

신생아 황달의 예방적 치료에 대한 연구동향

정민정¹ · 강기완²

¹우석대학교 한의과대학 한방소아과학교실, ²우석대학교 한의과대학 한방내과학교실

Abstract

A Review of the Treatment to Prevent Neonatal Jaundice - Based on Traditional Chinese Medicine

Jeong Minjeong¹ · Kang Kiwan²

¹Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Woosuk University,

²Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Woosuk University

Introduction

Jaundice is one of the most common conditions found in neonatal period. Phototherapy is one of the main treatments for neonatal jaundice. However, several adverse effects of the phototherapy have been reported, including DNA damage recently. Therefore, a variety of treatments have been conducted to shorten the duration of phototherapy. Meanwhile, it has been hardly tried to prevent neonatal jaundice, but diverse approaches have been tried in traditional Chinese medicine (TCM) for many years. Therefore, this study aims to analyze the studies for the treatments to prevent neonatal jaundice based on TCM.

Materials and Methods

Various literatures have been searched via CNKI, and PubMed using the terms "neonatal jaundice" (新生儿黄疸, 胎黄, 胎疸) in category of 'Traditional Chinese Medicine', 'Traditional Chinese Medicinal Herbs' and 'Combination of Traditional Chinese Medicine With Western Medicine'. The search range included randomized controlled trials (RCTs), controlled clinical trials (CCTs), case reports, reviews and animal experiments published from 2013 to 2015.

Results

A total of 104 studies were found. 93 articles were excluded by reviewing the titles and abstracts. Out of the remaining 11 studies, 9 articles were RCTs, 2 articles were CCTs. The treatment used in neonatal babies in the studies were, using herbal remedies (meditation 5, bath 3 and retention enema 1) and the acupressure. All treatments were initiated within the first 24-48 hours after their birth. Then, there was a study that the subjects taken the herbal medicine were women during pregnancy. The outcome assessments used were the serum total bilirubin (TB), transcutaneous bilirubin measurement (TCB), the incidence of the hyperbilirubinemia, the duration time of the jaundice. Especially, TB, TCB and the incidence of the hyperbilirubinemia have decreased significantly more than that of the control group in the most of the results. No severe adverse events were reported in all articles reviewed.

Conclusions

Conventional treatment such as, herbal medicine in TCM, seems to be the effective way to prevent neonatal jaundice or hyperbilirubinemia. Therefore, the conventional treatment may be favorable choice for preventive treatment for neonatal jaundice.

Key words: Neonatal jaundice, Hyperbilirubinemia, Preventive medicine, Traditional chinese medicine, Herbal medicine

Received: November 2, 2016 • Revised: November 17, 2016 • Accepted: November 19, 2016

Corresponding Author: Jeong Minjeong

Dept. of Pediatrics, Woosuk University Korean Medicine Hospital, 46, Eoeun-ro, Wansan-gu, Jeonju-si, Jeollabuk-do, Republic of Korea.

Tel: +82-63-220-8619 / Fax: +82-63-220-8616

E-mail: vocation0313@gmail.com

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

신생아 황달은 신생아기에 흔히 관찰되는 질병 중 하나로, 입원치료를 요하는 질병 중 하나이다¹⁾. 만삭아의 60%, 미숙아의 80%에서 생후 1주 이내에 발생되며, 피부에 빌리루빈이 침착되어 노랗게 보이게 되어 발견하게 된다²⁾. 대부분의 경우 양성 경과를 보이지만, 경우에 따라 신경계에 손상을 일으키는 핵황달을 일으킬 수도 있어 주의를 요하는 질환이다³⁾.

신생아 황달의 일반적인 치료법은 광선요법 (phototherapy)으로, 파장이 425~475 nm인 청색 형광 빛에서 가장 많이 흡수되는 빌리루빈의 성질을 이용하는 치료법이다. 이 파장의 빛을 조사하여 간접 빌리루빈을 직접형으로 바꾸지 않고 소변으로 배설시키는 것이다^{4,5)}. 일반적으로 생후 나이, 재태 기간과 위험인자들의 유무에 따라서 광선치료 시행 여부 및 기간을 결정하게 된다⁶⁾. 광선요법은 혈청 빌리루빈치를 낮추는 가장 효과적인 방법의 하나이나, 부작용으로 묽은 변, 안구손상, 피부발진, 발열, 탈수, 오한, Bronze baby 증후군 등이 동반될 수 있으며^{4,5)}, 이외에도 입원에 의한 의료비용 부담과 신생아와 가족 간의 격리 등의 문제점이 보고되고 있다¹⁾. 최근의 연구에서는 DNA 등에 영향을 줄 수 있다고 보고된 바 있어⁶⁾ 광선요법의 치료 기간을 단축시키기 위한 치료법에 대한 연구⁷⁾들이 진행되고 있다.

한의학에서는 신생아 황달을 胎黃 또는 胎疸이라 하였으며, 先天要因으로 모체의 濕熱邪毒이 태아에게 전달되어 발생한다 하여 胎毒으로 인한 질환 중 하나로 인식하였다⁷⁾.

출산이 대부분 산부인과에서 이루어지고, 출생 후 1~3일 동안 산모와 신생아가 입원치료를 받는 현 의료 시스템 상에서 신생아를 대상으로 한 한의학적 처치가 거의 사장된 것이 현실이나, 중의학계에서는 신생아황달의 중서의결합치료, 중의치료 등 다양한 치료적 접근이 이루어지고 있으며, CNKI에도 관련 주제로 많은 연구들이 보고되고 있다.

이에 저자는 서양의학에서 신생아황달의 주요 치료법인 광선치료의 치료기간을 단축시키는 치료법의 필요성이 대두된 시점에서, 한의학을 이용한 신생아황달의 예방적 접근을 재조명하며, 또한 下胎毒法의 신생아 황달의 예방적 치료에 대한 근거를 찾아보고자한다. 따라서 최근 3년간 중의학 저널을 중심으로 신생아 황달의 예방적 치료에 대한 문헌을 검색하였다.

II. Materials and Methods

중의학에서 신생아 황달의 예방적 치료법과 관련된 문헌을 조사하기 위하여, 중국 논문검색사이트인 中國知識基礎設施工程 (CNKI, <http://acad.cnki.net>)을 이용하여 검색하였다. 검색식은 '新生儿黄疸' or '胎黃' or '胎疸'이었으며, 2012년부터 2015년 5월까지 발표된 문헌으로 한정하였다. 검색 카테고리는 'Traditional Chinese Medicine', 'Traditional Chinese Medicinal Herbs', 'Combination of Traditional Chinese Medicine With Western Medicine'으로 한정하였다.

위의 검색어로 검색된 문헌에 대하여 제목과 초록을 검토하여 문헌을 1차로 선별하였고, 이후 본문을 조사하여 신생아 황달을 예방하기 위한 목적으로 중의학적 치료법을 적용한 RCT (Randomized Controlled Trial), CCT (Controlled Clinical Trial) 연구문헌들을 선택하였다.

III. Results

CNKI에서 검색된 문헌은 총 104건이었다. 제목과 초록을 검토하여 신생아를 대상으로, 예방적 목적으로 중의학적 치료법을 적용한 문헌을 1차 선별하였다. 1차 선별된 문헌의 본문을 조사하여, RCT와 CCT 문헌을 최종 선택하였다. 결과적으로, 9편의 RCT, 2편의 CCT 문헌으로 총 11편의 논문이 선정되었다 (Table 1).

1. 연구대상

11편의 논문 중, 1편은 산모를 대상으로 하였으며 (Table 2), 나머지 10편은 생후 1~2일의 신생아를 대상으로 연구를 설계하였다 (Table 3).

2. 사용된 치료방법

각 연구에서 사용된 치료법은, 한약복용, 약물욕, 약물 보유관장, 경락 마사지였다.

한약복용을 통한 예방법을 보고한 논문은 총 6편이었으며, 이중 1편은 산모를 대상으로 임신 33, 35, 37, 39주에 한약을 먹여 태어날 아기의 황달을 예방하고자 하였고, 나머지 5편의 논문에서는 생후 1~2일의 신생아에게 한약을 복용시켜 신생아 황달의 예방효과를 살

Table 1. Studies to Prevent Neonatal Jaundice

First author (year)	Title	Journal
Yang (2014) ⁸⁾	The effect observation of Yinchen Chaihutang to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Forum Tradit Chin Med. 2014;29(2):35.
Wang (2014) ⁹⁾	The effect observation of traditional Chinese medicine in prevention neonatal hyperbilirubinemia.	J New Chin Med. 2014;46(5):138-40.
Wang (2013) ¹⁰⁾	The effect observation of rhubarb in preventing icterus neonatorum	Zhejiang Med Educ. 2013;12(11):62-3.
Wang (2012) ¹¹⁾	The effect observation of Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia	C J GMCM. 2012;27(11):2218-9.
Tong (2013) ¹²⁾	The effect observation of Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Strait Pharm J. 2013;25(6):184-5.
Gong (2012) ¹³⁾	The effect observation of Yinchen Wuling Tangjiang to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Chin Community Doctor. 2016;26:179-80.
Liu (2012) ²⁰⁾	The effect observation of retention enema using Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Jilin Med J. 2012;33(17):3670-1.
Wu (2012) ¹⁶⁾	The effect observation of a medicated bath using Tuihuangwaixiye to prevent neonatal hyperbilirubinemia	China Mod Med. 2012;19(15):92-3.
Liu (2014) ¹⁷⁾	The effect observation of a medicated bath using Tuihuangxunxifang to prevent neonatal hyperbilirubinemia	TCM Res. 2014;27(4):17-8.
Zhou (2013) ¹⁸⁾	The effect observation of Yinzhihuangfnagji to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Chin Med Mod Distance Educ China. 2013;11(1):16-7.
Zhao (2012) ³⁰⁾	A clinical research of meridian conditioning to prevent neonatal hyperbilirubinemia	Zhejiang University. 2012.

펴보았다.

3편의 연구에서는 약물욕의 신생아황달 예방효과를 살펴보고자 하였고 약물 보유관장, 추나 마사지를 치료법으로 사용한 논문은 각각 1편 이었다.

3. 처방 및 본초

사용된 처방의 구성은 Table 4 와 같다.

그 중 신생아를 대상으로 한 10편의 연구에서 사용된 본초를 빈도별로 분석하였으며, 가장 많이 사용된 본초는 茵陳, 梔子, 大黃 순이었다 (Table 5).

4. 유효성평가방법

각 논문에서 사용된 유효성 평가방법은 Table 3 에 제시하였다.

경피황달측정 또는 혈청빌리루빈 측정을 통해서 실험군 및 대조군의 황달수치, 황달발생률 및 고빌리루빈혈증 발생률 등을 비교하였다. 또한 태변의 배출기 간을 함께 분석하였다.

5. 치료결과 및 부작용

모든 논문에서 신생아황달에 대한 예방효과가 치료군에서 대조군에 비하여 유의하게 나타났으며 (Table

2, 3), 11편의 논문에서 부작용에 대하여 언급이 없었던 논문이 5편, 부작용이 없었다고 보고한 논문이 6편 이었다.

6. 논문의 질 분석

선정된 논문 중 RCT 논문을 Jadad scale과 van Tulder scale을 이용하여 논문의 질을 평가한 결과는 Table 6에 나타내었다.

IV. Discussion

신생아에서 황달이 흔한 이유는 여러 가지 이유가 있지만 신생아기 혈액소의 70%를 차지하는 주성분인 Hb F의 상대적인 짧은 수명과 신생아 간의 빌리루빈 제거 능력의 저하로 인한 것이 주요 원인이다²⁾. 신생아 황달의 관리 시 고빌리루빈혈증, 특히 핵황달 발생의 위험성을 줄이기 위한 노력이 필요하며, 주요 치료법은 광선요법이다. 광선요법은 425~475 nm인 청색 형광빛에서 빌리루빈이 가장 많이 흡수되는 성질을 이용하여 간접 빌리루빈을 직접형으로 바꾸지 않고 소변으로 배설시키는 방법이다^{4,5)}.

Table 2. Studies of Treatment for Pregnant Women to Prevent Neonatal Jaundice

First author (year)	Subjective (days)	Study design, sample size	Experimental intervention		Control intervention	Outcome assessment	Results		Statistical analysis	Adverse events
			Prescription (Method of Administration)	Regimens			Control group	Experimental group		
Yang (2014)	Pregnant women	RCT A) Control group (n=31) B) Experimental group (n=31)	Yinchenchaohuang (Oral medication)	33, 35, 37, 39 weeks pregnant	No Intervention	The incidence of jaundice (%)	Control group: 87.10 Experimental group: 29.03	p<0.01	χ^2 -test	Not mentioned

Table 3. Studies of Treatment for Newborn Baby to Prevent Neonatal Jaundice

First author (year)	Subjective (days)	Study design, sample size	Experimental intervention		Control intervention	Outcome assessment	Results		Statistical analysis	Adverse events
			Prescription (Method of Administration)	Regimens			Control group	Experimental group		
Wang (2014)	Neonatal baby (2d)	CCT A) Control group (n=756) B) Experimental group (n=515)	Atractyloids Rhizoma granules (Oral medication)	• 5 g, twice a day • Not definite (everyday during hospitalization period)	No Intervention	The incidence of jaundice (%)	Control group: 14.02 Experimental group: 8.74	p<0.01		Not mentioned
Wang (2013)	Neonatal baby (1d)	RCT A) Control group (n=156) B) Experimental group (n=150)	Rhei Rhizoma tea (Oral medication)	• 15-20 ml, once a day, for 3 consecutive days	No Intervention	Occurrence time of yellow stool emitting (hour) TCB (mg/dl) after first 24 hours 48 hours 72 hours 96 hours	Control group: 6.80 ± 52.11 9.86 ± 2.23 10.02 ± 1.66 11.80 ± 4.59 Experimental group: 8.23 5.68 0	p<0.01	T-test χ^2 -test	Not mentioned
Wang (2012)	Neonatal baby (1d)	RCT A) Control group (n=280) B) Experimental group (n=305)	Yinguihuangkoufuye (Oral medication)	• 5 ml, twice a day, for 3 consecutive days	No Intervention	sTB after first 72 hours (µmol/L) The incidence of hyperbilirubinemia (number)	Control group: 192.45 ± 8.05 Experimental group: 138.12 ± 7.13	p<0.01	U test	Not mentioned
Tong (2013)	Neonatal baby (2d)	RCT A) Control group (n=59) B) Experimental group (n=59)	Yinguihuangkoufuye (Oral medication)	• 3.3 ml, three times a day for 5 consecutive days	No Intervention	sTB after first 5 days (µmol/L) TCB after first 5 days (mg/dl) The duration of jaundic (day) The duration of emitting meconium (day) Number of defecation in a day Sleeping hours in a day Crying hours	Control group: 189.7 ± 66.1 15.5 ± 3.7 12.1 ± 2.4 4.3 ± 0.5 3.0 ± 0.3 20.5 ± 2.4 61.2 ± 15.7 Experimental group: 151.2 ± 33.5 9.6 ± 2.5 7.2 ± 1.5 2.2 ± 0.3 4.5 ± 0.6 17.3 ± 1.2 45.2 ± 11.5	p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05 p<0.05	χ^2 -test T-test	No adverse events

First author (year)	Subjective (days)	Study design, sample size	Experimental intervention		Control intervention	Outcome assessment	Results			Statistical analysis	Adverse events
			Prescription (Method of Administration)	Regimens			Control group	Experimental group	p		
Gong (2012)	Neonatal baby (1d) · CS	RCT A) Control group (n=118) B) Experimental group (n=120)	Yinchewulingtangjiang (Oral medication)	· 5 ml, three times a day	No Intervention	TCB (mg/dl) after first 3 days 5 days The duration of jaundice (day) The incidence of hyperbilirubinemia (%)	Control group	Experimental group	p	T-test χ^2 -test	No adverse events
							7.16 ± 0.66 9.56 ± 2.27	6.01 ± 0.37 8.24 ± 1.60	p<0.01		
							15.35 ± 1.89 18.11	11.05 ± 1.18 4.17	p<0.01		
Liu (2012)	Neonatal baby (1d)	RCT A) Control group (n=412) B) Experimental group (n=388)	Yinguihuangkoufuye (Retention enema)	· 5 ml once a day for 3 consecutive days	No Intervention	sTB increase after first 72 hours (µmol/L)	Control group	Experimental group	p	T-test	No adverse events
							170.23 ± 5.86	137.58 ± 6.98	p<0.01		
Wu (2012)	Neonatal baby (2d) · CS	RCT A) Control group (n=80) B) Experimental group (n=80)	1) Tuihuangxiye (Bath) 2) Phenobarbital (Oral medication) 3) Jiaweiyinchenzhang (Oral medication)	1) 15~20 min, once a day, for 3 consecutive days 2) 8 mg, once a day, for 3 consecutive days 3) 5 ml, three times a day for 3 consecutive days	2) , 3)	Occurrence time of jaundice (hours) TCB (mg/dl) after first 48 hours 72 hours 10 days sTB after first 7 days (µmol/L) The incidence of hyperbilirubinemia (%)	Control group	Experimental group	p	T-test χ^2 -test	No adverse events
							51.23 ± 13.82	55.27 ± 15.22	p>0.05		
							9.87 ± 1.26 12.78 ± 1.97	8.27 ± 1.5 11.21 ± 1.47	p<0.05		
							8.27 ± 1.33	7.62 ± 1.15	p<0.05		
							218.73 ± 30.85	187.32 ± 28.75	p<0.05		
Liu (2014)	Neonatal baby (2d)	RCT A) Control group (n=60) B) Experimental group (n=60)	Tuihuangxunxiang (Bath)	· 15~20 min a day for 5 consecutive days	Yinzhihuang granules (Med) 1 g three times a day · 5 consecutive days	Occurrence time of jaundice (hours) sTB (µmol/L) after first 3 days 6 days 15 days The incidence of hyperbilirubinemia (%)	Control group	Experimental group	p	T-test χ^2 -test	No adverse events
							55.7 ± 1.82	60.2 ± 3.42	p<0.01		
							8.50 ± 0.30 10.90 ± 1.53	7.33 ± 1.29 9.55 ± 2.11	p<0.01		
							6.69 ± 1.49	5.87 ± 1.15	p<0.01		
							12	4	p<0.05		
Zhou (2013)	Neonatal baby (1d)	CCT A) Control group (n=80) B) Experimental group (n=80)	Yinguihuangfang (Bath)	· Twice a day for 3 consecutive days	No Intervention	The incidence of jaundice (%) sTB after first 3 days (µmol/L) The time of the first meconium emitting (hours) The duration of emitting meconium (hours)	Control group	Experimental group	p	T-test χ^2 -test	No adverse events
							11.25	1.25	p<0.05		
							186.42 ± 8.85 8.68 ± 3.01	132.96 ± 7.08 5.93 ± 2.68	p<0.05		
53.42 ± 4.63	40.28 ± 3.17	p<0.05									
Zhao (2012)	Neonatal baby (2d)	RCT A) Control group (n=90) B) Experimental group (n=90)	Acupressure, once/day, for 28 consecutive days · Each group was treated by different acupressure	No Intervention	TCB (mg/dl) after first 4 days 6 days 14 days 28 days The incidence of hyperbilirubinemia (%) Occurrence time of yellow stool emitting (hours) Stool frequency in a day (number)	Control group	Experimental group	p	T-test χ^2 -test	Not mentioned	
						9.9 ± 2.8 10.2 ± 3.0	9.0 ± 2.7 9.3 ± 2.7	p<0.05			
						7.5 ± 2.8 5.1 ± 2.0	6.7 ± 2.5 4.5 ± 1.8	p<0.05			
						31	18	p=0.037			
						64.3 ± 15.2	57.1 ± 14.5	p<0.01			
4.1 ± 0.9	3.6 ± 1.0	p<0.01									

First author (year)	Subjective (days)	Study design, sample size	Experimental intervention		Control intervention	Outcome assessment	Results		Statistical analysis	Adverse events
			Prescription (Method of Administration)	Regimens			Control group	Experimental group		
						Neonatal babys emitting yellow stool within the first 72 hours (%)	59	83	χ^2 -test	
						Physiological decrease of body weight (g)	150.7 ± 61.3	131.0 ± 60.8	p<0.05	T-test
						Body weight (g) after first 1 day	3404.8 ± 321.7	3312.8 ± 353.4	p>0.05	T-test
						28 days	4245.0 ± 304.6	4368.3 ± 347.3	p<0.05	
						Physiological characteristics of TCM (number)	a: 70 b: 19 c: 1	a: 67 b: 23 c: 0	p>0.05	χ^2 -test
						After first 1 day	a: 77 b: 13 c: 0	a: 85 b: 5 c: 0	p<0.05	
						After first 28 days				
						The change of physiological characteristics (number)	a: 70→77	a: 67→85	p=0.178	χ^2 -test
						after first 1 day→after first 28 days	b + c: 20→13	b + c: 23→5	p<0.001	

TICB: transcutaneous bilirubin measurement, sTB: serum total bilirubin, Hyperbilirubinemia: sTB>220 μmol/L, C/S: cesarean section

Table 4. Prescription of Herbs in Prescription to Neonatal Baby

First author (year)	Prescription	Herbs
Yang (2014)	Yinchenchaituang	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Scutellariae Radix, Glycyrrhizae Radix, Bupleuri Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Rehmanniae Radix, Junci Medulla
Wang (2014)	Atractylodis Rhizoma granules	Atractylodis Rhizoma Alba
Wang (2013)	Rhei Rhizoma tea	Rhei Rhizoma
Wang (2012)	Yinguihuangkoufuye	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Scutellariae Radix, Lonicerae Flos
Tong (2013)	Yinguihuangkoufuye	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Scutellariae Radix, Lonicerae Flos
Gong (2012)	Yinchenwulingtangjiang	Artemisiae Capillaris Herba, Hoelen, Polyptorus, Cinnamomi Ramulus, Alismatis Rhizoma, Atractylodis Rhizoma Alba
Liu (2012)	Yinguihuangkoufuye	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Scutellariae Radix, Lonicerae Flos
Wu (2012)	Tuihuangxiye (Bath)	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Rhei Rhizoma, Glycyrrhizae Radix, Bupleuri Radix, Atractylodis Rhizoma Alba, Hoelen, Curcumae Radix, Lysimachiae Herba, Plantaginis Semen, Codonopsis Pilosulae Radix, Galli Stomachichum Corium, Aurantii Immatutus Fructus, Hordei Fructu Germinatus, Salviae Miltiorrhizae Radix
Liu (2014)	Tuihuangxunxiang	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Rhei Rhizoma, Menthae Herba, Cataegi Fructus, Cnidii Rhizoma
Zhou (2013)	Yinguihuangfang	Artemisiae Capillaris Herba, Gardeniae Fructus, Rhei Rhizoma, Glycyrrhizae Radix

Table 5. Frequency of Herbs in Prescription to Neonatal Baby

Frequency	Herbs
9	Artemisiae Capillaris Herba
8	Gardeniae Fructus
5	Rhei Rhizoma
4	Scutellariae Radix, Glycyrrhizae Radix
3	Lonicerae Flos, Atractylodis Rhizoma Alba
2	Bupleuri Radix, Hoelen
1	Menthae Herba, Crataegi Fructus, Cnidii Rhizoma, Rehmanniae Radix, Junci Medulla, Polyporus, Cinnamomi Ramulus, Alismatis Rhizoma, Atractylodis Rhizoma, Curcumae Radix, Lysimachiae Herba, Plantaginis Semen, Codonopsis Pilosulae Radix, Galli Stomachichum Corium, Aurantii Immaturus Fructus, Hordei Fructu Germinatus, Salviae Miltiorrhizae Radix

Table 6. Quality Evaluation of RCTs

First author (year)	Tools	
	Jadad scale	van Tulder scale
Yang (2014)	1	4
Wang (2013)	1	4
Wang (2012)	1	4
Tong (2013)	0	4
Gong (2012)	1	3
Liu (2012)	1	4
Wu (2012)	1	4
Liu (2014)	1	4
Zhao (2012)	0	4

서양의학에서는 신생아 황달의 발생을 예방하기 위한 치료적 접근이 일반적이지 않은 반면에, 중의학계에서는 신생아황달 예방에 대한 중서의결합치료, 중의치료 등 다양한 치료적 접근이 이루어지고 있었기에 본 연구에서는 문헌검색을 통해 11편의 임상논문들을 분석을 진행하였다.

11편의 논문 중, 1편은 산모를 대상으로 하였으며 (Table 2), 나머지 10편은 생후 1~2일의 신생아를 대상으로 연구를 설계하였다 (Table 3).

Yang (2014)⁸⁾의 연구에서는 산모를 대상으로 임신 33, 35, 37, 39주에 한약을 먹여 태어날 아기의 황달을 예방하고자 하였는데, 이는 황달의 원인을 胎熱로 보는 한의학적 관점에서 접근한 것이다. 한의학에서는 신생아 황달의 원인으로 모체의 濕熱邪毒이 태아에게 전달되어 발생할 수 있다는 先天要因을 다루고 있는데, 이는 신생아 황달을 胎毒으로 인한 질환의 하나로 인식한 것이다⁷⁾. 이에 모체의 습열사독을 제거하기 위한 방법으로, 임신 33, 35, 37, 39주에 茵蔯柴胡湯을 복용하였으며, 치료군에서 대조군에 비해 향후 태어난 아기의 황달의 발생빈도가 유의하게 낮았다. 산모에게 한약을 먹여 치료한 RCT 연구는 1편뿐이었으며, 추가적인 연구가 필요할 것

으로 사료된다.

Wang (2014)⁹⁾, Wang (2013)¹⁰⁾, Wang (2012)¹¹⁾, Tong (2013)¹²⁾, Gong (2012)¹³⁾의 논문에서는 신생아에게 한약을 복용시켜 신생아 황달의 예방효과를 살펴보았다. Wang (2014)⁹⁾과 Tong (2013)¹²⁾의 연구에서는 생후 2일째부터 한약복용을 시작하였으며, Wang (2013)¹⁰⁾, Wang (2012)¹¹⁾, Gong (2012)¹³⁾의 연구에서는 생후 1일째부터 한약복용을 시작하였다. 한약의 복용기간은 1일에서 5일로 다양하였다. 복용한 한약의 종류와 그 구성약재는 Table 3, 4에 나타내었다. 5편 모두에서 치료군이 대조군에 비해 신생아 황달의 예방에 있어 유의한 효과를 나타내었다 (Table 3). 생애 초기의 한약 복용에 대한 거부감이 있는 우리나라의 실정과 달리¹⁴⁾ 태어난 첫날 및 그 다음날부터 치료가 시행되고 있었다. 그 중 3편의 논문⁹⁻¹¹⁾에서는 부작용에 대한 언급이 없었으며, 2편¹²⁻³⁾에서는 부작용이 없었다고 보고하였다.

신생아는 전반적으로 대사가 저하되어 있고 약물에 대한 감수성이 증가되어 있으며, 체중에 비해 체표면적이 상대적으로 크고, 혈청 단백질 및 단백질 결합 친화력의 변동, 태아성 혈액소의 존재, 신기능의 저하, 약력학적 반응의 변화, 주변 온도 변화에 민감

한 체온 변화 및 재태 기간에 따른 지방과 수분 함량의 변동 등을 고려해야 하여 신중히 약물을 투여하여야한다¹⁵⁾. 상기 논문에서는 별다른 부작용을 보고하지 않았기에 비교적 안전하다고 볼 수 있으나 더 많은 연구가 필요하며, 상기 논문에서 사용된 약물의 용량과 복용기간을 참고하여 치료적 접근을 고려해 볼직하다.

Wu (2012)¹⁶⁾, Liu (2014)¹⁷⁾, Zhou (2013)¹⁸⁾의 연구에서는 약물욕의 신생아황달 예방효과를 살펴보고자 하였다. 생후 1~2일에 약물욕을 시행하였으며, 치료군이 대조군에 비해 신생아 황달의 예방에 유의한 결과를 나타내었다.

피부는 약물흡수의 중요한 경로이지만 간과되는 경우가 많은데, 특히 소아의 피부는 성인에 비해 각질층이 얇고 수분함량이 많으며, 상대적으로 체중 당 체표면적이 크기 때문에 경피제를 통한 약물의 흡수가 향진될 수 있다¹⁹⁾. 또한 신생아의 경우 체중에 대한 체표면적의 비율이 성인에 비해 3배 이상 크기 때문에 피부는 신생아에게 중요한 약물 투여 경로가 될 수 있다¹⁹⁾. 아울러 발열 및 난방기나 뜨거운 욕조 같이 외부에서 가해지는 열로 인해 약물의 투과 속도가 높아질 수 있다¹⁵⁾. 약물욕은 전신을 통하여 흡수면적이 넓으며, 따뜻한 물을 이용하므로 약물의 투과 및 흡수에 유리한 점이 있다.

뿐만 아니라, Liu (2014)¹⁷⁾, Zhou (2013)¹⁸⁾의 연구에서는 대조군으로 한약의 투여가 이루어졌으며, 한약의 경구 복용보다 약물욕이 황달 예방 효과가 더 뛰어난 것으로 보고되었다. 신생아에서 일반적으로 경구투여를 통한 약물의 흡수력은 낮은 경우가 많고, 피부를 통한 약물의 흡수는 증가되어있는 점으로 인한 결과로 보인다. 신생아에게 한약을 먹이는 것에 거리낌이 있는 현 실정에서, 비교적 거부감이 덜한 약물욕을 선택하여 신생아 치료에 응용해볼 수 있는 가능성을 검토해볼 필요가 있다고 생각된다.

Liu (2012)²⁰⁾의 연구는 약물 보유관장을 통하여 신생아황달을 예방하고자 하였다.

관장요법이란 전제나 관장액 등의 제형으로 약물을 항문에 삽입 혹은 점적하는 약물 외용법의 일종으로 직장을 통하여 약물을 투여 하는 치법이다²¹⁾. 그 중 보류관장은 약액이 장시간 동안 장내에 머무르게 하는 관장이다²²⁾. Liu (2012)²⁰⁾의 연구에서는茵 梔黃口服液을 이용한 보유관장으로 약물의 결장 내 흡수 효과 및 관장을 통한 장운동 개선 효과를 증진시켜 담즙의 배설을 용이하게 하는 목적으로 사용되

었다. 치료군이 대조군에 비해 황달 수치가 유의하게 낮았고 고빌리루빈혈증의 발생이 낮았으나, 보유관장을 사용한 논문은 1편으로 향후 안전성과 효과에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

문헌에서 경구투여, 약물욕, 보유관장의 목적으로 사용된 한약처방은 Table 4에 나타내었다. 사용빈도 별로 분석을 해보면, 가장 많이 사용된 본초는茵 藜, 梔子, 大黃이었다.

茵 藜은 국화과 (Compositae)에 속한 다년생 초본인 사철쭉 (*Artemisia capillaris* Thunberg)의 전초를 건조한 것으로, 清利濕熱, 退黃疸의 효능이 있다. capillin, capillene, capillone, capillarin, 6,7-dimethyl, capillarin, 4'-methylcapillarin 등을 함유하고 있으며,茵 藜의 알코올 추출물, 물 추출물 또는 정유와 scoparone은 건강한 동물 및 간 장애 모델 동물 모두에서 담즙분비를 증가시키는 것으로 보고되어 알려져 있다²³⁾. Scoparone은 콜린상 작용물질이라는 것이 밝혀졌으며, 마취시킨 쥐의 십이지장에 scoparone을 투여하면 담즙분비를 촉진하고, 이러한 콜린상 효과는 capillarin, methylcapillarin, capillartemisin A와 B에서 모두 관찰된 바 있다²⁴⁾.

梔子是 꼭두서니과 (Rubiaceae)에 속한 상록관목인 치자나무 (*Gardenia jasminoides* Ellis)의 성숙한 과실을 건조한 것으로, 瀉火除煩, 清熱利尿, 涼血解毒의 효능이 있다. geniposide, genipin, gentiobioside, gardenoside, crocin 등을 함유하고 있으며, 담즙분비 작용 및 간보호 작용이 보고된 바 있다²³⁾. α-naphthyl isothiocyanate (ANTT)로 유도한 흰쥐 간 장애 모델 동물에서 geniposide가 혈중 빌리루빈, GPT, GOT 등의 생화학 수치뿐만 아니라 병리학적 조직 검사에서도 유의하게 저하시켰다. 흰쥐와 토끼의 담즙 분비는 이 약의 에탄올 추출물 또는 이 약의 주성분인 genipin 또는 crocetin으로 증가되며, gardenoside는 혈중 bilirubin을 낮춘다. Genipin은 경구투여, 복강투여, 담관 내 투여 모두에서 흰쥐의 담즙성분을 증가시켰다. 이외에도 梔子の 에탄올 추출물은 토끼의 혈중 bilirubin을 감소시켰고 bilirubin의 대사를 촉진하는 것이 보고된바 있다²⁵⁻⁶⁾.

大黃은 마디풀과 (Polygonaceae)에 속하는 다년생 초본인 장엽대황 (금문대황) (*Rheum palmatum* L.), 탕구트대황 (서대황) (*Rheum tanguticum* Maxim.), 또는 약용대황 (*Rheum officinale* Baillon)의 뿌리 및 뿌리줄기로서 주피를 제거한 것으로, 瀉熱通腸, 涼血解毒, 逐瘀經痛하는 효능이 있다²³⁾.

大黃은 안트라퀴논계 화합물인 chrysophanol, emodin, aloe-emodin, rhein, physcion, sennoside A, B, C, D, E 등을 함유하고, 스틸벤계 화합물인 rhaponticin, piceid, deoxyrhaponticin 등을 함유하고 있다²³⁾.

大黃은 잘 알려진 사하제이며, 활성성분은 anthraquinone 유도체이고 대표적인 성분으로는 sennoside이다. 大黃은 대장에서 작용하는 사하제이며, 사하 효과는 sennoside 함량과 비례한다. sennoside A를 보통동물에 경구 투여하거나 sennisin을 보통동물 또는 무균동물에 장내내 투여하였을 때는 사하 효과를 나타내나, sennoside A를 무균동물에 투여하였을 때는 효과가 없다. 또한 보통동물에 chloramphenicol과 같이 병용 투여했을 때도 사하 효과가 현저히 감소하였다. 이러한 효과는 장내세균에 의해 sennoside A가 sennidin으로 전환되어 약효를 발휘하거나, 장내세균에 의해 rheinanthrone으로 더 대사되어 보다 우수한 사하 효과를 나타낸다. 이 대사체들은 장관의 연동운동과 장내에 수분 저류를 발생시켜 효율적으로 사하 효과를 나타낸다. 실질적으로 점막세포에는 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 의 작용에 의해 Na^+ 이온의 이동으로 수분을 흡수하고 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ 의 공동수송체 (cotransporter)에 의해 Cl^- 이온을 분비하면서 수분을 배출하게 된다. 大黃의 에탄올 추출물은 Na^+ 이온의 이동보다는 Cl^- 이온의 이동에 더 큰 영향을 미쳐 사하작용을 나타내는 것으로 보이는데, 이는 마자인, 과두의 경우에도 동일하다²⁷⁾. 그러므로 大黃을 경구 투여하였을 때 약효는 투여 후 바로 나타나는 것이 아니라 장내세균에 의해 대사되는 수 시간 후에 약효가 나타나게 되는 경우가 많다²³⁾.

大黃은 담낭의 수축을 촉진하고 담즙 분비를 증가시킨다. 또한 bilirubin 및 담즙산의 양도 증가시킨다. 특히 α -naphthyl isothiocyanate의 경구투여는 36시간 이내에 담즙 정체성 간염 (cholangiolitic hepatitis)을 유발시키는데, rhein, aloe-emodin 및 physione의 경우 담즙정체성 간염 상태에서 증가되는 GOT, GPT, 총 빌리루빈 양을 현저히 억제한다. 그 중에서도 rhein이 가장 강한 효능을 나타내며, emodin 또는 chrysophanol의 경우 약한 정도의 효능을 보인다²⁸⁾.

이상의 약리학적 작용을 볼 때, 문헌에서 다용된茵陳, 梔子, 大黃은 모두 담즙 배설에 유의한 효과를 나타내는 약물이며, 따라서 신생아 황달의 예방 뿐만 아니라 치료에도 적용해볼 수 있다. 다만 大黃의 경우, 사하작용을 나타내는 sennidin 및 rheinanthrone은 장내세균총에 의해 변환되어야 하는데, 신생아의

장내는 생애 초기에는 무균 상태며, 태어난 직 후부터 급격히 장내세균총이 형성되기 시작하므로²⁹⁾, 大黃의 사하작용을 목적으로 사용할 때는 이러한 점을 충분히 고려하여야한다. Wang (2013)¹⁰⁾의 연구에서는 大黃의 단독 사용으로 태변배출속도가 빨라지며, 황달수치의 상승도 예방하는 것을 보고하였는데, 이를 미루어 볼 때 rhein을 통한 담즙 분비 증가 효과로 인해 유의한 결과를 나타낸 것으로 보인다.

Zhao (2012)³⁰⁾의 연구에서는 추나 마사지 (經絡調理)를 이용하여 신생아 황달을 예방하고자 하였다. 신생아의 안색, 대변횟수, 호흡, 활동정도, 울음, 수면 시간 등을 기준으로 平衡, 偏熱, 偏寒으로 변증하고, 각 군별 변증에 해당하는 추나 마사지를 시행하였다. 주로 사용된 추나 마사지 혈위는 脾經 (엄지손가락 끝의 지문면), 肺經 (무명지의 지문면), 腎經 (새끼손가락의 지문면), 肝經 (식지의 지문면) 등으로 변증에 맞추어 補瀉하였다. 치료군은 추나 마사지를 시행하였으며, 대조군은 무처치였다. 치료군에서 대조군에 비하여 경피측정황달수치, 고빌리루빈혈증의 발생률이 감소하였으며, 뿐만 아니라 태변 배출이 촉진되어 태변 후 정상변으로 변화되는 기간이 짧아지는 것을 보여주었다. 소아의 추나 마사지는 중의학에서는 다양한 질환에서 주요한 치료법 중 하나로 상용되고 있으나, 한의학에서는 현재 치료적 접근이 낮으며 관련 논문도 미미한 실정으로, 향후 연구 및 실제적 접근이 필요하다 사료된다.

각 논문에서 사용된 유효성 평가방법은 테이블 Table 3에 제시한 바와 같이, 경피황달측정 또는 혈청빌리루빈 측정을 통해서 실험군 대조군에서의 황달수치, 황달발생률 및 고빌리루빈혈증 발생률 등을 비교하였다. 또한 Wang (2013)¹⁰⁾, Tong (2013)¹²⁾, Zhou (2013)¹⁸⁾, Zhao (2012)³⁰⁾의 연구에서는 태변의 배출기간 또는 태변 후 정상변으로 바뀌는 시기를 함께 분석하였다.

빌리루빈은 헴 (heme)이 들어 있는 단백질 (혈색소, 마이오글로빈, 사이토크롬 등)이 세망내피계에서 heme oxygenase, biliverdine reductase 등에 의해 대사되어 생성된다. 이렇게 생성된 빌리루빈은 불포합성 또는 간접 빌리루빈이라고 부르며 혈청 알부민과 결합하여 간으로 운반되고 간세포질 내의 Y-단백과 결합하여 무과립 소포체로 이동하여 uridine diphosphoglucuronic acid (UDP) glucuronyl transferase에 의하여 포함되어 직접 빌리루빈으로 변환된 후 담세관으로 배설된다. 장으로 배설된 빌리루빈은 장내세균에

의하여 urobilirubin으로 바뀌어 배설된다³¹⁾. 따라서 태변의 배출이 원활하면 신생아 황달의 발생률이 낮아지는 것으로 보고되고 있다³²⁾.

Wang (2013)¹⁰⁾, Tong (2013)¹²⁾, Zhou (2013)¹⁸⁾, Zhao (2012)²⁹⁾의 연구에서는 치료군이 대조군에 비해 태변의 배출기간 또는 태변 후 정상변으로 바뀌는 시기가 짧았으며, 이는 태변의 배출이 촉진된 결과로 이러한 기전으로 치료군에서 대조군에 비해 신생아 황달의 발생률이 낮거나, 낮은 황달 수치를 나타내었다.

태변의 배출을 원활히 하는 것은 下法으로 볼 수 있으며, 이는 胎熱 및 胎毒을 신생아 황달, 즉 胎黃의 원인으로 보고, 下法으로 이를 제거하여 황달을 예방하고자 하였던 下胎毒法과 일맥상통하는 부분이다.

신생아 황달은 한의학에서는 胎黃 또는 胎疸이라 하였으며, ‘先天要因으로 모체의 濕熱邪毒이 태아에게 전달되어 발생한다.’라고 하여 胎毒으로 인한 질환 중 하나로 인식하였다⁷⁾. 下胎毒法은 吐法 및 下法으로 나뉘볼 수 있는 데 특히 下法의 효과가 있는 약물을 선택하여 사용할 경우 태변의 배출을 촉진시키고 결과적으로는 담즙의 배설 역시 촉진하게 된다. 下胎毒法을 응용하면 신생아 황달의 발생률 또는 빌리루빈 수치를 감소시키거나 병의 경과를 단축시키는 등의 예방 효과가 있으리라 본 저자는 예전의 논문³³⁾을 통해 주장한 바 있으며, 본 연구 결과는 이를 뒷받침하는 근거가 될 수 있을 것이라 사료된다.

중의학의 신생아황달 치료에 대한 예방적 접근에서, 비록 검색된 문헌 상 下胎毒法이라는 언급은 없으나, 사용시기와 목적, 그리고 작용 및 효과가 일치되는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 예방의학적 관점에서 下胎毒法이 가지는 가치를 재고할 필요가 있는 것으로 보인다.

출산이 대부분 산부인과에서 이루어지고, 출생 후 1~3일 동안 산모와 신생아가 입원치료를 받는 현 의료 시스템 상에서 신생아를 대상으로 한 한의학적 처치가 거의 사장된 것이 현실이나, 중의학계에서는 신생아황달의 중서의결합치료, 중의치료 등 다양한 치료적 접근이 이루어지고 있었으며, 본 연구에서는 그 중 예방적 접근에 관한 논문을 분석하였다. 본 논문의 한계는 선택된 문헌의 질이 낮은 점으로, 향후 추가적인 연구 및 잘 설계된 임상연구를 통한 근거의 구축이 필요할 것으로 보인다. 아울러 신생아 황

달의 예방적 치료에 한의사들의 실제적인 접근을 좀 더 높일 수 있도록 제도적인 개선이 필요하며, 임상 현장에서 한약복용 뿐만 아니라 약물욕, 추나 마사지 등을 통한 다양한 시도를 포함한 적극적인 노력을 해야 함을 강조하는 바이다. 또한 이를 통해 광선치료의 부작용을 예방하고, 광선치료로 인한 모성과의 단절 등을 예방할 수 있을 것이라 사료된다.

V. Conclusion

중의학에서 신생아 황달의 예방적 치료법과 관련된 문헌을 조사하기 위하여 CNKI를 이용하여 ‘新生儿黄疸’ or ‘胎黃’ or ‘胎疸’로 검색한 결과는 다음과 같다.

1. 최종 선정된 논문은 총 11편으로, 1편은 산모를 대상으로 하였으며 나머지 10편은 생후 1~2일의 신생아를 대상으로 연구를 설계하였다.
2. 사용된 치료법은 한약복용, 약물욕, 약물 보유 관장, 추나 마사지였으며, 모든 연구에서 치료군이 대조군에 비하여 신생아 황달의 예방에 있어 유의한 효과를 나타내었다. 6편의 논문에서는 부작용이 없었다고 보고하였으며, 나머지 논문에서는 관련된 언급이 없었다.
3. 사용빈도가 높은 한약제는 茵陳, 梔子, 大黃 순이었다.
4. 중의학에서 한약치료와 같은 전통적 치료가 신생아 황달과 고빌리루빈혈증의 예방에 효과적인 것으로 나타났으며, 下胎毒法과도 일맥상통하는 면이 있었다.

References

1. Kwon JB, Oh MH, Sim JG, Kim MH. Effect of oral administration of dioctahedral smectite and cholestyramine with phototherapy in the treatment of neonatal hyperbilirubinemia. J Korean Soc Neonatal. 2000;7:39-44.

2. Lee SL. Neonatal jaundice. *Korean J Pediatr.* 2006;49:6-13.
3. Lee YK, Kim KA, Ko SY, Lee YK, Shin SM. Usefulness of the transcutaneous bilirubinometer during phototherapy in neonatal jaundice. *Korean J Pediatr.* 2006;49:1296-1300.
4. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: vWB Saunders Co. 2004:592-9.
5. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatr.* 2004;114:297-316.
6. Christensen T, Reitan JB, Kinn G. Single-strand breaks in the DNA of human cells exposed to visible light from phototherapy lamps in the presence and absence of bilirubin. *J Photochem Photobiol B.* 1990;7:337-46.
7. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Yu SA, Lee JY, Lee HJ, Chang GT, Chai JW, Han YJ, Han JK. *Hanbangsoacheongsoneyeonuihak.* Seoul: Eui Sung Dang Publishing Co. 2010:239.
8. He LC, Yang JM. The effect observation of Yinchen Chaihutang to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Forum Tradit Chin Med.* 2014;29(2):35.
9. Pang PG, Chen JH, Wang YC. The effect observation of traditional Chinese medicine in prevention neonatal hyperbilirubinemia. *J New Chin Med.* 2014;46(5):138-40.
10. Zhu CY, Shm ZY, Guan LF, Du ZM, Sun Q, Wang J. The effect observation of rhubarb in preventing icterus neonatorum. *Zhejiang Med Educ.* 2013;12(11):62-3.
11. Wang B. The effect observation of Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *C J GMCMM.* 2012;27(11):2218-9.
12. Tong XF. The effect observation of Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Strait Pharm J.* 2013;25(6):184-5.
13. Gong HY. The effect observation of Yinchen Wuling Tangjiang to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Chin Community Doctor.* 2016;26:179-80.
14. Jeong MJ. A study regarding current usage of Hataedok method in postpartum mothers. *J Pediatr Korean Med.* 2014;28(4):157-65.
15. Park MS. Significance of clinical pharmacology in pediatrics. *Pediatr.* 1997;40(11):1495-500.
16. Wu HC, Wu SY. The effect observation of a medicated bath using Tuihuangwaixiye to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *China Mod Med.* 2012;19(15):92-3.
17. Liu LP. The effect observation of a medicated bath using Tuihuangxunxifang to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *TCM Res.* 2014;27(4):17-8.
18. Zhou WD. The effect observation of Yinzhihuangfnagji to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Chin Med Mod Distance Educ China.* 2013;11(1):16-7.
19. Ministry of Food and Drug Safety. Information on proper use of medicines for children (for professionals) [Internet]. Ministry of Food And Drug Safety; 2010 [cited 2016 Nov 1]. Available from: <http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=701&seq=11425&cmd=v>.
20. Xie HC, Liu EZ. The effect observation of retention enema using Yinzhihuang Koufuye to prevent neonatal hyperbilirubinemia. *Jilin Med J.* 2012;33(17):3670-1.
21. Jeong MJ. The study of enema therapy as one of the detoxification therapy. *J Orient Neuropsychiatry.* 2004;15(2):24-36.
22. Song EY, Lee EJ, Yoo JH, Lee JH, Koh BH, Bu YM, Park JW, Kim HJ, Chai KM. The study for standardized method of the retention-enema; for a method of experimental study. *J Korean Med.* 2014;35(1):1-9.
23. Korean Medical Pharmacology Text publication committee. *Korean Medical Pharmacology.* Seoul: Shinil Books. 2010:627-9, 648-51, 570-4.
24. Kitagawa I, Fukuda Y, Yoshihara M, Yamahara J, Yoshikawa M. Capillartemisin A and B, two new choleric principles from *Artemisia Capillaris* herba. *Chem Pharm Bull.* 1983;31:352-5.
25. Sheng L, Qian Z, Zheng S, Xi L. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *Eur J Pharmacol.* 2004;14:495:201-8.
26. Lee IA, Lee JH, Baek NI, Kim DH. Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of *Gardenia Jasminoides* and its metabolite Crocetin. *Biol Pharm Bull.* 2005;28:2106-10.

27. Tsai JC, Tsai S, Chang WC. Effect of ethanol extracts of three Chinese medicinal plants with laxative properties on ion transport of the rat intestinal epithelia. *Biol Pharm Bull.* 2004;27:162-5.
28. Ziao YL, Wang JB, Zhou GD, Shan LM, Xiao XH. Investigations of free anthraquinones from rhubarb against alpha-naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009;104:463-9.
29. Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nat.* 2012;486:222-7.
30. Zhao HM. A clinical research of meridian conditioning to prevent neonatal hyperbilirubinemia. Zhejiang University. 2012.
31. An HS. Textbook of pediatrics, 10th ed. Seoul: MIRAEN Co. 2010:320-1.
32. Gourley GR, Kreamer B, Arend R. The effect of diet on feces and jaundice during the first 3 weeks of life. *Gastroenterol.* 1992;103(2):660-7.
33. Jeong MJ. A study regarding current usage of Hataedok method in Korean pediatrician. *J Pediatr Korean Med.* 2014;28(2):88-102.