

코로나19 감염증 환자의 혈전 사례를 바탕으로 본 태양병 축혈증의 병리기전에 관한 문헌고찰

박미소 · 최정은 · 조정효¹ · 류호룡² · 이지연^{3*}

대전대학교 대전한방병원 임상시험센터, 1: 대전대학교 한의학과 간계내과학교실,
2: 대전대학교 한의학과 심계내과학교실, 3: 대전대학교 한의학과 부인과학교실

Pathological Mechanism of Taeyang Blood Retention Pattern Based on Cases of Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection : A Literature Review

Miso Park, Jungeun Choi, Junghyo Cho¹, Horyong Yoo², Ji-Yeon Lee^{3*}

Clinical Trial Center, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University,
1: Department of Hepatology and Hematology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,
2: Department of Cardiology and Neurology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University,
3: Department of Obstetrics and Gynecology of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon University

COVID-19 infection heightens the risk of thromboembolism. To see the similarities between the COVID-19 infection and Taeyang blood retention pattern, we conducted a PubMed search using specific terms related to blood circulation issues in the context of COVID-19, summarizing findings from 13 cases and 4 observational studies involving actual patients. Patients with COVID-19 are at risk of blood coagulation due to factors such as viral-induced cytokine storms, vascular endothelial dysfunction, reduced mobility in bedridden or isolated individuals, and resulting constipation. Additionally, cytokine storms and severe inflammation can lead to delirium in COVID-19 patients. The Taeyang blood retention pattern manifests as symptoms arising from delirium and an increased blood coagulation tendency in patients with a robust immune response. According to the Sanghan theory, certain herbal treatments can alleviate symptoms in patients with a tight lower abdomen who do not experience urinary issues. Studies show that components like *Persicaria Semen* and *Rhei Radix et Rhizoma* in these prescriptions enhance blood circulation and reduce hypercoagulability. Additionally, these treatments aim to promote blood flow by relieving abdominal pressure through facilitating bowel movements. The excessive inflammation and heightened blood coagulation tendency in COVID-19 resemble the Taeyang blood retention pattern, although they are caused by different pathogens. Reinterpreting classical oriental medicine's principles in a modern context may enhance our understanding of traditional East Asian Medicine and foster future developments.

keywords : COVID-19, Taeyang blood retention pattern, Sanghan theory, Pathology

서 론

코로나바이러스(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)에 의한 중증 코로나19 감염증의 증상으로는 발열, 기침, 피로, 위장관 증상, 흉부 압박감 및 호흡곤란이 가장 흔하게 나타나며, 다수의 환자에서 림프구 감소증 및 호산구 감소증이 보고되었다¹⁾. 이어서 감염증 급성기가 지난 이후에도 피로, 근력 저하, 호흡곤란, 심계항진, 두통, 흉통, 혈전 색전증, 신부전, 탈모, 내분비 질환의 악화 등 다양한 후유증이 흔히 나타난다²⁾. 그중에서도 코로나19 감염증이 심한 경우 전신의 심한 염증(hyperinflammation), 사이토카인 폭풍(cytokine storm), 심장 손상 바이오마커(cardiac injury biomarkers)의 상승 등이 나타나며 이는 심혈관계를 포함하는 장기 손상으로 이어질 수 있다. 극심한 염증을 포함하는 심한 감염 증상을 호소하는 환자의 경우 흔히 림프구 감소증이 현저하면서 호중구를 포함한 백혈구 수가 증가하여 있는 것으로 알려져 있다³⁾.

코로나19 감염증은 또한 혈전증(thrombosis)의 위험을 증가시키는 것으로도 알려져 있다. Helms 등은 2020년 3월 1개월 동안 프랑스 3차 의료기관의 중환자실에 코로나19 감염으로 인한 급성 호흡곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)으로 입원한 환자와 2014년에서 2019년 사이에 급성 호흡곤란 증후군으로 입원한 코로나19 비감염 환자를 비교하였을 때, 코로나19에 감염된 급성 호흡곤란 증후군 환자에서 혈전증과 관련되는 합병

증이 더욱 빈번하게 발생하였으며, 또한 프로트롬빈 시간(prothrombin time), 항트롬빈(antithrombin), 피브리노겐(fibrinogen), 그리고 혈소판(platelets) 등의 혈액 응고 변수(coagulation parameters) 또한 높은 것으로 보고하였다⁴⁾. Metha 등 또한 코로나19 감염증 환자에서 허혈성 뇌졸중, 정맥, 동맥 및 태반의 혈전증, 관상동맥 내 혈전, 폐색전 등이 보고되어 있음을 지목하며, 코로나19 감염증 환자에서 혈전 색전성 위험이 증가함을 언급한다⁵⁾.

한의학에서 감염성 질환으로 인한 혈전증은 후한 말기 장중경(張中景, 150~219)의 상한론(傷寒論)에서 “축혈증(蓄血證)”이라는 이름으로 최초 언급되었다. 축혈증은 태양병증(太陽病證)의 부증(腑證)에 해당하여 태양경(太陽經) 표부(表部)의 사기(邪氣)가 리부(裏部)의 혈분(血分)으로 전파됨에 따라 나타난다⁶⁾. 상한론에서는 축혈증의 증상과 특징, 그리고 원인을 “태양병이 6~7일이 지나서도 여전히 표증(表證)이 있고, 맥(脈)이 미(微)하고 침(沈)한데 결흉(結胸)은 없고 환자가 마치 날뛰는 것은 열이 하초(下焦)에 있기 때문으로, 아랫배(少腹)가 단단하고 그득하지만 소변이 잘 나오는 것은 혈이 아래로 내려와(下血) 낮은 것이다. 이는 태양경을 따라 뭉친 열(瘀熱)이 속에 있기 때문이다. (太陽病六七日, 表證仍在, 脈微而沈, 反不結胸, 其人發狂者, 以熱在下焦, 少腹當鞭滿, 小便自利者, 下血乃愈. 所以然者, 以太陽隨經, 瘀熱在裏故也.)”⁷⁾라고 설명하였다.

일반적으로 태양병이라고 하면 외감성 질환, 특히 상기도 감염증을 의미한다. 그러나 태양병의 과정 중에서 외감사기가 제때에

* Corresponding author

Ji-Yeon Lee, Daejeon Korean Medicine Hospital of Daejeon University, 75 Daeduk-daero 176 beon-gil, Seo-gu, Daejeon

E-mail : jyounl@daum.net · Tel : +82-42-470-9139

Received : 2023/09/11 · Revised : 2023/10/28 · Accepted : 2023/11/06

© 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.2023.12.37.6.165

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

밖에서 풀어질 수 없으면 열(熱)로 변화하여 내전(內傳)되기 때문에 축혈증이 발생할 수 있다. 상한론에서는 태양병에서 표증이 해결된 뒤에도 여전히 복부 긴장이 유지되면 혈액 순환을 촉진하고 과응고 상태를 억제하는 기능이 있는 도인(桃仁), 대황(大黃)이 포함되는 여러 처방을 활용하여 치료할 것을 권하고 있다⁸⁾. 마찬가지로, 코로나19 감염증도 일부 취약한 환자군에서 심한 염증 반응과 함께 혈전이 생성되기 때문에 중증 코로나19 감염증 환자의 경우 혈전 생성을 예방하기 위한 예방적 항응고요법이 권장될 수 있다⁴⁾. 본 논문에서는 이러한 유사성을 기반으로 상한론의 태양병 축혈증에 대한 병리 기전에 관하여 고찰해보고자 하였다. 태양병 축혈증과 코로나19 감염은 동일한 병원체로 인하여 발생하는 것은 아니지만, 고전 한의학의 병증을 현대적으로 재해석함을 통하여 한의학에 대한 이해를 촉진시킬 수 있을 것으로 생각된다.

본 론

1. 연구방법

PubMed ("https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/")에서 검색어 ("blood stasis") OR ("blood stagnation") OR ("blood retention") OR ("venous congestion") OR ("pelvic congestion") AND (COVID 19)를 활용하여 검색되는 34개의 논문 중 실제 환자를 대상으로 하는 증례 및 관찰연구 17건을 바탕으로 일차적인 개념을 정리하였다(Table 1). 또한, 나머지 7건의 리뷰 논문 및 기타 PubMed 및 Google Scholar에서 (COVID AND thrombosis), (COVID AND "cytokine storm") 키워드로 검색되는 논문들을 보조적으로 활용하여 병태생리에 관한 추가적인 개념을 보충하였다.

2. 태양병 축혈증

상한론에서 태양병 축혈증에 관한 내용은 106, 124-6조에 드

리나 있다^{8,9)}. 우선, 106조에서는 "태양병의 표증이 풀리지 않고, 방광 부위에 열이 맺혀 있으면 환자가 발광과 유사한 증상을 보인다. 만약 자연적으로 혈이 내려가면 혈이 내려간 뒤에 곧 병이 나올 수 있다. 환자의 표증이 풀리지 않았을 때는 공하법을 사용할 수 없고, 표증을 먼저 풀어주어야 마땅하고, 표증이 풀리기를 기다린 뒤 아랫배에 급결이 있는 경우 공하법을 사용할 수 있으니, 도핵승기탕이 마땅하다. (太陽病不解, 熱結膀胱, 其人如狂, 血自下, 下者愈. 其外不解者, 尚未可攻, 當先解其外; 外解已, 但小腹急結者, 乃可攻之, 宜桃核承氣湯.)" 라고 하여 태양병의 과정 중 축혈증이 발생할 수 있음을 설명하고 있다^{7,9)}. 외부에서 몸 안으로 침범한 병원체인 사기(邪氣)가 제대로 해소되지 않으면 몸 안에서 염증 반응에 해당하는 열(熱)로 변화하며, 열과 혈(血)이 일반적으로 외부의 사기가 가장 먼저 침범하기 쉬운 족태양방광경(足太陽膀胱經) 부위에 맺히게 되면 정신 착란과 같은 증상을 일으킬 수 있다⁹⁾.

앞서 PubMed에서 검색된 13개의 증례 논문을 정리하면 Table 2와 같다. 코로나19 감염증은 인체에 과도한 염증 반응을 일으켜 정맥과 동맥의 혈전 색전증 (thromboembolism) 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. Klok 등은 2020년 초기 네덜란드에서 코로나19로 대학병원 중환자실에 입원한 184명의 환자를 바탕으로 조사한 결과 약 27%에서 정맥 혈전이, 약 4%에서 동맥 혈전이 발생하였다고 보고하고 있다¹⁰⁾. 본 연구에서 PubMed에서 검색된 증례 논문 중 8건에서는 정맥 혈전증을, 3건에서는 동맥 혈전증을 보고하고 있었으며, 부위로는 정맥의 경우 망막 정맥(retinal vein), 폐정맥(pulmonary vein), 우측 대복재정맥(right great saphenous vein) 및 좌측 하지정맥, 우측 난소정맥(right ovarian vein), 동맥의 경우 위팔동맥(brachial artery), 콩팥 동맥(renal artery), 우측 정강동맥(right tibial artery)을 언급하고 있었다 (Table 2).

독일의 내과 의사인 Virchow(1821~1902)는 혈전 색전증 위험을 높이는 요인으로 (1) 혈관내피 손상(endothelial injury), (2) 응

Table 1. Case reports, observational studies, and review articles from PubMed

No.	Title	Article Type	Country of Authors' Affiliation	Journal	Year
1	Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state	Case Report	Spain	Eur J Ophthalmol	2022
2	Recurrent upper extremity arterial thrombosis preceding a diagnosis of COVID-19	Case Report	United States	Ann Vasc Surg Brief Rep Innov	2023
3	Improvement in Long-COVID Symptoms Using Acupuncture: A Case Study	Case Report	United States	Med Acupunct	2022
4	Renal artery thrombosis in SARS-CoV-2 infection: a case report	Case Report	China	BMC Nephrol	2022
5	COVID-19 in a Three-Year-Old Girl With Total Anomalous Pulmonary Venous Return: A Case Report	Case Report	Saudi Arabia	Cureus	2020
6	Isolated Great Saphenous Vein Thrombosis in a Patient With COVID-19 Infection: Case Report and Review of the Literature	Case Report	Qatar	Cureus	2022
7	Normal pressure hydrocephalus associated with COVID-19 infection: a case report	Case Report	Brazil	BMC Infect Dis	2022
8	Treatment of COVID-19-Related Olfactory Disorder Promoted by Kakkontokasenkyushin'i: A Case Series	Case Report	Japan	Tohoku J Exp Med	2021
9	A case report of greater saphenous vein thrombosis in a patient with coronavirus (COVID-19) infection	Case Report	Australia	Trop Dis Travel Med Vaccines	2021
10	Acute Limb Ischemia Complicated by Heparin-Induced Thrombocytopenia in an Asymptomatic COVID-19 Patient	Case Report	United States	Cureus	2021
11	Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report	Case Report	China	J Thromb Thrombolysis	2020
12	Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) mimicking acute abdomen: two case reports	Case Report	Morocco	J Thromb Thrombolysis	2021
13	Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report	Case Report	Iran	J Thromb Thrombolysis	2020
14	Acute Pulmonary Embolism in COVID-19: A Potential Connection between Venous Congestion and Thrombus Distribution	Observational Study	France	Biomedicines	2022
15	Impact of COVID-19 pneumonia on pulmonary vascular volume	Observational Study	Switzerland	Front Med (Lausanne)	2023
16	Echocardiography phenotypes of right ventricular involvement in COVID-19 ARDS patients and ICU mortality: post-hoc (exploratory) analysis of repeated data from the ECHO-COVID study	Observational Study	Australia	Intensive Care Med	2023
17	High Prevalence of Pre-Existing Liver Abnormalities Identified Via Autopsies in COVID-19: Identification of a New Silent Risk Factor?	Observational Study	United Kingdom	Diagnostics (Basel)	2021
18	COVID-19 Infection: Viral Macro- and Micro-Vascular Coagulopathy and Thromboembolism/Prophylactic and Therapeutic Management	Review	Greece	J Cardiovasc Pharmacol Ther	2021
19	COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: Lesson from the past	Review	United States	Clin Cardiol	2020
20	Venous Thromboembolism among Critically Ill Children: A Narrative Review	Review	United States	Semin Thromb Hemost	2021
21	Ovarian Vein Thrombosis: A Sequela of COVID-Associated Coagulopathy	Review	India	Cureus	2023
22	A Literature Review of Pathophysiology, Clinical Manifestations, Medications and Optimal Dosage, Outpatient, and Post-hospitalization Use of Anticoagulation in COVID-19 Patients	Review	Greece	Anatol J Cardiol	2023
23	Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review	Review	United States	Front Rehabil Sci	2023
24	Understanding and prevention of D-dimer elevation in coronavirus disease 2019 in traditional Chinese medicine	Review	China	Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue	2020

Search term: ("blood stasis") OR ("blood stagnation") OR ("blood retention") OR ("venous congestion") OR ("pelvic congestion") AND (COVID 19)

Table 2. Vessels involved and underlying conditions illustrated in the case reports.

No.	Vessels Involved	underlying conditions
1	retinal veins, left eye	40-year-old white male; COVID-19 was the only factor of inflammation and coagulation alteration
2	brachial artery	44-year-old male; tested positive for COVID-19 late in his admission; no significant past medical history
3	blood stasis (nonspecific)	46-year-old male with long-COVID syndrome; Lung Qi and Yin Deficiency, Qi and Blood Stagnation, and Spleen Qi Deficiency with Dampness
4	renal artery	62-year-old male; severe COVID-19 and type 2 diabetes
5	pulmonary veins	3-year-old girl; total anomalous pulmonary venous return (TAPVR), a rare congenital heart disease; COVID-19 positive
6	right great saphenous vein	30-year-old female; primigravida, 29 weeks of gestation, BMI of 30.48, with no past medical history; surgical history of appendectomy around 20 years ago; COVID-19 infection
7	venous congestion (nonspecific) and abnormal CSF flow	45-year-old male; history of bipolar disorder and type II diabetes mellitus; COVID-19 infection before initial presentation of neurologic symptoms
8	blood stasis (nonspecific) with dilated sublingual vein	(1) 36-year-old female; (2) 18-year-old female; (3) 24-year-old female; (4) 44-year-old male; and (5) 24-year-old male
9	right greater saphenous vein	40-year-old male; no history of underlying diseases such as diabetes, heart disease, hypertension, or cancer
10	right leg tibial arteries	49-year-old caucasian male with no significant past medical history; history of smoking one pack per day for the last 30 years
11	deep vein thrombosis of left lower extremity, dorsalis pedis artery of left lower extremity	69-year-old male; COVID-19 and previous history of type II diabetes mellitus, atrial fibrillation, and atherosclerosis
12	right ovarian vein	(1) 58-year-old female; history of hypertension, hyperlipidemia, type II diabetes mellitus, and coronary artery disease; (2) 32-year-old female; 3G3P; no significant medical or surgical history
13	right ovarian vein	26-year-old female; 8 weeks pregnant

고 항진(hypercoagulability), 그리고 (3) 혈류의 정체(blood stasis)를 지목하였다. 이를 Virchow의 삼징후(Virchow's triad)라고 하는데, 코로나19 감염증에서 혈전 색전증 위험이 증가하는 이유도 Virchow의 삼징후와 관련이 있다¹¹⁾. 코로나바이러스(SARS-CoV 및 SARS-CoV-2)는 폐를 포함하여 다양한 기관에서 발견되는 안지오펀틴 전환효소 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)에 결합하며, ACE2 수용체(angiotensin converting enzyme 2 receptor)를 통하여 숙주 세포에 침입한다¹²⁾. ACE2 수용체는 인체에 다양한 기관에 존재하는데, 특히 폐, 심장, 정맥, 동맥에 고밀도로 분포하며, 혈관내피세포(endothelial cell)도 ACE2 수용체를 다량 발현한다. 이는 혈관내피세포가 코로나바이러스 감염증에 취약해지는 원인으로 작용하여, 코로나바이러스 감염이 전신의 혈관내피 기능장애(endothelial dysfunction)로 이어지는 기전으로 여겨진다. 바이러스 감염으로 인하여 혈관내피염(endotheliitis)이 발생하면 혈관은 수축하게 되며, 허혈 및 조직 부종이 발생하며, 혈액이 보다 응고되기 쉬운 상황으로 이어지게 된다¹³⁾. 혈관내피염은 또한 백혈구 및 대식세포를 해당 부위로 동원하여 추가적인 염증 반응을 일으킨다¹¹⁾. 이때 손상된 후천적 면역 반응(impaired acquired immune response)과 통제되지 않은 선천적 면역 반응(uncontrolled inflammatory innate response)은 코로나19 감염증에서 사이토카인 폭풍(cytokine storm)으로 이어질 수 있다¹⁴⁾.

또한, 바이러스 감염에서는 주로 림프구증가증(lymphocytosis)이 관찰되지만, 코로나19 감염증에서는 림프구의 감소와 함께 호중구증가증(neutrophilia)이 관찰된다. 코로나바이러스의 효소 중 SARS-CoV papain like protein은 ROS/p38 MAPK/STAT 경로를 활성화시켜 폐 상피세포의 형질전환 성장인자 베타 1(transforming growth factor-beta 1, TGF-β1)을 활성화시키며, 이는 림프구감소증(lymphopenia)으로 이어지는 것으로 여겨진다¹⁵⁾. 호중구 대 림프구 비율(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 증가는 코로나19 감염증의 악화 및 나쁜 예후와 관련이 있다. 호중구는 인체의 선천 면역 반응에 중요한 기능을 하며, 호중구 세포의 덫(neutrophil extracellular traps, NETs)을 형성하여 병원균을 가두어 전염을 막는다. 그러나 코로나19 감염증 환자에서는 호중구 세포의 덫이 과잉 형성되는 경향이 있으며, 이는 혈전색전증의 위험을 증가시킨다. 호중구 세포의 덫은 혈소판을 가두고 활성화시키며, 조직인자계 응고억제제(tissue factor pathway inhibitor)의 활성도를 저해시킴으로써 혈액 응고를 항진시킨다¹⁶⁾.

마지막으로, 코로나19 감염증 환자가 병상에 오래 누워 있거나, 격리되어 활동량이 감소되는 경우 혈액 순환이 정체로 이어지기 쉽다⁵⁾. 활동량 감소는 또한 변비로 이어지게 된다. Remes-Troche 등의 연구진들은 실제로 코로나19 팬데믹 기간 중 멕시코에서 감염증으로 자가 격리를 하였던 678명을 대상으로 조사한 결과 25%에서 변비가 새로 발생하였다는 응답을 얻었다. 자가 격리 후 장관 운동 및 대변 일관성(stool consistency)이 유의하게 감소되었으며, 변비가 새로 발생하였던 대상자 중 격리 기간

동안 운동을 하지 않았다고 응답한 비율이 47%였던 반면, 변비가 발생하지 않았던 대상자 중 운동을 하지 않았다고 응답한 비율은 37%로, 격리로 인한 신체 활동 저하가 변비 위험을 증가시킴을 확인할 수 있었다. 연구진들은 그 외에도 여성인 경우, 그리고 격리 기간 동안 수분 섭취가 부족하였던 경우에도 변비 발생 위험이 증가할 수 있음을 확인하였다¹⁷⁾.

덴마크의 연구진들이 83,239명의 변비 환자 와 832,384명의 변비가 없는 대조군을 비교하였을 때, 변비는 정맥혈전색전증과 강한 상관관계가 있었으며, 심근경색, 뇌졸중, 말초 동맥 질환 등과 같은 동맥 사건과도 관련이 있었다. 이러한 변비와 혈전색전증의 연관성은 환자들이 변비 진단을 받은 첫해에 가장 강하게 나타났으며, 완하제(laxative) 처방을 더 많이 받은 환자일수록 더 강하게 나타났다¹⁸⁾. 2001년 러시아의 연구진들 또한 만성 변비가 있는 4~7세 어린이 33명에서 혈액 응고 경향성이 증가함을 확인한 바 있다. 만성 변비가 있는 어린이들의 경우 혈액 응고 내부(XII, XI, IX, VIII) 및 외부(II, VII, X) 메커니즘의 손상이 나타나며, 특히 점막하(submucous) 및 점막(mucous membrane) 혈관에서 혈전증의 형태로 나타나는 미세 순환 장애가 나타남을 형태학적으로 확인한 바 있다¹⁹⁾. 이러한 경향성을 고려하였을 때, 코로나19 감염증으로 인하여 병상에 오래 누워 있거나, 격리로 활동량이 감소하는 경우 그 자체로도 혈액 순환이 정체되지만, 운동량 감소로 인하여 변비가 발생하는 경우, 이 또한 혈전색전증의 유발 요인으로 작용할 수 있을 것으로 보인다.

코로나19 감염증의 경우 섬망, 우울, 불안, 피로, 외상 후 스트레스 증후군 등의 정신 증상을 야기하는 것으로 여겨진다²⁰⁾. 코로나19에서 섬망은 주로 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS)과 관련되는 사이토카인 폭풍으로 인한 뇌병증 및 신경 염증으로 인하여 발생하는 것으로 볼 수 있다. 이는 프랑스에서 2020년 초 코로나19 감염증으로 인하여 중환자실에 입원하였던 환자의 84.3%에서 섬망이 나타났다는 보고, 그리고 비슷한 기간 14개국의 다기관 연구에서 중증 코로나19 감염증 환자를 대상으로 조사한 결과 환자의 54.9%에서 섬망이 나타났다는 보고 등을 통하여 유추할 수 있다²¹⁻²³⁾. 사이토카인 폭풍은 혈뇌장벽의 투과도를 증가시키며, 사이토카인 폭풍을 동반하는 SARS나 MERS 등 여러 인플루엔자 감염에서 신경정신과적 증상이 동반되는 경우가 나타났으며, 사이토카인 폭풍 시 증가하는 대부분의 사이토카인들은 정신분열증, 조울증 등의 신경정신과적 질환과 관련이 있기 때문에 코로나19 감염증에서 나타나는 신경정신과적 증상 또한 사이토카인 폭풍과 관련되어 나타날 수 있음을 시사한다²⁰⁾. 바이러스에 의한 과다염증으로 인한 혈뇌장벽 투과도 증가와 그에 따른 미세아교세포(microglia) 활성화 증가는 코로나 뇌병증의 징후로 여겨지며, 코로나19는 섬망을 시작으로 하여 인지 장애로 이어질 수 있다²¹⁾. 즉, 코로나19 감염증으로 인해 발생한 섬망 등의 신경정신과적 증상은 사이토카인 폭풍으로 인한 증상 중 하나로 볼 수 있는데, 이러한 바이러스 감염으로 발생한 섬망 증상은 상한론 106조에 언급된 광증과 유사한 증상(其人如狂)과 유사하다고 볼 수

있다.

종합해보면, 코로나19 감염증으로 인한 사이토카인 폭풍, 혈관 내피 기능장애, 활동량 감소, 변비 등은 모두 혈액의 응고 경향성을 증가시키는 요인으로 작용할 수 있다. 또한, 코로나19 감염증에서 나타나는 사이토카인 폭풍과 심한 염증 반응은 섬망과 같은 정신 증상으로 이어질 수 있다. 이를 종합하였을 때, 태양병 축혈증의 경우, 외감성 질환으로 인하여 사이토카인 폭풍이 일어날 정도로 극심한 염증 반응이 나타나는 환자에서 섬망과 함께 혈액 응고 경향성이 항진되어 나타나는 증상의 집합으로 볼 수 있을 것이다. 상한론 106조에서는 태양병 축혈증 환자의 표증이 풀리기를 기다린 뒤 아랫배에 급결이 있는 경우 공하법을 사용할 수 있으니 도핵승기탕이 마땅하다고 하였다. 도핵승기탕은 도인, 대황, 계지, 감초, 망초로 구성되며, 아랫배에 급결이 있는 환자의 대변을 통하기 위하여 활용할 수 있는 처방이다⁹⁾. 오 등은 좌측 편마비를 호소하는 아급성기 뇌경색 환자에 대하여 변비 증상 개선을 위하여, 배변 활동이 원활해질 때까지 도인승기탕을 단기간 투여한 바 있다²⁴⁾. 따라서 소복급결이 나타나는 환자에게 도핵승기탕 또는 도인승기탕을 처방하는 것은 대변을 통하게 하여 환자의 복강 내 압력을 감소 시킴으로써 혈류 소통을 도모하기 위함으로 볼 수 있을 것이다. 또한, 도인승기탕 및 구성약물인 대황, 망초, 계지, 도인 등은 흰쥐 (rat)의 어혈병태 모델에서 혈액 및 혈장 점도의 감소를 포함하는 어혈병태 관련 지표를 개선시키는 것으로 나타났다²⁵⁾. 도핵승기탕의 구성약제 중 대황, 망초, 육계는 특히 혈소판응집억제 활성을 강하게 나타내는 약제로, 어혈에 효능이 있는 23종 처방을 비교한 전 등의 연구에서 도핵승기탕이 혈소판응집억제 활성이 가장 높은 것으로 측정되었다²⁶⁾. 이를 종합하면, 도핵승기탕을 사용하는 공하법은 환자의 대변을 통하게 하여 복강 내 물리적인 압력을 감소시켜 혈류 소통을 도모할 뿐 아니라, 혈소판응집억제 활성을 통하여 어혈 관련 병태를 개선시킴으로써 태양병 축혈증 개선을 도모하는 방법이라고 볼 수 있을 것이다.

다음으로 124조에서는 “태양병을 앓은 지 약 1주일이나 지나 표증이 여전히 있는데, 맥이 약하고 가라앉아 있으나, 결흉에 해당하는 증상은 없으며, 환자에게 발광 증상이 나타나는 경우 열이 하초에 있기 때문에, 아랫배 부위는 마땅히 단단하고 창만한 것이다. 이때 환자가 소변은 스스로 볼 수 있다면 반드시 하혈하여야 나올 수 있다. 이는 족태양방광경의 사기와 열이 밖(表)에서 안(裏)으로 침범하여 어혈과 열이 결합되었기 때문이며, 저당탕으로 치료한다. (大陽病六七日, 表證仍在, 脉微而沈, 反不結胸, 其人發狂者, 以熱在下焦, 小腹當鞭滿, 小便自利者, 下血乃愈. 所以然者, 以大陽隨症, 瘀熱在裏故也. 抵當湯主之.)” 라고 하여 106조에 이어서 축혈증이 좀 더 진행되었을 때의 상황을 설명한다^{7,9)}. 이어서 125조에서는 “태양병 환자가 피부색이 노랗고, 침결(沈結)맥이 나타나고, 아랫배가 단단한 경우 소변이 잘 통하지 않으면 축혈증이 아니다. 만약 소변에는 이상이 없고 환자가 발광과 유사한 상태를 보이는 경우 이는 축혈증의 증거이므로 저당탕으로 치료한다. (大陽病, 身黃, 脉沈結, 小腹鞭, 小便不利者, 爲無血也. 小便自利, 其人如狂者, 血證諦也, 抵當湯主之.)” 라고 하여 축혈증과 축수증의 감별을 설명한다^{7,9)}. 126조에서는 “환자가 상한으로 열이 있고, 아랫배가 그득하여 소변이 나오지 않을 법한데 지금은 오히려 소변은 잘 보는 경우 축혈이 있기 때문이다. 이때는 마땅히 어혈을 내려보내야 하니 다른 약은 사용할 수 없고 저당환을 쓰는 것이 마땅하다. (傷寒有熱, 少腹滿, 應小便不利, 今反利者, 爲有血也, 當下之, 不可餘藥, 宜抵當丸.)”라고 하였다^{7,9)}.

상한론 124-6조에서 나타나는 병태생리 또한 106조에서의 병태생리와 동일한 선상에서 나타나는 것으로 볼 수 있을 것이다. 다만 맥이 약하고 가라앉아 있다는 표현으로 보아 외감병 초기에 나타나는 표증 증상은 거의 사라진 상태라고 할 수 있을 것이다. 여러 문헌에서 코로나19 중증 환자에서 d-dimer 수치의 증가가 나타나며, 이는 파종성 혈관 내 응고(disseminated intravascular coagulation)와 관련이 있음을 지목하였다. 또한, 바이러스가 ACE2 수용체를 통하여 내피세포에 침투할 가능성에 관하여 언급하며, 내피세포 내에 바이러스 입자와 함께 세포사멸(apoptosis) 바이오마커가 함께 발견되는 것이 바이러스 감염과 내피세포 손상의 연관성을 시사함을 지목하였다^{27,28)}. 내피세포 손상, 사이토카인

폭풍 등으로 인하여 혈액 응고 경향성이 증가하는 경우 트롬빈(thrombin)의 증가가 추가적으로 염증 반응을 증가시키는 악순환의 고리로 이어질 수 있음 또한 언급되었다²⁸⁾.

본 연구에서 검색된 증례 논문 중 정맥에서 혈전증이 발생하였던 경우가 동맥에서 혈전증이 발생하였던 경우보다 더 많은 것으로 나타났으며, 또한 부위의 경우에도 횡격막 아래쪽에 해당하는 복강 이하에서 혈전증이 발생하였던 경우가 횡격막 위쪽에 해당하는 흉강 이상에서 혈전증이 발생하였던 경우보다 더 많이 언급되었다. 하지와 골반의 정맥류는 중력과 판막 결함으로 인한 것으로 여겨진다. 또한, 골반은 동맥과 정맥의 연결이 많이 되어 있는 부위로, 골반 자율신경계의 조절에 민감하게 반응하며, 다양한 환경적인 요인이나 스트레스가 울혈과 정맥류를 유발할 가능성이 존재한다²⁹⁾. 거기에 감염증과 장기간 침상 안정 등으로 인한 부동 상태가 더해지는 경우 혈전증 위험이 더욱 높아지게 된다³⁰⁾. Etkin 등은 2020년 초 뉴욕시 인근 지역 코로나19 감염증 환자에서 발생한 급성 동맥 혈전색전증을 분석하였을 때 허혈이 상지에 나타났던 경우는 14%, 하지에 나타났던 경우는 71%, 창자에 나타났던 경우는 4%, 뇌에 나타났던 경우는 10%로 나타났다고 보고하였다. 또한, 12%에서는 다양한 신체 부위에서 혈전이 발생하였다³¹⁾. 골반의 경우 정맥 순환에 있어 다양한 측부 경로(collateral pathway)가 존재하므로 골반 부위의 혈전색전증은 해당 부위에 두드러지는 허혈 상태를 유발하기보다는 측부순환로를 발달시켜 해당 부위뿐 아니라 주변의 다른 부위의 압력 증가로도 이어질 수 있다³²⁾.

하지의 경우, 본 문헌 조사에서는 총 2건의 우측 대복재정맥 혈전증을 확인한바 있다^{33,34)}. 대복재정맥의 경우 표재성(superficial) 정맥으로, 표재부의 정맥혈전증은 심부의 정맥혈전증에 비해 상대적으로 위험성이 덜한 것으로 여겨지지만, 대복재정맥의 경우 복재 대퇴 접합(saphenofemoral junction)과 인접해 있기 때문에 심각한 문제로 이어질 가능성이 있어 주의가 필요하였다³⁴⁾. 골반부의 경우, 총 3건의 우측 난소정맥 혈전증이 확인되었다. 코로나19 감염증으로 인한 우측 난소정맥 혈전증의 경우 급성 복통증(acute abdomen)의 양상으로 나타나는 경향이 있었으며, 환자가 미열, 복통과 함께 식욕부진(anorexia), 구역감(nausea) 등을 호소하였다^{35,36)}. 이렇듯 코로나19 감염증은 혈전색전증 위험을 증가시키기 때문에 미국 심장병 학회(American College of Cardiology)에서는 코로나19 양성 환자들에게 정맥혈전색전증 예방을 위한 처치를 할 필요성을 제기한다. 만약 급성 혈전증이 의심되는 상황이 발생하면 환자들은 통증에 대한 치료, 수액 치료(fluid resuscitation), 그리고 미분획 헤파린(unfractionated heparin) 사용을 통하여 부분트롬보플라스틴시간(partial thromboplastin time)을 기저치에 비하여 2.0~2.5 높게 유지하는 등의 처치를 받게 된다²⁷⁾. 그러나 동맥경화증(arteriosclerosis), 선천성 심질환(congenital heart disease), 제2형 당뇨병(type 2 diabetes) 등의 기저질환이 있는 경우 나쁜 예후와 관련이 있기 때문에 보다 세밀한 처치가 필요하다^{37,38)}. 그러나 다른 기저질환이 없는 환자에서도 헤파린유도저혈소판증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)으로 인한 혈소판감소증과 혈전증으로 인한 사망이 보고되어 있어 치료에 주의가 필요함을 시사한다³⁹⁾.

상한론 124-6조에서는 태양병 축혈증의 치료에 수질, 맹충, 도인, 대황으로 구성되는 저당탕 및 저당환 사용을 제시하고 있다. 저당탕, 저당환과 도핵승기탕은 공통적인 약제로 과잉 응고 경향성을 억제하는 대황과 도인을 포함하고 있다⁹⁾. 대황의 주요성분의 하나인 emodin은 폐암 모델에서 증가하는 것으로 나타나는 N2 호중구 및 과응고상태를 억제하는 것으로 나타났으며, emodin 투여군에서는 폐포 내 염증성 사이토카인 또한 감소하는 것으로 나타났다⁴⁰⁾. 또한, 쥐(rat) 모델에서 도인과 대황은 시너지 효과를 나타내어 혈액 순환을 촉진하고 혈액 정체를 해소하는 효과가 있음이 확인된 바 있다⁴¹⁾. 이러한 효과를 고려하면, 상한론에서 태양병 축혈증에 도인승기탕, 저당탕, 저당환 등의 처방을 제시하는 까닭은 일차적으로 혈액 순환을 촉진시키기 위함임을 확인할 수 있다.

Zhang 등은 네트워크 약리학을 기반으로 정계정맥류에 대한 도핵승기탕의 약리 기전을 탐색하였으며, 세린-트레오닌 인산화효소 (serine/threonine kinase, AKT1), 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF), 종양 단백질 53 (tumor protein 53,

TP53), 카스파제-3 (caspase-3, CASP3), 프로스타글란딘-엔도페록사이드 합성효소 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2), 에스트로겐 수용체 1 (estrogen receptor 1, ESR1), 인터루킨-6 (interleukin-6, IL-6), 인터루킨 1 베타 (interleukin-1 beta, IL-1 β) 등을 도핵승기당의 핵심 표적으로 지목하였다⁴²⁾. 이러한 표적들에 작용함을 통하여 도핵승기당은 염증 반응을 억제하고, 혈관생성을 촉진하며, 세포성장을 제어하는 것으로 여겨진다. 저자들은 결론지었다. 한편, 코로나19 감염증에서도 AKT1, TNF, CASP3, IL-6, IL-1 β 등의 경로 조절에 장애가 나타날 수 있음이 밝혀져 있으며, 특히 이러한 경로 조절 장애의 정도가 코로나19 감염증의 중등도 및 증가된 혈전 생성 위험과도 관련이 있음이 여러 연구를 통하여 잘 밝혀져 있다⁴³⁻⁴⁵⁾. 코로나19 감염증의 중등도 및 혈전 경향성과 관련이 있는 경로와, 태양병 축혈증에 대하여 상한론에서 제시되는 처방인 도핵승기당 표적의 공통성을 통해서도 이들 사이의 유사성을 유추해 볼 수 있을 것이다.

3. 양명증 축혈증

상한론 237조에서는 “양명증 환자에게 건망 증상이 나타나는 경우 체내에 반드시 축혈이 있다. 이는 몸 안에 오래된 어혈이 있어서 건망 증상이 나타나는 것으로, 대변이 비록 단단하더라도 배변은 오히려 용이하고, 그 분변의 색이 확실히 검은 경우에는 저당탕으로 어혈을 내려보낼 수 있다. (陽明證, 其人喜忘者, 必有畜血, 所以然者, 本有久瘀血, 故令喜忘, 屎雖堅, 大便反易, 其色必黑者, 宜抵當湯下之.)” 라고 하여 양명증에서 나타나는 축혈증을 설명한다^{7,9)}.

코로나19 감염증으로 인한 사이토카인 폭풍 및 과다염증으로 혈뇌장벽 투과도 증가와 그에 따른 미세아교세포(microglia) 활성화 증가는 코로나 뇌병증의 징후로 여겨지며, 코로나19는 섬망을 시작으로 하여 인지 장애로 이어질 수 있다는 가설이 제시되어 있다²¹⁾. 이와 더불어 본 연구에서 수행한 문헌 조사 결과 코로나19 감염증으로 인한 정상압수두증(normal pressure hydrocephalus) 및 그에 따른 인지기능 저하에 관한 증례 1건을 확인할 수 있었다. 정상압수두증은 두개내압상승(intracranial hypertension)은 나타나지 않으면서 뇌질의 확장, 보행장애, 요실금(urinary incontinence), 인지저하 등이 나타나는 임상적 상태이다. 해당 증례에서는 코로나19 감염증으로 인하여 나타나는 정상압수두증이 제3뇌실 및 제4뇌실 연막의 혈관망인 맥락망(choroid plexus)에 바이러스가 직접 침투하여 신경염증을 일으키고, 응고 경향성을 증가시켜 정맥 울혈 및 뇌척수액 흐름 장애를 야기하여 나타날 수 있음을 제시하였다. 저자들은 또한 코로나바이러스가 혈뇌장벽 기능을 손상시켜 두개강 내의 문제를 야기할 가능성 또한 제시하였다⁴⁶⁾.

한편, 한의학에서 양명경(陽明經)은 위장관과 밀접한 관련이 있다. 코로나19 감염증의 경우 위장관 내부의 장내미생물 환경 또한 변화시킨다는 연구가 보고되어 있다. 코로나19 감염증으로 인한 장내 환경 변화는 바이러스 감염 급성기가 지난 뒤에도 지속되어 장기간 다양한 증상으로 이어질 수 있어 관심을 받고 있다⁴⁷⁾. Yamamoto 등이 수행하였던 체계적 문헌고찰 결과, 코로나19 감염증 환자에서는 대변 미생물군집의 불균형 및 기회감염 병원균의 증가가 보고되어 있다. 또한, 대변에서 기회감염 병원균이 증가된 환자의 경우 폐의 미생물군집 불균형이 나타났다고 하였다⁴⁸⁾. Chen 등은 코로나19 감염증 관련 응고병증이 나타나는 환자 및 코로나19 감염증 관련 응고병증이 나타나지 않는 코로나 대조군, 비 코로나 대조군을 비교하여 코로나 관련 응고병증에 대한 *Streptococcus thermophilus* 등 7개 장내미생물의 구성 및 바이오마커종을 활용한 진단 가능성을 제시하였다⁴⁹⁾. 코로나19 감염증에서 장내미생물 변화가 질병에 미치는 영향에 관한 연구는 이제 연구가 막 시작된 분야로, 향후 장내미생물 연구를 통하여 코로나19 감염증 및 후유증에 대한 환자-맞춤 해결책을 제시할 수 있으리라 생각된다.

결 론

코로나19 감염증은 혈액 응고 경향성을 증가시키는 것으로 보고되어 있다. 바이러스 감염으로 인한 사이토카인 폭풍, 혈관내피

기능장애, 병상에 누워 있거나 격리된 환자의 활동량 감소 및 그에 따른 변비 등은 모두 코로나19 감염증 환자에서 혈액의 응고 경향성을 증가시키는 요인으로 작용할 수 있다. 또한, 사이토카인 폭풍과 심한 염증 반응은 코로나19 감염증 환자에서 섬망과 같은 정신 증상으로 이어질 수 있다. 이를 종합하면, 태양병 축혈증의 경우, 사이토카인 폭풍이 일어날 정도로 염증 반응이 극심한 환자에서 섬망과 함께 혈액 응고 경향성이 항진되어 나타나는 증상의 집합으로 볼 수 있을 것이다. 상한론에서는 태양병 축혈증에 대하여 표증이 풀린 뒤 소변 문제는 나타나지 않으면서 아랫배가 단단하게 긴장되어 있는 환자에게 대변을 통하게 하는 도핵승기당, 저당탕, 저당환을 사용할 수 있다고 하였다. 도핵승기당, 저당탕, 저당환에 공통적인 도인, 대항은 여러 연구에서 혈액 순환을 촉진하고 과응고상태를 억제하는 기능이 있음이 밝혀져 있다. 또한, 도핵승기당, 저당탕, 저당환과 같은 처방들을 사용하는 부수적인 목적으로는 대변을 통하게 하여 환자의 복강 내 압력을 감소시킴으로써 혈류 소통을 도모하기 위함으로 볼 수 있을 것이다. 최근에는 코로나19 감염증으로 인한 장내미생물의 변화에 관한 연구들도 진행되고 있다. 향후 코로나19 감염증 환자에서 장내미생물 변화가 초래하는 결과, 그리고 대변을 통하게 하는 처방을 활용하는 것이 코로나19 감염증 환자의 장내미생물에 미치는 영향에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로, 코로나19 감염증에서 과도한 염증 및 혈액 응고 경향성은 태양병 축혈증과 유사한 양상으로 나타날 수 있다. 코로나19 감염증에 의하여 발생하는 혈전증의 경우 취약한 증증 환자 집단에서 더 나타나기 쉬운 현상으로, 혈전증 그 자체가 전염력을 가지는 것은 아니다. 마찬가지로, 축혈증의 경우 그 자체가 전염력이 있는 것은 아니며, 혈전 성향이 높은 일부 취약한 집단에서 더 잘 발생할 수 있는 증상으로 간주하는 것이 타당하리라고 본다. 상한론의 태양병 축혈증과 코로나19 감염증은 동일한 병원체에 의한 질환이 아니라는 한계가 있으나, 고전 한의학에서 제시하는 병태생리를 현대적으로 재해석함으로써 한의학에 대한 이해를 증진시키고, 향후 한의학 이론을 새롭게 발전시켜 나아갈 수 있게 되리라 생각된다.

감사의 글

이 논문은 2023학년도 대전대학교 교내학술연구비 지원에 의해 연구되었음. This research was supported by the Daejeon University fund (2023).

References

- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-41.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation research*. 2020 May 8;126(10):1443-55.
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Fagot Gandet F, Fafi-Kremer S. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 2020 Jun;46(6):1089-98.
- Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: lesson from the past. *Clinical cardiology*. 2020 Dec;43(12):1362-7.
- Jang HS, Yang KH, Kim SJ. A theoretical approach to the nursing of tae-yang symptom. *Journal of Korean Academy of Fundamentals of Nursing*. 1995 Jul

- 1:2(1):45.
7. MEDICCLASSICS [internet]. Daejeon: Korea Institute of Oriental Medicine. [2015]-. [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.medicclassics.kr/>
 8. Mun JJ, Ahn KS, Kim SH, Park WS, Song MD, Park JH, Kim DH, Kim SW, Choi DY, Shin YI, Chi GY, Shin SW, Ha KT, Lee SG, Kim JB, Lee GG, Kim YM. Precise Interpretation of Sang Han Lon. Yongin: HaneuiMunhwasa, 2014:236-77, 471-3.
 9. Chi GY. A study on pathologic mechanism of psychologic symptoms in taiyang xuxuezheng. Korean Journal of Oriental Medical Pathology. 2000;14(2):1-7.
 10. Klok FA, Kruip MJ, Van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, Kaptein FH, van Paassen J, Stals MA, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Reserch*. 2020;191:145-7.
 11. Mehta JL, Calcaterra G, Bassareo PP. COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: lesson from the past. *Clinical Cardiology*. 2020;43(12):1362-7.
 12. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, Hou C, Wang H, Liu J, Yang D, Xu Y. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*. 2020;24(1):422.
 13. Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, Lopez Vazquez A, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: inflammation and hypercoagulable state. *European Journal of Ophthalmology*. 2022;32(1):NP168-72.
 14. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(1):250-6.
 15. Schönrich G, Rafferty MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Advances in Biological Regulation*. 2020;77:100741.
 16. Karolina J, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs formation in COVID-19. *Cells*. 2021;10(1):151.
 17. Remes-Troche JM, Coss-Adame E, Amieva-Balmori M, Velasco JAVR, Gómez-Castaños PC, Flores-Rendón R, Gómez-Escudero O, Rodríguez-Leal MC, Durán-Rosas C, Pinto-Gálvez SM, Priego-Parra BA, Triana-Romero A. Incidence of 'new-onset' constipation and associated factors during lockdown due to the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Gastroenterology*. 2021;8(1):e000729.
 18. Sundbøll J, Szépligeti SK, Adelborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: a Danish population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037080.
 19. Kirgizov IV, Sukhorukov AM, Dudarev VA, Sipkin DN. The peculiar features of changing the hemostasis in children with chronic constipation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2001;7(1):1-4.
 20. Debnath M, Berk M, Maes M. Changing dynamics of psychoneuroimmunology during the COVID-19 pandemic. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020;5:100096.
 21. Otani K, Fukushima H, Matsuishi K. COVID-19 delirium and encephalopathy: Pathophysiology assumed in the first 3 years of the ongoing pandemic. *Brain Disorders*, 2023;10:100074.
 22. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, Studer A, Radosavljevic M, Kummerlen C, Monnier A, Boulay C, Fafi-Kremer S, Castelain V, Ohana M, Anheim M, Schneider F, Meziani F. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Critical Care*. 2020;24(1):1-11.
 23. Pun BT, Badenes R, Calle GHL, Orun OM, Chen W, Raman R et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(3):239-50.
 24. Oh JH, Sung JY, Seo HJ, Lee YR, Sung JY, Kong GS, Kang MH, Lee HC, Eom GH, Song WS. The effect of Korean medicine treatment on cerebral infarction with hemiplegia: a case report. *The Journal of Internal Korean Medicine*. 2019;40(5):990-8.
 25. Kim JB, Choi SH, An KS. Study of the effects of Taorengchengqitang and its components on blood stasis model. *Korean J Oriental Physiol Pathol*. 1997;11(1):65-76.
 26. Jeon WK, Kim JH, Lee A, Kim HK. Inhibition of whole blood platelet aggregation from traditional medicines. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2003;9(2):55-67.
 27. Kennedy R, Schneier A, Javed M, Truong H. Recurrent upper extremity arterial thrombosis preceding a diagnosis of COVID-19. *Annals of Vascular Surgery-Brief Reports and Innovations*, 2023;3(1):100148.
 28. Huang H, Lin C, Chen Y, Wu X, Lin M, Chen S, Li K. Renal artery thrombosis in SARS-CoV-2 infection: a case report. *BMC Nephrology*. 2022;23(1):175.
 29. Beard RW, Pearce S, Highman JH, Reginald PW. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *The Lancet*. 1984;324(8409):946-9.
 30. Olson MC, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Mankowski Gettle L, Kim DH et al. Venous thrombosis and hypercoagulability in the abdomen and pelvis: causes and imaging findings. *RadioGraphics*. 2020;40(3):190097.
 31. Etkin Y, Conway AM, Silpe J, Qato K, Carroccio A, Manvar-Singh P, Giangola G, Deitch JS, Davila-Santini L, Schor JA, Singh K. Acute arterial thromboembolism in patients with COVID-19 in the New York City area. *Annals of Vascular Surgery*, 2021;70:290-4.
 32. Oguzkurt L, Ozkan U, Ulsan S, Koc Z, Tercan F. Compression of the left common iliac vein in asymptomatic subjects and patients with left iliofemoral deep vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008;19(3):366-370.
 33. Fadul A, Subahi EA, Elamin N, Ali EA, Mohammed W, Sayed S, Rozi W, Akasha A, Elawad MF, Abdalla E, Elamin NH. Isolated Great Saphenous Vein Thrombosis in a Patient With COVID-19 Infection: Case Report and Review of the Literature. *Cureus*, 2022;14(12):e32196.
 34. Hesam-Shariati N, Fatehi P, Fathi F, Abouzaripour M, Hesam Shariati MB. A case report of greater saphenous vein thrombosis in a patient with coronavirus (COVID-19) infection. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines*, 2021;7:1-5.
 35. Fatimazahra M, Harras ME, Bensahi I, Kassimi M, Oualim S, Elouarradi A, Abdeladim S, Sabry M. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) mimicking acute abdomen: two case reports. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;52:493-6.
 36. Mohammadi S, Abouzaripour M, Hesam Shariati N, Hesam Shariati MB. Ovarian vein thrombosis after coronavirus disease (COVID-19) infection in a pregnant woman: case report. *Journal of Thrombosis and*

- Thrombolysis, 2020;50:604-7.
37. Alfareh KA, Zafar A. COVID-19 in a Three-Year-Old Girl With Total Anomalous Pulmonary Venous Return: A Case Report. *Cureus*. 2020;12(11):e11768.
 38. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50:229-32.
 39. Siddiqui NA, Luvsannyam E, Jain MS, Abbas M, Jayaraman A, Zhuleku R, Ullah N, Corona A, Hussain MT. Acute Limb Ischemia complicated by Heparin-Induced Thrombocytopenia in an asymptomatic COVID-19 patient. *Cureus*, 2021;13(7):e16162.
 40. Li Z, Lin Y, Zhang S, Zhou L, Yan G, Wang Y et al. Emodin regulates neutrophil phenotypes to prevent hypercoagulation and lung carcinogenesis. *Journal of Translational Medicine*, 2019;17:1-15.
 41. Yan YG. Based on response surface analysis study of *Persicaria Semen-Rhei Radix et Rhizoma* interaction effects of different compatibility of promoting blood circulation to remove blood stasis. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2017;24:3560-67.
 42. Zhang C, Zhong C, Shi Z, Gao Z. Pharmacological mechanism of Taohe Chengqi Decoction in the treatment of varicocele based on the network pharmacology. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2023;45(4):668-74
 43. Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, Ambikan AT, Mikaeloff F, Saccon E, Végvári Á, Benfeitas R, Sperk M, Ståhlberg M, Krishnan S. Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9(1):1748-60.
 44. Kokkotis G, Kitsou K, Xynogalas I, Spoulou V, Magiorkinis G, Trontzas I, Trontzas P, Poulakou G, Syrigos K, Bamias G. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022;55(2):154-67.
 45. Yildiz Gulhan P, Erozu R, Ataoglu O, Ince N, Davran F, Öztürk CE, Gamsızkan Z, Balbay OA. The evaluation of both the expression and serum protein levels of Caspase-3 gene in patients with different degrees of SARS-CoV2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):897-905.
 46. Vasconcelos TDMF, Nóbrega PR, Ferreira GDM, de Souza MLP, Vanderlei AS, de Castro JD, Braga-Neto P, Sobreira-Neto MA. Normal pressure hydrocephalus associated with COVID-19 infection: a case report. *BMC Infectious Diseases*, 2022;22(1):216.
 47. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut microbiome alterations in COVID-19. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 2021;19(5):679-88.
 48. Yamamoto S, Saito M, Tamura A, Prawisuda D, Mizutani T, Yotsuyanagi H. The human microbiome and COVID-19: A systematic review. *PloS One*. 2021;16(6):e0253293.
 49. Chen Y, Li X, Yu C, Wang E, Luo C, Jin Y et al. (2023). Gut microbiome alterations in patients with COVID-19-related coagulopathy. *Annals of Hematology*. 2023;102:1589-98.