

# 國內文獻(35)에 나타난 抗老化 및 抗酸化의 實驗的 研究에 對한 檢索

安相源\* · 李哲浣\*\*

## ABSTRACT

### Search of Experimental Studies(35) on Anti aging and Anti oxidant in Korea

Sang-Won Ahn, O.M.D\* · Cheol-Wan Lee, O.M.D., Ph.D.\*\*

\*Dept. of Rehabilitation Medicine, Oriental Medical College, Taejon University  
Korea Research Institute of Geriatrics

35 theses conducted in Korea on the topic of senescence or anti-oxidant were classified on the basis of research methods, animals used for the experiments, and research items. Evaluating these research works with respect to the Free Radical Theory, the following conclusions were reached.

1. Of the 17 theses written in the Oriental medicine aspect, three theses used a single herb, nine theses used a complex prescription, four theses concentrated on the usage of the medicinal acupuncture, and one research paper focused on using scientific components. Common objection of these papers were on the verification of the efficacy of herbs.

\* 서광한의원 원장

\*\* 한국노인병 연구소 소장

2. Of the 18 these written in the Western medicine aspect, five theses used a single drug, seven theses conducted a research on the changes due to senescence, and 6 papers were on variety of topics. The main focus of these works were on the mechanism and pathology related to the senescence rather than on the suppression of senescence.
3. Among the theses written in the Oriental medicine perspective, a total of 48 herbs were utilized. 26 of these herbs has a tonification function on the Kidney. Six out of nine complex prescription mentioned above has a function of tonifying the Kidney.
4. With respect to the research subjects used on the experiments, 8 theses have used Senescence-Accelerated mice, 13 theses have used Sprague-Dawley mice, and remaining 7 papers have used human or other animals.
5. These are the categorization of the research items used:  
the weight (11) and weight changes of the visceral organs (9), the measurement of the content of peroxide-disease (9), the measurement of enzyme vitality (21), the blood and urine test (10), the experiment concerning immune system (3), the influence on the hepatic capability of metabolizing foreign substance (3), the effect on hepatic cell protection (3), the measurement of both the suppression of Free Radical and ability to create Free Radical (2), the measurement of effect of suppresing MDA(malondialdehyde) (4), the effect of eliminating DPPH Radical (2), and experiments about the functions (2).
6. The rate of vitalization of well known anti-oxidants such as Superoxide dismutase (SOD), Protein-bound SH, Nonprotein-bound SH, Glutathione(GSH), Catalase, and etc. were tested in 17 theses.

Considering the conclusions mentioned above, the theses related to the senescence published in Korea elected different animals used for experiments, research items and the methods of research, the end result seems to be a lack of objectivity. Thus, I would argue that research methods to overcome such a deficiency need to be developed systematically.

## I. 緒 論

老化란 人間의 生成과 成長 및 成熟 過程 後 時間의 흐름에 따라 나타나는 形態的, 機能的인 衰退로 死亡에 歸着되는 生理的인 現象을 말하는데<sup>1-3)</sup> 韓醫學에서는 人體의 生理的인 過程의 하나로 認識하고 있고 老化現象은 先天的인 要 因과 後天的인 環境 및 摄生에 따라 차이를 두고 있다<sup>4)</sup>. 老化에 대한 韓醫學의 原因說은 陰陽

學說, 形神說, 氣血學說 및 腎氣說등이 있는데, 人體의 衰退를 陰陽, 臟腑, 氣血, 經絡 및 精神의 變化로 보고 있다<sup>1-5)</sup>.

西洋醫學에서는 老化的 原因에 대해 生物學的原因으로 消耗說, 新進代謝速度說, 生氣說, 衝擊說, 中毒說, 臟器의 原發性萎縮說, 細胞學說, 突然變異說, 細胞遺傳學說, 自己 免疫說 等을, 生化學的原因으로 collagen의 老化, 自由遊離基說, 酵素作用 障碍說 等을, 形態學的 原因으로

組織再生機能의 老化, 細胞數의 變化와 老化, 核의 變化와 老化, 結合組織의 老化 等을, 生理學的 原因으로 恒常性의 파탄, 適應力의 缺陷, 反應力의 變化, 臟器들의豫備力 減少 等을 提示하고 있다<sup>5-13)</sup>.

이중 自由遊離基說(free radical theory)은 老化가 進行되는 동안 酸素에서 由來된 free radical에 의해 細胞內 酸化的 損傷이 蓄積되어 疾病과 죽음을 招來한다는 說로 人體에 吸入된 酸素의 一部가 superoxide anion, hydroxy radical, hydrogen peroxide 등과 같은 活性酸素인 free radical로 變換되어 脂質의 過酸化反應을 進行시켜 細胞膜의 破壞, 細胞의 老化, 細胞의 壞死 그리고 DNA에 대한 細胞損傷등을 誘發시켜 生體의 機能을 弱化시킴으로써 老化가 進行된다는 理論인데 老化의 程度와 抗老化 效果를 測定하는 基準으로 應用되기 쉬워 最近 많은 研究가 進行되는 分野 중 하나이다. 다행히 人體內에는 이러한 活性酸素의 毒性으로부터 組織을 保護하고 恒常性을 維持하려는 防禦役割의 抗酸化系가 存在하는데 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione(GSH), glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione S-transferase, protein bound-SH, nonprotein bound-SH, 비타민 E등이 이에 該當된다고 하겠다<sup>14-15)</sup>.

最近에 報告되고 있는 抗酸化 關聯 實驗的研究들은 앞서 言及한 體內에 必要한 抗酸化物質의 活性因子나 要因에 관한 것으로 東西醫學 모두 이에 대한 關心이 높아 酵素, 호르몬 및 各種 무기질은 물론 生藥을 包含한 複合處方의 效能에 대한 檢證作業이 抗酸化에 關與하는 酵素系의 測定을 中心으로 이루어지고 있다.

現在까지 發表된 國內의 老化 및 抗酸化 關聯研究는 單味劑, 複合處方, 藥針과 老化에 따른 生理機能 變化, 食餌制限 및 理學的 因子 등으로 區分할 수 있으며, 研究項目으로는 動物의 遷齡에 따르는 體重, 臟器重量의 變化, 酵素活性

測定, 血液學的 變化, 免疫學的 變化, 腎機能, 代謝機能 등을 測定하고 있으며, 臨床의으로는 行動實驗이나 運動量, 外形의인 狀態 測定 등이 있다<sup>16)</sup>.

그러나 報告된 論文들의 實驗動物 選定, 實驗方法, 項目 및 이를 解釋하는 方法등이 多少 差異가 나 이 分野에 대한 體系의인 研究가 要求되고 있어 著者는 老化 또는 抗酸化에 關聯되어 發表된 國內 論文 35편을 中心으로 各 論文들의 實驗方法, 實驗動物, 實驗項目 등을 檢討하여 老化에 대한 앞으로의 研究方向을 提示하기 위하여 本 論文을 시도하였다.

## II. 本 論

老化現象을 說明하기 위한 여러 學說중 最近注目받고 있는 free radical 說은 Harman<sup>17)</sup> (1956)에 의해 처음 提案된 理論으로 抗酸化 機能은 나이에 따라 減少되는 반면 活性酸素와 같은 free radical은 體內에 蓄積되어 細胞나 組織을 破壞하고 여러 가지 退行性 疾患을 誘發하고 生體의 機能을 弱化시킴으로써 老化가 發生된다는 學說이다<sup>12,13)</sup>.

Free radical이란 分子 혹은 原子 최외각 電子軌道에 부대전자를 가진 不安定한 化合物을 말하는데, 生體內 문제가 되는 것은 代謝過程에서 附隨의으로 생기는 活性酸素로 superoxide ( $O_2^-$ ), 과산화수소( $H_2O_2$ ), hydroxy radical(-OH) 등이 該當되는데 이들은 細胞內 과립(mitochondria, microsome, oeroxisome) 및 cytosol에서 生成되며 macrophage, 白血球에서도 生成된다<sup>18)</sup>.

Superoxide radical은 金屬이온 存在하에 hydroperoxides와 反應하여 反應性이 큰 alkoxyl radical( $RO^-$ )이나 hydroxyl radical이 되어 生體 分子를 攻擊하여 組織損傷을 일으키게 된다. 이러한 活性酸素는 macrophage의 殺菌作用, 오래된 蛋白質의 除去 등에 利用되기도 하나 反

活性이 커 生體內 有害한 作用을 나타낸다. 물론 生體에는 이런 free radical 反應의 有害作用을 抑制하고 活性酸素의 毒性으로부터 組織을 保護하고 恒常性을 維持하는 機能을 가진 superoxide dismutase(SOD), catalase, glutathione(GSH), glutathione peroxidase, glutathione reductase, glutathione s-transferase, protein-SH, nonprotein-SH, 비타민 E 등의 抗酸化系가 存在한다. 그러나 끊임없이 生成되는 산소라디칼의 一部는 細胞機能을 低下시켜 老化 過程을 誘發할 것으로 추측되고 있다<sup>19)</sup>

酸素를 消費하는 好氣性 個體에서는 酸素소비의 90%가 mitochondria에서 일어나고 있으며 이중 2-5%의 酸素는 電子傳達系에서 새어나오는 電子를 받아 산소라디칼이 되므로 mitochondria에 의한 산소라디칼의 生成은 老化를 誘發하는 주된 原因이 될 수도 있다. 이는 酸素消費量과 老化過程間に 密接한 關係가 있어 mitochondria에 의한 산소라디칼의 生成은 老化를 誘發하는 주된 原因이 될 수도 있다<sup>20)</sup>.

이러한 free radical 理論은 最近 老化를 抑制하는 因子들의 效能을 檢證하는 方法으로 많이 活用되고 있으며 實驗時에 檢討할 수 있는 主要項目들은 아래와 같다(표 1).

(표 1) Free radical의 測定項目

過酸化脂質	不飽和脂肪酸이 活性酸素類들의 攻擊을 받아 酸化反應이 일어나 細胞膜이 損傷을 입게되어 生成되는 生體毒性反應으로 細胞毒性을 測定하는一般的的方法으로 脂質의 過酸化反應을 利用한다.
Superoxide dismutase (SOD)	人體內 過酸化反應 防禦機構로 活性酸素를 除去시킨다
Catalase	過酸化水素를 물로 轉換시켜 無毒화시키고 free radical을 除去한다

Glutathione(GSH)	不飽和脂肪酸의 過酸化를 防止하고, 過酸化水素를 無毒한 물로 變換 시킨다
GSH peroxidase	free radical을 H <sub>2</sub> O로 轉換시켜 生成된 活性酸素를 體外로 排泄시킨다
GSH reductase	酸化型 glutathione을 還元시킨다
GSH S-transferase	親電子性의 毒物을 解毒시키고 최종적으로는 N-acetylconjugate로 尿中 排泄시키는 觸媒役割을 한다.
Protein-bound-SH Nonprotein-SH	Free radical의 體蛋白質과 作用하여 생기는 副產物을 억제시킨다
Xanthine oxidase Aldehyde oxidase	酸化反應을 觸媒하여 活性酸素類들을 生成시킨다

最近까지의 老化와 關聯된 國內 論文들을 살펴보면 實驗動物, 實驗項目등이 매우 多樣하여 抗老化效能에 대한 客觀的 比較가 어렵고 基準이 뚜렷치 않아 臨床的 活用에 混同을 주고 있는 實定이다. 이에 本人은 free radical 理論을 中心으로 研究方法, 實驗動物, 實驗項目등으로 分類, 檢討하였다.

## 1. 研究方法

國內에서 發表된 老化 또는 抗酸化와 關聯된 35편의 論文을 韓醫學 분야와 醫學 분야로 나누고, 韓醫學 분야는 單味劑, 複合處方, 藥針製劑 및 理學的因子로, 醫學 분야는 單味劑, 老化에 따른 變化, 기타 項目 등의 順으로 分類하여 檢討하였다.

### 1) 韓醫學 분야 實驗論文

韓醫學 分野 實驗論文들은 單味劑, 複合處方, 藥針製劑 및 理學的因子를 利用한 方法등으로

分類할 수 있는데 大部分 抗老化效果에 대한 研究로 이를 區分하여 說明하면 다음과 같다.

첫째. 單味劑를 利用한 論文으로는 <<高麗人蔘, 高麗紅蔘 및 total saponin의 抗酸化作用>><sup>21)</sup>, <<老化防止를 위한 韓藥劑의 效能研究: 熟地黃, 黃芪, 鹿茸>><sup>22)</sup>, <<柴胡가 free radical에 의한 脂質過酸化物 生成에 미치는 效果>><sup>23)</sup>등이 있다.

各 單味劑의 效能을 살펴보면 高麗人蔘은 氣味는 甘苦而溫하고 “大補元氣, 固脫生津, 安神”하는 效能이 있어 “勞損虛損, 食少, 倦怠, 反胃吐食, 大便滑泄, 虛咳喘促, 自汗, 驚悸, 健忘, 眩暈頭痛, 陽萎, 尿頻, 消渴, 一切氣血津液不足之證” 등의 治療에 活用可能한 藥劑이며<sup>55)</sup>, 高麗紅蔘은 6年根 水蔘을 材料로 特殊한 熏熟過程을 걸쳐 만들어진 것으로 “末梢循環 改善作用, 抗動脈硬化作用, 糖代謝, 脂質代謝調節作用, 中樞神經系調節作用” 등의 效能이 여러 實驗을 通하여 報告되고 있다<sup>21)</sup>.

熟地黃은 氣味는 甘苦而溫하고 “滋腎水, 利血脈, 補益真陰”하는 效能이 있어 “貧血, 體虛, 病後虛汗, 陰虛血衰, 陰虛腰膝痛, 骨蒸潮熱” 등의 治療에 活用하며<sup>56)</sup>, 黃芪는 氣味는 甘微溫하고 “補中益氣, 固表止汗, 托瘡生肌”하는 效能이 있어 “心臟衰弱, 呼吸困難, 表氣不固, 自汗, 盜汗, 血虛眩暈, 中氣下陷” 등의 症狀을 治療한다<sup>56)</sup>.

鹿茸은 氣味는 甘鹹而溫하고 “補腎助陽, 补精髓”하는 效能이 있어 “腰身虛冷, 四肢痠痛, 一切虛損勞傷” 등의 症狀을 治療한다<sup>56)</sup>.

以外에 柴胡는 苦寒無毒하고 “發表和裏, 退熱升陽, 解鬱調經”하여 “胸痞脹痛, 口苦耳鳴, 寒熱往來” 등을 治療하는 藥劑<sup>56)</sup>로 現在까지 主로 腎虛 및 癰血에 置重되어 왔던 研究 領域을 擴大시킨 시도로 思料된다.

둘째. 複合處方을 利用한 論文을 살펴보면 <<六味地黃湯이 老化 RAT의 肝內 過酸化脂質 및 代謝酵素系에 미치는 影響>><sup>24)</sup>, <<定志丸

이 老化에 미치는 影響>><sup>25)</sup>, <<延年丸이 老化에 따른 免疫機能低下에 미치는 影響>><sup>26)</sup>, <<左歸飲과 右歸飲에 의한 活性酸素類의 消去作用과 抗酸化 酵素系의 活性增加效果에 대한 研究>><sup>27)</sup>, <<左歸飲과 右歸飲이 老化 RAT의 腦過酸化脂質 生成 및 活性酸素 生成系 酵素活性에 미치는 影響>><sup>28)</sup>, <<平補湯이 老化에 미치는 影響>><sup>29)</sup>, <<更年1號丸의 抗酸化 活性에 관한 研究>><sup>30)</sup>, <<鹿參地黃湯이 抗老衰에 미치는 影響>><sup>16)</sup>, <<聰明湯이 老化白鼠 腦組織의 生化學的 變化와 神經細胞의 損傷에 미치는 影響>><sup>31)</sup>등이 있다.

各 論文에 使用된 處方을 살펴보면 “六味地黃湯”은 錢<sup>57)</sup>의 <<小兒藥證直結>>에 最初로 記錄된 處方으로 臨床에서 腎水不足으로 誘發된 遺精夢泄, 精液不足, 耳鳴耳聾, 腰膝痠軟, 腰痛 등에 應用되는 處方이며<sup>58)</sup> 그 構成은 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 白茯苓, 牧丹皮, 澤瀉로 이루어져 있고, “定志丸”은 養心腎, 滋元氣 등의 效能이 있어 健忘, 怔忡, 不眠 등에 應用되는 處方<sup>59)</sup>으로 遠志, 白茯神, 山棗仁, 乾地黃, 當歸, 白朮, 鹿茸, 菖蒲, 人蔘, 穀香으로 構成되어 있다.

“延年丸”은 <<聖濟總錄>><sup>60)</sup>에서 最初로 “平補五臟延年治百病方”이라 言及한 平補劑로 兎絲子, 枸杞子, 覆盆子, 車前子, 巴戟, 遠志, 乾地黃, 細辛, 白朮, 石菖蒲, 何首烏, 地骨皮, 牛膝, 續斷, 菊花로 構成되어 있다.

“左歸飲”은 張<sup>61)</sup>이 六味地黃湯에서 涼性的 牧丹皮와 泄腎之火하는 澤瀉를 去하고 滋補肝腎하는 枸杞子와 益氣健脾하는 炙甘草를 加하여 補而不瀉하고 补益腎陰의 效能을 增強시킨 純補壯水之劑로 腎陰虛가 比較的 重한 경우에 使用되며<sup>62)</sup> 處方은 熟地黃, 山藥, 枸杞子, 山茱萸, 白茯苓, 炙甘草로 構成되어 있다.

“右歸飲”은 張<sup>61)</sup>이 八味地黃湯에서 清熱의 牧丹皮, 澤瀉, 茯苓을 去하고 补腎益精의 枸杞子, 杜沖을 加하고 补中益氣의 炙甘草를 加하여 补而不瀉하고 溫補腎陽의 效能을 增強시킨 益火

之原의 方劑로 腎陽虛가 比較的 重한 경우에 使用되며<sup>62)</sup> 熟地黃, 山藥, 枸杞子, 杜沖, 山茱萸, 肉桂, 附子, 炙甘草로 構成되어 있다.

“平補湯”은 虛勞를 治療하는 處方으로<sup>63)</sup> 黃芪, 白芍藥, 甘草, 人蔘, 肉桂, 當歸로 構成되어 있고, “更年1號丸”은 最近 羅氏에 의해 發表된 處方<sup>64)</sup>으로 补腎養陰의 效能으로 更年期 症勢인 顏面紅潮, 骨多孔症, 動脈硬化性 心血管病<sup>65)</sup> 등에 有效한 것으로 알려져 있으며 生地黃, 何首烏, 女貞子, 枸杞子, 山藥, 珍珠, 淫陽藿, 鷄血藤으로 構成되어 있다.

“鹿夢地黃湯”은 調補脾, 益氣和胃하는 作用이 있는 蔘苓白朮散과 补腎陰 作用이 있는 地黃圓을 合方하고, 合方한 處方에 壯腎陽하는 鹿茸을 加한 處方으로 人蔘, 白朮, 甘草, 白扁豆, 薏苡仁, 蓮子肉, 陳皮, 砂仁, 桔梗, 熟地黃, 山藥, 山茱萸, 茯苓, 牡丹皮, 澤瀉, 鹿茸으로 構成되어 있고<sup>66)</sup>, “聰明湯”은 養心安神, 化痰濕, 開竅의 效能이 있는 處方으로 寧心安神, 健脾補中, 利水作用이 있는 白茯神과 開心竅, 寧心神의 效能이 있는 遠志, 開竅安神, 化痰濕하는 石菖蒲로 構成되어 있다<sup>66)</sup>.

셋째. 藥針製劑를 이용한 論文으로는 <<抗酸化作用에 對한 杜沖葉藥針의 實驗的研究>><sup>32)</sup>, <<白何首烏 藥針의 抗酸化 作用에 關한 實驗的研究>><sup>33)</sup>, <<胡桃藥針液의 抗酸化 效果에 對한 研究>><sup>34)</sup>, <<흰쥐의 肝 組織에서 鹿茸 藥針 製劑의 抗酸化 作用에 關한 研究>><sup>35)</sup>등이 있다.

藥針療法은 各種 藥物을 一定한 方法으로 製造하여 有關한 穴位, 壓痛點 혹은 體表의 觸診으로 얻어진 陽性反應點에 精製한 各種藥物을 選擇하여 注入함으로써 刺針刺戟과 藥理作用을 通해 各種 疾病을 治療하는 新鍼療法으로<sup>67)</sup> 위 네가지 論文에 使用된 藥劑의 效能을 살펴보면 杜沖葉은 补肝腎, 强筋骨하는 杜沖의 葉을 乾燥한 것으로 鎮痛, 消炎, 利尿, 膽汁排泄促進, 抗疲勞 效果 등이 있고<sup>68)</sup>, 白何首烏는 补肝腎益陰,

收斂精氣, 强筋益精, 養血祛風 등의 效能이 있고<sup>69)</sup>, 胡桃는 壯陽固精, 補氣養血, 潤燥化痰, 通潤血脉, 通命門, 利三焦, 抗老衰 등의 效能이 있고<sup>70)</sup>, 鹿茸은 补腎助陽, 补精髓하는 效能이 있어 “腰身虛冷, 四肢痠痛, 一切虛損勞傷, 發育不全, 元氣不足, 陽痿證에 使用한다<sup>71)</sup>.

넷째. 理學的 因子를 利用한 論文으로는 <<B.E.P가 老化RAT의 肝內 過酸化脂質 및 代謝酵素系에 미치는 影響>><sup>36)</sup>이 있다. 이 論文은 太陽光線 중 470-570nm 와 680-820nm의 波長帶인 빛과 이에 該當하는 에너지가 發生되게 考案된 B.E.P(Biological Energy Projector)<sup>72)</sup>를 使用하여 實驗한 論文으로 이제까지 湯藥이나 單味劑等 藥物爲主로 이루어져 온 老化에 대한 研究의 範圍를 넓힌 論文으로 볼 수 있다.

以上의 內容으로 볼 때 韓醫學 분야에서는 老化에 대한 研究가 주로 韓藥劑에 局限되어 있음을 알 수 있었다.

實驗에 使用된 藥物들을 分析하여 보면 韓醫科 大學과 研究所에서 發表된 實驗論文들에서 使用된 藥劑들을 살펴보면 총 48가지 藥劑 중 歸經이 腎臟이거나 补腎하는 藥劑가 26가지로 가장 많았고, 9개의 複合處方중에서도 6개의 處方이 补腎의 效能을 가지고 있었다. 이는 最近의 老化防止 研究들이 自由基 및 過酸化脂質의 生成으로 부터 人體를 保護하고자 하는 方向으로 進行되고 있는데 老化的 機轉을 腎虛로, 病理過程을 free radical 理論으로 關聯지어 풀이한 것으로 腎臟 및 腎機能에 도움을 주는 韓藥劑의 活用을 通해 抗酸化效能을 斜明하려는 시도로 解釋할 수 있다.

## 2) 醫學 분야 實驗論文

醫學 분야 論文들은 單味製劑를 利用한 論文, 老化에 따른 變化에 關한 論文, 기타 등으로 分類되는데 單味製劑를 利用한 論文으로는 <<高麗人蔘의 老化抑制作用에 關한 研究>><sup>37)</sup>, <<人蔘이 老化促進생쥐의 老化에 미치는 影響

>><sup>38)</sup>, <<몇 가지 생약 Methanol 추출물의 抗酸化效果>><sup>39)</sup>, <<山楂 추출물의 抗酸化效果에 關하여>><sup>40)</sup>, <<생강 추출물의 抗酸化效果>><sup>41)</sup> 등이 있고, 老化에 따른 變化에 關한 論文으로는 <<쥐의 腦와 肝에서 protein carboxyl methylation의 老化에 따른 變化>><sup>42)</sup>, <<老化促進 마우스에서 老化에 따른 肝臟의 superoxide 生成 및 抗酸化能의 變化>><sup>43)</sup>, <<老化에 따른 흰쥐 시상하부 vasopressin 및 oxytocin 分泌細胞의 變化>><sup>44)</sup>, <<老化促進 마우스에서 加齡에 따른 抗酸化能 및 生理的, 血液學的 變化>><sup>45)</sup>, <<老化와 營養狀態에 따른 免疫能의 變化에 關한 研究 : cytokine 生성능력과 자연성 피부과민반응을 중심으로>><sup>46)</sup>, <<老化와 營養狀態에 따른 免疫能의 變化에 關한 研究 : 혈중 T림프구 및 T림프구 아형과 역글로불린 농도를 중심으로>><sup>47)</sup>, <<老化促進生쥐에서 나이에 따른 皮膚組織의 酸化狀態와 抗酸化劑의 變化>><sup>50)</sup> 등이 있고, 기타 論文으로는 <<食餌脂肪의 種類가 흰쥐의 老化過程中 腎臟機能에 미치는 影響>><sup>48)</sup>, <<老化 및 食餌制限에 의한 腎臟 抗酸化 酶素의 調節>><sup>49)</sup>, <<老化促進生쥐에서 산소라디칼 관련 물질의 검색에 關한 研究>><sup>51)</sup>, <<老化促進生쥐의 各種臟器에서 酸化性 變性과 산소라디칼 除去 酶素系의 活性에 關한 研究>><sup>52)</sup>, <<老化過程에서 食餌制限에 의한 Xanthine dehydrogenase/ Xanthine oxidase 遺傳子 發顯 및 酶素變換에 關한 研究>><sup>53)</sup>, <<비타민 A가 老化 흰쥐의 肝臟에 미치는 影響>><sup>54)</sup> 등이 있다.

以上의 論文들은 韓醫學 關聯 實驗論文들과는 다르게 藥物의 主要成分과 抽出物 등에 대한 抗酸化效能을 觀察하고 있고 老化進行時 나타나는 生理的 變化를 쥐의 臟器(肝, 腦, 皮膚 등)變化와 免疫機能 등을 통해 밝히고자 하였고 食餌制限, vitamin 등의 抗酸化效果에 대해서도 研究하고 있어 向後 客觀的인 老化 關聯 實驗方法의 資料가 될 수 있겠다. 또한 藥의 效能, 老化生理, 臟

器變化, 食餌 및 vitamin의 效能 檢證 以外에도 老化促進 마우스의 年齡에 따른 生理的 變化를 觀察한 것은 이 方面에 대한 基準資料로 使用할 수 있으며 이러한 老化의 多樣한 檢索方法은 藥物(單味나 處方)의 效能檢證을 為主로 하고 있는 韓醫界에 많은 도움을 줄수 있으며 多樣한 檢證方法의 導入으로 보다 客觀的인 效能을 確認할 수 있을 것으로 展望된다.

## 2. 實驗動物

총 35편 論文의 實驗에 使用된 動物들을 살펴보면 老化促進生쥐(Senescence-Accelerated Mouse, SAM)를 이용한 論文이 8편, Sprague - Dawley 계 흰쥐를 사용한 論文이 12편, 그 외의 動物 및 사람을 대상으로 實驗한 論文이 6편 이었다.

老화促進生쥐(Senescence-Accelerated Mouse, SAM)는 일본 교도대학 Takeda 교수에 의해 AKR계 생쥐에 형제교배를 계속하여 開發되었다. 이 생쥐의 特徵은 急速한 老化로 活動性 低下, 脫毛, 皮毛 光澤 減退, 皮毛粗雜, 眼周圍 痘變, 白內障, 脊椎前曲 增加, 壽命短縮을 나타내는 배를 "Senescence Accelerated Mouse-prone" (SAM-P/1)이라 名했으며, 또한 正常의 인 老化를 나타내는 배를 "Senescence Accelerated Mouse-resistant" (SAM-R/1)이라 名했다. SAM-R/1의 平均壽命이 567일(18.9 개월)인데 반하여 SAM-P/1은 374일(12.4 개월)로서 SAM-R/1에 비해 老化가 急速히 進行된다. P계는 P/1에서 P/11까지 開發되었으며 R계는 R/1에서 R/5까지 開發되었으나 P/4, P/5 및 R/3는 근교계 육종이 않되었다. 같은 P계라도 각 系統마다 特性이 매우 다르다. 一般的으로 SAMP1/Ta, SAMP2/Ta는 老人性 아밀로이드 침착증, SAMP6/Ta는 老人性 骨多孔症, SAMP9/Ta는 白內障이 特徵的이다. 특히 SAMP8/Ta는 學習能力과 記憶力이 老化에 따라 減少하는 特徵을 가지고 있다. SAM-R1은

SAM-P계 보다는 老化에 抵抗性이 있으나 원래의 AKR계 마우스보다는 老化에抵抗性은 적다<sup>45)</sup>.

老化促進생쥐를 實驗에 利用한 論文으로는 金<sup>22)</sup>, 河<sup>25)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 金<sup>43)</sup>, 徐<sup>45)</sup>, 金<sup>50)</sup>, 楊<sup>51)</sup>, 김<sup>52)</sup>등 총 8편 이었고 系列別로 金<sup>22)</sup>은 SAMP6 와 SAMR1, 河<sup>25)</sup>는 SAMP8 과 SAMR1을, 李<sup>38)</sup>는 SAMP1을, 金<sup>43)</sup>은 SAMP2 와 SAMR1을, 徐<sup>45)</sup>는 SAMP8 과 SAMR1을, 金<sup>50)</sup>은 SAMP8 과 SAMR1을, 楊<sup>51)</sup>은 SAMP1과 SAMR1을, 김<sup>52)</sup>은 SAMP1 과 SAMR1을 利用하였다. 그러나 系列의 特性에 따른 實驗研究는 河<sup>25)</sup>의 論文에만 있어 SAM을 利用한 實驗에서도 實驗目的에 부합되는 結果를 導出하기 위해서는 正確한 시도가 要求된다.

한편 Sprague - Dawley계 흰쥐는 實驗에 離이 使用되는 쥐로 蘇<sup>16)</sup>, 尹<sup>24)</sup>, 鄭<sup>27)</sup>, 尹<sup>28)</sup>, 朴<sup>29)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 尹<sup>35)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 이<sup>42)</sup>, 김<sup>44)</sup>, 李<sup>48)</sup>, 趙<sup>54)</sup>의 論文에서 使用되었다. 그러나 鄭<sup>27)</sup>, 尹<sup>28)</sup>, 朴<sup>29)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 尹<sup>35)</sup>, 이<sup>42)</sup>등은 外見상 健康한 正常의 Sprague - Dawley계 흰쥐를 使用한 實驗이어서 老化패턴에서의 올바른 抗酸化效果測定이라고 보긴 어렵다. 다만 尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 김<sup>44)</sup>, 李<sup>48)</sup>, 趙<sup>54)</sup> 등의 方法처럼 老齡화된 쥐와 젊은 쥐를 비교한 方法은 老化를 紋明하는 한가지의 技法으로 認識할 수 있을 것 같다.

그 외에 송<sup>53)</sup>에서는 Fischer 344 rat를, 朴<sup>26)</sup>에서는 SPF-ICR-마우스 암컷을, 金<sup>34)</sup>에서는 1.5-2.0kg 토끼를, 이<sup>30)</sup>에서는 8주령의 ICR mouse를, 徐<sup>31)</sup>에서는 CD-1계통 생쥐를 使用하였고, 임<sup>46)</sup>의 論文에서는 외견상 건강한 女大生, 그들의 어머니, 할머니 3세대 16가족 총 43명, 이<sup>47)</sup>의 論文에서는 年齡代가 다른 成人 女性 총 54명이 研究調査 대상자였는데 動物과 人間의 生活構造나 環境 및 自由意志 有無에 따라 달라지는 結果를 생각할 때 客觀的인 資料로 活用하는데는 細心한 主意가 要求된다고 하겠다.

### 3. 實驗項目

#### 1) 體重 및 臟器重量

쥐를 이용한 實驗 21편 중 體重의 變化를 觀察한 論文은 11편 이었는데 그 중 尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 蘇<sup>16)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 趙<sup>54)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 徐<sup>45)</sup>, 李<sup>48)</sup>의 論文에서는 體重增加가, 河<sup>25)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 김<sup>22)</sup>의 論文에서는 體重變化 없음이 나타났다. 또한 臟器의 重量을 測定한 論文은 9편으로 尹<sup>24)</sup>, 朴<sup>26)</sup>은 脾臟重量, 李<sup>48)</sup>는 肝, 腎臟重量, 成<sup>32)</sup>과 李<sup>33)</sup>는 肝臟重量, 李<sup>38)</sup>는 脾, 肺, 腎臟重量, 徐<sup>45)</sup>는 腦와 腦下垂體重量增加를, 成<sup>32)</sup>은 脾臟重量, 徐<sup>45)</sup>는 腎臟重量減少를, 李<sup>33)</sup>와, 楊<sup>36)</sup>은 變化없음을 지적하였는데, 脾臟과 肝臟의 重量增加가 많은 이유는 實驗藥物이 主로 脾臟과 肝臟의 酶素活動과 機能에 影響을 주고 있음을 推測할 수 있으나 正確한 原理를 理解하기에는 資料가 不足하여 추후 더 많은 研究를 要한다.

#### 2) 過酸化脂質의 含量 및

Superoxide3(O<sub>2</sub><sup>-</sup>, 산소라디칼, 과산화물)  
의 生成能

過酸化脂質은 細胞膜에 多量 存在하고 있는 磷脂質의 多價 不飽和脂肪酸이 活性酸素類들의 攻擊을 받아 酸化反應이 連鎖的으로 이루어지므로서 細胞膜이 損傷을 입게되어 生成되는 一種의 生體毒性反應으로서, 이때 細胞膜의 破壞로 인한 細胞損傷이 나타나 老化의 進行을 促進시키거나 疾病의 誘發과 密接한 關聯性을 지니고 있는 것으로 알려져 있다. 그러므로 細胞膜 損傷 즉 細胞毒性을 測定하는 一般的의 方法으로 脂質의 過酸化 反應을 利用할 수 있다<sup>35)</sup>.

脂質의 過酸化反應은 分子上의 酸素が 不飽和脂肪酸에 附加되는 反應이며, 脂質의 自動酸化는 分子上의 酸素와 不飽和脂肪酸이 反應하기 위해서 主로 脂質이 活性化되는 이른바 脂質過酸化反應의 一種이라 할 수 있다. 脂質過酸化物의 生成經路(그림.1)는 高度의 不飽和脂肪酸

(RH)으로부터  $O_2^-$ , OH 등의 反應性이 강한 自由基( X)가 水素를 奪取함으로써 fatty acid radical( $ROO^\cdot$ )을 生成하고, peroxy radical은 다시 隣接한 部位에 있는 炭化水素와 連鎖的으로 反應하면서 結局 脂質過酸化物(hydroperoxide,  $ROOH$ )을 形成한다<sup>21), 23)</sup>.

### 그림. 1. 脂質過酸化物의 生成 經路

- (1) 開始反應 :  $RH + X^\cdot \rightarrow R^\cdot + XH$
- (2) 增幅反應 :  $R^\cdot + O_2 \rightarrow ROO^\cdot$   
 $ROO^\cdot + RH \rightarrow ROOH + R^\cdot$
- (3) 終止反應 :  $2R^\cdot \rightarrow R-R$   
 $R^\cdot + ROO^\cdot \rightarrow ROOR$   
 $2ROO^\cdot \rightarrow ROOR + O_2$

총 35편의 論文중 11편에서 過酸化脂質 含量을 測定하였는데 楊<sup>36)</sup>, 尹<sup>24)</sup>, 裴<sup>21)</sup>, 河<sup>25)</sup>, 鄭<sup>27)</sup>, 朴<sup>29)</sup>, 金<sup>34)</sup>, 이<sup>30)</sup>, 徐<sup>31)</sup>, 尹<sup>35)</sup>, 徐<sup>45)</sup>에서 모두 有意性 있는 減少와 抑制를 보였다.

Superoxide( $O_2^-$ )는 과하이드록실라디칼( $HO_2^\cdot$ )에서처럼 2가산소에서 1개의 전자가 감소되어 생기는 라디칼 음이온이다. 生體內에서 superoxide( $O_2^-$ )의 發生機轉에 대해서 過去에는 주로 자외선, X선 등의 방사선에 露出된 境遇와 關聯하여 言及되었으나 現在는 catecholamine, ferrohemoprotein, thiols, ascorbate, hydroquinone 등과 같은 生化學의 關聯分子들의 自動酸化에 의해서 生成되며, 또한 xanthine oxidase, NAD(P)H oxidase 등과 같은 酸化酵素들의 作用에 의해서도 生成된다고 알려져 있다. 그리고 生成 部位別로 보면 superoxide는 주로 mitochondria, microsome, 핵산 등의 세포소기관에서 生成되며, 또한 貪食細胞가 細菌을 貪食하여 殺菌하는 機轉中에서 重要한 役割을 擔當하고 있다. 이와같이 superoxide는 恒常 作用하는 것은 아니지만 대부분의 경우에서 有益하다기 보다는 有害한 쪽으로 作用하며, 그 自體가 脂質過酸化 反應을 誘發시킬뿐만 아니라, 보

다 더 反應性이 높은 hydroxyl radical ('OH)을 生成시키는 前驅物質로서 重要하게 認識되고 있다<sup>23)</sup>.

尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 裴<sup>21)</sup>, 문<sup>23)</sup>, 김<sup>43)</sup> 등 5편의 論文에서 superoxide( $O_2^-$ , 산소라디칼, 과산화물)의 生成을 測定하였다.

또한 裴<sup>21)</sup>, 문<sup>23)</sup>의 論文에서 linoleic acid의 自動酸化에 대한 抗酸化를 調査하여 脂質過酸化 抑制 效果를 測定하였다.

### 3) 酵素 活性

老化에 따른 活性酸素 反應產物의 蓄積增加는 活性酸素를 除去할 수 있는 抗酸化系인 superoxide dismutase(SOD), protein bound-SH, nonprotein-bound SH, glutathione(GSH), glutathione peroxidase, catalase 등의 變化와 聯關 되는데 生體內 抗酸化劑가 抗酸化作用을 發顯하는 機轉은 다음 두가지로 分類할 수 있다. 첫째는 活性酸素의 發生을 미연에 防止하는 系이고, 두번째는 生成된 活性酸素를 포착, 除去하는 系이다. 그 예로써 生體內 抗酸化系가 過酸化脂質 生成을 抑制하는 것을 살펴보면 glutathione peroxidase, catalase 등의 作用은 脂質 hydroperoxide나 過酸化水素를 分解함으로써 이들로 부터 脂質 alkoxyl radical이나 hydroxyl radical과 같은 脂質過酸化를 誘導하는 活性酸素 生成을 抑制하는 豫防的인 酸化機構에 該當한다. vitamin E, vitamin C, superoxide dismutase(SOD)등은 脂質 alkoxyl radical이나 hydroxyl radical, superoxide를 포착하여 脂質過酸化 誘導反應을 除去하거나 脂質 peroxy radical을 포착하여 脂質過酸化를 抑制시키는 抗酸化作用을 나타낸다<sup>43)</sup>.

#### (1) Superoxide dismutase(SOD)

SOD는 活性酸素를 기질로 하여 過酸化水素와 酸素를 만드는 酵素로서 反應性이 큰 活性酸

素는 일단 SOD에 의해 過酸化水素가 된 후 catalase에 의해 물로 되어 無毒化된다<sup>45)</sup>. 含有하고 있는 금속이온에 따라 isotype으로 분류되는데 無核細胞에는 Fe 혹은 Mn을 含有한 SOD(Fe-SOD, Mn-SOD), 有核細胞에는 Cu-Zn 혹은 Mn을 含有한 SOD(Cu, Zn-SOD, Mn-SOD)등이 存在하며, Mn-SOD는 2 mM CN-에 의해 活性이 거의 抑制되는 特徵이 있어 SOD isotype 決定을 容易하게 해준다. 哺乳動物의 경우에는 存在部位에 따라 mitochondrial SOD, cytosolic SOD, extracellular SOD로 分類될 수 있으며 mitochondrial SOD는 matrix의 SOD와 intermembranous SOD로 다시 나뉘어 진다<sup>51)</sup>. SOD는 酸素 代謝過程에서 가장 먼저 生成되는 活性酸素(O<sub>2</sub>)를 除去시킨다는 점에서 free radical 反應에 대한 防禦 機轉으로서 그 役割이 매우 크리라 생각된다<sup>29)</sup>.

김<sup>22)</sup>, 尹<sup>24)</sup>, 鄭<sup>27)</sup>, 朴<sup>29)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 이<sup>30)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 김<sup>43)</sup>, 徐<sup>45)</sup>, 이<sup>48)</sup>, 김<sup>49)</sup>, 金<sup>50)</sup>, 양<sup>51)</sup>, 김<sup>52)</sup>의 논문에서 superoxide dismutase(SOD)의活性을 测定하였다.

## (2) Protein bound-SH,

### Nonprotein-bound SH

Free radical이 體蛋白質과 作用하여 생긴 副產物이 老化의 重要한 原因이 된다고 보는데 體蛋白質의 酸化 還元 過程에서 생긴 protein bound reactive species와 이러한 物質이 活潑히 連鎖的으로 反應하여 생긴 物質들이 老化를 일으킨다고 보는데, 이를 막아내는 것이 protein bound-SH와 nonprotein-bound SH로 抗酸化系인 protein bound-SH는 蛋白質이 -SH기와 反應하여 free radical의 活性을 잃게 하는 作用을 한다<sup>36)</sup>.

尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 김<sup>43)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 protein bound-SH, nonprotein-bound SH를 测定하였다.

## (3) Glutatione(GSH), Glutatione S-transferase, Glutathione peroxidase, Glutathione Glutathion reductase

Glutatione(GSH)은 哺乳動物의 細胞 内에서 가장 豊富한 非蛋白質인 thiol을 지니며 트리펩타이드를 包含하고 있는 시스테인이다. GSH는 GSH transferases와 GSH peroxidase를 위한 기질로서 알려졌으며, 異物質性 化合物의 脱毒性을 위한 反應을 促進하며 역시 反應酸素들이나 프리라디칼의 抗酸化劑를 위한 反應을 觸媒한다. 細胞 内 還元劑로서 觸媒라든가 物質代謝를 包含해서 細胞 内 輸送이나 貯藏, 細胞 酸化還元의 均衡調節, DNA 合成, 免疫機能 및 細胞增殖에서 매우 重要하다<sup>10)</sup>.

Glutatione(GSH)는 모든 組織에서 分布하며 glutathione peroxidase의 作用을 받아 過酸化水素를 無毒한 물로 變換시키는 대신 자신은 酸化型이 된다. 또한 肝에서는 glutatione S-transferase의 作用을 받아 外部로부터 온 化學物質과 結合하여 化學物質을 無毒화 시키고 最終의 으로는 mercapturic acid로 排出한다<sup>45)</sup>.

尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 河<sup>25)</sup>, 양<sup>51)</sup>, 金<sup>43)</sup>, 金<sup>50)</sup>, 徐<sup>45)</sup>등에서 glutatione(GSH)의 變化를 测定하였다.

Glutatione S-transferase는 細胞質 glutatione S-transferase와 mitochondria 및 小包體膜 glutatione S-transferase로 大別되는데 兩 glutatione S-transferase는 生體 全體組織에 含有되어 있지만 肝에서 最高의 含量를 나타내며 副腎等에도 兩 glutatione S-transferase가 高濃度로 分布되어 있다. 細胞質 glutatione S-transferase의 體內 重要한 役割의 하나는 親電子性의 發癌性 活性代謝物의 解毒作用으로 最終의 으로 N-acetylconjugate로 尿中 排泄시키는 最初段階의 反應을 觸媒한다는 事實이一般的으로 알려져 있다<sup>36)</sup>.

尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 이<sup>30)</sup>, 김<sup>43)</sup>, 김<sup>49)</sup>등에서 glutatione S-transferase의 活性을 测定하였다.

Glutathione peroxidase 는 Se가 주원소로 되어 있으며 free radical을 H<sub>2</sub>O로 轉換시켜生成된 活性酸素를 體外로 排泄시키는 解毒系 酶素이며 酸化型 glutathion은 vitamin E와 더불어 不飽和脂肪酸의 過酸化를 防止하는 作用이 있다<sup>36)</sup>.

楊<sup>36)</sup>, 鄭<sup>27)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 이<sup>30)</sup>, 양<sup>51)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 김<sup>49)</sup>, 이<sup>48)</sup>, 金<sup>50)</sup>의 논문에서 glutathione peroxidase의 活性을 測定하였다.

또한 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 양<sup>51)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 김<sup>52)</sup>, 김<sup>49)</sup>, 이<sup>48)</sup>의 論文에서 glutathione reductase의 活性度 變化를 測定하였다.

#### (4) Catalase

Catalase는 free radical에 의한 細胞 毒性時 初期에 反應하는 重要한 抗酸化 酶素로 hydrogen peroxide를 分解함으로써 hydrogen peroxide 增加에 따른 組織 損傷을 防止하는 效果가 있으며 여러 臟器에서 多樣하게 存在하지만 腎臟과 肝臟에서 活性度가 특히 높다<sup>27)</sup>.

尹<sup>24)</sup>, 楊<sup>36)</sup>, 鄭<sup>27)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 이<sup>30)</sup>, 양<sup>51)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 김<sup>43)</sup>, 김<sup>49)</sup>, 이<sup>48)</sup>, 金<sup>50)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 catalase의 活性을 測定하였다.

#### (5) Xanthine oxidase, Aldehyde oxidase

Xanthine oxidase나 aldehyde oxidase는 生體大部分의 組織 細胞에 分布하고 있으며 細胞의 可溶性 分割에 主로 存在한다. 이 酶素는 中心金屬 이온으로서 몰리브덴을 含有하고 있으며 分子量이나 性狀이 대단히 類似하며 生體內에서는 主로 酸化反應을 觸媒하는 것으로 알려져 있다. 이 酶素들에 의해서 酸化反應이 進行되는 동안 分子上의 酸素로부터 superoxide anion이나 hydroxyl radical 같은 活性酸素類들이 生成되어 진다고 報告되어 있다. 이러한 活性酸素類들은 細胞膜의 不飽和脂肪酸과 簡게 反應하여 膜의 過酸化를 誘發시켜 毒性을 招來하는 것으

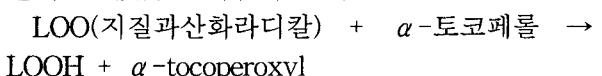
로 알려져 있다<sup>35)</sup>.

尹<sup>28)</sup>, 尹<sup>35)</sup>, 송<sup>53)</sup>은 sldehyde oxidase의 活性을 測定하였고, 朴<sup>29)</sup>, 尹<sup>28)</sup>, 尹<sup>35)</sup>, 김<sup>43)</sup>, 송<sup>53)</sup>은 xanthine oxidase의 活性을 測定하였다. 또한 송<sup>53)</sup>은 xanthine oxidase(XOD)의 mRNA의 變化, 老化와 食餌制限에 의한 총 free radical生成能의 變化 및 XOD에 의한 free radical 生成, xanthine dehydrogenase의 酶素活性을 測定하였다.

그 외에 腦의 choline acetyltrans-ferase(ChAT)活性 測定은 河<sup>25)</sup>에서, hydroxyl radical, superoxide radical 生成에 미치는 影響은 鄭<sup>27)</sup>의 論文에서, PCM(protein carboxyl methyltransferase)活性度 測定은 이<sup>42)</sup>에서, antioxidant capacity 變化는 이<sup>38)</sup>에서 각각 測定하였다.

#### 4) Tocopherol

비타민 E는 4개의 토코페롤( $\alpha$ - $\beta$ - $\gamma$ - $\delta$ -)로 生物學的으로는  $\alpha$ -토코페롤이 가장 活性的이며, 血漿에서 아스콜빈산과 더불어 抗酸化性防護를 擔當하는 제 1차적인 지용성 抗酸化劑이다. 비타민 E는 신장된 組織의 反應酸素의 生成을 야기시키는 제반 生理的, 病理的 現象으로부터 組織을 防護하는데 매우 重要하다.  $\alpha$ -토코페롤은 지질과산화 라디칼을 運搬하는 連鎖를 分解함으로써 脂質過酸化의 增殖을 防護하는 셈인데 그 機轉은 다음과 같다<sup>10)</sup>.



특히  $\alpha$ -토코페롤은 다른 어떤 지용성 抗酸化劑보다 라디칼 형성시 가장 많이 존재하기 때문에 그 역할이 脂質過酸化의 防護에 결정적인 역할을 하는 것으로 기대된다. 金<sup>50)</sup>의 論文에서 含量을 測定하였다.

#### 5) Protein Carboxyl Methyltransferase(PCM)

### Protein Carboxyl Methyltransferase(PCM) 는 蛋白質의 posttranslational

modification 중 메틸화 反應에 關與하고 있는 酶素로 기질 단백질중 산성 아미노산에 存在하는 free carboxyl기에 s-adenosyl-L-methionine의 메틸기를 옮겨주는 反應을 觸媒하는 酶素이다. 最近에는 이 酶素의 機能을 非正常蛋白質 分解 및 收復으로 보아 老化와 連結하는데 많은 關心이 기울려지고 있다<sup>42)</sup>.

이<sup>42)</sup>의 論文에서 PCM의 活性度 變化를 觀察하였다.

### 6) 蛋白質 含量

蛋白質 含量의 低下는 生體內의 酶素들의 機能 減少, 그에 따른 細胞內 有用 物質 減少, 有害 物質의 除去 機能의 減少 등을 가져 올 수 있다<sup>25)</sup>.

河<sup>25)</sup>, 朴<sup>29)</sup>, 申<sup>30)</sup>, 송<sup>53)</sup>의 論文에서 測定 하였다.

### 7) 血液變化 및 尿檢查

血液變化를 測定한 項目들로는 赤血球數(RBC), 白血球數(WBC), hematocrit, 血小板數, 平均赤血球容積, 血清中 total cholesterol含量, GOT, GPT, alkline phosphatase(ALP), blood urea nitrogen(BUN), total protein, total bilirubin, inorganic phosphorous, albumin globulin ratio, albumin, NA, K, glucose, uric acid, cholesterol 含量, triglyceride, 무기성 인산 염, HCT, HGB, MCV, MCH, MCHC, PLT, lymphocyte, monocyte, granulocyte, 血漿 T3,T4, 血漿中 cortisol, erythropoietin 정량, 血清 TBA 反應性 物質의 含量 비교, 血清의 antioxidant capacity 變化, 血清 酶素活性度 測定, 赤血球膜의 活性酶素에 대한 耐性등이 있고, 尿檢查 項目으로는 PH, protein, glucose, ketonebody, bilirubin, occultblood, urobilinogen,

사구체 여과율(creatinine), 尿 蛋白質 排泄量, 尿 및 腎臟 組織內 eicosanoids 含量등이 있다.

蘇<sup>16)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 김<sup>22)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 赤血球數(RBC)를, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 김<sup>22)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 白血球數(WBC)를, 李<sup>33)</sup>, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 赤血球가 차지하는 容積을 百分率로 表示한 hematocrit數値을, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>의 論文에서 骨髓機能이 亢進될 때 增加하고, 抗癌剤의 使用 후, 방사선 障碍, 癌의 骨髓轉移 등과 같은 破壞가 亢進될 때 減少하는 血小板數를, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 평균 적혈구용적(MCV)을, 河<sup>25)</sup>, 徐<sup>45)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 李<sup>48)</sup>의 論文에서 血清中 total cholesterol含量을, 河<sup>25)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 肝細胞가 傷害되면 血中으로 多量 逸脫하여 血清中의 濃度가 顯著하게 上昇하는 GOT 와 GPT를, 河<sup>25)</sup>, 김<sup>22)</sup>, 趙<sup>54)</sup>의 論文에서 alkline phosphatase(ALP)를, 河<sup>25)</sup>의 論文에서 blood urea nitrogen(BUN)을, 河<sup>25)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 세 망내피계의 형질세포에서 生成되는 globulin과 肝에서 生成되는 albumin으로 構成된 total protein을, 河<sup>25)</sup>, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 김<sup>22)</sup>의 論文에서 total bilirubin을, 河<sup>25)</sup>의 論文에서 inorganic phosphorous와 albumin globulin ratio, NA, K를, 李<sup>33)</sup>, 김<sup>22)</sup>, 徐<sup>45)</sup>, 김<sup>43)</sup>의 論文에서 albumin을, GK, RLA, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 glucose를, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 cholesterol 含量을, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 triglyceride를, 김<sup>22)</sup>의 論文에서 무기성 인산염을, 김<sup>22)</sup>, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 HCT, HGB를, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 MCV, MCH, MCHC, PLT를, 김<sup>22)</sup>의 論文에서 lymphocyte, monocyte, granulocyte, 血漿T3, T4, 血漿中 cortisol, erythropoietin 정량을 測定하였고, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 的 論文에서 free radical 反應에 의한 酸化的 損傷의 指標로 生體內에서 脂質過酸化 副產物로써 lipofuscin과 함께 age-pigment 形成에 關與하는 것으로 알려진 malondialdehyde(MDA)와 蛋白質 酸化物과 結合하여 complex를 形成, 生體內의 全體的인 oxidative stress에 대

한 結果로 認識되는 血清 TBA 反應性 物質의 含量을 比較하였다.

또한 李<sup>38)</sup>의 論文에서는 血清의 antioxidant capacity 變化를, 成<sup>32)</sup>과 李<sup>33)</sup>의 論文에서는 血清 酶素 活性度 測定(glutamate-oxaloacetate transaminase, glutamate-pyruvate transaminase)과 赤血球膜의 活性酶素에 대한 耐性을 測定하였다.

尿検査로는 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 李<sup>38)</sup>, 의 論文에서 尿中에 再排泄되는 푸린체(purine bodyes)의 最終代謝物로 老化가 되면 減少하는 uric acid를, 成<sup>32)</sup>, 河<sup>25)</sup>, 김<sup>22)</sup>, 李<sup>48)</sup>의 論文에서 筋肉의 收縮energy로서 creatinine phosphate에서 生成된 creatine이 脱水되어 생긴 creatinine(CRN)을, 徐<sup>45)</sup>의 論文에서 PH, protein, glucose, ketone-body, bilirubin, occultblood, urobilinogen을, 李<sup>48)</sup>의 論文에서 尿蛋白質排泄量, 尿 및 腎臟組織內 eicosanoids含量을 測定하였다.

## 8) 免疫관련項目

IgM은 感染에 대한 體液性免疫으로 가장 빨리 對應하는 免疫 globulin으로서 이것의 老化에 따른 低下는 感染에 대한 脆弱性의 指標가 되며, 老化에 따른 IgG의 增加는 體內의 慢性炎症性의 變化를 增加시키고 各種 非特異的 抗體價도 老年이 되면 急激히 低下하여 anti-flagellin, anti-streptolysin, anti-coli I 등은 60歲以後에 急激히 低下되는데 이것들의 抗體價의 低下에는 免疫機能의 helper T細胞의 機能不全이 關聯되는 것으로 알려져 있다. 한편 老化가 進行됨에 따라 macrophage維持沮止反應의 機能低下가 일어나는 것으로 알려져 있는데 macrophage는 바이러스를 포함하는 여러 micro-organism에 대한 炎症反應 및 生體反應에 重要한 役割을 擔當하고 있으며 macrophage의 貪食能力과 cytolytic ability은 바이러스의 clearance와 生體防禦에 密接한 關係가 있는 것으로 T 임파구 외에 生體의 가장 重要한 免疫

擔當細胞로서 가장 原初的인 抗原提示細胞로서 뿐만 아니라 抗原을 處理하는 免疫反應의 마지막段階에서도 重要한 役割을 擔當하고 있다<sup>16)</sup>.

蘇<sup>16)</sup>의 論文에서는 IgG含量을, 朴<sup>26)</sup>의 論文에서는 IgM(용혈판형성 세포수)含量, 腹腔滲出細胞數, 腹腔滲出細胞의 subtype(macrophage, 임파구수), macrophage活性, cyclophosphamide投與動物에 있어서의 免疫臟器에 미치는 影響을 測定하였고, 김<sup>22)</sup>의 論文에서는 항 바이러스效果를 測定하였다.

## 9) 肝의 異物質代謝能

肝의 phase I system의 代表的인 酶素인 microsomal mixed function oxidase system(MFOS)은 많은 異物質(drugs, carcinogen 등)뿐만 아니라 여러 生體內 物質들(vitamin D, 지방산, hormone, steroides 등)의 酸化에도 重要한 役割을 하는데 이 酶素系는 두 개의 電子輸送系 즉 cytochrome p-450/p-450 reductase와 cytochrome b5/b5 reductase를 必要로 한다. 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>, 李<sup>38)</sup>의 論文에서는 體內에 들어온 毒素를 解毒시켜 우리몸을 保護하는 機能을 하는 酶素인 cytochrome p-450의 含量과 p-450 reductase의 活性度 변화를 測定하였고, 成<sup>32)</sup>, 李<sup>33)</sup>의 論文에서는 cytochrome b5의 含量變化를 測定하였다.

## 10) 肝細胞 保護效果

培養肝細胞에 대한 t-BHP의 毒性은 急性oxidative stress로 인한 細胞의 非可逆的인 損傷에 關하여 機轉研究의 모델로서 자주 使用되어 왔다. 細胞內에서 t-BHP의 作用은 多樣하지만, 특히 1mM以下의 低濃度에서 誘發되는 培養肝細胞의 壞死機轉에는 細胞脂質의 過酸化反應이 隨伴된다고 알려져 있다<sup>23)</sup>.

裴<sup>21)</sup>, 문<sup>23)</sup>의 論文에서 t-BHP의 細胞毒性과, t-BHP의 酸化作用으로 인한 細胞壞死에 藥物

이 미치는 效果를, 金<sup>34)</sup>의 論文에서 t-BHP를 처리한 組織에서의 效果, t-BHP의 濃度變化에 따른 效果, t-BHP에 의한 脂質過酸化에 대한 影響을 觀察하였다.

### 11) Free radical 抑制 및 Free radical 生成能

Free radical 抑制는 徐<sup>31)</sup>의 論文에서, free radical 生成能의 變化는 송<sup>53)</sup>의 論文에서 調查하였다.

### 12) MDA(malondialdehyde) 抑制

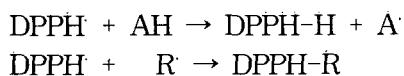
다불포화지방산은 直接的 또는 間接的으로 過酸化 過程을 通해 分解되어 結果的으로 MDA (malondialdehyde)를 形成한다. 이 物質은 蛋白質의 제 1차 암모노 그룹과 激烈하게 反應할 수 있기 때문에 細胞膜에 結合된 酶素의 活性度를 떨어뜨리거나 脂質層의 단단한 堅固性을 增加시킨다. 또한 老衰함에 따라 많은 호르몬을 수용, 복합체의 活性度를 떨어뜨린다<sup>10)</sup>.

裴<sup>21)</sup>, 徐<sup>31)</sup>, 金<sup>50)</sup>, 金<sup>34)</sup>의 論文에서 MDA (malondialdehyde)의 抑制效果를 測定하였다.

### 13) DPPH radical 消去

일종의 free radical 로서 세포에 손상을 주는데 抗酸化劑와 DPPH radical(DPPH)은 다음과 같은 經路(그림 2)로 反應한다<sup>21,23)</sup>.

그림2. 抗酸化劑와 DPPH radical의 反應 經路



裴<sup>21)</sup>, 문<sup>23)</sup>의 論文에서 DPPH radical의 消去效果를 測定하였다.

### 14) 機能에 대한 實驗項目

機能에 대한 實驗으로는 蘇<sup>16)</sup>의 論文에서 腸

管運動 機能을 測定하는 方法으로 BaSO<sub>4</sub> 輸送能力을, 肺機能을 測定하는 方法으로 酸素消費時間을, 腎機能을 測定하는 方法으로 PSP 試驗을 하였고, 蘇<sup>16)</sup>와 趙<sup>54)</sup>의 實驗에서 運動量을 測定하였다.

### 15) 기타

河<sup>25)</sup>의 論文에서 受動回避 實驗, 能動回避 實驗과 spontaneous motor activity(SMA)를, 徐<sup>31)</sup>의 論文에서 酸素自由基의 毒性效果를, 楊<sup>51)</sup>, 김<sup>52)</sup>의 論文에서 老化의 生化學的 指標인 FAP(fluorescent age pigment)를, 이<sup>48)</sup>, 김<sup>52)</sup>의 論文에서 各 臟器의 산소라디칼 侵害 정도의 指標인 CD(conjugated dienes)를, 楊<sup>51)</sup>의 論文에서 산소라디칼에 의한 組織 損傷의 結果로 생기는 lipid peroxidation을, 송<sup>53)</sup>의 論文에서 transcription factor의 결합活性의 變化를, 楊<sup>51)</sup>의 論文에서 肝組織 submitochondrial particle에서 O<sub>2</sub> 的 生成能力을, 金<sup>34)</sup>의 論文에서 生體內 어느 臟器에 細胞破壞가 있어 血中에 流出하는 것인지를 推定하는 指標인 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 LDH(lactate dehydrogenase) 流出에 대한 effect와 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 의한 脂質의 過酸化에 대한 effect를, 成<sup>32)</sup>은 肝組織, 李<sup>48)</sup>는 腎臟組織의 細胞組織學의 變化를, 趙<sup>54)</sup>의 論文에서 광학 현미경, 전자현미경적 變化를, 河<sup>25)</sup>의 論文에서 藥 투여마감후一定期間 生存率을, 李<sup>38)</sup>의 論文에서 平均壽命을 觀察하였고, 蘇<sup>16)</sup>, 河<sup>25)</sup>, 趙<sup>54)</sup>의 論文에서 内部臟器의 狀態가 外部로 發顯되며 腎氣의 華는 髮에 있다고 한 韓醫學의 原理에 입각하여 動物에서도 内部狀態나 腎氣가 外形에 속하는 털에 發顯되리라 생각하고 쥐의 털 狀態를 觀察하였다.

以上의 內容을 總括해보면 韓醫學 분야 論文은 총 17편으로 單味劑(3편), 複合處方(9편), 藥針製劑(4편) 및 理學的 因子(1편)으로 分類할 수 있고, 醫學 분야로는 총 18편으로 單味劑(5편), 老化的 變化에 관한 內容(7편), 기타 項目(6

편)으로 分類할 수 있었다. 이중 韓醫學 분야에서는 총 48가지 藥劑가 使用되었고, 그 중 歸經이 腎臟이거나 補腎하는 藥劑가 26가지로 나타났다. 또한 9개의 複合處方中에서 “六味地黃湯”, “延年丸”, “左歸飲”, “右歸飲”, “更年1號丸”, “鹿膠地黃湯”등 6개의 處方이 補腎의 效能을 가지고 있어 老化抑制에 重要處方으로 認識되고 있었다. 이는 최근 中醫에서 老年층의 臟腑別 虛證 檢出率에 대한 調査에서 腎虛의 경우가 83.6%로 가장 높게 나타났고<sup>73)</sup>, 腎虛群에서 過酸化脂質 含量이 上昇하고 SOD活性이 低下되어<sup>74)</sup> 肾을 補하는 五子衍宗液<sup>75)</sup>, 還少丹<sup>76)</sup>, 清宮長春丹<sup>77)</sup> 등의 處方 活用시 過酸化脂質의 含量을 低下시키고 SOD活性을 上昇시켜 老化를抑制한다는 報告와 一脈相通한다고 볼수 있다.

實驗動物은 老化促進생쥐(Senescence-Accelerated Mouse, SAM)를 利用한 論文이 8편, sprague-dawley계 흰쥐를 使用한 論文이 13편, 그 외의 動物 및 사람을 대상으로 實驗한 論文이 8편 이었고, 實驗項目으로는 體重 및 臟器體重變化, 過酸化脂質의 含量測定, 酶素活性測定, 血液과 尿 檢查, 免疫에 대한 實驗, 肝의 異物質代謝 能力, 肝細胞 保護效果, free radical 抑制 및 free radical 生成能의 變化, MDA(malondialdehyde) 抑制效果, DPPH radical 消去效果, 機能에 대한 實驗 및 기타의項目들이 使用되었다.

實驗項目 중 代表的인 抗酸化劑인 superoxide dismutase(SOD), protein bound-SH, nonprotein-bound SH, glutatione(GSH), glutathione peroxidase, catalase의 活性測定은 free radical理論에 입각한 것으로 이러한 抗酸化酶素들의活性度는 老化에 따라 減少하며, 抗酸化시키는藥物들에 의하여 大部分增加하였다. 그러나 抗酸化劑들의活性이 free radical 生成率을 낮추고 壽命延長에 도움을 줄 수 있다는 것과, 抗酸化劑는 老化에 따라 減少하고 free radical 生成率은 老化함에 따라 增加해야 한다는前提들

은 아직까지 老化研究에 있어 해결해야 할 많은課題를 안고 있다.

다만 現在 老化를 紛明하고 抗老化效能을 確認하는 實驗的 研究 方法中 free radical理論에 의한 各種 抗酸化劑의活性度測定이 老化的 指標物質로 認識되어 질수 있고 이를 確認하는 方法이 타 方法에 비해 쉽게 接近할 수 있어 주로 이를 많이 活用하는 실정이다.

한편 老化와 關聯된 臟器의 機能과 免疫 등에 대한 研究는 藥物의 效能과 副作用 등을 함께 檢索하는 좋은 方法이라고 생각되며 實驗動物의 運動性, 皮膚, 털의 外形의in 觀察도 老化研究에 도움을 줄 수 있는 方法이라 생각된다. 또한 投藥後 生存率의 比較는 壽命延長과 老化防止에 대한 基礎的인 概念을 주고 있어 이를 總括的으로 檢索한 후 가장合理的인 老化 關聯 實驗모델을 選定하는 것도 藥物이나 其他 機器의 效果를 밝히는 것 못지 않게 重要하다 하겠다.

### III. 結論

抗老化 및 抗酸化와 關聯된 國內 35편의 實驗論文을 研究方法, 實驗動物, 實驗項目 등으로 分類하여 檢索한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 韓醫學 분야는 총 17편으로 單味劑(3편), 複合處方(9편), 藥針製劑(4편), 理學的 因子(1편) 등으로 나타나 韓藥劑의 效能 檢證이 大部分이었다.
2. 醫學 분야는 총 18편으로 單味劑(5편), 老化的 變化에 대한 内容(7편), 기타 項目(6편)으로 藥物은 물론 老化的 機轉 및 病理와 關聯된 研究도 많았다.
3. 韓醫學 분야에서 抗酸化 實驗에 使用된 韓藥劑는 총 48개로, 그 중 腎機能에 도움이 되는 藥劑가 26가지로 가장 많았으며, 複合處方도 9개 중 6개의 處方이 補腎의 效能을 가

지고 있었다.

4. 實驗動物은 老化促進생쥐(senescence-accelerated mouse, SAM)를 利用한 論文이 8편, sprague - dawley계 흰쥐를 使用한 論文이 13편, 그 외의 動物 및 사람을 대상으로 實驗한 論文이 7편 이었다.
5. 實驗項目으로는 體重(11편) 및 臟器重量(9편), 過酸化脂質(11편), 酵素活性(21편), 血液과 尿檢查(10편), 免疫에 대한 實驗(3편), 肝의 異物質代謝能(3편), 肝細胞 保護效果(3편), free radical 抑制 및 free radical 生成能(2편), MDA(malondialdehyde) 抑制效果(4편), DPPH radical 消去效果(2편), 機能에 대한 實驗(2편) 등이 있었다.
6. 代表的인 抗酸化劑인 superoxide dismutase (SOD), protein bound-SH, nonprotein-bound SH, glutathione(GSH)系, catalase 등의 活性度에 대한 測定은 총 17편의 論文에서 施行되었다.

以上의 結果로 보아 國內에서 發表된 老化와 關聯된 實驗論文들은 實驗動物, 實驗項目 및 實驗方法 등의 選擇이 달라 結果에 대한 客觀性이 不足하여 이를 改善할 수 있는 方法을 보다 體系的으로 研究하여야 할 것으로 생각된다.

## 參考文獻

1. 최진호 : 노화의 메커니즘과 ,연구방향, 생화학뉴스, 한국생화회, 1985, 5(3):39-53.
2. 徐舜圭 : 成人病.老人醫學, 서울, 고려의학, pp.10-11, 13-19, 1992.
3. 김숙희 외 : 노화, 민음사, 서울, pp.77-106, 1995.
4. 노화 방지를 위한 한약재의 연구 : 한국한의학연구소, 1995. p1, pp
5. 金光湖 : 東醫豫防醫學, 慶熙大學校韓醫科大學豫防醫學教室, 서울, 1995, pp.57-60, 139-146, 240-244.
6. 杜鎬京 : 東醫腎系學, 東洋醫學研究院, 서울, 1993, pp.1325-1383.
7. 리정복 : 장수학, 醫聖堂, 서울, 1987, pp.11-99, 492-576.
8. 李聰甫 : 傳統老年醫學, 湖南科學技術出版社, 湖南省, 1986, pp.212-215.
9. 林乾良 : 養生壽老集, 上海科學技術出版社, 上海, 1982, pp.26-27, 110-125, 132-143.
10. 金永坤 外 : 프리라디칼, 麗文閣, 서울, 1997, p.455, 564.
11. 李吉相 : 世界長壽村 探訪, 大光文化社, 서울, 1978, pp.200-248.
12. Cutler, R., G. : Antioxidant aging and longevity. Free Radicals in Biology(ed.Pryor, W.), Academic Press, Vol.6, 1984, pp.371-424.
13. Feher,J, Csomas, G and Verecke,A : The free radical theory of aging, Free Radicals Reactions in Medicine, Springer-Verlag, Berlin, 1987, pp.57-59.
14. Harman, D : Free radical theory of aging, J Gerontol, 1968, 23:476-482.
15. 오유진 : 활성산소가 질병의 원인이었다, 이화문화출판사, 서울, 1997, pp.57-67.
16. 蘇敬順 外 : 鹿蓼地黃湯이 抗老衰에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, 서울, 1995, 18(2):pp.127-148.
17. Harman, D : Free radical theory of aging : Role of free radicals in the organization and evolution of life, aging and disease processes. Free radicals, Aging and degenerative Disease(ed. Johnson, J.E. et al), New York, Alan R Liss. Inc., 1986, pp.3-49.
18. Oyanagui, Y. : SOD and active oxygen modulator. Nihon Igakukan Tokyo, 1989, pp.17-36.
19. Lowry, O. H., Rosebrough,N.J., Farr,A.L.,

- and RANDALL,R.J. : Protein measurement with folin phenol reagent, J.Biol.Chem. 1951, pp.265-275.
20. Forman HJ, Boveris A. : Superoxide radical and hydrogen peroxide in mitochondria. In Free radicals in biology, Vol 5, Edited by Pryor WA, Academic Press, New York, 1982, pp.65-90.
21. 裴基采 : 高麗人蔘, 高麗紅蔘 및 total saponin의 抗酸化作用, 大田大學校大學院, 1997.
22. 김정숙 외 : 老化防止를 위한 韓藥劑의 效能研究, 韓國韓醫學研究所, 1995.
23. 문진영 외 : 柴胡가 free radical에 의한 脂質過酸化物 生成에 미치는 效果, 東國論集 自然科學篇, 1996, Vol.15, pp.361-375.
24. 尹一智 : 六味地黃湯이 老化 RAT의 肝內 過酸化脂質 및 代謝酵素系에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1998.
25. 河在原 : 定志丸이 老化에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1996.
26. 朴載庠 : 延年丸이 老化에 따른 免疫機能低下에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1992.
27. 鄭智天 : 左歸飲과 右歸飲에 의한 活性酸素類의 消去作用과 抗酸化 酵素系의 活性增加效果에 대한 研究, 大韓韓醫學會誌, 1996, 17(1):pp.465-477.
28. 尹哲浩 외 : 左歸飲과 右歸飲이 老化 RAT의 腦 過酸化脂質 生成 및 活性酸素生成系 酵素活性에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 1995, 16(2):pp.348-364.
29. 金潤子 : 平補湯이 老化에 미치는 影響, 東國大學校大學院, 1996.
30. 이현숙 : 更年1號丸의 抗酸化活性에 관한 研究, 東國論集, 1996, Vol.15, pp.343-357.
31. 徐敏華 : 聰明湯이 老化白鼠 腦組織의 生化學的 變化와 神經細胞의 損傷에 미치는 影響, 圓光大學校大學院, 1996.
32. 成日煥 : 抗酸化作用에 對한 杜沖葉藥針의 實驗的研究, 大田大學校大學院, 1996.
33. 李鐘賢 : 白何首烏 藥針의 抗酸化作用에 關한 實驗的研究, 大田大學校大學院, 1997.
34. 金永海 外 : 胡桃藥針液의 抗酸化效果에 對한 研究, 大韓韓醫學會誌, 1997, 17(2), pp.8-18.
35. 尹哲浩 外 : 흰쥐의 肝 組織에서 鹿茸 藥針製劑의 抗酸化作用에 關한 研究, 大韓韓醫學會誌, 1996, 17(2), pp.191-202.
36. 楊棟元 : B.E.P가 老化RAT의 肝內 過酸化脂質 및 代謝酵素系에 미치는 影響, 大田大學校大學院, 1998.
37. 崔鎮浩 : 高麗人蔘의 老化抑制作用에 關한 研究, 慶熙大學校大學院, 1982.
38. 李榮九 : 人蔘이 老化促進생쥐의 老化에 미치는 影響, 公州大學校大學院, 1994.
39. 金永姬 外 : 몇 가지 생약 Methanol 추출물의 抗酸化效果, 翰林大學論文集, 1988, Vol6, pp.145-154.
40. 金貞淑 : 山楂 추출물의 抗酸化效果에 關하여, 啓明研究論業, 1991, Vol9, pp.281-298.
41. 崔榮辰 外 : 생강 추출물의 抗酸化效果, 關東論文集, 1992, Vol20, pp.93-104.
42. 이혜란 : 쥐의 腦와 肝에서 protein carboxyl methylation의 老化에 따른 變化, 梨花女子大學校大學院, 1989.
43. 김윤경 : 老化促進 마우스에서 老化에 따른 肝臟의 superoxide生成 및 抗酸化能의 變化, 부산대학교대학원, 1993.
44. 김희섭 : 老化에 따른 흰쥐 시상하부 vasopressin 및 oxytocin 分泌細胞의 變化, 서울대학교대학원, 1993.
45. 徐廷旭 : 老化促進 마우스에서 加齡에 따른 抗酸化能 및 生理的, 血液學的 變化, 忠南大學校大學院, 1994.
46. 임윤숙 : 老化와 營養狀態에 따른 免疫能의 變化에 關한 研究 : cytokine 生성능력과 지

- 연성 피부과민반응을 중심으로, 숙명여자대학교, 1995.
47. 이지혜 : 老化와 營養狀態에 따른 免疫能의 變化에 關한 研究 : 혈중 T림프구 및 T림프구 아형과 역글로블린 농도를 중심으로, 숙명여자대학교, 1996.
48. 李宣周 : 食餌脂肪의 種類가 흰쥐의 老化過程中 腎臟機能에 미치는 影響, 이화여자대학교대학원, 1997.
49. 김기숙 : 老化 및 食餌制限에 의한 腎臟 抗酸化 酶素의 調節, 釜山大學校大學院, 1996.
50. 金性勳 : 老化促進생쥐에서 나이에 따른 皮膚組織의 酸化狀態와 抗酸化劑의 變化, 全南大學校大學院, 1994.
51. 양재수 : 老化促進생쥐에서 산소라디칼 관련 물질의 검색에 관한 研究, 서울대학교대학원, 1989.
52. 김주섭 : 老化促進생쥐의 各種臟器에서 酸化性 變性과 산소라디칼 除去 酶素系의 活性에 관한 研究, 서울대학교대학원, 1991.
53. 송상호 : 老化過程에서 食餌制限에 의한 Xanthine dehydrogenase/Xanthine oxidase 遺傳子 發顯 및 酶素變換에 關한 研究, 부산대학교대학원, 1997.
54. 조현국 : 비타민 A가 老化 흰쥐의 肝臟에 미치는 影響, 영남대학교대학원, 1991.
55. 全國韓醫科大學教授編 : 本草學, 永林社, 1991, pp.131-136.
56. 李尙仁 : 本草學, 學林社, 1986, p.55, 67, 107, 199.
57. 錢乙 : 小兒藥證直結, 癸丑文化社, 서울, 1974, (上) pp.2-3, 7-8. (下) p.1
58. 尹吉永 : 東醫臨床方劑學, 明寶出版社, 서울, 1985, pp.185-186, 319-320.
59. 江蘇科學技術出版社 : 中醫建腦, 江蘇科學技術出版社, 中國, 1992, p.117.
60. 趙佶 : 聖濟總錄(卷下), 北京人民衛生出版社, 北京, 1982, p.3010.
61. 張介賓 : 景岳全書(下), 大成文化社, 1988, pp.416-417.
62. 于世良 : 中國名方精釋, 中國古籍出版社, 1993, pp.138-139, 145-146.
63. 曹孝忠 : 聖濟總錄(上), 新文豐出版公司, 1978, p.765.
64. 羅元豐 等 : 以補腎為主治療更年期綜合症臨床研究, 陝西中醫, 1993, 14(4), pp.187-188.
65. 大韓產婦人科學會 : 婦人科學, 칼빈서적, 서울, 1991, pp.309-332.
66. 李尙仁 外 : 韓藥臨床應用, 成輔社, 서울, 1990, pp.151-153, 308-313, 419-420. 67. 崔容泰 外 : 鍼灸學, 集文堂, 서울, 1991, pp.382-384, 1457-1458.
68. 紅南斗 외 : 杜沖나무의 一般藥理活性研究, 生藥學會誌, 1991, 19(2):102-110.
69. 李時珍 : 本草綱目, 高文社, 서울, 1977, pp.416-419, 746-748.
70. 江蘇中醫學院 編 : 中藥大辭典, 上海科學技術出版社, 1988, pp.1544-1546.
71. 卞民敎 : 臨床本草學, 永林社, 1991, p.184.
72. 박호군 : B.E.P.(Biological Energy Progetor)의 器機的 性質과 B.E.P.가 물에 미치는 影響, 韓國科學技術研究所, 서울, 1994.
73. 張文彭 外 : 老年腎虛證血漿過氧化脂質高密度脂蛋白膽固醇及其亞組分水平變化, 中醫雜誌, 1989, 30(2):43-46.
74. 梁曉春 外 : 腎虛,衰老與自由基的關係以及補腎藥對自由基的影響, 中西醫結合雜誌, 1990, 10(8):511-512.
75. 王學美 外 : 五子衍宗液延緩衰老的臨床觀察, 中西醫結合雜誌, 1992, 12(1):23-25.
76. 杜辛 外 : 還少丹膠囊抗衰老及治療腎陽虛臨床觀察, 中西醫結合雜誌, 1992, 12(1):20-22.
77. 張文彭 外 : 清宮長春丹對老年腎虛證血漿過氧化脂質高密度脂蛋白膽固醇水平影響的研究, 中醫雜誌, 1989, 30(3):34.