

녹용의 물 추출액 투여가 난소를 절제한 흰쥐의 여성호르몬 변화에 미치는 영향

김미려, 양재하, 권용준*

경산대학교 한의학과 약리학교실

* 대구 효성 카톨릭 대학교 약학대학 약학과

= Abstract =

The effect of water extract of antler on serum level of female hormone in ovariectomized rats

Kim, Mi-rhyo, Yang, Chae-Ha, Kwan, Yong-zun*

Department of Pharmacology, College

of oriental medicine, Kyung san University

*College of Pharmacy, Catholic University of Daegu-Hyosung

The effect of water extract of antler on serum level of female hormones was investigated in ovariectomized rats. Sprague-Dawley rats were ovariectomized(ox). After a further 40 days the animals were orally administered with water extract of antler (625mg/kg daily) for 10, 20 and 30 days, respectively. Serum level of estradiol, progesterone, leutenizing hormone and follicle stimulating hormone were measured. Significant increase of serum estradiol level was elicited at 20 and 30 days after treatment with water extract of antler, respectively. Associated with the increase of serum estradiol level, there was a concomitant decrease in serum follicle stimulating hormone level. Serum progesterone level was also significantly increased at 30 days after treatment with water extract of antler. Although serum leutenizing hormone level of ox rats treated with water extract of anther was slightly lower than that of untreated ox rats, the decrease was not significant.

【Key words】 female hormone, ovariectomized(ox), antler

I. 서론

녹용(deer horn, antler, Cervi cornu parvum)은 녹과(Cervidae)에 속하는 매화록(Cervus nippon Temminck var.) 또는 마록(C.elaphus L. var.) 및 동속근 연종

의 미골화된 어린 뿔^{1, 2)}로 『신농본초경』³⁾에 상품으로 분류 수록된 이래로 기혈을 보하고 익정시키는 보혈강장제로 강장, 강정, 현훈, 두통, 불면, 유아발육부진, 월경불순, 식욕부진, 성기능감퇴, 산전산후의 자양제로 널리 쓰이고 있다^{1, 2)}.

함유성분으로는 leucine등 17종의 아미노산^{4, 5)}과 Ca, Mg등 13종의 무기원소등이 확인⁶⁾되었고, glucose, galatose 등의 당류⁷⁾, mucopolysaccharide⁸⁾ 등이 확인되었으며 prostaglandin, 지방산, 당지질 및 인지질의 조성에 관한 보고⁹⁻¹¹⁾가 있다. 그 밖에도 Hattori¹²⁾등은 매화록(Cervus nippon Temminck var.)에서 9종의 cholesterol유도체를 분리하였고, 한 등¹³⁾은 에탄올 추출물중에서 당지질을 분석하였다.

산지와 품질에 따라서 분석치가 다른데 품질이 좋은 녹용일수록 수용성 엑기스, 알콜 엑기스, 에테르 엑기스의 함량이 높고 회분이 적다¹³⁾.

Pavlenko¹⁴⁾의 연구에 의하면 녹용정(pantocrin-녹용의 70% 에탄올 추출엑기스)는 cholin양 물질을 함유하므로 말초 부교감신경을 자극하여 강심작용이 현저하고 조혈기능 촉진, 근육피로 감소, 정력감퇴, 무기력증에 대하여 회복을 촉진시킨다고 한다.

효능에 관한 국내 연구로는 간에 대한 영향¹⁵⁻¹⁷⁾, 조혈기능에 관한 연구¹⁸⁻²⁰⁾, 스트레스 및 노화에 관한 연구²¹⁻²⁶⁾, 혈압강하에 대한 효과²⁷⁾, 운동억제성 골다공증²⁸⁾에 미치는 영향에 대한 보고가 있다.

갱년기란 수정능력이 급격히 감소하고, 내분비학적 혼란이 오는 시기부터 완전 폐경을 지나 안정을 다시 찾을 때까지의 기간을 말하며²⁹⁾ 난소의 기능부전으로 estrgen의 합성이 감소되어 뇌하수체의 성선자극 호르몬에 반응이 소실됨에 따라 성선자극 호르몬치는 상승하게 된다³⁰⁻³⁵⁾. 이로 인하여 혈관운동계의 증상, 정서적, 성적, 골다공증의 4대 폐경증상이 초래된다²⁹⁻³⁶⁾. 반면에 인공폐경은 갑작스러운 난소기능의 소실로 자연폐경과 유사하나 좀더 심한 폐경기 증상, 지질 및 호르몬의 변화를 유발하게 된다^{29, 37-40)}.

점차로 인간수명이 증가되고 건강에 대한 관심도가 증가됨에 따라 대부분의 여성이 갱년기를 경험하고 50%의 여성이 전생애의 약 1/3을 난소 기능이 쇠퇴된 성호르몬의 결핍 상태에서 살아가야 하므로 폐경에 따른 여러 변화와 그에 부수되는 여러가지 문제점이 되고 있으나⁴¹⁻⁴³⁾, 치료제로 쓰이는 estrogen과 progesteron 병용요법이 부작용과 금기사항이 많아 치료에 불편함이 있다^{29, 36)}.

앞에서와 같이 녹용에 대한 많은 보고가 있었으나, 여성호르몬의 변화에 대한 연구는 없었으므로 저자들은 난소를 절제하여 인공폐경을 유발시킨 흰 쥐에 녹용의 물 추출액을 투여하여 혈청중의 estradiol, progesteron, leutenizing hormone (이하 LH), follicle stimulating hormone(이하 FSH)의 변화를 관찰함으로써 얻어진 결과를 보고하고자 한다.

II. 실험방법

1. 실험동물및 난소절제

건강한 Sprague-Dawley계 암컷 흰 쥐를 고형사료(rat chow, 삼양사)로 사육하다가 250g 내외가 되었을 때 각군을 10마리씩 9군으로 나누고, 3군은 pentobarbital sodium(entovar, 한림제약) 마취하에 난소를 절제하지 않고 개복만 하였으며(sham-operated group), 나머지는 양쪽의 난소를 모두 절제하였다⁴⁾. pentobarbital sodium은 체중 100g당 5mg을 복강투여 하였으며, 수술 직후부터 모든 쥐에는 증류수를 식수로 공급하였다.

2. 약물의 추출및 투여

녹용은 원용(Cervus elaphus L. 시베리아산)의 뿔을 시중에서 구입, 정선하여 적당량의 증류수를 가하고, 냉각관을 장치하여 작화상에서 4시간 가열, 추출, 여과하여 6.25%농도로 감압농축하였다.

3군의 약물투여군에는 난소를 절제한 뒤 40일이 지난 다음 1일 1회 체중 100g 당 녹용 62.5mg을 함유하는 농축액을 각각 10일, 20일, 30일간 경구 투여하였다(Ovx.+ antler).

한편 3군의 대조군에는 난소를 절제한 뒤 40일이 지난 다음 동량의 0.9%생리 식염수를 1일 1회 각각 10일, 20일, 30일간 경구 투여 하였다(Ovx.+ saline).

Estradiol및 progesteron, LH, FSH 농도 분석을 위해 20시간 절식시킨 후 각각 10일, 20일, 30일째 되는 날에 해당군을 P.M.3:00-5:00 에 단두하여 냉각 원심분리한 뒤 전혈중의 혈청을 취하였다.

각종 호르몬 분석은 방사면역측정법(RIA)에 따라 Gamma Counter(Packard, Auto gamma 5550)를 이용하였으며, estradiol은 Immunochem coated tube estradiol-17 β kit(ICN제), progesteron은 progesteron MAIA(Serono제), LH는 Amerlex-M LH RIA kit(Kodak제), FSH는 Amerlex-M FSH RIA kit(Kodak제)를 구입하여 측정하였다.

통계학적인 유의성은 Student T-test로써 검정하였다.

III. 결 과

1. Estradiol농도에 미치는 영향

Sham군, 대조군 모두 혈중 estradiol농도는 기간이 경과함에 따라 감소하는 경향이고 대조군은 sham군에 비해 모두 유의성($p < 0.001, p < 0.001, p < 0.05$)있게 저하되어 있다. 또한, 녹용의 물 추출액 투여로 많이 회복되었다. 특히 녹용 20일 투여군과 30일 투여군은 각각 유의($p < 0.01, p < 0.05$)하게 증가하였다(Table 1).

2. Progesteron농도에 미치는 영향

Sham군에 비해 대조군은 20일 이후부터 각각 유의($p < 0.05, p < 0.01$)하게 감소하였으며 녹용의 물 추출액 투여군중 20일군은 대조군보다 유의($p < 0.01$)하게, 30일군은 31.27%의 증가를 보였다(Table 2).

3. LH농도에 미치는 영향

대조군은 sham군에 비해 20일 이후부터 약간 증가하는 경향을 보였고, 녹용의 물 추출액 투여로 20일, 30일군에서 대조군보다 약간씩(1.86%, 2.02%) 감소하였다(Table 3).

4. FSH농도에 미치는 영향

Sham군에 비해 대조군은 모두 유의성($p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001$)있게 증가하였고, 녹용의 물 추출액 투여로 20일 이후부터 대조군보다 각각 유의성($p < 0.001, p < 0.01$)있게 감소하였다(Table 4).

Table 1. Effect of water extract of antler on serum level of estradiol in ovariectomized rats.

Exp.group	estradiol pg/ml		
	10	20	30 days
Sham	126.43±9.85	98.27±11.17	88.63±13.06
Ovx.+ saline	63.52±6.63 ^{***}	37.24±4.86 ^{***}	38.81±5.24 ^{**}
Ovx.+ antler	63.70±1.77	72.91±6.71 ^{**}	67.43±9.51 [*]

The values are mean±S.E. in 10 rats.

^{**}p<0.01:Significantly differant from sham-operated group.

^{***}p<0.001:Significantly differant from sham-operated group.

^{*}p<0.05:Significantly differant from ovariectomized(Ovx.+ saline) group.

^{**}p<0.01:Significantly differant from ovariectomized(Ovx.+ saline) group.

Table 2. Effect of water extract of antler on serum level of progesteron in ovariectomized rats.

Exp.group	progesteron ng/ml		
	10	20	30 days
Sham	27.26±4.67	12.91±1.91	36.04±5.41
Ovx.+ saline	31.06±6.15	13.24±2.05 [*]	14.20±1.81 ^{**}
Ovx.+ antler	27.31±5.66	20.54±1.36 ^{**}	18.64±6.15

The values are mean±S.E. in 10 rats.

^{*}p<0.05:Significantly differant from sham-operated group.

^{**}p<0.01:Significantly differant from sham-operated group.

^{**}p<0.01:Significantly differant from ovariectomized(Ovx.+ saline) group.

Table 3. Effect of water extract of antler on serum level of leutenizing hormone in ovariectomized rats.

Exp.group	LH mIu/ml		
	10	20	30 days
Sham	6.57±0.28	7.03±0.59	6.25±0.49
Ovx.+ saline	5.93±0.74	7.66±0.42	7.54±0.54
Ovx.+ antler	8.09±0.39	7.52±0.42	7.39±0.73

The values are mean±S.E. in 10 rats.

Table 4. effect of water extract of antler on serum level of follicle stimulating hormone in ovariectomized rats.

Exp.group	FSH mlu/ml		
	10	20	30 days
Sham	1.42±0.12	1.29±0.11	1.38±0.21
Ovx.+ saline	3.25±0.11 ^{***}	3.86±0.12 ^{***}	3.84±0.19 ^{***}
Ovx.+ antler	3.25±0.24	3.03±0.15 ^{***}	3.05±0.14 ^{**}

The values are mean±S.E. in 10 rats.

^{***}p<0.001:Significantly differant from sham-operated group.

^{**}p<0.01:Significantly differant from ovariectomized(Ovx.+ saline) group.

^{***}p<0.001:Significantly differant from ovariectomized(Ovx.+ saline) group.

IV. 고찰

폐경은 정상적인 생식기의 마지막에 일어나는 최종 월경이며 노쇠의 급격한 시작을 의미한다³⁰⁾. 난소의 노화 현상 때문에 폐경기가 오며 난소의 기능은 원시 난포와 직접적인 연관이 있는데 연령이 증가함에 따라 난포 수가 감소하여 난소의 기능이 자연적으로 소실된다^{31, 36, 43)}. 월경전 혈중 주요 estrogen인 estradiol은 그 대부분이 난포에서 생성되므로 월경전에 난소를 제거하면 혈중 estradiol은 급격히 감소된다⁴⁵⁾. 그러나 폐경 후의 여성에서 2-3년간 소량의 estrogen이 존재하는데, 이것은 직접 분비가 아니라 부신이나 난소의 간질 세포에서 분비되는 androstenedione이나 testosterone, estrone이 지방조직에서 전환된 결과이다⁴⁶⁾. 폐경후 난소는 estradiol의 감소에 의하여 음성피막이기 기전으로 성선자극 호르몬 중에서 주로 FSH의 상승을 초래하나, LH는 소량증가 또는 정상범위이다⁴⁷⁻⁵⁴⁾. 폐경기에 나타나는 임상적 증상 및 증후는 estrogen의 감소와 밀접한 관련이 있어 홍조, 발한 등의 혈관 운동계증상, 정서적 변화, 비뇨생식기의 위축, 골다공증 등 갱년기 증상이 50%의 여성에서 뚜렷하며 25%는 치료를 요할만큼 심하다. 치료제로는 증상에 따라 결합estrogen과 progesteron을 적절하게 투여한다. 그러나 이 제제는 부작용으로 자궁내막암이 유발 될 수 있고 유방암, 자궁암, 간질환, 고혈압, 편두통, 자궁내질환 등을 갖고 있는 환자들은 금기시 되어 여러 불편함이 따르고 있다^{29, 36)}. 본 실험에서 난소만을 절제한 대조군에서 각 호르몬의 변화를

난소를 절제하지 않은 sham군과 비교해 보면 시간 경과에 따라 estradiol의 농도는 유의성 있게 감소하였고, progesteron의 농도도 의미있게 감소하였으며 LH농도는 다소 증가하였으나 큰차이를 보이지 않았고, FSH농도는 유의성 있게 증가하였다. 이 결과는 여러 연구들의 보고⁴⁷⁻⁵⁴⁾ 결과와 일치하였다. 또한 Utian 등의 보고^{47, 48, 40, 55-57)}에서처럼 FSH증가는 있으나, LH치가 정상 변위임을 볼 때 FSH의 선별적 증가는 이증성, 즉 estrogen에 의한 음성되먹이기 기전 이외에 난소성 'inhibin'에 의한 억제임을 알 수 있다. 다시말하면 estrogen의 감소와 inhibin의 감소가 동시에 FSH의 증가에 영향을 미치고 뇌하수체-난소축의 민감도도 저하가 되기 때문이다. 보고^{54, 55, 58, 59)}에 의하면 성선자극 호르몬의 청소율은 별다른 차이가 없으므로 혈중 성선자극 호르몬의 상승은 뇌하수체의 생성율이 증가되기 때문이라고 한다.

수술로 난소를 적출한 경우 난소호르몬의 분비는 자연폐경보다 갑작스럽고도 완전하게 중지되어 성선자극 호르몬에 대한 양성 되먹이기 기전을 생각할 수 없을 뿐더러 부신에서의 성호르몬 분비에 변동이 없는한 음성 되먹이기 기전만이 남게 되므로 결국 성선자극 호르몬의 증가가 뒤따를 것이다⁶⁰⁾. 그러나 성선자극 호르몬이 증가하더라도 서서히 steroid합성의 감소가 일어나는 자연폐경과는 구별되어야 할 것으로 생각된다. 녹용투여 결과를 대조군의 수치와 비교해 보면 estradiol농도는 20일 이후부터 유의성이 있는 결과가 나타났고 progesteron농도 또한 20일 이후부터 유의한 증가를 보였으며 LH농도의 변화폭도 줄여주었고 FSH농도는 유의하게 감소되었다.

결과적으로 녹용의 물 추출액은 자연폐경, 난소절제로 인한 인공폐경등에 의한 호르몬의 변화를 많이 개선시킬 수 있으며, 특히 estradiol의 농도에는 많은 영향을 미침으로써 estrogen결핍과 상관되는 여러가지 질환이나 증상들에 치료제로 쓰일 수 있을 것 같다. 그러나 estradiol농도의 증가에 관한 기전은 많은 연구가 뒷받침되어야 하겠다. 이에 저자들은 체내에서의 estradiol의 대사와 androstenedione 및 testosterone을 통한 전환 등에 관한 연구와 estradiol의 결핍에 따른 골소실에도 녹용의 물 추출액이 어떤 영향을 미칠 것인지 계속 연구해 보고자 한다.

V. 결 론

난소를 인공폐경을 유발시킨 흰 쥐에 보혈강장제로 알려져 있는 녹용의 물 추출액을 투여한 결과 난소절제로 인한 estradiol의 유의성 있는 감소가 녹용투여 20일 이후부터 유의하게 증가하였다.

난소절제한 쥐의 20일 이후군부터 유의하게 감소되는 progesteron농도도 녹용 20일 투여로 유의하게 증가 하였으며, 30일 투여로 31.27%의 증가를 보였다.

LH는 난소를 절제한 뒤 증가하는 추세를 보였는데 녹용 20일 및 30일 투여로 약 2%씩 감소되었다.

FSH도 난소를 절제한 뒤 유의하게 증가하였는데 녹용 20일 및 30일 투여로 대조군의 증가를 유의하게 감소시켰다.

위의 결과들로 보아 녹용의 물 추출액은 여성호르몬에 대한 영향이 큰 것으로 생각되므로 난소 절제로 인한 인공폐경 및 자연폐경에 수반되는 골다공증 등 여러가지 증상을 호전시키는 치료제로 응용될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Tsuneo Namba: The encyclopedia of Wakan-Yaku with color pictures vol. II, Hoikusha, Tokyo, p.281, 1980.
2. 진존인: 도설한방의약대사전 IV, 강담사, 동경, p.156, 1982.
3. 중국의약원편: 신씨본초경, 집문서국, 대북, 권 2, p.27, 1976.
4. Yong, J.I. Pack, N.H.: Studies on deer horn(I). Free amino acids of deer horn water extract, Yakhak Hoeji, 5(1), 1960.
5. 김영은등: 동물경조직 단백질성의 조성과 생리 기능에 관한연구. 녹각의 경단백질에 대하여, 한국생화학회지, 6:13, 1973.
6. Yong, J.I.: Studies on deer horn(II). Contents of trace elememnts. Yakhak Hoeji, 5(3), 1960.
7. 김영은 등: 녹용의 약효성분에 관한 연구(I). 녹각, 고래코연골, 상어척추 연골의 화학조성에 관하여, 한국생화학회지, 8:89, 1975.

8. 김영은 등: 녹용의 약효성분에 관한 연구(II). 녹용의 acid mucopolysaccharide 성분에 관하여, 한국생화학회지, 9(3):153, 1976.
9. 김영은 등: 녹용의 약효성분에 관한 연구(III). 녹용 및 pantocrin의 지방산 조성에 관하여, 한국생화학회지, 9(4):215, 1976.
10. 김영은 등: 녹용의 약효성분에 관한 연구(IV). 녹용 velvet층의 protaglandin의 검출, 한국생화학회지, 10(1):1, 1977.
11. 김영은 등: 녹용의 약효성분에 관한 연구(V). 녹용 및 pantocrin의 당지질과 인지질 조성에 관하여, 한국생화학회지, 10(3):153, 1977.
12. Hattori, M. et al.: Constituents of the pilose antler *Cervus nippon* var. *mantchuricus*. *Shoyakugaku Zasshi*, 43(2):173, 1989.
13. 한나영, 전길자: 녹용에서 당함유물질의 분리 및 분석, 한국생화학회지, 25(5):444, 1992.
14. Pavlenko, S.M. et al.: "Pantocrin," v/o Sojiuzchimexport, Moscow, 1965.
15. Yong, J.I.: Studies on deer horn(III). Contents of trace elements. *Yakhak Hoeji*, 5(3), 1960.
16. Yong, J.I.: The effects of deerhorn on the liver and other organs of cholesterol administered rabbits. *Yakhak Heoji*. 8:12, 1964.
17. Suh, J.C.: Effects of ginseng and deer horn extracts on some metabolic activities of hypoxic, anemic and CCl₄ damaged rat liver. *Jonghap Euihak*. 8(12): 111, 1962.
18. Oh, J.S. et al.: Action of panax ginseng and *Cervus unicolor* on the Iron metabolism. *The seoul journal of medicine*. 3(2):45, 1962.
19. Kim, K.W., and Park S.W.: A study on the hemopoietic action of deer horn extract. *Korean Biochem J*. 15(2):151, 1982.
20. Song, S.K.: Influence of the deer horn erythropoietin activity and radioactive iron uptake in rabbits. *The journal of catholic medical collage*. 18:51, 1970.
21. Kang, W.S.: Influence of antler(deer horn) on mesenteric mast cells of rats exposed to heat, cold or electric shock. *The journal of catholic medical collage*. 19:1, 1970.

22. Han, S.H.: Influence of antler(deer horn) on the enterochromaffin cells in the gastrointestinal mucosa of rats exposed to starvation, heat, cold and electric shock. The journal of catholic medical collage. 19:157, 1970.
23. Wang, B.X. et al.: Identification of the inhibitor for monoamine oxidase B in the extract from deer antler(Rokujo). Jorunal of medical and pharmaceutical society for WAKA-YAKU. 5:116, 1988
24. Wang, B.X. et al.: Inhibition of lipidperoxidation by deer antler(Rokujo) extract in vivo and in vitro. Journal of medical and pharmaceutical society for WAKAN-YAKU. 5:123, 1988.
25. Wang, B.X.et al.: Effects of repeated administration of deer antler extract on biochemical changes related to aging in senescence-accelerated mice. Chem. Pharm. Bull. 36(7):2587, 1988.
26. Wang, B.X. et al.: Stimulating effects of deer antler enxtract on protein synthesis in senescence-acclerated mice in vivo. Chem. Pharm. Bull. 36(7):2593, 1988.
27. Tsujibo H. et al.: Hypotensive compounds isolated from alcohol extract of the unossified horn of Cervus elphaphus L. var. xanthopygus MILINE-EDWARDS(Rokujo). I. Isolation of lysophosphatidyl choline as a hypotensive principle and structure-activity study of related compounds. Chem. Pharm. Bull. 35(2):654, 1987.
28. 김근모: 녹용및 가미지황탕가 녹용이 백서의 운동억제성 골다공증에 미치는 영향, 경산대학교 대학원, 1993.
29. 노영철: 갱년기, 대한산부회지, 21(10):829, 1978.
30. 유한기, 유경자: 폐경기 여성의 월경주기중 혈중 뇌하수체호르몬(LH, FSH)과 난소 호르몬(Estradiol, Progesteron)의 변화에 관한 연구, 대한산부회지, 28(11):1537, 1985.
31. Utian, W. H.: Menopause in modern perspective, A guide to clinical practice, New York, Appleton-Century-Crofts, 1980.
32. Carolyn B.C., Robert J.R.: Premature menopause. Am. J. Obstet. Gynecolk., 133:639, 1979.

33. Morris, N. et al.: Lipid sand lipoproteins in women after oophorectomy and the response to esterogen therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 90:171, 1983.
34. 강조자, 장윤석: 난소적출이 혈중 FSH 및 LH에 미치는 영향에 관한 연구, *대한산부회지*, 22:531, 1979.
35. Chakravarti S. et al.: Hormonnal profiles after the menopause. *Br. Med. J.* 2:784, 1976.
36. 송찬호: 폐경기와 여성질환, *가정의*, 8(3):20, 1987.
37. Tavia, G. et al.: Menopause and coronary heart disease. Famingham study. *Ann. Int. Med.*, 21:829, 1978.
38. Sezer, A. et al.: Vasomotor symptoms, serum estrogens, and gonadotropin levels in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol.*, 13:165, 1976
39. Chakravarti S. et al.: Endocrine change and syntomatlogy after oophorectomy in premenopausal woman, *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 84:769, 1977.
40. Robinson, R.W.et al.: Increased incidence of coronary heart disease in women castrated prior to menopause. *Arch. Intern. med.* 104:908, 1983.
41. Judd, H.L.: Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 19:775,1976.
42. Detre, T. et al.: Management of menopause, *Ann. Int. Med.* 88:373, 1978.
43. Archer, D.F.: Pathophysiology and therapy of the menopause. In *Advances in clinical obsterics and gynecology. vol 2*, edited by Osofsky, H.J., Williamsv& Wilkins, Baltimore, 1984.
44. Wayforth, H.B.: *Experimental and surgical technique in the Rat.* Academic Press, New York, 1980.
45. Judd, H.L.: Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin. Obstet. Gynecol.* 19:775,1976.
46. Studd, J. et al.: The Climacteric. *Clin. Obstet. Gynecol.* 4:3, 1977.
47. Faiman, C. et al.: Patterns of gonadotropins and goandal steroids throughout life. *Clin. Obstet. Gynecol.* 3:467, 1976.
48. Sherman, B.M., Koreman, S.G.:Heormonal characteristics of human menstrual cycle throughtreproductive life. *J. Clin. Invest.* 55:699, 1975.

49. Studd J. et al.: The climacterium. Clin. Obstet. Gynecol. 1:3, 1977.
50. Sherman, B.M., West, J.H.: Korenman, S.G.: The menopausal transition: Analysis of LH, FSH, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycles of older woman. J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:629, 1976.
51. Papanicolaou, A.D. et al.: Hormone excretion patterns in premenopausal women. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwith. 76:308, 1969.
52. Papanicolaou, A.D. et al.: Endocrine-function in postmenopausal women. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwith. 76:317, 1969.
53. Adamopoulos, D.A. et al.: Endoclinical studies in women approaching the menopause. J. Obstet. Gynecol. Brit. Cwith. 78:62, 1971.
54. Kohler, P.O. et al.: Metabolic clearance and production rates of human lutenizing hormone in pre and postmenopausal women. J. Clin. Invest. 47:38, 1968
55. Vaughn, T.C., Hammond, C.B.: Estrogen replacement therapy. Clin. Obstet. Gynecol. 24:253, 1981.
56. Chang, R.J., Judd, H.L.: The ovary after menopause, Clin. Obstet. Gynecol. 24:181, 1981.
57. 유한기, 유경자: 폐경기전기 여성의 혈중 FSH 및 LH에 미치는 영향에 관한 연구, 대한산부회지, 22:531, 1979.
58. Judd, K.L., et al.: Endocrine function of postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39:1020, 1974.
59. Cable, Y.D. Jr. et al.: Production rates and metabolic clearance rates of human FSH in pre & postmenopausal women. J. Clin. Invest. 48:359, 1969.
60. 김병창 등: 폐경기 여성에서의 증상, 지질변화 및 호르몬 변화에 대한 연구, 대한산부회지, 31(6):784, 1988.