

## 추적관찰을 통해 살펴본 한증 HRV지표

배광호 · 박기현<sup>1</sup> · 장은수<sup>2\*</sup>

한국한의학연구원 미래의학부, 1: 한국한의학연구원 임상의학부, 2: 대전대학교 한의과대학 진단학교실

## Heart Rate Variability in Cold Pattern: 3-year Follow-up Study

Kwang Ho Bae, Ki Hyun Park<sup>1</sup>, Eunsu Jang<sup>2\*</sup>

Future Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1: Clinical Medicine Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 2: Department of Diagnostics, College Korean Medicine, Daejeon University

This study aimed to investigate heart rate variability (HRV) characteristics of cold pattern with repeated measurement data. Participants were taken from a Daejeon University cohort study from 2015 to 2018. Forty-seven of the participants studied displayed cold pattern while 23 showed signs of non-cold pattern. HRV was measured in supine position for 5 minutes at each year, and an 8-item cold pattern questionnaire was used for the diagnosis of cold pattern. SDNN (standard deviation of the NN intervals) and RMSSD (the square root of the mean squared differences of successive NN intervals) were used as time domain analysis, and TP (total power), VLF (power in very low frequency range), LF (power in low frequency range), HF (power in high frequency range), LF norm (LF power in normalized units), HF norm (HF power in normalized units) and LF/HF were used as frequency domain analysis. In the Mann-Whitney U test, LF norm, HF norm, and LF/HF showed differences between the cold pattern group and non-cold pattern group at every measurement, and in the independent t-test, the differences were also observed at three points except for the baseline (2015). In the repeated measures ANOVA, the interaction effects were not observed in all HRV parameters, but the time period effects were observed in SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF and HF. There were significant differences between those two groups in LF norm, HF norm and LF/HF. This study suggests that LF norm, HF norm and LF/HF might be a useful indicator of cold pattern properties.

keywords : Cold pattern, Heart rate variability, Pattern identification, Repeated measures

## 서론

한의학에서 변증(辨證)은 대상자의 증상과 징후, 질병의 원인 및 특성을 종합적으로 분석하여 진단, 평가하는 행위로 치료방법을 결정하는 데 주로 사용되며, 따라서 정교한 변증진단은 치료효과를 향상시키는 데 기여한다<sup>1,2)</sup>. 이 변증은 팔강(八綱), 장부(臟腑), 기혈(氣血), 체질(體質) 등의 요소가 결합된 형태로 표현되는데, 그 중 한증(寒證)은 팔강의 한 요소일 뿐만 아니라 대부분의 한의학적 진단의 기본 평가 요소이다<sup>2-4)</sup>.

한증은 추위에 민감, 체온 또는 체표온도 저하(身冷 또는 手足冷), 창백한 안색, 다량의 맑은 소변, 갈증 없음 등으로 특징지을 수 있으며<sup>2,5)</sup>, 여성<sup>5)</sup>, 낮은 BMI<sup>6,7)</sup>, 낮은 대사량<sup>7)</sup>, 낮은 갑상선 기능<sup>8)</sup>, autonomic nervous system 이상<sup>9)</sup> 등과 관련있다고 알려져 있다. 또한 최근의 몇몇 연구에 의하면 한증 또는 냉증(冷症)을 갖고 있는 사람들은 그렇지 않은 자들에 비해 미병(未病)<sup>10)</sup>, 소화불량<sup>11)</sup>, 만성 비염<sup>12)</sup>, shoulder stiffness<sup>13)</sup>, 유방암<sup>14)</sup> 등과 같은 증상 또는

질환을 갖는 경우가 더 많았다고 보고하고 있다.

그 중 한열과 밀접한 온도의 개념은 심박변이도(heart rate variability, HRV)와 직접적으로 연관되어 있는데, 체온의 상승 또는 저하가 HRV변화에 결정적 영향을 준다거나, 다양한 온도 자극에 따라 HRV 회복이 달라진다는 연구결과들이 이미 상당 수 발표되었다<sup>15-17)</sup>. 또한 인체 각 기관의 항진/억제 작용을 담당하여 변증 진단 시 살피는 소증(素症, ex. 땀, 소변, 소화, 수면, 정서 상태 등)에 영향을 주는 autonomic nervous system 역시 HRV를 이용하여 평가할 수 있기 때문에 HRV는 한의 의료기관에서 비교적 활발히 측정되는 검사 중 하나이다. 또한 한의 임상연구에 있어서도 2012년까지 Korea citation index에 등재된 인간 대상 HRV연구가 120편에 이를 정도로 다른 기기를 활용한 임상연구에 비해 비교적 많은 편에 속한다<sup>18)</sup>.

한증과 HRV관련된 기존 연구들을 살펴보면 박의 연구에서는 부인과 환자들을 대상으로 한증이 월경부조 그룹에서 total power(TP), power in low frequency range(LF), power in high

\* Corresponding author

Eunsu Jang, Department of Korean Medicine, Daejeon University, 62, Daehak-ro, Dong-gu, Daejeon 300-716, Republic of Korea

E-mail : esjang@dju.kr Tel : +82-42-868-9286

Received : 2019/08/06 Revised : 2019/11/06 Accepted : 2020/01/22

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2020.02.34.1.30

Available online at https://kmpath.jams.or.kr

frequency range (HF)와 약한 음의 상관관계를 갖고, 갱년기 증후군 그룹에서 the square root of the mean squared differences of successive NN intervals(RMSSD), LF, HF와 중등도의 음의 상관관계를, ApEn(approximate entropy)이 수술 후 관리 그룹에서 중등도의 음의 상관관계를 갖는다고 보고하였다<sup>9)</sup>. Kong의 연구에서는 열증(熱證)에 비해 한증그룹에서 낮은 LF power in normalized units(LF norm), 높은 HF power in normalized units(HF norm), 낮은 ratio LF/HF(LF/HF)가 관찰되었다<sup>19)</sup>.

반면, 변비환자-대조군 연구에서는 한증과 열증 그룹간의 HRV 변수들의 차이가 관찰되지 않았으며<sup>20)</sup>, 건강한 대상 연구에서도 한증점수와 LF norm, HF norm, LF/HF, LF, HF, TP, standard deviation of the NN interval(SDNN) 등의 지표와 상관관계가 관찰되지 않았고<sup>21)</sup>, 다한증(hyperhidrosis) 환자 대상의 연구에서도 한증그룹과 열증 그룹간의 HRV지표 차이가 관찰되지 않았다<sup>22)</sup>.

하지만 대부분의 연구들이 후향적 단면연구로 진행된 까닭에, 이러한 결과 차이를 가져온 이유가 각 연구의 HRV측정 환경 차이 때문인지, 대상자들의 특성 때문인지(건강인, 질환자 등), 변증진단 방법 때문인지 그 이유를 알 수 없었다<sup>18)</sup>.

이에 본 저자들은 일개 대학교의 교직원들을 대상으로 평소 증상 기반의 한증 설문지를 사용하여 한증/비한증 여부를 판별하고 HRV검사를 3년간 4회 측정하여 한증의 특성을 지속적으로 반영하는 HRV지표는 무엇인지 찾아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 자료수집 방법

본 연구는 2015년부터 2018년까지 대전대학교 코호트 연구에 참가한 교직원들을 대상으로 하였다. 2015년 baseline에서 251명이 참가했으며, 2018년 까지 follow up이 유지된 대상자는 164명으로 65.3%의 추적관찰율을 보였다. 본 연구를 위한 데이터 수집은 4회에 걸쳐 수행되었다(2015, 2016, 2017, 2018). 그 중 대상자들의 인구학적 정보(성별, 연령, 음주, 흡연), 계측정보(키, 몸무게, 혈압, 호흡, 맥박수, 체온), 한증설문, HRV에 결측값이 발생한 대상자는 22명이었다. 또한 대상자들 중 이상 심박수를 비롯한 이상값이 관찰된 29명, 설문결과 한증과 비한증의 진단이 측정 시기에 따라 달라진 43명이 제외되어 최종 70명이 본 연구의 대상자로 선정되었다(Fig. 1). 본 연구는 대전대학교 기관생명윤리위원회의 승인을 받았다(1040647-201603-HR-001-03).

### 2. 연구도구

#### 1) 한증 설문

한증/비한증의 판별은 8문항의 평소증상 기반 한증 설문지로 판별하였다<sup>5)</sup>. 이 설문지의 문항은 추위에 대한 민감성, 손, 발, 복부 등 신체부위의 냉감, 소변 상태, 음수 온도에 대한 기호 등으로 구성되어 있으며, 5점척도로 되어있고, 1점은 “전혀 아니다”, 5점은 “매우 그렇다”는 의미로 총 합산 점수가 높을수록 한증 정도가 심하다는 것을 의미한다. 이전 연구에서 한의사 2인의 진단을 gold standard로 설정하여 얻어진 cutoff value 23.5 이상을 한증으로

정의하였으며<sup>5)</sup>, 그 미만은 비한증으로 정의하였다.

#### 2) HRV 측정

대상자들은 HRV 측정 전 최소 10분이상의 안정을 취하였다. HRV의 측정은 SA-3000P(Medicore corp., Seoul, Korea)를 사용하여 좌우 손목부위와 좌측발목부위에 전극을 부착하여 앙와위 자세로 5분간 측정하였으며, 검사자들은 대상자들에게 측정 전 최소 30분 이내 흡연금지, 2시간 이내 카페인 섭취 금지를 교육하였다.

HRV 지표는 시간 영역분석(time domain analysis)을 통해 SDNN, RMSSD를 측정하였으며, 주파수 영역분석(frequency domain analysis)을 통해 TP, power in very low frequency range(VLF, 0.003 - 0.04 Hz), LF(0.04 - 0.15 Hz), HF(0.15 - 0.4 HZ), LF norm, HF norm, LF/HF를 구하였다.

그 외 각 HRV 지표들의 산출방법과 정의는 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology<sup>23)</sup>가 제시한 바와 같다.

### 3. 자료 분석 방법

대상자들의 일반적 특성은 연속형 자료인 경우 평균(mean) ± 표준편차(standard deviation, SD)로 표시하였으며, 범주형의 경우는 빈도수(number, N)와 백분율(%)로 나타내었다. 연속형 자료는 독립 표본 t-test, 범주형 자료는 chi-square test를 이용해 한증 그룹과 비한증 그룹간의 차이를 검정하였다.

한증과 비한증 그룹간의 HRV변수들의 차이는 각 시점 별(baseline, 1, 2, 3 year)로 정규성을 만족할 경우 독립표본 t test, 만족하지 못할 경우 Mann-Whitney U test를 통해 검정하였다. 또한 반복과 그룹간의 개별효과와 교호작용 효과를 살펴보기 위해 repeated measures ANOVA를 수행하였다. 이 때, 자료의 구형성 가정 검정은 Mauchly's test로 하였으며, 유의확률이 0.05이상인 경우 구형성 가정을 만족하는 것으로 하였다.

통계분석의 유의수준은 0.05를 기준으로 하였으며, 통계프로그램은 SPSS 21.0 for Windows(IBM Corp., Armonk, NY, USA)를 사용하였다.

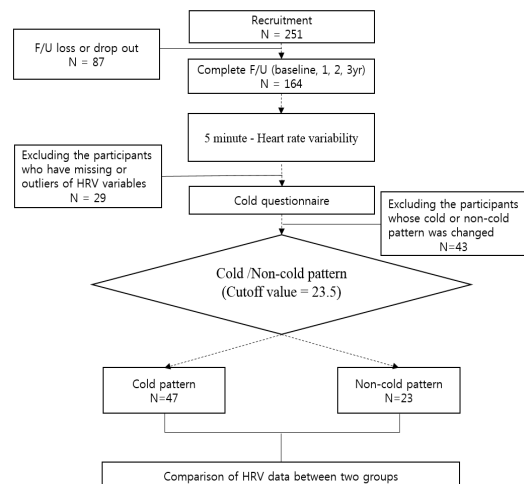


Fig. 1. Flow chart of the study.

## 결 과

### 1. 대상자의 일반적 특성

연구대상자들은 전체 70명으로 남성 33명(47.1%), 여성 37명(52.9%)이었다. 한증에서는 여성비율이 34명(72.3%)인 반면, 비한증에서는 3명(13.0%)으로 유의한 차이를 보였다. 그밖에 음주, 흡연, body mass index(BMI), blood pressure에서 그룹간 차이가 관찰되었으며, 연령, 체온, 호흡수에서는 그룹간 차이가 관찰되지 않았다(Table 1).

Table 1. Participants' General Characteristics

		Cold	Non-cold	Total	P value
Sex	Male	13 (27.7)	20 (87.0)	33 (47.1)	<b>&lt; 0.001</b>
	Female	34 (72.3)	3 (13.0)	37 (52.9)	
Drinking	Current	28 (59.6)	22 (95.7)	50 (71.4)	<b>0.005</b>
	Past	3 (6.4)	1 (4.3)	4 (5.7)	
Smoking	Current	3 (6.4)	7 (30.4)	10 (14.3)	<b>&lt; 0.001</b>
	Not	16 (34)	0 (0)	16 (22.9)	
Age		47.3±9.9	43.7±9.8	46.1±9.9	0.157
Body temperature (°C)		36.6±0.4	36.7±0.3	36.6±0.4	0.248
Respiratory rate	Baseline	18.3±2.3	17.3±2.8	18.0±2.5	0.119
	1 year	22.6±3.5	25.4±3.3	23.5±3.7	<b>0.002</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1 year	22.6±3.6	25.4±3.2	23.5±3.7	<b>0.002</b>
	2 year	22.5±3.6	25.5±3.4	23.5±3.7	<b>0.002</b>
	3 year	22.7±3.7	25.6±3.4	23.6±3.9	<b>0.002</b>
Heart rate	Baseline	74.9±10.7	77.5±9.7	75.7±10.4	0.318
	1 year	72.0±9.1	75.4±11.2	73.1±9.9	0.174
	2 year	71.8±8.2	73.7±9.7	72.4±8.7	0.378
Systolic blood pressure	3 year	71.2±7.3	77.7±12.2	73.3±9.6	<b>0.007</b>
	Baseline	116.7±17.8	133.8±20.9	122.3±20.4	<b>0.001</b>
	1 year	110.9±16.1	125.7±17.7	115.7±18.0	<b>0.001</b>
Diastolic blood pressure	2 year	111.6±15.9	128.2±16.5	117.1±17.8	<b>&lt; 0.001</b>
	3 year	111.3±14.6	127.0±17.8	116.4±17.2	<b>&lt; 0.001</b>
	Baseline	69.6±10.9	78.7±13.8	72.6±12.6	<b>0.004</b>
Heart rate	1 year	68.5±10.5	77.9±13.3	71.6±12.2	<b>0.002</b>
	2 year	68.9±11.2	79.9±12.1	72.5±12.6	<b>&lt; 0.001</b>
	3 year	68.4±10.7	79.5±13.6	72.1±12.8	<b>&lt; 0.001</b>

Results are presented as n (%) or mean ± standard deviation

### 2. 각 시점 별 한증/비한증 간 HRV 지표 차이

주파수 영역 분석 중 LF norm, HF norm, LF/HF는 Mann-Whitney U test, t-test 검정을 통해 확인한 결과 1, 2, 3년 f/u시점에서 한증 그룹과 비한증 그룹간 유의한 차이가 관찰되었다. LF norm에서 non-cold그룹은 각 시점에서 평균 67.3, 66.8, 68.1, 72.1로 한증 그룹의 59.3, 55.5, 55.8, 56.4보다 높았으며, HF norm에서 non-cold 그룹은 32.7, 33.2, 31.9, 27.9로 한증의 40.7, 44.5, 44.2, 43.6보다 낮았다. 그 외 시간 영역 분석의 SDNN, RMSSD와 주파수 영역 분석의 TP, VLF, LF, HF는 각 시점 별 t-test, Mann-Whitney U test에서 모두 유의한 차이가

관찰되지 않았다(Table 2).

Table 2. Heart Rate Variability Parameters between Cold and Non-cold Patterns at Each Year

Category		Cold	Non-cold	P(T)	P(M)	P(R)	
Time domain parameters							
SDNN	Baseline	29.6±10.1	30.1±9.6	0.857	0.769		
	1 year	32.6±19.2	34.0±9.5				0.090
	2 year	34.8±16.4	35.8±18.8				0.945
RMSSD	3 year	30.8±14.2	31.2±15.7	0.985	0.258	0.220	
	Baseline	21.9±9.5	20.0±10.0				0.604
	1 year	23.2±12.5	21.6±9.3				0.559
	2 year	25.3±15.3	23.1±13.1	0.047			
	3 year	21.8±13.3	16.4±12.5				
	Baseline	21.9±9.5	20.0±10.0				
Frequency domain parameters							
Total power	Baseline	804.2±660.9	916.8±710.0	0.427	0.603		
	1 year	870.9±972.8	821.4±560.5				0.237
	2 year	1060.9±953.2	1369.9±1764.3				0.578
VLF	3 year	870.2±962.4	869.8±846.9	0.675	0.358	0.621	
	Baseline	366.6±323.5	541.6±552.0				0.876
	1 year	487.0±694.6	387.8±344.2				0.778
LF	2 year	622.5±607.4	764.8±1061.9	0.569	0.604	0.111	
	3 year	561.7±695.2	572.4±611.0				0.052
	Baseline	265.6±320.3	266.3±233.0				0.083
HF	1 year	218.7±246.3	296.0±286.7	0.223	0.253	0.230	
	2 year	239.1±285.7	449.2±707.2				0.750
	3 year	169.9±191.8	216.3±214.6				0.120
LF norm	Baseline	172.0±199.1	108.9±91.6	0.086	<b>&lt; 0.001</b>		
	1 year	165.3±240.0	137.6±108.9				<b>0.016</b>
	2 year	199.3±224.0	155.8±147.5				<b>0.016</b>
HF norm	3 year	138.6±182.2	81.2±92.6	0.086	<b>&lt; 0.001</b>		
	Baseline	40.7±18.2	32.7±17.7				<b>0.016</b>
	1 year	44.5±18.3	33.2±17.3				<b>0.016</b>
LF/HF	2 year	44.2±19.8	31.9±18.6	0.086	<b>&lt; 0.001</b>		
	3 year	43.6±19.5	27.9±13.6				<b>0.001</b>
	Baseline	2.5±3.5	3.1±2.7				<b>0.042</b>
	1 year	1.8±1.6	4.8±9.6	0.015	0.011		
	2 year	2.0±2.2	4.2±6.1				<b>0.011</b>
	3 year	2.1±2.2	4.2±4.5				<b>0.001</b>

Results are presented as mean ± standard deviation, P(T): p-values obtained from t-test, P(M): p-values obtained from Mann-Whitney U test, P(R): p-values obtained from between-subjects effect in repeated measures of ANOVA

### 3. 시간 경과에 따른 한증/비한증 간 HRV 지표 차이

Repeated measures ANOVA 분석에서 시간과 개체간의 교호 작용 효과는 모든 HRV 변수에서 관찰되지 않았다. 시간에 따른 HRV지표의 변화는 SDNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF에서 관찰되었으며, LF norm, HF norm, LF/HF에서는 관찰되지 않았다. 그룹 간 HRV 지표는 LF norm, HF norm, LF/HF에서 유의한 차

이가 관찰되었으며, 다른 지표들에서는 관찰되지 않았다(Table 2, Fig. 2).

## 고찰

HRV검사 기기는 자율신경 활성도를 측정할 수 있는 기기로 초기 fetal distress 발생 전 심박동 간격(inter beat interval)변화가 선행한다고 알려지면서 임상적으로 주목을 받기 시작했으며<sup>24)</sup>, 이후 autonomic neuropathy 발생 예측<sup>25)</sup>, 심근경색 발생 후 사망률 예측<sup>26)</sup>과 관련있다는 것이 알려지면서 큰 관심을 얻게 되었다. 이후 심박변이도에 영향을 주는 자율신경계의 기능에 대한 이해가 깊어지고, HRV 측정법, 용어 및 결과해석 등의 표준화가 이루어지면서<sup>23)</sup>, 비침습적이고 다른 자율신경 검사법에 비해 비교적 간편하다는 장점이 있는 HRV검사가 한의학 연구 및 임상에서 활발히 사용되기 시작하였다.

한의학연구에서 HRV활용은 다양한 편으로, 침<sup>27)</sup>, 약침<sup>28)</sup>, 한약<sup>29)</sup>의 효과뿐 아니라 사상체질<sup>30)</sup>, 한열을 포함한 변증연구<sup>31)</sup>에도 사용되고 있다. 이는 한의학이 음양의 동적 평형을 유지하는 것을 중시하고 그 치료 또한 인체의 불균형을 개선하는 것에 주된 목표를 두고 있다는 점이 HRV에서 자율신경 활성을 평가하는 기능과 상당부분 유사한 면이 있어서라고 생각된다. 그 중에서 한증은 더욱 자율신경기능과 밀접하다고 볼 수 있는데, 이는 한증의 특징들이 말초체는 저하, 갈증 없음, 소변청장(小便淸長), 지맥(遲脈) 등 자율신경이 관여하는 증상 및 징후가 많기 때문이며<sup>2,32)</sup>, 이러한 이유로 한증의 정량화 관련 연구로 HRV를 이용한 연구가 뇌파, 호흡, 위전도, 계측자료 등보다 많이 이뤄지고 있는 상태이다<sup>3)</sup>.

하지만 이전 연구들 대부분이 단면연구로 진행되어 기존 연구에서 연관있는 것으로 보고된 지표들이 지속적인 신뢰성을 가질 수 있는 지에 대한 의문이 있었다. 이에 본 연구에서 70명의 대학교직원들을 대상으로 3년에 걸쳐 4회 반복측정한 HRV분석 데이터를 이용하여 한증과 지속적으로 연관성 있는 지표는 무엇인지 확인하고자 하였다.

본 연구에서는 평소증상 기반의 한열설문지<sup>5)</sup>를 이용하여 대상자들을 한증 그룹과 비한증 그룹으로 나누었는데, Table 1에 제시된 바와 같이 한증그룹에서 높은 여성비율, 낮은 BMI, 낮은 혈압이 관찰되었다. 이러한 결과는 이 설문지를 사용한 이전 임상 연구<sup>33)</sup>와 유사한 결과일 뿐만 아니라 다른 한열 설문이 사용된 임상 연구와도 유사하였다<sup>21,34)</sup>. 또한 한증의 특성 중 하나인 냉증에 대한 전국단위 설문조사<sup>35)</sup>에서도 냉증을 갖고 있는 사람들에서 낮은 BMI와 여성의 비율이 높은 것으로 관찰된 것으로 볼 때, 이러한 결과는 일반적인 한증의 특징이라고 생각된다.

본 연구에서 HRV측정환경은 3년의 관찰 기간 동안 같은 장소에서 이루어 졌으며, 식사 제한과 카페인 및 흡연의 제한을 교육하여 HRV 결과값에 영향을 줄 수 있는 요인을 최소화 하였으나, 임상 현실을 고려하여 5분 측정 방식을 사용하였고, 측정 시간대는 오전 9시에서 오후 5시로하여 특별한 제한을 두지 않았다.

본 연구에서 시간영역으로 SDNN과 RMSSD를 분석하였는데, SDNN은 기록시간 동안 심박동의 변화가 얼마나 되는지를 추정할 수 있는 변수이며 NN간격의 표준편차를 의미하는 것으로, 24시간 측정에서 cardiac risk를 예측할 수 있는 중요 지표로 알려져 있다<sup>23)</sup>. RMSSD는 인접한 RR간격의 차이를 제곱한 값의 평균의 제

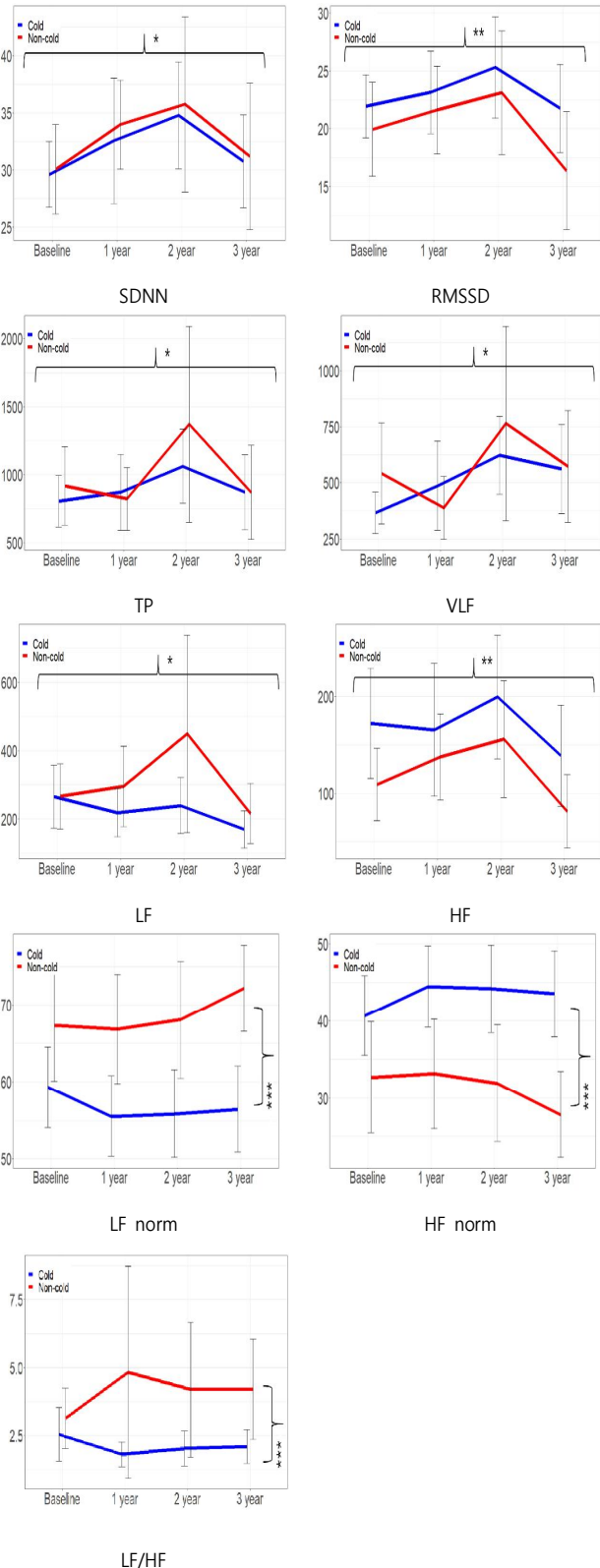


Fig. 2. The comparison of the HRV changes between cold group and non-cold group. Error bars represent 95% confidence interval, \*: P < 0.05, \*\*: P < 0.01, \*\*\*: P < 0.001

급근을 의미하는 것으로, 심박의 단기 변이도를 반영하고 교감신경보다 부교감신경의 영향을 더 많이 받으며, SDNN과 더불어 심장질환과 sudden unexplained death in epilepsy와 관련있는 것으로 알려져 있다<sup>36,37</sup>. 본 연구에서 위 두 지표는 그룹별 차이가 관찰되지 않았는데, 이는 50명의 대상자들로 이루어진 박의 연구에서 한열 그룹간 RMSSD, SDNN의 차이가 없다는 보고<sup>20</sup>와 유사한 결과이나, 박<sup>9</sup>의 연구에서 갱년기 증후군 환자들을 대상으로 한 연구에서는 RMSSD가 한증과 -0.309의 음의 상관관계가 있음을 보고하였다. 이러한 차이가 대상자들의 질병 특성 때문에 생긴 결과인지, 측정 환경이나 분석방법에 따른 차이인지는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서 주파수 영역으로 VLF, LF, HF, LF/HF, LF norm, HF norm, TP를 분석하였는데, VLF는 all-cause mortality와 전반적 건강상태 등과 관련있는 것으로 알려져 있으나<sup>38,39</sup>, 24시간 측정에서 이 지표의 중요성이 더 강조되는 편이며<sup>40</sup>, LF는 교감신경계 활성도와 부교감 신경계 활성도를 동시에 반영하는 것으로 알려져 있고 장시간 측정 시 교감신경계를 더 반영하는 것으로 알려져 있다<sup>36</sup>. 체온 및 냉자극 관련 몇몇 연구에서 LF가 연관성 있는 지표로 보고되어<sup>16,17</sup>, 본 연구에서도 그룹간 차이가 관찰될 것으로 추측하였으나 유의한 차이가 관찰되지는 않았다. 아마도 대상자의 특성(그룹간 기초 체온의 차이 없음), 중재법의 유무, HRV 측정 및 분석 상이성 등 때문일 것이라고 생각된다. HF는 부교감신경 활성을 반영하며, 낮에는(각성 시) 감소하고, 밤에는 증가하는 것으로 알려져 있으며, 낮은 HF 활성은 stress, 불안 등과 관련이 있다<sup>41</sup>. LF/HF는 교감신경과 부교감신경 활성비율을 평가하는 지표로 낮은 LF/HF는 부교감신경 우세를, 높은 LF/HF는 교감신경 우세를 나타낸다고 볼 수 있다<sup>36</sup>. LF norm과 HF norm은 LF와 HF를 100으로 설정하고 각각 차지하는 비율을 의미하는 것으로 5분 측정의 한계를 보완하기 위해 주로 활용되는 지표이다<sup>36</sup>. TP는 24시간 측정에서는 ULF(ultra-low frequency), VLF, LF, HF 활성의 합이며, 5분 측정에서는 VLF, LF, HF 활성의 합으로<sup>38</sup>, 자율신경계의 전반적 능력을 반영하는 지표로 알려져 있다<sup>23</sup>. 본 연구결과 한증 그룹은 비한증 그룹에 비해 낮은 LF norm 값, 높은 HF norm 값, 낮은 LF/HF 값을 보였는데, 이는 김의 연구에서 한증과 LF/HF가 상관성을 가진다는 보고<sup>42</sup>, Kong의 연구<sup>19</sup>에서 한증그룹이 열증 그룹에 비해 낮은 LF norm, 높은 HF norm, 낮은 LF/HF 값을 갖는 다고 보고한 결과와 맥락을 같이한다.

본 연구결과 및 위에서 제시한 다른 연구결과들을 종합하여 볼 때 한증은 낮은 LF norm, 높은 HF norm, 낮은 LF/HF ratio 값을 특징으로 한다는 것을 알 수 있었고, 이는 한증이 비한증 그룹에 비해 부교감 신경의 상대적 우위가 나타난다고 표현할 수 있다. 반면 절대값으로 표현되는 활성도(자율신경계의 변동-LF, HF값)의 차이는 관찰되지 않았는데, 측정 방법 및 시간의 변화, 호흡수 통제 등 다른 조건 하에서도 이러한 경향이 관찰되는지 추가 연구를 통해 확인할 필요가 있다고 생각된다. 본 연구는 Table 1의 일반적 특성에서 살펴본 바와 같이 한증과 비한증 그룹간 상당한 교란 변수들이 존재했으며, 대상자 수 문제로 이를 보정하지 못하였다. 특히 BMI, 수축기 및 이완기 혈압 등의 차이가 자율신경지표에 미

치는 영향이 있는 것으로 알려져 있으나<sup>43-45</sup>, 본 연구에서는 대상자 수 문제로 그 영향을 살펴보기 못했다. 더군다나 성별에서 한증에서 여성비율이 73%였던 반면 비한증 그룹에서는 13%에 불과하였고, 이 차이가 LF/HF값을 비롯한 다른 변수값의 차이에도 영향을 끼쳤을 것으로 생각된다<sup>43</sup>.

그럼에도 불구하고 본 연구는 동일한 대상자들을 3년간 추적하여 그룹 별 HRV 변화량을 파악하였고, 이를 통해 시간 흐름에 영향받지 않는 한증 지표를 확인하고 이를 보다 객관화 시켰다는 점에서 가치가 있다고 생각된다.

## 결론

본 연구에서 대학교 교직원 70명을 대상으로 2015년부터 2018년 까지 1년 간격으로 한증 설문과 함께 5분-HRV를 측정하여 한증과 HRV와의 관계를 분석하였다. 측정결과 한증 그룹에서 비한증 그룹에 비해 낮은 LF norm, 높은 HF norm, 낮은 LF/HF ratio 값을 나타냈다. 이상의 결과로 보아 HRV의 LF norm, HF norm, LF/HF ratio 변수가 한증의 특성을 반영한다고 볼 수 있으나, 향후 성별 등의 교란변수 보정 및 한증 설문지표와 교감/부교감 지표 간의 연관성을 분석할 추가 연구가 필요하다. 또한 한증을 비롯한 변증은 인체의 여러 특성을 종합적으로 반영하여 도출되는 결과이며, 그 내면에는 신경계, 면역계, 혈관계 등 복합적인 기전이 작용한다고 여겨지는 만큼, HRV뿐 아니라 다른 객관적 정량 지표들을 종합하여 도출하는 시도가 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 기관주요사업인 '빅데이터 기반 한의 예방 치료 원천기술 개발'(KSN2021120)의 지원을 받아 수행되었음.

## References

1. Ferreira AS, Lopes AJ. Chinese medicine pattern differentiation and its implications for clinical practice. *Chin J Integr Med.* 2011;17:818-23
2. World Health Organization. WHO international standard terminologies on traditional medicine in the western pacific region. Geneva: World Health Organization; 2007.
3. Yeo M, Lee Y. Analysis of Clinical Research Trends on Cold-Heat Pattern Identification in Korea - Focused on Quantitative Indicators for General People. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2017;31:145-52.
4. Bae KH, Lee Y, Park KH, Yoon Y, Mun S, Lee S. Perception of cold and heat pattern identification in diseases: a survey of Korean medicine doctors. *Integr Med Res.* 2017;6:26-32.
5. Bae KH, Jang ES, Park KH, Lee Y. Development on the

- Questionnaire of Cold-Heat Pattern Identification Based on Usual Symptoms: Reliability and validation Study. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2018;32:341-6.
6. Park YJ, Nam JH, Yim MH, Kim H, Kim JY. A Study on the Diagnostic Elements of Cold-Heat Pattern Identification by Korean Medicine Doctors: Association with Objective and Subjective Body Temperature. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;7593056.
  7. Mun S, Kim S, Bae KH, Lee S. Cold and Spleen-Qi Deficiency Patterns in Korean Medicine Are Associated with Low Resting Metabolic Rate. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:9532073.
  8. Nagashima K, Yoda T, Yagishita T, Taniguchi A, Hosono T, Kanosue K. Thermal regulation and comfort during a mild-cold exposure in young Japanese women complaining of unusual coldness. *J Appl Physiol.* 2002;92:1029-35.
  9. Park YJ, Lee JM, Park YB. Relationships between oriental medical pattern diagnosis and cardiovascular autonomic function. *Eur J Integr Med.* 2013;5:506-13.
  10. Kim SJ, Lee S, Lee Y. A Study on the Difference of Cold-heat Patterns between Health and Mibeong Group. *J Soc Prev Korean Med.* 2017;21:49-56.
  11. Bae KH, Lee JA, Park KH, Yoo JH, Lee Y, Lee S. Cold Hypersensitivity in the Hands and Feet May Be Associated with Functional Dyspepsia: Results of a Multicenter Survey Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:8948690.
  12. Bae KH, Go HY, Park KH, Ahn I, Yoon Y, Lee S. The association between cold hypersensitivity in the hands and feet and chronic disease: results of a multicentre study. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:40.
  13. Yoshino T, Katayama K, Munakata K, Horiba Y, Yamaguchi R, Imoto S, et al. Statistical analysis of hie (cold sensation) and hiesho (cold disorder) in kampo clinic. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:398458.
  14. Bubnov R, Polivka J, Jr., Zubor P, Konieczka K, Golubnitschaja O. "Pre-metastatic niches" in breast cancer: are they created by or prior to the tumour onset? "Flammer Syndrome" relevance to address the question. *EPMA J.* 2017;8:141-57.
  15. Mowery NT, Morris JA, Jr., Jenkins JM, Ozdas A, Norris PR. Core temperature variation is associated with heart rate variability independent of cardiac index: a study of 278 trauma patients. *J Crit Care.* 2011;26:534.e9-34.e17.
  16. Almeida AC, Machado AF, Albuquerque MC, Netto LM, Vanderlei FM, Vanderlei LC, et al. The effects of cold water immersion with different dosages (duration and temperature variations) on heart rate variability post-exercise recovery: A randomized controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2016;19:676-81.
  17. Massaro AN, Campbell HE, Metzler M, Al-Shargabi T, Wang Y, du Plessis A, et al. Effect of Temperature on Heart Rate Variability in Neonatal ICU Patients With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18:349-54.
  18. Kim S. Review on Current Status of Use and Measurement Condition of Heart Rate Variability in Clinical Study of Korean Medicine. *The Acupuncture.* 2012;29:127-37.
  19. Kong XL, He XH. Relationship between Heart Rate Variability and Cold-heat/Deficiency-excess Syndromes in TCM. *J Tradit Chin Med.* 2010;51:348-51.
  20. Park J, Lee M, Kong K, Go H. Relationship between Heart Rate Variability and Cold-Heat Patternization in Patient with Chronic Constipation. *Korean J Orient Int Med.* 2012;33:209-21.
  21. Kim J, Lee J, Park K, Kang H, Lee S. Relationships between depression, anxiety, 'exterior-interior pattern and cold-heat pattern' and Heart Rate Variability in healthy Subjects. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 2006;20:482-87.
  22. Lee S, Kim J, Roh Y, Rhee H, Jeong S, Jung S, et al. Correlation between Oriental Medicine Diagnosis and the Autonomic Nervous System Functions of Hyperhidrosis Patients. *Korean J Orient Int Med.* 2008;29:359-74.
  23. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability-Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17:354-81.
  24. Hon EH, Lee ST. ELECTRONIC EVALUATION OF THE FETAL HEART RATE. VIII. PATTERNS PRECEDING FETAL DEATH, FURTHER OBSERVATIONS. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:814-26.
  25. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985;8:491-8.
  26. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:164-71.
  27. Chae Y, Park H, Koo S, Lee H. Review on acupuncture and autonomic nervous system : Heart rate variability analysis in humans. *Korean J Acupuncture.*

- 2007;24:25-36.
28. Yook T, Yu J, Jung H. Effects of Sweet Bee Venom and Bee Venom on the Heart Rate Variability. *Journal of Pharmacopuncture*. 2008;11:41-54.
  29. Yang C, Hsing L, Yeo J, Seo E, Jang I. Effects of Ephedra on Weight Loss and Heart Rate Variability: A Double-Blind Randomized Controlled Pilot Study. *Korean J Orient Int Med*. 2006;27:836-44.
  30. Lee J, Seo E, Ha J, Choi A, Woo C, Goo D. A Study on the Sasang Constitutional Differences in Heart Rate Variability. *J Sasang Constitut Med*. 2007;19:176-87.
  31. Park YJ, Nam TH, Park YB. A Study on Correlation between Bian Zheng with Autonomic functions. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics*. 2002;6:123-34.
  32. Bae J, Jeon Y, Kim H, Kim JU. A Feasibility Study of Pulse Rate Per Respiration as an Indicator for the Reaction to Cold Stress. *J Physiol & Pathol Korean Med*. 2014;28(6):668-73.
  33. Bae KH, Yoon Y, Yeo M, Kim HS, Lee Y, Lee S. Development on the Questionnaire of Cold-Heat Pattern Identification Based on Usual Symptoms for Health Promotion - Focused on Agreement Study. *J Soc Prev Korean Med*. 2016;20:17-26.
  34. Tegegne BS, Man T, van Roon AM, Riese H, Snieder H. Determinants of heart rate variability in the general population: The Lifelines Cohort Study. *Heart rhythm*. 2018;15:1552-58.
  35. Bae KH, Lee Y, Go HY, Kim SJ, Lee S. The Relationship between Cold Hypersensitivity in the Hands and Feet and Health-Related Quality of Life in Koreans: A Nationwide Population Survey. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:10.
  36. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
  37. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Chin A, Epps J, Gordon S, et al. RMSSD, a measure of vagus-mediated heart rate variability, is associated with risk factors for SUDEP: the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsy Behav*. 2010;19:78-81.
  38. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014;5:1040.
  39. Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, et al. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2004;68:343-7.
  40. Kuusela T. Methodological aspects of heart rate variability analysis. *Heart rate variability (HRV) signal analysis*. Boca Raton: CRC Press; 2013. p. 9-42.
  41. Mccraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med*. 2015;4:46-61.
  42. Kim SK, Im JJ, Park YJ, Park YB. The effect of Han-Yeol Attribute on the Mechanocardiogram. *The Journal of the Society of Korean Medicine Diagnostics*. 2004;8:135-53.
  43. Park SB, Lee BC, Jeong KS. Standardized tests of heart rate variability for autonomic function tests in healthy Koreans. *Int J Neurosci*. 2007;117:1707-17.
  44. Koichubekov BK, Sorokina MA, Laryushina YM, Turgunova LG, Korshukov IV. Nonlinear analyses of heart rate variability in hypertension. *Ann Cardiol Angeiol*. 2018;67:174-9.
  45. Kangas P, Tikkakoski A, Uitto M, Viik J, Bouquin H, Niemela O, et al. Metabolic syndrome is associated with decreased heart rate variability in a sex-dependent manner: a comparison between 252 men and 249 women. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2019;39:160-7.