

Original Article

한약을 이용한 한국에서의 무작위 임상시험 개괄적 검토

오래영¹, 설인찬², 손창규³

¹대전대학교 동서생명과학연구원, ²대전대학교 한의과대학 중풍센터, ³대전대학교 한의과대학 간장·면역센터

Randomized Clinical Controlled Trials of a Herb Remedies in Korea - Systematic Review

Rai-Young Oh¹, In-Chan Seol², Chang-Gue Son³

¹Institute of traditional Medicine and Bioscience, Daejeon University

²Stroke Center, Daejeon Oriental Hospital, Daejeon University

³Liver and Immunology Research Center, Daejeon Oriental Hospital, Daejeon University

Objective: The study aimed to review all randomized controlled clinical trials (RCTs) performed in Korea with herbal medicine, to produce further useful information for herbal-drug development.

Methods: All papers reporting RCT with herbal drugs were collected via public database of Korea Science and Technology Integration Services, and various Oriental medicine journals. Then, the clinical question, herbal medicine, result, RCT design, and its conductor were analyzed.

Results: A total of 20 RCTs were finally selected, and most of them were performed after 2003. The main subjects of RCT were related to heart and blood circulation, dermatitis, respiration disorder, Sasang constitution, or psychiatric disorders. Eight RCTs were done with a single herb while 12 RCTs were with multiple herbal formulae. In particular, three RCTs for atopic dermatitis with three formulae showed positive results. The quality of RCT was considered as better than average.

Conclusions: This study revealed the current status of RCT using herbal drugs. This result would provide helpful information for research and drug development using traditional herbal medicine.

Key Words : Clinical trial, clinical research, RCT, *tang*, traditional Korean medicine

서론

고령화 시대의 진입과 삶의 질에 대한 의학적 서비스의 요구증가에 따라서 약물자원으로서 천연물의 중요성은 더욱 커지고 있으며, 천연물 의학시장의 규모는 현재 통계상 약 200억 달러 이상으로 추산된다¹⁾. 천연물 의학의 가장 대표적인 약물이라 할 수 있는 한약은 오랜 역사를 두고 주로 임상적인 경

험을 바탕으로 발전하여왔다. 세계적으로는 자연 친화적인 이미지로 천연물에 대한 높은 선호도가 있는 반면, 국내에서의 한약의 시장은 많이 위축되고 있는 실정이다²⁾.

한의학의 전통적인 처방이나 약물들은 한의학의 가장 값진 지적재산이라 하겠으나 세계 천연물 시장으로의 성공적인 진출은 없었다. 한약물들은 오랜 임상적 검증을 바탕으로 쓰여 왔음에도 불구하고,

• Received : 1 February 2010

• Revised : 24 May 2010

• Accepted : 26 May 2010

• Correspondence to : 손창규(Chang-Gue Son)

(301-724) 대전시 중구 대흥동 22-5 번지 대전대학교 한방병원 간장면역센터

Tel : +82-42-229-6807, Fax : +82-42-254-3403, E-mail : ckson@dju.ac.kr

세계시장에서 새롭게 요구하는 안전성과 유효성 및 표준화에 대한 엄격한 과학적 자료를 제시하지 못하는 것이 한 이유라고 하겠다³⁾. 그러한 측면에서 인도의 전통의학인 आयुर्वेद 의학에서 유래한 복합 처방을 이용한 Liv-52의 성공은 의미하는 바가 크다고 하겠다. 7종의 천연물로 구성된 Liv-52는 그동안 40여 편이 넘는 국제적인 논문발표와 10여 차례의 임상시험을 거쳐서 현재는 매년 천만 불 이상이 수출되고 있다^{4,6)}.

현재의 의학계에서 가장 중요한 논제는 증거중심의 의학 (evidence-based medicine: EBM) 혹은 증거중심의 대체의학 (evidence-based complementary and alternative medicine: ECAM)이라 하겠다⁷⁾. 이러한 의미에서 임상시험, 특히 무작위배정 대조군 임상시험 (randomized controlled clinical trial: RCT)은 약물의 효과와 안전성에 대한 과학적 증거의 제시방법으로서 가장 중요하게 여겨지고 있다⁸⁾. 근래에 한의계에서도 한약을 이용한 RCT연구가 시도되고 있지만 아직은 경험과 규모의 부족함이 현실이라 하겠다.

이에 본 연구는 2009년 5월까지 국내에 보고된 한약에 관련된 RCT 연구 논문을 대상으로 현재까지의 한약 관련 임상시험의 기본 정보를 분석하여, 향후 한약을 이용한 RCT의 설계와 연구에 도움을 주고자 하였다.

2. 데이터 분석의 내용

한약을 이용한 RCT 연구들의 기본정보들, 즉 연도별 RCT, 연구 주제, 사용 한약에 대하여 조사하였다. 연구의 질에 대한 분석에서는 Jadad score 계산법에 의거하여 평가하였다. Jadad score는 무작위 배정, 이중 맹검, 탈락자에 대한 설명이 있으면 1점을 주고, 그 중에서 무작위 배정과 이중 맹검이 적정한 경우엔 1점씩을 추가로 부여하여 총 5점 만점으로 평가하였다⁹⁾. 무작위 배정은 난수표나 컴퓨터를 이용한 무작위 배정뿐 아니라 블록무작위배정, 층화블록무작위 같은 경우도 적절한 무작위 배정에 포함하였다. 이중 맹검의 적절성은 일반 한약의 경우 대조군으로 동일한 외형과 중량을 가진 캡슐을 사용하는 것과 동일한 향과 맛을 가진 액을 사용하는 것은 적절한 방법으로 보았고, 피부연고는 육안으로 식별이 힘들기 때문에 동일제형과 색으로 제작하여 사용된 경우는 적절한 방법으로 보았다. 할당 은닉은 연구자가 피험자를 선정하는 central office나 통계학자에 의해 피험자의 배정을 통보 받는 방법, 배정이 적힌 쪽지가 적힌 봉인된 봉투를 이용하는 방법만을 적절하다고 보았다.

결 과

1. 한약을 이용한 RCT의 연도별 정보 분석

연구방법

1. 데이터의 수집과 분석

국내 학회지에 등재된 논문은 논문 검색 포털 사이트인 ‘한국과학기술정보 통합서비스’에서 검색어로 ‘임상시험 (clinical trial)’, ‘임상연구(clinical study)’, ‘한약 (herbal drug or herbal medicine)’, ‘탕 (tang)’을 조건으로 검색하였고, 대한한의학회와 대한한방내과학회, 동의생리병리학회의 학회지를 추가로 검색하였다.

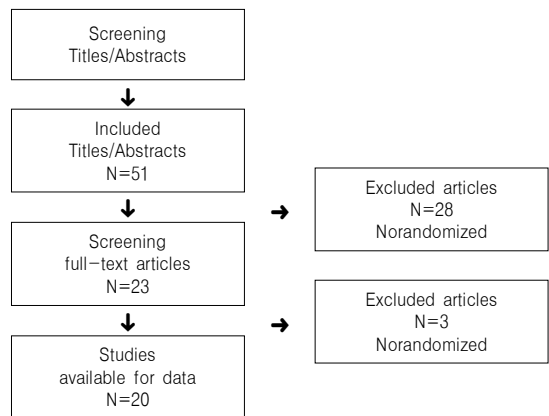


Fig. 1. Scheme of data collection and selection

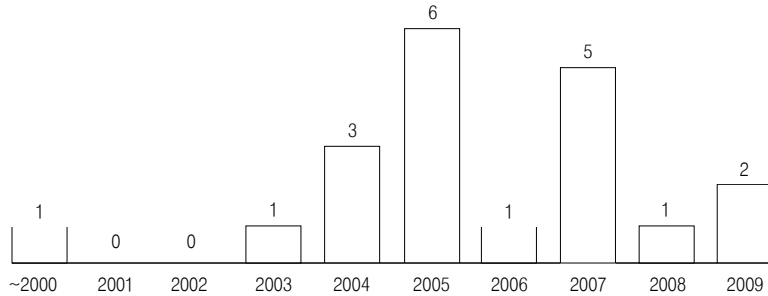


Fig. 2. Number of RCTs according to year passage

총 51편의 한약 관련 임상시험 논문이 일차적으로 검색되었고, 이 중 23편의 RCT에 해당되는 논문을 추출하여 하나씩 본문을 읽어서 임상시험 방법 중 무작위 배정을 하지 않았고 이중 맹검법을 사용하지 않은 3편을 제외한 총 20편을 최종 연구 대상으로 하였다(Fig. 1).

2000년도 이전까지의 한약을 이용한 RCT는 총 1편이었다가 2003년에 1편을 시작으로 증가하기 시작하여 2004년 3편, 2005년과 2007년도에 6편과 5편으로 가장 많았다(Fig. 2).

2. RCT의 주제와 한약물 및 결과에 대한 분석

연구 주제별로 심혈관 질환이 4편으로 제일 많았고, 피부질환을 다룬 시험은 3편, 호흡계 질환, 신경

정신질환, 체질을 다룬 논문은 각 2편, 소화질환, 비뇨생식계 질환이 각 1편이었다. 기타 체중감소, 산후조리, 슬관절염, 골다공증, 전신증상이 각 1편씩이었다(Fig. 3).

한약별로 처방을 이용한 RCT가 9편이었고 나머지 11편은 단일 약물을 이용한 RCT였다(Fig. 3). 처방은 소청룡탕 2편, 목향생화탕, 슬관절방, 승갈탕, 심적환, 연교승마탕, 황연해독탕 및 수종의 한약제 복합물이 각각 1편씩이었다. 단일 약물로는 마황에 대한 RCT가 5편으로 제일 많았고 인삼과 홍삼이 각각 3편이었다.

RCT의 구체적인 임상시험의 질문들과 그 결과들은 아래의 Table 1에 요약하였다. 전체적으로는 20개의 RCT 중에서 4개를 제외한 16개는 통계적인 유의성 혹은 종합적인 측면에서 대조군과 차이점이

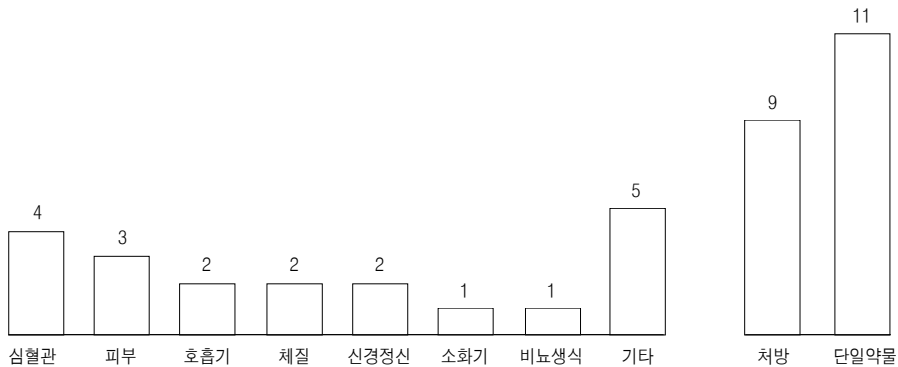


Fig. 3. Number of RCTs according to subject (left) and type of herbal medicine (right)

있었다. 마황에 대한 5개의 RCT는 모두 원래의 임상시험 질문에 긍정적인 결과를 얻었으며¹⁰⁻¹⁴, 인삼과 홍삼의 다양한 효과에 대한 RCT에서도 골다공증에 대한 것을 제외한 만성위염, 발기부전, 전신증

상, 혈압강하 등에 모두 효과가 입증되었다¹⁰⁻²⁰. 특히, 아토피 피부염에 대한 황련해독탕, 연교승마탕 및 승갈탕을 이용한 세 개의 RCT에서는 모두 유의한 효과가 검증되었다²¹⁻²³. 소청룡탕과 목향생화탕,

Table 1. Summary of Questions and Results of RCTs

Herbal Drugs	First author	Questions	N. of subject Duration (week)	Conclusion	Jadad score
마황	Son DH ¹⁰	마황은 심박변이도에 영향을 미치는가?	59 / 1 (day)	자율신경계, 심기능활성도 다소 저하	5
	Yang CS ¹¹	마황은 성인 여자의 특성불안에 영향을 미치는가?	95 / 2	불안수준을 높이는 효과 있음	5
	Lee TH ¹²	마황에 대한 체질별 이상반응 차이가 있나?	85 / 1 (day)	통계적인 차이가 있음	5
	Hsing LC ¹³	마황은 체질별로 불안반응에 차이점을 보이는가?	79 / 1 (day)	통계적인 차이가 있음	4
	Yeo JJ ¹⁴	마황은 체중감소에 영향을 미치는가?	100 / 2	유의한 효과 있음	4
인삼	Seo JC ¹⁵	인삼과 서양삼은 혈압과 맥박에 영향을 미치는가?	320 / 4	통계적 차이가 없음 (정상범위 영향 미침)	5
	Jo KH ¹⁶	인삼, 홍삼, 중국삼, 서양삼은 혈압강하에 영향을 미치는가?	219 / 4	유의한 효과 있음	3
	Seo JC ¹⁷	인삼과 서양삼이 전신증상에 미치는 영향에 차이가 있는가?	320 / 4	부작용과 전신증상 개선효과가 중국인에서는 유의한 차이 있음	5
홍삼	Ham WS ¹⁸	홍삼은 발기부전에 효과가 있는가?	73 / 8	경도, 중등도에서 유의한 효과 있음	3
	Yeo MH ¹⁹	홍삼은 H. pylori 만성위염에 효과가 있는가?	84 / 9	유의한 효과 있음	2
	Kim NH ²⁰	홍삼은 골다공증에 효과가 있는가?	49 / 52	통계적 차이가 없음	2
황련해독탕	Yun DC ²¹	아토피 피부염에 효과가 있는가?	39 / 4	유의한 효과 있음	3
연교승마탕	Kim SH ²²	아토피 피부염에 효과가 있는가?	37 / 4	유의한 효과 있음	3
승갈탕	Shin SH ²³	아토피 피부염에 효과가 있는가?	39 / 8	유의한 효과 있음	2
소청룡탕	Han YJ ²⁴	소청룡탕이 감기에 효과가 있는가?	98 / 1	유의한 효과 없음	3
	Park YC ²⁵	풍한형 및 풍열형 감기에 효과가 있는가?	98 / 1	풍한형 감기의 비증상 에는 유의한 효과 있음	3
심적환	Jang IS ²⁶	홍릉.홍민에 개선효과가 있는가?	81 / 8	통계적 차이는 없으나 증상개선 있음	4
목향생화탕	Hwang DS ²⁷	산후회복과 유즙분비에 효과가 있는가?	65 / 6	통계적 차이는 없으나 증상개선 있음	2
슬관절방	Park MJ ²⁸	제형변화에 따른 효능 차이가 있는가?	47 / 8	통계적 차이가 없음	2
발아현미 & 수중한약제	Kim LH ²⁹	불안 및 스트레스 개선에 효과가 있는가?	47 / 4	유의한 효과 있음	3

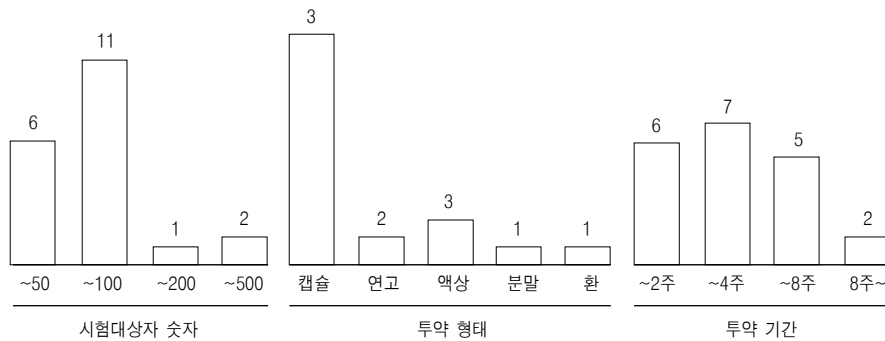


Fig. 4. Number of RCTs according to subject number, medication method or treatment period.

심적환 및 받아현미 등을 이용한 RCT에서는 일부 유의성을 확인하였다²⁴⁻²⁹.

3. 임상시험 모델에 대한 분석

20개의 모든 RCT가 병행설계로 수행되었으며 다른 종류의 인삼들 간의 비교연구인 3개의 RCT와 서로 다른 두 변증에 대한 소청룡탕의 효과를 비교한 1개를 제외한 나머지 16개의 RCT는 두 그룹간의 비교였다. 임상시험에 참여한 대상자는 평균 101명으로 50명에서 100명 사이의 RCT가 11편으로 가장 많았는데, 가장 적게는 37명에서 가장 많게는 320명 까지 있었다.

투약의 형태는 캡슐로 제작한 한약을 사용한 예가 13개로 가장 많았고, 아토피 질환을 다룬 2개의 RCT에서는 연고의 형태였으며, 나머지 5개의 RCT

에서는 액상과 분말 및 환의 형태로 투약되었다. 한편, 한약을 투여한 기간은 1일 투여부터 1년 간 투여 한 경우까지 다양하였다. 4주 정도 한약을 투여하고 관찰한 임상시험이 7편으로 가장 많았다(Fig. 4).

Jadad score에 의한 임상시험의 질을 각각의 평가 방법으로 분석한 결과는 Table 2 에 정리하였다. 전체적으로는 5점이 5개, 4점이 3개, 3점이 7개 이었으며, 5개의 RCT가 2점 이었다(Table 1).

고 찰

한의학은 일찍이 임상적 경험을 바탕으로 발전되어 왔으며, 이러한 축적된 임상적 경험들은 하나의 매우 중요한 의학적 증거임이 분명하다. 그러나 근래에 들어서면서 의학에서는 점차 과학적으로 설계

Table 2. Quality Assessment of Methodology

Main Factors	“Yes” (Adequate) Number (%)	“No” (Inadequate) Number (%)
Described as randomized	19 (95%)	1 (5%)
Randomization scheme described and appropriate	6 (30%)	14 (70%)
Allocation concealment method	7 (35%)	13 (65%)
Double-blind	16 (80%)	4 (20%)
Double blinding appropriate	7 (35%)	13 (65%)
A description of dropouts and withdrawals	19 (95%)	1 (5%)

된 임상시험에 의한 세련된 증거들을 요구하게 되면서 RCT는 의학연구의 가장 중요한 수단으로 널리 채용되었다³⁰⁾. RCT 방법을 이용한 한약의 연구는 현재 과학화를 바탕으로 한 한약의 세계화라는 시대적 요구에 매우 필요한 방법으로 많은 수요가 있을 것으로 예상된다.

본 연구를 이러한 향후의 연구에 유익한 정보를 생산하기 위하여, 한약물을 이용한 RCT의 현황을 분석하였다. 1998년 골다공증에 대한 홍삼의 효과를 확인하기 위한 RCT를²⁰⁾ 기점으로 2004년경부터는 점차 많은 RCT들이 이루어지고 있음을 알 수 있었으나, 아직은 20건에 머물렀다. 상대적으로 활발한 침치료와 관련된 연구에 비해서 향후 한약의 과학적 개발을 위한 임상연구의 필요성이 제기된다. 한편 황기와 단삼의 향피로에 대한 RCT 연구결과의 국외 학회지에 발표처럼³¹⁾ 여기서는 국내의 학회지에 수록된 논문들만을 대상으로 조사하였기 때문에 일부 자료의 누락가능성이 있다.

3개의 인삼 연구를 포함하여 한약을 이용한 RCT 연구들을 수행한 기관들은 모두 한의학 관련 병원들이었으나, 홍삼의 연구를 위한 3개의 RCT는 모두 양방병원에서 수행되었다¹⁸⁻²⁰⁾. 인삼은 한의사들이 주로 처방함으로써 한의계의 관심이 많은 반면, 홍삼시장의 팽창과 더불어 양의학계의 홍삼에 대한 관심을 보여주는 단면이라고 하겠다. 마황에 대한 5개의 RCT는 모두 한 그룹에서 지속적인 연구의 결과물들이었다.

전통적인 한약의 처방들은 오랜 역사와 다양한 적응증들을 가지고 있는데, 최근엔 알려지질환에 대한 한약의 선호도가 많은 편이다. 황련해독탕²¹⁾, 연교승마탕²²⁾ 및 승갈탕²³⁾을 이용한 3개의 연구에서 모두 아토피에 유효한 효과가 있었다는 결과는 매우 고무적이라 하겠다. 반면에 임상에서 가장 대표적인 감기약인 소청룡탕이 감기에 유의한 효과가 밝혀지지 않은 2개의 결과가 있었는데^{24,25)}, 이의 결과에 대해서는 다양한 검토가 필요하다고 하겠다. 즉, 시험약물의 품질엔 문제가 없었는지, 시험 대상자의 선정과 투약기간이나 투여량은 적절했는지, 그러한 것

들이 모두 정상적이었다면 소청룡탕은 정말로 감기에 효과가 없는 것인가에 대한 심도 있는 연구가 요구된다.

임상시험 질에 대한 평가항목에 따른 분석에 의하면, 19개의 RCT에서 무작위 배정에 대한 언급이 있었지만 구체적인 방법이 서술된 연구는 6편뿐이었다. 구체적 방법이 서술된 6개의 RCT는 컴퓨터 배정, 난수표, 층화블록 방식의 남녀를 층으로 하여 무작위배정표를 작성하는 등 적절한 방법으로 배정이 이루어졌다. 할당 은닉은 7편의 연구에서 시험자와 피시험자가 아닌 제3자로 하여금 배분 및 복용하도록 하거나, 봉투에 기입하여 시험자에게 나눠 주는 방식이었다. 이중 맹검은 16편에서 정확히 기록되어 있었고, 나머지 4편의 연구에서는 이중 맹검의 언급이 없었다. 전체적으로 임상시험의 질적인 측면은 양호하다고 하겠으며, 14개의 RCT가 50명 이상의 임상시험 대상자를 이용함으로써 한약을 이용한 임상시험의 고비용을 추측할 수 있었다.

이상의 연구를 종합하여 보면, 아직 한약연구를 위한 국내의 RCT는 크게 활성화 되어있지 않았다. 특히 마황이나 인삼 혹은 홍삼과 같은 단일 약제를 제외한 처방을 이용한 RCT는 크게 미진하였다. 향후 한약의 과학적 증거를 요구하는 의학환경에 맞는 한약처방의 활발한 임상연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방치료기술개발 사업의 지원에 의하여 이루어진 것 임 (B080003)

참고문헌

1. Korea Health Industry development Institute: Review for Oriental medicine industry. Health Industry White paper. 2006:692-710.
2. Cho JH, Wang JH, Son CG. New Drug Development using Korean Herbal Formulae: A model role study. Journal of Korean Oriental

- Medicine. 2009;30(6): 96-102.
3. de Franchis R, Hadengue A, Lau G, Lavanchy D, Lok A, McIntyre N, et al. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. *J Hepatol.* 2003;39(1):S3-S25
 4. Levy C, Seeff LD, Lindor KD. Use of herbal supplements for chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(11):947-56.
 5. Available from URL: <http://liv52.com>
 6. Fleig WW, Morgan MY, Holwer MA. European multicenter study group. The ayurvedic drug Liv-52 in patients with alcoholic cirrhosis. Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hepatol.* 1997;26(supple):127.
 7. Firenzuoli F, Gori L. Herbal medicine today: clinical and research issues. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007;4:37-40.
 8. Ghosh AK. Clinical applications and update on evidence-based medicine. *J Assoc Physicians India* 2007;55:787-94.
 9. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17(1):1-12.
 10. Son DH, Hsing LC, Kim LH, Jeong SI, Seo ES, Jang IS. Effect of Mahuang on Heart Rate Variability in Adults: a Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Korean Oriental Med.* 2007;28(1):105-16.
 11. Yang CS, Hsing LC, Jeong HS, Kim LH, Kwak MJ, Seo ES, et al. Effects of Ephedra on the State-Trait Anxiety in Female Adults: A Double-Blind Randomized Controlled Study. *Korean J. Orient.Int. Med.* 2007;28(2):346-53.
 12. Lee TH, Hsing LC, Yang CS, Kim LH, Seo ES, Jang IS. Adverse Effects of Ephedra According to Sasang Typology in Healthy Adults : A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Korean J. Orient.Int. Med.* 2009;30(1):144-52.
 13. Hsing LC, Yang CS, Lee TH, Kim LH, Kwak MJ, Seo ES, et al. Short-Term Effects of Mahuang on Anxiety According to Sasang Constitution Classification : A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2007;28(1):106-14.
 14. Yeo JJ, Hsing LC, Yang CS, Jeong SI, Seo ES, Jang IS. Effects of Mahuang for Weight Loss in Healthy Adults : A Double-Blind, Controlled, Randomized, Clinical Trial. *J Korean Oriental Med.* 2007;28(1):63-71.
 15. Seo JC, Lee SY, Lee KM, Leem SC, Jeong TY, An HD, et al. Double-Blind Randomized Controlled Trials on Blood Pressure and Pulse Rate of Korean Ginseng and American Ginseng in Koreans and Chinese. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2004;18(2):606-11.
 16. Jo KH, Jeong WS, Kim YS. Study for Koean ginseng, red ginseng, chinese ginseng and American ginseng on blood pressure. *Korean Journal of Ginseng Science.* 2005;10:119-33.
 17. Seo JC, Han SW, Byun JS, An HD, Ha ID, Cho GH, et al. The Effects of Gingseng and American Ginseng on General Symptom in Koreans and Chinese: Double -Blind Randomized Controlled Trials. *J. Ginseng. Res.* 2005;29(1):27-36.
 18. Ham WS, Kim WT, Lee JS, Ju HJ, Shin JK, Oh JH, et al. Efficacy and Safety of Red Ginseng Extract Powder in Patients with Erectile Dysfunction: Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Korean Journal of Urology.* 2009;50(2):159-64.
 19. Yeo MH, Lee JA, Kim DG, Park HJ, Jeong JY, Kim YB, et al. The Efficacy of eradication therapy and Korea Red Ginseng administration on Helicobacter pylori-associated chronic gastritis double blind, placebo controlled study. *Korean Journal of Ginseng Science.* 2005;20: 8-11.

20. Kim NH, Lee HM, Choi CH, Lim SK. Clinical Effect of Korean Red Ginseng on Osteoporosis. *J. Ginseng Res.* 1998;22(2):114-21.
21. Yun DC, Kim HT, Kim EH, Ho DS. Clinical Research of Atopic Dermatitis Treated by Hwangryeonhaedok-Tang in Cosmetics. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2008;22(6): 1611-20.
22. Kim SH, Yun DC, Kim HT, Ho DS, Yoon KS. A Clinical Research of Atopic Dermatitis treated by Yeongyuseungmatang in cosmetics. *The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & otolaryngology & Dermatology.* 2008;21(2): 126-41.
23. Shin SH, Kim JH, Kim MB, Yoon HJ, Lyu SA, Lee SY, et al. A Clinical Research about the Effects of Seunggaltang on Patients with Atopic Dermatitis. *The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & otolaryngology & Dermatology.* 2007;20(2):199-212.
24. Han YJ, Bae HH, Lee JE, Lim DH, Park YC. The Effect of Socheongryong-tang on Common Cold : A Randomized Double Blind, Placebo Controlled Study. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2004;Aut(1)
25. Park YC. Effect of Socheongryong-tang on Punghan and Pungyeol Type Common Cold : A Double Blind, Placebo Study. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2005;19(2):524-9.
26. Jang IS, Ko CN, Lee I, Park JM, Kim SH, Kim SW. Effect of Cardiotonic Pills on Chest Pain and Discomfort: A Multi-center Double-blind Randomized Controlled Trial. *J Korean Oriental Med.* 2005;26(2):95-104.
27. Hwang DS, Park MW, Chun HN, Yun SS, Lee IS, Cho JH, et al. Effects of Mokhyangsaenghwatang beverage on Postpartum Recovery and Lactation. *The Journal of oriental obstetrics & gynecology.* 2006;19(4):216-24.
28. Park MJ, Seo JW, Sung IH, Kim NO, Sung SM, Chung AK, et al. The Clinical Study on the Effect of Sulgwanjul-bang No.1 According to Formulation. *The Korean Journal oriental medical prescription.* 2005;13(2):193-206.
29. Kim LH, Jang IS, Kim JY, Song JM. A Clinical Trial about Anti-anxiety and Anti-stress Effect of a modified formula consisted with Several Herbs. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology.* 2003;17(6):1533-7.
30. Coulter ID. Evidence based complementary and alternative medicine: promises and problems. *Forsch Komplementmed.* 2007;14(2):102-8.
31. Cho JH, Cho CK, Shin JW, Son JY, Kang W, Son CG. Myelophil, an extract mix of Astragali Radix and Salviae Radix, ameliorates chronic fatigue: a randomised, double-blind, controlled pilot study. *Complement Ther Med.* 2009;17(3): 141-6.