Case Report

거풍청혈단이 경동맥 탄력도에 미치는 영향: 증례 집적 연구

문상관^{1,2}, 정민호¹, 권승원^{1,2}, 조승연^{1,2}, 박성욱^{1,2}, 정우상^{1,2}, 박정미^{1,2}, 고창남^{1,2}, 조기호^{1,2}

¹경희대학교 한방병원 순환신경내과

²경희대학교 한의과대학 순환신경내과학 교실

The Effect of Geopungchunghyul-dan on Circumferential Strain of Carotid Artery: A Case Series

Sang-Kwan Moon^{1,2}, Minho Jung¹, Seungwon Kwon^{1,2}, Seung-Yeon Cho^{1,2},
Seong-Uk Park^{1,2}, Woo-Sang Jung^{1,2}, Jung-Mi Park^{1,2}, Chang-Nam Ko^{1,2}, Ki-Ho Cho^{1,2}

¹Department of Cardiology and Neurology, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

²Department of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

Objectives: This study is aimed to examine the effect of Geopungchunghyul-dan on circumferential strain of carotid artery in outpatients of Kyung Hee University hospital of Korean Medicine.

Methods: Retrospective chart review is used from June 2016 to August 2017 for outpatients of Kyung Hee University hospital of Korean Medicine. 14 patients taking Geopungchunghyul-dan over 1 month were speculated. Data of circumferential strain and intima-media thickness was taken from carotid ultrasonography and processed by Wilcoxon signed-rank test.

Results: Geopungchunghyul-dan lowered circumferential strain of both carotid arteries after 1 month of administration ($p < 0.05$). Intima-media thickness of both carotid arteries did not changed significantly.

Conclusions: Geopungchunghyul-dan may ameliorate arterial stiffness.

Key Words : Geopungchunghyul-dan, Circumferential strain, Arterial stiffness

서론

동맥 경직도(Arterial stiffness)란 혈압에 대한 동맥의 탄성 정도를 나타내는 말이다. 죽상동맥경화증의 하위 개념으로 죽상경화증과 동맥경화증으로 구분할 때 동맥경화증에 대응되는 개념이다. 동맥의 탄성이 떨어져 있으면 혈압의 변동성에 대한 혈관의 대처능력이 떨어지게 된다. 동맥의 탄성이 좋지 않다면 동맥 경직도가 높다는 뜻으로 동맥 경직도는 동

맥 혈관의 구조와 기능을 평가할 수 있는 주요 지표이다¹⁾.

동맥 경직도는 심혈관질환²⁾이나 뇌혈관질환³⁾의 독립적인 위험인자로 알려져 있다. 동맥 경직도를 평가하는 방법으로 PWV(Pulse wave velocity), CAVI(Cardio-ankle vascular index), ABI(Ankle-brachial index), CIMT(Carotid intima-media thickness), FMD(Flow mediated dilation), AI(Augmentation index), DC(Distensibility coefficient), BSI(Beta

• Received : 30 November 2017 • Revised : 5 March 2018 • Accepted : 2 March 2018

• Correspondence to : 정민호(Minho Jung)

경희대학교 한의과대학 순환신경내과학 교실

Tel : +82-2-958-9129, Fax : +82-2-958-9104, E-mail : tox37@naver.com

stiffness index), CS(Circumferential strain) 등의 지표를 사용할 수 있다. 이들 중 특히 총경동맥(Common carotid artery)의 CS를 측정하는 방법은 다른 방법들에 비해 침습적이지 않고 간단하면서도 일관성이 더 좋다는 장점이 있다⁴⁾.

동맥 경직도가 증가하면 혈압 변동에 따른 항상성 유지 능력이 저하되므로 미세혈관에 더 많은 부담을 주게 되어 뇌에서의 소혈관질환이 유발될 수 있다⁵⁾. 하지만 현재 동맥 경직도를 개선하는 치료는 없다. 뇌혈관질환에 적용할 수 있는 대표적인 한약 제형화 처방으로 거풍청혈단이 있다. 거풍청혈단은 황금, 황련, 황백, 치자, 대황, 단삼, 삼칠, 용뇌로 구성되어 현재 경희대 한방병원 중풍센터에서 빈용하고 있는 처방이다. 황금, 황련, 황백, 치자, 대황으로 구성된 청혈단이라는 처방에 단삼, 삼칠, 용뇌를 추가한 처방으로 이전까지 청혈단과 관련해서는 고지혈증, 고혈압, 죽상동맥경화, 뇌의 소혈관질환에 대한 효능이 연구되어 있다⁶⁾.

최근의 연구와 더불어 기존 한의학의 문헌적, 임상적 근거를 통해 사용하고 있는 거풍청혈단이 동맥 경직도를 개선시켜 뇌의 소혈관질환에 작용한다는 추론을 해볼 수 있다. 거풍청혈단이 동맥 경직도를 개선한다면 뇌의 소혈관질환에 사용할 수 있는 이론적 근거가 공고해지며 동맥 경직도를 개선하는 치료로서 한약 처방의 사용 영역을 확대해볼 수 있다. 이에 본 연구에서는 한방병원에서 거풍청혈단을 복용하고 있는 환자들에 대하여 후향적 차트 분석을 통해 실제 동맥 경직도가 개선되는지를 확인하고자 하였다. 용어에 있어서는 기존 연구들 사이에 통일되지 않는 부분이 있어 본 저술에서는 Common carotid artery의 CS(Circumferential strain) 값을 일관되게 경동맥 탄력도라고 지칭하였다.

향적 의무기록 분석을 통하여 다음 선정기준과 제외 기준에 적합한 자를 선정하였다.

1. 연구대상

1) 선정기준

- (1) 경희대학교 한방병원 중풍센터 외래 내원 환자로 거풍청혈단을 단독으로 복용한 기록이 있는 환자
- (2) 거풍청혈단을 1개월 이상 복용하며 복용 전과 후 경동맥 탄력도 초음파 검사를 시행한 환자

2) 제외기준

- (1) 거풍청혈단 복용 이전 3달 이내 다른 한약을 복용한 적이 있는 경우
- (2) 간, 신장의 기능 이상이 있는 경우
- (3) 임신한 경우

2. 연구 선정 변수

경희의료원 의무기록실을 통해 연구대상의 정보를 취득하며 선정기준과 제외기준에 부합하는 환자들을 대상으로 얻고자 하는 정보는 다음과 같다.

1) 성별과 나이

2) 진단명 및 주소증

3) 과거력 및 흡연, 음주력

4) 이상반응 발생 여부

5) 경동맥 초음파 측정 수치

- 경동맥 내중막 두께 (Carotid Intima-media thickness)
- 좌측 경동맥 탄력도 (Circumferential carotid strain of Left)
- 우측 경동맥 탄력도 (Circumferential carotid strain of Right)

경동맥 초음파 측정 수치는 Vivid S5(General Electric Medical System®; Milwaukee, WI, USA)를 사용하여 얻어진 것으로 7.5-10MHz 선형 탐촉자를 사용하였다. CS 값은 2D strain software(EchoPac 7.0.0, GE Vingmed Ultrasound; Milwaukee, WI,

연구대상 및 방법

2016년 6월 1일부터 2017년 8월 31일까지 경희대학교 한방병원 중풍센터 외래 방문 환자 중 거풍청혈단을 1개월 이상 단독 복용한 환자를 대상으로 후

USA)를 사용해 ROI(Region of interest)를 수동으로 설정하는 추가적인 과정이 진행되어야 얻을 수 있다. 모든 과정은 경희대학교 한방병원 중풍센터 외래의 숙련된 전문수련의에 의해 시행되었다.

3. 통계 분석 방법

통계분석에 있어 Statistical Package for social sciences for Windows(SPSS) version 18.0을 사용하였으며, 거풍청혈단 복용 전 후 경동맥 초음파 측정 수치의 변화 정도가 유의미한지 살펴보기 위해 Wilcoxon signed-rank test 검사법을 사용하였다.

4. 윤리적 문제

경희대학교 한방병원 임상시험 심사위원회의 승인을 받아 과학적, 윤리적 연구 수행을 진행하였다. (KOMCIRB-171020-HR-042)

연구결과

2016년 6월 1일부터 2017년 8월 31일까지 경희대학교 한방병원 중풍센터 외래 방문 환자 중 거풍청혈단을 1개월 이상 복용한 환자는 모두 37명이었으며 이들 중 경동맥 초음파 측정이 거풍청혈단 복용 전과 후로 2회 이상 측정된 환자는 14명이었다. 14명 모두 거풍청혈단을 하루 1회 2캡슐씩 복용하였다. 제외기준에 해당하는 환자는 없었다. 연구대상이 되는 환자 14명은 남성 7명, 여성 7명으로 구성되고 연령 분포는 62세에서 78세까지로 70.36 ± 4.58 세의 평균, 표준편차 값을 나타냈다. 진단명 및 주소증을

Table 1. Clinical Characteristics of Patients. (n=14)

	Number of patients (%)
Main impression	Small vessel disease 5 (35.71)
	Tension type headache 2 (14.29)
	Transient ischemic attack 2 (14.29)
	Vestibular neuritis 2 (14.29)
	Cervicalgia 1 (7.14)
	Vasovagal syncope 1 (7.14)
	Facial myokymia 1 (7.14)
Chief complain	Headache 4 (28.57)
	Dysarthria 4 (28.57)
	One side weakness 3 (21.43)
	Facial palsy 3 (21.43)
	Dizziness 3 (21.43)
	General weakness 3 (21.43)
	One side numbness 2 (14.29)
	Motor aphasia 1 (7.14)
	Aphthous ulcer 1 (7.14)
	Tinnitus 1 (7.14)
CVD risk factor	Facial myokymia 1 (7.14)
	Hypertension 11 (78.57)
	Diabetes mellitus 9 (64.29)
Social history	Dyslipidemia 8 (57.14)
	Smoke 2 (14.29)
	Alcohol 4 (28.57)

포함한 환자 기본정보는 다음과 같이 나타났다 (Table 1).

1. 경동맥 초음파 측정 수치

거풍청혈단 복용 시작 시점과 복용 1개월 후 시점에서 측정된 경동맥 탄력도와 경동맥 내중막 두께의 평균과 표준편차는 다음과 같이 나타났다 (Table 2). 경동맥 탄력도는 거풍청혈단 복용 전후로 유의한 호

Table 2. Mean Value and Standard Deviation of Circumferential Strain and Intima-Media Thickness of each Common Carotid Artery at Start(Baseline) and 1 Month of Treatment.

	Baseline	1 month	p value
CS (Left)	1.76±0.75	2.09±0.81	0.003*
CS (Right)	1.80±0.56	2.16±0.75	0.013*
IMT (Left)	0.76±0.10	0.79±0.11	0.054
IMT (Right)	0.79±0.11	0.80±0.10	0.726

CS, circumferential strain; IMT, intima-media thickness.

Wilcoxon signed-rank tests were used for comparison between start and 1 month of treatment. *Statistically significant at $p < 0.05$

Fig. 1. Change of left circumferential strain for 1 month of treatment.

Fig. 2. Change of right circumferential strain for 1 month of treatment.

전 변화가 좌·우 경동맥 모두에서 관찰되었다($p=0.003, 0.013$).

경동맥 내중막 두께는 거풍청혈단 복용 전후로 유의한 변화가 좌·우 경동맥 모두에서 관찰되지 않았다($p=0.054, 0.726$).

거풍청혈단 복용 전후로 14명 환자 각각의 좌, 우 경동맥 탄력도 변화를 Fig. 1, Fig. 2에 나타내었다.

2. 경동맥 탄력도 변화율

거풍청혈단 복용 전후 경동맥 탄력도의 차이를 복용 전 경동맥 탄력도의 값으로 나누어 경동맥 탄력도의 변화율을 나타내었다(Table 3). 좌측에서 평균적으로 $23.26 \pm 22.94\%$, 우측에서 평균적으로 $21.53 \pm 28.98\%$ 의 변화율이 나타났다.

3. 복용 기간에 따른 경동맥 탄력도의 변화

거풍청혈단 복용 2개월 이상 지속하며 경동맥 초음파 측정까지 시행된 환자가 7명 (남성 3, 여성 4) 있었으며 3개월까지 지속한 경우는 4명 (남성 2, 여성 2) 있었다. Fig. 3, Fig. 4에서 복용 2개월 사이의 좌, 우 경동맥 탄력도 변화를 그림으로 나타내었다. 좌측 경동맥 탄력도는 2개월 사이 유의한 호전 변화

가 있었으나($p=0.018$) 우측 경동맥 탄력도는 2개월 사이 통계적으로 유의한 호전 변화가 나타나지 않았으나($p=0.128$) 7명 중 1명 이외에는 호전 변화를 나타내고 있다.

Table 3. Rate of Change in Circumferential Strain for 1 Month of Treatment

Patient	Rate of change in CS (%)	
	Left	Right
#1	22.97	-5.81
#2	63.64	45.26
#3	1.44	4.76
#4	6.27	21.26
#5	20.23	6.54
#6	13.13	39.7
#7	22.08	39.87
#8	34.1	3.4
#9	-2.8	6.99
#10	6.62	23.68
#11	28.21	34.45
#12	72.46	100
#13	-6.8	-25.19
#14	44.12	6.57
mean	23.26	21.53
SD	22.94	28.98

CS, circumferential strain; SD, standard deviation

Fig. 3. Change of left circumferential strain for 2 months of treatment

Fig. 4. Change of right circumferential strain for 2 months of treatment

Fig. 5. Change of both circumferential strain for 3 months of treatment

복용 3개월 차까지 경동맥 초음파 측정값이 있는 4명에 대해서는 표본수가 적어 각 환자의 경동맥 탄력도 추이를 Fig. 5에 표시하였다. 4명의 좌, 우 경동맥 탄력도 변화는 통계적으로 유의하지 않았다(좌, 우 각각 $p=0.068, 0.144$). 하지만 4명 중 1명 이외에는 시간이 지날수록 꾸준한 경동맥 탄력도 호전 경과를 나타냈다.

4. 이상반응

복용 시작 후 재진 과정에서 보고된 이상반응은 없었다.

고 찰

본 연구에서 거풍청혈단을 하루 1회 2캡슐 씩 1달 이상 복용하는 경우 경동맥 탄력도가 개선되는 것으로 나타났다. 경동맥 탄력도는 일반적으로 연령에 비례해서 저하되는 경향으로 노화의 영향을 받는 것으로 알려져 있으며 경동맥 내중막 두께가 두꺼울수록 저하되는 경향이 나타나는 것으로 알려져 있다⁷⁾. 경동맥 탄력도란 시간이 지날수록 감소하는 지표인데 거풍청혈단의 복용으로 일정 수준의 가변적인 범위 안에서 경동맥 탄력도가 개선될 수 있음을 본 연구에서 확인할 수 있었다.

경동맥 초음파를 이용한 경동맥 탄력도 측정은 측정하는 사람의 숙련도에 따라 측정자 간의 측정 오차(Interobserver variability)를 가질 수 있다. 또한 측정 시마다 조금씩 값이 달라지는 측정자 내의 측정 오차(Intraobserver variability) 역시 발생할 수 있다. 경동맥 탄력도 측정에 있어 기존 연구들에서 보고한 측정 오차는 크지 않은 편으로 경동맥 초음파를 이용한 경동맥 탄력도 측정값은 일관성을 가지는 것으로 이해할 수 있다. 특히 동맥 경직도를 평가하는 다른 지표들과 비교할 때, 측정자 간의 측정 오차에서 일치 상관관계 계수 $r=0.98$, 카파 통계량에서 $k=0.80$, 측정자 내의 측정 오차에서는 $r=0.99$, $k=0.87$ 가 나와 가장 일관성 있는 측정 결과를 보여주었다⁸⁾. 상관계수를 사용한 분석에서는 측정자 간의 측정 오차

에서 0.93, 측정자 내의 측정 오차에서 0.90으로 상관계수가 나타났다⁸⁾. 이외 표준편차를 평균으로 나눈 변동계수를 사용한 분석이 4건 있었는데 측정자 간의 측정 오차가 5.9-12.5%, 측정자 내의 측정 오차가 4.9-12%로 나타나 대략 10% 내외의 측정 오차를 나타낸다고 볼 수 있다⁹⁻¹²⁾.

본 연구에서 따로 측정자 간의 측정 오차와 측정자 내의 측정 오차를 구할 수 없었기에 거풍청혈단 복용 1달 사이에 나타난 경동맥 탄력도 변화가 측정 오차의 범위를 넘어서는 것인지를 직접 확인할 수 없었다. 다만 각 환자별로 거풍청혈단 복용 전후 경동맥 탄력도의 차이 값을 복용 전 경동맥 탄력도 값으로 나눈 백분율을 구하여 경동맥 탄력도의 변화율을 계산해 이전 연구에서의 경동맥 탄력도 측정 오차와 간접적으로 비교해 보았다. 좌측 $23.26\pm22.94\%$, 우측 $21.53\pm28.98\%$ 의 변화율이 나타나 10% 내외의 측정 오차를 넘어서는 변화가 나타난 것으로 이해할 수 있다.

경동맥 탄력도의 좌·우 값의 처리에 있어서는 아직 일관된 방법이 나와 있지 않다. 다른 지표와의 상관성 분석에 있어 좌측 경동맥 탄력도 값만을 사용하기도 하며 측정 오차의 분석처럼 좌·우의 구분이 의미가 없을 것으로 생각되는 경우에는 좌·우 값을 함께 묶어 처리하기도 하였다. 본 연구에서는 14명의 환자를 대상으로 좌·우를 따로 구분하여 거풍청혈단 복용 전후의 변화의 정도를 분석하였다. 좌·우 값을 독립된 측정 수치로 이해하여 구분 없이 처리한다면 표본 수가 두 배가 되어 통계적 유의성이 높아질 수 있겠지만 같은 사람이 있어 좌·우 경동맥 탄력도의 독립성이 확인되지 않아 통계 분석에 있어 좌·우를 따로 처리하는 것을 원칙으로 하였다. 참고로 거풍청혈단 복용 전 14명의 경동맥 탄력도의 좌·우 값의 비모수적 상관계수(Spearman's rho, Kendall's tau)를 구해본 결과 $p=0.737$, $\tau=0.552$ 로 나타났으나 적은 표본수와 비모수적 통계 분석의 한계로 좌·우 경동맥 탄력도의 상관성을 단정할 수 없었다.

동맥 경직도는 죽상동맥경화증을 이해하는 지표로 사용되며 심혈관질환과 뇌혈관질환과의 관련성이

인정되어 이들 질환의 심각도를 평가하고 예방하는 목적으로 연구되고 있다¹³⁾. 동맥 경직도를 평가하는데 있어 경동맥 탄력도 측정은 비교적 최근에 등장한 방법이다. 동맥 경직도를 비침습적이며 쉽고 정확하게 측정하기 위해 다양한 방법이 시도되고 있으며 이전까지는 PWV(Pulse wave velocity), CAVI(Cardio-ankle vascular index), ABI(Ankle-brachial index) 등이 많이 사용되었으나 측정값의 일관성이 높지 않다는 단점이 있었다. 경동맥 탄력도 측정은 숙련도에 따라 차이가 있을 수 있지만 10분 이내로 측정이 가능하며 혈압에 의한 변동성이 크지 않다는 장점이 있고 측정값의 일관성도 높다. 1057명의 환자를 대상으로 한 국내의 대규모 연구에서 경동맥 탄력도는 죽상동맥경화증과 상관성이 높으며 경동맥 내중막 두께와 경동맥 탄력도를 함께 고려했을 때 심혈관질환의 예측이 더 정밀해진 것으로 밝혀졌다⁷⁾.

심혈관질환과 뇌혈관질환의 예방 및 관리 목적으로 경희대 한방병원 중풍센터에서 빈용되는 처방인 거풍청혈단은 기존 한약 제형화 처방인 청혈단에 단삼, 용뇌, 삼칠을 추가하여 캡슐로 만들어진 약물이다. 황금 270mg, 황련 270mg, 황백 270mg, 치자 270mg, 대황 70mg, 단삼 60mg, 삼칠 10mg, 용뇌 4mg의 비율로 한 캡슐 당 370mg으로 만들어졌다. 기존 한의학의 문헌적, 임상적 근거를 통해 구성되었으며 현재 실험적, 임상적 연구가 함께 진행되고 있다. 거풍청혈단 관련 연구는 청혈단과의 효능 비교 논문이 1건¹⁵⁾ 있으며 청혈단의 구성이 황련해독탕, 삼황사심탕과 중복되어 이들에 대한 연구를 함께 참조할 수 있다. 동맥 경직도와 관련한 이전의 한약 관련 임상 연구로는 청혈단을 8주간 복용하여 PWV 지표가 감소하는 것을 확인한 대조군 연구가 있으며¹⁵⁾, 건강인을 대상으로 심적한 복용 후 경동맥 탄력도가 감소하는 것을 확인한 무작위 대조군 연구가 있다¹⁶⁾. 거풍청혈단이 경동맥 탄력도 개선에 작용하는 기전을 이해하기 위한 실험연구로는 청혈단과 관련하여 혈관내피세포에 대한 항염증, 항산화 작용에 대한 연구들이 축적되어 있다⁶⁾. 분자생물학적으로 청혈단이 NOS 유전자의 발현을 촉진하는 한편 VCAM-1 유전자의

발현을 억제하여 동맥 경직도를 개선한다는 연구 결과도 있었다¹⁷⁾. 거풍청혈단 역시 혈관내피세포에 대한 작용을 통해 경동맥 탄력도에 영향을 미친 것으로 볼 수 있으며 더욱 상세한 기전 이해를 위해서는 이와 관련한 실험 연구가 추가적으로 진행되어야 할 것이다.

본 연구는 후향적 차트 분석 연구이며 대상 환자 수가 적어 비모수적 검정을 사용해야 했다. 통계적 유의성을 높이기 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 경동맥 탄력도의 변화를 분석해볼 필요가 있다. 또한 거풍청혈단 복용 기간에 있어 3개월 복용 시 경동맥 탄력도 변화가 더 뚜렷한 모습을 나타내었기 때문에 복용 기간이 더 길게 설정된다면 분명한 효과를 확인할 수 있을 것으로 보인다. 하지만 본 연구에서 이미 유의미한 통계적 변화가 확인되었고, 거풍청혈단만을 단독 복용하는 사례가 흔치 않기 때문에 추후에는 전향적 대조군 연구를 진행하는 것이 거풍청혈단의 경동맥 탄력도 개선 효능을 검증하는데 있어 도움이 될 것으로 생각한다. 전향적 연구에서는 경동맥 탄력도 측정에 있어 측정 오차를 함께 분석해보는 과정을 더하여 경동맥 탄력도 검사의 신뢰도를 다시 확인해볼 필요도 있을 것이다. 경동맥 탄력도 검사에 대한 연구가 축적되어 임상 현장에서 보편화되고, 거풍청혈단이 경동맥 탄력도를 개선한다는 근거가 확립된다면 한의학 임상 영역에서의 과학적 근거가 더욱 강화될 것으로 생각한다.

결론

2016년 6월 1일부터 2017년 8월 31일까지 경희대학교 한방병원 중풍센터 외래 방문 환자 중 거풍청혈단을 하루 1회 2캡슐씩 1개월 이상 단독 복용한 환자 14명을 대상으로 후향적 의무기록 분석을 통해 복용 전후의 경동맥 탄력도를 비교한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

- 1 개월간의 거풍청혈단 복용 전후로 경동맥 탄력도 값이 좌·우 모두 유의한 변화가 있었다. 반면

경동맥 내중막 두께는 좌·우 모두 유의한 변화가 없었다.

2. 거풍청혈단 복용 1개월 사이 경동맥 탄력도의 전후 변화율은 좌, 우 각각 $23.26 \pm 22.94\%$, $21.53 \pm 28.98\%$ 로 나타났으며 이는 10% 내외로 알려진 변동계수 값보다 높은 변화율을 나타내어 측정오차 범위 이상의 변화가 나타났다고 볼 수 있다.
3. 거풍청혈단 복용 과정에서 보고된 이상반응은 없었다.

이상의 결과에 따라 거풍청혈단 복용은 큰 이상반응 없이 측정 오차의 범위를 넘어서 경동맥 탄력도를 개선시킨다고 볼 수 있다. 본 연구 결과가 거풍청혈단 효능의 객관적인 근거자료가 될 수 있을 것으로 사료되며 추후 전향적인 무작위 대조군 맹검 연구를 진행해볼 수 있는 바탕이 될 것으로 보인다.

참고문헌

1. Cohn JN, Duprez DA, Grandits GA. Arterial elasticity as part of a comprehensive assessment of cardiovascular risk and drug treatment. *Hypertension*. 2005;46(1):217-220.
2. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-15.
3. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-1241.
4. Bjällmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin LA, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11:630-636.
5. Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain. *Pulse* 2016;3(3-4):182-189.
6. Jung WS, Kwon S, Cho SY, Park SU, Moon SK, Park JM, et al. The Effects of Chunghyul-Dan (A Korean Medicine Herbal Complex) on Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases: A Narrative Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:2601740.
7. Park HE, Cho GY, Kim HK, Kim YJ, Sohn DW. Validation of circumferential carotid artery strain as a screening tool for subclinical atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):349-56.
8. Catalano M, Lamberti-Castronuovo A, Catalano A, Filocamo D, Zimbalatti C. Two-dimensional speckle-tracking strain imaging in the assessment of mechanical properties of carotid arteries: feasibility and comparison with conventional markers of subclinical atherosclerosis. *Eur J Echocardiogr*. 2011 Jul;12(7):528-535.
9. Yuda S, Kaneko R, Muranaka A, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Miura T, et al. Quantitative measurement of circumferential carotid arterial strain by two-dimensional speckle tracking imaging in healthy subjects. *Echocardiography*. 2011 Sep;28(8):899-906.
10. Yang EY, Dokainish H, Virani SS, Misra A, Pritchett AM, Lakkis N, et al. Segmental analysis of carotid arterial strain using speckle-tracking. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Nov;24(11):1276-1284.
11. Saito M, Okayama H, Inoue K, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, et al. Carotid arterial circumferential strain by two-dimensional speckle tracking: a novel parameter of arterial

- elasticity. *Hypertens Res.* 2012 Sep;35(9): 897-902.
12. Wierzbowska-Drabik K, Cygulska K, Cieřlik -Guerra U, Uznańska-Loch B, Rechciński T, Trzos E, et al. Circumferential strain of carotid arteries does not differ between patients with advanced coronary artery disease and group without coronary stenoses. *Adv Med Sci.* 2016 Sep;61(2):203-206.
 13. Boutouyrie P. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values' The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. *European Heart Journal.* 2010;31:2338-2350.
 14. Park TH. Neuroprotective effect of Geopungchunghyul -dan on in vitro oxygen-glucose deprivation and in vivo permanent middle cerebral artery occlusion model[Dissertation]. Seoul: Kyunghee Univ.; 2015.
 15. Park SU, Jung WS, Moon SK, Ko CN, Cho KH, Kim YS, et al. Chunghyul-dan(Qingxie-dan) improves arterial stiffness in patients with increased baPWV. *Am J Chin Med.* 2006; 34(4):553-563.
 16. Min KD. The Effects of Cardiotonic Pills® on Common Carotid Artery Elasticity in Healthy Subjects [Dissertation]. Seoul: Kyunghee Univ.; 2016.
 17. Park SU. Effect of Chunghyul-dan on Arterial stiffness : Clinical and Molecular Study [Dissertation]. Seoul: Kyunghee Univ.; 2005.