

산·학·연 논문

어린이 키 성장 개선 식의약 소재 개발 현황

임 동 욱

한국식품연구원 식품기능연구본부

Current Status of Development of Food and Pharmaceutical Ingredients for Improving Longitudinal Bone Growth

Dong Wook Lim

Division of Functional Food Research, Korea Food Research Institute, Wanju 55365, Korea

서 론

성장(growth)은 키와 체중 등의 양적증가과정을 의미하며 외부적으로는 적절한 영양공급과 내부적으로는 호르몬 등의 복합 작용에 의해 나타난다. 정상적인 소아의 성장은 유전 및 환경적인 요인에 의하여 결정되는데 최근 서구화된 식습관과 사회경제적 여건이 좋아짐에 따라 평균 신장의 길이가 증가하면서 큰 키를 선호하는 사회적인 분위기가 높게 형성되었고, 소아·청소년 키 성장에 대한 부모의 관심이 많이 증가하였다. 성장은 단순한 신체의 양적 증가가 아니며, 사회적, 개인 심리적 및 경제적 연관성 등을 나타낼 수 있는 매우 중요한 요소로 나타나게 되었다.

저신장(short stature)이란 동일한 연령 및 성별 소아의 키 정규분포가 100명 중 3번째 이내인 3% 미만인 경우를 의미하며 크게 1차성 성장장애, 2차성 성장장애 및 특발성 저신장증(idiopathic short stature)으로 분류된다. 1차성 성장장애는 골격계 자체의 문제로 유전적 문제 등 내인적 결함에 의해 발생하여 출생 때부터 성장지연이 지속되며, 2차성 성장장애는 영양 결핍, 만성질환, 내분비질환 등이 포함된 후천적 요인으로 인해 성장지연이 발생되지만 적절한 시기에 원인 질환이 교정되면 성장장애가 회복될 수 있다(1). 특발성 저신장증은 체내 성장호르몬의 수치가 정상범위이고 유전적 또는 신체적 문제점 없이 또래의 평균 신장보다 저신장을 나타내는 경우이며 넓은 의미로 가족성 저신장과 체질성 성장지연도 포함된다. 이외에도 성장

호르몬 신경분비장애, 성장호르몬 수용체 이상, short stature homeobox(SHOX) 유전자를 포함한 일부 유전자 이상 등이 발병 원인으로 보고되고 있다. 역학연구에 따르면 저신장으로 의뢰된 전체 소아 중 특발성 저신장증의 비율이 약 80%로 추정되고 있다(2).

유전적 성장호르몬 결핍에 따른 저신장증과 마찬가지로 치료를 위해 성장호르몬제(recombinant human growth hormone, rhGH) 투여가 시도되고 있다. 이에 특발성 저신장 환자들에게 성장호르몬 치료를 진행한 결과 유의적으로 신장 표준편차점수의 증가가 관찰되었고(3), 치료 시작 시 대상 연령이 어릴수록, 치료기간이 길수록, 성장호르몬 치료 용량이 클수록 치료 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 하지만 치료 효과에서 개인 간의 차이가 심하여 일부에서는 뚜렷한 효과가 없다는 보고 또한 있으며(4), 성장호르몬을 투여하는 방법이 주사제 형태로 한정되어 있기 때문에 장기간 치료를 진행할 시 나타나는 투여 과정의 불편함과 고비용 등이 불가피하다. 국내 조사 결과에 따르면 성장호르몬 치료에 대한 만족도는 29.1%로 낮게 나타났고, 치료 대상 아동 삶의 질에 긍정적인 영향을 미치지 못한다는 연구 결과 또한 존재한다(5).

성장호르몬 대체 치료 방법으로 기능성 식품 또는 한의학적 접근방법을 선호하는 경향이 높게 나타나는데, 이러한 분위기는 최근 한방소아·청소년과 외래 환자의 방문 비율 중 소아 성장 계통의 비율이 매년 증가하는 요인 중 하나일 것으로 보인다(6). 국내의 경우 현재까지 어린이 키 성장에 도움을 줄 수 있는 기능성 원료로 황기추출물 등 복합물인 HT042가 2014년에 개별인정

형원료로 단 1건만 인정을 받았으며 사회적으로 높은 관심이 시사되었고, 따라서 천연 생약재료부터 성장호르몬과 유사한 효능을 나타내는 기능성 소재를 개발하는 연구가 활발하게 진행되고 있다. 국내의 경우 어린이 키 성장 관련 제품은 소비자들의 제품구매력이 높게 나타나고 성장 가능성이 매우 높은 산업이므로, 다양한 소재의 제품 개발이 객관적이고 과학적으로 다양한 시험 모델을 통해 그 기능성을 입증하는 것이 매우 중요하다. 본 원고에서는 성장에 관여하는 성장호르몬의 작용기전과 성장판(growth plate) 내 주요 바이오마커 등을 간략하게 소개하여 어린이 키 성장 관련 기능성평가를 위한 이해와 접근성을 높이고, 천연물을 포함한 식품소재를 이용하여 어린이 키 성장에 도움을 줄 수 있는 기능성 소재 개발의 특허 및 연구 동향, 그리고 전망에 대해 함께 살펴보고자 한다.

성장호르몬 작용기전 및 주요 바이오마커

성장호르몬(growth hormone, GH)은 다양한 조직에 분포된 성장호르몬 수용체(growth hormone receptor, GHR)를 통하여 세포의 성장 및 대사기능을 조절하는 작용을 나타내는데, 이러한 일련의 합성, 분비하는 요소 및 과정들을 일컬어 성장호르몬 축(GH axis) 또는 소마토트로핀 축(somatotropic axis)이라고 부른다(7). 성장호르몬은 뇌하수체 전엽(anterior pituitary)의 성장호르몬 분비세포(somatotropes)에서 합성되는데 성장호르몬의 분비를 자극하는 성장호르몬 방출호르몬(growth hormone releasing hormone)과 시상하부(hypothalamus)에서 성장호르몬 분비를 억제하는 소마토스타틴(somatostatin)의 상호작용에 의해 조절된다(8). 분비된 성장호르몬은 성장호르몬 수용체와 결합 후 Janus kinase 2(JAK2)를 활성화하고 signal transducer and activator of transcription-5b(STAT5B)의 인산화를 촉진시켜 간 및 골격에서 인슐린유사 성장인자(insulin-like growth factor-1, IGF-1)의 합성 및 분비를 증가시킨다(9). 이후 IGF-1은 인슐린유사 성장인자 결합단백질-3(IGF binding protein-3, IGFBP-3), acid-labile subunit(ALS)와 결합하여 삼중복합체(ternary complex, IGF-1+IGFBP-3+ALS)의 형태로 성장판으로 이동한다. 이후 pregnancy-associated plasma protein A-2(PAPPA-2)에 의해 삼중복합체가 끊어지면서 유리된 IGF-1이 성장판의 IGF-1 수용체와 결합 및 연골세포의 증식과 분화를 촉진시켜 뼈의 길이 성장을 나타

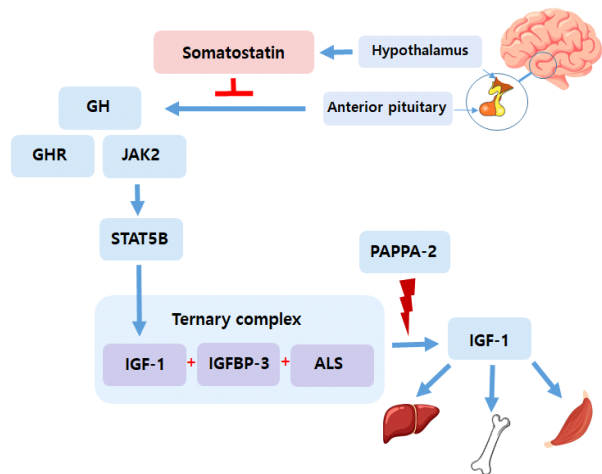


그림 1. 소마토트로핀 축에서 성장호르몬의 작용기전.

게 한다(10,11)(그림 1).

성장판 내 연골 형성 주요 바이오마커

성장판은 연골세포의 집단으로 장골 끝 양단에 위치해 resting zone(RZ), proliferation zone(PZ), hypertrophic zone(HZ)으로 구성되어 증식, 비대, 골화 과정을 거쳐 결국 지속적으로 장골의 길이를 길게 형성한다. 휴지기에 연골세포가 자극받으면 RZ에서 수직 방향으로 증식하고 어느 시기가 되면 증식이 멈추고 PZ에서 분화된 연골세포의 크기가 커진다. 이후 HZ에서 비대해진 연골세포는 기질 소포(matrix vesicle)를 다량 분비하는데 기질 소포 내 칼슘 유입이 촉진되어 이후에 matrix metalloproteinases(MMP)를 분비하고 결국 무기질화에 따른 뼈대가 생성된다(12)(그림 2). 최근 특발성 저신장증에 대한 원인 분석으로 성장판 내 유전적 요인분석의 중요성이 높아지고 있는데 그 중 섬유모세포성장인자 수용체-3(fibroblast growth factor receptor-3, FGFR-3)과 SHOX 유전자가 주목받고 있다(13). 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor, FGF)는 그 수용체인 FGFR-3과 상호작용으로 인해 연골세포의 분화를 억제한다. SHOX는 연골세포의 분화를 촉진하면서 FGFR-3의 생성을 억제한다. 일부 특발성 저신장증 환아들의 약 2~15% 정도가 SHOX 유전자의 결함이 발견되었다(14).

어린이 키 성장 또는 개선용 소재 연구 동향

어린이 키 성장 또는 개선용 소재 관련 연구 동향을 알아보기 위해 국내외 기능성 소재 관련 주요 논문을 살

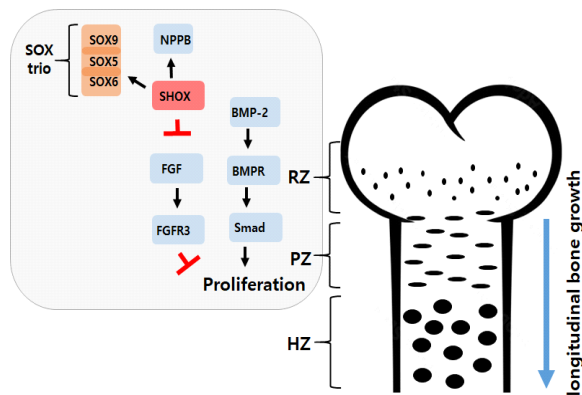


그림 2. 성장판 내 골 길이 증가 작용 기전.

해보았다. 주로 천연물을 포함하여 식용이 가능한 한약재 및 식품소재의 주정 또는 물 추출물을 대상으로 키 성장, 골 길이 증가, 성장판 촉진 등 어린이 키 성장에 직접적으로 관여되는 검색어로 나타나는 논문 위주로 선별하였다. 선별 결과 국내 어린이 키 성장 관련 개별 인정원료 소재인 가시오가피, 속단, 황기 복합 추출물을 포함하여 식품소재보다 주로 단일 한약재 또는 전통 처방전을 참고한 복합물 형태의 추출물이 대부분이었으며 주로 어린 설치류(Sprague Dawley rat 또는 Wistar rat, 3~4주령, 체중 45~80 g) 실험동물을 대상으로 해당 소재를 경구 투여 후 골 길이 성장 관련 지표 및 바이오마커의 변화를 측정하였다. rhGH를 양성대조군으로 선정하여 기능성 소재 추출물 투여에 따른 실험동물의 몸무게, 몸길이, 경골 성장판의 길이 및 두께, 골길

이 성장속도 측정, 골밀도, 혈중 및 조직 내 인슐린유사 성장인자 또는 관련 결합단백질 등을 비교 분석하였다(표 1). 특히 골길이 성장속도 측정모델이 주요 결과로 서술되었는데 tetracycline이 칼슘과 chelate 결합을 통해 골에 침착되는 원리를 이용하여 족경골 성장판에서 신생되는 골길이를 측정하는 방법이다(15)(그림 3).

어린이 키 성장 또는 개선용 소재 특허 동향

어린이 키 성장 또는 개선용 소재 관련주요 특허는 식용이 가능한 천연물 유래 조성물에 대한 특허를 위주로 검색어를 선정하여 검색하였다. 검색 결과 어린이 키 성장 개선 및 증진용 건강기능식품과 관련하여 미국이 34%(151건)로 가장 많은 특허를 보유한 것으로 확인되었으며, 다음으로 한국 26%(116건), 유럽 21%(93건), 일본 19%(86건) 순으로 나타났다(그림 4A). 연도별 특허출원 수를 보면, 1990년대 후반부터 관련 특허출원이 일정 수준의 증가가 나타났고, 2000년대 이후 특허출원 수가 급격하게 증가하였으나 2017년을 정점으로 등락을 반복하며 특허출원 누적 건수가 증가되고 있음을 알 수 있었다(그림 4B). 국가별 특허출원 동향을 살펴보면 한 해 특허출원 수가 많은 수준은 아니었으나, 전반적으로 1990년대 후반부터 특허출원이 지속적으로 증가하였고, 미국의 경우 1990년대 중반부터 특허출원 수가 유지되고 있다. 한국의 경우 2000년대 초반에 특허출원 수가 증가하였고, 2018년 최대 특허

표 1. 어린이 키 성장 또는 개선용 소재 주요 리스트

No.	소재	지표성분 (추출물 유효 농도)	주요 기능성 평가 항목	참고 문헌
1	HT042 - Eleutherococcus senticosus (가시오가피) - Phlomis umbrosa (속단) - Astragalus membranaceus (황기)	Chlorogenic acid Caffeic acid Eleutheroside E Ferulic acid Formononetin Shanzhiside methylester (100 mg/kg for 4 days)	Body weight Nose-to-tail length Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	16
2	Eleutherococcus senticosus (가시오가피) Hordeum vulgare seed (보리 씨앗)	Eleutheroside E Tricin (200 mg/kg for 10 days)	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2 IGFBP-3	17
3	Phlomis umbrosa (속단)	1,000 mg/kg for 10 days	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2 IGFBP-3	18
4	Amomum villosum (사인)	500 mg/kg for 4 days	Body weight Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	19

표 1. 계속

No.	소재	지표성분 (추출물 유효 농도)	주요 기능성 평가 항목	참고 문헌
5	Allium fistulosum (파)	N-trans-coumaroyl tyramine N-trans-feruloyltyramine N-trans-feruloyl-3'-methoxytyramine N-trans-decursidate (100 mg/kg for 4 weeks)	Proximal tibial length BMD, BMC Serum ALP, OC, Pro-collagen I alpha 1, Calcium	20
6	Eucommia ulmoides (두충)	Geniposide (100 mg/kg for 4 days)	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	21
7	Humulus japonicus (환삼덩굴)	100 mg/kg for 5 weeks	Proximal tibial length IGF-1 IGFBP-3	22
8	Yukmijihwangtang (육미지황탕) - Rehmannia glutinosa (지황) - Cornus officinalis (산수유) - Dioscorea batatas (마) - Alisma orientale (택사) - Poria cocos (복령) - Paeonia suffruticosa (모란)	5-hydroxymethyl-2-furaldehyde Paeoniflorin (100 mg/kg for 4 days)	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2 IGFBP-3	23
9	Phyllostachyos Caulis in Taeniam (죽여)	200 mg/kg for 4 days	Proximal tibial length IGF-1 Osteocalcin	24
10	Jaoga-Yukmiwon (자오가육미원) - Acanthopanax senticosus (가시오가피) - Rehmannia glutinosa (지황) - Dioscorea japonica (참마) - Cornus officinalis (산수유) - Cervus nippon (녹용) - Panax ginseng (인삼)	100 mg/kg for 5 days	Proximal tibial length BMP-2	25
11	Allium macrostemon (산달래)	100 mg/kg for 10 days	Body weight Food intake Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	26
12	Velvet antler (녹용)	100 mg/kg for 5days	Proximal tibial length BMP-2 ALP activity, Collagen synthesis, Calcium, Osteocalcin	27
13	Siwu decoction - Angelica sinensis (중국당귀) - Cnidium officinale (천궁) - Paeonia lactiflora (적작약) - Rehmannia glutinosa (지황)	Ligustilide 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde Paeoniflorin (100, 300 mg/kg for 4 days)	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	28
14	Phellodendri cortex (황백)	Berberine chloride (100, 300 mg/kg for 7 days)	Proximal tibial length IGF-1 BMP-2	29
15	Rhizoma Anemarrhenae (지모)	Mangiferin Neomangiferin Isomangiferin Anemarsaponin E 7-O-methylmangiferin Officinalisinin I Timosaponin BII, AI, AIII (50 mg/kg for 10 days)	Proximal tibial length IGF-1 JAK2 STAT5	30

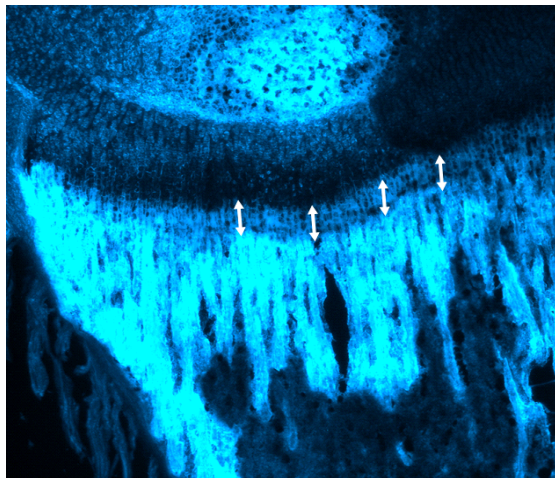


그림 3. 족경골 성장판에서 신생되는 골길이 측정방법.

출원이 이루어졌다. 성장 촉진용 건강기능식품 관련 특허를 다수 보유한 출원인을 살펴보면, 상위 다출원인으로는 Merck, Nestle SA, Nestec SA, 한국화학연구원, Murray Goulburn 등으로 나타났으며(그림 4C), 특허출원의 주요 연구 분야(International Patent Classification, IPC) 동향을 살펴본 결과 의약품 제제인 A61K에 집중되어 특허출원이 이루어진 것을 확인할 수 있었다(그림 4D).

국내 주요 특허의 대표적인 소재로는 녹용, 인삼, 겨

우살이, 복분자, 삼칠근, 지유, 오가피, 황기, 한속단, 당귀, 맥아, 헛개나무, 삼채뿌리 등의 다양한 한약재로 확인되었고, 이러한 기능성 소재들은 대부분 식용이 가능하여 기능성 식품의 주원료 또는 부원료로 사용이 가능한 것으로 나타났다(표 2).

결론

성장은 단순한 신체의 양적 증가가 아니며, 사회적, 개인 심리적 및 경제적 연관성 등을 나타낼 수 있는 매우 중요한 요소로 나타나게 되었다. 특히 국내의 경우 평균 신장의 길이가 증가되면서 큰 키를 선호하는 사회적인 분위기가 매우 높게 형성되어있다. 한약재 등과 같은 대체요법을 통하여 이를 해결하고자 하나 해당 소재의 객관적이고 과학적인 전임상/임상 연구 결과가 부족한 상황이며, 어린이 키 성장 관련 효능이 검증되지 않는 일반식품 및 비타민 제품 등이 허위·과대광고를 포함하고 있어 사회적으로 큰 문제점이 나타날 수 있다. 현재까지 황기추출물 등 복합물인 HT042가 개별인정형원료로 단 1건만 인정을 받았다. 소재의 개발 및 연구 단계는 아직 성장기에 있는 분야이며 소재의 기능성을 평가하고 소재 도출에 있어서 진입장벽이 높지 않은 실정이라 사료되어 우수한 효능과 부작용이 없는 다양

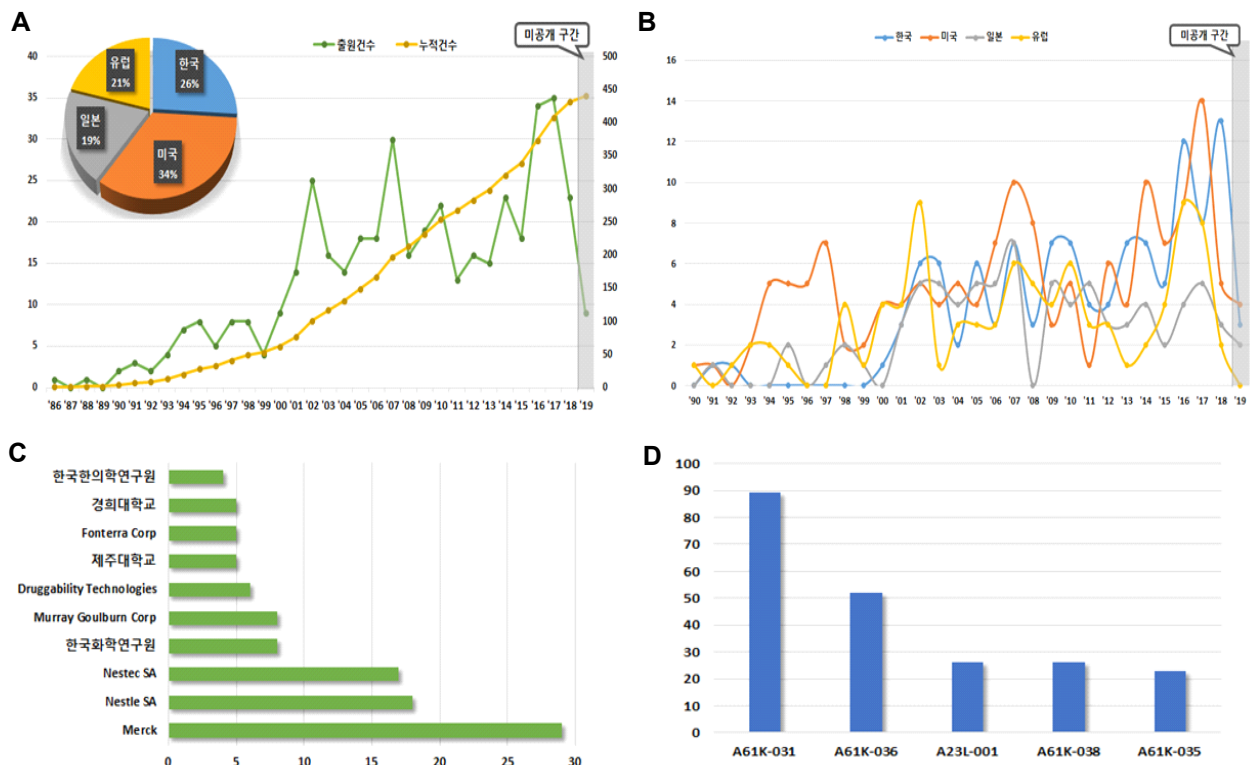


그림 4. 어린이 키 성장 또는 개선용 소재 관련 국가별(A), 연도별(B) 특허출원 동향, 상위 다출원인(C) 및 주요 IPC 분류(D).

표 2. 어린이 키 성장 또는 개선용 소재 관련 국내 주요 특허 리스트

No.	공개/등록번호	발명의 명칭	기능성 소재	출원인
1	KR 10-20230000530	녹용 추출물을 포함하는 키 성장 촉진용 조성물	녹용 추출물	광동제약
2	KR 10-1559937	홍화씨 추출물, 보스웰리아 추출물 및 황금 추출물을 유효성분으로 함유하는 뼈 길이 성장 촉진용 및 골밀도 증가용 식품 조성물	홍화씨, 보스웰리아, 황금 추출물	프롬바이오
3	KR 10-1693731	인삼 열매 추출물을 함유하는 성장촉진용 조성물	인삼 열매 추출물	아모레퍼시픽
4	KR 10-0818204	겨우살이 추출물을 유효성분으로 함유하는 골길이 성장촉진용 조성물	겨우살이 추출물	뉴메드
5	KR 10-1376052	복분자 추출물 또는 이로부터 분리된 에틸아세테이트분획물을 함유하는 뼈 성장촉진효과를 나타내는 식품조성물	복분자 추출물	한미양행
6	KR 10-1615991	클로렐라 추출물 및 생약 추출분말을 포함하는 성장 촉진용 조성물	클로렐라 추출물	대상
7	KR 10-2230955	당근잎을 유효성분으로 포함하는 뼈 성장 촉진용 조성물	당근잎 추출물	한국한의학연구원
8	KR 10-2230958	수분초를 유효성분으로 포함하는 뼈 성장 촉진용 조성물	수분초 추출물	한국한의학연구원
9	KR 10-2106401	마치현을 유효성분으로 포함하는 뼈 성장 촉진용 조성물	마치현 추출물	한국한의학연구원
10	KR 10-2106400	지유를 유효성분으로 포함하는 뼈 성장 촉진용 조성물	지유 추출물	한국한의학연구원
11	KR 10-0576129	삼칠근 추출물을 유효성분으로 하는 성장호르몬분비촉진용 조성물	삼칠근 추출물	한국한의학연구원
12	KR 10-2147891	뼈 성장 촉진 활성을 갖는 총시죽 조성물	총시죽 조성물 (총백, 두시)	한국식품연구원
13	KR 10-2142469	뼈 성장 촉진 활성을 갖는 총백죽 조성물	총백죽 조성물 (총백)	한국식품연구원
14	KR 10-2148710	뼈 성장 촉진 활성을 갖는 마치현죽 조성물	마치현죽 조성물 (마치현)	한국식품연구원
15	KR 10-1972639	L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물	오가피 추출물	경희대학교
16	KR 10-0997215	황기 생약추출물 또는 이로부터 분리된 에틸아세테이트분획물을 함유하는 골길이 성장 장애 치료 및 예방용약조성물	황기 추출물	경희대학교
17	KR 10-1641415	한속단, 황기, 산약, 가시오가피 및 당귀의 복합 추출물을 유효성분으로 함유하는 골길이 성장 촉진용 조성물	한속단, 황기, 산약, 가시오가피, 당귀 복합추출물	경희대학교
18	KR 10-0851855	생약복합재 추출물을 함유하는 골길이 성장 촉진용 약학적 조성물	속단, 산약, 황기, 가시오가피, 당귀	경희대학교
19	KR 10-1972639	L-아르기닌 및 오가피 추출물을 유효성분으로 포함하는 골길이 성장 촉진용 식품 조성물	L-아르기닌 및 오가피 추출물	경희대학교
20	KR 10-1659667	맥아 추출물을 함유하는 성장 장애 예방 또는 치료용 조성물	맥아 추출물	경희대학교
21	KR 10-2160627	헛개나무 가지 추출물을 함유하는 골 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물	헛개나무 가지 추출물	순천대학교
22	KR 10-1637344	삼채뿌리 추출물을 유효성분으로 포함하는 골 성장 촉진용 조성물	삼채뿌리 추출물	중앙대학교
23	KR 10-1720935	구판 추출물을 유효성분으로 함유하는 성장호르몬관련 유전자 발현 증가용 조성물	구판 추출물	호서대학교

한 기능성 소재 개발이 가능할 것으로 보인다. 또한 성장호르몬의 세계시장규모는 2020년 기준으로 약 35억 달러로 연간 6.2%, 국내는 약 1,030억 원으로 연간 7%의 성장률을 나타내며, 성장호르몬은 터너증후군 관련 단신증, 만성신부전증 및 성인의 성장호르몬 결핍증 등으로 적용 범위를 확대할 수 있는 잠재력이 매우 큰 시장이다. 이러한 이유로 식품의 고부가가치 제고 측면에서 성장호르몬과 유사한 효능을 나타내는 기능성 소재

개발은 미래 신시장 창출 가능성이 매우 높은 분야로 기대된다.

감사의 글

본 원고는 2023년 과학기술정보통신부 재원으로 한국 식품연구원 주요사업(E0210201-03)의 지원을 받아 수행한 연구 결과로 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. 남효경. 저신장 소아청소년의 임상적 접근. 이화의학지. 2021. 44:111-116.
2. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr. 1994. 125:29-35.
3. Chung WY, Yoo HW, Hwang JS, Ko CW, Kim HS, Jin DK, et al. Effect of growth hormone therapy on height velocity in Korean children with idiopathic short stature: a phase III randomised controlled trial. Horm Res Paediatr. 2018. 90:44-53.
4. Lanes R, Briceño LGG. Alternatives in the treatment of short stature. Adv Pediatr. 2017. 64:111-131.
5. 이보람, 권찬영, 장수빈. 특발성 저신장의 경제성 평가 연구 경향 분석: 체계적 문헌고찰. 대한한방소아과학회지. 2021. 35(2): 1-10.
6. 이은주, 이보람, 이지홍, 장규태. 한방소아·청소년과 외래 환자 주소증의 최근 경향에 대한 연구. 대한한방소아과학회지. 2016. 30(1):45-58.
7. Renaville R, Hammadi M, Portetelle D. Role of the somatotrophic axis in the mammalian metabolism. Domest Anim Endocrinol. 2002. 23:351-360.
8. 박승준. 성장호르몬 분비의 신경내분비적 조절기전. 대한소아내분비학회지. 2010. 15:151-156.
9. Brooks AJ, Waters MJ. The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2010. 6:515-525.
10. Christians JK, Hoefflich A, Keightley PD. PAPP_{A2}, an enzyme that cleaves an insulin-like growth-factor-binding protein, is a candidate gene for a quantitative trait locus affecting body size in mice. Genetics. 2006. 173:1547-1553.
11. 김호성. 성장장애에서 인슐린양 성장인자와 인슐린양 성장인자 결합단백질의 역할. 대한내분비학회지. 2003. 18:543-551.
12. 신충호. 호르몬의 성장판 조절. 대한소아내분비학회지. 2006. 11:117-122.
13. Faienza MF, Chiarito M, Brunetti G, D'Amato G. Growth plate gene involvement and isolated short stature. Endocrine. 2021. 71:28-34.
14. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011. 75:81-89.
15. Hansson LI, Menander-Sellman K, Stenström A, Thorngren KG. Rate of normal longitudinal bone growth in the rat. Calcif Tissue Res. 1972. 10:238-251.
16. Kim MY, Park Y, Pandit NR, Kim J, Song M, Park J, et al. The herbal formula HT042 induces longitudinal bone growth in adolescent female rats. J Med Food. 2010. 13:1376-1384.
17. Lee D, Lee SH, Cho N, Kim YS, Song J, Kim H. Effects of Eleutherococcus extract mixture on endochondral bone formation in rats. Int J Mol Sci. 2019. 20:1253. <https://doi.org/10.3390/ijms20051253>
18. Lee D, Kim YS, Song J, Kim HS, Lee HJ, Guo H, et al. Effects of *Phlomis umbrosa* root on longitudinal bone growth rate in adolescent female rats. Molecules. 2016. 21:461. <https://doi.org/10.3390/molecules21040461>
19. Lee SH, Kim JY, Kim H, Park SK, Kim CY, Chung SY, et al. Amomum villosum induces longitudinal bone growth in adolescent female rats. J Tradit Chin Med. 2012. 32:453-458.
20. Ryuk JA, Kim HJ, Hwang JT, Ko BS. Effect of *Allium fistulosum* extracts on the stimulation of longitudinal bone growth in animal modeling diet-induced calcium and vitamin D deficiencies. Appl Sci. 2021. 11:7786. <https://doi.org/10.3390/app11177786>
21. Kim JY, Lee JI, Song M, Lee D, Song J, Kim SY, et al. Effects of *Eucommia ulmoides* extract on longitudinal bone growth rate in adolescent female rats. Phytother Res. 2015. 29:148-153.
22. Kim OK, Yun JM, Lee M, Park SJ, Kim D, Oh DH, et al. A mixture of *Humulus japonicus* increases longitudinal bone growth rate in Sprague Dawley rats. Nutrients. 2020. 12:2625. <https://doi.org/10.3390/nu12092625>
23. Cho SM, Lee SH, Lee D, Lee JH, Chang GT, Kim H. et al. The Korean herbal formulation Yukmijihwangtang

- stimulates longitudinal bone growth in animal models. BMC Complement Altern Med. 2017. 17:239. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1651-1>
24. Chung YH, Lee DY, Lee HS, Hong SA, Park ES, Nam Y, et al. Effects of aqueous extract of *Phyllostachys Caulis in Taeniam* on longitudinal bone growth in adolescent rats. Planta Med. 2016. 82:330-336.
25. Leem K, Park SY, Lee DH, Boo YM, Cho KH, Lim J, et al. Effects of Jaoga-Yukmiwon^(R), a Korean herbal medicine, on chondrocyte proliferation and longitudinal bone growth in adolescent male rats. Phytother Res. 2003. 17:1113-1116.
26. Kim HJ, Lee SH, Lee SH, Lee J, Kim H, Chang GT, et al. Longitudinal bone growth stimulating effect of *Allium macrostemon* in adolescent female rats. Molecules. 2020. 25:5449. <https://doi.org/10.3390/molecules25225449>
27. Kim HK, Kim MG, Leem KH. Comparison of the Effect of velvet antler from different sections on longitudinal bone growth of adolescent rats. Evid Based Complement Alternat Med. 2016. Article ID 1927534. <https://doi.org/10.1155/2016/1927534>
28. Lee D, Lee SH, Lee M, Lee SH, Shin YJ, Lee JY, et al. Effects of Siwu decoction on chondrocyte proliferation of growth plate in adolescent rats. J Ethnopharmacol. 2019. 236:108-113.
29. Lee SH, Lee HJ, Lee SH, Kim YS, Lee D, Chun J, et al. Effects of Huang Bai (*Phellodendri Cortex*) on bone growth and pubertal development in adolescent female rats. Chin Med. 2018. 13:3. <https://doi.org/10.1186/s13020-017-0156-7>
30. Wang YC, Chen KT, Lin SC, Hsu YA, Chang CY, Lin ES, et al. *In vivo* and *in vitro* evidence for growth hormone-like bioactivity of Rhizoma Anemarrhenae extract. Biomed Pharmacother. 2022. 153:113489. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113489>