

半夏가 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐의 난소 조직에 미치는 영향

동신대학교 한의과대학 부인과학 교실
여은주, 조성희, 양승정, 박경미

ABSTRACT

Effects of Pinelliae Rhizoma(PR) on Ovarian Tissue in Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) Rats

Eun-Ju Yeo, Sung-Hee Jo, Seung-Jung Yang, Kyung-Mi Park
Dept. of Oriental Obstetric and Gynecology, College of Oriental Medicine,
Dong-Sin University

Objectives: This study was designed to investigate the effects of PR on ovarian tissue in PCOS rats through measurement of morphological and histo-pathological observations, ovarian size. In addition, effects on expression levels of Insulin like Growth Factor Receptor(IGFR) were also investigated to elucidate related mechanisms.

Methods: PCOS was induced by single intermuscular injection with β -Estradiol 17-Valerate(EV) in female rats. Normal group(NOR, n=8) were injected with sesame oil and administrated hard food for five weeks. Control group(CTL, n=8) were injected with EV and administrated hard food for five weeks. CR group(n=8) were injected with EV and administrated hard food mixed CR for five weeks. Then, we measured weights of body and ovary, uptakes of food and water. And we observed morphological and histo-pathological changes of ovary, levels of IGFR.

Results: In this experiments, single injection of Estradiol Valerate(EV) induced suppression of weight gain, formation of cysts, increase of IGFR expression. Oral administration of PR prevent decrease of ovarian size significantly. Further more, formation of cystic follicles induced by EV injection is suppressed by PR treatment.

Conclusions: These results suggest PR can be used for patients with PCOS to prevent formation of cystic follicles and malfunction of ovary.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome(PCOS), Pinelliae Rhizoma(PR), Insulin like Growth Factor Receptor(IGFR)

I. 서 론

다낭성 난소 증후군(PCOS, Polycystic Ovary Syndrome)은 희발월경, 무월경, 불임, 비만, 다모증 등의 임상 증상을 나타내는 내분비 질환으로 시상하부-뇌하수체-난소 및 부신의 기능적 이상과 더불어 체장, 피하지방 등 여러 기관의 병리가 연관되어 나타나는 복합적인 증후군이다¹⁾. 1935년 Stein과 Leventhal에 의해 처음 보고된 후 1981년에 이르러 만성적인 고안드로겐증, 비만, 고인슐린혈증 등을 특징으로 하는 질환으로 정립되었으며²⁾, 발생률은 약 6~10 %로 생식 가능한 연령의 여성에서 흔하게 나타나는 내분비 질환 중 하나이다³⁾.

한의학에서 다낭성 난소 증후군과 일치하는 병명은 없지만 증상에 따라 經閉, 月經不調, 無子, 不妊, 肥滿, 多毛 등의 범주로 인식하고, 虛實에 따라 實證으로는 痰濕阻滯, 肝鬱化火, 氣滯血瘀, 虛證으로는 氣血兩虛, 腎虛, 脾腎陽虛 등으로 분류하여 치료하고 있다⁴⁻⁷⁾.

半夏는 천남성과(天南星科, Araceae)에 속한 多年生 草本인 끼무릇(*Pinellia ternata* Breitenbach)의 코르크층을 제거한 塊莖으로 辛溫 有毒하고, 脾, 胃, 肺經으로 歸經하며, 化痰止嘔, 燥濕降逆, 消痞散結하여 痰多, 風痰, 癰腫, 梅核氣, 胸痞 등을 치료한다⁸⁾.

다낭성 난소 증후군에 관한 실험 연구는 단미제로 當歸⁹⁾, 皂角刺¹⁰⁾, 香附子¹¹⁾ 등이 있고 처방으로 蒼附導痰湯¹²⁾, 腎氣丸合蒼附導痰湯¹³⁾, 蒼附六君湯¹⁴⁾, 開鬱二陳湯¹⁵⁾, 五積散¹⁶⁾ 등이 있는데, 半夏는 蒼附六君湯, 開鬱二陳湯, 五積散 등의 주

요 약재로서 氣鬱化痰, 痰濕阻滯 등으로 인한 다낭성 난소 증후군에 효과가 있을 것으로 사료된다.

이에 저자는 반하(Pinelliae Rhizoma, PR)가 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐의 난소에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 흰쥐에 다낭성 난소 증후군을 유발하고, PR이 함유된 식이를 투여한 다음, 체중과 난소 무게를 측정하고, 조직을 염색하여 난소의 유발 양상과 Insulin like Growth Factor Receptor(IGFR) 발현 양상을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 재 료

1) 동 물

실험 동물은 160~180 g의 S/D계 암컷 백서를 싹타코(인천, 한국)로부터 구입하여 사용하였다. 1주일 이상, 고형 사료(삼양 배합 사료 실험 동물용, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 충분히 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 실험실 환경은 온도 22±2℃를 유지하면서 12시간 단위로 낮과 밤이 계속되는 상황을 실험 종료 시까지 유지하였다.

2) 약 재

半夏(Pinelliae Rhizoma, PR)는 천남성과(天南星科)에 속한 다년생 초본인 끼무릇(*Pinellia ternata* Breitenbach)의 코르크층을 제거한 塊莖을 건조한 것으로 동신대학교 목동한방병원을 통하여 구입, 정선하여 사용하였다.

3) 시약 및 기기

다낭성 난소 증후군을 유발을 위하여

β -Estradiol 17-Valerate(EV, Sigma, USA)를 사용하였고, 조직 염색과 관찰을 위하여 rabbit polyclonal antibody for IGFR (1:500, Millipore, Billerica, MA, USA), Vetastain ABC elite kit(Vector Laboratories, Burlingame, CA, USA) 등을 사용하였다.

시료 조제를 위하여 전기약탕기(대웅, 한국), 감압농축기(EYELA, Japan), 동결건조기(Labconco, Missouri, USA), 강제순환건조기(제이오텍, 한국)를 사용하였고, 체중 및 난소 무게의 측정을 위하여 전자저울(한성, 한국)을 사용하였다. 조직 관찰을 위하여 미세절단기(Microtome, Leica, Wetzlar, Germany), 광학현미경(Olympus, Japan) 등을 사용하였다.

2. 방 법

1) 시료의 조제

구입, 정선한 PR 100 g을 증류수 1,000 ml과 함께 전기약탕기를 이용하여 3시간 동안 전탕한 후, 거르기로 걸러 전탕액을 얻었다. 얻어진 전탕액을 5,000 g에서 10분간 원심분리하여 찌꺼기는 버리고 상청액을 얻은 다음 감압 농축하고, 동결건조기를 이용하여 동결건조 분말을 조제 하였다. 얻어진 추출물은 3.6 g으로 수율은 3.6 %였다.

2) 다낭성 난소 증후군의 유발

EV의 1회 근육 주사법¹⁷⁾을 이용하여 다낭성 난소 증후군을 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 EV 용액을 20 mg/kg의 분량으로 1회 근육 주사하였고, 정상군은 동일한 양의 Sesame oil을 근육 주사하였다. 근육 주사 후 2일간 관찰

한 다음, 5주간 약물을 투여하였다.

3) 실험군의 선정

정상군(Normal group, NOR, n=8)은 EV를 녹이지 않은 Sesame oil 200 μ l를 대퇴부에 근육 주사하였다. 대조군(Control group, CTL, n=8)과 실험군(PR group, PR, n=8)은 EV를 Sesame oil에 20 mg/kg의 분량으로 녹여 마리당 200 μ l씩 대퇴부에 근육 주사하였다.

정상군은 다낭성 난소 증후군을 유발하지 않고, 5주간 정상 식이를 투여하였고, 대조군은 다낭성 난소 증후군을 유발시킨 후, 5주간 정상 식이를 투여하였다. PR 투여군은 다낭성 난소 증후군을 유발시킨 후, PR 추출물을 1 g/kg으로 고형 사료에 섞어 투여하였다.

4) 투여 용량의 결정

PR 추출물은 0.2 g/ml로 증류수에 희석하여 상기한 비율의 고형 사료와 섞어 실험 식이를 제작하였다. PR 추출물의 투여 용량은 사람(60 kg)의 1일 투여 용량을 9~12 g으로 하였을 때, 흰쥐와 사람의 무게비(1/300), 시료 추출 수율(3.6%), 사람보다 10배 이상 빠른 흰쥐의 대사 속도를 감안하여 흰쥐 1마리당 1일 투여 용량을 계산한 결과 10~15 mg/day로 계산되었다. 계산된 PR 추출물을 흰쥐의 1일 고형 사료 섭취량(15 g)에 골고루 섞어서 실험 식이를 제작하였으며, 고형 사료 1 kg당 PR 추출물 1.5 g이 포함된 것은 사람의 1일 투여 용량(g/kg)의 10배에 해당한다. 자세한 고형 사료의 조성은 Table 1과 같다(Table 1).

Table 1. Compositions of Basal and Experimental Diet

Ingredients	Diet (g/kg)	
	Basal diet	Experimental diet (PR)
Casein	200	200
Sucrose	172.8	172.8
Dextrose	100	100
Corn Starch	72.8	72.8
Cellulose	50	50
Mineral mix	45	45
Vitamin mix	10	10
L-Cystine	3	3
Choline Bitartrate	2	2
PR Extract	-	1.5

5) 체중 및 난소 무게의 측정

실험 식이가 제공되는 5주간 주 1회 체중 변화를 관찰하였다. 난소 무게의 측정은 실험 마지막 날, 전자저울을 이용하여 실시하였다. 난소의 적출을 위하여 흰쥐를 희생시킨 후, 복강 정중선을 따라 절개하여 복강을 개방하고 측, 후면의 난소를 드러낸 다음, 난소 하부를 절단하고 지방 조직을 조심스럽게 제거한 후 좌, 우측의 난소 무게를 각각 측정하였다.

6) 식이량 및 음수량 측정

실험 시작일부터 5주간 식이량 및 음수량 변화를 관찰하였다. 측정 단위는 24시간으로 전일 오후 2시에 고형 사료와 음용수를 공여한 후, 다음 날 2시에 남은 사료와 음용수의 양을 측정하여 그 차이를 하루 동안의 식이량 및 음수량으로 계산하였다. 모든 측정은 cage단위로 이루어졌으며, 측정된 값을 cage에 사육된 마리수인 4로 나누어 개체당 식이량 및 음수량으로 제시하였다.

7) 조직병리학적 소견 관찰

흰쥐로부터 얻어진 난소를 10 % 포르말린에 고정하여 파라핀에 고정한 후 미세절단기를 이용하여 고정된 조직을 4 μ m 두께로 잘라 슬라이드 글라스 위에 부착하였다. 부착된 조직으로부터 파라핀을 제거하고 hematoxylin과 eosin을 이용하여 염색한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

8) IGF1 발현 양상 관찰

IGF1의 발현 양상은 면역조직화학염색법(Immunohistochemistry)을 이용하여 관찰하였다¹⁸⁾. 4 μ m 두께의 조직을 자일렌과 알콜, 증류수를 차례로 이용하여 파라핀을 제거한 다음, 인산완충액으로 수세하였다. 준비된 조직 절편은 IGF1 검출을 용이하게 하기 위하여 0.01M citrate buffer(pH 6.0)를 첨가한 후 microwave oven에서 600W로 5분간 2회에 걸쳐 가열되었다. 가열이 끝난 후 peroxidase를 불활성화 시키기 위하여 3 % 과산화수소를 첨가하고 비특이적 결합을 방지하기 위해 5 % goat serum(0.1 % BSA)를 처리하였다. Blocking이 끝난 조직에 IGF1 항체(1:500, Millipore, USA)를 처리하고 4°C에서 다음날까지 배양하였다. 면역조직화학염색은 Vetastain ABC elite kit를 이용하여 avidin-biotin peroxidase complex 방법으로 시행되었으며, 제작자가 제시한 매뉴얼에 따라 실험을 진행하였다. IGF1 염색과 대조염색을 위하여 핵을 파란색으로 염색할 수 있는 hematoxylin을 이용하였다.

3. 통계 처리

실험 자료에 대한 통계적 분석은 통계 패키지인 Sigma plot(Sigma plot for Windows, ver. 9.0, USA)를 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.

III. 성 적

1. 체중 변화에 미치는 영향

다낭성 난소 증후군을 유발하고 5주간 PR 식이를 투여하면서 체중 변화를 관찰한 결과 정상군에서 보이는 정상적인 체중 증가가 대조군에서는 억제되는 경향을 보였으며, PR 투여군은 이러한 체중 증가를 감소에 유의한 영향을 미치지 않았다(Fig. 1).

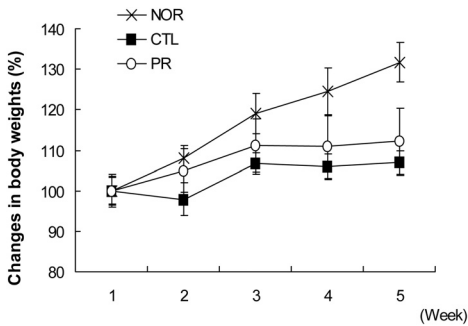


Fig. 1. Effects of PR on Changes in Body Weights in PCOS Rats. Body weights were measured every a week for 5 weeks. Body weights were represented as increase rates of average weights in each groups. NOR : Naive Rats, CTL : PCOS Rats, PR : PR administered PCOS Rats. Values are represented as mean±SD.

2. 식이량 및 음수량에 미치는 영향

5주간의 약물 투여 기간 동안 식이량 및 음수량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2).

Table 2. Effects of PR on Food and Water Uptake in PCOS Rats

Group	Food uptake (g)	Water uptake (ml)
NOR	14.7±4.8 ^{a)}	26.1±1.8
CTL	12.3±1.3	29.3±5.1
PR	13.4±2.2	26.4±4.9

a) Values are represented as mean ± SD (n=8).

3. 난소의 외부 형태에 미치는 영향

정상군의 난소 조직은 붉게 충혈되어 있었으며, 특별한 변화를 보이지 않았다 (Fig. 2A). 대조군의 난소 조직은 부풀어 올라보였으며, 작게 축소되어 있었다 (Fig. 2B). PR 투여군의 난소 조직은 대조군보다 미미하게 커보였으며, 심하게 부풀어 오른 병리적 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2C).

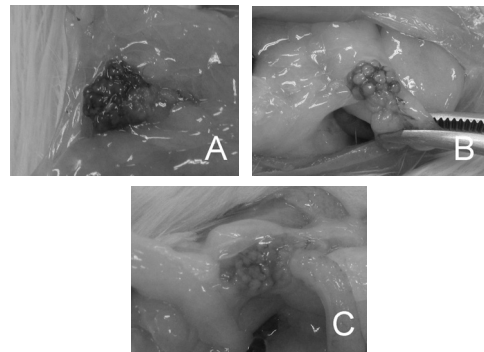


Fig. 2. Effects of PR on Morphology of Ovary in PCOS Rats. Morphology of ovary were observed using digital camera at the end of the experiment. (A) NOR, (B) CTL, (C) PR.

4. 난소 무게에 미치는 영향

실험 마지막 날, 흰쥐의 난소를 적출하여 좌, 우 난소의 무게를 측정된 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의한(p<0.05) 난소 무게 감소가 관찰되었고, PR 투여

군에서는 대조군과 비교하여 유의한($p < 0.05$) 수준의 난소 무게 회복이 관찰되었다(Fig. 3A).

난소/체중비를 계산한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의한($p < 0.05$) 난소/체중비의 감소가 관찰되었고, PR 투여군에서는 대조군과 비교하여 유의한($p < 0.05$) 수준의 난소/체중비 회복이 관찰되었다(Fig. 3B).

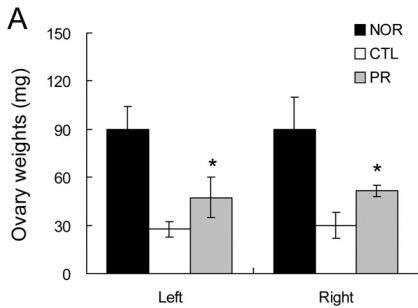


Fig. 3A. Effects of PR on Ovary Weights in PCOS Rats.

Ovary weights were measured at the end of the experiment. Values are represented as mean±SD. * $P < 0.05$ vs. non-treated control (CTL), (n=8).

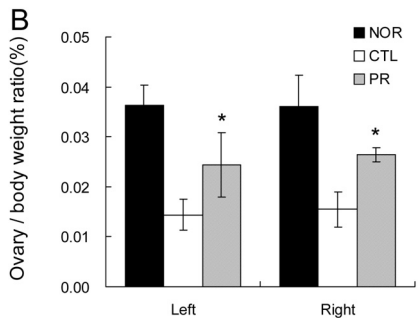


Fig. 3B. Effects of PR on Ovary / Body Weight Ratio in PCOS Rats.

Ovary / body weight ratio was calculated with ovary and body weights, which were measured at the end of the experiment. Values are represented as mean±SD. * $P < 0.05$ vs. non-treated control(CTL), (n=8).

5. 난소의 조직병리학적 소견에 미치는 영향

정상군의 난소 조직에는 초기 난포와 2차 난포 등의 정상적인 난소 조직 소견을 보였다(Fig. 4A). 대조군의 난소 조직에서는 대형 난포 등 병리적 소견을 보였다(Fig. 4B). PR 투여군의 난소에서는 대조군에서 보이던 대형 난포의 크기가 줄어들고, 정상군에서 보이던 초기 난포와 2차 난포가 관찰되었다(Fig. 4C).

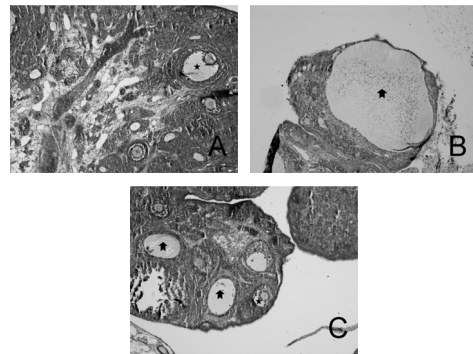


Fig. 4. Effects of PR on Histo-pathological Changes of Ovary in PCOS Rats.

Histo-pathological changes of ovary were observed using haematoxylin and eosin stain methods. (A) NOR, (B) CTL, (C) PR. Open asterisk: primary follicle, Closed asterisk: secondary follicles, Closed arrow: cystic follicles (x50).

6. IGF1R 발현 변화에 미치는 영향

정상군에서는 소량의 IGF1R이 발현하는 것을 알 수 있었고(Fig. 5A), 대조군에서는 정상군에 비하여 IGF1R의 발현 정도가 증가되어 있었다(Fig. 5B). PR 투여군의 IGF1R 발현 양상은 대조군과 유사한 양상을 보였다(Fig. 5C).

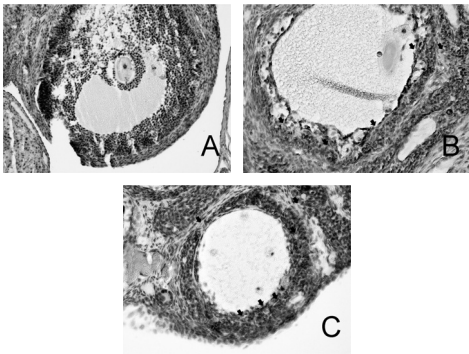


Fig. 5. Effects of PR on Expression Levels of IGFR in Ovary from PCOS Rats. Expression levels of IGFR(red) were observed using immunohistochemistry. (A) NOR, (B) CTL, (C) PR. Closed arrow: site of IGFR (x100).

IV. 고찰

다낭성 난소 증후군은 무배란, 무월경, 불임, 다모증, 비만 등을 특징으로 하는 내분비 장애로, 생식 가능한 연령의 여성에서 흔하게 나타나는 질환 중 하나이다¹⁾.

1990년 NIH(National Institutes of Health)에서는 다낭성 난소 증후군을 고안드로겐혈증, 만성무배란증, 관련 질환의 배제 등으로 정의하였고¹⁹⁾, 2003년 ESHRE(European Society of Human Reproduction and Embryology)에서는 희소배란 혹은 무배란, 고안드로겐의 임상적 혹은 생화학적 징후, 다낭성 난소 소견 중 2가지를 포함하면서 다른 질환을 배제하는 경우로 정의하였다²⁰⁾. 가장 최신지견으로는 2006년 AES(Androgen Excess Society)에서 정한 고안드로겐증, 난소기능장애를 포함하면서 관련 질환인 배란장애, 안드로겐 과다 등을 배제하는 경우로 정의한 것이 있다²¹⁾.

다낭성 난소 증후군의 발생 원인으로

시상하부-뇌하수체-난소의 기능 이상을 들 수 있는데³⁾, 이것은 각 장기 자체의 이상에 기인할 뿐 아니라, 비만, 스트레스, 영양 장애, 약물 복용 등으로도 발생할 수 있다²²⁾. 다낭성 난소 증후군의 발생 기전으로는 뇌하수체 분비 호르몬이 억제되는 경우, 에스트라디올이 FSH 분비를 자극할 정도로 충분히 감소하지 않아 새로운 주기를 시작할 수 없는 경우, LH 급상승을 유발할 정도로 에스트라디올이 증가하지 않는 경우 등이 있으며, 이 외에 배란이 되는데 필요한 인슐린 유사 성장인자-II, 액티빈, 인히빈 등의 물질에 이상이 있는 경우에도 발생할 수 있다²⁾.

서양 의학적 치료는 임신을 위한 배란 장애 개선, 비만, 다모증 등의 증상 완화, 고안드로겐과 고에스트로겐의 치료, 심혈관 질환이나 당뇨병 예방 등을 목표로 개개인의 특성이나 임상 소견을 고려해 치료 방향을 결정한다. 식이 요법과 체중 조절을 기본으로 하고, 증상에 따라 경구피임약, 배란유도제, 인슐린 증감제, 항안드로겐 제제, GnRH 작용제 등을 사용하며, 수술적 요법으로 난소 절제술, 복강경 난소 소작술, 인공 수정 등을 시행하기도 한다²³⁾.

한의학에서 다낭성 난소 증후군과 일치하는 병명은 없지만, 증상에 따라 經閉, 月經不調, 無子, 不妊, 肥滿, 多毛 등의 범주로 인식하고 있다⁴⁻⁶⁾. 특히 東醫寶鑑²⁴⁾에서는 月經不調, 血閉, 求嗣 등에서 다낭성 난소 증후군과 유사한 증상을 찾아볼 수 있는데, 상기 증상의 원인으로 “經閉不行有三, 一者胃弱 氣血衰 津液不生 而致經水斷絕, 二者心包脈洪數 時見躁作 而經水閉絕, 三者或因勞心 心

火上行 月經不來 胞脈閉”, “無子婦人瘦怯者 子宮乾澁, 肥盛者 軀脂滿溢子宮” 등을 제시하고 있으며, 치료에 있어서는 月經不調에 調經散, 清熱調血湯, 清經四物湯, 血閉에 三和湯, 玉燭散, 衛生湯, 求嗣에 續嗣丹, 溫腎丸, 蠡斯丸, 調經種玉湯 등을 응용하였다.

杜²⁵⁾는 月經不調의 원인을 血虛, 濕痰, 腎虛, 血熱, 瘀血 등으로 보고 補血調經, 健脾化濕, 補腎養陰, 清火滋陰, 活血化瘀하는 처방으로 人蔘養榮湯, 蒼莎導痰湯, 固陰煎, 加減一陰煎, 少腹逐瘀湯 등을 사용하였다. 不妊에 있어서는 血虛, 經水不調, 子宮虛冷을 치료하기 위해 百子附歸丸, 調經種玉湯, 溫經湯 등을 사용하였고, 腎虛에는 毓麟珠, 八味丸, 血瘀에는 少腹逐瘀湯 등을 사용하였다.

반하는 천남성과(天南星科, Araceae)에 속한 多年生 草木인 기무릇(*Pinellia ternata* Breitenbach)의 크르크층을 제거한 塊莖으로 辛溫 有毒하고, 脾, 胃, 肺經으로 歸經하며, 化痰止嘔, 燥濕降逆, 消痞散結하여 痰多, 風痰, 癰腫, 梅核氣, 胸痞 등을 치료한다⁸⁾. 반하의 주성분은 Phenol류로서 homogentistic acid, homogentistic acid glucoside, 3,4-dihydroxybenzaldehyde 등이 있고 Alkaloid로서 ephedrine이 함유되어 있으며, 그 외 lectin, pinellin acid, 抗菌作用이 있는 pinelloside가 함유되어 있다²⁶⁾. 祛痰, 鎮靜, 抗嘔吐作用이 있고 細胞凝集作用과 免疫增強作用이 있다고 알려져 있으며²⁷⁾, 그 외 抗癌²⁸⁾, 抗潰瘍²⁹⁾, 抗炎³⁰⁾作用이 있다고 보고되고 있다.

반하에 대한 연구로는 윤³¹⁾ 등의 혈중 지질 및 골격근 내의 지방산 대사에 미치는 영향, 김³²⁾ 등의 사회 심리적 스트레스에 미치는 영향, 송³³⁾ 등의 자궁내

막증 유발 흰쥐에 미치는 영향, 윤³⁴⁾ 등의 자궁경부암 세포 사멸에 미치는 영향 등에 관한 연구가 있으나, 비만과 스트레스가 밀접한 발병 요인으로 짐작되는 다낭성 난소 증후군에 관한 연구는 없었다.

이에 본 연구에서는 반하가 다낭성 난소 증후군에 미치는 영향을 알아보고자 다낭성 난소 증후군을 유발한 흰쥐에 반하 추출물을 투여하여 흰쥐 난소의 무게, 조직병리학적 소견, IGF1 발현 양상 등을 관찰하였다.

다낭성 난소 증후군은 일반적으로 비만 등 대사 이상을 초래하는 경우가 많으나²³⁾ EV 투여에 의해 유발된 동물 모델의 경우 인간과는 달리 비만이 유발되지 않으며³⁵⁾ 오히려 체중이 감소하는 경향을 보인다는 보고가 있다³⁶⁾. 본 연구의 결과에서 5주간의 EV 투여는 정상군에 비하여 유의한 수준으로 체중 증가 억제 경향을 보였으며, PR 투여는 이러한 경향에 특별한 영향을 미치지 않았다 (Fig. 1).

5주간의 약물 투여 기간 동안 식이량 및 음수량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 2). 따라서 Fig. 1에 나타나는 체중 증가 억제의 경우 외부적 요인보다는 내부적 요인인 건강 상태나 질병 여부 등으로 인할 가능성이 높다.

EV에 의해 유발된 다낭성 난소 증후군에서는 난소의 크기와 무게가 감소함이 알려져 있다^{36,37)}. 본 연구 결과에서 정상군의 난소는 정상적인 형태를 보였으며 붉게 충혈 되어 있었고(Fig. 2A), 대조군의 난소는 비정상적으로 팽창된 형태를 보였고, 크기도 작았다(Fig. 2B).

PR 투여군에서는 대조군에서 보이던 과도한 팽창은 줄어들었고, 크기도 대조군에 비하여 크게 보였다(Fig. 2C). 난소의 무게를 측정한 결과, 대조군의 난소 무게는 정상군에 비하여 유의한 수준으로 감소하였고, PR 투여군에서는 난소 무게 감소가 유의한 수준으로 억제되었다(Fig. 3A). 각 군 간에 체중 차이가 있어 체중에 대한 난소 무게의 비율을 계산한 결과 역시 PR 투여에 의하여 난소의 무게비가 유의하게 증가함을 알 수 있었다(Fig. 3B). 난소 무게 감소를 억제하는 경향을 보인 것은 PR이 난소의 실질에 어느 정도 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

EV를 이용하여 유발된 다낭성 난소 증후군에서는 난소 크기 감소와 더불어 여러 개의 낭성 난포가 관찰되며, 새로운 황체는 발견되지 않는 것이 알려져 있다³⁶⁾. 본 연구에서 정상군의 난소는 초기 난포와 2차 난포 등이 보이는 정상 상태를 보인데 반해(Fig 4A), 대조군의 난소는 대형 낭성 난포가 관찰되는 등 다낭성 난소 증후군의 전형적인 특징을 보였으며(Fig. 4B), PR 투여군에서는 정상군에서 보이던 초기 난포와 2차 난포가 보이고, 낭성 난포의 크기는 감소하는 경향을 보였다(Fig. 4C). 이러한 결과는 PR이 낭성 난포의 형성을 억제할 가능성이 있는 것으로 해석된다.

Insulin-like Growth Factor 1(IGF-1) Receptor는 tyrosine kinase 수용체에 속하며, 인슐린 또는 인슐린과 유사한 형태를 가진 IGF-1이나 IGF-2에 의하여 활성화 되는 transmembrane receptor이다³⁸⁾. 인슐린 저항성은 다낭성 난소 증후군의 절대적인 요소는 아니지만, 유전

적 요인, 대사성 요인 및 환경적 요인과 결합하여 상당 부분 연관이 있다는 이론이 있으며²³⁾, 최근 연구에 의하면 다낭성 난소 증후군이 발생한 인간의 난소 조직에서 IGF1의 mRNA가 증가함이 알려져있다³⁹⁾. 본 연구 결과에서 정상군에 비하여 대조군에서 IGF1의 발현이 증가하는 경향을 보였으며, PR 투여군에서는 대조군과 유사한 양상을 보였다(Fig. 5A). 이러한 결과에서 PR의 다낭성 난소 증후군 형성 억제 작용이 인슐린 저항성 등과 같은 요인에 기인할 가능성 보다는 염증 억제 등과 같은 다른 기전에 의해 이루어질 가능성이 더 높음을 유추할 수 있다.

이상을 정리해 보면 PR은 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐에서 체중, 식이량, 음수량에는 특별한 영향을 미치지 않으면서, 난소의 크기 감소를 유의한 수준으로 억제하였으며, 낭성 난포 형성을 억제하였다. 이러한 결과를 볼 때 PR은 다낭성 난소 증후군에서 발생하는 낭성 난포 형성, 난소 무게 감소 등에 효과가 있는 것을 알 수 있다. 이러한 결과는 추후 다낭성 난소 증후군 환자의 치료에 참고할 수 있을 것이며, 아울러 이의 명확한 기전 탐구를 위한 후속 연구가 진행되어야 할 것이다.

V. 결 론

EV에 의해 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐에 PR을 경구 투여하고, 체중, 식이량 및 음수량의 변화, 난소 외형의 육안적 소견과 무게, 난소 조직의 조직병리학적 소견과 IGF1 발현 정도를 관

찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 대조군에서 나타나는 체중 증가 억제에는 특별한 영향을 미치지 않았다.
2. 식이량 및 음수량에는 특별한 영향을 미치지 않았다.
3. 육안적 관찰에서 난소의 비정상적인 팽대가 감소하는 경향을 보였다.
4. 대조군에서 관찰된 난소 크기 감소를 유의한 수준으로 억제하였다.
5. 대조군에서 보이던 낭성 난포의 형성을 억제하였다.
6. 증가된 IGFR 발현 양에는 특별한 영향을 미치지 않았다.

- 투 고 일 : 2012년 04월 24일
- 심 사 일 : 2012년 05월 11일
- 게재확정일 : 2012년 05월 15일

참고문헌

1. 구병삼. 임상부인과내분비학 제2판. 서울:고려의학. 2001:181-7.
2. 대한내과학회해리슨내과학편집위원회. Harrison's 내과학. 서울:도서출판 MIP. 2003:1996, 2010-2.
3. 대한산부인과학회교과서편찬위원회. 부인과학 제4판. 서울:고려의학. 2008:360-71.
4. 陳貴廷, 楊思澍. 實用中西醫結合診斷治療學. 北京:中國醫學科技出版社. 1991:1004-9.
5. 張鳳嬋, 薛耀. 中醫藥治療多囊卵巢綜合症方法初探. 新中醫. 1991:1:14-6.
6. 周羽珍, 蔡小蓀. 治療婦科癩疾驗方拾萃. 江蘇中醫. 1996:17(1):9-10.
7. 吳桂芳, 李祥云. 中醫藥治療多囊卵巢綜合症研究概況. 河南中醫. 1994:14(2):123-5.
8. 전국한의학대학교본초학편찬위원회. 본초학. 서울:영림사. 2004:487-8.
9. 류기준, 조성희. 當歸가 다낭성 난소 증후군이 유발된 흰쥐 난소 조직의 유전자 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011:24(3):28-46.
10. 구희준, 조성희. 皂角刺가 estradiol valerate로 유발된 백서의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010:23(2):71-84.
11. 양동선 등. 香附子가 estradiol valerate로 유발된 백서의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010:23(4):35-46.
12. 양승정 등. 蒼附導痰湯이 estradiol valerate로 유발된 백서의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2002:15(2):1-11.
13. 유영기 등. 腎氣丸合蒼附導痰湯이 estradiol valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007:20(1):84-98.
14. 김희주, 김운상, 임은미. 蒼附六君湯이 estradiol valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008:21(2):1-16.
15. 윤문희 등. 開鬱二陳湯이 estradiol valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소 발달에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2010:23(2):1-19.
16. 김종대 등. 五積散이 estradiol valerate로 유발된 다낭성 난소 모델에서 난포의 성숙 및 NGF발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2011:24(1):27-41.

17. Caillol M et al. Pituitary and ovarian responses to luteinizing-hormone-releasing hormone during pregnancy and after parturition in brown hares (*Lepus europaeus*). *J Reprod Fertil.* 1991;92(1):89-97.
18. Lee JC, et al. The effect of herbal medicine on nerve growth factor in estradiol valerate-induced polycystic ovaries in rats. *Am J Chin Med.* 2003;31(6):885-95.
19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. 3rd ed. Boston:Blackwell Scientific Publications. 1992:377-84.
20. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
21. Azziz R et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
22. 한의부인과학교재편찬위원회. 한의부인과학(上). 서울:정담. 2002:121-3.
23. 민응기. 다낭성 난소 증후군. 대한산부인과학회지. 2008;51(8):805-19.
24. 동의보감편찬위원회. 대역동의보감. 서울:법인문화사. 1999:361-71, 1584-8.
25. 두호경. 동의내경학. 서울:교학사. 2004:1743-5, 1749-53, 1790-2.
26. 한방약리학교재편찬위원회. 한방약리학. 서울:신일상사. 2005:279-81.
27. 생약학교재편찬위원회. 생약학. 경기도:동명사. 2010:234-5.
28. Koike K et al. The herbal medicine unkei-to stimulates cytokine-induced neutrophil chemoattractant production in the pituitary folliculo-stellate like cell line. *Am J Reprod Immunol.* 1998;39(4):249-55.
29. Wu KZ, Tao ZJ. Isolation and characterization of a trypsin inhibitor from the rhizome of *Pinellia ternata*. *Acta Biochim Biophys* 1981;13:267-74.
30. Maki T, Takahashi K, Shibata S. An anti-emetic principle of *Pinellia ternata* tuber. *Planta Med.* 1987;53:404-10.
31. 윤상구, 김호준, 이명중. 반하가 비만 쥐의 혈중 지질 및 골격근 내의 지방산 대사에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2006;27(2):211-24.
32. 김수연, 등. 반하 추출물이 생쥐의 사회, 심리적 스트레스에 미치는 영향. 동의 신경정신과학회지. 2009;20(3):35-47.
33. 송미선, 임은미. 반하가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(1):107-23.
34. 윤종석. 반하 약침액이 자궁경부암 세포주 SNU-17의 세포 사멸에 미치는 효과. 대구한의대석사학위논문. 2005:1-22.
35. Mannerås L et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2007;148(8)

- :3781-91.
36. Farookhi R, Hemmings R, Brawer JR. Unilateral ovariectomy restores ovulatory cyclicality in rats with a polycystic ovarian condition. *Biology of reproduction*. 1985;32(3):530-40.
37. James R. et al.. Development of the polycystic ovarian condition(PCO) in the Estradiol Valerate-treated rat. *Biology of reproduction*. 1986;35:647-55.
38. Gregory CW, DeGeorges A, Sikes RA. The IGF axis in the development and progression of prostate cancer. *Recent Research Developments in Cancer*. 2001:437-62.
39. El-Roeiy A et al. Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors(IGF-I and II), the IGF and insulin receptors, and IGF-binding proteins-1-6 and the localization of their gene products in normal and polycystic ovary syndrome ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1488-96.