

瓊玉膏加味方이 흰쥐의 成長에 미치는 影響

정봉균 · 윤혜진 · 이유진 · 강미선 · 백정환

대구한의대학교 한의과대학 소아과학교실

Abstract

The Effect of KyungOcGogamibang on the Growth of the Rats

Jung Bong Kyun, Lee Yu Jin, Yun Hye Jin, Kang Mi Sun, Baek Jung Han

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

Objectives

The purpose of this study is to find out the effect of KyungOcGogamibang(KOGE) on the growth of rats.

Methods

First of all, we divided male Sprague-Dawley rats into 4 groups(KOGE1, KOGE2, KOGE3 and control group). Then KOGE1, KOGE2 and KOGE3 groups were administered with KOGE water extracts once a day at a dosage of 250, 500, 1,000mg/kg respectively for 3 weeks. The control group was administered with normal saline in the same manner. We measured the rat's body weight, amount of body weight increased, length of femur, serum GH, serum IGF- I , serum TSH and serum testosterone after each week of administration.

Results

1. There were significant changes of the rat's body weight, the length of the femur, the level of GH, IGF- I and TSH in KOGE1 groups.
2. There were significant changes of the rat's body weight, the length of the femur, the level of IGF- I and TSH in KOGE2 groups.
3. There were significant changes of the rat's body weight, the length of the femur, the level of IGF- I and TSH in KOGE3 groups.

Conclusions

According to the results above, rat in KOGE group have been increased their body weight, length of femur, serum GH, serum IGF-1 compared to the control group. This study shows that groups of KOGE have an effect on promoting the growth, thus it is expected to treat growth problems for children.

Key words : KyungOcGogamibang(KOGE), growth, body weight, length of the femur, GH, IGF- I , TSH

I. 緒 論

최근 우리 사회는 지속적인 경제성장과 식품의 섭취, 영양상태의 개선 등으로 인하여 소아 및 청소년의 성장 발육이 크게 증가하고 또한, 매스미디어를 통해 큰 키를 선호하는 사회적 분위기가 형성되고 있는 것이 현실이며 이렇게 평균 身長이 늘어남에 따라 소아의 성장장애에 대한 관심이 점차 커져 가고 있는 상태이다¹⁻³⁾.

요즘 큰 키를 선호하는 사회적 경향에 따라 성장치료의 수요가 늘고 있으며 이⁴⁾의 성장장애를 주소로 내원한 환자의 치료효과에 대한 고찰과 같은 성장 치료에 대한 보고 등이 있으나 성장장애에 대한 수요나 관심에 비하면 임상적 연구는 부진한 편이다⁵⁾.

韓醫學에서 소아의 生長發育은 先後天的인 要因과 밀접한 관계가 있는 것으로 파악하고 있는데⁶⁾, ‘腎爲先天之本’으로 腎藏精, 腎主骨生髓, 齒者骨之餘, 髮者 腎之榮이라 하여 腎精과 腎陽이 소아의 성장에 주도적인 작용을 하게 되고, 脾爲後天之本으로 脾主肌肉 主四肢하고 氣血生化之原이 되어 先天의 腎 또한 後天水穀精氣의 끊임없는 濡養을 받아야 정상적인 生長發育을 이룰 수 있다^{7,8)}. 그래서 한의학에서는 성장 발달 장애의 주된 원인은 先天的 요인인 腎虛와 後天的 요인인 脾虛로 보아, 주로 補氣 補血 補陽 補陰의 補益法의 치법이 이용되어져 왔다^{6,9)}. 또한 先天的인 요인으로 ‘所以肥瘦長短 大小妍媸 皆肖父母也’¹⁰⁾라고 하여 부모에게서 물려받은 유전적 소인이 소아의 성장에 중요함을 지적하였다⁸⁾.

이러한 腎의 기능은 서양의학의 내분비계의 기능과 유사하며 특히 뇌하수체와 성선의 작용과 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다¹¹⁻²⁾. 성장에 대한 최근 연구 경향은 호르몬에 대한

연구가 활발히 진행되고 있는데 신체와 골격계의 성장에 현저한 영향을 미치는 호르몬으로는 성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 부신피질 호르몬, 성 호르몬, 인슐린과 같은 여러 종류의 펩티드양 성장인자들이 있다¹³⁾. 이러한 호르몬의 내부로부터의 분비와 외부적으로 적절한 영양공급의 복합작용에 의하여 성장이 이루어지는데 이런 외부적 내부적 작용기전 중 한 가지라도 이상이 생기면 정상적인 성장은 기대할 수 없다¹⁴⁾.

성장에 관한 최근 한의학적 연구로는 調元散加味方¹⁾, 參朮健脾湯加味方¹⁵⁾, 六味地黃丸¹⁶⁾ 등과 鹿茸 및 鹿茸藥鍼¹⁷⁾에 대하여 동물의 성장에 미치는 영향을 알아보기 위한 실험적 연구와 다각적인 임상적 연구^{4,18-20)}를 시행하고 있다.

瓊玉膏(KyungOcGo)는 《東醫寶鑑》²¹⁾에서 延年益壽不老의 生精補氣하는 처방으로 瓊玉膏와 연관된 연구로는 瓊玉膏 수침엑스와 Glutathione의 병용투여가 사염화탄소로 유발한 백서의 간손상에 미치는 예방 효과²²⁾, 瓊玉膏가 고혈당, 고혈압, 지구력 및 체중감소에 미치는 영향과 염증, 위궤양, 진통 및 정상체온에 미치는 영향²³⁻⁴⁾, 瓊玉膏와 瓊玉膏 가미방의 면역활성에 관한 연구²⁵⁾, 瓊玉膏 및 瓊玉膏 가미방이 폐암에 미치는 영향²⁶⁾, 瓊玉膏가 노화유발 흰쥐의 항산화능에 미치는 영향²⁷⁾, 산화적 손상으로 유발된 심근세포 고사에 대한 瓊玉膏의 방어효과²⁸⁾ 등의 실험적 규명이 있어왔으나 성장과 관련된 연구는 그리 많지 않은 편이다.

이에 著者는 《東醫寶鑑》²¹⁾에서 填精 補髓하여 毛髮을 검게 하고 齒牙를 소생시키며 萬身이 俱足하여 百病을 제거하는 효능을 가진 延年益壽不老의 生精補氣²⁹⁾하는 瓊玉膏에 補腎益精의 肉蓯蓉³⁰⁾, 補腎陽 壯筋骨의 巴戟天³⁰⁾, 補肝腎 健腰

脚의 狗脊³⁰⁾과 壯元氣 補氣血의 鹿茸³⁰⁾을 加하여 瓊玉膏加味方(KyungOcGogamibang, KOG)이라 命名하고, 成長에 미치는 影響을 알아보고자 瓊玉膏加味方 추출물(KyungOcGogamibang Extract, KOGE)을 흰쥐에 經口投與한 후 體重, 大腿骨의 길이, 血中 성장호르몬(GH), 인슐린양 성장인자(IGF- I), 갑상선 자극 호르몬(TSH), Testosterone을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材料

1) 動物

實驗 動物은 생후 5주된 體重 110±10 g의 수컷 Sprague-Dawley계 rat(효창사이언스, 한국)를 정상군 및 약물투여군(250, 500, 1,000 mg/kg)으로 구분하여 각 實驗群마다 10마리씩 배정하고 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(실내온도 24±2 ℃, 습도50 %)에 1주일간 적응시킨 후, 體重의 차이(130±10 g)가 비교적 적은 개체

를 선택하여 각 實驗群마다 5마리씩 실험에 사용하였다.

2) 藥材

實驗에서 사용된 藥材는 대구한의대학교 부속 대구한방병원 약제과에서 검증을 거친 것을 정선하여 사용하였으며 실험에 사용한 瓊玉膏加味方은 《東醫寶鑑》¹⁹⁾에 收錄된 瓊玉膏의 處方에 肉蓯蓉, 巴戟天, 狗脊, 鹿茸을 加味하였다. 사용된 處方の 내용과 分量은 다음과 같다(Table 1).

2. 方法

1) 檢液 調製

정선된 瓊玉膏加味方(이하 KOG) 514.0 g을 정제수 4,000 ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; liShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 총 95.86g (수율 약 18.65 %)의 물 추출물 (KOGE)을 얻어 실험에 사용하였다.

Table 1. The Prescription of KyungOcGogamibang (KOG)

韓 藥 名	生 藥 名	用量(g)
生地黃	Rehmanniae Radix	180.0
人 蔘	Ginseng Radix	18.0
白伏苓	Poria	36.0
白 蜜	Mel	120.0
肉蓯蓉	Cistanches Herba	40.0
巴戟天	Morindae Officinalis Radix	40.0
狗 脊	Cibotii Rhizoma	40.0
鹿 茸	Cervi Pantotrichum Cornu	40.0
總 量	8 types	514.0g

2) 實驗群의 設定 및 投與

250, 500, 1,000 mg/kg KOGE 투여군(이하 KOGE1, KOGE2, KOGE3)과 정상군(이하 Sham)의 4개 實驗群으로 구분하였다.

KOGE1은 1,000 mg/kg의 KOGE를 생리식염수에 현탁시켜 10 ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 각각 1주, 2주, 3주간 경구 투여하였다.

KOGE2는 500 mg/kg의 KOGE를 생리식염수에 현탁시켜 10 ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 각각 1주, 2주, 3주간 경구 투여하였다.

KOGE3은 250 mg/kg의 KOGE를 생리식염수에 현탁시켜 10 ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 각각 1주, 2주, 3주간 경구 투여하였다.

Sham은 동일한 용량의 생리식염수를 동일한 방법으로 경구 투여하였다.

3) 體重 測定

體重은 환경 적응 후 실험 시작 전에 1차測定하고 각각 1, 2, 3주 후 흰쥐의 血液을採取하기 전에 전자저울(EOB120, OHAUS, USA)로 다시測定하였다. 實驗群은 실험이 시작 된 후 각각 1, 2, 3주 후 희생시켰다.

4) 血液 採取

각각 1, 2, 3주 후 오전(10-12시)에 흰쥐를 ether 마취하에 開胸과 開腹을 시행하여 心臟 穿刺로 血液을 2.5 cc 채취하고 채취한 血液은 즉시 3,000 rpm하에서 10분간 원심 분리한 후 血清을 분리시켜 -70 °C deep freezer에 보관하였다.

5) 大腿骨 길이 測定

血液 採取가 끝난 흰쥐의 大腿骨을 들어내고 연부 조직을 박리한 후 길이를 측정하였다. 大腿骨 길이는 digital caliper(0.01 mm, ABSOLUTE, MITUTOYO, Japan)를 이용하여 대퇴 골두의 끝에서 원위 대퇴부 끝까지의 길이를 측정하였다.

6) 성장 호르몬 測定

Growth Hormone 'Daiichi' kit (일본제일주식회사)를 사용하여 Immunoradiometric assay(IRMA)방법²¹⁾으로 RIAMAT 280(BYK, Germany)를 사용하여 측정하였다.

7) 인슐린양 성장인자-I 測定

Radioimmuno Assay(RIA)방법²²⁾으로 IGF-I-DRIA (Biosource Co., USA)를 이용하여 Cobra Gamma counter(Packard, USA)를 사용하여 측정하였다.

8) 갑상선 자극 호르몬 測定

[¹²⁵I] RIA kit (Nichols Institute Diagnostica, U.S.A.)를 사용하여 檢體 血清 및 Standard 200 μ l를 각 tube에 넣고 [¹²⁵I] TSH antiserum을 100 μ l 가하고 震盪시킨 후 TSH Ab coated bead를 넣고 室溫에서 22 \pm 2時間 反應시키고 洗滌液으로 2번 洗滌한 한 다음 tube에서 물기를 완전히 제거한 다음 gamma counter에서 1分間 反應을 측정하였다.

9) Testosterone 測定

Coat-A-Count Total Testosterone(DPC, USA)를 이용하여 Radioimmuno Assay(RIA)방법²³⁾으로 RIAMAT 280(BYK, Germany)을 사용하여 측정하였다.

3. 統計分析

모든 統計分析은 Window용(ver. 14.0) SPSS를 이용하였다. 각 집단의 측정값은 Mean \pm S.D.로 요약하였고, 각 집단간의 유의성(p<0.05)은 Student's t-test로 분석하였다.

III. 成 績

1. 體重 변화

실험 1주 후의 體重은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 171.31 ± 5.68, 188.37 ± 5.94, 184.92 ± 10.05, 184.03 ± 8.37 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성(p<0.05) 있는 증가를 보였다.

실험 2주 후의 體重은 Sham과 KOGE1,

KOGE2, KOGE3에서 각각 202.60 ± 7.27, 240.54 ± 11.17, 232.25 ± 4.19, 228.68 ± 5.81 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성(p<0.05) 있는 증가를 보였다.

실험 3주 후의 體重은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 261.70 ± 11.88, 303.77 ± 8.78, 294.16 ± 4.52, 289.68 ± 11.81 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성(p<0.05) 있는 증가를 보였다 (Table 2, Fig. 1).

Table 2. Effect of KOGE on the Body Weight in Male SD Rats (g)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	171.31 ± 5.68	202.60 ± 7.27	261.70 ± 11.88
KOGE1	188.37 ± 5.94*	240.54 ± 11.17*	303.77 ± 8.78*
KOGE2	184.92 ± 10.05*	232.25 ± 4.19*	294.16 ± 4.52*
KOGE3	184.03 ± 8.37*	228.68 ± 5.81*	289.68 ± 11.81*

Value are expressed as Mean ± S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group (p<0.05)

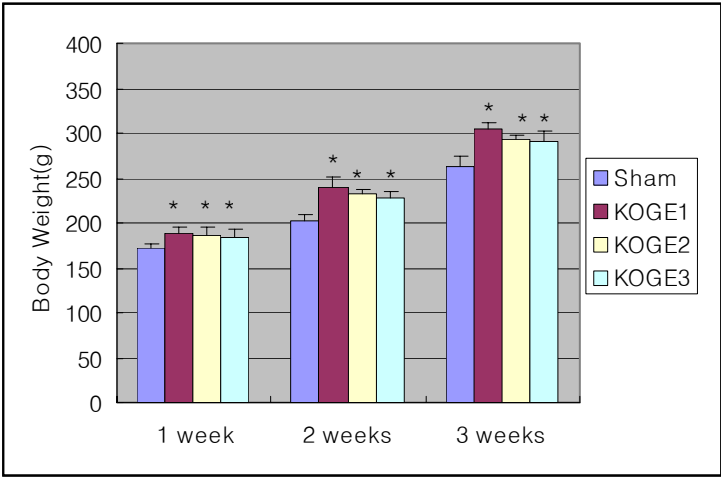


Fig. 1. Effect of KOGE on the body weight in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE,
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg
KOGE. Value are expressed as Mean±S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group (p<0.05)

2. 體重 增加量 변화

실험 1주 후의 體重 增加量은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 35.81 ± 7.94 , 51.97 ± 5.78 , 47.86 ± 9.14 , 47.97 ± 6.47 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성 ($p<0.05$) 있는 증가를 보였으며, KOGE2에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.

실험 2주 후의 體重 增加量은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 64.42 ± 8.30 , 106.58

± 4.82 , 96.26 ± 3.25 , 94.09 ± 5.60 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 3주 후의 體重 增加量은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 126.66 ± 11.54 , 168.97 ± 8.70 , 158.90 ± 3.94 , 153.62 ± 10.71 g으로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다(Table 3, Fig. 2).

Table 3. Effect of KOGE on the Amount of Body Weight Increasing in Male SD Rats (g)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	35.81 ± 7.94	64.42 ± 8.30	126.66 ± 11.54
KOGE1	$51.97 \pm 5.78^*$	$106.58 \pm 4.82^*$	$168.97 \pm 8.70^*$
KOGE2	47.86 ± 9.14	$96.26 \pm 3.25^*$	$158.90 \pm 3.94^*$
KOGE3	$47.97 \pm 6.47^*$	$94.09 \pm 5.60^*$	$153.62 \pm 10.71^*$

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

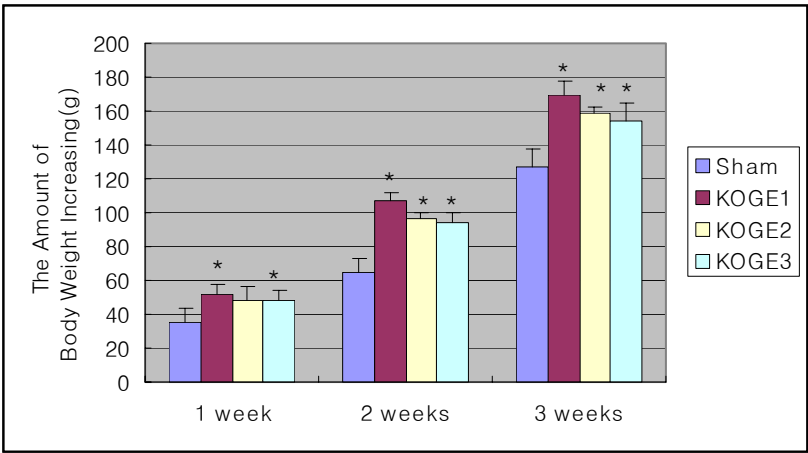


Fig. 2. Effect of KOGE on the amount of body weight increasing in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

3. 大腿骨 길이 변화

실험 1주 후의 大腿骨 길이는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 23.52 ± 0.77 , 26.48 ± 0.63 , 26.22 ± 0.51 , 26.14 ± 0.63 mm로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 2주 후의 大腿骨 길이는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 26.50 ± 0.41 , 29.46 ± 0.81 , 28.86 ± 0.89 , 28.46 ± 0.80 mm로 관찰되어,

KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 3주 후의 大腿骨 길이는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 28.14 ± 0.60 , 31.58 ± 0.38 , 31.18 ± 0.91 , 30.86 ± 0.80 mm로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다(Table 4, Fig. 3).

Table 4. Effect of KOGE on the Length of Femur in Male SD Rats (mm)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	23.52 ± 0.77	26.50 ± 0.41	28.14 ± 0.60
KOGE1	$26.48 \pm 0.63^*$	$29.46 \pm 0.81^*$	$31.58 \pm 0.38^*$
KOGE2	$26.22 \pm 0.51^*$	$28.86 \pm 0.89^*$	$31.18 \pm 0.91^*$
KOGE3	$26.14 \pm 0.63^*$	$28.46 \pm 0.80^*$	$30.86 \pm 0.80^*$

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

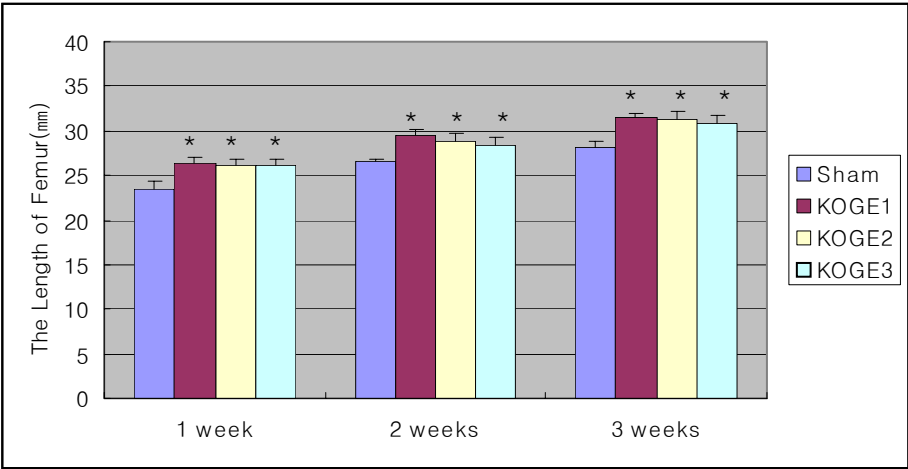


Fig. 3. Effect of KOGE on the length of femur in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

4. 성장호르몬 변화

실험 1주 후의 성장호르몬은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0372 ± 0.0047 , 0.0394 ± 0.0049 , 0.0402 ± 0.0054 , 0.0404 ± 0.0040 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.

실험 2주 후의 성장호르몬은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0314 ± 0.0035 , 0.0380 ± 0.0035 , 0.0350 ± 0.0060 , 0.0338 ± 0.0052 ng/ml로

관찰되어, KOGE1에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였으며, KOGE2, KOGE3에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.

실험 3주 후의 성장호르몬은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0246 ± 0.0033 , 0.0298 ± 0.0028 , 0.0262 ± 0.0026 , 0.0270 ± 0.0042 ng/ml로 관찰되어, KOGE1에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였으며, KOGE2, KOGE3에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 5, Fig. 4).

Table 5. Effect of KOGE on the Serum GH Level in Male SD Rats (ng/ml)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	0.0372 ± 0.0047	0.0314 ± 0.0035	0.0246 ± 0.0033
KOGE1	0.0394 ± 0.0049	$0.0380 \pm 0.0035^*$	$0.0298 \pm 0.0028^*$
KOGE2	0.0402 ± 0.0054	0.0350 ± 0.0060	0.0262 ± 0.0026
KOGE3	0.0404 ± 0.0040	0.0338 ± 0.0052	0.0270 ± 0.0042

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

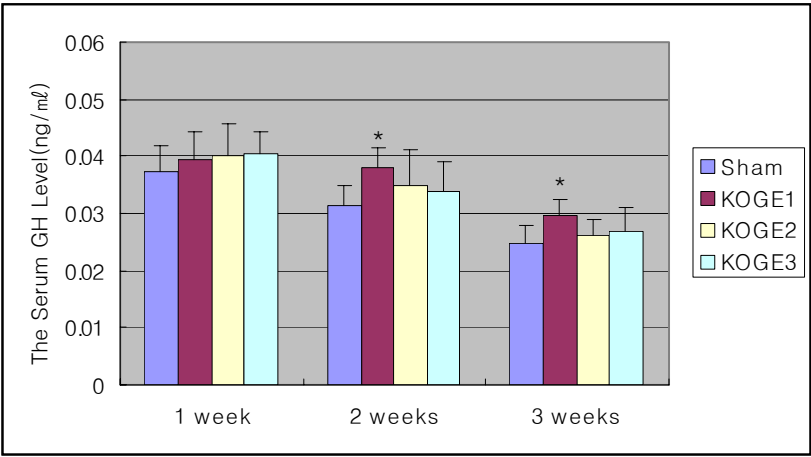


Fig. 4. Effect of KOGE on the serum GH level in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

5. 인슐린양 성장인자- I 변화

실험 1주 후의 인슐린양 성장인자- I는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 948.6 ± 48.72 , 1166.4 ± 59.12 , 1086.4 ± 75.36 , 1094.4 ± 73.20 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 2주 후의 인슐린양 성장인자- I는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 932.2 ± 68.75 ,

1160.4 ± 75.88 , 1105.2 ± 40.23 , 1098.6 ± 39.30 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 3주 후의 인슐린양 성장인자- I는 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 954.4 ± 41.97 , 1180.8 ± 31.19 , 1153.6 ± 42.13 , 1098.2 ± 29.12 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다(Table 6, Fig. 5).

Table 6. Effect of KOGE on the Serum IGF- I Level in Male SD Rats (ng/ml)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	948.6 ± 48.72	932.2 ± 68.75	954.4 ± 41.97
KOGE1	$1166.4 \pm 59.12^*$	$1160.4 \pm 75.88^*$	$1180.8 \pm 31.19^*$
KOGE2	$1086.4 \pm 75.36^*$	$1105.2 \pm 40.23^*$	$1153.6 \pm 42.13^*$
KOGE3	$1094.4 \pm 73.20^*$	$1098.6 \pm 39.30^*$	$1098.2 \pm 29.12^*$

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

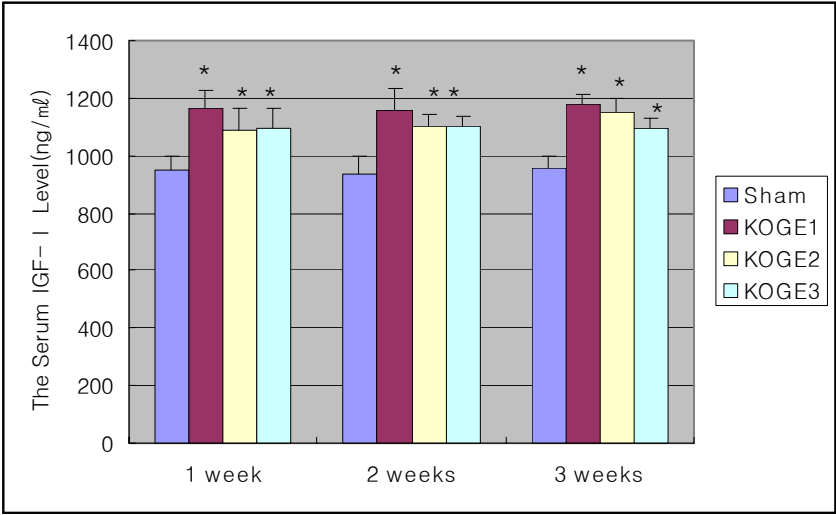


Fig. 5. Effect of KOGE on the serum IGF- I level in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

6. 갑상선 자극 호르몬 변화

실험 1주 후의 갑상선 자극 호르몬은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0210 ± 0.0022 , 0.0272 ± 0.0026 , 0.0280 ± 0.0013 , 0.0240 ± 0.0032 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 관찰되어, KOGE1, KOGE2에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였으며, KOGE3에서 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았다.

실험 2주 후의 갑상선 자극 호르몬은 Sham과

KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0198 ± 0.0013 , 0.0264 ± 0.0015 , 0.0256 ± 0.0015 , 0.0256 ± 0.0011 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다.

실험 3주 후의 갑상선 자극 호르몬은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.0198 ± 0.00217 , 0.0268 ± 0.00084 , 0.0262 ± 0.00084 , 0.0244 ± 0.00114 $\mu\text{IU}/\text{mL}$ 로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 유의성($p<0.05$) 있는 증가를 보였다(Table 7, Fig. 6).

Table 7. Effect of KOGE on the Serum TSH Level in Male SD Rats ($\mu\text{IU}/\text{mL}$)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	0.0210 ± 0.0022	0.0198 ± 0.0013	0.0198 ± 0.00217
KOGE1	$0.0272 \pm 0.0026^*$	$0.0264 \pm 0.0015^*$	$0.0268 \pm 0.00084^*$
KOGE2	$0.0280 \pm 0.0013^*$	$0.0256 \pm 0.0015^*$	$0.0262 \pm 0.00084^*$
KOGE3	0.0240 ± 0.0032	$0.0256 \pm 0.0011^*$	$0.0244 \pm 0.00114^*$

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

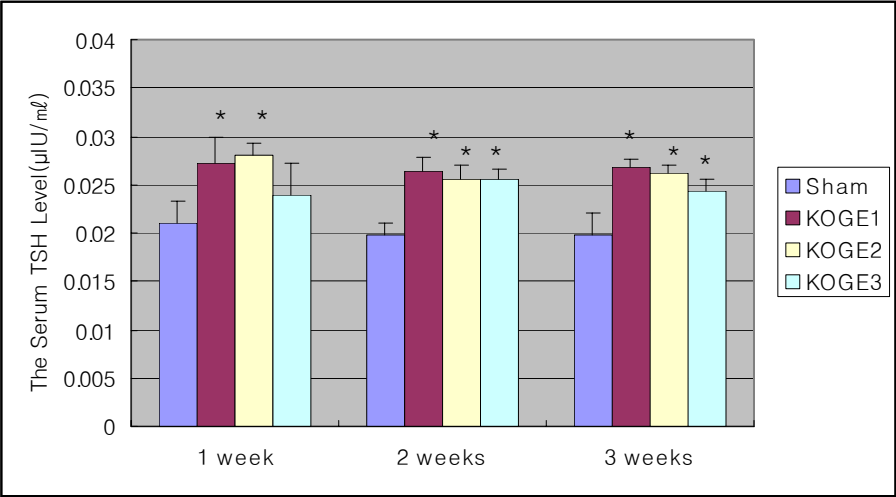


Fig. 6. Effect of KOGE on the serum TSH level in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.
* : Statistically significant as compared with Sham group ($p<0.05$)

7. Testosterone 변화

실험 1주 후의 Testosterone은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.254 ± 0.0240 , 0.260 ± 0.0316 , 0.254 ± 0.0241 , 0.244 ± 0.0391 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2에서 Sham에 비해 비슷하거나 증가하는 경향을, KOGE3에서 감소하는 경향을 보였으며 각각의 유의성($p<0.05$)은 인정되지 않았다.

실험 2주 후의 Testosterone은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.244 ± 0.0398 , 0.248 ± 0.0507 , 0.246 ± 0.0439 , $0.242 \pm$

0.0444 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2에서 Sham에 비해 증가하는 경향을, KOGE3에서 감소하는 경향을 보였으며 각각의 유의성($p<0.05$)은 인정되지 않았다.

실험 3주 후의 Testosterone은 Sham과 KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 각각 0.274 ± 0.0289 , 0.240 ± 0.0235 , 0.270 ± 0.0292 , 0.258 ± 0.0192 ng/ml로 관찰되어, KOGE1, KOGE2, KOGE3에서 Sham에 비해 감소하는 경향을 보였으며 각각의 유의성($p<0.05$)은 인정되지 않았다(Table 8, Fig. 7).

Table 8. Effect of KOGE on the Serum Testosterone Level in Male SD Rats (ng/ml)

	1 week	2 weeks	3 weeks
Sham	0.254 ± 0.0240	0.244 ± 0.0398	0.274 ± 0.0289
KOGE1	0.260 ± 0.0316	0.248 ± 0.0507	0.240 ± 0.0235
KOGE2	0.254 ± 0.0241	0.246 ± 0.0439	0.270 ± 0.0292
KOGE3	0.244 ± 0.0391	0.242 ± 0.0444	0.258 ± 0.0192

Value are expressed as Mean \pm S.D.
Sham : administrated normal saline
KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE
KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE
KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE

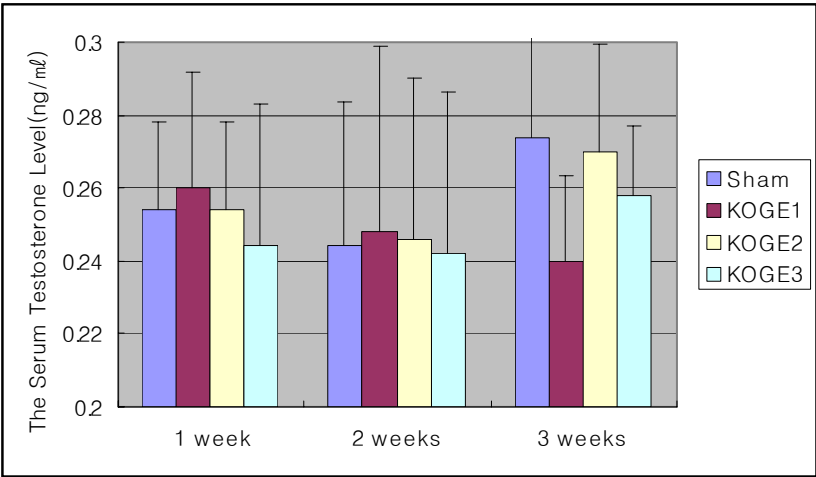


Fig. 7. Effect of KOGE on the serum testosterone level in male SD rats
Sham : administrated normal saline, KOGE1 : administrated 1,000mg/kg KOGE, KOGE2 : administrated 500mg/kg KOGE, KOGE3 : administrated 250mg/kg KOGE. Value are expressed as Mean \pm S.D.

IV. 考 察

최근 成長과 관련된 研究 경향으로 六味地黃湯加味方³⁴⁾, 六味地黃丸, 調元散加味方¹⁾ 과 같은 腎虛와 연관된 처방과 參朮健脾湯加味方¹⁵⁾, 補中益氣湯加味方³⁵⁾ 등과 같은 脾虛와 연관된 처방을 중심으로 이루어지고 있으며, 金 등¹⁷⁾의 鹿茸藥鍼과 人參藥鍼을 이용한 실험적 연구, 이 등³⁶⁾의 鹿茸, 姜 등³⁷⁾의 鹿茸四斤丸을 이용한 유전자 발현 profile 분석에 대한 연구 등이 있다.

韓醫學에서 소아의 성장발육은 先後天的인 要因과 밀접한 관계가 있는 것으로 파악하고 있는데⁶⁾, ‘腎爲先天之本’으로 腎藏精, 腎主骨生髓, 齒者骨之餘, 髮者 腎之榮이라 하여 腎精과 腎陽이 小兒의 成長에 주도적인 작용을 하게 되고, 脾爲後天之本으로 脾主肌肉 主四肢하고 氣血生化之原이 되어 先天의 腎 또한 後天水穀精氣의 끊임없는 濡養을 받아야 정상적인 生長發育을 이룰 수 있다^{7,8)}.

성장 발달 장애의 치법은 변증을 통해 腎陽虛일 때 金櫃腎氣丸, 腎陰虛일 때 六味地黃湯, 脾氣虛弱일 때는 四君子湯, 脾陽不振일 때는 理中湯 계통의 처방을 사용하고 있으며^{9,38)}, 성장 발달 장애의 주된 원인이 선천적 요인인 腎虛와 후천적 요인인 脾虛로 보아, 주로 補氣 補血 補陽 補陰의 補益法의 치법이 이용되어져 왔다^{6,9)}.

이에 著者는 《東醫寶鑑》²¹⁾에서 填精 補髓하여 毛髮을 검게 하고 齒牙를 소생시키며 萬身이 俱足하여 百病을 제거하는 효능을 가진 延年益壽不老의 生精補氣²⁹⁾하는 瓊玉膏에 補腎益精의 肉蓯蓉³⁰⁾, 補腎陽 壯筋骨의 巴戟天³⁰⁾, 補肝腎 健腰脚의 狗脊³⁰⁾과 壯元氣 補氣血의 鹿茸³⁰⁾을 加하여 瓊玉膏加味方이라 命名하고, 成長에 미치는 영향을 알아보고자 瓊玉膏

加味方 추출물을 흰쥐에 經口投與한 후 體重, 大腿骨의 길이, 혈중 성장 호르몬(GH), 인슐린 양 성장인자(IGF-I), 갑상선 자극 호르몬(TSH), Testosterone을 측정하였다.

일반적인 성장의 지표로 체중과 신장, 뼈의 길이 등을 이용하여 간단하게 성장을 확인한 결과 體重 變化에서 具 등³⁹⁾의 補陽成長湯, 具 등³⁴⁾의 六味地黃湯加味方, 李 등⁴⁰⁾의 加味歸茸湯, 金 등¹⁷⁾의 鹿茸經口藥鍼 등에서 유의성 있는 증가를 보고하였으나, 朴 등¹⁶⁾의 六味地黃丸, 朴 등⁴¹⁾의 活血成長散, 閔 등³⁵⁾의 補中益氣湯加味方 등에서는 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었다고 보고하였으며 朴 등⁴¹⁾은 식이섭취량의 유의성이 없음을 보고하였다. 체중의 증가가 성장의 증가와 비례한다는 연구결과⁴²⁾에 따라 성장의 지표로 체중의 변화를 관찰하였다.

본 실험의 체중 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3는 각각 1, 2, 3주 후 Sham에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, 체중 증가량에서 KOGE1, KOGE3은 각각 1, 2, 3주 후 Sham에 비해 유의성 있게 증가하였다. 본 실험에서 신체대상의 변화를 통한 성장의 한 지표인 體重과 體重增加量의 변화가 정상군에 비해 유의성 있게 증가한 것은 瓊玉膏加味方이 體重 증가변화에 유의한 영향을 끼친 것으로 생각되어진다.

신장과 뼈, 꼬리의 길이 변화에서 具 등³⁹⁾은 총신장과 대퇴골, 具 등³⁴⁾은 대퇴골과 꼬리길이, 鄭 등⁸⁾은 총신장과 꼬리, 姜 등³⁷⁾은 총신장과 tibia의 유의성 있는 증가를 보고하였고, 朴 등⁴¹⁾은 체장, 대퇴골, 등뼈길이, 朴 등¹⁶⁾은 femur와 tibia, 閔 등³⁵⁾은 대퇴골과 꼬리길이 변화에서 유의성 없음을 보고하였다. 또한 林 등⁴³⁾은 골길이 성장 측정법으로 형광표식자를 이용한 골길이 성장 효능평가법을 이용하여 장골의 길이

성장을 측정하고⁴⁴⁾, 성장판 연골세포의 증식에 관여하는 대표적인 인자로 골형성 단백질(BMP) 중 성장판에서 합성되어 분비되는 BMP-2의 조직 내 발현 양상을 관찰하였다⁴⁵⁾.

본 실험의 大腿骨 길이 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3는 각각 1, 2, 3주후 Sham에 비해 유의성 있는 증가를 보였다. 선행된 여러 실험들에서도 골격계의 대표적 장골인 大腿骨의 길이변화를 지표로 성장에 대한 연구들이 진행되었는데, 본 실험에서도 大腿骨을 성장의 지표로 삼아 정상군에 비해 유의성 있게 증가한 것은 瓊玉膏加味方이 성장에 유의한 영향이 있다고 판단되며, 또한 골격계의 대표적인 장골인 大腿骨의 길이 성장에 유의한 효과가 있었으므로 기타의 다른 장골의 길이 성장에도 효과를 나타내어 전체 身長의 증가에도 영향을 미칠 것으로 생각되어진다.

성장에 대한 최근 연구 경향은 호르몬에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 신체와 골격계의 성장에 현저한 영향을 미치는 호르몬으로는 성장 호르몬, 갑상선 호르몬, 부신피질 호르몬, 성 호르몬, 인슐린과 같은 여러 종류의 펩티드양 성장인자들이 있다^{2,13)}. 이러한 호르몬의 내부로부터의 분비와 외부적으로 적절 한 영양공급의 복합작용에 의하여 성장이 이루어지는데 이런 외부적 내부적 작용기전 중 한 가지라도 이상이 생기면 정상적인 성장은 기대할 수 없다^{14,46)}.

성장 호르몬의 작용중 하나는 성장효과로 간 및 연골 조직의 말초 조직에서 인슐린양 성장 인자를 생성하여 IGF- I가 연골 조직에 작용하여 성장을 자극하고, 다른 하나는 대사작용을 통해서 당생성 및 단백 동화작용을 증가시키고 지방 조직으로부터 지방산의 동원을 증가시킨다¹³⁾. 성장 호르몬의 작용 중 하나는 성장효과로 간 및 연골 조직의 말초 조직에서

인슐린양 성장 인자를 생성하여 IGF- I가 연골 조직에 작용하여 성장을 자극하고 다른 하나는 대사작용을 통해서 당생성 및 단백 동화작용을 증가시키고 지방 조직으로부터 지방산의 동원을 증가시킨다¹³⁾.

본 실험의 성장호르몬 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3는 각각 1, 2주 후에는 Sham에 비해 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 없었으며 3주 후 KOGE3에서만 유의성 있는 증가를 보였다. 대퇴골의 길이가 유의성 있게 증가하였으나 성장호르몬의 유의성이 인정되지 않은 것은 대퇴골의 성장이 성장호르몬 만으로 결정되는 것이 아님을 나타내는 것으로 생각된다. 또한 성장호르몬을 측정하는 것은 단순히 아무 때나 측정하는 것은 아무 의미 없으므로 clonidine, L-dopa, insuline, arginine, glucagon 등의 성장호르몬 분비를 증가시키는 약물을 이용한 유발검사를 실시하여 성장호르몬의 분비 상태를 판단하는 것이 추천되며⁴⁷⁻⁴⁹⁾, 생리적인 검사가 아니라 인위적인 상태에서 이루어지는 검사이며 감수성과 특이성에서 정확성이 떨어지는 문제점이 있다⁴⁷⁻⁵⁰⁾.

IGF- I와 IGFBP-3는 성장 호르몬에 의존적 이면서도 하루 중에도 비교적 높은 농도로 일정한 수준을 유지하므로 성장 호르몬 유발 검사의 단점을 보완해 줄 수 있는 유용한 수단이 되고 성장 호르몬 반응과 효율을 평가할 수 있는 좋은 지표로 이용될 수 있지만 IGF- I의 평가에는 성장 호르몬 뿐 만 아니라 연령, 성별, 성숙속도, 영양 상태에 따른 영향을 고려해야 한다⁵¹⁻²⁾.

성장 호르몬과 IGF의 작용이 항상 일치하는 것은 아니며 성장 호르몬은 전구연골세포가 분화되는 과정에 관여하며, 분화된 세포나 주위의 세포에서 IGF를 분비하여 세포분열과 클론의 확장이 일어나는 것으로 알려져 있으며

⁵³⁾, IGF 체계는 IGF- I 과 II, I 형과 II 형 IGF 수용체, 결합단백질인 IGFBP(IGF binding protein)으로 구성된다. 인슐린과 구조적으로 유사한 IGF는 세포분열 작용뿐만 아니라 세포의 증식, 분화와 생존에도 관여하고 있으며 성장 호르몬이 IGF- I 을 생성하기 위해서는 두 가지 인자가 필요하다. 즉 영양, 특히 단백질의 공급과 인슐린이다. 이들 두 가지 인자가 존재하여야 성장 호르몬이 IGF- I 을 생성하게 되므로 영양결핍을 초래할 수 있는 만성질환을 가진 환자나, 조절이 불량한 당뇨병 환자에서는 성장 호르몬이 존재하더라도 IGF- I 의 생성이 감소되어 성장장애가 초래된다^{47,54)}. 정상 신생아에서의 혈청 IGF- I 의 농도는 성인의 30-50%인데 소아기에 서서히 증가하고 사춘기 동안에 2~3배 증가하여 성인의 농도에 도달하고 혈청 IGF- I 의 농도는 성장 호르몬뿐만 아니라 역연령, 성별, 성숙속도, 영양상태 등에 따라 많은 영향을 받는다⁵⁴⁾.

인슐린은 성장에 1차적으로 관여하는 호르몬은 아니나 혈액 중에 고농도일 때 성장인자로 성장에 관여 한다⁵⁴⁻⁵⁾. 이중 인슐린양 성장인자- I 은 성장 호르몬의 성장 효과를 매개로 하여 세포 분열 및 성장에 관여 한다⁵⁴⁾.

具 등³⁹⁾은 IGFBP-3 변화를, 朴 등^{16,41)}은 Insulin 변화를, 姜 등³⁷⁾은 鹿茸四斤丸이 IGF-1 mRNA 유전자 발현의 증가를 보고하였다.

본 실험의 인슐린양 성장인자- I 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3는 1, 2, 3주후 Sham 에 비해 유의성 있게 증가하였다. 따라서 瓊玉膏加味方이 성장촉진작용을 중재하는 중요한 매개체인 인슐린양 성장인자- I 의 합성과 분비를 향상시키는 효과로 성장에 도움을 줄 것으로 생각된다.

갑상선 호르몬은 인체 태아에서 초기 성장과 발달에 중요한 역할을 하며 갑상선 호르몬

에 의존적인 뇌성장 및 발달의 결정적인 시기는 임신 기간을 걸쳐 생후 2~3세까지이며 뇌하수체 전엽에서 성장 호르몬의 합성에 없어서는 안 될 필수적 호르몬이다. 또한 조직에서 성장 호르몬이 최대효과를 나타내기 위해서도 반드시 필요하며 골단부 연골 성장판에 작용하여 성장을 촉진한다. 갑상선 호르몬 부족에 의한 성장 지연은 성장판에 대한 갑상선호르몬의 작용결핍과 뇌하수체의 성장 호르몬 분비결핍으로 설명될 수 있다. 갑상선 자극 호르몬은 뇌하수체 전엽에서 분비되는 호르몬으로 갑상선 호르몬의 생성과 갑상선 세포 증식을 촉진하여 내분비 기능을 강화하여 단백질, 지방, 당질 대사에 현저한 영향을 미치고 대사량을 증가시키는 효과가 있다¹³⁻⁴⁾.

갑상선 자극 호르몬 변화에서 朴 등¹⁶⁾은 갑상선 호르몬 T3에서는 유의성 있음을, T4에서는 유의성 없음을 보고하였다.

본 실험의 갑상선 자극 호르몬 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3 모두 2, 3주후 Sham 에 비해 유의성 있는 증가를 보였다. 이는 瓊玉膏加味方이 갑상선 자극 호르몬의 합성과 분비를 촉진시킴으로서 인체의 신진대사를 왕성하게 할 뿐만이 아니라 성장 호르몬의 합성과 조직에서 성장 호르몬의 작용증대 및 골단부 연골 성장판에도 영향을 미쳐 성장에 유효한 작용을 미칠 것으로 생각된다.

성호르몬은 뇌하수체에서 성장 호르몬의 합성을 증가시키며, 성장 호르몬의 생물학적 효능을 증가시킨다. 또 골격계를 직접 자극하여 성장을 촉진시키지만 성장 호르몬과는 달리 골격계의 성숙을 촉진시키고 성장 호르몬은 장골의 성장에 관여하는데 비해 성호르몬은 척추의 성장에 관여한다. 성호르몬은 성장 호르몬과 복합작용에 의해 사춘기 성장 급증을 일으키므로 성호르몬이 증가될 경우 성장의

급진전이 오지만, 골격계의 성숙 또한 급진적으로 이루어져 골단부의 융합이 빨리 오게 되므로 결국 성인 身長의 감소를 초래할 수 있다^{14,56)}. 남성호르몬인 Testosterone은 성장을 촉진시키고 체중과 근육량을 증가시키지만 이들이 성장을 촉진시키기 위해서는 성장 호르몬이 반드시 있어야 한다. 성장 호르몬을 투여한 후 Testosterone을 주사하면 성장 촉진이 현저하게 나타나지만 Testosterone만 단독으로 투여할 경우 골단의 성숙을 촉진시켜 성장 잠재력을 감소시켜 성인 신장치는 오히려 감소시킬 수 있다⁵⁶⁾. 성장기 중 청소년기에 급격한 성장을 보이는 것은 2차 성징을 동반한 성호르몬의 작용으로 인한 것으로 보고되고 있으며⁵⁷⁾, Testosterone의 사춘기 성장 촉진 효과는 이미 밝혀져 있지만⁵⁸⁻⁹⁾, 조기에 과도하게 분비되면 골단을 융합하게끔 하여 결과적으로 성장을 정지시키기도 한다⁶⁰⁾. 골성장은 복합적인 과정으로 여러 전신적 호르몬과 국소적으로 작용하는 성장인자에 의해 영향을 받게 된다. 골형성에서 전신적 호르몬의 효과⁶¹⁻²⁾와 국소적 성장인자간의 연관성에 대한 연구⁶³⁻⁴⁾가 지속되고 있다.

Testosterone 변화에서 朴 등¹⁶⁾은 유의성 없는 감소를 보고하였다.

본 실험의 성장호르몬 변화에서 KOGE1, KOGE2, KOGE3 모두 1, 2, 3주 후 Sham에 비해 유의성은 없었다. 만약 성장 호르몬의 동반 상승이 없는 Testosterone만의 증가가 관찰되었다면 골단의 성숙을 촉진시켜 성장 잠재력을 감소시킴으로 오히려 성인 신장치를 감소시키는 결과를 유도할 수 있을 것으로 생각되지만, 본 실험에서는 모든 실험군에서 통계적으로 유의한 수준의 Testosterone의 증가가 인정되지 않았으므로 瓊玉膏加味方이 일으킨 體重의 증가와 大腿骨 길이의 증가가 성호르몬을 증가

시켜 사춘기 성장 급증을 조발시킨 결과가 아니므로 골격계의 성숙은 촉진시키지 않은 상태에서 성장에 유의한 영향을 미치지므로 성인 신장에 유의한 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다.

以上の 結果로 보아 瓊玉膏加味方이 Testosterone 변화에서는 유의성이 없었고, 성장 호르몬, 인슐린양 성장인자- I, 갑상선 자극 호르몬의 증가가 확인 되었으며, 이로 인해 體重 증가량, 大腿骨 길이 변화에 영향을 준 것으로 생각되며, 앞으로 보다 다양한 성장관련 지표를 통한 비교와 임상적 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

V. 結 論

生精補氣하는 瓊玉膏加味方이 成長에 미치는 影響을 알아보기 위하여 흰쥐에 1주, 2주, 3주씩 경옥고추출물을 經口投與한 후 각각 體重, 大腿骨 길이, 혈중 성장호르몬, 인슐린양 성장인자- I, 갑상선 자극 호르몬, Testosterone을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 경옥고추출물1은 체중, 대퇴골 길이, 인슐린양 성장인자- I, 갑상선 자극 호르몬을 1, 2, 3주 후 각각 유의성 있게 증가시켰으며, 성장 호르몬을 2, 3주 후 유의성 있게 증가시켰다.
2. 경옥고추출물2는 체중, 대퇴골 길이, 인슐린양 성장인자- I, 갑상선 자극 호르몬을 1, 2, 3주 후 각각 유의성 있게 증가시켰다.
3. 경옥고추출물3은 체중, 대퇴골 길이, 인슐린양 성장인자- I 을 1, 2, 3주 후 각각 유의성 있게 증가시켰으며, 갑상선 자극 호르몬을 2, 3주 후 유의성 있게 증가시켰다.

參考文獻

1. 김봉성, 서정민, 백정환. 調元散加味方이 흰쥐의 성장에 미치는 영향. 大韓韓方小兒科學會誌. 2006;20(2):19-34.
2. 김덕희. 성장호르몬의 성장 촉진 및 대사효과. 소아과. 2000;43(2):165-71.
3. 김명진, 김선진, 김덕희. 실험동물에서 서방출형인 성장 호르몬제형의 약물동태. 소아과내분비회지. 1998;3(1):37-45.
4. 李東炫, 金德坤. 成長障礙를 主訴로 來院한 患兒의 治療效果에 對한 考察. 大韓韓方小兒科學會誌. 1998;12(1):145-62.
5. 이지영, 정민정, 최지명, 유선애, 이승연. 성장장애에 관한 임상 연구의 최근 동향-최근 중의 잡지를 중심으로. 大韓韓方小兒科學會誌. 2007;21(1):155-71.
6. 鄭宰煥, 丁圭萬. 어린이 成長에 對한 韓醫學的 考察. 大韓韓方小兒科學會誌. 1996;10(1):1-16.
7. 王伯岳, 江育仁. 中醫兒科學. 서울:도서출판鼎談. 1994;23, 34-7, 84-5, 176-84, 582-4.
8. 鄭連熙. 成長障礙에 對한 文獻的 考察. 大韓韓方小兒科學會誌. 1999;13(1):17-62.
9. 金德坤, 金允姬, 金璋顯, 朴恩貞, 白政翰, 李承蓮, 李進容, 張奎台 編著. 東醫 小兒科學. 서울:도서출판鼎談. 2002;28-30, 59-63, 718-26.
10. 萬全. 幼科發揮大全. 北京:人民衛生出版社. 1986;7-8, 24, 86-8.
11. 金完熙, 金廣中. 臟象學의 理論과 臨床. 서울:一中社. 1996;54.
12. 金完熙. 臟腑辨證論治. 서울:成輔社. 1985;201-45, 281-304.
13. 최영길 외. 내분비학. 서울:의학출판사. 1994;601-26.
14. 안효섭. 홍창의 소아과학(제8판). 서울:대한교과서(주). 2004;22-55, 979-82, 989-92.
15. 구진숙, 백정환. 參朮健脾湯加味方이 흰쥐의 성장에 미치는 영향. 大韓韓方小兒科學會誌. 2006;20(1):49-67.
16. 박병모, 소경순, 정찬길. 六味地黃丸이 흰쥐의 성장에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 2003;7(2):23-33.
17. 김영태, 손양선, 진수희, 한상원, 심인섭, 임사비나, 이학인. 鹿茸 및 鹿茸藥鍼이 動物의 成長과 知能發達에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2001;18(5):122-34.
18. 金璋顯. 成長障礙에 關한 臨床的 研究 (I). 대한한방소아과학회지. 1998;12(1): 95-110.
19. 서영민, 장규태, 김장현. 허약아의 성장에 관한 연구. 대한한방소아과학회지. 2004;18(1):77-91.
20. 정환수, 이훈, 이진용, 김덕곤. 補陽成長湯 투여가 사춘기 전 소아의 신장성장에 미치는 효과에 대한 임상적 연구. 대한한방소아과학회지. 2001;15(1):47-57.
21. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1986;78.
22. 권원준, 김일혁. 의약품의 병용투여에 관한 연구; 경옥고 수침엑스와 Glutathione의 병용투여가 사업화탄소로 유발한 백서의 간손상에 미치는 예방 효과. 약학논총. 1992;6:13-20.
23. 황완균. 경옥고의 생리활성 II; 고혈당, 고혈압, 지구력 및 체중감소에 미치는 영향. 생약학회지. 1994;96:51-8.
24. 황완균. 경옥고의 생리활성 III; 염증, 위궤양, 진통 및 정상체온에 미치는 영향. 생약학회지. 1994;97:153-9.
25. 이은숙, 이준우, 배진승, 서부일. 경옥고와 경옥고 가미방의 면역활성에 관한 연구. 大韓本草學會誌. 2002;17(2):95-100.
26. 이은숙, 이준우, 배진승, 서부일. 경옥고 및

- 경옥고 가미방이 폐암에 미치는 영향. 大韓本草學會誌. 2002;17(2):101-9.
27. 곽병준, 이승실, 백진웅, 이상재. 瓊玉膏가 노화유발 흰쥐의 항산화능에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 2003;7(2):85-96.
28. 신선호, 양격석. 산화적 손상으로 유발된 심근세포 고사에 대한 瓊玉膏의 방어효과. 大韓韓醫學會誌. 2004;25(3):149-59.
29. 신재용. 방약합편해설. 서울:전통의학연구소. 1988:55-6.
30. 全國韓醫科大學 本草學教授 共編著. 本草學. 서울:도서출판 永林社. 2000:545-6, 549-51, 560-1.
31. Rakover Y., Lavi I., Masalah R., Issam T., Weiner E., Ben-Shlomo I. Comparison between four immunoassays for growth hormone(GH) measurement as guides to clinical decisions following GH provocative tests. J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000;637-43.
32. Baxer RC, Martin JL. Radioimmunoassay of growth hormone dependent insulin like growth factor binding protein in human plasma. J Clin Invest. 1986;1504-12.
33. 金井 泉, 金井 正光. 臨床検査法提要. 서울:高文社. 1993:573,626.
34. 구진숙, 김장현. 육미지황탕가미방이 흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2005;19(1):67-82.
35. 민상연, 장규태, 김장현. 補中益氣湯加味方이 흰쥐의 성장과 학습 및 기억에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2005;19(2):434-40.
36. 이종우, 김덕곤. 녹용이 조골세포 성장에 미치는 유전자 발현 profile 분석에 대한 연구. 대한한방소아과학회지. 2002;16(1):39-74.
37. 강기원, 고흥균, 이운호. 鹿茸四斤丸藥鍼 및 經口投與가 흰쥐의 成長과 知能發達에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2003;20(6):45-62.
38. 정규만. 십전대보탕가감방인 보아탕이 성장기 Rat의 체중에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 황제의학. 1979:13-9.
39. 具恩貞, 金德坤. 補陽成長湯이 생쥐와 흰쥐의 成長에 미치는 影響. 대한한방소아과학회. 2002;16(1):149-70.
40. 이경임, 김윤희, 유동렬. 가미귀용탕이 새끼 생쥐의 면역반응 및 성장에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2004;18(1):221-46.
41. 박승만, 한창규. 활혈성장산과 KC101이 흰쥐의 성장발육에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2003;24(1):1-8.
42. 具本泓, 李太業, 李秉祐. 韓藥 複合製劑의 投與가 돼지의 成長 및 成長호르몬 分泌에 미치는 影響. 대한한방소아과학회지. 1998;12(1):277-87.
43. 임강현, 김호현. 성장관련 한약 혼합제제의 흰쥐 장골 길이성장에 대한 효과. 대한본초학회지. 2003;18(3):181-6.
44. Leem K, Park SY, Lee DH, Kim H. Lovastatin increases longitudinal bone growth and bone morphogenetic protein-2 levels in the growth plate of Sprague-Dawley rats. Eur J Pediatr. 2002;161(7):406-7.
45. Vorkamp A, Pathi S, Peretti GM, Caruso EM, Zaleske DJ, Tabin CJ. Recapitulation of signals regulating embryoni bone formation during postnatal growth and in fracture repair, Mech Dev. 1998;71:65-76.
46. 이상주. 소아과개요. 서울:현문사. 1991:16-20.
47. 양세원. 성장 호르몬 결핍증 진단에 생리적 호르몬 분비 평가의 의의. 대한소아내분비학회지. 1998;3(2):133-5.
48. 오필수, 신재호, 차재국 외. 성장 호르몬 결핍성 환자에서 약물 자극 분비된 성장 호르몬과

- 야간 3시간에 자연 분비된 성장 호르몬과의 연관성. 대한내분비학회지. 1998;13(1):16-23.
49. 유한옥. 약물자극검사에 의한 성장호르몬 결핍증 평가의 문제. 대한소아내분비학회지. 1998;13(2):138-43.
50. Shah A, Stanhope R, Matthews D. Hazards of pharmacological test of growth hormone secretion in childhood. Br Med J. 1992; 304(6820):173-4.
51. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone(GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(11):3990-3.
52. Cohen P, Bright GM, Rogol AD, Kappelgaard AM, Rosenfeld RG. American Norditropin Clinical Trials Group. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(1):90-8.
53. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. Differentiation. 1985;29(3):195-8.
54. 김호성. 성장장애에서 인슐린양 성장인자와 인슐린양 성장인자 결합단백질의 역할. 대한내분비학회지. 2000;18(6):543-51.
55. 민현기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 서울:고려의학. 1999:707- 897.
56. 서울대학교대학. 내분비학. 서울:서울대학교 출판부. 1985:247-65.
57. Grumbach MM. Estrogen, bone, growth and sex : a sea change in conventional wisdom. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;1:1439-55.
58. Attie KM, Ramirez NR, Conte FA, Kaplan SL, Grumbach MM. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency ; evidence for a direct role of sex steroids. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1990;71:975-83.
59. Keenan BS, Richards GE, Ponder SW, Dallas JS, Nagamani M, Smith ER. Androgen-stimulated pubertal growth ; the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor I in the treatment of short stature and delayed puberty. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998;76:996-1001.
60. William F. Ganong. Review of medical physiology. California: LANGE Medical Publication. 1975:305-7.
61. Canalis E. The hormonal and local regulation of bone formation. Endocr Rev. 1983;4:62.
62. Canalis E. Effects of growth factors on bone cell replication and differentiation. Clin Orthop Related Res. 1985;193:246.
63. Canalis E. The regulation of bone formation by local growth factors. Bone and Mineral Research. 1989;6:27.
64. Centrella M, Canalis E. Local regulators of skeletal growth, a perspective. Endocr Rev. 1985;6:544.