

원 저

무증후성 뇌경색 환자에 대한 청혈단(淸血丹)의 중풍예방효과

조기호, 지남규, 정우상, 박성욱, 문상관, 고창남, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

Chunghyul-dan for the Prevention of Stroke Progression in Silent Brain Infarction

Ki-Ho Cho, Nam-Gue Ji, Woo-Sang Jung, Seong-Uk Park, Sang-Kwan Moon,
Chang-Nam Ko, Young-Suk Kim, Hyung-Sup Bae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center),
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea.

Objectives : *Chunghyul-dan* is a combinatorial herbal medicine, and previous studies reported it had therapeutic effects for microangiopathy, which is a major part in the progression of stroke, as well as having anti-hypertensive, anti-hyperlipidemic, anti-apoptotic, anti-oxidative, and anti-inflammatory activities. Therefore, we examined the inhibitory effect of *Chunghyul-dan* on stroke occurrence in patients with silent brain infarction.

Methods : We prescribed *Chunghyul-dan* at 600 mg a day to patients with silent brain infarction confirmed by brain MRI, and monitored stroke occurrence, drug compliances, and adverse effects for 1 year. We then performed follow-up brain MRI to detect new vascular lesions after 1 year of *Chunghyul-dan* medication. As for the subjects lost to follow-up, we assessed their prognosis after 1 year by telephone.

Results : There were twenty-one subjects who were treated with *Chunghyul-dan* for more than 1 year. None of them experienced new clinical syndromes characterized by rapidly developing clinical symptoms and signs of focal and at times global loss of brain function, which could be accompanied with evidence of stroke occurrence, or any adverse effects during the *Chunghyul-dan* medication period. These results might be explained by various biochemical effects of *Chunghyul-dan* on microangiopathy, which is closely related with cell cycle progression, hypertension, hyperlipidemia, vascular inflammation, and oxidative damage. Of the 10 subjects lost to follow-up, six were reached; two of them had stroke occurrence.

Conclusions : We suggest *Chunghyul-dan* could be useful for prevention of stroke occurrence in patients with silent brain infarction by preventing the progression of microangiopathy. Further study with a randomized controlled trial is needed to confirm this suggestion.

Key Words: *Chunghyul-dan*, silent brain infarction, stroke prevention

서 론

- 접수 : 2004년 10월 28일 · 논문심사 : 2004년 12월 14일
- 채택 : 2004년 1월 4일
- 교신저자 : 정우상, 서울시 동대문구 회기1동 경희의료원 한방2내과, 경희대학교 한의과대학 심계내과학교실 (Tel; 02-958-9289, Fax; 02-958-9134, E-mail; WSJung@khmc.or.kr)

* 이 연구는 2003년도 경희대학교 개교 55주년기념 학술진흥 특별연구비 지원 결과임.

청혈단은 황금, 황련, 황백, 치자 및 대황으로 구성된 처방으로서 기존의 약리 실험연구에서 콜레스테롤 합성저해 효과^{1,2)}, Pancreatic lipase저해 효과³⁾, 항산화 효과⁴⁾, 항염증 효과⁵⁾가 있음이 규명되었다. 또

한 임상에서도 고지혈증 환자의 혈중지질을 유의하게 하강시켰으며^{5,6,7)}, 혈압강하효과를 나타내었고⁸⁾, 약 700여명에 대한 임상투여결과 별다른 부작용을 나타내지 않는 등 그 안전성이 보고된 바 있다⁹⁾.

뇌경색의 발생은 동맥경화의 악화와 이로 인한 염증적·산화적 손상에 기인하는 것이 주된 병리라 알려져 있어 청혈단에 대한 기존의 연구결과로 볼 때 뇌경색의 예방제로서의 가능성이 있다고 사료되었다. 이에 저자 등은 뇌졸중 발생 위험이 높은 무증후성 뇌경색 환자를 대상으로 중풍예방제로서의 청혈단의 임상적 가능성을 타진하고자 무증후성 뇌경색 환자에게 1년 이상 청혈단을 투여하여 얻은 결과를 예비연구로서 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

경희의료원 한방병원 2내과 외래환자 중 무증후성 뇌경색으로 진단된 자로 기준은 다음과 같다.

① 신경학적 결손증상을 동반하지 않는 MRI상의 직경 3 mm 이상의 병변이 있을 것 (Spotty areas 3mm in diameter or larger in areas supplied by deep perforating arteries, showing high intensity in T2 and FLAIR images and low intensity in the T1 image).

② MRI 결과로 설명될 수 있는 신경학적 이상증상이 없을 것 (The absence of neurological signs and symptoms that could have been explained by MRI lesions).

③ 증후성 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈 발작의 기왕력이 없을 것 (No past history of clinical stroke, including transient ischemic attack).

2. 제외대상

① MRI 상 직경 1-2 mm의 abnormal intensity는 제외함.

② 조절 불량한 인슐린 의존성 당뇨병자

③ 심한 간질환 혹은 신장질환자

④ 뇌경색 예방을 목적으로 항혈소판제 등을 복용 중인 환자

⑤ 스테로이드제제를 복용중인 환자 및 알코올 중독자

3. 탈락기준

① 약물로 인한 현저한 부작용을 보이는 경우

② 약물복용 순응도가 20% 미만인 경우 (8주에 12일 이상 약을 복용하지 않은 경우) 및 4개월 이상 내원하지 않은 경우

③ 다른 질환의 병발로 입원 또는 수술치료가 필요하여 주치의가 연구의 계속적인 수행이 부적합하다고 판단한 경우

4. 시험약제

청혈단의 구성은 황금, 황련, 황백, 치자, 대황으로 구성된 것으로 경희의료원 한방병원 약재과에서 제조한 것을 사용하였다 (경희의료원 약재코드 HH333, Table 1). 1캡슐의 분량은 300 mg이고 이는 총 약재 1.2g에서 추출한 것이다. 청혈단은 총 약재 분량의 15배 용량의 80%에탄올로 2시간 환류 추출하여 여과하고, 그 여액을 감압농축한 후 동결건조하여 캡슐에 넣어 사용하였다.

5. 관찰항목 및 평가항목

① 일반관찰항목: 환자코드명, Initial Name, 성별,

Table 1. Composition of *Chunghyul-dan* (HH333)

Constitute herbs	Scientific name	Weight(g/capsule)
<i>Scutellariae Radix</i>	<i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI from Korea	0.28
<i>Coptidis Rhizoma</i>	<i>Coptis japonica</i> MAKINO from Korea	0.28
<i>Phellodendri Cortex</i>	<i>Phellodendron amurense</i> RUPRECHT from Korea	0.28
<i>Gardeniae Fructus</i>	<i>Gardenia jasminoides</i> ELLIS from Korea	0.28
<i>Rhei Rhizoma</i>	<i>Rheum palmatum</i> L. from Korea	0.07
Total		1.2

나이, 기왕력, 가족력, 현병력 (Review of system), 알레르기(특이체질)의 조사는 임상시험 전에 실시하여 기록하였으며 환자는 평균 2개월 간격으로 방문하게 하였다.

② 신경학적 결손 증상: 매 방문시마다 심부건반사 및 병적반사의 비대칭성, 운동 및 언어장애, 지남력에 관계된 치매의 정도 등 뇌졸중과 관계된 신경학적 증상의 유무를 검사하였다.

③ 뇌경색의 변화 평가: 청혈단 복용 1년 후 뇌자기공명영상(MRI)을 실시하여 뇌경색 소견의 변화를 관찰하여 새로운 병소의 출현여부를 평가하였다.

④ 부작용 모니터: 임상시험 시작부터 완료 시까지 약 2개월 간격의 매 방문시 마다 부작용 발현 유무를 평가하였다. 부작용의 평가는 아무리 사소하고 단순한 환자의 주관적인 느낌이라 하더라도 청혈단 복용기간 중 새롭게 나타난 증상이라면 청혈단과 관련없음이 명확한 경우가 아니라면 이를 모두 부작용 발현으로 평가하였으며 이러한 반응이 복용 몇 일만에 나타났는지도 함께 조사하였다.

⑤ 약물복용 순응도 평가: 약물의 용량 및 용법을 매 방문시 조사하여 약물복용 순응도를 평가하였다.

이 변경되어 연락이 불가능했던 경우가 4례를 제외하고 6례에서 조사가 가능하였다 (Table 2). 이들이 더 이상 내원하지 않은 이유로는 별다른 이유없음이 5례, 이사로 인해 병원이 너무 멀어서였던 경우가 1례였다. 이들 중 뇌졸중 증상이 나타나 다른 병원에서 증후성 뇌졸중을 진단받은 경우가 2례였는데 1례는 72세 남성으로 청혈단을 약 2개월 복용 후 임의로 중지하고 지병인 고혈압과 당뇨치료만 받던 중 청혈단 복용중지 6개월 후에 운동장애 증상이 나타나 삼성의료원 MRI에서 뇌경색을 진단받고 입원치료하였다. 다른 1례는 61세 남성으로 별다른 기왕력은 없었으며 청혈단을 약 3개월 복용 후 별다른 불편한 증상도 없고 지병도 없는 관계로 아무런 치료도 없이 지내다가 청혈단 복용중지 7개월 후에 언어장애가 발증되어 포천의료원에서 뇌경색 진단하에 입원치료하였다.

청혈단을 1년 이상 투여받은 21례의 경우 투여기간동안 뇌졸중 관련 증후 또는 부작용이 나타난 경우는 없었으며, 이들을 대상으로 follow-up MRI를 촬영한 결과 새로운 병소의 출현이 나타나지 않음을 확인할 수 있었다 (fig. 1, 2).

결 과

연구기간동안 청혈단이 투여된 무증후성 뇌경색 환자는 총 31명이었으며 이 중 10명은 지속적으로 내원하지 않아 중도탈락하였다. 중도탈락한 10명의 주소를 추적하여 전화설문조사를 시도하여 주소 등

고 찰

무증후성 뇌경색은 뇌졸중과 연관된 심부건 반사 및 병적 반사의 비대칭성, 운동 및 언어장애, 지남력, 인지력과 관련된 혈관성 치매 증상 등 신경학적 손상의 증상 없이, 뇌자기공명영상(MRI)에서 미세

Table 2. Subjects' General Characteristics

	Chunghyul-dan	Lost to follow-up
Total cases	21	10
Male / Female	11 / 10	4 / 6
Mean age, yr	64±9.1	66.1±9.2
Past history		
Hypertension	16	7
Diabetes Mellitus	9	2
Hyperlipidemia	1	1
Mean treatment period, months	15.7±3.1	2.3±1.8
Number of stroke occurrence	0	2*

*: We tried to connect the 10 subjects by telephone to assess their prognosis. Informations could be obtained from 6 subjects. Two of them have stroke occurrence confirmed by medical examination in other hospital.

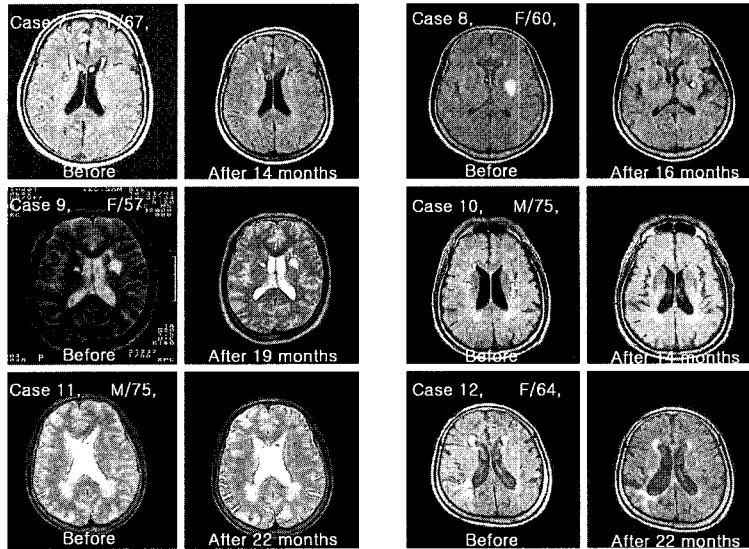


Fig. 1. Brain images of the subjects (Case 1-12) before and after *Chunghyul-dan* medication. As noted, no new lesion can be found in the brain.

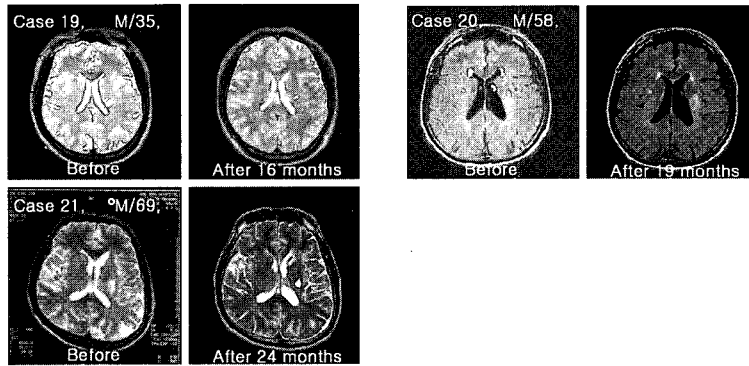


Fig. 2. Brain images of the subjects (Case 13-21) before and after *Chunghyul-dan* medication. As noted, no new lesion can be found in the brain.

한 경색이 관찰되는 것으로서, 최근 보고에 의하면 정상 고령자의 10-15%에서 발견된다고 한다⁽¹¹⁾. 일반적으로 고령⁽¹²⁾, 고혈압⁽¹³⁾, 당뇨⁽¹⁴⁾, 심방세동, 흡연 등이 무증후성 뇌경색을 발생 또는 악화시키는 위험인자로 지목되고 있으며 hypercoagulability, endothelial cell damage, high lipoprotein과 밀접한 관계가 있음이 보고된 바 있다⁽¹⁵⁾. 무증후성 뇌경색은 뇌졸중 기왕력에 못지 않은 중풍발생의 높은 위험을

을 보이며⁽¹¹⁾ 그 외 관상동맥질환의 위험인자가 될 수 있으므로 무증후성 뇌경색에 대한 적극적인 대책이 요구된다.

서양의학에서는 항혈소판제가 뇌졸중 발생 예방 목적으로 투여하는 대표적 약제인데, 이 중 일반적으로 사용되어지는 것이 aspirin과 thienopyridines (ticlopidine and clopidogrel)이다. Aspirin은 platelet cyclooxygenase 및 thromboxane의 생성을 억제하여

혈소판 활성을 억제하는데 약 20% 가량 뇌졸중 발생을 억제한다고 보고된 바 있다¹⁶⁾. Ticlopidine은 aspirin과 달리 혈소판의 ADP receptor를 막음으로써 혈소판 활성을 억제하며 그 자체 및 aspirin과의 병용시 뇌졸중 예방효과가 더 우수하다고 알려져 있으나, 설사, 위장관 장애, 출혈 등이 부작용이 발현될 수 있다¹⁷⁾. 상기 항혈소판제제들의 뇌졸중 예방효과는 보고에 따라 차이는 있으나 뇌졸중 발생 억제효과율 20% 이내의 보고가 주류이며, 또한 무증후성 뇌경색에 대한 효과는 아직 검증되지 않은 상황으로, 이에 대해서는 현재까지 Warfarin의 예방효과가 보고되었고¹⁸⁾ 일본에서는 한약제제인 Choto-san (釣藤散)이 무증후성 뇌경색의 예방효과를 가짐을 시사하는 연구가 발표된 바 있다¹⁹⁾.

본 연구결과에서 1년 이상 청혈단을 투여 받은 21례 중 뇌경색 발생이 진행 또는 재발한 경우는 없었다. 확정된 결론을 내리기에는 충분하지 않은 환자수이나 이 같은 결과는 청혈단에 대한 기존의 실험 연구결과를 종합적으로 고려할 때 청혈단이 중풍 예방효과가 있음을 시사한다. 이와 같은 청혈단의 중풍예방효능은 청혈단을 구성하는 각 약물의 synergy 효과가 발현된 것으로 사료되며 각 약물의 지금까지 밝혀진 약리학적 작용은 다음과 같다.

대황은 bovine serum monoamine oxidase의 활동성을 억제하는 sennosides A, B, E, F가 함유되어 있어 lipase, lactate dehydrogenase, creatine kinase 등의 효소 활성을 감소시켜 혈청지질을 하강시키며²⁰⁾, 실험적 흰쥐의 뇌허혈에 신경세포 손상 방어 및 예방효과가 있는 것으로 보고되었다²¹⁾. 또한 비만억제효과²²⁾, 알러지반응 억제효과²³⁾, 항노화작용²⁴⁾ 등의 효과가 있음이 보고되었다. 황금은 실험적 흰쥐의 뇌허혈에 신경세포 손상 방어 효과가 있음이 보고되었는데²⁵⁾ 이는 혈관의 평활근에 대한 직접적인 작용과 내피세포에서 nitric oxide를 생성하는 경로를 통하여 Ca⁺⁺의 유입을 차단시키는 것으로 보여지며²⁶⁾ 또한 arteriosclerosis와 thrombosis에 치료 효과가 있어 중풍치료제로서의 가능성이 제시되었다²⁷⁾. 황련은 우수한 항암효과가 있으며^{28,29)} propionibacterium

acnes의 성장을 억제하여 anti-lipase activity를 낮추는 작용이 밝혀졌다³⁰⁾. 황백은 항고혈압 효과³¹⁾ 및 면역저하효과가 있음이 밝혀졌으며³²⁾, 치자에서는 면역과민반응저해 및 항염증 작용이 관찰되었다³³⁾.

이러한 약제들의 조합은 항감염, 항염증 효과³⁴⁾, 항암효과³⁵⁾, 혈압강하효과³⁶⁾, 혈청지질 강하효과를 가짐이 보고되었고³⁷⁾, 청혈단 처방 자체도 이미 Pancreatic lipase 및 HMG-CoA reductase를 저해하여 우수한 혈청지질 강하효과가 있음이 실험과 임상에서 이미 밝혀졌다^{1,2,3,5,6,7)}. 또한 청혈단은 DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl), Superoxide anion 및 Xanthin oxide 등 free radical 소거능이 우수하여 세포의 산화적 손상을 방지함은 물론 iNOS enzyme 및 NF- κ B를 억제하여 NO생성을 저해하는 등 항산화 효과가 우수함이 확인되었으며³⁸⁾, 혈관내피세포에 작용하여 anti-apoptosis, cell migration 및 proliferation을 촉진함으로써 손상된 혈관의 재생 및 치유회복에 도움을 줌으로써 동맥경화의 진행을 억제하여 뇌졸중 예방의 효과가 있을 것이라는 가능성이 제시되었다(38). 이상과 같은 기초연구를 검토해볼 때 청혈단은 단순한 고지혈증 치료제로서의 의미뿐 아니라 중풍을 일으키는 주요 병리기전인 뇌혈관의 염증 및 산화적 손상을 예방하여 중풍예방효과를 나타내는 것으로 사료된다.

또한 본 연구에서 21례 모두 1년 이상의 청혈단 복용기간동안 유의한 부작용의 발현이 관찰되지 않았는데, 이는 aspirin이나 thienopiridines 등이 1년 이상의 장기복용시 설사, 위장관 장애, 및 각종 출혈경향 등의 부작용을 보이는 것과³⁹⁾ 비교할 때 청혈단의 안전성이 높은 것이기 때문이라고 사료되며 이는 이미 기존의 기초연구⁴⁰⁾와 임상연구^{5,6,7,9)}에서 보고된 바 있다. 결론적으로, 청혈단을 1년 이상 투여한 임상연구결과, 무증후성 뇌경색에 대해 청혈단의 중풍예방약제로서의 가능성이 있다고 사료되며 추후 대단위의 임상비교시험을 통해 중풍 발생억제율을 기존의 항혈소판제 등과 직접 비교하여 이를 입증하는 연구가 필요하리라 생각한다.

참고문헌

1. 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이경섭, 김동현. 대황황련해독탕의 항고지혈증 작용. 생약학회지. 2001;32(2):145-52.
2. Kim YS, Jung EA, Chang JC, Yang HK, Kim NJ, Cho CH, Bae HS, Lee KS, Kim DH. Effect of Daewhang-Hwangyeonhaedog-tang (Daio-Orengedokuto) on hyperlipidemia. submitted in J Ethnopharmacol, 2001.
3. Kim YS, Jung EA, Shin JE, Chung JC, Yang HK, Kim NJ, Cho KH, Bae HS, Moon SK, Kim DH. Daio-Orengedokuto inhibits HMG-CoA reductase and pancreatic lipase. Biol Pharm Bull. 2002;25(11):1442-5.
4. Ki-Ho Cho, Young-Suk Kim, Hyung-Sup Bae, Sang-Kwan Moon, Woo Sang Jung, Eun-Kyung Park, and Dong-Hyun Kim. Inhibitory Effect of Chunghyuldan in Prostaglandin E2 and Nitric Oxide Biosynthesis of Lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 Cells. Biol. Pharm. Bull. 2004 in press.
5. 정기현, 최요섭, 김이동, 김정렬, 정우상, 문상관, 조기호. 청혈단이 고지혈증 환자의 혈청지질에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2003;24(3):543-550.
6. 김태경, 정우상, 박성욱, 조기호, 김영석. 고지혈증에 있어서 청혈단과 Atorvastatin의 지질강하 효과와 안전성에 대한 비교연구. 대한한방내과학회지. 2003;24(4):837-845.
7. Ki Ho Cho, Heung Sung Kang, Woo Sang Jung, Seong Uk Park, Sang Kwan Moon. Clinical assessment of efficacy and safety of Chunghyuldan for hyperlipidemia comparing to Atorvastatin. AJCM. 2004 in press.
8. 윤상필, 김이동, 이상호, 김은주, 김태훈, 박영민, 정동원, 신원준, 정우상, 배형섭. 중풍환자 1기 고혈압에 청혈단의 항고혈압 효과. 대한한방내과학회지. 2004;25(2):195-201.
9. 조기호, 정우상, 박성욱, 문상관, 김영석, 배형섭. 청혈단의 임상적인 부작용에 대한 연구. 대한한의학회지. 2003;24(3):45-50.
10. Chodosh EH, Foulkes MA, Kase CS, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Price TR. Silent stroke in NINCDS Stroke Data Bank. Neurology. 1988;38(11):1674-9.
11. Herderschee D, Hijdra A, Algra A, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, van Gijn J. Silent stroke in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. Stroke. 1992;23(9):1220-4.
12. Lee SC, Park SJ, Ki HK, Gwon HC, Chung CS, Byun HS, Shin KJ, Shin MH, Lee WR. Prevalence and risk factors of silent cerebral infarction in apparently normal adults. Hypertension. 2000;36(1):73-7.
13. Davis PH, Clarke WR, Bendixen BH, Adams HP Jr, Woolson RF, Culebras A. Silent cerebral infarction in patients enrolled in the TOAST Study. Neurology. 1996;46(4):942-8.
14. Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Uno T, Matsumae H, Sano T, Sakamoto N, Sakakibara T, Nakamura J, Hotta. The incidence and characteristics of silent cerebral infarction in elderly diabetic patients: association with serum-soluble adhesion molecules. Diabetologia. 1998;41(8):911-7.
15. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M. Silent cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high Lp(a) levels in elderly Japanese. Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology. 199;16(6):734-41.
16. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, Kamm B. A randomized trial comparing ticlopidine

- hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(8):501-7.
17. Bellavance A. Efficacy of ticlopidine and aspirin for prevention of reversible cerebrovascular ischemic events. The Ticlopidine Aspirin Stroke Study. *Stroke*. 1993;24(10):1452-7.
 18. Matsuo S, Nakamura Y, Kinoshita M. Warfarin reduces silent cerebral infarction in elderly patients with atrial fibrillation. *Coronary Artery Disease*. 1998;9(4):223-6.
 19. Goto H, Yang Q, Kita T, Hikiami H, Shimada Y, Terasawa K. Effects of Choto-san on microcirculation, serum nitric oxide and lipid peroxides in patients with asymptomatic cerebral infarction. *American Journal of Chinese Medicine*. 2001;29(1):83-9.
 20. Abe I, Seki T, Noguchi H, Kashiwada Y. Galloyl esters from rhubarb are potent inhibitors of squalene epoxidase, a key enzyme in cholesterol biosynthesis. *Planta Med*. 2000;66(8):753-6.
 21. 안덕균, 원도희, 김종호. 4-vessel occlusion으로 유발한 흰쥐 전뇌허혈의 신경세포 손상에 대한 대황의 방어효과. 대한본초학회지. 1999;14(1):111-20.
 22. 오명길, 송용선. 대황 추출액이 백서의 비만모형에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 1997;7(2):1010-46-64.
 23. Matsuda H, Tomohiro N, Hiraba K, Harima S, Ko S, Matsuo K, Yoshikawa M, Kubo M. Study on anti-Oketsu activity of rhubarb II. Anti-allergic effects of stilbene components from *Rheum undulati rhizoma* (dried rhizome of *Rheum undulatum* cultivated in Korea). *Biol Pharm Bull*. 2001;24(3):264-7.
 24. Tian J, Du H, Yang H, Liu X, Li Z. A clinical study on compound da huang (radix et Rhizoma rhei) preparations for improvement of senile persons' memory ability. *J Tradit Chin Med*. 1997;17(3):168-73.
 25. 이병철, 임강현, 김영옥, 김선려, 안덕균, 박호균, 김호철. 황금의 4-VO로 유발한 흰쥐뇌허혈에 대한 신경방어효과. 대한본초학회지. 1999;14(2):89-96.
 26. 김호현. 황금의 혈관이완효과에 대한 기전. 세명대학교한의학연구소논문집. 1998;1(1):55-70.
 27. Kimura Y, Matsushita N, Yokoi-Hayashi K, Okuda H. Effects of flavonoids isolated from *Scutellariae radix* on adhesion molecule expression induced by thrombin and thrombin receptor agonist peptide in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Planta Med*. 2001;67(4):331-4.
 28. Liao J, Li PP, Wu CJ. Screening new photoxensitizers from Chinese medicinal herbs and searching for herbal photodynamic killing effects on human stomach cancer cells. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1997;17(12):726-9.
 29. Lizuka N, Hazama S, Yoshimura K, Yoshino S, Tanggoku A, Miyamoto K, Okita K, Oka M. Anticachectic effects of the natural herb *Coptidis rhizoma* and berberine on mice bearing colon 26/clone 20 adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2002;99(2):286-91.
 30. Higaki S, Nakamura M, Morohashi M, Hasegawa Y, Yamagishi T. Anti-lipase activity of Kampo formulations, *coptidis rhizoma* and its alkaloids against *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 1996;23(5):310-4.
 31. Zhou C, Yu Z, Li R, Tian Z. The principle and technique of using Chinese drugs in the treatment of hypertension. *J Tradit Chin Med*. 2001;21(1):7-11.
 32. Mori H, Fuchigami M, Inoue N, Nagai H, Koda A, Nishioka I, Meguro K. Principle of the bark of *Phellodendron amurense* to suppress the

- cellular immune response: effect of phellodendrine on cellular and humoral immune responses. *Planta Med.* 1995;61(1):45-9.
33. 권중훈, 신길조, 이원철. 치자추출물이 DNCB로 유도된 생쥐의 allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. *대한한방내과학회지.* 1999;20(2):105-19.
34. Yokozawa T, Chen CP, Tanaka T. Direct scavenging of nitric oxide by traditional crude drugs. *Phytomedicine.* 2000;6(6):453-63.
35. Kyo R, Nakahaata N, Sakakibara I, Kubo M, Ohizumi Y. Effects of Sho-saiko-to, San'o-shashin-to and Scutellariae radix on intracellular Ca⁺⁺ mobilization in C6 rat glioma. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 1998;21(10):1067-71.
36. Sanae F, Komatsu Y, Chisaki K, Kido T, Ishige A, Hayashi H. Effects of San'o-shashin-to and the constituent herbal medicines on theophylline-induced increase in arterial blood pressure of rats. *Biol Pharm Bull.* 2001;24(10):1137-41.
37. Iijima OT, Takeda H, Matsumiya T. Effects of San'o-shashin-to on the antioxidative mechanism in spontaneous familial hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res.* 2000;41(2):137-41.
38. Ki-Ho Cho, Woo-Sang Jung, Sung-Uk Park, Sang-Kwan Moon, Chang-Nam Ko, Seojin Ku, Sung-Gil Chi, Heonyong Park. Daio-Orengedokudo Works as a Cell-Proliferating Compound in Endothelial Cells. *Can J Physiol Pharm* 2004;82:380-386.
39. Esprit. Oral anticoagulation in patients after cerebral ischemia of arterial origin and risk of intracranial hemorrhage. *Stroke.* 2003;34(6):45-6.
40. 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이경섭, 김동현. 대황황련해독탕의 사염화 탄소 유발 간장해 보고효과 및 급성독성. *생약학회지.* 2002;33(1):5-12.