

## 2000년 이후 갑상선 기능저하증에 대한 국내 한의학 실험연구 체계적 고찰

이민혜, 최유경  
가천대학교부속 길한방병원 한방내과

---

### Systemic Reviews of Domestic Experimental Studies of Herbal Medicines Used for Hypothyroidism since 2000

Min-hye Lee, You-kyung Choi

Dept. of Oriental Internal medicine, Gil Oriental Medical Hospital, Ga-Chon University

#### ABSTRACT

**Objectives:** The purpose of this study was to investigate the experimental studies which was performed by single or complex herbal medicines on hypothyroidism.

**Methods:** I searched the domestic experimental studies about single or complex herbal medicines' effects on hypothyroidism that published since 2000 on 4 Korean databases by keywords, 'thyroid gland', 'hypofunction', 'hypothyroidism'.

**Results:** 11 single herbal medicines and 9 complex herbal medicines in 20 experimental studies have reported their effectiveness and safeness in PTU-induced hypothyroidism rats by evaluating the changes of several biochemical and hematological indexes.

**Conclusions:** In order to make new and more effective medicines on hypothyroidism, there should be further studies by using combinations of herbal medicines and the differences of their mechanisms.

*Key words:* hypothyroidism, experimental study, herbal medicine

---

## 1. 서론

갑상선 기능저하증(Hypothyroidism)이란 갑상선 호르몬의 부족으로 인해 전신의 대사과정이 저하된 상태가 나타나는 임상증후군으로 임상증상은 아주 심한 경우부터 명확하지 않으면서 서서히 진행되는 경우까지 매우 다양하다<sup>1,2</sup>. 갑상선 기능저하증의 일반적 증상으로는 전신의 대사과정이 저

연되기 때문에 나타나는 피로, 쇠약감, 서맥, 기억력 감퇴, 한불내성(cold intolerance), 체중 증가, 부종, 변비 등이 있고, glycosaminoglycan 등 대사 기질의 축적으로 인해 나타나는 피부의 변화, 쇠 목소리, 탈모 등이 있다. 그 외에도 난청, 근육통, 관절통, 우울증, 월경과다, 심낭삼출, 유루증 등의 증상이 나타나기도 한다<sup>2,3</sup>.

갑상선 기능저하증의 치료는 부족한 갑상선 호르몬을 보충하여 말초조직 내의 대사를 정상화하는 것을 목표로 하므로 주로 Levothyroxine(LT4)를 활용한 갑상선 호르몬 보충요법을 시행하여 혈청 TSH(thyroid-stimulating hormone) 및 T4(thyroxine)

---

· 투고일: 2015.12.13, 심사일: 2015.12.16, 게재확정일: 2015.12.30  
· 교신저자: 최유경 인천광역시 중구 큰우물로 21  
가천대학교부속 길한방병원  
TEL: 032-770-1300 FAX: 032-468-4033  
E-mail: kosmos@gachon.ac.kr

수치의 정상화와 임상증상 개선을 도모한다<sup>34</sup>. 하지만 갑상선 호르몬 보충요법은 약물을 장기간 복용해야 하는 부담감이 있고, TSH가 정상적으로 회복된 후에도 임상증상의 개선이 없거나 6개월 이상 걸리는 등의 문제점이 있으며, 의인성 갑상선 기능항진증, 심방세동 등의 부정맥, 골밀도 감소 등의 부작용이 유발될 수 있다<sup>1,35</sup>.

한의학적으로 갑상선호르몬은 대사 작용을 위한 열에너지의 원천이 된다는 점에서 腎陽과 의미가 상통하며<sup>6</sup>, 갑상선 기능저하증은 浮腫, 虛勞, 行遲, 語遲, 解顛, 結陽證, 癭瘤 등의 병증과 유사하여 氣血不足, 脾腎陽虛, 命門火衰, 心腎陽虛 등을 원인으로 보고 補氣補血, 溫補脾胃, 溫補腎陽, 補益心陽 하는 治法이 활용된다<sup>7</sup>.

한의학적 치료방법으로 갑상선 기능저하증 환자의 갑상선 호르몬 수치를 정상화하고 임상증상들을 개선시킨 다양한 임상례들이 보고되고 있고<sup>8-10</sup>, 최근에는 여러 부작용과 한계점을 드러내고 있는 갑상선 호르몬 보충요법의 대안으로서 한의학적 치료에 대한 관심이 높아지고 있으며, 부작용이 적고 항산화 효과가 뛰어난 천연물로부터 유래된 치료제의 개발이 주목 받고 있다<sup>11,12</sup>.

이에 본 연구에서는 현재 증가하고 있는 갑상선 질환에 있어서 유효하고 안전한 한의학적 치료방법 연구의 기초자료를 마련하고, 한의학 이론을 바탕으로 한 천연물 기반 치료제 개발의 근거를 살펴보고자 2000년 이후 국내 발표된 한의학 연구 중 천연물로 활용될 수 있는 본초 단미제 및 복합처방의 갑상선 기능저하증에 대한 실험논문들을 체계적으로 고찰하였다.

## II. 연구방법

### 1. 자료 수집

본 연구의 대상 자료는 갑상선 기능저하증에 대한 본초 단미제 및 복합처방의 유효성과 안전성을 탐색한 실험연구 중 2000년 이후 한국학술진흥재단 등재

학술지에 발표된 한의학 논문을 대상으로 하였다. 검색 기준일은 2015년 11월 30일이다. 논문 검색은 한국학술정보원(kiss.kstudy.com), 한국학술연구정보서비스(www.riss.kr), 전통의학정보포털(oasis.kiom.re.kr), 한국전통지식포털(http://www.koreantk.com)의 검색 서비스를 이용하였으며, ‘갑상선’, ‘갑상샘’, ‘기능저하’, ‘Hypothyroidism’의 키워드를 배합하여 검색된 한의학 논문 중 종설 논문, 문헌 고찰, 임상례 연구를 제외한 실험연구 논문을 조사하였다.

### 2. 자료 분석

#### 1) 선택된 약물들의 한의학적 고찰

갑상선 기능저하증에 대한 실험연구의 대상으로 선택된 약물들을 한의학적으로 고찰하였다. 사용된 단미제들의 본초학적 성미귀경과 효능을 전국 한의과대학 본초학 교과서<sup>13</sup>를 근거로 하여 탐색하였으며, 사용된 복합처방들을 한의학적 변증론에 따라 분석하였다.

#### 2) 실험모델에 대한 고찰

생체 내 실험(in vivo)에서의 갑상선 기능저하 유발 모델과 실험기간, 약물의 추출 방법, 투여 방법 등을 조사하였다.

#### 3) 실험적 유효성 및 안전성 평가를 위해 측정 한 항목에 대한 고찰

갑상선 기능저하증에 미치는 영향을 평가하기 위해 각 실험연구에서 사용된 생화학적, 혈액학적 지표와 증량 변화, 조직학적 변화 등의 측정항목들을 살펴보았다.

## III. 결 과

### 1. 논문 검색 결과

2000년 이후 한국학술진흥재단 등재 학술지에 발표된 갑상선 기능저하증에 대한 한의학 실험연구 논문은 총 20편이 검색되었다(Table 1). 전체 20편의 논문 중 본초 단미제를 사용한 실험연구는 11건이었으며, 복합처방을 사용한 실험연구는 9건

으로 조사되었다. 20건의 실험연구 중 임상연구는 13건, in vivo 연구 19건, in vitro 연구 1건으로 조사되었으며, in vitro 연구 1건은 복합처방 甘芎湯 사용한 실험이었다.

Table 1. Published Year and Subject, Title of Journal

Published year	Subject	Title of journal
2000	The Effects of Woogwi-eum (Yougui-yin) on the Hypothyroidism Rats	J Korean Oriental Med.
2005	Effects of Gamgung-tang on Proliferation and cAMP Accumulation of Thyroid Cells	J Korean Oriental Physiology & Pathology
2006	Effects of Jimmutang (JMT) on Hypothyroidism in Rats	J Korean Oriental Int. Med.
2006	The Effects of Zingiberis rhizoma on Hypothyroidism Rat induced by PTU	J Korean Oriental Int. Med.
2007	The Effects of Aconiti Radix on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model Induced by 6-propyl-2-thiouracil (PTU)	J Korean Oriental Int. Med.
2007	The Effects of Daeyoungjeon (DYJ) on the Hypothyroidism in Rats	J Korean Herbology
2007	The Effects of Danggwisaeyeoktang on the Hypothyroidism of Rats	J Korean Herbology
2008	The Effects of Evodiae fructus on Thyroid Function and Histological Modification in Hypothyroidism Rat Model Induced by PTU.	J Korean Oriental Int. Med.
2010	Effects of Ginseng Radix on the Rat Hypothyroidism Induced by PTU(6-n-propyl-2-thiouracil)	J Korean Herbology
2010	Effects of Lonicerae Flos on the 6-n-propyl-2-thiouracil (PTU)-induced Rat Hypothyroidism	J Korean Oriental Physiology & Pathology
2010	The Effects of Cuscuta Semen on a Hypothyroidism Rat Model induced by Propylthiouracil (PTU)	J Korean Oriental Int. Med.
2011	Effects of Cistanche Deserticola on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model Induced by PTU (6-Propyl, 2-thiouracil)	J Korean Oriental Physiology & Pathology
2011	The Effects of Epimedium Herba on a Hypothyroidism Rat Model Induced by PTU (6-Propyl, 2-thiouracil)	J Korean Pharmacopuncture
2011	The Effects of Morinda Officinalis Radix on Thyroid function in Hypothyroidism Rat Model Induced by 6-propyl, 2-thiouracil (PTU)	J Korean Oriental Int. Med.
2012	Effects of Bupleuri Radix on the Rat Hypothyroidism Induced by PTU (6-n-propyl-2-thiouracil)	J Korean Oriental Physiology & Pathology
2013	Favorable Effects of Hyangsangyangi-tang on the Hypothyroidism related Rat Male Reproductive Organ Damages Induced by Propylthiouracil	J Korean Herbology
2014	Effects of Jaemukanghwa-tang on the Rat Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil (PTU)	J Korean Obstet Gynecol.
2015	Effects of Insamyangyoung-tang Aqueous Extracts on the Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil in Rats	J Korean Obstet Gynecol.
2015	Effects of Mume Fructus on the Rat Hypothyroidism Induced by PTU (6-n-propyl-2-thiouracil)	J Korean Herbology
2015	Effects of Yikgeobohyul-tang Aqueous Extracts on the Rat Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil	J Korean Obstet Gynecol.

2. 실험연구에서 사용된 약물

1) 단미제

11건의 실험연구에 사용된 본초 단미제 약물로는 乾薑, 金銀花, 附子, 柴胡, 吳茱萸, 烏梅, 肉蓯蓉, 淫羊藿, 人蔘, 菟絲子, 巴戟天 11가지가 조사되었고, 실험대상이 되는 본초가 중복되는 경우는 없었으며 모두 갑상선 기능저하증에 대하여 유의한 효과를 보고하였다(Table 2).

2) 복합처방

9건의 실험연구에 사용된 한약 복합처방으로는 甘芍湯, 當歸四逆湯, 大營煎, 右歸飲, 益氣補血湯, 人蔘養榮湯, 滋陰降火湯, 眞武湯, 香砂養胃湯 9가지가 조사되었고, 실험대상이 되는 처방이 중복되는 경우는 없었으며 모두 갑상선 기능저하증에 대하여 유의한 효과를 보고하였다(Table 3).

Table 2. Single Herbal Medicines Used in the Experimental Studies of Hypothyroidism<sup>13</sup>

Name	Properties (性)	Flavours (味)	Channel tropism (歸經)
乾薑 <i>Zingiberis rhizoma</i>	熱	辛	脾胃
金銀花 <i>Lonicera Flos</i>	寒	甘	心肺胃
附子 <i>Aconiti Radix</i>	熱 有毒	辛	心脾腎
柴胡 <i>Bupleuri Radix</i>	微寒	苦	肝膽
吳茱萸 <i>Evodiae fructus</i>	潮熱 有小毒	辛苦	肝胃
烏梅 <i>Mume Fructus</i>	平	辛澁	肝大腸脾肺
肉蓯蓉 <i>Cistanche Deserticola</i>	溫	甘酸鹹	腎大腸
淫羊藿 <i>Epimedium Herba</i>	溫	辛甘	肝腎
人蔘 <i>Ginseng Radix</i>	微溫	甘苦	脾肺心
菟絲子 <i>Cuscutae Semen</i>	平	辛甘	肝腎
巴戟天 <i>Morinda Officinalis Radix</i>	微溫	甘辛	肝腎

Table 3. Herbal Prescriptions Used in the Experimental Studies of Hypothyroidism

Prescription	Composition
甘芍湯	甘草 黑豆 當歸 川芎
大營煎	熟地黃 當歸 杜仲 枸杞子 牛膝 附子炮 肉桂 炙甘草
當歸四逆湯	當歸 桂枝 白芍藥 甘草炙 通草 細辛 大棗
右歸飲	熟地黃 山藥 枸杞子 杜沖 山茱萸 附子炮 肉桂 炙甘草
益氣補血湯	黃芪(密灸) 白朮 山查肉 香附子 半夏 陳皮 白茯苓 神麩(炒) 麥芽(炒) 甘草 生薑 大棗 厚朴 砂仁 當歸身 白芍藥 乾地黃 人蔘 白茯苓 麥門冬 遠志 川芎 木香
人蔘養榮湯	白芍藥(酒炒) 當歸 人蔘 白朮 黃芪(密炒) 肉桂 陳皮 炙甘草 熟地黃 五味子 防風 遠志 生薑 大棗
滋陰降火湯	大棗 天門冬 熟地黃 當歸 白朮 白芍藥 麥門冬 陳皮 知母 生地黃 甘草 黃柏 生薑
眞武湯	白茯苓 白芍藥 附子炮 白朮 生薑
香砂養胃湯	人蔘 白朮 白芍藥 炙甘草 半夏 香附子 陳皮 乾薑 山查肉 砂仁 白豆蔻 生薑 大棗

3. 사용된 약물에 대한 한의학적 분석

1) 단미제

갑상선 기능저하증 실험연구에 사용된 본초 단

미제 11가지의 性·味·歸經을 전국 한의과대학 본초학 교과서<sup>13</sup>에서 조사하였다.

11가지의 본초 단미제 중 약성이 寒한 약물이 2

중, 평한 약물이 2종, 온한 약물이 4종, 열한 약물이 3종으로 나타났다(Fig. 1). 약물의味는 대개 어느 하나만을 가지지 않고 복합적인 경우가 많으므로 중복을 허용하여 조사하였다. 그 결과 11가지 본초 단미제 중 酸味 1종, 苦味 3종, 甘味 6종, 辛味 7종, 鹹味 1종, 澀味 1종으로 나타났다(Fig. 2). 11가지 약물의 歸經을 또한 중복을 허용하여 조사한 결과 肝經 6종, 心經 3종, 脾經 4종, 肺經 3종, 腎經 5종, 胃經 3종, 膽經 1종, 大腸經 2종으로 나타났다. 약물의 효능에 따른 본초학적 분류를 조사한 결과는 溫裏藥 3종, 補氣藥 1종, 補陽藥 4종, 清熱(清熱解毒)藥 1종, 解表(發散風熱)藥 1종, 收澀(止瀉)藥 1종으로 나타났다.

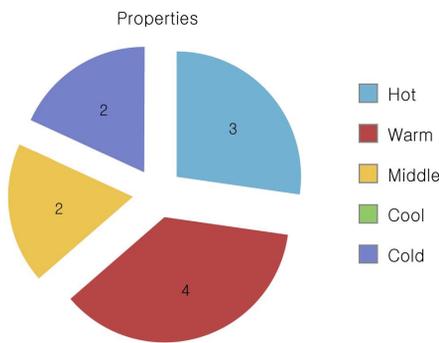


Fig. 1. Properties (性) of single herbal medicines used in experimental studies on hypothyroidism.

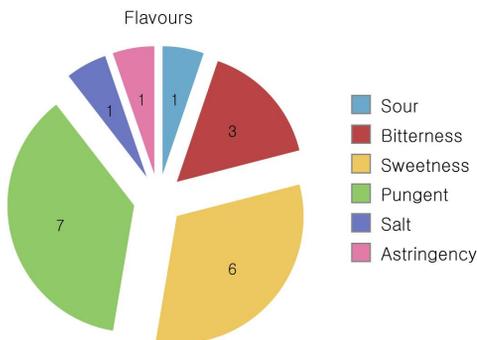


Fig. 2. Flavours (味) of single herbal medicines used in experimental studies on hypothyroidism.

## 2) 복합처방

갑상선 기능저하증 실험연구에 사용된 복합처방 9가지를 한의학적 변증론에 따라 분석하였다. 8건의 연구에서는 갑상선 기능저하증을 腎陽虛로 변증하여 溫補腎陽하는 처방 2종, 虛勞의 범주로 보고 補氣血하는 처방 3종, 陰虛證으로 변증하여 補陰하는 처방 2종, 少陰人 처방 1종이 선택된 것으로 조사되었다.

1건의 연구는 甘芎湯을 사용한 in vitro 연구로 한의학적 변증론에 따라 선택된 것은 아니었으나, 甘芎湯加味方이 갑상선 기능장애에 효능이 있음이 보고되었으며<sup>14</sup>, 甘芎湯과 갑상선 기능저하증의 자가 항체와의 상관성에 관한 연구도 보고된 바 있다<sup>15</sup>.

## 4. 실험연구 모델 분석

전체 20건의 단미제 및 복합처방을 사용한 실험 연구 중 19건이 6-propyl-2-thiouracil(PTU) 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 모델 rat을 이용한 in vivo 연구였다. 단미제 연구 11건과 복합처방 연구 8건 중 4건은 male rat을 대상으로 하였으며, 나머지 4건은 자웅의 구분 없이 하였다. 실험기간은 4주(28일)간 수행한 연구가 7건, 6주(42일)간 수행한 연구가 8건, 30일간 수행한 연구가 4건으로 조사되었다.

갑상선 기능저하 유발을 위한 PTU의 투여방법으로는 경구투여한 실험이 4건, 증류수에 용해시켜 경피주사한 실험이 8건, 생리식염수에 용해시켜 경피주사한 실험이 7건이었으며, 吳茱萸를 사용한 1건의 연구에서는 증류수에 용해시켜 복강 내 주사하였다.

본초 단미제 및 복합처방 약물의 추출방법은 물 추출물을 증류수에 녹여 사용한 것이 7건, 물 추출물을 생리식염수에 녹여 사용한 것이 4건, 1차 물 추출 후 2차 물 추출물을 생리식염수에 녹여 사용한 것이 2건, 1차 에탄올 추출 후 2차 물 추출물을 생리식염수에 녹여 사용한 것이 5건이었다. 滋陰降火湯을 사용한 1건의 연구에서는 보험약 분말을

추출 없이 증류수에 녹여 사용하였으며, 단미제 및 복합처방 약물의 투여방법은 총 19건의 실험에서 모두 rat에 경구투여 하였다.

19건의 실험연구 중 4건에서는 LT<sub>4</sub> 투여군 없이 정상군, 대조군, 약물 투여군으로 나누어 실험하였으며, 15건의 연구에서는 정상 대조군, PTU 대조군, LT<sub>4</sub> 투여군, 약물 투여군으로 분류하여 실험하였다. LT<sub>4</sub>의 투여방법은 15건 중 7건의 실험에서 LT<sub>4</sub>를 NaOH에 희석하여 복강 내 주사하였으며, 8건의 실험에서는 생리식염수에 현탁하여 복강 내 주사하였다. LT<sub>4</sub> 투여군과 약물 투여군과의 직접적인 비교는 없었으며, 각각 PTU 대조군과의 비교를 통해 LT<sub>4</sub> 또는 실험약물이 PTU 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 모델에 미치는 영향을 조사함으로써 사용된 단미제 또는 복합처방이 LT<sub>4</sub>와 유사하거나 더 나은 유효성과 안전성을 보이는지를 평가하였다.

## 5. 유효성과 안전성 평가를 위한 측정항목

### 1) 체중 변화 측정

19건의 연구에서 모두 실험 rat의 체중 변화를 측정하였다. 일반적으로 갑상선 기능저하증에서는 부족한 호르몬의 부족으로 인해 대사가 지연되고 이화작용이 감소하여 조직 내 당단백질이 침착되므로 체중의 증가가 일어나지만<sup>16</sup>, 체중 증가에 대한 보상으로 leptin의 분비가 증가되고 결과적으로 식욕이 저하되고 에너지 대사율이 증가되어 체중의 감소가 유발되기도 한다<sup>17</sup>. PTU로 유발한 갑상선 기능저하증 rat에서는 현저한 체중 감소가 유발되었고, 사용된 본초 단미제 및 복합처방 약물 추출물에 의해 체중 및 증체량의 감소가 유의하게 억제되는 것이 19건의 실험 모두에서 확인되었다.

### 2) 혈청 내 갑상선 호르몬 함량의 변화 측정을 통한 갑상선 기능 평가

19건의 실험연구 모두 약물의 갑상선 기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 갑상선 호르몬 T3 (triiodothyronine), T4(thyroxine)와 갑상선자극호

르몬 TSH(thyroid-stimulating hormone)의 혈중 함량 변화를 측정하였다. PTU 유발 갑상선 기능저하증 모델 rat에서는 모두 정상군에 비하여 유의한 TSH의 증가와 T3, T4의 감소가 나타났다.

6건의 연구에서는 약물 투여군에서 PTU 대조군에 비교하여 유의성 있는 T3, T4 함량의 증가와 TSH 함량의 감소가 나타났다. 8건의 연구에서는 약물 투여군에서 유의한 T4 함량의 증가와 TSH 함량의 감소가 나타났지만, T3 함량의 경우 대조군에 비해 증가량의 유의하지 않은 것으로 나타났다. 4건의 연구에서는 약물 투여군이 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 T4 함량의 증가를 보였으나 TSH 함량의 감소는 통계적으로 유의성이 없는 것으로 나타났다. 右歸散을 사용한 1건의 연구에서는 약물 투여군에서 T3, T4의 함량이 증가하였으나 유의성이 관찰되지 않았고 TSH의 함량에서만 유의성 있는 감소가 관찰되었다.

### 3) 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선 중량의 변화 측정

8건의 연구에서는 실험 rat의 최종 희생일에 좌측 갑상선을 적출, 분리 후 중량을 측정하여 절대 중량으로 하였고, 체중에 대한 갑상선 절대중량의 비율인 상대중량을 산출하여 갑상선 중량의 변화를 평가하였으며, 모두 유의한 절대 및 상대 갑상선 중량의 감소를 확인하였다.

4건의 연구에서는 실험 rat의 간 중량의 변화를 측정하였다. PTU 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 rat은 정상 대조군에 비해 유의성 있는 절대 및 상대 간 중량의 감소가 관찰되었고, 약물 투여군에서는 통계적으로 유의한 간 중량의 증가가 관찰됨으로써 갑상선 기능저하증으로 인한 간 중량의 감소를 억제하는 효과가 있음을 확인하였다.

Male rat을 사용한 실험 중 4건의 연구에서는 실험 rat의 고환 및 부고환, 전립선의 중량 변화를 측정하였다. PTU 유발 갑상선 기능저하 모델에서 고환의 위축소견이 나타났으며 고환 및 부고환, 전립선 중량의 유의한 감소가 관찰되었고, 4건의 실험

험 모두 약물 투여군에서 대조군에 비해 유의한 중량 증가가 관찰되어 생식기 중량의 감소를 억제하는 것을 확인하였다.

4) 심장기능, 간기능, 신기능에 미치는 영향 평가  
19건의 본초 단미제 및 복합처방 실험연구 중 약물의 심장기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 LDH, CPK를 측정된 연구가 6건이었고, 간기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 AST, ALT와 ALP를 측정된 연구가 14건이었으며, 신기능에 미치는 영향을 평가하기 위해 BUN과 Creatinine을 측정된 연구가 7건으로 조사되었다. 附子를 사용한 1건의 실험을 제외하고 모든 실험연구 결과에서 간독성, 신독성, 심혈관계 독성이 관찰되지 않았다.

5) 혈당, 단백질대사, 지질대사에 미치는 영향 평가  
단미제 실험연구 11건 중 7건의 실험에서 혈중 Glucose를 측정하여 PTU 유발 갑상선 기능저하증 rat의 혈당에 미치는 영향을 평가하였고, 5건의 실험에서 Total protein과 Albumin을 측정하여 단백질대사에 미치는 영향을 평가하였으며, 모두 통계적으로 유의하지 않은 결과가 나왔다. 복합처방 실험연구 8건 중에는 혈당 및 단백질대사 관련 항목을 측정된 실험은 없었다.

약물의 지질대사에 미치는 영향을 평가하기 위해 11건의 단미제 실험연구 모두에서 Total cholesterol(TC), HDL-cholesterol(HDL), LDL-cholesterol(LDL), Triglyceride(TG)의 함량 변화를 측정하였고, 복합처방 실험연구 8건 중에서는 TC를 측정된 실험 7건, TG를 측정된 실험 4건, HDL과 LDL을 측정된 실험이 3건이었다. 그 결과 복합처방 실험 중 3건(當歸四逆湯, 右歸飲, 眞武湯)에서 TC 함량의 유의한 감소가 관찰되었고, 大營煎을 사용한 1건의 연구에서 TC와 TG의 유의한 감소가 관찰되었다. 단미제 실험 3건(金銀花, 柴胡, 烏梅)과 복합처방 실험 3건(益氣補血湯, 人蔘養榮湯, 滋陰降火湯)에서는 HDL의 유의한 감소와 TG의 유의한 증가가 나타났고, 1건(巴戟天)의 실험에서는 HDL의 유의한 감소가 관찰되었으며, 1건(人蔘)의 실험에서는

TG의 유의한 증가가 관찰되었다.

#### 6) 갑상선의 조직병리학적 변화 관찰

11건의 실험연구에서는 실험 rat의 최종 희생일에 갑상선 조직을 적출하여 갑상선세포를 조직병리학적으로 관찰하였다. PTU로 갑상선 기능저하를 유발한 PTU 대조군에서 정상 대조군에 비해 현저한 갑상선 여포세포의 증생에 의한 비대 소견이 여포 직경 및 여포 내 colloid 물질의 감소와 함께 관찰되었으며, 갑상선 전체 두께 및 피막 두께의 유의성 있는 증가, 평균 갑상선 여포 직경의 유의성 있는 증가가 관찰되었다. 약물 투여군에서는 PTU 대조군에 비해 유의성 있는 갑상선 전체 두께 및 피막 두께의 감소와 평균 갑상선 여포 직경의 증가가 관찰됨으로써 갑상선 기능저하증에서 나타나는 갑상선 조직의 변화를 직접적으로 억제하는 것으로 확인되었다.

#### 7) 간 항산화 방어 체계의 탐색

8건의 연구에서는 malondialdehyde(MDA) 함량, catalase(CAT)의 활성, superoxide dismutase(SOD)의 활성, 과산화수소( $H_2O_2$ )의 함량을 측정하여 PTU 유발 갑상선 기능저하증 시 초래되는 간 항산화 방어 system 변화를 확인하였다.

#### 8) 남성 생식기 손상에 미치는 영향 평가

male rat을 사용한 4건의 복합처방 실험연구에서는 갑상선 기능저하증으로 발생된 생식기 손상에 미치는 영향을 평가하기 위해 Testosterone, Dihydrotestosterone(DHT), Follicular stimulating hormone(FSH)를 측정하였고, 고환 항산화 방어 system을 탐색하였으며, 고환 및 부고환, 전립선을 조직병리학적으로 관찰하였다.

4건의 실험 모두 PTU 유발된 rat에서 유의하게 감소된 Testosterone과 DHT가 약물 투여군에서 유의성 있게 증가되었으며, PTU 유발 rat에서 증가된 FSH는 약물 투여군에서 유의성 있게 감소되었음을 확인하였다. 고환 SOD와 CAT 활성은 약물 투여군에서 PTU 대조군에 비하여 유의하게 증가되었으며, 고환  $H_2O_2$  함량은 유의하게 감소된 것

으로 나타났다. 조직병리학적으로 PTU 대조군에서 관찰된 고환의 위축 및 정세관 내 정자 형성 억제 소견과 부고환의 위축 및 도관 내 정자 감소 소견, 전립선 위축 소견은 약물 투여군에서 현저하게 억제됨이 확인되었다.

#### 9) in vitro 실험연구에서의 측정항목

총 20편의 실험연구 논문들 중 in vitro 연구 1건은 복합처방 甘芎湯을 활용한 실험으로, TSH 고갈에 의한 갑상선세포의 증식과 cyclic adenosine 5'-monophosphate(cAMP) 축적에 甘芎湯이 미치는 영향을 DNA합성, [<sup>3</sup>H]thymidine incorporation, cAMP assay로 살펴본 실험이었다. TSH에 의존적 성장을 하는 갑상선 세포에 甘芎湯을 처리하였을 때, TSH를 처리한 세포에 비해 높은 세포증식과 갑상선세포 내 신호 전달체계 중의 하나로서 작용하는 세포내 2차 전령인 cAMP 축적의 증가가 관찰되었다.

## IV. 고 찰

갑상선 기능저하증은 그 병태로 命門火衰, 脾胃陽虛 등이 있고<sup>7</sup>, 傷寒 六經病證에서 太陰病, 少陰病에 해당한다<sup>18</sup>. 한의학에서 腎陽이라 함은 인체 陽氣의 根本이자 先天의 眞火로서 인체 열에너지의 원천이 되어 체내 각 장부 조직의 생리활동을 溫煦, 推動하는 작용을 한다<sup>19</sup>. 갑상선 기능저하증에서 나타나는 증상들 중 상당 부분이 한의학적 변증 상 陽氣不足, 腎陽虛로 인한 寒證의 양상을 보이므로 溫裏, 溫補腎陽, 溫補脾胃하는 효능을 가진 溫 또는 熱한 성질의 본초 단미제들이 연구자들에 의해 선택되어지고 실험적으로도 유효한 결과를 나타낸 것으로 생각된다. 한편 寒한 성질로써 유효한 결과를 나타낸 약물로 發散風熱하는 柴胡와 清熱解毒하는 金銀花는 그 약리작용이 보고된 항염증 효과<sup>20,21</sup>, 면역 증강 효과<sup>22,23</sup>, 항산화 효과<sup>24</sup>에 초점을 맞추어 선택된 본초로서, 항산화 방어 체계의 조절을 통하여 결과적으로 갑상선 기능을

회복시키고 관련된 간 손상 및 지질 변화에 유효한 효과를 보였다.

실험연구에 사용된 복합처방 중 眞武湯은 溫陽利水하는 효능이 있으며<sup>25</sup>, 腎陽이 虛寒하여 오는 병증을 치료하는 대표적 방제이며<sup>26</sup>, 右歸飲은 溫腎填精하는 효능이 있어 腎陽不足으로 氣怯神疲하고 腹痛腰痠, 肢冷 등의 증상을 치료하는 방제이다<sup>26</sup>. 두 처방은 갑상선 기능저하증을 腎陽虛로 변증하여 溫補腎陽 하기 위한 목적으로 선택되었다. 益氣補血湯은 氣血을 大補하는 방제로서 그 적응증인 飲食無味, 痰盛, 眩暈, 寒溫不適, 耗損元氣 등의 氣虛 증상<sup>27</sup>이 갑상선 기능저하증의 식욕감소, 부종, 어지러움, 피로, 무력감, 한불내성 등의 임상증상과 유사하여 선택되었다. 人蔘養榮湯은 갑상선 기능저하증과 유사한 虛勞를 치료하는 대표적인 補益劑로서 積勞虛損하여 氣血이 부족하고 四肢倦怠, 肌肉消瘦而少顏色, 吸呼氣短, 飲食無味, 寒熱自汗하는 증상을 치료한다<sup>28</sup>고 하여 선택되었다. 當歸四逆湯은 溫經散寒하고 養血通脈하는 효능이 있어<sup>25</sup> 임상적으로 갑상선 기능저하증에 다용되는 처방으로서 선택되었다. 大營煎은 眞陰虧損을 치료하는 효능이 있어 부인이 經遲血少하거나 筋骨心腹疼痛하는 증상을 치료하는 대표적 방제인데<sup>29</sup>, 갑상선 기능저하증에서 脾胃陽虛하여 腎陰虧損까지 나타나 여자의 폐경이 있으면서 少氣懶言, 納食腹脹, 脈沈遲<sup>7</sup> 등의 증상이 나타날 때 적용할 수 있는 처방으로 선택되었다. 滋陰降火湯은 陰虛火動으로 潮熱, 盜汗이 있으며 痰이 粘稠한 乾咳, 거무스름하고 枯燥한 피부, 변비의 경향 등의 임상증상이 있는 경우 사용될 수 있는 처방으로 선택되었다<sup>30</sup>. 香砂養胃湯은 少陰人 胃受寒裏寒病的 太陰證에 사용하는 처방으로 소화기계의 치료를 위해 널리 사용되어 왔고, 특히 食慾不振, 胸痛, 胃炎, 胃下垂, 胃無力症 등에 응용되어왔다<sup>31</sup>. 또한 香砂養胃湯 자체의 항산화 효과<sup>32</sup> 및 소화기계에 대한 유효한 효과<sup>33</sup>가 실험적으로 보고됨에 따라 선택되었다.

19건의 in vivo 실험연구에서 본초 단미제 및 복

합처방 약물들의 갑상선 기능저하증에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 사용된 측정항목으로는 체중 및 갑상선 중량의 변화, 갑상선 호르몬 함량의 변화, 간기능, 신장기능의 변화, 혈당 변화, 단백대사 및 지질대사의 변화, 갑상선의 조직병리학적 변화, 간 항산화 방어 체계 등이 있었다.

갑상선 호르몬 함량의 변화를 측정한 19건의 실험연구 중 6건의 연구에서는 약물 투여로 유의한 T3, T4 증가와 TSH 감소를 보임으로써 갑상선 호르몬의 합성에 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 8건의 연구에서 약물 투여로 유의한 T4 증가와 TSH 감소를 보였지만 T3의 증가량이 유의하지 않았던 것은 PTU의 작용으로 인한 것으로 생각될 수 있다. 혈중 T3의 80~90%는 말초 조직 내에서 T4로부터 전환된 것이며, T4에서 T3로의 탈요오드화는 5'-탈요오드화효소에 의해 이루어지는데 항갑상선제인 PTU가 이 효소의 활성을 억제하므로<sup>18</sup>, 실험결과 T4의 농도가 증가했음에도 불구하고 T3의 농도가 증가하지 않은 것으로 볼 수 있다. 4건의 연구에서 약물 투여로 유의한 T4 증가를 보였으나 유의하지 않은 TSH 감소가 나타난 것은 혈청 T4가 정상으로 회복되어도 뇌하수체-갑상선 축이 정상으로 회복되어 TSH가 안정화 되기까지는 6~8주 정도가 소요되므로 T4와 TSH의 불일치 현상이 나타난 것으로 생각되었다<sup>34</sup>.

심장기능 지표를 측정한 6건의 실험, 간기능 지표를 측정한 14건의 실험, 신기능 지표를 측정한 7건의 실험 중 附子를 제외한 모든 실험연구 결과에서 간독성, 신독성, 심혈관계 독성이 관찰되지 않음으로써 각 약물의 안전성을 확인하였다. 附子를 사용한 연구에서는 附子 500 mg/kg 투여군에서 ALT와 BUN 수치가 대조군에 비해 유의성 있는 증가를 보였지만 오히려 1,000 mg/kg 투여군과 1,500 mg/kg 투여군에서는 이러한 결과가 나오지 않아 附子가 간기능과 신기능 저하를 유발했다고 단정할 수는 없었다.

Total cholesterol(TC), HDL-cholesterol(HDL),

LDL-cholesterol(LDL), Triglyceride(TG)의 함량 변화를 측정하여 본초 단미제 및 복합처방 약물의 지질대사에 미치는 영향을 평가한 실험연구 중 TC 함량의 유의한 감소가 관찰된 當歸四逆湯, 右歸飲, 眞武湯과, TC와 TG의 유의한 감소가 관찰된 大營煎은 갑상선 기능저하증에서 증가한 TC와 TG의 이화를 촉진시키는 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 갑상선 호르몬은 간에서의 콜레스테롤 합성을 억제하여 혈청 중 지질 함량에 변화를 유발하는데<sup>35</sup>, 갑상선 기능저하증에서 일반적으로 알려진 지질 단백질의 이상은 TC 및 LDL 함량의 증가로, 이로 인해 혈관계의 합병증이 유발되며 LT<sub>4</sub>의 투여에 의해 현저히 억제된다고 알려져 있다<sup>36</sup>. 그러나 혈청 중 지질 변화는 갑상선 호르몬의 상태에 따라 다양하게 변화되어, 갑상선 기능저하증의 유발 정도, 시기 및 다른 합병증의 유무에 따라 매우 다양한 혈청 중 지질 함량의 변화가 유발된다<sup>37</sup>. 일부 실험에서 PTU 투여에 의해 혈청 중 유의한 HDL의 증가와 TG의 감소가 나타난 것은 갑상선 기능저하증에 있어서 사람의 일반적인 지질대사 변화와는 반대의 결과로, 갑상선 호르몬이 지질 대사에 있어 종 간에 차이를 보인다는 것<sup>37,38</sup>으로 이해할 수 있다. 이들 실험에서 PTU 대조군에 비해 혈청 중 HDL의 함량 감소와 TG 함량의 증가가 유의하게 나타난 것은 각 약물이 PTU로 유발된 지질대사 장애를 갑상선 호르몬 함량 증가의 결과로 호전시킨 것으로 판단되었다.

갑상선 기능저하증에서는 일반적인 기초 대사량의 감소로 세포 호흡이 억제되어 지질과산화가 억제되고, superoxide dismutase(SOD)의 경미한 증가와 함께 catalase(CAT)의 현저한 감소에 따른 과산화수소(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)의 간 조직 내 축적 등의 신체 항산화 방어 system의 변화가 초래되며, 갑상선 기능저하증 소견이 항산화제의 투여에 의해 현저히 감소되는 것으로 알려져 있다<sup>37,39</sup>. 항산화 방어 system을 탐색한 8건의 실험연구에서는 PTU 유발 갑상선 기능저하증 시 초래되는 간 항산화 방어 system

변화의 조절을 통해 갑상선 기능저하증 치료에 유효한 효과를 나타낼 것임을 시사하였다.

본 연구에서는 갑상선 기능저하증에 대하여 11건의 본초 단미제 및 9건의 복합처방을 활용한 실험 연구들의 실험방법 및 한의학적 의미를 고찰하였다. 활용된 약물들이 갑상선 호르몬의 이상을 정상화하고 간과 신장에 심각한 독성을 유발하지 않는 것을 확인함으로써, 항산화 방어 체계를 조절하여 갑상선 기능저하증에 대한 효과적이고 안전한 새로운 치료제의 개발에 밑거름이 될 것으로 생각되었다.

갑상선 기능저하증의 임상증상이 陽虛證, 寒證의 경향을 보이므로 연구에 쓰인 본초 단미제들은 주로 성질이 따뜻하거나 부족한 陽氣를 보충해주는 본초가 선택되었고 한편 항산화효과, 면역증강효과 등을 위해 淸熱하는 본초가 선택되기도 하였는데, 그 상반되는 성질에도 불구하고 실험 결과적으로는 모두 유효하고 안전한 효과를 보였다. 따라서 본초 단미제의 단독 연구에서 그칠 것이 아니라 溫裏藥과 補陽藥, 그리고 항산화 효과가 증명된 약물들의 적절한 배합 또는 병용투여로 보다 더 효과적인 갑상선 기능저하증 치료제를 개발하기 위한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 성질이 서로 다른 약물들이 갑상선 기능저하증 이라는 하나의 질환에 대하여 결과적으로 모두 유효한 효과를 나타낸 것에 대하여 그 작용기전의 차이점에 대해 추후 구체적인 실험연구가 필요할 것으로 생각된다.

유효한 효과를 입증한 본초 단미제 및 복합처방을 활용한 전임상 연구가 다수 있음에도 불구하고 아직까지 보고된 임상연구가 없다는 점이 아쉬움으로 남았으며, 한의학 이론에 근거한 천연물 기반 치료제의 개발을 위하여 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## V. 결 론

한의학 이론을 바탕으로 한 본초 단미제 및 복합처방의 갑상선 기능저하증에 대한 유효성 연구

를 고찰하기 위해 2000년 이후 한국학술진흥재단 등재 학술지에 발표된 논문을 대상으로 한국학술정보원(KISS), 한국학술연구정보서비스(RISS), 전통의학정보포털(OASIS), 한국전통지식포털에서 검색어 ‘갑상선’, ‘갑상샘’, ‘기능저하’, ‘Hypothyroidism’를 배합하여 찾은 총 20건의 실험연구를 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

총 20편의 실험연구에서 11개의 본초 단미제와 9개의 복합처방이 각각 사용되었다. 20건 중 임상 연구는 없었고 1건의 in vitro 실험연구와 19건의 in vivo 실험연구가 있었으며, in vivo 연구는 모두 PTU 투여로 유발된 갑상선 기능저하증 모델 rat을 활용한 실험으로 조사되었다.

사용된 11개의 본초들의 성미귀경 및 본초학적 효능을 분석한 결과 寒性(2종) 약물보다 溫 또는 熱한 약물(7종)이 많았고, 甘味와 辛味が 다수 포함되었으며, 肝脾肺經에 歸經하는 약물들이 많았다. 본초학적 분류에 근거한 효능으로는 溫裏藥 3종, 補氣藥 1종, 補陽藥 4종, 淸熱(淸熱解毒)藥 1종, 解表(發散風熱)藥 1종, 收澀(止瀉)藥 1종으로 나타났다.

사용된 9개 복합처방들을 한의학적 변증론에 따라 분석한 결과 補腎陽하는 처방 2종, 補氣血하는 처방 3종, 補陰하는 처방 2종, 少陰人 처방 1종으로 나타났다.

19건의 in vivo 실험연구에서 사용된 약물들의 갑상선 기능저하증에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위하여 체중 및 갑상선 중량의 변화, 갑상선 호르몬 함량의 변화, 간기능, 신장기능의 변화, 혈당 변화, 단백질대사 및 지질대사의 변화, 갑상선의 조직병리학적 변화, 간 항산화 방어 체계 등의 항목을 탐색하여 유의한 결과를 확인하였으므로 향후 천연물 기반의 새로운 갑상선 기능저하증 치료제 개발에 바탕이 될 것임을 알 수 있었다.

추후 이전 연구들을 발전시킨 추가적인 연구를 통하여 갑상선 기능저하증에 더욱 효과적으로 작용할 수 있는 적절한 한약물의 조합과 그 작용기

전에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. 전국 한의과대학 신계내과학교실. 腎系內科學. 서울: 군자출판사; 2011, p. 282-6.
2. 대한내분비학회. 내분비대사학. 2nd edition. 서울: 군자출판사; 2011, p. 168-79.
3. 조보연. 임상갑상선학. 2nd edition. 서울: 고려의학; 2001, p. 409-41.
4. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JL, Morreale de Escobar G. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(1):57-75.
5. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. *Horm Res* 2001;56:74-81.
6. 박종효, 한양희. 췌과 갑상선의 상관성에 관한 고찰. *대한한방내과학회지* 1997;18(2):305-31.
7. 杜鎬京. 東醫腎系學. 서울: 東洋醫學研究院; 1993, p. 729, 867-74, 1042, 1056-65.
8. 박수연, 금홍진, 금중환, 최정화. 갑상선기능저하증 환자 一례에 관한 臨床報告. *한방안이비인후피부과학회지* 2001;14(2):284-6.
9. 이종빈, 박상우, 정호영, 김철중, 조충식. A clinical report of Herbal treatment effect on a subclinical hypothyroidism patient. *한의학연구소 논문집* 2012; 21(1):97-101.
10. Koo JS, Kim BH, Seo BI. A clinical study on a patient with hypothyroidism. *J Korean Herbology* 2014;29(5):17-21.
11. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(7):1004-10.
12. Bhanja S, Chainy GB. PTU-induced hypothyroidism modulated antioxidant defence status in the developing cerebellum. *Int J Dev Neurosci* 2010; 28(3):251-62.
13. 전국 한의과대학 본초학교수 공편저. 본초학. 서울: 영림사; 2011, p. 149-51, 240-1, 312-3, 334-5, 337-8, 550-1, 531-3, 549-50, 568-9, 602-3, 676-7.
14. 최호승, 김영목, 임종국, 손윤희, 남경수, 김철호, 등. 감궁탕 가미방이 갑상샘 기능장애에 미치는 효과. *동의생리병리학회지* 2003;17:648-55.
15. 남경수, 손윤희, 백태선, 김철호, 임종국, 황철원. Anti-thyroglobulin monoclonal antibody의 제작 및 특성. *한국생명과학회지* 2002;12:460-3.
16. Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE. The use and misuse of thyroid hormone. *Endocr Rev* 1993;14:401-24.
17. 김민선, 윤초아, 조영민, 정혜승, 신찬수, 박경수, 등. 랫트에서 단기간의 갑상선 기능 변화에 따른 혈중 랩틴 농도의 변화. *대한내분비학회지* 2002;17:197-205.
18. 안세영. 갑상선클리닉. 서울: 정보사; 2004, p. 210-3, 241-8.
19. 大韓東醫生理學會 編. 東醫生理學. 서울: 慶熙大學校 出版局; 1993, p. 321.
20. 김동현, 김형민, 류중훈, 엄재영, 김상찬, 양재하, 조민경, 임종필, 홍승현. *한방양리학*. 서울: 신일상사; 2006, p. 186-92.
21. Suh SJ, Chung TW, Son MJ, Kim SH, Moon TC, Son KH, et al. The naturally occurring biflavonoid, ochnaflavone, inhibits LPS-induced iNOS expression, which is mediated by ERK1/2 via NF-kappaB regulation, in RAW264.7 cells. *Arch Biochem Biophys* 2006;447(2):136-46.
22. Guo Y, Matsumoto T, Kikuchi Y, Ikejima T, Wang B, Yamada H. Effects of a pectic polysaccharide from a medicinal herb, the roots of *Bupleurum falcatum* L. on interleukin 6 production of murine

- B cells and B cell lines. *Immunopharmacology* 2000;49(3):307-16.
23. Luo ZH. The combined modulating effects of cerium nitrate with certain Chinese traditional drugs on altered cell-mediated immunities in scald mice. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1990; 28(9):562-65.
  24. Choi CW, Jung HA, Kang SS, Choi JS. Antioxidant constituents and a new triterpenoid glycoside from Flos Lonicerae. *Arch Pharm Res* 2007; 30(1):1-7.
  25. 張仲景. 傷寒論講解. 河南: 河南科學技術出版社; 1988, p. 102-4, 354-7.
  26. 이상인, 김동걸, 이영종, 노승현, 주영승. 方劑學. 서울: 영림사; 1990, p. 158-9, 187-8.
  27. Kim JJ. Dongyang-uhak Jinryo-yogam(東洋醫學 診療要鑑). Seoul: Institute of Oriental Medicine; 1974, p. 176-7.
  28. Heo J. Donguibogam. Gyeongnam: DonguiBogam publishing company; 2005, p. 1261-2.
  29. 張介賓. 景岳全書. 서울: 一中社; 1992, p. 102-4.
  30. 龔廷賢. 萬病回春. 서울: 행림서원; 1975, p. 204-5.
  31. Lee JM. Donguisusebowon(東醫壽世保元). Seoul: Eulyoo Publishing Company; 2002, p. 277-8.
  32. Choi BC, Ahn TW. Anti-oxidant Effect of Hyangsayangyi-tang Decoction in Stomach, Spleen and Pancreas Cell of SD Rats. *J Sasang Constitutional Med* 2008;20:72-84.
  33. Hong ND, Chang IK, Kim NY, Lee IS. Studies on the Efficacy of Combined Preparations of Crude Drug(XXXIX). -Effect of HyangsayangweeTang on the Stomach and Intestinal Disorder-. *J Korean Pharmacogn* 1989;20:188-95.
  34. 민현기, 최영길, 고창순, 허갑범, 이태희, 이홍규. 내분비학. 서울: 고려의학; 1999, p. 301-4.
  35. Dory L, Roheim PS. Rat plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental hypothyroidism. *J Lipid Res* 1981;22(2):287-96.
  36. Teixeira Px, Reuters VS, Ferreira Mx, Almeida CP, Reis Fx, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res* 2008;151(4):224-31.
  37. Subudhi U, Das K, Paital B, Bhanja S, Chainy GB. Supplementation of curcumin and vitamin E enhances oxidative stress, but restores hepatic histoarchitecture in hypothyroid rats. *Life Sci* 2009;84:372-9.
  38. Ito M, Arishima T, Kudo T, Nishihara E, Ohye H, Kubota S, et al. Effect of levo-thyroxine replacement on non-high-density lipoprotein cholesterol in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(2):608-11.
  39. Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1537:1-13.