한약 투여가 허혈성 질환 환자의 혈액 응고계에 미치는 영향

이성근* · 유현희

원광대학교 군포한방병원 내과학교실

Herbal Medicines Effect on Coagulation System of Ischemic Patients

Seoung Geun Lee*, Hyun Hee Ryu

Department of International Medicine of Oriental Medicine Hospital, Wonkwang University

Many ischemic disease patients have been taking herbal medicine and there are some papers that prescription of herbal medicine to ischemic disease patients are useful. Mechanism of herbal medicines on ischmeic disease have been investigated in many ways, but anticougulation or antiplatelet effect of herbal medicines is not known obviously. And recently patients receiving anticougulation therapy are discouraged from taking herbal medicines. In this study, we investigate PT, INR, platelet of patients receiving herbal medicine therapy to study whether herbal medicines effect coagulation system of ischemic patients. In PT, INR, platelet values obtained from the patients, before and after administering herbal medicine, there were no significant changes.

Key words : Herbal medicine. PT. INR. Platelet

서 론

혈액에는 응고반응을 일으키는 항응고 요소(procoagulation factor)와 이에 길항하는 항응고 요소(anticoagulant factor)가 있어 혈액 응고 과정은 균형적으로 조절되나 혈관내에서의 혈액 응고는 혈액의 순환을 방해하여 뇌출혈, 뇌혈전, 심부전, 심근경색, 동맥 경화증과 같은 성인병을 유발할 수 있다.[1] 이러한 생체에서의 혈액 응고 반응은 응고계의 어느 한 요소에 의해 억제 또는 방해 작용을 가지는 외래성 항응고제에 의해서도 효과적으로 저해될 수 있어[2] 혈액의 항응고제나 항혈전제를 성인병이나 허혈성 질환의 치료에 이용하기 위해 이에 대한 활발한 연구가 진행되어 왔다. Aspirin 계열의 항혈전제나 heparin, warfarin의 항응고제, streptokinase, urokinase등의 섬유소 용해제가 대표적인데 서양 의학의 경우 뇌경색이나 심근경색 등의 허혈성 혈관 질환에 대해 이러한 항혈전이나 항응고 효과를 지닌 약제를 이용한 치료가 중요한 위치를 차지하며 심초음파를 통한 검사에서도 대동맥 동맥경화증의 전색증이나 혈전 감소와 뇌경색 재발율의 감소 등, 이에 대한 효과가 보고되고 있다.[3]

한편 서양 의학에서 항응고 치료를 시행 할 경우 약 역동학적 효과의 적절성을 평가하기 위한 혈액 응고 검사를 시행한다. 항응고제를 투여할 때에 혈액 응고 검사법에는 activated clotting time(ACT), activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin time(PT), INR(International normalized ratio)이 있다. 이들 중 ACT와 APTT는 항응고제로 heparin을 투여했을 때 쓰이는 검사법이고, PT는 혈액 내 프로트롬빈의 양을 측정하는 것으로 항응고제로 warfarin을 투여했을 때에 주로 이용되는 혈액 응고 검사법이며 INR(INR=[Patient PT/Mean normal PT]ISI)은 측정된 환자의 PT 값을 정상 PT의 평균값으로 나눈 것으로, international sensitivity index(ISI) 지수에 비례하여 증가하며, 각 기관에서 PT검사에 사용하는 thromboplastin의 활성도를 보정한 값으로, 기관 간의 PT 결과를 표준화한 값으로 이용된다.[4] 경구 투여용 항응고제인 Warfarin을 복용하는 경우에는 원인 질환에 따라 약간의 차이는 있지만 PT(INR) 1.5~3.0을 항응고 치료의 목표 값으로 주로 사용 하는데[5] 서양의학에서는 이러한 항응고 치료 시 혈액 응고 검사 수치의 변화 및 불안정성을 이유로 들어 국내 몇몇 병원에서는 여러 가지 약물과 음식 및 한약을 복용하지 말도록 권고하고 있는 실정이다.[6] 이와 관련된 보문을 살펴보면 실험적 연구에서 Wells등은 metronidazol, erythromycin, amiodarone, isoniazid, propranolol, omeprazol, cimetidine, alcohol 등은 와파린 효과 항진을, rifampin, barbiturate, sucralfate, vitamin K가 많이 함유된 음식(양배추, 시금치, 상추,

* 교신저자 : 이성근, 경기도 군포시 산본동 1126-1 원광대학교 군포한방병원
· E-mail : starrooty@hanmail.net, · Tel : 031-390-2755

· 접수 : 2004/05/31 · 수정 : 2004/06/21 · 채택 : 2004/07/26

무잎, 소간, 돼지간, 닭간)은 와파린의 효과를 억제하는 것으로 보고하였다.[7] 현재까지 빈용되는 한약과 와파린의 상호작용의 경우에는 보고가 매우 제한적인 상태이며, 와파린과 함께 사용된 경우에 당귀의 INR 증가 효과, 단삼의 PT와 INR 증가 보고, 마늘의 INR 증가 보고, 은행과 와파린 사용으로 대뇌내 출혈 발생 보고, 생강의 출혈 경향 증가 보고, 인삼의 INR 감소 보고 등이 있었으며[8] 근래에 환자에게 실제로 사용되는 복합 처방과 Wafarin의 병용 투여에서는 PT, INR, aPTT, Hct, Hb, Platelet count 수치의 변화에 통계적 유의성이 없다는 보고도 있었다.[9]

한편 근래에는 기존 항응고제의 출혈성 부작용 및 발열성 부작용 등의 이유로 새로운 항응고제나 섬유소 용해제에 대한 연구도 계속되고 있는 실정이다. 성인병 예방을 위해 식품이나 한약제를 상대로 항응고제의 개발도 시도 되고 있는데, 예를 들어 갈조류에 대한 연구도 많이 진행되어 sargasum linifolium, colpomenia sinuosa, padina pavonia, dictyota dichomia 등의 갈조류에서 분리한 다당인 fucoidan들의 항응고 활성도 검토되고 있으며 또한 택사, 삼칠근, 현호색 같은 한약재와 마늘, 운지 등에서도 항응고 효과가 있다는 보고도 있었다.[10] 뇌경색이나 뇌출혈 및 허혈성 심장 질환 등 혈액 응고와 관련된 성인병 환자들은 근래에 한방 치료의 주요한 대상들로 한방에서는 이런 질환들에 대하여 변증 시치를 이용한 치료를 시행하고 있으며 임상적 유용성과 함께[11,12] 많은 실험적 연구에서 항응고적 효과나 항산화 효과에 대한 연구도 이루어지고 있다.

이번 연구에서 저자들은 실제로 환자에게 투여되는 복합 처방의 한약이 환자의 혈액 응고에 미치는 전반적인 효과를 살펴보아 추후에 항응고제와 한약이 병용 투여되는 환자에 대한 연구나 한약 자체의 항응고적 효과에 대한 연구에 도움이 되고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 및 기간

2004년 1월1일부터 2004년 3월1일까지 원광대 군포 한방 병원 내과에 입원한 환자30명을 대상으로 하였으며 연구 기간 중 항응고제를 투약하기 시작하거나 투약을 중단한 경우, 복약 중이던 양약의 용량에 변화가 있는 경우등을 제외하여 5예가 중도에 탈락하였다. 양약을 같이 복약하는 환자가 15예, 한약만을 복약하는 환자 10예가 분석되었다.

2. 약제

원광대 군포한방병원 방제실에서 조제한 것을 사용하였다. 입원 기간중 환자들은 한약을 지속적으로 복용하였으며, 변증시치에 따라 처방이 변경되었으나 1주일 이상은 유지하도록 하였다. 주로 사용한 한약 처방은 우황청심원, 성향정기산, 도담탕, 오약순기산, 보양환오탕, 가미대보탕, 향사양위탕, 보중익기탕, 당귀수산등이였다. 양약의 경우 본원 신경과나 내과 협진으로 혈압약, 당뇨약 등을 복용하였으며 특별히 용량에 변화가 없도록 하였다.

3. 평가 방법

외인계 응고에 관계되는 PT(prothrombin time)와, INR (International normalized ratio), 혈전 지혈 기능 확인을 위해 PLT를 측정 하였다. 일주일 간격으로 PT와 INR은 5회 PLT는 4회 측정하였다. 혈액 1.8ml를 0.9Nc Coagulation Sodium citrate 3.2 %가 함유된 진공 튜브에 혼합 후 2500rpm으로 10분간 원심분리하여 얻어진 혈장으로 PT 및 INR을 측정하였다. PT는 3분간 37℃로 incubation한 혈장 0.1ml에 PT 시약(PT. fibrinogen HS)를 가하여 응고되는 시간을 ALC 100 (America)을 사용하여 측정하였다. 모든 검사는 두 번 반복 실험하였다. PLT의 경우는 혈액 3ml를 EDTA-2K가 함유된 튜브에 혼합 후 충분히 mix 한 후 Sysmax (3diff) (madeUSA)를 이용하여 자동 측정 하였다. PT(sec)는 10.7~14.4(sec), INR은 0.8~1.1(INR)이 정상 수치이며 PLT($10^3/\mu\ell$)는 140~400($10^3/\mu\ell$)가 정상 수치이다.

4. 통계 방법

컴퓨터 통계프로그램인 SPSS 10 을 이용하였으며, 실험 결과는 Mean ± S.D.로 표현하였으며, 통계검정은 반복측정분산분석 (Repeated Measure ANOVA)으로 실시하였다. P 값이 0.05 이하인 경우에만 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

한약만을 복용하는 환자와 한약과 양약(혈압약과 당뇨약)을 같이 복약하는 환자를 각각 구분하여 결과를 분석하였으나 두 그룹간에 통계적 차이가 없었다. 또한 두 그룹간에 한약 복용 전후로 PT, INR 및 PLT의 수치 변화 모두 통계적 유의성이 없었다.

Table 1. 사전 검사 수치에 대한 동질성 검정

	양약 +한약		한약		T	P
	평균	표준편차	평균	표준편차		
INR	0.9221	0.0875	0.8875	0.0477	1.029	.316
PT(sec)	11.8357	0.7692	11.5375	0.4689	0.990	.334
PLT($10^3/\mu\ell$)	247.4236	74.4360	223.8750	63.7012	0.750	.462

한약 복용전의 INR, PT, PLT 에 대한 사전 T-test 결과 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 즉, 2 그룹은 동질한 집단으로 볼 수 있다.

Table 2. 한약 복용 전후의 PT 변화(sec)

	양약+한약	한약
한약복용전	11.8357(0.7692)	11.5375(0.4689)
복용 1주	11.8733(1.0313)	11.4625(0.7909)
복용 2주	11.7067(0.4079)	11.7000(0.3928)
복용 3주	11.8000(0.4192)	11.6125(0.5249)
복용 4주	11.7800(0.5281)	11.6500(0.3928)

PT 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과는 Table 3과 같다. Table Ⅲ의 결과 그룹에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (P=.378). 즉, 한약만 복용한 집단과 양약+한약을 복용한 집단간에 PT 의 변화는 유의한 차이가 없었다. 5주의 측정기간에 따른 PT 변화는 유의한 차이가 없었다(P=.932)

Table 3. PT 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과

구분	제곱합	자유도	평균제곱	F	P
집단간 변인					
그 룹	0.690	1	0.690	0.813	0.378
오 차	16.975	20	0.849		
집단내 변인					
측정기간	0.196	4	0.049	0.211	0.932
측정기간*그룹	0.323	4	0.081	0.348	0.845
오 차	18.601	80	0.233		

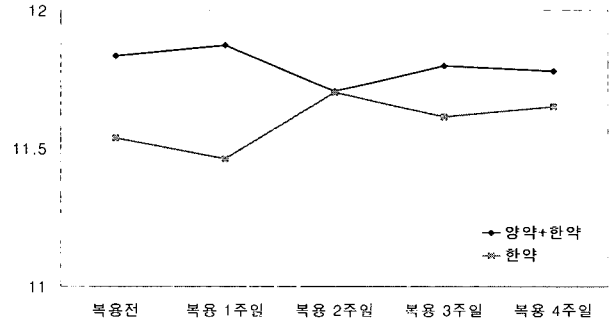

Fig 1. Changes of PT(sec) of two groups.

Table 4. 한약 복용 전후의 INR 변화

	한약복용전	복용 1주	복용 2주	복용 3주	복용4주
양약+한약	.9221(.0875)	.9333(.1141)	.9053(.0479)	.9220(.0472)	.9173(.0512)
한약	.8875(.0477)	.8863(.0795)	.9100(.0411)	.8925(.0659)	.9050(.0428)

INR 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과는 Table 5과 같다. Table 5의 결과 그룹에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다(P=.326). 즉, 한약만 복용한 집단과 양약+한약을 복용한 집단간에 INR 의 변화는 유의한 차이가 없었다. 5주의 측정기간에 따른 INR 변화는 유의한 차이가 없었다(P=.992)

Table 5. INR 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과

구분	제곱합	자유도	평균제곱	F	P
집단간 변인					
집 단	0.009	1	0.009	1.015	0.326
오 차	0.184	20	0.009		
집단내 변인					
측정기간	0.001	4	0.000	0.067	0.992
측정기간*그룹	0.006	4	0.001	0.535	0.711
오 차	0.243	80	0.003		

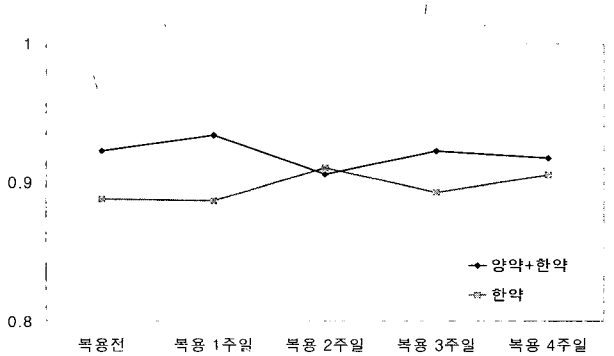

Fig 2. Changes of INR of two groups.

Table 6. 한약 복용 전후의 PLT($10^3/\mu\ell$) 변화

	양약+한약	한약
한약복용전	247.4286(74.4360)	223.8750(63.7012)
복용 1주	212.4000(67.9388)	225.6250(36.8586)
복용 2주	215.3333(61.2427)	212.7500(51.3858)
복용 3주	202.4667(66.4958)	212.2500(61.8009)

PLT 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과는 Table 7과 같다. Table 7의 결과 그룹에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다(P=.930). 즉, 한약만 복용한 집단과 양약+한약을 복용한 집단간에 PLT 의 변화는 유의한 차이가 없었다. 4주의 측정기간에 따른 PLT 변화는 유의한 차이가 없었다(P=.072)

Table 7. PLT 변화에 대한 반복측정 분산분석 결과

구분	제곱합	자유도	평균제곱	F	P
집단간 변인					
그 룹	95.071	1	95.071	.008	0.930
오 차	242241.929	20	12112.096		
집단내 변인					
측정기간	9769.490	3	3256.497	2.452	0.072
측정기간*그룹	5322.763	3	1774.254	1.336	0.271
오 차	79693.964	60	1328.233		

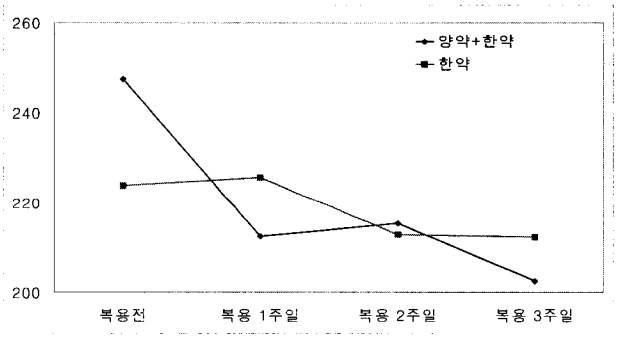

Fig 3. Changes of PLT($10^3/\mu\ell$) of two groups.

고 찰

혈액 질환이란 그 병변이 조혈장기, 혈액 그 자체 또는 혈관에 존재하는 질환을 의미한다. 혈액은 유동성을 가지고 혈관계를 순환하나 일단 혈관이 손상되면 혈관의 수축과 더불어 국소적으로 혈소판이 응집하여 일시적으로 지혈 혈전이 형성되고, 다시 그 주위에서 혈액 응고 과정이 진행되어 혈병(Fibrin clot)을 형성하여 강한 지혈혈전을 이룬다. 생체내에서의 혈액응고는 intrinsic system이나 extrinsic system을 통하여 유리된 thromboplastin이 Ca++ 및 혈액응고 인자들의 작용으로 간장에서 형성된 prothrombin을 thrombin으로 변화시키고, 이 thrombin과 fibrin stabilization factor의 작용으로 fibrinogen이 fibrin으로 변화되는 기전에 의하여 이루어진다.[13-15] 지혈 기구(Hemostasis)를 크게 나누면 혈관, 혈소판, 응고계 인자, 섬용계 인자로 구성되며 이들 기구는 서로 Homeostasis를 유지하여 혈관을 중심으로 조화를 이루어 생명 현상을 유지하고 있다. 이러한 균형이 깨지면 응고 인자 결손이나 활성화가 일어나 출혈이

나 혈전이 발현되고 지혈 이상으로 응고 장애증이 일어나기도 한다.[16] 혈액 응고 기능을 반영하는 지표로서 Prothrombin time, INR과 APTT 등을 측정한다. Prothrombin time이 연장되는 경우는 외인계 응고 장애를, APTT가 연장하는 경우는 내인계 응고 장애를 고려할 수 있는데[16] 이러한 혈액응고 반응은 응고계의 어느 한 요소에 의해 억제 또는 방해 작용을 가지는 외래성 항응고제에 의해서 영향을 받을 수 있어[2] 혈액의 응고 이상과 관련된 성인병의 치료제를 위해 항응고 연구가 진행되어 왔는데, 현재까지 알려진 외래성 항응고제로는 coumadin, heparin, hirudin 외에 polysine 과 protamine등이 있다.[3]

허혈성 질환을 앓은 환자는 허혈성 이상이 또 다시 발병하는 위험이 높다는 것이 알려져 있으며 동맥경화성 혈관 질환으로 인한 허혈성 이상을 일으키는 주원인은 경화반에 형성되는 혈전 때문이고, 이 혈전이 그 자체로 또는 전색증을 일으키므로 허혈성 이상을 초래한다는 사실이 warfarin과 같은 항응고제 치료가 동맥 경화성 질환의 재발에 효과가 있을 것이라고 기대하게 되는 이론적 배경이 되고 있다. 실제 동맥경화 병소를 경식도 심초음파 검사를 시행하여 관찰할 수 있는 대동맥 동맥경화증의 예에서, 항응고제요법은 동맥경화성 전색증을 감소시키고 경화반에 형성되어 있는 혈전을 해결한 예들이 관찰 보고되고 있다.[17]

와파린(wafarin)은 대표적인 경구용 항응고제로서 간장에서 주로 만들어지는 프로트롬빈, 제7,9,10 인자의 혈청농도를 감소시켜 혈액 응고를 방지하는 약물이다. 비타민 K의 길항제로서 비타민 K-의존 혈액 응고 인자(Ⅱ,Ⅶ,Ⅸ,Ⅹ), 즉 prothrombin, proconvertin, Christmas factor(PTC) 및 Stuart factor의 간장 내 합성을 억제하여 혈액 응고를 방지한다.[18] 따라서 그 적절한 효과 유지를 위해 복약 환자의 혈액 응고 수치인 PT와 INR을 규칙적으로 측정하여 그 용량을 조절한다. 근래에는 뇌경색 등의 허혈성 질환에 대한 한약의 치료 작용에 대하여 항산화 효과나 항염증 효과, 세포 전달 물질의 조절 작용 등에 관한 많은 연구가 이루어지고 있으며 그러한 기전에 한약이 유효하다는 것이 입증되고 있다.[19,20] 하지만 이러한 질환들에 대한 한약의 항응고 효과는 아직 많은 연구가 이루어지지 않은 실정이며 몇몇 양방 병원에서는 항응고 치료시 한약의 병용 투여에 대하여 우려를 표하고 있다. 아울러 서양 의학에서는 항응고제의 부작용 개선 및 성인병의 새로운 치료법 개발을 위해 기존의 heparin이나 coumarin 계열의 항응고제 외에 새로운 종류의 항응고제를 찾으려는 연구를 시도하고 있으며 식물이나 한약을 주로 대상으로 하고 있다.[10] 이러한 시점에서 한약이 실제 환자의 혈액 응고계에 어떤 영향을 주는지에 대한 연구는 새로운 항응고제 개발은 물론 뇌경색 등의 허혈성 질환에 대한 한약의 치료 기전 연구에도 도움을 줄 것으로 사료되며 아울러 현재 몇몇 양방에서 제시하는 항응고제와 한약의 병용 치료의 우려에 대하여도 일정한 자료가 될 수 있을 것이다.

본 연구는 이러한 목적으로 실제로 빈번하게 사용되는 복합처방이 환자들의 혈액 응고 수치에 미치는 영향 여부에 관하여 확인하고자 한 것으로 한약만을 복용하는 환자와 한약과 양약(혈압약과 당뇨약)을 같이 복약하는 환자를 각각 구분하여 결과를 분석하였으나 두 그룹간에 통계적 차이가 없었다. 또한 두 그룹간에 한약 복용 전후로 PT, INR 및 PLT의 수치 변화 모두 통계적 유의성이 없었다. 이상의 결과만으로는 본 연구에서 주로 사용된 한약 처방인 우황청심원, 성향정기산, 도담탕, 오약순기산, 보양환오탕, 가미대보탕, 향사양위탕, 보중익기탕, 당귀수산 등이 실제 임상에서 환자들의 혈액 응고계에 특별한 영향을 주지는 않았다고 볼 수 있다. 하지만 본 연구만으로 한약 자체가 혈액 응고계에 영향을 주지 않는다고는 단정 할 수 없다. 본 연구에서는 한약의 복합 처방을 대상으로 하여 개별 약재에 대한 의미가 감소된다. 즉 연구에 사용된 처방내의 모든 한약재가 혈액 응고계에 영향을 주지 않는다고는 단정 지을 수 없는 것이다. 다만 임상에 있어 본 연구에 주로 사용된 처방들이 환자의 혈액 응고계에 큰 영향을 주지 않을 수 있다는 단편적 자료를 제공하는 의의가 있다. 그러나 한약 처방의 약재 종류나 용량이 보통의 경우와 다를 경우의 영향은 예측 할 수 없다. 한편 본 연구만으로 항응고 치료를 받는 환자에게 한약 복용이 안전하다는 근거 또한 불충분하다. 혈액 응고계의 직접적인 작용이 없더라도 항응고제의 체내 대사등에 영향을 미쳐 효과 및 반감기를 변화 시킬 수 있기 때문이다.[5] 아울러 환자의 혈액 응고계 수치에 영향을 줄 수 있는 다른 요소들도 충분히 고려되지는 않았다. 비록 용량이나 종류에는 변화가 없었지만 양약의 영향 가능성, 환자들의 섭취 음식이나 질환 자체도 배제 할 수 없기 때문이다. 다만 본 연구와 같은 자료의 축적이 추후에 계속되는 한약의 허혈성 질환에 대한 치료 기전과 항응고 치료에 미치는 영향 등에 대한 단편적 자료가 될 수 있으리라 여겨진다.

앞으로 개별 약재에 대한 실험적 연구와 보다 많은 환자를 대상으로 한 대조군 연구는 물론 응고계에 영향을 주는 처방군만을 대상으로 한 연구나 항응고제 병용 환자의 혈액 응고계에 미치는 영향도 계속하여 이루어져야 될 것으로 사료된다.

결 론

본 연구에서는 우황청심원, 성향정기산, 도담탕, 오약순기산, 보양환오탕, 가미대보탕, 향사양위탕, 보중익기탕, 당귀수산 등의 한약 복용이 환자의 혈액 응고 수치에 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았으며 이는 양약을 같이 복용하는 환자와 한약만을 단독으로 복용하는 환자간에 유의한 차이가 없었다. 추후 보다 많은 환자를 대상으로 계속하여 자료를 수집중이다.

감사의 글

이 논문은 2003년도 원광대학교의 교비 지원에 의해서 수행됨

참고문헌

1. Walsh, P.N. In hemostasis and Thrombosis. Lippinicott Co. Philadelphia, 404-420, 1981.
2. Jackson, C.M. and Y. Nemerson. In blood Coagulation, Ann

Revobiochem. 49: 765-771, 1980.
3. Medijer A, Verheugt FWA, Werter CJPJ, Lie KI, van der Por JMJ, van Eenige MJ: Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis : A prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT study. Circulation 87:1524-1530, 1993.
4. Cruickshank J, Ragg M, Eddey D. Warfarin toxicity in the emergency department: Recommendation for management. Emerg Med. 13:91-7, 2001.
5. Chaffman MO. Anticoagulation in the ambulatory patient: Basic principles and current concepts in warfarin therapy. Top Geriatr Rehabil 13:91-7, 2001.
6. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. Daemen Collage, Amherst, NY, USA. Crit Nurse. 22(2):8,30,32,34,35, 2002.
7. Leon PJ Vaes, Peter A Chuka. Interactions of waffarin with Garlic, Ginger, or Ginseng: Nature of the Evidence. The Annals of Pharmacotherapy, 34:1478-82, 2000.
8. Adrine Fugh-Berman & E. Ernst. Herb-drug interactions: Review and assessment of report reliability. Blackwell Science Ltd Br J Clin Pharmacol, 52: 587-595, 2001.
9. 김은주, 김정진, 김정열, 이상호, 이차로, 정우상, 조기호. 한약 투여가 와파린(warfarin)복용 환자의 INR에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 24(4): 909-914, 2003
10. 권미향,나미경,나경수,성하진,양한철. 식물로부터 혈액 항응고 활성 다당류의 검색. 한국농화학회지 39(2):159-164, 1996.
11. 최동준, 구본수, 고창남, 조기호, 김영석, 배형섭. 급성기 중풍 환자에 대한 성향정기산의 임상적 효능. 대한한방내과학회지. 23(3):440-446, 2002.
12. 조기호, 문상관. 뇌졸중발증초기환자에 대한 양격산화탕의 유효성 검토. 일본동양의학잡지, 53(6):199, 2002.
13. 이삼열 : 임상병리검사, 연세대학교출판부, 서울, p.121,132, 1970.
14. 최현 : 생리학, 수문사, 서울, p.146, 1971.
15. Quick, A.J.: Hemorrhagic Disease, Henry Kimption London. 1957.
16. 이승재, 이경섭, 송병기. 측백엽 및 황금 약침이 지혈 효과에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 13(2): 74-88, 2000.
17. Freedberg RS, Tunick PA, Culliford AT, et al.: Disappearance of a large intra-aortic mass in a patient with prior systemic embolization. Am Heart J 125:1445-7, 1993.
18. Triplett DA. Current recommendations for warfarin therapy. Med Clin North Am 82(3): 601-611, 1998.
19. 박래길. 뇌신경세포 손상에 대한 한약의 효능연구. 대한중풍학회지 추계학술대회논문집. p.5-20, 2002.
20. 김호철. 우황청심원의 흰쥐 뇌허혈모델에 대한 신경보호효과. 대한중풍학회지 춘계학술대회논문집.p.8-21, 2003.