

십전대보탕이 유효했던 신성 빈혈 환자 1례

김수현¹, 김재학¹, 이현규¹, 조기호^{1,2}, 문상관^{1,2}, 정우상^{1,2}, 권승원^{1,2}
¹경희대학교 대학원 임상한의학과, ²경희대학교 한의과대학 순환신경내과학교실

A Case of Anemia with Chronic Kidney Disease Using *Shipjeondaebo-tang*

Soo-hyun Kim¹, Jae-hak Kim¹, Hyun-ku Lee¹,
Ki-ho Cho^{1,2}, Sang-kwan Mun^{1,2}, Woo-sang Jung^{1,2}, Seung-won Kwon^{1,2}
¹Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate School, Kyung Hee University
²Dept. of Cardiology and Neurology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objective: In this case report, we address the case of a 47-year-old man with anemia due to chronic kidney disease.

Methods: A patient was treated with Korean medicine including an herbal medication, *Shipjeondaebo-tang*. We evaluated the improvement of symptoms by biochemical examination of blood, complete blood cell count and total score of Fatigue Severity Scale (FSS).

Results: After 15 days of Korean medicine treatment, there was an increase in hemoglobin states, even after intervention ended, for over 30 days with improvement of the patient's fatigue.

Conclusions: This study suggested that *Shipjeondaebo-tang* might be effective in patient's renal anemia and fatigue recovery.

Key words: chronic kidney disease, anemia, fatigue, *Shipjeondaebo-tang*, Korean medicine

1. 서 론

만성신부전은 신손상의 증거가 있거나, 신원질량의 감소로 인하여 사구체 여과율이 비가역적으로 감소하여 사구체여과율이 60 mL/min/1.73 m² 미만으로 감소한 상태가 3개월 이상 지속되는 상태를 말한다^{1,2}. 만성 신부전으로 인한 신성 빈혈은 말기 신부전 환자에서 주요한 합병증의 하나로, 신장 내 세포의 에리스로포이에틴(Erythropoietin) 생

산이 신기능이 저하와 함께 감소하는 것이 가장 중요한 원인이 된다. 이로 인하여 피로감, 어지럼증, 두통 등의 증상이 나타나며 조직으로의 산소공급과 사용이 감소하여 이를 극복하기 위한 보상기전으로 심박출량이 증가하게 된다. 이에 따라 심장의 확장, 좌심실 비대증이 나타나며, 심해지면 협심증, 울혈성 심부전 등의 심장 합병증이 발생한다^{3,4}.

만성신부전의 진료지침에 따르면, 신부전 단계에 관계없이 남자의 경우 헤모글로빈 수치가 13.5 g/dL, 여자의 경우 12 g/dL 미만인 경우 빈혈에 대한 검사를 진행해야 하며, 치료할 경우 헤모글로빈 목표치는 10.5-12.5 g/dL 사이로 해야한다⁵.

만성 신부전과 그로 인한 빈혈은 장기간의 치료

· 투고일: 2019.03.29, 심사일: 2019.05.27, 게재확정일: 2019.05.27
· 교신저자: 권승원 서울시 동대문구 회기동 1번지
경희대학교 한방병원 순환신경내과학교실
TEL: 02-958-9275 FAX: 02-958-9132
E-mail: kkokkottung@naver.com

를 필요로 하기 때문에 환자와 보호자에게 있어서 많은 부담이 되는 질환과 증상이다. 이에 만성 신부전에 대한 연구가 진행되고 있으나, 아직 한방 치료 증례는 많지 않은 실정이다⁶. 본 증례에서는 만성 신부전 환자에서 발생한 빈혈에 대해 한약치료를 시행하여 유의한 증상 개선을 확인하였기에 보고하는 바다.

II. 증례

1. 성별/나이 : M/47
2. 진단명 : 신성 빈혈
3. 주소증
 - 1) 피로 : 아침에 일어나면 몸이 처지고 오후 운동이 끝나면 피곤해서 저녁까지 계속 누워있다. 움직임 의욕도 없다고 호소했다.
4. 발병일 : X년 4월 11일
5. 과거력
 - 1) X-17년 고혈압, X-5년 당뇨 진단 후 관련 약물 복용 중.
 - 2) X-4년 당뇨 합병증으로 당뇨병성 망막병증 발생.
 - 3) X년 뇌내출혈 발생 후 관련 약물 복용 중.
6. 개인력, 가족력
 - 1) 흡연력 : (+) 30갑년
 - 2) 음주력 : (+) 1주일 4회, 1회당 소주 1병
 - 3) 가족력 : 父-고혈압, 당뇨 / 母-고혈압
7. 현병력

상기 과거력을 지닌 46세 남성 환자로 고혈압, 당뇨 경구약 복용 중 X년 3월 27일 뇌출혈로 신경외과에 입원하였다. 입원 이후 혈액 및 소변 검사 지속하며 당뇨병성 만성 신부전(Stage 4)으로 진단받았으며 이후 2개월간 지속적으로 헤모글로빈 수치 감소하고 환자 피로감 호소하는 상태로 X년 5월 24일 본과에 입원하였다.
8. 계통적 문진 : 입원 당시 계통적 문진의 결과는 다음과 같았다.
 - 1) 睡眠 : 양호

- 2) 食欲, 消化 : 식욕 보통. 소화 양호
- 3) 面色 : 蒼白, 微黃
- 4) 四肢 : 右半身萎弱
- 5) 皮膚 : 건조
- 6) 寒熱 : 惡寒
- 7) 大, 小便 : 대변 2일 1회, 야간뇨 3회
- 8) 舌 : 淡
- 9) 脈 : 浮

9. 입원 당시 검사결과

- 1) 혈액 검사
 - (1) 생화학 검사(X년 5월 28일)(Table 1) : 입원 후 시행한 생화학 검사 상 신부전이 확인되었으며, 입원 전후 Estimated glomerular filtration rate(eGFR) 수치가 3개월 간 유지되어 만성신부전으로 판단했다.

Table 1. The Result of Biochemical Examination of Blood

Bun (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	CKD stage
21	2.93	24.78	4

*Bun : blood urea nitrogen, eGFR : estimated glomerular filtration rate, CKD : chronic kidney disease

- (2) 일반혈액학 검사(X년 5월 28일)(Table 2) : 헤모글로빈 수치가 지속적으로 9-10 g/dL로 측정되어 빈혈이 확인되었으며, Mean corpuscular volume(MCV) 수치가 100 이하로 나와 정구성 빈혈에 해당하였다.

Table 2. The Result of Complete Blood Cell Count

RBC (10 ⁶ /μL)	Hemoglobin (g/dL)	MCV (fL)	Hematocrit (%)
4.59	9.7	94.8	30.1

*RBC : red blood cell, MCV : mean corpuscular volume

- (3) 내분비 검사(X년 5월 28일) : 내분비 검사로 실시한 당화혈색소 수치가 7.6%로 원할치

못한 혈당관리 상태를 확인하였다.
 2) 뇨검사 및 노화학 검사(X년 3월 27일)(Table 3)
 : 본 환자는 당뇨병자로 소변에서 지속적인 다량의 glucose가 검출되었으며, 단백뇨 및 Fractional

Excretion of Urea(FEurea), Fractional Excretion of Sodium(FENa) 수치 등으로 신부전 상태를 확인할 수 있었다. 소변 검사에서 blood가 검출되었으나 출혈로 볼 수 없는 적은 양이었다.

Table 3. The Result of Urine Chemistry and Urine Analysis

Urine chemistry		Urine analysis	
Urine creatinine (mg/dL)	47	Urinalysis occult blood	+ (10)
Urine urea nitrogen (mg/dL)	165	Protein (mg/dL)	++ (100)
Urine K (mmol/L)	28	Glucose (mg/dL)	+++ (1000)
Urine Cl (mmol/L)	98	Leukocytes	-
Urine Na (mmol/L)	70	pH	6.5
Fractional excretion of urea (FEurea) 41.2%			
Fractional excretion of sodium (FENa) 4.2%			

3) 영상의학 검사

(1) Kidney Sonography(2018년 4월 3일) : 양 신장 피질의 음영이 증가되어 신장질환이 있는 것이 확인되었다(Increased cortical echotexture of both kidneys, ddx. medical renal disease.).

4) 대변잠혈검사(2018년 4월 11일) : 대변에서 확인된 헤모글로빈 양이 극히 적어 출혈 소견이 없는 것으로 판단하였다(Stool Hemoglobin quantitation : Negative. 13 ng/mL).

10. 진단

본 환자는 X-5년 당뇨 및 당뇨병성 망막병증으로 치료받던 자로, 높은 FENa 및 FEUrea 수치와 60 mL/min/1.73 m² 미만의 eGFR이 약 3달 이상 수치가 호전 없이 유지되어 만성 신부전으로 진단할 수 있었다. 또한 헤모글로빈 수치가 9-10 g/dL로 확인되며 출혈 경향이 없고 만성 신부전 이외에 빈혈을 일으킬만한 이상 및 질환 발견되지 않아 신성 빈혈로 진단하였다.

11. 치료내용

- 1) 입원기간 : X년 5월 24일 ~ X년 7월 31일
- 2) 치료방법
 - (1) 한약치료 : 신성빈혈 개선을 목적으로 탕약

十全大補湯(1첩 당 黃芪, 肉桂, 生薑, 大棗 6 g, 熟地黃, 白芍藥, 當歸, 川芎, 人蔘, 白朮, 白茯苓, 甘草 5 g)을 2첩을 3팩으로 나누어 X년 7월 16일부터 31일까지 복용하였다.

(2) 침치료 : 0.25×40 mm stainless steel(동방침 구제작소, 일회용 호침)을 사용하여 1일 1회 20분 유침했으며, 선혈 혈위는 GV20(百會), CV24(承漿), GV26(水溝), LI4(合谷), LI11(曲池), LI10(手三里), TE5(外關), ST36(足三里), ST37(上巨虛), GB39(懸鍾), LR3(太衝), SP3(太白), LU9(太淵) 등으로 하였다. 침치료는 입원 기간인 2018년 5월 24일-2018년 7월 31일 동안 매일 오전 8시-9시경 시행하였다.

(3) 양약 치료 : 환자의 빈혈 증상과 관련하여 입원 중 X년 6월 22일부터 Tasna 500 mg 1 Tablet 아침, 저녁 식후 30분(제산제), Ketosteril 1 Tablet 아침, 저녁 식사 직전(단백아미노산제제)으로 복용하였다. 이와 함께 네스프 프리필드시린지주 40(조혈제)을 주 1회 피하주사를 시작하였으며 이는 총 3회 주사 후 중단한 뒤 퇴원하였다.

아래의 약물은 상기 약물들과 함께 지속적으로 복용하였다.

- ① alogliptin 25 mg/pioglitazone 15 mg 1Tab 아침 식후 30분(항당뇨병제)
- ② insulin glargine(recombinant) 10.91 mg/ml 6unit 취침 전 피하 주사(인슐린 제제)
- ③ insulin glulisine(recombinant) 3.49 mg/ml 6unit 아침, 점심, 저녁 식사 5분 전(인슐린 제제)
- ④ manidipine hydrochloride 10 mg 1Tab 아침 식후 30분(혈압강하제)
- ⑤ levetiracetam 750 mg 1Tab 아침, 저녁 식후 30분(항전간제)
- ⑥ Lactobacillus casei variety rhamnosus freeze-dried culture 250 mg 1Capsule 아침, 점심, 저녁 식후 30분(지사제)
- ⑦ bezafibrate 200 mg 1Tab 아침 식후 30분(항고지혈증제)
- ⑧ rebamipide 100 mg 1Tab 아침, 점심, 저녁 식후 30분(제산제)
- ⑨ saccharomyces boulardii 250 mg 1Pouch 아침, 저녁 식후 30분(지사제)

12. 평가방법

1) 헤모글로빈

- (1) 입원 기간 중 : 입원기간 중 주 1회 일반혈액학 검사를 통하여 헤모글로빈 변화를 관찰하였다.
- (2) 입원 기간 이후 : 퇴원한 뒤에는 약 4주 간격으로 외래를 통하여 혈액검사를 진행하였으며, 경과관찰을 위해 함께 확인하였다.

2) Fatigue Severity Scale(FSS) : FSS는 총 9문항이며, 지난 1주일 동안의 피로정도를 1~7점

까지의 척도로 평가하여 총합 9~63점, 혹은 그 평균 1~9점으로 피로도를 평가하며 점수가 높을수록 피로도가 높은 것으로 평가된다. 환자의 주관적인 피로 정도를 확인하기 위하여 십전대보탕 복용 전과 후로 나누어 FSS를 시행하였다. 환자의 의식 및 인지가 명료하여 직접 설문에 응하도록 하였으며 FSS 총합으로 비교하였다.

III. 치료결과

1. 헤모글로빈(Fig. 1)

1) 입원 기간 중

입원 이후 헤모글로빈 수치 저하 소견 지속되어 조혈제 치료를 시행하였다. 주 1회 간격으로 총 3회 진행한 뒤 종료하였으며, 이후 십전대보탕을 복용하며 헤모글로빈 수치의 변화를 확인하였다. 조혈제 중단 후, 십전대보탕 치료를 시작한지 14일차까지 헤모글로빈은 약간의 증가 경향을 보이며 큰 변화 없이 11~12 g/dL 가량으로 측정되었다.

2) 입원 기간 이후

퇴원 후 약 4주 간격으로 지속적인 혈액검사를 진행하였다. 퇴원 후에는 십전대보탕을 복용하지 않았으며 신장내과 외래 진료를 통해 X년 11월 14일부터 methoxy-polyethylene glycol-epoetin beta 200 µg/0.3 ml 0.6 µg~1.2/kg(조혈제)을 매 2~4주마다 피하 주사하며 경구철분제(Iron 80 mg) 1Tab을 아침, 저녁 식후 30분으로 추가되었다.

조혈제를 주사하던 중 11 g/dL 이상 측정될 경우 중단하였으며, 이후에도 경구 철분제를 지속적으로 복용하였으나 헤모글로빈 수치는 크게 감소하였다.

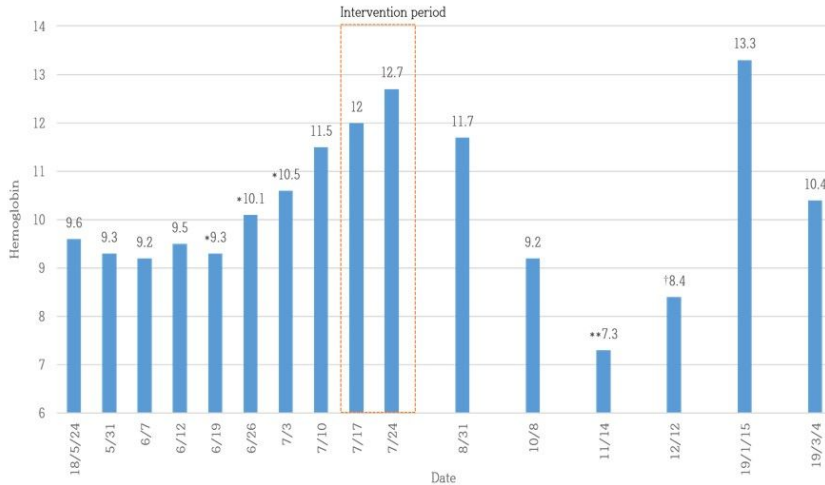


Fig. 1. Change of hemoglobin followed by intervention.

*Erythropoietin injection was done 3 days after. **Erythropoietin injection was done at the day. †Injection was done at the day and 2 weeks after.

2. Fatigue Severity Scale(FSS)(Fig. 2)

환자는 지속적으로 피로를 호소하던 자로, 십전 대보탕 복용 전과 후로 나누어 FSS를 직접 응답하게 하였다. 이에 35점에서 15점으로 약 20점 가량 감소하였다. 더불어 환자 스스로 피로도가 많이 감소하였다고 언급했다.

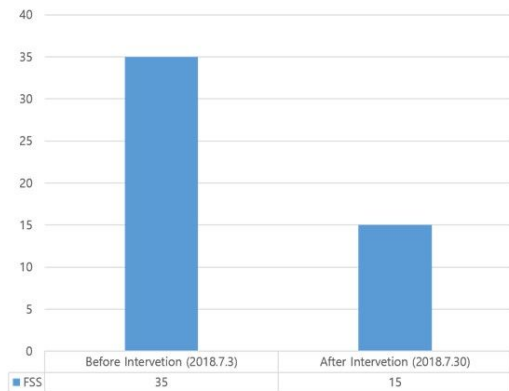


Fig. 2. Change of fatigue severity scale (FSS) score.

This graph shows FSS scores before and after intervention.

Ⅳ. 고 찰

만성 신부전 환자의 경우 조혈기 증상이 빈번하게 나타나게 되는데, 이는 Erythropoietin 생산 저하와 산중(acidosis)의 영향에 의해 조혈기능 저하, 혈소판 기능 저하 및 출혈 경향의 증가로 인해서 발생한다. 사구체 여과율이 25~50 ml/min/1.73 m² 이하로 감소하면서 빈혈이 나타나게 되며 일반적으로 30 ml/min/1.73 m² 이하에서 발생한다. 신성 빈혈은 헤모글로빈 수치가 성인 남성의 경우 13.5 g/dL, 성인 여성의 경우 12 g/dL 보다 낮을 경우 진단하고, 10.5-12.5 g/dL를 목표로 치료를 시작한다. 일반적으로 만성신부전에 의한 빈혈의 특성은 정색소성 정적혈구성 빈혈(normochromic normocytic anemia)로 저증식성(hypoproliferative)을 특징으로 한다^{4,5}.

우리나라에서 말기 신부전으로 혈액투석 치료를 받는 환자의 원인 신질환으로는 당뇨병성 신증, 사구체 신염, 고혈압성 사구체 경화증이 대부분이라고 보고되었다⁸. 당뇨병성 신증은 전체 말기 신부

전 환자의 가장 많은 원인이며, 단백뇨의 발생에 이어 신부전으로 진행되는 임상적 증후군이다⁹.

빈혈을 교정함으로써 만성신부전 환자의 삶의 질을 높일 수 있으며, 운동 능력의 향상, 심혈관계 합병증 발생율의 저하와 좌심실 비대증의 회복 등의 효과를 얻을 수 있다. 하지만 만성 신부전 환자의 경우 헤모글로빈이 13 g/dL 이상에서 총 사망률과 뇌혈관질환의 발생률이 증가하는 등 부작용이 발생할 확률이 높기 때문에 헤모글로빈 수치가 13.0 g/dL를 넘지 않는 것이 권고된다¹⁰. 따라서 헤모글로빈 수치가 11 g/dL 미만이거나 12 g/dL을 넘을 때는 조혈호르몬 용량의 조절해야 한다. 이 때 헤모글로빈 상승속도가 한 달에 1-2 g/dL이 되는 것을 목표로 조혈호르몬 용량을 조절하는 것이 필요하다.

ESA(erythropoiesis-stimulating agents, ESA) 치료로 만성신부전 환자들의 빈혈을 교정할 경우 임상적 예후가 개선되며 빈혈의 진행을 억제한다는 연구도 함께 보고된 바 있어 만성신부전 환자의 빈혈 치료에 중요하다. ESA는 피하 투여시 반감기가 27.2-30.6시간으로 비교적 짧은 Epoetin- α 와 반감기 48.8시간으로 비교적 긴 Darbepoetin(DA)- α 등으로 나뉜다¹¹.

환자가 복용한 십전대보탕의 경우 실험성 빈혈 등에 적혈구, 헤모글로빈 수치의 회복속도를 증가시켜주고, 혈중 농도를 높였으며 방사선 및 약물에 의해 발생한 빈혈에서도 WBC, RBC, Hb, Hct, PLT의 농도를 증가시켰다는 연구가 보고된 바 있다¹². 또한 십전대보탕을 투여한 환자의 혈액 및 혈청에서 백혈구, 적혈구, 헤모글로빈, 적혈구용적, 적혈구생성소(erythropoietin, EPO) 등이 증가하면서 동시에 T cell은 감소한 것으로 나타났다. 더불어 BUN, Creatinine 등은 감소하면서 소변량이 증가하는 것으로 보고되었다¹³.

또한 십전대보탕의 구성으로 팔진탕과 사물탕 복용군에서 적혈구, 헤모글로빈, 적혈구용적의 수치 향상이 나타나면서 조혈 기능 향상된 것이 확인되

었으며 특히 팔진탕은 간과 신장의 EPO mRNA 전사를 자극시키며 혈청 EPO 발현을 향상시키는 것으로 나타났다¹⁴. 빈혈로 유발된 쥐에 사물탕 구성성분 추출물 투여하여 조혈작용 비교하였을 때 특히 작약과 당귀에서 높은 조혈작용 확인되었으며 모든 추출물에서 헤모글로빈과 적혈구용적 모두 상승한 것이 보고되었다¹⁵.

증례의 환자는 본원 입원 전 본래 당뇨병성 망막병증 및 관련 질환의 과거력이 있던 자로, 본원 입원 후 지속적인 헤모글로빈 수치 감소와 관련하여 장내 출혈 소견 및 기타 관련 질환이 없어 만성 신부전에 의한 빈혈로 진단되었다. 이에 ESA 제제 투여를 시작하였으나 투여 시마다 헤모글로빈 수치가 주 1 mg/dL씩 빠른 속도로 증가하였다. 이후 조혈제의 추가 투여 없이 효과를 유지하기 위한 처치의 목적으로 십전대보탕을 투약하였다.

Darbepoetin의 경우 반감기가 약 50시간 내외로 이에 따라 투여 간격은 주로 1~2주며, 길어도 3~4주 내로 유지된다. 이에 환자에게 투여된 마지막 조혈제 이후 최소 1~2주 내에 헤모글로빈이 감소할 것으로 예상하였으나 십전대보탕을 복용하며 추가적인 감소는 나타나지 않았고, 주관적인 피로도 역시 지속적으로 개선된 것을 확인할 수 있었다.

환자는 입원 중 조혈제 주사 중단 이후 십전대보탕 복용하였으며, 복용 종료 후 약 4주 후까지 헤모글로빈 수치가 적정 수치로 유지되었다. 반면 퇴원 이후 시행한 혈액검사 상 헤모글로빈 수치 7.3 g/dL가 측정되어 조혈제 및 경구 철분제를 사용하였으며, 이후 13.3 g/dL까지 상승하였다. 하지만 조혈제를 중단한 이후 경구 철분제 복용을 지속하였으나 약 4주 후 10 g/dL으로 감소하였다. 이에 조혈제 중단 후 복용한 경구 철분제에 비하여 십전대보탕이 헤모글로빈 수치 유지에 보다 유익한 역할을 했을 것으로 사료된다.

하지만 십전대보탕 투여 전 조혈제 주사로 십전대보탕 단독의 헤모글로빈 상승 효과에 대해서는 확인이 불가하였으며, 조혈제 중단 및 경구철분제

복용 후 헤모글로빈 감소하였을 당시 십전대보탕을 재투약하여 직접적인 효과를 재확인할 수 없었다. 또한 십전대보탕 복용 기간이 길지 않아 장기간 복용할 경우 나타날 수 있는 부작용 및 영향에 대해서는 확인되지 않은 점이 한계라고 할 수 있다.

근래에 들어 당뇨에 이환된 환자가 급격히 많아졌을 뿐만 아니라 수명연장과 고령인구의 증가에 따른 환자군의 크기가 과거에 비해 매우 빠르게 커져가고 있다. 따라서 이들이 각종 질환으로 한방병원에서 치료를 받는 경우가 빈번해지고 한약투여에 대한 우려가 제기되어왔다¹⁶. 이와 같은 한방치료를 병행한다면 자연경과에 비해 빠른 증상 개선을 기대해 볼 수 있을 것이다.

V. 결 론

만성 신부전으로 인한 빈혈과 그로 인한 피로를 호소하던 환자에게 십전대보탕 투여를 통하여 검사 및 증상의 유의미한 개선이 나타났다.

참고문헌

1. Lim CS. Medical therapy in patients with chronic kidney disease. *J Korean Med Asso* 2012;55(4):381-9.
2. The Korean society of nephrology. Clinical nephrology. Seoul: Gwangmun; 2001, p. 593-725.
3. Oak CY, Kim NH. Anemia and nutrition in end stage renal disease patient. *J Korean Med Assoc* 2013;56(7):592-9.
4. Lim CS. Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Adults. *The Korean Journal of Nephrology* 2006;25(2):551-6.
5. The Korean society of Nephrology. Guideline of Anemia with Chronic Kidney Disease. *The Korean*

Journal of Nephrology 2009;28(1):S47-S58.

6. Kang RY, Kim HJ, Park EY, Jang JA, Seo HS, Kim JW. A Case Study of a Patient of Chronic renal failure. *The Korean Medicine Society for the Herbal Formula Study* 2009;17(2):195-201.
7. Chung KI, Song CH. Clinical Usefulness of Fatigue Severity Scale for Patients with Fatigue, and Anxiety or Depression. *Korean J Psychosomatic Medicine* 2001;9(2):164-73.
8. Jin DC. Current status of dialysis therapy for ESRD patients in Korea. *J Korean Med Assoc* 2013;56(7):562-8.
9. Isselbacher KJ, Bratinwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Harrison's Principles of Internal Medicine. Seoul: Jungdam; 1997, p. 258-9, 1372-84.
10. Rheu KH, Kim DH, Bae EJ, Park SU, Yoon SW, Ko CN. A Case Report of Improvement of Glomerular Filtration Rate and Anemia in Chronic Renal Failure through Herbal Medication. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2005; 26(2):498-505.
11. SY Kim, Song JO, Choi HJ, Yun SU, Jo YI, Lee CE, et al. Comparison of Once-Biweekly Administration of Epoetin- α with Darbeoetin- α in Chronic Kidney Disease Patients Not Receiving Dialysis. *The Korean Journal of Nephrology* 2010;29(5):562-9.
12. Kim JM, Jeon HJ, Cho CK, Lee YW, Yoo HS. Pancytopenia Improves with Compromised Liver Function in A Hepatocellular Carcinoma Patient Treated by Modified Sipjeondaabo-tang. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2013;34(4): 478-83.
13. Kim JH, Shin HK. Analysis of Biological Experiment on Immunoactivity of Sipjeondaabo-tang. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2012;26(5)

- :641-9.
14. Tian YN, Xiang YK, Wan GR, Wan D, Zhu HF, Wang T, et al. Effects and mechanisms of Bazhen decoction, Siwu decoction, and Sijunzi decoction on 50 fluorouracil-induced anemia in mice. *J Traditional Chinese medicine* 2016;36(4):486-95.
 15. Lee HW, Kim H, Ryuk JA, Kil KJ, Ko BS. Hemopoietic effect of extracts from constituent herbal medicines of Samul-tang on phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):6179-85.
 16. Kim DW. The Change of Renal Function in Diabetic Nephropathy and Chronic Renal Failure Patients with Long Term Herb Medication by Frequently Prescribed Formular. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2004;18(4):1207-12.