

허혈성 심질환에 활용된 四逆湯의 최신 연구 동향

장일웅¹ · 홍준영² · 이승인^{3*}

목포 청연한방병원¹

온유한의원²

동신대학교 한의과대학^{3*}

Recent Research Trends of Sayeok-tang Used in Ischemic Heart Disease

Jang Il-Woong¹ · Hong Jun-yeong² · Lee Soong-in^{3*}

1. Mokpo Chung Yeon Korean Medicine Hospital¹

2. On You Korean Medicine Clinic²

3. College of Korean Medicine, Dongshin University^{3*}

Purpose : Sayeok-tang (Sini decoction, SND) is a cold-dispelling formula used for cold deficiency syndrome and is composed of *Aconiti Lateralis Radix Preperata*, *Zingiberis Rhizoma*, and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*. It is used for diseases such as myocardial infarction, heart failure, acute and chronic gastroenteritis, and gastric effusion. This study proposes the possibility of expansion of basic research and clinical applications for ischemic heart disease (IHD) through systematic analysis of domestic and foreign studies on SND.

Methods : We collected studies within the last 10 years on the use of SND in IHD and excluded those lacking relevance. Selected studies were classified by research method and the main themes of the studies were analyzed for each classification.

Result: Out of 15 studies, there were 5 animal studies, 8 metabolite analyses in animals, 1 in vitro study, and 1 systematic review. Our review suggests that SND may be used as an adjuvant to nitroglycerin and percutaneous transluminal coronary angioplasty, and may improve symptoms and quality of life of patients with IHD. Myocardial protective effects through antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-hypertensive actions were confirmed through these studies. Effects on carbohydrate, protein, and lipid metabolism were also reported.

Conclusions : This study suggests that SND has potential as a treatment for IHD.

Key words : Sayeok-tang, Sini decoction, SND, *Aconiti Lateralis Radix Preperata*, ischemic heart disease, herbal medicine, *Shanghanlun*, myocardial infarction

* Corresponding author : Soong-In Lee, PhD. Associate Professor, Department of Herbal Formula Science, College of Korean Medicine, Dong-Shin University, 120-9 Dongshindae-gil, Naju, Jeonnam, 58245, South Korea. Tel : 82-61-330-3529, Fax : 82-61-330-3519. E-mail : barunhani@hanmail.net

· Received : 2020/12/10 · Revised : 2020/12/22 · Accepted : 2020/12/29

서론

四逆湯은 『傷寒論』 「辨大陽病」, 「辨少陰病」, 「辨厥陰病霍亂」에 수록된 방제로써 附子, 乾薑, 甘草로 구성되어 있으며, ‘若重發汗’, ‘下利清穀’, ‘救表救裏’, ‘吐利汗出’, ‘脈微欲絕’, ‘脈沈’ 등을 치료한다¹⁻⁵⁾. 『한의방제학』에서는 回陽救逆劑로 분류되고, 回陽救逆하는 효능을 이용하여, 少陰病人 四肢厥逆, 惡寒踠臥, 嘔吐不渴, 腹痛下痢, 神衰欲寐, 舌淡, 苔白滑, 脈沈細無力한 증후, 그리고 太陽病을 誤汗하여 亡陽이 되어 四肢厥逆, 面色蒼白, 脈微細하는 증후를 치료하는 방제로 기록되어 있다⁶⁾.

四逆湯은 현대의학의 심근경색, 심부전, 급·만성 위장염, 부종, 위하수 등의 질환, 또는 발진, 발열, 호흡곤란, 식도경련, 백혈구 감소, 패혈증, 霍亂吐瀉, 虛脫, 指端青紫症, 瘡瘍 등 증상으로서 陽衰陰盛으로 변증되는 경우^{2,3,4,6)}에 사용한다고 기록되어 있다. 그러나 현재까지 국내에서는 과민성방광⁷⁾, 건선⁸⁾, 한포진⁹⁾, 아토피피부염¹⁰⁾, 수족냉증¹¹⁾에 투여한 증례들이 보고되었을 뿐, 특정한 분야 질환의 임상적 응용에 대한 체계적인 분석은 아직 수행되지 않았다.

허혈성 심질환(Ischemic heart disease, IHD)은 심근의 산소수요와 공급의 불균형에서 비롯되는 질환을 총칭하며, 흉부의 불편감 및 심근경색을 아우르는 용어이다¹²⁾. 심외막에 존재하는 관상동맥의 죽상동맥경화로 인해 심근의 허혈, 경색, 그리고 세포 사멸을 초래하며¹³⁾, 따라서 이러한 혈관의

기능부전이 IHD의 주요한 원인이다¹⁴⁾. 허혈성 심질환은 안전형 협심증과 같이 예측 가능하고 재현성 있는 양상으로 나타나기도 하지만, 평소에는 임상증상이 없다가 심근경색증으로 발현되거나, 급사와 같이 극단적 양상으로 나타나기도 한다¹⁵⁾.

안정형협심증, 불안정형협심증, ST 분절 비상승 급성 심근경색, 이형협심증의 경우는 이상지질혈증, 고혈압, 당뇨, 음주, 흡연과 같은 위험인자들을 관리하면서, 질산염제제, 베타차단제, 칼슘길항제, 항혈소판제, 항응고제 등의 약물요법이 사용되지만, 경피적 관동맥중재술(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA) 또는 관동맥 우회로 이식술 등을 사용하는 경우도 있다. ST분절 상승 급성 심근경색증의 경우는 상기 약물요법과 함께 즉각적인 경피적 관동맥 중재술을 중심으로 증상을 관리한다¹⁶⁾. 이후 심근경색 환자들의 이차 예방을 위한 약물로서 항혈소판제, 베타차단제, 저밀도 지단백질 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 저하제, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제 등을 사용하고 있다¹⁷⁾. 한편 급성 심근경색증 환자의 경우, 관상동맥 우회로술과 같은 재관류 치료를 통해 예후가 과거에 비해 좋아졌으나, 사망률과 재입원율은 여전히 높다¹⁸⁾. 따라서 허혈성 심질환 환자의 예후를 개선하기 위한 다양한 연구가 여전히 필요한 상태이다.

한의학에서 병명으로 사용한 胸痺는 심근경색과 유사하다고 인식되고 있으며¹⁹⁾, 『金匱要略』 「胸痺心痛短氣病脈證并

治」에는 주소증인 흉통과 함께 연관되어 있는 증상들과 함께 栝蒌薤白白酒湯, 栝蒌薤白半夏湯, 枳實薤白桂枝湯 등을 치료법으로 제시하고 있다²⁰⁾. 최근에는 栝蒌와 薤白이 배오된 방제와 연관된 논문 23건에 대한 분석을 통해 항고지혈증, 항염증, 항혈전, 항산화 등 작용을 통해 허혈성질환을 포함하는 심장질환들에 대한 치료적 효능을 입증하는 다양한 연구들에 대한 고찰이 진행된 바 있다²¹⁾. 이러한 방식의 연구를 통해 허혈성 심질환 치료법으로서 한약치료의 잠재력을 확인할 수 있었다.

본 연구에서는 四逆湯에 대한 최근 10년간의 국내·외의 논문들을 체계적으로 분석한 결과, 심근경색을 포함하는 허혈성 심질환에 대한 다양한 논문들을 확인할 수 있었다. 이러한 논문들에서 보고된 四逆湯의 심질환에 대한 유효성과 약리학적 안전성, 분자생물학적인 기전 등을 고려하면, 심혈관 질환에서 四逆湯의 임상적인 활용가치를 제고할 수 있을 것으로 사료된다. 이로써 그동안 四肢厥逆을 중심으로 하는 虛寒證에 대한 치료법으로써 널리 활용되어오고 있는 四逆湯에 대한 임상적 응용범위를 공고하게 확장할 수 있는 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

資料 및 方法

四逆湯에 대한 문헌을 조사하기 위해서 한글 문헌은 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>)를 활용하였고, 해외 문헌은 PUBMED (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.go>)를 활용하여 검색하였다. 한국 문헌은 “사역탕”, “四逆湯”, “회역탕” “回逆湯”을 검색어로 이용하였고, 외국어 논문은 “Shigyakuto“, “Si Ni Tang“, “Sini Decoction“, “Counterflow Cold Decoction”을 검색어로 이용하였다.

2021년 1월 5일을 기준으로 검색된 논문은 한글문헌 50건, 외국문헌 374건이 검색되었다. 검색된 논문은 제목과 초록을 통해 연구자, 연도, 주제, 연구방법 및 결과 등의 기본 정보를 확인할 수 있는 논문들을 선별하여 본 연구에 활용하였고, 앞서 말한 기본 정보가 확인되지 않은 논문은 본 연구에 활용하지 않았다. 검색된 논문의 기본적인 정보를 확인한 후 심혈관계 질환 중 허혈성 심질환에 대한 논문 중 2011년 이후 출판된 논문들을 선별하여 총 15건으로 간추렸다(Fig. 1). 총 15건의 논문 중 체계적 문헌고찰은 1건, 동물실험은 5건, 동물실험을 통한 대사체 분석 논문은 8건, 세포실험논문은 1건이다.

Article research on the web site : RISS, PUBMED

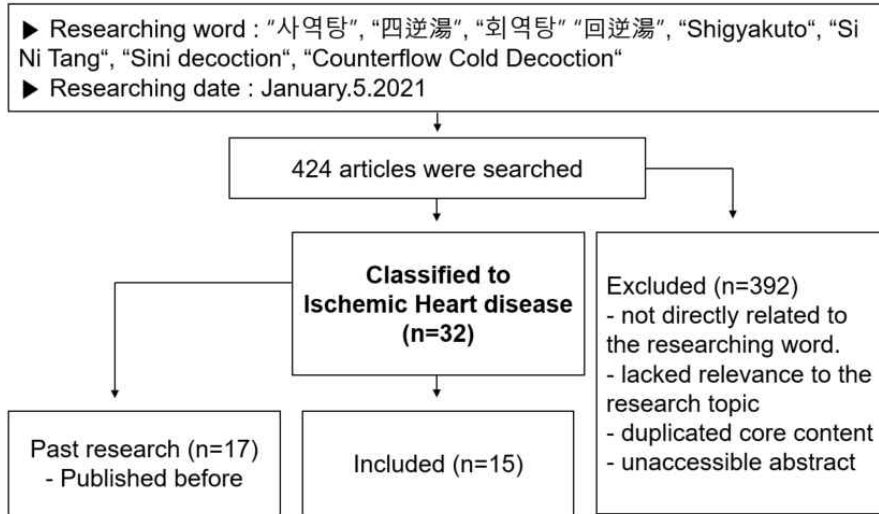


Figure 1. Flow chart of the trial selection process and classification.

1. 허혈성 심질환 임상 응용에 대한 체계적 문헌고찰

2017년 Wu 등²²⁾은 협심증 환자를 위한 보조 요법으로써 질산염 제제인 isosorbide dinitrate(ID)와 四逆湯을 비교하는 문헌고찰을 진행하였다. 총 453명의 환자를 포함하는 6건의 RCT(randomized controlled

trial) 연구들을 분석한 결과, 四逆湯을 nitroglycerin과 병행한 경우, 협심증 발작 횟수와 nitroglycerin의 투여량을 감소시키는 효과가 확인되었다. 그러나 심전도 분석에 있어서는 四逆湯을 복용한 환자들과 isosorbide dinitrate를 복용하는 환자들에서 유의한 차이를 확인할 수 없었다.

Table 1. Literature Review of Clinical Use for Ischemic Heart Disease

Author /year /language	Title	Main Results	No.
Wu J et al. /2017 /foreign	Sini decoction as an adjuvant therapy for angina pectoris: a systematic review of randomized controlled trials	pectoris patients 1 administered SND - the amount of nitroglycerin : reduced [P = 0.0008, MD = -0.54, 95% CI (-0.85, 0.22)]	1

SND, Sini decoction

2. 허혈성 심질환 동물실험을 이용한 효능 연구

2012년 Liao 등²³⁾은 β 수용체 작용제인 isoproterenol로 유발한 심근허혈 랫드 모델에서 四逆湯이 심근의 섬유화를 효과적으로 억제할 수 있으며, 그 메커니즘은 Smad2의 발현을 하향 조절하고, Smad7의 발현을 상향 조절하는 것과 관련이 있음을 보고하였다.

2014년 Liu 등²⁴⁾은 LAD(Left anterior descending artery) 폐색을 이용한 심근경색 랫드에서 四逆湯이 심혈관질환 예측인자인 high sensitivity CRP와, 염증 표지자인 TNF- α , IL-6 및 IL-1 β 의 수준을 크게 감소시켰음을 관찰하였고, 혈장에서 ANP(atrial natriuretic peptide) 수준의 발현을 감소시키며, 혈관 활성 표지자인 NO를 억제하여 혈관 염증을 제한하였고, endothelin-1의 발현을 감소시킴으로써 심근 허혈성 병변 발생 후 심장 기능을 향상시킨다고 보고하였다.

2014년 Liu 등²⁵⁾은 LAD 폐색을 이용한 심근경색 랫드에서 四逆湯의 조기 심실 리모델링 및 심장 기능의 개선 작용을 평가하였다. 四逆湯은 경색의 크기, 전체 심장 면적 대비 좌심실 면적의 비율, 수축기 말기의 좌심실 공간을 감소시킴으로써 좌심실의 박출률을 증가시키는 것으로 확인되었다. 四逆湯은 심근 조직에서 항원인식과 선천면역 활성화에 관여하는 TLR-2(toll-like receptor 2) 및 TLR-4 (toll-like receptor 4)의 발현을 억제하였으며, 염증성 사이토카인인 TGF- β

1의 수준도 억제하였다. 또한 혈청과 심근 조직에서 섬유화에 관여하는 콜라겐 함량을 감소시켰다. 이를 통해 四逆湯이 심근경색 후 조기 심실 재형성 및 심장 기능을 향상시킬 잠재력이 있음을 보고하였다.

2018년 Shi 등²⁶⁾은 Doering's 의 방법에 따라 복부 대동맥 결찰에 의해 유발된 심근 섬유화가 유발된 랫드를 이용하여 四逆湯의 효능을 확인하였다. 四逆湯은 심장의 비대와 섬유화를 억제하면서, 동시에 심근과 혈청에서 angiotensin II의 수준을 감소시키고, 심근의 TGF- β 1(transforming growth factor- β 1)와 CTGF(connective tissue growth factor)의 발현을 억제하였음을 확인하였다. 따라서 이러한 기전을 통해 四逆湯이 심근을 보호하고 섬유화를 억제한다고 보고하였다.

2018년 Zhu 등²⁷⁾은 좌측 관상동맥 하방 분지 결찰을 이용한 랫드 심근경색 모델에서 四逆湯은 좌심실 수축기 기능과 비후된 좌심실벽, 협소화된 좌심실 공간을 개선하였으며, 섬유화를 억제하였다. 또한 혈장 renin, angiotensin II, aldosterone 수치를 감소시켰고, ACE(angiotensin-converting enzyme)와 AT1R(angiotensin II type I receptor)의 유전자 발현을 억제하였다. 따라서 四逆湯은 Renin-angiotensin-aldosterone 시스템의 과도한 활성화를 억제하여 심근경색 이후에 나타나는 심부전을 개선시킬 수 있음을 보고하였다.

Table 2. In vivo Study on the Efficacy of Ischemic Heart Disease

Author /year /language	Title	Main Results	No.
Liao H et al. /2012 /foreign	Effects of Sini decoction on the expressions of Smad2 and Smad7 in isoproterenol induced myocardial fibrosis rats	MI rats treated by SND - IOD value of the myocardial collagen fiber : lower - protein and mRNA expressions of Smad2 : lower (P<0.05) - protein and mRNA expressions of Smad7 : higher (P<0.05)	2
Liu J et al. /2014 /foreign	Anti-inflammatory effects of the chinese herbal formula sini tang in myocardial infarction rats	MI rats treated by SND - levels of hs-CRP, TNF- α , IL-6, and IL-1 β , expression of ANP levels in plasma, expression of endothelin-1 levels : decreased - vascular active marker NO : increased	3
Liu J et al. /2014 /foreign	Traditional formula, modern application: chinese medicine formula sini tang improves early ventricular remodeling and cardiac function after myocardial infarction in rats	MI rats treated by SND - infarct size, the left ventricular cavity area/heart cavity area ratio, and the left ventricle dimension at end systole, the collagens content in serum and in myocardial tissue : decreased - the left ventricular ejection fraction : increased - levels of TLR-2 and TLR-4 in myocardial tissue, level of TGF- β 1 in serum and in myocardial tissue : reduced.	4
Shi Y et al. /2018 /foreign	Effect of Sini decoction on angiotensin II transforming growth factor β 1 and connective tissue growth factor in rats with myocardial fibrosis-induced banding of the abdominal aorta	rats treated by SND - the heart weight index, collagen volume fraction of the myocardium, serum levels of angiotensin and the expression of myocardial TGF- β 1 and CTGF : reduced (P<0.05)	5
Zhu Y et al. /2018 /foreign	The Effect and Mechanism of Chinese Herbal Formula Sini Tang in Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats	MI Rats treated by SND - the LVEF and LVFS : improved (P<0.05) - LVAWd and LVAWs : thickened (P<0.05) - LVIDs, the Collagen Volume Fraction : reduced (P<0.05) - the level of Plasma Renin, Angiotensin II, and Aldosterone : decreased (P<0.05) - protein and gene level of ACE and AT1R : down-regulated (P<0.05)	6

SND, Sini decoction; MI, myocardial ischemia; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; hs-CRP, high sensitivity C-reactive protein; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin-6; IL-1 β , interleukin-1 β ; ANP, atrial natriuretic peptide; TLR, Toll-like receptors; TGF- β 1, transforming growth factor- β 1; CTGF, connective tissue growth factor; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVFS, Left ventricular fractional shortening; LVAWd, left ventricular end-diastolic anterior wall thickness; LVAWs, left ventricular end-systolic anterior wall thickness; LVIDs, left ventricular end-systolic inner diameter; AT1R, anti-Angiotensin II type 1 receptor antibody

3. 허혈성 심질환 모델 동물실험을 이용한 대사체 연구

2011년 Tan 등²⁸⁾은 doxorubicin으로 유발한 허혈성 심근병증 마우스의 대사체를 분석하였다. 허혈성 심근병증에 대한 바이오-마커로서 해당(glycolysis), lipid metabolism, citrate cycle, 그리고 amino acids metabolism에 관여하는 24종의 대사체를 확인하였다. 특히 마우스의 혈장에서 creatine kinases (CK), creatine kinase-MB (CK-MB) and lactate dehydrogenase (LDH)는 doxorubicin 투여 후 72시간 후 유의하게 상승하였으나, doxorubicin 투여 전후에 四逆湯을 투여한 그룹은 유의하게 감소되어 있었다. 따라서 강력한 항암제인 doxorubicin을 사용하면서 나타나는 심장독성에 대하여 四逆湯은 효과적인 보조제일 수 있다.

2012년 Tan 등²⁹⁾은 LAD 결찰로 유발한 허혈성 심근병증 랫드에서 NMR과 UPLC를 기반으로 소변 대사체에서 19개의 바이오 마커를 선별하였으며, 四逆湯의 투여가 주로 교란된 심근 에너지 대사의 조절에 관여하며, 해당(glycolysis) 과정, citrate cycle, 아미노산 대사, 퓨린과 피리미딘 대사도 함께 조절하여 심근경색에 만족스러운 효과를 제공할 수 있음을 입증하였다.

2012년 Tan 등³⁰⁾은 LAD 결찰로 유발한 허혈성 심근병증 랫드에서 RP(reversed-performance chromatography)와 HILIC(hydrophilic interaction chromatography, HILIC)을 모두 이용하는 UPLC-MS/MS(ultra performance liquid

chromatography coupled to mass spectrometry) 기반 대사체 분석을 이용하여 심근경색과 관련된 혈청 대사체를 프로파일링하였다. 랫드 혈장에서 21종의 바이오마커의 변화를 확인한 결과, 심근경색에는 sphingolipid metabolism, phospholipid catabolism, fatty acid transportation and metabolism, tryptophan metabolism, branched-chain amino acids metabolism, phenylalanine metabolism, arginine and proline metabolism 등의 병태생리학적 대사경로가 교란되어 있었으나, 四逆湯은 이러한 대사경로들을 부분적으로 조절하는 효능이 있음을 확인할 수 있었다.

2014년 Chen 등³¹⁾은 doxorubicin에 의한 심근 병증 치료에 있어서, 四逆湯에 포함된 주요 활성성분의 메커니즘을 동물실험을 통해서 규명하였다. 총 알칼로이드 (total alkaloids, TA), 총 진저롤 (total gingerols, TG), 총 플라본 및 총 사포닌 (total flavones and total saponins, TFS)은 각각 附子(Aconitum carmichaelii), 乾薑(Zingiber officinale) 및 甘草(Glycyrrhiza uralensis)의 주요 활성 성분이며, 전체 성분들의 작용 기전을 밝히기 위해 처음으로 GC/LC-MS 기반 대사체학과 네트워크 약리학의 조합을 사용했다. 대사체학에 따르면 TAGFS는 6가지 주요 경로를 조절하여 작동하는 것으로 나타났고, 그런 다음 네트워크 약리학을 적용하여 특정 표적을 검색했다. 17개의 잠재적인 심혈관 관련 표적이 분자 도킹을 통해 발견되었으며, 그 중 11개는 참조로 확인되었으며, 네트워크 약리학을 사용하여

TAGFS의 치료 효과를 입증했다. 이들 표적 중 phosphoinositide 3-kinase gamma, 인슐린 수용체, ornithine aminotransferase 및 glucokinase를 포함한 4개의 표적이 TAGFS 조절 경로에 관여했다. 더욱이, phosphoinositide 3-kinase gamma, 인슐린 수용체 및 glucokinase는 四逆湯에서 활성 성분의 표적으로 입증되었다. 또한, TA가 四逆湯의 주성분으로 나타났고 TG와 TFS는 보조 성분으로 사용되었음을 확인했다.

2017년 Zhou 등³²⁾은 isoproterenol로 유발된 심근 손상에 대한 다양한 용량의 四逆湯 전처리를 통한 심장 보호 효과를 조사하였다.

UPLC-Q-TOF-MS(ultrahigh performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry)에 기반한 혈청 대사체학과 생화학적 분석 및 조직 병리학적 검사를 통해 심장 보호 효과를 평가하였다. 그 결과, 저용량의 四逆湯 전처리가 심장 보호 효과가 있음을 확인할 수 있었다. 혈청 내 효소 활성을 분석한 결과, ursodeoxycholic acid, murideoxycholic acid, muricholic acid, hyodeoxycholic acid, 그리고 cholic acid과 같은 5종의 담즙산이 isoproterenol에 의해 유발된 심근경색에서 유력한 병리학적 표지자임을 본 연구에서 최초로 보고하였었다. 또한, 다양한 농도의 四逆湯 전처리가 모두 NF-κB 활성을 억제하였음을 확인하였다. 결론적으로 四逆湯 전처리는 저용량 처리군(5g/kg/day)이 다른 용량 처리군(10 g 또는 20 g/kg/day)과 비교하여 심근을 더 잘 보호하며, 인지질 및 담즙산 대사를 조절하여 심근 손상에 대해 NF-κB 신호 전달 경로를 조

절한다고 보고하였다.

2018년 Tan 등³³⁾은 isoproterenol로 유발된 심근경색 모델에서 UHPLC-Q-TOFMS(ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry)를 이용하여, 12가지 화합물(isotalatizidine, songorine, fuziline, neoline, talatizamine, 14-acetyltalatizamine, liquiritigenin, benzoylmesaconitine, isoliquiritin, benzoylaconitine, benzoylhypaconitine, 6-gingerol)이 四逆湯의 심근경색에 대한 보호 효과와 강한 상관 관계를 가지고 있음을 보고하였다.

2019년 Zhou 등³⁴⁾은 마이크로 투석법과 결합된 UHPLC-MS/MS(ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry)를 활용하여 심근경색과 심부전에 사용하는 四逆湯의 중요 활성성분인 3종의 monoester-diterpenoid alkaloids (benzoylmesaconitine, benzoylaconitine, benzoylhypaconitine)을 좌측 관상동맥 하방 분지 결찰을 이용하여 만든 심근경색 랫드 모델에서 약동학적으로 비교하였다. 그 결과, 四逆湯을 투여한 랫드 중 심근경색을 유발한 랫드들은 3종 성분의 혈중최고농도가 낮았고, 반감기가 길어졌으며, 곡선하면적이 적었고, 제거율이 낮았다. 즉 四逆湯은 정상인 랫드에 비해서 심근경색 모델에서 3종 화합물의 낮은 전신 순환양과 늦은 제거율을 나타냈다.

2020년 Zhou 등³⁵⁾은 doxorubicin(으로 유

발한 심부전 랫드 모델에서 mass spectrometry (MS) 기반 혈장 대사체학적 연구를 진행했다. 四逆湯, 甘草乾薑湯, 甘草+附子 추출물, 乾薑附子湯의 대사체학적 분석을 통해서 四逆湯의 synergistic mechanism을 규명하기 위한 컴퓨터 시스템 분석과 PCR을 이용한 연구를 수행하였다. 또한, 실시간 정량 PCR을 추가로 사용하여 유전자 수준에서 주요 대사 경로를 검증했다. 혈액동력학과 생화학적 분석 상으로 심근 보호효능은 四逆湯>乾薑附子湯>甘草+

附子 추출물>甘草乾薑湯 순서로 나타났다. doxorubicin에 의한 심부전에서 총 16개의 교란된 대사경로를 확인할 수 있었는데, 甘草乾薑湯의 경우 4개의 경로의 정상화에만 관여하는 것으로 확인되어, 결국 附子가 가장 중요한 역할을 수행하고 있음을 확인할 수 있었다. 또한 RT-PCR 연구결과, 四逆湯과 乾薑附子湯은 PLA2-COX 경로와 PLA2-CYP 경로를 조절함으로써 보호효능을 갖는 것으로 확인되었다.

Table 3. In vivo Study on the Metabolomics of Ischemic Heart Disease

Author /year /language	Title	Main Results	No.
Tan G et al. /2011 /foreign	Potential biomarkers in mouse myocardium of doxorubicin-induced cardiomyopathy: a metabolomic method and its application	DOX-induced MI mice administrated SND - the perturbed metabolic pathways (glycolysis, lipid metabolism, citrate cycle, and some amino acids metabolism) : regulated	7
Tan G et al. /2012 /foreign	Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine sini decoction on myocardial infarction in rats	MI rats administrated SND - the perturbed metabolic pathways (glycolysis, citrate cycle, amino acid metabolism, purine metabolism and pyrimidine metabolism) : regulated	8
Tan G et al. /2012 /foreign	Hydrophilic interaction and reversed-phase ultraperformance liquid chromatography TOF-MS for serum metabolomic analysis of myocardial infarction in rats and its applications	MI rats administrated SND - the perturbed metabolic pathways (disturbed sphingolipid metabolism, phospholipid catabolism, fatty acid transportation and metabolism, tryptophan metabolism, branched-chain amino acids metabolism, phenylalanine metabolism, and arginine and proline metabolism) : regulated	9
Chen S et al. /2014 /foreign	Investigation of the therapeutic effectiveness of active components in Sini decoction by a comprehensive GC/LC-MS based metabolomics and network pharmacology approaches	- TA is the principal ingredient in the SND formula - TG and TFS served as adjuvant ingredients	10
Zhou J et al.	Serum metabolomics analysis reveals that obvious cardioprotective effects of low dose Sini decoction	rats pretreated by low dosage SND - inhibition degrees to the activation of NF-κB :	11

/2017	against isoproterenol-induced myocardial injury in	exerted	
/foreign	rats		
Tan G et al.	Correlation of drug-induced and drug-related	in isoproterenol-induced MI rat	12
/2018	ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry serum	- isotalatizidine, songorine, fuziline, neoline, talatizamine, 14-acetyltalatizamine, liquiritigenin,	
/foreign	metabolomic profiles yields discovery of effective constituents of Sini decoction against myocardial ischemia in rats	benzoylmesaconitine, isoliquiritin, benzoylaconitine, benzoylhypaconitine and 6-gingerol is bioactive compounds of SND for relieving myocardial ischemia (MI)	
Zhou Q et al.	Pharmacokinetics of monoester-diterpenoid alkaloids in myocardial infarction and normal rats	MI rats administrated by Sini decoction	13
/2019	after oral administration of Sini decoction by	benzoylmesaconitine, benzoylaconitine and benzoylhypaconitine showed lower peak concentration,	
/foreign	microdialysis combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry	longer half-life, smaller area under the concentration-time curve, slower clearance, time to peak concentration and mean residence time in MI rats than in normal rats (p<0.05)	
Zhou Q et al.	The compatibility effects of sini decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed	DOX-induced heart failure in rats -PLA2-COX pathway and PLA2-CYP pathway :	14
/2020	by mass spectrometry-based serum metabolite	regulated.	
/foreign	profiling and computational analysis		

SND, Sini decoction; TA, total alkaloids; TG, total gingerols; TFS, total flavones and total saponins; PLA2-COX, phospholipase A2-cyclooxygenase; PLA2-CYP, phospholipase A2-Cytochrome P450

4. 허혈성 심질환에 대한 세포 실험 연구

2014년 Li 등³⁶⁾은 H9c2 심근 세포주를 이용하여 심근의 허혈-재관류 손상 모델을 확립하였다. 이 모델에서 四逆湯과 乾薑附子湯은 모두 심근 세포의 손상에 대한 보호 효

과를 나타냈으나, 四逆湯이 더 강력한 보호 효과를 나타냈다. 또한 성분 및 대사체 분석 결과들을 고려할 때, 甘草-附子 배오의 시너지 효과와 독성억제 효과는 당분해, 지질대사, 아미노산 대사등과 연관이 있음을 확인할 수 있었다.

Table 4. In vitro Study about SND

Author /year /language	Title	Main Results	No.
Li Y et al. 2014 foreign	Study on attenuate and synergistic mechanism between aconiti lateralis praeparata radix and glycyrrhizae radix for toxicity reduction based on metabonomic of MI-RI mouse cardiomyocytes	in SND group and SND without Glycyrrhizae Radix group - effect on H9c2 cardiomyocyte treated by MI-RI injury : proved in SND group than SND without Glycyrrhizae Radix group - protective effect of myocardial ischemia reperfusion injury model of H9c2 cardiomyocyte	15

SND, Sini decoction

고찰

四逆湯에 대한 최근 10년 이내에 출간된 국내·외 논문을 분석한 결과, 국내와는 달리 해외에서 심혈관계 질환 중 허혈성 심질환에 다빈도로 사용하고 있음을 확인할 수 있었다. 2021년 1월 5일 기준으로 총 424건의 논문이 검색되었으나, 최근 10년 이내의 논문 중 본 연구주제와 관련이 없거나, 초록 또는 원문에 접근할 수 없는 논문을 제외하고 총 15건의 논문을 분석할 수 있었다. 그 결과 허혈성심질환에 대한 체계적문헌고찰 1건, 동물실험 5건, 동물대사체 분석 연구 8건, 세포실험 1건 등으로 체계적인 연구 성과들이 축적되어 있음을 알 수 있었다.

1건의 문헌고찰에서는 협심증 환자들이 四逆湯을 nitroglycerin과 병행하는 경우, 같은 질산염제제인 isosorbide dinitrate를 복용하는 환자들에 비해서 nitroglycerin의 투여

량을 더욱 감소시킬 수 있었다²⁵⁾. Isosorbide dinitrate(ID)는 nitroglycerin과 마찬가지로의 질산염 제제로서 체내에서 NO로 전환되어 혈관을 확장시키기 때문에 협심증 예방에 사용된다³⁷⁾. 그러나 장기간 사용하는 경우 약물내성, 알레르기반응, 빈맥, 어지럼증, 오심, 흉통, 구토, 혈장량 증가 등의 부작용이 나타날 수 있다³⁸⁾. 그리고 Nitroglycerin은 약 130년간 협심증과 만성심부전에 사용해온 혈관이완제로서 nitroglycerin이 NO로 전환되는 기전을 이용하며, 주로 설하투여용 제제로 사용된다³⁹⁾. 그러나 부작용으로는 혈압저하, 두통, 현기증, 피로감, 빈맥, 오심, 구토, 홍조 등이 나타날 수 있으며, 가장 큰 제약점으로는 약물내성을 들 수 있다⁵⁾. 본 연구결과에 의하면 이러한 제제들을 四逆湯과 병행하는 경우 부작용 및 내성에 대한 긍정적인 작용을 기대할 수 있다.

심근 손상에 대한 四逆湯의 항섬유화 및

항염증 작용은 Smad2 발현 억제와 Smad7 발현 촉진²³), TNF- α , IL-6 및 IL-1 β 억제²⁴), TLR-2(toll-like receptor 2) 및 TLR-4(toll-like receptor 4) 발현 억제, TGF- β 1 억제²⁵), CTGF(connective tissue growth factor) 발현 억제²⁶)를 통해 확인되었다. 그리고 허혈성 심질환에서 심장의 혈류역학적 부하를 감소시킬 필요가 있는데, 四逆湯의 ANP(atrial natriuretic peptide)와 endothelin-1의 발현 감소²⁴), 혈장 renin, 혈장 angiotensin II, 그리고 혈장 aldosterone 감소, 그리고 ACE(angiotensin-converting enzyme) 및 AT1R(angiotensin II type I receptor) 유전자 발현 억제²⁷) 등 기전이 확인되었다.

대부분의 허혈성 심질환은 유전적이거나 동맥경화를 소인으로 갖기 때문에 알려져 있는 동물실험 모델이 완벽하게 사람의 허혈성 심질환과의 호환성을 갖는다고 보기는 어려우나, 여전히 허혈성 심질환에 대한 四逆湯의 치료적 효능과 관련되어 있는 기전을 확인하고 새로운 치료전략을 개발하는 연구방법으로 사용된다. 동물실험 연구들에서 허혈성 심질환을 유발하는 방법으로는 LAD(Left anterior descending artery) 폐색, 재관류, doxorubicin, isoproterenol 등이 사용되었다.

Pituirin은 뇌하수체 후엽 호르몬 추출물의 순수한 제제로써 심혈관 기능 조절에도 관여한다고 알려져 있다. 심장과 혈관계에는 뇌하수체 후엽 호르몬 중 하나인 oxytocin 수용체가 존재하며, 이 수용체는 관류된 심장 또는 심방으로부터 강력한 나

트륨 이노 및 혈관 이완 호르몬인 ANP(Atrial natriuretic peptide) 방출을 유도하여, 심장 둔화 또는 국소 혈관 긴장 조절을 포함한 심장과 혈관 층 내에서의 기능을 통해 실험 동물에서 허혈성 심질환을 유발할 수 있다⁴⁰). Doxorubicin은 고형 및 비고형 악성 종양을 포함한 여러 유형의 암을 치료하는 데 사용되는 화학 요법 약물로 사용되고 있으나, 염증, 산화적 스트레스, 세포 자멸사, 미토콘드리아 손상 및 자가 포식 조절 장애 등을 유발하여 심혈관계 부작용이 있는 것으로 알려져 있다⁴¹). Isoproterenol은 베타작용제로서 강심작용을 통해 심근의 허혈 상태를 유발하는 데 사용된다⁴²).

위와 같은 방법들을 사용한 허혈성 심질환 동물 모델 및 심근 세포를 이용한 연구들을 통해 기전에 대한 연구를 수행한 결과를 종합하면, 四逆湯은 허혈 상태로 인한 염증 억제^{24,25}), 심근 섬유화 억제^{23,26}), 심장기능 개선^{25,27}) 효능 통해 치료적 효능을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

상대적으로 국내에서 四逆湯의 심장 질환에 대한 연구는 미흡한 것으로 보이는데, 附子の 독성에 대해서 포제 되지 않은 附子 추출물을 복용하고, 구토, 복통, 설사, 의식 혼미, 경련, 오한 등 다양한 전신증상과 함께 심실기외수축 등 검사소견을 통해 附子 중독으로 확인된 6례가 보고⁴³)된 이후, 附子 중독의 경로와 독성 용량⁴⁴), 그리고 급성 aconitine 중독으로 인한 심혈관계 부작용 9례 등⁴⁵)이 보고된 바 있다. 이와 같이 국내에서는 임상 분야를 막론하고 附子の 사용에 대해서는 신중을 기했던 것으로 사료된다.

그러나 또 다른 측면에서 附子는 만성 심부전 동물모델⁴⁶⁾, 급성 심부전 동물모델⁴⁷⁾에서 치료적 효능이 확인되는 등 다양한 심혈관계 질환에 대한 약리학적 효과⁴⁸⁾가 보고되었으며, 경포 附子 역시 강심 작용을 포함한 다양한 효능⁴⁹⁾들이 보고되어 附子의 치료적 효능이 확인된 바 있다. 또한 附子 草烏의 기원^{50,51)}과 사용량⁵²⁾ 및 포제법^{53,54)}을 명확하게 규정함으로써 附子 단일 본초 수준의 안전성을 확보하는 임상적 활용 방안이 모색되고 있다.

더 나아가 四逆湯의 배오와 같이, 附子의 주성분인 aconitine과 甘草의 liquiritin, glycyrrhetic acid을 함께 사용하는 경우 독성은 감소하고, 심근세포에서 칼슘 이온을 조절함으로써 심근손상을 방어하는 작용이 증가한다⁵⁵⁾. 또한 乾薑은 급성 심근경색 동물모델에서 항산화 및 항염증 작용을 통한 심근보호 효능⁵⁶⁾을 비롯하여, 다양한 연구를 통해 심근보호 효능, 강심작용, 항고혈압, 항고지혈증, 항혈전 효능이 있는 것으로 알려져 있으며, 이와 관련된 분자생물학적 기전 또한 잘 밝혀져 있다⁵⁷⁾. 이러한 대표적인 연구들을 포함한 문헌들을 토대로 한 네트워크 약리학적 방법으로 四逆湯을 분석하면 AKT1, BAX, HCC, IL-6, IL-8 등 면역과 염증, 그리고 세포사멸과 탐식작용과 관련된 신호전달체계에 영향을 미침으로써 심장과 신경계에 대한 독성과 치료적 효능을 조절하는 것으로 분석되었다⁵⁸⁾.

四逆湯은 附子和 甘草가 함께 배오된 방제이며, 甘草의 사용량을 조절한 6종류의 四逆湯에서 aconitine의 추출량은 甘草의 용

량이 증가할수록 감소한다⁵⁹⁾. 그리고 甘草와 附子를 동시에 탕전한 추출물을 이용한 마우스 독성 실험에서 附子 추출물의 LD50(median lethal dose 50%)와 TD50(toxic dose 50%)는 甘草의 비율이 증가할수록 상승하였으며⁶⁰⁾, 이러한 독성 감소에는 aconitine과 甘草의 단백질 성분이 결합하여 안정적인 입자를 형성하는 화학적 반응에 기인하는 것으로 보인다⁶¹⁾. 결과적으로 四逆湯은 附子 단독으로 사용하는 것보다는 안전하지만, 여전히 복합 한약제제인 四逆湯의 안전성에 대한 심화된 연구가 필요하다.

위 내용들을 요약하면, 四逆湯의 허혈성 심질환에 대한 임상적 유효성, 분자생물학적 기전 등이 다양한 연구성과들을 통해서 보고되었음을 확인할 수 있었다. 앞으로 연구를 통해 四逆湯의 허혈성 심질환에 대한 유효성분에 대한 정확한 분석과 그에 따른 허혈성 심질환 이외의 심혈관계 질환의 응용, 그리고 附子の 독성으로부터 안전하게 사용하는 방법에 대해 확장성 있는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2021R1A2C1009604).

결 론

四逆湯의 허혈성 심질환에 대한 국내·외 논문 15건을 수집하여 분석한 결과 허혈성 심질환에 대한 치료제로써 다음과 같은 다양한 연구성과가 축적되어 있음을 확인할 수 있었다.

1. 四逆湯의 허혈성 심질환에 대한 최근 10년간의 논문은 총 15건으로 연구방법 별로 분류하면 체계적 문헌고찰 1건, 동물실험 6건, 동물실험을 통한 대사체 분석 8건, 세포실험 1건이었다.

2. 四逆湯에 대한 체계적 문헌고찰 연구를 통해 허혈성 심질환 환자들의 증상 및 삶의 질을 개선할 뿐만 아니라, 니트로글리세린과 PTCA(percutaneous transluminal coronary angioplasty)의 보조제로서의 응용 가능성을 확인할 수 있었다.

3. 四逆湯에 대한 동물 및 세포 실험연구들을 통해 항산화, 항염증, 항세포사멸, 항고혈압 작용 등 심근보호 효능의 기전을 확인할 수 있었다.

4. 四逆湯은 당대사, 단백질대사, 지질대사 등의 대사 조절을 이용하여 심근 보호 효능을 나타내고 있음을 확인할 수 있었다.

Reference

1. Moon JJ, Ahn GS, Kim SH, Park JH, Kim DH, Choi DY, Shin YI, Ji GY, Shin SW, Ha GT, Lee SG, Kim JB, Lee GG, Kim YM. *Shanghanlunjeonghae*. Seoul : Publication Haneuimunhwasa. 2020 : 103-4,206-8,610-2,717-8.
2. Lee SI, Cho HR. The comparison of *Shanghanlun* texts. Seoul:KMediACs. 2020 : 214,229.
3. Hu X. *Shanghanlun* lecture. Paju:Fish forest publication. 2019 : 75-84, 498, 571.
4. Feng SR. Six meridians and Diagnosis in *Shanghanlun* prescriptions. GyungSan:Omniherb. 2012 : 360-6.
5. Otsuka K. Explanation of *Shanghanlun*. Wonju : Publications of Euibang. 2004 : 170-7,425-7,452-3.
6. The committee of HFS textbook. Herbal Formula Science in Korean Medicine. Seoul:Kunja Publications. 2020 : 484-90.
7. Lee RC, Min JH. A case report of overactive bladder treated by Gamchogungang-tang, Hoiyeok-tang based on *Shanghanlun* provisions. KMediACS. 2013 ; 5(1) : 45-52.
8. Lee W, Lee S. A case report of Psoriasis treated by Hoeyeok-tang based on *Shanghanlun* provisions. KMediACS. 2019 ; 11(1) : 83-94.
9. Ha HY, Lee SJ. A case report of dyshidrotic eczema treated by Hoiyeok-tang based on *Shanghanlun* provisions. KMediACS. 201

- 9 ; 11(1) : 139-51.
10. Do IS, Lee SJ. A Case Report of Atopic Dermatitis treated by Hoiyeok-tang based on Shanghanlun Provisions. *KMediACS*. 2019 ; 11(1) : 73-82.
 11. Choi YK, Kang MS. A case report of Ge-yan-jiu & herbal medicine complex treatment on Juezheng caused by Wangyang. *Korean J. Orient.Int. Med.* 2007 ; 28(1) : 187-92.
 12. Irwin S. Clinical manifestations and assessment of ischemic heart disease. *Phys Ther.* 1985 ; 65(12) : 1806-11.
 13. Rezende PC, Ribas FF, Serrano CV Jr, Hueb W. Clinical significance of chronic myocardial ischemia in coronary artery disease patients. *J Thorac Dis.* 2019 ; 11(3) : 1005-15.
 14. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation.* 2018 ; 138(14) : 1463-1480.
 15. Jeon DS. Textbook of cardiology for medical students. Seoul:Daehan medical books. 2014 : 120-76.
 16. Jeon DS. Textbook of cardiology for medical students. Seoul:Daehan medical books. 2014 : 120-76.
 17. Kim SS, Kim HK. Pharmacotherapy for acute myocardial infarction. *J Korean Med Assoc.* 2021 ; 64(2) : 139-51.
 18. Jeong MH. Percutaneous coronary intervention for coronary artery disease. *J Korean Med Assoc.* 2004 ; 47 : 736-57.
 19. Jung MG, Park JY, Lee US, Kim YC, Oh YS, Lim M, Sin MG, Kim EY, Kim SJ. A case study of acute myocardial infarction to follow cerebral infarction. *Korean J. Orient. Int. Med.* 2001 ; 22(4) : 755-9.
 20. Nihon Kampo Igaku Kenkyujo. *Kinkyoryaku kowa*. Wonju:Ui-bang publishing company. 2003 : 171-8.
 21. Oh W, Park CA, Byun SH, Kim SC. A review study of researches on three decoctions including *Fructus trichocanthis* and *Bulbus allii macrostemi* in *Geum-gwe-yo-ryak*. *Herbal Formula Science.* 2020 ; 28(4) : 407-28.
 22. Wu J, Yuan D, Yang M, Xia W, Zhang Z, Zhang H, Fei Y, Yang G. Sini decoction as an adjuvant therapy for angina pectoris: a systematic review of randomized controlled trials. *J Tradit Chin Med.* 2017 ; 37(1) : 12-22.
 23. Liao HC, Liu Y, Zhou B. Effects of Sini decoction on the expressions of Smad2 and Smad7 in isoproterenol induced myocardial fibrosis rats. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2012 ; 32(7) : 934-8.
 24. Liu J, Peter K, Shi D, Zhang L, Dong G, Zhang D, Breiteneder H, Bauer R, Jakowitsch J, Ma Y. Anti-inflammatory effects of the chinese herbal formula sini tang in myocardial infarction rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014 ; 2014 : 309378.
 25. Liu J, Peter K, Shi D, Zhang L, Dong G,

- Zhang D, Breiteneder H, Jakowitsch J, Ma Y. Traditional formula, modern application: chinese medicine formula sini tang improves early ventricular remodeling and cardiac function after myocardial infarction in rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014 ; 2014 : 141938.
26. Shi Y, Liu C, Zhai J. Effect of Sini decoction on angiotensin II transforming growth factor β 1 and connective tissue growth factor in rats with myocardial fibrosis-induced banding of the abdominal aorta. *J Tradit Chin Med.* 2018 ; 38(3) : 427-432.
27. Zhu Y, Zhao J, Han Q, Wang Z, Wang Z, Dong X, Li J, Liu L, Shen X. The Effect and Mechanism of Chinese Herbal Formula Sini Tang in Heart Failure after Myocardial Infarction in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 ; 2018 : 5629342.
28. Tan G, Lou Z, Liao W, Zhu Z, Dong X, Zhang W, Li W, Chai Y. Potential biomarkers in mouse myocardium of doxorubicin-induced cardiomyopathy: a metabolomic method and its application. *PLoS One.* 2011 ; 6(11) : e27683.
29. Tan G, Liao W, Dong X, Yang G, Zhu Z, Li W, Chai Y, Lou Z. Metabonomic profiles delineate the effect of traditional Chinese medicine sini decoction on myocardial infarction in rats. *PLoS One.* 2012 ; 7(4) : e34157.
30. Tan G, Lou Z, Liao W, Dong X, Zhu Z, Li W, Chai Y. Hydrophilic interaction and reversed-phase ultraperformance liquid chromatography TOF-MS for serum metabolomic analysis of myocardial infarction in rats and its applications. *Mol Biosyst.* 2012 ; 8(2) : 548-56.
31. Chen S, Wu Si, Li W, Chen X, Dong X, Tan G, Zhang H, Hong Z, Zhu Z, Chai Y. Investigation of the therapeutic effectiveness of active components in Sini decoction by a comprehensive GC/LC-MS based metabolomics and network pharmacology approaches. *Mol Biosyst.* 2014 ; 10(12) : 3310-21.
32. Zhou J, Ma X, Shi M, Chen C, Sun Y, Li J, Xiong Y, Chen J, Li F. Serum metabolomics analysis reveals that obvious cardioprotective effects of low dose Sini decoction against isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Phytomedicine.* 2017 ; 31 : 18-31.
33. Tan G, Wang X, Liu K, Dong X, Liao W, Wu H. Correlation of drug-induced and drug-related ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry serum metabolomic profiles yields discovery of effective constituents of Sini decoction against myocardial ischemia in rats. *Food Funct.* 2018 ; 9(11) : 5528-5535.
34. Zhou Q, Meng P, Wang H, Dong X, Tan G. Pharmacokinetics of monoester-diterpenoid alkaloids in myocardial infarction and normal rats after oral administration of Sini decoction by microdialysis combined with

- liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomed Chromatogr.* 2019 ; 33(1) : e4406.
35. Zhou Q, Meng P, Zhang Y, Chen P, Wang H, Tan G. The compatibility effects of sini decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis. *J Ethnopharmacol.* 2020 ; 252 : 112618.
36. Li Y, Fu CM, Ren B, Liu Y, Gao F, Yang H, Peng W, Gan YX. Study on attenuate and synergistic mechanism between aconiti lateralis praeparata radix and glycyrrhizae radix for toxicity reduction based on metabonomic of MI-RI mouse cardiomyocytes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2014 ; 39(16) : 3166-71.
37. Münzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation.* 2011 ; 123(19) : 2132-44.
38. Münzel T, Daiber A, Gori T. More answers to the still unresolved question of nitrate tolerance. *Eur Heart J.* 2013 ; 34(34) : 2666-73.
39. Chen Z, Foster MW, Zhang J, Mao L, Rockman HA, Kawamoto T, Kitagawa K, Nakayama KI, Hess DT, Stamler JS. An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 ; 102(34) : 12159 - 64.
40. Gutkowska J, Jankowski M, Mukaddam-Daher S, McCann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res.* 2000 ; 33(6) : 625-33.
41. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, MuggiaFM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979 ; 91(5) : 710-7.
42. Chang SC, Ren S, Rau CD, Wang JJ. Isoproterenol-Induced Heart Failure Mouse Model Using Osmotic Pump Implantation. *Methods Mol Biol.* 2018 ; 1816 : 207-220.
43. Lee Y, Sun WJ, Kim KM, Jun KS, Paik HK, Lee SY. Clinical Study on Aconitine Intoxication. *The Korean Journal of Medicine.* 1976 ; 19(3) : 240-7.
44. Na CS, Yoon YC. A study on Buja, Ohdu toxicosis. *K.O.M.S.* 1995 ; 16(1) : 451-67.
45. Kim WS, Lim SS, Kang HS, Choue CW, Kwon SK, Son JS, Bae JH. Cardiovascular aspects of aconitine poisoning. *Korean Circulation J.* 2000 ; 30(7) : 855-60.
46. Xu X, Xie X, Zhang H, Wang P, Li G, Chen J, Chen G, Cao X, Xiong L, Peng F, Peng C. Water-soluble alkaloids extracted from Aconiti Radix lateralis praeparata protect against chronic heart failure in rats via a calcium signaling pathway. *Biomed Pharmacother.* 2021 ; 135 : 111184.
47. Wang QH, Gao JH, Chen HM, Xie XF, Peng C. Transcriptomics study on mechanism of

- Aconiti Lateralis Radix Praeparata in treatment of rats with acute heart failure. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2019 ; 44(1) : 131-40.
48. Zhao D, Wang J, Cui Y, Wu X. Pharmacological effects of Chinese herb aconite (fuzi) on cardiovascular system. *J Tradit Chin Med*. 2012 ; 32(3) : 308-13.
49. Zhou G, Tang L, Zhou X, Wang T, Kou Z, Wang Z. A review on phytochemistry and pharmacological activities of the processed lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debeaux. *J Ethnopharmacol*. 2015 ; 160 : 173-93.
50. Kim C, Mun DW, Jeong JG. Bibliographic study about the origin of Bu-Ja, Cho-O, Cheon-O. *KMediACS*. 2009 ; 1(1) : 63-73.
51. Kang GH, Choi GY, Kim HJ, Ju YS. A study on morphological and pattern analysis in two kinds of *Aconiti Radix*. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2006 ; 12(1) : 23-38.
52. Kim IR. The daily dose of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and *Aconiti Lateralis Radix* in treatise on cold damage diseases. *Kor. J. Herbol*. 2015 ; 30(4) : 51-5.
53. Mun DW, Kim C, Jeong JG, Cho HW, Ryu JH, Cho JH, Kim DS. Effects of various processing methods on the contents of aconitine in the *Aconitum* plants. *KMediACS*. 2010 ; 2(1) : 99-108.
54. Tong P, Wu C, Wang X, Hu H, Jin H, Li C, Zhu Y, Shan L, Xiao L. Development and assessment of a complete-detoxication strategy for Fuzi (lateral root of *Aconitum carmichaelii*) and its application in rheumatoid arthritis therapy. *J Ethnopharmacol*. 2013 ; 146(2) : 562-71.
55. Zhang Y, Yu L, Jin W, Fan H, Li M, Zhou T, Wan H, Yang J. Reducing toxicity and increasing efficiency: aconitine with liquiritin and glycyrrhetic acid regulate calcium regulatory proteins in rat myocardial cell. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2017 ; 14(4) : 69-79.
56. Hassanien MH. Ameliorating effects of ginger on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats and its impact on cardiac nitric oxide. *J Microsc Ultrastruct*. 2020 ; 8(3) : 96-103.
57. Fakhri S, Patra JK, Das SK, Das G, Majnooni MB, Farzaei MH. Ginger and heart health: from mechanisms to therapeutics. *Curr Mol Pharmacol*. 2020. doi : 10.2174/1874467213666201209105005.
58. Li Z, Bao H, Zhang S, Ye T, Yang C, Li Y. Study on intersection and regulation mechanism of "efficacy-toxicity network" of aconite in combination environment of Sini decoction. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2015 ; 40(4) : 733-8.
59. Pei M, Wang S, Li J. Correlativity analysis of detoxicating effect of radix *Glycyrrhizae* on radix *Aconiti praeparata* in sini decoction. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1996 ; 21(1) : 50-2.
60. Xie S, Zhang G, Sun G, Zhu X, Chen R,

Zhang S, He L, Ye Z. Detoxication experimental study on different compatibility proportion of Aconiti Lateralis Radix Praeparata and glycyrrhizae radix et rhizoma. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2012 ; 37(15) : 2210-4.

61. Li B, Shen Y, Liao R, Gao G, Ke L, Zhou J,

Rao P. Investigating mechanism of toxicity reduction by combination of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma and Aconiti Lateralis Radix Preparata on terms of proteins self-assembly. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2015 ; 40(4) : 661-6.