

항생제 연관성 설사의 중의약 치료 효과에 대한 체계적 고찰

장세주 · 이명종 · 김호준
동국대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Systematic Review on Traditional Chinese Herbal Medicine Treatment for Antibiotic Associated Diarrhea

Seju Chang, K.M.D., Myeong-Jong Lee, K.M.D., Ph.D., Hojun Kim, K.M.D., Ph.D.
Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dongguk University

본 연구는 한국연구재단의 이공분야 기초연구지원 사업(NRF-2016R1A2-B4014225)의 지원을 받았으며 이에 감사드립니다.

RECEIVED September 14, 2017
REVISED September 25, 2017
ACCEPTED September 28, 2017

CORRESPONDING TO
Hojun Kim, Department of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, Dongguk University Ilsan Oriental Hospital, College of Korean Medicine, Dongguk University, 27 Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10326, Korea

TEL (031) 961-9111
FAX (031) 961-9009
E-mail kimklar@dongguk.ac.kr

Copyright © 2017 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives To summarize and evaluate the efficacy of traditional Chinese herbal medicine (TCHM) treatment for antibiotic associated diarrhea (AAD).

Methods Eight electronic databases were searched from their inception to August 2017. Randomized controlled trials (RCTs) assessing the efficacy of TCHM treatment for AAD were included. The risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias assessment tool. Data analysis was performed using RevMan software version 5.3.

Results Seventeen RCTs involving 1138 patients with AAD were included for qualitative synthesis. TCHM treatment improved total effective rate (TER). However, the results that TER in experimental group was significantly higher than in control group were different between the included studies. TCHM enema treatment improved TER, but not significantly higher than control group. The most frequently used herbal formulas were Gamiwekwang-jeon, Gamiinsampaedoksan, and Samryungbaekchulsan. The most frequently used TCHMs were *Atractylodes macrocephala* (*Bai Zhu*), *Dioscorea batatas* (*Shan Yao*). Within the studies documenting the adverse events, no serious adverse events associated with TCHM treatment were observed.

Conclusions Evidence of TCHM treatment efficacy for AAD is encouraging, but not conclusive, because of the low methodological qualities, diversity of TCHM treatment prescriptions. Further well-designed RCTs with rigorous randomization and blinding method are needed to confirm these results. (**J Korean Med Rehabil 2017;27(4):85-96**)

Key words Antibiotic associated diarrhea, Clostridium difficile, Herb, Traditional Chinese medicine

서론»»»»

현대의학에서의 과도한 항생제 사용은 여러 부작용들을 동반하고 있다¹⁾. 대표적으로 발생하는 증상으로 항생제 연관성 설사가 있으며 이는 병원 입원환자의 항생제 사용에서 약 5~25%가 설사 경험을 했으며 9%는 사망에 이르는 심각한 증상을 유발하게 된다²⁾. 항생제 연관성 설

사의 대표적인 유발요인으로 알려진 Clostridium difficile 은 그 동안 임상경과에서 양호한 진행양상을 보였지만 2003년에 발견된 NAP1/BI/027균주의 유행으로 높은 사망률과 재발률로 이전 균주와 다른 중증 감염증상을 보인다³⁾. 또한 기존 치료 약제들에 대한 내성과 현재 대응되는 vancomycin 또는 metronidazole을 이용한 초기 치료에서 90%이상의 높은 치료율을 보이지만 15~30%의 환

자에게서 증상의 재발하거나 초기치료 실패 시 만성적인 감염이 유지되는 경우가 보여 새로운 치료법에 대한 필요성이 대두되고 있다⁴⁾.

현재 미국을 비롯한 선진국에서는 항생제 치료 후 발생하는 이러한 만성 설사에 대해 관심을 갖으며 미국 내에서 Clostridium difficile 관련 질환으로 연간 10억 달러 이상의 의료비가 지출되는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 이에 따라 항생제 사용량 조절 및 새로운 항생제를 개발을 통한 의료정책의 경제성 및 probiotics, fecal transplant 등의 대체보완의학학을 활용한 치료에 관심을 갖고 연구들이 진행되고 있다⁶⁾. 국내에서도 높은 항생제 사용률 및 장기요양환자들의 증가로 관련 증상들을 호소하는 환자들이 많을 것으로 예상되나 이들 감염에 대한 관심의 부족으로 체계화된 자료를 찾기는 어려웠다.

한방재활의학과와 치료 영역 중 중풍 후유증 및 장기요양환자들에 대한 접근성이 높으며 이러한 환자들은 장기입원으로 Clostridium difficile 감염에 대한 노출이 높은 것이 현실이다. 하지만 이러한 증상에 대한 한방적인 치료효과에 관한 체계적 고찰 논문은 국내에서 찾기 힘들었다. 이에 저자는 Clostridium difficile 감염 및 항생제 연관 설사의 증의약 치료의 효과에 대한 RCT (randomized clinical trials) 연구를 살펴보려 한다.

대상 및 방법»»»»

1. 검색 방법

검색은 2017년 8월에 시행하였으며 출판 년도의 제한을 두지 않았다. 국외 데이터베이스는 Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), CNKI (China National Knowledge Infrastructure)를 이용하였다. 국내 데이터베이스는 KoreaMed, OASIS (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated), Kmbase를 이용하였다. 중국어 검색에 사용된 keyword는 “艰难梭菌相关性腹泻”, “抗生素相关性腹泻”, “中医”, “中西医”, “中药”이다. 영문 검색에 사용된 검색방법은 Search ((((((complementary) OR alternative) AND (medicine/exp OR medicine))) OR ((((((herbal) OR traditional Chinese medicine) OR

Kampo) OR traditional Korean medicine) OR Chinese medicine)))) AND (((Clostridium difficile) OR Clostridium difficile infection) OR antibiotic-associated diarrhea) 이다. 국내 데이터베이스 검색 시 사용된 keyword는 ‘항생제 연관성 설사’, ‘antibiotic associated diarrhea’, ‘Clostridium difficile infection’ 이다.

2. 연구 선정

항생제 연관성 설사에 대한 증의약 치료 효과를 평가한 모든 RCT 연구를 포함하였다. 후향적 연구, case report, 동물 실험, 고찰 연구들은 제외되었다. 연구 대상자는 항생제 연관성 설사를 진단 받은 환자를 대상으로 하였으며 성별과 연령에는 제한을 두지 않았다. 중재법은 시험군 중재법에 증의약 치료가 쓰인 경우를 포함하였다. 증의약 치료는 경구 복용 증의약, 증의약 관장 요법을 포함시켰으며, 증의약과 함께 다른 증의학적인 치료가 쓰인 경우는 제외하였다. 대조군 중재법에 유산균 치료, 항생제 치료, 내과 기본 치료가 쓰인 것을 포함했다. 시험군에서 대조군에 쓰인 서양의약 치료와 증의약 치료를 추가하여 통합 치료를 한 경우도 논문에서 포함하였다. 평가 척도에는 대변성상, 대변횟수, 임상증상, 총유효율이 포함된 경우를 대상으로 하였다.

3. 자료 추출

본 연구에서는 연구의 인구학적 특성, 연구 대상자 수, 연구 대상자, 임상연구 대상 질환, 시험군 중재법, 대조군 중재법, 치료 기간, 결과 측정 지표, 연구 결과를 자료에서 추출하였다.

4. 비뚤림 위험 평가

본 연구에서 사용된 무작위 대조군 연구 논문들의 질 평가를 위해 Cochrane Collaboration의 ‘Risk of Bias’ 도구를 이용하였다. ‘Risk of Bias’ 방법에서는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과 확인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림의 5가지의 비뚤림을 순서 생성, 배정순서 은닉, 참여자, 연구자 눈가림, 결과 평가자 눈가림, 불완전한 결과보고, 선택적 결과처리, 선택적 결과 보고, 기타 잠재적 편

견의 7가지 항목으로 구분하여 평가한다. 평가자는 각 항목의 비탈림 위험에 대한 세부 기준에 따라 ‘높음’, ‘모호함’, ‘낮음’이라 평가한다.

5. 데이터 분석

각 문헌들의 결과 값은 Cochrane Collaboration에서 제공하는 Review Manager (Revman) Version 5.3을 이용해 추출하였다. 이분형 변수는 비교위험도(Relative Risk; RR)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval; CI)으로 나타냈다. 본 연구의 결과는 중재법인 중의약 처방의 종류가 다양하여 연구간의 이질성이 높아 통계적인 합성을 할 수 없다고 판단하여 정성적 합성법(Qualitative Synthesis)을 통해 기술적으로 제시하였으며 메타분석은 수행하지 않았다.

결과»»»»»

1. 검색 결과 및 선정된 연구

총 818개의 논문이 검색 되었다(Pubmed에서 178개, EMBASE 85개, Cochrane Library에서 32개, CINAHL 356개, CNKI에서 110개, Koreamed 20개, Kmbase 33개,

OASIS 4개). 중복논문 25개 제외 후 총 793개 논문 검토 후 주제와 관련성이 없거나 중의약 치료가 아닌 경우, 임상연구가 아닌 경우를 제외하니 총 33개의 연구가 남았으며 full text 검토 후 RCT가 아닌 연구 8개, 후향적 연구 2개, 수기요법 논문 2개, 중의약치료를 뜸, 침부 요법과 같은 다른 중의학적 치료가 복합된 치료 연구 2개, 중의약 치료효과를 평가한 연구가 아닌 논문 2개로 총 16개의 연구를 제외 후 17개⁷⁻²³⁾의 논문을 선정하여 최종적으로 본 리뷰 논문에서 분석하였다. 논문 선택에 대한 흐름도는 Fig. 1에 나타냈다. 총 17개⁷⁻²³⁾의 RCT 연구를 분석하였으며 포함된 연구들은 모두 중국에서 이루어졌으며 중국어로 출판되었다.

2. 연구 대상자

연구 대상자는 항생제 연관성 설사를 진단 받은 환자였다. 연구 대상자 수는 최소 24명, 최대 113명으로 다양하였다. 연구 당 포함된 대상자 수의 평균 대상자 수는 약 67명이었다. 17개⁷⁻²³⁾의 연구 중 소아청소년만을 연구 대상으로 한 것은 4개^{8,14,17,18)}였다. 나머지 연구는 성인 및 노인을 연구 대상으로 하였으며 이 중 중환자실 입원 환자를 연구 대상으로 한 것은 3개^{10,11,23)}였다. 포함된 연구들의 특성은 Table I에 정리하였다.

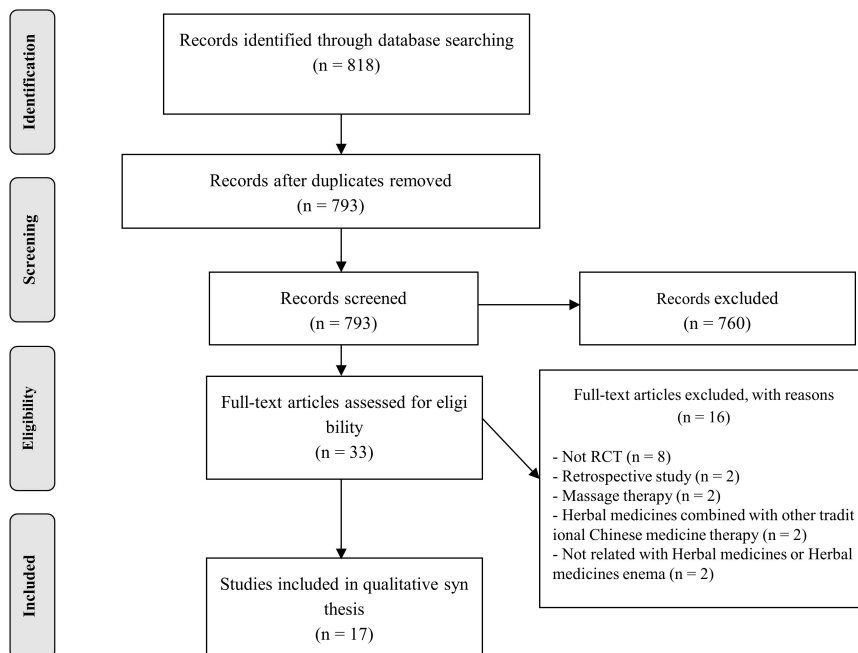


Fig. 1. The PRISMA flow diagram of study selection.

Table 1. Characteristics of Randomized Clinical Trials

First author, year	Diagnosis	Age (mean±SD)	Sample Size (C/E)	Intervention		Study Design	Duration
				C	E		
Chen, 2017	AAD	44~80 years	62 (30/32) (M: 35, F: 27)	Basic treatment	Basic treatment+Dohwatang	Basic treatment vs Basic treatment+TCHMs	14 days
Deng, 2017	AAD	C: 9.33±4.37 days E: 9.03±3.73 days	60 (30/30)	Basic treatment+Viable Bifidobacterium tablets 1T b.i.d.+Montmorillonite powder 1 g t.i.d.	Basic treatment+Viable Bifidobacterium tablets+Montmorillonite powder+ Jaewuibaeckhulsan 10 ml	Western medicine vs Western medicine+TCHMs (both group: basic treatment)	3~6 days (1 course: 3 days, total 1~2 courses)
Duan, 2011	AAD	21~74 (56) years	24 (12/12) (M: 14, F: 10)	Basic treatment+Metronidazole 25 mg q6hr+Vancomycin 250 mg q6hr	Basic treatment+Chinese medicine reservations enema 100 ml (1 to 2 times, each time 20~30 minutes once a day)	Western medicine vs TCHMs enema (both group: basic treatment)	10 days
Gao, 2011	AAD	40~80 years	88 (44/44) (M: 24, F: 20/ M: 30, F: 14)	Basic treatment+Metronidazole (400 mg t.i.d.)+Hive Combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets (2T t.i.d.) *nasally fed or orally taken	Basic treatment+Ganivewkwajeon or Gaminsanpaedoksan 180 ml po q6hr 5 days	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	5 days
Gao, 2013	AAD	C: 64.17±11.86 years E: 62.98±9.21 years	90 (44/46) (M: 22, F: 22/ M: 24, F: 22)	Basic treatment+200 million IU combined Bifidobacterium, Lactobacillus tablet+tetronidazole 400 mg or Vancomycin 0.5 g t.i.d. *nasally fed or orally taken	Basic treatment+Ganivewkwajeon or Gaminsanpaedoksan	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	7 days
Li, 2013	AAD	C: 52~76 years E: 55~80 years	38 (19/19) (M: 13, F: 6/ M: 10, F: 9)	Bacillus licheniformis viable capsules 1pkg t.i.d.	Bacillus licheniformis viable capsules+Sanryungbaekhulsanb.i.d.	Western medicine vs Western medicine+TCHMs	5 days
Liu, 2013	AAD	60~80 years	60 (30/30) (M: 14, F: 16/ M: 18, F: 12)	Basic treatment+Bifidobacterium triple live capsule 0.42 t.i.d.+ metronidazole (only 1 week), 0.4 t.i.d.	Basic treatment+Jangnyeongtang b.i.d.	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	14 days (1 course: 7 days, total 2 courses)
Mao, 2010	AAD	Children (age n.r.)	113 (53/60) (gender n.r.)	Bifidobacterium triple live capsule 210 mg (0~1 year old: 1/2 capsule, 1~3 years old: 1 capsule)+Smecta (dioctahedral smectite) b.i.d.	Kwakhyangjungkisan plus Bohwahwangagam or Bohwahwangagam or Sanryungbaekhulsan	Western medicine vs TCHMs	3 days
Meng, 2010	AAD	C: 68~83 years E: 69~85 years	64 (32/32) (M: 17, F: 15/ M: 18, F: 14)	Metronidazole 0.2 g t.i.d.	Onyanggunbijisa 100 ml t.i.d.	Western medicine vs TCHMs	5 days

Table 1. Continued

First author, year	Diagnosis	Age (mean±SD)	Sample Size (C/E)	Intervention		Study Design	Duration
				C	E		
Tang, 2011	AAD	C: 64.44±13.65 years E: 67.56±11.96 years	36 (18/18) (M: 9, F: 9/ M: 11, F: 7)	Basic treatment+Metronidazole 400 mg t.i.d.+Live combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets 2T t.i.d.	Basic treatment+Gamitekwanjeon or Gaminsanpaedoksan 180 ml po q6hr	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	5 days
Wang, 2008	AAD	C: 2~13 years (10.08±2.70) E: 2~65 years (10.50±3.17)	80 (40/40) (F: 20, M: 20/ F: 10, M: 30)	Live combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets 2T t.i.d.	Live combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets+ Samryunghaekchulsan	Western medicine vs Western medicine+TCHMs	1 week
Wang, 2013	AAD	C: 2.90±1.54 years E: 3.13±1.57 years	60 (30/30) (M: 18, F: 12/ M: 21, F: 9)	Butyric acid bacteria living bacterium treatment (enema) 1) 6 months~1 year: 1pkg b.i.d. 2) less than 6 years: 1~2pkg b.i.d.	Jaesungbiyangvietang enema treatment 1) 6 months-2 years old: 40 ml b.i.d. 2) less than 4 years old: 60 ml b.i.d. 3) less than 6 years old: 80 ml b.i.d.	Western medicine enema vs TCHMs enema	3~5 days
Wang, 2016	AAD	C: 57.7±2.5 years E: 56.5±3.6 years	79 (39/40) (M: 21, F: 18/ M: 21, F: 19)	Montmorillonite powder 1pkg b.i.d.+Live combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets 2T t.i.d.	Montmorillonite powder+Live combined Bifidobacterium and Lactobacillus tablets+Sisingamitang t.i.d.	Western medicine vs Western medicine+TCHMs	7 days
Xie, 2011	AAD	60~88 (75) years	70 (34/36) (M: 45, F: 25)	Basic treatment	Basic treatment+Sagunjiang t.i.d.	Basic treatment vs Basic treatment+TCHMs	15 days
Yu, 2009	AAD	C: 40~70 years E: 41~70 years	60 (30/30) (M: 16, F: 14/ M: 18, F: 12)	Basic treatment	Basic treatment+Samryunghaekchulsan 100 ml t.i.d.	Basic treatment vs Basic treatment+TCHMs	3 days
Yue, 2015	AAD	C: 61~75 years (66.5±2.5) E: 60~74 years (65.5±1.1)	66 (33/33) (M: 14, F: 19/ M: 20, F: 13)	Basic treatment+Bifidobacterium triple live powder 2pkg t.i.d.	Basic treatment+Jangryeongtang b.i.d.	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	14 days (1 course: 7 days, total 2 courses)
Zhang, 2012	AAD	18-80 years	88 (44/44)	Basic treatment+Metronidazole 400 mg t.i.d.+Live Combined Bifidobacterium and Lactobacillus Tablets 2T t.i.d. *nasally fed or orally taken	Basic treatment+Gamitekwanjeon or Gaminsanpaedoksan t.i.d. 5 days	Western medicine vs TCHMs (both group: basic treatment)	5 days

AAD: antibiotic-associated diarrhea, E: experimental group, C: control group, M: male, F: female, n.r.: not reported, b.i.d.: twice a day, t.i.d.: three times a day, TCHMs: traditional Chinese herbal medicines.

3. 중재방법

대조군에 쓰인 중재법으로는 유산균, 항생제, 지사제, 내과 기본 치료가 가장 많았다. 유산균에는 Bifidobacterium과 Lactobacillus가 주로 사용되었다. 항생제로는 metronidazole, vancomycin이 주로 사용되었다. 지사제로는 dioctahedral smectite, montmorillonite가 사용되었다. 내과 기본치료는 탈수 또는 전해질 불균형에 대한 수액 요법이 있었다. 유산균, 지사제, 항생제 치료를 정규적으로 시행한 경우는 양약 치료(western medicine)로 표현하였으며 환자에게 필요 시 항생제 치료, 탈수 및 전해질 불균형에 대한 수액 요법 등의 내과적 기본 치료를 한 경우는 기본 치료(basic treatment)라고 표현하였다.

양약치료와 중의약 치료 효과를 비교한 연구는 8개^{10,11,13-16,22,23)}였으며, 8개의 논문 중, 유산균과 중의약 치료 효과를 비교한 연구는 1개²²⁾, 항생제와 중의약 치료 효과를 비교한 연구 1개¹⁵⁾, 유산균과 항생제 치료와 중의약 치료 효과를 비교한 연구 5개^{10,11,13,16,23)}, 유산균 및 지사제와 중의약 치료 효과를 비교한 연구 1개¹⁴⁾였다.

양약치료와 양약, 중의약 병행 치료 효과를 비교한 연구는 7개^{7,8,12,17,19-21)}였으며 7개의 논문 중, 유산균과 유산균에 대한 보조적 요법으로 중의약의 병행 치료 효과를 비교한 연구는 2개^{12,17)}, 유산균과 지사제 치료와 이에 대한 보조적 요법으로 중의약의 병행 치료 효과를 비교한 연구는 2개^{8,19)}였다. 기본 치료와 기본치료에 중의약 치료

를 병행한 효과 연구 3개^{7,20,21)}였다.

양약치료와 중의약 관장요법 치료 효과를 비교한 연구는 2개^{9,18)}였으며 2개의 논문 중, 항생제와 중의약 관장 치료 효과 비교 1개⁹⁾, 양약 관장과 중의약 관장 치료 효과 비교 1개¹⁸⁾였다. 중재법 비교 종류에 따른 연구 설계 분류를 Table II에 정리하였다. 중재기간을 살펴보면 최소 3일, 최대 15일이었으며 평균 7.93일이었다.

1) 중의약

경구 복용 중의약이 쓰인 15개의 연구^{7,8,10-17,19-23)} 중 도화탕(桃花湯) 1회⁷⁾, 자의백출산(自拟白朮散) 1회⁸⁾, 가미위관전(加味胃關煎) 4회^{10,11,16,23)} 가미인삼패독산(加味人參敗毒散) 4회^{10,11,16,23)}, 삼령백출산(參苓白朮散) 4회^{12,14,17,21)}, 장녕탕(腸寧湯) 2회^{13,22)}, 광향정기산(藿香正氣散) 보화환가감(保和丸加減) 합방 1회¹⁴⁾, 보화환가감(保和丸加減) 1회¹⁴⁾, 온양건비지사(溫陽健脾止瀉) 1회¹⁵⁾, 사신탕가미(四神湯加味) 1회¹⁹⁾, 사군자탕(四君子湯) 1회²⁰⁾가 사용되었다.

2) 중의약 관장 요법

중의약 관장 요법이 쓰인 2개의 연구 중 자의성비양위탕(自拟醒脾養胃湯)이 1회¹⁸⁾, 복룡간(伏龍肝), 적석지(赤石脂), 가차(訶子), 미각(米殼), 산약(山藥), 생황기(生黃芪), 초백출(焦白朮), 승마(升麻)로 구성된 복합 처방명이 제시되지 않은 연구 1개⁹⁾였다.

Table II. Study Design of the Included Studies

Study design	With basic treatment	Without basic treatment	Total
Western medicine vs TCHMs			
Probiotics+Antidiarrhotica vs TCHMs	0	1	1
Probiotics vs TCHMs	1	0	1
Antibiotics vs TCHMs	0	1	1
Probiotics+Antibiotics vs TCHMs	5	0	5
Western medicine vs Western medicine+TCHMs			
Probiotics vs Probiotics+TCHMs	0	2	2
Probiotics+Antidiarrhotica vs Probiotics+Antidiarrhotica+TCHMs	1	1	2
Basic treatment vs Basic treatment+TCHMs	3	0	3
Western medicine vs TCHMs enema			
Antibiotics vs TCHMs enema	1	0	1
Western medicine enema vs TCHMs enema	0	1	1
Total	11	6	17

TCHMs: traditional Chinese Herbal medicines.

3) 중의약 및 중의약 관장 요법에 사용된 본초

각 복합 중의약 처방을 구성하는 본초의 사용 빈도를 6회 이상 사용된 것만을 나열하면 백출(白朮) 14회^{8-12,14-21,23}, 산약(山藥) 13회^{8-14,16-18,21-23}, 감초(甘草) 12회^{8,10-13,15-18,20,22,23}, 복령(茯苓) 11회^{8,10-12,14,16-18,20,21,23}, 생강(生薑) 11회^{7,10,11,13-16,19,21-23}, 당삼(黨參) 9회^{8,11-14,17,20-22}, 백편두(白扁豆) 8회^{10-12,16-18,21,23}, 부자(附子) 7회^{10,11,13,15,16,22,23}, 의이인(薏苡仁) 6회^{12,13,17,18,21,22}, 인삼(人蔘) 6회^{10,11,15,16,19,23}의 순서였다.

4. 비뚤림 위험 평가 결과

17개의 연구⁷⁻²³ 모두 무작위 배정순서 방법, 배정순서 은폐 방법, 결과 평가자에 대한 눈가림에 관하여 구체적으로 언급되지 않아 ‘모호함’이라 평가하였다. 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림에서는 17개의 연구 모두 대조군에서 위약이 사용되지 않아 ‘낮음’이라 평가하였다. 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림 영역에서는 17개의 연구 모두 ‘낮음’이라 평가하였다(Fig. 2).

5. 항생제 연관성 설사에 대한 중의약 효과

17개의 논문⁷⁻²³ 모두에서 대변성장, 횡수, 임상증상이 치료 전에 비해 호전되었으며 시험군의 총유효율이 대조군의 총유효율보다 높았다. 그러나 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은지에 대해서는 연구마다 다른 결과가 나왔다. 총유효율을 제시한 연구는 17개의 논문⁷⁻²³ 중 16개⁸⁻²³였다. 각 연구의 결과를 Table III에 정리하였다.

1) 양약치료와 중의약 치료 효과 비교

총유효율을 제시한 16개의 논문⁸⁻²³ 중 양약치료와 중의약 치료 효과를 비교한 연구는 8개^{10,11,13-16,22,23} 중 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보인 연구는 4개^{10,11,22,23}였다. Gao의 연구¹⁰에서 대조군에서는 metronidazole과 Bifidobacterium 및 Lactobacillus 유산균을 5일간 복용하였으며 시험군에서는 비신양허증(脾腎陽虛證)은 가미위관전(加味胃關煎), 풍습상박(風濕相搏), 정허사범증(靜虛邪犯證)은 가미인삼패독산(加味人蔘敗毒散)을 5일간 복용하였다. 그 결과, 시험군인 중

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chen 2017	?	?	+	?	+	+	+
Deng 2017	?	?	+	?	+	+	+
Duan 2011	?	?	+	?	+	+	+
Gao 2011	?	?	+	?	+	+	+
Gao 2013	?	?	+	?	+	+	+
Li 2013	?	?	+	?	+	+	+
Liu 2013	?	?	+	?	+	+	+
Mao 2010	?	?	+	?	+	+	+
Meng 2010	?	?	+	?	+	+	+
Tang 2011	?	?	+	?	+	+	+
Wang 2008	?	?	+	?	+	+	+
Wang 2013	?	?	+	?	+	+	+
Wang 2016	?	?	+	?	+	+	+
Xie 2011	?	?	+	?	+	+	+
Yu 2009	?	?	+	?	+	+	+
Yue 2015	?	?	+	?	+	+	+
Zhang 2012	?	?	+	?	+	+	+

Fig. 2. Risk of bias summary. +: low risk of bias, -: high risk of bias, ?: unclear risk of bias.

의약 치료군이 대조군인 양약 치료군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=88 patients, RR= 1.46, 95% CI: 1.11~1.92, p=0.006). Gao의 연구¹¹에서 대조군에서 Bifidobacterium, Lactobacillus 유산균, metronidazole, vancomycin의 항생제를 7일간 복용하였으며 시험군에서는 비신양허증(脾腎陽虛證)은 가미위관전(加味胃關煎), 풍습상박(風濕相搏), 정허사범증(靜虛邪犯證)은 가미인삼패독산(加味人蔘敗毒散)을 7일간 복용하였다. 그 결과, 시험군인 중의약 치료군이 대조군인 양약 치료군에

Table III. Results of the Included Studies

First author, year	Outcome measure	Effect size (TER: RR [95% CI], p-value)
Chen, 2017	diarrhea duration, abdominal pain relief time, antibiotic use time, albumin values, endoscopic changes	Not estimable
Deng, 2017	symptoms, stool frequency, stool traits, laboratory test, TER	1.11 [0.97, 1.27], p=0.13
Duan, 2011	stool frequency, stool traits, TER	1.10 [0.81, 1.49], p=0.54
Gao, 2011	TER, diarrhea extent points, diarrhea symptom points, laboratory stool	1.46 [1.11, 1.92], p=0.006
Gao, 2013	diarrhea degree integrals, TER	1.43 [1.13, 1.82], p=0.003
Li, 2013	symptoms, stool frequency, stool traits, TER	1.56 [1.10, 2.21], p=0.01
Liu, 2013	stool traits, clinical symptoms score, TER	1.18 [0.91, 1.53], p=0.20
Mao, 2010	stool frequency, stool traits, TER	1.10 [0.96, 1.27], p=0.18
Meng, 2010	stool frequency, stool traits, TER	1.08 [0.84, 1.41], p=0.55
Tang, 2011	symptoms, stool frequency, stool traits, stool culture test, effect-acting period of the drug, TER	1.06 [0.87, 1.30], p=0.55
Wang, 2008	stool frequency, stool traits, TER	1.36 [1.04, 1.79], p=0.03
Wang, 2013	symptoms, stool frequency, stool traits, TER	1.11 [0.97, 1.27], p=0.13
Wang, 2016	stool frequency, stool traits, TER	1.08 [0.98, 1.20], p=0.13
Xie, 2011	symptoms, stool frequency, stool traits, TER, recurrence rate	1.27 [1.05, 1.54], p=0.02
Yu, 2009	symptoms, stool frequency, stool traits, TER, physical and chemical examination	1.29 [0.99, 1.67], p=0.06
Yue, 2015	clinical symptoms, TCM score, TER	1.23 [1.02, 1.48], p=0.03
Zhang, 2012	stool frequency, stool traits, TER, laboratory	1.46 [1.11, 1.92], p=0.006

TER: total effective rate, 95% CI: 95% confidence interval, TCM: traditional Chinese medicine.

비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=90 patients, RR=1.43, 95% CI: 1.13~1.82, p=0.003). Liu의 연구¹³⁾에서 대조군에서 Bifidobacterium 유산균, metronidazole 항생제를 2주간 복용 하였으며, 시험군에서는 장녕탕(腸寧湯)을 2주간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=60 patients, RR=1.18, 95% CI: 0.91~1.53, p=0.20). Mao의 연구¹⁴⁾에서는 대조군에서는 Bifidobacterium 유산균과 dioctahedral smectite가 성분인 지사제를 3일간 복용하였고 시험군에서는 한습협식증(寒濕挾食證)에는 광향정기산(藿香正氣散) 보화환가감(保和丸加減) 합방, 습열협식증(濕熱挾食證)에는 보화환가감(保和丸加減), 비기허약증(脾氣虛弱證)에는 삼령백출산(參苓白朮散)을 3일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=113 patients, RR=1.10, 95% CI: 0.96~1.27, p=0.18).

Meng의 연구¹⁵⁾에서는 대조군에서 metronidazole 항생제를 5일간 복용하였고, 시험군에서는 온양건비지사(溫陽健脾止瀉) 중의약을 5일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의

하지 않았다(n=64 patients, RR=1.08, 95% CI: 0.84~1.41, p=0.55).

Tang의 연구¹⁶⁾에서는 대조군에서 metronidazole 항생제와 Bifidobacterium, Lactobacillus 유산균을 5일간 복용하였고, 시험군에서 비신양허증(脾腎陽虛證)은 가미위관전(加味胃關煎), 풍습상박(風濕相搏), 정허사범증(靜虛邪犯證)은 가미인삼패독산(加味人參敗毒散)을 5일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=36 patients, RR=1.06, 95% CI: 0.87~1.30, p=0.55).

Yue의 연구²²⁾에서는 대조군에서 Bifidobacterium 유산균, 시험군에서는 장녕탕(腸寧湯)을 각각 2주간 복용하였다. 그 결과, 시험군인 중의약 치료군이 대조군인 양약 치료군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=66 patients, RR=1.23, 95% CI: 1.02~1.48, p=0.03).

Zhang의 연구²³⁾에서는 대조군에서 metronidazole 와 Bifidobacterium, Lactobacillus 유산균을 5일간 복용하였으며 시험군에서 양허불고증(陽虛不固證)에는 가미위관전(加味胃關煎), 습사내조증(濕邪內阻證)에 가미인삼패독산

(加味人參敗毒散)를 5일간 복용하였다. 그 결과, 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=88 patients, RR=1.46, 95% CI: 1.11~1.92, p=0.006).

총유효율을 제시하지 않은 Chen의 연구⁷⁾에서는 대조군에서 내과 기본치료를 하였으며, 시험군에서는 내과 기본치료에 도화탕을 2주간 복용하였다. 그 결과, 설사 지속기간, 복통이 완화하는데 걸리는 기간, 항생제 사용 시간에 있어 시험군이 대조군에 비해 유의한 효과를 보였다(p<0.05).

2) 양약치료와 양약, 중의약 병행 치료 효과 비교

양약치료와 양약, 중의약 병행 치료 효과를 비교한 연구는 6개^{8,12,17,19-21)} 중 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보인 연구는 3개^{12,17,20)}였다.

Deng의 연구⁸⁾에서는 대조군에서 Bifidobacterium 유산균과 montmorillonite powder 지사제를 3~6일간 복용하였고, 시험군에서는 대조군에 사용된 유산균과 지사제에 추가적으로 자의백출산(自擬白朮散)을 3~6일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=60 patients, RR=1.11, 95% CI: 0.97~1.27, p=0.13).

Li의 연구¹²⁾에서는 대조군에서 Bacillus licheniformis 유산균을 5일간 복용하였고, 시험군에서는 대조군에 사용된 유산균에 삼령백출산(參苓白朮散)을 병행하여 5일간 복용하였다. 그 결과, 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=38 patients, RR=1.56, 95% CI: 1.10~2.21, p=0.01).

Wang의 연구¹⁷⁾에서는 대조군에서 Bifidobacterium, Lactobacillus 유산균을 1주일간 복용하였으며, 시험군에서는 대조군에서 복용한 유산균과 삼령백출산(參苓白朮散) 병행하여 1주일간 복용하였다. 그 결과, 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=80 patients, RR=1.36, 95% CI: 1.04~1.79, p=0.03).

Wang의 연구¹⁹⁾에서는 대조군에서 montmorillonite powder 지사제와 Bifidobacterium, Lactobacillus 유산균을 1주일간 복용하였으며 시험군에서는 대조군에서 복용한 지사제와 유산균에 추가적으로 사신탕가미(四神湯加味)를 1주일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다

(n=79 patients, RR=1.08, 95% CI: 0.98~1.20, p=0.13).

Xie의 연구²⁰⁾에서는 대조군에서 설사로 인한 탈수 및 영양 불균형에 대한 내과 기본 치료를 15일간 하였으며 시험군에서는 대조군의 내과 기본치료를 기반으로 사군자탕(四君子湯)을 15일간 복용하였다. 그 결과, 시험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보였다(n=70 patients, RR=1.27, 95% CI: 1.05~1.54, p=0.02).

Yu의 연구²¹⁾에서는 대조군에서는 내과 기본치료를 3일간 하였으며, 시험군에서는 대조군의 내과 기본치료를 기반으로 삼령백출산을 3일간 복용하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=60 patients, RR=1.29, 95% CI: 0.99~1.67, p=0.06).

3) 양약치료와 중의약 관장요법 치료 효과

양약치료와 중의약 관장요법 치료 효과를 비교한 연구는 2개^{9,18)} 중 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보인 연구는 없었다.

Duan의 연구⁹⁾에서는 대조군에서 metronidazole, vancomycin 항생제를 10일간 복용하였으며, 시험군에서는 복룡간(伏龍肝)이 균약인 복합중의약 관장요법을 10일간 시행하였다. 두군 모두 내과 기본치료를 필요 시 받았다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=24 patients, RR=1.10, 95% CI: 0.81~1.49, p=0.54).

Wang의 연구¹⁸⁾에서는 대조군에서 butyric acid bacteria living bacterium의 양약 관장 치료를 3~5일간 하였으며 시험군에서는 자의성비양위탕(自擬醒脾養胃湯)의 중의약 관장 치료를 3~5일간 시행하였다. 그 결과, 시험군의 총유효율이 대조군에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다(n=60 patients, RR=1.11, 95% CI: 0.97~1.27, p=0.13).

6. 이상반응 분석

17개의 논문 중 4개^{8,10,11,16)}를 제외하고 중의약 복용 시 이상반응에 관한 언급이 없었다. 이상반응에 관해 서술한 4개^{8,10,11,16)} 연구 모두에서 중의약과 관련된 이상반응을 보고한 환자는 없었다.

고찰»»»»

1. 연구 요약

본 리뷰 논문에서는 항생제 연관성 설사에 대한 중의약 치료 효과를 평가하고 총 1138명의 연구 대상자가 참가한 17개의 RCT 연구를 분석하였다. 선정된 연구들에서 사용된 중의약 처방의 다양성, 포함된 연구의 방법론적으로 낮은 질 등의 이유로 메타분석은 수행하지 못했다. 본 리뷰에서 분석한 결과를 토대로, 경구 복용 중의약은 양약과 비교하여 항생제 연관성 설사에 대해 대변 색상, 대변 횟수, 임상증상을 기반으로 평가한 총유효율의 개선을 보였다. 기존 양약 치료에 경구 복용 중의약치료를 병행하였을 때, 중의약은 총유효율의 개선을 보였다. 그러나 시험군이 대조군에 비해 총유효율이 통계적으로 유의하게 높은지에 대해서는 연구마다 다른 결과가 나왔다. 유산균, 지사제 병행 치료와 중의약 치료 효과를 비교한 Mao의 연구¹⁴⁾는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보고하였다. 유산균과 중의약 치료 효과를 비교한 Yue의 연구²²⁾는 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보였다. 항생제와 중의약 치료 효과를 비교한 Meng의 연구¹⁵⁾는 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보고하였다. 유산균, 항생제 병행 치료와 중의약 치료 효과를 비교한 5개의 연구^{10,11,13,16,23)}중 3개 연구^{10,11,23)}에서 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보였다. 나머지 2개 연구^{13,16)}에는 통계적으로 유의하지 않은 결과가 나왔다. 유산균과 유산균, 중의약 병행 치료 효과를 비교한 연구 2개^{12,17)}중 2개^{12,17)} 모두에서 시험군이 대조군보다 통계적으로 유의하게 더 높은 총유효율을 보였다. 유산균과 지사제군, 유산균과 지사제, 중의약 병행 치료군의 효과를 비교한 연구 2개^{8,19)} 모두 통계적으로 유의하지 않은 결과를 보고하였다. 필요 시 내과 기본 치료를 한 군과 중의약 치료와 필요 시 내과 기본치료를 병행한 군의 효과를 비교한 연구 2개^{20,21)}중, Xie의 연구²⁰⁾는 통계적으로 유의한 결과를, Yu의 연구²¹⁾는 유의하지 않은 결과를 보고하였다. 중의약 관장 요법은 양약 치료에 비해 통계적으로 유의하게 높은 총유효율을 보이지 않았다^{9,18)}.

2. 항생제 연관성 설사에 대한 중의약 실험 연구

본 리뷰 논문의 RCT 연구들은 모두 중국어로 출판되었는데, 영어로 출판된 항생제 연관성 설사에 대한 본초 및 중의약 실험 연구를 추가적으로 살펴보았다. 세포실험 논문 중 Roshan의 연구²⁴⁾에서 마늘, 강황, 생강, 계피 등을 포함한 20가지 천연물의 Clostridium difficile에 대한 항균작용을 비교하였으며 이들 성분 중 trans-cinnamaldehyde, allicin, menthol, zingerone은 항균작용이 우세한 것으로 나타났으며 특히 trans-cinnamaldehyde의 경우 기존에 사용되는 vancomycin과 metronidazole 병행 투여 시 치료효과가 증가되는 결과를 보였다. 동물실험에서 Lv의 연구²⁵⁾는 Berberine을 Clostridium difficile 감염된 C57BL/6 마우스에 항생제와 병용 투여 시 증상의 재발율이 항생제 단독군에 비해 효과적으로 낮아지는 결과를 보였다. Lv의 연구²⁶⁾에서 항생제 연관성 설사가 유발된 쥐에 삼령백출산 투여 시 대조군에 비해 설사빈도가 감소되는 결과를 보였다. Guo의 연구²⁷⁾에서는 Clostridium difficile감염된 쥐에 중의약 복합 처방인 QPYF 투약 후 조직학 검사에서 염증이 호전되며 설사 증상이 개선되는 결과를 보였다. 본 리뷰를 통해 백출(白朮), 산약(山藥), 감초(甘草), 복령(茯苓) 등의 본초가 임상에서 다수의 빈도로 사용됨을 알 수 있었는데, 이들 본초의 기초 실험 연구도 이루어진다면 항생제 연관성 설사의 중의약 효과에 관한 근거 기반을 이루는데 도움이 될 것으로 생각한다.

3. 연구의 한계점

본 리뷰 논문은 몇 가지 한계점이 있다. 먼저, 선정된 연구들의 방법론적 질이 낮다는 것이다. 17개의 연구 모두 대조군에서 위약이 사용되지 않아 비뮌림 위험이 높게 평가되었다. 또한 양약 치료군과 양약, 중의약 병행 치료 효과 비교 연구들은 그 효과가 중의약 치료 효과만의 것인지를 장담할 수 없다는 한계점이 있다. 또한 무작위 배정 순서 방법과 배정 순서 은폐 방법에 관하여 구체적으로 기술한 연구가 없었다. 둘째로, 각 연구에 사용된 복합 중의약 처방의 종류가 다양하며, 치료 기간, 연구 대상자도 소아, 성인, 노인으로 다양하여 연구간 이질성이 높다고 판단되어 메타분석을 시행하지 않았다는 점이다. 마지막으로 본 리뷰는 잠재적 출판 비뮌림이 있는데 그 이

유는 17개의 RCT 연구 모두 중국에서 시행되고 출판되었다는 점이다.

4. 향후 연구 방향 제시

본 연구에 포함된 RCT 연구들은 방법론적인 질이 낮아, 단정적인 결론을 내기 어렵다. 향후 시행될 연구는 엄격한 무작위 배정과 맹검에 대한 구체적인 방법을 서술해야 한다. 또한 17개의 논문 중 4개^{8,10,11,16)}를 제외하고 중의약 복용 시 이상반응에 관한 언급이 없었는데, 향후 시행되는 연구에서는 이상반응에 관한 보고가 이루어져야 한다. 본 리뷰에 포함된 연구들에서는 다양한 복합중의약처방이 사용되었는데, 항생제 연관성 설사의 중의약 치료의 적용성을 늘리고, 일반화하기 위해서는 최적의 중의약 구성 및 용량을 표준화하는 연구 또한 필요할 것으로 생각한다.

결론»»»»

1. 중의약의 복용이 항생제 연관성 설사의 대변 성상, 횡수, 임상증상을 기반으로 평가한 총유효율을 개선시킨다는 것을 알 수 있었다. 그러나 본 연구에 선정된 RCT 연구들의 낮은 질, 구성 중의약 처방의 다양성 등의 한계점을 고려해야 한다.

2. 중의약 관장 요법의 항생제 연관성 설사에 대한 효과는 연구의 수가 많지 않아 확정적인 결론을 내릴 수 없었다.

3. 본 리뷰에 포함된 연구에서 중의약 복합 처방으로 가미위관전(加味胃關煎), 삼령백출산(參苓白朮散)이 다빈도로 사용 되었으며, 복합 처방을 구성하는 본초로는 백출(白朮), 산약(山藥)이 다빈도로 사용 되었다.

4. 항생제 연관성 설사에 대한 중의약 치료 효과를 더 확고히 하기 위해서는 비뿔립 위험이 낮은 잘 설계된 RCT 연구가 향후 추가적으로 이루어져야 한다.

References»»»»

1. Blaser M. Antibiotic overuse: Stop the killing of benefi-

cial bacteria. *Nature*. 2011;476(7361):393-4.

2. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(9):1417-9.

3. Napolitano LM, Edmiston CE, Jr. Clostridium difficile disease: Diagnosis, pathogenesis, and treatment update. *Surgery*. 2017;162(2):325-48.

4. Spigaglia P. Recent advances in the understanding of antibiotic resistance in Clostridium difficile infection. *Therapeutic advances in infectious disease*. 2016;3(1):23-42.

5. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial Clostridium difficile-associated diarrhoea. *The Journal of hospital infection*. 2008;70(1):15-20.

6. Aljarallah KM. Conventional and alternative treatment approaches for Clostridium difficile infection. *International journal of health sciences*. 2017;11(1):1-10.

7. Chen F, Liu J, Yu F, Xu J, Wang Q, Chen Z, et al. Treatment of 32 cases of antibiotic associated diarrhea by Taohua Tang. *Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017;52(6):421.

8. Deng T. Clinical research on new Baizhu San in the treatment of neonatal antibiotic associated diarrhea (Spleen deficiency syndrome). *Hunan University of Traditional Chinese Medicine*. 2017:5-44.

9. Duan S-H. Retention-enema treatment of severe antibiotic associated diarrhea:a clinical analysis. *Chinese Journal of Nosocomiology*. 2011;21(8):1654-6.

10. Gao J. Clinical research on dialectical classify treatments of TCM for ICU antibiotic-associated diarrhea. *Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*. 2011:1-76.

11. Gao P, He C, Hung X, Zhang C. Clinical observation on TCM comprehensive treatment for 46 cases of antibiotic-associated diarrhea. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;54(11):932-8.

12. Li J. Clinical study of treatment of antibiotic-associated diarrhea by traditional Chinese medicine. *Bright Healthcare Traditional Chinese Medicine*. 2013;28(1):97-8.

13. Liu D-M. Clinical study of decoction of Chang-ning on senile antibiotic-associated diarrhea. *Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013;29(6):43-5.

14. Mao Y. Clinical study of antibiotic-associated diarrhea in children treated by TCM syndrome differentiation. *Heilongjiang Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2010;6:22-3.

15. Meng S, Guo Y, Zhang Y, Bao H, Tian Y, Wang T, et al. Treatment of 32 elderly patients with antibiotic-associated diarrhea by Warming up Yang-qi and Stopping diarrhea *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*. 2010;19(8):1402-3.

16. Tang W. Clinical research on synthesized TCM treatment for antibiotic-associated diarrhea. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine. 2011;1-60.
17. Wang T. Clinical effect of combined treatment of traditional Chinese medicine and Western medicine for antibiotic associated diarrhea patients. Bright Healthcare Traditional Chinese Medicine. 2008;23(2):180.
18. Wang K. Curative effect of Zi Ni Xing Pi Yang Wei Tang enema treatment on children with antibiotic associated diarrhea. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2013;1-28.
19. Wang R, Wu L, Li H. Clinical observation of Sishen Jiawei decoction in treating antibiotic associated diarrhea. Chinese Journal of Chinese Medicine. 2016;8(6):69-70.
20. Xie X, Peng Y. Clinical study of Si Jun Zi decoction in treating 36 cases of antibiotic associated diarrhea. Journal of Guiyang College of Traditional Chinese Medicine. 2011;33(2):56-8.
21. Yu BL. Treatment of 30 cases of cerebral stroke with antibiotic associated diarrhea by traditional Chinese medicine. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine. 2009;18(5):808-9.
22. Yue A. Changningtang in the treatment of 66 cases of elderly patients with antibiotic associated diarrhea. Chinese Medicine and Pharmacy. 2015;5(15):77-9.
23. Zhang Y, Gao J, Gao P, Zhang X. Clinical effects of Chinese medicine for 45 cases of antibiotic associated diarrhea patients in ICU. Journal of Sichuan Traditional Chinese Medicine. 2012;30(6):85-6.
24. Roshan N, Riley TV, Hammer KA. Antimicrobial activity of natural products against Clostridium difficile in vitro. Journal of applied microbiology. 2017;123:92-103.
25. Lv Z, Peng G, Liu W, Xu H, Su J. Berberine blocks the relapse of Clostridium difficile infection in C57BL/6 mice after standard vancomycin treatment. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2015;59(7):3726-35.
26. Lv W, Liu C, Ye C, Sun J, Tan X, Zhang C, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of antibiotic-associated diarrhea with herbal formula. International journal of biological macromolecules. 2017.
27. Ya-Nan G, Jun W, Hao-Jun Z, Hong-Bing J, Ping L, Xin-Zhu L. Traditional Chinese Medicine QPYF as Preventive Treatment for Clostridium difficile Associated Diarrhea in a Mouse Model. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2016;2016: 3759819.