



Review Article / 종설

전신경화증의 한약치료에 대한 국내외 연구 동향

노중성¹, 김상찬¹, 변성희¹, 윤미정², 신순식^{3*}, 손동현^{4**}

¹대구한의대학교 한의과대학 방제학교실, ²목원대학교 의생명·보건학부
³동의대학교 한의과대학 방제학교실, ⁴부산대학교 의과대학 미생물학 및
면역학교실

Review of Research for Herbal Medicine on Systemic Sclerosis

Jong Seong Roh¹, Sang Chan Kim¹, Sung Hui Byun¹, Michung Yoon², Soon Shik Shin^{3*},
Dong Hyun Sohn^{4**}

¹Department of Herbal Prescription, College of Korean Medicine,
Daegu Haany University

²Division of Medical Engineering and Health Management, Mok-Won
University

³Department of Formula Sciences, College of Korean Medicine,
Dong-Eui University

⁴Department of Microbiology and Immunology, Pusan National
University School of Medicine

ABSTRACT

Objectives : Systemic sclerosis(SSc) is an autoimmune disease characterized by fibrosis of the skin and internal organs and vasculopathy. The purpose of this study was to investigate the trend in the research on SSc using herbal medicine.

Methods : We searched for papers which had both systemic sclerosis and herbal medicine from Pubmed, KCI and NDSL. After searching papers, we classified according to the study design and analyzed selected studies.

Results : 18 studies were searched. The types and numbers of study were as follows: 11 were *in vitro* or *in vivo* studies using herbal medicine or active components, and 7 were clinical research including case reports.

1. Herbal medicines include the therapeutic effects of “tonifying qi(補氣)” or “active blood(活血)” improved systemic sclerosis *in vivo* and *in vitro* studies.

2. Active components isolated from Herbal Medicine such as *Astragalus membranaceus*(黄芪), *Zhizi*(梔子), *Salvia miltiorrhiza*(丹蔘) have anti-fibrotic effects.
3. Clinical trials showed that herbal medicine can improve the symptom of systemic sclerosis including skin fibrosis, Raynaud's phenomenon, pain and gastric dysmotility.

Conclusions : This study showed that herbal medicine can be effective for treating SSc. However, further studies are needed to develop novel medicine for SSc.

Key words : Systemic sclerosis, Herbal medicine, Fibrosis.

I. 서론

전신경화증은 피부와 장기의 섬유화 및 혈관병증을 주요 증상으로 하는 자가면역질환이며, 희귀질환이지만 높은 이환율과 사망률을 가진다¹⁾. 전신경화증은 일반적으로 제한형과 미만형으로 분류가 되며, 제한형 전신경화증은 말초에 국한된 피부 경화증과 레이노 현상이 주로 나타나며, 미만형 전신경화증은 전신의 피부 경화증과 함께 내부 장기의 경화증이 나타나게 된다¹⁾. 전신경화증의 병인은 아직 대부분 알려지지 않았지만, 자가면역과 면역세포의 침윤 및 활성화가 이 질환의 주요 특징으로 알려져 있다²⁾.

현재 전신경화증에 대한 연구는 꾸준히 이어지고 있다. 이를 통해 전신경화증의 진단과 관리 방법이 계속 개선되고 있으며, 경피증 신발증, 폐동맥 고혈압, 수지 궤양, 위식도 역류 등 전신경화증의 일부 증상에 대한 치료는 가능해졌다¹⁾. 하지만 전신경화증의 주요 증상을 치료하기 위한 치료제는 아직 없다³⁾. 따라서 현재 전신경화증 치료제 개발을 위해 많은 연구가 이루어지고 있으며, 한약치료를 기반으로 한 치료제 개발 연구도 이루어지고 있다.

이에 본 연구는 한약치료를 사용하여 전신경화증 치료 효과 가능성을 입증한 연구를 검색하고 분석하였다. 이를 통해 현재까지 이루어진 연구들의 의의와 한계를 밝히고, 앞으로 이루어져야 할 연구의 방향을 제시하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 선정 기준

전신경화증에 대해 단미를 포함한 방제 및 한약제에서 추출한 유효성분을 사용하여 치료의 유효성을 검증하기 위한 실험연구, 임상연구를 모두 포함시켰다. 논문이 작성된 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였다.

2. 데이터베이스 및 검색방법

해외논문 검색은 Pubmed를 활용하였으며, 국내논문 검색은 KCI, NDSL을 통해 시행하였다. 검색어는 해외논문의 경우 'systemic sclerosis'와 'herbal medicine'을 포함하여 (systemic sclerosis OR scleroderma) AND (herb OR herbal medicine)으로 검색하였다. 국내논문은 '전신경화증' 혹은 '경피증'을 사용하여 검색하였다.

3. 최종선택 논문

데이터베이스 검색을 통해 총 99개의 국내외 논문이 검색되었고, 이중 제목과 초록을 통해 한약치료가 포함된 논문 18편을 최종적으로 선택하였다. (Figure 1.)

*Corresponding author: Soon Shik Shin, Department of Formula Sciences, College of Korean Medicine, Dong-Eui University, 52-57, Yangjeong-ro, Busanjin-gu, Busan, 47227, Republic of Korea.

Tel : +82-51-850-7414, Fax : +82-51-853-4036, E-mail : ssshin@deu.ac.kr

**Corresponding author: Dong Hyun Sohn, Department of Microbiology and Immunology, Pusan National University School of Medicine, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, 50612, Republic of Korea.

Tel : +82-51-510-8095, E-mail : dhsohn@pusan.ac.kr

•Received : November 11, 2020 / Revised : November 23, 2020 / Accepted : November 25, 2020

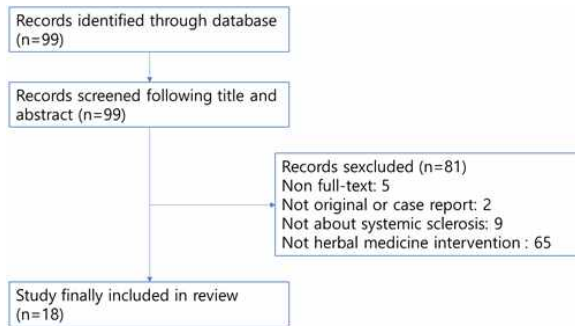


Figure 1. Flowchart of the literature selection process.

III. 본론

1. 方劑를 사용한 실험 연구

方劑를 사용한 전신경화증 실험 논문은 모두 7편이 있으며, 4개의 方劑가 실험에 사용되었다. (Table 1.) Bian Hua(2009)의 연구는 전신경화증 환자를 중약군(溫陽化濁通絡方), 서약군(Prednisone, D-penicillamine), 중서의결합군(溫陽化濁通絡方+Prednisone, D-penicillamine)으로 나누어 각각의 약을 한 달간 복용시킨 후 혈청을 수집하였고, 그 혈청을 전신경화증 환자와 건강한 사람의 피부섬유아세포에 처리하였다. 혈청을 처리한 피부섬유아세포는 모두 증식이 억제되었는데, 특히 중서의결합군의 혈청이 세포 증식 억제 효과가 가장 뛰어났다. 또한 중약군의 혈청은 피부섬유아세포의 세포주기를 조절하여 증식을 억제하는 것을 확인하였다⁴⁾.

그리고 2015년에는 溫陽化濁通絡方을 복용한 전신경화증 환자의 혈청을 전신경화증 환자와 건강한 사람의 피부섬유아세포에 처리하였을 때 섬유화 발생과 관련이 있는 TGF- β 1과 p-Smad2/3, collagen-I, III의 발현이 감소하고, 섬유화를 억제시키는 Smad7의 발현이 증가하는 것을 확인하였다. 또한 혈청을 처리한 전신경화증 피부섬유아세포에서 MMP-9의 발현이 증가하고 TIMP-1의 발현이 감소하는 것을 확인하였다⁵⁾.

Li Han(2016) 등은 溫陽化濁通絡方을 복용한 랫드의 혈청을 수집하여 전신경화증 피부섬유아세포에 처리하였다. 혈청을 처리한 섬유아세포는 cyclin D1과 survivin의 발현이 억제되었고, 이를 통해 세포의 증식이 억제되고 세포자연사가 유도되는 것을 확인하였

다⁶⁾.

Qian Wang(2018) 등은 bleomycin으로 전신경화증을 유발시킨 마우스 모델을 이용하여 溫陽化濁通絡方의 투여가 전신경화증에 어떠한 영향을 미치는지 확인하였다. 溫陽化濁通絡方은 전신경화증 질환모델 마우스의 진피층 두께를 감소시키고, 섬유화와 관련이 있는 Wnt1, β -catenin, TCF4, cyclin D1, survivin, VEGF, CTGF, FN1, collagen-I, III의 발현을 억제하고, GSK3 β 와 DKK1의 발현을 증가시켰다⁷⁾.

Ting Wu(2014) 등은 益氣活血湯을 이용하여 *in vivo* 연구와 *in vitro* 연구를 모두 진행하였다. 益氣活血湯을 전신경화증 마우스 모델에 투여하였을 때, 피부 진피층의 두께를 감소시키고, col1a2, col3a1, CTGF의 발현을 감소시켰다. 그리고 전신경화증 피부섬유아세포와 NIH/3T3 세포에 益氣活血湯을 처리하였을 때 col1a2, col3a1, CTGF, SPARC와 TGF- β 1의 발현을 감소시켰으며, NIH/3T3 세포에서는 Smad3의 인산화를 억제하였다⁸⁾.

Qiao Wang(2019)의 연구는 시스템 생물학을 이용하여 전신경화증에 대한 桂枝茯苓丸의 약리학적 메커니즘을 분석하였다. 또한 桂枝茯苓丸이 MRC-5 세포의 증식을 억제하고, Raw264.7 세포에서 TLR-4 신호전달을 하향조절하여 전신경화증에 효과가 있음을 확인하였다⁹⁾.

Minhui Su(2019)의 연구는 補肺清瘀顆粒이 전신경화증 마우스 모델에서 Notch-1/Jagged-2 신호전달을 억제하여, 진피층의 두께를 감소시키고, 피부의 콜라겐 양과 α -SMA의 발현이 감소한 것을 확인하였다³⁾.

2. 유효성분을 사용한 실험 연구 (Table 2.)

Qing Qi(2014)의 연구는 黃芪의 유효성분인 astragaloside IV의 전신경화증 치료효과를 연구하였다. 전신경화증 마우스 모델에서 astragaloside IV의 투여는 피부 진피층의 두께를 감소시키고, collagen-I과 fibronectin의 발현을 감소시켰다. 그리고 전신경화증 피부섬유아세포에 astragaloside IV를 처리하였을 때 collagen-I과 fibronectin의 발현을 감소시키고 Fli-1의 발현을 증가시켰다¹⁰⁾.

Qing Qi 등은 2017년 梔子の 유효성분인 geniposide을 사용하여 *in vivo* 연구와 *in vitro* 연구를 진행하였다. Geniposide를 전신경화증 마우스 모델에 투여

하였을 때 진피층의 두께와 α -SMA positive cell의 수가 감소하고, 피하조직 모세혈관의 감소가 억제되었다. 그리고 bleomycin으로 내피세포-중간엽 이행과정(EndMT)을 유도한 혈관내피세포(HUVECs)에 geniposide를 처리하였을 때, 외피세포 관련 인자(FSP1, collagen, α -SMA) 및 EndMT 관련 핵심 인자(Slug, Snail)가 줄어들었으며, 인산화된 mTOR와 S6의 발현이 감소되었다¹¹⁾.

Qingmei Liu(2019) 등은 丹蔘의 유효성분인 salvanolic acid B의 전신경화증 치료효과를 연구하였다. Salvanolic acid B를 전신경화증 마우스 모델에 투여하였을 때 피부의 진피층 두께와 콜라겐 함량이 감소하였고, coll1a1, coll1a2, coll1a3, CTGF, PAI-1과 α -SMA의 발현이 감소하였다. 또한 전신경화증 피부섬유아세포에서 Smad3와 ERK1/2의 인산화가 억제되었다¹²⁾.

Ying Jiang(2019) 등은 丹蔘의 또 다른 유효성분인 tanshinone II A를 사용하여 연구하였는데, 전신경화증 질환 마우스 모델과 혈관내피세포(HUVECs)를 사용하였다. 동물실험에서는 tanshinone II A가 전신경화증 마우스의 진피층 두께를 감소시키고 피하지방층 두께를 증가시켜 피부 경화증을 호전시켰으며, α -SMA, coll1a1와 coll1a2의 mRNA 수준을 감소시켰다. 혈관내피세포(HUVECs)에 Tanshinone II A를 처리하였을 때 VE-Cadherin과 CD31의 발현 수준을 증가시켰으며, collagen-I, III, α -SMA와 FSP1의 발현 수준을 감소시키고, 혈관 형성을 촉진하였다. 이는 EndMT를 조절하여 전신경화증 치료효과가 있을 것으로 사료된다¹³⁾.

3. 方劑를 사용한 임상 연구 및 증례 보고

전신경화증 환자에게 한방치료를 한 임상연구는 2건, 증례보고는 5건이 있었다(Table 3.). 증례보고는 국내논문은 총 4편으로 모두 한약치료와 더불어 침치료 등을 동반하였으며, 국외논문은 1편이 있었다.

Bian Hua(2015) 등은 82명의 전신경화증 환자를 치료군(溫陽化濁通絡方 + methotrexate, prednisone 복용)과 대조군(methotrexate, prednisone 복용)으로 나누어 6개월간 치료를 한 후 치료전과 치료후의 혈청을 분석하였다. 그 결과 두 그룹 모두 치료전보다 치료후에 전신경화증 증상이 호전되었다. 또한 혈청의 Th17 및 Th17/Treg의 비율이 낮아졌고, 혈청내

IL-17, vWF, PIIINP의 발현이 감소하였으며, 그 효과는 대조군보다 치료군이 더 뛰어났다. 그리고 치료군에서는 혈청 I CTP의 농도가 증가하였다.¹⁴⁾

Jing Zhou(2018) 등은 142명의 전신경화증 환자를 치료군(TSD군, 桃紅四物湯 藥浴療法 + prednisone 투여)과 대조군(placebo군, placebo 藥浴療法 + prednisone 투여)으로 나누어 12주간 치료하였다. 치료 종료 후 두 그룹 모두 환자의 삶의 질(quality of life, QOL), 시각적 통증 평가 척도(visual analogue scale, VAS), 적혈구 침강속도(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 및 C-반응단백(c-reactive protein, CRP) 수치가 개선되었으며, 로드난 피부 점수(modified Rodnan skin score, MRSS)와 레이노 현상(Raynaud's phenomenon, RP) 점수는 치료군에서만 개선되었다. 전반적인 치료 효과는 치료군이 대조군에 비해 유의하게 높았다¹⁵⁾.

장선영(2004) 등은 Systemic sclerosis Sine Scleroderma 환자의 위운동장애를 치료하였다. 환자에게 消積健脾丸, 建理湯, 理中湯加味方을 차례로 투여하였으며, 침치료와 온찜질을 병행하였다. 12일간의 치료 후 환자의 소화불량증이 호전되었으며, 위운동 개선에 의해 소화불량증이 호전된 것을 확인하였다¹⁶⁾.

Xiao Song Liu(2010) 등은 구강안면의 국소피부경화증 환자 2명을 치료하였다. 1명의 환자는 9개월간 丹蔘만 투여하였으며, 다른 1명의 환자는 9개월간 丹蔘과 asiaticoside를 병용 투여하였다. 치료 후 두 환자 모두 피부경화증이 치유되었는데, 치료효과는 丹蔘과 asiaticoside를 병용 투여한 경우가 더욱 뛰어났다¹⁷⁾.

김명관(2016) 등은 진행성 전신경화증 진단을 받은 환자에게 한 달 동안 양·한방 치료를 병행하였다. 한방치료는 桂枝加朮附湯加味方을 투여하고, 침치료, 뜸치료 및 물리치료를 병행하였으며, 양방치료로 피부경화치료제인 알타민캡슐을 복용하였고, 아달라트 오로스정, 리바로정, 소론도정, 낙센에프정 등의 약물을 함께 복용하였다. 한 달간의 치료 후 환자의 레이노 증후군이 호전되었으며, 사지말단의 체온이 증가하였다. 또한 전신 관절의 통증이 완화되었으며, 경피증환자를 위한 일상생활수행능력 평가 점수(activities of daily living questionnaire score)가 호전되었다¹⁸⁾.



장영우(2018) 등은 전신경화증 진단을 받은 환자의 레이노 증후군을 치료하였다. 한약치료로 八味地黃湯加味方を 사용하였고, 침치료를 병행하였다. 3개월간의 치료 후 손톱과 손가락 피부의 색이 회복되었으며, 레이노 현상과 통증이 완화되었고, 손바닥의 체온이 상승하였다¹⁹⁾.

박소현(2019) 등은 소아 류마티스 관절염으로 유발된 경피증 환자를 치료하였다. 羌活檳蘇散을 경구투여하고 桃紅四物湯을 외용제로 사용하였으며 침치료, 뜸치료와 물리치료를 병행하였다. 20일간의 치료 후 통증과 피부소양증이 호전되었으며, 왼쪽 다리의 경피증이 완화되었다²⁰⁾.

Table 1. *In vivo* and *in vitro* Studies of Herbal Medicine on Systemic sclerosis

Study	Animal/cell type	Intervention (dose)	Result
Bian Hua et al (2009) ⁴⁾	Primary fibroblasts	Wenyang Huazhuo Tongluo recipe(溫陽化濁通絡方) contained serum from patients with SSc	Inhibit the proliferation of dermal fibroblasts Block the progression of dermal fibroblasts into phase G2-M stage
Bian Hua et al (2015) ⁵⁾	Primary fibroblasts	Wenyang Huazhuo Tongluo recipe(溫陽化濁通絡方) contained serum from patients with SSc	Decrease expression levels of TGF-β1 RI and p-Smad2/3 protein Decrease mRNA expression levels of collagen-I, III
Li Han et al (2016) ⁶⁾	Primary fibroblasts from progressive SSc patients	Wenyang Huazhuo Tongluo(溫陽化濁通絡方) contained serum from SD rats	Inhibit proliferation of fibroblasts Induce cell apoptosis in fibroblasts Decrease expression level of cyclin D1 and survivin
Qian Wang et al (2018) ⁷⁾	Female C57BL/6 mice	Wenyang Huazhuo Tongluo(溫陽化濁通絡方) (11.75, 23.5 or 47 g/kg/day, oral administration)	Decrease dermal thickening Decrease expression levels of Wnt1, β-catenin, TCF4, cyclin D1, survivin, VEGF, CTGF, FN1, collagen-I, III Increase expression levels of GSK3β and DKK1
Ting Wu et al (2014) ⁸⁾	Female C57BL/6 mice	Yiqihuoxue formula(益氣活血湯) (23 g/d/kg, oral administration)	Decrease dermal thickening and gene expressions of colla2, col3a1 and CTGF
	Primary fibroblasts from SSc patients NIH/3T3 fibroblasts	Yiqihuoxue formula(益氣活血湯) (10 mg/ml)	Decrease gene expressions of colla2, col3a1, CTGF, SPARC, TGF-β1 in SSc dermal fibroblasts and NIH/3T3 fibroblasts Decrease phosphorylation of Smad3 in NIH/3T3 fibroblasts
Qiao Wang et al (2019) ⁹⁾	MRC-5 cell Raw264.7 cell	Gui-zhi-fu-ling-wan(桂枝茯苓丸) (0, 50, 250, 625, and 1250 μg/ml)	Inhibit the proliferation of the MRC-5 cell Down-regulation of activated TLR-4 signaling
Minhui Su et al (2019) ³⁾	Female BALB/c mice	Bufei Qingyu Granules(補肺清瘀顆粒) (34.72 g/kg, oral administration)	Decrease dermal thickness, hydroxyproline content level and α-SMA, Notch-1 and Jagged-2 expression

SSc, systemic sclerosis; TGF-β1, Transforming growth factor β1; TCF4, Transcription factor 4; VEGF, vascular endothelial growth factor; CTGF, connective tissue growth factor; FN1, Fibronectin1; GSK3β, glycogen synthase kinase 3β; DKK1, Dickkopf-related protein 1; SPARC, Secreted protein, acidic and rich in cysteine; α-SMA, α-smooth muscle actin.

Table 2. *In vivo* and *in vitro* Studies of Active Components isolated from Herbal Medicine on Systemic sclerosis

Study	Animal/cell type	Intervention (dose)	Result
Qing Qi et al (2014) ¹⁰⁾	Female C57BL/6 mice	Astragaloside IV (2 or 4 mg/kg, oral administration)	Decrease dermal thickness and gene expressions of collagen-I and fibronectin
	Dermal fibroblasts from SSc patients	Astragaloside IV (30 μ M)	Decrease expressions of collagen-I, fibronectin and p-Smad3 Increase expressions of Fli-1
Qing Qi et al (2017) ¹¹⁾	Female C57BL/6J mice	Geniposide (40 mg/kg, subcutaneous injection)	Decrease dermal collagen thickness and α -SMA positive cells Inhibit dermal capillary loss
	The human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) line	Geniposide (200 μ g/ml)	Increase expression of endothelial cell biomarkers (E-Cadherin and CD31) Decrease mesenchymal cell biomarkers (FSP1 and α -SMA) and key factors of the mTOR signaling (p-mTOR and p-S6) and EndMT (Slug, Snail, and Twist)
Qingmei Liu et al (2019) ¹²⁾	Female C57BL/6 mice	Salvianolic acid B (10 mg/kg, intraperitoneal administration)	Decrease dermal thickness, collagen content and the expression of colla1, colla2, colla3, CTGF, PAI-1
	Human skin fibroblasts from SSc patients	Salvianolic acid B (50 μ g/ml)	Decrease expression of collagen-I, FN1, CTGF, PAI-1, α -SMA, phosphorylation of Smad3 and ERK1/2
Ying Jiang et al (2019) ¹³⁾	Female C57BL/6 mice	Tanshinone IIA (10 mg/kg, intraperitoneal administration)	Decrease dermal thickness and increase subcutaneous fat thickness Decrease mRNA levels of α -SMA, colla1 and colla2 Decrease α -SMA/CD31 double-positive cells
	HUVECs	Tanshinone IIA (10 μ g/ml)	Increase protein levels of VE-Cadherin and CD31 Decrease protein levels of Collagen-I, III, α -SMA and FSP1 Restored tube formation destroyed by BLM Decrease protein levels of key factors of EndMT (Slug and Twist)

SSc, systemic sclerosis; Fli-1, Friend leukemia integration 1 transcription factor; α -SMA, α -smooth muscle actin; CD31, cluster of differentiation 31; FSP1, fibroblast-specific protein 1; mTOR, mammalian target of rapamycin; EndMT; endothelial to mesenchymal transition; CTGF, connective tissue growth factor; PAI-1, Plasminogen activator inhibitor-1; FN1, Fibronectin1; ERK, extracellular-signal-regulated kinase; BLM, bleomycin.

Table 3. Clinical Research including Case Reports of Herbal Medicine on Systemic sclerosis

Study	Patient	Intervention (period)	Result
Bian Hua et al (2015) ¹⁴⁾	82 SSc patients	Treatment group: Wenyang Huazhuo Tongluo recipe(溫陽化濁通絡方) + Methotrexate and prednisone (6 months) Control group: Methotrexate and prednisone (6 month)	Decrease the percentage of Th17, ratios of Th17/Treg and the serum level of IL-17, vWF and PIIINP in the two groups. Increase the level of I CTP in the treatment group. Decrease skin score and disease activity index in the two groups.



Jing Zhou et al (2018) ¹⁵⁾	142 SSc patients	TSD group: Bathing with Taohong Siwu Decoction (TSD, 桃紅四物湯) + oral prednisone (12 weeks) Placebo group: Bathing with placebo + oral prednisone (12 weeks)	QOL, physician VAS, patient VAS, ESR and CRP were improved in both groups MRSS and RP score were improved only in the TSD group The overall treatment effect was significantly higher in the TSD group than in the control group
Sun-Young Jang et al (2004) ¹⁶⁾	1 systemic sclerosis sine scleroderma patients with gastric dysmotility	Sojeokgeonbihwan(消積健脾丸), Geollitang(建理湯), Ijungtanggamibang(理中湯加味方) + acupuncture, heat pack	Improvement of dyspeptic symptoms
Xiao Song Liu et al (2010) ¹⁷⁾	2 orofacial localized scleroderma patients	Salvia miltiorrhiza(丹蔘) + asiaticoside ointment(9months)	Remission of the lesion along the mandibular labial mucosa.
Myung Kwan Kim et al (2016) ¹⁸⁾	1 SSc patient	Gyejigachulbutanggamibang(桂枝加朮附湯加味方) + acupuncture, moxibustion, physical therapy (28 days)	Increase the average peripheral body temperature Decrease VAS (from 7.43 to 5.43) and the ADL questionnaire score (from 17 to 12)
Young-Wo Jang et al (2018) ¹⁹⁾	1 SSc patient with Raynaud syndrome	Palmijihwangtanggamibang(八味地黃湯加味方) + acupuncture (3 months)	Recover the color of both fingernails and finger skins Decrease Raynaud phenomenon, palm flaring and VAS (from 8 to 2) Increase palm skin temperature
Park So Hyun et al (2019) ²⁰⁾	1 patient with scleroderma caused by juvenile idiopathic arthritis	Ganghwalbinsosan(羌活檳蘇散), TaohongSiwuDecoction(桃紅四物湯) + acupuncture, moxibustion, physical therapy (20 days)	Improvement of the symptoms including pain, pruritus and scleroderma of the left leg

SSc, systemic sclerosis; Th17, T helper 17 cells; Treg, regulatory T cells; IL-17, Interleukin 17; vWF, Von Willebrand Factor; PIIINP, Procollagen III amino-terminal propeptide; ICTP, Carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; QOL, quality of life; VAS, visual analog scale; ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; CRP, C-reactive protein; MRSS, modified Rodnan skin score; RP, Raynaud's phenomenon; ADL, Activities of Daily Living.

IV. 고찰

전신경화증은 피부와 전신 장기에 섬유화가 진행되는 희귀성 자가면역 질환이다²¹⁾. 이 질병은 피부의 섬유화 이 외에 혈관 합병증, 심장과 폐의 섬유화, 염증성 근육 병증 및 관절염 등이 나타날 수 있다²²⁾. 그리고 위장관에서 병변이 진행되는 경우 소화기능을 저하시켜 영양 실조를 유발할 수 있으며 삶의 질을 저하시킬 수 있다¹⁶⁾. 또한 심장과 폐에 섬유화가 진행되어, 폐동맥고혈압이 나타날 경우 3년 생존율이 47~56%에 불과할 정도로 예후가 불량한 질환 중 하나이다²³⁾.

현재까지 전신경화증을 진단할 수 있는 검사 방법은 개발되지 않았고, 2013년 미국류마티스학회/유럽 류마티스학회는 양측 손가락 피부 경화, 손가락 부종, 수지 함요반흔, 간질성 폐질환, 폐동맥고혈압, 전신경화증 특이 자가항체 등을 포함하는 9개 증상의 항목으로 전신경화증 진단 분류기준을 정리하였으며, 현재 이 기준에 의해 전신경화증을 진단하고 있다²¹⁾.

전신경화증은 매우 복잡한 질병이며, 병인이 아직까지 정확히 알려지지 않았지만²⁾, 현재까지 진행된 연구에 의하면 감염원을 포함한 환경적 요인과 유전적 요인이 전신경화증의 발병에 영향을 주는 것으로 여겨진다²⁴⁾. 이러한 요인들이 비정상적인 면역의 활성화를 유발시키며, 이로 인해 내피세포가 자가면역

의 공격을 받아 비정상적으로 활성화되거나 손상되어 혈관의 구조가 변화하게 된다²⁴⁾. 이는 혈관의 손상을 유발하고 내피세포의 전이와 조직의 저산소증을 일으키며, 동시에 섬유아세포를 활성화하여 피부나 여러 조직에서 섬유증이 발생하게 된다²⁴⁾.

최근 몇 년 동안 전신경화증의 발병 기전에 대한 이해는 상당히 향상되었고, 이 질병의 일부 합병증에 대한 관리가 상당히 진전이 있었다²²⁾. 이로 인해 전신경화증 환자의 생존율과 삶의 질이 향상 되었으나²²⁾, 아직 이 질병의 주요 증상에 대한 표준화되고 효과적인 치료법은 없으며²⁵⁾, 현재 전신경화증의 치료를 위해 비스테로이드성 소염진통제 혹은 스테로이드를 중심으로 하는 대증요법이 사용되고 있다²⁶⁾. 최근 면역억제제인 tocilizumab, rituximab과 항섬유화제인 nintedanib이 전신경화증에 효과적일 수 있다고

보고되었으나²⁷⁾, 효과적인 전신경화증 치료제 개발을 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

韓醫學에서의 전신경화증은 硬皮症이라고 불리며, 皮痺나 肌痺와 같은 痺症에 포함이 된다¹⁸⁾. 痺症은 氣血이 부족하고 腠理가 튼튼하지 못할 때에 風寒濕邪가 침입하여 經絡氣血의 순환을 장애를 받고, 肌膚가 영양을 받지 못하여 생기며^{19,28)}, 오래 경과할 경우 내부장기에까지 영향을 미치게 된다¹⁸⁾. 皮痺는 크게 風濕外襲型, 氣虛血瘀型, 脾胃兩虛型으로 나눌 수 있으며, 祛風除濕, 活血通絡하거나, 益氣活血, 化瘀通絡 혹은 溫腎補脾, 活血軟堅의 治法을 사용할 수 있다²⁹⁾.

현재까지 한의약을 이용하여 전신경화증을 연구한 논문은 총 18편이 검색되었으며, 方劑는 단미를 포함하여 모두 12개가 사용되었다. (Table 4.)

Table 4. Constituent of Herbal Medicine

Herbal medicine	Constituent
Wenyang Huazhuo Tongluo recipe (溫陽化濁通絡方)	Herba Epimedii(淫羊藿), Astragalus membranaceus(黃芪), Glechomae longitubae(金錢草), Cinnamomi cassia(桂枝), Dioscorea opposita(山藥), Semen Sinapis albae(白芥子), Codonopsis pilosula(黨參), Fasciculus vascularis Luffae(絲瓜絡), Rehmanniae praeparata(熟地黃), Capparis zeylanica Linn.
Yiqihuoxue formula (益氣活血湯)	Astragalus membranaceus(黃芪), Salvia miltiorrhiza(丹蔘), Angelica sinensis(當歸), Caulis spatholobi(雞血藤), Semen persicae(桃仁), Tuyuan, Agkistrodon piscivorus, Centella asiatica, Ganoderma lucidum(靈芝), Herba Epimedii(淫羊藿), Poria peel(茯苓皮), Radix glycyrrhizae(甘草)
Gui-zhi-fu-ling-wan (桂枝茯苓丸)	Cinnamomum cassia(桂枝), Poria cocos(茯苓), Semen persicae(桃仁), Paeonia albiflora(芍藥), Cortex moutan(牡丹皮)
Bufei Qingyu Granules (補肺清瘀顆粒)	Astragalus membranaceus(黃芪), Codonopsis pilosula(黨參), Dioscorea opposita(山藥), Cortex moutan(牡丹皮), Salvia miltiorrhiza(丹蔘), Angelica sinensis(當歸), Prunus persica(桃仁), Schisandra chinensis(五味子), Campsis grandiflora(金藤花), Platycodon grandiflorum(桔梗)
Taohong Siwu Decoction (桃紅四物湯)	Semen persicae(桃仁), Angelica sinensis(當歸), Rehmanniae Radix Recens(生地黃), Paeoniae Radix Rubra(赤芍藥), Cnidii Rhizoma(川芎), Carthami Flos(紅花)
Sojeokgeonbihwan (消積健脾丸)	No constituent in article
Geollitang (建理湯)	Cinnamomum cassia(桂枝), Radix glycyrrhizae(甘草), Zizyphi Fructus(大棗), Zingiberis Rhizoma Recens(生薑), Paeonia albiflora(芍藥), Oryza sativa cum Hordeum vulgare(飴糖), Panax ginseng(人蔘), Atractylodis Rhizoma Alba(白朮), Zingiberis Rhizoma(乾薑)
Ijungtanggamibang (理中湯加味方)	Panax ginseng(人蔘), Atractylodis Rhizoma Alba(白朮), Zingiberis Rhizoma(乾薑), Radix glycyrrhizae(甘草), Crataegi Fructus(山楂), Fructus Amomi(砂仁), Fraxini Cortex(陳皮)
Gyejigachulbutangg amibang (桂枝加朮附湯加味方)	Cinnamomi cortex(肉桂), Paeoniae Radix Rubra(赤芍藥), Zizyphi Fructus(大棗), Zingiberis Rhizoma(乾薑), Radix glycyrrhizae(甘草), Ponciri Fructus Immaturus(枳實), Atractylodis Rhizoma(蒼朮), Atractylodis Rhizoma Alba(白朮), Coicis Semen(薏苡仁), Aconiti Lateralis Radix Preparata(附子), Angelica sinensis(當歸), Astragalus membranaceus(黃芪)
Palmijhwangtangga	Rehmanniae Radix(熟地黃), Dioscorea opposita(山藥), Corni Fructus(山茱萸),

mibang (八味地黄湯加味方)	Cortex moutan(牡丹皮), Poria Hoelen(白茯苓), Alimatis Rhizoma(澤瀉), Cinnamomi cortex(肉桂), Aconiti Lateralis Radix Preparata(附子(炮)), Notopterygii Rhizoma(羌活), Carthami Flos(紅花), Caesalpiniae Lignum(蘇木)
Ganghwalbinsosan (羌活續蘇散)	Allii Radix(蔥白), Zingiberis Rhizoma Recens(生薑), Atractylodis Rhizoma(蒼朮), Fraxini Cortex(陳皮), Poria Hoelen(赤茯苓), Clematidis Radix(威靈仙), Achyranthis Radix(牛膝), Cimicifugae Rhizoma(升麻), Perillae Folium(紫蘇葉), Cyperi Rhizoma(香附子), Arecae Semen(檳榔子), Atractylodis Rhizoma Alba(白朮), Sinomenii Radix(防己), Chaenomelis Fructus(木瓜), Angelicae Pubescentis Radix(獨活), Angelica sinensis(當歸), Notopterygii Rhizoma(羌活), Radix glycyrrhizae(甘草)

먼저, *in vivo* 연구와 *in vitro* 연구에는 溫陽化濁通絡方, 益氣活血湯, 桂枝茯苓丸과 補肺清瘀顆粒의 총 4개의 방제가 사용되었다.

溫陽化濁通絡方은 南陽張仲景國醫大學校의 한 연구팀이 전신경화증을 치료하기 위해 새롭게 만들어낸 方劑로, 補肺健脾益腎, 化濁通絡의 효능을 지니고 있어⁶⁾ 氣虛血瘀型이나 脾腎兩虛型의 皮膚에 응용이 가능하다. 益氣活血湯은 黃芪와 丹蔘이 주요 약재이며⁸⁾, 이 두 약재는 Smad2의 인산화와 α -SMA의 발현을 억제하여 간섬유화를 조절하는 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 또한 이 方劑는 益氣活血의 효능을 지니고 있기 때문에, 皮膚의 氣虛血瘀型에 사용할 수 있다. 桂枝茯苓丸은 항암작용, 항산화작용, 항염작용, 동맥경화 개선작용 등을 하는 것으로 알려져 있으며³¹⁾, 活血化瘀의 효능이 있어 瘀血 치료에 사용하는 대표적인 처방 중의 하나이기 때문에³²⁾, 血瘀로 인한 硬皮症에 사용이 가능하다. 補肺清瘀顆粒은 江蘇省中醫院에서 전신경화증 치료를 위해 개발한 방제로, 黃芪, 丹蔘, 當歸가 주요 약재이며, 補益肺氣, 清瘀通絡의 효능을 가지고 있어³⁾, 氣虛血瘀型의 硬皮症에 응용할 수 있다.

종합해 보면, *in vivo* 연구와 *in vitro* 연구에 쓰인 方劑는 모두 皮膚의 辨證施治에 적합하였으며, 주로 活血作用이 있어 瘀血을 제거하거나 補益作用이 있어서 氣虛를 치료하는 작용을 지닌다. 이 4개의 方劑는 각각 전신경화증 마우스 모델의 피부 섬유화증상을 개선하고, 섬유아세포의 증식을 억제하거나, 섬유화와 관련된 여러 인자들을 조절하였으므로, 전신경화증 치료에 효과적일 것으로 사료된다.

한약제에서 추출한 유효성분을 사용한 실험 논문은 모두 4편이 있었으며, 黃芪, 梔子, 丹蔘의 유효성분이 사용되었다. 黃芪는 補氣固表 효능이 있는 대표적인 補氣藥이며³³⁾, 黃芪에서 추출한 Astragaloside IV

는 항염증 효과가 있고³⁰⁾, 최근 연구에 따르면 간섬유증 개선 효과도 보고되었다³⁴⁾. 梔子は 清熱利濕, 涼血의 효능이 있으며³³⁾, 유효성분인 geniposide는 항산화, 항암 등의 효과가 알려져 있으며^{35,36)}, 간섬유화를 억제하는 효과도 보고되었다³⁷⁾. 丹蔘은 活血祛瘀의 효능이 있는 한약재이며³³⁾, 丹蔘에서 추출된 유효성분 중 2가지가 전신경화증 연구에 사용되었다. Salvanolic acid B는 丹蔘의 주요 유효성분 중 하나이며, 항산화, 항염증 효과가 보고되어 있으며³⁸⁾, 폐섬유증과 간섬유증에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다^{39,40)}. 또 다른 유효성분인 Tanshinone II A 역시 항염증 효과와 함께 신장의 섬유증을 비롯한 여러 장기의 섬유증에 효과가 있는 것으로 보고되었다^{13,41,42)}. 위 4개의 유효성분은 모두 *in vivo*와 *in vitro* 연구가 병행되었으며, 전신경화증 마우스의 피부 섬유화를 억제하고, *in vivo*와 *in vitro* 연구 모두에서 전신경화증과 관련된 인자가 개선되었다.

임상연구는 모두 2편이 있었으며, 溫陽化濁通絡方과 桃紅四物湯이 사용되었다. Bian Hua 등은 溫陽化濁通絡方을 전신경화증 환자에게 투여한 후 환자의 혈청을 조사하였고, 전신경화증을 비롯한 자가면역질환과 관련된 Th17 세포와 IL-17 등의 수준이 개선된 것을 확인할 수 있었다^{14,43)}. Jing Zhou 등은 桃紅四物湯을 사용하여 전신경화증 치료를 하였는데, 일반적인 경구투여방법이 아닌 藥浴療法을 사용하였고, 이는 전신경화증 환자의 전반적인 증상 개선에 도움을 주었다. 藥浴療法은 外治療法에 속하는 치료법으로, 약물의 유효성분을 피부를 통해 흡수하게 하는데⁴⁴⁾, 이는 전신경화증의 피부증상 치료에 효과적일 것이라 생각한다. 이 두 개의 임상연구는 한약치료가 전신경화증 개선에 도움이 되는 것으로 보고하였으나, 면역억제제를 병용하여 치료를 진행하였기 때문에, 方劑의 단독투여도 유효한 치료효과가 있을지는

알 수 없는 한계가 있다.

方劑를 이용한 전신경화증 관련 증례 보고는 모두 5편이 있었으며, 8개의 方劑가 사용되었다. 그 중 전신경화증의 주요증상인 피부경화를 포함한 전반적인 증상을 치료한 논문이 3편이었으며, 각각 桂枝加朮附湯加味方, 羌活檳蘇散, 桃紅四物湯, 丹蔘이 사용되었다. 桂枝加朮附湯은 손가락의 굴신불리, 관절통을 완화하는 작용이 있는데, 여기에 氣血의 虛弱을 도와주는 黃芪, 當歸와 기혈순환을 도와주는 蒼朮, 白朮, 薏苡仁, 枳實을 가미하여 硬皮症 치료에 사용하였다¹⁸⁾. 소아류마티스 관절염으로 생긴 경피증에는 羌活檳蘇散과 桃紅四物湯이 사용되었는데, 羌活檳蘇散은 祛風濕하고 氣血凝滯를 소동시키는 작용을 하며, 桃紅四物湯은 活血祛瘀, 溫經止痛의 효능이 있어²⁰⁾, 祛風除濕, 活血通絡을 하게 되어 전신경화증 치료에 사용하였다. 丹蔘은 活血祛瘀의 효능이 있는 한약재로서³³⁾, 血瘀型의 전신경화증에 사용할 수 있으므로 구강의 국소경피증 환자의 치료에 사용되었다. 3편의 논문 모두 한약치료로 피부경화증이 호전되었으며, 그 외 레이노 현상이나 통증이 함께 완화되는 경우도 있었다.

전신경화증으로 인해 속발된 여러 증상을 치료한 증례 보고도 2편이 있었다. 하나는 전신경화증으로 속발된 레이노 증후군을 치료한 논문으로, 八味地黃湯加味方이 사용되었다. 八味地黃湯은 溫補腎陽, 益氣補血의 효능이 있으며, 氣滯血瘀, 濕痰을 제거하는 羌活, 紅花, 蘇木을 가미하여 전신경화증 치료에 사용하였으며, 레이노 증후군이 호전됨을 확인하였다¹⁹⁾. 다른 하나는 전신경화증으로 인한 위운동성장애를 치료하였으며, 消積健脾丸, 建理湯, 理中湯加味方을 사용하였다. 이 3가지 방제는 소화불량증 치료를 위해 사용되었으며, 脾胃虛寒證에 食滯가 겸한 증상을 개선시켜 소화불량이 단기간에 호전된 것을 확인하였다¹⁶⁾.

증례보고에 쓰인 方劑는 다양한 작용을 지녔지만, 모두 活血이나 益氣 작용이 있는 方劑가 사용되었으며, 氣虛血瘀型, 脾腎兩虛型의 전신경화증에 효과가 있을 것이라 사료된다. 하지만 증례보고 5편 모두 침 치료 등 다른 한방치료와 병행하거나 양약을 함께 투여하여 치료하였으므로, 한약 단독 투여의 전신경화증 치료효과는 정확히 알기 어려운 한계가 있었다. 총 18편의 논문을 검토한 결과 14편은 모두 중국에서

연구된 것이며, 4편이 국내에서 연구된 논문이었다. 더욱이 국내 논문 4편은 모두 증례 보고에 해당하였고 실험 연구는 전무하였다. 그러므로 추후 한의학을 이용한 전신경화증 실험 연구가 필요하다고 사료된다. 또한 증례보고의 경우 국내 논문 4편 중 2편은 전신경화증의 주요증상이 아닌 속발된 합병증을 치료하는 연구였으므로, 이 질병의 주요증상인 피부경화증에 대한 임상 연구가 더 많이 진행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 결론

한약을 이용한 전신경화증의 연구동향을 파악하기 위해 국내외 검색엔진을 활용하여 관련 논문을 검색하였다. 그 결과 方劑를 이용한 실험논문 7편, 유효성분을 이용한 실험논문 4편, 증례보고 및 임상연구 논문 7편으로 총 18편을 최종 선정하였고, 이를 대상으로 전신경화증의 연구동향을 다음과 같이 분석하였다.

1. 方劑를 이용한 실험 논문은 補氣나 活血의 효능을 가진 4개의 方劑가 사용되었으며, *in vivo*와 *in vitro* 연구에서 한약의 전신경화증 개선 효과를 확인하였다.
2. 유효성분을 이용한 실험논문은 黃芪, 梔子, 丹蔘의 유효성분을 사용하였으며, *in vivo*와 *in vitro* 연구 모두에서 전신경화증 개선 효과를 확인하였다.
3. 증례보고 및 임상연구 논문은 단미를 포함한 10개의 方劑가 사용되었으며, 피부경화증을 개선하거나 전신경화증으로 속발된 레이노 증후군이나 위운동성장애를 개선하는 효과를 확인하였다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 한약은 전신경화증에 효과적인 치료법이 될 수 있으며, 이를 위해 한약을 이용한 전신경화증 연구가 더 많이 이루어져야 할 것이다.

Acknowledgement

This work was supported by a 2-Year Research Grant of Pusan National University.



References

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–99.
2. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(3):310–21.
3. Su M, Tian F, Ouyang B, Wu X, Guo F, Chen H, et al. Bufei Qingyu Granules Inhibit the Development of Systemic Sclerosis via Notch-1/Jagged-2 Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019;2019:6709278.
4. Bian H, Fan YS, Lou LH, Mao BY, Shi JY. [Effect of Wenyang Huazhuo Tongluo recipe contained serum on proliferation and cell cycle of systemic sclerosis skin fibroblasts]. *Zhong Yao Cai*. 2009;32(6):936–9.
5. Bian H, Lv Q, Huang XZ, Hu JL, Yang L, Mao BY. [Effects of Wenyang Huazhuo Tongluo Recipe Containing Serum on Transforming Growth Factor beta1/ Smad Signaling Pathway of Skin Fibroblasts in Systemic Sclerosis]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015;35(9): 1054–9.
6. Han L, Bian H, Ouyang J, Bi Y, Yang L, Ye S. Wenyang Huazhuo Tongluo formula, a Chinese herbal decoction, improves skin fibrosis by promoting apoptosis and inhibiting proliferation through down-regulation of survivin and cyclin D1 in systemic sclerosis. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:69.
7. Wang Q, Zang W, Han L, Yang L, Ye S, Ouyang J, et al. Wenyang Huazhuo Tongluo formula inhibits fibrosis via suppressing Wnt/beta-catenin signaling pathway in a Bleomycin-induced systemic sclerosis mouse model. *Chin Med*. 2018;13:17.
8. Wu T, Chu H, Tu W, Song M, Chen D, Yuan J, et al. Dissection of the mechanism of traditional Chinese medical prescription-Yiqihuoxue formula as an effective anti-fibrotic treatment for systemic sclerosis. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:224.
9. Wang Q, Shi G, Zhang Y, Lu F, Xie D, Wen C, et al. Deciphering the Potential Pharmaceutical Mechanism of GUI-ZHI-FU-LING-WAN on Systemic Sclerosis based on Systems Biology Approaches. *Sci Rep*. 2019;9(1):355.
10. Qi Q, Mao Y, Yi J, Li D, Zhu K, Cha X. Anti-fibrotic effects of Astragaloside IV in systemic sclerosis. *Cell Physiol Biochem*. 2014;34(6):2105–16.
11. Qi Q, Mao Y, Tian Y, Zhu K, Cha X, Wu M, et al. Geniposide inhibited endothelial-mesenchymal transition via the mTOR signaling pathway in a bleomycin-induced scleroderma mouse model. *Am J Transl Res*. 2017;9(3):1025–36.
12. Liu Q, Lu J, Lin J, Tang Y, Pu W, Shi X, et al. Salvianolic acid B attenuates experimental skin fibrosis of systemic sclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2019;110:546–53.
13. Jiang Y, Hu F, Li Q, Shen C, Yang J, Li M. Tanshinone IIA ameliorates the bleomycin-induced endothelial-to-mesenchymal transition via the Akt/mTOR/p70S6K pathway in a murine model of systemic sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2019;77:105968.
14. Bian H, Yuan M, Gao Z-m, Bi XD, Han L, Hu JL, et al. [Effect of Wenyang Huazhuo Tongluo Recipe on Peripheral Blood Th17/Treg Cell Balance in Systemic Sclerosis Patients]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2015;35(8):975–80.
15. Zhou J, Yang D, Zhou SH, Wang JP, Liu YS, Wang SL. Clinical Efficacy and Safety of Bathing with Chinese Medicine Taohong Siwu Decoction () for Treatment of Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Chin J Integr Med*. 2018;24(3):185–92.
16. Jang S, Yoon S, Ryu J, Lim J, Han S, Kim H, et al. A Case Report of Korean Traditional Medical Therapy on Gastric Dysmotility

- Involved in Patient with Systemic Sclerosis Sine Scleroderma. Korean J Orient Int Med. 2004;25(2):344-51.
17. Liu XS, Gao Y, Zheng LW, Hua H. New alternative therapy for orofacial localized scleroderma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110(3):e15-9.
 18. Kim MK, Jeong JG, Kim KM, Kim HJ, Kim JH, Kim YI, et al. The Effect of Korean Medical Treatment on Systemic Sclerosis : A Case Report. The Acupuncture. 2016;33(3):207-18.
 19. Jang Y, Kim J, Kim H, Lee G, Lim S. A Case of Raynaud's Syndrome Modified by Secondary Systemic Sclerosis. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2018;31(4): 108-16.
 20. Park SH, Do TY, Lee SH, Lee JY. A Case Report of Clinical Effects of Complex Korean Medicine Treatment in Patients with Scleroderma Caused by Juvenile Idiopathic Arthritis. J Pediatr Korean Med. 2019;33(4):26-36.
 21. Kim H. Updated Classification Criteria for Systemic Sclerosis: the Concept of Early Diagnosis. The Korean Journal of Medicine. 2014;87(4):395-400.
 22. Sierra-Sepulveda A, Esquinca-Gonzalez A, Benavides-Suarez SA, Sordo-Lima DE, Caballero-Islas AE, Cabral-Castaneda AR, et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. Biomed Res Int. 2019;2019:4569826.
 23. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. Ann Rheum Dis. 2003;62(11):1088-93.
 24. Asano Y. Systemic sclerosis. J Dermatol. 2018;45(2):128-38.
 25. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017;76(8):1327-39.
 26. Oliver GF, Winkelmann RK. The current treatment of scleroderma. Drugs. 1989;37(1):87-96.
 27. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, Di Battista M, Lepri G, Della Rossa A, et al. One year in review 2019: systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 119(4):3-14.
 28. Heo J. DongEuiBoGam. 1st ed. Seoul: Publisher DongEuiBoGam. 2006:1023.
 29. Editorial board of Traditional Korean Dermatology&Surgery. Text of Traditional Korean Dermatology & Surgery. 1st ed. Seoul: Seon Woo. 2007:484.
 30. Yang Y, Yang S, Chen M, Zhang X, Zou Y, Zhang X. Compound Astragalus and Salvia miltiorrhiza Extract exerts anti-fibrosis by mediating TGF-beta/Smad signaling in myofibroblasts. J Ethnopharmacol. 2008;118(2):264-70.
 31. Kim DH, Jung YS, Yoon M, Yoon Y, Shin SS. Analysis for Compatibility of Gyejibongnyeong-hwan and Its Biological Activities. Herbal Formula Science. 2016;24(4):353-65.
 32. Editorial board of Herbal Formula Science in Korean Medicine. Herbal Formula Science in Korean Medicine. 1st ed. Seoul: Koonja. 2020:998.
 33. Editorial board of Herbalogy. Herbalogy. 1st ed. Seoul: Younglimsa. 2004:210, 461, 580.
 34. Liu H, Wei W, Sun WY, Li X. Protective effects of astragaloside IV on porcine-serum-induced hepatic fibrosis in rats and in vitro effects on hepatic stellate cells. J Ethnopharmacol. 2009;122(3):502-8.
 35. Liu J, Yin F, Zheng X, Jing J, Hu Y. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway. Neurochem Int. 2007;51(6-7):361-9.
- Penta-acetyl geniposide-induced apoptosis

- involving transcription of NGF/p75 via MAPK-mediated AP-1 activation in C6 glioma cells. *Toxicology*. 2007;238(2-3):130-9.
37. Park JH, Yoon J, Lee KY, Park B. Effects of geniposide on hepatocytes undergoing epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis by targeting TGFbeta/Smad and ERK-MAPK signaling pathways. *Biochimie*. 2015;113:26-34.
38. Yang K, Luo Y, Lu S, Hu R, Du Y, Liao P, et al. Salvianolic Acid B and Ginsenoside Re Synergistically Protect Against Ox-LDL-Induced Endothelial Apoptosis Through the Antioxidative and Antiinflammatory Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2018;9:662.
39. Yu F, Lu Z, Chen B, Wu X, Dong P, Zheng J. Salvianolic acid B-induced microRNA-152 inhibits liver fibrosis by attenuating DNMT1-mediated Patched1 methylation. *J Cell Mol Med*. 2015;19(11):2617-32.
40. Liu M, Xu H, Zhang L, Zhang C, Yang L, Ma E, et al. Salvianolic acid B inhibits myofibroblast transdifferentiation in experimental pulmonary fibrosis via the up-regulation of Nrf2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(1):325-31.
41. Luan L, Liang Z. Tanshinone IIA protects murine chondrogenic ATDC5 cells from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury by down-regulating microRNA-203a. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:628-36.
42. Cao L, Huang B, Fu X, Yang J, Lin Y, Lin F. Effects of tanshinone IIA on the regulation of renal proximal tubular fibrosis. *Mol Med Rep*. 2017;15(6):4247-52.
43. Balanescu P, Balanescu E, Balanescu A. IL-17 and Th17 cells in systemic sclerosis: a comprehensive review. *Rom J Intern Med*. 2017;55(4):198-204.
44. Lee BW, Kim SC, Byun SH, Kim HK, Jee SY. Study on Duties and Abilities of a Human's Mentality[five kinds of mental activities]-Oriental Medicine's Outlook on Mentality-. *J Korean Med Classics*. 2004;17(1): 198-217.