

## 다낭성 난소 유발 rat에 단미 한약제가 미치는 영향에 관한 연구분석

<sup>1</sup>동국대학교 분당한방병원 한방내과, <sup>2</sup>가천대학교 동인천부속길한방병원 한방부인과  
배인숙<sup>1</sup>, 김은서<sup>1</sup>, 남은영<sup>2</sup>, 정승현<sup>1</sup>

### ABSTRACT

#### Effects of the Korean Medicinal Herbs for Treatment of Polycystic Ovary induced Rat Models: a Review

In-Suk Bae<sup>1</sup>, Eun-Seo Kim<sup>1</sup>, Eun-Young Nam<sup>2</sup>, Seung-Hyun Jung<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Guk University Bundang Korean  
Medicine Hospital

<sup>2</sup>Dept of Korean Obstetrics & Gynecology, Dong-Incheon Gachon University  
Gil Korean Medicine Hospital

**Objectives:** This study is to review the effect of Korean medicinal herbs on treatment of polycystic ovary induced rat models reported in domestic & foreign journals.

**Methods:** 7 electronic databases (Pubmed, CNKI, EMBASE, Oasis, RISS, CENTRAL, Koreankt) were searched with term as polycystic ovary, and study reports on polycystic ovary impairment with Korean medicinal herbs. After selecting several studies, the analysis was focused on items reflected in the Rotterdam criteria for diagnosis of polycystic ovary syndrome such as hyperandrogenism (HA), ovarian weight, the number of follicle cysts, estrous cycles, and etc.

**Results:** 15 studies were reviewed. As a polycystic ovary induction material, estradiol valerate (EV) was used in 9 studies, testosterone propionate (TP) in 2 studies and dihydrotestosterone (DHT), dehydroepiandrosterone (DHEA), Poretsky's method and letrozole (LE) was used in rest 4 studies, respectively. *Tribulus terrestris* (TT), *Nardostachys jatamansi* (NJ), *Lycii cortex* (LC), *Cinnamomum cassia kees* (CCK) and *Atractylodis macrocephalae koidz* (AMK) produced statistically significant results related to hyperandrogenism. In ovarian weight, *Silybum marianum* (SM), AMK and *Allium sativum* (AS) were statistically significant. In the the number of follicle cysts, SM and TT were statistically significant. In estrous cycles, AMK, NJ, TT and *Coix lacryma-jobi* (CL) were statistically significant.

**Conclusions:** Based on the diagnosis criteria of Rotterdam, TT, NJ, AMK, SM, AS, and CL produced statistically significant results in rat model.

**Key Words:** Polycystic Ovary Syndrome, Korean Medicinal Herbs, Rat Model, Review

## I. 서 론

다낭성 난소 증후군은 가임기 여성의 약 9~18%까지 영향을 미치는 복합적이고 흔한 생식-내분비 질환이며 여성에 있어서 불임의 가장 흔한 원인 중 하나이다<sup>1,2)</sup>. 다낭성 난소 증후군 환자는 종종 다낭성 난소(polycystic ovary), 희발 또는 무배란(anovulation), 고안드로겐혈증(hyperandrogenism)과 인슐린 저항성(insulin resistance)의 증후를 보이기 때문에 불임, 여드름, 조모증, 중심성비만, 심혈관계 대사이상, 자궁내막암 등의 질환과 밀접하게 관련되어있다<sup>3)</sup>. 이처럼 다양한 질환의 병태생리와 연관되어 있기에 현재까지도 다낭성 난소 증후군의 병인 및 병리는 뚜렷하게 규명되지 않았으며, 진단기준 또한 아직 하나로 확립되지 않은 상태로, 현재 2003년 발표된 European Society of Human Reproduction and Embryology(ESRM/ASRM)의 기준이 국내외 다낭성 난소 증후군 관련 임상 및 실험 연구에서 주로 사용되고 있다<sup>4)</sup>.

따라서 양방에서는 일반적으로 다낭성 난소 증후군 환자에게 생활 습관 개선을 통한 장기적인 관리를 권유하며, 불임이나 조모증 개선 등의 특정한 요구가 있는 경우, 약물 복용으로 주요 내분비 대사장애 교정 및 호르몬 농도 조절을 통해 자궁 내막을 보호하거나 자궁 출혈을 예방하는 등의 치료를 시행하고 있다<sup>5)</sup>. 그러나 이러한 치료제는 종종 심각한 부작용을 나타내며, 몇몇 환자에게는 그에 대한 저항성을 나타내기 때문에<sup>6)</sup>, 이를 대체할 치료법에 대한 관심이 지속되

고 있다.

현재까지 국내에서 발표된 다낭성 난소에 대한 한약 연구는 중의학의 한약 치료에 대한 고찰 연구<sup>7)</sup>, 한약 처방<sup>9-18)</sup> 또는 단일 한약물<sup>19-21)</sup>에 대한 실험 연구 및 이에 대한 문헌고찰 연구<sup>8)</sup> 등이 있었다. 문헌 연구에서는 다낭성 난소 병태 모델이 한정되어 있으며, 처방에 대한 논문만을 다루고 구성된 단미 약물의 효과에 대한 비교분석은 없었다. 그리하여 본 연구는 각기 다른 다낭성 난소 유도법으로 유발된 병태 모델의 특징 및 국내외에서 발표된 다낭성 난소 증후군에 대한 단미 한약물의 주요 진단기준에서 제시하는 항목별 효과를 비교 및 분석하여 향후 다낭성 난소 증후군에 대한 한약 연구 및 임상에서의 활용에 도움이 되고자 하였다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 데이터베이스 선택 및 검색

2017년 11월 27일까지 국내외에 발표된 모든 논문을 대상으로, 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>), 오아시스(<http://oasis.kiom.re.kr>), Pubmed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), CNKI(<http://www.cnki.net>), cochrane(<http://www.cochran.org>), EMBASE(<http://www.embase.com>)의 7가지 온라인 데이터베이스를 활용하여 한약물을 다낭성 난소증후군 동물실험에 활용한 연구를 검색하였다. 한국전통지식포털, 학술연구정보서비스, 오아시스에서는 검색어를 '다낭성 난소', 'polycystic ovary'로 하되 각 사이트의

검색전략을 이용하였고 검색 범위는 제목 및 키워드로 하였다. CNKI에서는 검색 범위를 초록/키워드로 하여 중재방법에 해당하는 'Chinese herbal'과 대상군에 해당하는 'polycystic ovary', 'rat'을 조합하여 사용하였고, EMBASE, cochrane, Pubmed에서는 검색어로 'polycystic ovary', 'rat', 'herbal', 'phytotherapy'을 사용하였다.

## 2. 자료추출

국내외에 발간된 문헌 중, 다낭성 난소 증후군에 대하여 단일 한약재 추출물을 이용한 동물실험연구를 대상으로 하였다. 자료 추출은 두 명의 독립된 연구자에 의해 분석 대상 선정 과정을 거쳤고 내용에 대한 의견의 불일치는 재논의와 함께 제 3의 다른 연구자의 의견도 구하였다. 1차 배제 시에는 검색된 논문들의 제목과 초록을 통해 검토하였으며, 2차 배제 시에는 원문을 검토하여 연구방법이 쥐를 대상으로 하는 실험논문이면서, 다낭성 난소를 실험적으로 유발한 개체를 대상으로 하고, 단미 한약제를 중재한 연구를 선정하였다. 최종 선정된 각 논문들의 원문을 검토한 뒤 핵심 정보를 추출하였다.

### 1) 선정 기준

(1) 쥐를 대상으로 한 실험연구 중 in vivo를 다룬 경우

(2) 다낭성 난소를 유발시켜, 그에 대한 치료 효과가 예상되는 단미 한약제를 소재로 한 경우

(3) 치료 효능에 대한 평가지표를 측정한 경우

### 2) 배제 기준

(1) 쥐를 대상으로 한 실험연구가 아닌 경우

(2) 임상시험 대상이 사람인 경우

(3) 다낭성 난소 치료의 소재가 단미 한약제가 아닌 경우

(4) 한약에서 몇몇 성분만을 추출한 경우

## Ⅲ. 결 과

### 1. 자료 추출 결과

7개의 데이터베이스에서 다낭성 난소 (polycystic ovary)로 검색된 논문은 총 49246편이었으며, 한약과의 관련성이 없는 논문을 제외한 후 총 321편이 남았다. 이 후 중복되는 논문을 제외하여 총 179편이 남았다. 179편의 논문을 선정기준과 배제기준을 바탕으로 추출한 결과 162편이 탈락되고 최종 17편이 되었다. 그러나 관찰항목이 다른 연구들과는 상이하여 비교하기 어려운 논문 2편<sup>21,22)</sup>이 있어 추가로 제외시키고 최종 15편을 선정하였다(Fig. 1).

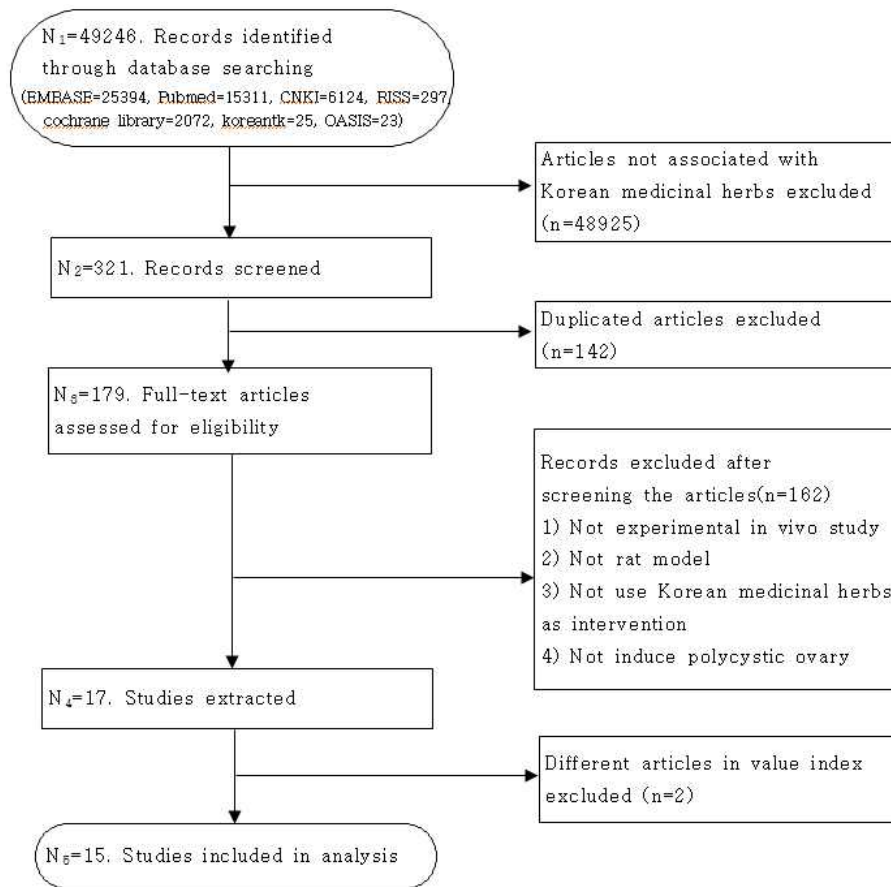


Fig. 1. Flow chart for searching strategy.

## 2. 실험 동물에 대한 분석

선정된 15편의 논문에서 연구대상으로 삼은 실험동물은 쥐로, 그 종은 *Spargue-Dawley*(SD)가 주를 이루었고, 2편의 논문에서 Albino계<sup>28,35)</sup>, 3편의 논문에서 Wistar계<sup>30,34,36)</sup>를 이용하였다. 대부분의 실험에서는 150~220 g 사이의 성체 암컷 쥐를 사용하였으며, 3편의 논문에서는 생후 21일인 성 성숙기<sup>29,33,35)</sup>의 암컷을 사용하였다(Table 1).

## 3. 중재내용 분석

각 연구의 실험군(experimental group)에서 사용된 약물은 향부자(*Cyperus rhizoma*, CR), 조각자(*Gleditsiae spina*, GS), 당귀(*Anglicae gigantis radix*, AGR), 반하

(*Pinelliae rhizoma*, PR), 백질려(*Tribulus terrestris*, TT), 계피(*Cinnamomum cassia kees*, CCK), 울무(*Coix lacrymajobi*, CL), 감송향(*Nardostachys jatamansi*, NJ), 지골피(*Lycii cortex*, LC), 감초(*Glycyrrhizaglabra*, GL), 백출(*Atractylodis macrocephalae koidz*, AMK), 대계(*Silybum marianum*, SM), 대산(*Allium sativum*, AS), 생강(*Zingiber officinale*, ZO)으로 총 14가지였다. 백질려를 제외한 나머지 실험은 생리식염수 등으로 정상군(normal group)을 설정하였고, 모든 연구는 다낭성 난소 유발 모델을 대조군(control group)으로 설정하였다. 양성대조군(positive control group)을 추가한 논문은 4편으로, 다낭성 난소 증후군의 표준치료제인 clomiphene citrate<sup>36)</sup>과

당뇨에 주로 사용되는 metformine<sup>28,29,31)</sup>을 사용하였다. 대부분의 연구는 정제수를 용매로 사용하였으며, 에탄올 4편<sup>29,32,33,36)</sup>, 메탄올 1편<sup>30)</sup>, 언급이 없는 연구가 1편<sup>34)</sup>이었다. 다낭성 난소 유도 방법으로는 estradiol valerate(EV)가 가장 많은 논문<sup>22-7,30,34,36)</sup>에서 사용되었으며, testosterone propionate(TP)를 사용한 논문이 2편<sup>33,35)</sup>, Poretsky's method

(hCG와 insulin 병행투여)<sup>31)</sup>, dihydrotestosterone (DHT)<sup>28)</sup>, dehydroepiandrosterone(DHEA)<sup>29)</sup>, letrozole(LE)<sup>32)</sup>을 사용한 논문이 각각 1편이었다. 중재 기간은 크게 '유도물질 투여 직후부터 한약제 투여 직전까지'와 '한약제 투여 직후부터 실험 종료일 까지'로 나누어 '+'기호로 구분하여 표시하였다(Table 1).

Table 1. List of Articles

| N  | Author (year)                   | Intervention (solvent)                                                    | Administration | Subject        | Method      | Duration         |
|----|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|------------------|
| 1  | Yang <sup>22)</sup> (2010)      | <i>Cyperi rhizoma</i> (water)                                             | PO*            | SD (adult)     | EV          | 2d*+5w†          |
| 2  | Park <sup>23)</sup> (2011)      | <i>Cyperi rhizoma</i> (water)                                             | PO             | SD (adult)     | EV          | 2d+5w            |
| 3  | Kim <sup>24)</sup> (2011)       | <i>Anglicae gigantis radix</i> (water)                                    | PO             | SD (adult)     | EV          | 2d+5w            |
| 4  | Shin <sup>25)</sup> (2011)      | <i>Gleditsiae spina</i> (water)                                           | PO             | SD (adult)     | EV          | 2d+5w            |
| 5  | Yeo <sup>26)</sup> (2012)       | <i>Pinelliae Rhizoma</i> (water)                                          | PO             | SD (adult)     | EV          | 2d+5w            |
| 6  | Dehghan <sup>27)</sup> (2012)   | <i>Tribulus terrestris</i> (water)                                        | IP§            | Wistar (adult) | EV          | 50d+12d          |
| 7  | Heibashy <sup>28)</sup> (2013)  | <i>Cinnamomum cassia kees</i> (water)<br>Metformine                       | PO             | Albino (adult) | DHT         | 8w+15d<br>or 30d |
| 8  | Wu <sup>29)</sup> (2014)        | <i>Coix lacrymajobi L. var.</i> (ethanol)<br>Metformine                   | -              | SD (26d)       | DHEA        | 4w¶              |
| 9  | Sandeep <sup>30)</sup> (2015)   | <i>Nardostachys jatamansi DC</i><br><i>Tribulus terrestris</i> (methanol) | IP             | SD (adult)     | EV          | 60d+12d          |
| 10 | Zhang <sup>31)</sup> (2015)     | <i>Lycii cortex</i> (water)<br>Metformine                                 | PO             | SD (adult)     | hCG+insulin | 22d+14d          |
| 11 | Barazesh <sup>32)</sup> (2016)  | <i>Glycyrrhizaglabra L.</i> (hydroalcohol)                                | PO             | SD (adult)     | LE          | 21d+30d          |
| 12 | Jue <sup>33)</sup> (2016)       | <i>Atractylodis macrocephalae koidz</i> (ethanol)                         | PO             | SD (21d)       | TP          | 13d+8w           |
| 13 | Kayedpoor <sup>34)</sup> (2017) | <i>Silybum marianum</i> (not mentioned)                                   | IP             | Wistar (adult) | EV          | 60d+14d          |
| 14 | Bashir <sup>35)</sup> (2017)    | <i>Allium sativum</i> (water)                                             | PO             | Albino (21d)   | TP          | 14d+7d           |
| 15 | Atashpour <sup>36)</sup> (2017) | <i>Zingiber officinale</i> (ethanol)<br>Clomiphene citrate                | PO             | Wistar (adult) | EV          | 89d¶             |

\*d : day, \*w : weeks, \*PO : per oral, §IP : intraperitoneal, ||- : not mentioned, ¶ : starting administration of polycystic ovarian inducer and Korean medicinal herb at the same time

#### 4. 다낭성 난소에 대한 한약물의 효과 평가

동물모델에서 다낭성 난소를 회복시키는 단미 한약물에 대한 효과 평가 방법은 크게 물리적 관찰(physical analysis), 형태학적 관찰(morphological analysis), 내분비적 관찰(endocrinological analysis), 면역조직학적 관찰(immunohistological analysis), 심혈관대사질환적 요소 평가

(cardiometabolic risk factor evaluation) 등으로 나뉘었다(Table 2, 3).

Rotterdam 진단기준에 반영되는 항목인 고안드로겐혈증(hyperandrogenism, HA), 난소중량(ovary weight), 난포낭종의 수(the number of follicular cysts), 생식주기(estrous cycle) 등을 중심으로 비교하였다(Table 2).

Table 2. Effect of Korean Medicinal Herbs for Value Index of Rotterdam Criteria

| Herb                            | CR              | AGR | GS | PR | TT             | CCK | CL   | NJ | LC              | GL | AMK | SM | AS             | ZO |
|---------------------------------|-----------------|-----|----|----|----------------|-----|------|----|-----------------|----|-----|----|----------------|----|
| Induced by                      | EV              | EV  | EV | EV | EV             | DHT | DHEA | EV | P. <sup>§</sup> | LE | TP  | EV | TP             | EV |
| Testosterone                    | - <sup>  </sup> | -   | -  | -  | ▼ <sup>†</sup> | ▽   | -    | ▼  | ▽               | -  | ▽   | ▽  | -              | -  |
| HA                              |                 |     |    |    |                |     |      |    |                 |    |     |    |                |    |
| FAI                             | -               | -   | -  | -  | -              | -   | -    | -  | -               | -  | ▽   | -  | -              | -  |
| AD                              | -               | -   | -  | -  | -              | -   | ▽    | -  | -               | -  | ▽   | -  | -              | -  |
| Ovary weight/vol.               | △ <sup>*</sup>  | △   | △  | △  | -              | -   | -    | -  | -               | -  | ▽   | ▽  | ▽              | -  |
| Follicular cyst                 | ▽               | ▽   | ▽  | ▽  | ▽              | -   | ▽    | -  | -               | -  | -   | ▽  | ▽              | -  |
| N <sup>¶</sup> Atretic follicle | ▽               | ▽   | ▽  | ▽  | ▽              | -   | -    | ▽  | -               | -  | -   | -  | ≡ <sup>‡</sup> | -  |
| Corpora lutea                   | -               | -   | -  | -  | △              | -   | -    | △  | -               | -  | -   | △  | -              | -  |
| Estrous cycles                  | -               | -   | -  | -  | △              | -   | △    | △  | -               | -  | △   | -  | -              | -  |

\* △ or ▽ : 'control<experimental<normal group' or 'control>experimental>normal group'

† ▼ : 'control>normal>experimental group'

‡ ≡ : 'control≡normal≡experimental group'

§ P. : Poretsky's method (hCG+insulin)

|| - : not included

¶ N : the number of

생화학적 고안드로겐혈증(hyperandrogenism, HA)은 테스토스테론(testosterone), 유리안드로겐 지수(free androgen index, FAI), 안드로스텐다이온(androstendion, AD)의 측정을 통해 평가되었다. 그 중 가장 많은 연구에서 평가된 지표는 테스토스테론으로, 백질러, 감송향, 대계, 계피, 지골피, 백출에서 측정되었다. 대계를 제외한 나머지 약물은 모두 유의한 수준으로 대조군에서 높아진 테스토스테론 수치를 감소시켰다. 다만 백질러와 감송향 투여 후의 테스토스테론 감소량은 수치로 제

시되지 않아 그래프로 나타낼 수 없었다(Fig. 2). 다낭성 난소 유도 물질의 경우, 백질러, 감송향, 대계는 EV, 계피는 DHT, 지골피는 Poretsky's method, 백출은 TP 모델을 사용하였다.

난소중량(ovary weight)은 향부자, 조각자, 당귀, 반하, 대계, 백출, 대산에서 측정되었다. 향부자, 조각자, 당귀, 반하는 EV 투여로 감소된 대조군의 난소중량을 유의하게 증가시켰다. 이와 반대로 대계는 EV, 백출과 대산은 TP 투여로 증가된 대조군의 난소중량을 유의하게

감소시켰으며 수치화한 값이 있어 그래프로 비교하였다. 난소중량 감소율은 대산에서 현저하였다(Fig. 3).

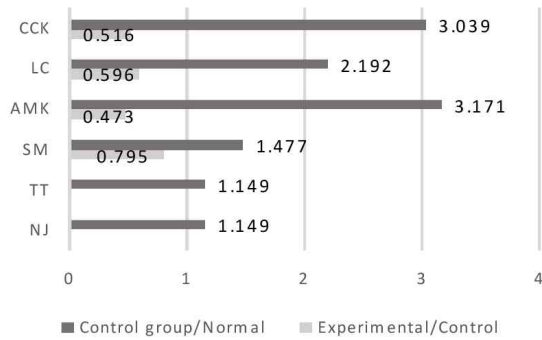


Fig. 2. Ratio of control to normal group and experimental to control group on the testosterone level.

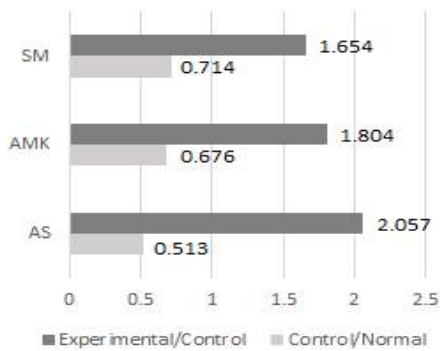


Fig. 3. Ratio of control to normal group and experimental to control group on the ovary weight.

난포낭종과 폐쇄난포 및 황체 수의 변화는 향부자, 조각자, 당귀, 반하, 백질려, 감송향, 대계, 울무, 대산에서 관찰되었다. 대체로 대조군에서 증가된 난포낭종과 폐쇄난포가 실험군에서 감소되고, 줄어든 황체 수는 증가되는 경향성을 보였다. 난포낭종의 수를 보고한 대계, 백질려, 당귀, 대산 중 대계는 p값이 0.001 미만으로 통계적 유의성이 현저하다고 보고 하였다(Fig. 4). 울무는 결과를 수치로 나타내지는 않았으나, 메트포르민 투여군(50 mg/100 g)에 근접하게 난포

낭종 수를 감소시켰다( $p < 0.05$ ). 폐쇄난포의 수는 백질려, 당귀, 대산에서 측정되었으며, 백질려는 0.001, 당귀는 0.05 미만의 p 값으로 각각 유의하게 그 수를 감소시켰다. 반면 대산은 폐쇄난포 수에는 영향을 미치지 못했으나, 그 크기는 유의하게 감소시켰다( $p < 0.001$ ). 황체 수의 증가량은 대계와 백질려에서 보고되었다. 백질려는 정상군 대비, 대조군에서 0개였던 황체를 평균 3.6개로 나타내었으며, 대계는 6배 가량 증가시켰다.

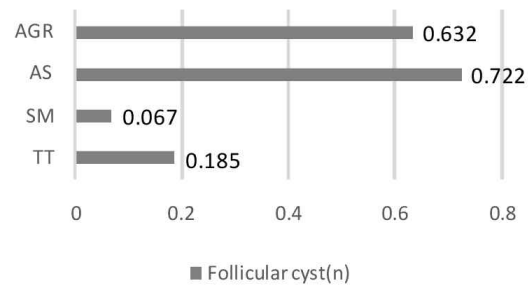


Fig. 4. Ratio of experimental to control group on the number of follicular cysts.

생식 주기(estrous cycle)는 질도말표본(vaginal smear)을 통해 백출, 감송향, 백질려, 울무에서 평가되었으며, 모든 약물에서 유의한 회복양상을 보였다. 이중 동일한 실험 환경에서 관찰된 감송향과 백질려에서 생식주기의 개시 및 정상화는 감송향이 백질려에 비해 빠른 효과를 보였으며 용량 의존적으로 나타났다. 울무는 메트포르민 투여군과 유사한 정도로 생식주기를 회복시켰다.

Rotterdam 진단기준 외의 항목으로, 물리적 관찰에서는 체중, 식음 섭취량 등이 사용되었으며, 형태학적 관찰에는 난모세포의 분화단계별 난포의 수, 난포막세포의 두께, 과립막세포의 두께, 질의 각질화 정도(persistent vaginal cornification,

PVC)가 평가되었다. 내분비적 관찰에는 luteinizing hormone(LH), Anti-Müllerian hormone(AMH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol, progesterone, testosterone, Sex hormone-binding globulin(SHBG), free androgen index(FAI), 공복인슐린, leptin 등이 사용되었으며, 면역조직학적 관찰에서는 nerve growth factor(NGF), vascular endothelial growth factor(VEGF), tumor necrosis factor alpha(TNF-α), interleukin-6(IL-6), c-reactive protein(CRP), thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), superoxide dismutase(SOD), catalase(CAT), steroidogenic acute regulatory protein(StAR), phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B(PKB)의 mRNA

및 단백질 발현, follicle stimulating hormone receptor(FSHR), aquaporin-9(AQP-9)을 사용하였고, 심혈관대사질환적 요소 평가에는 총 콜레스테롤, 고밀도 콜레스테롤 (high density lipoprotein, HDL-cholesterol), 저밀도 콜레스테롤(low density lipoprotein, LDL-cholesterol), 혈중 중성지방(triglycerides, TG), 공복혈당, 경구당부하검사(oral glucose tolerance test, OGTT), Insulin-like growth factor receptor(IGFR), gamma-glutamyl transferase(GGT), glutamic-oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic-pyruvic transaminase(GPT), 혈중 총항산화능(total antioxidant capacity, TAC)와 총산화능 (total oxidant capacity, TOC) 등이 사용되었다(Table 3).

Table 3. Effect of Korean Medicinal Herbs for Other Value Items

| Herb              | CR  | AGR | GS  | PR  | TT | CCK | CL   | NJ | LC | GL | AMK | SM | AS | ZO |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|------|----|----|----|-----|----|----|----|
| Induced by        | EV  | EV  | EV  | EV  | EV | DHT | DHEA | EV | P. | LE | TP  | EV | TP | EV |
| Body weight       | △*  | ↑   | ↑¶  | ∧§  | △  | -   | -    | △  | ▽  | -  | ▽   | ▽  | -  | -  |
| Diet (food/water) | ∧/≡ | ∧/↑ | ∧/↑ | ∧/∨ | -  | -   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| PVC               | -   | -   | -   | -   | ▽  | -   | -    | ▽  | ▽  | -  | -   | -  | -  | -  |
| LH                | -   | -   | -   | -   | -  | ▽   | -    | -  | -  | -  | ▽   | ▼† | -  | ▽  |
| FSH               | -   | -   | -   | -   | -  | ▽   | -    | -  | -  | -  | △   | △  | -  | △  |
| AMH               | -   | -   | -   | -   | -  | -   | -    | -  | -  | -  | ▽   | -  | -  | -  |
| 17β-estradiol     | -   | -   | -   | -   | ▼  | ▽   | ▽    | ▼  | -  | -  | -   | ▽  | -  | ▽  |
| Progesterone      | -   | -   | -   | -   | ▼  | ▽   | △    | ▼  | -  | -  | -   | △  | -  | △  |
| SHBG              | -   | -   | -   | -   | -  | △   | -    | -  | -  | -  | ≡   | -  | -  | -  |
| Total chol.       | ▽   | -   | -   | -   | -  | ▽   | -    | -  | -  | ∨  | -   | -  | -  | -  |
| HDL-chol.         | ≡‡  | -   | -   | -   | -  | -   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| LDL-chol.         | ▽   | -   | -   | -   | -  | -   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| Serum TG          | -   | -   | -   | -   | -  | ▽   | -    | -  | -  | ∨  | -   | -  | -  | -  |
| Leptin            | -   | -   | -   | -   | -  | ▽   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| IGFR              | -   | -   | -   | ↓   | -  | -   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| Fasting glucose   | ≡   | -   | -   | -   | -  | ▽   | ▽    | -  | -  | ▽  | -   | -  | -  | -  |
| Fasting insulin   | -   | -   | -   | -   | -  | ▽   | ▽    | -  | ▽  | -  | -   | -  | -  | -  |
| OGTT              | ↓   | -   | -   | -   | -  | ▽   | ▽    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |
| GGT               | -   | -   | -   | -   | -  | -   | -    | -  | -  | -  | ≡   | -  | -  | -  |
| GOT               | -   | -   | -   | -   | -  | -   | ▽    | -  | -  | -  | ∨   | -  | -  | -  |
| GPT               | -   | -   | -   | -   | -  | -   | ▽    | -  | -  | -  | ∨   | -  | -  | -  |
| Serum TAC         | -   | -   | -   | -   | -  | △   | -    | -  | -  | -  | -   | -  | -  | -  |



|           |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serum TOC | - | - | - | - | - | ▽ | - | - | - | - | - | - | - |
| TBARS     | - | - | - | - | - | - | ▽ | - | - | - | - | - | - |
| SOD       | - | - | - | - | - | - | △ | - | - | - | - | - | - |
| CAT       | - | - | - | - | - | - | △ | - | - | - | - | - | - |
| StAR      | - | - | - | - | - | - | ▽ | - | - | - | - | - | - |
| IL-6      | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ▼ | - |
| CRP       | - | - | - | - | - | - | ▽ | - | - | - | - | ▼ | - |
| TNF-α     | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ▽ | - |
| NGF       | ▽ | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| VEGF      | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| PI3K/PKB  | - | - | - | - | - | - | - | - | △ | - | - | - | - |
| FSHR      | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | ▽ | - | - |
| AQP-9     | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | △ | - | - |

\* △ or ▽ : 'control<experimental<normal group' or 'control>experimental>normal group'  
 † ▼ : 'control>normal>experimental group'  
 ‡ ≡ : 'control≡normal≡experimental group'  
 § ⋈ ∨ : tends to increase or decrease but not be significant  
 ‖ - : not included.  
 ¶ ↑ or ↓ : 'normal>experimental = control group' or 'normal<experimental = control group'

#### IV. 고찰

다낭성 난소 증후군은 시상하부, 뇌하수체, 난소 및 부신 등의 다양한 기관의 기능적 교란에 의하여 무배란증, 조모증, 여드름 등의 다양한 임상 증상을 초래하는 내분비계 및 대사계의 이질적인 복합체로서 만성적인 무배란 및 고안드로겐혈증(hyperandrogenism)에 의한 다양한 임상 양상을 보이는 증후군이다<sup>37)</sup>. 가임기 여성에서 가장 흔한 호르몬 장애로 무배란성 불임의 약 80%를 차지하는데 그 병태의 근본 원인이 아직 명확히 밝혀지지 않았다<sup>2)</sup>. 따라서 진단에 대해서도 논란이 많아, 현재에는 National Institutes of Health (NIH)와 Androgen Excess Society(AES), ESHRE/ASRM에서 각각의 기준을 제시하고 있다. NIH는 안드로겐 과다와 월경이상을, AES는 안드로겐 과다와 난소기능의 이상을 반드시 포함해야 하며, ESHRE/ASRM의 Rotterdam 기준에서는

희발월경 또는 무배란, 안드로겐 과다의 증상(또는 생화학적 소견), 초음파상 다낭성 난소 소견의 3가지 항목 중 2개 이상을 충족하면 진단한다. 이 중 민감도가 높아 안드로겐 과다가 없는 경우도 포함시킬 수 있는 Rotterdam 기준이 임상 및 연구에서 주로 사용되고 있다.

양방에서는 다낭성 난소 증후군 관리의 최신지견으로 생활습관 개선, 비만 수술, 약물요법, 복강경 수술 등을 제안하고 있다. 이중에서도 1차 약물요법으로는 clomiphene citrate(CC)와 LE 사용을 권고하였고, 간혹 인슐린 저항성을 보이는 유형에서 복용하는 metformin은 단독으로는 임신률 향상에 제한이 있다고 밝혔다<sup>38)</sup>. 그러나 CC 복용자에게서는 열감, LE의 경우 피로와 어지럼증이 고빈도로 나타나며, 드물지만 파열된 황체낭, 수술을 요하는 난소낭종, 난소염전 같이 난소낭종 형성과 관련된 심각한 부작용도 나타날 수 있다. 뿐만 아니라, 임신에 성공한 후에도 임신성당뇨병, 조

기양막파열, 태아기형 유발 등이 두 약물의 공통적인 부작용으로 보고되었다<sup>6)</sup>.

한의학에서는 다낭성 난소 증후군이 기본적인 병기로 신허(腎虛)와 담습(痰濕)을 가진 것으로 보며 세부적으로는 신허(腎虛), 담습조체(痰濕阻滯), 음허내열(陰虛內熱), 간울기체(肝鬱氣滯) 등으로 분류하는 경향이 있으며<sup>39)</sup>, 대체로 월경부조(月經不調)의 범주에서 경험적으로 사용되는 한방치료를 근거로 하여, 월경주기 회복에 초점을 맞추어 치료가 이루어지고 있다<sup>7)</sup>.

국내 한의학계에서 한약의 다낭성 난소 증후군에 대한 연구는 2014년 *in vivo* 모델에 대한 문헌연구<sup>8)</sup>가 발표된 이후 단 한 편의 실험 논문<sup>19)</sup>이 보고되어 연구가 부족한 실정이다. 문헌 연구에서는 다낭성 난소 병태 모델이 EV에 한정되어 있으며, 처방에 대한 논문만을 다루고 구성된 단미 한약제의 효과에 대한 비교분석은 없었다. 그리하여 본 연구는 각기 다른 다낭성 난소 유도법으로 유발된 병태 모델의 특징 및 국내외에서 발표된 단미 한약제의 다낭성 난소 증후군 진단기준에 대응하는 항목별 효과를 비교 및 분석하여 향후 다낭성 난소 증후군에 대한 한약 연구에 도움이 되고자 하였다.

선정된 15편의 논문에서 사용된 실험동물, 용매, 다낭성 난소 유도 방법, 측정지표 및 주요 결과에 대해 비교하였다. 또한 Rotterdam 진단기준에 포함되는 항목에 따라 고안드로겐혈증은 테스토스테론 수치로, 초음파 상 다낭성 난소 소견은 난포낭종 수와 난소 중량으로, 희발 또는 무배란은 생식주기를 측정지표로 관찰하였다.

다낭성 난소에 대한 단미 한약제의 효과를 평가하기 위해 사용된 대상은 SD 쥐가 주를 이루었으며, 대부분의 논문에서 150~220 g 사이의 성체 암컷 쥐를 사용하였다. SD 쥐는 독성학과 약물학을 포함하는 생의학 연구의 거의 모든 분야에서 폭넓게 사용되고 있는 종으로 연구의 편의성을 위해 사용되었을 것으로 생각된다<sup>40)</sup>.

용매의 경우 정제수를 주로 사용하였으며 일부에서 에탄올 혹은 메탄올을 사용하였고 대체로 이를 선정하게 된 근거에 대해 서술하지 않았다. 예외적으로 울무는 몇 가지 보료 중 에탄올이, *in vitro* 스크리닝에서 고안드로겐혈증에 대해 현저하게 효과를 나타내게 하여 용매로 선정했음을 보고하였다. 한편, 반하는 일반적으로 생강이나 백반으로 법제하는 경향이 있는 것에 반해<sup>41)</sup>, Shin 등<sup>25)</sup>은 반하를 정제수를 통해 추출하였다.

15편의 연구에서 사용된 다낭성 난소 유도방법인 호르몬 조절법은 일반적으로 안드로겐제제, 에스트로겐제제, 방향화효소 억제제, 항황체호르몬제의 4종류가 있다<sup>42)</sup>. 각 연구에서 사용한 TP, DHT, DHEA는 안드로겐제제에 속하며 EV는 에스트로겐제제, LE는 방향화효소 억제제에 해당하고 Poretsky's method는 보편적으로 사용되지 않는 방법으로, hCG와 인슐린을 동시에 투여하여 고인슐린혈증 및 다낭성 난소를 유도한다<sup>43)</sup>.

다낭성 난소의 동물 모델 유도법에 대해 분석한 연구들에 의하면<sup>42,44-7)</sup>, 각 연구에서 사용된 모든 다낭성 난소 유도 방법은 희발 또는 무배란 및 다낭성 난소를 유발한다. 향부자, 조각자, 당귀, 반하, 백질려, 감송향, 대계, 생강에서 사용

한 EV 모델은 난소낭종과 폐쇄난포 수가 5개 이하이며 난소부피가 줄어드는 경향을 보이는데, 이는 초음파상 2-9 mm의 난포가 12개 이상이거나 난소부피가 10 mm<sup>3</sup> 이상인 실제 다낭성 난소 증후군 환자와는 상이한 부분이다. 울무에서 사용한 DHEA 모델은 난소부피를 감소시키며 난포낭종 수가 진단기준에 미치지 못하는 부분에서는 EV와 유사하나, 대체로 고안드로겐혈증 및 인슐린 저항성을 나타낸다는 차이점을 보인다. 고안드로겐혈증과 인슐린 저항성은 백출과 대산에서 사용된 TP 모델과 감초에서 사용된 LE 모델, 계피에서 사용한 DHT 모델에서도 관찰되는 편이며, LE와 DHT 모델의 경우 이상지질혈증, 체중 증가 등의 심혈관계 대사질환적 이상 또한 나타내는 경향이 있다.

생화학적 고안드로겐혈증은 대계, 감송향, 백질려, 계피, 지골피, 백출에서 테스토스테론 수치로 평가되었다. 그 중 대계를 비롯해 감송향과 백질려에서 사용된 EV 모델은 테스토스테론 수치를 상승시키는 정도가 1.5배 미만이었다. 이는 계피, 지골피, 백출에서 각각 사용된 DHT와 Poretsky's method, TP모델의 테스토스테론 수치가 정상군 대비 약 2~3.5배 가량 높은 값을 나타내며(Fig. 2), 다낭성 난소 증후군 환자는 정상인 대비 2~3배 정도 높아졌다는 연구조사 결과와 차이를 보인다<sup>49)</sup>.

난소중량을 수치화한 연구에서 그의 감소율은 대산 48.7%, 백출 32.4%, 대계 28.6% 순이었다(Fig. 3). 대산과 백출은 TP, 대계는 EV 모델에서 증가한 난소중량을 유의하게 감소시켰다. 반면, 향부자, 조각자, 당귀, 반하는 병태 모델에서

감소한 난소중량을 유의하게 증가시켰는데, 이들은 모두 EV를 다낭성 난소 유발 물질로 사용하였다. 실제 다낭성 난소 증후군 여성과 유사하게 난소 크기가 2배 가까이 증가하는 TP 모델과 달리, 대부분의 EV 모델은 다낭성 난소를 보이는 하나, 난소의 크기가 정상군에 비해 육안적으로도 현저히 위축되어 있었다.

난포 및 황체 수의 변화를 확인한 모든 연구에서는 실험군이 대조군 대비 유의한 난포 성장 양상을 보인다고 하였다. 특히 보고된 수치 중 대계는 93.7%의 회복률을 보였으며, 백질려 81.5%, 당귀 36.8%, 대산 27.8%로 난포낭종의 수를 감소시켰고(Fig. 4), 울무는 메트포르민 투여군에 근접한 수준으로 유의한 결과를 보였다. 폐쇄난포 수치를 보고한 연구에서 그 감소율은 백질려 67.9%, 당귀 36.8%, 대산 -7.5%로 나타났다. 대산은 각 군의 폐쇄난포 수에서는 유의한 차이를 보이지 않았으나 폐쇄난포의 크기는 유의하게 감소시켰다( $p < 0.001$ ). 황체 수의 증가량을 수치화한 대계와 백질려는 모두 유의한 회복률을 보였다. 제시된 수치를 토대로 살펴볼 때, 전반적으로 대계와 백질려가 난소의 정상적인 성장 및 황체 형성에 대한 효과가 두드러진 것으로 나타났다.

생식 주기는 백출, 감송향, 백질려, 울무에서 평가되었다. 이 중 동일한 실험 환경에서 관찰된 감송향과 백질려에서 생식주기의 개시 및 정상화는 감송향이 백질려에 비해 빠른 효과를 보였으며 용량 의존적으로 나타났다. 울무는 메트포르민 투여군과 유사한 정도로 생식주기를 회복시켰다. 또한, 생식주기의 출현 빈도에 있어서 EV 모델과 DHEA 모델

은 각각 발정기와 발정휴지기를 지속하여, 다른 환경을 나타내었다.

이와 같이 병태 모델의 테스토스테론 수치, 난소 중량, 난포 낭종 수의 변화 및 생식 주기에서 실제 다낭성 난소 증후군 환자와 상이한 모습이 종종 관찰되었는데, 이는 인간과 다른 생식주기를 갖는 설치류에 에스트로겐과 안드로겐이 투여되어 발생하게 된 복합적인 결과물이라고 생각된다.

이 외에 진단기준 항목에 포함되지 않은 호르몬, 면역 및 염증 관련 인자, 심혈관대사관련 요소 등에 대해서도 각 실험 연구에서 평가된 부분이 있었다(Table 3). 그러나 같은 항목을 평가한 연구가 50% 미만이며, IGFR, TNF- $\alpha$  등의 경우, 다낭성 난소 증후군 환자와 정상인 사이에서 그 차이가 유의하지 않다는 보고<sup>50,51)</sup>들이 있어 아직 연구가 더 필요할 것으로 생각된다. 이러한 요소들은, 다낭성 난소 증후군의 심혈관계 합병증과 관련된 병태생리를 파악을 위한 연구에서는 그 중요도를 높게 둘 수 있는 부분이나, 약의 효능을 보고자 할 때는 주요 진단기준에 대한 항목들이 모두 평가된 시점에서 추가적으로 다뤄져야 하는 부분이라고 생각된다. 이와 같은 맥락에서, 다낭성 난소 모델 유도 시에도, NIH나 AES와 같이 특이도가 높은 진단기준을 적용하거나, 민감도가 높은 Rotterdam 기준에서 가능한 많은 항목을 만족시키는 방법이 다낭성 난소 증후군 환자에 대한 약물의 효능 파악에 더 용이할 것으로 보인다.

본 연구는 국내외 데이터베이스를 대상으로 다낭성 난소 유발 동물 모델에게 단미 한약물을 적용하여 그 효과를 연구

한 논문들을 비교 분석하였다. 이는 향후 다낭성 난소 증후군 관련 한약 연구에 유용한 기초자료로 활용 될 수 있을 것으로 사료되지만, 각 실험의 중재내용이나 환경적 요소에 상이한 부분이 있어 그 비교 결과의 신뢰도에 한계를 가지고 있다.

## V. 결 론

국내외 발표된 다낭성 난소 쥐 모델에 대하여 효과를 연구한 14가지 단미 한약제를 Rotterdam 진단기준을 중심으로 살펴본 바에 따르면 백질려, 감송향, 백출, 울무, 대산, 대계 등이 유의한 결과를 나타내었다.

Received : Jan 26, 2018

Revised : Jan 26, 2018

Accepted : Feb 14, 2018

## References

1. March WA, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-51.
2. ESHRE/ASRM. Thessaloniki Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(8):462-77.
3. Torre A, Fernandez H. Polycystic ovary syndrome(PCOS). *J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris).* 2007;36(11):423-46.

4. Chae SJ, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1924-31.
5. Min EG, et al. The polycystic ovary syndrome. *J Korean Obstet gynecol.* 2008;51(8):805-19.
6. Legro RS, Zhang H. Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(15):119-29.
7. Won AN, Choi MS, Kim DI. A Review on Clinical Studies of Herbal Treatment for Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome.-Focusing on Chinese Clinical Trials. *J Korean Obstet Gynecol.* 2014;27(4):43-56.
8. An TEB, Kim DC. Review of Experimental Studies on Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovarian Syndrome in Herbal Medicine. *J Korean Obstet gynecol.* 2014;27(4):25-42.
9. Bae SJ, Kim HJ, Lee DN. Effects of *Hyeolbuchukeo-tang* on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and the Conception of Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2012;25(2):43-65.
10. Kim HJ, Kim YS, Lim EM. Effects of *Changbuyeukgun-tang* on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2008;21(2):1-16.
11. Kim JD, et al. Effects of *Ojeok-san* on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries. *J Korean Obstet Gynecol.* 2011;24(1):27-41.
12. Lee IJ, et al. Effects of *Yongdamsagan-tang* on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and on the Conception in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2011;24(3):48-72.
13. Lee YK, et al. Effects of *Gwibi-tang* on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2008;21(3):60-74.
14. Nam EJ, et al. Effects of *Jeongkyeong-tang* on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2007;20(1):99-113.
15. Yang SJ, et al. Effects of *Changbudodam-tang* on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2002;15(2):1-11.
16. Yang JM, et al. Effects of *Jokyeongjongok-tang* on the Maturation of Follicles and NGF Expression in Rats with Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries. *J Korean Obstet Gynecol.* 2011;24(2):52-67.
17. Yoo YK, et al. Effects of *Shingihwanhapchangbudodam-tang* on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovary in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2007;20(1):84-98.
18. Yun MH, et al. Effects of *Gaeullijin-tang* on the Progression of the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries in Rats. *J Korean Obstet Gynecol.* 2010;23(2):1-19.
19. Kim SH. Establishment of in vitro

- experimental model of polycystic ovary syndrome and effects of *Evodiae Fructus*. Department of Oriental Medicine, Graduate School, Dong Guk University. 2017.
20. Gu HJ, Cho SH. Effects of *Gleditsiae Spina*(GS) on the Polycystic Ovary Induced by Estradiol Valerate in Rats. J Korean Obstet Gynecol. 2010;23(2) :71-84.
  21. Ryu K, Cho S. Effects of *Angelicae Gigantis Radix* on Gene Expression of Ovarian Tissue in Polycystic Ovary Syndrome Rats. J Korean Obstet Gynecol. 2011;24(3) :28-47.
  22. Yang DS, et al. Effects of *Cyperii Rhizoma*(CR) on the Polycystic Ovaries Induced by Estradiol Valerate in Rats. J Korean Obstet Gynecol. 2010; 23(4) :35-46.
  23. Park CI, Park MK. Effects of *Cyperii Rhizoma* on Relevant Conditions of Metabolic Syndrome in Rats with Polycystic Ovary Syndrome. J Korean Obstet Gynecol. 2011;24(4) :20-30.
  24. Kim HW, et al. Effects of *Angelicae Gigantis Radix*(AGR) on Polycystic Ovary induced by Estradiol Valerate in rats. Kor J Herbology. 2011;26(1) :81-5.
  25. Shin DS, et al. Effects of *Angelicae Gleditsiae Spina* on Polycystic Ovary Induced by Estradiol Valerate in Rats. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 2011;25(4) :658-62.
  26. Yeo EJ, et al. Effects of *Pinelliae Rhizoma*(PR) on Ovarian Tissue in Polycystic Ovary Syndrome(PCOS) Rats. J Korean Obstet Gynecol. 2012; 25(2) :66-77.
  27. Dehghan A, Esfandiari A, Bigdeli SM. Alternative treatment of ovarian cysts with *Tribulus terrestris* extract: a rat model. Reprod Domest Anim. 2012; 47(1) :e12-5.
  28. Heibashy M, Mazen G, Shahin M. Metabolic changes and hormonal disturbances in polycystic ovarian syndrome rats and the amelioration effects of metformin and/or cinnamon extraction. J Am Sci. 2013;9(12) : 54-62.
  29. Wu CH, et al. Potential benefits of Adlay on hyperandrogenism in human chorionic gonadotropin-treated theca cells and a rodent model of polycystic ovary syndrome. Journal of functional foods. 2014;11 :393-406.
  30. Sandeep PM, Bovee TF, Sreejith K. Anti-Androgenic Activity of *Nardostachys jatamansi DC* and *Tribulus terrestris L.* and Their Beneficial Effects on Polycystic Ovary Syndrome-Induced Rat Models. Metab Syndr Relat Disord. 2015;13(6) :248-54.
  31. Zhang T, Guo JY. Effects of *Lycii Cortex* on express of PI3K/PKB in PCOS rats. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2015;40(10) :2004-8.
  32. Barazesh F, et al. The Effect of Hydroalcoholic Extract of *Glycyrrhizaglabra L.*(licorice) Root on Serum Level of Glucose, Triglyceride and Cholesterol in Polycystic Ovary Syndrome Induced

- by Letrozole in Rats. *Armaghane-danesh*. 2016;21(2):148-59.
33. Zhou J, et al. An *Atractylodes macrocephala koidz* extract alleviates hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9(2):2758-67.
34. Kayedpoor P, et al. Anti-inflammatory Effect of *Silymarin* on Ovarian Immunohistochemical Localization of TNF- $\alpha$  Associated with Systemic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Morphol*. 2017;35(2):723-32.
35. Bashir Y, Tahir M, Lone KP. Effect of aqueous garlic extract on androgen induced changes in ovaries of prepubertal female albino rats. *Biomedica*. 2017; 33(2):113-9.
36. Atashpour S, et al. Comparison of the effects of *Ginger* extract with clomiphene citrate on sex hormones in rats with polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Biomed*. 2017;15(9):561-8.
37. The Society of Korean Medicine Obstetric and Gynecology. *Oriental Obstetric and Gynecology*.(volume two) Seoul: Eui Seoung Dang Publisher. 2012:225.
38. Balen AH, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(6):687-708.
39. The Society of Korean Medicine Obstetric and Gynecology. *Oriental Obstetric and Gynecology*.(volume one) Seoul: Eui Seoung Dang Publisher. 2012:233.
40. Goldspink DF. The effects of denervation on protein turnover of rat skeletal muscle. *Biochem J*. 1976;156(1):71-80.
41. Sua T, et al. Standardization of the manufacturing procedure for *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*. *J Ethnopharmacol*. 2016; 193:663-9.
42. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Rodent Models for Human Polycystic Ovary Syndrome. *Biol Reprod*. 2012; 86(5):1-12.
43. Bogovich K, Clemons J, Poretsky, L. Insulin has a biphasic effect on the ability of human chorionic gonadotropin to induce ovarian cysts in the rat. *Metabolism*. 1999;48(8):995-1002.
44. Danni S, Donna FV. Animal models of polycystic ovary syndrome: a focused review of rodent models in relationship to clinical phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertil Steril*. 2012;98(1):185-93.
45. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype. *Steroids*. 2013;78(8):734-40.
46. Houten ELAF, Visser JA. Mouse models to study polycystic ovary syndrome: A possible link between metabolism and ovarian function? *Reprod Biol*. 2014;14(1):32-43.
47. Noroozadeh M, et al. Hormone-induced rat model of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Life Sci*. 2017;
-

- 191:259-72.
49. Southren AL, et al. Testosterone and androstenedione metabolism in the polycystic ovary syndrome: studies of the percentage binding of testosterone in plasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29(10):1356-63.
50. Lee HJ, Oh JY, Sung YA. Adipokines, insulin-like growth factor binding protein-3 levels, and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Korean J Intern Med.* 2013;28(4):456-63.
51. Kwon H, et al. mRNA expression pattern of insulin-like growth factor components of granulosa cells and cumulus cells in women with and without polycystic ovary syndrome according to oocyte maturity. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2417-20.