

경피적 관상동맥중재술 후 재협착 예방에 대한 한약의 효과 : 무작위배정 대조군 임상연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

허나연¹, 안수빈¹, 김홍준², 장인수¹

¹우석대학교 한의과대학 내과학교실, ²우석대학교 한의과대학 방제학교실

Effect of Herbal Medicines on Preventing Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Nayeon Hur¹, Subin Ahn¹, Hongjun Kim², Insoo Jang¹

¹Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

²Dept. of Korean Medical Prescription, College of Korean Medicine, Woosuk University

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to investigate the preventive effect of herbal medicines on restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) by reviewing randomized controlled trials (RCTs).

Methods: RCTs were searched for herbal medicine treatment after PCI using eight online databases (PubMed, CNKI, Wanfang, J-STAGE, OASIS, ScienceON, KTKP, and KISS). Studies that confirmed restenosis through coronary angiography at follow-up were selected according to the inclusion and exclusion criteria. The primary outcome was the restenosis rate, and the secondary outcome was the angina recurrence rate. Data were extracted from the final selected studies according to the research methodology and then analyzed with Review Manager 5.4.1. Study quality was assessed using Cochrane's risk-of-bias (RoB) tool.

Results: Of the 252 papers obtained through the primary search, nine studies that met the selection criteria were finally selected. In these nine studies, herbal medicine combined with western medicine was used for the experimental group, and western medicine treatment was used alone for the control group.

The meta-analysis result revealed that the restenosis rate and angina recurrence rate were significantly lower in the experimental group than in the control group (RR=0.34, 95% CI: 0.22-0.53, $p<0.00001$, $I^2=0\%$ and RR=0.47, 95% CI: 0.29-0.78, $p=0.004$, $I^2=0\%$, respectively). Furthermore, the quality of studies assessed by Cochrane's RoB was low.

Conclusions: This study showed that the combined treatment of herbal medicine and western medicine was effective in preventing restenosis and angina after PCI. As the number of papers included in this study was small, a large number of high-quality clinical studies should be considered in the future.

Key words: coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, herbal medicine, restenosis, systematic review, meta-analysis

- 투고일: 2023.05.18, 심사일: 2023.07.04, 게재확정일: 2023.07.04
- 교신저자: 장인수 전주시 완산구 어은로 46
우석대부속한방병원
TEL: 063-220-8608 FAX: 063-220-8616
E-mail: mackayj@naver.com
- 본 논문은 2023년도 우석대학교 일반대학원 한의학과 한의학 석사학위 논문임.

1. 서론

관상동맥은 심장 자체에 영양분과 산소를 공급하는 역할을 한다. 관상동맥이 좁아지거나 막히게 되면 심장근육에 충분한 혈액 공급이 이루어지지 못하게

되어 관상동맥질환(Coronary artery disease, CAD)가 발생한다. 허혈성 심장질환인 CAD는 임상적으로는 협심증, 심근경색증 또는 심장 돌연사로 나타난다¹.

우리나라 급속한 고령화 사회의 진행으로, 매년 CAD의 이환율이 증가하고 있으며, 이는 전 세계적인 추세다^{2,3}. CAD는 발병률과 사망률이 높아 인간의 생명 유지와 건강에 큰 위협을 야기할 수 있다⁴.

CAD로 인한 흉통, 실신, 호흡곤란 등이 발생하였다고 생각하는 경우에 정확한 진단을 위해 관상동맥 조영술(Coronary angiography, CAG)을 시행하게 되며, 이를 통하여 경피적 관상동맥중재술(Percutaneous coronary intervention, PCI) 시행 여부를 결정하게 된다⁵.

PCI는 대부분의 CAD 관련 증상을 경감시키며, 안전성이 높고 수술 외상이 적은 시술이나, 시술 후 합병증으로 관상동맥 내 스텐트 재협착(In-stent restenosis, ISR)이 흔히 발생한다. ISR은 기존에 스텐트를 삽입했던 병변에 50% 이상 내강 협착이 발생한 경우로 정의하며, PCI 후 6개월 이내 ISR 발생률은 5-30%에 달한다⁶. ISR은 대부분 급성 심근경색증(22-90%)으로 발현되며 10-45%의 높은 사망률을 보이는 치명적인 합병증으로⁷ 치료 효과와 환자 예후에 상당한 영향을 미치는 중요한 임상적 문제다. ISR 예방을 위해 일반적으로 Aspirin과 Clopidogrel을 함께 사용하는 이중 항혈소판요법이 시행되고, 이는 시술 후 최소 1년 동안 유지해야 하며, 일반적으로 아스피린의 경우는 평생동안 사용할 것을 권고한다⁵. 그럼에도 불구하고 재협착 문제가 해결되지 않고 있으며, 오히려 항혈소판제 복용으로 인한 출혈성 뇌혈관질환과 위장관 출혈 등 출혈성 합병증의 위험이 있다^{8,9}.

인구 고령화에 따른 만성 질환 증가로 전통의학에 대한 세계적인 관심과 수요가 커지고 있는¹⁰ 현 시점에서 PCI 후 발생하는 ISR 및 기존 양약 복용에 대한 한계점을 한약 치료를 통해 보완할 수 있는 지에 대한 연구들이 이루어지고 있다. 다만, 국내에서는 PCI 후 흉통 환자의 한약치료에 대한

단편적 증례보고 연구 1편¹¹만이 발표되었다. 국외에서는 비교적 다양한 연구가 이루어졌으나 개별 한약^{12,13} 혹은 효능별 분류한 한약¹⁴⁻¹⁶을 중재로 이뤄진 연구가 다수였다. 아울러 한약의 종류에 제한을 두지 않은 2편의 선행 메타분석^{17,18}연구도 있었으나, 전체 시험군에 대하여 추적 CAG를 시행하지 않은 논문도 포함하여 연구를 진행하였다.

이에 본 연구에서는 결과의 정확성을 높이고자, 전체 피험자에게 CAG를 통해 ISR을 파악한 논문을 대상으로 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구를 시행하여 유효성을 알아보고, 한약 치료에 대한 임상적 근거를 마련하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 문헌 검색

검색엔진은 영미권에서 Pubmed(www.pubmed.com), 중국에서 中國知識基礎設施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI, www.cnki.net)와 Wanfang(www.wanfangdata.com.cn), 일본에서 J-STAGE(www.jstage.jst.go.jp), 국내에서 OASIS(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, www.oasis.kiom.re.kr), 과학기술 지식인프라(ScienceON, scienceon.kisti.re.kr), 한국전통저식포털(Korean Traditional Knowledge Portal, KTKP, www.koreantk.com/ktkp2014), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS, kiss.kstudy.com)의 총 8개 데이터베이스를 이용하였다.

검색 키워드는 국가별 검색엔진의 특성에 따라 해당 언어의 키워드를 사용하여 검색하였다. 영미권 데이터베이스에서 'percutaneous coronary intervention', 'PCI', 'randomized', 'RCT', 'Chinese medicine', 'traditional Chinese medicine', 'traditional medicine', 'herb', 'decoction', 'powder', 'pill', 'formulae', 'capsule', 'prescriptions', 'restenosis', 'ISR'을 조합하여 사용하였다.

중국 검색 데이터베이스에서는 '经皮冠状动脉',

‘冠脉支架术’, ‘随机’, ‘中药’, ‘中医药’, ‘中医’, ‘汤’, ‘丸’, ‘散’, ‘方’, ‘颗粒’, ‘胶囊’, ‘自拟’, ‘再狭窄’을 추가로 조합하여 검색하였다.

일본 검색 데이터베이스에는 영문 검색 키워드에 더하여 ‘経皮的冠動脈’, ‘ランダム化された’, ‘Kampo’, ‘再狭窄’을 조합하여 검색하였다.

국내 데이터베이스에서는 영문 검색 키워드에 더하여 ‘관상동맥조영술’, ‘무작위’, ‘재협착’을 조합하여 추가로 검색하였다.

검색은 2022년 7월 27일에 시행하였으며, 검색 기간은 2000년부터를 범위로 하였다. 논문의 작성된 언어에 제한은 두지 않았다.

2. 문헌 선정 및 데이터 추출

데이터베이스에서 검색한 논문의 제목, 초록과 본문을 읽고 선정기준 및 배제기준에 따라 자료를 선별하였다.

1) 선정기준

(1) 연구 대상 : PCI 시술 받은 환자
 (2) 시험군 중재 : 한약의 단독 및 병용 치료 (경구 복용 제제로 제한하였으며, 복용 횟수 및 기간에 제한을 두지 않음)

(3) 대조군 중재 : 위약 혹은 양약의 단독 및 병용 치료

(4) 평가변수

① 일차 평가변수 : 재협착률(CAG를 통하여 ISR을 진단받은 환자 수/총 환자 수×100(%))

② 이차 평가변수 : 협심증 재발률(협심증 재발 환자 수/총 환자 수×100(%))

(5) 연구 방법 : 무작위배정 대조군 시험

(6) 검색된 메타분석 논문에 포함된 개별 무작위배정 대조군 시험 연구

2) 배제기준

(1) 동물실험 등 임상연구가 아닌 연구, 증례보고, 환자-대조군 연구, 문헌고찰 연구, 논평 및 회색문헌(비출판 자료, 인터넷 자료)

(2) 한약의 경구 복용 외의 기타 중재가 사용

된 연구

(3) 단일의 한약재 추출물을 경구 복용한 연구

(4) CAG를 통하여 ISR 여부를 관찰하지 않은 연구

(5) 전체 피험자의 ISR 여부를 확인하지 않은 연구

(6) 무작위 방법을 구체적으로 기술하지 않은 연구

3. 문헌 선별

국내외 검색엔진에서 검색된 문헌을 취합하여 중복문헌을 제거한 뒤, 제목(Title)과 초록(Abstract)을 토대로 1차적으로 문헌을 선별하였다. 이후 2차적으로 선정된 문헌의 전문을 검토하여 최종 문헌 선정 및 분석을 진행하였다. 선별과정에는 독립된 2명의 연구자(HN, KY)가 각자 선정 및 제외기준에 따라 검토하고 분석하였다.

의견이 일치하지 않을 경우 두 명의 연구자 간의 합의 및 제3의 연구자(JI)의 자문을 통하여 최종 포함 여부를 결정하였다.

4. 자료추출과 분석

1) 자료추출

최종 선별된 문헌의 전문을 확인하여 피험자의 성별, 인원수 및 연령, 시험군과 대조군의 중재 약물 및 복용방법, 중재 기간, 평가변수, 이상반응 여부 등에 대한 자료를 추출하였다. 추출한 자료를 바탕으로 각 문헌의 특성에 대하여 고찰하였다.

2) 개별 문헌의 비뚤림 평가

개별 문헌의 비뚤림 위험평가는 Cochrane의 Risk of Bias(RoB) 도구를 사용하여 수행되었다. 무작위배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과보고, 선택적 보고, 그 외 비뚤림의 각 항목에 대하여 ‘low’, ‘unclear’, ‘high’로 평가하였다.

3) 메타분석

메타분석은 Review Manager(RevMan) 5.4.1을 이

용하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 표시하였다. 연속형 자료의 경우 평균차(Mean Difference, MD) 또는 표준화 평균차(Standard Mean Difference, SMD)를 95% 신뢰구간으로 나타냈다. 이질성 평가에 따라 I^2 값을 구하여 50% 미만이면 고정 효과 모델(Fixed effect model)을, 50% 이상일 경우 이질성이 높으므로 변량 효과 모형(Random effect model)을 사용하였다.

동일 평가변수에 포함된 연구의 출판 비플림(Publication bias)을 평가하기 위해서 Funnel plot을 사용하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선별

2022년 7월 27일에 8개의 온라인 데이터베이스

에서 검색된 논문은 214편, hand search로 검색된 논문은 38편으로 총 252편이었다. 선정된 252편 중 중복문헌 52편을 제외하고, 문헌의 선정 및 제외기준에 따라 1차적으로 제목(title)과 초록(abstract)을 확인하여 동물실험 18편, non-RCT 18편, 한약의 경구 복용 외의 기타 중재가 사용된 논문 34편, 단일의 한약재 추출물을 경구 복용한 연구 7편, 평가변수가 본 연구와 관련 없는 연구 1편, 중재 후 CAG를 통하여 ISR 여부를 관찰하지 않은 연구 43편을 제외하여 총 121편을 제외하였다. 이후 79편의 본문을 조사하여 한약의 경구 복용 외의 기타 중재가 사용된 논문 1편, 평가변수가 본 연구와 관련이 없는 연구 5편, CAG를 통하여 ISR 여부를 관찰하지 않은 연구 7편, 전체 피험자에 대하여 재협착률을 확인하지 않은 논문 30편, 자세한 무작위 방법이 기록되지 않은 논문 27편을 제외하여 총 70편이 제외되고 9편의 무작위배정 임상연구가 선정되었다(Fig. 1).

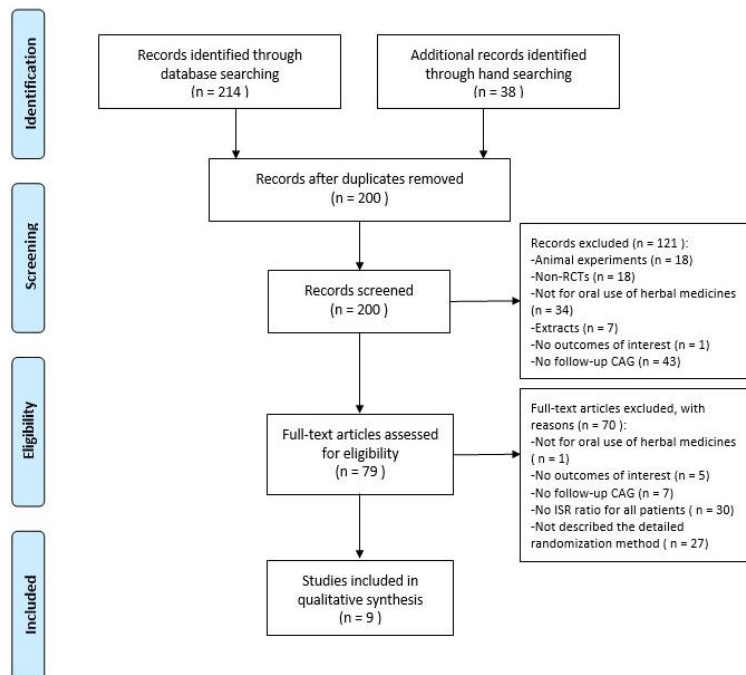


Fig. 1. PRISMA flow diagram of the study selection process.

n : number of records

2. 선정 문헌 분석

선정된 총 9편 논문¹⁹⁻²⁷에서 연구대상의 성별, 인원수 및 연령, 시험군 및 대조군의 치료방법, 치료기간, 추적 CAG가 행해진 시점, 결과변수는 다음과 같다(Table 1).

선정된 9편의 논문¹⁹⁻²⁷은 모두 중국에서 출판된 논문으로, 한약과 양약 병용치료와 양약 단독치료의 효과를 비교하였다.

9편의 논문¹⁹⁻²⁷ 중 PCI를 받은 환자를 대상으로 한의학 변증을 시행한 논문은 2편^{20,21}으로, 1편²⁰에서 痰濁閉阻證, 1편²¹에서 血瘀證으로 변증한 환자를 대상으로 하였다. 나머지 7편^{19,22-27} 특정 변증으로 환자를 제한하지 않았다.

치료 기간을 4주로 설정한 논문이 2편^{19,25}(22.2%), 3개월로 설정한 논문이 2편^{21,26}(22.2%), 6개월로 설정한 논문이 4편^{22-24,27}(44.4%), 1년으로 설정한 논문이 1편²⁰(11.1%)이었다.

시험군 한약 중재로는 通心絡膠囊 3편^{19,22,25}, 瓜蒌薤白顆粒 1편²⁰, 顏氏溫陽活血方 1편²¹, 護心康片 1편²³, 益心通脈湯 1편²⁴, 景七丹蔘飲 1편²⁶, 安心顆粒 1편²⁷으로 7가지 종류의 처방이 사용되었으며, 그중 과립제가 6편^{19,20,22,23,25,27}, 탕제가 3편^{21,24,26}이었다.

총 7가지 종류의 처방 중 益氣活血제제가 4종류, 化痰祛瘀제제가 1종류, 溫陽活血제제가 1종류, 養血滋陰제제가 1종류며, 각 처방의 약재 구성은 Table 2와 같다.

대조군의 양약치료는 항혈소판제, 항응고제, 동맥경화용제, 혈압강하제, 혈관확장제가 사용되었고, 항혈소판제로는 Aspirin, Clopidogrel, 항응고제로는 Heparin, 동맥경화용제로는 Atorvastatin, Simvastatin, 혈압강하제로는 β -blocker인 Metoprolol, ACEi인 Benazepril, 혈관확장제로는 Isosorbide, Nitroglycerin, Prostaglandin E1이 사용되었다.

항혈소판제 단독으로 사용한 논문 1편¹⁹, 항혈소판제와 동맥경화용제를 병용한 논문 3편²⁰⁻²², 항혈소판제, 동맥경화용제와 혈압강하제를 병용한 논문 1편²³, 추가로 혈관확장제까지 병용한 논문 1편²⁴이

었다. 이에 추가로 항응고제까지 병용한 논문 2편^{26,27}이었고, 그중 1편²⁶은 병용한 양약을 상세히 서술하지 않았다. 1편²⁵은 항혈소판제, 동맥경화용제를 치료기간만큼 복용하고, 추가로 혈관확장제(Prostaglandin E1)를 1주일간 주사하였다.

1) 결과변수

9편의 논문¹⁹⁻²⁷에서 모두 시험군 및 대조군의 치료 전후 재협착률을 확인하였다. 추가로 협심증 발생률을 조사한 연구가 3편^{19,21,22}이었으며, 1편²³에서는 협심증 발생률은 구하지 않았으나, 협심증 발작횟수 및 통증 정도 등을 조사하여 유효율을 구하였다. 그 외에 심혈관사건 발생률을 조사한 연구가 3편^{21,22,27}, 심전도 혹은 심초음파 검사를 통하여 심기능을 평가한 논문 3편^{23,26,27}, 혈액검사를 통하여 염증마커(IL-6, IL-18, hs-CRP, TNF- α , NF- κ B)를 확인한 연구가 3편^{22,25,27}, 혈장의 점도 등을 확인한 연구가 1편¹⁹, 콜레스테롤 수치를 측정한 연구가 2편^{20,27}, 삶의 질을 평가지표로 사용한 연구가 1편¹⁹이었다.

(1) 일차 평가변수 : 재협착률

선정된 9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 시험군과 대조군의 재협착률을 비교하였고, 8편¹⁹⁻²⁶에서는 시험군과 대조군의 재협착률 차이가 유의하였으며($p < 0.05$), 그중 2편^{24,25}에서는 시험군의 재협착률이 대조군에 비해 현저히 낮았다($p < 0.01$). 1편의 연구²⁷에서는 유의하지 않았다($p > 0.05$).

(2) 이차 평가변수 : 협심증 재발률

협심증 발생률을 조사한 연구는 3편^{19,21,22}이었다. 通心絡膠囊을 중재로 한 2편의 연구^{19,22}에서 시험군이 대조군에 비해 협심증 발생률이 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 1편의 연구²¹에서는 p값이 기록되어 있지 않았다.

2) 추적관찰 기간

6개월 후 CAG를 진행하여 ISR 여부를 파악한 연구가 8편^{19,21-27}, 1년 후 파악한 연구가 1편²⁰이다.

3) 안전성

총 1편의 연구¹⁹에서 안전성에 대한 평가를 시행하였다. 출혈이상반응(잇몸, 소화관, 소변, 안구결

경피적 관상동맥중재술 후 재협착 예방에 대한 한약의 효과 :
무작위배정 대조군 임상연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

막, 피부점막)을 확인하였으며, 시험군에서는 소화 잇몸출혈 2례, 소화관 출혈 4례, 안구결막 출혈 1례, 관 출혈 2례, 혈뇨 1례 발생하였으며, 대조군에서는 피부점막 출혈 3례 발생하였다.

Table 1. Characteristics of Included 9 RCTs with Herbal Medicine Treatment for Preventing Restenosis after PCI

First author (year)	Participants		Intervention treatment* (medication type)	Control treatment	Period of treatment (month)	Follow-up CAG after PCI (month)	Outcomes I : Intervention C : Control n (%)
	Intervention	Control					
	Male/Female Age (yr)	Male/Female Age (yr)					
Liu ¹⁹ (2019)	55 33/22 60.45±8.64	55 35/20 61.02±8.42	Tongxinluo Capsule 4 cap tid (capsule)	Aspirin, Clopidogrel	1	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 6 (10.91) C : 15 (27.27) 2. Plasma specific viscosity, fibrinogen and whole blood specific viscosity (p<0.05) 3. Incidence of Angina (p<0.05) 4. QoL (p<0.05)
Zhou ²⁰ (2017)	45 28/17 60.50±2.30	45 27/18 60.30±2.10	Gualou Xiebai Granule 40 g tid (granule)	Aspirin, Clopidogrel, Atorvastatin	12	12	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 1 (2.22) C : 9 (20.0) 2. TC, TG, LDL, HDL (p<0.05) 3. TCM syndrome scores (p<0.05)
Hu ²¹ (2017)	30 21/9 59.92±12.23	30 23/7 60.16±8.82	Yan's Wenyang Huoxue Recipe bid (decoction)	Aspirin, Clopidogrel, Atorvastatin	3	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 3 (3.33) C : 6 (20.00) 2. Incidence of Angina† 3. Adverse cardiovascular events† 4. Related score of Angina (p<0.05) 5. TCM syndrome scores (p<0.05)
Liu ²² (2017)	52 108/48 57.3±19.6	52	Tongxinluo Capsule 3 cap tid (capsule)	Aspirin, Clopidogrel, Atorvastatin	6	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 3 (5.8) C : 6 (11.5) 2. Incidence of Angina (p<0.05) 3. Adverse cardiovascular events (Incidence of nonfatal myocardial infarction (p<0.05)) 4. hs-CRP, IL-6, TNF-α (p<0.05)
Wang ²³ (2016)	32 22/10 59.93±5.52	30 16/14 60.43±5.39	Huxinkang Tablet 3 g tid (tablet)	Aspirin, Clopidogrel, Atorvastatin, Metoprolol	6	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 3 (9.38) C : 9 (30.00) 2. Effective rate of Angina (p<0.05) 3. Effective rate of ECG changes (p<0.05) 4. TCM syndrome scores (p<0.05)
Sun ²⁴ (2016)	44 29/15 63.10±3.20	44 28/16 62.50±2.60	Yixin Tongmai Decoction bid (decoction)	Aspirin, Clopidogrel, Simvastatin, Metoprolol, Benazepril, Isosorbide	6	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.01) I : 4 (9.09) C : 19 (43.18) 2. TCM syndrome scores (p<0.05)
Tang ²⁵ (2015)	77 46/31 NR	70 43/27 NR	Tongxinluo Capsule 4 cap tid (capsule)	Aspirin, Clopidogrel, Atorvastatin + Prostaglandin E1 (1 week)	1	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.01) I : NR (9.3) C : NR (16.2) 2. NF-κB, IL-6 (p<0.01)
Niu ²⁶ (2012)	41 25/16 60.50±6.50	30 18/12 61.80±6.10	Jingqi Danshen Yin bid (decoction)	Conventional western medicine (Anticoagulants, Antiplatelets, Hypolipidemics, Vasodilators)	3	6	1. Incidence of Restenosis (p<0.05) I : 1 (2.44) C : 3 (10.0) 2. Effective rate of ECG changes (p<0.05) 3. Effective rate of symptom score (p<0.05)
Cheng ²⁷ (2010)	30 20/10 57.90±5.20	30 22/8 58.10±3.90	Anxin Granule 3.5 g tid (granule)	Aspirin, Clopidogrel, Heparin, Atorvastatin, Metoprolol, Nitroglycerin	6	6	1. Incidence of Restenosis (p>0.05) I : 2 (6.7) C : 3 (10.0) 2. Adverse cardiovascular events (p<0.05) 3. WMI, LVEF (p<0.05) 4. TC, TG, HDL (p<0.05) 5. hs-CRP, IL-18 (p<0.01)

* : every intervention treatment is combined with each control treatment, † : p-value is not reported, tid : three times a day, bid : twice a day, d : day, n : number, % : percentage to whole number of each group, NR : not reported

Table 2. Effect and Composition of Herbal Medicine Prescriptions Used in the Concomitant Treatment with Western Medicine for Preventing Restenosis after PCI

Effect of prescription	Prescription	Composition of prescription
益氣活血 (Supplementing qi and promoting blood circulation)	Tongxinluo Capsule (通心絡膠囊) ^{19,22,25}	人蔘 (Ginseng Radix), 水蛭 (Hirudo), 全蝎 (Scorpio), 赤芍藥 (Paeoniae Radix Rubra), 蟬蛻 (Cicadae Periostracum), 土鱉蟲 (Eupolyphaga), 蜈蚣 (Scolopendra Corpus), 檀香 (Santali Albi Lignum), 降香檀 (Dalbergiae Odoriferae Lignum), 乳香 (Olibanum), 酸棗仁 (Zizyphi Spinosae Semen), 冰片 (Borneolum)
	Huxinkang Tablet (護心康片) ²³	黃芪 (Astragali Radix), 丹蔘 (Salviae Miltiorrhizae Radix), 陳皮 (Citri Reticulatae Pericarpium), 半夏 (Pinelliae Rhizoma), 薤白 (Allii Macrostemi Bulbus), 瓜蒌殼 (Pericarpium Trichosanthis), 茯苓 (Poria Sclerotium), 茜草根 (Rubiae Radix), 生蒲黃 (Typhae Pollen), 遠志 (Polygalae Radix), 山楂 (Crataegi Fructus), 三七 (Notoginseng Radix)
	Yixin Tongmai Decoction (益心通脈湯) ²⁴	丹蔘 (Salviae Miltiorrhizae Radix), 黃芪 (Astragali Radix), 五靈脂 (Trogloteri Excrementum), 蒲黃 (Typhae Pollen), 赤芍藥 (Paeoniae Radix Rubra), 沈香 (Aquilariae Resinatum Lignum), 炙甘草 (Glycyrrhizae Radix Preparata), 砂仁 (Amomi Fructus)
	Jingqi Danshen Yin (景七丹蔘飲) ²⁶	紅景天 (Rhodiolae Crenulatae Radix et Rhizoma), 三七花 (Notoginseng Flos), 黃連 (Coptidis Rhizoma), 黃芪 (Astragali Radix), 丹蔘 (Salviae Miltiorrhizae Radix), 檀香 (Santali Albi Lignum), 砂仁 (Amomi Fructus)
化痰祛瘀 (Resolving phlegm and dispelling stasis)	Gualou Xiebai Granule (瓜蒌薤白顆粒) ²⁰	瓜蒌 (Trichosanthis Fructus), 薤白 (Allii Macrostemi Bulbus)
溫陽活血 (Warming yang and promoting blood circulation)	Yan's Wenyang Huoxue Recipe (顏氏溫陽活血方) ²¹	熟附子 (Aconiti Lateralis Radix Preparata), 當歸 (Angelicae Gigantis Radix), 生蒲黃 (Typhae Pollen), 枳殼 (Aurantii Fructus Immaturus), 桔梗 (Platycodonis Radix), 赤芍藥 (Paeoniae Radix Rubra), 白芍藥 (Paeoniae Radix Alba), 炙甘草 (Glycyrrhizae Radix Preparata)
養血滋陰 (Nourishing blood and enriching yin)	Anxin Granule (安心顆粒) ²⁷	人蔘 (Ginseng Radix), 桂枝 (Cinnamomi Ramulus), 瓜蒌殼 (Trichosanthis Pericarpium), 水蛭 (Hirudo), 茯苓 (Poria Sclerotium)

3. 무작위배정 임상연구 비뚤림 평가
선정된 9편의 논문¹⁹⁻²⁷을 Cochrane Risk of Bias

Criteria를 적용하여 개별 연구의 비뚤림 위험 평가를 하였다. 결과는 다음과 같다(Fig. 2, 3).

경피적 관상동맥중재술 후 재협착 예방에 대한 한약의 효과 :
무작위배정 대조군 임상연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

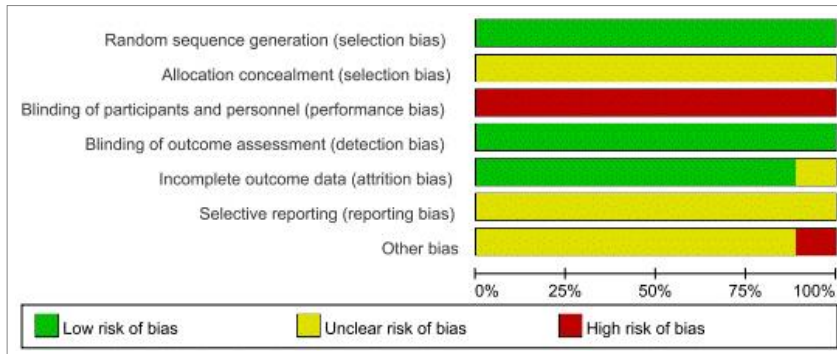


Fig. 2. Risk of bias graph of included 9 RCTs with herbal medicine treatment for preventing restenosis after PCI.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Cheng 2010	+	?	-	+	+	?	?
Hu 2017	+	?	-	+	+	?	?
Liu 2017	+	?	-	+	+	?	?
Liu 2019	+	?	-	+	+	?	?
Niu 2012	+	?	-	+	+	?	?
Sun 2016	+	?	-	+	+	?	?
Tang 2015	+	?	-	+	+	?	-
Wang 2016	+	?	-	+	+	?	?
Zhou 2017	+	?	-	+	?	?	?

Fig. 3. Risk of bias summary of included 9 RCTs with herbal medicine treatment for preventing restenosis after PCI.

- 1) 무작위배정 순서 생성(Random Sequence Generation)
9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 난수표를 이용하여 무작위로 순서를 배정하여 Low risk로 평가하였다.
- 2) 배정 순서 은폐(Allocation Concealment)
9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 배정순서 은폐에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다.
- 3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림 (Blinding of participants and personnel)
9편의 논문¹⁹⁻²⁷ 모두 위약에 대한 언급 없이 대조군의 중재에 한약제제 복용을 추가하여 시험군 중재를 진행하였고, 1편의 연구²¹에서 한약과 양약 병용군은 복용 기간 동안 고지방식 음식 섭취를 피하도록 하여 High risk로 평가하였다.
- 4) 결과 평가에 대한 눈가림(Blinding of outcome assessment)
9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 ISR 평가 시 CAG를 통하여 혈관 내강의 재협착 정도를 확인하였으므로 Low risk로 평가하였다.
- 5) 불충분한 결과보고(Incomplete outcome data)
8편의 연구^{19,21-27}에서 결측치가 없어 Low risk로 평가하였다. 1편의 연구²⁰에서 10%의 결측치가 발생하였고, 결측 이유에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다.
- 6) 선택적 보고(Selective reporting)
9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 프로토콜 및 사전계획에 대

한 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다.

7) 그 외 비뒤림(Other bias)

8편의 연구^{19-24,26,27}에서 평가할 만한 사항에 대한 충분한 정보가 없어 Unclear risk로 평가하였다. 1편의 연구²⁵에서 재협착 발생률(%)을 구했으나, 발생 인원(n)에 대한 언급이 없었고, n 값을 구할 수 없어 High risk로 평가하였다.

4. 메타분석(Meta-analysis) 결과

선정된 논문에 대하여 효과의 유의성과 이질성을 파악하기 위하여 메타분석을 시행하였다.

1) 재협착

PCI 후 재협착이 발생한 환자 수를 결과변수로 하였으며, 환자 수를 명시하지 않은 1편의 논문²⁵을 제외하고 8편의 논문^{19-24,26,27}으로 메타분석을 시행하였다.

8편의 논문^{19-24,26,27}의 중재가 상이하어 시험군은 한약과 양약 병용(Herbal medicine and western medicine, HM+WM), 대조군은 양약 단독(Western medicine, WM)으로 분류하였다.

8편의 연구^{19-24,26,27}의 추정치를 합성한 결과, WM군에 비하여 HM+WM군의 재협착 발생률이 통계적으로 유의하게 낮았다(8 studies, n=645, RR=0.34, 95% CI : 0.22 to 0.53, p<0.00001, I²=0%), (Fig. 4).

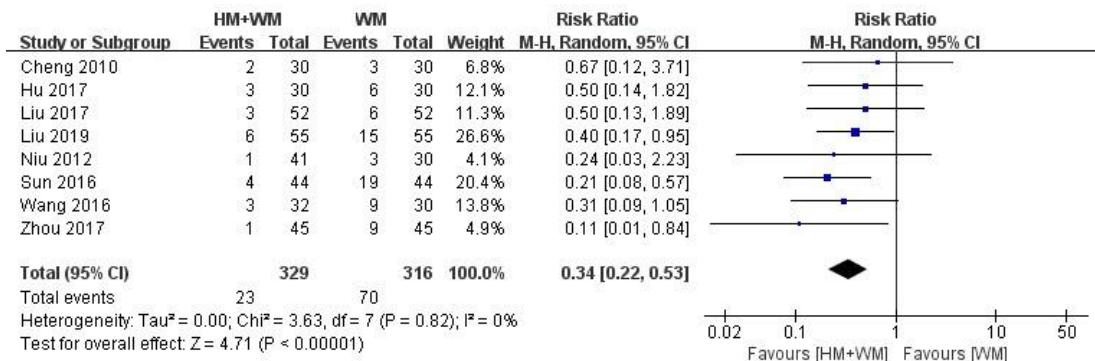


Fig. 4. Forest plot of comparison : herbal medicine and western medicine (HM+WM) vs Western medicine (WM), outcome : re-stenosis after percutaneous coronary intervention.

2) 협심증 재발

PCI 후 협심증이 재발한 환자 수를 결과변수로 한 총 3편의 논문^{19,21,22}에서 메타분석을 시행하였다.

3편의 연구들의 추정치를 합성한 결과, WM군에 비하여 HM+WM군의 협심증 재발률이 통계적으로 유의하게 낮았다(3 studies, n=274, RR=0.47, 95% CI : 0.29 to 0.78, p=0.004, I²=0%), (Fig. 5).

3) 출판 비뒤림(Publication bias)

재협착률 메타분석에 포함된 8편 논문^{19-24,26,27}의 출판 비뒤림을 Funnel plot을 이용하여 살펴보았으며, Publication bias는 없는 것으로 확인되었다 (Fig. 6). Funnel plot의 비대칭성에 대한 해석은 포함된 연구가 적어도 10개 이상인 경우에만 적용될 수 있어²⁸ 해석에는 다소 제한점이 남는다.

경피적 관상동맥중재술 후 재협착 예방에 대한 한약의 효과 :
무작위배정 대조군 임상연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석



Fig. 5. Forest plot of comparison : herbal medicine and western medicine (HM+WM) vs Western medicine (WM), outcome : angina recurrence after percutaneous coronary intervention.

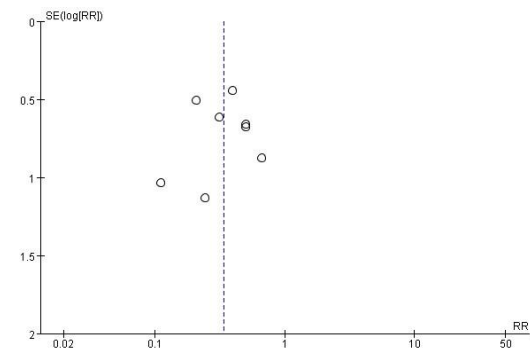


Fig. 6. Funnel plot of comparison : herbal medicine and western medicine (HM+WM) vs Western medicine (WM), outcome : restenosis after percutaneous coronary intervention.

IV. 고찰 및 결론

심장질환은 세계적인 주요 사망원인으로 미국에서 1위를 차지하고 있고³, 국내의 경우 암에 이어 두 번째 사망원인으로 보고되며, 인구 10만 명당 사망률이 2011년 49.8명에서 2021년 61.5명으로 10년 사이 크게 증가하였다. 그중 CAD는 우리나라 심장질환 사망원인의 약 55%를 차지하고 있다². CAD란 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥의 협착 또는 폐쇄로 인해 심장근육에 충분한 혈액 공급이 이루어지지 못해 심장기능부전을 일으키는 질환이다. 관상동맥의 협착 정도에 따라 약물요법, PCI, 관상동맥우회술 등이 시행되고 있다⁵.

PCI는 1970년대 풍선혈관성형술(Balloon angioplasty)

에서 1980년대 후반 일반금속스텐트(Bare metal stents, BMS), 그리고 2000년대 약물방출스텐트(Drug eluting stents, DES)로 지속해서 발전하며, PCI 적응증도 점차 확대되고 있다²⁹. 그럼에도 불구하고 PCI 후에 나타날 수 있는 만성 ISR 및 여러 합병증의 문제가 여전히 남아있다³⁰. 현재로서는 항혈소판제의 투약으로 스텐트 내 혈전을 예방하고 있는 실정이며, Aspirin과 Clopidogrel을 장기간 복용해야 하며, 이로 인한 부차적으로 합병증(혈소판 감소증, 출혈 등)이 동반된다^{9,31}.

ISR에 대응하는 한의학적 병명은 없으나, 허혈성 심장질환으로 인한 가장 특징적 증상인 흉통은 한의학에서 胸痺, 心痺, 心痛, 厥心痛, 眞心痛 등으로 기술하고 있으며, 심장의 陰陽氣血이 偏虛하거나, 寒凝, 熱結, 痰阻, 氣滯, 血瘀 등의 원인으로 통증이 유발된다고 본다³².

본 연구에서는 PCI 후 ISR 예방에 대한 한약 복용의 효과를 알아보고 임상적 활용의 근거 자료를 마련하고자 하였다.

체계적 고찰은 임상역학 및 근거중심의학에 기초한 연구방법으로, 다수의 문헌을 읽고 분석하여 문헌을 종합적으로 평가하는 정성적 분석 방법이다. 메타분석은 이를 바탕으로 특정 통계 분석 방법을 적용하여 연구 결론을 정량적으로 종합하는 연구 방법이다²⁸. 또한 무작위 대조군 연구의 체계적 고찰 및 메타분석은 근거중심의학(Evidence-based medicine)의 등급체계에 있어서 가장 높은 수준의

근거로 여겨지고 있다³³. 따라서 본 연구에서는 체계적 고찰과 메타분석 방법을 통하여 재협착률에 대한 한약 복용의 유효성에 대해 알아보았다.

본 연구와 선행된 2편^{17,18}의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구를 비교하면 다음과 같다.

Ren 등¹⁷은 2006년 12월까지 검색한 논문을 대상으로 분석하였다. 추출물 혹은 주사 처치가 중재로 사용된 논문도 포함되어 있었으며, ISR을 확인한 방법에 대해 기술되어있지 않거나, 그 방법에 통일되지 않았으며, 전체 피험자에 대해 ISR을 확인하지 않았다.

Wu 등¹⁸은 2017년 6월까지 검색한 논문을 대상으로 진행하였고, 전체 피험자에 대하여 ISR을 확인하지 않았다.

앞서 언급한 2편의 연구뿐만 아니라, 기존에 발표된 RCT 연구에서 추적관찰 시 전체 피험자에게 CAG를 시행하지 않고, 협심증 등의 증상이 나타날 때 CAG 검사를 받아보도록 권유하거나 일부 환자들에게서만 CAG를 진행하여 ISR 발생 환자수를 구한 경우가 많았다. 그러나 김 등³⁴의 연구에서 주관적인 증상이 없었음에도 조영술 검사상 재협착이 발견된 예가 27.2%로, 주관적 증상 유무와 상관없이 추적 CAG의 필요성을 강조하였다. 따라서 전체 피험자에게 추적 CAG를 시행하여 ISR 발생률을 알아본다면 더욱 명확한 결론을 얻을 수 있다고 생각되었다.

CAG 외에 심전도 검사 혹은 혈액검사 등을 통하여 ISR 여부를 구한 경우가 있었는데, PCI 시행 진단 기준⁵에서 CAG 검사가 가장 정확한 진단 방법이므로, 본 연구에서는 CAG 검사를 피험자 전체가 시행한 연구들만 선별하여 문헌고찰을 진행하였다.

국내외 여러 검색엔진에서 PCI 후 한약을 복용한 논문을 검색한 결과, 무작위배정 대조군 임상연구 9편¹⁹⁻²⁷을 선정하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

9편의 논문 모두 한약과 양약 병용치료군과 양

약 단독치료군의 효과를 비교하였다.

대조군의 양약치료는 항혈소판제가 공통적으로 포함되었으나, 그 외에도 동맥경화용제, 혈압강하제, 혈관확장제, 항응고제 등이 상이하게 사용되었다.

시험군의 중재에 사용된 한약은 通心絡膠囊, 瓜蒌薤白顆粒, 顏氏溫陽活血方, 護心康片, 益心通脈湯, 景七丹蔘飲, 安心顆粒으로 처방, 제제, 용법, 용량 등이 상이하였다.

通心絡膠囊은 氣虛血瘀證의 치료에 사용되며¹⁹, 혈관내피세포 보호, 콜레스테롤 수치 저하, 항혈소판 작용, 항염증작용 등이 보고되었다³⁵. 瓜蒌薤白顆粒은 痰濁閉阻證의 胸痺치료에 사용되며, 瓜蒌와 薤白은 항염증효과²⁰ 뿐만 아니라 관상동맥 혈액량을 증가시킬 수 있다³⁶고 발표되었다. 顏氏溫陽活血方은 陽虛血瘀證의 치료에 사용되며²¹. 護心康片, 益心通脈湯, 景七丹蔘飲은 氣虛血瘀證의 치료에 사용된다^{23,24,26}. 安心顆粒은 陰血虧虛證의 치료에 사용된다²⁷.

He 등³⁷은 임상에서 PCI 시술을 받은 환자들은 변증 상 氣虛痰濁, 腎虛血瘀, 肝氣鬱結, 脾氣虧虛, 心氣虧虛, 氣陰虧虛 유형에 속하였다고 보고하였다.

선정된 9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 모두 중국에서 이루어졌으며, 내용을 참고하고 각 변증별로 응용한다면 국내 임상에서도 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

시험군의 중재에 사용된 처방은 CAD 자체의 예방을 위해 충분히 사용할 수 있는 처방이므로, CAD 환자의 향후 관리를 위해 다양하게 활용될 수 있다. 또한 PCI 대상 환자에게 시술 전부터 한약을 복용한다면 더욱 효과적일 것으로 예상된다.

안전성의 평가와 관련하여 9편의 연구¹⁹⁻²⁷ 중 1편의 연구¹⁹에서 출혈관련 이상반응 여부를 조사하였고, 한약을 복용한 시험군이 대조군에 비해 출혈 발생률이 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 이는 비록 1편의 연구에 불과하나, 한약제제와 양약을 병용하였을 때 치명적인 부작용을 줄여주고, 시너지 효과를 나타낼 수 있는 가능성을 보여준다고 판단된다.

본 연구에서는 결과변수로 재협착률과 협심증

재발률에 대해 알아보았다.

재협착률을 비교한 1편의 연구²⁷에서 통계적으로 유의하지 않았고($p>0.05$), 협심증 발생률을 비교한 1편의 연구²¹에서 p 값을 구하지 않아 치료 효과를 일반화할 수 없어 메타분석을 시행하였다.

선별된 9편¹⁹⁻²⁷ 모두 재협착률을 구하였으나, Tang 등의 논문²⁵에서는 ISR이 발생한 환자 수를 이분형으로 나타낼 수 없어 메타분석에서는 제외하였다. Tang 등의 논문²⁵을 포함한 메타분석 연구¹⁸에서 이분형 값이 표기되어 있으나, 시험군 및 대조군 수가 상이하야 본 연구의 메타분석을 시행할 수 없었다.

총 8편의 논문^{19-24,26,27}의 자료를 추출하여 재협착률을 메타분석한 결과, 양약 단독 치료군(대조군)보다 한약과 양약 병용 치료군(시험군)에서 재협착률이 유의하게 낮았다.

협착증 재발률을 비교한 3편^{19,21,22}의 연구 측정치를 합성한 결과 시험군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 낮았다.

중재 한약 및 양약에 다소 차이가 있으나, 이는 PCI 후 한약을 중재로 한 선행연구의 평가 결과와 상응한다¹²⁻¹⁸. 따라서 PCI 후 양약과 한약을 병용하였을 때 양약 단독치료보다 ISR 및 협심증 발생 예방에 대하여 상대적으로 우수한 효과를 보인다고 할 수 있다.

개별 연구의 비뚤림 위험에 대한 평가에서 배정 순서 은폐, 선택적 결과보고, 그 외 비뚤림 위험에서 구체적인 방법이 기술되지 않아 비뚤림을 판단하기 어려웠다. 또한 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림의 경우, 시험군은 대조군의 처치에 한약을 추가로 복용하여 연구가 진행되었기 때문에, 높은 위험도로 나타났다. 향후 위약을 이용한 중재 등을 통하여 비뚤림을 최소화한 높은 수준의 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

분석 대상으로 선정된 논문은 9편으로 문헌의 수가 많지 않았으며, 각 연구들의 한약 처방 및 복용횟수, 치료기간, 추적 관찰기간, 양약 처방 등이

상이하였다. 향후 무작위배정 대조군 임상시험의 명확한 프로토콜 설정 및 위약을 이용하는 등을 통하여 보완된 양질의 연구 진행이 추가적으로 필요할 것으로 사료된다.

이상으로 9편¹⁹⁻²⁷의 논문을 종합해보면, PCI 후 한약치료를 병행하는 경우 양방 단독 치료에 비해 재협착 및 협심증 재발률이 유의하게 낮음을 알 수 있었다.

PCI는 원인을 제거하는 완치법이 아니라 질병 완화와 증상을 호전시키는 방법³⁸이므로, 예방을 위한 꾸준한 노력이 필요하다. PCI 후 한약치료와 양약치료의 병행이 재협착 및 협심증 재발률을 낮출 수 있음을 보여주는 본 연구의 결과는 임상에서 한약치료가 관상동맥 질환의 예방과 치료, PCI 후 재협착 예방에 권고될 수 있음을 보여준다.

본연구는 PCI 후 ISR 예방에 대한 한약 치료의 효과를 살펴본 국내 최초의 논문으로, 본 연구를 토대로 임상 현장에서 한약치료가 활발히 이루어지길 기대한다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원의 한의약혁신기술개발사업 지원을 받아 수행되었습니다(과제고유번호: HF23C0031).

참고문헌

1. Sasaki S. Cardiovascular and neurological medicine in Korean medicine II. Seoul: Woori medical books; 2016. p. 134-47.
2. Statistics Korea. 2021 annual report on the causes of deaths statistics [Internet]. Daejeon (KR): Statistics Korea; 2021 [cited 2021 Sep 26]. Available from: https://www.index.go.kr/unity/potal/main/EachDtlPageDetail.do?idx_cd

- =1012.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021.
 4. Ang YX, Khudzari AZM, Ali MSM. Non-invasive treatment for coronary in-stent restenosis via wireless revascularization with nitinol active Stent. *IEEE Trans Biomed Eng* 2021;68(12):3681-9.
 5. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: a report of the american college of cardiology/american heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 2022;145(3):e18-e114.
 6. Lansky A, Grubman D, Scheller B. Paclitaxel-coated balloons: a safe alternative to drug-eluting stents for coronary in-stent restenosis. *Eur Heart J* 2020;41(38):3729-31.
 7. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293(17):2126-30.
 8. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004; 164(8):880-4.
 9. Bae SE, Kim SE, Jung SA, Yoon SY, Shim KN, Jung HK, et al. The effect of aspirin alone or aspirin plus additional antiplatelets therapy on upper gastrointestinal hemorrhage. *Korean J Gastroenterol* 2011;57(4):213-20.
 10. Song SH, Choi JA. A study on the trend of world traditional medicine and key area of traditional Korean medicine(TKM) R&D. *Korea J Orient Med* 2010;16(1):101-9.
 11. Min SW, Kim HK, Moon JS, Kim YS, Park JY, Jeong JC. Case report of Korean medical treatment of chest pain after percutaneous coronary intervention. *J Int Korean Med* 2021; 42(2):184-96.
 12. Hui J, Yuan R, Li P, Xin Q, Miao Y, Shen X, et al. Efficacy and safety of different courses of Tongxinluo capsule as adjuvant therapy for coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med* 2022;11(11):2991.
 13. Xu G, Lin B, Mao Z, Zhang M. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of Xiongshao capsule in the treatment of in-stent restenosis after PCI. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis* 2022;20(22):4045-51.
 14. Chen Y, Xue C, Yang D, Yao R, Li L, Huang L. Evaluating the advantages of traditional Chinese medicine for supplementing qi and promoting blood circulation method in the prevention and treatment of ISR after PCI based on meta-analysis. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovas Dis* 2022;20(14):2497-507.
 15. Du Y, Song C, Jiaerken A, Wang X. Meta-analysis on efficacy of yiqi huoxue Chinese drugs in the treatment of coronary heart disease after coronary revascularization. *Medicinal Plant* 2019;10(03): 69-76.
 16. Luo X, Huang B. Meta-analysis of clinical effect of combined phlegm-eliminating and blood-stasis-removing herbs on restenosis after PCI. *Guiding J Tradit Chin Med Pharmacol* 2020;26(11):131-7.

17. Ren Y, Chen K, Ruan X, Wu H, Ou A, Wang Y, et al. Systematic review of randomized controlled trials on preventing and treating restenosis after percutaneous coronary intervention with Chinese medicine. *Chin J Integr Med* 2008;07:597-601.
18. Wu J, Zhao L, Lin K, Lu L, Luo C. Chinese herbal medicines for restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med* 2019;25(10):983-92.
19. Liu S. Application effect of Tongxinluo capsule combined with clopidogrel and aspirin in patients with coronary heart disease after PCI. *Clin Res Pract* 2019;4(19):127-31.
20. Zhou X, Li L, Yang K, Sun L. Clinical observation of Gualou Xiebai granule in the treatment of PCI postoperative restenosis in soft plaque of coronary artery with syndrome of phlegm-dampness blocking. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2017;51(11):41-4.
21. Hu X, Cao Z, Wang S, Wang J. Clinical observation of Yan 's Wenyang Huoxue recipe in the prevention and treatment of restenosis after percutaneous coronary intervention. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2017;51(04):59-62.
22. Liu L, Jiang T. The influence of Tongxinluo capsule and atorvastatin on in-stent restenosis and inflammatory factors after percutaneous coronary intervention. *Chin J Integr Med Cardio/ Cerebrovas Dis* 2017;15(07):769-71.
23. Wang K, Yu Z. Clinical effect of Huxinkang tablets in treatment of restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease. *Hunan J Tradit Chin Med* 2016; 32(12):7-9.
24. Sun Q. Efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine in prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. *J New Chin Medicine* 2016;48(02):31-3.
25. Tang M, Peng X, Yan S. Effects of prostaglandin E1 combined with Tongxinluo capsule on PCI inflammatory factor and restenosis. *J Hunan Univ Chin Med* 2015;35(06):54-6.
26. Niu X, Zhao Y, Zhang X, Li D, Xu Y, Cui C. 41 Cases of restenosis in patients with coronary heart disease after PCI with Jingqi Danshen Yin. *J Tradit Chin Med* 2012;53(17):1503-4.
27. Cheng S, Fang X, He J, Wang Q. Effect of Anxin granule on the restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Tradit Chin Med* 2010; 51(07):603-6.
28. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang HB, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National evidence-based healthcare collaborating agency; 2011, p. 65-70, 172-5.
29. Kim WJ, Cho JH, Jung JH, Lee MK, Yoon JS, Ahn YS, et al. Clinical comparison of drug-eluting stents and bare metal stents in large coronary arteries. *Korean J Med* 2011; 80(6):664-71.
30. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovasc Ther* 2011;29(3):190-8.
31. Kim YS, Kim KK, Hwang IC. Aspirin usage based on evidence for the prevention of cardio-cerebrovascular disease. *Korean J Fam Med* 2009;30(4):249-60.
32. Sasaki S. Cardiovascular and neurological medicine in Korean medicine I. Seoul: Woori medical books; 2016, p. 117-33.
33. Berman NG, Parker RA. Meta-analysis: neither quick nor easy. *BMC Med Res Methodol* 2002;

- 2(1):10.
34. Kim YJ, Park OJ. A survey on patients' compliance with follow-up coronary angiogram after coronary intervention. *Korean J Adult Nurs* 2000;12(1):30-9.
35. Wang Z, Gong C, Li Z. Research progress of the molecular mechanism of Tongxinluo capsule treatment in cardio-cerebrovascular diseases. *Chin J Emerg Med* 2010;19(12):2112-4.
36. Fan X. Thirty-one cases of modified Gualou Xiebai Banxia decoction for treatment of the coronary heart disease with chronic heart failure with phlegm-turbid obstruction, qi stagnation and blood stasis type. *Henan Tradit Chin Med* 2012;32(09):1122-3.
37. He Q, Wang J. Research on TCM syndromes and diagnosis of patients after percutaneous coronary intervention based on cluster analysis. *J Tradit Chin Med* 2008;10:918-21.
38. Lee CH. Standards of medical care in percutaneous coronary intervention. *Korean J Med* 2012;83(2):233-5.