

# 뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신익뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

김민화<sup>1</sup>, 조임학<sup>2</sup>, 남이랑<sup>1,2</sup>, 김마리아<sup>1</sup>, 구기범<sup>1,2</sup>, 이세연<sup>1,2</sup>, 권정남<sup>1,2</sup>, 이 인<sup>1,2</sup>,  
홍진우<sup>1,2</sup>, 윤영주<sup>1,2</sup>, 김소연<sup>1,2</sup>, 한창우<sup>1,2</sup>, 박소정<sup>1,2</sup>, 최준용<sup>1,2\*</sup>, 신현규<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>부산대학교 한방병원 한방내과, <sup>2</sup>부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, <sup>3</sup>한국한의학연구원 한의과학연구부

## Hepatic/Renal Safety Evaluation of *Cheongsimyeonja-tang* (Qingxin Liánzǎo Tāng), *Dodam-tang* (Táodàn Tāng), *Hyeolbuchukso-tang* (Xuè Fǔ Zhú Yū Tāng), and *Boshiniknai-tang* (Bǔ Shèn Yì Nǎo Tāng) for Cerebrovascular Diseases : A Retrospective Study

Min-hwa Kim<sup>1</sup>, Im-hak Cho<sup>2</sup>, I-rang Nam<sup>1,2</sup>, Maria Kim<sup>1</sup>, Ki-beom Ku<sup>1,2</sup>,  
Se-yeon Lee<sup>1,2</sup>, Jung-nam Kwon<sup>1,2</sup>, In Lee<sup>1,2</sup>, Jin-woo Hong<sup>1,2</sup>, Young-ju Yun<sup>1,2</sup>,  
So-yeon Kim<sup>1,2</sup>, Chang-woo Han<sup>1,2</sup>, So-jung Park<sup>1,2</sup>, Jun-yong Choi<sup>1,2\*</sup>, Hyeun-kyoo Shin<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital, Pusan National University

<sup>2</sup>School of Korean Medicine, Pusan National University

<sup>3</sup>KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

### ABSTRACT

**Objectives:** As Korea transitions into an aging society, the incidence of cerebrovascular disease is expected to increase. Herbal medicine is commonly used in Oriental medicine to treat cerebrovascular disease. However, there is insufficient clinical evidence to actively support the safety of herbal medicine in clinical practice. Therefore, the aim of this study was to determine the toxicity and safety of four herbal medicines (*Cheongsimyeonja-tang*, *Dodam-tang*, *Hyeolbuchukso-tang*, and *Boshiniknai-tang*) in patients with cerebrovascular disease.

**Methods:** This study used electronic medical records to analyze patients admitted to an oriental medicine hospital from April 1, 2017, to December 31, 2020. Liver and renal function values at the time of admission and discharge were compared.

**Results:** A total of 25 patients were included in this study. We found no significant differences in various variables, such as complete blood count, liver-renal function test, and urine, before and after the administration of the four herbal medicines. Additionally, no significant adverse events related to herbal medicine were observed.

**Conclusions:** This study confirmed the safety of the four herbal medicines in patients with cerebrovascular disease who were hospitalized in a single Oriental medicine hospital.

**Key words:** hepatic and renal function, *cheongsimyeonja-tang*, *dodam-tang*, *hyulbuchuko-tang*, *boshiniknoe-tang*, cerebrovascular diseases

- 투고일: 2023.05.24, 심사일: 2023.07.09, 게재확정일: 2023.07.09
- 교신저자: 최준용 경남 양산시 물금읍 금오로 20  
부산대학교 한방병원  
TEL: 055-360-5953 FAX: 055-360-5906  
E-mail: kmd@pusan.ac.kr
- 교신저자: 신현규 대전광역시 유성구 유성대로 1672  
한국한의학연구원  
TEL: 042-868-9464 FAX: 042-864-2120  
E-mail: hkshin@kiom.re.kr

## 1. 서론

### 1. 연구배경 및 목적

오늘날 한국이 고령사회로 진행됨에 따라 다양한 질환의 발생률이 증가하고 있는데, 특히 뇌혈관

뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신익뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

질환의 발생 빈도가 증가할 것으로 예상된다<sup>1,2</sup>. 뇌혈관질환은 비록 사망에 이르지 않더라도 신경학적 장애가 발생하여 장기간 후유증이 동반될 위험이 높기 때문에 뇌혈관질환에 대한 예방 및 치료가 중요하다. 뇌혈관질환의 한의학적 치료에 한약 치료가 일반적으로 사용되지만, 임상에서 적극적으로 활용하기에는 안전성에 대한 임상적 근거가 부족한 실정이다.

약인성 간 손상(Drug-Induced Liver Injury, DILI)<sup>3</sup>이란 약물에 의해 간세포가 파괴되거나 간의 정상적인 기능에 제약받는 경우를 말한다. 현재 임상에서 한약을 복용하고자 하는 거의 모든 뇌혈관질환 환자들은 기본적으로 재발 방지 및 증상 조절을 위해 다양한 양약을 복용 중이다. 그러나 뇌혈관질환의 한약과 양약의 병용투여에 대한 임상 근거는 아직 많지 않다.

현재까지 한방병원 입원환자를 대상으로 다빈도 처방 약재와 그에 대한 약인성 간 손상 관련 연구<sup>4</sup>는 계속되어져 왔다. 또한 양약과 한약의 병용 투약에 대한 후향적 코호트 연구<sup>5-7</sup>도 활발히 이루어지고 있으나 청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕과 같은 개별 처방과 양약의 병용투약에 대한 간기능과 신기능을 조사한 보고는 없었다.

이에 본 연구는 선행연구<sup>8</sup>에서 뇌혈관질환자에게 다빈도로 처방되며, 주소에 대한 해당 한약 복용의 유효성이 입증된 4개 처방(청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕)을 바탕으로 입·퇴원 시 간기능 수치와 신기능 수치의 변화를 비교하여 간기능과 신기능에 대한 독성 여부와 안전성을 확

인하고자 한다.

## II. 방 법

### 1. 연구대상자 선정기준

본 연구는 2017년 4월 1일부터 2020년 12월 31일까지 ○○대학교 한방병원 중풍 뇌질환센터에 뇌혈관질환(뇌경색(H63) 혹은 뇌출혈(H60~62) 진단)으로 입원한 환자를 대상으로 하였다. 전체 입원기간의 50% 이상의 기간 동안 4개의 처방(청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕)(Table 1)<sup>8</sup>중 한 가지 처방을 복용한 환자들을 포함하였으며, 4개의 처방을 제외한 다른 처방 및 제제를 복용하거나 재원일수의 50% 미만 동안 복용하였을 경우 제외되었다. 기존에 복용 중이던 양약(혈압강하제, 혈당강하제, 고지혈증제, 항혈소판제/항응고제, 항경련제 중 하나 이상)을 변경 없이 동일하게 복용한 환자를 대상으로, 입·퇴원일 전후 2주 이내 임상 진단검사를 시행하였다.

### 2. 자료수집

상기 연구대상자들의 전자의무기록을 통해 인구통계학적 정보(나이, 성별, 입원 기간, 진단명), 임상진단검사(일반혈액검사, 간기능과 신기능검사, 소변검사, 전해질검사, C 반응성 단백 시험(hsCRP), 적혈구침강 속도(ESR))(Table 2) 등의 임상자료를 후향적으로 수집하였다. 소변검사 중 Urine Nitrite, Urine Bacteria의 결과값은 -는 0, +/-는 0.5, +는 1, 2+는 2, 3+는 3으로 기록하였다.

Table 1. The Composition and Daily Dosage of Herbal Medicine

Herb	Latinname	Amount (g)/day
<i>Cheongsimyeonja-tang</i> (CSYJT)		
蓮子肉	<i>Semen Nelumbinis</i>	16
山藥	<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	16
麥門冬	<i>Radix Asparagi</i>	8
天門冬	<i>Tuber Liriopis</i>	8
遠志	<i>Radix Polygalae</i>	8
石菖蒲	<i>Rhizoma Acori Gramineae</i>	8
酸棗仁	<i>Semen Zizyphi Spinosae</i>	8
龍眼肉	<i>Arillus Longanae</i>	8
柏子仁	<i>Semen Biotae</i>	8
黃芩	<i>Radix Scutellariae</i>	8
蘿蔔子	<i>Semen Raphani</i>	8
甘菊	<i>Flos Chrysanthemi</i>	4
Total amount		108
<i>Dodam-tang</i> (DDT)		
半夏 (薑製)	<i>Rhizoma Pinelliae</i>	16
生薑	<i>Rhizoma Zingiberis Recens</i>	12
陳皮	<i>Pericarpium Citri</i>	8
赤茯苓	<i>Poria Cocos</i>	8
天南星	<i>Rhizoma Arisarmatis</i>	8
枳殼	<i>Fructus Ponciri</i>	8
甘草	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	8
Total amount		68
<i>Hyulbuchuko-tang</i> (HBCT)		
當歸	<i>Radix Angelicae Gigantis</i>	12
生地黃	<i>Radix Rehmanniae</i>	12
桃仁	<i>Semen Persicae</i>	16
紅花	<i>Flos Carthami</i>	12
枳殼	<i>Fructus Immaturus Aurantii</i>	8
赤芍藥	<i>Radix Paeoniae</i>	8
柴胡	<i>Radix Bupleuri</i>	4
甘草	<i>Radixet Rhizoma Glycyrrhizae</i>	4
桔梗	<i>Radix Platycodonis</i>	6
川芎	<i>Thizoma Cnidii</i>	6
牛膝	<i>Radix Achyranthis</i>	12
Total amount		100
<i>Boshiniknoe-tang</i> (BSINT)		
何首烏	<i>Radix Polygoni Multiflori</i>	12
枸杞子	<i>Fructus Lycii</i>	6
龍眼肉	<i>Arillus Longanae</i>	6
山藥	<i>Rhizoma Dioscoreae</i>	6
石菖蒲	<i>Rhizoma Acori Gramineri</i>	6

뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신의뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

遠志	<i>Radix Polygalae</i>	6
益智仁	<i>Fructus Aipiniae</i>	6
山茱萸	<i>Fructus Corni</i>	6
菟絲子	<i>Semen Cuscutae</i>	6
天麻	<i>Rhizoma Gastrodiae</i>	6
熟地黃	<i>Radix Preparata Rehmanniae</i>	8
鈞鈞藤	<i>Ramulus Et Uncus Uncariae</i>	12
石膏	<i>Gypsum Fibrosum</i>	12
甘菊	<i>Flos ChrysanthemiIndici</i>	6
防風	<i>Radix Saposhnikoviae</i>	6
當歸	<i>Radix Angelicae Gigantis</i>	6
Total amount		116

Table 2. Participants' Laboratory Test Analyzed in This Study

Category	Test
CBC	WBC, RBC, Hb, Hct, platelet, neutrophil, lymphocyte, monocyte, eosinophil, basophil
LRFT	AST, ALT, ALP, T. bilirubin, T. protein, albumin, A/G ratio, BUN, creatinine, uric acid
Electrolytes	Na, K, Cl
hsCRP, ESR	hsCRP, ESR
Urine Analysis	urine nitrite, urine bacteria

CBC : complete blood count, WBC : white blood cell, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, Hct : hematocrit, LRFT : liver-renal function test, AST : aspartate amino transferase, ALT : alanine amino transferase, ALP : alkaline phosphatase, T.bilirubin : total bilirubin, T.protein : total protein, A/G ratio : albumin-globulin ratio, BUN : blood urea nitrogen, Na : sodium, K : potassium, Cl : chloride, hsCRP : high-sensitivity C-reactive protein, ESR : erythrocyte sedimentation rate

### 3. 평가

입·퇴원 시 임상 진단검사를 비교하여 CIOMS 의 RUCAM 기준에 따라 ALT, AST, ALP, T. Bilirubin(Total Bilirubin) 중 하나 이상의 수치가 상한치 2배 이상으로 상승한 경우 약인성 간손상<sup>9</sup> 이 발생했다고 분석하였다. 신손상<sup>10</sup>은 입원 시 혈청 크레아티닌 수치보다 1.5배 이상 상승한 경우 stage 1, 2-2.9배 상승한 경우 stage 2, 4.0 mg/dL 이상으

로 상승 시 stage 3로 정의하였다.

### 4. 통계 방법

통계 분석은 스프레드시트 소프트웨어인 Microsoft Excel(2016)을 사용하였다. baseline characteristics 분석을 위해 평균과 표준편차, 4분위수로 기술하였으며, 입·퇴원 전후의 차이를 평균, 표준편차, paired t-test 검정을 이용하여 데이터를 분석하였다.

### 5. 윤리적 고려사항

본 연구는 환자 정보 유출 없이 전자의무기록 데이터를 후향적으로 수집한 절차였기 때문에 ○○대학교 한방병원 임상시험 심사위원회의 심의면제 승인을 받았다(PNUKHIRB 2023-03-003).

## III. 결 과

### 1. 대상자 선정과정

2017년 4월 1일부터 2020년 12월 31일까지 본원 중 풍 뇌질환센터에 뇌경색 또는 뇌출혈로 입원한 환자는 총 517명이었으며, 이 중 입·퇴원 시 검사를 시행한 환자는 141명이었으며, 전체 입원 기간의 50% 이상의 기간 동안 4개의 처방을 복용한 환자 25명(청심연자탕 17례, 도담탕 2례, 혈부축어탕 1례, 보신의뇌탕 5례)을 최종 연구대상자로 선정하였다(Fig. 1).

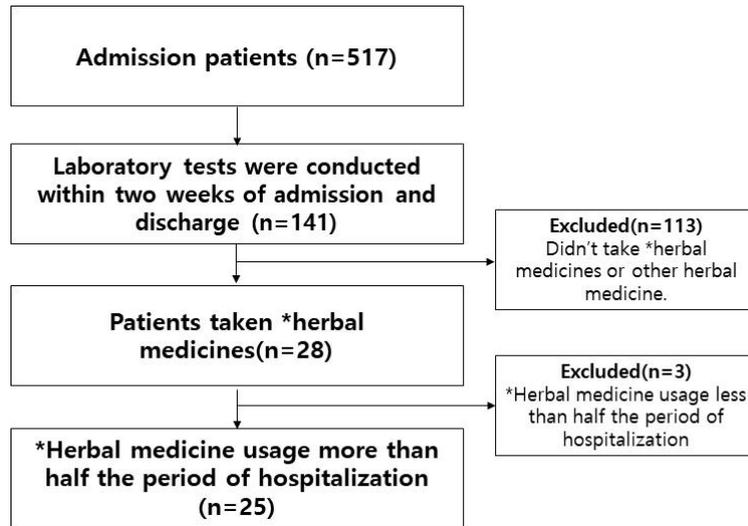


Fig. 1. The flowchart of the study process.

\*herbal medicines : *Cheongsimyeonja-tang*, *Dodam-tang*, *Hyulbuchuko-tang*, *Boshiniknoe-tang*.

## 2. 대상자 인구통계학적 정보

본 연구에서 수집된 증례는 총 25명으로 남자 18명, 여자 7명이며, 평균 연령은  $67 \pm 16.4$ 세, 평균 신장은  $166.38 \pm 9.40$  cm, 평균 체중은  $65.55 \pm 19.46$  kg 이었다. 평균 입원 기간은  $38.96 \pm 26.10$ 일이며 최소 7일에서 최대 102일 이었다(Table 3).

또한 25명의 증례 중 뇌출혈로 진단받은 환자가 15명으로 가장 많았고, 뇌경색이 10명으로 나타났다. 전체 뇌출혈 환자 15명 중 뇌내출혈, 경막하출혈, 거미막하출혈, 뇌실내출혈은 각각 7명, 4명, 3명, 1명으로 나타났다(Table 3).

Table 3. Baseline Characteristics

Baseline characteristics	Mean±SD or n (%)	Quartile				
		Q0	Q1	Q2	Q3	Q4
Sex (male/female)	18/7 (72/28)					
Age (y)	67±16.4	31	58	66	77	93
Height (cm)	166.38±9.40	150	160	170	172.4	182.9
Weight (kg)	65.55±19.46	44	49.7	66.3	70.8	124.8
Admission period (day)	38.96±26.10	7	19	36	48	102
stroke subtype	n (%)					
cerebral infarction	10 (40)					
intracerebral hemorrhage	7 (28)					
subdural hemorrhage	4 (16)					
subarachnoid hemorrhage	3 (12)					
intraventricular hemorrhage	1 (4)					

SD : standard deviation

### 3. 한약 복용 기간

4개의 처방(청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕)<sup>8</sup> 중 한 가지 처방을 복용한 기간은 6일부터 99일까지 다양하게 분포하였다. 평균 복용 기간은 32.16±24.17일로 확인되었다(Table 4). 입원 일수가 10일 이하의 환자는 입원 일을 기점으로 3~14일 이전에 임상 진단검사를 먼저 시행한 후 입원하였으며, 퇴원 당일에 임상 진단검사를 시행하였다.

Table 4. Duration of \*Herbal Medicine Treatment

Duration	n (%)			
1~20 days	8 (32)			
21~40 days	7 (28)			
41~60 days	6 (24)			
61~80 days	2 (8)			
81~ days	2 (8)			
Quartile				
Q0	Q1	Q2	Q3	Q4
5	17	35	42	99

\*herbal medicines : *Cheongsimyeonja-tang*, *Dodam-tang*, *Hyulbuchuko-tang*, *Boshiniknoe-tang*

### 4. 입·퇴원 시 진단검사 비교

4개 가지 처방 중 하나를 복용한 환자의 입·퇴원 시 진단검사를 분석한 결과, 임상 진단검사 수치 상 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p>0.05$ )(Table 5).

일반혈액검사(CBC) 상 WBC, RBC, Hb는 평균 7.12±2.78( $10^3/uL$ )에서 6.98±2.56( $10^3/uL$ )( $p=0.855$ )으로, 4.14±0.64( $10^6/uL$ )에서 4.18±0.74( $10^6/uL$ )( $p=0.832$ )로, 12.47±1.84(g/dL)에서 12.52±1.99(g/dL)( $p=0.924$ )로 차이가 없었으며 모든 결과값이 참고치를 벗어나지 않았으며 4개의 처방 복용 전후의 변화에 유의성( $p>0.05$ )은 없었다.

간기능과 신기능 검사에서 AST와 ALP의 평균은 25.92±9.02(IU/L)에서 27.00±10.18(IU/L)( $p=0.693$ )로, 91.60±28.52(IU/L)에서 95.60±28.49(IU/L)( $p=0.622$ )로 차이가 없었으며, ALT의 평균은 21.32±7.98(IU/L)에서 25.40±12.54(IU/L)로 경미한 증가( $p=0.177$ )

가 나타났다. 퇴원 시 ALT 수치가 정상 상한치를 벗어난 환자는 총 5명으로 그중 2명은 입원 시에도 정상 상한치를 벗어났으며, 5명의 최소 ALT 값은 38, 최대 ALT 값은 51로 관찰되었다. 5명의 입·퇴원 시 변화 값은 최소 12에서 최대 22로 나타나 2배 이상의 상승 값은 관찰되지 않았다. 또한 최대 상승 값을 보인 환자의 ALT값은 16(IU/L)에서 38(IU/L)로 상승을 보였으나 AST 값은 18(IU/L)에서 21(IU/L)로, ALP는 92(IU/L)에서 100(IU/L)로, T.Bilirubin은 0.7(mg/dL)에서 변화가 없었다. A/G ratio와 BUN, Creatinine의 평균은 1.18±0.30에서 1.20±0.33( $p=0.754$ ), 16.12±7.63(mg/dL)에서 18.00±10.01(mg/dL)( $p=0.460$ ), 0.76±0.29(mg/dL)에서 0.82±0.40(mg/dL)( $p=0.547$ )으로 관찰되었으며 모두 유의하지 않았다( $p>0.05$ ). 퇴원 시 Creatinine 수치가 정상 상한치 이상인 환자는 총 6명이었으나 모두 입원 시 수치 또한 정상 상한치 이상이었으며, 입원 시 대비 상승 비율을 확인하였을 때 최소 1.0배 최대 1.4배의 변화가 관찰되었다.

전해질검사는 Na의 평균에 138.40±2.68(mmol/L)에서 136.96±4.09(mmol/L)로 근소한 감소가 나타났다( $p=0.148$ ), 이외에 K는 4.10±0.40(mmol/L)에서 4.20±0.34(mmol/L)( $p=0.369$ )로, Cl은 103.36±2.87(mmol/L)에서 103.24±3.35(mmol/L)( $p=0.892$ )로 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p>0.05$ ).

염증반응의 지표가 되는 hsCRP과 ESR의 평균은 입·퇴원 시 1.00±1.35(mg/dL)에서 4.23±6.13(mg/dL)( $p=0.019$ )으로, 34.63±19.37(mm/hr)에서 46.75±31.62(mm/hr)( $p=0.374$ )로 모두 정상치 이상이었다. 입·퇴원 시 hsCRP의 평균은 통계적으로 유의한 차이를 보였( $p=0.019$ )으며, 입·퇴원 시 ESR의 평균은 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $p=0.374$ ).

입·퇴원 시 소변검사를 분석한 결과 입원 당시 Urine Nitrite과 Urine Bacteria 값이 각각 0.111±0.338, 0.583±0.878로 요로감염 소견이 있었음을 알 수 있으며, 퇴원 시 0.278±0.415( $p=0.426$ ), 0.750±0.845( $p=0.575$ )으로 유의미한 상승은 아니지만 계속해서 염증이 지속되고 있음을 알 수 있다.

선정된 4가지 처방 각각의 입·퇴원 시 AST, ALT, ALP, T.Bilirubin, Creatinine 수치의 평균 및 표준편차를 분석하였다(Table 6). 앞선 결과와 동일하게 각각의 처방에 대한 ALT, AST, ALP, T. Bilirubin 수

치 중 상한의 2배 이상 상승된 수치는 없었다. 그러나 보신익뇌탕의 경우 ALT 상승이 20.6±7.8(IU/L)에서 27±10.9(IU/L)로 상승하는 경향을 보였다. Creatinine 수치는 1.2배 미만의 상승이 관찰되었다.

Table 5. Laboratory Test before and after Four Herbal Medicines Treatment

Laboratory	n	Before taking dose	After taking dose	reference range	p-value
		Mean±SD	Mean±SD		
<b>CBC</b>					
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	25	7.12±2.78	6.98±2.56	4.0-11.0	0.855
RBC (10 <sup>6</sup> /uL)	25	4.14±0.64	4.18±0.74	3.70-5.20	0.832
Hb (g/dL)	25	12.47±1.84	12.52±1.99	12.5-15.0	0.924
Hct (%)	25	37.05±5.08	37.22±5.65	36.0-46.0	0.915
Platelet (10 <sup>3</sup> /uL)	25	247.00±97.18	218.96±68.75	140-400	0.245
Neutrophil (10 <sup>3</sup> /uL)	24	4.72±2.49	5.01±2.82	1.7-7.0	0.706
Lymphocyte (10 <sup>3</sup> /uL)	24	1.62±0.58	1.34±0.66	1.0-4.0	0.128
Monocyte (10 <sup>3</sup> /uL)	24	0.46±0.12	0.45±0.15	0.2-0.9	0.825
Eosinophil (10 <sup>3</sup> /uL)	24	0.25±0.35	0.15±0.13	0.0-0.5	0.173
Basophil (10 <sup>3</sup> /uL)	24	0.03±0.02	0.03±0.01	0.0-0.2	0.253
<b>LRFT</b>					
AST (IU/L)	25	25.92±9.02	27.00±10.18	0-35	0.693
ALT (IU/L)	25	21.32±7.98	25.40±12.54	0-35	0.177
ALP (IU/L)	25	91.60±28.52	95.60±28.49	30-120	0.622
T. Bilirubin (mg/dL)	25	0.58±0.16	0.66±0.22	0.3-1.2	0.169
T. Protein (gm/dL)	25	6.66±0.72	6.85±0.64	6.6-8.3	0.313
Albumin (g/dL)	25	3.54±0.67	3.68±0.72	3.5-5.2	0.454
A/G ratio (albumin-globulin ratio)	25	1.18±0.30	1.20±0.33	1.1-2.0	0.754
BUN (mg/dL)	25	16.12±7.63	18.00±10.01	6.6-23.6	0.460
Creatinine (mg/dL)	25	0.76±0.29	0.82±0.40	0.51-0.95	0.547
Uric Acid (mg/dL)	25	5.62±1.72	5.62±1.68	2.6-6.0	0.993
<b>Electrolytes</b>					
Na (mmol/L)	25	138.40±2.68	136.96±4.09	136-146	0.148
K (mmol/L)	25	4.10±0.40	4.20±0.34	3.5-5.1	0.369
Cl (mmol/L)	25	103.36±2.87	103.24±3.35	101-109	0.892
<b>hsCRP, ESR</b>					
hsCRP (mg/dL)	24	1.00±1.35	4.23±6.13	0-0.5	0.019
ESR (mm/hr)	8	34.63±19.37	46.75±31.62	0-10	0.374
<b>Urine Analysis</b>					
Urine Nitrite	24	0.111±0.338	0.278±0.415	0	0.426
Urine Bacteria	24	0.583±0.878	0.750±0.845	0	0.575

CBC : complete blood count, WBC : white blood cell, RBC : red blood cell, Hb : hemoglobin, Hct : hematocrit, LRFT : liver-renal function test, AST : aspartate amino transferase, ALT : alanine amino transferase, ALP : alkaline phosphatase, T.Bilirubin : total bilirubin, T.Protein : total protein, A/G ratio : albumin-globulin ratio, BUN : blood urea nitrogen, Na : sodium, K : potassium, Cl : chloride, hsCRP : high-sensitivity C-reactive protein, ESR : erythrocyte sedimentation rate

SD : standard deviation

p-value statistical significance was done by Paired T-test

Urine Nitrite - : 0, +/- : 0.5, + : 1, 2+ : 2, 3+ : 3, Urine Bacteria - : 0, +/- : 0.5, + : 1, 2+ : 2, 3+ : 3

뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신익뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

Table 6. Laboratory Test before and after Each Herbal Medicine Treatment

Laboratory	CSYIT (n=17)		BSINT (n=5)		DDT (n=2)		HBCT (n=1)	
	Taking dose		Taking dose		Taking dose		Taking dose	
	Before (Mean±SD)	After (Mean±SD)	Before (Mean±SD)	After (Mean±SD)	Before (Mean)	After (Mean)	Before	After
AST (0-35 IU/L)	25.4±10.1	26.9±10.8	29.4±7.5	31.4±9.4	23	19.5	23	22
ALT (0-35 IU/L)	21.4±8.3	25.6±14	20.6±7.8	27±10.9	27	19	13	27
ALP (30-120 IU/L)	89.5±30.2	92.8±26.5	112.8±13.6	117±27.4	62.5	63.5	80	101
T. Bilirubin (0.3-1.2 mg/dL)	0.6±0.2	0.6±0.2	0.6±0.2	0.72±0.2	0.75	0.85	0.4	0.5
Creatinine (0.51-0.95 mg/dL)	0.7±0.3	0.7±0.3	0.93±0.4	1.086±0.6	0.895	0.995	0.71	0.78

CSYIT : Cheongsimyeonja-tang, BSINT : Boshiniknoe-tang, DDT : Dodam-tang, HBCT : Hyulbuchuko-tang, AST : aspartate amino transferase, ALT : alanine amino transferase, ALP : alkaline phosphatase, T.Bilirubin : total bilirubin SD : standard deviation

#### 5. 이상반응

연구에 포함된 25명의 환자의 입·퇴원 시 임상 진단검사를 분석한 결과 한약 복용과 관련한 심각한 간 및 신기능 이상은 관찰되지 않았다. 그러나 25명 중 5명에게서 고열(38.0 이상)이 관찰되었으며, 퇴원 후 타병원 전원하여 3명은 흡인성 폐렴을 진단받았고 2명은 요로감염을 진단받았다. 5명은 호흡곤란과 연하곤란을 호소하여 본원 입원 전 기관 내 삽관과 Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)을 받은 환자로, 흡인성 폐렴 11과 요로감염의 위험군인 것을 감안하여 한약 복용으로 인한 이상 반응은 발생하지 않았다.

#### IV. 고찰

본 연구는 2017년 4월 1일부터 2020년 12월 31일까지 ○○대학교 한방병원 중풍 뇌질환센터에 입원한 뇌혈관질환자를 대상으로 4개의 처방(청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕) 복용이 간기능과 신기능의 안전성에 미치는 영향을 후향적

으로 평가하고자 하였다.

뇌혈관질환자 517명 중 4개의 처방을 복용 후 입·퇴원 시 임상 진단검사를 시행한 환자들은 25명이었다. 총 25명의 환자 중 남자 18명, 여자 7명으로 분석되었고, 평균 연령은 67±16.4세이었으며, 뇌출혈로 진단받은 환자가 15명으로 가장 많았고, 허혈성 뇌졸중이 10명으로 분석되었다(Table 3). 이는 뇌혈관질환 위험성이 심혈관계의 노화와 무수한 질병의 진행으로 연령이 높아질수록 증가하며<sup>12</sup>, 뇌혈관질환 발병률은 남성이 여성보다 더 높다는 것과 연관이 있다<sup>13</sup>. 또한 2016년 WHO의 보고<sup>14</sup>에 따르면 뇌혈관질환은 전체 사망원인의 약 10%를 차지하며, 이 중 허혈성 뇌졸중은 4.9%, 출혈성 뇌졸중은 5.2%로 추정된다.

일반적으로 CIOMS의 RUCAM 기준에 따라 약인성 간 손상은 생화학적 검사 결과로 ALT 수치나 direct bilirubin이 정상 상한치의 2배 이상 상승하거나 AST, ALP, T. Bilirubin 중 어느 한 가지 이상의 경우가 상한치의 2배 이상으로 상승하며 나머지 2개의 동반상승이 있는 경우로 정의한다<sup>9</sup>.

KDIGO 임상 진료 지침에 따르면 급성 신손상<sup>10</sup>은 48시간 이내에 혈청 크레아티닌이 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 7일 이내에 기저 혈청 크레아티닌 수치보다 1.5배 이상 증가한 경우, 또는 최소 6시간 동안 소변량이 0.5 mL/kg/h 미만인 경우로 정의한다.

4개의 처방을 복용한 환자의 입·퇴원 시 임상 진단검사 수치를 분석한 결과, 일반 혈액검사 상 통계적으로 유의한 차이는 없었으며( $p>0.05$ ) 모두 정상범위 내에 속하는 수치를 보였다. 간기능과 신기능 검사에서 ALT의 평균은  $21.32\pm 7.98$ (IU/L)에서  $25.40\pm 12.54$ (IU/L)( $p=0.177$ )로 경미한 증가가 나타났지만 ALT, AST, ALP, T. Bilirubin 중 어느 한 가지 이상의 경우가 상한의 2배 이상으로 상승하지 않았으므로 약인성 간손상으로 간주할 수 있는 유의미한 결과로 보기 어렵다. 또한 보신익뇌당을 복용한 5명의 환자에서 ALT 수치가  $20.6\pm 7.8$ (IU/L)에서  $27\pm 10.9$ (IU/L)로 상승하는 경향을 보였으나 정상치 이하의 RUCAM 기준에 부합하지 않는 경미한 상승이 확인되었다.

염증반응의 지표가 되는 hsCRP과 ESR의 평균은 입·퇴원 시  $1.00\pm 1.35$ (mg/dL)에서  $4.23\pm 6.13$ (mg/dL)( $p=0.019$ )으로,  $34.63\pm 19.37$ (mm/hr)에서  $46.75\pm 31.62$ (mm/hr)( $p=0.374$ )로 모두 정상치를 벗어났으며, 퇴원 시 상승 소견을 보였다. hsCRP 수치는 퇴원 시 한 명의 결과값이 누락되어 24명이 분석되었으며, ESR 수치는 발열, 통증 등 감염 증상이 있는 환자를 대상으로 시행하여 8명의 환자만 분석되었다. 본 연구의 hsCRP 검사자 24명 중 연구 기간 동안 기관 내 삽관을 유지한 환자가 4명, PEG를 유지한 환자가 8명, L-tube insertion을 유지한 환자가 3명이었으며, 이외에도 연하곤란을 호소하는 환자가 3명이었다. ESR 수치 검사자 8명 중 5명은 호흡곤란과 연하곤란을 호소하여 기관 내 삽관 또는 PEG 수술을 받았다. 그중 퇴원 시 hsCRP 수치가 입원 시에 비해 5 이상 상승된 환자는 5명이었으며, 입원 중 지속적인 고열( $38.0$  이상)로 인하여

전원 조치되어 3명이 흡인성 폐렴을 진단받았고, 2명이 요로감염을 진단받았다. 또한 요검사는 한 명의 입원 시 결과값이 누락되어 24명만 분석되었다. 24명 중 13명은 Urine Nitrite과 Urine Bacteria에서 이상 수치가 관찰되었으므로, 요로감염 소견이 있었음을 알 수 있었다. 이에 연하장애로 인해 흡인성 폐렴<sup>11</sup>이나 요로감염 등 감염 위험 요인에 노출되어 있어 hsCRP과 ESR 값이 상승된 것으로 보인다.

한약에 대한 약인성 간손상 연구 중 양<sup>15</sup>은 29명의 부인과 질환 환자를 대상으로 장기간 한약 복용에 따른 간기능과 신기능 수치 변화를 분석하여 6개월의 장복 후에도 유의미한 손상이 없음을 보고했다. 한방병원 입원 환자를 대상으로 한 간기능과 신기능 손상 연구에서 이<sup>16</sup>는 2주에서 최대 5개월까지 장기간 한약을 복용한 152명을 대상으로 간기능과 신기능 검사를 시행했으며, 이에 입원 시에 비해 퇴원 시의 AST, ALT, ALP, r-GTP, creatinine, BUN의 수치가 유의미한 감소를 보고하였다. 그러나 상한치를 기준으로 입·퇴원 시 수치에 대한 언급은 없었다. 또한 김<sup>5</sup>은 한방병원 입원 환자를 대상으로 양약과 한약의 병용 복용 시 간손상에 대해 연구하였으며, 829명의 환자 중 5명의 환자에서 약인성 간손상이 발생하였으며, 이에 0.56%로 낮은 유병률을 확인하였고 병용 투약이 비교적 안전하다고 보고했다. 김<sup>6</sup>은 한방병원에 입원한 뇌졸중 환자 111명을 대상으로 상용 한약과 양약 병용에 따른 간 및 신장기능 검사결과를 분석하였다. 이에 2명에게서 ALT가 상한치보다 2배 이상 상승하였으며, 원인 약물로 서경당과 아토르바스타틴의 가능성을 확인하였다. 또한 1명의 환자에서 신기능 수치 저하를 확인하였으나 신기능 손상 기준에는 미치지 않았다. 이외의 108명의 환자를 분석한 결과, 약인성 간손상 기준에 미치는 상승이나 신기능 손상을 확인할 수 없었고, 이에 한약과 양약 병용 복용에 대한 안정성을 보고하였다. 또한 이<sup>7</sup>는 401명의 한방병원 뇌졸중 입원환자를 대상으로 한약과

양약 병용에 따른 약인성 간손상과 급성 신 손상의 유병률을 연구하였다. 이에 401명 중 4명(1.0%)에게서 간 손상이 발생하였으며, 양약 유발 간 손상이 2건(0.5%), 한약 유발 간 손상이 2건(0.5%) 보고되었다. 간손상을 일으킨 약물로 양약은 목시플록사신과 에바스틴, 한약은 청폐사간탕과 열다한소탕으로 보고되었으며, 약인성 신장 손상은 발생하지 않았다고 보고하였다.

간손상에 대한 전향적인 연구로 배<sup>17</sup>는 69명의 입원 환자를 대상으로 양약과 4주간 한약을 병용 투약하여 간기능 검사를 통해 약인성 간손상이 유발되지 않았음을 밝혔다. 윤<sup>18</sup>은 국내에 발표된 한약 복용의 간기능 안전성 연구에 대한 체계적 고찰을 통해 총 39편의 논문 중 8편에서 간손상을 보고 하였다. 이에 대부분 경도의 간기능 수치 상승이며 무증상에 가까웠고, 모두 양약을 동시에 복용하고 있어 한약 복용으로 인한 약인성 간손상의 여부를 정확히 판단할 수는 없었다고 보고 하였다. 또한 이외에 15편에서는 한약 복용 후 간기능 검사 결과 상 감소 경향을 보이거나 유의한 변화가 없는 것으로 나타났다고 보고했다. wang<sup>19</sup>의 원발성 뇌내출혈 환자에 대한 한약의 유효성과 안정성 관련 문헌 고찰에 따르면, 45건의 문헌 중 16건의 연구에서 부작용이 보고 되었으며, 설사, 피부 가려움증, 일시적 AST, ALT의 상승, 발진 순으로 많이 나타났으며 이는 모두 약물 중단 후에 완화되었다.

기존의 청심연자탕 관련 유효성 및 안전성에 대한 연구를 살펴보면, 청심연자탕의 안전성 관련 연구는 5편<sup>20-24</sup>의 실험연구가 있었다. DY An<sup>20</sup>는 청심연자탕을 복용하는 환자에 대한 진단검사를 통해 급성 독성 및 신 독성에 대한 안전성을 보고하였다. 진<sup>21</sup>은 청심연자탕 추출물을 통해 여러 CYP450 isozyme 중 어떤 CYP450의 활성화를 유도하여 대사가 이루어지는지 약물상호작용에 관한 실험 연구를 진행하였다. 마<sup>22</sup>는 쥐에 대한 청심연자탕 추출액의 급성 독성 시험을 진행하였으며, 이에 2560, 3200, 4000 및 5000 mg/kg 각각의 용량에서 어떠한

독성 증상도 관찰되지 않았음을 보고하였다. 김<sup>23</sup>은 청심연자탕 전탕 전후의 중금속 등의 성분 검출 여부에 대한 보고였다. 또한 한<sup>24</sup>은 청심연자탕을 복용한 환자 82명을 대상으로 후향적 연구를 시행하여 복용 전후 간기능 검사 지표의 변화를 비교하여 ALP의 수치가 유의하게 감소함을 밝혔다(p=0.002). 이외의 3가지 처방에 대한 연구로, 김<sup>4</sup>은 101명의 입원 환자에게 1달간 한약을 복용 시킨 후 간기능 검사를 시행한 결과, 입원 당시 간기능 이상으로 분류된 13명의 환자 중 도담탕을 복용한 2명의 간기능이 정상화되는 것을 관찰하였다. 이<sup>25</sup>의 연구에서 동맥경화증이 유발된 쥐에게 aspirin과 혈부축어탕을 병용투여 시 투약 전후의 AST, ALT 측정을 통해서 유의미한 간독성은 나타나지는 않았다고 보고하였다. 서<sup>26</sup>는 한방병원 입원 환자 54명을 대상으로 하여 그중 4명에게 보신의뇌탕을 3명에게 청심연자탕을 복용시켰으며, 54명의 입·퇴원 시 AST, ALT, ALP, T. bilirubin 수치를 분석한 결과 퇴원 시 AST, ALP, T. bilirubin 수치가 유의미하게 감소하였음을 보고하였다. 다만 복용한 탕약별 간기능 검사 수치를 분석한 결과가 연구에 포함되어 있지 않아 4명의 보신의뇌탕 복용환자와 3명의 청심연자탕 복용환자의 간기능 수치가 입원 시 정상치 이상의 수치에서 퇴원 시 정상치 이하로 감소한 것인지는 알 수 없었다.

김<sup>4</sup>의 연구에서 상용된 처방을 분석했을 때, 보중익기탕, 사물탕, 청폐사간탕, 사육탕, 도담탕 순으로 다용 되었으며, 다용 약재는 감초, 당귀, 진피, 백복령, 작약 순이었다. 김<sup>6</sup>의 연구에서는 귀비탕이 가장 많았고 육미지황탕, 귀비온담탕, 순기활혈탕, 자음건비탕 순으로 상용됨이 확인되었다. 이<sup>7</sup>의 연구에서는 우황청심환이 가장 많이 처방되었으며, 충혈단, 청심연자탕 순으로 처방되었다고 보고하였다. 또한 다빈도 사용 약재로 복령과 감초, 당귀, 인삼, 천궁 순으로 많이 처방되었다. wang<sup>19</sup>의 연구에 따르면, 중국에서의 다빈도 약재는 대황, 삼칠, 천궁, 적작약, 창포 순으로 나타났다. 이는 본 연구

에서 채용한 선행연구<sup>8</sup>의 다빈도 처방 4가지(청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕)와 달랐으며, 연구를 진행하는 기관과 처방하는 의사, 국적에 따라 상용하는 처방이 다른 것으로 보인다. 그러나 다빈도로 사용되는 약재에서는 국내에서 보익약(補益藥)의 빈도가 높았으며, 중국에서는 활혈거어약(活血祛瘀藥)과 사하약(瀉下藥)을 다용하는 경향을 보였다.

본 연구는 단일 한방병원 입원 중인 뇌혈관질환자에게 사용되는 4가지 처방의 간기능과 신기능 안전성에 대한 조사한 의미가 있다. 하지만 본 연구는 다음과 같은 한계점을 갖는다. 첫 번째, 복용에 대한 안전성에 관한 연구는 복용 전중후로 안전성 평가가 필요하므로 정확한 연구 결과를 얻기 위해서는 연구의 성격상 전향적 연구로 설계될 필요가 있다. 그러나 본 연구는 후향적 연구로 입원 환자의 의무기록을 분석하여 안전성을 확인하였으므로, 실제로 4가지 한약을 복용하여 발생한 간기능과 신기능 손상에 대한 분석이 필요한 환자가 진단검사의 부재로 대상자 선정과정에서 탈락하였을 수 있다. 두 번째는 최종 연구대상자 수가 25명으로 적었다. 이는 연구대상자의 선정과정에서 선행연구<sup>8</sup>에서 유효성이 입증된 4가지 처방으로 복용을 제한하였기 때문이다. 또한 임상 진단검사가 주기적으로 이루어지지 않아 분석과정에서 누락되거나 탈락한 임상 사례가 많았으며, 한약 복용 일수가 일정하지 않아 재원 일수의 50% 이상의 기간 동안을 복용한 환자도 제한적이었다. 세 번째는 기존에 복용 중이던 양약과 선정된 한약 처방을 병용 투약하였으나 복용한 양약에 대한 조사가 미흡하여 정확한 간기능과 신기능에 대한 안전성 분석이 어렵다. 네 번째 윤<sup>18</sup>의 연구에 따르면, 연구대상자가 적은 것보다도 한약 안전성 연구에 더욱 결정적인 문제는 연구 대상의 대표성 문제(Selection bias)라고 지적한다. 단일 한방병원에 입원 환자를 대상으로 진행된 연구는 기관의 특수성이 연구 결과에 영향을 끼친다.

위의 한계점에도 불구하고, 본 연구는 선행연구<sup>8</sup>에 이어 동일 한방병원 뇌 질환 입원 환자를 대상으로 청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕 복용의 간기능과 신기능에 대한 안전성을 평가하였다는 의의가 있다. 또한, 한계점을 개선하기 위해 전향적 다기관 대규모 연구를 통해 뇌질환환자의 한약과 양약 병용 투약에 대한 안전성을 확인하는 것이 필요하다.

## V. 결 론

본 연구는 2017년 4월 1일부터 2020년 12월 31일까지 기간 중 ○○대학교 한방병원 중풍 뇌질환센터에 입원한 뇌혈관질환자에 대하여 청심연자탕, 도담탕, 혈부축어탕, 보신익뇌탕 복용이 간기능과 신기능에 미치는 영향을 평가하고자 하였다. 그 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 4개의 처방을 복용한 뇌혈관질환자의 임상자료를 분석한 결과, 일반혈액 검사(RBC, WBC, Hb 차이 없음), 간기능과 신기능 검사(AST, ALT, ALP, A/G ratio, BUN, creatine 차이 없음)에서 유의한 변화가 나타나지 않았다.
2. 본 연구에서 4개의 처방 복용 환자 중 약인성 간손상 및 신손상 사례는 확인되지 않았다.

그러나 본 연구는 후향적 단일 기관 연구로 연구 결과를 일반화하는데 제한점이 있다. 한 개점을 개선하여 추가 연구를 진행한다면 더 양질의 결과를 확인할 수 있을 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 한국한의학연구원 '한방의료기관 한약 처방의 안전성·유효성 구축 사업(KSN1823310, KSN1823311)'에 의해 수행되었으며, 이에 감사드

립니다.

## 참고문헌

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2014;383(9913): 245-55.
2. Clinical research center for stroke. Korean Clinical Practice Guidelines for Stroke(revised edition). Seoul: Clinical research center for stroke: 2013.
3. Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: Current problem, possible solution. *Toxicol Pathol* 2005;33(1):155-64.
4. Kim DM, Kim HK, Cho SY, Kim YS, Nam SS. Retrospective observation of liver function parameters for 101 patients using herbal drugs for one month. *J Korean Oriental Med* 2010; 31(2):149-57.
5. Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park JM, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: a retrospective study. *Phytomedicine*. 2011 Nov 15;18(14):1208-13. doi: 10.1016/j.phymed.2011.06.026.
6. Kim JS, Jang WS. Safety of prescribed herbal medicines for hepatic and renal function of polypharmacy patients with stroke: A single-center retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(48):e32147.
7. Lee SH, Kim SY, Yang SB, Jin C, Kwon SW, Cho SY, et al. Safety of co-administration of herbal and conventional medicines on liver and kidney function in stroke patients: A single-center retrospective study. *Phytomedicine* 2021;81:153435.
8. Seo HJ, Shim SH, Kwon JN, Hong JW, Lee I. The Clinical Effectiveness of Frequently Used Herbal Medicines for Cerebrovascular Disease: A Retrospective Study. *J Int Korean Med* 2019; 40(6):1063-80.
9. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders Report of an International Consensus Meeting. *J Hepatol* 1990;11(2):272-6
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group (2012) KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;2(Suppl 1): 1-138.
11. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* 2005;36(12):2756-63.
12. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27(3): 373-80.
13. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, Tex American Heart Association. 2003.
14. WHO. Global Health Estimates 2016: Cause-specific mortality, 2000-2016. 2017.
15. Yang JM, Sung DM, Kim EG, Lee SD. Effects of Long-Term Intake of Korean Medicine on Gynecology Patients' Livers and Kidneys: Panel Study. *J Korean Med* 2020;41(1):84-92
16. Lee HU, Baek HK, Baek KM, Kim JH, Kim JW, Shim JC, et al. Comparison of Liver Function and Kidney Function Test Score by Administration Period of Herbal Medication. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2006; fal.

17. Bae SH, Park SE, Kang CW, Hong SH. Safety of Korean herbal medicine used with western medicine on liver function: prospective observational study. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2013;34(2):192-203.
18. Yun YJ, Shin BC, Lee MS, Cho SI, Shin WJ, Park JH, et al. Korean Herbal Medicine on Liver Function : A Systematic Review in Korean Literature. *Korean J Orient Int Med* 2009; 30(1):153-72.
19. Wang HL, Zeng H, Xu MB, Zhou XL, Rong PQ, Jin TY, et al. Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine for Primary Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2019;10: 1139.
20. An DY, Han SZ, Yu JS. Review of experimental and clinical studies on Cheongsimyeonja-tang in Korea. *Journal of Sasang Constitutional Medicine* 2018;30(3):1-24.
21. Jin SE, Ha HK, Shin HK. Effects of Yuldahanso-tang and Chungsimyonja-tang on Cytochrome P450 Activities. *J Sasang Constitut Med* 2012; 24(4):84-91
22. Ma JY, Huang DS, Seo CS, Lee SW, Kim JY, Sh HK. Acute toxicity study on Cheongsimyeonja-tang in mice. *Journal of Sasang Constitutional Medicine* 2010;22(1):59-65.
23. Kim YJ, Kim TW, Seo CS, Park SR, Ha HK, Shin HK, et al. Quatification of Flavonoid Contents in Chungsimyeonja-tang, a Multi-Herbal Decoction, and Its Protective Effect against Cisplatin-induced Nephrotoxicity. *Natural Product Sciences* 2014;20(4):251-7.
24. Han YH, Seo HJ, Lee I. Influence of Cheongsimyeonja-tang on the Liver Function of In patients at the Korean Medicine Hospital. *J Int Korean Med* 2019;40(6):1035-42.
25. Lee BJ, Yun SY, Park HW, Jo IY, Lee JS, Lew JH. Effects of Concurrent Administration of Hyeolbuchukeo-tang and Aspirin on Atherosclerosis in the ApoE(-/-) Mouse. *J Korean Oriental Med* 2011;32(1):164-74.
26. Seo HB, Seo HJ, Shim SH, Cho IH, Han CW, Kim SY, et al. Effect of Herbal Medicine on Liver Function in Korean Medical Hospital In patients: A Retrospective Chart Review. *J Int Korean Med* 2019;40(6):1145-51.

뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신의뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

**[supplementary]**

	성별/나이	진단명	onset	입원일자	입원시 검사 일자	퇴원일자	퇴원시 검사 일자	Tube
1	M/61Y	intracheostomycerebral hemorrhage	2017-10-24	2018-07-13	2018-07-09	2018-08-16	2018-08-17	levin tube
2	M/46Y	intracheostomycerebral hemorrhage	2017-01-12	2018-12-14	2018-12-13	2019-02-12	2019-02-12	tracheostomy, levin tube
3	M/66Y	cerebral infarction	2017-05-19	2017-07-14	2017-07-12	2017-08-08	2017-08-09	
4	F/51Y	subarachnoid hemorrhage	2015-07-15	2017-11-27	2017-11-21	2017-12-11	2017-12-11	
5	F/93Y	cerebral infarction	2017-08-16	2017-10-18	2017-10-16	2017-11-13	2017-11-13	percutaneous endoscopic gastrostomy
6	F/93Y	cerebral infarction	2017-08-16	2017-12-05	2017-12-01	2018-03-13	2018-03-14	
7	F/60Y	intracheostomycerebral hemorrhage	2017-06-16	2017-10-30	2017-08-14	2017-12-08	2017-09-21	tracheostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy
8	F/60Y	subarachnoid hemorrhage	2017-06-16	2017-08-21	2017-10-26	2017-09-30	2017-12-11	percutaneous endoscopic gastrostomy
9	M/74Y	tracheostomyumatic intracheostomycranial hemorrhage	2017-03-16	2017-06-19	2017-06-12	2017-08-01	2017-08-04	dysphagia
10	M/58Y	cerebral infarction	2020-07-10	2020-07-20	2020-07-10	2020-08-04	2020-08-04	
11	M/92Y	cerebral infarction	2016-12-14	2017-05-10	2017-05-08	2017-06-26	2017-06-23	
12	M/77Y	intracheostomycranial hemorrhage	2017-01-26	2018-09-21	2018-09-18	2018-12-06	2018-12-05	percutaneous endoscopic gastrostomy
13	M/57Y	cerebral infarction	2017-10-29	2017-12-27	2017-12-18	2018-01-03	2018-01-03	percutaneous endoscopic gastrostomy
14	M/88Y	tracheostomyumatic acute subdural hemorrhage	2019-01-03	2019-04-26	2019-04-22	2019-05-14	2019-05-14	percutaneous endoscopic gastrostomy
15	M/88Y	tracheostomyumatic acute subdural hemorrhage	2019-01-03	2019-07-06	2019-07-01	2019-10-15	2019-10-15	tracheostomy, levin tube
16	M/41Y	pontine hemorrhage	2019-08-26	2019-10-10	2019-10-08	2019-10-16	2019-10-16	percutaneous endoscopic gastrostomy
17	M/69Y	cerebral infarction	2018-04-23	2018-09-20	2018-09-17	2018-10-01	2018-10-02	tracheostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy
18	M/69Y	cerebral infarction	2018-04-23	2018-11-12	2018-11-05	2019-01-15	2019-01-14	
19	F/71Y	subarachnoid hemorrhage	2019-04-03	2019-09-10	2019-09-09	2019-10-14	2019-10-14	dysphagia
20	M/54Y	intracheostomyventricular hemorrhage	2020-07-13	2020-07-29	2020-07-27	2020-09-15	2020-09-15	dysphagia
21	M/31Y	intracheostomycerebral hemorrhage	2018-07-02	2018-07-06	2018-07-02	2018-08-16	2018-08-17	tracheostomy, percutaneous endoscopic gastrostomy
22	M/63Y	cerebral infarction	2018-06-18	2018-12-05	2018-12-03	2018-12-12	2018-12-12	tracheostomy
23	M/80Y	tracheostomyumatic chronic subdural hemorrhage	2018-09-29	2019-04-15	2019-04-09	2019-05-27	2019-05-27	
24	F/72Y	cerebral infarction	2011-01-27	2019-04-19	2019-04-15	2019-05-24	2019-05-24	
25	M/61Y	tracheostomyumatic chronic subdural hemorrhage	2019-12-01	2020-08-24	2020-08-24	2020-09-11	2020-09-08	

	WBC (4.0-11.010 <sup>3</sup> /uL)		RBC (3.70-5.2010 <sup>6</sup> /uL)		Hb (12.5-15.0 g/dL)		Hct (36.0-46.0%)		Platelet (140-40010 <sup>3</sup> /uL)		Neutrophil (1.7-7.010 <sup>3</sup> /uL)		Lymphocyte (1.0-4.010 <sup>3</sup> /uL)		monocyte (0.2-0.910 <sup>3</sup> /uL)		eosinophil (0.0-0.510 <sup>3</sup> /uL)		basophil (0.0-0.210 <sup>3</sup> /uL)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	8.04	7.2	3.12	3.24	9.8	10.6	28.8	31.7	186	183		3.31		2.3		0.36		1.21		0.02
2	5.28	5.54	4	3.5	12.4	10.8	39.8	32.9	219	270	3.49	4.86	1.36	0.43	0.31	0.23	0.08	0.01	0.04	0.01
3	5.79	6.9	4.4	4.62	13.6	14.3	39.3	42	226	252	3.46	4.29	1.83	1.99	0.37	0.34	0.11	0.26	0.02	0.02
4	4.69	4.12	4.2	4.51	12.7	13.2	38.8	40.3	380	245	2.38	2.34	1.73	1.39	0.33	0.25	0.23	0.12	0.02	0.02
5	9.07	6.1	3.4	3.83	10.8	11.8	32.2	35.9	148	181	7.46	4.07	1.07	1.47	0.52	0.49	0	0.06	0.02	0.01
6	3.84	4.34	4.18	4.47	12.1	12.8	36.8	38.7	292	318	1.91	2.11	1.37	1.77	0.3	0.32	0.25	0.12	0.01	0.02
7	4.4	7.39	3.77	3.33	12.2	10.6	37.6	32.8	243	187	2.92	6.16	1.11	0.65	0.28	0.52	0.07	0.05	0.02	0.01
8	7.26	5.94	3.89	3.54	11.8	10.6	35.9	33.6	232	241	5.03	4.45	1.74	0.97	0.36	0.49	0.09	0.05	0.04	0.01
9	7.13	6.63	4.62	4.89	14.5	15.4	42.3	44.7	229	261	3.92	3.3	2.24	2.48	0.63	0.56	0.29	0.25	0.03	0.04
10	6.25	5.72	4.61	4.81	12.6	13.5	38	40.3	253	206	3.48	3.4	2.1	1.78	0.54	0.41	0.1	0.1	0.03	0.03

11	5.98	5.72	5.53	5.46	15.1	15.1	45.3	44.6	231	223	3.41	3.16	1.73	1.7	0.63	0.66	0.19	0.16	0.02	0.04
12	7.09	9.27	3.89	3.8	11.6	11.1	35.4	33.7	248	234	5.06	7.82	1.24	0.84	0.5	0.56	0.25	0.02	0.04	0.03
13	6.69	14.96	5.12	5.01	14.6	14.4	44.2	45.6	181	130	4.64	13.49	1.21	0.69	0.39	0.67	0.38	0.06	0.07	0.05
14	6.89	10.42	3.96	5.18	11.3	14.2	33.5	42	212	206	5.42	8.95	0.9	0.71	0.35	0.65	0.2	0.09	0.02	0.02
15	16.03	11.69	4.32	3.98	13.2	12	39.4	35.6	489	354	12.46	9.98	1.24	0.83	0.47	0.36	1.82	0.47	0.04	0.05
16	4.07	8.73	3.85	4.4	12.6	14.4	36.3	40.2	158	131	1.85	7.76	1.52	0.7	0.56	0.2	0.11	0.06	0.03	0.01
17	11.25	7.31	4.25	4.86	11.9	13.3	35.6	40.6	354	260	7.05	4.01	3.52	2.54	0.55	0.48	0.09	0.25	0.04	0.03
18	4.82	5.34	4.21	3.8	13.2	11.9	37.5	34.2	134	140	2.62	3.36	1.5	1.38	0.49	0.45	0.19	0.13	0.02	0.02
19	4.83	4.83	2.4	2.4	7.3	7.1	21.6	21.5	103	81	3.33	3.54	0.86	0.8	0.56	0.44	0.06	0.04	0.02	0.01
20	4.36	3.83	3.88	2.93	11.7	9.4	35.2	26.8	154	137	2.69	2.54	1.12	0.78	0.35	0.32	0.17	0.16	0.03	0.03
21	7.55	4.69	4.26	4.22	11.3	11.3	35	34.4	429	320	5.13	2.86	1.7	1.5	0.38	0.23	0.3	0.08	0.04	0.02
22	11.18	8.89	4.15	4.51	12.5	13.7	37.2	39.4	154	133	8.58	7.1	1.77	1.07	0.63	0.68	0.16	0.01	0.04	0.03
23	8.1	7.07	4.97	4.29	16.4	14	44.5	39.2	331	291	4.54	3.15	2.51	2.75	0.56	0.58	0.42	0.53	0.07	0.06
24	10	5.36	4.77	4.47	14.8	13.9	42.3	38.4	373	267	8.11	3.64	1.38	1.06	0.32	0.39	0.15	0.22	0.04	0.05
25	7.36	6.49	3.8	4.54	11.7	13.6	33.8	41.3	216	223	4.3	3.89	2.02	1.82	0.66	0.55	0.36	0.2	0.02	0.03
	AST (0-35 IU/L)		ALT (0-35 IU/L)		ALP (30-120 IU/L)		T. Bilirubin (0.3-1.2 mg/dL)		T. Protein (6.6-8.3 mg/dL)		Albumin (3.5-5.2 g/dL)		A/G ratio (1.1-2.0)		BUN (6.6-23.6 mg/dL)		Creatinine (0.51-0.95 mg/dL)		Uric acid (2.6-6.0 mg/dL)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	35	42	27	48	85	92	0.5	0.5	6.1	6.4	2.7	3.3	0.8	1.1	30.4	28.7	1.35	1.43	4.6	5.4
2	48	48	36	51	187	129	0.3	0.1	6.7	6	2.7	2.3	0.7	0.6	16.2	14.1	0.47	0.28	3.9	2.8
3	25	23	31	25	67	82	0.7	0.7	6.9	7.4	4	4.3	1.4	1.4	8.9	10.7	0.69	0.7	4.5	5
4	20	18	19	13	75	68	0.4	0.4	7.6	7.8	4.4	4.6	1.4	1.4	9.5	10.5	0.57	0.61	4.8	4.3
5	30	24	27	13	58	63	0.7	0.5	4.8	6.1	2.6	3.4	1.2	1.3	13.7	18.4	0.34	0.42	1.6	3.8
6	19	18	27	22	70	63	0.6	0.7	7.2	7.1	4.3	4.3	1.5	1.5	10.2	11.2	0.53	0.42	4.4	6.5
7	13	9	9	9	119	80	0.6	0.7	6.3	6.2	3.3	3.2	1.1	1.1	19.7	31.2	0.37	0.51	4.8	3.2
8	24	21	21	26	61	74	0.5	0.8	5.9	5.6	3.3	3.1	1.3	1.2	18.1	15.8	0.5	0.43	5.5	6.9
9	31	38	36	50	90	102	0.7	0.6	6.8	7.4	3.7	4.2	1.2	1.3	7	8.8	0.75	0.85	7.8	6.7
10	21	16	23	13	58	45	0.8	1	7.4	7.4	4.4	4.4	1.5	1.5	12.7	16.6	1.1	1.29	8.1	7.7
11	30	29	34	46	98	80	0.5	0.5	7.3	6.9	4.3	4.1	1.4	1.5	12.3	10.2	0.84	0.79	5.8	5.6
12	30	37	17	23	106	126	0.6	0.9	6.4	6.5	3.5	3.3	1.2	1	37.5	46.6	1.43	1.66	9.5	9.3
13	18	21	16	38	92	100	0.7	0.7	6.2	5.7	3.4	2.7	1.2	0.9	16.4	28	0.58	0.55	4.2	3.8
14	25	43	15	26	108	104	0.5	0.6	5.7	7	3.1	4.1	1.2	1.4	32.1	41.6	1.18	1.72	6.2	9.1
15	21	18	16	21	119	121	0.5	0.7	6.7	6.1	3.7	3.4	1.2	1.3	16.7	13.4	0.53	0.53	7.5	5.4
16	21	22	9	12	72	88	0.5	1.1	7.5	7.5	3.1	3.1	0.7	0.7	23.1	14.4	0.77	0.79	7.8	5.2
17	41	30	21	19	133	154	0.9	0.9	6.5	7.1	3	3.6	0.9	1	16.6	23.8	0.67	0.73	5.2	8.5
18	41	30	18	16	83	67	0.6	0.6	7.6	7.2	4.5	4.4	1.5	1.6	8.8	12	0.59	0.61	4.4	5.5
19	15	35	9	13	75	89	0.5	0.5	5.8	6.4	2.1	2.3	0.6	0.6	13.7	17.2	1.07	1.23	5	5.8
20	33	44	21	31	95	126	0.8	0.7	7	6.9	3.3	3	0.9	0.8	18.5	19.7	0.99	1.23	7.9	5.3
21	31	24	29	28	106	157	0.4	0.5	7.3	7.3	3.3	3.6	0.8	1	10.7	12.5	0.44	0.43	5	5.8
22	12	21	19	16	65	113	0.4	1	6	7.1	3.2	3.7	1.1	1.1	11.4	10.9	0.75	0.88	5	4.7
23	22	24	23	30	106	97	0.6	0.5	7.4	7	4.6	4.6	1.6	1.9	10.7	9.1	0.95	0.92	5.9	4.5
24	19	18	17	19	82	69	0.9	0.8	7.2	7.3	4.1	4.3	1.3	1.4	11.6	9.3	0.76	0.64	6.6	5
25	23	22	13	27	80	101	0.4	0.5	6.1	7.9	3.8	4.8	1.7	1.5	16.4	15.3	0.71	0.78	4.5	4.8
	hsCRP (0-0.5)		ESR (0-10)		Na (136-146)		K (3.5-5.1)		Cl (101-109)		Urine Nitrite		Urine Bacteria							
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after						
1	0.19	0.04		32	134	139	4.1	4.7	104	109	0	0	0	0						
2	0.23	1.25	57	71	144	139	4.4	3.8	104	107	0	0	1	1						
3	0.01	0.04	4	8	134	136	4.2	4.5	101	103	0	0	0	0						
4	0.08	0.04		15	140	137	4.8	4.4	106	103	0	0	0.5	2						
5	1.52	0.5	35	47	143	138	3.7	4.2	107	101	0	0	0	0						
6	0.13	0.05	20	11	142	140	4.7	4.3	107	106		0		1						
7	0.66	15.96	39		139	133	3.7	4.5	105	101	0	0	1	1						
8	0.1	5.72		48	138	135	4.1	3.7	97	101	0	1	2	1						
9	0.28	0.23	22	25	138	137	4.1	4.4	106	103	0	0	0	0						
10	0.14	0.26			139	137	4.6	4.4	105	103	0	0	0	0						
11	0.34	0.16			135	135	4.3	4.3	104	103	0	0	0	0						
12	2.77	14.04	49	82	139	137	4	3.7	102	102	0	1	0	2						
13	0.02	14.61		35	139	148	4.2	3.7	105	112	0	0	0	0						

Urine Nitrite/Urine Bacteria  
 (-) : 0  
 (+/-) : 0.5  
 (+) : 1  
 (2+) : 2  
 (3+) : 3

뇌혈관질환 환자에 대한 청심연자탕(淸心連子湯), 도담탕(導痰湯), 혈부축어탕(血府逐瘀湯), 보신의뇌탕(補腎益腦湯)의 간기능과 신기능 안전성 평가 : 후향적 연구

14	3.63	1.72	57		137	140	3.6	4.7	100	102	0	0	0	0
15	2.16	4.62	49		139	136	4.5	4.2	104	107	1	0	2	1
16	0.51	7.9	27		139	125	4	4.1	103	96	0	1	0	0
17	2.24	1.09	31	40	133	135	3.5	3.7	97	100	0	0	0	0.5
18	0.03	0.15	24		138	136	4.1	4.5	103	102	1	1	3	3
19	5.16	11.89	59	90	138	133	3.7	4.2	106	100	0	0	0	0.5
20	0.31	1.54	17		142	135	4.8	4.4	107	103	0	1	1	2
21	0.17	0.16	66		140	140	3.7	3.5	100	103	1	0	2	0.5
22	2.09	19.03	32		138	133	4	4.5	102	99	0	0	0	0
23	0.27	0.02			137	142	3.4	4	104	106	0	0	0	0
24	1	0.42	40		137	139	4.5	4.1	100	105	0	0	0	0
25	0.59		6		138	139	3.8	4.4	105	104	0	0	0	0