

## 人蔘養榮湯이 PTU로 유발된 Rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향

<sup>1</sup>삼세한방병원 한방부인과, <sup>2</sup>대구한의대 한의과대학 부인과교실  
박은영<sup>1</sup>, 김동철<sup>2</sup>

### ABSTRACT

#### Effects of *Insamyangyoung-tang* Aqueous Extracts on the Hypothyroidism Induced by Propylthiouracil in Rats

Eun-Young Park<sup>1</sup>, Dong-Chul Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, Sam-se Korean Medicine Hospital

<sup>2</sup>Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

**Objectives:** The object of this study was to evaluate the effect of *Insamyangyoung-tang* aqueous extracts (ISYYT) on the propylthiouracil (PTU) induced rat hypothyroidism.

**Methods:** The rats were divided into 6 groups : intact control, PTU control, Levothyroxine (LT<sub>4</sub>), 500, 250 and 125 mg/kg ISYYT treated groups. In ISYYT treated groups, PTU and ISYYT were administered for 4 weeks after 500, 250 and 125 mg/kg ISYYT were administered for 2 weeks. In LT<sub>4</sub> group, PTU and LT<sub>4</sub> were administered for 4 weeks. The changes were observed : the weigh, serum thyroid hormone levels, serum sex hormone levels, serum lipid profiles, serum liver enzyme levels, liver and testis antioxidant defense system, histopathology of thyroid gland, liver, epididymis, prostate and testis. Results were compared with PTU control group in this experiment.

**Results:** In comparison with PTU control group, 500 and 250 mg/kg ISYYT treated groups showed significant increase of body, thyroid, liver, testis, epididymis and prostate weights, decrease of serum TSH levels with increase of serum T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> level, increase of serum testosterone and DHT levels with decrease of serum FSH levels, decrease of serum HDL with increase of TG and increase of serum AST levels. Histopathological inspections of hepatic and male reproductive organ damage induced by PTU were improved. And the changes of antioxidant defense system of Liver and testis induced by PTU were improve.

There was no significant difference between 125 mg/kg ISYYT treated group and PTU control group in this experiment.

**Conclusions:** The results obtained in this study considered that *Insamyangyoung-tang* may be effective in hypothyroidism and related organ damages.

**Key Words:** *Insamyangyoung-tang*, propylthiouracil, hypothyroidism, levothyroxine

## I. 서 론

갑상선기능저하증은 갑상선호르몬의 부족으로 인해 말초 조직의 대사가 저하된 상태를 말한다. 갑상선기능저하증의 임상 소견은 갑상선호르몬 결핍의 정도와 결핍이 발생하는 속도에 따라서 다양하게 나타난다. 전신 및 위장관의 대사과정이 지연되어 식욕저하, 체중증가 등이 나타나고, 점액부종이 눈 주위와 손등에서 두드러지며, 간 기능장애가 나타날 수 있다<sup>1,2)</sup>. 죽상동맥경화증의 빈도가 높게 나타나고, 확장기 고혈압으로 인한 심혈관질환의 위험이 높아진다<sup>3)</sup>. 또한, Superoxide dismutase(SOD)의 경미한 증가와 함께 Catalase(CAT)가 현저하게 감소하여 결과적으로 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 조직 내에 축적되는 항산화 방어 system의 변화를 초래한다<sup>4,5)</sup>.

갑상선기능저하증의 치료는 특별한 경우를 제외하고는 Thyroxine(T<sub>4</sub>) 단독제를 투여한다<sup>2)</sup>. 갑상선 호르몬제는 일생 동안 복용해야 하며, 복용하는 동안 호르몬 수치가 정상임에도 불구하고 피로, 무기력, 인지장애 등을 호소하는 경우가 있다<sup>6)</sup>. 뿐만 아니라 치료하는 과정에서 과량의 Levothyroxine(LT<sub>4</sub>)는 갑상선중독증을 유발하고, 폐경 후의 환자에서 골다공증을, 노인에서 심방세동 등을 유발한다는 보고가 있다<sup>7)</sup>. 따라서 갑상선기능저하증의 증상을 개선하면서 부작용이 적고, 항산화 효과를 나타낼 수 있는 천연물 유래의 치료제 개발이 필요할 것으로 생각한다.

갑상선기능저하증은 한의학의 浮腫, 虛勞, 行遲, 語遲, 結陽證 등과 유사하며, 주로 脾腎陽虛, 肝旺脾虛 등으로 변증하

여 溫中健脾, 扶陽補腎, 健脾利濕平肝 하는 치법을 사용하였다<sup>8)</sup>. 현재까지 갑상선기능저하증에 대한 한의학적 치료에 관한 연구로 복합 처방<sup>9-11)</sup>, 단미제<sup>12-6)</sup>, 약침<sup>17)</sup>, 뜸<sup>18)</sup>을 이용한 실험 논문이 있었으며, 주로 補氣補陽하는 방법을 이용하였다.

人蔘養榮湯은 宋代의 《太平惠民和劑局方》<sup>19)</sup>에 처음 수록되었으며, 積勞虛損, 四肢沉滯, 骨肉痠疼, 呼吸少氣, 陰陽衰弱등을 치료한다고 하였다. 또한, 《東醫寶鑑》<sup>20)</sup>에 변방되어 수록되었으며, 積勞虛損, 四肢倦怠, 肌肉消瘦而少顏色, 吸呼氣短, 飲食無味를 치료한다고 하였다. 人蔘養榮湯은 갑상선기능저하증과 유사한 虛勞를 치료하는 대표적인 補益劑 중의 하나이나, 아직까지 갑상선기능저하증과 관련한 연구는 접하지 못하였다.

따라서, 본 연구에서는 Propylthiouracil (PTU)로 갑상선기능저하증을 유발한 rat 모델을 이용하여 人蔘養榮湯의 갑상선기능저하증 및 간과 생식기 손상에 대한 효과를 실험하였으며, 그 결과를 갑상선 기능저하증 치료제인 LT<sub>4</sub> 투여군과 비교하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실 험

### 1. 재 료

#### 1) 약 물

약제는 대원 약업사(Daegu, Korea)에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선별하여 사용하였다. 人蔘養榮湯의 구성은 《東醫寶鑑》<sup>20)</sup>을 근거로 하였다(Table 1). 15첩 분량(총량 825.00 g)을 취하여 정제수 10 l로 60℃, 3시간, 3번 가열 추출한 후, 흡인 여과한 여과액을

rotary vacuum evaporator(Eyela N 1110, Tokyo, Japan)로 감압·농축하여 분말을 얻었다.

Programmable freeze dryer(Operon FDB-5503, Kimpo, Korea)를 사용하여 동결 건조해 총 120.45 g(수율 14.60%)의 분말

을 얻어 실험에 사용하였다. 人蔘養榮湯 분말(ISYYT)은 -20℃로 냉동 보관 후 실험에 사용하였으며, 대조 약물로 사용한 백색 분말의 LT<sub>4</sub>(Sigma, St. Louise, MO, USA) 역시 -20℃로 냉동 보관 후 실험에 사용하였다.

Table 1. Composition of ISYYT Used in this Study

Korean name	Herbs	Amount (g)
白芍藥 (酒炒)	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	8.00
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	4.00
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	4.00
白朮	<i>Atractylodes Macrocephalae Rhizoma</i>	4.00
黃芪 (蜜炒)	<i>Astragali Radix</i>	4.00
肉桂	<i>Cinnamomi Cortex</i>	4.00
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	4.00
炙甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4.00
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix et Rhizoma Preparata</i>	3.00
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	3.00
防風	<i>Saposhnikoviae Radix</i>	3.00
遠志	<i>Polygalae Radix</i>	2.00
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	4.00
大棗	<i>Zizyphi Inermis Fructus</i>	4.00
Total	14 Types	55.00

2) 동 물  
132마리의 수컷 SPF.VAF Outbred Crl:CD [Sprague-Dawley] rat(6-week old upon receipt, Orient Bio, Seungnam, Korea)을 15일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였다. 순화과정 및 실험 기간 동안 사육실은 온도 20~25℃, 습도 40~45%로 조절하였고, 명암 주기는 12시간 주기로 조절하였으며, 사료(Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 순화과정 후 체중(Average : 284.33±12.67 g)이 일정한 실험동물을 선별하여 8마리씩, 총 6개 군으로 나누어 실험에 사용하였다.

모든 실험동물은 ISYYT 또는 용매

투여 시작일 및 최종 부검일 18시간 전 각각 물을 제외하고 절식하였으며, picric acid로 개체를 식별하였다. 본 동물 실험은 대구한의대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)의 사전 승인을 받아 수행하였다(승인번호: DHU2013-022).

## 2. 방 법

### 1) 실험군 배정 및 약물 투여

실험동물은 군당 8마리씩, 정상 대조군, PTU 대조군, LT<sub>4</sub> 투여군 및 500, 250 및 125 mg/kg 세 용량의 ISYYT 투여군으로 6군으로 배정하였다. 1000, 500, 250 mg의 ISYYT을 각각 10 ml의 멸균

증류수에 용해해 5 ml/kg의 용량으로 매일 1회씩 PTU 투여 시작 2주 전부터 6주 동안 경구 투여하였다.

김<sup>15)</sup>의 방법에 따라, 2.5 mg의 LT<sub>4</sub>를 10 ml의 생리 식염수에 용해 시켜, 2 ml/kg의 용량으로 PTU 투여 시작일로부터 4주 동안 매일 복강 주사하였다. 한편 정상 및 PTU 대조군은 같은 용량의 멸균 증류수를 ISYYT 투여군과 동일한 기간 동안 경구 투여하였다.

#### 2) 갑상선기능저하증 유발

Mogulkoç 등<sup>21)</sup>의 방법에 따라 50 mg의 PTU(Sigma, St. Louise, MO, USA)를 10 ml 생리 식염수에 용해해 2 ml/kg의 용량으로 매일 1회씩, 4주 동안 등 쪽 경부 피하에 주사하여 갑상선기능저하증을 유발하였다. 한편 정상 대조군은 PTU 대신 같은 용량의 생리 식염수를 같은 방법으로 같은 기간 동안 투여하였다.

#### 3) 체중 측정

모든 실험동물의 체중을 ISYYT 투여 시작 1일 전, 투여 시작일, 투여 후 1, 2, 3, 4, 5주, 41 및 42일에 automatic electronic balance(Precisa Instrument, Zürich, Switzerland)를 이용하여 각각 측정하였다. 사료 섭취에 따른 체중 변화를 최소화하기 위해 ISYYT 투여 시작일 및 최종 투약일에 모든 실험동물은 18시간 절식하였다.

#### 4) 장기 중량 측정

최종 투약일에 모든 실험동물의 좌측 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선을 적출·분리한 다음 중량을 측정하여 절대 중량(absolute wet-weight)으로 하였으며, 체중의 변화에 수반된 이차적 변화를 최소화하기 위해 체중에 대한 절대 중량의 비율인 상대 중량을 아래의 공식 [1]을 이용하여 각각 산출하였다.

EQUATION [1]. Relative Organ Weights (%)  
 =(Absolute organ weights / Body weights at sacrifice)×100

#### 5) 채혈 및 혈청분리

최종 투약일에 모든 실험동물을 18시간 이상 절식시킨 후, 대정맥에서 각각 6 ml의 혈액을 채취하였다. 1시간 동안 상온에 둔 후, 3,000 rpm으로 원심분리하여 혈청을 분리하였고, 분석 전까지 -150℃의 초저온냉장고(Deep freezer: Sanyo, Tokyo, Japan)에 보관하였다.

#### 6) 혈청 중 호르몬 측정

방사면역측정법<sup>22)</sup>으로 혈청 중 TSH, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, testosterone, Dihydrotestosterone (DHT) 및 Follicular stimulating hormone (FSH)를 각각 Coat A count Total Thyroid-stimulating hormone(TSH), Tri-iodothyronine(T<sub>3</sub>), T<sub>4</sub>, testosterone, DHT 및 FSH kit(DPC, Danville, CA, USA)를 사용하여 Gamma count Cobra II(Packard Co., Downers Grove, IL, USA)로 pg/ml, ng/ml 또는 µg/ml 단위로 측정하였다.

#### 7) 혈청 중 지질 측정

자동혈액분석장치(Toshiba 200 FR, Tokyo, Japan)를 이용하여 혈청 중 Total cholesterol(TC), High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein(LDL) 및 Triglyceride(TG)를 각각 mg/dl 단위로 측정하였다.

#### 8) 혈청 중 Aspartate aminotransferase (AST) 및 Alanine aminotransferase (ALT) 측정

자동혈액분석장치(Toshiba 200 FR, Tokyo, Japan)를 이용하여 혈청 중 AST 및 ALT를 각각 IU/ℓ 단위로 측정하였다.

#### 9) 항산화 방어 system 측정

Kavutcu 등<sup>23)</sup>의 방법에 따라 적출한 간 및 고환의 일부 조직을 얼음으로 냉각한 후, 0.01 M Tris-HCl(pH 7.4)을 이용하여 균질화 하였다. 800×g으로 10분 동안 원심분리하여 상층액을 분리하고, 다시 12,000×g으로 15분 동안 원심분리하여 mitochondrial fraction을 준비하였다. 단백질 함량은 Lowry 등<sup>24)</sup>의 방법에 따라 bovine serum albumin을 standard로 이용하여 측정하였다. Malondialdehyde(MDA) 함량은 Jamall과 Smith<sup>25)</sup>의 방법으로 2-thiobarbituric acid를 이용하여 흡광도 525 nm에서 측정하여 nM/mg protein 단위로 측정하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 함량은 Pick와 Keisari<sup>26)</sup> 방법에 따라 horseradish peroxidase (Sigma, St. Louise, MO, USA)와 phenol red(Wako, Osaka, Japan)를 이용하여 nM/mg protein 단위로 spectrophotometry로 측정하였다. Aebi<sup>27)</sup>의 방법에 따라, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 분해능을 이용하여 CAT의 함량을 흡광도 240 nm에서 측정하였다. CAT 1 unit은 pH 7.0, 온도 25°C에서 1 μmol의 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 분해하는 데 필요한 양으로 정의하여 U/mg protein의 단위로 측정하였다. Kakkar 등<sup>28)</sup>의 방법에 따라 SOD 활성을 평가하였으며, SOD 1 unit는 상온(25±2°C)에서 1분 동안 formazan 형성을 50% 억제하는 농도로 정의하여 U/mg protein 단위로 측정하였다.

#### 10) 조직 병리학적 관찰

최종 투약 후, 좌측 갑상선, 간, 고환 및 부고환, 전립선 조직을 적출하여 10% 중성 포르말린에 18시간 이상 고정시킨 뒤 탈수하고 파라핀 포매 후, 3 μm의 조직 절편을 제작하여 H & E(Hematoxylin & eosin) 염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

세포 절단한 갑상선 전체 두께(μm/

central region) 및 평균 갑상선 여포 직경(μm/follicle)을 각각 automated image analysis process(iSolution FL ver 9.1, IMT i-solution Inc., Quebec, Canada)를 이용하여 측정하였으며, Subudhi 등<sup>4)</sup>과 같은 방법으로 단위 면적당 간세포의 수를 automated image analysis process 이용하여 nuclei/mm<sup>2</sup> 단위로 산출하였다.

고환 내 정세관의 평균 직경과 도관 내 성숙한 정자를 함유한 stage I~II<sup>29)</sup>의 정세관이 차지하는 비율을 각각 μm/tubules 및 %/mm<sup>2</sup> 단위로 측정하였으며, 부고환 두부의 평균 두께 및 부고환 세관의 비율도 mm/head region 및 %/mm<sup>2</sup> 단위로 측정하였다. 전립선 도관 상피의 평균 두께(μm/tubules) 및 위축, 전립선 도관의 비율(%/mm<sup>2</sup>)도 automated image analysis process를 이용하여 각각 측정하였다.

#### 11) 통계 처리

모든 수치는 다중비교검증을 이용하여 통계 처리를 하였고, 분산 동질성을 Levene test를 이용하여 검증하였다. 등분산일 경우 one way ANOVA test 후, Least-significant differences test(LSD test)로 사후 검증을 하여 군 간의 유의성을 평가하였다. 비등분산일 경우 비모수 검증인 Kruskal-Wallis H test를 하여 유의성이 인정된 경우, Mann-Whitney U test(MW test)로 사후 검증을 하여 군 간의 유의성을 평가하였다. 모든 통계처리는 SPSS for Windows (Release 14.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 평가하였으며, p-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성이 있다고 하였다.

PTU에 의한 갑상선기능저하증 및 관련 간과 생식기 장애의 유발 정도를 더 명확히 하기 위해 정상 대조군과 PTU

대조군과의 percent change를 아래의 공식 [2]을 이용하여 각각 측정하였다. 또한, ISYYT 또는 LT<sub>4</sub> 투여군과 PTU 대조군과의 percent change를 아래의 공식 [3]을 이용하여 측정하였다.

EQUATION [2]. Percentage Changes as Compared with Intact Control (%) = ((Data of PTU control-Data of intact vehicle control)/Data of intact vehicle control)×100

EQUATION [3]. Percentage Changes as Compared with PTU Control (%) = ((Data of administered groups-Data of PTU control)/Data of PTU control)×100

### III. 결 과

#### 1. 체중의 변화

PTU 대조군은 PTU 투여 3주 후부터 정상 대조군에 비하여 체중이 유의하게

감소하였으며(p<0.01), PTU 투여 기간 및 총 실험 기간 동안 증체량이 유의하게 감소하였다(p<0.01). LT<sub>4</sub> 투여군은 PTU 투여 3주 후부터 PTU 대조군에 비하여 체중이 유의하게 증가하였으며(p<0.01 또는 p<0.05), PTU 투여 기간 및 총 실험 기간 동안 증체량이 유의하게 증가하였다(p<0.01). 500 mg/kg ISYYT 투여군은 PTU 투여 3주 후부터 PTU 대조군에 비하여 체중이 유의하게 증가하였으며(p<0.01 또는 p<0.05), PTU 투여 기간 및 총 실험 기간 동안 증체량이 유의하게 증가하였다(p<0.01). 250 mg/kg ISYYT 투여군은 PTU 투여 41일 및 42일 후부터 PTU 대조군에 비하여 체중이 유의하게 증가하였으며(p<0.05), PTU 투여 기간 및 총 실험 기간 동안 증체량이 유의하게 증가하였다(p<0.01). 한편 125 mg/kg의 ISYYT 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 체중 및 증체량의 변화는 총 실험 기간 동안 보이지 않았다(Table 2, Fig. 1).

Table 2. Changes on the Body Weight Gains after LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Body weight gains during		
	2 Weeks of pre-PTU treatment	4 Weeks of PTU treatment	6 Weeks of total experiment
Controls			
Intact	103.75±7.67	61.00±17.90	164.75±20.10
PTU	103.38±9.33	-16.75±4.95 <sup>c</sup>	86.63±11.36 <sup>a</sup>
LT <sub>4</sub> treated group			
0.5 mg/kg	104.50±16.16	25.88±13.84 <sup>cd</sup>	130.38±15.33
ISYYT treated groups			
500 mg/kg	110.88±12.10	11.00±4.78 <sup>cd</sup>	121.88±9.75
250 mg/kg	107.50±17.54	8.25±4.46 <sup>cd</sup>	115.75±16.66 <sup>ab</sup>
125 mg/kg	104.38±20.77	-16.38±14.65 <sup>a</sup>	88.00±19.23 <sup>a</sup>

a (p<0.01) as compared with intact control by LSD test  
 b (p<0.01) as compared with PTU control by LSD test  
 c (p<0.01) as compared with intact control by MW test  
 d (p<0.01) as compared with PTU control by MW test

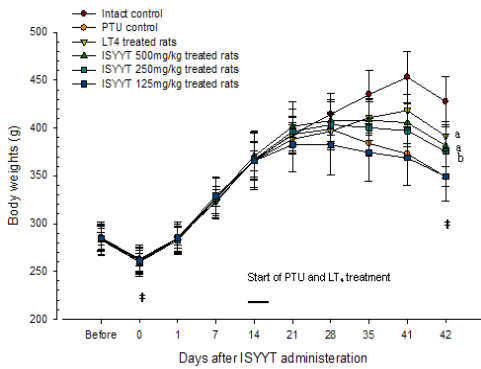


Fig. 1. Changes on the body weights after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

All rats were overnight fasted (\*). a ( $p<0.01$ ) and b ( $p<0.05$ ) as compared with PTU control by LSD test

## 2. 장기 중량의 변화

### 1) 갑상선

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 절대 중량 및 상대 중량이 유의하게 증가하였다( $p<0.01$ ).  $LT_4$  및 ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 절대 중량 및 상대 중량이 감소하였으며 유의성을 보였으나( $p<0.01$ ), ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군과 비교하여 유의성 있는 변화는 없었다(Fig. 2).

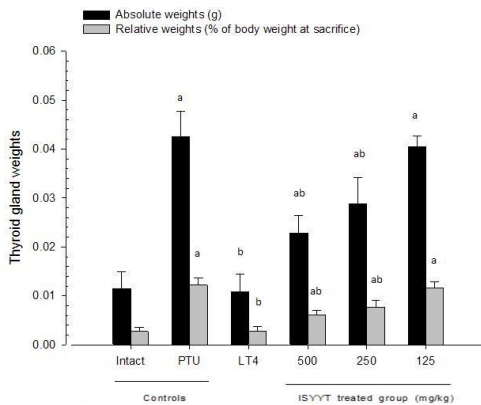


Fig. 2. Changes on thyroid gland weights after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

a ( $p<0.01$ ) as compared with intact control by LSD test

b ( $p<0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test

### 2) 간

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 절대 중량 및 상대 중량이 유의하게 감소하였다( $p<0.01$ ).  $LT_4$  및 ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의하게 절대 중량 및 상대 중량이 증가하였으며( $p<0.01$  또는  $p<0.05$ ), ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군과 비교하여 유의성 있는 간의 중량 변화는 없었다(Fig. 3).

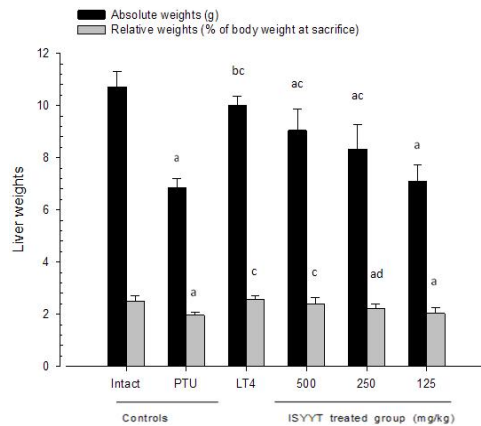


Fig. 3. Changes on liver weights after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats. a ( $p<0.01$ ) and b ( $p<0.01$ ) as compared with intact control by LSD test c ( $p<0.01$ ) and d ( $p<0.05$ ) as compared with PTU control by LSD test

### 3) 고환

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 고환이 위축되었으며, 유의한 절대 중량의 감소는 없었으나( $p<0.01$ ), 상대 중량이 유의하게 감소하였다( $p<0.01$ ). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의하게 절대 중량과 상대 중량

이 증가하였다( $p < 0.01$ ).  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군과 유사한 절대 고환 중량의 변화를 나타내었으나, 상대 고환 중량은 유의하지 않은 감소를 나타내었고, PTU 대조군과 비교하여 유의성 있는 고환 중량의 변화는 없었다(Fig. 4).

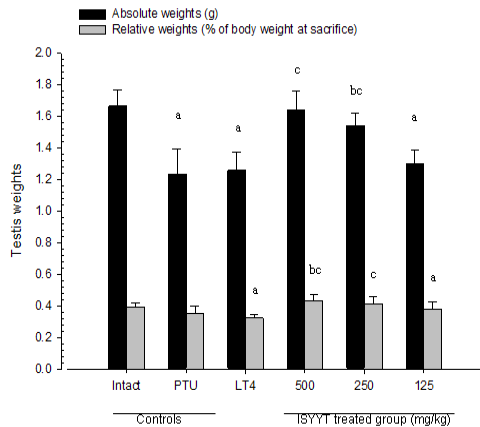


Fig. 4. Changes on testis weights after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats. a ( $p < 0.01$ ) and b ( $p < 0.05$ ) as compared with intact control by LSD test  
c ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test

#### 4) 부고환

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 상대 중량의 감소는 유의성을 보이지 않았으나, 절대 중량은 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의하게 절대 중량과 상대 중량이 증가하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 절대 중량 및 상대 중량의 변화는 보이지 않았다.  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군과 유사한 절대 중량의 변화를 나타내었으나, 절대 중량 및 상대 중량의 감소는 유의성이 없었다(Fig. 5).

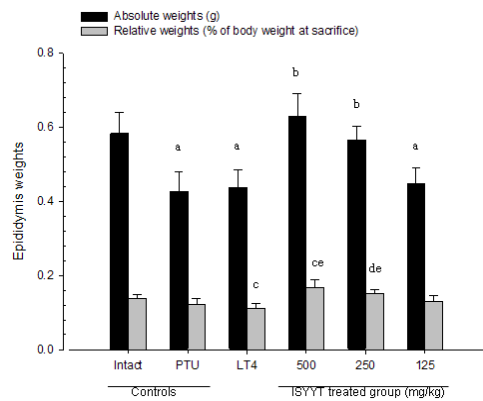


Fig. 5. Changes on epididymis weights after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

a ( $p < 0.01$ ) as compared with intact control by LSD test  
b ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test  
c ( $p < 0.01$ ) and d ( $p < 0.05$ ) as compared with intact control by MW test  
e ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by MW test

#### 5) 전립선

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 절대 중량 및 상대 중량이 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 절대 중량과 상대 중량이 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 절대 중량 및 상대 중량의 변화는 보이지 않았다.  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군과 유사한 절대 중량의 변화를 나타내었으나, 상대 중량은 유의성 없는 감소를 나타내었다(Fig. 6).



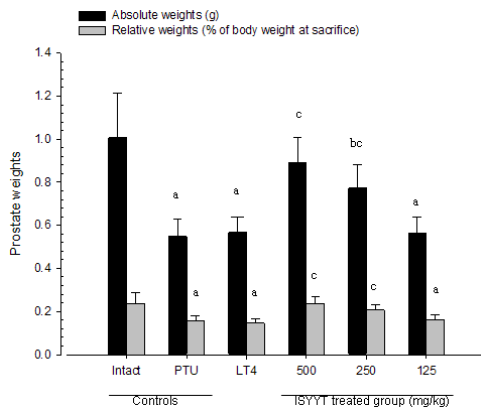


Fig. 6. Changes on prostate weights after LT<sub>4</sub> and ISYYT treatment in PTU-treated rats. a (p<0.01) and b (p<0.05) as compared with intact control by MW test c (p<0.01) as compared with PTU control by MW test

### 3. 혈청 중 호르몬의 변화

#### 1) 갑상선 호르몬

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 혈청 중 TSH 함량의 증가와 T3 및 T4 함량의 감소가 유의하게 나타났다(p<0.01). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 TSH 함량의 감소와 T3 및 T4 함량의 증가가 유의하게 나타났다(p<0.01

또는 p<0.05). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 TSH, T3 및 T4 함량의 변화는 보이지 않았다. LT<sub>4</sub> 투여군은 PTU 대조군에 비하여 TSH 함량의 감소 및 T4 함량의 증가는 유의하게 나타났으나(p<0.01), 유의성 있는 T3 함량의 변화는 나타나지 않았다(Table 3).

#### 2) 성호르몬

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 혈청 중 FSH 함량의 증가와 testosterone 및 DHT 함량의 감소가 유의하게 나타났다(p<0.01). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 FSH 함량의 감소와 testosterone 및 DHT 함량의 증가가 유의하게 나타났다(p<0.01). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 성호르몬 함량의 변화는 보이지 않았다. LT<sub>4</sub> 투여군은 PTU 대조군에 비하여 FSH 함량의 증가 및 DHT 함량의 감소가 유의하게 나타났으나(p<0.01), testosterone의 감소는 유의성을 나타내지 않았다(Table 4).

Table 3. Changes on the Serum Thyroid Hormone Levels after LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum hormone levels		
	TSH (ng/ml)	T <sub>3</sub> (ng/ml)	T <sub>4</sub> (µg/ml)
Controls			
Intact	14.76±3.22	72.11±8.28	5.15±1.09
PTU	56.78±12.68 <sup>b</sup>	17.40±4.94 <sup>a</sup>	0.99±0.13 <sup>b</sup>
LT <sub>4</sub> treated group			
0.5 mg/kg	11.12±1.27 <sup>de</sup>	19.52±6.40 <sup>a</sup>	6.48±1.34 <sup>e</sup>
ISYYT treated groups			
500 mg/kg	33.17±7.35 <sup>be</sup>	43.79±4.85 <sup>ac</sup>	3.05±0.89 <sup>be</sup>
250 mg/kg	42.16±7.49 <sup>bf</sup>	35.39±6.77 <sup>ac</sup>	1.83±0.47 <sup>be</sup>
125 mg/kg	54.66±10.47 <sup>b</sup>	17.95±6.90 <sup>a</sup>	1.03±0.35 <sup>b</sup>

a (p<0.01) as compared with intact control by LSD test

b (p<0.01) and d (p<0.05) as compared with intact control by MW test

c (p<0.01) as compared with PTU control by LSD test

e (p<0.01) and f (p<0.05) as compared with PTU control by MW test

Table 4. Changes on the Serum Testicular Hormone Levels after LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum hormone levels		
	FSH (ng/ml)	Testosterone (ng/ml)	DHT (pg/ml)
Controls			
Intact	10.55±1.70	3.18±0.47	171.75±16.25
PTU	17.41±1.31 <sup>a</sup>	1.98±0.24 <sup>a</sup>	124.25±13.97 <sup>a</sup>
LT <sub>4</sub> treated group			
0.5 mg/kg	19.65±1.55 <sup>ac</sup>	1.73±0.37 <sup>a</sup>	106.63±15.68 <sup>ad</sup>
ISYYT treated groups			
500 mg/kg	12.59±1.43 <sup>bc</sup>	2.71±0.31 <sup>ac</sup>	154.88±12.36 <sup>bc</sup>
250 mg/kg	14.45±1.15 <sup>ac</sup>	2.45±0.27 <sup>ac</sup>	145.00±12.00 <sup>ac</sup>
125 mg/kg	16.50±1.87 <sup>a</sup>	2.04±0.32 <sup>a</sup>	131.25±14.47 <sup>a</sup>

a (p<0.01) and b (p<0.05) as compared with intact control by LSD test

c (p<0.01) and d (p<0.05) as compared with PTU control by LSD test

#### 4. 혈청 중 지질의 변화

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 혈청 중 HDL 함량의 증가와 혈청 중 TG 함량의 감소가 유의하게 나타났으며(p<0.01), LT<sub>4</sub>, ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 혈청 중 HDL 함량의 감소와 혈청 중 TG 함량의 증가가 유의하게 나타났다(p<0.01). ISYYT 125

mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 HDL 및 TG 함량의 변화는 나타나지 않았다. PTU 투여로 유의성 있는 혈청 중 TC 및 LDL 함량의 변화는 보이지 않았으며, LT<sub>4</sub> 및 세 용량의 ISYYT 투여군에서 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 TC 및 LDL 함량의 변화도 보이지 않았다(Table 5).

Table 5. Changes on the Serum Lipid Levels after LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Serum levels (mg/dl)			
	TC	LDL	HDL	TG
Controls				
Intact	60.31±12.84	16.64±1.72	24.04±7.00	90.30±13.89
PTU	69.76±12.20	17.01±1.43	52.96±10.78 <sup>a</sup>	34.68±7.93 <sup>c</sup>
LT <sub>4</sub> treated group				
0.5 mg/kg	65.36±9.85	15.66±1.72	27.19±8.57 <sup>b</sup>	80.81±20.45 <sup>d</sup>
ISYYT treated groups				
500 mg/kg	62.85±9.68	17.14±1.39	35.84±4.93 <sup>ab</sup>	76.40±12.07 <sup>d</sup>
250 mg/kg	61.56±11.80	16.94±1.96	40.16±6.55 <sup>ab</sup>	56.56±6.20 <sup>cd</sup>
125 mg/kg	66.85±11.13	17.31±1.49	49.80±12.00 <sup>a</sup>	36.30±4.48 <sup>c</sup>

a (p<0.01) as compared with intact control by LSD test

b (p<0.01) as compared with PTU control by LSD test

c (p<0.01) as compared with intact control by MW test

d (p<0.01) as compared with PTU control by MW test

### 5. 혈청 중 AST 및 ALT의 변화

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 혈청 중 AST 함량의 증가가 유의하게 나타났으며( $p < 0.01$ ),  $LT_4$ , ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 AST 함량의 감소가 유의하게 나타났다( $p < 0.01$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 AST 함량의 변화는 나타나지 않았다. PTU 투여로 혈청 중 ALT 함량의 증가가 생겼으나, 유의성은 나타내지 않았으며,  $LT_4$  및 세 용량의 ISYYT 투여군에서 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 혈청 중 ALT 함량의 변화는 나타나지 않았다(Fig. 7).

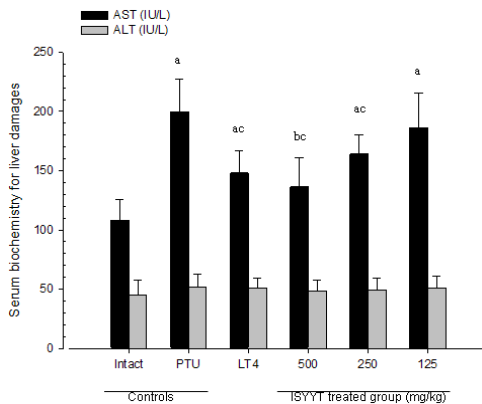


Fig. 7. Changes on serum AST and ALT levels after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

a ( $p < 0.01$ ) and b ( $p < 0.05$ ) as compared with intact control by LSD test

c ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test

### 6. 항산화 방어 system의 변화

#### 1) 간

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 경미한 MDA 함량의 감소가 인정되었으나 유의성은 없었으며,  $LT_4$ , ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 CAT 활성의 증가와  $H_2O_2$  함량 및 SOD 활성의 감소를 나타내었다( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 지질 과산화,  $H_2O_2$  함량, SOD 및 CAT 활성의 변화는 나타내지 않았다 (Table 6).

#### 2) 고 환

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 경미한 MDA 함량의 감소가 인정되었으나 유의성은 없었으며,  $H_2O_2$  함량의 증가와 SOD 및 CAT 활성의 감소가 유의하게 나타났다( $p < 0.01$ ). ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 SOD 활성 및 CAT 활성의 증가 및  $H_2O_2$  함량의 감소가 유의하게 나타났다( $p < 0.01$ ).  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군에 비하여 현저한 CAT 활성의 감소는 보였으나, 유의성은 없었으며, 고환 SOD 활성의 감소와  $H_2O_2$  함량의 증가는 유의하게 나타났다( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 고환 지질 과산화,  $H_2O_2$  함량, SOD 및 CAT 활성의 변화는 나타나지 않았다 (Table 7).

Table 6. Changes on the Liver Antioxidant Defense Factors LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Liver contents			
	MDA (nM/mg protein)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (nM/mg protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)
Controls				
Intact	3.01±0.51	113.63±21.03	57.00±10.98	362.00±63.65
PTU	2.56±0.61	215.25±21.84 <sup>a</sup>	85.38±10.53 <sup>a</sup>	151.13±23.72 <sup>e</sup>
LT <sub>4</sub> treated group				
0.5 mg/kg	2.75±0.46	90.25±19.58 <sup>bc</sup>	51.75±16.18 <sup>c</sup>	215.63±21.84 <sup>ef</sup>
ISYYT treated groups				
500 mg/kg	2.50±0.51 <sup>b</sup>	146.13±16.75 <sup>ac</sup>	60.00±11.31 <sup>c</sup>	222.25±24.73 <sup>ef</sup>
250 mg/kg	2.51±0.46	184.88±18.40 <sup>ac</sup>	69.88±12.54 <sup>b</sup>	196.50±28.66 <sup>ef</sup>
125 mg/kg	2.53±0.47	203.38±19.61 <sup>ac</sup>	81.25±12.15 <sup>c</sup>	159.88±30.65 <sup>e</sup>

a (p<0.01) and b (p<0.05) as compared with intact control by LSD test

c (p<0.01) and d (p<0.05) as compared with PTU control by LSD test

e (p<0.01) as compared with intact control by MW test

f (p<0.01) as compared with PTU control by MW test

Table 7. Changes on the Testicular Antioxidant Defense Factors after LT<sub>4</sub> and ISYYT Treatment in PTU-treated Rats

Groups	Testis contents			
	MDA (nM/mg protein)	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (nM/mg protein)	SOD (U/mg protein)	CAT (U/mg protein)
Controls				
Intact	5.66±1.05	24.50±5.15	29.50±3.51	26.38±6.93
PTU	5.08±1.05	51.75±10.58 <sup>c</sup>	14.00±2.83 <sup>a</sup>	13.63±2.45 <sup>c</sup>
LT <sub>4</sub> treated group				
0.5 mg/kg	5.47±1.20	67.38±15.34 <sup>ef</sup>	9.00±2.39 <sup>ab</sup>	11.88±3.40 <sup>c</sup>
ISYYT treated groups				
500 mg/kg	4.84±1.17	30.63±3.16 <sup>de</sup>	20.63±3.38 <sup>ab</sup>	20.00±2.14 <sup>de</sup>
250 mg/kg	4.88±1.29	38.25±5.12 <sup>ce</sup>	18.25±2.25 <sup>ab</sup>	18.75±2.66 <sup>ce</sup>
125 mg/kg	5.36±1.05	48.75±12.83 <sup>c</sup>	14.88±3.31 <sup>a</sup>	14.50±2.67 <sup>c</sup>

a (p<0.01) as compared with intact control by LSD test

b (p<0.05) as compared with PTU control by LSD test

c (p<0.01) and d (p<0.05) as compared with intact control by MW test

e (p<0.01) and f (p<0.05) as compared with PTU control by MW test

## 7. 조직 병리학적 변화

### 1) 갑상선

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 갑상선 여포 세포의 증식에 의한 비대 소견과 여포 직경 및 여포 내 colloid의 감소가 현저하게 보이며, 갑상선 전체 두께

의 유의성 있는 증가와 평균 갑상선 여포 직경이 유의하게 감소하였다(p<0.01). LT<sub>4</sub>, ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU 투여에 의한 갑상선 조직의 증식 및 비대가 억제 되는 것이 보였으며, PTU 대조군에 비

하여 갑상선 전체 두께의 감소와 평균 갑상선 여포 직경의 증가가 유의하게 나타났다( $p<0.01$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 갑상선 전체 두께의 및 평균 갑상선 여포 직경의 변화는 보이지 않았다(Fig. 8).

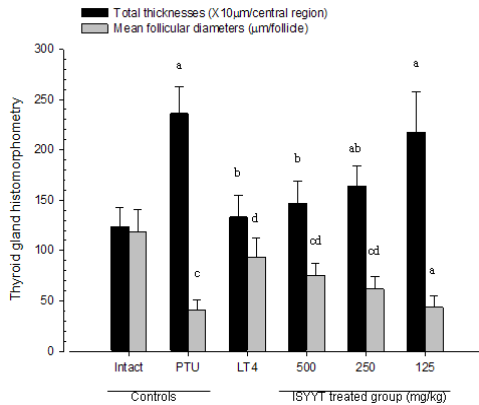


Fig. 8. Changes on the histomorphometry of thyroid glands after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

- a ( $p<0.01$ ) as compared with intact control by LSD test
- b ( $p<0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test
- c ( $p<0.01$ ) as compared with intact control by MW test
- d ( $p<0.01$ ) as compared with PTU control by MW test

2) 간

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 간세포의 증창에 의해 단위 면적당 간세포의 수가 유의하게 감소하였다( $p<0.01$ ).  $LT_4$  투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU 투여에 의한 간세포의 증창 소견이 억제되는 것이 보였으며, 단위 면적당 간세포 수의 증가가 유의하게 나타났다( $p<0.01$ ). ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU 투여에 의한 간세포의 증창 소견이 억제되는 것이 보였으며, 단위 면적당 간세포

수의 증가가 유의하게 나타났다( $p<0.01$  또는  $p<0.05$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 단위 면적당 간세포 수의 변화는 보이지 않았다(Fig. 9).

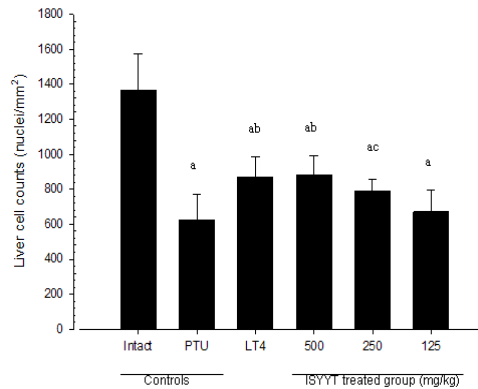


Fig. 9. Changes on the histomorphometry of liver, after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

- a ( $p<0.01$ ) as compared with intact control by MW test
- b ( $p<0.01$ ) and c ( $p<0.05$ ) as compared with PTU control by MW test

3) 고 환

PTU 대조군은 정세관 위축 및 정세관 내 정자 형성이 억제되어 정상 대조군에 비하여 정세관 평균 직경 및 stage I~II 정세관 비율이 유의하게 감소하였다( $p<0.01$ ). ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU에 의한 고환의 위축 및 정세관 내 정자 형성 억제소견이 개선되었으며, 정세관 평균 직경 및 stage I~II 정세관 비율이 유의하게 증가하였다( $p<0.01$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 고환의 평균 정세관 직경 및 stage I~II 정세관 비율의 변화는 보이지 않았다.  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 평균 정세관 직경의 감소와 stage I~II 정세

관 비율이 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ) (Fig. 10).

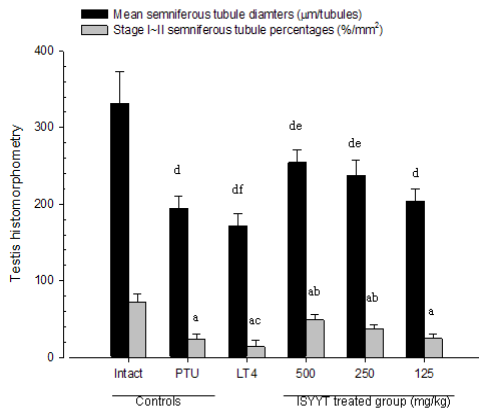


Fig. 10. Changes on the histomorphometry of testis after LT<sub>4</sub> and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

a ( $p < 0.01$ ) as compared with intact control by LSD test  
 b ( $p < 0.01$ ) and c ( $p < 0.05$ ) as compared with PTU control by LSD test  
 d ( $p < 0.01$ ) as compared with intact control by MW test  
 e ( $p < 0.01$ ) and f ( $p < 0.05$ ) as compared with PTU control by MW test

#### 4) 부고환

PTU 대조군은 부고환 두부의 위축과 도관 내 정자 수의 감소로 정상 대조군에 비하여 부고환 두부의 평균 직경이 유의하게 감소하고, 정자 감소증을 나타내는 부고환 도관의 비율이 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU 투여에 의한 부고환 두부의 위축과 도관 내 정자 수의 감소 소견이 억제되었으며, 부고환 두부 평균 직경이 유의하게 증가하고, 부고환 도관 비율이 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 부고환 두부의 평균 직경 및 부고환 도관

비율의 변화는 보이지 않았다. LT<sub>4</sub> 투여군은 PTU 대조군에 비하여 부고환 두부의 평균 직경 및 부고환 도관의 비율이 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ).

부고환 두부의 평균 직경은 PTU 대조군에서는 정상 대조군에 비하여 -26.01%의 변화를 나타내었으며, LT<sub>4</sub>, ISYYT 500, 250 및 125 mg/kg 투여군에서 PTU 대조군에 비하여 각각 26.34, 30.86, 22.70 및 6.92%의 변화를 나타내었다(Fig. 11).

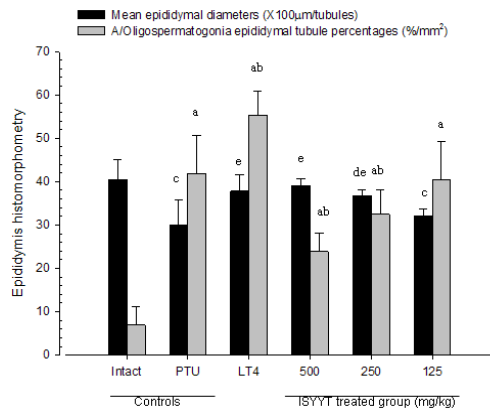


Fig. 11. Changes on the histomorphometry of epididymis after LT<sub>4</sub> and ISYYT treatment in PTU-treated rats.

a ( $p < 0.01$ ) as compared with intact control by LSD test  
 b ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by LSD test  
 c ( $p < 0.01$ ) and d ( $p < 0.05$ ) as compared with intact control by MW test  
 e ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by MW test

#### 5) 전립선

PTU 대조군은 정상 대조군에 비하여 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 감소하고, 전립선 도관의 비율이 유의하게 증가하였다( $p < 0.01$ ). ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서는 PTU 대조군에 비하여 PTU 투여에 의한 전립선 위축 소

전이 억제되었으며, 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 증가하고, 위축 도관의 비율이 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$  또는  $p < 0.05$ ). ISYYT 125 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 유의성 있는 전립선 도관 상피의 평균 두께 및 위축 도관 비율의 변화는 보이지 않았다.  $LT_4$  투여군은 PTU 대조군에 비하여 전립선 도관 상피의 평균 두께가 유의하게 감소하고, 위축 도관의 비율이 유의하게 증가하였다 ( $p < 0.01$ ) (Fig. 12).

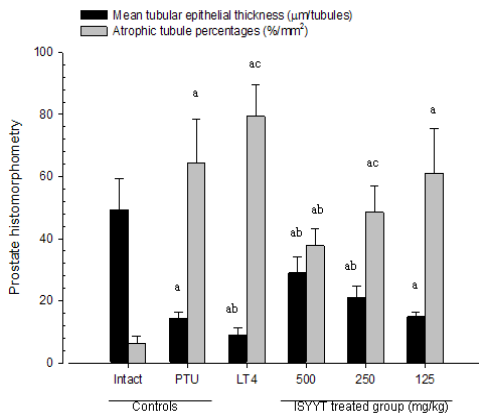


Fig. 12. Changes on the histomorphometry of prostate after  $LT_4$  and ISYYT treatment in PTU-treated rats. a ( $p < 0.01$ ) as compared with intact control by MW test b ( $p < 0.01$ ) and c ( $p < 0.01$ ) as compared with PTU control by MW test

#### IV. 고찰

갑상선기능저하증은 갑상선호르몬의 부족으로 인해 말초조직의 대사가 저하된 상태를 말한다. 임상소견은 발병 원인과 무관하며 갑상선호르몬 결핍의 정도와 결핍이 발생하는 속도에 따라서 다양하게 나타난다<sup>8)</sup>. 일차성 갑상선기능저하증과 같이 서서히 진행되는 경우에는 일반

적으로 증상이 경미하나, 갑상선 절제술 후 혹은 갑상선호르몬 보충을 갑자기 중단한 경우에는 증상이 뚜렷하게 나타난다<sup>1)</sup>.

갑상선기능저하증의 치료 목적은 갑상선 호르몬의 결핍을 보충하여 혈청  $T_4$ 와 TSH를 정상범위로 유지함으로써 말초조직의 대사를 정상적으로 하는 것이다. 일차성의 경우에는 혈청 TSH, 이차성이나 삼차성의 경우에는 혈청 유리  $T_4$ 를 측정하는 것이 가장 좋다. 갑상선기능저하증의 치료에 사용되는 호르몬제는  $T_4$  단독제,  $T_3$  단독제,  $T_4$ 와  $T_3$  복합제 등이 있으나, 체내에서  $T_4$ 가  $T_3$ 로 전환되므로 특별한 경우를 제외하고는  $T_4$  단독제를 투여한다<sup>2)</sup>.

선천성 갑상선기능저하증에서 보이는 유아의 발육장애, 신경계장애 등은 한의학의 行遲, 語遲, 解顛 등과 유사하고, 일차성 갑상선기능저하증은 陽氣衰少와 氣不宣通에 따른 結陽證, 浮腫 등과 유사하며 虛勞의 범주로 볼 수 있다. 한의학에서는 갑상선 기능저하증을 주로 脾腎陽虛, 肝旺脾虛 등으로 변증하여 溫中健脾, 扶陽補腎, 健脾利濕平肝하는 치료법을 사용한다<sup>8)</sup>.

人蔘養榮湯은 대표적인 補益劑 중의 하나로 宋代의 《太平惠民和劑局方》<sup>19)</sup>에 처음 수록된 후에 《東醫寶鑑》<sup>20)</sup> 등에 變方되어 기재되었다. 《東醫寶鑑》<sup>20)</sup>에서는 음양이 모두 허한 것은 기혈이 모두 부족한 것으로 人蔘養榮湯으로 치료한다고 하였다. 또한, 虛勞로 損證이 되어 氣血이 부족하고 몸이 마르며 나른하고, 숨이 가쁘고 음식을 잘 먹지 못하거나, 寒熱自汗을 치료한다고 하였다<sup>20)</sup>.

PTU는 tyrosine과 산화된 요오드의 결합을 경쟁적으로 억제하여 갑상선 호르

몬 생성을 중단시키고, 말초조직에서  $T_4$ 가  $T_3$ 로 전환되는 것을 억제한다. 혈장 반감기는 1~2시간이나, 지속 시간은 약 12~24시간으로 1일 1회 투여로 충분한 효과를 낼 수 있다<sup>1)</sup>.

본 연구에서는 ISYYT이 PTU로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향을 rat의 체중 및 갑상선 중량, 혈청 갑상선 호르몬 함량 및 지질 함량의 변화를 통해 평가하고, 간의 중량과 간 호소 함량, 조직 병리학적 변화, 간의 항산화 방어 system의 변화를 관찰하여 간 대사에 미치는 영향을 평가하였다. 또한, 고환, 부고환 및 전립선의 중량 및 조직 병리학적 변화, 혈청 성호르몬 함량의 변화, 고환의 항산화 방어 system의 변화를 관찰하여 생식기에 미치는 영향을 평가하였다.

PTU 대조군은 PTU 투여 3주 후부터 정상 대조군에 비하여 체중 및 증체량이 유의하게 감소하였으며, 이러한 변화는  $LT_4$  및 ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여로 억제되었다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 PTU 투여로 갑상선기능저하증을 유발하였을 때 나타나는 체중의 감소를 효과적으로 억제하는 것을 알 수 있었다.

갑상선호르몬은 에너지 대사를 조절하며, 일반적으로 갑상선기능항진증에서는 식욕이 증가하고, 갑상선기능저하증에서는 식욕이 감소한다고 알려졌다<sup>2)</sup>. 하지만 김 등<sup>30)</sup>은 실험을 통하여 갑상선제거술을 통하여 단기간 갑상선기능저하증을 유발한 rat은 렙틴 농도가 상승하며, 증가한 렙틴은 식욕을 떨어뜨리고 에너지대사를 증가시킴으로써 갑상선호르몬의 결핍에 따른 체중 증가를 보상한다

고 하였다.

PTU 대조군은 갑상선 중량이 증가하였으며, 갑상선 여포 세포의 증식에 의한 비대, 여포 직경 및 여포 내 콜로이드 물질의 감소 등 조직 병리학적 변화를 보였다. 갑상선종을 동반한 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인인 만성 림프구성 갑상선염은 현미경상으로 전반적인 여포의 상피세포 파괴, 림프구 침윤 및 섬유화가 보이며, 여포강이 위축되고 콜로이드는 없거나 감소되어 있다<sup>1)</sup>.

PTU 대조군과 비교하여 ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서 갑상선 중량의 변화 및 여포 세포의 변화가 억제되었다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 PTU에 의한 갑상선 조직의 손상을 억제하는 것을 알 수 있었다. 또한, ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 TSH 함량이 유의하게 감소하고,  $T_3$  및  $T_4$  함량이 유의하게 증가하였다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 갑상선 호르몬의 생성 및 분비를 개선하는 것으로 보인다.

갑상선 호르몬은 간에서의 지질 대사와 콜레스테롤 합성에 영향을 주며, 갑상선기능저하증 환자 대부분에서 혈청 cholesterol, 특히 LDL이 증가하며, HDL은 갑상선 호르몬에 영향을 받지 않으나, 임상적으로는 증가, 정상 혹은 감소 등 다양하게 보고되었다<sup>7,31)</sup>.  $LT_4$ 의 투여로 이러한 지질의 변화는 억제되는 것으로 알려졌다<sup>32)</sup>, 혈청 중 지질 함량은 갑상선 호르몬 및 항산화 방어 인자의 변화와 관련되어 변하며, 갑상선 기능저하증의 정도, 발생 시기 및 다른 합병증의 유무에 따라 다양하게 나타난다<sup>33)</sup>.

PTU 대조군은 혈청 중 TC 및 LDL



의 변화는 유의성이 없었으나, 유의하게 HDL이 증가하고 TG가 감소하였다. 이는 갑상선기능저하증 환자의 일반적인 지질 대사와는 반대의 결과이나, Dory L과 Roheim P<sup>34)</sup>는 갑상선 호르몬은 중에 따라 지질대사에 차이를 보이며, 갑상선기능저하증이 있는 rat에서 VLDL이 감소하고 LDL과 HDL이 증가하며, 이로 인해 TG의 비율이 감소한다고 보고하였다. LT<sub>4</sub> 투여군과 ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서 PTU 대조군에 비하여 혈청 중 HDL은 감소하고 TG는 증가하였다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 rat에서 PTU로 유발된 지질대사 변화를 억제시킨 것을 알 수 있었으나, 임상에 적용하였을 경우의 결과에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각한다.

갑상선기능저하증 환자에서는 신체의 항산화 방어 system의 변화가 나타난다<sup>4,5)</sup>. 활성산소는 SOD에 의해 억제되고, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>는 CAT에 의해 H<sub>2</sub>O로 바뀌면서 산화-항산화 균형을 유지하여 산화적 스트레스로부터 인체를 보호한다<sup>35)</sup>. 또한, 불포화지방산은 직·간접적으로 과산화 과정을 통해 분해되어 MDA를 형성하며, MDA는 지질 과산화의 지표로 이용된다<sup>36)</sup>. 갑상선기능저하증에서 기초 대사량의 감소로 세포 호흡이 억제되어 지질 과산화가 억제되고, SOD의 경미한 증가와 함께 CAT가 현저하게 감소하여 결과적으로 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 조직 내에 축적되어 다양한 체내 손상이 유발되는데 대표적인 장기는 간<sup>37)</sup>과 고환<sup>38)</sup>이다. 간은 조직학적 변화와 함께 혈중 AST의 함량이 증가한다고 알려졌다<sup>37)</sup>.

PTU 대조군은 간의 중량이 유의하게 감소하였으며, 혈중 AST 함량이 유의하게 증가하였다. 또한, 조직 병리학적으로

간세포의 비대로 단위 면적당 간세포의 수가 유의하게 감소하였다. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군과 LT<sub>4</sub> 투여군 사이의 중량이 유의하게 증가하였으며, 혈청 중 AST 함량이 유의하게 감소하였다. 또한, 조직 병리학적으로 PTU 투여에 의한 간 손상 소견이 억제되었다. PTU 대조군은 간에서 MDA 함량이 경미하게 감소하였으며, SOD 활성 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>가 유의하게 증가하고, CAT 활성이 유의하게 감소하였다. LT<sub>4</sub>, ISYYT 500과 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 SOD 활성이 유의하게 억제되었으며, CAT 활성이 증가하여 간 세포 내 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 축적이 억제되었다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 간의 항산화 방어 system을 변화시켜 갑상선기능저하증에서 유발되는 간 손상을 억제하는 것을 알 수 있었다.

고환은 다른 장기에 비하여 polyunsaturated fatty acids의 함량이 높고, 항산화 방어 system이 약하기 때문에 과산화 인자에 특히 손상을 많이 받는 것으로 알려졌다<sup>39)</sup>. 또한, 갑상선 기능저하증에서 고환이 위축되고, testosterone 및 DHT가 감소하며 FSH의 함량이 증가한다는 보고가 있었다<sup>38)</sup>. 한편 정세관 상피는 정자 발생 과정에 따라 6단계로 구분하며, stage I~II 정세관은 성숙한 정자가 관내강내에 존재하는 것으로 알려져 있어<sup>29)</sup>, 본 연구에서는 정자 형성의 변화 여부를 관찰하기 위해 stage I~II 정세관의 비율을 측정하였다. PTU 대조군은 고환, 부고환 및 전립선의 중량이 감소하였으며, testosterone 및 DHT의 함량이 유의하게 감소하였다. 또한, 조직 병리학적으로 부고환, 고환 정세관 및 전립선의 도관이 위축되었고, 부고환 도관 수가 증가하였으며, stage I~II

정세관 비율이 감소하였다. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군에서 생식기의 중량이 유의하게 증가하였으며, testosterone 및 DHT의 함량이 유의하게 증가하였다. 또한, 조직 병리학적으로 PTU 투여에 의한 생식기 조직의 변화가 억제되었다. 또한, PTU 대조군에 비하여 고환에서 SOD 활성은 유의하게 증가하였으나, CAT 활성이 유의하게 증가하여 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 축적이 억제되었다. 따라서 250 mg/kg 이상의 ISYYT은 고환의 항산화 방어 system을 변화시켜 갑상선기능저하증에서 유발되는 고환, 부고환, 전립선의 변화를 억제하는 것을 알 수 있었다. 한편 이전의 보고<sup>40)</sup>와 유사하게 LT<sub>4</sub> 투여군은 PTU 대조군에 비하여 고환 SOD 활성은 유의하게 감소하였으나, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 함량이 증가하였다. 또한, PTU 투여로 인한 고환, 부고환, 전립선의 조직 병리학적 변화가 악화되었음을 관찰하였다. 따라서 LT<sub>4</sub> 투여로 생식기 손상이 악화되었음을 알 수 있었다.

이상에서 500 및 250 mg/kg의 ISYYT의 경구투여는 PTU로 갑상선기능저하증을 유발한 rat에서 나타나는 체중 및 갑상선 중량의 감소, 갑상선 종대, 갑상선 및 성호르몬의 감소, 혈청 중 지질 함량의 변화 및 간과 생식기 손상을 부작용 없이 억제하였고, 간과 고환에서 나타나는 항산화 방어 system의 변화를 억제함을 알 수 있었다. 따라서 갑상선에 미치는 직접적인 영향뿐만 아니라, 항산화 방어 system의 조절을 통해 갑상선기능저하증 및 그로 인한 간과 생식기 손상에 유효한 효과를 나타낼 것으로 기대된다. 하지만, 향후 人蔘養榮湯이 갑상선기능저하증에 미치는 영향에 대해 다양한 농도로 추가적인 실험이 필요하며, 좀 더 명확한 기전을

밝히기 위한 연구가 필요하다고 생각한다. 또한, 갑상선기능저하증은 장기적인 치료를 필요로 하는 질환이기 때문에 보다 장기간의 동물 실험이 필요하며, 이를 바탕으로 한 임상연구가 필요할 것으로 생각한다.

## V. 결 론

ISYYT이 PTU로 유발된 rat의 갑상선기능저하증에 미치는 영향을 평가하기 위하여 ISYYT 500, 250 및 125 mg/kg 투여 후 PTU 대조군과 비교한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 체중, 갑상선, 간, 고환, 부고환, 전립선의 절대 중량 및 상대 중량이 유의하게 증가하였다.
2. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 TSH 함량이 유의하게 감소하였으며, T<sub>3</sub> 및 T<sub>4</sub> 함량이 유의하게 증가하였다.
3. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 FSH 함량이 유의하게 감소하였으며, testosterone 및 DHT 함량이 유의하게 증가하였다.
4. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 혈청 중 HDL 함량이 유의하게 감소하였으며, 혈청 중 TG 함량이 유의하게 증가하였으나, 유의성 있는 혈청 중 TC 및 LDL 함량의 변화는 나타나지 않았다.
5. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 혈청 중 AST 함량 및 간 SOD 활성이 유의하게 감

소하였으며, CAT 활성이 유의하게 증가하여 간 세포 내 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 축적이 감소하였다.

6. ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 고환 SOD 활성을 유의하게 증가시켰으나, CAT 활성을 유의하게 증가시켜 고환 세포 내 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>의 축적이 감소하였다.
7. 조직 병리학적으로 ISYYT 500 및 250 mg/kg 투여군은 PTU 대조군에 비하여 간, 고환, 부고환, 전립선의 변화가 억제되었다.
8. ISYYT 125 mg/kg 투여군은 갑상선 기능저하증 및 간과 생식기 손상에 대한 유의성 있는 효과는 나타나지 않았다.

- Received : April 24, 2015
- Revised : April 27, 2015
- Accepted : May 08, 2015

## 참고문헌

1. Lee BY. Clinical Thyroidology. 4th. Seoul:Goryeo medicine. 2014:257-8, 341-42, 346-58, 391.
2. Korean Endocrine Society. Endocrinology and Metabolism. 2nd. Seoul:Korean Endocrine Society. 2011:113-6, 134, 168, 170-7.
3. Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. Endocrine. 2004;24(1):1-13.
4. Subudhi U, et al. Supplementation of curcumin and vitamin E enhances oxidative stress, but restores hepatic histoarchitecture in hypothyroid rats. Life Sci. 2009;84:372-9.
5. Das K, Chainy GB. Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defence system by thyroid hormone. Biochim Biophys Acta. 2001;1537(1):1-13.
6. Wiersinga WM. Thyroid hormone replacement therapy. Horm Res. 2001;56(1):74-81.
7. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet. 2004;363(9411):793-803.
8. Du HY. DongeuiSinyehak. Seoul:Institute of Oriental Medicine. 1993:1065.
9. Jo CS, Kim DB, Kim CJ. Effects of Danggwisaeyeoktan on the Hypothyroidism of Rats. The Korea Journal of Herbology. 2007;22(1):95-102.
10. Choi IG, et al. Effects of Jinmutang on Hypothyroidism in Rats. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2006;27(4):879-87.
11. Kim DH, et al. The Effects of Daeyoungjeon on the Hypothyroidism in Rats. The Korea Journal of Herbology. 2007;22(4):35-43.
12. Lee SH, et al. The Effects of Aconiti Radix on Thyroid Function in Hypothyroidism Rat Model induced by 6-propyl-2-thiouracil(PTU). The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2007;28(2):275-83.
13. Kang GH, et al. Effects of Zingiberis rhizoma on Hypothyroidism Rat induced by PTU. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2006;27(3):677-87.
14. Kang CH, et al. The Effects of

- Evodiae fructus on Thyroid function and Histological modification in Hypothyroidism Rat Model induced by PTU(6-Propyl,2-thiouracil). The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2008;29(4):1000-10.
15. Kim SM. Effects of Ginseng Radix on the Rat Hypothyroidism induced by PTU(6-n-propyl-2-thiouracil). The Korea Journal of Herbology. 2010; 25(3):11-8.
  16. Kang JS. The Effects of Cuscuta semen on a Hypothyroidism Rat Model induced by Propylthiouracil (PTU). The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2010;31(3):425-36.
  17. Yang HT, et al. Study of Effect of Cervus nippon temminck aqua-acupuncture on the Hypothyroidism induced by Thiourea in Rats. Journal of Korean acupuncture & moxibustion medicine society. 1992;9(1):215-27.
  18. Joo TC, Choi YT. Effect of Direct Moxibustion on Depressed Immune Response and Thyroid Hormone in Rats Exposed to Cold Stress. Journal of Korean acupuncture & moxibustion medicine society. 1998;15(2):157-71.
  19. Taepyunghyemin-hwajeguk. Taepyunghyemin-hwajegukbang. China: The public hygiene publishing company. 1985:197-8.
  20. Heo J. Donguibogam. Gyeongnam:Dongui Bogam publishing company. 2005:1261-2.
  21. Mogulkoç R, et al. Influence of hypovolemic and hypertonic treatments on plasma vasopressin levels and fluid balance in the propylthiouracil- induced hypothyroid rat. Neuro Endocrinol Lett. 1999;20(5):311-4.
  22. O'Connor JC, Frame SR, Ladics GS. Evaluation of a 15-day screening assay using intact male rats for identifying steroid biosynthesis inhibitors and thyroid modulators. Toxicol Sci. 2002; 69(1):79-91.
  23. Kavutcu M, et al. Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamins E and C. Nephron. 1996;72(2):269-74.
  24. Lowry OH, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951;193(1):265-75.
  25. Jamall IS, Smith JC. Effects of cadmium on glutathione peroxidase, superoxide dismutase and lipid peroxidation in the rat heart: a possible mechanism of cadmium cardiotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol. 1985;80(1):33-42.
  26. Pick E, Keisari Y. Superoxide anion and hydrogen peroxide production by chemically elicited peritoneal macrophages -induction by multiple nonphagocytic stimuli. Cell Immunol. 1981;59(2): 301-18.
  27. Aebi H. Catalase in vitro. Methods Enzymol. 1984;105:121-6.
  28. Kakkar P, Das B, Viswanathan PN. A modified spectrophotometric assay of superoxide dismutase. Indian J Biochem Biophys. 1984;2:130-2.
  29. Gartner LP, Hiatt JL. Color Textbook of Histology, 3rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier. 2007:489-510.

30. Kim MS, et al. Changes in Plasma Leptin Levels Relating to Short-Term Thyroid Manipulation in Rats. *Journal of Korean Endocrine Society*. 2002; 17(2):197-205.
31. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-93.
32. Teixeira Pde F, 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.
33. Cappola AR, Ladenson PW. Hyperthyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-44.
34. Dory L, Roheim PS. Rat plasma lipoproteins and apolipoproteins in experimental hypothyroidism. *J Lipid Res*. 1981;22(2):287-96.
35. Ji LL. Antioxidant enzyme response to exercise and aging. *Med Sci Sports Exerc*. 1993;25(2):225-31.
36. Kim YG. *Antioxidants*. Seoul:Yeomungak. 2004:154.
37. Feng X, et al. Thyroid hormone regulation of hepatic genes in vivo detected by complementary DNA microarray. *Mol Endocrinol*. 2000;14(7):947-55.
38. Choudhury S, Chainy GB, Mishro MM. Experimentally induced hypo- and hyper-thyroidism influence on the antioxidant defence system in adult rat testis. *Andrologia*. 2003;35(3):131-40.
39. Peltola V, Huhtaniemi I, Ahotupa M. Antioxidant enzyme activity in the maturing rat testis. *J Androl*. 1992; 13(5):450-5.
40. Sahoo DK, Roy A, Chainy GB. Protective effects of vitamin E and curcumin on L-thyroxine-induced rat testicular oxidative stress. *Chem Biol Interact*. 2008;176(2-3):121-8.