

Review Article

승모판의 인공판막 치환술후 삼부주사액의 심근보호효과에 관한 체계적 문헌고찰 및 메타분석

신봉진¹, 김지호¹, 안무혁¹, 권정남^{1,2,*}

¹부산대학교 한의학전문대학원, ²부산대학교 한방병원 한방내과

Myocardial Protective Effects of Shenfu Injection after Mitral Valve Replacement Surgery; A Systematic Review and Meta Analysis.

Bong-Jin Shin¹, Ji-Ho Kim¹, Mu-Hyeok Ahn¹, Jung-Nam Kwon^{1,2,*}

¹Pusan National University School of Korean Medicine,

²Department of Internal Medicine of Korean Medicine, Pusan University Korean Medicine Hospital

Objectives: The purpose of this study was to evaluate the effects of shenfu injection on myocardial protective effects after mitral valve replacement surgery.

Methods: We searched four international databases (PUBMED, Embase, Web of Science and CNKI) and three domestic electronic databases (OASIS, RISS and NDSL) for relevant studies. We used following keywords ‘shenfu’, ‘valve replacement’, ‘mitral valve’ at PUBMED, Embase and Web of Science; ‘二尖瓣’, ‘参附注射液’, ‘瓣膜’ at CNKI and ‘이첨판’, ‘판막’, ‘삼부’ at domestic databases. The search range included randomized controlled trials. When appropriate, meta-analyses were performed.

Results: Seven randomized controlled trials were selected. All studies used Shenfu injection after mitral valve replacement surgery. We analyzed myocardial damage, cardiac function, patients’ recovery rate, with various evaluation indicators. We also used meta-analysis for CK-MB, cTnI, MDA and voluntary recovery of heartbeat. CK-MB was analyzed in two subgroups: 8 hours and 24 hours after surgery. Std was -2.34(95% CI -4.10, -0.58) for 8 hours and -1.95(95% CI -4.79 to 0.88) for 24 hours. 8 hours showed statistically significant difference. cTnI appeared significant decrease with Std of -2.13(95% CI -2.60, -1.66). MDA showed significant decrease with Std of -0.95(95% CI -1.43 to -0.47). Voluntary recovery of heartbeat significantly increased with the odd ratio of 4.34(95% CI 1.76, 10.70).

Conclusions: We suggest that Shenfu injection after Mitral valve replacement surgery may have significant myocardial protective effects in terms of reducing myocardial damages, reactive oxygen species, increasing cardiac function and patients’ recovery after surgery. However, the evidence is limited, further research is required.

Key Words : Mitral valve replacement, Myocardial protection, Shenfu injection

• Received : 11 February 2022 • Revised : 30 June 2022 • Accepted : 15 July 2022

• BJS and JHK contributed equally to the work.

• Correspondence to : Jung-Nam Kwon

School of Korean medicine, Pusan National University 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Republic of Korea.

Tel : +82-55-360-5956, Fax : +82-55-360-5509, E-mail : jnkwon@pusan.ac.kr

서론

심장 판막질환은 대표적인 성인 심장질환으로 현대사회의 고령화와 서구화로 되어감에 따라 심장 판막질환 환자수가 2015년 9100명에서 2019년 15,400명으로 급증하는 등¹⁾ 국내에서도 높은 유병률을 보이고 있다²⁾. 심장판막 질환에는 대동맥판막, 폐동맥판막, 삼첨판막, 승모판막질환이 존재하며 그 중 승모판막질환의 유병률이 가장 높다³⁾.

승모판막질환에는 승모판 협착증, 승모판 폐쇄부전증, 승모판 탈출증 등이 있으며, 이들의 치료에는 약물 투여, 경피적 승모판 확장술이 사용된다⁴⁾. 승모판막질환이 만성화된다면 판막의 심한 석회화, 판막엽의 경직, 판막 하부구조의 심한 융합 또는 단축이 발생하게 되면 승모판의 인공판막 치환술(이하 승모판막 치환술)을 시행하게 된다^{5,6)}.

승모판막 치환술은 승모판막질환의 치료에 있어 중요한 술식으로⁷⁾ 승모판막질환의 유병률이 증가함에 따라 승모판막 치환술을 받는 환자의 수도 증가하고 있다. 하지만 승모판막 치환술은 수술 후 감염성 심내막염, 구조적 및 비구조적 판막 손상, 뇌출혈 혹은 위장관 출혈을 비롯한 출혈 부작용, 좌심실 파열 등 많은 부작용과 합병증이 존재하여 심근 보호법, 인공판막 및 체외순환법의 개선 등을 이용하여 수술 후 환자 관리를 위해 노력하고 있다⁸⁻¹¹⁾. 이에 한양방의 협진치료를 통해 승모판막 치환술의 부작용을 보완할 방법을 조사한 결과, 국내에서는 승모판막 치환술을 받은 환자의 관리에 한의학적 치료를 적용한 몇 편의 증례 연구만을 찾을 수 있었으나^{12,13)}, 중국에서는 승모판막 치환술에 삼부주사액(Shenfu injection; SFI)을 활용한 치료가 활발히 진행되고 있음을 확인하였다.

SFI는 蓼附湯에서 추출한 약물로서, 인삼과 부자 추출물의 혼합물이다¹⁴⁾. 蓼附湯은 급성 심근 허혈 재관류 손상(Ischemia reperfusion injury; IFI)에 대한 보호 효과 등을 보이며 단독으로 사용하거나 일상적

인 치료에 통합되어 심부전(Heart Failure; HF)의 치료를 위한 효과적인 방법으로 널리 받아들여지고 있다¹⁵⁾.

따라서 본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 승모판막 치환술시 SFI 치료가 심근 손상과 심장기능 저하, 염증 등에 대한 영향을 체계적 문헌고찰을 통하여 확인하고 이에 보고하는 바이다.

연구방법

1. 데이터베이스 선택 및 검색

2명의 연구자(KJH, SBJ)가 국내외 검색데이터 베이스 6곳을 선택하여, 독립적으로 문헌을 검색하였다. 국내 검색데이터 베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 오아시스(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS)에서 ‘이첨판’, ‘판막’, ‘삼부’를 조합하여 검색하였다. 검색어는 각 데이터베이스에 적합한 언어를 사용하였으며, 논문의 언어, 출판 일에 제한을 두지 않았다. 검색전략에 따라 (‘cardiac valve replacement’ OR ‘heart valve replacement’ OR ‘aortic valve replacement’ OR ‘mitral valve replacement’ OR ‘二尖瓣置換術’ OR ‘瓣膜置換術’) AND (‘Shenfu’ OR ‘Shenfu Injection’ OR ‘參附’ OR ‘參附注射液’)와 관련 검색어를 활용하여 검색하였다. 검색 기간은 2021년 12월 31일까지 시행하였다.

2. 선정 및 제외 기준

검색된 논문 중 승모판막 치환술을 시행한 환자에 대한 SFI의 효능을 연구한 RCT 논문을 선정하였다. 성별과 연령에 관계없이 승모판막 치환술을 시행한 연구를 선정하였고, 승모판막 치환술 시 SFI를 주입한 치료를 선정했으며 SFI의 주입 양, 시기, 방법에 제한을 두지 않았다. 사용된 증재 방법이 SFI가 아니

거나 SFI와 다른 치료를 병용한 경우는 배제하였으나, 시험군 중에 SFI 단독 시험군이 있는 경우 포함하였다. 시험군이 여러 개인 경우 SFI 단독 시험군, 시술 중이 아닌 시술 전후에 투여한 시험군을 포함하였고, 시험군에 SFI 주입한 용량이 다양한 경우 1.5 mL/kg의 용량을 투여한 시험군 순으로 1개의 시험군을 선택하여 포함하였다. 대조군의 증재로는 식염수 주입, 혹은 추가적인 치료를 하지 않은 군을 포함했다. 문헌 선정 과정에서 중복된 논문, 사람을 대상으로 하지 않은 연구, 회색 문헌, Case report, Protocol에 해당하는 연구, 판막 교체술과 관련 없는 연구, 승모판 이외의 판막을 교체한 연구, 심근 보호 효과와 관련 없는 연구 등 주제에 부합하지 않는 논문은 제외하였다.

3. 자료 추출

두 명의 독립된 연구자(KJH, SBJ)가 문헌 선별에 참여하였으며, 독립적으로 시행하였다. 검색된 문헌을 취합하여 제목과 초록을 바탕으로 1차 선별하였으며, 2차 선별은 전문을 검토하여 선정하였다. 선정된 연구 중에서 위의 기준에 충족하는 연구에 대해 1저자, 출판 연도, 표본 크기와 특성, 증재 방법, 결과값과 측정 시기는 표를 이용하여 추출하였다(Table 1, Table 2). 두 명의 독립된 연구자가 합의를 통해 문헌을 선별하였으며 연구자 간의 합의되지 않은 부분은 제3의 연구자(JNK)의 자문을 구하여 최종 포함 여부를 결정하였다.

4. 문헌의 질 평가와 자료 분석

비뚤림 평가는 Review Manager 5.3 프로그램을 이용하여 Cochrane Risk of Bias Tool의 평가법에 따라 분석을 시행하였다. 2명의 연구자(JHK, BJS)가 독립적으로 세부 항목을 평가하였으며, 연구자들 간의 이견이 있는 경우 제3의 연구자(JNK)의 자문을 구하고 토의 과정을 거쳐 조정하였다.

이 중 양적 합성이 가능한 평가지표에 대하여,

Cochrane Review Manager 5.4를 통해 메타분석을 수행하였다. 연구 간 통계적 이질성 검정은 카이제곱 검정과 Higgins I² 통계량을 통해 판단하고, I²이 50% 미만인 경우 이질성이 낮음, 50% 이상인 경우 이질성이 높다고 해석하였다.

결 과

1. 자료선별 (Figure 1)

본 연구에서 설정된 검색 방법에 따라 2021년 7월 5일부터 국내외 데이터베이스에서 검색을 시행하였다. 검색 결과 CNKI 57편, NDSL 7편, Pubmed 6편, Embase 6편, RISS 5편, Web of science 1편으로 총 82편의 문헌이 검색되었다. 중복 문헌 27편을 제외하고, 55편을 제목과 초록을 바탕으로 판막 교체술 관련 연구가 아닌 문헌 18편, SFI와 다른 약물을 혼용한 문헌 1편을 제외하여 36편의 논문을 1차 선별하였다. 전문을 바탕으로 RCT가 아닌 문헌 8편, 승모판막 이외의 판막을 교체한 문헌 9편, 심근보호 효과와 관련 없는 문헌 4편, 자가복제 문헌 4편, 회색 문헌 4편을 제외하여 총 7편¹⁶⁻²²⁾을 최종 선별하였다.

2. 문헌 분석(Table 1, Table 2)

1) 국가별 및 연도별 발표 논문

선정된 7편의 연구는 중국에서 발표됐으며, 2006년 1편¹⁶⁾, 2009년 2편^{17,18)}, 2010년 1편¹⁹⁾, 2018년 1편²⁰⁾, 2020년 2편^{21,22)}이 발표되었다.

2) 표본크기 및 선정기준

총 7편의 연구의 표본 크기는 460명으로, 그중 시험군은 303명, 대조군은 157명이었다. 표본크기가 40명 미만 연구 1편²⁰⁾, 40명 이상 60명 미만 연구 2편^{16,18)}, 60명 이상 121명 미만 연구 4편^{17,19,21,22)}이었다.

심장기능상실의 중등도 판정을 위해 6편¹⁶⁻²¹⁾의 연구에서 뉴욕심장학회 분류(New York Heart Association classification; NYHA)가 제시되었다. 6¹⁶⁻²¹⁾편의 연

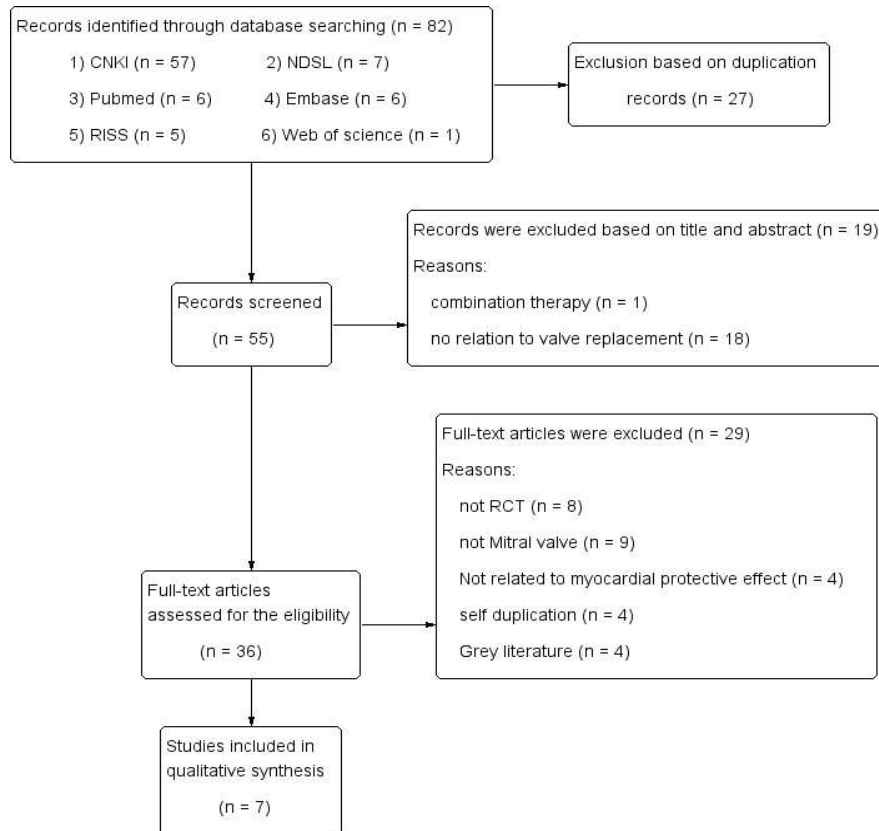


Fig 1. PRISMA flow chart.

구의 표본은 모두 NYHA class II와 III이었다. Zhen¹⁸⁾과 Wang¹⁹⁾의 연구는 NYHA class II와 III의 구분은 하지 않았으며, 구분된 4편^{16,17,20,21)}의 연구의 NYHA class II는 151명, NYHA class III은 79명이었다. Feng²²⁾의 연구에서는 진단기준에 관한 언급이 없었다.

3) 중재방법과 시기

선정된 총 7편의 연구를 SFI의 주입한 양, 시기, 방법에 따라 분석을 실시하였다. SFI의 주사액의 용량은 1 mL/kg, 1.5 mL/kg, 2 mL/kg, 5.0 mL/kg으로 다르게 투여되었다. 대조군은 생리식염수를 사용한 연구 2편^{16,21)}, 추가적 치료를 하지 않은 연구 5편

^{17-20,22)}이 있었다. 중재시기와 방법에는 수술 중 심폐 우회술(Cardiopulmonary bypass; CPB)시 인공심폐기를 통해 SFI를 주입한 연구 5편^{17-20,22)}, 수술전과 수술 종료 후 정맥을 통해 SFI를 주입한 연구 2편^{16,21)}이 있었다.

Qing¹⁶⁾의 연구에서는 1개의 시험군에 수술 시작 전 및 마취유도 후 12시간, 36시간, 60시간에 SFI 1.0 mL/kg와 생리식염수 250 mL를 함께 주입하였다. 대조군에는 생리식염수만 250 mL 주입하였다.

Li kai¹⁷⁾의 연구에서는 허혈성 전처리(Ischemic preconditioning; IPC)를 시행하는 시험군, SFI 단독 주입군, SFI와 IPC 모두 진행한 3가지 시험군으로 연구를 진행하였다. SFI 단독 주입군에는 CPB 시술

Table 1. Characteristics of Selected studies

First author (year)	Subject size (n)	NYHA Class		Age (M±SD)	Criteria	
		Class II (n : n)	Class III (n : n)		Inclusion criteria	Exclusion criteria
Qing yong (2006) ⁽⁶⁾	E 20	15:5	8:12	39.0±10.4	Patients undergoing mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass	Not mentioned
	C 20	13:7	9:11	37.0±9.3		
Li kai (2009) ⁽⁷⁾	E 20	17:3	10:10	66.8±5.6	Patients undergoing mitral valve replacement surgery	Not mentioned
	C 20	15:5	7:13	65.6±5.1		
Zhen Chuandong (2009) ⁽⁸⁾	E 10	All patients are NYHA Class II or III*		Not mentioned	Patients undergoing mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass	Not mentioned
	C 10					
Wang Fangjun (2010) ⁽⁹⁾	E 30	All patients are NYHA Class II or III*		34.5±6.1	Patients undergoing mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass	Not mentioned
	C 30			36.5±5.7		
Wu Jun (2018) ⁽²⁰⁾	E 8	6:2	4:4	46.4±6.3	Patients undergoing mitral valve replacement surgery	Not mentioned
	C 8	6:2	3:5	46.1±6.1		
Song Zhi-bin (2020) ⁽²¹⁾	E 39	20:19	26:13	67.37±12.68	1. Patients with NYHA Grade 2, 3 2. Patients with severe mitral stenosis by echocardiography (<1.5cm ²)	1. Need of aortic balloon reverse pulsation treatment 2. Treated with antiplatelet drugs, anticoagulants or other drugs within 1 week before the study 3. Patients with severe vascular disease 4. Patients with severe coagulopathy and immunodeficiency 5. Complications of liver and kidney dysfunction 6. Patients with infections and malignancies.
	C 39	18:21	23:16	66.91±13.04		
Feng Yi (2020) ⁽²²⁾	E 30	Not mentioned		62.19±0.28	Patients undergoing mitral valve replacement with cardiopulmonary bypass	Not mentioned
	C 30					

C: Control group, E: Experimental group, M: Mean, SD: Standard Deviation SFI : Shenfu Injection

* Specific number of patients was not mentioned in both groups.

중 1.5 mL/kg을 주입하였고, SFI와 IPC 모두 진행한 시험군에서도 동일한 양의 SFI를 주입하였다. 대조군에는 CPB 이외에 추가적인 치료를 하지 않았다. 본 연구에서는 SFI 단독 주입군을 선택하여 분석하였다.

Zhen¹⁸⁾의 연구에서는 시험군 4그룹과 대조군, 총 5개의 그룹으로 나누어 연구를 진행하였다. 시험군에는 SFI 주사액 용량을 각각 심폐우회술(Cardiopulmonary bypass; CPB) 시술 전에 각각 1.0 mL/kg, 1.5 mL/kg씩 주입한 시험군들과, SFI 1.5 mL/kg을 CPB 시술 중에 인공심폐기를 통해 투여한 시험군, SFI 1.5 mL/kg을 CPB 시술 전과 중간에 전부 주입한 시험군이 있었다. 대조군에는 SFI를 주입하지 않았다. 본 연구에서는 CPB 시술 전 SFI 1.5 mL/kg을 투여한 시험군을 선택하여 분석하였다.

Wang¹⁹⁾의 연구에서는 1개의 시험군에 SFI 1.0 mL/kg을 대동맥 unclamping 60초 전에 주입하였고, 대조군에는 동일한 양의 생리식염수를 투여하였다.

Wu²⁰⁾의 연구에서는 비침습적 사지 허혈성 전처리 (Noninvasive limb ischemic preconditioning; NLIPC)를 시행하여 SFI 단독 주입군, NLIPC군, SFI와 NLIPC를 모두 진행한 3가지 시험군으로 연구를 진행하였다. SFI 단독 주입군에서는 수술 전 1.5 mL/kg을 주입하였고, SFI와 NLIPC를 모두 진행한 시험군에서도 동일한 양의 SFI를 수술 전 주입하였다. 대조군에는 기존의 CPB이외에 추가적인 치료를 진행하지 않았다. 본 연구에서는 SFI 단독 주입군을 선택하여 분석하였다.

Song²¹⁾의 연구에서는 1개의 시험군에 SFI 5 mL/kg와 5% 포도당 주사 250 mL를 동시에 수술 후 4일간 매일 주입하였다. 대조군에는 동일한 양의 생리식염수를 투여하였다.

Feng²²⁾의 연구에서는 대동맥 개방 전과 개방 시에 SFI를 주입하였으며, 3개의 시험군에 각각 1 mL/kg, 1.5 mL/kg, 2 mL/kg으로 용량을 달리하여 주입하였다. 대조군에는 SFI를 주입하지 않았다. 본 연구에서는 SFI 1.5 mL/kg 용량의 시험군을 선택하여 분석

하였다.

3. 평가 지표(Table 2)

7편의 연구에서 표본의 혈청학적 변화를 살피기 위해 Creatine kinase MB Fraction (CK-MB), Creatine kinase (CK), Malondialdehyde (MDA), Superoxide dismutase (SOD), Cardiac troponin I (cTnI), Myoglobin (MYO), Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)을 평가지표로 사용하였다. 혈액학적 변화에 대해서는 Mean arterial pressure (MAP), Heart rate (HR), Pulmonary capillary wedge pressure (PAWP), Cardiac index (CI), Stroke volume index (SVI), Left ventricular stroke work index (LVSWI), voluntary recovery of heart beat, change of ST segment, normalization time of ST segment, time of parallel cycle time, ventricular fibrillation rate, Left ventricular ejection fraction (LVEF)를 평가지표로 사용하였다. 환자의 회복을 평가하기 위해 the amount of dopamine used, the amount of amrinone used, detaching from ventilator, Visual analog Fatigue Scale (VAFS), duration of Intensive care unit, duration of ICU, urine discharge 24 hours after surgery, hospitalization period after surgery를 평가지표로 사용하였다. 이중 CK-MB를 평가지표로 사용한 연구가 5편^{16,17,20,21,22)}으로 가장 많았으며, 4편의 연구에서 cTnI, Use of dopamine, 3편의 연구에서 Voluntary recovery of heart beat, MAP, MDA, HR, 2편의 연구에서 Detaching from ventilator, duration of ICU를 평가지표로 사용하였다.

양적 합성이 가능한 수술 및 대동맥 개방 후 8시간, 24시간의 CK-MB와 수술 및 대동맥 개방 후 8시간의 cTnI, 수술 및 대동맥 개방 후 24시간의 MDA, 심장 박동의 자발적인 회복에 대해 메타분석을 실시하였다. 이 중 8시간에서의 CK-MB를 측정 한 연구는 4편^{16,17,20,22)} 이었다. Li¹⁷⁾와 Wu²⁰⁾ 연구에

Table 2. Characteristics of Selected studies

First author (year)	Interventions	Results /Time of examination & Results	Adverse events
Qing yong (2006) ⁽⁶⁾	E 1.0 mL/kg SFI* was injected before the surgery, after induction of anesthesia, 12hours, 36hours, and 60hours after surgery, respectively. C 250 mL saline was injected before the surgery, after induction of anesthesia, 12 hours, 36 hours, and 60 hours after surgery, respectively.	1) CK (10 ⁴ U/L) 2) HR (beats/min) / T2 [†] , T3 [†] 3) MAP (mmHg) / T2 [†] , T3 [†]	4) CK-MB (ug/L) / T1 [†] , T8 [†] , T10 [†] , T11 [†] , T12 [†] , T13 [†] 5) The amount of dopamine used. [mg/kg] / T15 [†] 6) The amount of amrinone used. [mg/kg] / T15 [†]
Li kai (2009) ⁽⁷⁾	E 1.5 mL/kg SFI was transfused through central vein before operations and pumped via CPB, respectively. C No additional treatment.	1) HR (beats/min) 2) MAP (mmHg) 3) PAWP (mmHg) 4) CI, SVI, LVSWI (kg*min) 5) CK-MB (U/L)	6) cTnl (ng/mL) 7) MYO (ng/mL) 8) MDA (nmol/mL) 9) Voluntary recovery of heartbeat (%) 10) The amount of dopamine used. [mg/(kg*min)]
Zhen Chuandong (2009) ⁽⁸⁾	E 1.5 mL/kg SFI was injected in pre-filling via CPB. C No additional treatment.	1) Detached from ventilator (h) 2) Duration of ICU (h) 3) VAFS	4) Hospitalization period after surgery (d) / T16 [†] 5) MDA (nmol/mL) / T4 [†] , T9 [†] , T9 [†] , T9 [†] , T9 [†] 6) SOD (nU/mL) / T4 [†] , T9 [†] , T11 [†]
Wang Fangjun (2010) ⁽⁵⁾	E 1 mL/kg SFI was injected 60sec before unclamping aorta via CPB. C 1 mL/kg saline was injected 60sec before unclamping aorta via CPB.	1) Voluntary recovery of heartbeat (%) 2) ST change from aortic opening to heart rate [†] 3) ST segment normalization time [†]	4) Parallel cycle time 5) The amount of dopamine used [mg/kg] / T5 [†] , T6 [†] , T7 [†] , T15 [†] 6) Ventricular fibrillation rate [†]
Wu Jun (2018) ⁽²⁰⁾	E 1.5 mL/kg SFI was transfused through central vein before operations and pumped via CPB, respectively, as soon as clamped aorta was unclamped. C No additional treatment.	1) CKMB (U/L) 2) cTnl (ng/mL) 3) MDA (nmol/mL)	4) Voluntary recovery of heartbeat (%) 5) The amount of dopamine used. [mg/(kg*min)]
Song Zhi-bin (2020) ⁽²¹⁾	E 5.0 mL/kg SFI was injected intravenously with 250mL of 5% glucose solution C Same amount of saline as Group E.	1) Urine discharge 24 hours after surgery (mL/h) 2) Duration of ICU (h) / T16 [†] 3) Detached from ventilator (h) / T16 [†] 4) sICAM-1 (pg/mL) / T14 [†]	5) cTnl (μg/L) / T14 [†] 6) CKMB (μg/L) / T14 [†] 7) LVEF (%) / T14 [†]
Feng Yi (2020) ⁽²²⁾	E 1.5 mL/kg SFI was injected during prefilling and opening of the aorta via CPB C No additional treatment.	1) cTnl (ng/mL) / T10 [†] 2) CKMB (U/L) / T10 [†]	Not mentioned Nausea 2 Dizziness and headache 1 Tachycardia 1 Headache 1 Weakness 1 Tachycardia 1

*: SFI:Shentu injection, †: p<0.05 ††: p<0.01
 C: Control group, Ci: Cardiac index, CK:Creatine kinase, CK-MB: Creatine kinase MB Fraction, CPB:Cardiopulmonary bypass, cTnl: Cardiac troponin, DBP: Diastolic Blood Pressure, E: Experimental group HR: Heart rate, ICU: Intensive care unit, IPC:ischemic preconditioning, LVEF: Left ventricular ejection fraction, LVSWI:Left ventricular stroke work index, MAP: Mean arterial pressure, MDA: Malondia dehyde, MYO: Myoglobin, PAWP: Pulmonary capillary wedge pressure, SPB: Systolic Blood Pressure, sICAM-1: Soluble intercellular adhesion molecule-1, SOD: Superoxide dismutase, SpO2:Saturation of percutaneous oxygen, SVI: Stroke volume index, VAFS:Visual analog Fatigue Scale
 T1: Before operation or clamping aorta or anesthesia. T2 : Before ascending aorta occlusion.T3 : 30minutes after heart beat. T4: Immediately after operation. T5: Up to 30minutes after surgery. T6: 1 hour after the opening of the ascending aorta or 30minutes to 1hour after surgery. T7: 1 hour to 90minutes after surgery. T8: 2 hours after operation or opening of the ascending aorta T9: 3 hours after operation. T10 : 8hours after operation or opening of the ascending aorta T11 : 24hours after operation or opening of the ascending aorta T12 : 48hours after operation T13 : 3days after operation T14: 4days after operation T15 : During the period of residence in ICU T16 : After surgery

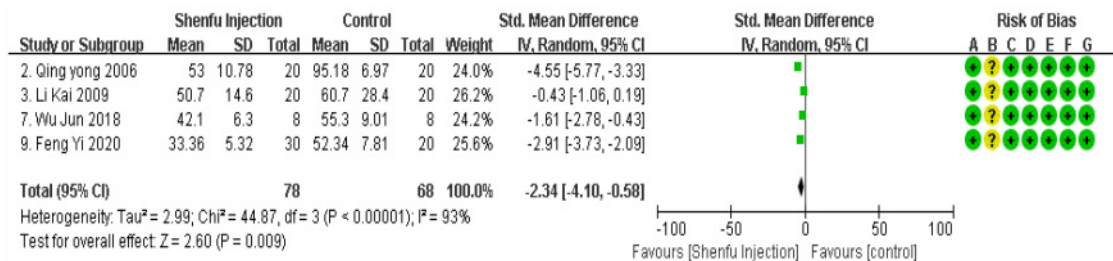


Fig 2. The meta results of CK-MB in 8 hours (SFI vs Control group).

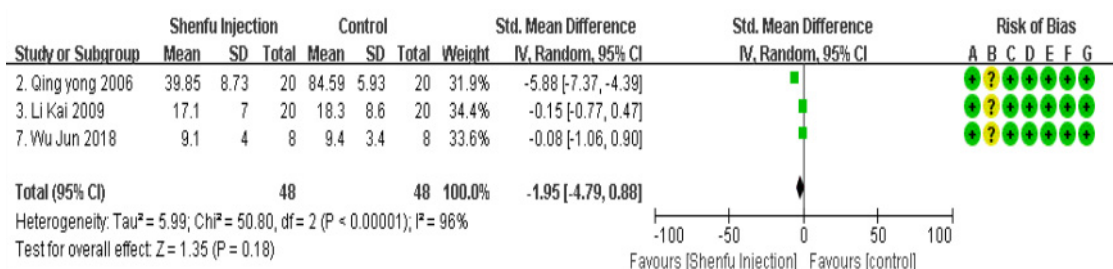


Fig 3. The meta results of CK-MB in 24 hours (SFI vs Control group).

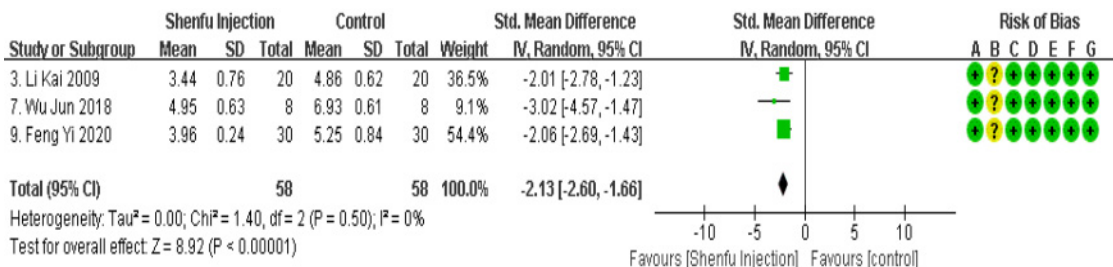


Fig 4. The meta results of cTnI in 8 hours (SFI vs Control group).

서 cTnI, CK-MB, MDA, Voluntary recovery of heartbeat 등의 지표는 메타분석을 실시하였으나 그 외의 평가지표는 본 연구에서 선정한 SFI 시험군과 대조군을 통계적으로 비교하지 않아 분석에서 제외하였다. ICU 거주기간 중 도파민 사용량은 연구간 단위가 상이하여 양적 합성이 불가하여 메타분석을 시행하지 않았다.

4. 주요결과에 대한 분석(Table 2)

1) 혈청학적 변화(Figures 2, 3, 4, 5)

CK-MB는 4편^{16,17,20,22}의 연구에서 측정되었다. 측정 시기는 연구에 따라 대동맥 개방 및 수술 후 2, 8, 16, 24, 48, 72, 96시간으로 다양하였으며 4편^{16,17,20,22}의 연구에서 수술 및 대동맥 폐색 후 8시간, 3편^{16,17,20}의 연구에서 수술 및 대동맥 폐색 후 24시간에 측정되었다. 이 중 수술 및 대동맥 개방 후 8시

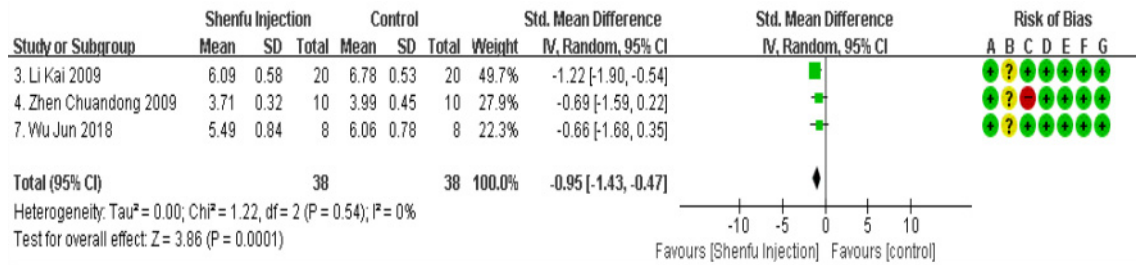


Fig 5. The meta results of MDA in 24 hours (SFI vs Control group).

간, 24시간의 CK-MB를 메타분석하였다. SFI시험군의 수술 및 대동맥 개방 8시간 후의 CK-MB값은 SMD값이 -2.34(95% CI -4.10 to -0.58, p=0.009, I²=93%)으로 통계적으로 유의미하게 감소하였으나, 24시간 후의 SMD값은 -1.95(95% CI -4.79 to 0.88, p=0.18, I²=96%)으로 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. Qing¹⁶⁾의 연구에서는 수술 후 모든 측정 시점에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05). Song²¹⁾의 연구에서는 수술 후 96시간에 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05).

cTnI는 3편^{17,20,22)}의 연구에서 측정되었다. 측정 시기는 수술 후 및 대동맥 개방 후 8, 16, 24, 96시간이었다. 그 중 3편^{17,20,22)}의 연구에서 수술 및 대동맥 폐색 후 8시간, 2편^{17,20)}의 연구에서 수술 및 대동맥 폐색 후 16, 24시간에 측정되었다. 수술 및 대동맥 개방 후 8시간의 cTnI를 메타분석 및 하위 그룹 분석을 하였고 시험군이 대조군에 비해 SMD값이 -2.13(95% CI -2.60 to -1.66, p<0.00001)으로 통계적으로 유의하게 낮았으며, 이질성도 I²=0%로 낮았다. Song²¹⁾의 연구에서 수술 후 96시간에 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05).

MDA는 3편^{17,18,20)}의 연구에서 측정되었다. 측정 시기는 수술 완료 시, 수술 후 3, 4, 8, 16, 24, 48시간이었다. 이 중 24시간 MDA의 양을 메타분석한 결과, SFI군이 대조군에 비해 SMD값이 -0.95 (95%

CI -1.43 to -0.47, p=0.0001)으로 유의하게 낮아졌고 I² = 46%로 이질성이 낮았다(Figure 5).

CK 수치는 1편¹⁶⁾의 연구에서 측정되었다. 측정 시기는 수술 후 8, 24, 48, 72시간이었으며 모든 측정 시점에서 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다(p<0.05). SOD 수치는 1편¹⁸⁾의 연구에서 측정되었다. 측정 시기는 수술 완료 시, 수술 후 3, 24, 48시간이었으며 수술 완료 시와 수술 후 3시간, 24시간에서 SFI 1.5 mL/kg를 이용한 치료군에서(p<0.05), 48시간 후에는 1.5 mL/kg SFI가 포함된 priming fluid와 CPB 치료군에서 유의하게 감소하였다(p<0.01). 1편²¹⁾의 연구에서 sICAM-1을 측정하였다. 측정 시기는 수술 후 4일간이었으며 수술 4일 후에 시험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다(p<0.05).

2) 혈액학적 변화(Figure 6)

자발적 심장박동 회복(Voluntary recovery of heartbeat) 3편^{17,19,20)}의 연구에서 평가되었다. Wang¹⁹⁾의 연구에서 자발적 심장박동 회복은 대조군에 비해 SFI군에서 통계적으로 유의미한 효과를 보였다. SFI군과 대조군의 심장 박동 회복 시간에 대해 메타분석을 실시하였으며, 자발적 심장박동 회복은 SFI군이 대조군에 비해 심장박동 회복하는 환자의 수가 4.34배 많고 (95% CI 1.76 to 10.70, p=0.001), 통계적으로 유의하였다.

MAP에 대한 평가는 2편^{16,17)}의 연구에서 이루어

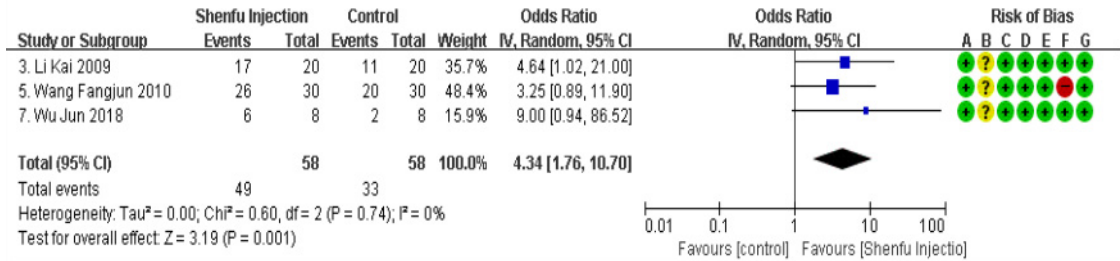


Fig 6. The meta results of Voluntary recovery of heartbeat (SFI vs Control group).

쳤고 측정 시기는 심장박동 후 30분, 수술 후, 대동맥개방 후 2, 8, 24시간이었다. Qing¹⁶⁾의 연구에서는 SFI치료군이 유의미하게 증가하였다(p<0.05). 2편^{16,17)}의 연구에서 HR을 평가하였으며 측정 시기는 심장박동 후 30분, 수술 후, 대동맥개방 후 2, 8, 24시간이었다. Qing¹⁶⁾의 연구에서 심장 소생 30분 후의 값이 유의미하게 증가하였다(p<0.05).

LVEF는 1편²¹⁾의 연구에서 측정되었고 하였고 수술 후 4일째에 측정되었다. Song²¹⁾의 연구에서 LVEF 수술 후 4일째 관찰한 LVEF에서 두 연구 모두 대조군에 비해 유의미한 증가가 있었다(p<0.05). 그 외에 Wang¹⁹⁾의 연구에서 심장 소생 시 ST분절의 정상화 시간과 변화폭, 심실세동 발생률, CPB 유지시간을 평가하였으며, 유의하게 짧은 정상화 시간과 좁은 폭이 좁은 변화폭을 보였다. (p<0.01) 심실세동 발생률도 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 낮았다(p<0.05). 반면 CPB 유지시간에는 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 감소가 없었다.

3) 환자 회복 평가

수술 후 도파민주입량은 4편^{16,17,19,20)}의 연구에서 평가되었다. 측정 시기는 수술 중, 수술 후 30분, 60분, 90분, ICU 거주기간이었다. Qing¹⁶⁾는 도파민과 암리논(amrinone)의 복용량(mg/kg)을 수술 중과 ICU 거주기간으로 나누었으며, ICU 거주기간의 도파민, 암리논 복용만이 통계적으로 유의미하게 감소하였다(p<0.05). Wang¹⁹⁾은 도파민 사용량(mg/kg)을

수술 후 30분, 60분, 90분, ICU 거주기간으로 나누었으며, 모든 기간 도파민 사용량은 통계적으로 유의미하게 감소하였다(p<0.05).

인공호흡기 착용 기간은 2편^{18,23)}의 연구에서 측정되었다. Song²³⁾의 연구에서 SFI군의 인공호흡기 착용 기간이 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 감소하였다(p<0.05). VAFS에 대한 평가는 1편¹⁸⁾의 연구에서 진행되었고 수술 후 24, 48시간에 측정하였다. 또한 Zhen¹⁸⁾의 연구에서 수술 후 입원 기간을 평가하였고 SFI 1.5 mL/kg을 사용한 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미하게 짧았다(p<0.05).

5. 비뚤림 위험 평가 (Figures 7, 8)

1) 무작위 배정 순서 생성

선정된 7편의 연구 모두 난수표를 이용하여 무작위로 배정하였고, 낮은 위험도(28%)가 관찰되었다.

2) 배정순서 은폐

배정순서은폐항목은 7편의 연구에서 언급이 없어 불확실의 위험도(100%)가 관찰되었다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림

6편^{16,17,19-22)}의 연구에서 연구 참여자나 평가자 눈가림 항에 대한 언급은 없었으나 모든 연구의 결과값이 정량적으로 측정 가능한 평가지표를 활용하였기 때문에 낮은 위험도(86%)의 위험도가 관찰되었다. Zhen¹⁸⁾의 경우 연구 참여자가 VAFS항목에서 결과

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
2. Qing yong 2006	+	?	+	+	+	+	+
3. Li Kai 2009	+	?	+	+	+	+	+
4. Zhen Chuandong 2009	+	?	-	+	+	+	+
5. Wang Fangjun 2010	+	?	+	+	+	-	+
7. Wu Jun 2018	+	?	+	+	+	+	+
8. Song Zhibin 2020	+	?	+	+	+	+	+
9. Feng Yi 2020	+	?	+	+	+	+	+

Fig 7. Risk of bias summary.

에 영향을 미칠 수 있어 불확실 위험도(14%)가 관찰되었다.

4) 결과평가에 대한 눈가림

7편의 연구의 결괏값은 눈가림이 결과평가에 영향을 미치지 않아 낮은 위험도(100%)로 관찰되었다.

5) 불충분한 결과자료

7편의 연구에서 사전 정의된 계획으로 진행되었으며 결측치가 없어 낮은 위험도(100%)가 관찰되었다.

6) 선택적 보고

6편^{16-18,20-22)}의 연구에서 사전에 계획된 것을 포함하여 예상되는 모든 결과를 보고하여 낮은 위험도(86%)가 관찰되었다. Wang¹⁹⁾의 연구에서 SBP, DBP, MAP, HR, SpO₂를 사전에 정하였지만, 그 결과가 보고되지 않아 높은 위험도(14%)가 관찰되었다.

7) 그 외 비뚤림

7편의 연구 모두 추가 비뚤림의 가능성이 없다고 판단하여 낮은 위험도(100%)가 관찰되었다.

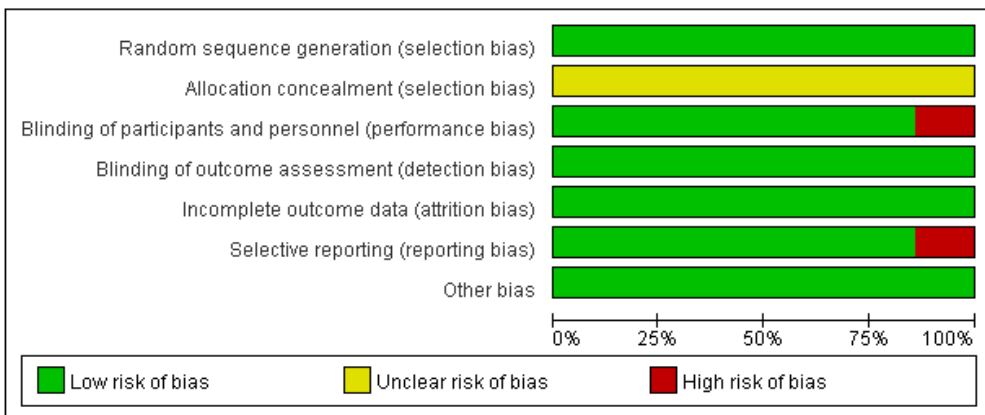


Fig 8. Risk of bias graph.

6. 기금출처

Li¹⁷⁾의 연구에서 중화인민공화국 기금 프로젝트가 명시되어 있었으며 그 외 6편의 연구에서는 기금의 출처가 명확히 언급하지 않았다.

7. 이상 반응

선정된 7편의 연구 중 Song²¹⁾의 연구에서 이상 반응을 제시하였다. 시험군은 오심 2명, 어지러움과 두통 1명, 빈맥 1명이 발생하였고, 대조군은 두통 1명, 쇠약 1명, 빈맥 1명이 발생하였다. 시험군과 대조군의 이상 반응 발생률 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다($p>0.05$). 나머지 6편의 연구에서는 이상 반응을 보고하지 않았다.

고찰 및 결론

승모판은 좌심방과 좌심실 사이의 판막으로 심장 판막질환 중 가장 빈도가 높으며²⁾, 질환의 종류로는 승모판 협착증, 승모판 폐쇄부전증, 승모판 탈출증이 있는데 대부분 류머티즘열에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다²³⁾.

승모판 질환의 증상으로는 운동 시 호흡곤란, 기침이 있고, 점차 진행되며 기좌호흡이나 발작성 야간호흡곤란이 나타나게 된다³⁰⁾. 좌심방의 확대에 의한 심방세동, 혈전색전증이나 폐정맥압의 상승으로 객혈, 폐경색 등의 합병증이 나타나기도 한다²⁴⁾.

승모판 질환에 대한 치료는 보조적인 약물요법과 수술에 의한 외과적 치료로 나뉜다²⁶⁾. 약물요법으로는 류머티즘성 승모판 협착인 경우 류머티즘열의 재발을 막기 위한 페니실린 치료가 필요하며, 증상이 있는 환자에게 이노제를 사용하여 심장 기능상실 치료 및 증상 호전을 시키고, 부정맥에 대해 항부정맥제를 투여하며 항응고 요법을 사용하는데 Digitalis, Furosemide, warfarin 등을 사용한다²⁴⁾. 질환이 진행되어 약물적 치료로는 큰 효과가 없으면 외과적 치료를 시행하게 되는데 외과적 치료로는 경피적 승모판

막 경계 절개술과 승모판막 치환술이 있다^{2,24)}.

한의학에서는 판막성 심장질환을 心痺, 心悸, 胸痺 등의 범주로 보았고 그 원인으로 虛, 瘀血, 痰, 氣鬱, 邪氣 등의 침범으로 보았다^{25,26)}. 국내의 승모판막질환 관련 연구로는 신 등²⁴⁾의 연구에서는 승모판 협착증 환자에게 한약과 약침을 적용한 증례 보고가 있었고, 유 등²⁷⁾은 뇌경색 환자의 승모판 폐쇄 부전증에 관한 연구 등이 있었다. 반면 중국에서는 판막성 심장질환에 관한 다양한 연구들이 존재하였으며, Wei²⁸⁾는 항풍습방(抗風濕方)으로 판막성 심장질환을 예방하고, 류머티스열의 발병을 완화한다고 하였으며, Chen YM²⁹⁾은 익위강심탕(益衛強心湯)으로 류머티스성 심장 판막 질환, 심부전의 증상 개선에 효과가 있었다는 증례를 보고하였다.

SFI(삼부주사제)는 인삼, 부자에서 추출한 주사제로, 삼부탕에 근간을 두고 있다¹⁴⁾. 삼부탕(參附湯)은 중국의 世醫得效方に 처음으로 수록된 처방으로 人蔘과 附子로 구성되었으며 心陽氣脫로 인한 心悸怔忡, 煩燥不安 등에 사용되고 強心昇壓작용이 있다^{30,31)}. SFI의 효능으로 급성 심근 허혈 재관류 손상에 대한 보호 효과, 항 저산소증, 지질 과산화 방지, 말초 혈류 증가의 효과가 보고되어 있으며⁷⁾ 이러한 SFI의 주요 작용은 Ginsenosides, Higenamine에 의해 일어난다³²⁾. Ginsenosides에 의해 허혈성 심근대사의 개선, 자유라디칼의 제거, 심근 구조의 보호 및 Ca²⁺를 줄이는 효과를 나타내며, Higenamine은 심장 수축을 향상하고 관상 동맥 순환을 개선하며 급성 심근 허혈의 효과를 감소시킬 수 있다³²⁾. SFI는 중국에서 심부전의 치료에 단독으로 사용되거나 일상적인 치료에 효과적인 방법으로 널리 받아들여지고 있다³²⁾. Song¹⁵⁾의 연구에서는 심부전 치료에서 심박수의 증가 및 사망률의 감소로 SFI가 심장 기능을 향상시킨다는 연구를 보고하였다. 그 외에도 중증 천식치료, 폐암 치료, 외상성 비장파열 환자에 대한 치료, 수술 후 S100β혈청 농도를 감소시켜 뇌 손상을 보호하는 효과 등등 다양한 치료 효과들에 대한 연구들이 진행

되고 있다^{33,34}).

이에 본 연구에서는 SFI(삼부주사제) 치료가 심장 판막 치환술 과정 중 발생하는 심근 손상 및 염증 반응을 측정하는 지표와 심근 및 환자 회복을 평가하는 지표에 대한 영향을 총7편의 연구 460명에 대한 체계적 문헌고찰을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

시험군의 SFI 주입 용량은 연구에 따라 1 mL/kg, 1.5 mL/kg, 2 mL/kg, 5.0 mL/kg으로 다양하였고, 중재 시기와 방법에는 수술 중 심폐우회술(Cardiopulmonary bypass; CPB) 시 인공심폐기를 통한 주입, 수술 전과 수술 후 정맥을 통한 주입이 있었다. SFI 단독 치료와 추가 처치를 결합한 치료를 비교한 연구는 SFI 단독 시험군을 선택하였고, 중재시기를 비교한 연구는 시술 전 또는 후에 투여한 시험군을 선택하여 분석하였다. 시험군마다 주입한 용량이 다를 경우 다수의 연구에서 사용된 1.5 mL/kg의 용량을 투여한 시험군을 선택하여 통계적인 이질성을 줄이고자 하였다. 대조군에는 생리식염수를 사용하거나 추가적인 치료를 진행하지 않았다.

심근 손상을 판단할 수 있는 지표로는 CK-MB, CK, cTnI, MYO가 있었다. CK-MB는 일반적인 심근 손상에 관한 객관적인 척도로 심근 세포 손상 시 3-8시간 이내에 상승하고 12시간에 혈중최고치를 보이며 72시간 이후 정상화가 된다³⁵). 본 연구에서 CK-MB의 측정 시기는 연구마다 상이하였고, 분석 결과 수술 및 대동맥 개방 8시간 후의 CK-MB 농도를 측정한 4편^{16,17,20,22})의 연구에서 통계적으로 유의미한 결과를 확인할 수 있었다.

CK는 일반적으로 근육의 손상 지표에 사용되지만, CK-MB와 달리 골격근, 뇌, 소화기계 등에서도 발견되어 CK-MB에 비해 심근 손상의 평가 가치가 떨어지는 지표이다³⁶). 1편¹⁶)의 연구에서 대조군에 비해 SFI군에서 유의미한 효과를 보였다.

cTnI는 CK-MB보다 특이도가 높은 지표로써, 3~6시간 내 혈중에서 검출되며, 96시간 이상 검출된다³⁷). 본 연구에서 분석한 cTnI의 측정 시기는 8시

간, 16시간, 24시간이었으며, 8시간의 cTnI에 대해 메타분석을 시행한 결과 대조군에 비해 SFI군에서 cTnI양이 유의미하게 감소하였다. MYO는 심근을 포함한 근육조직에 분포하며, 정상 혈액 내에서는 소량이 존재하지만, 심근 손상 시 수치가 증가한다³⁸). MYO는 대조군에 비해 SFI군에서 유의미한 감소가 있었으나 1편¹⁷)의 연구에서만 MYO값을 측정하였다. 심근 회복 평가의 지표로 도파민, St-segment time이 있었다. 도파민은 혈관수축제로써 Stroke volume 증가와 심박수 증가를 통해 MAP와 심박출량을 증가시킨다³⁹). 4편^{16,17,19,20})의 연구를 통해 ICU 거주기간 중 도파민사용량의 감소를 관찰할 수 있었다. 이는 SFI 치료가 심근의 회복에 도움이 되었음을 시사한다.

좌심실, 우심실의 기능을 평가할 수 있는 지표로 심장의 혈류역학적 매개변수인 Mean arterial pressure (MAP), Cardiac index (CI), Stroke volume index (SVI), Left ventricular stroke work index (LVSWI)이 있었다⁴⁰). MAP의 경우 3편의 연구에서 측정하였으며, 모두 통계적으로 유의미한 증가를 확인할 수 있었다. CI, SVI, LVSWI는 1편¹⁷)의 연구에서 측정하였고 모두 통계적으로 유의미한 효과가 있었다.

활성산소의 증가는 지질, 단백질, DNA에 손상을 주게 되며 정상 신체에서는 활성산소와 항산화 효소의 균형을 통해 신체 내 손상이 발생하지 않는다⁴¹). MDA는 활성산소의 간접적인 평가로 흔히 사용되는 산화물이다⁴¹). Zhen¹⁸)과 Wu²⁰)에서 MDA가 유의미하게 감소하여 활성산소의 감소에 대한 효과를 기대할 수 있었다. 또한 sICAM-1은 염증세포와 혈관내피세포의 유착에 관여하며⁴²), Song²¹)의 연구에서 수술 4일 후 SFI투여군에서 대조군에 비해 유의미하게 sICAM-1가 감소하였음을 확인하였다. 따라서 SFI 치료는 승모판막 치환술 후 발생할 수 있는 염증을 예방하는 효과를 나타냈다.

환자의 회복 정도를 평가할 수 있는 지표로는 수술 후 입원 기간, 인공호흡기 착용 기간, Visual analog

Fatigue Scale (VAFS), 자발적 심장 박동이 있었다. VAFS는 피로에 관련된 18항목으로 구성된 설문지로, 환자의 현재 느낌을 나타내는 문답으로 구성되며, 자발적 심장 박동(Voluntary recovery of heartbeat)은 판막 교체술 후 심장이 스스로 박동하는 환자의 수를 측정한다. 3편의 연구를 메타분석한 결과 SFI군이 대조군에 비해 효과적으로 자발적으로 심장박동이 회복된 대상자가 많았으며, 통계적으로 유의미하였다. 그 외에 1편¹⁸⁾의 연구에서 수술 후 입원 기간을, 2편^{18,21)}의 연구에서 인공호흡기 착용 기간을, 1편¹⁸⁾의 연구에서 VAFS를 평가하였고, 모두 유의미한 효과가 있었다.

선정된 7편의 연구 중 1편²¹⁾의 시험군에서 오심, 어지러움, 두통, 빈맥 등의 이상 반응을 제시하였으나 시험군과 대조군의 이상 반응 발생률 차이는 통계적으로 유의미하지 않았다($p>0.05$). 나머지 6편의 연구에서는 이상 반응을 보고하지 않았다.

따라서 SFI치료가 승모판막 치환술 과정 중에 발생할 수 있는 심근 손상과 관련된 CK-MB, cTnI, MDA를 효과적으로 감소시켜 심근보호 효과를 나타내었다. 그리고 심근 회복 평가 지표인 ICU 거주 기간 중 도파민 사용량을 줄이고, 심장박동의 자발적인 회복과 인공호흡기 착용 시간 및 수술 후 입원 기간 등을 줄이는 효과가 나타났다. MDA, sICAM-1 등 혈관 염증 지표의 감소로 심장 보호 효과를 기대할 수 있었다.

그러나 본 연구에 포함된 대상자수가 적으며, 모든 연구가 중국에서 이루어져서 지역적인 편향이 있을 수 있고, 치료 기간, 효과 지표의 측정 단위가 상이함으로 인하여 메타분석이 이루어지지 못하거나 일부 지표의 경우 증재 횟수의 상이함으로 인하여 이질성이 높은 것은 본 연구의 한계점이다. 또한 부작용에 대한 서술이 1편²¹⁾의 논문에서만 서술되어 안전성에 대한 근거가 부족하여 향후 SFI의 안정성에 대한 추가 연구가 필요하다고 사료된다.

본 연구에서는 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해

승모판막 치환술 시 SFI 치료가 심근 손상 방지와 심장 기능의 회복, 염증 예방, 삶의 질의 향상에 유의한 효과가 있음을 기대할 수 있으며 또한 본 연구의 SFI의 치료 효과를 통해 삼부탕(參附湯)의 심근 보호 및 심장기능 회복에 대한 가능성을 확인하기 위한 사전 연구로서 의의가 있다고 생각된다. 따라서 향후 승모판막 치환술 전후에 삼부탕을 활용한 한양방 협진 치료에 대한 추가적인 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 글

이 과제는 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Kim, M. S., Cho, S. J., Park, S. J., Cho, S. W., Choi, S. H., Kim, H. S., ... & Park, S. W. (2019). Frequency and clinical associating factors of valvular heart disease in asymptomatic Korean adults. *Scientific reports*, 9(1), 1-8.
2. Kil A. R., Shin Y. S. (2020). Relationship between Warfarin Related Knowledge, Self Efficacy and Medication Adherence of Patient with Prosthetic Heart Valve Replacement. 21(1), 584-592.
3. Book publishing Jungdam Editorial department steps to internal Medicine 3. Seoul: JDB: 2013 p.243-6.
4. Kim J. H., Jung S. H., Kim N. H., Jung J. H., Soh J. E., Lee S. J., ... & Hwang H. K. (2002). A Case Report on the Inflation Failure of Distal Portion of Inoue Balloon during Percutaneous Mitral Valvuloplasty in a Patient with Rheumatic Mitral Stenosis. *Korean Circulation Journal* 32(10), 906-910.

5. Shin D. K., Kim M. H., Cho J. K. & Kim K. S. (1996). Evaluation of the Surgical Treatment for Mitral Stenosis. The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery, 29(10). 1095-1101.
6. Asmar BE, Perrier P, Couetil J, Carpentier A. (1991). Failures in reconstructive mitral valve surgery. J Med Liban. 39:7-11.
7. Zheng C. (2004). Cardioprotection of Shenfu on the Ischemia-Reperfusion Injury In Mitral Valve Replacement with Cardiopulmonary Bypass and Its Effect on Postoperative Fatigue Syndrome. 重庆医科大学.
8. Cho H. J., Lee J. W., Jung S. H., Je H. G., Choo S. J., Song H. & Chung C. H. (2008). Midterm Results of the Bioprosthesis in Mitral Position. Journal of Chest Surgery, 41(695-702).
9. Kim H. Z., Lim S. H., Park S. W., Kim N. S. & Lee M. K. (2007). Iatrogenic Aortic Dissection Following Mitral Valve Replacement - A case report -. Korean Journal of Anesthesiology, 53(4), 524-527.
10. Kim S. H., Kim C. S., Lee N. J., Gil N. S., Lee J. H., Yoon S. Z. ... & Bahk J. H. (2008). Left Ventricular Rupture immediately after Mitral Valve Replacement -A case report-. Korean Journal of Anesthesiology; 54(3), 363-365.
11. Na K. J., Kim S. H. & Kim G. H. (1995). Clinical Results of Mitral Valve Replacement. The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery. 28(12). 1113-1121.
12. Shin HR, Kim CH, Chu HM et al. (2020). A Case Report of a Mitral Stenosis Patient Treated with Korean Medicine. J Int Korean Med. 41(3), 457-466.
13. Ryu HC, Seo CH, Kim IG et al. (2005). Clinical Report of Cerebral Infarction Patient with Mitral Regurgitation. Korean J Oriental Physiology & Pathology. 19(4), 1082-1087.
14. Wang, Y. Y., Li, Y. Y., Li, L., Yang, D. L., Zhou, K., & Li, Y. H. (2018). Protective Effects of Shenfu Injection against Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via Activation of eNOS in Rats. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 41(9), 1406-1413.
15. Song W. T., Cheng F. F., Xu L. Lin C. R., & Liu J. X. (2012). Chinese medicine shenfu injection for heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012(713149). 10.1155/2012/713149
16. Qing Y., Dong L. & Wei T. (2006). Effects of Shenfu injection on perioperative myocardial enzymes and hemodynamics in patients with mitral valve replacement. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 04). 284-285.
17. Li K., Zheng S. Y. & Chen Z. Y. (2009). Study of protective effect of Shen-fu injection on myocardial ischemia-reperfusion injury in mitral valve replacement. *Practical Geriatrics*. 23(01). 30-34.
18. Zheng C. D. & Min S. (2009). Effect of Shenfu injection in improving fatigue syndrome after open heart surgery. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(07). 110-111.
19. WANG Fang-jun, CHEN Bing, TU Fa-ping, YANG Guang, QIN Jiao, HE Hong-xia (2010). Effects of shenfu injection on recovery of heartbeat in patients undergoing mitral valve replacement surgery. *Chinese Journal of*

- Experimental Traditional Medical Formulae (04).170-173. doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.2010.04.064.
20. Wu J., Mo S., Luo Y. Guo Y. Ding Y. Yang X. & Wei Y. (2018). Myocardial Protection of Shenfu Injection and Non-invasive Limb Ischemic Preconditioning in Mitral Valve Replacement. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease. 16(05). 574-576.
 21. Song Z. B., Sun D., Ma Y. F., Wei L. J. & Wang Y. S. (2020). Effects of Shenfu Injection on Postoperative Assisted Respiration and Serum s ICAM-1, CK-MB and cTnI in Patients Undergoing Mitral Valve Replacement with Cardiopulmonary Bypass. Chinese Journal of Rational Drug Use. 17(05). 52-55.
 22. Feng Y. (2020). To evaluate the perioperative myocardial protective effect of different doses of Shenfu injection (SFI) in patients undergoing mitral valve replacement (MVR) with cardiopulmonary bypass. Journal of North Pharmacy. 17(04). 82-83.
 23. Iliodromitis, E. K. Lazou, A. & Kremastinos, D. T. (2007). Ischemic preconditioning: Protection against myocardial necrosis and apoptosis. Vascular health and risk management. 3(5). 629-637.
 24. Shin H. R., Kim C. H., Chu H. M., Lee Y. U. Kim K. H., Won J. H. & Song B. K. (2020) A Case Report of a Mitral Stenosis Patient Treated with Korean Medicine. Korean J. Orient. Int. Med. 41(3), 457-466.27)
 25. Jeong G. S., Jeon J. C., Kam C. W. & Park DI. (2001). One case treated cerebral Infarction with rheumatic mitral stenosis. Korean Journal of Internal Medicine, 22(3), 463-9.
 26. Nationwide college of Korean Medicine Faculty Council of Cardiology Internal Medicine. (2016) Cardiovascular and Neurological Medicine in Korean Medicine I, II. Seoul: Wooripub. p.119-44,275,178-9,196,370
 27. Ryu H. C., Seo C. H., Kim I. G., Choi C. W., Lee Y. S., Kim J. S. & Kim H. C. (2005). Clinical Report of Cerebral Infarction Patient with Mitral Regurgitation. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 19, 1082-1087.
 28. Wei W. K. & Mo S. Q. (2005) Clinical Observation on Chinese Herbal Medicine in Preventing the Attack of Rheumatic Feverin Patients with Chronic Rheumatic Valvular Heart Disease, Journal of Guangzhou university of traditional chinese medicine, 22(3), 167-9.
 29. Chen Y. M. (2008). Yiyuan Qiangxin Decoction in the Treatment of 56 Cases of Rheumatic Heart Valve Disease with Heart Failure. Chinese medicine modern distance education of China ;6(1):46-7.
 30. Jeong D. Y., Lee B. K., Hong J. W. & An W. G. Study of Membrane Potential Analysis According to Applying Doksam-tang to a Human Heart Failure Model. Herbal Formula Science [Internet]. 2015 Jun 30;23(1):121-31. Available from: <https://doi.org/10.14374/HFS.2015.23.1.121>
 31. Beijing College of Traditional Chinese Medicine. (1983). Practical Chinese Medicine. Beijing: Beijing Press, 744,747
 32. Song W. T., Cheng F. F., Xu L., Lin C. R. & Liu J. X. (2012). Chinese Medicine Shenfu Injection for Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence-Based

- Complementary and Alternative Medicine, 1741-4288
33. Zhao F. & The second people's Hospital of Chengdu. (2021) Clinical study of Shenfu Injection combined with mechanical ventilation in treatment of severe asthma with type II respiratory failure. *Journal of Hubei University of Chinese Medicine*, 30-3338
34. Yu S. (2021). Study on the "dose-effect-toxicity" relationship of Shenfu injection on Gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of advanced lung cancer. *Contemporary Medicine*, 172-173
35. Seo S. P. (2002). Serum Cardiac Markers. *KOREAN JOURNAL OF INSURANCE*, 21, 11-18
36. Lee J. H. & Choi Y. C. (2016). Rhabdomyolysis. *Korean Journal of Neuromuscular Disorders*, 8(1), 22-27.
37. Yoon Y. S., Kang H. S., Choue C. W., Kim K. S., Song J. S. & Bae J. H. (1998). The Significance of Serum Cardiac Troponin I Concentration in the Patients with Acute Myocardial Infarction. *Korean Circulation Journal*, 28(10), 1717-1726.
38. Kim M. W., Seo S. W., Kim S. G. & Kwon Y. J. (1986). Serum Myoglobin in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Korean Circulation Journal*, 16(3), 373-378.
39. Kim E. Y. (2011). Pharmacotherapy in Critical Care for Adults. *J. Kor. Soc. Health-Syst. Pharm.*, 285(2), 169.
40. Heo J. H., Jeong C. H., Jang J. M., Kim W. S., Jang W. I. & Lee Y. S. (2003). Relationship of Hemodynamic Changes during Off-Pump Coronary Bypass Grafting and Their Effects on Postoperative Outcome. *Journal of Chest Surgery*, 36(8), 576-582.
41. Kim Y. K., Lee D. H., Jin S. H., Lee W. G. & Song K. E. (2006). Relationships among Oxidative Stress Markers, Lifestyle Factors and Biochemical Findings. *Annals of Laboratory Medicine*, 26(5), 343-350
42. Witkowska, A. M. & Borawska, M. H. (2004). Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1): An overview. *Eur Cytokine Netw.* 15(2). 91-98.

ORCID

신봉진 <https://orcid.org/0000-0002-1074-9125>
김지호 <https://orcid.org/0000-0003-4690-5596>
안무혁 <https://orcid.org/0000-0002-9967-8350>
권정남 <https://orcid.org/0000-0002-2889-7994>