



Review Article / 종설

桂枝茯苓丸의 配伍분석과 그 생리활성

김도희, 정양삼¹, 윤미정², 윤유식³, 신순식*

동의대학교 한의과대학 방제학교실 및 한방당뇨비만연구소

¹정양삼한의원

²목원대학교 의생명·보건학부

³중앙대학교 의과대학 미생물학교실

Analysis for Compatibility of Gyejibongnyeong-hwan and Its Biological Activities

Do Hoy Kim, Yang Sam Jung¹, Michung Yoon², Yoosik Yoon³, Soon Shik Shin*

Department of Formula Sciences and Research Center of Korean Medicine for Diabetes and Obesity, College of Korean Medicine, Dong-eui University

¹Jungyangsam Oriental Medical Clinic

²Division of Medical Engineering and Health Management, Mok-Won University

³Department of Microbiology, College of Medicine, Chung-Ang University

ABSTRACT

Objectives : We analysed Gyejibongnyeong-hwan's compatibility principle and investigated biological activities by categorizing with molecular level, cellular level, animal level and human level based on Korean study for this formula.

Methods : Gyejibongnyeong-hwan's compatibility principle was examined by the system of chief, deputy, assistant,

and envoy. We looked into studies that presented in Korea from 1956 to 2016 about Gyejibongnyeong-hwan through Korea Institute of Oriental Medicine, Korean medicine information system (OASIS). Then classify into molecular level, cellular level, animal level and human level to analyse.

Results : According to the system of chief, deputy, assistant, and envoy, chief herb is Cinnamomi Ramulus, deputy herb is Persicae Semen, assistant herb is Moutan Cortex, Paeoniae Radix, Poria, and envoy herb is Mel. Biological activities can be detected in transcription factors, enzymes, and inflammatory mediators for molecular level. For cellular level, it can be determined in human uterine endometrial cancer cell, human hepatocarcinoma cell, and human platelets. In mouse and rats for animal level, in ovarian cystoma, menorrhagia, quality of life improvement in postmenopausal women, and blood stasis with motor vehicle accident for human level, biological activities was caught.

Conclusions : From above results, Gyejibongnyeong-hwan is composed in line with the system of chief, deputy, assistant, and envoy. Biological activities are effective to improvement of menorrhagia, anti-cancer, anti-oxidative, anti-inflammation, improvement of atherosclerosis, analgesic, anti-convulsion, wound healing, and improvement of liver function.

Key words : Gyejibongnyeong-hwan, system of chief, deputy, assistant, and envoy, biological activity, cellular level, animal level, human level

I. 서론

桂枝茯苓丸은 活血化癥와 緩消癥塊의 작용을 가진 方劑이다. 『金匱要略』의 「婦人妊娠病脈證并治」에서 처음으로 수재되었고, 「婦人宿有癥病, 經斷未及三月, 而得漏下不止, 胎動在臍上者, 爲癥瘕害.¹⁾」의 癥塊를 전문적으로 치료하는 方劑이다. 그 뒤에 龔廷賢은 『萬病回春』의 「卷之六」 「產育」에서 桂枝茯苓丸을 催生湯으로 이름을 바꾸고 劑型도 丸劑에서 湯劑로 바꾸어 「候產母腹痛, 腰痛, 見胞漿水下.²⁾」일 때 복용하여 催生の 작용을 거두었다. 陳自明은 『婦人大全良方』의 「卷十二 妊娠門」 「妊娠誤服毒藥傷動胎氣方第十」에서 桂枝茯苓丸을 奪命圓으로 이름을 바꾸어 「專治婦人小產, 下血至多, 子死腹中.³⁾」의 死胎不下를 치료하는데 사용하였다. 우리나라의 『東醫寶鑑』 「雜病篇」 「卷十 婦人」에서는 『金匱要略』의 桂枝茯苓丸을 奪命丸이라고 하고, 「婦人宿有癥病, 而孕胎及三月而漏血不止, 胎動在上者, 爲癥害妊娠.⁴⁾」의 癥瘕를 치료하는

데 妙한 효과가 있는 方劑로 인식하였다.

본 연구에서는 桂枝茯苓丸의 配伍원리를 분석하고, 우리나라에서 발표된 논문을 중심으로 분자수준, 세포수준, 동물수준 및 인간수준으로 구분하여 桂枝茯苓丸의 생리활성을 살펴보고자 한다.

II. 연구방법

계지복령환의 配伍원리는 方劑학의 전통적인 이론인 君臣佐使論⁵⁾에 입각하여 분석하였고, 우리나라에서 발표된 연구논문은 한국한의학연구원 전통의학정보포털 오아시스(OASIS)⁶⁾에서 '계지복령환'의 검색어로 1956년부터 2016년까지 검색하였다.

III. 研究 結果

1. 桂枝茯苓丸의 조성과 그 配伍

桂枝茯苓丸은 『金匱要略』의 「婦人妊娠病脈證并治」에

*Corresponding author : Soon Shik Shin, Department of Formula Sciences and Research Center of Korean Medicine for Diabetes and Obesity, College of Korean Medicine, Dong-eui University, 52-57 Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 47227, Republic of Korea
Tel : +82-51-850-7414, Fax : +82-51-853-4036, E-mail : ssshin@deu.ac.kr

• Received : November 13, 2016 / Revised : November 20, 2016 / Accepted : November 24, 2016

수제된 方劑이다. “婦人에게 평소 癥病이 있고 생리가 끊어졌으나 3개월도 안되어 생리가 그치지 않고 나오며, 胎動이 배꼽 위에 있는 것은 癥瘕의 해로움으로 인한 것이다. 임신한지 6개월에 胎動이 있는 것은 임신하기 전 즉 생리가 끊어지기 전에는 생리가 정상적일 때는 胎이다. 下血하던 자가 나중에 3개월간 생리가 멈췄으면 임신이 아니라 썩은 피가 굳어서 된 衄이다. 소이 피가 그치지 않고 계속 흘러 나오는 것은 그 癥이 아직도 물러가지 않았기 때문이다. 마땅히 그 癥을 내려야 한다. 이때는 桂枝茯苓丸이 주도하여 치료한다.

桂枝茯苓丸의 조성약물은 桂枝 茯苓 牡丹(去心) 芍藥

藥 桃仁(去皮尖, 熬)을 各 等分한다. 이상의 다섯가지 약물을 가루내고 고운 꿀로 토끼똥 크기의 알약을 만들어 매일 식전에 한 알을 복용한다 (table 1). 효과가 없으면 3알로 늘린다. (婦人宿有癥病, 經斷未及三月, 而得漏下不止, 胎動在臍上者, 爲癥瘕害. 妊娠六月動者, 前三月經水利時, 胎也. 下血者, 後斷三月衄也. 所以血不止者, 其癥不去故也. 當下其癥, 桂枝茯苓丸主之.

桂枝茯苓丸方:

桂枝 茯苓 牡丹(去心) 芍藥 桃仁(去皮尖, 熬) 各等分 上五味, 末之, 煉蜜化丸, 如兔屎米大, 每日食前一丸. 不知, 加至三丸.)⁴¹⁾

Table 1. Ingredients of Gyejibongnyeong-hwan

Korean/English name	Pharmaceutical name	Family name	Part used	Content (%)
Gyeji/cinnamon twig	Cinnamomi Ramulus	Lauraceae	Young branch	Equal amount
Bongnyeong/poria	Poria	Polyporaceae	Sclerotium	Equal amount
Mokdanpi/moutan root bark	Moutan Cortex	Ranunculaceae	Root bark	Equal amount
Jagyak/peony root	Paeoniae Radix	Ranunculaceae	Root	Equal amount
Doin/peach kernel	Persicae Semen	Rosaceae	Ripe seed	Equal amount
Bongmil/honey	Mel	Apidae	Honey	Additives

『東醫寶鑑』 「雜病篇」 「卷十 婦人」에서는 『金匱要略』의 桂枝茯苓丸을 奪命丸이라고 하고, “탈명환, 태아가 뱃속에서 죽어 그 기운이 가슴으로 치밀어서 까무러쳐 죽을 듯한 것이거나 나쁜 음식을 먹었거나 약을 잘못 먹어서 胎氣를 傷하게 하여 動하는 것을 치료한다. 태아가 아직 傷하지 않았을 때 이 약을 먹는다면 胎를 안정시킬 수 있고, 태아가 이미 죽었을 때 이 약을 먹는다면 죽은 태아가 나온다. 혹 태아가 썩어 문드러졌다면 그 자리에서 곧 나오게 한다. 이렇듯이 약은 아주 妙하다. 桂枝·赤茯苓·牡丹皮·赤芍藥·桃仁 각각 같은 양을 사용한다. 위의 약들을 가루를 내어 꿀로 반죽한 다음 검실만하게 알약을 만들어 빈속에 3알씩 먹는다. 혹은 탄알만하게 알약을 만들어 연하게 식초를 넣고 달인 물로 1알씩 풀어 먹는다. 이것은 곧 仲景의 桂枝茯苓丸이다. 어떤 부인이 여러해 동안 癥瘕를 앓으면서도 임신하였는데, 석달이 되어도 피가 조금씩 계속 흘러나오고 배꼽 위에 胎動이 있었다. 이것은 癥瘕가 임신을 해롭게 한 것이다. 대개 胎

動은 흔히 배꼽 부위에 있어야 하는데, 지금 배꼽보다 위에 있는 것으로 보아 이것이 癥瘕임을 알 수 있는 것이다. 이때는 癥瘕를 내리게 하여야 하므로 桂枝茯苓丸을 사용해야 한다. 丹溪선생 역시 妙한 方劑라고 하였다. (奪命丸, 治胎死腹中, 搶心悶絕欲死, 或食惡物, 或誤服草藥, 傷動胎氣. 胎未損服之, 可安胎. 已死服之, 可下. 或胎腐爛者, 立可取出. 此方至妙. 桂枝·赤茯苓·牡丹皮·赤芍藥·桃仁各等分. 蜜丸芡實大, 空心服三丸, 或丸如彈子大, 淡醋湯化下一丸. 即仲景方桂枝茯苓丸也. 治婦人宿有癥病, 而孕胎及三月而漏血不止, 胎動在上者, 爲癥害妊娠. 凡胎動多在當臍, 今動在臍上, 故知是癥也. 當下其癥, 宜用桂枝茯苓丸. 丹溪亦稱妙. 『良方』)⁴⁴⁾라 하였다.

劉學文과 湯慶祥은 桂枝茯苓丸의 조성약물을 君臣佐使論으로 도해분석하였는데, 病機분석과 方劑配伍분석을 같이 연결하여 제시하였다 (Fig. 1)⁷⁾. 君藥은 桂枝이고, 臣藥은 桃仁·牡丹皮와 芍藥이며, 佐藥은 茯苓이고, 使藥은 白蜜이다.

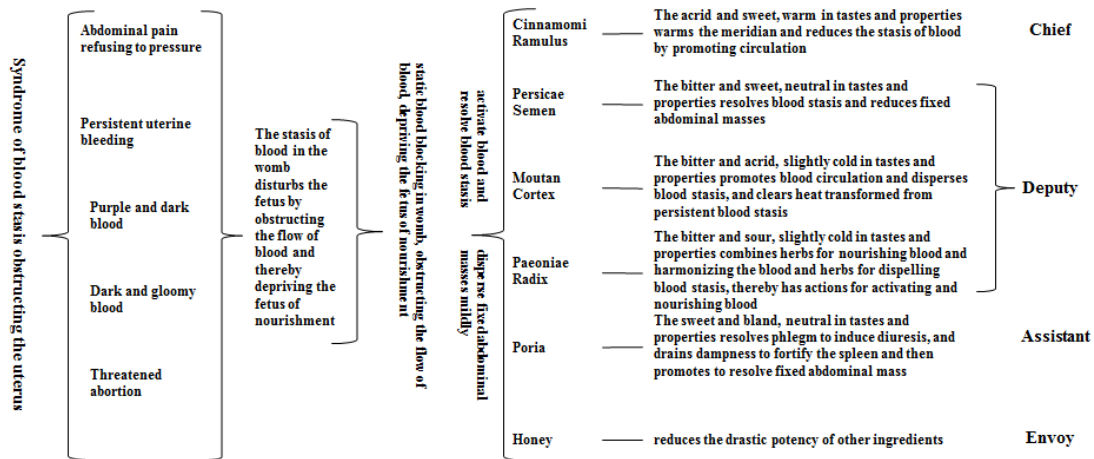


Fig. 1. Analysis and illustration of Gyejibongnyeong-hwan in 『Formula Solutions and Taste Memory』

謝鳴은 “桂枝는 溫通血脈과 行瘀滯의 작용을 하고, 茯苓은 滲濕利下의 작용을 하여 瘀血의 下行을 돕고 겸하여 益脾氣와 安胎元의 작용을 한다. 두 약물이 서로 配伍하면 化氣行滲과 降濁의 작용을 하게 된다. 모두 君藥이다. 桃仁和 牡丹皮는 化瘀活血의 작용에 淸瘀熱의 작용을 겸한다. 모두 臣藥이다. 芍藥은 養血和營의 작용을 하고 祛瘀시키되 新血은 다치지 않게 한다. 佐藥이다. 白蜜로 丸藥을 제조하고 모든 약물의 祛瘀破泄의 藥力을 緩和시킨다. 使藥이다. 이상의 약물들을 함께 배합하여 사용하면 活血化瘀와 緩消癥塊의 작용을 거두게 된다. 그 配伍의 특징은 두 가지이다. 하나는 通因通用이다. 본방의 병증은 瘀血이 胞宮에 머물렀기 때문이다. 瘀血癥塊가 消散되지 않고 漏下가 계속해서 그치지 않으면 그 병제는 반드시 胎元에 영향을 주게 되므로 活血化瘀의 작용으로 胎元을 안정시킨다. 그러나 祛瘀가 지나쳐 胎氣가 쉽게 손상되는 것을 걱정하므로 緩消癥塊의 처방을 취하게 된다. 다른 하나는 寒溫同用이다. 桂枝의 溫通血脈 작용에 牡丹皮의 淸化瘀熱 작용을 配伍하고 거기에는 性味가 酸苦微寒하고 養陰養血和營의 작용이 있는 芍藥을 佐藥으로 하면 活血消癥하되 陰血損傷의 폐단이 없게 된다⁸⁾” 라고 하였다.

李飛는 “桂枝는 性味가 辛甘溫하고 通血脈의 작용이 있어서 經血을 잘 흐르게하고, 三焦를 引導하고 아래로는 膀胱을 통하여 소변을 순조롭게 보는 작용이 있다. 본 방제에 사용되어 通血脈하고 消瘀血하며 氣化작용을 돕고 津液을 행하게 하여 약물 하나로 두 가

지 작용을 하게 한다. 그러므로 君藥이 된다. 桃仁은 性味가 苦甘平하고 瘀血을 주관하며 破癥瘕의 작용이 있어 化瘀消癥에 요긴한 약물이며, 茯苓은 性味가 甘淡平하고 益脾除濕의 작용이 있고 아래로는 膀胱을 통하여 利水작용이 우수하다. 동시에 腰와 臍 사이의 血을 잘 순환하게 하고, 그 補脾益氣의 작용은 여전히 安胎元의 작용에 유리하다. 두 약물을 배합하면 活血祛瘀, 利水滲濕의 작용이 있어서 瘀血과 痰濕의 면에서 君藥의 消癥藥力을 돕게 된다. 이는 臣藥이 된다. 芍藥은 性味가 酸苦寒하고 血痺를 없애며 소변을 순조롭게 잘 나오게 하는 작용이 있고, 安胎止痛의 작용이 있다. 牡丹皮는 性味가 辛苦微寒이고 化凝血, 破宿癥의 작용이 있으며 동시에 生血과 涼血의 작용이 있다. 두 약물이 君臣藥物과 配伍하면 그 活血의 작용이 그 消癥藥力을 더욱 빛나게 한다. 養血涼血의 작용이 있고 겸하여 新血이 생기지 않는 것과 瘀血이 오래 되어 된 熱의 병리를 고려해야 한다. 모두는 佐藥이다. 白蜜로 丸을 만든 것은 모든 약물의 破泄작용을 완화시키는 藥力을 取한 것이다. 使藥이다. 이상의 모든 약물을 같이 배합하면 活血化瘀, 緩消癥塊의 작용을 거두게 된다. 본방의 配伍특징은 첫째 活血藥과 祛濕藥을 함께 사용하여 瘀血과 痰濕을 같이 고려하되 活血작용이 주가 된다. 둘째는, 活血의 작용 속에 養血益氣의 작용이 있어 消法과 補法을 병행하고 消法에 補法이 들어있다. 셋째는 용량이 지극히 가볍고, 白蜜로 丸을 제조하여 漸消緩散의 작용을 하게 된다⁹⁾” 라고 하였다.

倪誠은 桂枝茯苓丸의 조성약물을 君臣佐使論으로 도해분석하였다 (Fig. 2)¹⁰. 君藥은 桂枝이고, 臣藥은 桃仁이며, 佐藥은 茯苓·牡丹皮·芍藥이고, 使藥은 白蜜이다.

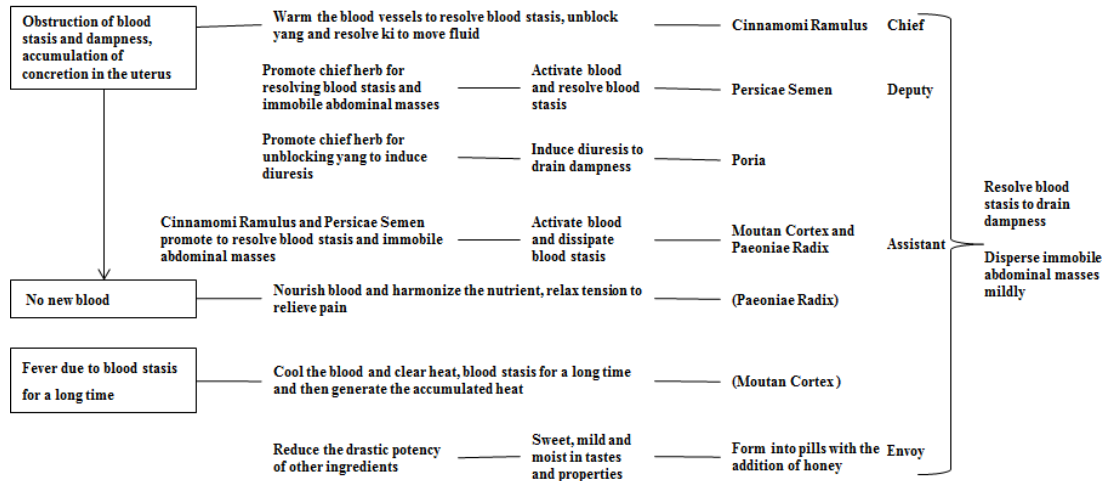


Fig. 2. Analysis and illustration of Gyejibongnyeong-hwan in 『New Edited Formula Science』

李慶業과 楊斌은 桂枝茯苓丸의 조성약물을 君臣佐使論으로 도해분석하였는데, 病機분석과 方劑配伍분석을 같이 연결하여 제시하였다 (Fig. 3)¹¹. 君藥은 桂枝이

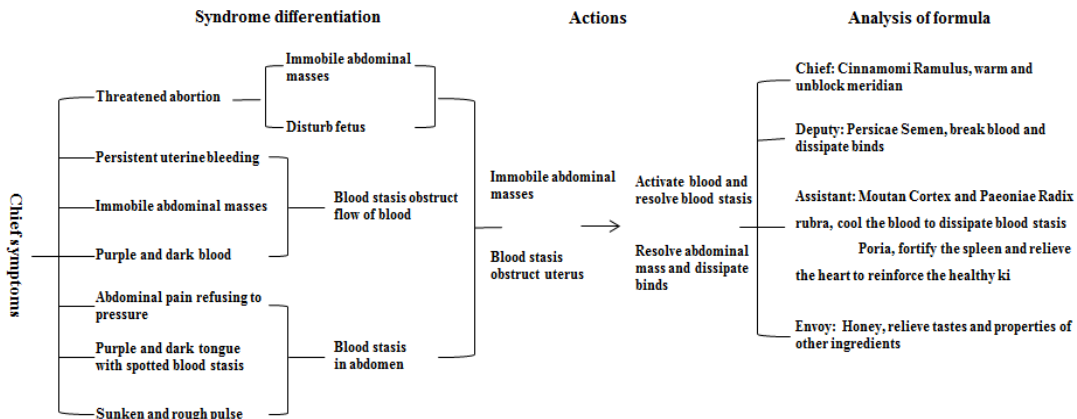


Fig. 3. Analysis and illustration of Gyejibongnyeong-hwan in 『Illustrated Formula Science』

張民慶은 “桂枝는 性味が 辛甘溫하고 經脈을 溫通하고 瘀滯를 行하게 하는 작용이 있다. 君藥이 된다. 桃仁은 性味が 苦甘平하고 化瘀消癥의 작용이 있어 요긴한 약물이며, 牡丹皮는 性味が 辛苦微寒이고 散血行瘀의 작용 뿐만이 아니고 瘀가 오래되어 생긴 熱을 내려주고 물러나게 하는 작용이 있고, 芍藥은 性味が 苦酸微寒하고 和血養血의 작용이 있고 모든 祛瘀藥과 배합하면 活血養血의 작용이 있게 된다. 이상은 모두 臣藥이다. 水는 血에 수반되는 것으로 性味が 甘淡平한

茯苓을 배합하면 消痰利水和 滲濕健脾의 작용으로 消癥의 藥力을 돕게 된다. 佐藥이 된다. 白蜜로 丸을 만드는 것은 모든 약물의 破泄작용을 완화시키는 藥力을 取한 것이다. 使藥이 된다. 이상의 모든 약물을 같이 배합하면 活血化瘀, 緩消癥塊의 작용을 거두게 된다”¹² 라고 하였고, 이어서 桂枝茯苓丸의 조성약물의 현대 약리학의 작용을 소개한 뒤에 方劑의 전체적인 현대 약리학적인 작용을 소개하였다. “방제 중의 君藥인 桂枝에는 鎮靜, 鎮痛, 抗驚厥의 작용이 있고, 桂

皮油는 자궁에 특이적인 充血작용이 있으며 토끼의 모세혈관 확장작용이 있다. 기타 活血化癥藥의 작용을 강화할 수 있음을 미루어 알 수 있다. 桃仁은 혈관확장, 혈액응고 개선, 抗炎抑菌 작용 및 진통작용이 있다. 赤芍藥과 牡丹皮에는 병원 미생물 억제작용, 抗炎 및 항알러지 반응이 있어 랫드의 자궁평활근 운동을 억제하고, 赤芍藥은 또한 혈액응고 억제작용, 全血점도, 血漿점도 및 적혈구 전기영동 등의 血液流變學 지표를 개선하는 작용이 있으며 동시에 종양의 성장을 현저하게 억제하는 작용이 있다. 茯苓에는 현저한 항암작용, 세포면역과 체액면역을 촉진하는 작용이 있다. 따라서 이들 약물을 모두 배합한 方劑 전체는 혈관확장, 혈액응고 억제, 抗炎, 抑菌, 알러지 반응 개선, 鎮痛鎮靜 작용, 항암 및 면역을 촉진하는 작용이 있다¹²⁾ 라고 하였다.

2. 桂枝茯苓丸의 생리활성

1) 분자수준

전사인자인 bcl-2 gene과 superoxide dismutase

(SOD)의 활성을 높이고, 효소인 caspase-3, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)과 tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1)의 활성은 높이고, mitogen-activated protein kinase (MAP-kinase)와 phosphorylated MAP-kinase의 활성은 낮춘다. 염증매개인자인 cyclooxygenase-1 (COX-1), COX-associated hydroperoxidase, interleukin 6 (IL-6), nitric oxide (NO)와 prostaglandin E₂ (PGE₂)의 생성량은 낮추고, transforming growth factor beta (TGF-β)와 vascular endothelial growth factor (VEGF)의 생성량은 높이며, interleukin 1 beta (IL-1β)의 생성량은 일정치 않다. 기타 다른 인자들 즉, fibronectin synthesis, human uterine cervical carcinoma HeLa cell proliferation, mesangial cell proliferation, IP3-mediated Ca²⁺ mobilization, platelet aggregation, reactive oxygen species (ROS) production과 TXB2-a stable metabolite of TXA2는 낮추었다 (table 2).

Table 2. Molecular targets of Gyejibongnyeong-hwan

Items	Biomarkers
Transcription factors	bcl-2 gene ↑ ¹³⁾ SOD (superoxide dismutase) ↑ ¹⁴⁾
Enzymes	Caspase-3 ↑ ¹⁵⁾ MAP-kinase (mitogen-activated protein kinase) ↓ ^{13,15,17,18)} MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) ↑ ¹⁶⁾ MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) ↑ ¹⁶⁾ Phosphorylated MAP-kinase ↓ ^{17,18)} TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1) ↑ ¹⁶⁾
Inflammatory mediators	COX-1 (cyclooxygenase-1) ↓ ¹⁹⁾ COX-associated hydroperoxidase ↓ ¹⁹⁾ IL-1β (interleukin 1 beta) production ↓ ↑ ¹⁶⁾ IL-6 (interleukin 6) production ↓ ¹⁶⁾ NO (nitric oxide) production ↓ ¹⁶⁾ PGE ₂ (prostaglandin E ₂) production ↓ ¹⁶⁾ TGF-β (transforming growth factor beta) production ↑ ¹⁶⁾ VEGF (vascular endothelial growth factor) production ↑ ¹⁶⁾
Others	ABTS (2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) radical scavenging ↑ ¹⁶⁾ DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical scavenging ↑ ¹⁶⁾ Fibronectin synthesis ↓ ²⁰⁾ Human uterine cervical carcinoma HeLa cell proliferation ↓ ¹⁵⁾ Mesangial cell proliferation ↓ ²⁰⁾ IP3-mediated Ca ²⁺ mobilization ↓ ²¹⁾ Platelet aggregation ↓ ²¹⁾ ROS (reactive oxygen species) production ↓ ¹⁶⁾ TXB2-a stable metabolite of TXA2 ↓ ²¹⁾

↑, Upregulation; ↓, downregulation

2) 세포수준
 성장억제에는 human uterine myoma cell을, 항암에는 human uterine endometrial cancer cell, human carcinoma cell, human hepatocarcinoma cell 및 human uterine cervical carcinoma HeLa

cell을, 신사구체경화 개선에는 human mesangial cell을, 동맥경화억제에는 human platelets를, 항산화 작용에는 lipopolysaccharide (LPS)-treated RAW 264.7 cell을 사용하였다 (table 3).

Table 3. Biological activities of Gyejibongnyeong-hwan as revealed by in vitro models

Action	In vitro model
Anti-growth	Human uterine myoma cell ^{13,17)}
Anti-cancer	Human uterine endometrial cancer cell ¹⁸⁾ Human carcinoma cell ¹⁸⁾ Human hepatocarcinoma cell ¹⁹⁾ Human uterine cervical carcinoma HeLa cell ¹⁵⁾
Anti-glomerulosclerosis	Human mesangial cell ²⁰⁾
Anti-atherosclerosis	Human platelets ²¹⁾
Anti-oxidative	Lipopolysaccharide (LPS)-treated RAW 264.7 cell ¹⁶⁾

3) 동물수준
 간질환 중에서 CCl₄ induced liver injury에는 Albino-rat을, dextran induced blood stasis 및 HA induced elevated blood viscosity에는 Wistar rat을, endotoxin induced intravascular coagulation, platelet

aggregation 및 wound healing after skin suture에는 Sprague Dawley rat을, convulsions, neuropathic pain 및 chronic inflammation에는 mouse를, 기타 free oxygen radicals와 lipid peroxide에는 balb C mouse를 사용하였다 (table 4).

Table 4. Biological activities of Gyejibongnyeong-hwan as revealed by animal models

Disease	Animal model
Hepatic disorders CCl ₄ induced liver injury Dextran induced blood stasis HA induced elevated blood viscosity Endotoxin induced intravascular coagulation Platelet aggregation	Albino-rat ²²⁾ Wistar rat ²³⁾ Wistar rat ²³⁾ Sprague Dawley rat ^{24,25)} Sprague Dawley rat ^{26,27)}
Neurological disorders Convulsions	Mouse ²⁸⁾
Miscellaneous conditions Neuropathic pain	Mouse ²⁸⁾
Inflammatory condition Chronic inflammation Wound healing after skin suture	Mouse ²⁸⁾ Sprague Dawley rat ¹⁶⁾
Others Free oxygen radicals Lipid peroxide	Balb C mouse ^{14,29)} Balb C mouse ²⁹⁾

4) 인간수준
 임상에서 桂枝茯苓丸을 사용한 증례보고에는 난소낭종, 조기 폐경환자의 경행복통, 생리통, 원발성 월경

통, 폐경후 삶의 질 개선효과 및 교통사고 환자의 어혈병증이 있다. 추가로 원발성 월경통은 4상의 임상시험으로 桂枝茯苓丸의 치료효과를 확인하였다 (table 5).

Table 5. Clinical efficacy of Gyejibongnyeong-hwan as revealed by case studies and clinical trials

Disease	Pts(#)	Phase	Duration	Affiliation	Remarks
Ovarian cystoma	100	IV	25weeks ³⁵⁾ 8weeks ³⁶⁾	Korean Medicine Obstrics and Gynecology Clinic of Kyung Hee Medical Center in Seoul Obstrics and Gynecology Clinic of Won-Kwang Korean Medicine Hospital in Gunpo Obstrics and Gynecology Clinic of Gil Korean Medical Hospital of Gatchon in Incheon	Case study ³⁰⁾
Stagnated blood menorrhagia					Case study ³¹⁾
Menorrhagia					Case study ³²⁾
					Case study ^{33,34)}
Primary dysmenorrhea					Clinical trial
Quality of life improvement in postmenopausal women					Case study ³⁷⁾
Blood stasis with motor vehicle accident	Case study ³⁸⁾				

IV. 考察

桂枝茯苓丸은 『金匱要略』에 처음으로 수재된 이래 龔廷賢의 『萬病回春』, 陳自明의 『婦人大全良方』 및 『東醫寶鑑』을 거치면서 그 응용이 보다 확대되었고, 오늘날에도 빈용되는 方劑중의 하나이다.

본 연구에서는 桂枝茯苓丸의 配伍원리를 君臣佐使論⁵⁾에 의하여 분석하였고, 桂枝茯苓丸에 대한 우리나라의 연구성과를 분자수준, 세포수준, 동물수준 및 인간수준으로 분석하였다.

桂枝茯苓丸의 조성약물은 桂枝·茯苓·牡丹皮·芍藥·桃仁·白蜜의 6味로 되어 있고 (table 6), 그 조성약물의 性味, 歸經과 作用을 제시하였다 (table 7).

Table 6. Tastes and properties, meridian entry, and actions in ingredients of Gyejibongnyeong-hwan^{39,40)}

Ingredients	Tastes and properties	Meridian entry	Actions
Cinnamomi Ramulus	acrid, sweet, warm	Heart, lung, urinary bladder	Induce sweating and release muscles, warm lung and unblock meridians, reinforce yang and promote ki transformation, lower down reversed ki flow
Poria	Sweet, bland, neutral	Heart, lung, spleen, kidney	Promote diuresis to drain dampness, invigorate the spleen and sedate the mind
Moutan Cortex	bitter, acrid, slightly cold	Heart, liver, kidney	Clear heat and cool blood, activate blood and resolve stasis
Paeoniae Radix	bitter, sour, slightly cold	Liver, spleen	Nourish blood and regulate menstruation, astringe eum to arrest sweating, suppress liver to relieve pain, pacifying and suppressing liver yang
Persicae Semen	Bitter, sweet, neutral	Heart, liver, large intestine	Activate blood and dispel stasis, moisten the intestine and relax the bowels, cure abscess and expel pus, relieve cough and dyspnea
Mel	Sweet, neutral	Lung, spleen, large intestine	Invigorate the middle energizer, moisten dryness, relieve pain, relieve toxicity

桂枝茯苓丸의 君藥, 臣藥, 佐藥과 使藥을 어떻게 配伍할 것인지에 대해 학자마다 다르다. 君藥의 경우, 謝鳴의 『方劑學』에서 桂枝와 茯苓의 2味를 君藥으로 配伍한 이외에는 모두 桂枝를 君藥으로 配伍하고 있다. 使藥의 경우는 모두 白蜜을 配伍하고 있어 이견이 없다. 문제는 臣藥과 佐藥의 配伍이다. 臣藥으로 牡丹皮·芍藥·桃仁, 牡丹皮·桃仁, 桃仁和 茯苓·桃仁의 4부류로 配伍하고 있는데 공통으로 活血祛瘀藥이 모두 들어가 있는데, 1味, 2味와 3味 차이로 그 작용의 강도를 조절하는 것이고 다른 하나는 삭은 瘀血을 茯苓의 利水滲濕 작용을 이용하여 효과적으로 제거하고자 하는 차이일 뿐이다. 佐藥으로 茯苓, 芍藥, 牡丹皮·芍藥, 茯苓·牡丹皮·芍藥의 4부류로 配伍하고 있고 두 부류를 제외하고는 모두 茯苓이 들어가 있는데, 單味로 들어가 있으나 活血祛瘀藥과 같이 들어가 한편으로는 瘀血을 삭히고 삭힌 瘀血을 茯苓의 利水滲濕 작용을 이용하여 효과적으로 제거하고자 하는 차이가 있다 (table 6, table 7). 그러면, 방제학의 君臣佐使論에 근거하여 桂枝茯苓丸의 配伍를 어떻게 이해하는 것이 합리적일까? 桂枝茯苓丸을 방제학의 君臣佐使論⁵⁾에 근거하여 분석해보자. 桂枝茯苓丸은 안에 癥塊가 있고 瘀血이 胞宮을 막아 생긴 병증을 치료하는 방제이므로 작용이 강하고 방제 전체에 작용하는 桂枝가 君藥이 된다. 桂枝는 性味が 辛甘溫하고 溫通血脈하여 消瘀하고 通陽化氣하여 行津의 작용을 한다. 君藥인 桂枝와 性味 및 작용이 다른 桃仁은 臣藥이 된다. 桃仁은 性味が 苦甘平하고 君藥인 桂枝를 도와 化瘀消癥하고 活血祛瘀 작

용을 한다. 君藥과 臣藥을 돕는 佐藥으로 牡丹皮·芍藥과 茯苓이 된다. 牡丹皮는 性味が 苦辛微寒하고 芍藥은 性味が 苦酸微寒하며 두 약물은 活血祛瘀 작용을 하여 君藥인 桂枝와 臣藥인 桃仁의 化瘀消癥 작용을 강화시키고, 茯苓은 性味が 甘淡平하고 君藥인 桂枝를 도와 通陽利水滲濕 작용을 강화하여 삭은 瘀血을 효과적으로 밖으로 내보내게 된다. 그리고 芍藥의 涼血和營과 緩急止痛의 작용을 이용하여 瘀血로 新血이 생기지 못하고 또한 瘀血의 제거과정에서 부족해진 血을 보충하고 瘀血로 인한 통증을 없애주게 된다. 牡丹皮의 清熱涼血 작용을 이용하여 瘀血이 오래되어 생긴 熱을 내리고 새로 瘀血이 생기는 것을 방지하는 역할을 하게 한다. 使藥으로 白蜜이 된다. 白蜜은 性味が 甘平하여 丸藥을 제조하고 다른 모든 약물들의 祛瘀破泄의 藥力을 緩和시키고 조화시켜 준다. 이상의 약물들을 함께 배합하여 사용하면 活血化瘀와 緩消癥塊의 작용을 거두게 된다. 그 配伍의 특징은 두 가지이다. 하나는 通因通用이다. 본방의 병증은 瘀血이 胞宮에 머물렀기 때문이다. 瘀血癥塊가 消散되지 않고 漏下가 계속해서 그치지 않으면 그 병세는 반드시 胎元에 영향을 주게 되므로 活血化瘀의 작용으로 胎元을 안정시킨다. 그러나 祛瘀가 지나쳐 胎氣가 쉽게 손상되는 것을 걱정하므로 緩消癥塊의 治法을 취하게 된다. 다른 하나는 寒溫同用이다. 桂枝의 溫通血脈 작용에 牡丹皮의 清熱涼血 작용을 配伍하고 거기에다 性味が 苦酸微寒하고 養陰養血和營의 작용이 있는 芍藥을 佐藥으로 하면 活血消癥하되 陰血損傷의 폐단이 없게 된다.

Table 7. Differences of chief, deputy, assistant, envoy herbs and actions in ingredients of Gyejibongnyeong-hwan⁷⁻¹²⁾

	Chief herb	Deputy herb	Assistant herb	Envoy herb
『Formula Solutions and Taste Memory』	Cinnamomi Ramulus	Moutan Cortex, Persicae Semen, Paeoniae Radix	Poria	Mel
Xie Ming.『Formula Science』	Cinnamomi Ramulus, Poria	Moutan Cortex, Persicae Semen	Paeoniae Radix	Mel
Li Fei.『Formula Science』	Cinnamomi Ramulus	Poria, Persicae Semen	Moutan Cortex, Paeoniae Radix	Mel
『New Edited Formula Science』	Cinnamomi Ramulus	Persicae Semen	Poria, Moutan Cortex, Paeoniae Radix	Mel
『Illustrated Formula Science』	Cinnamomi Ramulus	Persicae Semen	Poria, Moutan Cortex, Paeoniae Radix	Mel
『Modern Clinical Formula Science』	Cinnamomi Ramulus	Moutan Cortex, Persicae Semen, Paeoniae Radix	Poria	Mel

桂枝茯苓丸에 대하여 분자수준에서 살펴보면, 전사 인자인 bcl-2 gene¹³⁾과 SOD¹⁴⁾의 활성을 높이고, 효소인 caspase-3¹⁵⁾, MMP-2¹⁶⁾, MMP-9¹⁶⁾과 TIMP-1¹⁶⁾의 활성은 높이고, MAP-kinase^{13,15,17,18)}와 phosphorylated MAP-kinase^{17,18)}의 활성은 낮춘다. 염증매개인자인 COX-1¹⁹⁾, COX-associated hydroperoxidase¹⁹⁾, IL-6¹⁶⁾, NO¹⁶⁾와 PGE₂¹⁶⁾의 생성량은 낮추고, TGF-β¹⁶⁾와 VEGF¹⁶⁾의 생성량은 높이며, IL-1β¹⁶⁾의 생성량은 일정치 않다. 기타 다른 인자들 즉, fibronectin synthesis²⁰⁾, human uterine cervical carcinoma HeLa cell proliferation¹⁵⁾, mesangial cell proliferation²⁰⁾, IP3-mediated Ca²⁺ mobilization²¹⁾, platelet aggregation²¹⁾, ROS production¹⁶⁾과 TXB2—a stable metabolite of TXA₂²¹⁾는 낮추었다. 세포수준에서 살펴보면, 성장억제에는 human uterine myoma cell^{13,17)}을, 항암에는 human uterine endometrial cancer cell¹⁸⁾, human carcinoma cell¹⁸⁾, human hepatocarcinoma cell¹⁹⁾ 및 human uterine cervical carcinoma HeLa cell¹⁵⁾을, 신사구체경화 개선에는 human mesangial cell²⁰⁾을, 동맥경화억제에는 human platelets²¹⁾를, 항산화작용에는 lipopolysaccharide (LPS)-treated RAW 264.7 cell¹⁶⁾을 사용하였다. 동물수준에서 살펴보면, 간질환 중에서 CCl₄ induced liver injury에는 Albino-rat²²⁾

을, dextran induced blood stasis 및 HA induced elevated blood viscosity에는 Wistar rat²³⁾을, endotoxin induced intravascular coagulation^{24,25)}, platelet aggregation^{26,27)} 및 wound healing after skin suture¹⁶⁾에는 Sprague Dawley rat을, convulsions, neuropathic pain 및 chronic inflammation에는 mouse²⁸⁾를, 기타 free oxygen radicals^{14,29)}와 lipid peroxide²⁹⁾에는 balb C mouse를 사용하였다. 인간수준에서 살펴보면, 임상에서 桂枝茯苓丸을 사용한 증례 보고에는 난소낭종³⁰⁾, 조기 폐경환자의 經行腹痛³¹⁾, 생리통³²⁾, 원발성 월경통³³⁾, 폐경후 삶의 질 개선효과³⁷⁾ 및 교통사고 환자의 瘀血병증³⁸⁾이 있다. 추가로 원발성 월경통은 4상의 임상시험으로³⁶⁾ 桂枝茯苓丸의 치료효과를 확인하였다.

발표된 연구논문에서 사용된 桂枝茯苓丸은 그 조성 약물의 산지, 기원종의 이력정보 확보, 함량분석을 포함한 제조공정의 표준화에 대한 기반이 취약한데서 출발한 점이 아쉽다. 따라서 향후 桂枝茯苓丸의 연구는 조성약물의 이력정보 확보와 성분함량의 기준을 (table 8) 『대한민국약전』, 『대한민국약전의한약생약규격집』 및 『中華人民共和國藥典』을 참조하여 설정하는 것도 한 방법일 것이다.

Table 8. Component basis content in ingredients of Gyejibongnyeong-hwan⁴¹⁻⁴³⁾

Korean/ English name	Pharmaceutical name	Family name	Part used	Ingredients		
				KP11*	KHP**	ChP***
Gyeji/ cinnamon twig	Cinnamomi Ramulus	Lauraceae	Young branch	×	×	Not less than 1.0% of cinnamaldehyde (C ₉ H ₈ O)
Bongnyeong/ poria	Poria	Polyporaceae	Sclerotium	×	×	×
Mokdanpi/ moutan root bark	Moutan Cortex	Ranunculaceae	Root bark	Not less than 1.0% of paeonol (C ₉ H ₁₀ O ₃ : 166.17)	Not less than 1.0% of paeonol (C ₉ H ₁₀ O ₃ : 166.17)	Not less than 1.2% of paeonol (C ₉ H ₁₀ O ₃)
Jagyak/ peony root	Paeoniae Radix	Ranunculaceae	Root	Not less than 2.3% in total of albiflorin (C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ : 480.46) and paeoniflorin (C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ : 480.46)	Not less than 2.3% in total of albiflorin (C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ : 480.46) and paeoniflorin (C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁ : 480.46)	Not less than 1.6% of paeoniflorin (C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁)
Doin/ peach kernel	Persicae Semen	Rosaceae	Ripe seed	Not less than 0.5% of amygdalin (C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁ : 457.43)	×	Not less than 2.0% of amygdalin (C ₂₀ H ₂₇ NO ₁₁)

* KP11, 『The Korean Pharmacopoeia Eleven Edition』 ; ** KHP, 『The Korean Herbal Pharmacopoeia』 ; *** ChP, 『Pharmacopoeia of The People's Republic of China』



본 연구의 제한점으로는 桂枝茯苓丸에 대한 연구성과의 범위를 우리나라에 국한한 점이다. 중국의 연구 성과는 수천편으로 방대하여 향후에 연구를 진행할 것이다.

V. 結論

桂枝茯苓丸의 配伍원리와 그 생리활성을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

桂枝茯苓丸은 君臣佐使論에 근거하여 君藥은 桂枝이고, 臣藥은 桃仁이며, 佐藥은 牡丹皮·芍藥茯苓이며 使藥은 白蜜로 설정하는 것이 합리적이다. 桂枝茯苓丸의 생리활성은 생리통개선작용, 항암작용, 항산화작용, 항염작용, 동맥경화 개선작용, 진통작용, 항경련작용, 상처치유작용 및 간기능개선작용을 가지고 있다.

Acknowledgement

This study was supported by the Traditional Korean Medicine R&D program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) (HI16C0753).

This study was supported by the Convergence of Conventional Medicine and Traditional Korean Medicine R&D program funded by the Ministry of Health & Welfare through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI) (HI15C0075).

References

1. Chen Ji Fan. 『Synopsis of the Golden Chamber』. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 655-658.
2. Gong Ting Xian. 『Curative Measures for All Diseases』. Li Shi Hua, Wang Yu Xue. 『Gong Ting Xian Medical Book』. 1st edition. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999: 397.
3. Chen Zi Ming. 『Complete Effective Prescriptions for Women』. Sheng Wei Zhong. 『Chen Zi Ming Medical Book』. 1st edition. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2005: 137.
4. Heo Jun author; the literature research institute of eastern medicine translation; Jin Jupyo notes. 『New translation of Treasured Mirror of Eastern Medicine』. revised edition. Seoul: BUBIN PUBLISHERS CO., 2009: 1666-1667.
5. Kim Do Hoy, Seo Bu-il, Kim Bo Kyung, Kim Gyeong Cheol, Shin Soon Shik. Standard Principles for the Designing of Prescriptions - The Theory for Monarch, Minister, Adjuvant and Dispatcher. The Korean Journal of Oriental Medical Prescription. 2003; 11(2): 1-18.
6. <https://oasis.kiom.re.kr>
7. Liu Xue Wen, Tang Qing Xiang. 『Formula Solutions and Taste Memory』. 1st edition. Shenyang: Liaoning Science and Technology Publishing House, 1999: 191.
8. Xie Ming. 『Formula Science』. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 429-430.
9. Li Fei. 『Formula Science』 (Volume 2). 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 1256.
10. Ni Cheng. 『New Edited Formula Science』. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 558.
11. Li Qing Ye, Yang Bin. 『Illustrated Formula Science』. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 166.
12. Zhang Min Qing. 『Modern Clinical Formula Science』. 1st edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004: 542.
13. Yi In-Ho, Cho Jung-Hoon, Jang Jun-Bock, Lee Kyung-Sub. A Study on the inhibitory effect of Gaejibokryungwhan on the growth of Human Uterine Myomal Cells. The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology. 2002; 15(2): 12-24.
14. Hong Yun-Pyo, Ro Sung-Hyun. Effects of geagibokrounghwan(桂枝茯苓丸) on superoxide dismutase gene expression in experimental mouse fed cholesterol. THE KOREAN JOURNAL OF ORIENTAL MEDICAL PRESCRIPTION. 1998; 6(1): 215-226.

15. Hwang Deok-Sang, Cho Jung-Hoon, Jang Jun-Bock, Lee Kyung-Sub. Inhibitory Effects of Gaejibokryunghwan on Cell Proliferation in HeLa Cells. *Journal of Korean Oriental Medicine*. 2006; 27(1): 23-35.
16. Jung Hoon, Lee Eun-Jung, Oh Min-Seok. The Effects of Gyejibokryeong-hwan for Wound Healing after Skin Suture. *Journal of Korean Medicine Rehabilitation*. 2016; 26(2): 29-50.
17. Kim Jin-hee, Baek Sung-hee. A study on inhibitory effects of Gaejiboknyunghwan on growth of uterine myoma cell and activity of MAP kinase. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2001; 14(2): 85-101.
18. Kim Yun-gun, Park Chang-gun, Kim Dong-chul, Baek Seung-hee. A study on inhibitory effects of Gaejiboknyunghwan on growth of uterine cancer cell and activity of MAP kinase. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2002; 15(1): 31-43.
19. Soo Kyung Lee, Han Geu Kim, Jong Chan Ahn, Tae Wook Chung, Jin Young Moon, Sun Dong Park, June Ki Kim, Dall Yeong Choi, Cherl Ho Kim, Won Hwan Park. Effect of the Geijibokryunghwan on human hepatocarcinoma cells. *Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology*. 2003; 17(2): 568-573.
20. Kwon Young-Ku, Ahn Young-Min, Ahn Se-Young, Doo Ho-Kyung. The Experimental Studies Of The Kaejibokryunghwan, Sobokchugeotang, And Dohongsamultang On The Mesangial Cell Proliferation And Fibronectin Synthesis. *Korean Journal of Oriental Internal Medicine*. 2003; 24(1): 94-103.
21. Han Geu Kim, Jong Gu Kim, Seog Ha Kim, Eun-Ho Sa, Jae-Woo Kim, Jin Young Moon, Sun Dong Park, Dall Yeong Choi, Cherl Ho Kim, Won Hwan Park. Influence of Geijibokryunghwan on Platelet Aggregation, Cyclic AMP, Cyclic GMP, TXA₂, Ca²⁺ Mobilization, Tyrosine Phosphorylation of PLC- γ 2 and IP3 in Activated Platelets. *Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology*. 2004; 18(6): 1860-1868.
22. Shin Jin Sik, Ahn Kyou Suk, Moon Joon Jeon. Studies on the Effect of Kejibockryung-Hwan against Liver Damage in CCl₄ induced Albino-Rat. *THE KYUNG HEE UNIVERSITY ORIENTAL MEDICAL JOURNAL*. 1981; 4: 161-170.
23. Lee Pil Rae, Ahn Gyoo Seock, Choi Seung Hoon. Study on the Effects of Guizhifulingwan(桂枝茯苓丸) and Its Components on Dextran-Induced Blood Stasis and HA-Induced Elevated Blood Viscosity Models. *THE KYUNG HEE UNIVERSITY ORIENTAL MEDICAL JOURNAL*. 1996; 19(2): 39-67.
24. Moon Jong-mo, Kim Sung Hoon. Effects of Kyejibokryounghwan, Jeodangtang, Kyejibokryounghwan & Jeodangtang on Intravascular Coagulation Induced by Endotoxin in Rats. *THESIS COLLECTION RESEARCH INSTITUTE OF KOREAN MEDICINE*. 1996; 4(2): 91-103.
25. Yi In-Ho, Lee Kyung-Sub, Song Byoung-Key. Effects of Guizibokryunghwan Aqua-acupuncture on the Intravascular Coagulation Induced by Endotoxin in Rats. *THE JOURNAL OF ORIENTAL GYNECOLOGY*. 2000; 13(1): 1-17.
26. Kim Jong-Gu, Kim Chang-Hwan, Park Soo-Young, Kim Jong-Soo, Choi Jae-Yun, Kim Cheul-Ho, Park Won-Hwan. An Experimental Study on the Effect of Geijibokryunghwan, Dangguijakyaksan and Each Constituent Herb on Inhibition of Platelet Aggregation. *The Journal Of The Korea Institute Of Oriental Medical Diagnostics*. 2000; 4(2): 71-84.
27. Kim Jong-Goo, Park Sun-Dong, Park Won-Hwan. Effect of Geijibokryunghwan and each constituent herb on inhibition of platelet aggregation. *The Journal of Dong Guk Oriental Medicine*. 2000; 8(2): 115-129.
28. Ha Dong Ju, Jeong Kyung Jin, Lee Ki Nam. Effect of Kaejibokryunghwan on Analgesic, Anti-Inflammation, Anti-Convulsion, Muscle Relaxation and Changes of Body Temperature through Experimental Animals. *THE JOURNAL*

- OF KOREAN ORIENTAL MEDICAL SOCIETY. 1995; 16(1): 339-350.
29. Lee Seung-Hun, Park Sun-Dong, Park Won-Hwan. Antioxidant effects of Geagibokrounghwan (桂枝茯苓丸) in experimental mouse fed cholesterol. *The Journal of Dong Guk Oriental Medicine*. 1999; 8(1): 35-49.
 30. Kang Sol, Nam Seok Won, Jo Han Baek, Kim Jong Hwan, Kim Cheol Won, Yoo Sim Geun. Case Reports of Gyejibongnyeonghwangami for Ovarian cyst. *THE JOURNAL OF ORIENTAL GYNECOLOGY*. 2000; 13(2): 399-406.
 31. Paik Jin-Won, Han Sung-Ho, Eum Hyung-Sup, Kim Jae-Woo, Jeong Sung-Hyun, Shin Gil-Cho, Lee Won-Chul. One Case of Menorrhagia Treated by Oriental Medicine. *The Korean Journal of Joongpoong*. 2003; 4(1): 93-99.
 32. Choi Ga-Ya, Cho Jung-Hoon, Jang Jun-Bock, Lee Kyung-Sub. Clinical Study on the Efficacy of Gyejibongnyeong-hwan in the Treatment of Menorrhagia. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2004; 17(1): 178-186.
 33. Nam Eun Jung, Lee Yeon Kyeong, Lee Dong Nyung, Kim Hyung Jun. Clinical Study on the Effect of Gyejibongnyeong capsule in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology*. 2006; 20(5): 1364-1368.
 34. Cho Jung-Hoon. A Pilot Study of the Difference between Gyejibongnyeong-hwan and Gyejibongnyeong-hwan combined Acupuncture Therapy on the Primary Dysmenorrhea. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2007; 20(1): 161-168.
 35. Jeong-Su Park, Sunju Park, Chun-Hoo Cheon, Ho-Yeon Go, Seung-Ho Sun, Yong-Cheol Shin, Bo-Hyoung Jang and Seong-Gyu Ko. Effects of Gyejibongnyeong-hwan on dysmenorrhea caused by blood stagnation: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012, 13:3.
 36. Jeong-Su Park, Sunju Park, Chun-Hoo Cheon, Seong-Cheon Jo, Han Baek Cho, Eun-Mee Lim, Hyung Ho Lim, Bo-Hyoung Jang, Yong-Cheol Shin, and Seong-Gyu Ko. Effects and Safety of Gyejibongnyeong-Hwan on Dysmenorrhea Caused by Blood Stagnation: A Randomized Controlled Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;2013:1-6.
 37. Park Jea-Min, Yang Jeong-Min, Kim Dong-II. A Clinical Trial to Verity the Quality of Life Improvement Efficacy of Dangguijakyak-san and Gyejibongnyeong-hwan Granulation in Postmenopausal Woman. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology*. 2007; 20(3): 213-228.
 38. Jo Hee-Guen, Park Ae-RYEON, Kee Young-Bum, Kang Dae-HEE, Choi Jin-Bong, Sul Jae-Uk. A Clinical Trial on the Blood Stasis and Efficacy of Kyejibokryong-whan(Guizhifuling-wan) in the Patients with Motor Vehicle Accident. *Journal of Oriental Rehabilitation Medicine*. 2011; 21(3): 45-55.
 39. Gao Xue Min, Zhong Gong Sheng. 『Science of Chinese Materia Mmedica』 (Volume 1). 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 182, 408, 729.
 40. Gao Xue Min, Zhong Gong Sheng. 『Science of Chinese Materia Mmedica』 (Volume 2). 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1108, 1626, 1746.
 41. 『The Korean Pharmacopoeia』 Monographs part II. 11th Edition. Cheongju: MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY, 2016.
 42. 『The Korean Herbal Pharmacopoeia』. Cheongju: MINISTRY OF FOOD AND DRUG SAFETY, 2016.
 43. National Pharmacopoeia Commission. 『Pharmacopoeia of The People's Republic of China』 (volume 1). 2015 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Publishing House, 2015: 105, 172, 240-241, 276-278.