

EBM 구축을 위한 육미지황탕 문헌 분석 연구

이준경 · 이남현 · 하혜경 · 이호영 · 정다영 · 최지윤 · 서창섭 · 신현규*

한국한의학연구원 한약제제연구부

Analysis of Studies on Yukmijihwang-tang for Establishment of Evidence Based Medicine

Jun Kyoung Lee, Nam Hun Lee, Hye Kyoung Ha, Ho Young Lee, Da Young Jung, Ji Yoon Choi, Chang Sub Seo, Hyun Kyu Shin*

Department of Herbal Pharmaceutical Development, Korea Institute of Oriental Medicine

The purpose of this report was to provide the information about activity and safety of Yukmijihwang-tang by analyzing domestic/international papers and theses about Yukmijihwang-tang. Domestic/international papers and theses related to Yukmijihwang-tang were reviewed and analyzed. These papers were then classified by year, experimental method, and activity subject. The following results were obtained in this study. The study of Yukmijihwang-tang started from 1978 and was rapidly increased after 1990s. The study of Yukmijihwang-tang was continuously increased now and was mainly focused on experimental model rather than clinical study. The paper of SCI journal or non-SCI journal was 27 volume and the other domestic paper was 64 volume. The total papers of Yukmijihwang-tang, 91 volume was analysed in this study. Allatoin, gallic acid, loganin, morroniside, paeoniflorin, paenol, urosolic acid were determined in Yukmijihwang-tang by using HPLC and HPLC-MS-MS. In classified Yukmijihwang-tang paper by experimental method and animal, more than a half study was in vivo experiment used rat. Furthermore clinical experiments were performed variously. As these studies were classified by subject, papers related to renal function were most abundant by 16 papers. Besides there were several papers related to cognitive vitality, anti-diabetic effect, immuno-regulation, reproductive activity, anti-oxidant effect, liver function, anti-cancer and blood pressure depress. According to basic research and clinic research data, it is supported that Yukmijihwang-tang was useful prescription in renal function, cognitive vitality, anti-diabetic effect and reproductive activity. Many study of basic and clinic research were performed and reported variously on Yukmijihwang-tang in domestic/international journal. According to basic research and clinic research data, it is supported that Yukmijihwang-tang was useful prescription in renal function, cognitive vitality, anti-diabetic effect and reproductive activity. However, studies on efficacy and mechanism of Yukmijihwang-tang should be conducted at the molecular biology level and studies on safety of Yukmijihwang-tang need to be completed at the clinical level.

Key words : Yukmijihwang-tang, basic research, clinic research, a constituent analysis

서론

최근 의학계에 근거중심의학(EBM : Evidence-based medicine)에 대한 필요성이 공감을 얻으면서, 한의학에 대한 근거¹⁾또한 이러한 기준을 정립해야 한다는 주장이 대두되고 있다.

* 교신저자 : 신현규, 충남 대전시 유성구 전민동 461-24 한국한의학연구원

· E-mail : bi235@hanmail.net · Tel : 042-868-9474

· 접수 : 2008/10/01 · 수정 : 2008/12/01 · 채택 : 2008/12/12

이에 따라 한약 및 침술 등 한의학 치료수단에 대한 과학적인 연구를 통해 투약 및 시술 근거를 규명하고자 하는 경향이 최근 한의학계에서도 제기되어 몇몇 연구가 시작되고 있다.

본 연구에서는 한방의료기관 다빈도 처방 중 하나인 육미지황탕을 대상으로 하였다. 육미지황탕은 臨床에서 腎陰虛에 가장 사용되는 기본 처방의 하나로서 이는 본래 「金匱要略」에서 基源하고 “虛勞腰痛小腹拘急 小便不利”²⁾의 증상에 적용되는 八味腎氣丸을 변형한 것인데 宋代의 錢乙의 「小兒藥證直方」에서

肉桂와 附子를 제외하여 六味地黃元³⁾이라고 명명되었으며 湯劑로 服用 可能하도록 用量을 調節한 處方으로써 임상에서 널리 활용되어 왔다⁴⁾.

육미지황탕은 적음증이 모두 眞陰이 虧損하여 虛火의 上炎으로 발생하는 病症을 치료하는 方劑이다. 腎·肺·脾의 三陰을 補하고, 腎陰을 補하는 효능이 주가 된다. 腰는 腎의 腑로, 腎은 骨을 주관하고 髓를 生하게 하는데 腎陰이 부족하면 骨髓가 充填하지 못하므로 腰膝이 痠軟하고 무력하게 되며, 腦는 髓의 海로 腎陰이 虧損하여 腦髓를 生하지 못하면 腦髓가 부족하여 頭暈目眩, 耳鳴耳聾 등의 증상이 나타나고, 陰虛하면 相火가 內憂하여 遺精, 盜汗, 消渴, 骨蒸潮熱, 手足心熱, 小便淋瀝, 舌紅 등의 증상이 나타나는데 육미지황탕은 이러한 病症을 다스리는 데에 사용되어 왔다^{5,6)}.

따라서 기존 국내·외 기초 실험 및 임상 연구들을 바탕으로 한 논문들을 분석하여 육미지황탕에 대한 복약지도 EBM을 구축하고자 이 논문을 작성하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

육미지황탕을 주제로 발표된 국내 학위 논문 및 국내외 학술지를 대상으로 하였다. 육미지황탕에 다른 한약재를 가감한 처방 및 합방을 연구 주제로 한 논문은 제외하였다.

2. 자료수집

국내 자료는 국회도서관 (<http://www.nanet.go.kr/>)과 대구한의대도서관(<http://library.dhu.ac.kr/>)의 웹사이트에서 “육미지황탕”을 주제로 검색하여 각 도서관에서 원문 복사의 방법으로 자료를 수집하였다. 해외 자료는 Pubmed 웹사이트 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>)에서 “육미지황탕”의 한글식 영문 표기 Yukmijihwangtang, Yukmijihwang-tang, Yuk mi ji hwang tang 등과 중국식 영문 표기 Luweidihuangtang, Luweidihuang-tang, Liuweidihuangtang, Liuweidihuang-tang 그리고 육미지황환의 일본식 영문 표기 Lokmi-gan, Lukmi-gan, Rokumi-gan을 주재어로 하여 검색하여 수집하였다. 국내 자료 수집 결과 학위논문과 유사한 내용의 국내 학술지가 존재하는 경우 중복되는 내용으로 인해 둘 중 한 편만을 연구 문헌 분석에 사용하였다.

3. 분석방법

수집되어 채택된 총 논문 128편의 논문 중에서 고문헌 고찰에 관한 문헌 논문 21편을 제외하였으며, 또한 학위논문과 학술지의 중복을 제외한 기초 실험연구 및 임상연구 94편의 논문을 대상으로 연도별, 사용된 효능 검색 시스템별, 실험동물 및 방법, 효능 주제별로 구분하였고, 효능 주제의 구분에 있어 두 가지 주제를 동시에 다루는 논문은 복수 처리하였다.

결 과

육미지황탕에 대한 연구 논문들을 분석하면 다음과 같다.

1. 성분 연구 분석

성분 분석에 관한 연구는 HPLC 및 UV-mass spectrometry를 이용한 정성 및 정량 분석에 관한 결과가 많이 보고되었다.

구성 약재들에 포함된 주요 성분의 정성 및 정량 분석을 통해 HPLC 패턴과 주요 구성 성분들에 대해 알 수 있었는데, Zhao 등^{7,8)}은 전기영동 기법을 이용한 HPLC 분석법을 이용하여 morroniside, loganin, paeoniflorin, paeonol을 정성 및 정량 하였으며, (중간삭제) 이러한 분석 결과를 바탕으로 HPLC-UV-mass spectrometry 시스템을 이용하여 다시 육미지황탕 정제(tablet)에 대해 주요성분 allatoin(山藥), gallic acid(山茱萸), loganin(山茱萸), paeoniflorin(芍藥), paeonol(芍藥) 동시분석 조건을 확립하여 정성 및 정량하였으며, 시료 안에 각각 allatoin 0.02%, gallic acid 0.07%, loganin 0.04%, paeoniflorin 0.05%, paeonol 0.10%의 함량이 포함되어 있음을 보고하였다(Table 1). 함량에 있어 다소 차이가 있으나 이는 환제와 정제의 함량 차이로 인한 결과로 사료된다.

Xiong 등⁹⁾은 RP-HPLC를 이용하여 육미지황탕에 포함된 세 가지 주요 배당체 성분, morroniside, loganin, paeoniflorin 동시 분석 조건을 확립하여 보고하였으며(Table 2), Song 등¹⁰⁾ 역시 육미지황탕에서 산수유의 구성 성분인 ursolic acid를 정성 및 정량하여 보고하였다. 이 밖에도 이 등¹¹⁾은 육미지황탕에 대한 영양학적 분석을 하였다(Table 3). Lin 등¹²⁾은 형광 분광광도 분석법 (fluorescence spectrophotometric method)을 이용하여 함량 효과를 지닌 selenium 원소 성분이 포함되어 있음을 밝혔다. 또한 selenium 원소가 구성 약재 중에서도 熟地黃에 다량 포함되어 있음을 보고하였다.

Table 1. HPLC condition in analysis of Yukmijihwang-tang

column	Zorbax SB-C18, 5 μ m, 4.6 \times 250nm		
column temperature	30 $^{\circ}$ C		
flow rate	1.0 ml/min		
wavelength	210nm		
extracts	95% Ethanol		
Mobil phase	A : methanol B : acetonitrile C : water-formic acid, pH 3.3		
Mobile phase Gradient			
Time (min)	solvent A	solvent B	solvent C
0	2	0	98
3	2	0	98
4	0	2	98
12	0	6	94
26	0	20	80
30	0	20	80
40	0	30	70
50	0	100	0
60	0	100	0

1) 한의학에 대한 과학적 근거는 최근 근거중심의학에 대한 유행 이전, 즉 근대의학이 들어오면서부터 제기된 문제라고 생각한다.

Table 2. HPLC condition in analysis of Yukmijihwang-tang

column	ODS column
column temperature	30 °C
flow rate	1.0 ml/min
wavelength	236nm
mobile phase	methanol : water (33:67) isocratic

Table 3. Dietetics analysis of Yukmijihwang-tang

Item	Content(Sample/100 g)	Method
수분 (Moisture)	94.2 g	AOAC
탄수화물 (Carbohydrate)	4.6 g	HPLC
총지방질 (Total Fat)	0.1 g	AOAC
단백질 (Protein)	0.5 g	Kjeldahl
비타민 A (Vitamin A)	0 IU	HPLC
비타민 B2 (Vitamin B2)	0 µg	HPLC
비타민 C (Vitamin C)	0 mg	HPLC
회분 (Ash)	0.6 g	AOAC
나트륨 (Sodium, Na)	5.63 mg	ICP
칼슘 (Calcium, Ca)	10.75 mg	ICP
마그네슘 (Magnesium, Mg)	8.46 mg	ICP
인 (Phosphorous)	23.57 mg	ICP
칼륨 (Potassium, K)	189.46 mg	ICP
총열량	21.3 Cal	

2. 육미지황탕의 효능 연구 분석

1) 신장 기능 조절 및 신장 조직 보호효과

주된 효능이 腎精, 腎陰을 補하는 補陰劑 처방임에 기인하여 신장 기능 조절에 관한 연구가 가장 많았는데, 특히 정상 흰쥐의 신장 기능에 미치는 영향에 대해 단기 및 장기 투여가 신장 기능 및 신장 조직에 미치는 영향에 대하여 혈액과 뇨의 이화학적 검사 및 조직염색법 실험 논문이 보고되었다¹³⁻¹⁶⁾. 정상 흰쥐에게 투여 후 신장 기능을 측정된 결과 BUN (blood urea nitrogen)과 creatinine, Uric acid의 농도는 모두 정상범위 내에 수치를 나타냈으며, 뇨 중 Na⁺, K⁺, Cl⁻ 배설량이 증가, 혈장 renin의 활성도와 혈장 내 ANP의 농도의 감소와 혈장 내 aldosterone의 농도의 유의한 증가를 나타냈다. 뇨량 변화에 있어서는 투여기간의 차이에 따라 상반된 결과를 보였으며, 육미지황탕 저 농도 투여 시 사구체 여과율은 증가하였지만 고농도 투여 시 사구체 여과율은 감소하는 결과를 나타냈다. 신장 조직의 H&E 염색을 통한 조직학적 변화에 있어서도 정상군과 비교하여 병리적인 소견이나 조직학적 변화는 나타나지 않았으며, 이에 육미지황탕 투여가 신장 독성을 지니지 않음을 보고하였다. 이와 유사한 연구로써 이 등¹⁷⁾은 육미지황탕 약침을 투여한 후 신장 기능에 미치는 영향에 대해 연구하였으며, 앞선 연구들과 같은 결과를 나타내었다. 육미지황탕은 허혈 또는 약물로 유도된 신부전 혹은 신장 병증에 대한 연구 역시 활발히 진행되었는데, 강 등¹⁸⁾과 김 등¹⁹⁾은 허혈-재관류에 의해 유발된 급성신부전에 대한 육미지황탕의 효과에 대해 연구하였다. 급성신부전 유발 후 뇨량은 유의하게 증가하였고, 뇨중 Na⁺ 배설량, K⁺ 배설량, 뇨 중 삼투압 농도는 유의하게 감소하였지만 육미지황탕을 투여한 결과, 유의하게 회복되었다. 육미지황탕 투여는 허혈-재관류 손상에 의한 크레아티닌 청소율과 용질 자유 수분 재흡수율, 분획 나트륨 배설을 그리고 aquaporin

2(수분재흡수관련단백질)의 감소를 유의하게 회복시킴으로서 육미지황탕이 급성신부전으로 인한 신장 기능 저하 및 신장 조직의 손상을 회복시킨다고 보고하였다. 또한 안 등²⁰⁾과 조 등²¹⁾ 역시 각각 gentamicin sulfate와 cyclosporin A 약물 투여로 유발된 흰 쥐의 급성신부전 및 신독성에 대한 연구에서 육미지황탕이 급성신부전으로 인한 신장 기능저하를 회복시킴을 보고하였다. 임²²⁾과 안 등²³⁾ 그리고 조 등²¹⁾의 연구에서는 각각 gentamicin sulfate와 puromycin aminonucleoside, 그리고 cyclosporin A 약물을 투여하여 유발시킨 급성신부전 및 신독성 유발 모델에서 육미지황탕의 투여가 신장 병증으로 인한 신장 조직의 손상을 보호하고 회복시키는 효과가 있음을 조직학적 실험 결과를 통해 보고하였다. 세포 주를 이용한 in vitro 실험에서 이 등²⁴⁾은 만성사구체 질환에 있어 사구체 내 구성성분과 항원이 면역반응을 일으킬 때에 cytokine이 매개하는데 이로 인해 증가된 fibronectin 합성 및 MHC- class II의 발현이 육미지황탕에 의해 유의하게 억제되었음을 보고하였다. 그 밖에 류²⁵⁾는 흰쥐에 Masugi's nephritis를 유발시키고 육미지황탕과 八味地黃湯 투여가 이에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 육미지황탕보다 八味地黃湯이 더 유효하게 작용한다고 보고하였다.

2) 인지기능 강화 및 뇌 조직 보호효과

인지기능 강화 및 뇌 조직 보호효과와 관련해서, 정상 동물 모델에서 육미지황탕 투여가 학습 및 기억력 증진을 통한 인지기능 강화에 미치는 영향에 대해서 다음과 같이 연구되었다²⁶⁻²⁸⁾.

노 등²⁶⁾은 육미지황탕의 투여가 기억을 관장하는 뇌의 해마에서 신경세포를 보호하고 세포의 증식을 강화하며 신경돌기에 성장을 촉진함으로써 기억력을 강화시킴을 보고하였으며, Wei²⁷⁾는 육미지황탕 투여가 해마 내 기억과 학습에 관련된 유전자들의 발현을 증가시킴으로써 인지기능 강화효과가 있음을 보고하였으며, Yang 등²⁸⁾은 육미지황탕 투여가 정상 흰 쥐의 이온 채널을 활성화시키고 신경전달물질의 방출을 증가시킴으로써 신경세포와 시냅스의 기능을 조절하고 개선하는 효과가 있음을 보고하였다. 약물 및 물리적 충격을 이용한 병태모델에 대한 실험으로 강 등²⁹⁾은 ibotenic acid (신경독소)로 유도된 흰 쥐의 기억상실증에 대해 육미지황탕의 투여가 미치는 영향에 대해 연구하였다.

기억상실증이 유발된 군에서는 choline-acetyltransferase 면역 반응 감소로 지적되는 세포에 심각한 손상으로 인해 수증미로 검사 실험에서 비정상적이고 손상된 행동을 나타냈지만, 육미지황탕을 21일간의 투여 군에서는 학습과 기억에 있어서 의미심장한 회복을 나타냈다. 하 등³⁰⁾과 Wu 등³¹⁾은 각각 NOS inhibitor와 cycloheximide를 투여하여 유도한 학습 및 기억장애에 대한 육미지황탕의 손상 회복 및 인지기능 강화효과를 보고하였으며, 이 등³²⁾은 뇌의 퇴행성 변화에 따른 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향에 대해 연구로, 육미지황탕 투여 후, 노화 흰쥐에서 뇌 활동에 관여하는 호르몬과 산화 및 노화에 관련된 free radical scavenging 활성도, malondialdehyde의 양을 측정한 결과, 육미지황탕이 노화 흰쥐의 뇌 조직 및 대사에 영향을 미쳐 뇌 조직의 노화를 억제함으로써 퇴행성뇌질환에 활용될 수 있음을 보고하였다. 김 등³³⁾과 강 등³⁴⁾은 국소 뇌허혈로 유발된 흰 쥐

에 대한 육미지황탕의 효능 연구를 하였는데, 김 등³³⁾은 해마부 위 뇌 세포의 생화학적 변화에 대해 관찰한 결과 육미지황탕의 투여가 허혈로 유발된 기억과 학습 장애 흰 쥐에 대해 해마 (hippocampus)에서 피질 (cortex)에 이르는 신경세포의 손상을 방어, 억제하고 ACh (acetylcholine)의 대사활성을 높임을 보고 하였으며, 강 등³⁴⁾은 육미지황탕 투여가 뇌 허혈로 인해 유발된 단백질체들의 병리적 발현변화 회복에 관여한다고 보고하였다.

김 등³⁵⁾은 육미지황탕이 물리적 충격을 가하여 뇌좌상을 유발시킨 흰 쥐에 미치는 영향을 밝히고자 뇌조직의 광학 및 전자 현미경 관찰, 혈액화학적 변화와 VEGF-면역조직화학염색을 이용하여 육미지황탕이 뇌좌상이 유발된 흰 쥐의 염증반응과 혈관 신생에 유효한 결과를 나타냄을 보고하였다. Cheng 등³⁶⁾은 노화 촉진 마우스 (senescence-accelerated mouse/prone 8, SAMP8)를 이용하여 육미지황탕이 노화촉진 마우스에서 발생하는 시상하부-뇌하수체-난소 축 (hypothalamus - pituitary - ovary (HPO) axis)의 불균형을 개선하고 인지기능을 강화시킨다는 연구³⁷⁾와 설치류의 기억과 학습을 강화시킨다는 연구³⁸⁾, 그리고 쥐의 공간 기억력과 해마 내 치아이랑 (dentate gyrus)에서의 신경전달을 강화시킨다는 보고³⁹⁾를 바탕으로 육미지황탕의 기억 및 인지 기능 강화 효과와 유전자 발현과의 관계에 대해 연구한 결과, 육미지황탕이 세포의 증식과 분화를 촉진하며 시냅스신경전달 (synaptic transmission)과 calcium signaling을 보호하고 미토콘드리아의 기능을 개선시킴으로써 손상된 인지 기능에 대한 회복 효과를 나타냄을 보고하였다.

3) 성장 및 골 형성에 미치는 영향

김 등⁴⁰⁾은 정상 마우스에 육미지황탕 藥鈔를 시술한 결과 생 쥐들의 성장률과 단백질 효율에서 대조군에 비해 유의하게 높은 효과를 나타냈다. 이 등⁴¹⁾은 난소적출로 유도된 흰 쥐의 골다공증에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 혈청 칼슘(Ca)의 함량은 모든 실험 군에서 변화를 나타내지 않았고 인(P)의 함량은 난소 적출군에 비하여 증가함을 보여줬다. ALP (alkaline phosphate)와 ACP (acid phosphatase)는 골 형성과 재흡수에 중요한 역할을 하는데, 혈청 ALP와 ACP의 활성도는 난소 적출군에 비해 육미지황탕의 투여 군에서 유의성 있는 감소를 나타냈으며, 골 회분량 역시 난소 적출군에 비해 증가하는 것을 관찰하였다. 이러한 결과를 바탕으로 이 등⁴¹⁾은 난소적출로 인하여 실험적으로 유발된 골다공증에 대하여 육미지황탕이 유효한 효과가 있음을 보고하였다. 김 등⁴²⁾은 정상 흰 쥐에 육미지황탕 투여하여 그 성장도의 변화와 지방대사에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 육미지황탕 투여 군에서 정상 흰 쥐의 성장도가 감소했다는 상반된 결과를 보고하였으며, 박 등⁴³⁾은 육미지황탕 골 형성에 중요한 역할을 수행하는 골모세포 HOS-TE85 세포주의 증식능과 골 형성 관련 유전자들의 전사활성을 통하여 골 형성에 미치는 영향을 연구하였으며, 육미지황탕 및 육미지황탕 구성약재들이 골화세포 분화에 관여하는 BMP2 (bone morphogenetic protein 2)와 BMP1 (bone morphogenetic protein 1), OTN (osteonectin), MGP (matrix gal protein), COL1 (collagen type 1) 등의 전사량을 조절하는 것으로 보아 골 형성에 유효한 효과가 있음을 보고했다.

4) 항당뇨 효능

서 등⁴⁴⁾과 Wu 등⁴⁵⁾은 인슐린 비의존형 (인슐린 저항성) 당뇨병 실험동물 쥐 obese Zucker rat에 대한 육미지황탕의 항당뇨 효과를 연구하였다. 서 등⁴⁴⁾의 연구에서 육미지황탕은 혈장 triglyceride, cholesterol 그리고 혈장 인슐린 농도를 유의적으로 감소시킬 뿐만 아니라, 포도당 부하 검사에서 30분 후 혈당 수준을 유의적으로 감소시켰으며, Wu 등⁴⁵⁾의 연구에서도 역시 육미지황탕 경구 투여는 혈장 glucose의 농도를 감소시켰으며 쥐의 인슐린 저항성을 억제함으로써 인슐린 감수성을 증가시키는 항당뇨 효과를 나타냈다. XUE 등⁴⁶⁾은 자발성 제 2형 당뇨병 동물 모델 OLETF (Otsuka long-evans Tokushima fatty) 쥐를 이용하여 육미지황탕 투여가 췌장 내 세포자가사멸(apoptosis)과 관련된 유전자들의 발현에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 육미지황탕은 췌장 내에서 세포자가사멸을 촉진시키는 유전자 단백질 BAX (Bcl-2-associated x protein)의 mRNA 발현을 억제하고, 세포자가사멸을 억제하는 bcl-2 유전자의 mRNA 발현은 증가시켰으며, 내당능 (glucose tolerance) 개선 효과를 관찰함으로써 육미지황탕이 세포자가사멸 억제 (anti-apoptosis)를 통한 항당뇨 효과가 있음을 보고하였다. 당뇨병 동물모델 유발약물로는 주로 alloxan과 streptozotocin이 사용되었는데, 조⁴⁷⁾와 변 등⁴⁸⁾은 streptozotocin으로 유발된 고혈당 흰 쥐에 대해 육미지황탕의 효능을 실험한 결과, 두 연구에서 모두 육미지황탕의 투여는 혈청 내 glucose 함량을 감소시켰으며 insulin 함량과 C-peptide 함량을 증가시키는 항당뇨 효과를 나타냈다. 김 등⁴⁹⁾은 alloxan을 투여하여 실험적으로 당뇨병과 신부전을 일으킨 흰 쥐 모델을 이용하여 육미지황탕의 당뇨병 치료효과에 대해 연구하였다.

Alloxan 투여군에서 증가한 뇨량, 뇨 glucose 배설량, 혈당량, B-지질단백 비율, 뇨 중 glucose, β -glucuronidase 및 신장 acid DNase 활성은 모두 육미지황탕 투여 군에서 유의하게 저하되었으며, 신장조직 표본의 광학현미경적 소견과 전자현미경적 소견에서도 alloxan 투여로 야기된 신장의 수질과 피질의 조직학적 손상과 병변이 육미지황탕 투여로 인해 개선됨을 보고하였다. 또한 Liu 등⁵⁰⁾은 육미지황탕의 구성 약재를 이용하여 마우스에서 항당뇨 효과에 대해 연구한 결과, 山茱萸-牡丹皮 투여군과 山藥-茯苓 투여군에서 혈당이 감소하였으며 육미지황탕과 熟地黃-澤瀉 투여군 그리고 山茱萸-牡丹皮 투여군에서 간장 내 glycogen의 양이 증가되었음을 보고하였다. 하지만 김⁵¹⁾의 사람과 흰 쥐의 췌장 세포 주를 이용한 in vitro 실험에서 육미지황탕의 처리는 insulin의 분비 혹은 전구-insulin mRNA 발현 양에 유의한 변화를 나타내지 않았음을 보고하여 in vivo 실험과 다소 상반된 결론을 보여주었다.

5) 면역기능 조절 효능

한 등⁵²⁾과 변 등⁵³⁾ 그리고 전 등⁵⁴⁾은 육미지황탕이 정상 마우스 면역기능 조절에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 세 연구 모두에서 육미지황탕 투여는 대식세포의 식세포능 (phagocytic activity)을 증가시켰으며 한 등⁵²⁾과 전 등⁵⁴⁾의 연구에서는 염증반응에 관여하는 산화질소(nitric oxide)의 유의한 증가를 보여주었다. 이는 육미지황탕이 선천성 면역에 속하는 macrophage의 기

능을 증가시킴으로서 면역기능을 강화시키는 효능을 나타내는 것으로 사료된다. 김 등⁵⁵⁾은 육미지황탕 투여 후, 흰 쥐 혈중 적혈구 (RBC) 및 백혈구 (WBC)와 면역기능을 보조하는 CD4+ T세포를 혈액, 비장, 임파절에서 측정한 결과, 육미지황탕의 투여는 적혈구 및 백혈구 수의 증가를 보였으며 각 각 투여 농도간의 유효한 차이는 없었다. 또한 육미지황탕 투여는 혈중 CD4+ T세포와 임파절 CD4+ T세포를 유의하게 증가시켰는데 이에 김 등⁵⁵⁾은 육미지황탕의 滋陰補腎 한의학적 효능이 적혈구와 백혈구 수의 증가와 연관되어 있으며, 면역기능 역시 강화시킨다고 보고하였다. Fang 등⁵⁶⁾은 보조관절염 (adjuvant arthritis) 쥐를 이용하여 육미지황탕의 투여가 비장단핵세포의 사이토카인 발현에 미치는 영향에 대해 실험하였다. 육미지황탕 투여군은 면역억제제 cyclophosphamide 및 cyclosporin 투여 군에서 나타난 IL-2의 발현 증가, IFN-gamma, IL-4, IL-10의 발현 감소를 뚜렷하게 회복함으로써 보조관절염 쥐에서 비장단핵 세포 내 Th1/Th2의 기능 및 균형을 조절하는 효능이 있음을 보고하였다. Yang 등⁵⁷⁾과 Nei 등⁵⁸⁾은 서로 상반된 결과를 보고 하였는데 활성 fraction 검증 실험을 통해 육미지황탕의 면역 조절효과를 나타내는 fraction을 탐색한 결과, 각 각 육미지황탕 ethanol 에탄올 용해 부위 fraction과 비용해 부위 fraction에서 면역기능 조절 효능이 있음을 보고하여 상반되는 결과를 나타냈다. 이는 육미지황탕 ethanol 에탄올 용해 부위 fraction과 비용해 부위 fraction에서 모두 면역기능조절 효능이 나타났으나 실험 대상 동물모델과 target assay의 차이로 인해 활성의 정도가 다르게 나타났을 것으로 사료된다.

6) 항산화 효능

문 등⁵⁹⁾과 박 등⁶⁰⁾은 육미지황탕의 항산화 작용을 알아보기 위하여 각 각 연령이 20개월 된 자연노화 흰 쥐와 광범위하게 노화과정이 촉진되는 노화촉진 생쥐 (senescence-accelerated mouse; SAM)에 육미지황탕을 투여한 결과, 산화 및 노화를 억제하는 항산화 효소의 활성도를 증가시키고 산화에 의해 생성되는 과산화지질 (LPO, lipid peroxidation)의 생성을 억제함으로써 항산화 및 노화 효과가 있음을 보고하였다. 유사한 target assay를 이용하여 안 등⁶¹⁾은 정상 흰 쥐와 노화과정 흰 쥐 그리고 streptozotocin 투여에 의한 병태모델 흰 쥐를 이용하여 육미지황탕의 항산화 효능을 확인하였으며, 균약인 熟地黃이 육미지황탕의 항산화 효과에 부분적으로 관여한다는 결론을 보고하였다. 세포주를 이용한 In vitro 실험으로 서 등⁶²⁾은 PC12 (Rat, pheochromocytoma) 세포주를 이용하여 육미지황탕의 구성 약물이 산화에 의한 세포손상 회복 및 산화억제에 미치는 효과에 대해 연구한 결과, 세포생존을 실험과 ROS (reactive oxygen species) 발생억제 효과를 통해 육미지황탕의 항산화 효과에 熟地黃, 山茱萸, 牡丹皮가 주된 역할을 한다는 결과를 보고하였다.

7) 근육운동과 피로 회복에 미치는 영향

한 등⁶³⁾은 흰 쥐의 운동 부하조건을 수영 전과 수영 후로 구분하여 육미지황탕을 투여한 후, 혈액 생화학적 측정을 통해 근육 피로회복 효과에 대해 연구하였다. 생체 내 과도한 근육 운동과 산소공급의 부족으로 생성되는 혈중 젖산농도(LDH, lactate

dehydrogenase) 활성도는 운동부하 전의 군에서 오히려 육미지황탕 투여에 의해 유의적으로 증가하였으며, 생체 내에서 육체적인 피로의 지표로 사용되는 CPK (creatine phosphokinase)는 운동부하 후의 실험군에서 유의적으로 감소하였다. 김 등⁶⁴⁾은 흰 쥐에게 강제유영법의 운동을 부하시켜 피로하게하고 육미지황탕의 효능을 연구하였으나 다른 방제에 비해 육미지황탕의 투여 군에서는 어떠한 유효한 변화가 나타나지 않았다.

8) 간 기능 조절에 미치는 영향

문 등⁵⁹⁾과 한 등⁶⁵⁾은 정상 흰쥐에 대한 육미지황탕 투여가 간 기능의 미치는 영향에 대해 연구하였다. 문 등⁵⁹⁾의 연구에서 간기능 지표인 GOT (glutamic oxaloacetic transaminase), GPT (glutamic pyruvic transaminase), ALP (alkaline phosphate) 효소들의 활성도는 육미지황탕 투여에 의해 모두 감소하는 경향을 나타냈으나, GOT, GPT 수치에서 유의성을 나타냈으며 이에 육미지황탕 투여에 의해 간 기능이 개선되었음을 보고하였다. 한 등⁶⁵⁾의 연구에서는 간 기능 지표인 AST (serum glutamic oxaloacetic transaminase, SGOT), ALP (alkaline phosphate)는 어떠한 유의적인 변화도 관찰되지 않았으나, H&E 염색을 통한 조직학적 소견에서 육미지황탕은 어떠한 이상 병변이나 조직학적 변화를 나타내지 않았다. 김 등⁶⁶⁾은 육미지황탕이 정상 집토끼의 혈압 및 CCl₄로 유발된 흰 쥐의 간 병변에 육미지황탕이 미치는 영향에 대해 연구한 결과, CCl₄ 투여로 유발시킨 간 병변으로 인해 증가된 간 조직 과산화 지표 TBA(thiobarbituric acid)의 수치는 육미지황탕 투여로 인해 유의적으로 감소하였으며, 이에 육미지황탕이 간 병변으로 인한 조직 과산화를 억제함을 보고하였다.

9) 생식능력 증강효과

오 등⁶⁷⁾은 항암제로 널리 쓰이는 알킬화제 계통의 약물 cyclophosphamide의 부작용인 생식독성을 이용하여 육미지황탕 투여가 cyclophosphamide로 유도된 음성 흰 쥐의 생식독성에 미치는 영향을 연구하였다. 육미지황탕 투여는 cyclophosphamide로 인한 정자운동력 손상을 회복시켰으며 지질과산화를 방지하였다. 또한 cyclophosphamide로 인한 정자세포 성숙에 관여하는 CREM (cAMP-responsive element modulator) 발현 감소를 억제함으로써 CREM mRNA와 protein level을 회복시켰다. 송 등⁶⁸⁾은 육미지황탕이 자성 마우스의 생식 능력에 미치는 영향에 대해 실험한 결과, 육미지황탕은 정상 난자의 비율을 높이고 배발생율을 증가시켜 생쥐의 난소기능 뿐만 아니라 이로부터 생산된 수정란의 체외발생에도 유용한 작용을 나타내며, 세포 사멸 및 재생 활성 관련 유전자들의 기능을 조절함으로써 난소기능 저하에 의한 불임증에 응용될 수 있음을 보고하였다. 조 등⁶⁹⁾은 육미지황탕 藥針이 자성 마우스의 난소기능 및 임신과 분만에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 육미지황탕 藥針 關元穴 (CV4) 상응부위 시술이 마우스의 임신 및 분만 능력을 향상시킴을 보고하였으며 Ling 등⁷⁰⁾은 요관 폐쇄 쥐를 이용하여 육미지황탕이 생식능력에 미치는 영향에 대해 연구한 결과, 육미지황탕을 투여한 쥐의 정자형성능이 질적, 양적으로 대조군에 비해 유의하게 증가함을 보고하였다.

10) 암세포 및 생존능에 미치는 영향

안 등⁷¹⁾은 복강압을 유발시킨 생쥐에게 육미지황탕을 투여한 결과, 뚜렷한 항암효과 및 생존기간 연장효과는 관찰되지 않았다. 안 등⁷²⁾은 *in vitro* 실험에서 DNA 합성을 저해하는 항암제 mitomycin C와 사람의 백혈구 암세포 MOLT-4를 이용하여 실험한 결과, 육미지황탕과 mitomycin C를 병행 투여 시 육미지황탕은 mitomycin C의 암세포 증식 억제효과에 어떠한 저해작용도 나타내지 않았지만 육미지황탕 만을 처리하였을 경우 오히려 암세포의 증식을 나타냈다. 이에 저자는 육미지황탕이 어떠한 항암효과를 나타내지 않았으며 오히려 암세포의 증식을 유도했음을 보고하였다. 이와 상반되는 결과로 중국에서 발표된 두 편의 보고에서 Zhao 등⁷³⁾과 Jiang 등⁷⁴⁾은 각각 마우스를 이용하여 자연 변이암세포 (spontaneous tumor)와 식도암종 (esophageal carcinoma)에 대한 육미지황탕의 억제 효과에 대해 유효한 효과를 보고하였다.

11) 혈압강하 효과

김 등⁶⁶⁾의 연구에서 육미지황탕 투여는 정상 집토끼에 대해 투여 용량을 증가시키기에 따라 현저한 혈압강하 효과를 나타냈다.

이 등⁷⁵⁾은 신성 고혈압 유발 흰 쥐를 이용하여 육미지황탕 투여에 의한 혈압 및 혈장 renin 활성도의 변동을 관찰함으로써 renin-angiotensin-aldosterone계에 미치는 영향에 대해 연구하였다. 육미지황탕 투여는 신성고혈압 유발 흰 쥐의 혈압을 낮추었으며 또한 혈압 상승을 억제하였다. 또한 육미지황탕은 혈장 내 renin의 활성도를 현저히 낮추었다. 이상의 결과로 보아 육미지황탕은 혈장 내 renin의 활성도를 억제하여 혈압의 상승을 억제하고 혈압강하 효과를 나타냄을 보고하였다.

12) 육미지황탕의 기타 효능

육미지황탕은 위에서 보고된 실험 효능들 이 외에도 이 등⁷⁶⁾은 육미지황탕의 투여가 스트레스로 유발된 흰 쥐의 혈액학적 조성에 미치는 영향에 대해 연구하였으며, 육미지황탕 투여에 의한 혈중 임파구 세포의 감소와 적혈구, 헤모글로빈의 증가를 보고하였다. 윤 등⁷⁷⁾은 醫因性 cushing 증후군에 육미지황탕의 투여가 예방과 치료에 효과적으로 응용될 수 있음을 보고하였고, 서 등⁷⁸⁾과 임 등⁷⁹⁾은 카드륨 중독된 흰 쥐에 대해 육미지황탕 투여가 혈압 및 간독성에 미치는 영향을 연구하였으며, 그 결과 육미지황탕 투여는 카드륨으로 인한 간장 독성에 유의성 있는 보호효과와 혈압 및 심박동수의 감소를 보고했다. 노 등⁸⁰⁾은 육미지황탕과 八味地黃湯을 집토끼에게 각각 투여하였을 때, 八味地黃湯 투여 군에서만 혈중 cortisol 농도가 증가 되었으며 이러한 효과가 附子和 肉桂에 의한 것임을 보고하였다. 김 등⁸¹⁾은 육미지황탕이 마우스에서 방사선 조사로 인한 혈구세포의 파괴와 염색체 손상의 회복을 촉진하는데 효과가 있음을 보고하였다. 이 등⁸²⁾은 hydrocortison acetate로 인해 유발된 생체기능 저하에 대해 유효한 효과가 있음을 보고하였으며, 전 등⁸³⁾은 구입경로가 다른 두 종류의 육미지황탕을 투여한 흰 쥐의 혈액분석 연구에서 다른 두 종류의 육미지황탕 투여군 간에 유효한 차이가 있음을 밝혔으며 이에 한약재 표준화에 필요성에 대해 보고하였다.

박 등⁸⁴⁾은 육미지황탕이 腎機能 低下로 온 血虛症에 대한 효능을 실험한 결과, 육미지황탕이 血虛證을 치료하는 직접적인 처

방은 아니지만 腎機能 低下로 온 血虛證에는 높은 치료효과가 있음을 보고하였다. Lu 등⁸⁵⁾은 사물탕, 사군자탕, 육미지황탕을 정상 쥐에 투여한 후, 소장에서의 Fe, Zn, Cu 이온 흡수에 대해 실험한 결과, 조혈기능에 큰 역할을 하는 Cu와 Fe의 흡수가 四物湯에서 뚜렷하게 높은 흡수를 나타냄을 보고하였다. 오 등⁸⁶⁾은 육미지황탕 투여가 scuba diver와 같이 고압환경에서의 수중작업을 하는 사람들에게 초기 작업 시에 환경변화로 인한 생리적 스트레스를 줄이고 장기간 작업으로 인한 혈액의 병리적 변화를 억제할 뿐만 아니라 폐의 실질조직에서 병리적인 변화를 억제시킴을 보고하였다.

3. 증례보고 및 임상시험 연구 분석

인체를 대상으로 한 연구에는 환자 증례 연구 3건, 환자군 연구 2건, 환자-대조군 연구 6건의 논문이 보고되었다.

환자 증례 연구로, 조⁹⁵⁾는 당뇨병성 신경병증으로 인해 背部·足心 痺痛을 지닌 53세 남자 환자에게 투여한 결과 5개월째 50% 개선, 8개월째 증상이 모두 소실되었다고 보고하였고, 오 등⁹⁶⁾은 뇌경색 소견을 지닌 후, 하루 평균 수면시간 20시간 이상을 6개월간 지속해온 70대 과수면 장애 환자에게 2주간 투여한 결과, 하루 평균 수면시간이 8-10시간으로 감소하였다고 보고했으며, 김 등⁹⁷⁾은 갑상선기능항진증 환자 1례에 투여가 임상 증상의 호전양상과 혈액검사상의 긍정적인 결과를 나타냄을 보고하였다.

환자군 조사에서 류 등⁸⁶⁾은 106명의 小便頻數 및 小便失禁의 환자를 대상으로 한 증례를 보고하였는데, 小便頻數 및 小便失禁의 환자는 輕症이 70% 정도, 重症이 30% 정도를 나타냈으며 육미지황탕 투여로 총 76%의 효과를 나타내어 육미지황탕의 투여가 小便頻數 및 小便失禁에 대해 뛰어난 치료효과가 있음을 보고하였다. 고 등⁹¹⁾은 육미지황탕 투여가 체외수정 시술의 결과에 미치는 영향에 대해 불임환자 44명 중 결과가 확인된 18명에 대한 실험적 결과를 보고하였다. 불임환자에 대해 육미지황탕을 투여한 후 (최소 7일-최대 81일), 치료 결과는 전체 환자 18명 중 6명이 임신되어 임신성공률은 33.3%로 나타났으며, 6명 중 2명이 자연 유산되어 분만율은 22.2% 이었다. 이에 고 등⁹¹⁾은 육미지황탕 투여가 체외수정시술 및 배아이식에 효과가 있을 것으로 보고하였다.

그 외 환자-대조군 연구로, Zheng 등⁸⁷⁾은 루프스 신염(lupus nephropathy) 64명의 환자에게 cyclophosphamide 및 glucocorticoids와 육미지황탕을 병용 투여하였을 때의 효과에 대해 연구하였는데, 육미지황탕은 cyclophosphamide 및 glucocorticoids의 부작용을 감소시키고 신염 재발을 낮춤으로써 치료효과를 더욱 강화시키는 효능이 있음을 보고하였으며 이와 유사한 연구로써 Hu 등⁸⁸⁾도 육미지황탕과 prednisone의 병용 투여가 신증후군의 치료에 있어서 재발을 억제하고 호르몬 치료제의 부작용을 완화함으로써 치료 효과를 강화시킨다고 보고하였다. 인지기능 강화효과와 관련하여 박 등⁸⁹⁾은 인체를 대상으로 한 double-blinded placebo-controlled trial에서 육미지황탕 투여가 정상 청년층의 korean version of an individual intelligence

quotient (IQ) 실험 점수를 증가시켰음을 통해 인지 기능을 강화한다고 보고하였다. Song 등⁹⁰⁾의 당뇨병성 신병증 환자들에 대한 육미지황탕의 효능에 대한 연구가 보고되었는데, 육미지황탕이 glucose를 소르비톨 (sorbitol)로 바꾸어 당뇨 합병증을 유발하는 알도오스 환원효소 (aldose reductase)를 억제하여 당뇨병성 신병증을 개선하는 효능이 있음을 보고하였다. Fu 등⁹²⁾은 항정자항체 (antisperm antibody) 양성반응을 나타낸 면역불임 (immune infertility) 남성환자 100명을 대상으로 침술과 육미지황탕을 병용으로 치료한 결과 육미지황탕 투여 군과 prednisone (positive control) 투여군 모두에서 항정자항체 (antisperm antibody) 감소를 나타냈으며 이를 통해 침술과 육미지황탕의 병용 치료가 남성 불임환자의 면역력을 높이고 항정자항체를 억제함으로써 불임치료를 효과가 있음을 보고하였다. 그 밖에 오 등⁹³⁾은 4주간의 육미지황탕 투여가 최대하운동시 근대 5종 선수들의 혈액성분 및 혈액가스성분 변화에 미치는 영향에 관해 연구하였다. 근대 5종 경기 선수 8명을 대상으로 한 임상실험에서 4주간의 육미지황탕 투여는 혈액성분 중의 백혈구(WBC)의 수를 유의적으로 증가시켰지만 적혈구, 헤마토크리트 (Hct), 헤모글로빈(Hb)의 변화에는 유의한 변화를 나타내지 않았음을 보고하였다(Table 4).

고찰

한방 처방은 장기간의 임상 경험을 통해 질병에 유효한 치

료 효과가 판단되어 이를 문헌에 기재하고, 이 문헌을 근거로 오늘날에도 환자에게 투약되고 있다. 따라서 한방 처방의 사용 근거는 전통 문헌에 의존하는 경우가 대부분이기 때문에, 이에 대한 과학적인 근거를 마련하는 것이 필요하다. 본 연구에 한방 의료기관에서 다빈도로 사용하는 처방인 육미지황탕을 대상으로 실험 및 임상 연구 논문을 분석하여, 육미지황탕 투약의 과학적 근거를 마련하고자 조사하였다.

육미지황탕 관련 연구 논문 수집 결과 국내 학위논문 및 국내의 학술지 포함 총 128편의 논문을 수집하였다. 총 128편의 논문 중에서 고문헌 고찰에 관한 문헌 논문 21편을 제외한 기초 실험연구 및 인체 임상연구 107편의 논문을 수집하였으며, 학위논문과 학술지의 중복을 제외한 91편의 논문을 연구대상으로 채택하였다. 이중 27편은 국외 학술지에 발표된 논문 이었으며, Science Citation Index (SCI) 등재 논문 10편과 비SCI 등재 논문은 17편으로 SCI 등재 논문은 한국과 중국이 각각 5편을 발표하였으며, 비SCI 발표 논문 대다수는 중국 학술잡지 발표 논문 이었다(Fig. 1).

연도별로 살펴보면 육미지황탕에 대한 과학적인 연구는 1978년부터 본격적으로 시작되어 1990년도 이후 급격히 증가하는 추세를 보였으며, 최근에도 꾸준한 연구와 보고가 진행되고 있었다. 이를 구체적으로 살펴보면 1980년과 그 이전까지 2편, 1981년부터 1985년까지 3편, 1986년에서 1990년까지 7편, 1991년부터 1995년까지 16편, 1996년부터 2000년까지 19편, 2001년부터

Table 4. Clinical reports and analysis of Yukmijihwang-tang

저자	대상질환	연구대상	치방법	평가기준	결과
조기호 ⁸⁰⁾	당뇨병성 신경병증	1건 증례	약 9개월 투여	등과 발부위 통증의 자각적 변화	자각적 통증이 소실될 정도로 호전
김성균 ⁸²⁾	감상선기능항진증	1건 증례	육미지황탕 투여	증상의 개선정도, Lab finding	증상 및 혈액검사상 호전
오병일 ⁸¹⁾	원발성 과수면장애	1건 증례	가감육미지황 10일 투여	수면시간 변화	평균 수면시간 20시간 이상에서 9시간 이하로 호전
류금해 ²¹⁾	소변빈삭, 소변 실금	106명 추적조사	2점/일 투여	증상의 개선정도	전체환자중 76%에서 효과를 나타냈으며, 소변빈삭환자의 75.9%, 소변실금환자의 77.7%에서 효과를 보임
고유미 ⁷²⁾	체외수정시술에 미치는 영향	18명 후향적 연구	가감육미지황탕, 평균 투여 일수: 30.4±22.4	임신 성공률	18명중 6명 임신성공(33.3%), 6명중 2명이 자연유산(분만율 22.2%)
Zheng WC ²²⁾	lupus nephropathy (루프스 신염)	대조군 32명/시험군 32명	대조군: glucocorticoid and cyclophosphamide 시험군: 대조군처치 + Liuwei dihuang pill(LWDH)	Lab finding, 재발율, 부작용 발생률	LWDH 이 유의성있게 치료효과를 증가시켰고(p<0.05), 재발율이나 부작용 발생률을 감소시켰(p<0.05 and p<0.01)
Fu B ⁷³⁾	남성 면역 불임 (male immune infertility)	대조군 50명/시험군 50명	대조군: prednisolone 시험군: acupuncture + liuwe dihuang wan	antisperm antibody(AsAb)	시험군이 대조군에 비하여 AsAb 비율 및 음전율에 있어서 유의성 있게 효과적(p<0.05)
Hu SJ ²³⁾	신증후군(nephrotic syndrome)	대조군 3명/시험군 3명	대조군: prednisolone 시험군: 대조군처치 + liuwe dihuang pill(LDP)	Lab finding, 재발율, 부작용 발생률	LDP가 유의성있게 치료효과를 증가시켰고, 재발율이나 부작용 발생률을 감소시켰
Song XY ⁹⁰⁾	early diabetic nephropathy(DN) (당뇨성 신경병증)	대조군 31명/시험군 41명	대조군: orally taken Gliquidone or injection of insulin 시험군: 대조군처치 + liuwe dihuang pill(LDP)	Changes of symptoms, physical signs, Lab finding	시험군이 대조군에 비하여 유의성있게 erythrocyte aldose reductase(EAR) activity를 감소시켰고, DN의 다양한 지표를 개선시켰
오재근 ⁶³⁾	최대하운동시 운동전후간 및 회복시 혈액 및 혈액가스 변화	대조군 5명/시험군 5명	대조군: 항사평위산(3회/일*4주) 시험군: 육미지황탕(3회/일*4주)	혈액 및 혈액가스검사	WBC가 시험군에서 통계적으로 유의하게 증가하다가 감소(p<0.05), RBC, Hct, Hb 및 가스성분 변화에는 유의성 없음
Park E ²⁴⁾	정상 성인의 인지 기능 변화	대조군 15명/시험군 20명	대조군: 기재없음 시험군: 6주투여	K-WAIS tests, P300 latency assessment	K-WAIS 점수는 대조군에 비하여 유의성있음(p<0.05), P300 latency 는 유의성있게 단축(p<0.006)

2005년까지 31편 2006년 이후 13편의 논문이 발표되어 꾸준한 증가 추세를 보여주었다(Fig. 2).

연구 분야별로 살펴보면 전체 실험 연구 논문에서 육미지황탕 지표물질 정성 및 정량 분석에 관한 논문과 영양학적 분석에 관한 논문을 포함하여 6편(6.6%), 인체를 대상으로 한 임상실험 연구 및 환자 증례보고 논문 11편(12.1%), 세포 주를 이용한 in vitro 실험을 수행한 논문 6편(6.6%), 실험동물을 이용한 in vivo 실험 논문 74편(74.7%)이었으며, in vivo 실험은 rat과 mouse를 이용한 연구가 가장 활발하였다(Fig. 3).

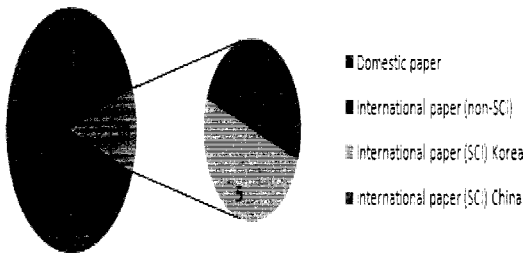


Fig. 1. Distribution of Publication of Papers Classified by the domestic/international of the country.

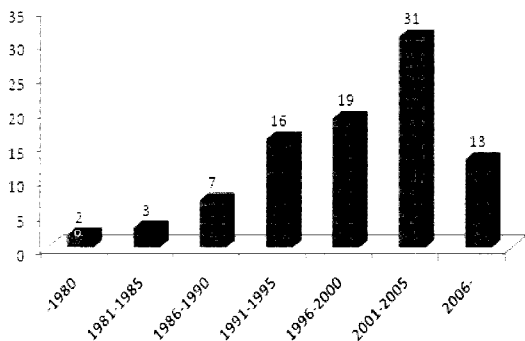


Fig. 2. Distribution of Publication of Papers Classified by Year.

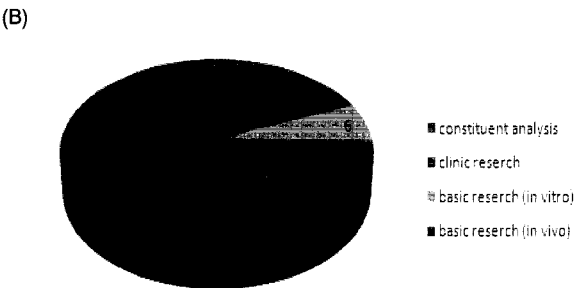
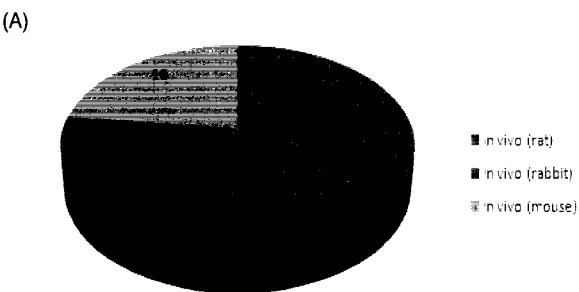


Fig. 3. Distribution of basic research and clinic research Classified by the method (A) and experimental animal (B).

육미지황탕의 효능 주제별로는 기초 연구와 임상 연구로 나누어 분류하였으며 신장 기능 조절에 관한 연구가 가장 활발하였다. 기초 연구 논문들을 검색 효능 주제별로 정리하면 신장 기능 조절 관련 연구 13편(19.7%) 인지기능 강화 효능에 관한 연구 14편(21.2%), 항당뇨 효과 관련 연구 9편(13.6%), 면역기능 조절에 관한 연구 7(10.6%), 생식능력 증가효과 연구, 항산화 효능 연구, 성장 및 골 형성 관련 연구, 그리고 항암효과와 관련된 연구가 각각 4편(6.1%), 간 기능 조절 관련 연구 3편(4.5%), 혈압강하 효능에 대한 연구와 환피로 효과와 관련된 연구가 각각 2편(3.0%)의 순으로 다양한 효능 및 결과를 보여주었다. 이 밖에 효능 주제별 분류가 용이하지 않은 기타 효능들에 관한 논문 10편이 보고되었다. 임상 연구는 총 11편의 논문이 보고되었는데 환자 증례 연구 3건, 환자군 연구 2건, 환자-대조군 연구 6건의 논문이 보고되었고, 이를 연구 목적별로 구분하면 신장 기능 조절에 관한 연구 3편, 당뇨성 신경병증 억제효과에 대한 연구 2편, 그리고 생식능력 강화효과에 관한 연구 2편과 증풍후유증, 인지 기능 강화, 환피로 효과, 갑상선 기능 항진증에 대한 연구가 각각 1편씩 보고되었다(Fig. 4).

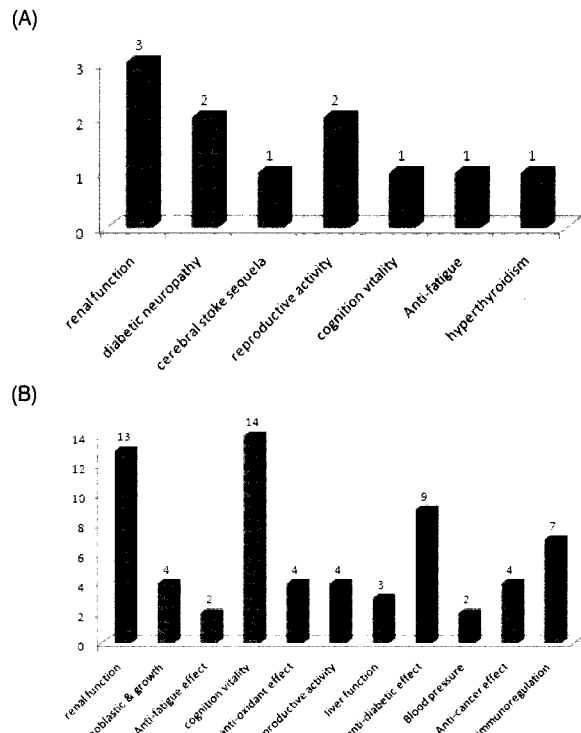


Fig. 4. Distribution of Papers Classified by the activity on Yukmijihwang-tang in basic research (A) and clinic research (B).

이를 종합해보면 육미지황탕 관련 검색 논문 128편을 얻었으며 문헌 논문과 중복 논문을 제외한 연구논문 94편을 분석한 결과, 10편의 SCI 등재 논문을 포함한 국외 학술지 발표 논문 27편과 국내 학술지 및 학위 발표 논문 64편으로 분류되었다. 1978년 처음 보고된 육미지황탕에 관한 연구는 1990년 이후 급격히 증가하는 추세를 나타냈으며 현재까지도 꾸준한 연구가 발표되고 있었으며, 기초 실험연구가 74편으로 가장 많았고 임상연구

및 증례보고 11편 그리고 성분 분석 연구가 6편 보고되었다.

6편의 성분연구를 분석한 결과, HPLC 및 UV-mass spectrometry를 이용하여 육미지황탕의 HPLC 패턴과 주요 성분들에 대한 정성 및 정량이 이루어졌는데, allatoin (山藥), gallic acid (山茱萸), loganin (山茱萸), mornroniside (山茱萸), paeoniflorin (芍藥), paenol (芍藥), urosolic acid (山茱萸) 등이 정성 및 정량 분석되었다. 이러한 육미지황탕 성분 및 함량 변화와 같은 분석 data들은 독성 실험 및 효능 검색 실험 등에 유용하게 활용될 뿐만 아니라, 처방의 안정성을 확립하는데도 필수적인 조건으로 사료된다.

74편의 기초실험 연구 분석한 결과, 육미지황탕은 정상 및 신장 병증 모델에서 신장 기능의 조절에 긍정적으로 작용하며, 특히 신장 병증으로 인한 신장 기능의 저하를 회복시키고, 신장 조직의 손상을 억제하는 것으로 나타났다. 또한 인지기능 및 기억력 강화 효과를 나타냈으며, 약물 및 물리적 충격 그리고 허혈로 인해 발생한 뇌 조직의 손상을 회복시키는 데도 효과적이었다. 육미지황탕은 유전적 당뇨병 실험동물과 약물 투여로 유발된 당뇨병 실험동물에 대해 혈중 insulin 과 glucagon, C-peptide의 농도를 조절하여 혈당을 낮추며 역시 신장조직의 병변을 회복시키는 활성을 통해 항당뇨 효능이 있음을 나타냈으며, 암컷과 수컷 실험동물 모두에게서 유효한 생식능력 증가효과를 보여주었다. 이 밖의 육미지황탕은 선천성 면역과 관련된 복강 macrophage 세포수와 탐식능을 증가시켰으며, 산화질소 (nitric oxide)의 분비를 촉진하고 Th1/Th2세포 기능 및 균형을 조절함으로써 면역증강 효과를 나타내었다. 또한 육미지황탕 및 육미지황탕 구성약재들은 항산화효소를 활성화 시키고, 산화에 의해 발생하는 지질과산화와 활성산소를 억제함으로써 항산화 및 노화방지 효능을 지닌 것으로 사료된다. 게다가 육미지황탕의 장기 투여는 어떠한 간 독성이나 간 조직의 조직학적 변화를 나타내지 않았으며 약물로 유도된 간 병변에서 조직의 과산화를 억제하는 등의 다소 긍정적인 간 기능을 조절 효과를 나타냈다. 육미지황탕은 골 형성 및 성장에도 다소 유효한 효능을 나타내었는데, 기초 실험연구를 통해 확인된 이러한 효능들은 보다 많은 임상 연구와 data를 바탕으로 검증이 필요할 것으로 사료된다. 육미지황탕의 항피로 및 항암효과와 관련해서는 상반된 결과를 보이거나 유효한 효과가 나타나지 않았으며, 추가적인 연구를 통해 보다 명확한 효능 검증이 필요할 것으로 사료된다.

11편의 증례보고 및 임상연구를 분석한 결과, 육미지황탕 투여가 신장 기능 조절, 인지기능 강화, 생식기능 강화 효능, 당뇨병성 신경병증의 자각증상 감소에 유의있는 효과가 있음을 보고하였다.

육미지황탕은 기초 실험연구와 증례보고 및 임상연구에서 공통적으로 뚜렷한 신장기능 조절, 인지기능 강화, 항당뇨 효과 및 생식기능 강화효과를 나타내었다. 이에 저자는 육미지황탕이 임상에서 신장질환 및 당뇨병환 그리고 생식능력 강화에 적용되는 처방으로써의 활용 근거를 기초실험 및 임상연구 논문들의 분석을 통해 제시하는 바이다. 다만 현재 한의학계의 논문이 임상연구보다는 동물실험에 관한 논문이 주류를 이루고, EBM의 가장 높은 근거 기준인 임상연구, 특히 무작위 대조 시험

(randomized controlled trials ; RCT) 연구가 상대적으로 부족하여, 본 연구의 결과가 임상 현장에서의 투약의 근거를 기반 할 수 있는 자료로 활용되기에 미흡한 점이 있을 것으로 사료된다.

결론

육미지황탕 투약의 과학적인 근거를 확보하기 위하여 국내-외에서 발표된 논문 91편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

육미지황탕 논문 91편은 10편의 SCI 등재 논문을 포함한 국내외 논문 28편과 국내 논문 64편으로 분류되었으며, 이중 기초 실험 논문이 74편으로 가장 많았고 임상 연구 및 증례 논문이 11편 그리고 성분 분석 논문이 6편 보고되었다. 육미지황탕 성분 분석 연구를 통해 allatoin (山藥), gallic acid (山茱萸), loganin (山茱萸), mornroniside (山茱萸), paeoniflorin (芍藥), paenol (芍藥), urosolic acid (山茱萸) 등이 정성 및 정량 분석되었는데, 이러한 data들은 독성 실험 및 효능 검색 실험 등에 유용하게 활용될 뿐만 아니라, 처방의 안정성을 확립하는데도 필수적인 조건으로 사료된다. 육미지황탕은 실험연구에서 면역기능 조절 및 증가 효과, 항산화 효과, 간기능 개선 효과, 골 형성 증가 효과 등과 같은 다양한 효능들을 나타냈다. 기초 실험에서 육미지황탕은 항피로 및 항암효과와 관련해서는 상반된 결과를 보이거나 유효한 효과가 나타나지 않았다. 육미지황탕은 신장기능 조절, 인지기능 강화, 항당뇨, 생식기능 강화와 관련하여 기초 실험연구와 임상연구 그리고 증례 보고에서 모두 유효한 효능을 나타내었다.

참고문헌

1. 이경구, 황대선, 유영법, 마진열, 하혜경, 신현규. 사군자탕, 사물탕, 八物湯 및 십전대보탕 의 처방 구성 및 용량 용법에 관한 연구. 대한한의학원전학회, 19(4):219-226, 2006.
2. 陳紀藩. 金匱要略. 北京, 人民衛生出版社, p 203, 2000.
3. 金達鎬. 小兒藥證直訣. 서울, 醫聖堂, p 110, 2002.
4. 이원석, 박선동. 육미지황탕에 대한 文獻的 考察. 韓醫學 研究所 論文集, 5(1):149-166, 1996.
5. 申載鏞. 方藥合編解說. 서울, 成輔社, p 44, 2000.
6. 朴宣東. 方劑學. 서울, 永林社, pp 298-300, 2003.
7. Zhao, X.F., Wang, Y., Sun, Y.Q. Simultaneous determination of four bioactive constituents in Liuwei Dihuang pills by micellar electrokinetic chromatography. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 44: 1183-1186, 2007.
8. Zhao, X.F., Wang, Y., Sun, Y.Q. Quantitative and qualitative determination of Liuwei Dihuang tablets by HPLC-UV-MS-MS. Journal of Chromatographic Science. 45: 549-552, 2007.
9. Xiong, S.L., Zhao, Y.M., Luan, X.H., Qiao, S.Y., Sun, L., Ren, F.X., Guo, J.F., Zhang, Y.X. Determination of glycosides in traditional Chinese medicine liu-wei di-huang

- by RP-HPLC. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 28(8):735-738, 2003.
10. Song, L.I., Fan, B.Y., Xu, X.J., Lu, P.W., Xiang, B.R. Determination of ursolic acid of Liuwei Dihuangwan simulation samples by NIR. *China Journal of Chinese Materia Medica*. (19):1590-1593, 2006.
 11. 李孝廷. 한방 스포츠 음료 개발을 위한 4개 처방의 영양학적 비교연구. 동국대학교 대학원, 1998.
 12. Lin, S., Zhao, L., Yan, Y. Anticancer element selenium in liuwei dihuang decoction. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 16(1):31-33, 1991.
 13. 신규원. 다용 한약처방투여가 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향. 상지대학교 대학원, 2005.
 14. 정은경, 류도곤, 이호섭. 육미지황탕 煎湯液 投與가 白鼠의 腎臟機能에 미치는 影響. *한의생리학회지* 11(2):73-79, 1996.
 15. 정은경, 류도곤, 이호섭. 육미지황탕 煎湯液 投與가 白鼠의 血漿 Renin 活性度, 血漿 Aldosterone 및 Atrial Natriuretic Peptide 濃度에 미치는 影響. *대한한의학회지* 18(1):449-455, 1997.
 16. 최우정, 이연정, 김형균, 이광석, 이대용, 정대영. 左歸飲과 육미지황탕 煎湯液 投與가 家兔腎機能 및 Aldosterone 농도에 미치는 영향. *동의생리병리학회지* 16(6):1263-1269, 2002.
 17. 이문호, 손인철. 육미지황탕 및 八味地黃湯의 藥鍼이 腎臟 機能에 미치는 影響. *한국침구학회지* 15(2):255-277, 1998.
 18. Kang, D.G., Sohn, E.J., Moon, M.K., Mun, Y.J., Woo, W.H., Kim, M.K., Lee, H.S. Yukmijihwang-tang ameliorates ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 104: 47-53, 2005.
 19. 김명규. 육미지황탕이 허혈-재관류에 의한 급성 신부전에 미치는 효과. 원광대학교 대학원, 2005.
 20. 安世永, 杜鎬京, 曹東玄. 五苓散 및 육미지황탕이 Gentamicin Sulfate로誘發된 白鼠의 急性 腎不全에 미치는 影響. *경희대학교 대학원논문집* 17(1):145-165, 1994.
 21. 趙渭濟, 金慶鎬, 尹鍾和. 육미지황탕 藥針刺戟이 Cyclosporin A로 유발된 흰쥐의 신독성에 미치는 영향. *한국침구학회지* 13(2):212-225, 1996.
 22. 任哈姪. 五苓散, 육미지황탕, 補中益氣湯, 人蔘敗毒散이 Gentamicin Sulfate로 損傷시킨 白鼠의 腎組織 病變에 미치는 영향. *경희대학교 대학원*, 1995.
 23. 安永敏, 安世永, 杜鎬京. 육미지황탕 및 사물탕이 Puromycin Aminonucleoside로誘發된 白鼠의 腎症에 미치는 組織學的 所見. *경희대학교 대학원논문집* 17(1):198-211, 1994.
 24. 이진신, 안세영, 두호경. 육미지황탕, 澤瀉湯, 實脾飲이 폐산 지움 세포증식, Fibronectin 합성 및 MHC-class II 발현에 미치는 影響. *대한한방내과학회지* 2(3):433-441, 2000.
 25. 류지윤. 육미지황탕 및 八味地黃湯이 抗改良形馬杉腎炎에 미치는 影響. 원광대학교 대학원, 1982.
 26. Rho, S.W., Kang, M.K., Choi, B.O., Sim D.S., Lee, J.W., Lee, E.A. Effects of Yukmijihwang-tang derivatives (YMJD), a memory enhancing herbal extract, on the gene-expression profile in the rat hippocampus. *Biol. Pharm. Bull.* 28(1): 87-93, 2005.
 27. Wei, X.L. Studies on learning and memory function-related genes in the hippocampus and the relationship between the cognitive enhancing effect of liuwei dihuang decoction (LW) and gene expression. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 31(3):227-230, 2000.
 28. Yang, S., Zhou, W., Zhang, Y., Yan, C., Zhao, Y. Effects of Liuwei Dihuang decoction on ion channels and synaptic transmission in cultured hippocampal neuron of rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 106: 166-172, 2006.
 29. Kang, M.K., Kim, J.H., Cho, C.W., Lee, K.Y., Shin, M.K., Hong, M.C., Shim, I.S., Bae, H.S. Effects of Yukmijihwang-tang derivatives (YMJD) on ibotenic acid induced amnesia in the rat. *Biol Pharm Bull.* 29(7): 1431-1435, 2006.
 30. 하태현, 이진우, 채한, 홍무창. 신기능이 학습과 기억에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. *동의생리학회지* 15(1):1-15, 2000.
 31. Wu, C.R., Lin, L.W., Wang, W.H., Hsieh, M.T. The ameliorating effects of Liuwei Dihuang Wan on cycloheximide-induced impairment of passive avoidance performance in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 113: 79-84, 2007.
 32. 李英九, 李寅, 文炳淳. 육미지황탕이 腦組織의 生化學的 變化에 미치는 影響. *대한한방내과학회지* 18(2):94-111, 1997.
 33. 김기현. 육미지황탕이 국소뇌허혈유발 기억장애 모델 흰 쥐에 미치는 영향. 원광대학교 대학원, 2005.
 34. 강봉주, 김영옥, 조동욱. MCAo 허혈동물모델에서 육미지황탕 효능에 관한 프로테오믹스 연구. *한국한의학회연구원 논문집*, 13(1):153-160, 2007.
 35. 김용진, 김방울, 김경선, 전홍열, 강화정, 김정상, 홍석. 육미지황탕이 흰 쥐의 뇌손상 회복에 미치는 영향. *대한한방내과학회지* 23(2):191-201, 2002.
 36. Cheng, X.R., Zhou, W.X., Zhang, Y.X. The effects of Luiwei Dihuang decoction on the gene expression the hippocampus of senescence-accelerated mouse. *Fitoterapia*. 78: 175-181, 2007.
 37. Ma, Y., Zhou, W.X., Chen, J.P. Study on effect and mechanism of liuwei dihuang decoction in modulating hypothalamus-pituitary-ovary axis in senescence accelerated mice model. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 24(4):325-330, 2004.
 38. Hsieh, M.T., Cheng, S.J., Lin, L.W., Wang, W.H., Wu, C.R. The ameliorating effects of acute and chronic administration of Liuwei Dihuang on learning performance in rodents. *Biol. Pharmacol. Bull.* 26(2):156-161, 2003.

39. Lee, K.S., Lim, B.V., Chang, H.K., Yang, H.Y., Bahn, G.H., Paik, E.K., Kim, C.J. Liuweidihuang-tang improves spatial memory function and increases neurogenesis in the dentate gyrus in rats. *Fitoterapia*. 76(6):514-519, 2005.
40. 김민정, 홍권의. 加味歸茸湯 및 육미지황탕 藥針이 생쥐의 成長에 미치는 影響. *대한약침학회지* 9(3):105-116, 2007.
41. 이상곤, 권영규, 김광중, 김원희. 四物湯과 육미지황탕이 卵巢摘出로 誘導된 白鼠의 骨多孔症에 미치는 影響. *제한동의학술원 논문집*, 1995.
42. 김우현, 신민규, 김원희. 육미지황탕 投與가 Rat의 成長 및 血清 總 Cholesterol 含量에 미치는 影響. *둔산한의대논문집* 1: 111-115, 1978.
43. 박병철, 차동엽, 이응세. 육미지황탕의 인체합체 함량과 골형성 관련 遺傳子의 轉寫活性에 대한 연구. *동의생리병리학회지* 18(5):1769-1776, 2004.
44. 서은경, 강동휘, 서진우, 김경숙, 이태권, 이영춘, 남경수, 김철호. 비만 실험동물 쥐 (obese Zucker rats)에서의 육미지황탕의 항당뇨 효과. *Korea Journal of Life Science*. 10(4): 388-396, 2000.
45. Wu, Y.C., Hsu, H., Liu, I.M., Liou, S.S., SU, H.C., Cheng, J.T. Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine. *Acta Pharmacol Sin*. 23(12):1181-1187, 2002.
46. Xue, Y.M., Luo, R., Zhu, B., Zhang, Y., Pan, Y.H., LI, C.Z. Effects of Liuwei Dihuang Pills on expressions of apoptosis-related genes bcl-2 and BAX in pancreas of OLETF rats. *J. Chin. Int. Egr. Med*. 3(6):455-458, 2005.
47. 조영구. Streptozotocin 誘發 高血糖 白鼠에 대한 육미지황탕의 效果. *원광대학교 대학원*, 1990.
48. 변성희. 육미지황탕 및 鹿茸加味方이 흰쥐 糖尿에 대한 免疫組織化學的 研究. *제한동의학술원*, 1995.
49. 金勳宅, 杜鎬京. 육미지황탕이 Alloxan 投與 흰 쥐의 血糖 및 腎障礙에 미치는 影響. *경희대학교 경희의료원* 4(3):208-296, 1988.
50. Liu, B., Wen, W., Zhu, D., Jiang, Y. Effects of liuwei dihuang decoction and its compositions on blood sugar and glycogen in mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 16(7): 437-438, 1991
51. 김나형. 육미지황탕 및 팔미지황탕이 췌장 소도의 생존능 및 인슐린 분비와 합성에 미치는 영향. *경희대학교 동서의학대학원*, 2002.
52. 한일수, 김철중. 육미지황탕, 八味地黃湯 및 加味地黃湯이 생쥐의 복강대식세포의 활성화에 미치는 영향. *대전대한의과대학원논문집* 6(1):331-347, 1997.
53. 邊文壽. 육미지황탕 煎湯液의 投與가 마우스의 體液性 免疫 및 細胞性 免疫 反應에 미치는 影響. *원광대학교 대학원*, 1991.
54. 전진오, 정현우. 육미지황탕이 免疫細胞에 미치는 實驗的 效果. *대한한방내과학회지* 21(2):243-250, 2000.
55. 金榮樞, 柳蓬夏, 朴東源, 柳基遠. 육미지황탕이 생리활성지표와 임파구세포수에 미치는 영향. *대한한방중앙학회지* 4(1): 89-110, 1998.
56. Fang, J., Zhang, Y.X., Ru, X.B., Wei, X.L. Effect of liuwei dihuang decoction, on the cytokine expression in splenocytes in AA rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 26(2):128-131, 2001.
57. Yang, S., Zhang, Y.X., Lu, X.D. Study on immunomodulating mechanism of the active fraction of liuwei dihuang decoction. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 21(2):119-122, 2001.
58. Nei, W., Zhang, Y., Ru, Z. Guiding-evaluation of immunomodulating activity of the Liuwei Dihuang Decoction during the stepwise fractionation. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 18(5):287-289, 1998.
59. 문성식, 김병수, 강정수. 육미지황탕의 항산화작용에 관한 연구. *동의생리병리학회지* 17(2):436-442, 2003.
60. 박성민, 임명현, 이준희, 박재현. 補中益氣湯과 육미지황탕이 노화촉진생쥐(SAM)의 간장내 항산화작용에 미치는 영향. *대한본초학회지* 18(4):175-191, 2003.
61. 安相源, 李哲浣. 熟地黃과 육미지황탕이 老化過程 흰쥐에서의 抗老化機轉에 미치는 影響. *대전대한의과대학논문집* 8(1):593-623, 1999.
62. 서영은, 이은아, 배현수, 신민규, 홍무창. 육미지황탕 구성 약물이 PC12 세포의 酸化抑制에 미치는 影響. *동의생리병리학회지* 17(1):203-208, 2003.
63. 韓大熙, 李哲浣. 雙和湯, 八物湯, 육미지황탕 및 補中益氣湯煎湯液이 運動負荷條件에 따른 筋肉疲勞恢復. *대전대한의과대학논문집*, 1993.
64. 金吉篔, 金浣熙. 運動負荷後의 疲勞恢復에 미치는 補中益氣湯 및 육미지황탕의 效果. *동의생리학회지* 2: 1-13, 1987.
65. 한우주, 이선동, 최종환, 박종구, 박해모, 장인수. 다음 한약처방 투여가 흰쥐의 간 기능에 미치는 영향. *대한한의학회지* 27(1):78-90, 2006.
66. 김우식, 김동희. 육미지황탕 煎湯液이 家兔血壓 및 白鼠肝 TBA值에 미치는 影響에 관한 研究. *대전대한의과대학논문집* 2: 142-152, 1979.
67. Oh, M.S., Chang, M.S., Park, W.S., Kim, D.R., Bae, H.S., Huh, Y.B., Park, S.K. Yukmijihwang-tang protects against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. *Reproductive Toxicology*. 24: 365-370, 2007.
68. 송호림, 백승희. 육미지황탕이 雌性생쥐의 生殖能力과 capase-3, MAP kinase 및 MPG 유전자 발현에 미치는 影響. *대한한방부인과학회지* 17(1):15-28, 2004.
69. 조정훈, 장준복, 이경섭, 송병기. 육미지황탕 藥針이 생쥐의 卵巢機能 및 妊娠과 分娩에 미치는 影響. 15(1):1-18, 2002.
70. Ling, Q., Ao, Z., Tao, W. Effect of liuwei dihuang decoction

- and its additives on boosting spermatogenesis in obstruction rat. *Zhong Yao Cai*. 26(12):873-875, 2003.
71. 안규석, 최성훈, 김정범, 박종현. 韓醫學的 診斷類型에 따른 韓藥方劑의 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 동의병리학회지 9: 1-20, 1994.
 72. 安文生, 文炳淳, 金世吉. 항암제 mitomycin C와 수증 보익제의 병용투여 효과에 대한 연구. 원광대학교 대학원, 1993.
 73. Zhao, L., Yan, S., Jiang, T. Inhibitory effect of liuwei dihuang decoction on induced mutation and spontaneous tumor. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 10(7):433-435, 1990.
 74. Jiang, T.L., Yan, S.C., Zhao, L.F. Preventing effect of "liuwei dihuang decoction" on esophageal carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 16: 1511-1518, 1989.
 75. 李彥政. 육미지황탕 煎湯液이 腎性 高血壓 白鼠의 血壓 및 血漿 renin 活性度에 미치는 影響. 원광대학교 대학원, 1985.
 76. 李俊茂. 육미지황탕과 八味地黃湯이 輸送 stress를 준 家兔의 血液像에 미치는 影響. 상지대 대학원, 1991.
 77. 윤종숙, 박순달. 육미지황탕이 의인성 Cushing syndrome을誘發시킨 白鼠에게 미치는 影響. 제한동의학술원, 1995.
 78. 서은실, 임종필. 육미지황탕이 카드뮴 중독된 흰 쥐의 간장 약물대사 기능에 미치는 영향. 약학회지 44(6):552-557, 2000.
 79. 임종필, 서은실, 김훈, 송영철. 육미지황탕이 카드뮴 중독된 흰 쥐의 혈압에 미치는 영향. 생약학회지 30(3):250-254, 1999.
 80. 盧永範. 육미지황탕 및 八味地黃湯 전탕액이 家兔의 血漿 Cortisol 濃度에 미치는 影響. 원광대학교 대학원, 1988.
 81. 金善京. 육미지황탕이 γ -ray 照射로 인한 마우스의 血球細胞와 免疫體 損傷에 미치는 影響. 원광대학교 대학원, 1994.
 82. 李泰浩. 陽虛證 誘發에 의한 補中益氣湯 및 육미지황탕의 效果. 대한동의병리학회지 2: 12-25, 1987.
 83. 전성진. 구입경로가 다른 두 종류의 육미지황탕을 투여한 흰 쥐의 혈액분석연구. 상지대학교 대학원, 2006.
 84. 朴聖福, 洪茂昌, 申玟圭, 金完熙. 腎과 髓의 相關關係에 對한 實驗的 研究. 경희한의대논문집, 4: 295-300, 1981.
 85. Lu, G., Yang, M., Meng, J. The absorption of Fe, Zn, Cu in siwu, sijunzi and Liuwei dihuang decoction by small intestine in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 16(5): 319-320, 1991.
 86. 劉金海. 육미지황탕의 效能에 대한 臨床研究. 원광대학교 대학원, 2006.
 87. Zheng, W.C., Hu, S.J., Fang, Q. Intervention of Liuwei Dihuang pill on lupus nephropathy treated with cyclophosphamide and glucocorticoids. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 25(11):983-985, 2005.
 88. Hu SJ, Fang Q, Liu JS, Zhang L, Cao EZ. Clinical study on intervention of liuwei dihuang pill on hormone therapy in treating nephrotic syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 25(2):107-110, 2005.
 89. Park, E., Kang, M., Oh, J.W., Jung, M., Park, C., Cho, C., Kim, C., Ji, S., Lee, Y., Choi, H., Kim, H., Ko, S., Shin, M., Park, S., Kim, H.T., Hong, M., Bae, H. Yukmijihwang-tang derivatives enhance cognitive processing in normal young adults: a double-blinded, placebo-controlled trial. *Am. J. Chin. Med.* 33(1):107-115, 2005.
 90. Song, X.Y., Chen, Q., Qi, X.Y. Effect of liuwei dihuang pill on erythrocyte aldose reductase activity in early diabetic nephropathy patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 24(12):1087-1090, 2002.
 91. 고유미, 조정훈. 육미지황탕 투여가 체외수정 시술의 결과에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지 14(1):146-156, 2001.
 92. Fu, B., Lun, X., Gong, Y. Effects of the combined therapy of acupuncture with herbal drugs on male immune infertility - a clinical report of 50 cases. *J. Tradit. Chin. Med.* 25(3):186-189, 2005.
 93. 오재근, 최용어, 서인원, 조준용, 유루리. 4주간의 육미지황탕 투여가 최대하운동시 근대 5종 선수들의 혈액성분 및 혈액 가스성분 변화에 미치는 영향. 한국체육대학교대학원, 1991.
 94. 오재근, 강명신, 조준용, 이영일, 최용어. 육미지황탕 投與가 高壓環境에 流出된 흰 쥐의 血液造成과 臟器組織에 미치는 影響. *The Research Institute of Physical Education & Sports Science*. 15(1):37-51, 1996.
 95. 조기호, 정우상, 이경진. 六味地黃丸으로 호전된 당뇨병성 신경병증 1례. *대한한방내과학회지* 20(1):286-290, 1999.
 96. 오병열, 김민상, 유병찬, 김종국, 심재철, 김중원, 최영, 김윤식, 설인찬. 육미지황탕으로 호전시킨 원발성 과수면장애 환자 1례. *대한한방내과학회지* 25(4):383-390, 2004.
 97. 김성균, 이승희, 이한배, 진속창. 갑상선기능항진증에 육미지황탕을 투약한 환자 1례에 관한 증례보고. *대한한방성인병학회지* 8(1):64-68, 2002.