중약주사제 부작용 발생에 관한 분석 연구

황지혜 · 송호섭*

가천대학교 한의과대학 침구의학과

An Analytic Study on the Occurrence of Adverse Drug Reactions of Traditional Chinese Medicine Injections

Ji Hye Hwang, Ho Sueb Song*

Department of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Gachon University

The purpose of this study is to analyze the side effects (ADR) of Traditional Chinese Medicine (TCM) injections by age, injection type, symptoms, and causes, and to find preventive solutions for ADR. For the ADR of TCM injection data collected during the search period from January 1, 2010 to December 31, 2020, the correlation between each section was analyzed by subdividing it into age, injection type, symptoms and causes. CNKI, PubMed, and EMBASE were used to collect the clinical data. 'Chinese herbal injection', 'Traditional Chinese Medicine injection', 'Chinese herbal injection side effect', 'Chinese herbal injection adverse drug reaction' were used for the keyword from the database. All data were collected mainly for TCM injection and the causes of ADR due to TCM injection. However, data not related to the relevant study or TCM injection were excluded from this study. Among a total of 941 studies collected during the search period from January 1, 2010 to December 31, 2020, a total of 10 studies were selected for final analysis. In 1462 clinical data sets, ADR by gender was higher in males than females. By age, 41 to 60 years were the most common. The incidence of ADR by injection type was highest in the blood regulating injection type. Data analysis showed Xueshuantong injection had the highest ADR. Among the symptoms of ADR, skin diseases were the most common. The most common cause of ADR was the unreasonable use of drugs. In China, for ADR management, the use of TCM injections is recommended according to the basic principles for the clinical use of TCM injections established by the Chinese government. In this study, we analyzed the current status and causes of ADR in TCM injections, and found a preventive solution. It is expected that it can be used as basic data to increase the usability of pharmacopuncture and herbal medicines in Korea in the future.

keywords : Traditional Chinese Medicine, Chinese herbal injection, Adverse drug reaction, Side effect, Pharmacopuncture

서 론

약침요법은 침 치료와 한약의 효능이 결합된 새로운 형태의 한의학적 치료방법이다.[1] 한국과 중국은 서로 다른 기원에서 출발하였으나 형태가 비슷한 약침요법을 각자 독자적으로 개발하고 있다.[2,3] 중약 제형의 종류로는 전통적인 환제, 산제, 고제, 단제, 주제, 응교제 그리고 현대적 제형인 편제, 주사제, 과립제, 교제, 캡슐제, 분무제 등이 있는데[4,5], 이 중 가장 대중적인 제형인 중약주사제는 일반적으로 농축 액체제제로 생산되어 임상에서 적절한 주입용액과 혼합되어 인체에 적용하는 의약품으로[6], 한국의 약침과 투여경로 및 제형이 유사하지만[7], 한약제제만을 다루는 한국의 약침요법과 달리, 한약제제와 양약제제를 가리지 않고 중약주사제라는 명칭으로 다양한 제제들이 사용되고 있다. 국가 필수 의약품 목록에 등재되어 있는 중약주사제는 2017년 12월 31일 기준, 224개 제조업체의 134종이 판매 승인되고 있고, 중국 식품의약국(CFDA)에 976개 품목이 등록되어 있으며, 다양한 보험 프로그램이 적용된다.[8] 내과, 외과, 소아과, 산부인과 등 다양한 임상분야에서 중. 서의 제한 없이 사용할 수 있어 중성약 시장에서 중요한 위치를 자리하고 있는 중약주사제는 임상에서의 사용빈도가 높아지는 만큼 부작용의 발생도 계속해서 보고되고 있는 실정이다.[9] 2020년 발표된 중국의 국가 약품 부작용 검측 보고에 의하면 투약경로에 따른 부작용 발생율이 경구약(56.4%)에 비해 중약주사제(33.3%) 부작용의 발생이 적고, 양방 약물의 주원료인 화학약품 주사제(88.1%)에 비해 중약주사제(7.8%) 부작용의 발생이 현저히 낮은 수치를 보이고 있지만[10], 임상에서의 안전한 사용과 부작용 발생 감소를 위해서는 부작용 사례 분석을 통한 부작용 발생원인 분석과 이를 예방할 수

* Corresponding author

Ho Sueb Song, Department of Acupuncture and Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Gachon University, Seongnam 13120, Korea

·E-mail : hssong70@gachon.ac.kr ·Tel : +82-32-770-1342

·Received : 2021/09/04 ·Revised : 2021/12/20 ·Accepted : 2021/12/20

© The Society of Pathology in Korean Medicine, The Physiological Society of Korean Medicine

pISSN 1738-7698 eISSN 2288-2529 http://dx.doi.org/10.15188/kjopp.2021.12.35.6.219

Available online at https://kmpath.jams.or.kr & http://jppkm.org

있는 예방대책에 대한 연구의 필요성을 다수의 문헌에서 강조하였고 지금까지 계속해서 이에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있다.[11,12] 기존 문헌에 따르면 중약주사제의 가장 대표적인 부작용 원인으로는 약물요인, 체내요인, 의료인의 조작요인, 약물의 배합요인 등이 있었는데[13], 대부분의 부작용이 정맥주사에서 가장 많이 발생하였으며 중국에서 보고한 부작용 보고에서도 주사제의 부작용 발생 중 91.1%가 정맥 주사 시 발생하였다고 보고하고 있다.[10]

한국의 약침요법은 현재까지 지속적인 연구가 진행 중이며, 한방병원 및 한의원을 포함한 국내 한방 임상 의료기관에서도 다양하게 활용되면서 임상적 경험을 축적하고 있지만, 아직까지 의료보험 체계나 부작용 대처 방식에 있어서는 여전히 제한적인 점이 많은 실정이다.[14] 그에 비해 중국은 인구수가 많은 만큼 중약주사제 관련 자료 축적이 활성화 되어 있으며, 중약주사제의 부작용 관련 자료도 꾸준히 축적되고 있다. 중국과 한국의 약침요법의 발달배경, 발달과정 및 의료 환경이 달라서[15] 중약주사제 연구를 국내에 바로 적용하기에 한계가 있지만, 중국에서의 선행 연구 자료를 바탕으로 부작용 발생원인 파악과 중국의 예방 대책에 대한 본 연구를 통하여 한국의 한의학 연구와 약침 연구 및 한약제제의 활용에 있어 기초자료가 될 수 있다고 판단하여 이에 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 다양한 중약 제형 중 중약주사제에 대한 자료만 수집하였다. 중약주사제의 부작용 발생원인 관련 문헌을 검색하기 위하여 중국 문헌 데이터베이스 CNKI(China National Knowledge Infrastructure, www.cnki.net)와 PubMed, EMBASE의 데이터베이스를 사용하였다. 검색어는 'Chinese herbal injection', 'Traditional Chinese Medicine injection', 'Chinese herbal injection side effect', 'Chinese herbal injection adverse drug reaction' 으로 하였고, CNKI의 경우 '中药注射' AND ['副作用' OR '不良反应']의 중국어 검색어로도 추가 검색하였으며, 검색된 논문들을 원문을 다운로드하여 자료를 수집하였다. 검색기간은 최근 10여년의 중약주사제의 부작용 발생 현황을 조사하기 위해, 2010년 1월부터 2020년 12월까지로 하였다.

2. 연구 방법

2010년 1월부터 2020년 12월까지의 기간으로 검색된 총 941편의 원문 중 중복된 39편의 원문을 제외한 902편의 원문에서 제목과 초록의 1차 스크리닝 작업을 통해 중약주사제의 부작용 발생원인과 관련 없는 원문(n=667), 동물 실험 연구(n=19), Protocol, Meta, Review(n=55), 총 741편의 원문을 제외하였다. 선정된 161편의 원문 중 전체 내용에서 본 연구의 중심 주제인 중약주사제의 부작용, 부작용 원인에 대한 언급이 없는 원문(n=48), 원문의 전체 내용이 없는 경우(n=26), Protocol, Meta, Review(n=77)의 원문 총 151편을 추가 제외하여 총 10편의 원문[16-25]을 최종 분석 대상으로 삼았다(Fig. 1, Table 1). 최종 포함된 문헌 자료는 각각의 원문에서 부작용과 관련하여 성별, 연령, 중약주사제의 종류, 부작용의 증상 및 원인을 각각 조사한 뒤, 취합하여 분석하였다.

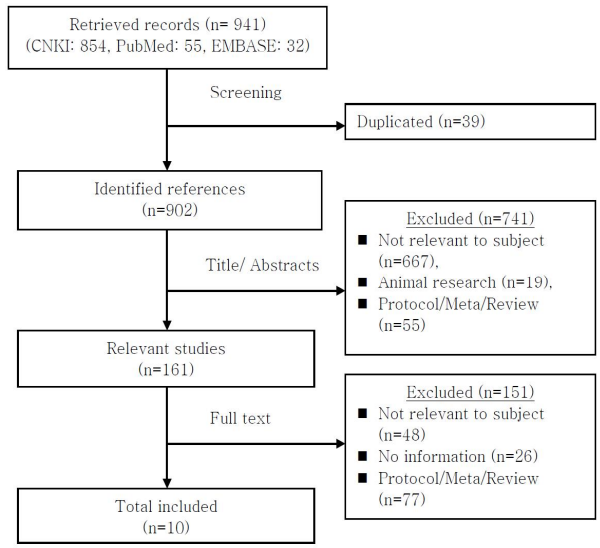

Fig. 1. Flow chart.

결 과

1. 부작용 발생 관련 일반적 현황

총 수집된 1462명의 데이터 중 성별에 따른 부작용의 발생은 남성의 부작용 발생률이 48.50%(709건), 여성의 부작용 발생률이 42.82%(626건), 성별이 언급되지 않은 경우가 8.69%(127건)로 남성의 부작용 발생률이 여성에 비해 높았다. 연령별로는 41~60세가 30.85%(451건)로 가장 높은 비중을 나타냈고, 21~40세는 27.22%(398건)로 그 다음으로 높았고, 60세 이상에서는 26.40%(386건)의 비중을 나타냈으며, 20세 이하에서는 15.53%(227건)로 가장 낮은 부작용 발생률을 나타냈다. 10편의 문헌에서 피부질환, 발열관련 증상, 소화계통이상, 신경계통이상, 호흡계통이상, 면역계통이상, 심혈관계통이상, 혈액계통이상, 비뇨기계통이상, 기타 부작용이 보고되었으며, 문헌별 사용된 중약주사제 종류는 7가지에서 17가지까지 다양하였으며, 각 문헌별 성별 및 연령에 따른 분포, 사용된 주사제 종류 분포, 그리고 부작용 증상 발생현황 및 은 Table 2에 보고하였다.

2. 주사제 별 부작용 발생 현황

주사제 분류의 경우, 이혈제(理血劑), 청열제(淸熱劑), 보익제(補益劑), 거담제(祛痰劑) 등 중의 변증에 대한 중약 효능에 따른 분류와 심혈관제, 항암제 등의 병증에 대한 약효에 따른 분류가 있었는데, 본 연구에서 주사제 별 부작용 발생 현황을 분석한 결과, 이혈제(理血劑) 506건(37.57%), 청열제(淸熱劑) 279건(20.71%), 보익제(補益劑) 212건(15.74%), 거담제(祛痰劑) 69건(5.12%), 약의 효능에 따른 분류로는 항암제 81건(6.01%), 심혈관제 64건(4.75%) 그 외 기타 주사제가 136건(10.10%)를 나타냈다. 이혈제가 전체의 37.57%로 가장 많은 비중을 나타냈고, 그 다음으로는 청열제가 20.71%로 많은 비중을 나타냈다(Table 3).

Table 1. Summary of Studies

No	First author (year)	Title	Study type	Sample size	Journal
1	Zhang T (2019)[16]	Analysis of 149 cases of Chinese medicine injection in our hospital (我院149例中药注射剂不良反应原因探析)	Restrospective Clinical study	149	Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy
2	Tang ZS (2017)[17]	A review of causes and preventive countermeasures about 127Cases of adverse drug reactions in Traditional Chinese Medicine injection. (127例中药注射剂不良反应原因探讨及预防对策分析)	Restrospective Clinical study	127	Heilongjiang Medicine Journal
3	Zhang XH (2016)[18]	A Summary of 135 Adverse Injection Reactions of Chinese Medicines in a Hospital Exploring the Causes (某院135例中药注射剂不良反应的汇总分析与相关原因探讨)	Restrospective Clinical study	135	Journal of China Prescription Drug
4	Wang XP (2016)[19]	Reasons and Countermeasure Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by TCM Injections (中药注射剂不良反应原因与对策探析)	Restrospective Clinical study	123	Asia Pacific Traditional Medicine
5	Wu JY (2014)[20]	Causes of Adverse Reaction of Injection of Chinese Medicines in our Hospital (我院中药注射剂不良反应原因分析)	Restrospective Clinical study	96	Strait Pharmaceutical Journal
6	Qian Q (2014)[21]	Causes and Preventive Measures of Injection of Chinese Medicines (中药注射剂不良反应发生原因及防治措施分析)	Restrospective Clinical study	245	China Medicine and Pharmacy
7	Sun CJ (2013)[22]	Reasons analysis and evaluation of 93cases of adverse drug reaction induced by traditional Chinese medicine injection (93例中药注射剂不良反应分析与原因探讨)	Restrospective Clinical study	93	China Medical Herald
8	Xie X (2012)[23]	Causes of adverse reactions caused by injection of traditional Chinese medicine (中药注射剂所致不良反应原因分析)	Restrospective Clinical study	286	Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine
9	Wu H (2011)[24]	Common Causes of Adverse Injection of Chinese Medicines (中药注射剂不良反应的常见原因分析)	Restrospective Clinical study	132	Contemporary Medicine
10	Chen HS (2010)[25]	Causes of Adverse Reaction of Chinese Medicines Injection and Preventive Measuresapply (中药注射剂不良反应原因分析及防范措施)	Restrospective Clinical study	76	Guide of China Medicine

Table 2. Basic Characteristics

		Zhang T[16]	Tang ZS[17]	Zhang XH[18]	Wang XP[19]	Wu JY[20]	Qian Q[21]	Sun CJ[22]	Xie X[23]	Wu H[24]	Chen HS[25]	Total
Gender	Male	59	not mentioned (n=127)	57	75	43	148	50	158	73	46	1462
	Female	90		78	48	53	97	43	128	59	30	
Age	<20	5	34	7	0	15	68	19	75	0	4	1462
	21~40	21	26	29	26	23	46	17	75	117	18	
	41~60	33	29	47	61	19	73	30	136	0	23	
	>60	90	38	52	36	39	58	27	0	15	31	
Adverse Drug Reaction (ADR)	Skin diseases	64	60	49	69	35	41	37	85	41	31	1462
	Fever	0	18	27	14	0	0	18	98	0	4	
	Digestive system	7	12	14	0	13	26	10	23	36	18	
	Nervous system	45	10	9	8	9	22	15	20	24	0	
	Respiratory system	4	7	14	28	4	15	4	29	11	13	
	Immune system	0	0	0	0	21	78	0	16	0	0	
	Cardiovascular system	0	0	16	0	14	32	0	7	9	8	
	Blood system	27	20	0	0	0	13	7	5	0	0	
	Urinary system	0	0	1	0	0	18	0	3	2	0	
	Others	2	0	5	4	0	0	2	0	9	2	
Kinds of Traditional Chinese medicine injections used		17	12	11	10	10	9	11	9	9	7	

Table 3. Type of Traditional Chinese Medicine Injections

Classification	N	%
Blood regulating	506	37.57
Heat clearing	279	20.71
Tonic prescription	212	15.74
Anticancer	81	6.01
Eliminating phlegm	69	5.12
Cardiovascular	64	4.75
Others	136	10.10
Total	1347	100

포함된 데이터에서 부작용 발생률이 가장 높은 주사제를 10위까지 조사한 결과, 혈전통 (Xueshuantong, 血栓通), 129건(15.07%), 쌍환련(Shuanghuanglian, 雙黃連) 106건(12.38%), 청개령(Qingkailing, 清開靈) 98건(11.45%), 단삼(Danshen, 丹參) 89건(10.40%), 생맥(Shengmai, 生脉) 79건(9.23%), 서혈녕(Shuxuening, 舒血寧) 69건(8.06%), 혈색통(Xuesetong, 血塞通), 황기(Huangqi, 黃芪) 61건(7.13%), 삼맥(Shenmai, 參麥) 43건(5.02%), 아술유(Ezhuyou, 莪术油), 갈근소(Gegensu, 葛根素) 41건(4.79%), 어성초(Yuxingcao, 魚腥草) 39건(4.55%)로 집계되었다. 그 중 혈전통(Xueshuantong, 血栓通)이 전체의 15.07%로 가장 많은 비중을 나타냈고, 쌍환련(Shuanghuanglian, 雙黃連) 12.38%로 그 다음 많은 비중을 나타냈다(Table 4).

3. 부작용 발생 증상

총 1462건의 부작용 발생 중 가려움증, 두드러기 등의 피부질환 512건(35.02%), 고열, 오한 등의 발열 관련 증상 179건(12.24%), 중추신경 문제, 두통, 의식장애, 시각 이상, 청각 이상 등의 신경계통이상 162건(11.08%), 오심, 구토, 설사 등의 소화계통이상 159건(10.88%), 호흡곤란, 천식, 마른 기침 등의 호흡계통

이상 129건(8.82%), 알러지, 알러지성 쇼크 등의 면역계통이상 115건(7.87%), 가슴답답함, 두근거림 등의 심혈관계통 이상 86건(5.88%), 혈소판 감소, 백혈구 감소 등의 혈액계통이상 72건(4.92%), 비뇨기계통이상 24건(1.64%), 관절, 내분비 등 기타 부작용 24건(1.64%)를 나타냈다. 그 중 피부질환이 전체의 35.02%로 가장 자주 발생하는 부작용 증상이었으며 피부질환의 주요 증상으로는 피부 가려움증, 두드러기 등이 있었고, 발열증상이 12.24%가 그 다음 자주 발생하는 부작용 증상이었다(Table 5).

Table 4. Top 10 Traditional Chinese Medicine Injections

	Classification	Type	N	%
1	Xueshuantong (血栓通)	Blood regulating	129	15.07
2	Shuanghuanglian (雙黃連)	Heat clearing	106	12.38
3	Qingkailing (清開靈)	Heat clearing	98	11.45
4	Danshen (丹參, Salvia militorrhiza)	Blood regulating	89	10.40
5	Shengmai (生脉)	Tonic prescription	79	9.23
6	Shuxuening (舒血寧)	Blood regulating	69	8.06
7	Xuesetong (血塞通, Panax notoginseng saponins)	Blood regulating	61	7.13
	Huangqi (黃芪, Astragalus mongholicus)	Tonic prescription	61	7.13
8	Shenmai (參麥)	Tonic prescription	43	5.02
9	Ezhuyou (莪术油, Zedoary turmeric oil)	Anticancer	41	4.79
	Gegensu (葛根素, Puerarin)	Cardiovascular	41	4.79
10	Yuxingcao (魚腥草, Cordate houttuynia)	Heat clearing	39	4.55
	Total		856	100

Table 5. Adverse Drug Reaction (ADR)

Classification	Clinical manifestations	N	%
Skin diseases	Itching, Urticaria	512	35.02
Fever	High fever, Chill	179	12.24
Nervous system	Headache, Dizziness, Insomnia, Dysopsia, Paracusis	162	11.08
Digestive system	Nausea, Vomiting, Diarrhea, Drug hepatitis,	159	10.88
Respiratory system	Liver damage	129	8.82
Immune system	Allergy, Anaphylactic shock	115	7.87
Cardiovascular system	Palpitation, Chest pain	86	5.88
Blood system	Thrombopenia, Leukopenia	72	4.92
Urinary system	Injury of kidney	24	1.64
Others	Osteomyelitis, Arthralgia, Hormonal disorder	24	1.64
Total		1462	100

Table 6. Causes of Adverse Drug Reaction (ADR)

Classification	N	%
Unreasonable uses of drug	123	34.65
Improper combined drug compatibility	78	21.97
Infusion rate too fast	36	10.14
Combined use of TCM injection	20	5.63
Place long time after drug formulation	15	4.23
Patient's history of drug allergy was not asked before treatment	12	3.38
Liver and kidney was not performed before treatment	24	6.76
Individual factors	17	4.79
Excessive dosing	30	8.45
Total	355	100

4. 부작용 발생원인

약물의 부작용 발생원인은 약물의 불합리한 사용 123건(34.65%), 약물의 오 배합 78건(21.97%), 주약속도 36건(10.14%), 중약주사제의 혼합사용 20건(5.63%), 약물 배합 후 오랜 시간 방치로 인한 부작용 15건(4.23%), 치료 전 환자의 알레르기 이력에 대해 문진하지 않음 12건(3.38%), 치료 전 간이나 신장 검사 시행하지 않음 24건(6.76%), 개인적인 요인 30건(8.45%), 약물 초과 사용 30건(8.45%)이었다. 그 중 약물의 불합리한 사용이 전체의 34.65%로 가장 많았으며, 약물의 오배합으로 인한 부작용의 발생이 21.97%로 그 다음 높은 비중을 나타냈다(Table 6).

고 찰

환자의 전체적인 상황을 고려하는 기존 변증론치(辨證論治) 중심의 중의약 전통 치료 방식은 병증을 중심으로 치료하는 양방 약물에 비해 효과가 늦게 발현되는 점에서 한계를 가질 수밖에 없었다.[26] 중약주사제는 주사제형의 중약제제로 기존의 경구투약 중약제제에 비해 약물이 발현되는 속도가 빠르며[27], 중의학 이론을 기초로 항암, 소염진통, 혈행개선, 면역강화, 바이러스 및 감염 등에도 높은 효과를 나타내어 기존의 한약제제가 가지고 있던 치료적 한계를 해소할 수 있는 중요한 역할을 하고 있다.[28]

중약주사제는 1941년 시호주사제의 개발을 성공으로 현재까지 중국약전을 포함한 각 성의 위생부에 등록된 '중초약제규범(中草藥濟規範)'에서 '표준' 허가를 받은 제제의 수가 900여종이 넘는다.[29] 한 가지 제제를 병증 부위에 따라 근육주사, 정맥주사, 혈위주사 등 다양한 용도로 사용할 수 있는 이점이 있으며[30], 내과, 외과, 소아과, 산부인과 등 임상분야에서 중. 서의 제한 없이 광범위하게 사용할 수 있어 현재 중국의 의약사업 및 중성약 시장의 중요한 일부를 차지하고 있다.[9]

그러나 임상에서의 사용빈도가 높아지는 만큼 어성초 주사제[31], 청개령 주사제[32], 갈근소 주사제[33] 등의 부작용 사례와 같은 심각한 부작용을 비롯한 여러 부작용 보고가 계속해서 발의되고 있는 실정으로, 임상에서의 안전한 사용과 부작용 발생 감소를 위해서는 부작용 사례 분석을 통한 부작용 발생원인 분석과 이를 예방할 수 있는 효과적 예방대책에 대한 연구의 필요성을 강조하고 있다.[11,12] 기존의 임상연구 자료들은 각 임상 의료 기관에 따라 환자의 연령수치, 성별 비율이 일정하지 않았으며 중약주사제의 부작용 발생 현황 및 증상의 표현에서도 통일성을 찾기가 어려웠다. 따라서 본 연구는 서로 다른 임상 의료기관의 임상 자료 데이터를 부작용 발생 연령, 주사제 종류, 부작용 증상, 부작용 원인으로 나누어 분석하고 이를 통해 부작용 발생에서의 상관성과 예방대책을 모색하고자 하였다.

중약주사제의 연구는 치료형태와 치료효과 등에 있어 국내 한방 임상에서도 충분히 연구 자료를 활용할 수 있는 이점을 지니고 있지만 아직까지 국내에서는 중약주사제에 대한 관련 연구 자료가 부족한 실정이다. 최근 국내에서 아나필락시스 반응을 중심으로 중약주사제의 약물유해반응에 대해 연구한 경우[7]가 있었으나, 전체적 부작용에 대해 살펴본 연구는 없었다. 이에 본 연구는 중국에서의 선행 연구 자료를 바탕으로 부작용 발생원인 파악과 중국의 예방대책에 대한 연구를 통하여 한국의 한의학 연구와 약침 연구 및 한

약제제의 활용에 있어 기초자료를 마련하기 위한 목적으로 진행하였다.

먼저, 본 연구에서 연령에 따른 부작용 발생을 살펴본 결과, 남성의 부작용 발생률이 여성에 비해 높았다. 환자의 성별에 따른 부작용 발생은 문헌에 따라 남녀 간의 수치가 상이하고, 근거가 주관적이고 다양하여 일정한 상관성을 파악할 수 없었다. 연령에 따른 부작용 발생을 살펴본 결과, 20세 이하 15.53%(227건), 21~40세 27.22%(398건), 41~60세 30.85%(451건), 60세 이상 26.40%(386건)의 비중을 나타냈고, 그 중 41~60세에서 가장 많은 부작용을 나타냈다. 약물의 부작용은 외부요인에 의해서 발생되기도 하지만 환자의 연령, 유전, 면역 등 개체요인에 의해서도 야기될 수 있다.[34] Riter,R등은 고령에 접어들수록 동반하는 만성 질병에 따른 다약제 복용과 약물 동력학적 변화가 약물에 대한 부작용의 발생률을 높일 수 있음을 지적하였으며, 이때 고령은 55세를 나타냈다.[35] 한의학점 관점에서 보면 황제내경에서 여성은 35세부터 맥이 쇠하기 시작하고, 남성은 40세부터 신장의 기능이 쇠하며 56세에는 간장의 기능이 쇠한다고 하였다.[36] 인체는 고령에 접어들수록 기관이나 조직이 젊은 연령에 비해 기능이 떨어지게 되면서 인체의 면역기능에도 영향을 미칠 수 있고, 이로 인해 부작용의 발생률이 나이가 많을수록 증가하게 됨을 시사하고 있다.[35] 또한 인체의 면역기능으로 인한 부작용 발생 가능성은 고령뿐 아니라 10세 이하의 소아 환자에게도 적용되었는데 영유아나 10세 이하 소아 환자의 경우 성인에 비해 면역기능이 온전하지 않기 때문에 처방 시 부작용 발생에 대한 주의를 각별히 요하고 있다.[37] 본 연구의 결과는 이와 달리, 41~60세가 가장 높은 비중을 나타냈고, 21~40세, 60세 이상 순으로 높은 비중이었으며, 20세 이하에서의 부작용 발생률이 가장 낮게 나타났다. 연령에 따른 부작용의 상관성은 고령이나 소아환자가 다른 연령층에 비해 부작용 발생률이 높지만, 환자의 전체적인 건강상태에 따라 면역기능이나 신체기능이 저하되면 연령을 막론하고 부작용의 발생을 야기할 수 있음을 알 수 있었다고 사료된다. 환자 개인의 건강 상태에 따른 중약주사제 부작용 발생을 예방하기 위해 중국에서는 중약주사제 치료 시 노인, 아동, 간장. 신장 기능 이상 환자 등 특수 환자나 처음 중약주사제를 사용하는 환자에게 특별히 주의하여 사용하도록 하고, 환자에 대한 모니터링을 강화하도록 권고하고 있는데[38], 이러한 권고 사항을 따르는 것뿐 아니라, 다약제와 약물동력학적 변화로 인한 부작용 발생률이 상대적으로 다른 연령층에 비해 높은 고령 환자의 부작용 발생 가능성을 줄이기 위해서는 특정 약물과 중약주사제의 다중 처방 시 부작용 발생률에 대한 연구도 모색해야 할 것으로 생각된다.

다음으로, 부작용 약물에 대한 상관성을 살펴보았다. 중국 식품약품감독관리국 남방의약경제연구소 미내망(米內罔) 데이터의 보고에 따르면 2018년 기준 의료기관 중성약 사용 추이를 나타낸 품목별 통계현황에서 뇌혈관질환의 치료를 위한 중약주사제의 사용빈도가 가장 높았고 그 밖에 심혈관질환, 종양, 호흡계통 질환에서도 중약주사제의 사용빈도가 적지 않음을 보고하였다.[39] 본 연구에서는 중약주사제 효능별 부작용 발생현황에 있어서, 이혈제(理血劑) 506건(37.57%), 청열제(淸熱劑) 279건(20.71%), 보익제(補益劑) 212건(15.74%), 기타 주사제 136건(10.10%), 항암제 81건(6.01%), 거담제(祛痰劑) 69건(5.12%), 심혈관제 64건(4.75%) 순으로 나타났다. 이혈제(理血劑)의 부작용 발생률이 가장 높게 나타난 결과는 약물의 부작용에 있어 임상에서의 사용빈도가 높아지는 만큼 부작용 발생률도 비례하여 높아지는 것을 반영한 결과라고 생각된다. 부작용 발생률이 높은 주사제를 순위별로 나누어 분석한 결과, 혈전통주사제가 15.07%로 가장 많은 통계를 나타냈다. 혈전통(Xueshuantong, 血栓通)주사제는 Notoginseng triterpenes를 주원료로 하는 주사제로, 활혈거어(活血祛瘀)와 통맥활락(通脈活絡)의 효능이 있고 약효의 특성에 따라 이혈제(理血劑)로 분류할 수 있으며, 주로 중풍, 안면신경마비, 협심증, 흉통, 망막중심정맥폐쇠증(Obstruction of the central retinal vein)에 사용된다.[40] 혈전통주사제의 부작용 발생 원인으로 Liu 등은 약물의 불합리한 사용을 언급하였는데, 혈전통주사제의 사용설명서에 명시된 주요 병증 외에 고혈압, 고지혈증에 혈전통주사제를 사용하면서 나타난 부작용에 대해 언급하였다.[41] 약물의 불합리한 사용은 다른 주사제에서도 빈번하게 나타나는 부작용 원인으로, 청열제의 경우에도 바이러스 및 감기 환자에게 약의 효능에 대한 정확한 지침보다 의료인의 주관적인 판단에 의해 처방 하면서 부작용의 발생률을 높였다고 보고된 바 있다.[42] 이러한 약물의 불합리한 사용 관련 내용들을 통해, 환자의 병증에 맞지 않는 약물 사용 시 더 큰 병증을 유발할 수 있고, 부작용의 발생률 또한 증가하게 됨을 알 수 있었으며, 약물의 정확한 지침에 따른 의료인의 적절한 사용이 중요함을 알 수 있었다. 중국에서는 주사제의 종류에 따른 부작용을 방지하기 위하여 중약주사제의 효능을 엄중히 파악한 후 사용하도록 권고하고 있으며, 변증 치료 시에는 약물의 효능에 대해 엄중히 파악하도록 권고하고 있기에[25], 이러한 권고사항을 잘 따르는 것이 중요할 것이다. 다만, 이러한 권고사항이 아직까지도 임상 치료 시 지켜지지 않는 경우가 많기 때문에, 이를 해결할 수 있는 체계적인 방안을 모색하는 것도 필요할 것으로 생각된다.

약물 과민반응(Drug hypersensitivity)은 발생기전과 임상특징에 따라 네 가지로 분류할 수 있는데, 그 중 임상에서 가장 빈번하게 나타나는 면역 반응으로는 아나필락시스(Anaphylaxis)가 있다.[43] 이는 특정 항원물질이 비만세포나 호염기성과립세포 표면의 IgE와 결합하여 나타나는 세포 탈과립현상을 통해 특정 기관에 작용하면서 평활근 경련, 모세혈관의 확장, 삼투압 증가, 호르몬분비 증가를 유발하여 전신성 과민반응이나, 피부과민반응, 호흡기과민반응, 소화기계의 과민반응으로 나타난다.[44] 본 연구에서 부작용 증상을 분석해본 결과, 총 1,462건의 부작용 발생 중 피부질환이 전체의 35.02%로 가장 많이 발생하는 부작용 증상이었고, 주요 증상으로는 피부 가려움증, 두드러기, 발진 등이 있었는데, 이러한 결과를 통해 중약주사제의 부작용 증상에서도 Anaphylaxis로 인한 피부질환, 소화계통이상, 호흡계통이상, 전신성 과민반응이 높은 비중을 나타냄을 알 수 있었다. 또한 중약주사제는 이 외에도 신경계통, 면역계통, 심혈관계통, 혈액계통, 비뇨기계통 및 관절, 내분비계통 등에서도 부작용 증상을 나타냈는데, 이는 중약주사제가 여러 임상 분야에서 사용되는 만큼 다양한 부작용의 증상을 보이는 것으로 사료된다. 국내에서는 약물의 아나필락시스 및 항 알레르기 치료를 목적으로 하는 약침의 연구도 보고되었지만[45], 아직까지 중국

에서는 중약주사제를 항 알레르기의 치료 목적보다는 심뇌혈관, 항암, 호흡기나 바이러스 감염 등의 치료 목적으로 사용되기 때문에 이상반응이 나타날 경우 바로 치료를 멈추고, 부작용 발생에 대한 적절한 조치를 취하도록 권고하고 있다.[28,38] 이에, 부작용 해결방안으로, 이러한 권고사항을 잘 따르는 것뿐 아니라, 적절한 조치를 위해서는 발생되는 부작용에 대한 좀더 구체적인 해결방안이 모색되어야 할 것으로 생각되었다.

마지막으로 부작용 발생 원인을 살펴보았는데, 약물의 불합리한 사용 123건(34.65%), 약물의 오 배합 78건(21.97%), 주약속도 36건(10.14%), 중약주사제의 혼합사용 20건(5.63%), 약물 배합 후 오랜 시간 방치로 인한 부작용 15건(4.23%), 치료 전 환자의 알레르기 이력에 대해 문진하지 않음 12건(3.38%), 치료 전 간이나 신장 검사 시행하지 않음 24건(6.76%), 개인적인 요인 30건(8.45%), 약물 초과 사용 30건(8.45%) 등의 비중 순으로 나타났으며, 중약주사제는 환자 내부요인에 의한 부작용의 발생률보다 외부요인에 의한 부작용 발생률이 높음을 알 수 있었다. 가장 높은 비중을 차지한 원인은 약물의 불합리한 사용이었으며, 이전 관련 많은 보고들과도 연관된 것으로 보인다. 중약주사제는 제품의 특성 상 제약회사에서 생산되기 때문에 제조 당시 사용되는 약재의 비율과 부가원료가 제약회사마다 다르고 약품의 사용 용량도 다를 수 있어 제약회사에서 발부한 사용설명서를 충분히 숙지하지 않으면 약물을 오용하기 쉽다.[46] 특히 중약주사제의 경우 중. 서의 제약 없이 사용되기 때문에 중의학에 대한 충분한 이해가 없으면 오용할 수 있어 중국에서는 약품 설명서 사용을 엄격히 하고 약품의 효능과 금기사항을 항시 숙지하도록 권고하고 있지만[38], 약물의 불합리한 사용으로 인한 부작용은 가장 큰 부작용 원인으로 보고되고 있으며 특히 잘못된 변증으로 인한 불합리한 사용은 일부 중약주사제를 양약의 범주처럼 사용하면서 부작용을 일으킨 사례가 적지 않다.[47] 양약의 경우 협심증에 니페디핀(Nifedipine)을 사용하여 칼슘통로를 차단하는 역할을 한다. 이때 니페디핀은 협심증뿐만 아니라 고혈압에도 사용할 수 있는데 이는 고혈압의 원인이 혈관 내 칼슘의 증가로 인한 혈관 긴장으로 인해 혈압을 높일 수 있기 때문에 칼슘통로제를 사용하는 것이 적절하다.[48] 다만, 이를 중약주사제에서도 동일하게 적용하면서 혈행개선의 목적으로 이혈제를 사용하다보니 기허음허(氣虛陰虛)로 인해 발생하는 심근염, 만성폐심병에 사용되는 삼맥(參脈)주사제를 뇌경색, 담낭염 등의 질병에 사용하거나[47], 위에서 언급한 바와 같이 중풍, 안면신경마비, 협심증, 흉통, 망막중심정맥폐쇠증에 쓰이는 혈전통 주사제를 고혈압, 고지혈증에 사용하면서 부작용을 일으키는 사례가 적지 않음을 보고하고 있다.[41]

중약에서 경구투약의 목적으로 사용되는 탕제나 환제는 한 가지 약재를 사용하기보다는 다양한 약재의 효과를 배합하여 환자의 병증을 치료하는데 사용된다.[49] 중약주사제의 경우 이를 금하고 있는데 이는 한약재가 복잡한 성분을 포함하고 배합하는 약재의 종류에 따라 효과가 달라질 수 있으며 물리적, 화학적 반응에 따라 제제의 특성이 완전히 달라질 수 있고, 두 가지 이상의 제제화된 중약주사제를 배합 시 제약회사에서 언급한 약효 및 금기사항과는 관계없이 또 다른 부작용을 야기할 수 있기 때문에 중국에서는 중약주사제를 단독으로 사용하며 다른 약품과의 배합을 금하고 있다.[50,51] 또 중약주사제의 경우 정맥 주사 시 사용되는 용매제에 의해 발생되는 부작용 사례도 적지 않게 보고되면서, 중약주사제가 용매제와 사용 시 발생되는 화학적 변화와 부작용 발생률을 예방하기 위해 관련 연구도 계속해서 진행되고 있다.[52] 중국의 연도별 부작용 보고에 따르면 정맥주사제에 의한 부작용 발생은 전체 주약경로의 부작용 발생률에서 91.1%를 나타낼 만큼 높은 부작용 발생률을 나타냈다.[7] 본 연구의 중약주사제의 부작용 원인에서도 약물의 오 배합과 중약주사제의 혼합사용으로 인한 부작용 발생도 높은 비중을 차지하는 것으로 나타났으며, 이에 대한 예방 방안을 모색해야할 것으로 사료된다. 그 밖에도 부작용 원인으로는 약물의 초과사용 및 약물의 투여속도로 인한 부작용이 있었는데 이 또한 의료인의 과실로 인해 발생하는 점을 보고하였다.[53,54] 연령이나 환자의 건강상태, 병증을 고려하지 않고 사용하여 환자에게 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 사용 시 각별히 주의가 필요할 것으로 사료된다. 이 밖에도 약품의 위생관리로 인해 발생하는 부작용을 예방하기 위해 중국에서는 원료품질의 안정성을 보장할 수 있는 GAP와 생산 공정에 있어 제품 품질 개선을 위한 GMP, 약품의 보관 및 운성 관리를 위한 GSP를 시행하고 있고[55], 중약주사제의 경우, 위생부, CFDA, 중의약관리국에서 공동으로 발의한 중약주사제 생산과 임상사용 관리에 대한 법안을 기초로 관리하고 있으며, 중약주사제 임상사용 기본원칙을 부작용 해결방안으로 제시하여 이에 맞게 중약주사제를 사용할 것을 권고하고 있다.[38] 이러한 다양한 부작용에 대한 권고사항을 참고하여 향후 국내 약침 사용에 기초자료로 활용해보면 좋을 것으로 사료된다.

중국에서는 중약주사제의 부작용 관리를 위해 국가에서 임상사용 기본원칙을 부작용 해결방안으로 제시하며 이에 맞게 중약주사제를 사용할 것을 권고하고 있는 반면, 국내에서는 아직까지 약침 사용에 있어 부작용 관리와 부작용 해결방안 등에 대해 중국과 같이 국가에서 관리되지 않고, 임상에서의 사용빈도와 적용되는 병증의 심각성 및 안전성을 고려해서 일부 중약주사제에 의료보험이 적용되는 중국과 달리 아직까지 약침은 자동차보험 등의 일부에서만 보험 적용을 받고 있어 환자에게 많은 부담을 주고 있는 실정이다. 중의약의 치료 범위 확대와 중의약치료의 한계를 해소하는 데 중요한 역할을 하고 있는 중약주사제와 같이, 한국에서도 부작용의 체계적 관리를 통한 안전성을 확보하고, 제약회사에서 제공하는 사용설명서와 의료기관 및 생산기관을 통해 보고되는 부작용 등을 통해 치료 방법을 표준화하는 중국과 같이 표준화 된 치료를 통해 임상에서 약침의 치료 활용 범위를 넓힐 수 있어야 된다고 사료된다. 본 연구는 서로 다른 임상 의료기관의 임상 자료 데이터를 부작용 발생 연령, 주사제 종류, 부작용 증상, 부작용 원인으로 나누어 분석한 위의 결과들을 통해 부작용 발생에서의 상관성과 예방대책을 모색함으로써, 국내 한의 임상 및 약침 관련 연구에서 부작용 발생 관련 근거자료 및 안전성 확보 측면에서 가치가 있다고 생각된다. 다만, 중국과 한국의 의료제도를 포함한 의료 환경이 달라 국가에서 체계적으로 관리되고 있는 중약주사제 관련 연구를 국내에서 바로 적용하기에는 한계가 있다고 생각되며, 향후 중약주사제와 한의 약침제제 비교 연구, 한의 약침제제 부작용 발생 및 그에 대한 표준화된 치료법 연구 등을 비롯하여 더 많은 연구들이 진행되면 좋

을 것으로 생각된다.

결 론

중약주사제의 부작용을 연령, 주사제 종류, 발생하는 증상, 원인으로 나누어 분석한 결과 다음과 같은 상관성을 파악할 수 있었다.

첫째, 연령에 따른 부작용의 상관성은 고령이나 소아환자가 다른 연령층에 비해 면역기능이나 신체기능이 저하되면서 부작용의 발생률이 높지만, 환자의 전체적인 건강상태에 따라 연령을 막론하고 면역기능이나 신체기능에 이상이 있으면 부작용의 발생을 야기할 수 있음을 알 수 있었다.

둘째, 임상에서의 사용빈도가 높은 주사제 일수록 부작용 발생률도 비례하여 높아지는 것을 알 수 있었고, 약물의 발생률이 높은 주사제를 순위별로 조사한 결과 약물의 불합리한 사용으로 인한 부작용의 발생이 가장 많음을 알 수 있었다.

셋째, 중약주사제가 Anaphylaxis로 인한 피부질환, 소화계통이상, 호흡계통이상, 전신성 과민반응이 높은 비중을 나타냄을 알 수 있었고, 이 외에도 사용하는 중약주사제의 치료목적에 따라 신경계통, 면역계통, 심혈관계통, 혈액계통, 비뇨기계통, 내분기계통, 관절 등에서 부작용 증상을 나타냄을 알 수 있었다.

넷째, 중약주사제 발생 원인에 따른 부작용의 상관성은 환자 개체요인에 의한 부작용 발생률보다 외부 요인으로 인한 부작용 발생률이 더 높음을 알 수 있었다.

중국에서는 중약주사제의 부작용 관리를 위해 국가에서 임상사용 기본원칙을 부작용 해결방안으로 제시하며 이에 맞게 중약주사제를 사용할 것을 권고하고 있다. 한국에서도 부작용의 체계적 관리를 통해 안전성을 확보할 필요가 있고, 치료 방법을 표준화하여 임상에서 약침의 치료 활용 범위를 넓힐 필요가 있을 것으로 사료된다.

Acknowledgements

This research was supported by a grant from the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), which is funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HF20C0179).

References

1. Park JM, Lee HS, Shin BS, et al. Pharmacopuncture in Korea: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;1-19. https://doi.org/10.1155/2016/4683121
2. An SW. A reference to the Original Source of Herb-Acupuncture in Methods. Journal of Yakchim(Korean Herb-Acupuncture) Institute. 1997;1(1):87-102.
3. Song GE, Lim GM, Lee YG, Song GJ, et al. A Review of a Clinical Study on Pharmacopuncture for Insomnia in China. J of Oriental Neuropsychiatry. 2019;30(3):265-74. https://doi.org/10.7231/jon.2019.30.3.265
4. Wang HY. Discussion of Rational Use of Traditional Chinese Medicine in View of Dosage Forms. China Pharmacy. 2010;21(43):4127-8.
5. Choi SI, Ahn EJ, Lee MY. Research Trend for the Formulation of Traditional Chinese Medicine. Korean Herb. Med. Inf.) 2016;4(3):11-9.
6. Xu Y, Dou D, Ran X, Liu C, Chen J. Integrative analysis of proteomics and metabolomics of anaphylactoid reaction induced by Xuesaitong injection. J Chromatogr A. 2015;1416:103-11.
7. Jeung CW, Jeon SW, Jo HG. Adverse Drug Reaction of Chinese Herbal Injection: Focusing on the Anaphylaxis Reaction. Journal of Korean Medicine Rehabilitation. 2020;30(4):133-42.
8. Li H, Wang S, Yue Z, Ren X, Xia J. Traditional Chinese herbal injection: Current status and future perspectives. Fitoterapia. 2018;129:249-56.
9. Ye JH, Qu W, Chen ZG. Analysis of 111 cases adverse reaction in Traditional Chinese Medicine injection. Journal of Tonghua Normal University. 2019;40(10):36-8. https://doi.org/10.13877/j.cnki.cn22-1284.2019.10.010
10. National Center for monitoring adverse drug reactions. National annual report on drug adverse reaction monitoring (2020). China: ISXX-2021-105. Available from: https://nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html
11. Song L. Analysis and countermeasures of clinical adverse drug reactions of Traditional Chinese Medicine injections. J of Clinical Medical Literature (Electronic Edit). 2016;3(46):9111-2. https://doi.org/10.16281/j.cnki.jocml.2016.46.015
12. Liu HM, Zhang Y, Song B. Reason analysis and countermeasure exploration of adverse reactions of Chinese Medicine injection. Journal of Pharmaceutical Research. 2016;35(07):431-4. https://doi.org/10.13506/j.cnki.jpr.2016.07.019
13. Lu H. Analysis and preventive measures of adverse drug reaction causes in Traditional Chinese Medicine injections. China Journal of Pharmaceutical Economics. 2014;9(10):22-3.
14. Park JE, Kim KH, Kang SH, et al. Usage status and satisfaction with pharmacopuncture in Korea: A survey among Korean medicine doctors. European Journal of

Integrative Medicine, 2019;27:121-30. https://doi.org/10.1016/j.eujim.2019.03.001
15. Lee HG, Hong SY. A comparative study of clinical papers about pharmacopuncture in Korea and China-focusing on papers about musculoskeletal and nervous diseases. Journal of Korean Medicine Rehabilitation. 2009;19(3):47-67.
16. Zhang T, Liu J, Nie JL, Fu M. Analysis of 149 cases of Chinese medicine injection in our hospital. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy. 2019; 28(10):126-31.
17. Tang ZS. A review of causes and preventive countermeasures about 127Cases of adverse drug reactions in Traditional Chinese Medicine injection. Heilongjiang Medicine Journal. 2017;30(6):1237-9.
18. Zhang XH. A Summary of 135 Adverse Injection Reactions of Chinese Medicines in a HospitalExploring the Causes. Journal of China Prescription Drug. 2016;14(10):42-4.
19. Wang XP, Huang L, Yang RL, Hu ZM. Reasons and Countermeasure Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by TCM Injections. Asia Pacific Traditional Medicine. 2016;12(9):145-7.
20. Wu JY, Yang HG, Zhang T, Tang XW. Causes of Adverse Reaction of Injection of Chinese Medicines in our Hospital. Strait Pharmaceutical Journal. 2014;26(10):156-7.
21. Qian Q. Causes and Preventive Measures of Injection of Chinese Medicines. China Medicine and Pharmacy. 2014; 4(18):79-81.
22. Sun CJ, Ge JB. Reasons analysis and evaluation of 93cases of adverse drug reaction in-ducedby traditional Chinese medicine injection. China Medical Herald. 2013; 10(36):106-9.
23. Xie X. Causes of adverse reactions caused by injection of traditional Chinese medicine. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2012;22(6):492-3.
24. Wu H, Tan GX, Pu R. Common Causes of Adverse Injection of Chinese Medicines. Contemporary Medicine. 2011;17(19):146-7.
25. Chen HS, Huang P. Causes of Adverse Reaction of Chinese Medicines Injection and Preventive Measuresapply. Guide of China Medicine. 2010;8(13):44-5.
26. Wen W, Liang HH, Yu G, Zhao JL, et al. Advances in Studies on Anaphylactoid Reactions of Traditional Chinese Medicine Injections. Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan. 2020;40(1):117-22.
27. Jiang K, Tian QJ, Bao XH, Xu ZR. Analysis and consideration of Adverse drug reaction in Traditional Chinese Medicine Injection. Modern Medicine Journal of China. 2021;23(04):93-8.
28. Wu QG, Zhang XL, Song YP. The Current Situation and Outlet of Traditional Chinese Medicine Injection. Chinese and Foreign Medical Research. 2019;17(36):185-8. https://doi.org/10.14033/j.cnki.cfmr.2019.36.078
29. Zhao XX. Studies of Chinese herbal injections. Guangdong, China: Guangdong Science and Technology Press. 2011.
30. Zhang BS. Chinese Medicine Pharmacy. Beijing, China: China Medical Science Press. 2013:166-7.
31. Zeng CY, Mei QX. Causes for Adverse Reactions of Traditional Chinese Medicine Injections: A Case Study of the "Houttuynia Cordata Injection Event". China Pharmacy. 2007;18(6):401-3. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-0408.2007.06.001
32. Wu X. Beware of serious adverse drug reaction from Qingkailing injection. China Licensed Pharmacist. 2009; 6(5):22-3.
33. Xie XS, Dong YZ, Mu DP, Pan XL, et al. Evaluation on safety of puerarin injection in clinical use. China Journal of Chinese Materia Medica. 2018;43(19):3956-61.
34. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. Anaesthesia. 2018;73:76-84.
35. Ruiter R, Visser L. E, Rodenburg, E. M, Ziere G, et al. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over. Drug&Aging, 2012;29(3):225-32. https://doi.org/10.2165/11599430-000000000-00000
36. Wang P. Analysis on the health standard of Huangdi Neijing. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2021;36(1):17-21.
37. Qian Q. ADR induced by chinese medicine injections:causes and counter measures. China Medicine and Pharmacy. 2014(18):79-81. https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2014.18.026
38. Health care and political development [2008]71. Notice on Further Strengthening the production and clinical use management of traditional Chinese medicine injections. China: FGWJ-2009-10453. Available from: https://nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/qita/20081224120001195.html
39. menet.com.cn: "In the nearly 400 billion retail pharmacy market, the three major categories of

proprietary Chinese medicines have performed well, and the development of this category will be hindered!" Guangzhou: Punctuation Medical Information Co., Ltd. Available from: https://www.menet.com.cn/info/201907/201907171138563856_139012.shtml

40. Zhang Q. Progress of Clinical Application of Xuexuantong Injection. Hunan Guiding Journal of TCM. 2004;10(4):63-4. https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-951X.2004.04.032
41. Liu WW, Li L. Analysis of characteristics of adverse drug reactions of Xueshuantong for injection(freeze-dried) in clinical application and reference study on clinical medication. Clinical Research and Practice. 2020;5(25):127-9. https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202025047
42. Fu YX, Lu R, Zhang LF, Li P, et al. Summary of Research on Adverse Reactions/Events of Traditional Chinese Medicine Injections for Clearing Heat and Detoxification. Hebei Journal of TCM. 2021;43(03):521-4. https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-2619.2021.03.039
43. Bettina Wedi. Definitions and mechanisms of drug hypersensitivity. 2010;3(04):539-51. https://doi.org/10.1586/ecp.10.32
44. Dean D. Metcalfe, Richard D. Peavy. Aslasdair M. Gifillan. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2009;10:636-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.035
45. Ha HJ, Kim YJ, Kweon KT, Kim JJ. Review of the domestic research trends in the study of Korean herbal medicine with anti-inflammation effects. Kor. J. Herbology. 2011;26(4):15-22. https://doi.org/10.6116/kjh.2011.26.4.015
46. Wang JS. Current Situation and Development Trends of Production Processes of Traditional Chinese Medicine Injection. Dazhong Keji. 2021;23(01):65-7.
47. Lei ZH. The Causes of Adverse Reaction in Traditional Chinese Medicine Injection. Journal of Clinical Medical Literature(Electronic Edition). 2018;5(74):81-2. https://doi.org/10.3877/j.issn.2095-8242.2018.74.049
48. Sorkin EM. Clissold SP, Brogden RN. Nifedipine. Drugs. 1985;30:182-274. https://doi.org/10.2165/00003495-198530030-00002
49. Li XD, Cao YZ, Hu YM, Han Q. Causes and Preventive Measures of Adverse Drug Reaction in Traditional Chinese Medicine Injection. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use. 2020;13(22):80-1. https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2020.22.035
50. Xie X. Analysis of adverse drug reaction caused by Traditional Chinese Medicine Injection. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2012;22(6):492-3. https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4561.2012.06.042
51. Qin FR. Common problems and countermeasures in the clinical application of Traditional Chinese Medicine injections. Practical Journal of Medicine & Pharmacy. 2008;25(1):51-2. https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-4008.2008.01.031
52. Zeng BL. Study on Adverse Reaction of Chinese Medicinal Injection and Countermeasures. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research. 2010;21(3):757-9. https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2010.03.124
53. Zhang T, Liu J, Nie JL, Fu M. Analysis of 149 cases of Chinese medicine injection in our hospital. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy. 2019;28(10):126-31.
54. Tang ZS. A review of causes and preventive countermeasures about 127Cases of adverse drug reactions in Traditional Chinese Medicine injection. Heilongjiang Medicine Journal. 2017;30(6):1237-9. https://doi.org/10.14035/j.cnki.hljyy.2017.06.024
55. Wen Q. The Causes and Preventive Solution of Adverse Drug Reaction in Traditional Chinese Medicine Injections. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy. 2016;25(17):79-80.