

코로나-19 환자의 후유증 한약 치료에 대한 고찰

이경은¹, 정선형¹, 정민정², 최유민³, 송미덕⁴, 장인수⁵

¹우석대학교 한의과대학 한의학과, ²우석대학교 한의과대학 한방소아과학교실
³우석대학교 한의과대학 침구의학교실, ⁴경희한의원, ⁵우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

Review on Herbal Medicine Treatment for Late Complications of COVID-19 Patients

Kyoungeun Lee¹, Seonhyung Jeong¹, Minjeong Jeong², Yoomin Choi³, Mideok Song⁴, Insoo Jang⁵

¹Dept. of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

²Dept. of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woosuk University

³Dept. of Acupuncture & Moxibustion Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

⁴Kyunghee Korean Medicine Clinic, Seoul

⁵Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to collect and evaluate evidence of herbal medicine treatments for the residual effects of COVID-19.

Methods: Nine electronic databases, namely PubMed, Science Direct, CINAHL, CNKI, Wanfang, J-STAGE, CiNii, OASIS, and Science ON, were searched with the following keywords: 'COVID-19': 'sequelae': 'Convalescence' for 'P (Population)' and 'Medicine, Chinese Traditional': 'Korean medicine': 'Herbal medicine' for 'I (Intervention)'. For the selected studies, various clinical data were extracted including patient symptoms, pattern identification, herbal medicines prescribed, and treatment results.

Results: A total of nine clinical studies were identified (two case control trials; one case series; and six case reports). Various residual symptoms had been detected in the recovery stage of COVID-19 with the most commonly used pattern identifications being deficiency in both lung and spleen and in both qi and yin. Any herbal medicine prescriptions were written using these patterns. We found several reports of the positive effect of herbal medicines in that it improved symptoms, lung function, and lung inflammation. No adverse events were reported.

Conclusions: The results indicate that treatment with herbal medicines has a possible therapeutic effect on the residual symptoms of COVID-19. Large-scale studies are necessary to confirm the effectiveness of these approaches.

Key words: COVID-19, sequelae, convalescence, herbal medicine, Korean medicine, traditional Chinese medicine

1. 서론

코로나바이러스감염증-19(이하 코로나19)가 확

산되며 전 세계 공중보건에 심각한 영향을 끼치고 있다. 코로나-19의 국내 완치율은 2021년 3월 초 기준 90%대를 넘어섰지만, 완치 후에도 각종 후유증이 나타난다는 보고가 지속해서 나오고 있다. 국내 보고에 따르면, 경북대 병원의 코로나19 완치자 965명을 대상으로 조사한 결과 91.1%에 해당하는 879명의 완치자가 최소 1개 이상의 후유증을 호소하고 있다고 한다. 국내 뿐 아니라 해외 연구에 따

· 투고일: 2021.03.06, 심사일: 2021.03.22, 게재확정일: 2021.03.23
· 교신저자: 장인수 전라북도 전주시 완산구 어은로 46
우석대학교부속한방병원
TEL: +82-63-220-8617 FAX: +82-63-220-8616
E-mail: mackayj@naver.com

르면 완치 후 87.4%의 환자에게서 한 가지 이상의 증상이 보이는데, 53.1%가 피로감, 43.4% 호흡곤란, 27.3% 관절 통증, 21.7% 흉통 등 후유증을 보인다고 한다¹.

이처럼 코로나19 환자들은 완치 후에도 여러 증상을 호소한다. 그러나 퇴원 환자에게 후유증이 나타날 경우, 병원에서의 치료는 종결되었으며 추가적인 증상을 처치할 의학적 근거가 마련되어 있지 않다. 하지만 이러한 증상들이 한의학에서는 명백한 치료대상이 되고, 증상에 따라 변증하여 적합한 처방을 내릴 수 있다.

대한한 의사협회에서는 ‘코로나19 한의진료 전화상담센터’(이하 한의진료센터)를 운영하였고, 86.45%의 이용자가 완치 후 후유증 개선을 위해 상담을 요청하였다. 한의진료센터에서는 회복기 환자들에게 증상에 따라 익기보폐탕(益氣補肺湯), 자음보폐탕(滋陰補肺湯), 경옥고(瓊玉膏), 목향공진단(木香拱辰丹), 그리고 생맥산(生脈散)을 처방하였다. 처방 복용 결과 증상별 비율이 감소하였으며, 치료만족도 및 편리성 항목을 통해 환자들의 주관적인 만족도 역시 높은 것으로 확인되었다². 이는 뚜렷한 치료가 어려운 코로나19 후유증 환자들에게 한약 치료가 경쟁력을 가질 수 있음을 시사한다.

이에 본 연구에서는 코로나19 후유증의 한의학적 치료에 있어 향후 치료 방향을 설정하는데 근거가 될 코로나19 후유증에 대한 한약 치료를 대상으로 고찰하였고, 그 결과를 보고하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

우리는 코로나19와 관련된 임상연구를 조사하기 위하여 다음과 같이 검색하였다.

1. 문헌 검색

검색엔진은 국내 논문 검색에서는 한의학연구원에서 제공하는 Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS)와 Science ON의 검색

엔진을 사용하였다. 중국에서는 China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang(万方数据)를 이용하였고, 일본에서는 Japan Science Technology Information Aggregator, Electronic(J-STAGE)와 Citation Information by NII(CiNii)를 이용하였다. 영어권에서는 PubMed, Science Direct, 그리고 Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature(CINAHL)을 이용하였다.

국내 검색엔진 키워드는 ‘코로나19’, ‘후유증’, ‘회복기’, ‘한약치료’이었고, 중국 검색엔진 키워드는 ‘新型冠状病毒肺炎’, ‘恢复期’이었으며, 일본 검색엔진 키워드는 ‘コロナ19’, ‘後遺症’, ‘回復期’이었다. 영어권 검색엔진 키워드는 ‘COVID-19’, ‘sequelae’, ‘Convalescence’, ‘Medicine, Chinese Traditional’, ‘Korean medicine’, ‘Herbal medicine’ 등이었다.

국가별 검색엔진의 특성에 따라 적합한 검색어 필터를 사용하여 검색을 진행하였다. 검색은 2020년 10월 11일부터 시행하였으며, 검색 기간은 검색엔진이 지원하는 개시 시점부터 범위로 하였다. 언어는 제한을 두지 않았다.

2. 포함 및 배제 기준

선정기준은 코로나 회복기 환자에게 한약치료를 단독으로 시행한 임상 연구를 대상으로 하였다. 회복기 환자의 한약치료가 포함돼 있더라도 다른 중재가 같이 시행된 문헌들은 제외하였다.

3. 자료 분석 방법

각 검색엔진에서 검색된 문헌들을 취합하여 중복되는 문헌들은 제외한 후, 제목과 초록을 검토하여 주제에 부합되는 문헌을 일차적으로 선별하였다. 이후 전문을 검토하여 회복기 환자에 대한 한약 치료와 직접적인 관련성이 떨어지는 문헌을 이차적으로 제외하였고, 증례를 포함하지 않는 연구 또한 배제하여 최종 문헌들을 선별하였다. 선별 과정에서 두 명의 저자(KL, SJ)가 참여하여 각자 결과를 비교한 후 합의하였으며, 합의가 이루어지지

않을 때에는 제3의 다른 연구자(IJ)와 함께 토의하여 결정하는 방식으로 진행하였다.

4. 데이터 추출

최종 선정된 9편의 문헌을 분석한 후 증례를 중심으로 정리하였다. 증례별 데이터 추출 과정에서는 환자의 성별, 나이, 회복기 기준, 주요 증상, 변증, 처방 및 일정 기간 처방 복용 후의 결과 등을 위주로 요약 추출하였다.

III. 결 과

1. 문헌 검색 및 분석결과

2021년 2월 28일까지 국내외 검색엔진으로 검색한 결과 중복 논문을 제외하고 총 176편의 문헌이 검색되었다. 이 중 제목과 초록을 검토하여 주제와 무관한 155편을 제외한 결과 21편이 1차 선별되었다. 해당 문헌들의 원문을 확보하여 전문을 검토하여 임상 연구가 포함되어 있지 않은 11편의 문헌은 제외하였다. 그리고 남은 10편의 문헌 중 '빈도분석'이 주된 요소인 1편의 문헌을 제외하여, 최종적으로 9편의 문헌이 분석 대상으로 선정되었다(Fig. 1).

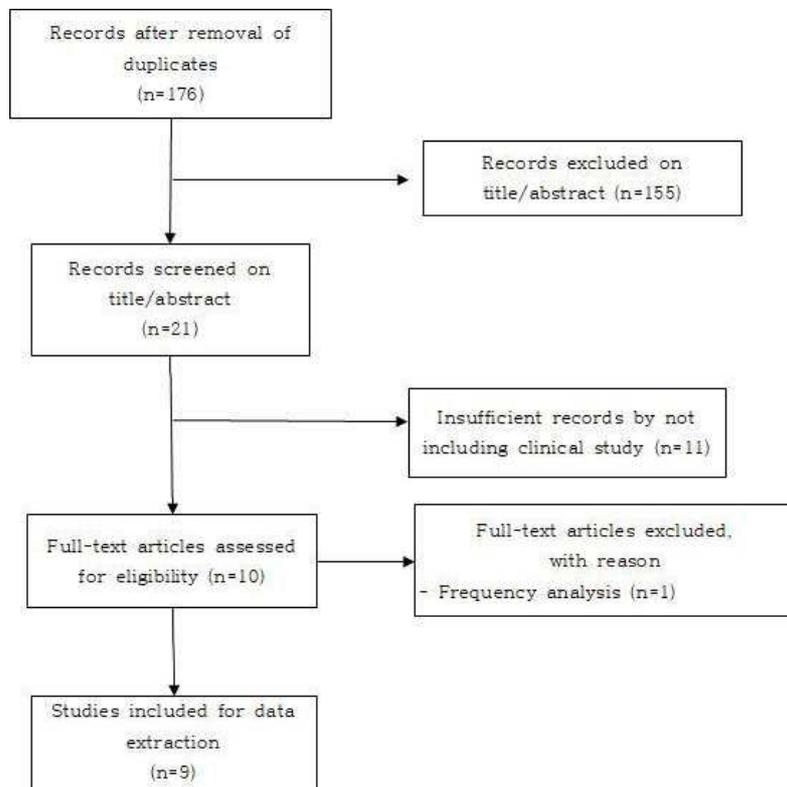


Fig. 1. PRISMA flow chart for review.

2. 자료 분석

선정된 문헌들의 연구 설계, 연구 대상자, 증상,

변증, 처방, 치료기간, 결과 변수, p-value, 부작용 등을 분석하고 표로 정리하였다(Table 1).

Table 1. Characteristics of Included Studies

First author	Study design	Participants N male/female (age)	Symptoms	Pattern identifications (intervention/control)	Prescription	Treatment duration	Outcome variables	Effective results (p-value)	Adverse event
Li L ³	CCT	1) Intervention : N = 64 24/40 2) Control : N = 32 11/21	Shortness of breath, chest tightness, cough, less sputum	Pathogen residue syndrome : n = 48 (36/12)	No formula name	28 days	1. Symptoms 2. Absorption degree of lung inflammation	1. p>0.05 2. p<0.05 (Day 14)	(-)
			Lack of strength, excessive sweating, heart palpitations, anorexia, dry mouth or throat	Deficiency in both qi and yin : n = 48 (28/20)	No formula name				
Shi ⁴	CCT	1) Intervention : N = 30 11/19 2) Control : N = 30 11/19	Faint low voice, dry mouth, vexing heat in the chest, palms and soles	Deficiency in both qi and yin (氣陰兩虛)	Yiqi Yangyin granule (益氣養陰顆粒)	14 days	1. Symptoms 2. TEF 3. PEFR 4. Expression of T cell subsets	1. p<0.01 2. p<0.05 3. p<0.05 4. p<0.05	none
			shortness of breath, lack of strength, faint low voice, dry mouth, burning sensation of the five centres	Deficiency in both the lung and the spleen (脾脾不足) : n = 57	Jianpi Yangfei granule (健脾養肺顆粒)	14 days	1. Viral nucleic acid negative 2. TEF	(-)	(-)
Li Y ⁵	Case series	N = 86 45/41	Shortness of breath, lack of strength, dry mouth, excessive sweating, agitation, bitter taste in the mouth, sticky slimy sensation in the mouth, anxious and fearful	Deficiency in both qi and yin (氣陰兩虛) : n = 29	Yiqi Yangyin granule (益氣養陰顆粒)	14 days			(-)
			Chest tightness, heavier lack of strength, dry mouth, dry throat, dry cough, little and sticky sputum	Deficiency in both the spleen and the lung (脾肺兩虛)	Sijunzitanq he Shashenmaimendongt ang Jiajian (四君子湯合沙參麥門冬湯加減)	15 days	1. Symptoms 2. Viral nucleic acid negative 3. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)
Jia ⁶	Case report	F (55)		Deficiency in both the lung (氣陰兩虛, 瘀阻肺絡)	No formula name	14 days	1. Symptoms 2. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)
Xiong ⁷	Case report	F (76)	Anorexia, lack of strength, dry cough, dry mouth, shortness of breath at moving, sweating after activity, poor sleep	Blood stasis blocking (氣陰兩虛, 瘀阻肺絡)	No formula name	14 days	1. Symptoms 2. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)
Cong ⁸	Case report	M (72)	Oxygen saturation 94%, palpitations	Deficiency in both qi and yin, Choroid stasis (氣陰兩虛, 脈絡瘀阻)	Jiajian Fumai Tang (加減復脈湯)	14 days	1. Symptoms 2. Oxygen saturation 3. Lung CT scan results	(-)	(-)
Huang ⁹	Case report	(-)	Lack of strength, anorexia, loose stool	Asthenia of pulmonosplenic qi (肺脾氣虛)	Huopu Xialing Tang Jiajian (霍樸夏苓湯加減)	14 days	1. Symptoms 2. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)

	F (24)	Occasional itchy throat, barely sleep	(-)	Shenjiangsan he Zhisousan Jiajian (升降散合止嗽散加減)	1. Symptoms 2. Viral nucleic acid negative 3. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)
Zhao ¹⁰				Samrentang Jiajian (三仁湯加減)	5 days		
Case report	F (40)	No fever, no nasal congestion and nasal discharge, cough, less sputum, yellow and white sputum, anorexia, barely sleep, yellow urine, sloppy stool	Type of damp-heat piled up in lung with blood stasis (濕熱壅肺痰瘀型)	Shenjiangsan he Buhuanjinzhengqisan Jiajian (升降散合不換金正氣散加減)	1. Symptoms 2. Viral nucleic acid negative 3. Absorption degree of lung inflammation	(-)	(-)
Wen ¹¹	M (43)	Lack of strength, paroxysmal palpitation, itchy skin, dry throat, desquamation, dry cough, dryness and uncomfortable feeling of eyes, get worse at night, swallow without fluid	(-)	Qingzao Yangrong Tang Jiajian (清燥養榮湯加減)	8 days	1. Symptoms	(-)

3. 문헌 정보 및 특성

총 9편의 논문 모두 중국에서 발간된 논문으로 2020년 3월¹¹, 4월¹⁰, 7월⁹, 11월⁴에 각 1편씩 출판되었으며, 8월^{7,8}과 9월^{5,6}에 각 2편, 2021년 2월³에 1편씩 발간되었다. CCT가 2편^{3,4}, Case series가 1편⁵, Case report가 6편⁶⁻¹¹이었다.

4. 연구 대상

연구 대상자 수는 86명이 1편⁵, 64명이 1편³, 60명이 1편⁴, 2명이 1편¹⁰, 1명이 5편^{6-9,11}이었다. Li L³의 CCT 연구에서는 한약군 64명의 평균연령은 49.9±15.5세, 대조군 32명의 평균연령은 47.5±14.1세이었다. Shi⁴의 CCT 연구에서는 한약군 30명의 평균연령은 50.9±10.8세, 대조군 30명의 평균연령은 50.2±10.7세이었다.

5. 치료기간

치료기간은 14일이 5편^{4,5,7-9}으로 가장 많았고, 28일이 1편³, 15일이 2편⁶, 8일이 1편¹¹이었다. 다만, 각 문헌마다 회복기의 정의가 다소 상이함에 따라 퇴원시점을 기준으로 치료시기가 전후로 분류되었다. 5편의 문헌^{3,4,7-9}은 2차례의 핵산 검사 결과 음성이나 퇴원을 한 이후로 후유증을 보이는 환자를 대상으로 하였고, 4편의 문헌^{5,6,10,11}은 급성기를 지나 증상이 변화한 입원환자를 대상으로 하여 퇴원까지 투약하였다.

6. 증상, 변증 및 처방

증례별 환자가 보인 증상과 이에 따른 변증 및 처방은 각 문헌마다 다르게 나타났다(Table 2).

Li L³의 연구에서는 변증이 두 가지로 구분되었는데, 氣短, 胸悶, 咳嗽, 痰少의 증상을 보이면 邪氣未盡(Pathogen residue)으로 변증하고 처방하였다(처방명 미상). 乏力, 易汗, 心悸, 納差, 口乾, 咽乾의 증상을 보이면 氣陰陽虛로 변증하고 이에 따른 처방(처방명 미상)을 주었다.

Shi⁴의 연구에서는 氣陰兩虛에 해당하는 증상들

을 보이는 퇴원환자 90명을 대상으로 하였고, 이중 종합치료조 30례는 제외하고 한약군과 대조군 60례를 조사 대상으로 삼았다. 대조군은 정상 식사 외의 중재를 사용하지 않았으며, 한약군은 益氣養陰顆粒을 복용하였다.

Li Y⁵의 연구에서는 변증이 두 가지로 구분되었는데, 神疲乏力, 面色萎黃, 氣短, 易汗, 便溏, 脘腹脹滿, 口苦, 口粘, 焦慮恐懼 순으로 증상을 보이면 肺脾不足으로 보고 健脾養肺顆粒을 처방하였다. 氣短, 乏力, 口乾, 易汗, 煩躁, 口苦, 口粘, 焦慮恐懼 순으로 증상이 나타나는 경우에는 氣陰兩虛로 보고 益氣養陰顆粒을 처방하였다.

Jia⁶의 연구에서는 혈액검사 등 기본검사에서는 정상치를 보임에 따라 회복기 환자로 분류되었으며, 胸悶, 乏力較前加重, 活動後尤甚, 口乾咽燥, 乾咳, 痰少而粘의 증상을 보였다. 이에 따라 燥邪傷津으로 인한 脾肺兩虛으로 변증하고 四君子湯合沙蔞麥門冬湯加減을 처방하였다.

Xiong⁷의 연구에서는 納差, 乏力, 乾咳, 口乾, 動則氣短, 活動後汗出, 眠差的 증상을 보였으며, 폐 CT 결과 염증의 흡수가 늦은 것으로 확인되었다. 氣陰陽虛, 瘀阻肺絡으로 보고 健脾益氣, 滋陰潤肺, 活血化瘀之法 하는 처방을 내렸다. 3일간 복용 후 환자의 乏力 증상이 현저히 경감되어 상기 처방에 生地黃, 枸杞子, 瓜蒌皮를 더하여 재처방하였다.

Cong⁸의 연구에서는 회복기에 진입하여 喘息氣短 등의 증상이 훨씬 호전되었지만 아직 ambu bag이 없는 상태에서는 손가락 끝의 산소포화도가 94%대이고, 心悸 등의 증상이 있었다. 이에 氣陰兩虛, 脈絡瘀阻으로 변증하고 加減復脈湯을 처방하였다.

Huang⁹의 연구에서는 퇴원 후 乏力, 納差, 便軟 등의 증상을 호소하였다. 이에 肺脾氣虛으로 변증하고 藿朴夏苓湯加減을 처방하였다.

Zhao¹⁰의 연구에서는 24세 환자의 경우 咽癢, 納眠可의 증상을 보임에 따라 升降散合止嗽散加減을 처방하였다. 40세 환자의 경우, 회복기에 접어들어 無發熱, 無鼻塞流涕, 咳嗽, 痰少, 痰黃白相間, 納可,

睡眠尚可, 小便黃, 大便溏 등의 증상을 보였다. 이에 濕熱蘊肺挾瘀型으로 변증하고 三仁湯加減을 처방하였다. 5일간 복용한 결과 咳嗽, 咳痰가 호전되고 口中乏味, 腹脹, 便秘, 每日2~3次, 納呆, 眠可, 小便調의 증상에 따라 濕濁停滯으로 변증하고 升降散合不換金正氣散加減을 처방하여 10일간 추가 복용하였다.

Wen¹¹의 연구에서는 자각 증상으로 少許乏力,

乾咳, 陣發性心悸, 咽乾, 目澀, 夜間尤甚, 呑咽無津, 皮膚瘙癢, 乾燥, 撓之脫屑의 증상을 보였다. 이에 清燥養榮湯加減 을 처방하였다. 복용 결과 咽乾, 目澀, 皮膚瘙癢 등의 증상은 명백히 경감되었으나 陣發性心慌가 계속되어 益氣滋陰養心 하기 위해 원방을 가감하여 재처방 하였다(減 牡丹皮, 蛇床子, 黃精, 加 麥門冬, 五味子, 太子參, 合生脈散).

Table 2. Composition of Herbal Medicine Formula

First author	Prescription	Composition
Li L ³	Formula for Pathogen residue (邪氣未盡)	<i>Salvia miltiorrhiza</i> (丹蔘) 15, <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽) 30, <i>Codonopsis pilosulae</i> (黨蔘) 15, <i>Adenophora triphylla</i> (南沙蔘) 15, <i>Prunus persica</i> (桃仁) 6, <i>Arctium lappa</i> (牛蒡子) 20, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 10, <i>Phragmites communis</i> (蘆根) 30, <i>Patrinia scabiosifolia</i> (敗醬) 30 g/day
	Formula for Deficiency of both qi and yin (氣陰陽虛)	<i>Adenophora triphylla</i> (南沙蔘) 15, <i>Ophiopogon japonicus</i> (小葉麥門冬) 15, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 15, <i>Dioscorea polystachya</i> (山藥) 15, Medicated leaven (神麴) 10 g/day
Shi ⁴	Yiqi Yangyin granule (益氣養陰顆粒)	<i>Codonopsis pilosulae</i> (炒黨蔘), <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬), <i>Lilium lancifolium</i> (百合), <i>Poria cocos</i> (茯苓), <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮), <i>Citrus unshiu</i> (陳皮), <i>Hordeum vulgare</i> (麥芽), <i>Albizia julibrissin</i> (合歡皮), <i>Lycium chinense</i> (地骨皮), <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) * No description of the medication dose.
	Jianpi Yangfei granule (健脾養肺顆粒)	<i>Codonopsis pilosulae</i> (炒黨蔘) 20, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 20, <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮) 10, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 10, <i>Pinellia ternata</i> (法半夏) 10, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 6, <i>Coix lacrymajobi var. mayuen</i> (生意仁) 15, <i>Dioscorea polystachya</i> (懷山藥) 15, <i>Ardisia japonica</i> (平地木) 10, <i>Oryza sativa</i> (穀芽) 15, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 5 g/day
Li Y ⁵	Yiqi Yangyin granule (益氣養陰顆粒)	<i>Codonopsis pilosulae</i> (炒黨蔘) 20, <i>Dioscorea polystachya</i> (山藥) 20, <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬) 10, <i>Glehnia littoralis</i> (北沙蔘) 15, <i>Lilium lancifolium</i> (百合) 15, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 6, <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮) 10, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 10, <i>Morus alba</i> (桑白皮) 12, Medicated leaven (六神麴) 10, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 5 g/day
	Sijunzitang he Shashenmaimendongtang Jiajian (四君子湯合沙蔘麥門冬湯加減)	<i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮) 30, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 20, <i>Panax ginseng</i> (紅蔘) 10, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 10, <i>Angelica sinensis</i> (當歸) 10, <i>Glehnia littoralis</i> (北沙蔘) 10, <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬) 10, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 10, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 30, <i>Fritillaria cirrhosa</i> (川貝母) 5 g/day

Xiong ⁷	No formula name	<i>Codonopsis pilosulae</i> (黨蔘) 20, <i>Astragalus membranaceus</i> (黃芪) 30, <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮) 15, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 15, <i>Pinellia ternata</i> (法半夏) 10, <i>Glehnia littoralis</i> (北沙蔘) 15, <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬) 15, <i>Schisandra chinensis</i> (五味子) 10, <i>Salvia miltiorrhiza</i> (丹蔘) 15, <i>Paeoniae lactiflora</i> (赤芍藥) 15, <i>Prunus persica</i> (桃仁) 10, <i>Cnidium officinale</i> (川芎) 10, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 10 g/day
Cong ⁸	Jiajian Fumai Tang (加減復脈湯)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 15, <i>Liriope platyphylla</i> (麥門冬) 30, <i>Paeonia japonica</i> (白芍藥) 15, <i>Rehmannia glutinosa</i> (生地黃) 20, <i>Codonopsis pilosulae</i> (黨蔘) 30, <i>Schisandra chinensis</i> (五味子) 10, <i>Platycodon grandiflorum</i> (桔梗) 10, <i>Salvia miltiorrhiza</i> (丹蔘) 20, <i>Inula britannica var. chinensis</i> (旋覆花) 10, <i>Prunus persica</i> (桃仁) 10, <i>Lonicera japonica</i> (金銀花) 20, <i>Angelica sinensis</i> (當歸) 12 g/day
Huang ⁹	Huopu Xialing Tang Jiajian (藿樸夏苓湯加減)	<i>Agastache rugosa</i> (藿香) 10, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 10, <i>Poria cocos</i> (茯苓) 15, <i>Atractylodes macrocephala</i> (炒白朮) 12, <i>Bupleurum chinense</i> (北柴胡) 10, <i>Pinellia ternata</i> (薑半夏) 9, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 10, Medicated leaven (神麴) 10, <i>Panax ginseng</i> (生曬蔘) 6, <i>Amomum tsaoko</i> (草果) 6, <i>Lilium lancifolium</i> (百合) 12, <i>Rhodiola elongata</i> (紅景天) 10, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 3 g/day
	Shenjiangsan he Zhisousan Jiajian (升降散合止嗽散加減)	<i>Cicadae periostracum</i> (蟬蛻) 6, <i>Curcuma aromatica</i> (薑黃) 6, <i>Prunus ansu</i> (杏仁) 6, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 6, <i>Rheum palmatum</i> (熟大黃) 3, <i>Cynanchum ascyrifolium</i> (白前) 9, <i>Schizonepeta tenuifolia var. japonica</i> (荊芥) 9, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 9, <i>Platycodon grandiflorum</i> 9, <i>Bombyx mori</i> (白僵蠶) 9, <i>Stemona sessilifolia</i> (百部) 12, <i>Aster tataricus</i> (紫菀) 12 g/day
Zhao ¹⁰	Sanrentang Jiajian (三仁湯加減)	<i>Phragmites communis</i> (蘆根) 30, <i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 30, <i>Benincasa cerifera Savi</i> (冬瓜子) 30, <i>Coix lacrymajobi var. mayuen</i> (薏苡仁) 20, <i>Agastache rugosa</i> (藿香) 10, <i>Forsythia viridissima</i> (連翹) 10, <i>Amomum kravanh</i> (白豆蔻) 10, <i>Prunus persica</i> (桃仁) 10, <i>Scutellaria baicalensis</i> (黃芩) 10, <i>Fritillaria thunbergii</i> (浙貝母) 10 g/day
	Shenjiangsan he Buhuanjinzhengqisan Jiajian (升降散合不換金正氣散加減)	<i>Trichosanthes kirilowii</i> (瓜蒌) 24, <i>Atractylodes chinensis</i> (蒼朮) 15, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 15, <i>Magnolia officinalis</i> (厚朴) 12, <i>Bombyx mori</i> (白僵蠶) 9, <i>Rheum palmatum</i> (熟大黃) 9, <i>Areca catechu</i> (焦檳榔) 9, <i>Pinellia ternata</i> (清半夏) 9, <i>Cicadae periostracum</i> (蟬蛻) 6, <i>Curcuma aromatica</i> (薑黃) 6, <i>Alpinia katsumadai</i> (草豆蔻) 6, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (炙甘草) 6, <i>Coptis chinensis</i> (黃連) 5, <i>Zanthoxylum schinifolium</i> (川椒) 10 g/day
Wen ¹¹	Qingzao Yangrong Tang Jiajian (清燥養榮湯加減)	<i>Rehmannia glutinosa</i> (生地黃) 30, <i>Anemarrhena asphodeloides</i> (知母) 15, <i>Trichosanthes kirilowii</i> (天花粉) 30, <i>Angelica sinensis</i> (當歸) 15, <i>Paeoniae lactiflora</i> (赤芍藥) 30, <i>Citrus unshiu</i> (陳皮) 20, <i>Glycyrrhiza uralensis</i> (甘草) 10, <i>Paeonia suffruticosa</i> (牡丹皮) 15, <i>Torilis japonica</i> (蛇床子) 30, <i>Polygonatum sibiricum</i> (黃精) 30 g/day

7. 평가 도구

한약의 치료 효과를 확인하기 위하여 다양한 평가 방법들이 사용되었다. 증후(Symptoms)가 총 8편^{3,4,6-11}으로 대부분의 문헌에서 사용되었고, 폐의 염증 흡수 정도(Absorption degree of lung inflammation)가 5편^{3,6,7,9,10}, Total effective rate(TER)이 2편^{4,5}에서 사용되었다. 핵산 음성 여부(Viral nucleic acid negative)는 입원 환자를 대상으로 한 3편^{5,6,10}의 문헌에서 모두 사용되었다. 이 외에도, Peak expiratory flow rate(PEFR)⁴, Expression of T-cell subsets⁴, Oxygen saturation⁸, Lung CT scan results⁸가 각 1회씩 평가도구로 사용되었다.

Li L³의 연구에 따르면 폐의 염증 흡수는 ground-glass opacity(간유리음영), crazy-paving pattern(돌조각 보도양상), consolidation(경화)을 비롯하여 사전에 나타난 폐의 이상 병변이 완전히 사라진 상태로 정의되었다.

8. 치료 결과

Li L³의 연구에서는 28일간 처방 복용 후 84일간 추적 조사한 결과, 증상들의 호전을 확인하였다. 기침과 가래는 28~56일째에 현저히 호전되었고, 咽乾, 口渴, 불면과 피로는 56~84일째에 주되게 호전되었다. 특히 피로의 경우 43%로 높은 호전율을 보였다. 그러나 한약군과 대조군 간의 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 흉부 CT 검사 상 폐 염증 흡수에 대해서는 85.42%의 환자가 84일 후 완전한 흡수가 확인되었으며, 특히 14일째에 흡수율이 현저하게 증가하여 대조군과 유의미한 차이를 보였다($p<0.05$).

Shi⁴의 연구에서는 氣短, 乏力, 語聲低微, 口乾, 五心煩熱, 咽乾의 항목에서 한약군이 대조군에 비해 유의한 차이를 보였으며($p<0.01$), 총유효율(TER) 역시 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). 또한 최대호기유량(PEFR)의 증가에 있어서 대조군 대비 유의한 차이를 보였다($p<0.05$). T림프구 아군세포의 표현에서는 CD3와 CD8가 처방 복용 14일 후 유의한

증가(CD3: $p<0.01$, CD8: $p<0.05$)를 보였는데, 이중 CD3가 대조군과 유의한 차이를 보였다($p<0.05$).

Li Y⁵의 연구에서는 핵산검사 결과 86명 전원이 음성으로 판정되었다. 또한, 전유(痊愈) 37례, 유효 49례, 무효 0례로 총 유효율(TER)이 100%인 것으로 확인되었다.

Jia⁶의 연구에서는 제반 증상이 명백히 호전되었으며, 4차례의 핵산검사에서 음성이 나왔다. 흉부 CT 촬영 결과 폐 부위 염증 흡수가 확인되었다.

Xiong⁷의 연구에서는 乏力, 氣短, 汗出, 納差, 口乾, 乾咳 등의 증상이 호전 및 소실되었고, 양쪽 폐의 염증 역시 현저히 흡수되었다. 다만, 심낭액의 소량 저류는 복용 이전과 비슷하게 남아있는 것으로 확인되었다.

Cong⁸의 연구에서는 咳嗽, 喘憋 증상이 소실되었으며, 활동을 하지 않을 시에는 호흡기가 안정되었지만, 아직 활동 후에는 乏力, 氣短 등의 증상이 남아있었다. 폐CT 촬영 결과 폐의 유리화음영, 폐간질의 변화, 폐섬유화 등이 확인되었다. 산소호흡기를 사용하지 않아도 산소포화도가 95%를 유지하여 퇴원 기준을 충족하였다. 퇴원은 하였지만 남아있는 증상들을 고려하여 2주간 처방의 추가 복용을 지도하였다.

Huang⁹의 연구에서는 증상이 명백히 호전되었으며, 재촬영한 흉부CT에서 폐의 염증 흡수가 보다 원활해진 것이 확인되었다.

Zhao¹⁰의 연구에서는 24세 환자의 경우, 흉부 CT를 재검사한 결과 폐 부위에 50% 감소로 염증의 현저한 흡수가 관찰되었다. 핵산검사 결과 음성으로 판정되고 환자의 증상이 대부분 소실되어 퇴원 기준 충족 후 퇴원하였다. 40세 환자의 경우, 증상들이 호전되었고, 흉부 CT 촬영 결과 폐의 염증 흡수가 현저히 확인되었으며, 2차례 핵산검사에서도 음성이 나와 퇴원을 하였다.

Wen¹¹의 연구에서는 증상들이 명백히 완화되어 퇴원을 하였고, 퇴원 후에도 처방 복용을 지속하도록 지도하였다.

9. 안전성 평가

안전성을 평가한 논문은 1편이었는데, Shi⁴의 연구에서 안전성 관찰 결과 치료 후 간, 신장 기능의 이상 소견이 관찰되지 않았으며, 심전도 이상 변화도 없었다. 치료과정에서 사용된 약물 및 치료방법과 관련된 이상 반응 역시 나타나지 않았다.

IV. 고찰 및 결론

코로나19가 처음 발발한 중국 우한에서 퇴원 환자 1,733명을 대상으로 코호트 연구를 시행한 결과, 76%의 환자들이 6개월이 지나고도 하나 이상의 증상이 남아있는 것으로 확인되었다. 피로감과 근력 저하(63%), 수면장애(26%), 탈모(22%) 등이 대표적인 증상이었으며, 정신적인 측면에서는 정신적인 고통과 불편감(27%), 불안과 우울(23%) 등을 호소하였다¹².

이러한 후유증은 중증 환자뿐 아니라 무증상 혹은 경증으로 회복한 경우에도 해당된다. 무증상 환자는 감염 시점부터 완치 시점까지 별다른 증상이 나타나지 않는 환자로, 전체 확진자 중 40~45%로 상당한 비율을 차지하며 대유행의 주요 원인으로 볼 수 있다¹³. 미국 질병통제예방센터(CDC)의 발표에 의하면 무증상 혹은 경증으로 회복한 274명의 설문조사 결과, 35%가 미열, 피로감, 호흡곤란, 기역력 감퇴, 수면장애 등을 호소했다고 한다¹⁴.

폐 손상 관련 외의 증상들의 원인은 대부분 명확히 밝혀지지 않는 것으로 아직 그 기전을 추측 중이다. 가장 보편적인 증상 중 하나는 신경계 증상이다. 머리에 안개가 낀 것처럼 멍한 느낌이 지속돼 생각과 표현을 분명하게 하지 못하는 상태인 브레인 포그(brain fog, 腦霧)와 극심한 피로감 등이 해당된다. 이는 뇌척수액을 분비하는 뇌 속 기관인 맥락층의 감염이 그 원인으로 추정된다. 뇌 오르가노이드를 코로나19 바이러스에 노출시키는 실험을 한 결과, 뉴런은 잘 감염되지 않은 반면 맥락층 상피세포는 감염에 취약한 것으로 확인됐다.

연구진은 이에 대해 코로나19 바이러스가 세포 속으로 침투하는 입구인 ACE2 수용체가 뇌의 다른 세포보다 맥락층 상피세포에서 잘 발현되는 사실과 일치하는 결과라고 밝혔으며, 이렇게 맥락층이 감염돼 그 기능이 떨어지면서 만성피로 등의 신경계 합병증이 나타날 가능성이 있다고 분석하였다¹⁵.

심혈관계 역시 코로나19의 영향을 받는다. 코로나19 바이러스는 ACE2 수용체를 통해 혈관세포도 공격하여 혈관기능의 이상을 일으킨다¹⁶. 바이러스의 혈관 내피세포 공격은 혈전 합병증의 원인으로 추정되는데, 혈전이 폐 뿐만 아니라 거의 모든 기관에서 발견되었다. 이로써 혈관기능의 이상 외에도 혈전이 혈관에서 떨어져 이동하면서 폐색전증, 뇌졸중 등 전신의 기관과 조직에서 피해를 발생시킴이 확인되었다¹⁷.

甘草, 防風, 白朮, 金銀花, 黃芪 등의 약재는 우수한 항바이러스 효능을 가진다. 특히 防己의 화합물은 인간 또는 숙주에서 코로나 바이러스의 복제를 억제하는 것으로 보고되었다¹⁸. 사전공개 사이트인 Bio archives에 등재된 세포 실험 연구에 따르면 桔梗의 platycodin D 성분이 COVID-19 바이러스인 SARS-CoV-2가 사람 세포와 융합하는 과정을 차단하여 감염을 억제하는 효과가 있다고 한다. platycodin D가 스파이크를 자르는 단백질 분해효소인 카텝신과 TMPRSS2를 동시에 억제함으로써 바이러스의 외피와 인체 세포막의 융합이 차단되어 감염을 막을 수 있음이 확인되었다^{19,24}. 다른 한 연구에서는 黃芪의 주성분 중 하나인 Formononetin의 경우에는 SARS-CoV-2 억제가 가능한 매커니즘을 가지고 있다. HSPA5에 근위 결합 친화성을 가지고 있어 숙주 세포에 대한 바이러스의 부착을 방해할 수 있기 때문에 SARS-CoV-2에 대한 항바이러스 효과가 예측된다²⁰.

2002~2003년에 유행했던 SARS의 경우, 감염 및 완치자 110명을 추적 관찰한 결과 6개월 후에도 30%의 환자가 X선 검사에서 폐의 이상이 발견됐다²¹. 또한, 2년 후에 조사한 결과 20%의 환자가 폐

기능이 정상으로 돌아오지 않았고, 우울증, 외상 후 스트레스장애(PTSD) 등의 정신적 후유증도 많은 것으로 나타났다. 당시 SARS의 치료과정에서 한약을 병용투여하여 임상증상 개선과 함께 사망률을 낮추고, 간손상, 신장손상의 회복이 높아졌으며, 예방 효과도 가지고 있음이 보고되었다²². 이처럼 코로나19 후유증이 보고됨과 더불어 후유증의 장기화 역시 예측되지만, 국내에서 코로나 후유증에 대한 한의학적 접근 임상 연구는 아직 활발히 보고되지 않고 있다. 이에 본 연구는 코로나 후유증에 대한 한약 치료의 효과를 확인하기 위해 문헌 검색을 토대로 문헌고찰을 시행하였다.

변증은 肺脾不足과 氣陰兩虛가 주되게 나타났다. 퇴원환자 대상 문헌 전부 및 입원환자 대상 문헌 일부가 해당되었으며, 이는 中華中醫藥學會에서 발행한 '코로나 중의증후진단표준'에서 코로나 회복기 환자는 肺脾不足 또는 氣陰兩虛의 변증을 보인다는 내용과 부합한다.

氣陰兩虛證은 氣虛와 陰虛가 겸해있는 상태로, 氣短, 乏力, 易汗, 納差 등의 氣虛 증상과 口乾, 咽乾 등의 陰虛 증상이 주요 증상이었다. 이에 쓰이는 처방에는 六君子湯의 구성약재인 黨蔘(人蔘), 白朮, 茯苓, 陳皮의 補氣, 理氣劑와 沙蔘麥門冬湯의 구성약재인 沙蔘, 麥門冬의 補陰劑가 공통적으로 주되게 사용되었다.

肺脾不足은 氣短, 乏力, 易汗과 더불어 便軟, 口粘, 焦慮恐懼 등의 痰과 관련된 증상들로써 氣陰兩虛 변증과 구별되었다. 이에 二陳湯의 구성약재인 半夏, 陳皮, 茯苓, 그리고 四君子湯의 구성약재인 黨蔘, 白朮 등을 주되게 사용하여 痰과 氣虛를 함께 치료하였다.

2편의 문헌^{10,11}에서는 다른 변증이 언급되었다. 일반적으로 회복기에 虛證이 나타나는 것과 달리 濕熱蘊肺挾瘀型 및 清燥養榮湯加減型으로 변증되었으며, 이에 따라 약재 구성도 다른 문헌들과는 달리 清熱藥 등이 주되게 사용되었다. 또한, Li L의 연구에서는 邪氣未盡(Pathogen residue)도 변증

되었는데, 84일간 시간이 지남에 따라 해당 변증의 비율은 감소하고 氣陰陽虛證으로 변환함이 확인되었다($p < 0.01$).

변증에 따라 처방한 한약 투여는 여러 평가도구에서 유의미한 결과를 보였다. 퇴원 환자는 乏力, 納差, 乾咳 등으로 대표되던 증상들이 호전 및 소실되었고, 최대호기유량(PEFR), 폐 CT를 통해 폐의 기능 향상 및 잔존 염증 흡수의 축진이 확인되었다. 입원 환자 역시 증상이 호전되고 폐 잔존염증의 흡수가 축진되었으며, 핵산 검사결과 음성이나 퇴원이 가능해졌다. 한 편의 문헌에서는 핵산 음성으로 퇴원 기준을 충족하였음에도 불구하고 증상이 비교적 심하게 나타나 퇴원하지 못하고 있는 환자를 대상으로 한약을 복용시킨 결과, 증상이 뚜렷하게 소실되어 퇴원을 할 수 있게 된 치료 효과를 보고하였다¹¹.

한편, 현재 COVID-19 회복기(回復期)에 대한 정의는 없으며, 본 연구에서도 문헌별로 회복기의 의미가 다소 상이하게 나타났다. 회복기의 정의를 언급한 문헌도 있었으나(Li)³, 이는 코로나바이러스 폐렴 진단 및 치료 프로토콜(National Health Commission)²³에서 정의된 퇴원기준에 대한 저자의 주관적인 판단으로 확인되었다. 해당 문헌에서는 정상 체온, 호흡기 증상의 소멸, 핵산검사 음성 2회의 퇴원 요건이 회복기의 기준으로 제시되었다. 이는 후유증 관리의 의미와 부합하고 입원 중의 치료와 구분이 되며, 퇴원 후 한약복용이 가능해지는 국내 상황과도 맞물려 합리적인 기준으로 사료된다. 추후 연구에서의 혼란을 방지하고 그 의미를 보다 명확히 하기 위해 회복기의 정의에 대한 공식적인 합의가 필요할 것으로 보인다.

또한, 현재까지 발표된 문헌의 수가 많지 않고 질도 낮기 때문에 해당 문헌만으로 결과를 내기에는 신중해야 할 것으로 보인다. 현재 진행형의 급성 전염병이라는 사안의 특성상 무작위대조, 이중 맹검 등의 설정이 어렵기 때문에 해당 연구기법들은 사용되지 않고 관찰연구가 주를 이루었다. 이는

본 연구 결과를 단독으로 활용함에 제한이 있음을 시사한다.

본 연구에서는 코로나 회복기 환자에게 한약 치료를 시행한 연구를 분석하였다. 이상의 고찰을 통해 한약 치료는 회복기 환자에 있어 유의미한 치료효과의 가능성을 보였다. 후유증 증상들이 호전 및 소실되고 폐의 잔존염증 흡수 축진이 확인되었다. 전반적인 폐기능의 향상을 보였으며, 보고된 부작용은 없었다. 이로써 한약 치료가 환자의 후유증 및 기타 병리적 상황 개선에 기여할 것을 확인하였다. 회복기 환자들의 적극적인 치료를 위해 향후 보다 잘 설계된 양질의 대규모 연구가 활발히 이루어져야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 한국보건산업진흥원을 통해 보건복지부 「한의약선도기술개발사업」의 재정 지원을 받아 수행된 연구임(HB16C0023).

참고문헌

1. Angelo C, Roberto B, Francesco L, Gemelli against COVID-19 post-acute care study group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603
2. Jang SB, Kim DS, Yi EH, Choi GH, Song MD, Lee EK. Telemedicine and the use of Korean medicine for patients with COVID-19 in South Korea: observational study. *JMIR Public Health Surveil* 2021;7(1):e20236. doi: 10.2196/20236.
3. Li L, Gou CY, Li XM, Song WY, Wang XJ, Li HY, et al. Effects of Chinese medicine on symptoms, syndrome evolution, and lung inflammation absorption in COVID-19 convalescent patients

during 84-day follow-up after hospital discharge: a prospective cohort and nested case-control study. *Chin J Integr Med* 2021;(online)1-7. doi: 10.1007/s11655-021-3328-3

4. Shi S, Fang Z, Xiong K, Ye D, Wang W, Wu H, et al. Clinical studies of comprehensive TCM treatment to 30 cases of Qi Yin deficiency type of COVID-19 in its recovery period. *Jiangsu J TCM* 2021;53(1):25-8. doi 10.19844/j.cnki.1672-397X. 2020.00.015
5. Li Y, Shi S, Yao Y, Chen A, Cao X. Clinical characteristics of 86 cases COVID-19 convalescent patients. *J Liaoning Univ TCM* 2020;22(9):122-5. doi: 10.13194/j.issn.1673-842x.2020.09.029
6. Jia X, Jiang T, Zhang B, Li S, Hao H, Yang Y, et al. Traditional Chinese medicine treatment for COVID-19 in recovery stage. *Shandong J TCM* 2020;39(9):897-902. doi: 10.16295/j.cnki.0257-358x. 2020.09.001
7. Xiong F, Gong P, Liu Y, Zhang M, G. Feasibility analysis of Chinese medicine for activate blood and resolve stasis on the recovery stage treatment of COVID-19. *Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2020;12(4):272-5. doi: 10.3969/j.issn.1674-4616.2020.04.019
8. Cong X, Cao Q, He Y, Wang B, Ruan L. Medication thinking and method of pulmonary fibrosis treatment in recovery stage of COVID-19. *Acta Chinese Medicine* 2020;35(267):1583-6. doi: 10.16368/j.issn.1674-8999. 2020.08.353
9. Huang L, Chen M, Tao W, Lei H, Yang CY, Li CD, et al. Traditional Chinese medicine diagnosis and treatment protocol for COVID-19 in recovery period and the case analysis. *Fujian J TCM* 2020;51(4):4-7. doi: 10.13260/j.cnki.jfjtc. 012050
10. Zhao W, Han G, Wang X, Li Y, Zhang H,

- Zhang Y, et al. Experience on the traditional Chinese medicine treatment of mild and ordinary type of COVID-19 in middle and recovery period. *Shanxi J TCM* 2020;36(4):36-7.
11. Wen L, Wan K, Suai Y, Zhang H. Application of Qingzao Yangrong decoction to convalescent patients with COVID-19. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*. 2020; 36(2):61-3. doi: 10.13412/j.cnki.zyyl.2020.02.001
 12. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital a cohort study. *Lancet* 2021;397(10270):220-32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
 13. Jeong S, Lee K, Jeong M, Song M, Jang I. A review on the treatment of herbal Medicine for asymptotically infected COVID-19 patients. *J Korean Med* 2021;42(1):99-109. [Http://dx.doi.org/10.13048/jkm.21007](http://dx.doi.org/10.13048/jkm.21007).
 14. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(30):993-8. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
 15. Laura P, Anna A, Donna LM, Max JK, David P, Andrew P, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27(6):951-61. doi: 10.1016/j.stem.2020.10.001.
 16. Zsuzsanna V, Andreas JF, Peter S, Martina H, Rea A, Annelies SZ, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;295(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
 17. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine* 2020;24:100434. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100434
 18. Tripathi MK, Singh P, Sharma S, Singh TP, Ethayathulla AS, Kaur P. Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. *J Biomol Struct Dyn* 2020;1-14. doi: 10.1080/07391102.2020.1790425.
 19. Kim TY, Jeon SE, Jang YH, Gotina L, Won JH, Ju YH, et al. Platycodin D prevents both lysosome- and TMPRSS2-driven SARS-CoV-2 infection in vitro by hindering membrane fusion. *BioRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.12.22.423909>
 20. Huang J, Tao G, Liu J, Cai J, Hang Z, Chen JX. Current Prevention of COVID-19: Natural Products and Herbal Medicine. *Front Pharmacol* 2020;11:588508. doi: 10.3389/fphar.2020.588508.
 21. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005;60(5):401-9. doi: 10.1136/thx.2004.030205.
 22. Jang I, Baik Y, Bae S, Sun S, Lee J, Han C. An Overview of the Herbal Remedies for Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in WHO Official Report (2004). *J Korean Med* 2009;30(3):571-81. uci: G704-000999.2009. 30.3.014
 23. National health commission & national administration of traditional Chinese medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chinese Medical*

- Journal* 2020. Available at http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.html
24. Arita R, Ono R, Saito N, Takayama S, Namiki T, Ito T, et al. Kakkonto, shosaikoto, *Platycodon grandiflorum* root, and gypsum (a Japanese original combination drug known as saikatsugekito): Pharmacological review of its activity against viral infections and respiratory inflammatory conditions and a discussion of its applications to COVID-19. *Traditional & Kampo Medicine*. 2020;7(3):115-27. <https://doi.org/10.1002/tkm2.1258>.