

창부도담탕의 다낭성 난소 증후군 치료 효과에 관한 동물 실험연구 고찰

대전대학교 한의과대학 부인과교실
김유진, 안혜원, 이지연

ABSTRACT

A Review of Animal Experiments on *Changbudodam-tang* Treating Polycystic Ovary Syndrome

Yu-Jin Kim, Hye-Won An, Ji-Yeon Lee
Dept. of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology,
College of Korean Medicine, Daejeon University

Objectives: The aim of this review is to investigate the research trends of animal experiments on *Changbudodam-tang* treating polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: The data base RISS, OASIS, KMBASE, Pubmed, EMBASE, and CNKI were searched using the terms PCOS, Polycystic ovary, *Changbudodam-tang* and *Cang Fu Dao Tan Tang*. The characteristics of the animal experiment and the results of the selected studies were analyzed.

Results: Of 461 studies, 13 original articles were analyzed. All studies used rat models, and the letrozole with high fat diet model was the most common model for PCOS. The compositions of *Changbudodam-tang* administered in the experiments were quite diverse. *Changbudodam-tang* had a significant effect on treating PCOS model compared to the control groups.

Conclusions: The Animal research articles suggested that treating PCOS with *Changbudodam-tang* has complex therapeutic effects by improving and modulating ovarian structures, sex hormones, glucose and lipid metabolism, and various genes and proteins in multiple cell pathways.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, *Changbudodam-tang*, Animal Experiments, Review

“이 연구는 과학기술정보통신부의 재정으로 한국연구재단의 지원을 받아
수행된 연구임(No.RS-2023-00209469)”

Corresponding author(Ji-Yeon Lee) : Dept. of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology,
Daejeon Korean Medicine Hospital of Dae-jeon University, 75 Daeduk-daero 176 beon-gil, Seo-gu,
Daejeon, Republic of Korea

Tel : +82-42-470-9139 Fax : +82-42-470-9009 E-mail : jyounl@daum.net

I. 서 론

다낭성 난소 증후군(Polycystic ovary syndrome, PCOS)이란 임상적 또는 검사상 고안드로겐혈증과 함께 희발월경이나 무월경 등의 만성 무배란 증상을 특징으로 하는 내분비 질환이다¹⁾. 이 질환은 일반적으로 가임기 여성의 5-10%에서 발생한다고 추정하며 무배란성 불임 환자의 73%를 차지하여 배란 요인과 관련된 불임의 가장 흔한 원인이 된다고 알려져 있다²⁾. PCOS의 증상으로는 대표적으로 무배란으로 인한 무월경, 희발월경, 고안드로겐 혈증에 의한 조모증, 여드름, 탈모 등이 있으며³⁾ 심혈관계 질환, 자궁 내막암의 위험도가 증가하고 우울과 불안의 유병률이 더 높다고 밝혀져 삶의 질 저하를 유발한다⁴⁾. 현재 PCOS에 대한 양방 표준화 치료는 복합 경구 피임약 복용, 과체중 또는 비만인 경우 체중 감량 등을 고려하며 임신을 원하는 경우 클로미펜 등의 배란 유도제를 사용할 수 있다³⁾. 그러나 경구 피임제는 혈전증 및 심혈관계 위험 증가 등 각종 부작용에 대한 논란이 있으며⁵⁾ 클로미펜 사용 시 난소 과자극 증후군, 다태아 임신, 홍조 등의 부작용이 발생할 수 있다⁶⁾. 이러한 기존 치료법의 제한점과 부작용으로 인해 PCOS에 대한 한의학 치료가 중요한 임상적 선택이 될 수 있다⁷⁾.

한의학적으로 PCOS는 經閉, 月經不調, 無子, 肥, 不妊, 多毛 등의 범주로 볼 수 있다. PCOS의 한의학적 진단은 腎虛, 肝鬱氣滯, 痰濕阻滯, 陰虛內熱 등의 변증 유형으로 분류할 수 있으나 모두 濕痰과 腎虛를 기본 병기로 삼는다고 하였다.

濕痰阻滯형 PCOS 환자는 비만과 함께 몸이 무겁고 가래가 많거나, 여드름, 희발월경 혹은 무월경과 불임을 주 증상으로 나타내고, 이에 사용하는 대표적 처방이 蒼附導痰湯이다⁸⁾. 蒼附導痰湯은 蒼附導痰丸으로도 사용되며 蒼朮, 香附子, 枳殼, 陳皮, 南星, 茯苓, 甘草 등의 약물로 구성되어 燥濕割痰調經 하는 약물이다⁹⁾.

기존의 연구를 보면, 蒼附導痰湯이 습담형 PCOS에 빈용되는 처방임에도 치료 효과나 기전적 바탕을 종합적으로 정리한 연구는 부재하였다. 따라서 본 연구는 PCOS에 대한 蒼附導痰湯의 효능을 관찰한 국내외의 동물 실험 연구를 정리하여 연구 동향을 파악하고 蒼附導痰湯이 PCOS에 치료 효과를 나타내는 기전 및 유효성에 대해 고찰함으로써 PCOS의 한의학적 치료에 대한 근거 수준을 높이고 추후 양질의 실험 연구 및 임상 연구 설계를 위한 바탕이 되고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색 방법

본 연구의 문헌 검색은 2024년 5월까지 발표된 국내외 학술지의 논문을 대상으로 하였고 출판년도와 언어에 제한을 두지 않았다. 검색 데이터 베이스로는 5개의 국내외 온라인 학술 데이터 베이스를 사용하였다. 국내 발표 논문은 학술정보연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Research Information Sharing Service, OASIS)을 사용하였고 'PCOS', '다낭성

난소', '蒼附導痰湯'으로 검색하였다. 국외 논문은 Pubmed, Excerpta Medica Database (EMBASE), China National Knowledge Infrastructure(CNKI)를 이용하였고, 검색어로는 'PCOS', 'Polycystic ovary', 'changbudodamtang', 'Cang Fu Dao Tan Tang'을 활용하였다.

2. 자료추출

상기 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 461편이었다. 이 중 논문 제목 및 초록을 검토하여 중복된 논문과 학위논문 및 회의록 등의 기타 연구를 제외하였으며 임상 연구, 문헌 고찰 등 실험연구가

아닌 논문을 제외하였다. 1차로 선별된 논문은 총 40편이었으며 이 중 연구 대상으로 PCOS 모델을 사용하지 않은 연구와 蒼附導痰湯을 치료 중재로 사용하지 않았거나 침 치료 등의 다른 중재와의 복합 효과를 연구한 논문을 제외하였다. 또한 제목 또는 본문에서 해당 연구에 사용한 蒼附導痰湯을 '가미', '가감', 'modified' 등과 같이 언급하며 蒼附導痰湯을 재구성하여 실험 중재로 사용한 논문, 그리고 중재로 사용된 약물의 구성이 기재되지 않은 연구를 제외하였다. 최종 선정된 논문은 총 13편이었다(Fig. 1).

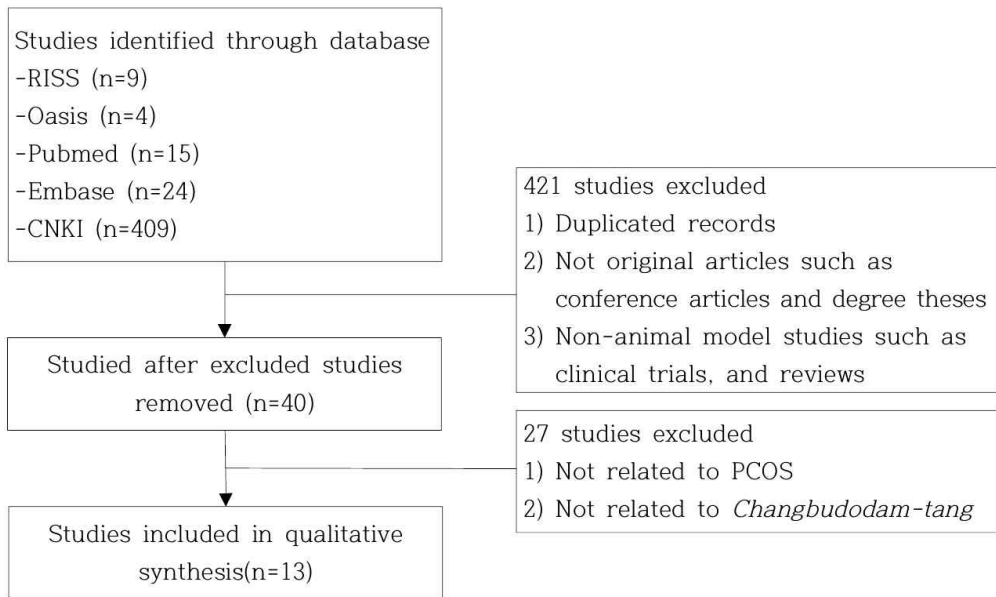


Fig. 1. Flow chart of study selection process.

- 1) 선정기준
 - (1) 임상 연구가 아닌 동물을 대상으로 한 실험연구
 - (2) 蒼附導痰湯을 단독 중재로 사용한 연구

- (3) PCOS에 대한 기전 및 치료 효과를 주제로 한 논문
 - 2) 배제기준
 - (1) 중복 게재된 경우
 - (2) 학술 논문이 아닌 학위 논문 및

회의록, 특수 간행물 등인 경우

(3) 임상 연구 및 문헌고찰 연구 등 실험 연구가 아닌 경우

(4) 논문의 연구 대상 질환이 PCOS가 아닌 경우

(5) 복합 중재를 사용하였거나 ‘가미’, ‘가감’ 등 蒼附導痰湯을 재구성하였거나 처방 구성이 기재되어 있지 않은 경우

III. 결 과

1. 선정 논문의 개요

1) 일반적 특성

선정된 13편의 논문 중 국내에서 시행된 연구가 1편, 국외에서 시행된 연구가 12편이었고 국외에서 시행된 연구는 모두 중국에서 시행되었다. 본문에 사용된 언어는 한국어 1편, 영어 2편, 중국어가 10편이었다. 논문의 간행 연도는 2024년 1건, 2023년 3건, 2022년 3건, 2021년 1건, 2018년 2건, 2015년 1건, 2012년 1건, 2002년 1건이었다.

2) 실험 동물 특성

선정된 논문에 사용된 동물은 모두 rat이었다. 13편의 논문 중 11편의 논문이 Sprague Dawley(SD) rat을 사용하였고 1편이 Wistar rat을 사용하였고 1편은 rat의 종류를 언급하지 않았다. PCOS의 동물 모델을 위하여 연구에서는 모두 암컷 rat을 이용하였다. 실험 동물의 특성은 주령과 체중으로서 13편의 연구 중 4편의 연구에서 3주령의 rat을 사용하였고 3편의 연구에서 6주 미만, 4편의 연구에서 6주 이상의 rat을 사용하였으며 2편의 연구에서는 rat의 주령을 언급하지 않았다. 사용된 rat의 체중은 최소 35-45 g에서 최대 200±20 g으로 보고되었다. 연구에서 사용된 대상 동물의 총 개체 수는 최소 24마리에서 최대 100마리로, 평균 59.38마리였다. 연구에서 蒼附導痰湯의 투약 기간은 최단 9일에서 최장 60일까지 투여되었다. 투여일수의 평균값은 24일이었다. 蒼附導痰湯은 모두 경구로 투약되었으며 13편의 연구 모두 실험 기간 동안 매일 1회 연속으로 투여되었다 (Table 1).

Table 1. Data of Animal Models and Treatments

Article	Animal	Age (d*)	Weight (g)	Size (n*)	Treatment period (d)	PCOS* model
Pan ¹⁰⁾ (2024)	SD [§] rat	21	100.23 ±20.12	50	14	Letrozole+High F [§]
Liu ¹¹⁾ (2023)	SD rat	42	100-120	48	21	Letrozole+High F
Zhang ¹²⁾ (2023)	SD rat	nm**	100±10	40	28	Letrozole+High F
Zhang ¹³⁾ (2023)-2	SD rat	56	110±10	40	40	Letrozole+High F
Pan ¹⁴⁾ (2022)	SD rat	21	35-45	80	14	Prastenone sodium sulfate +hCG [¶] +High F
Wang ¹⁵⁾ (2022)	SD rat	21-23	180±20	80	28	Letrozole+High F

Wu ¹⁶⁾ (2022)	SD rat	25-30	80-100	50	28	hCG+Insulin +High F, 5% Dextrose
Yi ¹⁷⁾ (2021)	SD rat	21	35-45	80	14	Prastenone sodium sulfate +hCG+High F
He ¹⁸⁾ (2018)	wistar rat	42	200±20	60	9	Mifepristone
Pan ¹⁹⁾ (2018)	SD rat	21	35-45	60	14	DHEA**+hCG
Pan ²⁰⁾ (2015)	SD rat	42	150-180	60	28	hCG+Insulin+High F
Wang ²¹⁾ (2012)	rat	24	155±3.87	100	14	hCG+Insulin
Yang ²²⁾ (2002)	SD rat	nm	190-210	24	60	Estradiol valerate

*d : day, *n : number, *PCOS : Polycystic Ovary Syndrome, §SD : sprague dawley, [#]F : fat, ^hhCG : human chorionic gonadotropin, **DHEA : Dehydroepiandrosterone, **nm : not mentioned

3) PCOS 모델 유도

본 연구에 포함된 13편의 논문 모두에서 PCOS 모델 유발법을 기술하였다. 가장 많이 사용된 PCOS 모델 유발 방법은 경구 Letrozole 투여로 5편의 연구에서 사용되었고 3편의 연구에서 human chorionic gonadotropin(hCG) 및 insulin을 주사제로 투여하였고 2개의 논문에 prastenone sodium sulfate와 hCG를 주사 투여하였다. 그 외에도 Dehydroepiandrosterone(DHEA)와 hCG를 사용한 논문, Mifepristone, Estradiol valerate를 사용한 논문 등이 각 1편이었다. 약물 투여뿐만 아니라 PCOS 모델을 유발하며 고지방 식이를 사용한 논문은 13편 중 9편이었으며 1편의 논문은 고지방 식이 및 5% 포도당액을 경구 투여하였다(Table 1).

4) 실험군 및 대조군 설정

13편의 연구는 모두 실험군-대조군 연구로 시행되었으며 모든 연구에서 정상군(Normal)과 PCOS를 유발한 대조군(Control), PCOS 모델에 蒼附導痰湯을 투약한 실험군(Experimental)을 포함하

였으며 13편 중 10편의 연구에서 양성 대조군(Positive control)을 두었다. 양성 대조군을 둔 10편의 연구는 모두 양성 대조군에 Metformin을 경구 투약하였다. 가장 많은 연구에서 채택한 실험군-대조군 설정은 고용량 및 저용량 실험군 2개 조와 양성 대조군을 둔 5개의 군을 설정하는 것이었다. 선정된 연구 중 5편의 연구에서는 단일 용량의 蒼附導痰湯 실험군을 두었으며 5편의 연구에서 고용량 및 저용량의 蒼附導痰湯 실험군을, 3편의 연구에서 고용량, 중용량, 저용량의 蒼附導痰湯 실험군을 두었다. 1편의 연구에서는 蒼附導痰湯과 metformin을 동시에 투여한 병용 투여군을 설정하였다.

5) 연구에 사용된 蒼附導痰湯의 구성

13편의 논문에서 사용된 蒼附導痰湯의 구성은 7가지였으며 모든 논문에서 공통으로 사용된 약재는 창출, 향부자, 지각, 진피, 복령, 남성, 감초였다. 공통 약재 외에 반하와 생강이 포함된 蒼附導痰湯을 사용한 연구가 7건으로 가장 많았으며 생강과 신곡을 사용한 연구가 3건이

었다. 반하, 생강, 신곡을 모두 사용한 연구가 1건이었으며 반하만을 사용한 연구가 1건, 모두 사용하지 않은 연구가 1건이었다. 13편의 논문 중에서 5편의 논문에서 사용된 蒼附導痰湯이 동일한 약물 구성 및 용량으로 가장 다빈도로 사용되었으며 외에도 2가지의 처방 구성이 각

2편의 연구에서 사용되었다. 처방 구성 중 가장 높은 함량의 약재로는 복령이 7편의 연구에서 15 g으로 가장 많이 사용되었고 창출, 향부자 및 지각이 4편, 창출이 1편, 복령 및 남성이 1편으로 뒤를 이었다(Table 2).

Table 2. Compositions of *Changbudodam-tang* in the Included Studies

Composition of herbs (g)										Number of articles
蒼朮	香附子	枳殼	陳皮	茯苓	南星	甘草	半夏	生薑	神麩	
10	10	10	6	15	6	6	10	6		n = 5
10	10	10	10	15	5	10	10	6		n = 2
12	12	12	9	9	6	6		6	6	n = 2
7.5	7.5	7.5	5.625	5.625	3.75	3.75		3.75	1.875	n = 1
10	10	10	10	15	15	9	10	10	10	n = 1
15	10	10	6	12	6	5	9			n = 1
10	10	10	6	6	5	5				n = 1

蒼朮 : *Atractylodis Rhizoma*, 香附子 : *Cyperis Rhizoma*, 陳皮 : *Citri Reticulatae Pericarpium*, 南星 : *Arisaematis Rhizoma*, 枳殼 : *Fructus Ponciri* (or *Fructus Aurantii* in china), 茯苓 : *Poria Cocos*, 甘草 : *Radix Glycyrrhizae*, 半夏 : *Pinelliae Ternatae Rhizoma*, 生薑 : *Zingiberis Rhizoma Recens*, 神麩 : *Massa Medicata Fermentata*

3. 결과 분석

1) 난소 및 성 호르몬의 변화

총 13편의 연구 중 7편의 연구에서 난소의 변화를 연구하였다. 정량적인 평가로 2편의 연구에서 Ovarian Index(난소 중량/체중*100%)가, 1편의 연구에서 난소의 직경이 통계적으로 유의하게 감소하였다. 1편의 연구에서 난소의 무게를 측정하였으나 통계적인 유의성을 발견하지 못하였다. 또한, 현미경을 통한 조직 관찰 및 세포 수 측정에서 난소의 성숙 난포, 황체 수, 전동 난포, 일차 난포, 과립막 세포층이 통계적으로 유의하게 증가하였으며 남성 난포가 유의하게 감소하였다. 1편의 연구에서는 Terminal Deoxynucleotidyl Transferase dUTP Nick End Labeling

(TUNEL) Assay를 통해 세포 자멸사 양성 세포가 유의하게 감소하였음을 확인하였으며 1편의 연구에서 배아 수의 유의미한 증가를 확인하였다. 난소 조직 염색에 대한 정성적 결과로는 과립막층 비후화, 성숙 난포의 증가, 남성 난포의 감소, 염증 세포의 감소 등이 보고되었다.

9편의 연구에서는 蒼附導痰湯 투약 전후의 혈청 성호르몬 수치를 보고하였다. Testosterone(T)은 가장 많은 논문에서 연구되었으며 8편의 연구에서 투약 후 유의하게 감소하였으며 2편의 연구에서는 실험군과 양성 대조군과의 통계적 유의성을 분석하였다. Luteinizing Hormone(LH)는 7편의 연구에서 감소하였다. Estradiol(E2)는 3편의 연구에서 유의하게 증가하였으

며 그중 1편의 연구에서 증가의 폭이 고용량 蒼附導痰湯, Metformin, 저용량 蒼附導痰湯 순이었다고 보고하였다. Follicle Stimulating Hormone(FSH)는 5편의 연구에서는 증가하였다고 보고하였으나 1편의 연구에서는 FSH가 감소하였다고 보고하

였으며 1편의 연구에서 LH/FSH 비율이 감소하였다고 보고하였다. 1편의 연구에서 Sex Hormone Binding Globulin(SHBG)가 투약 후 통계적으로 유의미하게 증가하였다고 보고하였다(Table 3).

Table 3. Analysis of the Effects on Ovary and Sex Hormones

1st author (year)	CBD* (g/kg)	Control	Results	
			Changes in ovary	Sex hormones
Pan (2024)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	(-)	E2 [†] ↑ in A, B, C (B>C>A) FSH [*] , LH [§] ↓ in A, B, C (B>C>A)
Liu (2023)	A : 4.9 B : 9.88 C : 19.6	D : Normal E : Model	(-)	T [¶] ↓ in A, B, C (C>B>A)
Zhang (2023)	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	Oocytes, Granulosa cell layers ↑ in A, B Cystic follicles ↓ in A, B (HE ^{¶¶} stain, qualitative)	FSH ↑ in A, B (A>B) LH, T ↓ in A, B (A>B)
Zhang (2023)-2	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	Oocytes, Granulosa cell layers ↑ in A, B Cystic follicles ↓ in A, B (HE stain, qualitative)	FSH ↑ in A, B (A>B) LH, T ↓ in A, B (A>B)
Pan (2022)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	(-)	FSH, SHBG ^{**} ↑ in A, B, C (B>A) LH, T ↓ in B, C
Wang (2022)	A : 15 B : 30	C : Metformin D : Normal E : Model	Granulosa cell layers ↑ in B, C (HE stain, semi-quantitative) Inflammatory cells ↓ in B, C (HE stain, semi-quantitative) Ovarian index, diameter ↓ in B, C TUNEL ^{**} assay positive cells ↓ in A, B, C	LH, T ↓ in A, B, C No difference in FSH
Wu (2022)	A : 3.12 B : 6.24 C : 12.48	D : Normal E : Model	Mature ovarian follicles ↑ in A, B, C Corpus luteum ↑ in B, C	(-)
Yi (2021)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	Corpora luteum, granular cell layer, Total number of embryos ↑ in A, B Cystic dilated follicles ↓ in A, B	E2, FSH ↑ in A, B LH, T ↓ in A, B
He (2018)	A : 0.4914 B : 0.982.9 C : 1.965.7	D : Metformin E : Normal F : Model	Ovarian index ↓ in A Preantral, primary follicles ↓ in A, B, C, D	T ↓ in A, B, C, D
Pan (2015)	A : 12	B : Metformin C : Normal D : Model	(-)	E2, FSH ↑ in A, B LH ↓ in A, B (A>B) LH/FSH, T ↓ in A, B
Yang (2002)	A : 0.050	B : Normal C : Model	Cystic follicles ↓ in A No difference in ovarian weight	(-)

*CBD : *Changbudodam-tang*, [†]E2 : estradiol, ^{*}FSH : follicle stimulating hormone, [§]LH : luteinizing hormone, [¶]T : testosterone, ^{¶¶}HE : haematoxylin and eosin, ^{**}SHBG : sex hormone binding globulin, ^{**}TUNEL : terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling

2) 체중, 지질 및 혈당 관련 인자의 변화
 10편의 연구에서 체중, 지질 또는 인슐린 관련된 지표를 평가지표로 보고하였다. 7편의 연구에서 실험대상 쥐의 체중을 관찰하여 6편의 연구에서 쥐의 체중이 유의미하게 감소하였으며 1편의 연구에서는 체중 변화에 통계적 유의성이 없었다. 체중 변화를 관찰한 연구 중 3편에서 蒼附導痰湯군이 metformin군보다 체중이 유의하게 감소하였으며 1편의 연구는 蒼附導痰湯과 metformin 병용군이 단독 치료군들보다 통계적으로 체중 감소가 크다고 보고하였다. 2편의 연구에서 지질 관련 인자를 평가하여 High Density Lipoprotein Cholesterol(HDL-C)의 증가와 Total Cholesterol(TC), Triglyceride(TG), Low Density Lipoprotein Cholesterol(LDL-C)의 감소를 보고하였다. 혈당 및 인슐린

관련 지표는 4편의 연구에서 평가하였는데 2편의 연구에서 투약 후 공복 혈당의 감소, 1편의 연구에서 혈당의 감소를 관찰하였으며 2편의 연구에서 인슐린 저항성 관련 인자로 fasting insulin, Homeostatic Model for Insulin Resistance(HOMA-IR), Insulin Sensitivity Index(ISI) 등이 유의미하게 개선되었다고 보고하였다. 3편의 연구에서 Leptin이 실험군에서 투약 후 유의미하게 감소하였다고 하였고, 1편의 연구에서는 간 조직에서 Leptin, Carnitine Palmitoyl Transferase 1A(CPT1A), Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase(AMPK)가 증가하였고 Acetyl-CoA carboxylase(ACC1)가 감소하였다. 2편의 연구에서 Adiponectin이 실험군에서 유의미하게 증가했다고 보고하였다(Table 4).

Table 4. Analysis of the Effects on Body Weight, Lipids, and Insulin

1st author (year)	CBD* (g/kg)	Control	Results
Pan (2024)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	Body weight ↓ in A, B, C (B>C>A)
Liu (2023)	A : 4.9 B : 9.88 C : 19.6	D : Normal E : Model	Leptin, TC [†] ↓ in A, B, C (B,C>A) TG [‡] ↓ in B, C Liver) Leptin, CPT1A [§] ↑ in C AMPKa ↑ in A, B, C ACC1 [¶] ↓ in B, C
Zhang (2023)	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	Body weight ↓ in A, B (A>B) Blood glucose ↓ in A, B (A>B)
Zhang (2023)-2	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	Body weight ↓ in A, B (A>B) FBG ^{**} ↓ in A, B (A>B)
Pan (2022)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	Body weight ↓ in B, C

Wang (2022)	A : 15 B : 30	C : Metformin D : Normal E : Model	FBG, fasting insulin, HOMA-IR** ↓ in B, C
Yi (2021)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	HDL-C** ↑ in A, B TC ↓ in A, B TG, LDL-C ^{§§} ↓ in B
He (2018)	A : 0.4914 B : 0.982.9 C : 1.965.7	D : Metformin E : Normal F : Model	No difference in body weight
Pan (2015)	A : 12	B : Metformin C : Normal D : Model	Adiponectin ↑ in A, B (A>B) Body weight ↓ in A, B Leptin, ISI ↓ in A, B
Wang (2012)	A : 8.95	B : Metformin C : Metformin+ CBD D : Normal E : Model	Adiponectin ↑ in A, B, C (C>B>A) Body weight ↓ in A, B, C (C>B>A) Leptin ↓ in A, B, C (C>B>A)

*CBD : *Changbudodam-tang*, ^{*}TC : total cholesterol, ^{*}TG : triglyceride, [§]CPT1A : carnitine palmitoyltransferase 1A, ^{||}AMPK : Adenosine monophosphate-activated protein kinase, ^{||}ACC1 : Acetyl-CoA carboxylase, ^{**}FBG : fasting blood glucose, ^{**}HOMA-IR : homeostatic model for insulin resistance, ^{**}HDL-C : high density lipoprotein cholesterol, ^{§§}LDL-C : low density lipoprotein cholesterol, ^{||}ISI : insulin sensitivity index

3) 단백질 및 유전자 발현의 변화

10편의 논문에서 조직 및 혈중의 단백질 또는 유전자 발현 변화를 측정하였다. 4편의 연구에서 염증 관련 지표로서 Interleukin(IL)-6, 18, Tumor Necrosis Factor(TNF)-α, C Reactive Protein(CRP), Nuclear Factor(NF)-κB, Toll Like Receptor (TLR)-4, Oxidized Low Density Lipoprotein (ox-LDL), High mobility group box 1 (HMGB1)을 관찰 하였으며 蒼附導痰湯 투약 후 염증 관련 단백질 및 mRNA가 유의하게 감소하였다. 이 중 1편의 연구에서 蒼附導痰湯 투약군이 양성 대조군 보다 TNF-α 감소 효과가 통계적으로 더 크다고 보고하였다.

4편의 연구에서 세포의 증식 및 사멸 조절에 관여하는 단백질 및 mRNA를 관찰하였다. 3편의 연구에서 B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) family를 측정하여 蒼附導痰湯 투약 후 Bcl-2 단백질이 증가, B-cell Lymphoma

2-Associated X Protein(Bax)가 감소하였으며 1편의 연구에서 cleaved caspase 3, 9가 감소하였음을 확인하였다. 1편의 연구에서 Phosphoinositide3-Kinase(PI3K)/Protein kinase B(Akt) 신호 전달 경로를 타겟으로 하여 PI3K와 Akt가 투약 후 증가하였다고 보고하였다. 2편의 연구에서 Proliferating Cell Nuclear Antigen(PCNA)가 투약 후 증가하였음을 관찰하였고 이 중 1편의 연구는 蒼附導痰湯 군이 양성 대조군 보다 통계적으로 유의한 효과를 나타내었다. 1편의 연구에서 miRNA-16의 증가와 Programmed Cell Death Factor(PDCD)-4의 감소를 관찰하였으며 蒼附導痰湯 군이 양성 대조군 보다 통계적으로 유의한 효과를 가졌다. 1편의 연구에서 Wnt/β-catenin pathway에 대하여 蒼附導痰湯 투약 후 실험군의 난소, 혈액에서 Wnt1, β-Catenin, Glycogen synthase kinase-3 beta(GSK-3β), c-MYC, Beclin1, Microtubule-associated

protein 1A/1B-light chain 3(LC3)II, m6A 단백질 및 mRNA가 감소하였다.

3편의 연구에서 난소, 자궁, 비장, 간, 신장에서 Organic Anion Transporting Polypeptides(OATP) family의 단백질 및 mRNA를 측정하여 蒼附導痰湯 투약 후

발현이 유의미하게 증가했음을 관찰했다. 1편의 연구가 난소와 뇌하수체의 Nerve Growth Factor(NGF)가 투약 후 감소되었음을 확인하였으나 통계적 유의성을 발견하지는 못하였다(Table 5).

Table 5. Analysis of Changes in Proteins and Genes

1st author (year)	CBD* (g/kg)	Control	Results
Pan (2024)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	miRNA-16 ↑ in A, B, C (B>C>A) PD CD [†] -4 mRNA, protein ↓ in A, B, C (B>C>A)
Zhang (2023)	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	PI3K [‡] ↑ in A, B (A>B) Akt [§] , PCNA ↑ in A Bax [¶] ↓ in A, B (A>B)
Zhang (2023)-2	A : 1.625	B : Metformin C : Normal D : Model	ovary) PCNA ↑ in A, B (A>B) Wnt-1 ↓ in A, B β-Catenin, GSK-3β ^{**} , c-MYC, Beclin1, LC3 ^{††} II, Bax ↓ in A, B (A>B) m6A proteins (MettI3, Fto, Ythdf1) ↓ in A, B (A>B) ovary, blood) m6A genes(Mettl3, Mettl14, Fto, Alkbh5, Ythdf1, ythdf2) ↓ in A, B (A>B)
Pan (2022)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	IL ^{**} -6, 18 ↓ in A, B, C (B>A) TNF ^{§§} -α ↓ in B, C ovary) OATP (3a1, 4a1, 2b1) mRNA ↑ in A, B, C (B>A) OATP(3a1, 4a1, 2b1) protein ↑ in B, C
Wang (2022)	A : 15 B : 30	C : Metformin D : Normal E : Model	Bcl-2 ^{¶¶} protein ↑ in A, B, C cleaved caspase 3, 9 protein ↓ in B, C
Wu (2022)	A : 3.12 B : 6.24 C : 12.48	D : Normal E : Model	IL-6, TNF-α ↓ in A, B, C CRP ^{***} ↓ in B, C NF ^{†††} -kb, TLR ^{†††} -4, ox-LDL ^{§§§} mRNA ↓ in A, B, C HMGB1 stain ↓ in B, C
Yi (2021)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	ovary, uterus) OATP(2B1, 2A1) ↑ in A, B serum) IL-1β, IL-6, TNF-α ↓ in A, B
Pan (2018)	A : 1.42 B : 5.68	C : Metformin D : Normal E : Model	spleen, liver, kidney) OATP3a1 mRNA ↑ in A, B, C No difference in Lung tissue

Wang (2012)	A : 8.95	B : Metformin C : Metformin +CBD D : Normal E : Model	TNF- α ↓ in A, B, C (C>B>A)
Yang (2002)	A : 0.05	B : Normal C : Model	ovary, pituitary) NGF ^{***} ↓ in A (not significant)

*CBD : *Changbudodam-tang*, ^{*}PDCD : programmed cell death factor-4, ^{*}PI3K : phosphoinositide3-kinase, [§]Akt: protein kinase B, [¶]PCNA : proliferating cell nuclear antigen, [¶]Bax : B-cell lymphoma 2-associated X protein, ^{**}GSK-3 β : glycogen synthase kinase-3 beta, ^{**}LC3 : Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, ^{**}IL : interleukin, ^{§§}TNF : tumor necrosis factor, ^{||}OATP : organic-anion-transporting polypeptides, ^{¶¶}Bcl-2 : B-cell lymphoma 2, ^{***}CRP : C-reactive protein, ^{***}NF : nuclear factor, ^{***}TLR : Toll like receptor, ^{§§§}LDL : low density lipoprotein, ^{||||}HMGBl : high mobility group box 1, ^{¶¶¶}NGF : nerve growth factor

IV. 고찰

PCOS은 가임기 여성에서 가장 흔한 내분비 질환 중 하나이다²³⁾. PCOS의 병태 생리는 유전, 대사 작용, 환경, 요소 등 복합적 요소로 이루어지며 그 중 비정상적 성호르몬 분비, 고안드로겐혈증, 인슐린 저항성과 고인슐린혈증, 난소 기능장애 등이 주요한 병태이다²⁴⁾. 현재 PCOS 진단에는 여러 상반된 의견이 존재하지만²⁵⁾, 가장 널리 사용되는 진단은 Rotterdam criteria²⁶⁾로, 이는 희발 배란 또는 무배란, 안드로겐 과다(임상적 혹은 생화학적), 난소 형태의 초음파 소견(직경 2-9 mm 크기의 난포 12개 이상 또는/그리고 10 ml 이상의 난소 용적)의 3가지 기준 중 2가지를 만족하는가를 판단하여 이루어지며 3가지 기준 중 3가지 모두 또는 어떤 2가지 조합의 기준을 만족하는지에 따라 4가지(A-D) 표현형으로 분류되기도 한다²⁷⁾.

저자는 동물 연구를 바탕으로 蒼附導痰湯이 PCOS에 치료 효과를 갖는 기전을 분석하기 위해 문헌 검색을 시행하였다. 국내외 데이터 베이스에서 최초 검

색된 문헌은 461건이었으며 선정 기준 및 배제 기준을 적용한 결과 총 13편의 논문이 연구에 포함되었다. 蒼附導痰湯에 대한 실험연구는 2002년부터 2024년까지 꾸준히 발표되었고 2020년 이후 진행된 연구가 8건으로 비교적 최근까지도 활발히 연구가 진행 중인 주제이다. 그러나 선정된 14편의 논문 중 13건의 연구가 중국에서 시행되었고 국내 연구는 2002년 양 등²³⁾에 의해 발표된 1건에 불과하여, 蒼附導痰湯의 기전을 확인하는 국내 연구는 부족한 실정이었다.

선정된 모든 연구에서는 질병 유발에 필요한 기간이 짧고, 다른 종에 비해 비용이 저렴한 rat을 실험동물로 사용하였다²⁸⁾. 모델 유발을 위해 가장 많이 사용된 약물은 letrozole로, letrozole 모델은 난소 형태, 성호르몬, 월경 주기의 변화와 대사 장애 등을 나타내어 PCOS와의 유사성이 높다²⁹⁾고 보고되었다. 또한 다양한 약물 투여와 함께 고지방 식이가 복합되어 사용되었는데 이는 PCOS의 발병에 호르몬 조절 이상, 인슐린 저항성, 비만 등 다양한 원인이 관련되어 있어 이에 따른 기전 연구를 위해 다수의 질

병 유발 모델이 사용되었다고 사료된다.

13편의 연구 중 10편의 연구가 양성 대조군을 두었는데 모두 투약 약물로 metformin을 사용하였다. metformin은 PCOS 환자에서 고인슐린혈증을 개선해주며 혈중 테스토스테론을 감소시켜준다²⁾. 그러나 metformin은 위약군에 비해 투약 환자의 임상적 임신율이 증가하지 않는다고 보고되었고 구역, 구토 및 위장관계 불편감 등의 위장관 부작용이 통계적으로 유의하게 높게 발생하였다³⁰⁾. 蒼附導痰湯과 기존 치료의 효과 및 부작용 비교를 위해 metformin 외에도 보다 다양한 PCOS 치료 약물이 양성 대조군으로 설정된 실험 연구가 진행되어야 할 것이다.

포함된 연구의 蒼附導痰湯은 처방 구성에 차이를 보였는데, 모든 연구에 공통으로 포함되었던 약제는 창출, 향부자, 지각, 진피, 복령, 남성, 감초였다. 창출은 燥濕健脾, 향부자는 理氣解鬱, 調經止痛, 지각은 破氣行痰, 行氣寬中, 진피는 理氣健脾, 燥濕化痰, 복령은 利水滲濕, 健脾補中, 남성은 燥濕化痰, 감초는 調和諸藥, 補脾益氣하는 약제이다. 또한 일부 처방에 포함된 반하는 燥濕化痰, 생강은 溫中止嘔, 신곡은 消食和胃 하는 약제이다³¹⁾. 구성된 본초를 보면 기운을 소통시키고 濕痰을 제거하고 健脾하는 약물들로 구성되어 體質肥滿하고 痰盛하여 월경이 순조롭지 못한 것을 循氣, 導痰으로써 치료한다고 해석된다³²⁾. 각 처방에서 상대적으로 고용량으로 사용된 약제는 복령, 창출, 향부자, 지각, 남성으로 濕과 痰을 제거하는 효능의 약제였다. 이것은 실험마다 투약된 蒼附導痰湯의 구성은 차이가 있었지만 모두 濕痰의 제

거를 주요 목표로 한다는 점은 동일하였음을 나타낸다. 그러나 각 연구에서 蒼附導痰湯의 처방 약재 구성이나 용량을 설정한 근거가 기술되어 있지 않은 경우가 많아 향후 가장 최적의 처방 구성과 용량에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

PCOS에서 난소의 형태학적 특징은 12개 혹은 그 이상의 동난포 및 난소의 부피가 10 ml 이상으로 증가된 상태로 정의되며²⁵⁾, 과립막 세포의 자멸사가 발생하여 난포의 성숙이 저해되고 정상적인 배란에 장애를 일으킨다³³⁾. 蒼附導痰湯은 이러한 난소의 형태학적 변화를 완화시키며 자멸사가 감소되는 기전을 나타내었다. 난소의 형태적 특징을 관찰한 연구에서 蒼附導痰湯 투여 후 난소의 체중에 대한 무게, 직경이 감소하였다고 하였으며 정상 발달 난포는 증가하고 낭성 난포는 감소함을 보고 하였다. 그러나 대부분의 연구에서 통계적 유의성이 확보되지 않았으며 염색 후의 변화 정도를 정성적으로 기술하였다는 한계가 있었다.

PCOS에서의 고안드로겐 상태는 미성숙 및 비정상적 난포 발달을 야기하고 난포의 고사와 자멸사를 증기는데, 더불어 LH/FSH 비율과 인슐린이 증가하여 안드로겐의 생성량은 늘어나지만 SHBG는 감소하여 순환 유리 T는 더욱 증가하게 되어 난소의 난포 발달이 저해된다³⁴⁾. 또한 방향화 효소 기능의 저하로 인해 T에 대한 E2 비율이 감소한다³⁵⁾. 9편의 연구에서 혈청 성 호르몬에 대해 분석하였는데 蒼附導痰湯 투약 후 T, LH 및 LH/FSH가 감소하였으며 E2와 SHBG가 증가하여 蒼附導痰湯이 성 호르몬의 균형을 회복하는 효과를 가지고 있음을

나타내었다. 뿐만 아니라, 4건의 연구에서 양성 대조군인 metformin 투약군보다 蒼附導痰湯 투약군의 성호르몬 관련 효과가 통계적으로 유의하게 큰 것으로 나타났다. 그러나 FSH 수치에 관해서는 2편의 연구에서 蒼附導痰湯 투약 후 FSH의 증감에 대해 서로 상반된 결과를 보고하여 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

PCOS 환자의 약 50%가 과체중 또는 비만이며, 비만은 고인슐린혈증과 고안드로겐 혈증의 주요한 원인이 된다³⁶⁾. 고인슐린혈증은 인슐린 저항성에 의한 것으로 인슐린은 LH와 안드로겐 분비를 촉진하여 PCOS를 악화시키며, 대사증후군, 비알콜성 지방간, 임신성 당뇨, 임신성 고혈압 등의 위험을 높인다³⁷⁾. 또한 PCOS 환자는 혈중 TG, LDL 등이 증가되어 있으며 HDL은 감소하여 이상지질혈증으로 인한 심혈관 질환의 위험도가 증가한다³⁸⁾. 이에 蒼附導痰湯 투약 후 체중 감소, 지질 합성 저해 및 지질 분해 촉진 효과가 관찰되었으며 혈당 수치의 하강 및 인슐린 저항성의 개선을 나타내었다. 이는 蒼附導痰湯이 비만, 지질 및 혈당 대사 이상에 유효한 효과를 나타내어 PCOS에 대한 치료 효과를 가지며 나아가 장기적 합병증 대한 치료 효과를 가질 수 있음을 시사한다.

만성적 염증 반응은 PCOS의 주요 병리로 주목받고 있다. 염증성 자극은 난포막 세포에서 안드로겐 생성 자극을 촉진한다는 연구가 있고 PCOS 환자는 CRP, IL-6, TNF- α 등의 염증 지표가 정상인보다 높게 나타나는 만성 염증 반응이 관찰된다³⁹⁾. 이러한 염증 반응은 인슐린 저항성을 악화시키고 혈관 내피를 손상시켜 심혈관계 질환 위험이 높아

질 뿐만 아니라 임신 중 유산이나 태반 기능부전 등의 원인이 된다⁴⁰⁾. 4편의 연구에서 蒼附導痰湯이 혈중, 난소 조직에서의 염증 관련 물질을 억제하는 것을 확인하여 염증 반응 및 전염증 인자의 억제가 蒼附導痰湯의 중요한 치료 기전 중 하나임을 추론할 수 있다.

과립막 세포는 난포의 발달과 배란에 필요한 영양을 공급하며 성장을 조절하는데, 이러한 과립막 세포의 증식 또는 자멸사는 PCOS의 병리와 밀접한 연관을 가진다⁴¹⁾. 과립막 세포의 증식 및 자멸을 조절하는 경로는 다양한데, PI3K/Akt 경로의 활성화는 Bcl-2 family, caspase 등의 하위의 자멸사 유발 물질을 억제하여 난포 발달 과정에 중요한 역할을 한다⁴²⁾. Wnt/ β -catenin 경로 또한 세포 자멸사를 조절하여 과립막 세포의 증식과 사멸에 관여하며, PCOS 환자는 이 경로의 자멸사 인자가 정상인보다 증가되어 있다고 밝혀졌다⁴³⁾. miRNA-16 또한 자멸사를 일으키는 PDCD4를 억제함으로써 과립막 세포의 증식을 유도하고 자멸사를 막는다⁴⁴⁾. 蒼附導痰湯은 투약 후 PI3K, Akt, miRNA-16 발현을 증가시키고, PI3K/Akt 경로 및 Wnt/ β -catenin 경로를 조절하여 각종 세포 자멸사 관련 인자를 감소시켰다. 또한 PCNA는 세포의 분화와 증식을 나타내는 지표로서 사용되는데, 과립막 세포의 PCNA 저하는 난포의 정상적인 성장을 방해한다⁴⁵⁾. 蒼附導痰湯 투약은 PCNA를 증가시켰으며 이것은 metformin의 효과보다 통계적으로 유의하였다. 종합하면 蒼附導痰湯은 다수의 단백질 및 mRNA의 발현을 조절하여 과립막 세포의 자멸사 및 자가 포식을 억제하고 난포의 고사를 감소시켜

과립층 및 난포의 정상적인 발달을 유도하는 기전을 나타내었다.

OATP는 상피세포에 분포하는 수송 폴리펩티드로 세포 내부 및 외부 물질의 흡수를 조절한다⁴⁶⁾. 3편의 연구에서는 蒼附導痰湯 투약 후 OATP family의 발현 증가가 관찰되었는데, 수분 및 각종 물질을 운반하는 수송 펩티드를 조절하는 기전과 한의학적으로 蒼附導痰湯이 정체된 습담의 상태를 소통시켜준다는 循氣, 導痰의 개념이 서로 유사하다고 볼 수 있다.

본 연구는 13편의 동물 실험 연구를 종합하여 蒼附導痰湯이 난소의 형태적 개선, 성 호르몬 조절, 체중 감소, 지질대사 개선, 인슐린 저항성 감소, 염증 감소를 유도하였으며 세포 증식 조절 및 물질 대사 조절 기전을 통해 PCOS에 대한 치료 효과를 나타낸다고 분석하였다. 다만 각 연구에 사용된 蒼附導痰湯의 용량, 구성 등이 달랐으며 투약에 대한 부작용, 독성 등이 다뤄지지 않아 향후 蒼附導痰湯 투약의 정량화나 약리학적인 추가 연구가 필요할 것이다. 또한 동물 실험 연구뿐만 아니라 蒼附導痰湯의 PCOS 치료 효과가 실제 임상에서 어떠한가에 대한 분석도 필요한 바 추후 연구로서 蒼附導痰湯의 효능에 대한 임상 연구를 대상으로 하여 효과 및 연구의 신뢰도, 안전성 등에 대한 체계적 고찰도 필요할 것이라 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 PCOS에 蒼附導痰湯의 효과를 고찰하기 위해 2024년 05월까지 발표된 동물실험 연구 13편을 분석하여 다

음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내 및 국외 데이터베이스에서 검색된 논문은 총 461편이었고 논문 선정 과정을 통해 13편의 논문이 최종 선정되었다.
2. 실험동물로는 SD rat을 가장 많이 사용하였고 연구 대상 동물의 수는 최소 24마리에서 최대 100마리로, 평균 59.38마리였다.
3. 연구에서 가장 많이 적용된 PCOS 모델 유발 방법은 Letrozole 경구투약과 고지방 식이를 병용한 방법이었고 양성대조군에는 모두 Metformin을 투약하였다. 실험군의 약물 투약 일수는 평균 24일이었다.
4. 연구에 사용된 蒼附導痰湯에서 공통으로 사용된 약재는 창출, 향부자, 진피, 복령, 남성, 지각(또는 지실), 감초였으며 공통 약재 외에 반하와 생강이 포함된 蒼附導痰湯을 사용한 연구가 7건으로 가장 많았다.
5. 치료 결과 분석으로 난소의 물리적, 조직학적 개선, 성 호르몬 수치 개선, 체중 감소, 지질대사 개선, 인슐린 저항성 감소, 염증 및 세포 전달 관련 mRNA 및 단백질 발현 조절이 보고되었으며 일부 연구는 같은 지표에 대해 상반된 결과를 보이거나 통계적 유의성을 보고하지 않았다.

Received : Oct 18, 2024

Revised : Oct 30, 2024

Accepted : Nov 29, 2024

감사의 글

본 연구는 과학기술정보통신부의 재정으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No.RS-2023-00209469)

“This research was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government(MSIT)(No.RS-2023-00209469).”

References

1. Korean society of Obstetrics and Gynecology. Obstetrics and Gynecology Guidelines and Summary. 5th ed. Seoul:Koonja publishing. 2021:505.
2. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med. 2016; 375(1):54-64.
3. Hart R, Martha H, Stephen F. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004;18(5):671-83.
4. Gilbert EW, et al. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. Clin Endocrinol. 2018;89(6): 683-99.
5. Peck R, Norris CW. Significant Risks of Oral Contraceptives (OCPs): Why This Drug Class Should Not Be Included in a Preventive Care Mandate. Linacre Q. 2012;79(1):41-56.
6. Vause TDR, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Can. 2010;32(5):495-502.
7. Hwang DS. Korean Medicine for Women Infertility. J East-West Nurs Res. 2022;28(2):100-8.
8. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Oriental Obstetrics & Gynecology (2nd volume). 4th rev. ed. Seoul:Euseongdang. 2021:195-207.
9. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Korean Medicine Gynecology Resident Treatment Manual (2nd volume). Seoul:Euseongdang. 2017: 550-3.
10. Pan A, et al. Study on the Effect of Cangfu Daotan Tang on Endocrine Hormones and the Expression of miRNA-16 and PDCD-4 in Obese PCOS Rats. Guiding J Tradit Chin Med Pharm. 2024;30(4):9-12, 43.
11. Liu Y, et al. To investigate the mechanism of Cangfu Daotan Decoction in treating obese PCOS Rats based on lipid metabolism. Lishihzhen Med Mater Med Res. 2023;34(1):6-9.
12. Zhang Y, et al. Effect of Cangfu Daotan Decoction on ovarian cell proliferation and apoptosis in a rat model of obese polycystic ovary syndrome by regulation of PI3K/Akt signaling activit. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med. 2023;33(4): 297-302.
13. Zhang Y, Zhou H, Ding C. The ameliorative effect of CangFu Daotan Decoction on polycystic ovary syndrome of rodent model is associated with m6A methylation and Wnt/ β -catenin

- pathway. *J Gynaecol Endocrinol.* 2023;39(1):1-12.
14. Pan A, et al. The study on the therapeutic mechanism of Cangfu Daotan Decoction for treating polycystic ovary syndrome in rats(苍附导痰汤对多囊卵巢综合征大鼠治疗机制的研究). *Zhong Yao Cai.* 2022;45(12):3003-6.
 15. Wang C, et al. Effect of Cangfu Daotan Decoction on Ovarian Morphology and Follicular Development in Letrozole Induced Polycystic Ovary Syndrome Model Rats. *Chin J Mod Appl Pharm.* 2022;39(20):2593-9.
 16. Wu X, et al. Investigation of the Therapeutic Effect of Cangfu Daotan Decoction on Polycystic Ovary Syndrome Rats of Phlegm-damp Type Based on TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharm.* 2022;33(3):307-12.
 17. Yi W, et al. Effects of Cangfu Daotan Decoction on obese polycystic ovary syndrome and its mechanism. *Steroids.* 2021;165:108740.
 18. He M, et al. Effect of Cangfu Daotan Decoction on Ovarian Morphology and Androgen in Rats with Mifepristone-Induced Polycystic Ovary Syndrome. *J Hunan Univ Chin Med.* 2018;38(8):862-5.
 19. Pan A, et al. The Effect of Cangfudaotan Tang on oatp3a1 Expression in Rats of Obese PCOS. *Shizhen Guo Yi Guo Yao.* 2018;29(4):817-20.
 20. Pan A, et al. Effects of the Cangfu Daotan decoction on leptin, adiponectin level and insulin sensitivity index in fat rats with PCOS. *Clin J Chin Med.* 2015;7(1):4-6.
 21. Wang Y, Ying C, Xin W. Effect of CangFu DaoTan Decoction on Leptin, Adiponectin and TNF - α Levels of Polycystic Ovarian Syndrome Model Rats. *Chin Arch Tradit Chin Med.* 2012;30(2):418-20.
 22. Yang SJ, et al. Effects of Changbu DodamTang on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2002;15(2):1-11.
 23. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(6):1897-9.
 24. Dumesic DA, et al. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525.
 25. Wang R, Mol BWJ. The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod.* 2017;32(2):261-4.
 26. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
 27. Kathleen MH, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences.

- Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):1071-83.
28. Tamadon A, et al. How to choose the suitable animal model of polycystic ovary syndrome?. *Tradit Med Mod Med.* 2018;1(2):95-113.
29. Kauffman AS, et al. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biol Reprod.* 2015;93(3):1-12.
30. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327(7421):951-3.
31. National Korean Medicine University Herbal Medicine Textbook Compilation Committee. *Bonchohag.* 4th ed. Seoul: Young Lim Co. 2020:216-635.
32. Sin JY. *Analysis of Bangyaghabpyeon.* Seoul:Seongbosa. 1994:319.
33. Das M, et al. Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):881-7.
34. Dumitrescu R, et al. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life.* 2015;8(2):142-5.
35. Chen J, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2015; 8:1-6.
36. Gambineri A, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes.* 2002;26:883-96.
37. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030.
38. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids.* 2012;77(4):295-9.
39. Gonzalez F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012;77(4):300-5.
40. Rudnicka E, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3789.
41. Tsai YR, Liao YN, Kang HY. Current Advances in Cellular Approaches for Pathophysiology and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Cells.* 2023;12(17):1-26.
42. Gong Y, et al. Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):12.
43. Wu XQ, et al. The WNT/ β -catenin signaling pathway may be involved in granulosa cell apoptosis from patients with PCOS in North China. *J Gyneco Obstet Hum Reprod.* 2017;46(1):93-9.
44. Fu X, et al. MicroRNA-16 promotes ovarian granulosa cell proliferation and suppresses apoptosis through targeting PDCD4 in polycystic ovarian syndrome. *Cell Physiol Biochem.* 2018;48(2):670-82.
-

45. Pan J, Zhang J. Research progress of PCNA in reproductive system diseases. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021;2021(1):1-8
46. Hagenbuch B, Gui C. Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica.* 2008;38(7-8):778-801.