

## 소아 반복성 호흡기 감염의 한약 치료에 대한 임상 연구 동향: 중의학 논문을 중심으로

이지홍 · 이은주 · 이보람 · 장규태

경희대학교 대학원 소아과학교실

### Abstract

#### Review of Clinical Research about Herbal Medicine Treatment on Recurrent Respiratory Tract Infection in Children

Lee Ji Hong · Lee Eun Ju · Lee Bo Ram · Chang Gyu Tae

*Department of Korean Pediatrics, Graduate School, Kyung Hee University*

#### Objectives

The purpose of this study is to investigate recent clinical studies on effect of herbal medicine treatment for recurrent respiratory tract infection in children.

#### Methods

We searched some clinical studies about recurrent respiratory tract infection in children from the China Academic Journal (CAJ) of China National Knowledge Infrastructure (CNKI) (January 2011 to December 2015).

#### Results

50 papers were selected from 168 studies. The herbal decoction was main herbal medicine treatment for recurrent respiratory tract infection in children. Commonly used herbs were *Atractylodis Rhizoma Alba*, *Glycyrrhizae Radix*, *Astragali Radix*, *Saposhnikovia Radix* and *Pseudostellariae Radix*. *Yupingfeng keli* was the most frequently used herbal compound.

Total effective rate was 66.4-100%, experimental group was significantly higher than control group in 45 papers ( $P < 0.05$ ). Immune index (in 22 papers) and curative effect of TCM syndrome (in 7 papers) were significantly higher than those of control group after treatment ( $p < 0.05$ ).

#### Conclusions

Herbal medicine has been shown as an effective treatment on recurrent respiratory tract infection in children. These research results can be utilized in other clinical studies and in treatment of recurrent respiratory tract infection for children.

**Key words** : Herbal medicine, Recurrent respiratory tract infection, Children

## I. Introduction

호흡기 감염은 소아에게 가장 흔한 질환으로 연평균 6-8회 감염되고<sup>1)</sup>, 면역계가 성숙함에 따라 감소하게 되어 7세 이후에는 급격히 줄어든다. 초가을부터 늦은 봄까지 가장 흔하고<sup>2)</sup>, 노출 횟수에 비례해서 발생한다<sup>3)</sup>.

소아의 잦은 호흡기 감염은 기도의 해부학적 및 기능적 특성과 관련되어 있다. 특히 신생아기나 영유아기 소아는 기도가 작아 폐쇄질환을 자주 일으키고, 기도 내 점액선의 밀도가 높아 염증이 생겼을 때 쉽게 많은 점액이 분비된다. 이러한 소아의 특성을 한의학에서는 “肺常不足”이라고 표현하였고, 肺의 宣肅機能이 장애를 받아 氣機不利하여 津液이 쌓여 痰이 되고, 痰이 氣道를 막아 기침이 심해진다고 하였다<sup>3)</sup>.

소아가 호흡기 질환에 걸린 후, 초기에 회복되지 않거나 재감염되면 만성적인 호흡기 증상을 앓게 된다. 한국에서는 이를 하나의 질환 개념으로 보지 않지만 중국에서는 “反復呼吸道感染”의 범주에서 치료하고 있다. 이러한 반복성 호흡기 감염은 소아의 衛外機能이 취약하여 질병의 이환과 전변이 쉬운 것과 관련되어 있다<sup>4)</sup>.

한방병원에 내원하는 소아 외래 환자의 주소증 중 호흡기계 질환이 대부분의 비율을 차지하며, 한의치료에 대한 선호도도 가장 높지만<sup>4-6)</sup> 소아 반복성 호흡기 감염에 관한 국내 연구는 많지 않다. 강 등<sup>4)</sup>은 소아 반복성 호흡기 감염의 내치법, 외치법 및 중서의결합치료법 등 중의학적 치료를 고찰한 바 있다. 또한 곡 등<sup>7)</sup>은 易感冒를 주소로 내원한 肺系虛弱兒에게 加減補肺養營煎을 투여하여 계절변화 후 호흡기 감염 이환을 감소 및 증상 정도의 경감에 효과가 있음을 밝혔다. 이는 효과판정 시 보호자의 주관적 서술에 의존하였고, 조사 시점이 한약 복용 후 6-10개월이 지난 때였으므로 보호자가 정확히 기억하지 못하였을 가능성이 있었다. 좀 더 신뢰성이 높은 연구 설계가 필요하다고 생각되어 본 연구에서는 최근 5년간 중의학 임상 논문을 고찰하여 소아 반복성 호흡기 감염에 대한 한약 치료 연구의 기초 자료를 제시하고자 하였다.

## II. Materials and methods

### 1. 논문의 검색

논문 검색은 Tsinghua Tongfang (CNKI-The China National Knowledge Infrastructure)에서 제공하는 CAJ (China Academic Journals)를 이용하였다. 검색범위는 medicine & public health 내에서 Traditional chinese medicine에 한정하여, 검색어는 ‘小兒’와 ‘反復呼吸道感染’을 일차적으로 검색하고, 그 검색 결과에서 ‘臨床’과 ‘療效’의 추가 검색어를 사용하였으며 2011년 1월부터 2015년 12월까지 발표된 논문을 대상으로 하였다. 이에 총 168편의 논문이 검색되었다.

### 2. 논문의 선별

검색된 논문의 초록을 검토하고, 필요한 경우 원문을 확인하여 소아 반복성 호흡기 감염에 대한 논문을 선별하였다. 검색된 논문에서 한약 치료 (탕약 및 한약 제제)에 대한 임상 논문만을 연구대상으로 하였고, 외치법 (침부요법, 추나요법, 침구요법, 주사요법)을 사용한 논문 (75편), 소아의 반복성 호흡기 감염과 관련이 없는 논문 (24편), review 논문 (8편), 탕약 처방 내용이거나 치료 기간과 같은 연구내용정보가 부족한 경우 (6편), 개인 임상경험 (5편)은 제외하였다.

### 3. 자료의 정리

선별된 논문 50편에 대해 증례군 연구 (case series), 대조군 임상연구 (case control study), 무작위배정임상시험 (randomized controlled trial)으로 구분하였으며, 연구대상의 숫자, 치료방법, 치료기간, 추적기간, 평가방법 및 치료결과를 요약하였다 (Table 1).

## III. Results

### 1. 연도별 분포

연도별 분포는 2011년 10편, 2012년 9편, 2013년 10편, 2014년 11편, 2015년 10편이었다.

### 2. 연구방법분석

무작위배정임상시험은 43편, 대조군 임상연구는 4편, 증례군 연구는 3편이었다.

Table 1. Clinical Studies about Herbal Medicine Treatment for Recurrent Respiratory Tract Infection in Children

Year	First author (Reference No.)	Study type	Sample	A: Treatment group B: Control group	Treatment period	Followup period	Evaluation of treatment 1. Total effective rate 2. Immune index 3. Curative effect of TCM syndrome 4. Others
2011	Quo HL (16)	CS	60	n=60, 1 - 12 ys Huaqihuang keli (槐杞黃顆粒)	2 ms	6 ms	1. 85% 2. IgA, IgG, IgM ↑*
2011	Zhang YZ (23)	CS	56	n=56, 1 - 10 ys Shashenyuping decoction (沙參玉屏湯)	21 ds	3 ms	1. 91.07% 2. IgG, IgM, IgA ↑*
2011	Li SF (24)	RCT	50	A. n=25, 1 - 7 ys WM + Yupingfeng keli (玉屏風顆粒) B. n=25, 1 - 9 ys WM	3 ms	6 ms	1. A: 88.0%+, B: 60.0%
2011	Yu HJ (25)	RCT	86	A. n=43, 1 - 6 ys WM + Yupingfeng liquid (玉屏風口服液) B. n=43, 2 - 7 ys WM	1 m	1 y	1. A: 83.72%+, B: 53.49%
2011	Wang ZM (26)	RCT	88	A. n=44, 3.2 ± 0.4 ys Yibiaoguben decoction (益表固本湯) B. n=44, 3.1 ± 0.6 ys TFOL	2 ms	6 ms	1. A: 86.36%*, B: 68.18% 2. IL-4 ↓, IFN-γ ↑: sig. diff.*
2011	Xiang CY (27)	RCT	60	A. n=30, 4.34 ± 1.43 ys Jiajianrenshenwuweizi decoction (加減人參五味子湯) B. n=30, 4.35 ± 1.41 ys BCG polysaccharide and Nucleic acid injection (斯奇康)	35 ds	6 ms	1. A: 93.3%, B: 83.3% 2. IgA, IgG ↑: sig. diff.+
2011	Bai T (28)	RCT	80	A. n=43, 2 - 14 ys WM + Huangqijing liquid (黃芪精口服液) + Yupingfeng keli B. n=43, 2 - 14 ys WM	1 m	-	1. A: 100%*, B: 70% 4. Duration of symptom (fever, throat redness, cough): sig. diff. *
2011	Lei J (29)	RCT	150	A. n=80, 2 - 6 ys Yupingfeng keli B. n=70, 2 - 6 ys Xinxibaopian (鋅硒寶片, zinc protein)	3 ms	3 ms	1. A: 93.75%+, B: 48.57%
2011	Feng B (30)	RCT	174	A. n=90, 3.5 ys A1. Qi and blood deficiency, n=16, Qiguiguizhisun (芪歸桂枝散) A2. Qi deficiency, n=25, Qiweibaizhusanjiawei (七味白術散加味) A3. Yin deficiency, n=14, Gonglaodihuangsan (功勞地黃散) A4. Excessive heat, n=35, Qingrejiedusan (清熱解毒散) B. n=84, 2.9 ys TFOL	2 ms	1 y	1. A: 94.44%*, B: 78.57%
2011	Zhou HY (31)	RCT	120	A. n=60, 2.8 ± 2.1 ys WM + Yupingfeng keli B. n=60, 4.5 ± 2.1 ys Rivabirin	1 m	1 y	1. A: 96.7%*, B: 58.3% 2. IgA, IgG, IgM, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ↑, CD8 <sup>+</sup> ↓: sig. diff.*
2012	Wang CQ (18)	RCT	249	A. n=125, 0 - 14 ys A1. Deficiency of lung and spleen qi (肺脾氣虛): Tongkangpian (童康片) A2. Deficiency of qi and yin (氣陰兩虛): Huaqihuang keli B. n=124, 0 - 14 ys B1. Tongkangpian placebo B2. Huaqihuang keli placebo	2 ms	1 y	1. A: 66.40%+, B: 14.52% 3. TCM symptom score A: 88%+, B: 54.84% Individual symptom score: sig. diff. except for dysphoria and low heat

Year	First author (Reference No.)	Study type	Sample	A: Treatment group B: Control group	Treatment period	Followup period	Evaluation of treatment 1. Total effective rate 2. Immune index 3. Curative effect of TCM syndrome 4. Others
2012	Liu S (19)	RCT	67	A. n=34, 1 y 2 m - 12 ys Cephradine capsule + Yupingfengsan decoction B. n=33, 1 y 7 m - 11 ys Cephradine capsule	10 ds	-	1. A: 100%, B: 100% 3. Incidence of 'Spleen asthenia syndrome after infection' (感染後脾虛綜合征) A: 32.3%, B: 60.6% 4. Adverse reaction A: 14.4%*, B: 33.3%
2012	Wang YC (32)	RCT	77	A. n=36, 1.5 - 8 ys WM + Shuangbujiuwei decoction (雙補九味湯) B. n=24, 1.6 - 10 ys WM + TFOL	2 ms	1 y	1. A: 97.56%+, B: 47.22% 2. IgA, IgG, IgM, IL-12, IFN- $\gamma$ $\uparrow$ TNF- $\alpha$ $\downarrow$ : sig. diff.+
2012	Ceng MP (33)	RCT	86	A. n=43, 1 - 8 ys Baoerning decoction (保兒寧湯) B. n=43, 1 - 8 ys WM	2 ms	3 ms	1. A: 88.37%*, B: 48.84%
2012	Luo WW (34)	RCT	60	A. n=30, 4.36 $\pm$ 1.56 ys Qingxiaofanggan keli (清消防感顆粒) B. n=30, 4.43 $\pm$ 1.52 ys Helao liquid (核酪口服液, Nucleotide and casein oral solution)	2 ms	6 ms	1. A: 93.33%*, B: 73.33% 3. Halitosis, dry stool, thirst, ect.: sig. diff.*
2012	Li HF (35)	RCT	60	A. n=30, 0 - 14 ys Shenlingbaizhusan decoction (參苓白術散加減) B. n=30, 0 - 14 ys TFOL	1 m	1 y	1. A: 90%*, B: 66.67%
2012	Xu WY (36)	CCS	100	A. n=50, 0 - 11 ys WM+ Yifeijianpibushen herb (益肺健脾補腎中藥) B. n=50, 0 - 11 ys WM + levamisole	3 ms	6 ms	1. A: 96%, B: 82% 2. IgA, IgG $\uparrow$ : sig. diff.
2012	Wang XQ (37)	RCT	166	A. n=84, 5.25 $\pm$ 2.97 ys Peitushengjinfang (培土生金方) + WM B. n=82, 4.56 $\pm$ 2.88 ys TFOL + WM	3 ms	1 y	1. A: 86.9%*, B: 64.6% 2. IgG, IgA, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> $\uparrow$ , CD8 <sup>+</sup> $\downarrow$ : sig. diff.*
2012	Gu XM (38)	RCT	76	A. n=40, 0.8 - 10 ys Ganpitongzhifa (肝脾同治法) B. n=36, 0.9 - 10ys TFOL	1 m	6 ms	1. A: 92.5%*, B: 57.5% 2. IgG, IgA $\uparrow$ : sig. diff.*
2013	Li YH (20)	RCT	86	A. n=43, 3.36 $\pm$ 1.68 ys Yupingfengsan decoction B. n=43, 3.34 $\pm$ 1.57 ys Livarin, penicillin	14 ds	-	1. A: 90.70%, B: 93.02%: not sig. diff. 4. Adverse reaction A: 4.65%, B: 13.95%: sig. diff.
2013	Qing YP (39)	RCT	98	A. n=49, 8 ms - 14 ys Huanglongzhike keli (黃龍止咳顆粒) B. n=49, 9 ms - 12 ys Immunomodifier	1 m	6 - 12 ms	1. A: 89.8%+, B: 73.5% 2. CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> $\uparrow$ , CD8 <sup>+</sup> $\downarrow$ : sig. diff.+ 4. Duration of symptom (cough, sputum, rale): sig. diff.+
2013	Cui YQ (40)	RCT	60	A. n=30, 2 - 12 ys Yupingfeng decoction B. n=30, 2 - 12 ys WM + TF capsules	1 m	3 ms	1. A: 93.30%*, B: 73.30% 3. Spontaneous perspiration, anorexia, watery stool: sig. diff.*
2013	Yang N (41)	RCT	88	A. n=66, 1 - 5 ys Yupingfeng capsule B. n=22, 1 - 5 ys Tongkangpian	3 ms	-	1. A: 70.77%+, B: 40.91% 3. TCM symptom (anorexia, asthenia, watery stool): sig. diff.*
2013	Gao Y (42)	RCT	124	A. n=62, 1 - 12 ys Shenqiyiqiyangyin decoction (參芪益氣養陰湯) B. n=62, 1 - 12 ys TFO	2 ms	1 m	1. A: 93.55%*, B: 79.03%

Year	First author (Reference No.)	Study type	Sample	A: Treatment group B: Control group	Treatment period	Followup period	Evaluation of treatment 1. Total effective rate 2. Immune index 3. Curative effect of TCM syndrome 4. Others
2013	Hu YS (43)	RCT	63	A. n=30, 1 - 3 ys Huangqiguizhiwu decoction (黃芪桂枝五物湯) + Shenlingbaizhusan granule B. n=30, 1 - 3 ys WM + Immunomodifier	3 ms	1 y	1. A: 97.0%+, B: 87.9%
2013	Kong FY (44)	RCT	160	A. n=80, 0.5 - 13 ys Yupingfensan + Sijunzitan (四君子湯) B. n=80, 0.5 - 13 ys WM + Tongkangpian	1 m	1 y	1. A: 85.00%*, B: 71.25% 2. IgG ↑: sig. diff.*
2013	Ou G (45)	RCT	120	A. n=60, 1 - 7 ys Yupingfensan + Shenlingbaizhusan B. n=60, 1 - 7 ys TFOL	1 m	1 y	1. A: 95%+, B: 80%
2013	Xu WP (46)	RCT	80	A. n=40, 2 - 10 ys Jianpiyifeifang (健脾益肺方) B. n=40, 2 - 10 ys TFOL	3 ms	1 y	1. A: 95.0%*, B: 77.5% 2. CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , IgG, IgA ↑, CD8 <sup>+</sup> ↓ : sig. diff.* CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ↑: sig. diff.+
2013	Luo P (47)	RCT	98	A. n=50, 0.5 - 10 ys WM + Astragalus particles (黃芪顆粒) B. n=48, 0.5 - 10 ys WM	3 ms	6 ms	1. A: 86.0%*, B: 58.3%
2014	Wu SH (48)	RCT	80	A. n=40, 1 - 6 ys Clostridium butyricum powder (寶樂安) + WM B. n=40, 1 - 6 ys TF + WM	6 - 9 ms	1 y	1. A: 90%*, B: 75% 2. CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ↑, CD8 <sup>+</sup> ↓: sig. diff.* 4. Duration of symptom A: 9.52 ± 0.18 ds B: 15.67 ± 1.91 ds+
2014	Huo YM (49)	RCT	552	A. n=278, 1 - 12 ys Huaiqihuang keli + WM B. n=274, 1 - 12 ys WM	6 ms	-	1. A: 86.3%*, B: 67.2% 2. IgA, IgG, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ↑: sig. diff.*
2014	Xie J (50)	RCT	80	A. n=40, 41.40 ± 25.80 ms Guanyin mixture (觀音合劑) B. n=40, 39.80 ± 25.74 ms Spleen aminopeptide	1 m	6 ms	1. A: 85%*, B: 65% 2. Saliva SIgA ↓: sig. diff.+ 3. Curative effect of TCM syndrome A: 90%, B: 62.5%: sig. diff.*
2014	Liu Y (51)	RCT	134	A. n=67, 1.5 - 12 ys Pidotimod + Kanggan granule (抗感顆粒) B. n=67, 1.5 - 12 ys Pidotimod	1 m	-	1. A: 92.54%*, B: 80.60% 4. Symptom disappearance time (cough, fever and pulmonary rales) : sig. diff.*
2014	Wu FH (52)	RCT	192	A. n=97, 2.8 ys Fuyangjianzhong granule (扶陽建中顆粒) B. n=95, 2.4 ys Levamisole	2 ms	2 ms	1. A: 94.8%*, B: 66.3%
2014	Zhang JP (53)	RCT	80	A. n=40, 1 - 8 ys WM + Sijunzitan B. n=40, 1 - 8 ys WM + Pidotimod	1 m	6 ms	1. A: 97.5%*, B: 77.5%
2014	Yu WB (54)	RCT	66	A. n=33, 8 ms - 6 ys WM + Yupingfeng granule B. n=33, 8 ms - 7 ys WM	2 ms	1 y	1. A: 84.84%+, B: 36.36%
2014	He H (55)	CCS	70	A. n=35, 10 ms - 11 ys Buzhongyiqi decoction (補中益氣湯) B. n=35, 10 ms - 11 ys Cephalosporins	2 ms	1 y	1. A: 88.57%*, B: 57.14% 3. Sweating, asthenia, anorexia, abnormal defecate: sig diff.*

Year	First author (Reference No.)	Study type	Sample	A: Treatment group B: Control group	Treatment period	Followup period	Evaluation of treatment 1. Total effective rate 2. Immune index 3. Curative effect of TCM syndrome 4. Others
2014	Li BK (56)	CS	100	n=100, 1.5 - 12 ys Xiaokeyin decoction (哮喘散)	14 ds	-	1. 97%
2014	He R (57)	RCT	120	A. n=60, 0.5 - 6 ys Shenlingbaizhusan keli B. n=60, 0.4 - 5.8 ys Pidotimod	2 ms	1 y	1. A: 95%*, B: 80% 3. Anorexia, sweating, abnormal defecation : sig. diff.*
2014	Ai YH (58)	RCT	268	A. n=60, 2.6 ys Qingredaozhifang (清热导滞方) B. n=60, 2 ys Levamisole	3 ms	-	1. A: 96.31%+, B: 71.53%
2015	Yu F (17)	CCS	98	A: n=51, 2.7 ± 1.4 ys Huaiqihuang keli + WM B: n=47, 2.9 ± 1.5 ys WM	3 ms	-	1. A: 96%*, B: 79% 2. IgA, IgG, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ↑, CD8 <sup>+</sup> ↓: sig. diff.*
2015	Zhao T (59)	RCT	120	A. n=60, 4.7 ± 1.3 ys Buzhongyiqi decoction B. n=60, 4.3 ± 1.2 ys Ketotifen fumarate tablets	40 ds	-	1. A: 95%*, B: 75%
2015	Chen S (60)	RCT	75	A: n=40, 4 - 6 ys Shenlingbaizhu keli + Yupingfeng keli B: n=35, 3 - 7 ys Yupingfeng keli	3 ms	6 ms	1. A: 87.5%*, B: 68.57% 4. Recurrence rate A: 7.69% B: 35.71%
2015	Ma CZ (61)	RCT	100	A: n=50, 2 - 10 ys Jianerfuzhengfang (健儿扶正膏方) B: n=50, 2 - 10 ys Pidotimod granule	2 ms	-	1. A: 96%*, B: 88% 2. IgA, IgG, IgM ↑: sig. diff.*
2015	Zhang YF (62)	CCS	116	A: n=58, 1 - 7 ys Jianpigubiaofang (健脾固表方) + WM B: n=58, 1 - 7 ys Levamisole + WM	3 ms	1 y	1. A: 96.55%*, B: 79.31% 2. IgA, IgG ↑: sig. diff.*
2015	Wang ZM (63)	RCT	112	A: n=56, 6.09 ± 2.29 ys Yigan keli (易感颗粒) B: n=56, 6.12 ± 2.26 ys TF capsules + Pediatric cough cyrup	while symptom persists	1 y	1. A: 96.4%+, B: 73.2% 2. CD4 <sup>+</sup> ↑: sig. diff.*
2015	Xie M (64)	RCT	130	A: n=65, 2 - 12 ys Astragalus particles B: n=65, 3 - 11 ys Pidotimod	14 ds	3 ms	1. A: 96.92%*, B: 76.92% 2. IgA, IgE, IgM ↑: sig. diff.*
2015	Ding HL (65)	RCT	120	A: n=60, 1.2 - 10 ys Baogen- I decoction (宝根1号) B: n=60, 1.1 - 10 ys Pidotimod	2 ms	1 y	1. A: 91.67%+, B: 66.67% 2. IgA, IgG, IgM, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ↑: sig. diff.*
2015	Chen YY (66)	RCT	80	A: n=40, 5.45 ± 1.65 ys WM (acute phase) + Yupingfengsan + Yigongsan (異功散) B: n=40, 5.55 ± 1.55 ys WM (acute phase) + Pidotimod	2 ms	-	1. A: 97.5%*, B: 85% 2. IgA, IgG, IgM, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> ↑, CD8 <sup>+</sup> ↓: sig. diff.*
2015	Wang WY (67)	RCT	86	A: n=43, 3 - 5 ys Baoerningtang B: n=43, 2 - 6 ys Levamisole	1 m	3 ms	A: 97.67%*, B: 87.32%

CS: case series, CCS: case control study, RCT: randomized controlled trial, d: day, m: month, y: year

sig. diff.: significantly different between two groups after treatment

\* : P<0.05, + : P<0.01

WM (western medicine): when the infection with antibiotics, antiviral drugs or symptomatic treatment

TFOL: Transfer factor oral liquid, TF: Transfer factor

Table 2. Types of Herbal Medicine

	Frequency	Percentage (%)
Decoction	26	52
Herbal compound	23	46
Decoction + Herbal compound	1	2
Total	50	100

Table 3. Frequency of Herbs in Prescription

Frequency	Herbal name
22	Atractylodis Rhizoma Alba (白朮)
21	Glycyrrhizae Radix (甘草)
20	Astragali Radix (黃芪)
15	Saposhnikovia Radix (防風)
12	Polia Sclerotium (茯苓), Pseudostellariae Radix (太子參)
9	Paeoniae Radix Alba (白芍藥)
8	Cinnamomi Ramulus (桂枝), Codonopsis Pilosulae Radix (黨參), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮)
6	Platycodi Radix (桔梗), Angelicae Gigantis Radix (當歸), Dioscoreae Rhizoma (山藥)
5	Mahonia fortunei (功勞葉), Crataegii Fructus (山楂), Massa Medicata Fermentata (神麴), Polygonati Rhizoma (黃精)
4	Galli Stomachichum Corium (鷄內金), Liriopes Radix (麥門冬), Schizandrae Fructus (五味子)
3	Fossilia Ossid Mastodi (龍骨), Zizyphi Fructus (大棗), Aucklandiae Radix (木香), Pinelliae Rhizoma (半夏), Amomi Fuctus (砂仁), Bupleuri Radix (柴胡), Fritillaria Thunbergii Bulb (貝母), Dolichoris Semen (扁豆)
2	Trichosanthis Semen (瓜蒌仁), Raphani Semen (蘿蔔子), Hordei Fructus Germinatus (麥芽), Lili Bulbus (百合), Adenophorae Radix (沙參), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑), Rehmanniae Radix (生地黃), Rehmanniae Radix Preparat (熟地黃), Cimicifugae Rhizoma (升麻), Polygonati Odorati Rhizoma (玉竹), Coicis Semen (薏苡仁), Aaurantii Immaturus Fructus (枳實), Gardeniae Fructus (梔子), Scrophulariae Radix (玄參)
1	Puerariae Radix (葛根), Agastachis Herba (藿香), Calyx Seu Fructus Physalis (挂金灯), Gynostemma Pentaphyllum (絞股藍), Lonicerae Flos (金銀花), Phragmitis Rhizoma (蘆根), Rhei Rhizoma (大黃), Persicae Semen (桃仁), Striga asiatica (獨腳金), Benincasae Semen (冬瓜仁), Forsythiae Fructus (連翹), Ephedrae Radix (麻黃根), Moutan Cortex (牡丹皮), Ostreae Concha (牡蠣), Sinapis Semen (白芥子), Amomi Rotundus Fructus (白豆蔻), Dictamni Radicis Cortex (白鮮皮), Psoraleae Fructus (補骨脂), Triticum Cimmatri Semen (浮小麥), Arecae Semen (檳榔), Belamcandae Rhizoma (射干), Elephantis Dens (象牙絲), Gypsum Fibrosum (石膏), Epimedi Herba (仙靈脾), Cicadae Periostracum (蟬蛻), Agrimoniae Herba (仙鶴草), Asari Herba Cum Radix (細辛), Houttuyniae Herba (魚腥草), Evodiae Fructus (吳茱萸), Arctii Fructus (牛蒡子), Polygalae Radix (遠志), Ginseng Radix (人參), Perilliae Semen (紫蘇子), Hominis Placenta (紫河車), Peucedani Radix (前胡), Phyllostachydis Folium (竹葉), Pheretimae Corpus (地龍), Anemarrhenae Rhizoma (知母), Cnidii Rhizoma (川芎), Alismatis Rhizoma (澤瀉), Cuscutae Semen (兔絲子), Nelumbinis Folium (荷葉), Armeniacae Semen (杏仁), Natrii Sulfas Exsiccatus (玄明粉), Scutellariae Radix (黃芩)

3. 연구대상 숫자

50명 이하는 1편, 51명 이상 100명 이하는 31편, 101명 이상 150명 이하는 11편, 151명 이상 200명 이하는 4편, 201명 이상은 3편이었다.

4. 치료방법

탕약을 대상으로 한 것은 26편, 한약제제는 23편이었다 (Table 2).

탕약은 증상에 따라 기본 처방에 가감한 논문도 있었는데, 기본 처방에 대한 약재만을 분석하였다. 白朮이 22회로 가장 많이 사용되었고 甘草가 21회, 黃芪가 20회, 防風이 15회, 茯苓과 太子參이 각각 12회였다

(Table 3).

한약제제의 경우, 玉屏風顆粒이 4편, 槐杞黃顆粒, 參苓白朮顆粒, 黃芪顆粒이 각각 2편이었다 (Table 4).

5. 치료기간

2개월이 15편으로 가장 많았고, 1개월이 13편, 3개월이 12편이었다 (Table 5).

6. 추적기간

1년이 18편으로 가장 많았고, 추적기간 없이 치료 종료 후 바로 판정한 경우가 12편, 6개월이 11편이었다 (Table 6).

Table 4. Frequency of Herbal Compound

Frequency	Herbal compound name
4	Yupingfeng keli (玉屏風顆粒)
2	Huaiqihuang keli (槐杞黃顆粒), Astragalus particles (黃芪顆粒), Shenlingbaizhu granule (參苓白術顆粒)
1	Yupingfeng liquid (玉屏風口服液), Huangqijing liquid (黃芪精口服液) + Yupingfeng keli, Qingxiaofanggan keli (清消防感顆粒), Tongkangpian (童康片) + Huaiqihuang keli, Huanglongzhike keli (黃龍止咳顆粒), Yupingfeng capsule (玉屏風膠囊), Clostridium butyricum powder (寶樂安), Guanyin mixture (關音合劑), Kanggan granule (抗感顆粒), Fuyangjianzhong granule (扶陽建中顆粒), Canlingbaizhu keli (參苓白術顆粒), Shenlingbaizhu keli + Yupingfeng keli, Jianerfuzheng formula (健兒扶正膏方), Yigan keli (易感顆粒)

Table 5. Distribution of Treatment Period

Treatment period	Frequency	Percentage (%)
10 days	1	2
14 days	3	6
21 days	1	2
1 month	13	26
35 days	1	2
40 days	1	2
2 months	15	30
3 months	12	24
6 months	2	4
While symptom persists	1	2
Total	50	100

Table 6. Distribution of Follow-up Period

Follow-up period	Frequency	Percentage (%)
1 month	1	2
2 months	1	2
3 months	6	12
6 months	11	22
6 - 12 months	1	2
1 year	18	36
After the end of treatment	12	24
Total	50	100

Table 7. Analysis of Effect

	Frequency	Percentage (%)
Total effective rate	50	100
Immune index	22	44
Curative effects of TCM syndrome	8	16
Others	7	14

7. 효과분석

50편의 모든 논문에서 총유효율로 효과를 평가하였다. 그 외에 면역지표 (immune index)로 평가한 것이 22편, 중의징후 개선 (curative effect of TCM syndrome)이 8편이었다 (Table 7).

IV. Discussion

호흡기계 허약아는 외부 환경에 대한 적응력이 매우 약하여 또래에 비해 감기, 폐렴 등 호흡기계 질환에 반복적으로 이환되는 소아를 말한다. 급성 상기도 감



염 증상이 소실된 후에 기침, 콧물, 코막힘 등이 지속되거나, 과거력으로 모세기관지염, 부비동염, 중이염 등이 있었던 경우가 많다. 한방소아과에는 易感冒나 기침을 주소로 내원하게 된다<sup>3)</sup>.

감기는 발열, 두통, 콧물, 기침 등을 주 증상으로 하며, 발병 빈도는 연평균 6.8회 정도이다. 영양상태가 불량한 경우 발생 빈도가 증가하며 합병증도 많이 발생한다. 최근 미세먼지와 같은 호흡기 자극 요인이 늘어나고, 맞벌이 부부의 증가로 집단생활을 과거에 비하여 일찍 시작하게 되어 감기 발생 횟수가 증가하는 경향을 보인다<sup>3)</sup>.

소아의 병리적 특징인 “易感冒”은 <溫病條辨·解兒難><sup>8)</sup>에서 “臟腑薄, 藩籬疏, 易于轉變, 肌膚嫩, 神氣怯, 易于感觸”이라고 표현되듯이 衛外機能이 취약하여 질병의 이환과 전변이 쉽다는 것이다<sup>4)</sup>. 이와 같이 소아가 쉽게 감기에 걸리고 호흡기 감염이 만성적으로 반복되는 것을 중의학에서는 “反復呼吸道感炎” 또는 “復感兒”라고 지칭하고 있다<sup>9)</sup>.

反復呼吸道感炎 (Recurrent respiratory tract infection, RRTI)은 1년 이내 발생한 상, 하기도 감염의 횟수가 정상범위를 초과 (7-10회 이상)하는 것을 말한다. 임상적으로 감기, 기관지염, 폐렴 등이 반복적으로 발생하는 것으로 표현된다<sup>9)</sup>.

진단기준은 연간 호흡기 감염 횟수로 평가되며 만 2세 미만의 경우, 상기도 감염 7회 이상, 하기도 감염 3회 이상이며, 2세 이상 5세 미만의 경우, 상기도 감염 6회 이상, 하기도 감염 2회 이상이고, 5세 이상 14세 미만의 경우, 상기도 감염 5회 이상, 하기도 감염 2회 이상이다. 두 차례 감염의 기간 간격은 7일 이상이어야 한다<sup>9)</sup>.

발병특징으로 병정이 비교적 길어 상기도 감염이 10일 이상 지속되고 하기도 감염은 3주 이상 지속된다. 또한 호흡기 감염이 다 낫지 않았는데 연이어 감염이 되거나, 초기에는 상기도 감염이었는데 빠르게 하기도 감염으로 발전되기도 한다<sup>9)</sup>.

최 등<sup>10)</sup>과 이 등<sup>5)</sup>은 한방병원 한방소아청소년과에 가장 많이 방문하는 질환 계통은 호흡기 질환 (25.4-37.3%)이며 감기는 그 중 주된 단일질환 (28.9-34%)이고 易感冒가 3번째 질환 (19%)이라고 보고한 바 있다. 이처럼 감기로 인하여 내원하는 환자수가 많고, 임상에서 호흡기계 허약아를 많이 관찰할 수 있음<sup>3)</sup>에도 불구하고 반복성 호흡기 감염이나 易感冒에 관한 국내 한의학 임상 연구는 많지 않다<sup>4,7)</sup>.

반복성 호흡기 감염의 임상 효과를 판정하기는 쉽지 않다. 연간 호흡기 감염의 횟수를 회고해야 하는데, 이를 정확히 파악하기에 어려움이 있을 수 있다. 또한 이원화된 의료체계에서 환자 및 보호자가 한약이나 양약을 선택하여 복용하기 때문에 복용한 약이나 치료에 대한 정확한 파악이 어렵다. 그렇기 때문에 소아 반복성 호흡기 감염에 대하여 비교적 활발히 연구가 진행되고 있는 중의학 임상 논문을 고찰하여 치료 효과 및 임상 연구에 대한 정보를 얻고자 하였다.

본 연구는 CAJ검색을 통해 최근 5년간 (2011년 1월 -2015년 12월) 출판된 중국 임상 논문 50편을 분석하였다.

치료방법으로 탕약을 처방한 것이 26편, 한약제제가 23편으로, 탕약뿐만 아니라 한약제제에 대한 연구가 활성화되어있다는 점을 알 수 있었다. 이는 중국에서 한약제제 사용이 매우 보편화되어있는 상황을 반영한 것으로, 중국의 대표적 공공의료기관인 衛生部北京醫院의 경우, 한약처방 중 한약제제의 비율이 88.4%이고, 탕약은 11.6%라고 하였다<sup>11)</sup>.

한약제제 중 玉屏風顆粒이 4편으로 가장 많이 사용되었다. 형태는 다르지만 玉屏風散을 기반으로 제조된 玉屏風口服液, 玉屏風膠囊 뿐만 아니라 다른 한약제제와 합방하여 처방된 것까지 포함하면 총 8편으로 전체 한약제제 중 34.8%를 차지하였다. 玉屏風散은 <丹溪心法><sup>12)</sup>에 기재된 처방으로 黃芪, 防風, 白朮로 구성되며, 表虛로 衛陽이 不固하여 나타나는 惡寒自汗과 風邪에 쉽게 감염되는 것을 치료한다. 黃芪는 益氣固表하고 白朮은 健脾益氣하여 氣血의 化源을 보조하여 氣充血旺하게 하며, 防風은 走表祛風하여 결과적으로 益氣固表, 止汗祛風하는 처방이다<sup>13)</sup>.

탕약 처방 중 가장 많이 사용된 약재는 白朮이었고, 그 다음으로 甘草, 黃芪, 防風, 茯苓, 太子參 순서였다. 다용 약재 중 白朮, 黃芪, 防風은 玉屏風散으로 한약제제에서 다용된 玉屏風散의 구성과 같아, 탕약에서도 빈번히 사용되었음을 알 수 있었다. 甘草는 補脾益氣, 潤肺止咳하고 茯苓은 健脾開胃, 利水滲濕하며 太子參은 補氣生津하는 효능이 人蔘과 유사하여 흔히 代用되는데, 이 약재들은 치료군에 투여된 四君子湯이나 蔘苓白朮散 처방 내에서 사용되었다<sup>13)</sup>.

급성 감염기에는 모든 피험자에게 동일하게 항생제나 항바이러스제 및 대증치료를 시행하고, 완해기에 치료군과 대조군에 투약을 달리한 논문이 16편이었다. 대조군에 대한 투약으로 면역증강제 합성물을 사용한 것이 26편, 대조군에 단독으로 항생제나 항바이러스제

를 사용한 것이 5편, 위약을 투여한 것이 1편이었다.

면역증강제 (Immunostimulants)는 동물 및 인체의 면역성을 증가시키는 물질로 정의되며, 범위가 매우 넓고 다양하여 체내 면역조절 물질, 백신의 개념과 중복되는 미생물 유래의 물질, 천연의 식물에서 유래되는 물질 등이 포함된다<sup>14)</sup>. 인체에 투여한 후에는 혈액 및 기관지 조직 내 항체를 생성하며, 면역글로불린 (IgM, IgG, IgE), T 세포와 NK 세포 활동을 증가시키거나 정상화한다. 또한 폐포 대식세포의 활동 자극, CD4/CD8 비율, IgA 및 IgG 농도의 정상화 등이 보고된 바 있다<sup>15)</sup>. 대상 논문에서 대조군에 투여된 면역증강제는 pidotimod나 transfer factor oral liquid와 같은 화학합성물이었다.

중국에서 제정된 RRTI의 중약 임상시험설계지침<sup>9)</sup>에 따르면 치료기간은 최소 2-3개월이 되므로 치료기간 중 1개월을 하나의 치료 과정으로 하여, 중의징후 개선 상황을 중점적으로 고찰해야 한다고 하였다. 또한 호흡기 감염에는 계절성이 있기 때문에 추적기간은 1년으로 설계되는 것이 좋고, 매 3개월간 1차례 추적조사를 시행해야 한다고 하였다. 피험아동에 대한 일지를 작성하여, 추적기간 내 호흡기 감염 횟수, 병정, 지속기간, 치료약, 유해반응에 대한 상황을 기록하도록 하였다. 또한 Quo의 연구<sup>16)</sup>에서는 8주간의 치료기간 후, 추적기간을 6개월로 하며, 치료기간에는 매 1-2주에 1회 진찰하고, 추적기간에는 매월 1회 진찰하며, 주로 전화로 조사하여 호흡기 감염의 발병 횟수와 정도를 파악하도록 하였다.

치료효과는 50편의 모든 논문에서 충유효율로 평가하였다. 또한 면역지표, 중의징후, 기타 방법으로 평가하였는데, 기타에는 호흡기 증상 (발열, 인후발적, 기침, 가래 등)의 기간, 재발률, 유해반응 발생률이 포함되었다.

충유효율은 66.4-100%로 대조군이 설정된 47편 중 45편 (95.7%)의 논문에서 치료 후 대조군에 비하여 유의하게 높았다 ( $p < 0.05$ ). 충유효율은 한약 투여를 마친 후, 추적기간 내 호흡기 감염 횟수 감소, 발병 시 증상의 개선 정도 및 치료시간의 단축을 평가하여 측정된다<sup>17)</sup>.

면역지표로서 혈청면역단백 (IgA, IgM, IgG), T세포 아형 (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), IL-4, IFN- $\gamma$  등이 측정되었다. 대조군이 설정된 20편 모두에서 치료 후 대조군에 비하여 의미 있는 차이를 나타냈다 ( $p < 0.05$ ).

중의징후는 自汗, 面色少華, 納呆食少, 倦怠乏力, 便溏, 手足心熱, 盜汗, 低熱, 口乾喜飲 등 증상을 점수화하여 개선정도를 평가하였다. 중의징후를 평가한 모든 논문에서 치료한 후에 치료 전과 비교하여 개선되었고, 대조군에 비하여 치료 후 의미 있는 차이가 있었다. Wang<sup>18)</sup>의 논문에서 12개월 후 평가한 중의징후 치료점수에서 치료군의 유효율은 88%로 54.84%인 대조군에 비하여 유의하게 높았다 ( $p < 0.01$ ). 각 개별 항목에 대해서도 手足心熱과 低熱을 제외한 항목에서 유의미한 차이가 있었다. 또한 Liu<sup>19)</sup>의 논문에서 “感染後脾虛綜合征”의 발생률을 조사하였는데 치료군은 32.3%로, 60.6%인 대조군에 비하여 현저하게 낮았다.

感染後脾虛綜合征은 Meng<sup>20)</sup>이 보고한 것으로 소아가 1회 이상 급성 및 아급성 감염 후에 오래지 않아 발생하는 脾虛한 증상의 증후군을 말한다. 주요 임상 표현은 食慾不振, 乏力, 多汗, 大便不調, 睡眠不佳, 少氣懶言, 流涎, 消瘦或虛胖, 面色蒼白或萎黃少華, 舌質淡或胖或有齒痕 등과 같다.

유해반응에 대한 발생률을 조사한 2편의 논문<sup>19,21)</sup>에서 대조군에 비하여 의미 있게 낮았다. Li<sup>21)</sup>는, 玉屏風散 加味를 처방한 치료군이 항생제를 처방한 대조군에 비하여 충유효율은 의미 있는 차이가 없었지만 ( $p > 0.05$ ) 유해반응 발생률에서는 의미 있게 낮았다고 보고하였다 ( $p < 0.05$ ).

Cochrane review<sup>22)</sup>에 의하면, 한약 추출물과 같은 면역 자극 물질은 급성 호흡기 감염에 민감한 아이들에게 발병률을 평균 40% 감소시키나, 조사된 임상 연구의 질이 낮고, 일부의 연구에서만 유해반응 (발진, 오심, 구토, 복통, 설사 등)에 대한 정보가 언급되었다고 지적한 바 있다. 소아의 RRTI에 대한 한약 치료 효과를 판정함에 있어서 근거의 질이 높은 연구가 필요하다고 생각되며 다기관 무작위 대조군 연구가 시행되어야 할 것이다.

이상 중의학 논문을 통해 살펴본 결과, RRTI의 소아에게 한약 치료를 시행하였을 때, 감염 횟수를 줄이는 효과 뿐 아니라 면역지표의 개선, 중의징후로 표현되는 신체 건강 상태 개선과 같은 효과를 볼 수 있었다. 호흡기 감염 예방 효과가 뛰어난 한약에 대하여 임상 연구가 활발히 이루어져야 할 것이며, 본 연구의 결과가 향후 한약 치료의 임상 연구에서 기초 자료로 활용될 수 있을 것이다.

## V. Conclusion

CNKI (The China National Knowledge Infrastructure)에서 제공하는 CAJ (China Academic Journals)에서 검색을 통해 선별된 소아 반복성 호흡기 감염의 한약 치료에 대한 임상 연구 50편을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 연구방법은 대부분 무작위배정임상시험으로 진행되었고, 그 외 대조군 임상연구, 증례군 연구였다.
2. 치료방법으로 주로 탕약을 대상으로 하였지만, 한약제제의 치료 효과 역시 활발히 연구되었다. 한약제제 중 가장 많이 사용된 것은 玉屏風顆粒 이었고, 처방된 탕약 중 다용 약제는 白朮, 甘草, 黃芪, 防風, 茯苓, 太子參 순서였다.
3. 치료기간은 2개월이 가장 많았고, 추적기간은 1년이 가장 많았다.
4. 치료 전후의 효과는 모든 논문에서 총유효율로 평가하였으며, 그 외 면역지표 변화, 중의징후 개선, 유해반응 발생률 등이 평가되었다.
5. 총유효율은 66.4-100%였고, 95.7%의 논문에서 치료군은 대조군에 비하여 의미 있게 높게 나타났다. 면역지표의 경우 평가된 22편 모두에서, 중의징후의 경우 8편 모두에서 치료 후 대조군에 비하여 의미 있는 차이를 나타냈다.

## References

1. Ahn HS. Textbook of Pediatrics. Seoul: Miraen, 2012:633.
2. Banz K, Schwicker D, Thomas AM. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections. *Pharmacoeconomics*. 1994; 6(5):464-77.
3. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Sung HK, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Lee HJ, Chang GT, Jung MJ, Chai JW, Cheon JH, Han YJ, Han JK. *Hanbangsoacheongsonyeonuihak*. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2015:168-9, 173, 320, 326, 334, 346.
4. Kang MS, Chang GT, Kim JH. A study on chronic or recurrent respiratory syndromes. *J Pediatr Korean Med*. 2002;16(2):83-99.
5. Lee SY. An observation of the chief complaints of pediatric outpatients. *J Pediatr Korean Med*. 2001;15(1):203-16.
6. Han JK, Kim YH. Health care utilization of pediatrics outpatients in the oriental hospital. *J Pediatr Korean Med*. 2001;15(2):209.
7. Gok SY, Jung SK, Lyu SA, Lee SY. Effects of Gagam-Bopyeyangyeongjeon on the lung weakness children. *J Pediatr Korean Med*. 2010;24(2):88-98.
8. Wu T. *Wenbingtiaobian*. Beijing: People's Medical Publishing House. 1994:190-1.
9. Clinical Evaluation Unit, Pediatric branch of China association for traditional chinese medicine. Guideline on evaluation of new drug of Chinese materia medica for treatment of recurrent respiratory tract infections in Children. *Drug Eval Res*. 2015;38(3):238-43.
10. Choi MH, Kim DG, Lee JY. A study of the chief complaint of pediatric outpatients in the Kyung Hee Oriental Medicine hospital. *J Pediatr Korean Med*. 2010;24(3):121-37.
11. The Minjok Medicine News. 2012.11.29. Available from: <http://www.mjmedi.com/news/articleView.html?idxno=23863>
12. Zhu ZH. *Danxixinfu*. Beijing: China Medical Science Press. 1481:49.
13. Kim SC, Kim SH, No SH, Park SD, Park SG, Seo BI, Seo YB, Shin MS, Lee SI, Lee JC, Lee CH, Ju YS, Choi HY. Herbal prescription. Seoul: Yeong Rim Sa Publishing Co. 1990:356-7.
14. Korean Intellectual Property Office. 2001 New technology trend report (Immunostimulants). Daejeon: Korean Intellectual Property Office. 2001:17-20.
15. Bergmann KC. Assessment of the clinical value of using an immunomodulator in respiratory infections. *Adv Exp Med Biol*. 1995;371B:795-7.
16. Quo HL. Evaluation of clinical effect of Huaiqihuang Keli on the recurrent respiratory tract infections in the children patients. *Clin Med*. 2011;31(10):121-2.
17. Yu F. Clinical observation of Huaiqihuang Keli in treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Mod J Intergr Tradit Chin Western Med*. 2015;24(8):861-3.

18. Wang CQ, Ma R, Li XM, Hu SY, Wang LN, Yu JE, Wang XF, Zhu XK, Ding Y, Zhang XL. Clinical research on optimization program of treating recurrent respiratory tract infection (RRTI) in children with Chinese medicine. *Chin J Tradit Chin Med Pharmacy*. 2012;27(4):1136-9.
19. Liu S. Clinical research on the treatment of children with recurrent respiratory tract infection in Jiajianyupingfengsan decoction: a report of 34 cases. *Northern Med*. 2012;9(7):17.
20. Meng ZF. The clinical observation of spleen weak syndrome of post-infection in children. *J Chin Med*. 1988;29(5):35-6.
21. Li YH. Modified Yupingfengsan in treating 43 cases of recurrent respiratory tract infection in children. *Western J Tradit Chin Med*. 2013;26(6):60-1.
22. Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales F, Flenady V, Sienna-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review). *Cochrane Libr*. 2006;4:1-2.
23. Zhang YZ, Tai XT, Chen L. Evaluation of clinical effect of Shashen Yuping decoction on the recurrent respiratory tract infections in the children patients with Qi and Yin deficiency. *J Yunnan Univ Tradit Chin Med*. 2011;34(6):44-6.
24. Li SF. Evaluation of clinical effect of Yupingfeng Keli on the recurrent respiratory tract infections. *Chin Foreign Med Rese*. 2011;9(27):22-3.
25. Yu HJ. Evaluation of clinical effect of Yupingfeng liquid on the recurrent respiratory tract infections. *Strait Pharm J*. 2011;23(10):166-7.
26. Wang ZM. Clinical research on the treatment of children with recurrent respiratory tract infection in Yibiao Guben decoction. *Clin J Chin Med*. 2011;11(3):14-5.
27. Xiang CY. Clinical research on the treatment of children with recurrent respiratory tract infection in Jiajianrenshenwuwei decoction. *Guiding J Tradit Chin Med Pharmacy*. 2011;17(7):42-3.
28. Bai T, Li Y. Evaluation of clinical effect of Zhongyaojiehe treatment on the recurrent respiratory tract infections. *Asia Pac Tradit Med*. 2011;7(11):69.
29. Lei J, Liu HH. Evaluation of clinical effect of Yupingfeng keli on the recurrent respiratory tract infections. *Jiangxi Med J*. 2011;46(11):1027.
30. Feng B, Qi H, Zheng H. Clinical experience of Zheng Qi — zhong on preventing and treating infantile recurrent respiratory infection based on traditional Chinese constitution theory. *Chin J Chin Med*. 2011;26(12):1443-4.
31. Zhou HY, Ma HY, Yang MY. Evaluation of clinical effect of Yupingfeng keli on the recurrent respiratory tract infections. *Guiding J Tradit Chin Med Pharmacy*. 2011;17(3):31-2.
32. Wang YC, Zhang LJ, Hu GH, Wang MH, Tang XY, Guo H, Shi YM, Chen SF, Shi CC. Evaluation of clinical effect of Shuangbujiuweitang on the recurrent respiratory tract infections and immune modulation. *Chin J Chin Mater Med*. 2012;37(7):1039-42.
33. Ceng MP. Evaluation of clinical effect of Baoernigtang on the recurrent respiratory tract infections. *Chin Med Eng*. 2012;20(12):144.
34. Luo WW, Wu LC. Evaluation of clinical effect of Qingxiaofanggan keli on the recurrent respiratory tract infections. *J New Chin Med*. 2012;44(4):72-3.
35. Li HF, Song TD. Shenlingbaizhu powder for the treatment of children with recurrent respiratory tract infections randomized controlled clinical study. *J Pract Tradit Chin Intern Med*. 2012;26(10):22-3.
36. Xu WM. Traditional Chinese medicine in the treatment of infantile repeated respiratory tract infection: a clinical observation. *J Pract Tradit Chin Intern Med*. 2012;26(8):33-4.
37. Wang XQ. Peitushengjinfang for the treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*. 2012;18(3):216-8.
38. Gu XM, Chen FM, Zhang XY, Wu XC. Perception of recurrent respiratory tract infection by treating with Chinese medicine. *Natl Med Frontiers Chin*. 2012;7(4):50-1.
39. Qing YP. Huanglongzhike keli for the treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Shanxi Chin Med*. 2013;34(8):943-4.
40. Cui YQ, Song TD. Flavored Yupinfeng powder treatment of infantile repeated respiratory infection and random parallel control study. *J Pract Tradit Chin Intern Med*. 2013;27(4):29-30.
41. Yang N, Hu SY, Li XM, Tong C, Wang LP, Zhou ZH.

- Comparison Yupingfeng capsule with Tongkangpian for the treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Liaoning Chin Med.* 2013;40(7):1388-90.
42. Gao Y. Shenqiyiqiyangyin method treatment of infantile repeated respiratory infection of random parallel control study. *J Pract Tradit Chin Intern Med.* 2013;27(3):24-5.
  43. Hu YS. The clinical observation of Huangqi Guizhi decoction of five ingredients and Shenlingbaizhu granule in treating 63 cases with RRTI. *Med Innov Chin.* 2013;10(18):144-5.
  44. Kong FY. Bupiyifei method in treating 80 cases with repeated respiratory infection. *Shanxi Chin Med.* 2013;34(10):1348.
  45. Ou G. Yupingfengsan combined with Shenlingbaizhusan in treating 60 cases with repeated respiratory infection. *Neimenggu Chin Med.* 2013;22:19-20.
  46. Xu WP. Jianpiyifeifang in treating 40 cases with repeated respiratory infection. *J New Chin Med.* 2013;445(11):71-3.
  47. Luo P, Wang H. Clinical research on the treatment of children with recurrent respiratory tract infection in Astragalus particles. *J Community Med.* 2013;11(17):31.
  48. Wu SH, Li XS. Clinical analysis of Clostridium Butyricum powder in treatment of 80 cases of children with recurrent respiratory tract infection. *Chin Mod Doctor.* 2014;52(13):124-6.
  49. Huo YM. Huaiqihuang keli in treating 278 cases with repeated respiratory infection. *Mod Diagn Treatm.* 2014;25(13):2936-7.
  50. Xie J, Liu KL, Sheng BP. Clinical study on Guanyin mixture in treating child recurrent respiratory tract infection with lung and spleen Qi deficiency syndrome. *J Hunan Univ Chin Med.* 2014;34(1):43-6.
  51. Liu Y. Clinical observation of Kanggan granules combined with pidotimod in treatment of children with recurrent respiratory tract infection. *J Hubei Univ Chin Med.* 2014;16(4):89-90.
  52. Wu FH. Clinical study of 97 cases of recurrent respiratory tract infection prevented with Fuyangjianzhong granule. *J Pediatr TCM.* 2014;10(5):24-5.
  53. Zhang JP. Sijunzitan in treating 40 cases with repeated respiratory infection. *Chin J Ethnomed ethnopharm.* 2014;46(1):46.
  54. Yu WB. Curative effect observation of Yupingfeng granule in the treatment of children recurrent respiratory infection. *Chin Community Doctors.* 2014;30(34):101-3.
  55. He H. Clinical research on treatment of children with recurrent respiratory tract infection by ingredient-altered Buzhongyiqi decoction. *Clin J Chin Med.* 2014;18(6):85-6.
  56. Li BK. Xiaokeyin decoction in treatment of children with recurrent respiratory tract infection. *Chin Med Pharmacy.* 2014;21(4):99-101.
  57. He R. Shenlingbaizhusan Keli in treatment of children with recurrent respiratory tract infection. *Henan Tradit Chin Med.* 2014;34(5):973.
  58. Ai YH. Qingredaozhifang in treating 138 cases with repeated respiratory infection. *Res Intergr Tradit Chin Western Med.* 2014;6(6):308-9.
  59. Zhao T. Clinical observation of Buzhongyiqi decoction in treatment of children with recurrent respiratory tract infections. *Chin J Clin Ration Drug Use.* 2015;8(12):31-2.
  60. Chen S. Clinical observation of strengthening the spleen and stomach method combined with Yupingfeng keli in the treatment of 40 cases of children with recurrent respiratory tract infections of Qi deficiency type. *J Pediatr TCM.* 2015;11(6):34-5.
  61. Ma CZ, Du P, Gao D. Clinical study of 100 cases of infantile recurrent respiratory infection treated with Jianer Fuzheng formula. *World J Integr Tradit Western Med.* 2015;10(1):94-6.
  62. Zhang YF. Clinical observation of strengthening the spleen and surface treatment of children with recurrent respiratory tract infection. *J Clin Med.* 2015;2(10):1895-6.
  63. Wang ZM, Wang MC, Xu HX. The clinical effect of Yigan keli in the treatment of recurrent respiratory tract infection of children (attack stage). *J Pediatr TCM.* 2015;11(3):9-11.
  64. Xie M, Lu XY. Clinical efficacy of Astragalus particles in treating children recurrent respiratory tract infection of ying-wei disharmony type. *J Pediatr TCM.* 2015;11(4):20-2.
  65. Ding HL, Che DD. Clinical observation of "Baogen- I Decoction" in treating repeated respiratory tract infection of lung-spleen deficiency in 60 children. *Shanghai J TCM.* 2015;49(9):43-5.
  66. Chen YY, Han CM. Clinical research of tonify spleen

and lung method to improve immunity in children with recurrent respiratory tract infections. J Liaoning Univ TCM. 2015;17(12):162-4.

67. Wang WY, Liu XL. Clinical observation of Baoemingtang in treating repeated respiratory tract infection. J Sichuan TCM. 2015;33(11):101-2.