT032 on longitudinal bone growth in adolescent male rats [Master]. [Kyunggi]: Kyung Hee University of East-west medicine; 2008. 35p.
45. Han DH. The experimental studys of GMJST on bone growth factors: proliferation of osteoblast and supression of osteoclast [Doctorate]. [Daejeon]: Daejeon University; 2008. 47p.
46. Park YM. Effect of HT042 on the rate of longitudinal bone growth and the body length in adolescent female rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2008 Feb. 38p.
47. Kong IP. Effects of Yongohkgo on growth and learning ability in growth deficiency rat with insufficient nutrition diet [Master]. [Gangwon]: Sang Ji University of Korean Medicine; 2008. 34p.
48. Han SH. Effects of Kyungohkgo on growth and learning ability in growth deficiency rat with insufficient nutrition diet [Master]. [Gangwon]: Sang Ji University of Korean Medicine; 2008. 39p.
49. Kil JS. Effect of *Astragalus Radix* on the longitudinal growth of bone in adolescent male rats [Doctorate]. [Chungbuk]: Semyung University of Korean Medicine; 2009. 43p.
50. Kim JW. Effects of *Lycii Fructus* oral administration and herbal acupuncture on the growth of longitudinal bone in adolescent male rats [Doctorate]. [Chungbuk]: Semyung University of Korean Medicine; 2009. 57p.
51. Lee SN, Son JB, Sohn JH, Kim WK, Lee SJ, Lee PJ, Leem KH. Effects of herbal composition and fermented *Cervi Pantotrichum Cornu* on longitudinal bone growth in adolescent male rats. Kor J Herbology. 2009;24(1): 121-31.

52. Jung BK. The effect of Kyungocgogamibang on the growth of the rats [Doctorate]. [Daegu]: Daegu Haany University of Korean Medicine; 2009. 38p.
53. Park SY. The effect of InsamGobonHwan (IGH) on the growth of rats [Doctorate]. [Daegu]: Daegu Haany University of Korean Medicine; 2009. 37p.
54. Yoon JS. Effect of *Eucommiae Cortex* (EC) herbal- acupuncture on the growth of longitudinal bone in adolescent male rats [Doctorate]. [Daegu]: Daegu Haany University of Korean Medicine; 2009. 51p.
55. Feng SH, Li KY, Li LZ. Effect of 6 Chinese medicines' extraction on bone growth for embryo rat *in Vitro*. J Beijing Univ Chem Technol (Nat Sci Ed.). 2009;23(1): 11-3.
56. Lee HK. Effect of *Hominis Placenta* on the growth of longitudinal bone in adolescent male rats [Master]. [Chungbuk]: Semyung University of Korean Medicine; 2010. 32p.
57. Kim MY, Marcus JR, Lee DH, Lim DW, Choi HY, Kim HC. New multi-herb mixture, HT005, induces longitudinal bone growth in male rats. Kor J Herbology. 2010;25(1):75-81.
58. Lee JH. Effect of Chunggyungsamul-tang on the growth of longitudinal bone of adolescent female rats [Master]. [Chungbuk]: Semyung University of Korean Medicine; 2010. 46p.
59. Lee SH. The fruits of *Annonum villosum* induce longitudinal bone growth in adolescent female rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2012. 41p.
60. Lee JI. *Eucommia ulmoides* Oliv. extracts increase the rate of longitudinal bone growth in adolescent female Sprague-Dawley rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2013. 32p.
61. Zhu J. Influences of traditional Chinese medicine intervention on the bone growth and metabolism of rats with simulated weightlessness. Asian Pac J Trop Med. 2013;6(3):224-7.
62. Kim JY. Effects of HT042, an herbal formula, on skeletal growth and growth hormone release in adolescent rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2014. 49p.
63. Oh KW. Stimulating effects of pine bark extracted from *Pinus Densiflora* on growth plate of longitudinal bone in adolescent rats [Master]. [Seoul]: Chung-Ang University of Pathology; 2015. 31p.
64. Kim HJ. *Allium Macrostemum* induces longitudinal bone growth in adolescent female rats [Master]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2015. 33p.
65. Cho SM. Effect of Yukmijihuangtang on longitudinal bone growth in adolescent female rats [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2016. 29p.
66. Shin YJ. Effect of Samultang on longitudinal bone growth in adolescent female rats [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2016. 23p.
67. Lee SH. Effect of *Phellodendron amurense* on the growth and pubertal development [Doctorate]. [Seoul]: Kyung Hee University of Korean Medicine; 2016. 37p.
68. Sohn KH, Kim TH. Effect of snail extract on bone growth *in vitro* and *in vivo*. Korean J Pharmacogn. 2018;49(1):28-39.
69. Sim JW, Ahn HY, Sim SY, Kim HY, Cho YJ, Cho YS. Evaluation of the effect of Oriental medicinal herbs with growth factors on bone development using the SD strain rat model in the growth period. J Life Sci. 2019;29(5):614-20.