

청폐사간탕(淸肺瀉肝湯)의 혈소판 응집억제 작용에 대한 *in vitro* 연구

박영주, 김슬지, 양가은, 이미정, 이지숙, 강덕희*, 김영찬*, 이우경*, 류재환
경희대학교 한의과대학 내과학교실, *경희대학교 동서의학대학원 동서의학과

Anti-platelet Aggregation Effect of *Cheongpyesagan-tang* In Vitro

Young-ju Park, Seul-ji Kim, Ga-eun Yang, Mi-jung Lee, Ji-sook Lee,
Deok-hui Kang*, Young-chan Kim*, Woo-kyung Lee*, Jae-hwan Ryu

Dept. of Oriental Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University
*East-West Medicine, The Graduate School of East-West Medical Science, Kyung-Hee University, Suwon, Korea

ABSTRACT

Objective : The study was designed to test the anti-platelet effect of the extract *Cheongpyesagan-tang* and compare it with aspirin *in vitro*.

Methods : The extract from *Cheongpyesagan-tang* was made by the pharmacy department of Kyung Hee Oriental Medical Hospital. The extract was investigated for inhibition against the collagen induced aggregation of human platelet suspensions on aggregometry. Aspirin and aspirin-*Cheongpyesagan-tang* were investigated together.

Results :

1. In collagen induced human platelet aggregation test, the extract from *Cheongpyesagan-tang* significantly inhibited in concentration 30mg/ml ($p<0.05$), 40mg/ml, 50mg/ml ($p<0.001$) and the effect depended on concentration over 20mg/ml.

2. Aspirin and aspirin-*Cheongpyesagan-tang* inhibited collagen induced human platelet aggregation significantly ($p<0.001$). Aspirin-extract of *Cheongpyesagan-tang* inhibition rate was higher than aspirin only ($p<0.05$).

Conclusions : The extract of *Cheongpyesagan-tang* has anti-platelet aggregation and synergic effect with aspirin on human platelet *in vitro*.

Key words : *Cheongpyesagan-tang*, antiplatelet, aggregometry, herb medicine

1. 서 론

혈소판은 혈관손상에 반응하여 혈액손실을 막아 주는 결정적인 역할을 하지만, 병리적인 혈전에 반응하여 급성 혈관 죽상동맥혈전증을 일으키며, 이는 ST 상승 심근경색과 비ST상승 심근경색을 포

함하는 급성관동맥증후군, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈성뇌발작 등의 원인이다¹.

허혈성 심장병과 뇌졸중은 전세계적으로 사망 원인 1, 2위를 차지하는 질환으로 특히 선진화 사회에서 이와 관련된 사회적 부담이 크다². 이에 혈소판응집 억제에 대한 연구와 관련 약제 개발이 활발하다. 아스피린은 현재까지 가장 널리 사용되는 약물로 그 기전이 잘 알려져 있고 예방효과를 인정받고 있지만^{3,4} 일부 출혈의 부작용과 함께 아

· 교신저자: 류재환 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 한의과대학 부속한방병원 동서협진실
TEL: 02-958-9239
E-mail: intmed@khu.ac.kr

스피린 저항성⁵이 보고되어, 부작용을 최소화하고 보다 확실한 항혈소판 효과를 기대하기 위한 새로운 약제 개발과 병행요법에 대한 연구가 계속되고 있다⁶.

청폐사간탕은 동의사상신편(東醫四象新編)에 최초로 기재되어 있으며 본래 동의수세보원⁷의 태음인(太陰人) 조열증(燥熱證) 처방인 열다한소탕(熱多寒少湯)에 대황(大黃) 4g을 가미한 처방이다. 전통적으로는通便(通便)을 목적으로 사용하였으나 현대 한의학 임상에서는 태음인 증후에 응용하고 있다. 통계 상 우리나라에서 뇌졸중에 가장 많이 사용^{8,9,10}되는 전통 한의학 처방으로 최근 보고되는 임상연구¹¹와 실험실적 연구 결과들¹²은 항혈소판 작용을 시사하고 있으나 현재까지 사람혈소판을 이용한 실험이나 기존 약물과의 상호작용 연구는 없었다.

본문은 사람혈소판을 이용한 in vitro 실험으로서 Aggregometry를 통해 청폐사간탕의 항혈소판 작용을 알아보았다. 또한 아스피린 단독 투여, 아스피린-청폐사간탕 복합 투여를 비교하여 청폐사간탕의 항혈소판 작용에 대한 긍정적인 결과를 얻어 보고한다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1) 혈소판(Platelet rich plasma, PRP)

Platelet aggregation 실험에 사용한 혈소판 농축액은 적십자 혈액원에서 구입하였다. 혈소판농축액을 Centrifuge 5402(Eppendorf, Germany)에서 1000rpm, 10분간 원심분리하여 적혈구를 침강시키고 상층액을 취해 Tyroide buffer(129mM NaCl, 2.8mM KCl, 8.9mM NaHCO₃, 0.8mM mgCl₂, 0.8mM KH₂PO₄, 1mM CaCl₂, 5.6mM glucose, 10mM HEPES, 0.35% BSA, pH 7.4)로 재부유시킨 후, 혈소판의 수를 Coulter Counter(Coulter electronics, USA)로 계산하여 3×10⁸/ml의 농도가 되도록 생리식염수로 조정하여 Platelet Rich Plasma(이하 PRP)를 만들었다. 잔여상층액을 14000rpm, 30분간 원심분리하여

상층액을 취해 Platelet Poor Plasma(이하 PPP)로 이용하였다.

2) 청폐사간탕 과립용액

본 실험에 사용한 약물은 경희한방치방집에 기재되어 있는 태음인 청폐사간탕이며, 경희의료원 한방병원 약제연구실에서 제조한 것을 사용하였다. 최종적으로 6g씩 포장된 청폐사간탕 과립은 예비 실험을 통하여 적절한 응집 반응 곡선을 그리는 농도를 선별하였으며 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg을 각각 정제 증류수 1ml에 희석하였다. 이후 14000rpm, 30분간 원심분리하여 침전물을 제외한 상층액을 취하여 실험에 사용하였다.

Table 1. *Cheongpyesagan-tang* Prescription of Kyung-Hee Oriental Medical Hospital

Constitute Herbs		Weight
葛 根	Puerariae Radix	12.0g
黃 芩	Scutellariae Radix	8.0g
藁 本	Angelicae Tenuissimae Radix	8.0g
蘿 菘子	Raphani Semen	4.0g
桔 梗	Platycodi Radix	4.0g
升 麻	Cimicifugae Rhizoma	4.0g
白 芷	Angelicae Dahuricae Radix	4.0g
大 黃	Rhei Rhizoma	4.0g
Total amount		48.0g

3) 아스피린

보령제약회사의 Astrix 100mg을 구입하여 분쇄하였다. 분말 10mg, 20mg을 각각 정제 증류수 1ml에 희석하였다. 이후 14000rpm, 30분간 원심분리하여 침전물을 제외한 상층액을 취하여 실험에 사용하였다.

4) 시 약

2 μ g/ml의 Collagen을 Chrono-log Co(Havertown, PA, USA)에서 구입하였다.

5) 기 기

혈소판응집율을 측정하기 위한 기계로 Dual channel automatic aggregometer(MODEL 700, Chrono-log Co)를 사용하였다.

2. 방법

1) 혈소판 최대응집률

Aggregometry를 사용하였으며 혈소판 응집률은 Born's method¹³로 계산된다. PRP 480 μ l를 큐벳에 넣고 일정 농도의 청폐사간탕 용액 또는 생리식염수(대조군)를 각각 20 μ l 첨가한 후, aggregometry에서 37 $^{\circ}$ C에서 2분간 배양하였다. 또한 아스피린 응집작용을 보기 위해서 10mg/ml농도의 용액을 20 μ l 첨가하였으며, 아스피린-청폐사간탕 동시 투여 효과를 보기 위해 20mg/ml농도의 Aspirin 용액 10 μ l와 40mg/ml농도의 청폐사간탕 용액 10 μ l를 함께 첨가하였다. 각 시약을 PRP에 첨가한 후 교반침을 넣고 1200rpm으로 교반시키면서 collagen(농도 2 μ g/ml) 1 μ l를 첨가하여 응집반응을 유도하였다. 응집반응은 빛의 투과도의 변화에 의해 측정되었고 최대 응집율에 이를 때까지 기록하였다. 대조군과 각 농도의 실험을 각 4회 반복하였다.

2) 응집억제율

응집억제율은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{Inhibition rate(\%)} = \frac{\text{MAR of Con} - \text{MAR of Ex}}{\text{MAR of Con}} \times 100$$

MAR = Maximal aggregation rate

Ex = experimental group

Con = control group

3) 통계처리

결과는 소수점 셋째자리에서 반올림하여 평균 \pm 표준편차로 표시하였고, 그룹간의 통계학적인 차이를 보기위해 SPSS(version:12.0k;SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)의 one-way ANOVA 분석을, 다중분석은 Tukey's HSD를 이용하였다.

III. 결과

1. 청폐사간탕의 Collagen 유도 혈소판응집반응

Collagen 유도 혈소판응집반응에 대한 청폐사간탕의 억제 효과를 보기위해 Dual channel aggregometry를 사용하였다. 대조군(생리식염수)의 최대 응집율(%)은 60.75 \pm 8.42% 였다. 청폐사간탕의 각 농도별 최대 응집율(%)은 10mg/ml, 20mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, 50mg/ml에서 각각 60.75 \pm 8.42%, 42.25 \pm 22.02%, 44.00 \pm 12.02%, 29.00 \pm 12.73%, 17.25 \pm 5.50%, 10.25 \pm 2.36% 였으며, 20mg/ml 이상에서 농도가 높아질수록 응집율이 떨어졌다. 대조군과 비교하여 30mg/ml에서 유의한(p<0.05), 40mg/ml, 50mg/ml에서 매우 유의한 차이(p<0.001)를 보였다(Fig. 1).

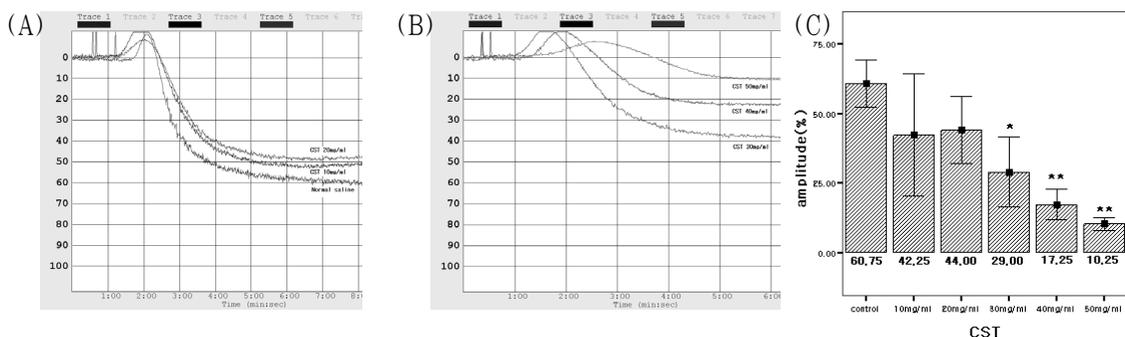


Fig. 1. Maximum Effect of Extract of *Cheongpyesagan-tang*(C-ST) on Collagen Induced Human Platelet Aggregation.

480 μ l Platelet suspensions were pre-incubated for 2 minute with various concentrations of CST and normal saline 20 μ l before the addition of collagen(2 μ g/ml). (A), (B) are Amplitudes on aggregometer. (A) Trace 1. Control(Normal saline), Trace 3. CST 10mg/ml, Trace 5. CST 20mg/ml (B) Trace 1. CST 30mg/ml, Trace 3. CST 40mg/ml, Trace 5. CST 50mg/ml (C) The results are expressed as means \pm S.D.(%) (n=4). The significant differences with control statistically were calculated by Turkey's HSD in one-way ANOVA. *p<0.05, **p<0.001

농도별 최대응집율(%)을 통해 control 대비 응집억제율을 구한 결과 10mg/ml, 20mg/ml, 30mg/ml, 40mg/ml, 50mg/ml에서 28.89±38.10%, 28.29± 15.03%, 52.34±20.05%, 67.70±12.16%, 82.51±6.04%로 20mg/ml 이상에서 농도가 증가함에 따라 응집억제율이 증가하였다. 대조군과 비교하여 30mg/ml에서 유의한 차이(p<0.05)가, 40mg/ml, 50mg/ml에서는 매우 유의한 차이(p<0.001)가 있었다(Fig. 2).

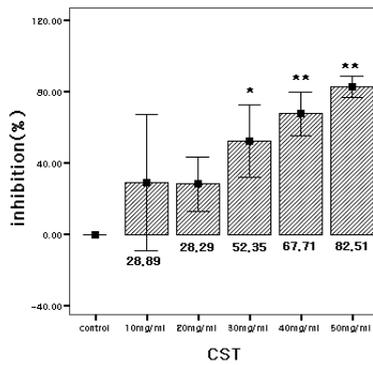


Fig. 2. Inhibitory Effect of Extract of *Cheongpyesagan-tang*(C-ST) on Collagen Induced Human Platelet Aggregation.

Inhibition rate(%) = (Maximal aggregation rate of control group - Maximal aggregation rate of experimental group) / Maximal aggregation rate of control group × 100. The results are expressed as means±S.D.(%)(n=4). The significant differences with control statistically were calculated by Tukey's HSD in one-way ANOVA. *p<0.05, **p<0.001

2. 아스피린-청폐사간탕의 Collagen 유도 혈소판응집반응 비교

청폐사간탕의 혈소판응집 효과를 아스피린과 비교하고 상승효과를 알아보기 위하여 Dual channel aggregometer를 사용하였다. 아스피린 단독 투여 시 최대응집률은 11.50±8.42%, 아스피린-청폐사간탕 복합 투여 시 최대응집률은 4.75±1.70%로 둘 다 대조군에 비해 매우 유의(p<0.001)한 차이가 있었다(Fig. 3). 응집억제율은 아스피린 단독 투여에서 80.27±7.86%, 복합 투여에서 91.79±4.08%를 보여

둘 다 대조군에 대하여 매우 유의(p<0.001)한 차이가 있었으며(Fig. 4), 사후 다중 비교 결과 단독 투여와 복합 투여 사이에도 유의(p<0.05)한 차이가 있었다.

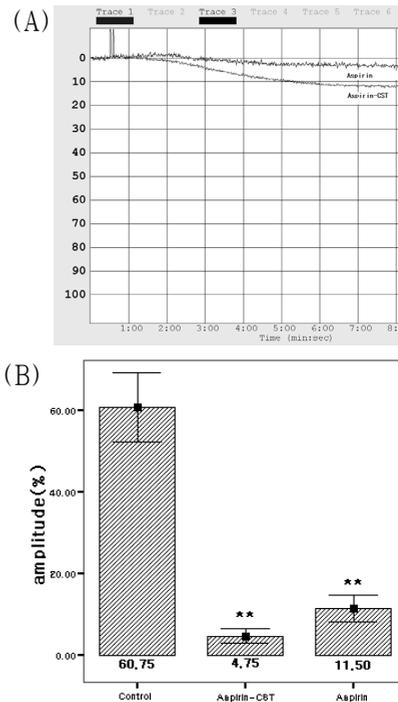


Fig. 3. Maximum Effect of Aspirin and Aspirin-Extract of *Cheongpyesagan-tang*(CST) on Collagen Induced Human Platelet Aggregation.

Platelet suspensions were pre-incubated for 2 min with normal saline, Aspirin(10mg/ml, 20μl) and Aspirin(20mg/ml, 10μl)-Extract of CST(40 mg/ml, 10μl) before the addition of collagen(2 μg/ml). (A) is Amplitude on aggregometer. (A) Trace 1. Aspirin 10mg/ml, Trace 3. Aspirin-Extract of CST. (B) The results are expressed as means±S.D.(%)(n=4). The significant differences with control statistically were calculated by Turkey's HSD in one-way ANOVA. **p<0.001

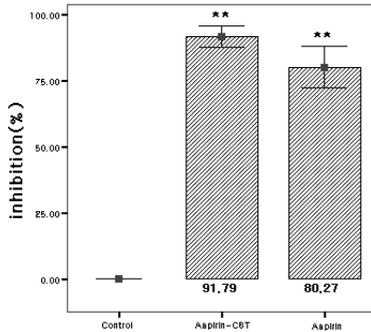


Fig. 4. Inhibitory Effect of Aspirin, Aspirin-Extract of *Cheongpyesagan-tang*(CST) on Collagen Induced Human Platelet Aggregation.

Inhibition rate(%) = (Maximal aggregation rate of control group - Maximal aggregation rate of experimental group) / Maximal aggregation rate of control group × 100. The results were expressed as means ± S.D. (%) (n=4). The significant differences with control statistically were calculated by Tukey's HSD in one-way ANOVA. **p<0.001

IV. 고 찰

청폐사간탕은 동의수세보원에서 태음인(太陰人) 간수열이열병(肝受熱裏熱病)으로 간열태성(肝熱太盛)하고 폐조태고(肺燥太高)하여 발생하는 조열증(燥熱證)의 처방인 열다한소탕(熱多寒少湯)에 대황(大黃) 4g을 가미한 처방이다⁷. 염폐통변(斂肺通便)시킬 목적으로 처방되어 태음인의 열울(熱鬱), 울담(鬱痰), 열담(熱痰), 소갈(消渴), 중풍(中風), 역절풍(歷節風), 조열증(燥熱證) 등에 응용되어 왔으며, 동의사상신편(東醫四象新編)에 최초로 기재되어있다^{14,15}.

청폐사간탕은 양격산화탕(涼膈散火湯), 성향정기산(星香精氣散)과 함께 한국에서 급성기 중풍에 가장 많이 사용되는 처방으로^{8,9,10}, 2002년 최 등은 급성기 중풍환자를 대상으로 한 임상연구에서 청폐사간탕 투여와 증상 호전에 관계가 있음을 밝혔다¹¹. 실험실 연구로는 허혈로 인한 뇌세포 손상으로 부터의 보호¹⁶, 그리고 항응고·항혈전작용에 대

한 보고가 있다^{12,17}. 2002년 박 등은 청폐사간탕, 성향정기산, 양격산화탕에 대한 실험에서 청폐사간탕은 *in vitro*에서 ADP와 collagen 유도 쥐혈소판응집을 강력히 억제했으나 성향정기산과 양격산화탕은 이를 억제하지 못했다고 보고¹⁷하였고, 2004년에는 청폐사간탕과 그 성분의 항혈전증을 연구한 논문에서 *ex vivo*와 *in vitro*에서 ADP와 collagen 유도 쥐혈소판응집을 용량의존적으로 강력히 억제함을 밝혔다¹².

아스피린의 항소판작용의 기전은 thromboxane A₂(TXA₂)의 생성 억제로 알려져 있으며¹⁸, 현재까지 허혈성 뇌졸중과 심근경색 예방에 가장 확실한 항혈소판제제로 평가받고 있다^{3,4}. 하지만 위궤양이나 신장 및 혈소판 기능저하 같은 부작용이 있으며, 최근 항혈소판 작용이 기대치 이하로 나타나는 아스피린 저항성(Aspirin resistance)이 발견되어 일부 보고에는 aspirin 저항성이 12%에 이른다고 하였다. 현재 활발히 연구가 진행되고 있으나 아직까지 기전에 대해 명확하게 밝혀지지 않았다^{3,19}. 따라서 항혈소판제의 개발, 아스피린과 클리피도그렐의 항혈소판 상승작용과 같은 복합 투여에 대한 연구가 지속되고 있다⁶.

Aggregometry는 혈소판 기능이상 발견 혹은 아스피린, thienopyridines, GP IIb/IIIa inhibitors와 같은 약물의 영향을 평가하거나, 응집 억제 물질을 연구하기 위해 사용된다²⁰. 1960년대 개발된 이후 현재까지 혈소판 작용 평가의 절대 표준으로 인정되고 있으며, Born's principle은 혈소판 기능평가에 가장 널리 사용되는 방법이다^{14,21}. Aggregometry 실험 시 사용되는 응집 유도 시약에는 collagen, ADP, thrombin, epinephrine, ristocetin, arachidonic acid가 있는데 본 실험에서 사용한 collagen은 가장 널리 사용하고 안정적으로 작용하는 시약이다²².

본 실험에서는 사람혈소판에 다양한 농도의 청폐사간탕을 첨가하여 aggregometry 실험을 하였으며, 20mg/ml 이상에서 농도가 증가함에 따라서 최대응집율이 낮아지고 응집억제율은 증가하였다. 생

리식염수를 투여한 대조군에 비해 30mg/ml 농도에서 유의($p<0.05$)하게 응집억제율이 증가하였으며, 특히 40mg/ml, 50mg/ml 농도에서는 매우 유의($p<0.001$)한 차이를 보여 강력한 응집억제 효과를 시사하였다 (Fig. 2). 하지만 기존 쥐혈소판 연구에서는 복합제제인 청폐사간탕과 이를 구성하는 개별 약제들의 혈소판응집억제 경향이 달랐으며 in vitro, ex vivo 와 같은 환경에 따른 차이도 보여¹² 추후 사람혈소판에 대한 개별 구성약제의 혈소판응집억제 작용과 함께 다양한 환경에서의 연구가 필요할 것으로 생각한다.

예비실험을 통해 가장 적절한 응집곡선을 그리는 농도를 선택하였는데, 아스피린-청폐사간탕 동시 투여시 아스피린은 10mg/ml 농도 20 μ l 투여의 효과를 기대하여 20mg/ml 농도 10 μ l를 투여하였다. 청폐사간탕은 농도별 항응집효과를 본 실험에서 30mg/ml 이상부터 유의한 차이를 보였지만 60mg/ml 농도 10 μ l를 아스피린과 동시에 투여하였을 때는 적절한 응집곡선이 나타나지 않아 20mg/ml 농도 20 μ l 투여의 효과를 기대하여 40mg/ml 농도 10 μ l를 투여하였다. Aggregometry 실험은 이미 널리 사용되고 있지만 아직까지 표준화에 대한 논의가 진행되고 있고 아직까지 병합요법의 실험 방법이나 농도에 대한 기준이 없는 상태¹⁷로 앞으로 표준화 도입이 필요하다고 여겨진다.

대체의학 수요의 증가와 함께 천연물과 기존 약물 간 상호작용에 대한 연구가 활발하다. 대표적으로 한의학의 주요 약제인 단삼은 항응고작용을 증강시키며, Ginkgo biloba는 와파린이나 아스피린과 함께 복용할 경우 출혈경향성이 높아지는 것으로, 인삼은 혈중 와파린의 농도를 감소시키는 것으로 알려져 있다²³. 본 연구에서는 아스피린 단독과 아스피린-청폐사간탕 복합 분주 시 모두 대조군에 비해 응집억제율이 매우 유의($p<0.001$)하게 높아 혈소판응집억제 효과를 보이는 것으로 나타났다. 또한 복합 분주 시 아스피린 단독 분주에 비해 응집억제율이 상대적으로 높게 나타났으므로 임상에

서 아스피린 복합 투여로 인한 출혈경향성 증가나, 병행요법을 통한 항혈소판 효과 상승에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

예비실험에서 20mg/ml 농도의 아스피린 용액은 혈소판 응집반응이 전혀 일어나지 않는 경우가 많았고, 청폐사간탕 60mg/ml 이상에서는 침전물이 많아져 실험에 적합하지 않다고 판단했다. 본 실험에서 같은 용량을 비교했을 때 아스피린에 비해 청폐사간탕의 항혈소판 효과는 떨어지는 것으로 보이는데, 복합제제인 점을 감안해야 할 것으로 생각한다. 추후 약물제조 과정의 개발과 유효성분 추출, 항혈소판 효과 이외의 작용 여부 등 복합제에 대한 다양한 연구가 이루어져야 할 것으로 보인다.

청폐사간탕은 aggregometry를 이용한 in vitro 실험에서 항혈소판 작용 뿐 아니라 아스피린과 상승 작용을 보여 새로운 항혈소판제제로서의 추가 연구가 필요하며, 병행요법을 통해 보다 강력한 혈소판 억제 작용을 나타낼 것으로 기대한다.

V. 결론

청폐사간탕의 항혈소판 효과를 보기 위해 aggregometry를 이용한 in vitro 실험에서 결론은 다음과 같다.

1. 청폐사간탕은 Collagen 유도 혈소판 응집을 억제하였으며, 20mg/ml 이상에서 농도가 증가함에 따라 응집억제율이 상승하였다. 응집억제율은 대조군과 비교하여 30mg/ml 농도에서 유의한 ($p<0.05$), 40mg/ml, 50mg/ml 농도에서 매우 유의 ($p<0.001$)한 차이로 상승하였다.
2. 대조군과 비교하여 아스피린과 아스피린-청폐사간탕 복합분주 시 둘 다 매우 유의($p<0.001$)하게 응집억제율이 높았으며, 복합분주 시 응집억제율이 단독분주 보다 유의하게 높았다($p<0.05$).

따라서 청폐사간탕은 뚜렷한 항혈소판 효과를

보였으며 새로운 항혈소판제제로서의 가능성이 있어 추후 보다 높은 단계의 연구와 함께 기존 개발된 약제와의 상호작용에 대한 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Lisa K. Jenings. Mechanisms of platelet activation: Need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis. *Thromb Haemost.* 2009 Aug;102(2):248-57.
2. Donnan GA, Fisher M, Macleod M, Davis SM. Stroke. *Lancet.* 2008 May 10;371(9624):1612-23.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009 May 30;373(9678):1849-60.
5. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2001;88(3):230-5.
6. Holmes DR Jr, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Moliterno DJ, Patti G, Grines CL. Combining antiplatelet and anticoagulant therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jul 7;54(2):95-109.
7. 李濟馬. 東醫壽世保元. 서울: 행림출판사; 1986, p. 7-13, 115, 137-8.
8. 김영석, 문상관, 고창남, 조기호, 배형섭, 이경섭. A comparison Between Stroke Patients Admitted to Oriental Hospital in the years 1987 and 1994. 제9회 국제동양의학학술대회발표논문집. 1998; 418-55.
9. 권도익, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 한방병원 심계내과 입원환자에 대한 임상연구. *경희의학.* 1996;12(2):200-13.
10. 장인수, 유경숙, 이진구, 윤희식, 이영구, 강현철, 손동혁. 급성기 뇌졸중 환자에 대한 임상적 고찰. *대한한방내과학회.* 2000;21(2):203-12.
11. 최동준, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 급성기 중풍 환자에 대한 청폐사간탕의 임상적 효능. *대한한의학회지.* 2002;23(4):9-14.
12. Eun-Kyung Park, Yeo-Ock Han, Myung Joo Han, Dong-Hyun Kim. Antithrombosis of Chungpesagantang and Its Ingredients. *Natural Product Sciences.* 2004;10(3):109-13.
13. Born GV, Wehmeier A. Inhibition of platelet thrombus formation by chlorpromazine acting to diminish haemolysis. *Nature.* 1979;282:212-3.
14. 洪淳用. 四象診療保元. 서울: 書苑堂; 1991, p. 104-6, 189.
15. 尹吉榮. 思象體質醫學論. 서울: 明寶出版社; 1986, p. 151, 321, 363-4.
16. 정춘근, 김은영, 신정원, 손영주, 이현삼, 정혁상, 손낙원. 청폐사간탕이 당뇨유발 흰쥐의 뇌 허혈손상에 미치는 영향. *대한한의학회.* 2005; 26(2):217-30.
17. Eun-Kyung Park, Yeo-Ock Han, Jong-Mi Kim, Myung Joo Han, Dong-Hyun Kim. Antithrombotic Activities of Chungpesagantang, Sunghyanjungisan and Yangkyuksanwhatang. *Natural Product Sciences.* 2002;8(4):173-6.
18. Roth GJ, Cliverley DC. Aspirin, Platelet, and Thrombosis: Therapy and Practice. *Blood.* 1994;83(4):885-98.
19. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet.* 2006;267(9510):606-17.
20. Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized?. *Platelets.* 2005;16(3-4):151-8.

21. Michelson AD, Frelinger AL 3rd, Furman MI. Current options in platelet function testing. The American journal of cardiology. 2006; 98(10A):4N-10N.
22. Davi G, Patrono C. Platelet Activation and atherothrombosis. N ENGL J Med. 2007;357(24):2482-94.
23. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, Duan W, Koh HL, Zhou S. Herb-drug interactions:a literature review. Drugs. 2005; 65(9):1239-82.