

POF의 침 치료에 대한 동물 실험 연구 동향

¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 부인과교실
박주영¹, 황덕상^{1,2}, 이진무^{1,2}, 장준복^{1,2}, 이창훈^{1,2}

ABSTRACT

Research Trends of Animal Experiment on the Acupuncture Treatment for Premature Ovarian Failure

Joo-Young Park¹, Deok-Sang Hwang^{1,2}, Jin-Moo Lee^{1,2},
Jun-Bock Jang^{1,2}, Chang-Hoon Lee^{1,2}

¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

²Dept. of Gynecology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This review aimed at investigating the research trends of animal experiment on the acupuncture for premature ovarian failure (POF).

Methods: Studies were searched from PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINK, KISS, RISS, OASIS, KMBASE up to November 2023. Terms as POF, acupuncture, electroacupuncture were used.

Results: Of 189 screened, 13 studies are selected and analyzed. The combined results showed that treatment group was effective of improving serum sex hormones level, ovarian morphology, expression related mRNA and protein compared with control group. The most frequently used acupoints were SP6, CV4.

Conclusions: Included studies showed that acupuncture might have effect on POF. Further research should be conducted to verify its therapeutic mechanisms and effectiveness.

Key Words: Acupuncture, POF, Animal Experiment, Research Trends

I. 서 론

조기난소부전(premature ovarian failure, POF)이란 40세 이전에 난소기능의 감소로 인해 무월경, 저에스트로겐 상태, 상승된 gonadotropin 수준이 특징적인 병리적인 상태를 말한다. 40세 이전의 여성에서 6개월 이상 무월경이 지속되고 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)이 40 mIU/ml 이상일 때 진단한다¹⁾.

POF는 40세 이전에서 유병률이 1%에 달하는 비교적 흔한 질환으로, 일차성무월경의 10~28%, 이차성무월경의 4~18%가 POF에 의해서 발생한다²⁾. 유전적, 자가면역질환, 대사성질환, 감염, 의인성 원인에 이르기까지 다양한 원인이 보고되고 있으나, 대부분 원인이 명확하지 않은 것으로 알려져 있다³⁾.

단기적으로 환자의 75% 이상에서 안면홍조와 야간발한 등의 증상이 나타나며 장기적으로는 난소기능의 조기소실에 의한 체내 에스트로겐의 감소는 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키고 골다공증 발생을 증가시킬 수 있다. 또한 가임력의 영구적 소실 및 여성다움 상실에 대한 인식으로 인하여 여성에게 심각한 정신사회적 문제 및 우울증을 초래할 수 있다⁴⁾. 따라서 이에 대한 조기치료가 중요하다.

현재 POF의 서양의학적인 치료는 에스트로겐결핍으로 인한 증상을 완화하기 위한 호르몬제 처방이 주를 이루며, 자연 폐경이 되는 나이까지 치료를 지속하도록 권유한다⁵⁾. 그러나 장기적인 사용은 유방암, 심장질환, 뇌졸중의 발생률을 높인다는 부작용이 보고되는 등 안전성

에 대해서 논란의 여지가 있다⁶⁾.

한의학에서 POF은 經閉, 女子不月の 범주에 속하며 《傳青主女科》에서는 “女子七七 天癸絕 未及其年而先經斷”라 하여 폐경기에 이르기 전에 월경이 정지되는 상황을 말하였다. 《景岳全書·婦人規》에서 經閉의 원인을 血枯와 血隔으로 구분하였다⁷⁾.

관련된 연구를 보면 국내에서는 침을 포함한 한방치료를 통한 POF 환자의 치료사례⁸⁻¹⁰⁾ 및 임신례¹¹⁻³⁾가 다수 보고되었으며, 이를 고찰한 리뷰논문¹⁴⁾이 보고되었다. 단 침의 효과 및 기전을 확인할 수 있는 동물 실험 연구는 전무한 실정이다. 국외에서는 지속적으로 동물 실험 연구가 진행되고 있었으나 그에 관한 정리 및 분석은 없었다.

이에 저자는 난소조기부전 동물모델에서 침의 효능 및 기전에 대한 연구 동향을 고찰하여 향후 임상 연구에 필요한 기초적 자료 제공에 도움이 되고자 하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색 방법

2023년 11월까지 발표된 국내외 학술지에 발표된 논문을 대상으로 하였으며 출판년도 및 언어에는 제한을 두지 않았다. 8개의 국내외 온라인 학술 데이터베이스를 활용하였다. 국내 논문은 한국학술정보(Korean studies Information Service System, KISS), 학술정보연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Research Information Sharing Service, OASIS), 한국의학논문 데이터베이스(Korean Medical database,

KMBASE)를 이용하였고, 'POF'과 '한의 학', '한방', '침'으로 검색하였다. 국외 논문 은 Pubmed, Cochrane Library(Central), Excerpta Medica Database(EMBASE), China National Knowledge Infrastructure (CNKI)를 이용하였고, 'Premature ovarian failure', 'acupuncture', 'electroacupuncture' 를 검색어로 활용하였다.

2. 자료추출

위 데이터베이스들에서 검색된 논문은

총 189편이었다. 이 중 논문 초록을 검토 하여 중복된 논문과 동물실험 연구가 아 닌 것을 제외하여 17편의 논문을 선별하 였다. 1차로 선정된 논문의 전문을 읽고 침술치료를 증재로 사용하지 않은 논문, 실험동물을 POF로 모델링하지 않아 주 제에 맞지 않는 논문을 제외하였고, 이 때 전침, 온침, 매선침 모두 포함하여 고 찰하였다. 최종적으로 13편의 논문을 선 정하였다(Fig. 1).

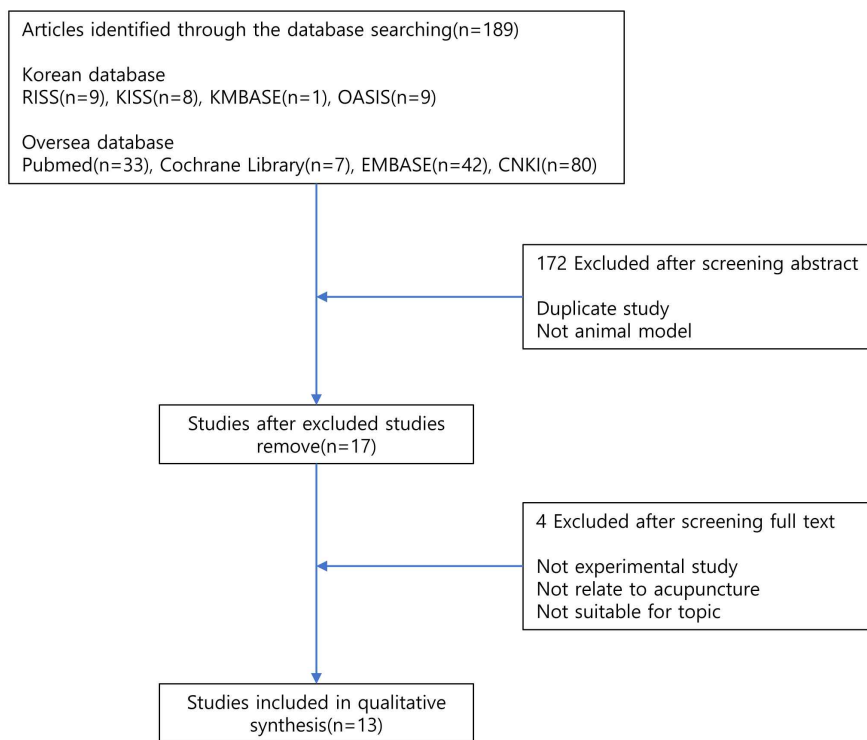


Fig. 1. Flow chart of study selection process.

1) 선정기준

① 동물(mouse, rat)을 대상으로 한 실험연구 ② 침술치료를 증재로 사용한 연구 ③ POF에 대한 효과를 확인한 연구로 하였다.

2) 배제기준

① 중복 게재된 경우 ② 실험연구가 아닌 경우 ③ 대상이 사람이 경우 ④ 증재가 한약, 뜸인 경우 ⑤ 논문주제가 POF가 아닌 경우로 하였다.

III. 결 과

1. 선정 논문의 개요

1) 일반적 특성

최종 선정된 13편의 연구는 2023년에 2편, 2022년에 3편, 2021년에 2편, 2020년 1편, 2019년 2편, 2016년 1편, 2015년 1편, 2014년 1편 발표되었다. 7편은 중국어로, 6편은 영문으로 작성되었으며 모두 중국에서 시행되었다.

2) 대상동물 특성

선정된 논문의 연구대상 동물은 mouse 또는 rat이었다. 모든 논문에서 대상 동물의 종류를 밝혔다. 4편은 mouse, 나머지 9편은 rat을 이용하여 연구를 수행하였다. mouse의 종류는 C57BL/6 mouse 2편, ICR mouse 2편이었다. rat의 종류

는 Wistar rat 1편을 제외한 나머지 8편의 논문에서 SD rat이 사용되었다. POF에 관한 연구이므로 성별은 모두 암컷을 대상으로 했다. 연구대상의 특성은 주령이나 체중으로 언급되었다. 2편을 제외하고 주령이 언급되었는데, 4~6주령 1편, 8주령 5편, 10주령 3편, 12주령 2편이었다. Mouse를 대상으로 한 4편 중 체중이 언급되지 않은 1편을 제외하고 각각 18-20 g, 30±5 g, 35±5 g를 사용하였다. Rat을 대상으로 한 9편에서는 모두 체중이 언급되었는데, 120±10 g를 사용한 1편을 제외하고는 200-280 g에 분포하였다. 연구 대상 동물의 수는 평균 51.15마리였으며 31~40마리 6편, 41~50마리 3편, 70마리 이상 4편이었다(Table 1).

Table 1. Data of Animal Model

1st author	Animal	Age (week)	Weight (g)	Size (n)		POF* model		
Liu W ¹⁵⁾ (2023)	SD [†] rats	8	240-280	70	VCD [‡]	IP [§]	80 mg/kg	daily 14d
Geng Z ¹⁶⁾ (2023)	C57BL/6 mice	10	NR	36	CTX [¶]	IP	70 mg/kg 30 mg/kg	1st day 1/2 days. 3w ^{**}
Yuan Y ¹⁷⁾ (2022)	Wistar rats	8	200±20	70	CTX	IP	50 mg/kg 8 mg/kg	1st day daily 14 d
He QD ¹⁸⁾ (2022)	ICR mice	NR ^{**}	30±5	40	cisplatin	IP	2 mg/kg	daily 14 d
Chen M ¹⁹⁾ (2022)	ICR mice	NR	35±5	40	cisplatin	IP	2 mg/kg	daily 14 d
Zhang Q ²⁰⁾ (2021)	SD rats	10	250±20	32	TG ^{**}	NR	75 mg/kg	daily 14 d
Wang S ²¹⁾ (2021)	SD rats	8	198±22	40	CTX	IP	50 mg/kg 8 mg/kg	1st day daily 14 d
Chen Y ²²⁾ (2020)	SD rats	8	210-220	40	VCD	IP	160 mg/kg	daily 15d
Wang S ²³⁾ (2019)	SD rats	4~6	220±20	50	CTX	IP	50 mg/kg 8 mg/kg	1st day daily 14 d
Zhang H ²⁴⁾ (2019)	C57/BL6 mice	8	18-20	45	CTX	IP	75 mg/kg	NR

Kong S ²⁵⁾ (2016)	SD rats	10	250±25	80	stress method	suspension, binding, tail clamping	daily 14 d
Zhang Y ²⁶⁾ (2015)	SD rats	12	120±10	50	CTX	IP 30 mg/kg	daily 5 d
Luo X ²⁷⁾ (2014)	SD rats	12	250-270	72	hydrocortisone	IM ^{§§} 20 mg/kg	daily 15 d

*POF : premature ovarian failure, †SD : sprague dawley, ‡VCD : 4-vinylcyclohexene diepoxide, §IP : intraperitoneally, ¶d : day, ¶CTX: cyclophosphamide, **w : week, ††NR : not reported, ††TG : tripterygium glycosides, §§IM : intramuscular

3) POF 유도

13편 모두 실험대상에 POF를 유도한 방법을 제시하였다. 가장 많이 사용된 약물은 CTX(cyclophosphamide)으로 총 6편에서 CTX 복강 내 주사를 통해 POF를 유도하였다. 이 중 4편에서 공통적으로 첫 번째 날에는 대용량, 이후 상대적 저용량을 투여하였다. 각각 2편에서 cisplatin, VCD(4-vinylcyclohexene), 각 1편에서 TG(tripterygium glycosides), hydrocortisone를 사용했다. 약물을 사용한 경우 근육 주사를 사용한 1편과 주사방법이 제시되지 않은 1편 제외 모두 복강 내 주사를 사용했다. 1편에서는 약물을 사용하지 않고 반복적으로 예측 불가능한 스트레스를 주는 방법을 선택했는데, 스트레스 조작 후 성주기가 연장되거나 멈춘 것으로 POF로 유도되었는지 확인하였다(Table 1).

4) 실험군, 대조군 설정

13편의 연구 모두 실험군-대조군 연구로 진행되었으며, POF 증상의 유무 대조 약물의 투여 여부, 침술의 중재 여부에 따라 정상군(Normal), 대조군(Control), 양성 대조군(Positive control), 실험군(Experimental)로 설정되었다.

선정된 13편의 연구 중 가장 많은 5편에서 정상군, 대조군, 양성 대조군, 실험군 4개 군으로 이루어진 구성을 채택하

였다. 그 뒤를 이어 4편의 연구에서 5개 군으로 이루어진 구성을 채택했는데, 이 중 3편에서는 실험군을 2가지로 나누었고, 1편에서는 모델링 과정에서 DMSO(dimethyl sulfoxide)를 투여하여 보조군을 추가로 설정하였다. 뒤이어 2편에서 정상군, 대조군, 실험군 3개 군 구성을 채택하였다. 1편에서 실험군을 4개로 나누어 총 6개의 군, 1편에서 실험군을 4개 대조군을 5개로 나누어 총 9개의 군을 설정하였다. 실험군을 여러 개로 구성한 5편의 연구 중 2편에서는 경혈을 다르게 하였고, 3편에서는 중재 기간을 다르게 하여 실험군을 나누었다.

9편에서 양성대조군을 설정한 뒤 실험군을 진행하였다. estradiol valerate와 diethylstilbestrol가 각각 2편에서 양성대조군 투여 약물로 선정되었다. 2편에서 대조군에 EN(electroacupuncture at the nonacupoints)을 중재하였다. 그 외에 hUMSCs(human umbilical mesenchymal stem cells), conjugated estrogen, diligen이 대조군 약물로 각 1회씩 사용되었다(Table 2).

5) 중재 방법

선정된 연구에서 침, 전침, 온침, 매선침의 4가지 침술치료가 사용되었다. 8편의 연구에서 일반침 치료만 사용하였다.

6편에서 전침을 사용하였는데, 이 중 4편에서는 모든 경혈에 전기를 연결하여 전침만 사용하였고, 1편에서는 전침과 일 반침을 병용하고, 1편에서는 전침과 온 침을 병용해서 중재하였다. 각각 1편에서 온침과 매선침을 사용하였는데, 이때 온침은 전침과 함께 사용되었고 매선침 은 단독으로 사용되었다.

모든 연구에서 중재 기간이 언급되었 으며, 14일-60일에 분포하였다. 1주 1편, 2주 2편, 3주 3편, 4주 4편, 30일 1편, 4-6 주 1편, 45-60일 1편으로 4주 동안 중재

를 진행한 연구가 가장 많았다. 모든 연 구에서 중재 빈도가 언급되었다. 하루 1번 침치료를 시행한 연구가 8편으로 가장 많았으며, 2일에 1번, 주 3회, 주 5회 침 치료를 시행한 연구가 각각 1편씩 있었 다. 매선침을 중재로 사용한 연구 1편에 서는 15일에 1회 시행하여 다른 연구들 과 빈도에 큰 차이가 있었다. 11편의 연 구에서 유침시간이 언급되었으며 10분이 1편, 15분이 1편, 20분이 4편, 30분이 5편 이었다(Table 2).

Table 2. Data of Intervention

1st author	Period (week)	Experimental group				Positive control group			
		Treatment	Acupoints	Intensity	Time	Treatment	Injection method	Dose	Time
Liu W (2023)	4	A	A : CV4, CV6, ST36 B : CV4, CV6, ST36, hUMSCs		daily 20 min	hUMSCs*	IV*	0.5 mL	1st, 8th days
Geng Z (2023)	4	EA*	CV4, ST36, SP6	0.1-1 mA 1-3 Hz	1/2 days 30 min				
Yuan Y (2022)	2	A	A : CV3, CV4, ST29, SP6 B : GB12, GB20, GV16, BL10 C : CV4, SP6, BL23, LR3, GV20 D : CV4, SP6		daily 20 min				
He QD (2022)	3	EA	CV4, SP6	4-50 Hz	daily 30 min	EN [§]			daily 30 min
Chen M (2022)	3	EA	CV4, SP6		daily 30 min	EN			daily 30 min
Zhang Q (2021)	4	EA WA [†]	SP6, CV4	0.5 mA 2-15 Hz	daily 20 min	CE [†]	IG ^{**}	0.075 mg/kg.	daily
Wang S (2021)	2	A	CV4, ST36, SP6, BL20, BL23, EX-CA1		5 days/w 20 min	EV ^{**}	IG	0.09 mg/kg	daily
Chen Y (2020)	4/6	A EA	CV4, ST36, SP6, GV20, BL32 ST36, SP6	0.1~0.3 mA	3 days/w				
Wang S (2019)	3	A	CV4, SP6, GV20, EX-CA1, LR3, LI4		daily 15 min	EV	IG	6.3 mg /60 kg	daily
Zhang H (2019)	1	EA	CV4, ST36	2-15 Hz	daily 30 min				
Kong S (2016)	30 d ^{**}	A	CV4, SP6, LR3, KI3		daily 30 min	DESB ^{§§}	IG	0.000018 mg/kg	daily
Zhang Y (2015)	4	A	A : CV4, CV6, ST29, SP4, SP6, LR3, LI4 B : CV6, ST29, SP6, BL18, BL20, BL23.		2/day 10 min	DESB	IG	0.025 mg/kg	daily

Luo X (2014)	45 d /60 d	CI ^{III}	CV4, ST28, BL18, BL23	0.2 cm	1/15 d	Diligen	IG	0.075 mg/kg	daily 45 d
						Chinese Herb ^{IV}	IG	24 g/kg daily	60 d
						Chinese Medicine ^{***}	IG	24 g/kg daily	45 d

*hUMSCs : human umbilical mesenchymal stem cells, †IV : intravenous, ‡EA : Electroacupuncture, §EN : electroacupuncture at the nonacupoints group, ¶WA : Warming acupuncture, ¶CE : conjugated estrogen, **IG : intragastric, **EV : estradiol valerate, **d : day, §§DESB : diethylstilbestrol, ¶¶CI : catgut implantation at acupoint, ¶¶Chinese Herb : *Testudinis Plastrum et Carapax* 12 g, *Rehmanniae Radix Preparata* 12 g, *Cuscutae Semen* 15 g, *Ligustrum japonicus Thunb* 15 g, *Hominis Placenta* 15 g, *Angelica gigas* 12 g, *Salvia miltiorrhiza Bunge* 15 g, *Bupleurum falcatum L* 15 g, *Albizia julibrissin Durazz* 15 g, ***Chinese Medicine : *Rehmanniae Radix Preparata* 12 g, *Dioscorea polystachya Turcz* 12 g, *Cornus officinalis Siebold & Zucc* 12 g, *Cuscutae Semen* 15 g, *Epimedium koreanum* 15 g, *Salvia miltiorrhiza Bunge* 15 g

2. 치료 결과 분석

1) 혈청 성 호르몬의 변화

모든 연구에서 치료 전후의 혈청 성 호르몬 수치를 평가치료로 활용하였다. 이 중 E2(estradiol)는 모든 연구에서 침술치료 후 증가하였다. FSH(follicle stimulating hormone)는 1편을 제외한 모든 연구에서 활용되었으며, 모두 치료 후 유의하게 감소하였다. LH(luteinizing hormone)는 9편에서 측정되었고, 모두 침치료 후 유의하게 감소한 모습을 보였다. AMH (anti-mullerian hormone)는 5편에서 활용되었고, 1편을 제외하고는 모두 치료 후 유의하게 증가하였다. T(testosterone)와 DHEA(dehydroepiandrosterone)는 각각 2편, 1편에서 측정되었고, 모두 치료 후 유의하게 감소한 모습을 보였다. GnRH(gonadotropin releasing hormones), INHB(inhibin B)이 각각 1편에서 활용되었으며 치료 후 통계적으로 유의하게 GnRH는 감소, INHB는 증가하였다. P(progesterone), E1(estrone), E3(estriol)이 각각 1편에서 활용되었으며 처치 후 유의한 차이를 보이며 Progesterone는 감소, E1, E3은 증가하였다. 관찰군을 나누어 다른 경혈을 선택하여 처치한 2편에서 관찰군 간 유의한 차이는 발견되지 않았으며 관찰군

을 나누어 치료 기간을 달리하여 처치한 2편에서도 관찰군 간 유의한 차이가 없었다. 대조군으로 양방치료를 처치한 6편 중 침술치료군과 양방치료군 간 유의한 차이가 발견된 연구는 없었다(Table 3).

2) 발정주기

5편에서 발정주기를 치료 전후의 평가치료로 활용하였으며 모두 침술 중재 후 발정주기 장애가 감소된 모습을 보였다. 이 중 1편에서는 유의한 감소를 보였으나 나머지 4편에서는 통계적 유의성은 가지지 않았다(Table 3).

3) 난소 무게 및 조직학적 변화

10편에서 난소를 평가치료로 활용하였다. 5편에서 난소무게 및 난소지수 [난소 습윤 중량(g)/쥐 체중(g)×100%]를 활용하였다. 3편에서 침술 중재 후 난소무게 및 난소지수가 유의하게 증가하였고, 2편에서는 침술 중재와 난소무게와의 관련성을 발견하지 못했다. 10편 모두에서 난소의 조직학적 변화를 관찰하였다. 관련성을 찾지 못한 1편을 제외하고는 일차성 난포, 성숙 난포, 황체 수의 증가와 폐쇄성 난포, 과립막 세포 사멸의 감소 등이 나타났다. 이 중 각각 1편에서 정상 난포, 일차성 난포 수의 통계적으로 유의한 증가를 발견했으며, 또 1편에서 폐

쇄성 난포의 유의한 감소, 2편에서 과립막 세포 사멸의 유의한 감소를 발견했다 (Table 3).

4) 단백질 및 mRNA 발현

9편에서 mRNA 및 단백질 발현 검출량을 평가지표로 활용하였다. 이 중 6편에서 공통으로 PI3K(phosphoinositide3-kinase)/Akt 신호 전달 경로를 타겟으로 삼았으나 연구마다 활용한 mRNA 및 단백질에는 약간씩 차이가 있었다. 5편에서 Akt가 측정되었으며, 1편을 제외한 나머지 4편에서 모두 침치료 후 유의하게 증가하였다. 4편에서 PI3K가 측정되었고, 1편을 제외한 나머지 3편에서 모두 침치료 후 유의하게 증가하였다. Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)와 bax(Bcl2-associated X protein)는 3편에서 사용되었고, 모든

연구에서 치료 후 Bcl-2는 증가, bax는 감소하였으며 2편에서 통계적 유의성을 가졌다. mTOR(mammalian target of rapamycin)은 3편에서 사용되었고, 1편을 제외한 2편에서 치료 후 유의하게 증가하였다. 1편에서 p38 MAPK(mitogen-activated protein kinases)을 타겟으로 했으며 치료 후 유의한 증가를 보였다. 1편에서 염증물질인 IFN- γ , IN-4을 추적했으며, 침술 중재 후 유의하게 IFN- γ 는 감소, IN-4는 증가했다. 1편에서 침술 중재 후 p16(INK4A), NAT10(n-acetyltransferase 10)의 감소, CDK6(cyclin-dependent kinase 6), CCND1(cyclin D1)의 증가, 최종적으로 mRNA의 ac4C(N4-acetylcytidine) 변형의 억제를 발견했다(Table 3).

Table 3. Analysis of Effect in Study

1 st author	Experimental	Control	Result		
			Sex hormones	Ovary and estrous cycle	Expression of protein and mRNA
Liu W (2023)	A : acupuncture B : acupuncture +stem cell	C : normal D : POF* model E : stem cell	E2*, AMH [‡] increased in A [§] , B , E [¶] Testosterone, LH ^{**} , FSH ^{**} decreased in A [¶] , B , E [¶]	ovarian weight, index increased in A [§] , B , E [§] (B>A, B>E) [§] mature follicles increased in A, B, E ovarian abnormalities, atretic follicles decreased in A, B, E	p-Akt, Bcl-2 increased in A, B, E [§] Akt increased in A, B Bax decreased in A, B, E [§]
Geng Z (2023)	A : EA**	B : normal C : POF model	Estrone, E2, Estradiol increased in A Testosterone, DHEA ^{§§} decreased in A	ovarian weight increased in A [§] normal follicles increased in A atretic follicles decreased in A	P16, NAT10 decreased in A CCND1, CDK6 increased in A RNA ac4C modification decreased in A
Yuan Y (2022)	A : acupuncture I B : acupuncture II C : acupuncture III D : acupuncture IV	E : normal F : POF model	E2 increased in A, B, C, D (A>B>D>C) FSH decreased in A, B, C, D, (B>A>C>D) LH decreased in A, C, D (D>C>A)	No difference for ovarian index [¶] No difference for number of follicles, corpus luteum [¶]	Bcl-2 increased in A, B, C, D (D>C>B>E>A>F) Bax decreased in A, B, C, D (D<C<E<B<A<F)
He QD (2022)	A : EA	B : normal C : POF model D : EN	E2, AMH, β -glucuronidase increased in A [§] FSH, LH decreased in A [§] E2 increased in D [§]	estrous cycle restore in A atretic follicles decreased in A	PI3K, Akt, mTOR increased in A [§]
Chen M (2022)	A : EA	B : normal C : POF model D : EN	E2 increased in A [§] , D FSH, LH decreased in A [§] , D No difference in AMH [¶]	estrous cycle restore in A primary, mature follicles increased in A atretic follicles decreased in A granulosa cell apoptosis decreased in A [§] estrous cycle disorder decreased in A, D [§]	
Zhang Q (2021)	A : acupuncture +Warming acupuncture	B : normal C : POF model D : conjugated estrogen	E2, AMH increased in A, D [§] FSH decreased in A, D [§] No difference between A, D [¶]	ovarian index increased in A [§] secondary, antral follicles, corpus luteum increased in A, D atretic follicles decreased in A, D	IFN- γ reduced in A, D IL-4 increased in A, D [§]
Wang S (2021)	A : acupuncture B : acupuncture +estradiol valerate	C : normal D : POF model E : estradiol valerate	E2 increased in A, B, E [§] FSH, LH decreased in A, B, E [§] No difference between A, E [¶] B has differences with A, E [§]		p38MAPK increased in A, B, E [§] (B>E) [§]
Chen Y (2020)	A : pre-acupuncture B : acupuncture	C : normal D : POF mode	ovarian E2 increased in A, B [§] hypothalamic, serum GnRH, pituitary, serum FSH, ovarian LH decreased in A, B [§] No differences between A, B [¶]		
Wang S (2019)	A : acupuncture	B : normal C : POF model D : estradiol valerate	E2 increased in A, D [§] FSH decreased in A, D [§] No differences between A, D [¶]	estrous cycle restore in A, D oocyte morphology improved in A, D granulosa cell apoptosis decreased in A, D [§]	PI3K, Akt, bcl-2 increased in A, D [§] Bax decreased in A, D [§] No differences between A, D [¶]
Zhang H (2019)	A : EA	B : normal C : POF model	E2, AMH increased in A [§] FSH, LH decreased in A [§]	No differences in ovarian weight, surface area primordial follicles increased in A [§]	PI3K, Akt, mTOR, S6K, 4E-BP1 decreased in A [§]
Kong S (2016)	A : acupuncture	B : normal C : POF model D : DESB ^{¶¶}	E2 increased in A, D FSH, LH decreased in A, D No differences between A, D [¶]		
Zhang Y (2015)	A : acupuncture I B : acupuncture II	C : normal D : POF model E : DESB	E2 increased in A, B, E [§] FSH decreases in A, B, E [§] LH, Progesterone decreases in A [¶] , B [¶] , E [§] No differences between A, B, E [¶]	estrous cycle restore in A (77.8%), B (87.5%), E (77.8%) mature follicles increased in E	
Luo X (2014)	A : TCAG B : TCCG C : PCAG D : PCCG	E : normal F : POF model G : TCHG H : PCHG I : WMP***	E2, INHB increased in A, B, C, D, G, H [§] FSH decreased in A, B, C, D, G, H [§] No differences between A, B, G and C, D, H [¶]	growing, mature follicles, corpus luteum increased in A, B, C, D, G, H	ER β , PI3K, Akt, mTOR increased in A, B, E [§] ER α decreased in A, B, E [§]

*POF : premature ovarian failure, [‡]E2 : estradiol, [¶]AMH : Anti-Mullerian Hormone, [§](P<0.05), ^{||}(P<0.01), [¶](P>0.05), ^{**}LH : luteinizing hormone, ^{††}FSH : follicle stimulating hormone, ^{**}EA : Electroacupuncture, ^{§§}DHEA : dehydroepiandrosterone, ^{||}EN : electroacupuncture at the nonacupoints group, ^{¶¶}DESB : diethylstilbestrol, ^{***}TCAG : treatment catgut-acupuncture group, TCHG : treatment Chinese herb group, TCCG : treatment catgut-acupuncture plus Chinese medicine group, PCAG : prevention catgut-acupuncture group, PCHG : prevention Chinese herb group, PCCG : prevention catgut-acupuncture plus Chinese medicine group, WMP : Western medicine group

3. 사용된 경혈

치료군을 여러 군으로 나누어 비교 관찰한 경우에는 각각 횟수를 세어 1개의 연구에서 경혈이 중복되어 세어질 수 있게 하였다. 關元(CV4), 三陰交(SP6)가 가장 높은 빈도로 사용되었다(Table 4).

Table 4. Frequency of Acupoints used in the Electroacupuncture Treatment

n*	Acupoints
15	關元 (CV4)
13	三陰交 (SP6)
5	足三里 (ST36)
4	太衝 (LR3), 腎俞 (BL23)
3	氣海 (CV6), 歸來 (ST29), 百會 (GV20)
2	肝俞 (BL18), 脾俞 (BL20), 子宮 (EX-CA1), 合谷 (LI4)
1	中極 (CV3), 完骨 (GB12), 風池 (GB20), 風府 (GV16), 天柱 (BL10), 公孫 (SP4), 太谿 (KI3), 次膠 (BL32), 水道 (ST28)

*n : number of times

IV. 고찰

POF는 과거 조기 폐경이라고 불리던 질환으로 40세 이전에 난소가 더 이상 기능하지 않는 것을 의미한다. POF을 진단할 때에는 FSH의 혈중농도가 40 mIU/L 이상인지 확인하는 방법이 가장 사용되나, AMH가 민감도와 음성예측도가 높고 월경주기에 따른 측정값 변화가 거의 없기 때문에 POF 진단에 더 용이하다는 보고도 있다²⁸⁾.

POF은 40세 이전의 젊은 나이에 발생하여 갱년기 증상, 난임 등의 예기치 못한 문제에 직면하게 된다. 환자는 심리적인 충격을 받게 되므로 이에 따른 정

신적 치료, 관리가 필요하다. 여성호르몬의 저하로 골다공증, 심혈관계 질환 등 부가적인 질병을 초래할 수도 있다. POF가 있는 경우 관상 동맥 질환의 발병률은 1.29배, 뇌졸중의 발병률은 3.07배 높아진다는 보고가 있다²⁹⁾. 따라서 POF로 진단받은 경우 적극적인 치료가 필요하다.

한편 우리나라의 2022년 합계출산율은 0.78명으로 OECD 평균인 1.59명에 비해 현저히 낮은 수준이며 최하위를 기록하고 있다. 저출산의 원인으로 사회경제적인 상황으로 인한 결혼과 출산 기피 현상 등도 있으나, 결혼 연령 및 임신 시도 연령이 높아지면서 이에 따른 난임의 증가도 또한 원인으로 지적되고 있다. 실제로 우리나라의 첫째아 출산평균연령은 33.0세로 OECD 국가 중 가장 높다³⁰⁾. 임신을 시도하는 연령이 높아지는 사회적 흐름에 따라 POF로 인한 난임이 중요한 해결과제로 대두되고 있다.

백 등의 연구에서 호르몬 대체요법과 GnRH를 같이 사용하는 방법, 에스트로겐 단독요법, corticosteroid와 HMG(Human Menopausal Gonadotrophin)를 같이 사용하는 방법 등 여러 가지 방법으로 배란을 유도하는 논문을 고찰하였으나 이 중 어떤 치료도 임신율을 향상시킨다는 증거는 없었다¹¹⁾.

한의학에서 POF는 ‘經閉’, ‘女子不月’, ‘月事不來’, ‘經水斷絕’ 등 무월경 증상을 위주로 기술하고 있다. 《內經 陰陽 別論》에서는 ‘二陽之病發心脾, 有不得隱曲, 女子不月’이라고 하여 심리적 요인으로 氣血의 생성이 원활하지 못해 무월경이 발생할 수 있다고 하였으며, 《內經 評熱別論》에서는 “月事不來者, 胞脈閉也”라고 하여 무월경의 병기를 胞脈閉로 보았

다. 《景岳全書 婦人規》³¹⁾에서는 經閉에 대해 血枯, 血滯로 그 원인을 크게 분류하고, 腎虛와 血虛를 강조하였다. 현재는 대체적으로 虛證은 肝腎不足, 氣血虛弱, 陰虛血燥 등으로, 實證은 氣滯血瘀, 痰濕阻滯 등으로 세분화하여 구분하고 있다³²⁾.

POF의 원인은 아직 명확히 밝혀진 바 없으며, 호르몬요법 외에는 별다른 치료법이 없다. 침 치료는 증상들의 완화와 임신율 제고를 위해 단독 혹은 양방의 내과적 치료법에 대한 병용치료로 적용될 수 있다. 변증에 따른 한방 치료 후에 POF환자의 증상 개선 혹은 임신 성공에 대한 증례 보고들이 있었으나⁸⁻¹³⁾, 동물 연구에 대한 고찰 및 기전 연구는 전무한 실정이다. 이에 저자는 POF의 한의학적 치료에 대한 동물실험 연구의 동향을 분석하여 향후 임상 연구에 필요한 기초적 자료 제공에 도움이 되고자 하였다.

포함된 연구들을 분석한 결과 POF 동물모델에 가장 많이 활용된 경혈은 三陰交(SP6), 關元(CV4)이었다. 각각 혈위의 효능 및 주치를 살펴보면 三陰交(SP6)는 肝脾腎 3경의 交會穴인데, 3경은 少腹에서 任脈과 交會하므로 三陰交는 健脾, 益腎, 疏肝, 調衝任의 효능이 있어 經帶胎產 등 부인과 일체 질환을 치료하는 혈이다³³⁾. 關元(CV4)은 任脈에 속하는데 任脈은 胞中에서 起하여 經帶胎產을 조절하고, 月經不調, 赤白帶下, 崩漏不止 등을 치료한다. 또한 關元은 元氣의 關鍵이 되므로 溫腎調經의 효능이 있어 婦人 絕嗣不生을 치료한다고 알려져 있다³⁴⁾.

13편의 연구 중 과반이 넘는 8편에서 SD 쥐가 사용되었는데, SD 쥐는 독성학과 약물학을 포함하는 생의학 연구에서 폭넓게 사용되고 있는 종으로 연구의 편

의성을 위해 사용된 것으로 보여진다³⁵⁾. 실험대상에 POF를 유도하기 위해 가장 많이 사용된 약물인 cyclophosphamide는 널리 사용되는 항종양제 중 하나이며 강력한 면역억제제로 혈액 및 골수 이식(bone marrow transplantation, BMT)에 가장 일반적으로 사용되는 약물이다. 단독 특이 대사에 의해 세포독성 특성을 가지게 되고 생식전 부전이 합병증으로 나타날 수 있다. 치료 시 환자 연령, 누적용량이 이러한 부작용의 주요 결정 요인이 되는데, 고용량보다 중간용량(1540 mg/kg) 투여에서 더 높은 난소부전 위험을 보인다. 매달 중간 용량의 cyclophosphamide를 투여받는 루푸스 환자의 지속적인 무월경 위험은 25세 미만 여성의 경우 12%, 30세 이상 여성의 경우 50% 이상이다³⁶⁾.

7편의 연구에서 의과치료를 대조군에 중재하였는데, 줄기세포를 활용한 1편을 제외하고 모두 호르몬 보충요법을 사용하였다. 현재 POF의 서양의학적인 치료는 에스트로겐결핍으로 인한 증상을 완화하기 위한 호르몬제 처방이 주를 이루며, 자연 폐경이 되는 나이까지 치료를 지속하도록 권유한다⁵⁾. 그러나 장기적인 사용은 유방암, 심장질환, 뇌졸중의 발생률을 높인다는 부작용이 보고되는 등 안전성에 대해서 논란의 여지가 있다⁶⁾. 더불어 호르몬 보충 요법은 배란을 일으키지 않는 치료법으로 임신을 원하는 POF 여성에게는 적용할 수 없다.

13편의 연구 모두에서 혈청 성호르몬 수치를 평가지표로 활용하였다. POF 환자에서는 난소의 기능이 저하됨에 따라 난포에서 분비되는 E2가 감소하고 뇌하수체에 대한 음성 피드백이 약화되며 난포자극호르몬인 FSH와 황체형성호르몬

인 LH 수치가 모두 증가하는 양상을 보인다. 본 연구에서 침술 증재 후 실험동물에서 E2, FSH, LH를 측정할 경우에는 모두 혈청 E2는 증가하고 FSH와 LH가 감소한 모습을 보이고 있어 동물 모델에서 침치료가 성호르몬 수치의 변화를 초래함을 유추해 볼 수 있다.

10편의 연구에서 난소의 조직학적 형태를 평가지표로 활용하였다. POF에서 유효 난포의 감소가 난소 저장 기능의 저하로 이어지므로 따라서 원시 난포의 정상적인 생존을 유지하는 것이 POF 치료의 핵심이다. 난포는 원시난포, 1차 난포를 거쳐 2차 난포 형성 후 과립막 세포에서 FSH, E2, 프로그스테론 수용체를 발현하고, 내막 세포에서 LH 수용체를 발현한다. FSH와 E2는 과립층 세포를 자극하여 과립층 세포 증식과 난포강 형성을 촉진하므로 과립층 세포는 난포의 성장에 결정적인 역할을 한다³⁷⁾. 분석한 연구에서 POF 동물모델에서 침치료 후 정상 난포, 일차성 난포 수의 증가, 폐쇄성 난포, 과립막 세포 사멸의 감소 등이 보고되었다. 단, 연구마다 확인한 항목이 상이하고, 통계적 유의성이 확보되지 않은 항목이 다수이며, 눈으로 변화를 확인할 뿐 수치를 측정하여 통계 내지 않은 항목도 있었다. 다양한 기준으로 보고된 결과들의 일목요연한 변화는 찾기 어려웠다.

6편의 연구에서 침 치료의 효과를 분석하게 위해 PI3K/AKT를 추적하였다. PI3K/AKT 신호 전달 경로는 난모세포 성장, 원시 난포 발달 및 과립막 세포 증식 과정에 관여하는데, POF군에서는 혈청 E2 농도와 PI3K/Akt 경로 발현이 낮게 유지되어 Bcl-2/bax 비율의 불균형

이 발생하고 과립막 세포의 세포사멸이 가속화된다고³⁸⁾. 따라서 PI3K/Akt 신호 전달 경로와 그 하류 신호 전달 경로를 활성화함으로써 상호작용하는 것은 난소 기능 회복에 매우 중요하다. 각각 4편, 3편의 연구에서 침 치료 후 Akt와 PI3K가 유의하게 증가하였으며, 2편의 연구에서 유의한 Bcl-2의 증가, bax의 감소를 확인하였다. 이를 통해 침치료가 PI3K/Akt 신호전달 경로를 활성화시키고 Bcl-2/bax 비율의 균형을 바로 잡은 것으로 추론할 수 있다.

본 연구에서는 총 13편의 동물실험 연구를 고찰하였으며, POF에 대한 침치료가 성호르몬 수치와 난소의 조직학적 형태를 개선하고, PI3K/AKT 신호 전달 경로를 활성화하여 POF 치료에 있어서 효과적일 수 있음을 제시하였다. 그러나 양방 호르몬요법과의 비교에 있어서 확연한 우위는 도출되지 않았다는 한계점이 있었다. 또한 포함된 실험들의 설계, 기간, 평가지표 분석 등이 상이하여 추가적인 결론을 내릴 수 없었다. 향후 진행될 연구에서 본 연구의 한계점을 보완하여 POF로 어려움을 겪고 있는 여성에게 객관성 있는 치료를 제공할 수 있기를 기대한다.

V. 결 론

본 연구에서는 POF에 침치료의 효과를 확인하기 위해 2023년 11월까지 발표된 동물실험 연구 13편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내외 데이터베이스에서 검색된 논

- 문은 총 189편이었고, 선별 과정을 통해 13편의 논문이 선정되었다.
2. 실험대상으로 SD 쥐를 가장 많이 선택했으며, 주령은 4-12주, 몸무게는 200-280 g에 분포하였다. 연구 대상 동물의 수는 평균 51.15마리였다.
 3. 실험대상에 POF를 유도하기 위해 가장 많이 사용된 약물은 cyclophosphamide이었다. 치료군에는 침, 전침, 온침, 매선침을 중재하였고, 양성대조군에는 주로 호르몬 보충요법을 중재하였다.
 4. 본 연구 치료 중재에 다용된 혈위는 三陰交(SP6), 關元(CV4)로 각각 15번, 13번 사용되었다.
 5. 치료 결과 분석으로 성 호르몬 수치 개선, 난소의 조직학적 변화, 관련 mRNA 및 단백질 발현의 지표가 사용되었으며, 치료군은 대조군에 비해 성 호르몬 수치 개선, 관련 mRNA 및 단백질 발현의 지표에서 통계적으로 유의한 효과를 보였으며, 난소의 조직학적 변화에서는 일부 연구에서는 통계적 유의성을 보이지 않아 결과해석에 주의가 필요하다.

- Received : Jan 12, 2024
- Revised : Jan 15, 2024
- Accepted : Feb 23, 2024

References

1. Jankowska K. Premature Ovarian Failure. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):51-6.
2. Kalu E, Panay N. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(5):273-9.
3. Choi SJ, Kim DI. A Case Report of Primary Ovarian Insufficiency Treated with Korean Medicine Treatment. *J Korean Obstet Gynecol*. 2019;32(4):170-80.
4. Chun S, Ji YI, Joo YD. GnRH Agonist Co-treatment for Prevention of Primary Ovarian Insufficiency in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Chemotherapy. *J Korean Soc Menopause*. 2013;19(2):93-100.
5. Huh JS, et al. Retrospective multicenter study on clinical aspects in premature ovarian failure. *The Journal of Korean Society of Menopause*. 2011;17(3):160-5.
6. Marjoribanks J, et al. Longterm hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;17(1):CD004143.
7. Jang GB. *Buingyu*. Seoul:Beobinmunhwasa. 1999:74-8.
8. Choi SJ, et al. A Case Report of Primary Ovarian Insufficiency Treated with Korean Medicine Treatment. *J Korean Obstet Gynecol*. 2019;32(4):170-80.
9. Kang SJ, et al. A Clinical Study on 1 Case of Secondary Amenorrhea after Ovarian Surgery for Bilateral Endometriomas Diagnosed as Premature Ovarian Failure. *J Korean Obstet Gynecol*. 2018;31(2):113-22.
10. Koh JE, Lyou MS. Two Cases of Oriental Medicine on Premature Ovarian Failure by Checking Ultrasonography and Serum Hormone Assay. *J Korean Obstet Gynecol*. 2016;29(1):116-26.

11. Baek JS, et al. A Clinical Study on One Case of a Spontaneous Pregnancy with Premature Ovarian Failure. *J Korean Obstet Gynecol*. 2018;31(2):95-102.
12. Jang SB, et al. A Clinical Study on 1 Case of Infertility Patient with Premature Ovarian Failure. *J Korean Obstet Gynecol*. 2014;27(3):135-42.
13. Bae KR, et al. One Case of Pregnancy and Delivery in Premature Ovarian Failure by Korean Traditional Medicine (Daeyeongjeon-Gamibang). *J Korean Obstet Gynecol*. 2020;33(1):160-7.
14. Kim MK, et al. A Review of the Domestic Study Trends on Premature Ovarian Failure Treated with Korean Medicine. *J Korean Obstet Gynecol*. 2020;33(3):20-39.
15. Liu W, et al. Study on acupuncture combined with umbilical cord mesenchymal stem cells to improve ovarian reserve function in rats with premature ovarian failure. *Journal of Beijing University of Chinese Medicine*. 2023;46(03):435-44.
16. Geng Z, et al. Electroacupuncture attenuates ac4C modification of P16 mRNA in the ovarian granulosa cells of a mouse model premature ovarian failure. *Acupuncture in Medicine*. 2023;41(1):27-37.
17. Yuan Y, et al. Study on the Mechanism of Action of Different Acupuncture Regimens on Premature Ovarian Failure Model Rats. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2022;ID5254628.
18. He QD, et al. Effects of Electroacupuncture on the Gut Microbiome in Cisplatin Induced Premature Ovarian Failure Mice. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;ID9352833.
19. Chen M, et al. Electro-Acupuncture Regulates Metabolic Disorders of the Liver and Kidney in Premature Ovarian Failure Mice. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:882214.
20. Zhang Q, et al. Effects of warm acupuncture combined with electro-acupuncture on serum sex hormones and inflammatory factors in rats with premature ovarian failure. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine Information*. 2021;28(09):62-7.
21. Wang S, et al. Acupuncture Reduces Apoptosis of Granulosa Cells in Rats with Premature Ovarian Failure Via Restoring the PI3K/Akt Signaling Pathway. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(24):6311.
22. Chen Y, et al. Effects of acupuncture at different times on central and peripheral hormone levels in premature ovarian failure model rats. *Shanghai Journal of Acupuncture*. 2020;39(02):220-5.
23. Wang S, et al. Efficacy of needling acupoints of Guanyuan (CV4), Sanyinjiao (SP6), Zusanli (ST36), Pishu (BL20), Shenshu (BL23), Zigong (EX-CA1) on expression of p38 mitogen-activated protein kinase in ovarian tissue in rats with premature ovarian failure

- induced by cyclophosphamide. *Tradit Chin Med.* 2021;41(6):953-8.
24. Zhang H, et al. Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Life Sci.* 2019;217:169-75.
 25. Kong S, et al. Effects of kidney-tonifying and liver-tonifying acupuncture on sex hormones in premature ovarian failure model rats. *World Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine.* 2016;11(01):114-6.
 26. Zhang Y, et al. Effects of acupuncture treatment on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in rats with premature ovarian failure. *Chinese Acupuncture.* 2015;35(01):53-8.
 27. Luo X, et al. Experimental study on the preventive treatment of reduced ovarian reserve function and premature ovarian failure in female rats with acupoint catgut embedding and traditional Chinese medicine. *Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2014;29(02):423-6.
 28. Alipour F, et al. Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure. *Disease Markers.* 2015;2015:585604.
 29. Kalantaridou SN, et al. Premature ovarian failure, endothelial dysfunction and estrogen-progestogen replacement. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2006;17(3):101-9.
 30. Kindicator. : The total fertility rate in 2022. [cited 2023 May 24]. Availavle from: <https://www.index.go.kr/unify/idx-info.do?idxCd=5061>
 31. Jang GB. *Gyeonggajeonseo.* 1st rev. ed. Seoul:Hanmi. 2006:1754-7.
 32. Korean Oriental Society of Obstetrics and Gynecology. 3rd rev. ed. *Oriental Obstetrics and Gynecology.* Vol. 2. Seoul:Euseongdang. 2016:19-21, 174, 230.
 33. Lim YK, et al. *Details of Meridians & Acupoint(Volume I).* 5th edition. Gangwon-do:Yibang medicalbook center. 2010:447.
 34. Lim YK, et al. *Details of Meridians & Acupoint(Volume II).* 5th edition. Gangwon-do:Yibang medicalbook center. 2010:1173.
 35. Goldspink DF. The effets of denervation on protein turnover of rat skeletal muscle. *Biochem J.* 1976;156(1):71-80.
 36. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009 Nov;6(11):638-47.
 37. Endotext. Williams CJ, Erickson GF. *Morphology and Physiology of the Ovary.* [cited Jan 30, 2012]. Available from:URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278951>.
 38. Lanying S, et al. Expression and significance of Beclin-1, Bcl-2 and Bax in endometrioid adenocarcinoma. *Chinese Community Physician.* 2014;30(35):133-6.