

當歸가 Estradiol valerate에 의하여 유발된 다낭성난소에 미치는 영향

김형우, 최유진, 정희진, 정영민, 신동선, 조수인*

부산대학교 한의학전문대학원

Effects of Angelicae Gigantis Radix (AGR) on Polycystic Ovary induced by Estradiol Valerate in rats

Hyung Woo Kim, Eugene Choi, Heejin Chung, Young-min Joung,
Dong Sung Shin, Su In Cho*

School of Korean medicine, Pusan National University

ABSTRACT

Objective : This study was designed to investigate the effects of *Angelicae Gigantis Radix* (AGR) on Polycystic Ovary (PCO) induced by Estradiol valerate (EV) in female rats.

Methods : We investigated the effects of AGR on Changes in body weights and food and water uptake for 5 weeks. In addition, we examined the effects on ovary weights. Finally, we also observed histopathological changes in PCO rats.

Results : Treatment with AGR did not affect body weights, amount of food and water uptake. Administration group of AGR restored body/ovary weight ratio to normal levels, which were lowered by induction of PCO. In histopathological observation, formation of cysts was suppressed in AGR group compared with non-treated control group.

Conclusion : These results suggest that AGR can be used for patients with PCO to prevent formation of cystic follicles and malfunction of ovary.

Key words : Angelicae Gigantis Radix, Polycystic Ovary, cystic follicles,

서론

다낭성난소증후군 (Polycystic Ovary Syndrome, PCOS) 은 가입기 여성에서 비교적 흔하게 발생하는 내분비 계통 질환 중 하나로 발생률이 대략 6-10% 정도 이다¹⁾. PCOS의 발생기전은 명확치 않으며, 주요 증상으로는 月經不調, 不妊, 비만 등의 증상이 대표적이며, 특히 무배란으로 인한 불임증의 가장 많은 원인이기도 하다²⁾.

현재 PCOS의 발생기전이 명확치 않고, 진단 기준 및 증상이 다양하여 치료 역시 전신적이고 종합적일 수밖에 없다. 주요한 치료법으로는 내분비 및 대사 장애의 교정으로부터 궁극적으로 심혈관계 질환의 예방, 에스트로겐의 자극으로부터 자궁 내막 보호, 빈번한 자궁출혈에 대한 대증 치료, 여드름, 다모증의 개선, 비만관리 등의 미용효과, 임신을 위한 배란 유도 등이며, 환자 개개인의 특성과 상태에 따른 차별화되고

다양한 방법을 이용하여야 하며, 장기적인 건강관리가 수반되어야 한다³⁾. 이렇듯, PCOS의 치료는 상기한 바대로 환자 개개인의 특성에 따른 맞춤 치료와 장기적인 건강관리가 필요하다³⁾.

한의학에서 PCOS는 經閉, 月經不調, 不孕, 肥胖 등의 婦人科 범주에 속한다고 생각되며, 이러한 환자들을 痰飲, 肝鬱, 氣血虛 등으로 진단하여 치료하여 왔다⁴⁾. 이러한 이유로 한의학 치료는 PCOS의 개선에 도움을 줄 수 있을 것으로 가설을 세우고, 부인과 질환에 多用하는 약물인 當歸 (*Angelicae Gigantis Radix*, AGR)를 이용하여 본 연구를 수행하였다.

當歸 (AGR)는 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸의 효능을 가진 부인과의 가장 대표적인 한약재로 우리나라에서는 산형과 (Umbelliferae)에 속한 다년생 식물인 참당귀 (*Angelica gigas Nakai*)의 뿌리를 기원으로 하고 있다⁵⁾.

최근 연구에서 실험적으로 유도된 철 결핍성 빈혈의 개선

*교신저자 : 조수인, 경상남도 양산시 물금읍 범어리, 부산대학교 한의학전문대학원 약물의학부.
· Tel : 051-510-8457, · Fax : 051-510-8420, · E-mail : sicho@pusan.ac.kr.
· 접수 : 2011년 2월 15일 · 수정 : 2011년 3월 6일 · 채택 : 2011년 3월 10일

효과⁶⁾, 당귀 약침의 흰쥐 난소기능 개선효과⁷⁾ 등이 보고되었으나, 직접적으로 PCO의 유발 정도에 미치는 영향을 관찰한 논문은 접할 수가 없었다.

본 연구에 사용된 Estradiol valerate (EV)는 cholesterol로부터 유리하는 스테로이드로 성호르몬의 일종이며, 동물 모델에 실험적으로 PCO를 유발시키는 대표적인 약물 중의 하나이다⁸⁾. EV는 낭포 (closed arrow)와 폐쇄 낭포 (open arrow) 등의 전형적인 PCO를 유발하는 것으로 알려져 있다⁸⁾.

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

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물

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

2) 약재

본 연구에 사용된 약재는 참당귀 (*Angelica gigas* Nakai)의 뿌리를 건조한 것으로 화림제약(부산, 한국)을 통하여 구입, 정선하여 사용하였다.

3) 시약 및 기기

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

2. 방법

1) 시료의 조제

當歸 200 g을 증류수 1,500 ml에 넣어 전기약탕기 (대웅, 한국)를 이용하여 3시간 동안 전탕하여 물 추출을 시행하였다. 얻어진 전탕액을 5,000 g에서 10분간 원심분리하여 찌꺼기는 버리고 상청액을 얻은 다음 감압 농축하고, 동결건조기 (Labconco, Missouri, USA)를 이용하여 동결건조 분말을 조제하였다. 얻어진 추출물은 40.1 g으로 수율은 20.0% 였다.

2) PCO의 유발

β-Estradiol 17-valerate (EV, Sigma, USA) 1회 근육 주사법⁹⁾을 이용하여 PCO를 유발하였다. Sesame oil (Sigma, USA)에 EV를 녹인 후, 0.45 mm Syringe Filter (Whatman, Springfield, UK)로 걸러 줌으로써 멸균을 대신하였다. 이렇게 하여 얻어진 EV용액을 20 mg/kg의 분량으로 1회 근육 주사하였고, 정상군은 동일한 양의 Sesame oil을 근육 주사하였다. 근육주사 후 2일간 주사한 근육부위에 특이 사항이 발생하는지를 관찰한 다음, 5주간 약물을 투여하였다.

3) 실험군의 선정

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

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

4) 투여 용량의 결정

AGR 추출물은 0.2 g/ml로 증류수에 희석하여 상기한 비율의 고형사료와 섞어 실험식이를 제작하였다. AGR 추출물의 투여용량은 사람(60 kg)의 1일 건재 투여용량을 9 ~ 12 g으로 하였을 때, 흰쥐와 사람의 무게비 (1/300), 시료 추출수율 (20%), 사람보다 10배 이상 빠른 흰쥐의 대사 속도를 감안하여 흰쥐 1마리당 1일 투여용량을 계산한 결과 60 ~ 80 mg/day로 계산되었다. 계산된 AGR 추출물을 흰쥐의 1일 고형사료 섭취량 (15g)에 곱고루 섞어서 실험식이를 제작하였으며, 고형사료 1 kg당 AGR 추출물 5 g이 포함된 것은 사람의 1일 투여용량 (g/kg)의 10배에 해당한다. 자세한 고형사료의 조성은 Table 1.과 같다.

Table 1. Compositions of basal and experimental diet

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

5) 체중 및 난소 무게의 측정

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

6) 식이량, 음수량의 측정

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

7) 조직병리학적 소견 관찰

흰쥐로부터 얻어진 난소를 10% 포르말린에 고정한 후, 파라핀에 고정하였다. 미세절단기 (microtome, Leica, Wetzlar, Germany)를 이용하여 고정된 조직을 4 μm 두께로 잘라 슬라이드 글라스 위에 부착하였다. 부착된 조직으로부터 파라핀을 제거하고 hematoxylin과 eosin을 이용하여 염색한 후 광학현미경 (Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

8) PCO 형성 정도 관찰

hematoxylin과 eosin을 이용하여 염색된 조직 표본을 저배율 (x2.5)로 촬영하여 형성된 폐쇄 난포와 낭포를 정량하였다. 이때 낭포는 개당 2점, 폐쇄 난포는 개당 1점을 부여하고 이를 합산하여 정량하였다.

3. 통계 처리

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

결 과

1. 체중 변화에 미치는 영향

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

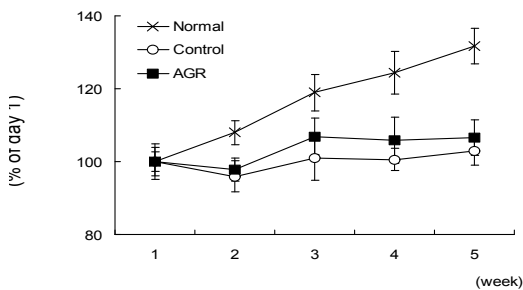


Fig. 1. Effects of AGR on changes in body weights in PCO rats. Body weights were measured once in a week. Changes of body weight were represented as average weights, which were expressed as percentages of weight on day 1. Normal : naive rats, Control : PCO rats, AGR : AGR administered PCO rats. Values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

2. 식이량 및 음수량에 미치는 영향

5주 간의 약물 투여 기간 동안 식이량 및 음수량 변화를 관찰한 결과 모든 군에서 식이량의 차이는 발견되지 않았으나, 음수량은 대조군에서 정상군에 비하여 유의하게 감소함이 관찰되었다. 약물군은 대조군과 유사한 수준의 음수량을 보였다 (Table. 1).

Table 2. Effects of AGR on Food and Water uptake in PCO Rats.

Group	Food uptake (g)	Water uptake (ml)
Normal ^{a)}	14.7±4.8 ^{b)}	16.1±0.8
Control	12.3±1.3	11.4±1.8
AGR	13.5±1.0	10.2±1.2

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

3. 난소 / 체중비에 미치는 영향

실험 마지막날, 흰쥐를 희생시키고 난소를 적출하여 좌, 우 난소의 무게를 측정 후, 난소 / 체중비를 계산한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 유의한 난소 / 체중비의 감소가 관찰되었고, AGR 투여군에서는 대조군과 비교하여 유의한 난소 / 체중비의 증가가 관찰되었다 (Fig. 2).

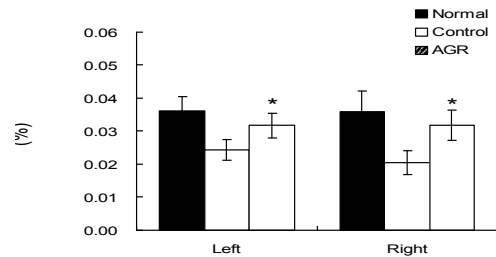


Fig. 2. Effects of AGR on Ovary / Body Weight ratio in PCO Rats. Ovary / body weight ratio was calculated with ovary and body weights, which were measured at the end of the experiment. Normal : naive Rats, Control : PCO Rats, AGR : AGR administered PCO Rats. *P < 0.05 vs. non-treated control. Values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

4. 난소의 조직병리학적 소견에 미치는 영향

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

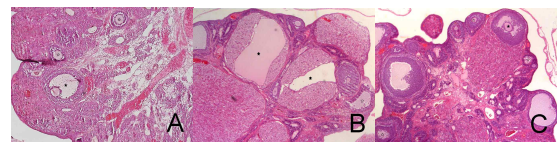


Fig. 3. Effects of AGR on histo-pathological changes of Ovary in PCO Rats. Histo-pathological changes of Ovary were observed using haematoxylin and eosin stain methods. (A) Normal, (B) Control, (C) AGR. Open asterisk : primary follicle, Closed asterisk : secondary follicles, Open arrow : atretic follicles,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

5. PCO 형성 정도에 미치는 영향

정상군의 난소 조직에서는 낭포는 관찰되지 않았고, 일부에서 폐쇄 난포만 관찰되었으며, 대조군에서는 상당수의 낭포와 폐쇄 난포가 관찰되어 Symptom Score가 9.5 ± 1.6 로 나타났으며, AGR 군의 경우 6.0 ± 1.4 로 낭포와 폐쇄 난포가 유의한 수준으로 감소하였다.

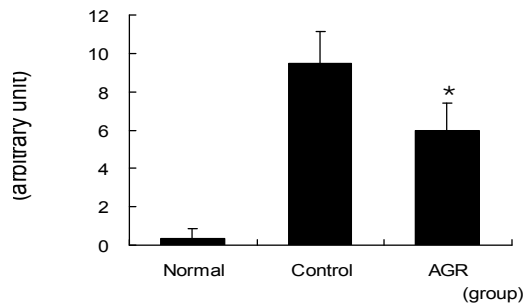


Fig. 4. Effects of AGR on Symptom Score in PCO Rats. Symptom Scores were calculated using number of cystic follicles and atretic follicles in each group of mice. Normal : naive Rats, Control : PCO Rats, AGR : AGR administered PCO Rats, * $P < 0.05$ vs. non-treated control. Values are represented as mean \pm SD (n=8).

고찰

본 연구에서 사용한 當歸는 부인과 질환의 상용약으로 當歸를 주약으로 하는 각종 처방은 부인과 질환에 다양하게 사용되고 있으며, 현대적 연구 역시 각종 부인과 질환을 대상으로 다양하게 이루어지고 있다. 대표적으로 자궁내막증¹⁰⁾, 생리통¹¹⁾, 임신관련^{12,13)} 연구 등을 들 수 있다. 특히, 유 등⁷⁾의 보고서에 의하면, 當歸 약침은 고 prolactin 혈증을 유발한 흰쥐의 혈청에서 FSH, prolactin의 농도를 변화시킬 수 있음을 보고 하였으며, PGF₂ α 에 의한 배란억제에도 일정한 효과가 있는 것으로 보고 하였다⁷⁾. 이러한 선행 연구를 바탕으로 본 연구진은 當歸가 직접적으로 PCO의 형성을 저해할 수 있다는 가설을 세우고 본 연구를 수행하였다.

PCO 유발을 위하여 사용된 EV는 cholesterol로부터 유리되는 스테로이드로 성호르몬의 일종이며, 실험적으로 PCO 유발에 사용되고 있다⁸⁾. 일반적으로 PCOS 환자의 상당수에서 체중 증가를 수반하나²⁾, EV에 의한 PCO 모델에서는 월경이상과 전형적인 PCO는 유발되나 체중의 이상 증가 현상은 관찰되지 않으며, 오히려 EV 투여에 의하여 체중 증가가 억제되는 경향을 보인다^{14,15)}.

본 연구의 결과를 살펴보면 5주간의 EV 투여는 정상군에 비하여 유의한 수준으로 체중 증가 억제 경향을 보였으며, AGR 역시 이러한 체중에 특별한 영향을 미치지 않았음을 알 수 있다 (Fig. 1). 체중 증가율의 감소 원인으로서는 외적으로 식이량의 감소와 내적으로 체내 대사의 증가로 인한 소모율의 증가로 구분 할 수 있는데, 어떤 요인에 기인하는지 살펴보기 위하여 식이량 및 음수량을 관찰한 결과 대조군에서 정상군에 비하여 감소된 식이량을 보였지만, 통계적으로 유의한 정도는 아니었으며, 음수량에서는 유의한 수준의 감소를 보였다 (Table 2). 이는 EV가 식욕부진을 일으켜 체중 증가를 억제시키기 때문¹⁶⁾에 발생한다는 선행 연구 결과를 감안하여 해석

하면, 음수량의 감소와 경미하게 감소한 식이량, 그리고 체내 대사율의 증가 등 복합적인 요인이 작용한 것으로 해석된다. AGR 추출물의 투여는 식이량, 음수량에 특별한 영향을 미치지 않았다 (Table 2).

EV에 의하여 유발된 PCOS에서 난소의 크기와 무게는 감소하는 경향을 보인다^{17,18)}. 본 연구 결과에서 EV의 투여는 PCO의 유발뿐만 아니라 난소의 크기와 무게를 유의한 수준으로 감소시켰다 (Fig. 2). 난소의 무게를 체중에 대한 비율로 나타낸 결과 대조군의 난소 / 체중비는 정상군의 62% 정도로 나타났다. AGR의 투여는 감소된 난소 / 체중비를 정상 수준의 88% 수준으로 회복시켰다 (Fig. 2).

EV를 이용하여 유발된 PCO는 난소 크기 감소와 더불어 여러 개의 낭성 난포 (cystic follicle)가 관찰되며, 새로운 황체 (corpora lutea)는 발견되지 않는 것이 일반적이다¹⁹⁾. 본 연구에서도 정상군에서 초기 난포와 2차 난포 등이 보이는 데 반해 (Fig. 3A), 대조군에서는 낭성 난포와 폐쇄 난포가 보여 전형적인 PCO 소견을 나타냈다 (Fig. 3B). AGR은 이러한 변화를 효율적으로 억제하여 정상군에서 보이던 초기 난포가 보이고, 낭성 난포나 폐쇄 난포는 감소하는 경향을 보였다 (Fig. 3C). 또한, PCO 형성 정도를 수치화 하여 통계 분석한 결과를 살펴보면, AGR군에서 대조군에 비하여 유의한 수준으로 낭성 난포와 폐쇄난포의 생성이 감소한 것으로 나타났다 (Fig. 4) 이상의 결과는 AGR이 직접적으로 낭성 난포의 형성을 억제할 가능성이 있는 것으로 해석된다.

일반적으로 PCO의 유발에는 황체화 호르몬 (luteinizing hormone, LH), 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH) 등의 성선자극호르몬이 주로 관여하지만, 그 외에도 인슐린 유사 성장인자 (insulin-like growth factor, IGF), 전환성장인자-베타 (transforming growth factor- β , TGF- β), 표피 성장인자 (epidermal growth factor, EGF)등이 다양하고 복잡하게 관여하고 있다²⁰⁾. PCO 환자에서는 LH/FSH 비가 증가하기 때문에 혈중 LH 농도를 낮추거나, FSH 농도를 증가시키는 치료는 PCO의 증상 개선에 효과가 있는 것으로 판단한다²¹⁾. 선행 연구 결과에서 當歸는 혈중 FSH 농도를 증가시킬 수 있음이 보고되었으며⁷⁾, 본 연구의 결과에서는 직접적으로 AGR이 낭성 난포의 생성을 억제함이 관찰되었다. 추후, 상기한 여러 가지 인자들에 미치는 영향을 연구하여 AGR의 PCO 유발 억제 기전을 규명하여야 할 것으로 생각된다.

결론

Estradiol valerate에 의해 유발된 다낭성 난소 질환에 當歸 추출물 (AGR)을 경구투여하면서 체중변화와 식이량, 음수량을 관찰하고, 실험 마지막 날 난소의 무게와 조직병리학 적 소견을 관찰한 결과, 체중, 식이량, 음수량에는 특별한 영향을 미치지 않았고, 유의한 수준의 난소 / 체중비 감소 억제 효과와 낭성 난포 유발 억제효과를 보였다. 이상의 결과에서 예전부터 不妊, 生理痛 등의 婦人科 질환에 다용되어 왔던 當歸가 다낭성난소증후군 환자에게 유용할 것임을 알 수 있다.

감사의 글

본 연구는 2009학년도 부산대학교 교내학술연구비 (신임교수연구정착금)에 의한 연구임.

참고문헌

- 대한산부인과학회. 부인과학. 서울 : 고려의학. 2007 : 362-71.
- 민응기. 다낭성 난소 증후군. 대한산부인과학회지. 2008 ; 51(8) : 805-819.
- 김정훈. 다낭성난소증후군 치료의 최신지견. 대한산부인과학회지. 2005 ; 48(8) : 1851-1869.
- 김동일, 윤종원, 이태균. 다낭성난소증후군의 문헌적고찰. 대한한방부인과학회지. 1997 ; 10(1) : 73-91
- 전국한의과대학본초학교실교수 공저. 본초학. 서울 : 영림사, 2000 ; 578-580.
- 우정화, 최인영, 조여원. 식이로 유도된 철 결핍성 빈혈 흰쥐에서 참 당귀 열수추출물이 혈액학적 빈혈지표에 미치는 영향. 한국영양학회지. 2007 ; 40(5) : 428-434.
- 유은정, 김창환, 김용석, 박영배, 김형균, 강성길. 당귀(當歸) 약침 자극이 흰쥐의 난소기능에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1998 ; 15(1) : 305-315.
- Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. Biol Reprod. 1986 ; 35(3) : 647-655.
- Caillol M, Mondain-Monval M, Meunier M, Rossano B. Pituitary and ovarian responses to luteinizing-hormone-releasing hormone during pregnancy and after parturition in brown hares (*Lepus europaeus*). J Reprod Fertil. 1991 ; 92(1) : 89-97.
- 주병주, 이동녕, 서일복, 김형준. 當歸芍藥散이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증의 발달 및 관련 cytokine에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008 ; 21(4) : 104-127.
- 문덕빈, 김미진, 엄윤경, 공복철, 이인선. 여고생 월경통에 대한 酒煮當歸丸의 효능에 관한 임상적 연구. 대한한방부인과학회지. 2005 ; 18(2) : 83-99.
- 유동렬. 임신유지에 활용되는 金櫃當歸散에 대한 연구. 대한한방부인과학회지. 1998 ; 11(2) : 135-164.
- 신용완, 이정은, 이보라, 신경숙, 정진홍, 유동렬. 加味當歸散을 투여한 임신병 환자 7예에 대한 임상보고. 대한한방부인과학회지. 2003 ; 16(4) : 180-188
- Mannerås L, Cajander S, Holmång A, Seleskovic Z, Lystig T, Lönn M, Stener-Victorin E. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. Endocrinology. 2007 ; 148(8) : 3781-3791.
- Farookhi R, Hemmings R, Brawer JR. Unilateral ovariectomy restores ovulatory cyclicity in rats with a polycystic ovarian condition. Biol Reprod. 1985 ; 32(3) : 530-540.
- Quirarte GL, Reid LD, de la Teja IS, Reid ML, Sánchez MA, Díaz-Trujillo A, Aguilar-Vazquez A, Prado-Alcalá RA. Estradiol valerate and alcohol intake : dose-response assessments. BMC Pharmacol. 2007 ; 7 : 3.
- R. FAROOKHI, R. HEMMINGS, J. R. BRAWER. Unilateral Ovariectomy Restores Ovulatory Cyclicity in Rats with A Polycystic Ovarian Condition. BIOLOGY OF REPRODUCTION 1985 ; 32 : 530-540.
- JAMES R. BRAWER, MICHAEL MUNOZ, RIAZ FAROOKHI. Development of the Polycystic Ovarian Condition (PCO) in the Estradiol Valerate-Treated Rat. BIOLOGY OF REPRODUCTION 1986 ; 35 : 647-655.
- R. FAROOKHI, R. HEMMINGS, J. R. BRAWER. Unilateral Ovariectomy Restores Ovulatory Cyclicity in Rats with A Polycystic Ovarian Condition. BIOLOGY OF REPRODUCTION 1985 ; 32 : 530-540.
- 노재숙, 유중배, 조수현, 김학순, 황윤영. 다낭성 난소를 가진 여성에서 혈중 인슐린유사 성장인자와 결합단백질에 관한 연구. 대한산부인과학회지. 2000 ; 43(5) : 795-805.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1976 ; 57 : 1320-29.