

# 皂角刺가 Estradiol valerate에 의하여 유발된 다낭성난소에 미치는 영향

신동선 · 김형우 · 조수인 · 안원근\*

부산대학교 한의학전문대학원

## Effects of *Angelicae Gleditsiae Spina* on Polycystic Ovary Induced by Estradiol Valerate in Rats

Dong Sung Shin, Hyung Woo Kim, Su In Cho, Won Gun An\*

School of Korean Medicine, Pusan National University

This study was designed to investigate the effects of *Gleditsiae Spina* (GS) on polycystic ovary (PCO) induced by estradiol valerate in female rats. We investigated the effects of GS on changes in body weights and food and water uptake for 5 weeks. In addition, we also examined the effects on ovary weights. Finally, we observed histopathological changes in PCO rats. Treatment with GS did not affect body weights, amount of food and water uptake compared with non-treated control group. Administration group of GS restored body/ovary weight ratio to normal levels, which were lowered by induction of PCO. In histopathological observation, formation of cysts was suppressed in GS group compared with non-treated control group. These results suggest that GS can be used for patients with PCO to prevent formation of cystic follicles and malfunction of ovary.

Key words : *gleditsiae spina*, polycystic ovary, cystic follicles

### 서 론

다낭성난소증후군 (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)은 단일 증상의 질환이라기 보다는 비만, 불임, 월경이상, 다모증 등의 다양한 증상이 발현하며, 황체화호르몬, 안드로겐, 인슐린 등의 혈중 농도가 증가하는 내분비계 질환을 동반한다<sup>1)</sup>. PCOS의 발생기전은 분명하지 않으며, 무배란으로 인한 불임증의 가장 많은 원인이다<sup>2)</sup>. 발생 기전이 명확하지 않기 때문에 직접적인 치료 방법은 없으며, 주요한 치료법으로는 내분비 대사장애의 교정, 호르몬 농도를 조절함으로써 자궁 내막을 보호하거나 자궁 출혈을 예방하는 등의 간접적인 치료법이 시행되고 있으며, 전신 비만관리를 병행하고 있다<sup>3)</sup>. 또한, 불임 치료의 일환으로 배란 유도, 생리 주기 교정을 위한 호르몬 치료 등이 시행되고 있기도 하다<sup>3)</sup>.

PCOS에 대하여 한의학에서는 예로부터 "經閉", "月經不調",

"不孕", "肥胖" 등의 婦人科 범주에 속한다고 생각되며, 이러한 환자들을 "痰飲", "瘀血", "肝鬱", "氣血虛", 등으로 진단하여 치료하여 왔다<sup>4)</sup>. 이러한 이유로 한의학적 치료가 PCOS의 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 가설을 세우고, 活血祛瘀藥에 속하기 때문에, 痰飲, 瘀血, 肝鬱 등으로 변증된 환자들에게 사용되어 왔으며, 특히 乳癰과 같은 부인과 질환에 다용하였던 皂角刺 (*Gleditsiae Spina*, GS)를 이용하여 본 연구를 진행하였다. GS는 콩과에 속한 조각자 나무 (*Gleditsia sinensis* Lam.) 또는 쥐엄나무 (*G. japonica* var. *korainensis* Naki)의 가시를 사용하며, 消腫排膿 효과를 가지고 있어서 穿山甲, 王不留行 등의 한약재와 함께 產後缺乳에 다용되었다<sup>5)</sup>. 최근 GS에 대한 실험적 연구로는 항바이러스 작용<sup>6)</sup>, 소염작용<sup>7)</sup>등이 있으며, 직접적으로 PCO의 유발 정도에 미치는 영향을 관찰한 논문은 접할 수가 없었다.

본 연구에 사용된 Estradiol valerate (EV)는 cholesterol로부터 유리하는 스테로이드로 성호르몬의 일종이며, 동물 모델에 실험적으로 PCO를 유발시키는 대표적인 약물 중의 하나이다<sup>8)</sup>. EV는 난포 (closed arrow)와 폐쇄 난포 (open arrow) 등의 전형적인 PCO를 유발하는 것으로 알려져 있다<sup>8)</sup>.

\* 교신저자 : 안원근, 양산시 물금읍 범여리, 부산대학교 한의학전문대학원  
· E-mail : wgan@pusan.ac.kr, · Tel : 051-510-8455  
· 접수 : 2011/06/16 · 수정 : 2011/08/04 · 채택 : 2011/08/12

본 연구에서는 PCO를 유발하는 물질인 EV를 흰쥐에 주사하여 PCO를 유발한 후, 5주간 GS를 투여하면서 체중변화, 식이량, 음수량에 미치는 영향을 관찰하고, 약물 투여가 끝난 후, 흰쥐로부터 적출된 난소의 무게와 낭포(Cyst) 형성 정도를 관찰하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 동물

실험동물은 160~180 g의 S/D계 암컷 백서를 샘타코(인천, 한국)로부터 구입하여 사용하였다. 1주일 이상, 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 충분히 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험실 환경은 온도 22±2°C를 유지하면서 12시간 단위로 낮과 밤이 계속되는 상황을 실험 종료 시까지 유지하였다. 실험 프로토콜은 부산대학교에 설치된 동물실험윤리위원회의 승인(PNU-2009-0040)을 득하였으며, 모든 실험 과정은 제시된 원칙에 따라 수행되었다.

#### 2) 약제

본 연구에 사용된 약제는 梔角刺 (Gleditsia sinensis Lam.)의 가시를 건조한 것으로 화림제약(부산, 한국)을 통하여 구입, 정제하여 사용하였다.

#### 3) 시약 및 기기

PCO 유발을 위하여 β-Estradiol 17-valerate (EV, Sigma, USA)를 사용하였고, 시료 조제를 위하여 전기약탕기 (대웅, 한국), 감압농축기 (EYELA, Japan), 동결건조기 (Labconco, Missouri, USA), 강제순환건조기 (제이오텍, 한국)를 사용하였다. 조직병리학적 관찰을 위하여 미세절단기 (microtome, Leica, Wetzlar, Germany)와 광학현미경 (Olympus, Japan) 등을 사용하였다.

### 2. 방법

#### 1) 시료의 조제

GS 200 g을 증류수 1,500 ml에 넣어 전기약탕기 (대웅, 한국)를 이용하여 3시간 동안 전탕하여 물 추출을 시행하였다. 얻어진 전탕액을 5,000 g에서 10분간 원심분리하여 찌꺼기는 버리고 상청액을 얻은 다음 감압 농축하고, 동결건조기(Labconco, Missouri, USA)를 이용하여 동결건조 분말을 조제하였다. 얻어진 추출물은 30.3 g으로 수율은 15.2% 였다.

#### 2) PCO의 유발

β-Estradiol 17-valerate (EV, Sigma, USA) 1회 근육 주사법<sup>9)</sup>을 이용하여 PCO를 유발하였다. Sesame oil (Sigma, USA)에 EV를 녹인 후, 0.45 mm Syringe Filter (Whatman, Springfield, UK)로 걸러 줌으로써 멸균을 대신하였다. 이렇게 하여 얻어진 EV용액을 20 mg/kg의 분량으로 1회 근육 주사하였고, 정상군은 동일한 양의 Sesame oil을 근육 주사하였다. 근육주사 후 2일간 주사한 근육부위에 특이사항이 발생하는지를 관찰한 다음, 5주간 약물을 투여하였다.

#### 3) 실험군의 선정

정상군 (Normal group)은 EV를 녹이지 않은 Sesame oil 200 μl를 대퇴부에 근육 주사하였다. 대조군 (Control group)과 실험군 (GS group)은 EV를 Sesame oil에 20 mg/kg의 분량으로 녹여 마리당 200 μl씩 대퇴부에 근육 주사하였다.

정상군(Normal group, n=8)은 PCO를 유발하지 않고, 5주간 정상식이를 투여하였고, 대조군(Control group, n=8)은 PCO를 유발시킨 후, 5주간 정상 식이를 투여하였다. AGR 투여군(GS group, n=8)은 PCO를 유발시킨 후, GS 추출물을 3.3 g/kg으로 고형사료에 섞어 투여하였다.

#### 4) 투여 용량의 결정

GS 추출물은 0.2 g/ml로 증류수에 희석하여 상기한 비율의 고형사료와 섞어 실험식이를 제작하였다. GS 추출물의 투여용량은 사람(60 kg)의 1일 건재 투여용량을 9 ~ 12 g으로 하였을 때, 흰쥐와 사람의 무게비 (1/300), 시료 추출 수율 (15.2%), 사람보다 10배 이상 빠른 흰쥐의 대사 속도를 감안하여 흰쥐 1마리당 1일 투여용량을 계산한 결과 30 ~ 60 mg/day로 계산되었다. 계산된 GS 추출물을 흰쥐의 1일 고형사료 섭취량 (15g)에 곱고루 섞어서 실험식이를 제작하였으며, 고형사료 1 kg당 GS 추출물 3.3 g이 포함된 것은 사람의 1일 투여용량 (g/kg)의 10배에 해당한다. 자세한 고형 사료의 조성은 Table 1과 같다.

Table 1. Compositions of basal and experimental diet

Ingredients	Diet (g/kg)	
	Basal diet	Experimental diet (AGR)
Casein	305	305
Sucrose	264	264
Dextrose	153	153
Corn Starch	111	111
Cellulose	76	76
Mineral mix	69	69
Vitamin mix	15	15
L-Cystine	5	5
Choline Bitartrate	3	3
GS Extract	-	3.3

#### 5) 체중 및 난소 무게의 측정

실험시작일 (day 1) 측정된 체중을 기준으로 5주간 매주 1회 체중 변화를 관찰하였다. 체중의 측정은 측정일 오후 2시에 전자저울 (Hansung, 서울, 한국)을 이용하여 실시하였다. 난소의 무게는 실험 마지막 날 생쥐를 희생시킨 후, 좌, 우측의 난소를 적출하여 측정하였으며, 희생 직전 측정된 체중에 대한 비율로 제시하였다.

#### 6) 식이량, 음수량의 측정

실험 시작일부터 5주간 식이량 및 음수량을 변화를 관찰하였다. 측정은 주당 1회였으며, 측정 단위는 24시간으로 하였다. 모든 측정은 cage 단위로 이루어졌으며, 측정된 값을 cage에 사육된 마리수인 4로 나누어 개체당 식이량 및 음수량으로 제시하였다.

#### 7) 조직병리학적 소견 관찰

흰쥐로부터 얻어진 난소를 10% 포르말린에 고정한 후, 파라

핀에 고정하였다. 미세절단기 (microtome, Leica, Wetzlar, Germany)를 이용하여 고정된 조직을 4 μm 두께로 잘라 슬라이드 글라스 위에 부착하였다. 부착된 조직으로부터 파라핀을 제거하고 hematoxylin과 eosin을 이용하여 염색한 후 광학현미경 (Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 Sigma plot (Sigma plot for Windows, ver. 9.0, U.S.A.)을 이용하였다. 실험 성적은 평균±표준편차(mean±SD)로 나타내었으며, 결과의 차이를 검정할 때에는 Student's t-test로 검정하여 p-값이 0.05 미만일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 체중 변화에 미치는 영향

EV 투여 첫 날 체중을 기준으로 하여 5주간의 체중 변화를 측정할 결과 정상군 (Normal)은 유의한 증가세를 보인 반면, 대조군 (Control)은 기준 체중과 유사한 수준의 체중을 유지하였다. GS군은 대조군과 특별한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1).

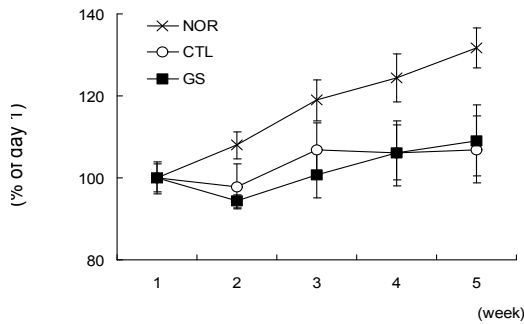


Fig. 1. Effects of GS on changes in body weights in PCO rats. Body weights were measured once in a week. Changes of body weight were represented as average weights, which were expressed as percentages of weight on day 1. Normal : naive rats, Control : PCO rats, GS : GS administered PCO rats. Values are represented as mean±SD (n=8).

2. 식이량 및 음수량에 미치는 영향

5주 간의 약물 투여 기간 동안 식이량 및 음수량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 식이량의 차이는 발견되지 않았으나, 음수량은 대조군에서 정상군에 비하여 유의하게 감소함이 관찰되었다. 약물군은 대조군과 유사한 수준의 음수량을 보였다(Table 2).

Table 2. Effects of GS on food and water uptake in PCO rats.

Group	Food uptake (g)	Water uptake (ml)
Normal <sup>a)</sup>	15.2±3.0 <sup>b)</sup>	16.1±0.8
Control	12.3±5.2	10.4±2.1
GS	13.4±6.6	11.6±1.9

a) Normal : naive rats, Control : PCO rats, GS : GS administered PCO rats. b) Values are represented as mean±SD (n=8).

3. 난소 무게에 미치는 영향

실험 마지막날, 흰쥐를 희생시키고 난소를 적출하여 좌, 우

난소의 무게를 측정하고, 체중에 대한 난소의 비율을 계산한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의한 난소 무게의 감소가 관찰되었고, GS 투여군에서는 대조군과 비교하여 유의한 난소 무게의 증가가 관찰되었다(Fig. 2).

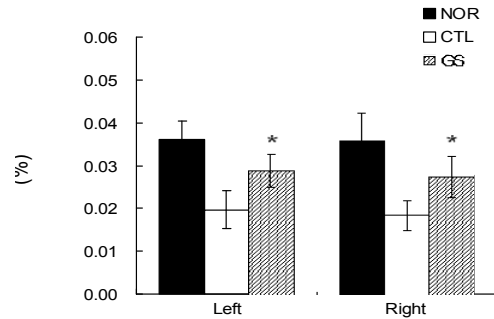


Fig. 2. Effects of GS on ovary/body weight ratio in PCO rats. Ovary/body weight ratio was calculated with ovary and body weights, which were measured at the end of the experiment. Normal : naive rats, Control : PCO rats, GS : GS administered PCO rats. \*P < 0.05 vs. non-treated control. Values are represented as mean±SD (n=8).

4. 난소의 조직병리학적 소견에 미치는 영향

정상군의 난소 조직에는 초기 난포 (open asterisk)와 2차 난포 (closed asterisk)가 보이는 등 정상적인 난소 조직의 소견을 보였다(Fig. 3A). 대조군의 난소 조직에서는 낭포 (closed arrow)와 폐쇄 난포 (open arrow)가 보였다(Fig. 3B). AGR투여군의 난소에서는 대조군에서 보이던 낭포와 폐쇄 난포는 줄어들었고, 정상군에서 보이던 초기 난포가 관찰되었다(Fig. 3C).

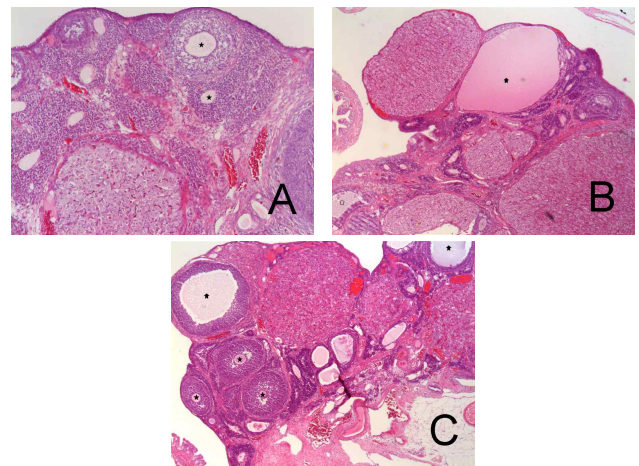


Fig. 3. Effects of GS on histo-pathological changes of ovary in PCO rats. Histo-pathological changes of ovary were observed using haematoxylin and eosin stain methods. (A) Normal, (B) Control, (C) GS. Open asterisk: primary follicle, Closed asterisk: secondary follicles, Open arrow: atretic follicles, Closed arrow: cystic follicles (x50).

고 찰

본 연구에서 사용한 GS는 活血祛瘀藥으로 性味가 辛溫 無毒하고 肝胃로 歸經한다. tannin, tracanthine 등을 함유하며 消腫排膿, 祛風殺蟲의 효능을 지니고 있어서, 癰疽腫毒, 瘰癧 등에 사용

한다. 특히, 산후에 유즙분비가 잘 되지 않는 경우 (産後缺乳), 출산 후에 태반이 나오지 않는 경우 (胞衣不下)와 같은 부인과 질환에도 다용하였다<sup>5)</sup>. GS에 대한 현대적인 연구로는 항바이러스 작용<sup>6)</sup>, 소염작용<sup>7)</sup>이 알려져 있다. 특히, 항당뇨 효과<sup>10)</sup>와 항염증 효과<sup>11)</sup>는 PCO의 발생 및 치료와 상당히 관련 있을 것으로 생각된다. 이 외에도 부인과 질환의 일종인 유방암 세포에 대한 항암 효과<sup>12)</sup>등이 보고 되어있다. 이러한 선행 연구를 바탕으로 본 연구진은 GS가 직접적으로 PCO의 형성을 저해할 수 있다는 가설을 세우고 본 연구를 수행하였다.

본 연구에서 사용된 EV는 cholesterol로부터 유리되는 스테로이드로 성호르몬의 일종으로, PCO 관련 동물 실험에 실제적으로 사용되고 있다<sup>8)</sup>. 일반적으로 PCOS 환자의 상당수에서 비만도가 증가하나<sup>2)</sup>, EV에 의한 PCO 동물 모델에서는 월경이상과 전형적인 PCO는 유발되나 체중의 이상 증가 현상은 관찰되지 않으며, 오히려 EV 투여에 의하여 체중 증가가 억제되는 경향을 보인다<sup>13,14)</sup>.

본 연구의 결과를 살펴보면 5주간의 EV 투여는 정상군에 비하여 유의한 수준으로 체중 증가 억제 경향을 보였다(Fig. 1). 결과를 자세히 살펴보면 특히 실험 2주차에 급격한 체중 감소가 일어났음을 알 수 있었으나, 이는 이전 연구 결과에서 고용량 스테로이드에 의한 체중 감소는 초기 1~2주에 일어난다는 사실<sup>15)</sup>과 일치한다. GS는 이러한 체중 변화에 특별한 영향을 미치지 않았다(Fig. 1). 체중의 직접적인 감소 또는 체중 증가를 감소 원인으로서는 대체적으로 외적요인인 식이량의 감소와 내적요인인 체내 대사의 증가로 인한 소모율의 증가로 구분 할 수 있는데, 어떤 요인이 주요하게 작용했는지 살펴보기 위하여 식이량 및 음수량을 관찰하였다. 그 결과 대조군과 GS군에서 경미한 식이량 감소가 관찰되었으나, 통계적 유의성은 없었고, 음수량에서는 유의한 수준의 감소를 보였다(Table 2). 이는 EV와 같은 일부 스테로이드가 식욕부진을 일으켜 체중 증가를 억제시키기 때문<sup>15)</sup>에 발생한다는 선행 연구 결과를 감안하여 해석하면, 단순하게 내적 또는 외적 요인 하나 만에 기인한 것이 아니라, 음수량의 감소와 경미하게 감소한 식이량, 그리고 체내 대사율의 증가 등 복합적인 요인이 작용한 것으로 해석된다. GS 추출물의 투여는 식이량, 음수량에 특별한 영향을 미치지 않았다(Table 2).

EV에 의하여 동물에 유발된 PCO에서 난소의 크기와 무게는 전반적으로 감소하는 경향을 보인다<sup>16,17)</sup>. 본 연구 결과를 살펴보면 EV에 의하여 전형적인 PCO가 유발되었고, 난소의 크기와 무게 또한 유의한 수준으로 감소되었다(Fig. 2). 난소의 무게를 체중에 대한 비율로 나타낸 결과 대조군의 난소/체중비는 정상군의 53%에 불과 했으나, GS투여에 의하여 정상군의 78% 정도로 회복 되었다(Fig. 2).

EV를 주사함으로써 유발된 동물의 PCO는 난소의 크기와 무게 감소와 더불어 여러 개의 낭성 난포 (cystic follicle)가 관찰되며, 새로운 황체 (corpora lutea)는 발견되지 않는 것이 일반적이다<sup>16)</sup>. 본 연구에서 사용된 동물모델에서도 이와 동일한 PCO가 유발되었다. 정상군에서는 초기 난포와 2차 난포 등이 보이는 데 반해(Fig. 3A), PCO 대조군에서는 낭성 난포와 폐쇄 난포가 보여

전형적인 PCO 소견을 나타냈다(Fig. 3B). GS는 이러한 변화를 효율적으로 억제하여 정상군에서 보이던 초기 난포가 보이고, 낭성 난포나 폐쇄 난포는 크기 및 개수 면에서 모두 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3C). 이상의 결과는 GS가 직접적으로 낭성 난포의 형성을 억제할 가능성이 있는 것으로 해석할 수 있다.

일반적으로 PCO의 유발에는 황체화 호르몬 (luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH) 등의 성선자극호르몬이 주로 관여하지만, 상당 수의 환자에게서 당뇨병이 발견되며, 이를 치료하는 것이 PCO의 개선에 중요한 역할을 한다<sup>18,19)</sup>. 또한, PCO의 형성이 염증과 관련된 기전이 관여함이 알려져 있다<sup>16)</sup>. 선행 연구에서 밝혀진 GS의 항당뇨 효과<sup>10)</sup>와 소염, 항염 효과<sup>7,11)</sup>등과 본 연구 결과를 종합하면 GS는 항염증 작용을 통하여 직접적으로 PCO의 형성을 억제하여 주었고, 부가적으로 항당뇨 효과를 지니고 있기 때문에 당뇨병을 동반한 PCO환자들의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며, 추후, 관련 기전과 여러 가지 인자들에 대한 후속 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

Estradiol valerate에 의해 유발된 다낭성 난소 질환에 梃角刺 추출물 (GS)을 경구투여하면서 체중변화와 식이량, 음수량을 관찰하고, 실험 마지막 날 난소의 무게와 조직병리학적 소견을 관찰한 결과, 체중, 식이량, 음수량에는 특별한 영향을 미치지 않았고, 유의한 수준의 난소 무게 감소 억제 효과와 낭성 난포 유발 억제효과를 보였다. 이상의 결과에서 예전부터 産後缺乳 등의 婦人科 질환에 다용되어 왔던 梃角刺가 다낭성난소증후군 환자에게 유용할 것임을 알 수 있다.

## 감사의 글

본 연구는 부산광역시 신성장산업과 지원사업의 지원을 받아 수행하였습니다.

## 참고문헌

1. 구병삼. 임상부인과 내분비학. 서울, 고려의학, pp 181-188, 1996.
2. 민용기. 다낭성 난소 증후군. 대한산부인과학회지 51(8):805-819, 2008.
3. 김정훈. 다낭성난소증후군 치료의 최신지견. 대한산부인과학회지 48(8):1851-1869, 2005.
4. 김동일, 윤종원, 이태균. 다낭성난소증후군의 문헌적고찰. 대한한방부인과학회지 10(1):73-91, 1997.
5. 전국한의과대학본초학교실교수 공저. 본초학. 서울, 영림사, pp 481-482, 2000.
6. 박용기, 강병수. 조각자의 소염작용에 대한 실험적 연구. 동국대학교 한의학연구소논문집. 3: 237-265, 1995.
7. 권두환 외 8인. 항바이러스 활성 식물자원 탐색. 한약잡지.

- 11(1):24-30, 2003.
8. Brawer, J.R., Munoz, M., Farookhi, R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. *Biol Reprod.* 35(3):647-655, 1986.
  9. Caillol, M., Mondain-Monval, M., Meunier, M., Rossano, B. Pituitary and ovarian responses to luteinizing-hormone-releasing hormone during pregnancy and after parturition in brown hares (*Lepus europaeus*). *J Reprod Fertil.* 92(1):89-97, 1991.
  10. 박재희, 추원미, 이정민, 박해룡, 박은주. Streptozotocin-Nicotinamide로 유도된 제2형 당뇨모델 쥐에서 조각자(*Gleditsiae Spina*) 추출물의 항당뇨 효과. *한국식품영양과학회지* 40(2):321-326, 2011.
  11. 박은희, 신미자. 조각자 물 추출물의 항염증 작용. *약학 잡지.* 37(2):124-128, 1993.
  12. 고현숙, 강경원, 김정희. 사람 유방암세포들에서 *Gleditsin*의 항암효과. *영남의대학술지*, 24(2):580-590, 2007.
  13. Mannerås, L., Cajander, S., Holmång, A., Seleskovic, Z., Lystig, T., Lönn, M., Stener-Victorin, E. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 148(8):3781-3791, 2007.
  14. Farookhi, R., Hemmings, R., Brawer, J.R. Unilateral ovariectomy restores ovulatory cyclicity in rats with a polycystic ovarian condition. *Biol Reprod.* 32(3):530-540, 1985.
  15. Quirarte, G.L., Reid, L.D., de la Teja, I.S., Reid, M.L., Sánchez, M.A., Díaz-Trujillo, A., Aguilar-Vazquez, A., Prado-Alcalá, R.A. Estradiol valerate and alcohol intake: dose-response assessments. *BMC Pharmacol.* 7: 3, 2007.
  16. R. FAROOKHI, R. HEMMING, J.R. BRAWER. Unilateral Ovariectomy Restores Ovulatory Cyclicity in Rats with A Polycystic Ovarian Condition. *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 32: 530-540, 1985.
  17. JAMES R. BRAWER, MICHAEL MUNOZ, RIAZ FAROOKHI. Development of the Polycystic Ovarian Condition (PCO) in the Estradiol Valerate-Treated Rat. *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 35: 647-655, 1986.
  18. 오지영, 이혜진, 홍영선, 정혜원, 성연아. 다낭성난소증후군에서 세포내 칼슘농도와 인슐린저항성의 관련성. *Diabetes & Metabolism Journal* 28(2):101-110, 2004.
  19. 변은경, 이혜진, 오지영, 홍영선, 정혜원, 성연아. 정상체중 다낭성난소증후군 환자의 인슐린 감수성. *Diabetes & Metabolism Journal* 28(4):1-9, 2004.