

위식도역류질환의 한약 치료에 대한 최신 임상 연구 동향 - 半夏를 중심으로 -

장혜연¹, 김영광¹, 정서윤², 김도형³, 김경옥², 이영수¹

¹동신대학교 한의과대학 내과학교실, ²동신대학교 한의과대학 한방신경정신과학교실

³동신대학교 한의과대학 한방재활의학과교실

Recent Trends in Clinical Research on Herbal Medicine Based on Pinellia Ternata for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease

Hye-yeon Jang¹, Young-kwang Kim¹, Seo-yun Jeong², Do-hyeong Kim³, Kyeong-ok Kim², Young-su Lee¹

¹Dept. of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Shin University

²Dept. of Neuropsychiatry and Pathology, College of Korean Medicine, Dong-Shin University

³Dept. of Rehabilitation Medicine of Korean Medicine, College of Korean Medicine, Dong-Shin University

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to review Chinese clinical studies of the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) with herbal medicine including Pinellia ternata.

Methods: We searched the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) database for clinical studies on herbal treatments including Pinellia ternata for GERD, from January 1st, 2015 to September 30th, 2019. We evaluated the risk of bias using Cochrane's risk of bias to confirm the quality of the 37 selected documents.

Results: The 37 papers included high-dose and middle-dose Pinellia ternata groups. The outcome measures included treatment effectiveness rate, symptom comparisons, and endoscopy effectiveness rates or scores. In both groups, most studies showed significant improvement in the treatment group compared with the control group. The meta-analysis revealed a higher treatment effectiveness rate and a lower recurrence rate in the treatment group than in the control group.

Conclusions: Comparing the treatment effect between the two groups was difficult due to the low quality of most studies. However, the results suggest that herbal remedies including Pinellia ternata showed statistically significant improvement in GERD compared to control groups.

Key words: gastroesophageal reflux disease (GERD), herbal medicine, traditional Chinese medicine (TCM), Pinellia ternata (半夏)

1. 서론

- 투고일: 2020.11.28, 심사일: 2020.12.31, 게재확정일: 2020.12.31
- 교신저자: 이영수 광주광역시 남구 월산로 141
동신대학교한방병원(광주) 한방내과
TEL: 062-350-7114 FAX: 062-350-7551
E-mail: hefari92@hanmail.net
- 이 논문은 2020년도 동신대학교 대학원 한의학 석사학위 논문임.

위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease, 이하 GERD)은 위 내용물이 식도로 역류하여 불편한 증상을 유발하거나 이로 인하여 합병증을 유발하는 질환으로 일반적으로 미란성 식도염과 비미란성 역류질환을 모두 포함하는 개념이다¹. 국내

의 검진수진자 연구에서 주 1회 이상 증상을 기준으로 한 GERD의 유병률은 1998년에는 3.4%였으나, 2003년 13.2%를 거쳐, 2005년 이후에는 5%-29.2%로 상승하였다².

GERD의 증상은 가슴 쓰림(heartburn)과 신물이 올라오는 산 역류(regurgitation)의 전형적 증상과, 비전형적인 증상으로 나뉘며, 비전형적인 증상은 다시 비심인성 흉통, 연하통, 삼킴곤란 등의 식도 증상과 목에 무언가 걸린 듯한 느낌, 만성 기침, 쉼 목소리, 천식 등과 같은 식도 외 증상으로 구분된다³. 프로톤펌프억제제(Proton pump inhibitor, 이하 PPI)는 현재까지 GERD 치료에서 기본이자, 가장 효과적인 약물로 사용되어 왔으나¹ 약 복용 중단 후 재발률이 높고, PPI를 복용해도 증상의 차도가 없는 경우 또한 상당수 존재하는 것으로 알려져 있다⁴. 한의학적으로 GERD는 '吞酸', '吐酸', '嘈雜', '噎膈'의 범주로 肝胃不和, 痰濕鬱阻, 胃氣虛逆, 脾胃虛弱, 脾胃濕熱, 胃陰不足으로 변증하여 치료하고 있다^{5,6}.

GERD의 한약치료에 관한 기존 국내 연구는 단일 처방 및 단일 약재 추출물에 대한 동물실험 연구^{10,11,13} 혹은 반하가 포함된 처방을 사용한 한방치료 증례^{7-9,12} 위주로 국한되어 있으며, 체계적 문헌고찰 연구로는 역류성 식도염의 변증과 각 변증에 대한 처방에 대한 문헌적 고찰⁵⁴, 역류성 식도염에서의 이진탕가미방의 효과에 대한 문헌적 고찰⁵⁵, 위식도역류질환에 대한 반하사심탕의 효과에 대한 최근 10년간의 연구경향⁵⁶ 등이 있었으나, 이 또한 단일 처방의 효과 분석 위주의 연구였다. 때문에 기존의 연구와는 달리 단일 약재, 단일 처방의 연구에서 나아가 처방 내의 특정 약재의 용량 차이에 따른 치료 효과의 차이를 비교해보는 것도 의미가 있다고 생각되어, 본 연구를 진행하였다. Chinese Academic Journal(CAJ)에서 GERD의 한약 사용 논문들을 살펴보았을 때 다수의 처방에서 半夏, 海螵蛸, 代赭石 등의 약재가 君藥으로 빈용되고 있었으며, 이 중 半夏는 辛散降逆, 溫燥化痰의 효능으

로서 痰飲을 제거하고 脾胃를 조절하며 上逆을 降下하는 要藥¹⁴으로, 반하의 추출물은 기침 억제와 항구토, 항염증 효과가 있음이 보고되고 있다^{15,16}. 또한 국내 GERD 한방 증례 및 실험 논문에서 다용되는 처방들인 이진탕⁷⁻¹¹, 반하사심탕^{12,13} 등에서도 주로 君藥으로 여겨지고 있으므로 반하를 기준 약재로 설정하고, 반하가 포함된 처방을 재선별한 뒤 그 중에서도 처방 내에서 반하의 용량이 中上 이상이라고 판단되는 처방을 중심으로 분석을 시행하기로 하였다.

이에 저자는 최근 5년 이내 중의학 저널에 발표된 GERD에 대한 임상 논문을 분석하여 치료약 중 반하가 포함된 한약 처방의 유효성을 파악하고, 향후 국내에서 GERD에 대한 한약치료 및 임상 연구의 기초자료로 활용하고자 약간의 지견을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 논문의 검색

논문의 검색은 CNKI (China National Knowledge Infrastructure, 中國知識基礎設施工程)의 CAJ(China Academic Journals)를 이용하였다. 검색 범위는 Medicine & Public Health 내에서 Traditional Chinese Medicine, Traditional Chinese Medicinal Herbs, Combination of Traditional Chinese Medicine With Western Medicine 항목으로 한정하여 검색하였고, Full text를 검색 범위로 하여 주제(subject) 항목에 검색어를 'GERD', '胃食管反流病', '反流性食管炎'으로 검색 후 각각 'TCM', '中醫治療', '中醫藥', '中藥', '中西醫結合'로 결과 중 검색하였다. 논문을 검색할 때에는 최근 5년 이내 발표된 논문을 연구 대상으로 선정하였으며 논문의 검색일은 2019년 10월 20일에 이루어졌다. 총 566개의 논문이 검색되었다.

2. 논문의 선별

검색된 논문의 제목과 초록을 검토하여, 중복된

논문(n=257), GERD와 관련이 없는 논문(n=40), 초록을 확인할 수 없는 논문(n=1), 실험 논문(n=20), 임상증례가 없는 review 논문이나 문헌 정리 논문(n=11)을 1차적으로 제외하였으며, 원문 전체를 확인 후, 원문을 확인할 수 없는 논문(n=2), 단순 증례 보고(n=85), RCT가 아닌 논문(n=19), 한약 투여가 아닌 다른 치료법(기능식품, 간호법, 운동분석, 침 치료 등)을 사용한 논문(n=14), 처방내용이나 치료 기간 등 연구내용 정보가 부족한 논문(n=5)을 2차적으로 제외하였다. 이후, 처방 명 혹은 처방구성에 半夏를 포함하지 않는 논문(n=52)을 제외한 후 남은 60편의 논문의 처방 분석을 통한 재분류를 시행하였다.

반하 용량 차이에 따른 치료효과를 비교하기 위해서는 처방 내에서의 약재 용량에 대한 기준 설정이 필요하다고 판단되어, 처방 내의 용량 차이인 君臣佐使의 개념과 연관 지어 보고자 하였다. 君臣佐使는 黃帝內經, 神農本草經을 비롯한 여러 문헌들에서 언급되었으나, 문헌들마다 개념이 조금씩 상이한 부분이 있다. 김 등의 연구⁵⁹에서는 군신좌사의 약물 수와 용량은 古方, 後世方, 四象體質方에 따라 다르며, 처방 전체의 약물 수는 11-13종이 적정하고, 그 중 君藥은 1종, 臣藥은 2-3종, 佐藥은 3-4종, 使藥은 5종이 알맞고, 약물용량의 비율은 君藥을 10푼으로 하면 臣藥은 7-8푼, 佐藥은 5-6푼, 使藥은 3-4푼으로 하고 그 밖의 가감하는 약은 佐使藥의 용량으로 한다고 하였다. 이 등의 연구⁶⁰에서는 처방 내의 약재량이 다른 약재에 비해 상대적으로 많은 약재나 처방 명에 있는 본초를 君藥으로 보는 견해 등을 제시하였다. 선행 연구들을 참고하여 본 연구에서의 기준을 한방내과학교실에서 논의하여 새로이 설정해보았다. 처방 분석 시에, 각 약재의 약성, 기미는 고려 대상에서 제외하였다. 우선적으로 처방 명에 '半夏'가 포함되어있는 논문은 처방 내에서 반하의 영향력이 크다고 추정하여 대용량군(君藥, LB군)으로 분류하고, 논문 내에서 처방 구성을 공개하지 않았거나 구성 용량이 명확

히 표기되어 있지 않은 논문은 기타 군으로 분류하였다. 이후 남은 논문들을 분류하기 위해 두 가지의 분류기준을 설정하였다. 첫 번째 분류기준은 처방 구성 약재 중 가장 많은 용량이 쓰인 약재를 기준으로 하여 반하의 용량이 해당 약재 용량의 2/3 이상일 경우 대용량군(君藥, LB군), 1/3 이상~2/3 미만일 경우 중간용량군(臣藥, MB군), 1/3 미만일 경우 소용량군(佐使藥, SB군)으로 분류하였다. 두 번째 분류기준은 처방 구성 약재들을 용량 크기 순서대로 나열하였을 때 반하의 순서가 전체 순서의 초반 1/3일 경우 반하가 처방에 미치는 영향력이 크다고 추정하여 LB군, 반하의 순서가 중간 1/3일 경우 MB군, 순서가 후반 1/3일 경우 SB군으로 분류하였다. 각 기준에 따른 분류 결과가 동일할 경우에는 해당 군으로 확정 짓고, 분류 결과가 서로 상이할 경우에는 더 큰 용량의 군으로 분류하였다. 최종 분류된 기타군, LB군, MB군, SB군의 4가지의 군 중에서 半夏의 영향력이 적은 기타 군과 SB군은 제외하였다. 결론적으로, 半夏가 포함된 한약 처방의 GERD에 대한 영향력을 알아보려고 총 566편의 논문 중 529편의 논문을 제외하고 남은 LB군(n=20)과 MB군(n=17)에 해당하는 37편의 논문을 최종 연구 대상으로 선정하였다(Fig. 1, Table 1, 2).

3. 자료의 정리

선별된 논문 37편에 대해 제목, 저자, 발행 연도, 연구 대상 정보(대상 수, 나이 등), 변증 분류, 치료방법, 치료 기간, 치료 결과, 재발률 및 이상 반응을 정리하였다(Table 3, 4).

4. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 37편의 문헌을 대상으로 논문의 질적 수준을 알아보려고 Cochrane's Risk of Bias를 이용하여 비뚤림 위험을 평가하였다. 비뚤림 위험 평가 항목에는 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적

결과보고, 그 외 비풀림 유발요소의 총 7가지가 있으며, 비풀림 위험이 큰 경우에는 '높음(High risk of bias)', 작은 경우에는 '낮음(Low risk of bias)', 판단하기 어려운 경우에는 '불확실(Unclear risk of bias)'로 평가하였다.

5. 메타 분석

자료의 합성과 분석은 Review Manager(RevMan) Version 5.3 프로그램으로 산출하였다. 이분형 변수

에 대해서는 교차 비(Odds ratio, OR)와 양측 95% 신뢰구간(Confidence intervals, CI)을 이용하여 표시하였고, 연속형 변수의 경우는 평균 차(mean difference, MD)를 95% 신뢰구간(Confidence intervals, CI)과 함께 표시하였다. 문헌 간의 통계적 이질성(Heterogeneity)은 I^2 test를 이용하여 평가하였으며, I^2 값이 40% 이상일 경우 상당한 이질성(Substantial heterogeneity)이 있다고 판단하였다.

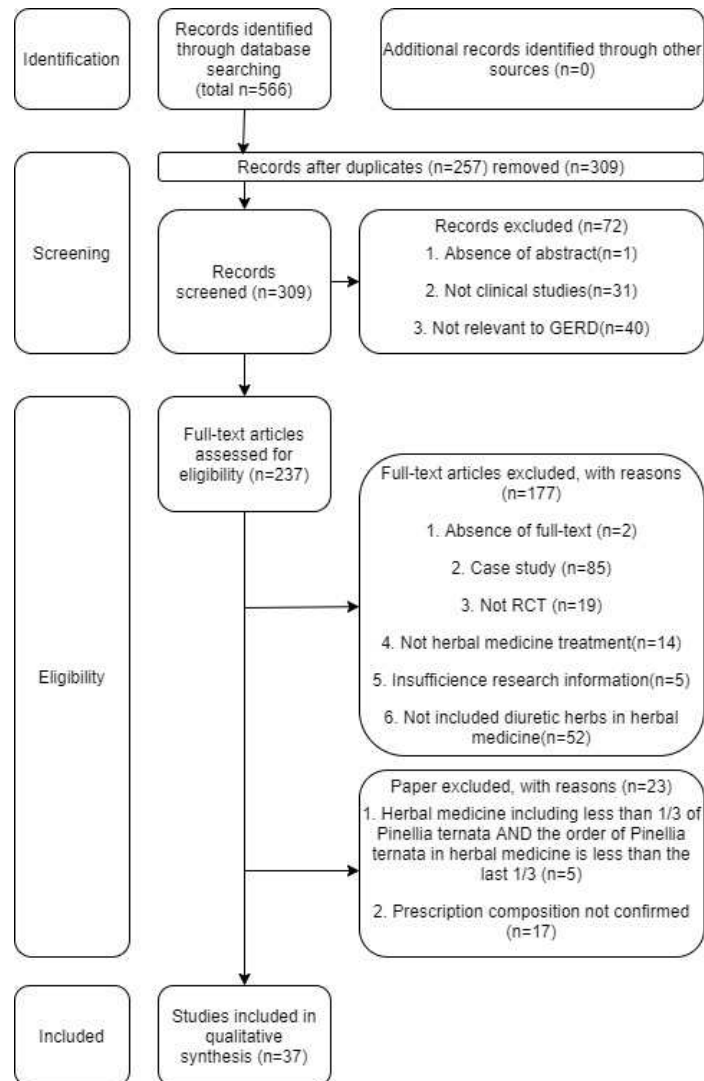


Fig. 1. Flow chart according to the diagram of PRISMA.

Table 1. Composition of Prescription (LB)

| No | Title | Prescriptional name | Prescription composition |
|----|--|---------------------|--|
| 1 | Clinical Observation on Treatment of 66 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease with Banxia Houpu Decoction and Wubei Powder | 半夏厚朴湯合烏貝散加減 | 蒲公英 25 g, 茯苓 18 g, 法半夏, 厚朴, 海螵蛸 各 15 g, 陳皮, 浙貝母, 烏藥 各 12 g, 紫蘇葉 9 g, 白芨, 炙甘草 各 6 g, 三七粉 3 g, |
| 2 | Clinical Observation on Treatment of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine | TCM | 白芍 15 g, 柴胡, 烏賊骨, 法半夏, 佛手, 枳殼, 浙貝母 各 10 g, 陳皮 6 g, 炙甘草 5 g, 黃連 3 g, 吳茱萸 1 g |
| 3 | Treatment of invigorating spleen and harmonizing stomach with warming Yang and dredging diaphragm on gastro-esophageal reflux disease-an observation of 38 cases | 健脾和胃溫陽利膈方 | 蒼朮, 瓜蒌皮 各 15 g, 黨參, 薤白, 木香, 娑羅子, 青皮, 陳皮, 薑半夏 各 10 g, 竹茹 6 g, 丁香 5 g, 吳茱萸, 黃連 各 3 g |
| 4 | A study on treating gastroesophageal reflux in the integrative medicine | 半夏白芨散 | 半夏, 牡蠣, 白芨 各 等分 |
| 5 | Clinical Efficacy of Banxia Xiexin Decoction and Its Effects on Anxiety and Sleep Quality of Patients with Reflux Esophagitis | 半夏瀉心湯加減方 | 何首烏藤, 海螵蛸 各 20 g, 法半夏, 黨參, 大棗, 厚朴, 雞內金, 靈芝 各 15 g, 炙甘草, 乾薑, 黃芩 各 10 g, 炒黃連 5 g, |
| 6 | Clinical Observation on 40 Cases of Qi-stagnation-type Reflux Esophagitis Treated by Integrative Chinese and Western Medicine | 半夏厚朴湯加減 | 烏賊骨, 煨瓦楞子, 半夏, 茯苓 各 12 g, 厚朴, 陳皮 各 10 g, 蘇葉, 生薑 各 9 g |
| 7 | Clinical Observation on Treatment of 43 Cases of Gastroesophageal Reflux Cough with Banxia Houpu Decoction | 半夏厚朴湯加減 | 海螵蛸 20 g, 煨瓦楞子, 鬱金, 厚朴, 茯苓 各 15 g, 枇杷葉 12 g, 浙貝母, 半夏, 紫蘇葉 各 10 g, 生薑 3片 |
| 8 | Effect of Banxia Xiexin Decoction on Gastroesophageal Reflux Disease | 半夏瀉心湯加減方 | 太子參 15 g, 清半夏 12 g, 白芍, 黃芩, 枳實, 柴胡 各 10 g, 乾薑 9 g, 黃連, 大棗, 甘草 各 6 g |
| 9 | Clinical observation on treatment of refluxesophagitis with integrated traditional Chinese and western medicine | 疏和平逆湯 | 白芍 15 g, 柴胡, 枳殼, 法半夏, 佛手, 烏賊骨, 浙貝母 各 10 g, 陳皮 6 g, 炙甘草 5 g, 黃連 3 g, 吳茱萸 1 g |
| 10 | Efficacy and safety evaluation of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of reflux esophagitis | 旋覆代赭湯 | 旋覆花, 生薑 各 15 g, 代赭石, 半夏, 陳皮 各 12 g, 茯苓, 厚朴, 大棗, 白朮 各 9 g, 砂仁, 人參 各 6 g |
| 11 | Clinical observation of the Xinkaikujiang prescriptions in treatment of non-erosive reflux disease | 辛開苦降方 | 生赭石 30 g, 烏賊骨 15 g, 浙貝母, 鬱金, 香附, 旋覆花, 黃芩, 太子參 各 10 g, 清半夏, 黃連 各 9 g, 乾薑 5 g, 吳茱萸 2 g |
| 12 | Evaluation of the efficacy of self-made traditional Chinese medicine in the treatment of reflux esophagitis | TCM | 柴胡 15 g, 法半夏, 黃連, 煨烏賊骨 各 12 g, 吳茱萸, 炒枳殼, 竹茹, 貝母, 白芨 各 10 g, 炙甘草 6 g |
| 13 | Clinical Study on 54 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease Treated by Combination of TCM and Western Medicine | 降逆消癆湯 | 黨參, 竹茹, 陳皮 各 15 g, 白朮 12 g, 旋覆花, 半夏, 茯苓, 枳實 各 10 g, 延胡索, 吳茱萸, 桔梗 各 8 g, 黃連 6 g |
| 14 | Effect of ShuganJiangning Chinese medicine on refluxesophagitis and its effect on motilin and prostaglandin | 疏肝降逆中藥 | 蘇梗, 厚朴, 佛手, 法半夏, 陳皮 各 15 g, 莪術, 黃連 各 10 g, 熟大黃, 制吳茱萸 各 6 g |
| 15 | Analysis of clinical effects of TCM internal medicine in the treatment of gastroesophageal reflux disease | 半夏厚朴湯加減 | 茯苓 15 g, 法半夏, 炒枳殼 各 10 g, 陳皮 6 g, 甘草 3 g |
| 16 | Clinical observation on treating refluxesophagitis with the BanxiaXiexin decoction plus Cisapride | 半夏瀉心湯 | 白芍 20 g, 黨參, 生黃芪, 白芨 各 15 g, 半夏, 黃芩, 蒲公英, 枳實 各 10 g, 黃連, 蘇葉, 甘草 各 8 g, 吳茱萸 4 g, 三七粉 3 g |
| 17 | Efficacy Evaluation of 80 Cases of Gastroesophageal Reflux in ICU Treated by Integrative Chinese and Western Medicine | 半夏白芨散 | 半夏, 牡蠣, 白芨 各 30 g |
| 18 | Treating 35 cases of refluxesophagitis in the integrative medicine | 降胃清肝湯加減 | 茯苓 18 g, 生半夏 12 g, 黃連, 紫蘇 各 10 g, 厚朴, 生薑 各 9 g, 甘草 6 g, 吳茱萸 4 g |
| 19 | Clinical Observation on Treatment of Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease with Self-made Jiangui Decoction | 降逆健胃方湯 | 海螵蛸, 枳實, 旋覆花, 煨瓦楞子, 貝母 各 15 g, 半夏, 厚朴, 黨參, 白朮, 茯苓 各 10 g, 降香, 甘草 各 6 g, 黃連 各 3 g |
| 20 | Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Gastroesophageal Reflux Disease | 旋覆代赭湯 | 代赭石, 旋覆花, 沉香, 蘇梗, 法半夏 10 g, 生薑, 甘草, 黃連, 佛手 6 g, 吳茱萸 3 g, 大棗 3枚 |

Table 2. Composition of Prescription (MB)

| No | Title | Prescriptional name | Prescription composition |
|----|--|---------------------|--|
| 1 | Clinical Study on Method of Regulate Cold and Warm Mildly for Refractory Reflux Esophagitis of Cold and Heating Complexity Type | 平調寒熱法中藥湯 | 煨瓦楞子 20 g, 炒白朮 15 g, 黨參, 茯苓, 陳皮, 黃芩, 雞內金, 神曲 各 12 g, 白芨, 清半夏 各 10 g, 砂仁, 炙甘草 各 8 g, 乾薑 5 g |
| 2 | Therapeutic effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on reflux esophagitis | 四君子湯合溫膽湯加減 | 茯苓 20 g, 代赭石, 黨參, 白朮, 枳殼, 竹茹 各 15 g, 陳皮, 半夏, 木香, 砂仁 各 10 g, 黃芩 6 g, 甘草 5 g |
| 3 | Curative Effect of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Reflux Esophagitis | 疏肝溫胃湯 | 烏賊骨 30 g, 鬱金, 地丁, 救必應, 蒲公英 各 15 g, 黃芩, 半夏, 木香, 砂仁 各 10 g, 柴胡 9 g |
| 4 | Clinical Study on Treatment of 43 Cases of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine | 花香顆粒 | 煨瓦楞子, 煨赭石 各 15 g, 旋覆花, 藿香, 丹皮, 梔子, 煨烏賊骨, 赤芍, 佩蘭 各 10 g, 法半夏 9 g, 黃連, 柴胡, 薄荷 各 6 g |
| 5 | Treatment of 100 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease of Liver and Stomach Stagnation and Heat by Soothing Liver and Stomach | 大柴胡湯合甘麥大棗湯加減 | 烏賊骨, 小麥 各 20 g, 蒲公英 15 g, 柴胡, 白芍 各 12 g, (浙)貝母, 枳實, 黨參 各 10 g, 黃芩, 白芨, 法半夏 各 9 g, 甘草 6 g, 生大黃 5 g, 吳茱萸 2 g, 大棗 5枚 |
| 6 | Clinical Observation on Treatment of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine | 旋覆代赭湯 | 代赭石 30 g, 黨參 20 g, 蒲公英, 連翹, 陳皮, 茯苓, 白朮, 枳殼 各 15 g, 半夏 12 g, 旋覆花 10 g, 柴胡 8 g, 黃連 5 g, 吳茱萸 3 g |
| 7 | Clinical observation of traditional Chinese medicine treatment for gastro-esophageal reflux disease | TCM | 烏賊骨 20 g, 白芍 15 g, 柴胡, 枳殼, 黃芩, 陳皮, 薑半夏, 白朮, 茯苓, 神曲, 白寇仁, 白芷 10 g, 生甘草, 木香, 砂仁 6 g, 黃連 5 g |
| 8 | Clinical efficacy of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of patients with reflux esophagitis after esophageal cancer | TCM | 煎煨瓦楞子 30 g, 烏賊骨, 太子參 各 15 g, 陳皮, 麥冬, 法半夏, 佛手, 川楝子 各 10 g, 吳茱萸 4 g, 炙甘草 3 g |
| 9 | Clinical Analysis of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Gastroesophageal Reflux | TCM | 陳皮, 蘇梗, 神曲, 柴胡, 大腹皮, 萊菔子, 香附子, 佛手, 代赭石 各 15 g, 薑半夏, 連翹, 檳榔, 茯苓 各 10 g, 生薑 3片 |
| 10 | Clinical Research on Reflux Esophagitis Treated with Liver-Dispersing, Stomach-Harmoning and Adverse-Rising-Descending Decoction | 疏肝和胃降逆湯 | 烏賊骨 28 g, 蒲公英 24 g, 白芍, 煨瓦楞子 各 15 g, 柴胡, 旋覆花(包) 各 12 g, 黃連, 佛手, 半夏, 浙貝母 各 10 g, 吳茱萸 4 g |
| 11 | Therapeutic effect of Jiawei Xiaozhantang Decoction on reflux esophagitis | 加味小陷胸湯 | 瓜蒌, 茯苓, 丹皮, 柴胡, 黨參 各 15 g, 白芍, 丹皮, 半夏, 桂枝, 黃連 各 10 g |
| 12 | Clinical observation of Fangtong Jiangshu Decoction in the treatment of hepatic and gastric disharmony gastroesophageal reflux disease | 通降舒膈湯 | 蒲公英, 瓜蒌 各 25 g, 浙貝母, 蘇子, 蘇梗, 香附 各 20 g, 炒白芍, 海浮石, 海螵蛸 各 15 g, 炒枳殼, 厚朴, 薑半夏 各 12 g, 杏仁, 醋柴胡 各 10 g, 木蝴蝶 9 g, 急性子, 炙甘草 各 6 g |
| 13 | Clinical Effect and Mechanism on Patients with Liver Stomach Heat Stagnation Type Gastro-esophageal Reflux Disease Treated with JiaweiXuanfuDaizhe Decoction | 旋覆代赭湯加味 | 煨瓦楞子 30 g, 代赭石 25 g, 太子參 15 g, 旋覆花, 法半夏, 陳皮, 烏賊骨, 大貝母, 枳殼 各 10 g, 生薑 5 g |
| 14 | Clinical Observation on Treatment of Liver-Stomach Stagnation and Heat Reflux Esophagitis with Dan Xiaoyao San | 丹梔逍遙散加減 | 牡丹皮 20 g, 白芍, 白朮, 蒲公英, 炙甘草, 茯苓 各 15 g, 柴胡, 當歸, 山梔, 藿香, 半夏 各 10 g, 黃連 6 g, 吳茱萸 3 g |
| 15 | Observation on the Therapeutic Effect of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Gastric Esophageal Reflux Disease | 旋覆代赭湯合烏貝散 | 代赭石, 海螵蛸 各 12 g, 浙貝母 10 g, 制半夏, 枳殼, 厚朴, 黃芩, 炒梔子, 旋覆花 各 9 g, 炙甘草 3 g |
| 16 | Clinical Observation on Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine | 柴胡溫膽湯 | 茯苓 30 g, 煨瓦楞子, 烏賊骨 各 20 g, 白朮, 雞內金, 半夏 各 15 g, 枳實, 竹茹, 陳皮, 生薑, 柴胡 各 10 g, 大棗 5顆 |
| 17 | Clinical Observation on 45 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease Treated by Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine | 和胃順氣湯 | 海螵蛸 30 g, 代赭石 20 g, 白芍 15 g, 柴胡(醋炙), 旋覆花, 枇杷葉, 桔梗, 枳殼, 法半夏, 鬱金, 當歸, 吳茱萸 各 10 g, 炙甘草 6 g, 黃連 3 g |

Table 3. Data of Included studies (LB)

| First author (year) | Sample size | A : Treatment group B, C : Control group Sample size, intervention (number of doses per day) | Treatment duration | Evaluation of treatment |
|-------------------------------|-------------|--|--------------------|---|
| | | | | 1. Treatment effective rate 2. Symptoms comparison 3. Endoscopy effective rate or score 4. Recurrent rate 5. Side effect 6. Others |
| Yuan JL ¹⁷ (2019) | 66 | A : n=33, 半夏厚朴汤合乌贝散加减 B : n=33, Omeprazole | 4 ws | 1. A : 93.9%* B : 78.8% 4. A : 6.1%* B : 27.3% |
| Shu ZH ¹⁸ (2019) | 76 | A : n=38, Omeprazole+TCM (BID) B : n=38, Omeprazole | 8 ws | 1. A : 94.7%* B : 78.9% 2. 括烧心*, 反流*, 上腹痛*, 胸骨后灼痛*, 暖气* 2. 烧心*, 反流*, 睡眠情况*, 需额外服药*, 上腹痛, 恶心 |
| Li X ¹⁹ (2019) | 80 | A : n=40, 健脾和胃温阳隔方 (BID) B : n=40, Omeprazole | 6 ws | 6. TCM syndrome score, The esophagus 24 hours pH monitoring, SF-36 Health Scale |
| Cui L ²⁰ (2018) | 60 | A : n=30, 半夏白芩散 (TID)(Nasal feeding) B : n=30, Omeprazole+Domperidone (Nasal feeding) | 14 ds | 1. A : 86.67%* B : 66.67% 6. Gastric emptying time* |
| Cao CN ²¹ (2018) | 72 | A : n=24, 半夏泻心汤加减方 (BID) B : n=24, Rabeprazole C : n=24, Rabeprazole+半夏泻心汤加减方 | 8 ws | 1. A : 87.5%* B : 79.17%* C : 100% (Compare with C) 3. A : 75.0%* B : 79.17%* C : 100% (Compare with C) 6. Primary symptoms Score*, SAS AND PSQI* |
| Wang LB ²² (2018) | 80 | A : n=40, Rabeprazole+Mosapride+半夏厚朴汤加减 (QD) B : n=40, Rabeprazole+Mosapride | 4 ws | 1. A : 92.5%* B : 77.5% 3. A : 87.5%* B : 75.0% |
| Wu XM ²³ (2018) | 85 | A : n=43, 半夏厚朴汤加减 (BID) B : n=42, Omeprazole+Mosapride | 12 ws | 1. A : 93.02%* B : 80.95% 6. Symptoms score |
| Liu QH ²⁴ (2018) | 70 | A : n=35, 半夏瀉心湯加减 (BID) B : n=35, Rabeprazole+Mosapride | 2 ws | 1. A : 97.14%* B : 80.00% |
| Sun G ²⁵ (2017) | 60 | A : n=30, Omeprazole+疏和平逆汤 B : n=30, Omeprazole | 8 ws | 1. A : 93.33%* B : 76.67% 3. A : 93.33%* B : 83.33% 4. A : 13.33%* B : 36.67% (after 6 ms) 6. RDQ Score* |
| Han L ²⁶ (2017) | 80 | A : n=40, Rabeprazole+旋覆代赭汤 (BID) B : n=40, Rabeprazole | 12 ws | 1. A : 97.5%* B : 82.5% 5. A : Dizziness 1, Bloating 1 B : Bloating 1, Anorexia 1 6. Time of drug treatment and symptom improvement* |
| Wei SB ²⁷ (2017) | 94 | A : n=47, 辛开苦降方 (BID) B : n=47, Placebo | 4 ws | 1. A : 87.23%* B : 44.68% 6. RDQ score*, HAMD and HAMA*, SF-36 Health Scale*, TCM syndrome score* |
| Ye Y ²⁸ (2017) | 100 | A : n=50, Omeprazole+TCM (BID) B : n=50, Omeprazole | 4 ws | 1. A : 96.0%* B : 84.0% 4. A : 6.0%* B : 28.0% (after 12ws) |
| Lin QS ²⁹ (2017) | 108 | A : n=54, Omeprazole+Mosapride+降逆消瘿汤 (QD) B : n=54, Omeprazole+Mosapride | 8 ws | 3. A : 96.3%* B : 83.3% 6. SF-36 Health Scale**, Heat stagnation of liver and stomach score**, GerdQ score** |
| Xiong GJ ³⁰ (2017) | 150 | A : n=75, 疏肝降逆中药 (BID) B : n=75, Omeprazole+Mosapride | 2 ms | 2. 反酸, 烧心, 胸痛, 暖气, 胃脘嘈杂, 纳差 5. A : 9.33% B : 12.00% (P>0.05) 6. esophageal inflammation degree grading under endoscope*, SF-36 Health Scale*, Levels of MOT and PGE2*, short-term effects (A : 94.67%*, B : 80.00%) |
| Zhang JZ ³¹ (2016) | 63 | A : n=31, 左金丸加味, 四逆散和金铃子散加减, 半夏厚朴汤加减, 香砂六君子汤加减 B : n=32, Lansoprazole+Domperidone | 8 ws | 1. A : 93.55%* B : 84.38% |

| | | | | |
|--------------------------------|-----|--|-------|--|
| Qi SE ³² (2015) | 150 | A : n=75, Cisapride+半夏泻心汤 (TID) B : n=75, Cisapride | 4 ws | 1. A : 92.00%* B : 69.33% 3. A : 86.67%* B : 64.00% 5. A : 8.00% (Diarrhea 3, Dizziness 1, Fatigue 2)* B : 24.00% (Diarrhea 10, Dizziness 3, Fatigue 5) |
| Chen J ³³ (2015) | 80 | A : n=42, Omeira Cap.+Domperidone+半夏白芩散 (TID) (Nasal feeding) B : n=38, Omeira Cap.+Domperidone (Nasal feeding) | 14 ds | 3. A : 88.10%* B : 68.42% 6. Gastric emptying time, pH change under the glottis Rate, VAP incidence Rate (P>0.05) |
| Li WH ³⁴ (2015) | 70 | A : n=35, Metoclopramide+Magnesium oxide+Aluminum hydroxide gel+降胃清肝汤加减 B : n=35, Metoclopramide+Magnesium oxide+Aluminum hydroxide gel | 8 ws | 1. A : 91.43%* B : 74.29% 5. A : 8.57%* B : 14.29% |
| Jin LJ ³⁵ (2015) | 80 | A : n=40, 降逆健胃方 (QD) B : n=40, Omeprazole | 4 ws | 1. A : 92.5%* B : 72.5% 2. 烧心**, 反酸**, 反食**, 胸痛 4. A : 15.38%* B : 50.00% (after 1 ys) 5. A : 無 B : Headache 3, Constipation 2, Nausea 3 |
| Li CH ³⁶ (2015) | 70 | A : n=35, Mosapride+Lansoprazole+旋复代赭汤加减 (BID) B : n=35, Mosapride+Lansoprazole | 4 ws | 1. A : 94.3%* B : 71.4% |

n : sample size, d : day, w : weak, m : month, QD : once in a day, BID : twice in a day, TID : three in a day, TCM : traditional Chinese medicine, SF-36 Health Scale : the short form (36) health survey, SAS : self-rating anxiety scale, PSQI : Pittsburgh sleep quality index, RDQ Score : reflux disease questionnaire score, HAMD : Hamilton depression rating scale, HAMA : Hamilton anxiety rating scale, GerdQ score : gastroesophageal reflux disease questionnaire score, MOT : Motilin, PGE : Prostaglandin, VAP incidence Rate : ventilator associated pneumonia incidence rate, p : P-value
* : p<0.05 (p : P-value)
** : p<0.01 (p : P-value)

Table 4. Data of Included Studies (MB)

| First author (year) | Sample size | A : Treatment group B, C : Control group | Treatment duration | Evaluation of treatment |
|---------------------------------|-------------|--|--------------------|--|
| | | | | Sample size, intervention (number of doses per day) |
| Ling YA ³⁷ (2019) | 120 | A : n=60, 平调寒热法中药汤 (TID) B : n=60, Omeprazole | 8 ws | 1. A : 86.6%* B : 73.3% 2. 烧心*, 反酸*, 胸骨后疼痛* 3. A : 2.27±0.76→0.94±0.42* B : 2.21±0.91→1.31±0.65 4. A : 16.6%* B : 40.0% (after 1 ys) |
| Peng HQ ³⁸ (2019) | 120 | A : n=60, Mosapride+Magnesium Carbonate+Rabeprazole +四君子汤合温胆汤加减 B : n=60, Mosapride+Magnesium Carbonate+Rabeprazole | 8 ws | 1. A : 95.00%* B : 83.33% |
| Sun LW ³⁹ (2018) | 102 | A : n=51, Omeprazole+Mosapride+疏肝温胃汤 (BID) B : n=51, Omeprazole+Mosapride | 4ws | 1. A : 96.1%* B : 70.6% 2. 反酸*, 烧心*, 胸骨后灼痛的* 3. A : 92.2%* B : 60.1% 4. A : 9.8%* B : 31.4% (after 6 ms) 5. A : 恶心呕吐 1, 腹泻 2, 腹胀 2, 失眠 2, 肝功能异常 3 (P>0.05) B : 恶心呕吐 2, 腹泻 2, 腹胀 3, 腹痛 2, 失眠 3, 肝功能异常2 6. The relaxation rate of lower sphincter, the proportion of abnormal contraction of esophageal body, The total reflux times |

| | | | | |
|---------------------------------|-----|---|----------------------|--|
| Yu JQ ⁴⁰ (2018) | 86 | A : n = 43, Pantoprazole+花香颗粒 (QD) B : n = 43, Pantoprazole | 8 ws | 1. A : 95.35%* B : 83.72% 3. A : 88.37% B : 83.72% (p>0.05) |
| Fang HZ ⁴¹ (2017) | 200 | A : n = 100, 大柴胡汤合甘麦大枣汤加减 (BID) B : n = 100, Omeprazole | 8 ws | 3. A : 95.0%* B : 83.0% 4. A : 23.0%* B : 56.0% 5. A : 無 B : Headache (sl.) 5. Nausea 2 6. GERD-HRQL score** |
| Du ZU ⁴² (2017) | 60 | A : n = 30, Omeprazole+旋覆代赭汤 (BID) B : n = 30, Omeprazole | 4 ws | 1. A : 93.33%* B : 70.00% 2. 胸痛*, 反酸*, 烧心*, 嗝气* 5. A : 3.33%* (Nausea 1) B : 16.67% (Nausea 2, Dizziness 1, Gastrointestinal reaction 2) |
| Zheng X ⁴³ (2017) | 100 | A : n = 50, Omeprazole+TCM (BID) B : n = 50, Omeprazole | 60 ds | 1. A : 94%* B : 76% 5. A : 2% B : 14% (p>0.05) |
| Zhao B ⁴⁴ (2016) | 78 | A : n = 39, Omeprazole+Domperidone+TCM (BID) B : n = 39, Omeprazole+Domperidone | 8 ws | 1. A : 97.4%** B : 74.4% 4. A : 2.6%** B : 25.6 % 5. A : 2.6%** (Constipation 1) B : 23.1% (Constipation 3, Nausea 2, Headache 1, Insomnia 3) 6. Symptom relief time**, SF-36 Health Scale**, The esophagus 24 hours pH monitoring** |
| Ma XL ⁴⁵ (2016) | 68 | A : n = 36, Omeprazole+Domperidone+TCM (TID) B : n = 32, Omeprazole+Domperidone | 6 ws | 1. A : 94.44%* B : 81.25% 3. A : 77.78%* B : 65.63% |
| Fan LY ⁴⁶ (2016) | 81 | A : n = 41, 疏肝和胃降逆汤 B : n = 40, Omeprazole+Domperidone | 8 ws | 1. A : 95.12%* B : 77.50% 3. A : 92.68%* B : 72.50% 4. A : 7.317%* B : 27.50% (after 6 ms) 6. TCM score after treatment*, RDQ score* |
| Ren TK ⁴⁷ (2016) | 84 | A : n = 42, 加味小陷胸汤 (TID) B : n = 42, Cimetidine+Domperidone | 4 ws | 1. A : 95.2%* B : 83.3% 4. A : 4.8%* B : 16.7% (after 1ys) |
| Long Y ⁴⁸ (2016) | 62 | A : n = 31, Mosapride+Rabepazole+通降舒膈汤 (TID) B : n = 31, 通降舒膈汤 | 28 ds | 1. A : 96.11% B : 93.55% (p> 0.05) 4. A : 9.68%* B : 22.58% (after 14 ds) A : 12.90%* B : 32.26% (after 28 ds) |
| Geng CH ⁴⁹ (2016) | 70 | A : n = 35, 旋覆代赭汤加味 (BID) B : n = 35, Omeprazole C : n = 30, (Healthy people as normal control group) | 8 ws | 1. A : 85.71% B : 88.57% (p>0.05) 2. 反酸* 烧心* 反食* 胸前后疼痛* 4. A : 25.0%* B : 51.7% 6. Comparison of plasma ghrelin levels |
| Jin HY ⁵⁰ (2016) | 71 | A : n = 35, Cisapride+丹栀逍遥散加减 (BID) B : n = 36, Cisapride | 8 ws | 1. A : 74.29%* B : 44.44% 3. A : 2.17±0.32→0.95±0.08* B : 2.13±0.34→1.25±0.47 5. A : 胃肠不适症 1, 口干口苦 3 (p>0.05) B : 胃肠不适症 2, 口干口苦 1, 过度睡眠症 1 |
| Jiang L ⁵¹ (2016) | 60 | A : n = 30, 旋覆代赭汤合乌贝散 (QD) B : n = 30, Rabepazole+Domperidone | 4 ws | 1. A : 93.3%* B : 73.3% |
| Liu WB ⁵² (2016) | 78 | A : n = 39, Omeprazole+柴胡温胆汤 (BID) B : n = 39, Omeprazole | A : 1 ms B : 2 ms | 1. A : 94.87%* B : 79.49% 3. A : 2.84±0.78→0.89±0.17* B : 2.91±0.81→1.52±0.46 * 6. TCM syndrome score* |
| Fu YP ⁵³ (2015) | 90 | A : n = 45, Omeprazole+Itopride hydrochloride+和胃顺气汤 (BID) B : n = 45, Omeprazole+Itopride hydrochloride | 8 ws | 2. 反酸** 反流** 烧心** 非心源性胸痛** 4. A : 25.58%** B : 68.42% (after 6 ms) 6. Esophageal mucosal endoscopy score** |

n : sample size, d : day, w : weak, m : month, QD : once in a day, BID : twice in a day, TID : three in a day, TCM : traditional Chinese medicine, GERD-HRQL score : gastroesophageal reflux disease health related quality of life score, SF-36 Health Scale : the short form (36) health survey, RDQ Score : reflux disease questionnaire score, p : P-value

* : p<0.05 (p : P-value)

** : p<0.01 (p : P-value)

III. 결 과

1. 연도별 분포

LB군의 연도별 분포는 2019년 3편, 2018년 5편, 2017 6편, 2016년 1편, 2015년 5편이었다(Table 3). MB군의 연도별 분포는 2019년 2편, 2018년 2편, 2017 3편, 2016년 9편, 2015년 1편이었다(Table 4).

2. 연구 대상 분석

LB군의 연구대상은 최소 60명에서 최대 150명까지였으며, 50명 이상 100명 미만은 16편, 100명 이상 150명 미만은 2편, 150명 이상은 2편이었다(Table 3). MB군의 연구대상은 최소 60명에서 최대 200명까지였으며, 50명 이상 100명 미만은 12편, 100명 이상 150명 미만은 4편, 150명 이상은 1편이었다(Table 4).

3. 연구 목적

LB군은 양약 치료와 비교한 논문이 8편, 양약과 병용치료 후 양약치료와 비교한 논문이 10편, 기타 2편이었다. 기타 치료의 내용으로는 위약 치료와 비교한 논문이 1편, 한약-양약-병용치료군 각 3가지의 군을 비교한 논문이 1편이었다(Table 3). MB군은 양약 치료와 비교한 논문이 6편, 양약과 병용치료 후 양약치료와 비교한 논문이 10편, 양약과 병용치료 후 한약과 비교한 논문이 1편이었다(Table 4).

두 군 모두 양약과 병용치료 후 양약 치료 군과 비교한 논문이 가장 많았다.

4. 치료방법

선별된 논문 중 단일 한약제재를 대상으로 한 논문은 없었다.

LB군에서는 과일 제를 사용한 논문 2편을 제외한 대다수의 논문(18편)에서 탕약 치료를 대상으로 하였고, MB군에서는 모든 논문(17편)이 탕약 치료를 대상으로 하였다(Table 3, 4). LB군에서는 탕약의 하루 복용 횟수가 명시되지 않은 논문이 4

편, 하루 한 번 복용이 3편, 하루 2번 복용이 10편, 하루 3번 복용이 3편이었다. MB군에서는 탕약의 하루 복용 횟수가 명시되지 않은 논문이 2편, 하루 한 번 복용이 2편, 하루 2번 복용이 9편, 하루 3번 복용이 4편이었다(Table 3, 4).

LB군에서는 기본 단일 처방만을 사용한 논문 10편, 기본처방을 바탕으로 변증 별 가감을 시행한 논문이 3편, 기본처방을 바탕으로 증상 별 가감을 시행한 논문이 7편이 있었다. MB군에서는 기본 단일 처방만을 사용한 논문 8편, 기본처방을 바탕으로 변증 별 가감을 시행한 논문이 1편, 기본처방을 바탕으로 증상 별 가감을 시행한 논문이 8편이 있었다. 본 연구에서는 증상 및 변증 별 수증가감을 제외한, 기본처방과 그에 대한 약제만을 분석하였다. LB군에서 공통적으로 사용된 처방은 半夏瀉心湯, 半夏厚朴湯이 각 4회, 半夏白朮散이 2회였으며, MB군에서 공통적으로 사용된 처방은 旋覆代赭湯이 2회였다. 두 군 모두에서 사용된 처방은 旋覆代赭湯뿐이었다. LB군에서 반하를 제외하고 빈용된 약재는 황련이 13회, 감초가 11회, 오수유가 10회, 해표초, 진피가 각각 9회였으며, MB군에서 반하를 제외하고 빈용된 약재는 시호가 11회, 해표초가 10회, 감초가 8회, 진피, 복령이 7회였다. 감초, 해표초, 진피 등이 두 군 모두에서 공통적으로 다용된 약재였다.

5. 변증 분류

LB군에서는 한의학적 변증이 기재된 논문은 3편이었으며, 3편 중 1편은 처방 자체의 선별에도 사용되었고, 2편은 기본처방의 변증 별 가감에 사용되었다. 3편 모두 각 변증에 속한 치료군의 숫자를 명시하지는 않았으며, 변증 별 가감약물만 명시하였다. 11개의 변증이 사용되었으며 그 중 간위울열(肝胃鬱熱), 담열범위(膽熱犯胃), 기울담도(氣鬱痰堵), 비위허한(脾胃虛寒)은 2편에서 사용되었다. MB군에서는 1편의 논문만이 한의학적 변증을 기재하고 있었으며, 간위울열(肝胃鬱熱), 기체혈어

(氣滯血瘀)의 두 가지 변증을 사용하여 기본처방에 가감을 시행한 논문이었다. 두 군에서 공통으로 쓰인 변증은 간위울열(肝胃鬱熱)이었다.

6. 치료 기간

LB군에서는 4주간, 8주간의 치료가 각각 7편으로 가장 많았고, 2주간의 치료가 3편, 12주간의 치료가 2편, 6주의 치료가 1편이었다(Table 3). MB군에서는 8주간의 치료가 9편으로 가장 많았고, 4주간의 치료가 5편이며, 6주, 60일간의 치료가 각각 1편이었으며, 치료군과 대조군의 치료기간을 각각 다르게 설정한 논문이 1편 있었다(Table 4).

7. 치료 결과의 평가

본 연구에서 치료 결과의 평가 지표로 주로 사용된 치료 유효율은 치료 전, 후의 증상의 완화 정도를 구간별로 등급화하여 치료자들을 治癒(Cure), 顯效(Markedly effective), 有效(Effective), 無效(Invalid)로 나누어 분류한 후 치료 유효율 공식에 대입했다. [치료 유효율(%)=(‘治癒’n수+‘顯效’n수+‘有效’n수)/각 군 별 총 n수*100(%)] 내시경 효율 혹은 점수를 비교하는 방식은 치료 전후의 내시경 검사 결과를 A, B, C, D 등급으로 나눈 후 각각 1, 2, 3, 4점을 부여하는 방식의 《LA Classification》방법에 따라 평가되었다.

LB군에서는 치료 효과의 평가방법으로 유효율을 사용한 논문이 16편, 치료 전, 후의 증상들의 비교를 사용한 논문이 4편, 내시경 효율 혹은 점수 비교를 사용한 논문이 6편, 재발률을 사용한 논문이 5편, 이상 반응을 사용한 논문이 4편, 기타 지표들을 사용한 논문이 10편이었다(Table 3). MB군에서는 치료 효과의 비교방법으로 유효율을 사용한 논문이 15편, 치료 전, 후의 증상들의 비교를 사용한 논문이 5편, 내시경 효율 혹은 점수를 사용한 논문이 8편, 재발률을 사용한 논문이 9편, 이상 반응을 사용한 논문이 6편, 기타 지표들을 사용한 논문이 7편이었다(Table 4). 두 군 모두 유효율을 사

용하여 평가한 논문의 비중이 가장 높았으며, LB군은 기타 지표, 내시경 효율 혹은 점수 순서로 비중이 낮아졌으며, MB군은 재발률, 내시경 효율 및 점수 순서로 비중이 낮아졌다.

8. 재발률 및 이상 반응

LB군에서는 치료 후 재발률에 대해 언급한 논문은 4편으로, 추적 기간을 따로 명시하지 않은 논문이 1편, 6개월, 12주, 1년 후 재발률을 확인한 논문이 각각 1편이었다. MB군에서는 치료 후 재발률에 대해 언급한 논문은 8편으로, 추적 기간을 따로 명시하지 않은 논문이 1편, 6개월 후 재발률을 확인한 논문이 4편, 1년 후 재발률을 확인한 논문이 2편, 14일과 28일에 걸쳐 2차례 재발률을 확인한 논문이 2편이었다.

LB군에서 이상 반응을 언급한 논문은 5편이었으며, 그 중 3편은 이상 반응 발생률과 증상들을 함께 명시했고, 2편은 이상 반응 발생률만 명시되어 있었다. 명시된 이상 반응 증상은 8가지였으며, 그 중 설사가 13편으로 가장 많았고, 피로감이 7편, 현훈이 5편이었다. MB군에서 이상 반응을 언급한 논문은 6편이었으며, 그 중 5편은 이상 반응 발생률과 증상들을 함께 명시했고, 1편은 이상 반응 발생률만 명시되어 있었다. 명시된 이상 반응 증상은 12가지였으며, 그 중 오심이 10편으로 가장 많았고, 불면이 8편, 두통이 6편이었다.

9. 비뚤림 위험 평가

1) 무작위 배정순서 생성(Random Sequence Generation)

LB군에서 Low risk는 5편으로 난수표를 사용한 연구가 3편, 디지털 및 통계 프로그램을 사용한 연구가 2편이었다. High risk는 2편으로 등록 및 치료 순서에 따라 치료군과 대조군을 나누는 과정에서 평가자의 개입 가능성이 있다고 보고 High risk로 판단하였다. Unclear risk는 나머지 13편으로 무작위 배정 방법에 대한 언급은 없고 무작위로 치료군과 대조군을 나누었다는 설명만 있었다. MB군

에서 Low risk는 8편으로 난수표를 사용한 연구가 7편, 디지털 프로그램을 사용한 연구가 1편이었다. High risk는 1편으로 치료순서에 따라 치료군과 대조군을 나누는 과정에서 평가자의 개입 가능성이 있다고 보고 High risk로 판단하였다. Unclear risk는 나머지 8편으로 무작위 배정 방법에 대한 언급은 없고 무작위로 치료군과 대조군을 나누었다는 설명만 있었다.

2) 배정순서 은폐(Allocation Concealment)

LB군의 모든 논문 20편(100%)에서 배정순서 은폐에 대한 언급이 없거나 판단 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다. MB군의 모든 논문 17편(100%)에서 배정순서 은폐에 대한 언급이 없거나 판단 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다.

3) 연구 참여자 · 연구자에 대한 눈가림(Blinding of Participant and Personnel)

LB군에서 Low risk는 1편으로 단순맹검 방식으로 연구 참여자에 대한 눈가림이 언급되었으므로 Low risk로 분류하였다. 나머지 19편의 논문에서 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대한 언급이 없거나 판단의 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다. MB군에서 Low risk는 1편으로 이중맹검 방식으로 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 언급되었으므로 Low risk로 분류하였다. 나머지 16편의 논문에서 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대한 언급이 없거나 판단의 근거가 부족하여 모두 Unclear risk로 분류하였다.

4) 결과 평가에 대한 눈가림(Blinding of Outcome Assessment)

LB군의 모든 논문 20편(100%)에서 결과 평가 눈가림에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 분류하

였다. MB군의 모든 논문 17편(100%)에서 결과 평가 눈가림에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 분류하였다.

5) 불충분한 결과 자료(Incomplete Outcome Data)

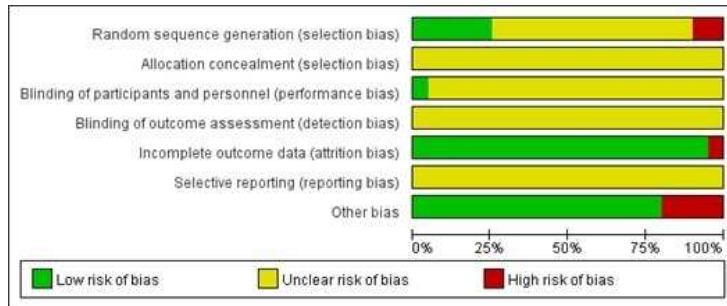
LB군에서 Low risk는 19편으로 모두 결측치가 없고, 결과 평가 전후의 참여자 수가 동일하였다. High risk는 1편으로 평가 전후 연구 참여자의 실종 등으로 인한 참여자 수의 변화로 인해 결과에 유의한 영향을 미칠 수 있다고 판단하여 High risk로 분류하였다. MB군의 모든 논문 17편에서 모두 결측치가 없고, 결과 평가 전후의 참여자 수가 동일하므로 low risk로 분류하였다.

6) 선택적 보고(Selective Reporting)

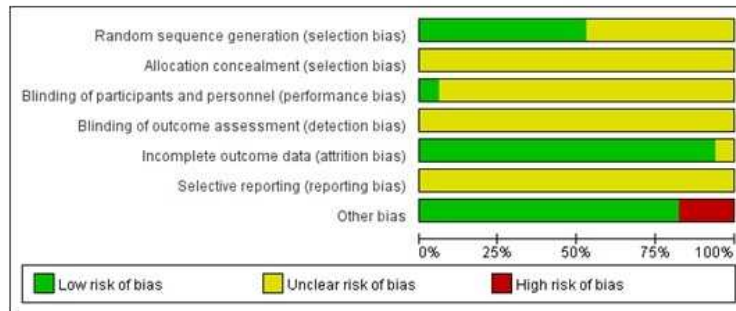
LB군의 모든 논문 20편(100%)에서 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 분류하였다. MB군의 모든 논문 17편(100%)에서 프로토콜 및 사전 계획에 대한 언급이 없어 Unclear risk로 분류하였다.

7) 그 외 비뒤림(Other Bias)

LB군의 논문 중 High risk는 4편으로, 탕약의 하루 복용 횟수가 정확히 명시되어 있지 않아 잠재적 비뒤림 위험이 있을 것으로 판단되어 High risk로 분류하였으며, 나머지 16편의 논문에서는 추가 비뒤림의 가능성을 찾을 수 없어 Low risk로 분류하였다. MB군의 논문 중 High risk는 3편으로, 탕약의 하루 복용 횟수가 정확히 명시되어 있지 않아 잠재적 비뒤림 위험이 있을 것으로 판단되는 논문 2편과, 처방 구성에서 약재 1가지가 2번 중복 표시되어 있는 논문이 1편이 있어 각각 High risk로 분류하였으며, 나머지 14편의 논문에서는 추가 비뒤림의 가능성을 찾을 수 없어 Low risk로 분류하였다.

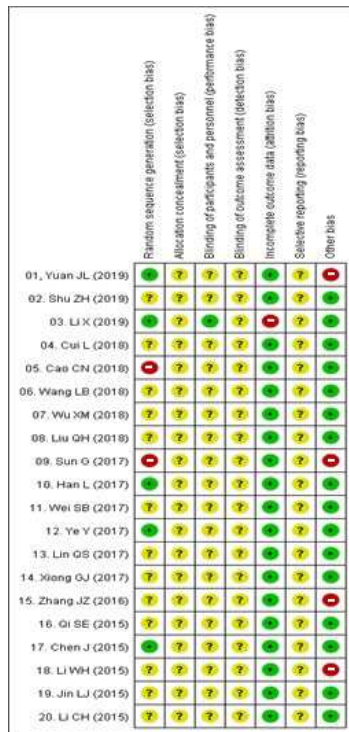


(a)



(b)

Fig. 2. Risk of RCT bias graph (a : LB, b : MB).



(a)



(b)

Fig. 3. Risk of RCT bias summary (a : LB, b : MB).

10. 메타분석

LB군, MB군 각 군에서의 중재에 따라 한약치료 vs 양약치료, 한약치료+양약치료 vs 양약치료 2개의 그룹으로 나눈 뒤, 평가 지표인 유효율, 내시경 유효율, 재발률, 이상 반응에 관하여 각각 메타분석을 시행하였다.

1) LB군

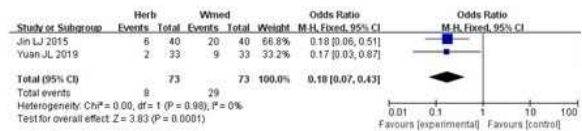
(1) 한약치료 vs 양약치료

유효율에서는 8편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인

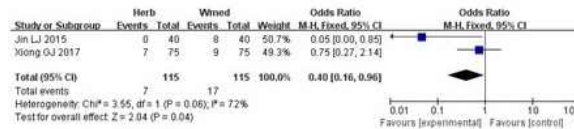
연구결과를 보였으며, 한약치료군의 Odds ratio(이하 OR)이 4.36배 더 높았다(Fig. 4-a). 또한 내시경 유효율에서는 1편의 연구로 의미를 찾을 수 없어 분석하지 않았으며, 재발률에서는 2편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료군의 OR이 0.18배 더 낮았다(Fig. 4-b). 이상 반응에서는 2편의 연구가 I²값이 72%로 매우 이질적으로 나타났고 OR은 0.40배 낮았다(Fig. 4-c).



(a)



(b)



(c)

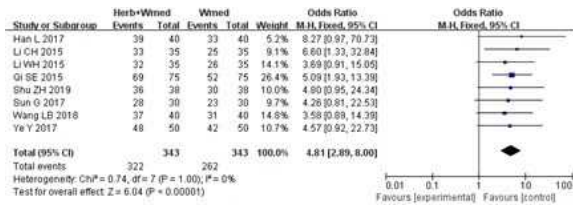
Fig. 4. Comparison between herb medicine consisted LB and Western medicine.

a : treatment effective rate, b : recurrent rate, c : side effect

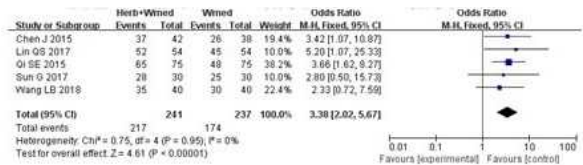
(2) 한약치료+양약치료 vs 양약치료

유효율에서는 8편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료+양약치료군의 OR이 4.81배 더 높았다(Fig. 5-a). 또한 내시경 유효율에서는 5편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보이며 한약치료+양약치료군의 OR이

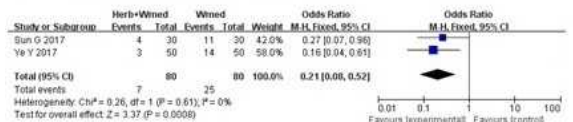
3.38배 높았다(Fig. 5-b). 재발률에서는 2편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료+양약치료군의 OR이 0.21배 더 낮았다(Fig. 5-c). 이상 반응에서는 3편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료+양약치료군의 OR은 0.39배 낮았다(Fig. 5-d).



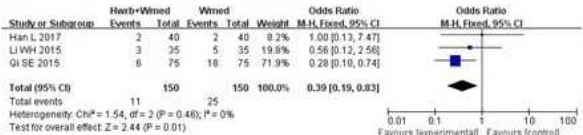
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 5. Comparison between herb medicine consisted LB with Western medicine and Western medicine.

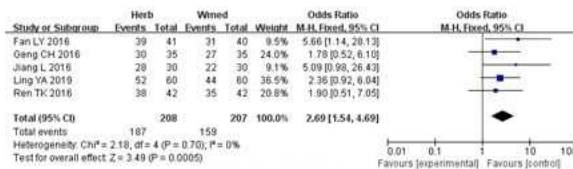
a : treatment effective rate, b : endoscopy effective rate, c : recurrent rate, d : side effect

2) MB군

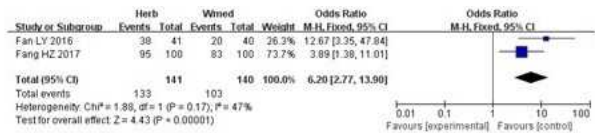
(1) 한약치료 vs 양약치료

유효율에서는 5편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료군의 OR이 2.69배 더 높았다(Fig. 6-a). 내시경 유효율에서는 2편의 연구가 I²값이 47%로 중등도의 이질적인 연구결과를 보이며 한약치료군의 OR이 6.20배 높았다(Fig. 6-b). 재발률에서는 5편의 연구가 I²값이 0%

로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료군의 OR이 0.26배 더 낮았다(Fig. 6-c). 이상 반응에서는 1편의 연구로 분석할 의미가 없어 분석하지 않았다. 또한 평가지표로 내시경 점수를 사용한 연구는 Mean Difference(이하 MD)를 이용해서 평가하기도 하였으나, 1편의 연구로 분석할 의미가 없어 분석하지 않았다.



(a)



(b)



(c)

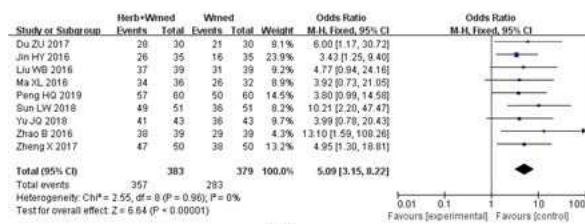
Fig. 6. Comparison between herb medicine consisted MB and Western medicine.

a : treatment effective rate, b : endoscopy effective rate, c : recurrent rate

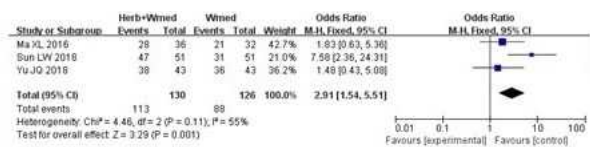
(2) 한약치료+양약치료 vs 양약치료

유효율에서는 10편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료+양약치료군의 OR이 5.09배 더 높았다(Fig. 7-a). 또한 내시경 유효율에서는 3편의 연구가 I²값이 55%로 이질적인 연구결과를 보이며 한약치료+양약치료군의 OR이 2.91배 높았다(Fig. 7-b). 재발률에서는 3편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며

며, 한약치료+양약치료군의 OR이 0.17배 더 낮았다(Fig. 7-c). 이상 반응에서는 4편의 연구가 I²값이 0%로 동질적인 연구결과를 보였으며, 한약치료+양약치료군의 OR은 0.38배 낮았다(Fig. 7-d). 또한 평가지표로 내시경 점수를 사용한 연구는 MD를 이용해서 평가를 시행하였으며, 2편의 연구가 I²값이 90%로 매우 이질적인 연구결과를 보이며, 한약치료+양약치료군의 MD가 0.48배 더 낮았다(Fig. 7-e).



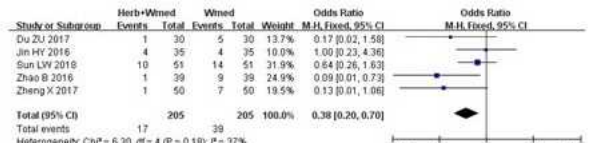
(a)



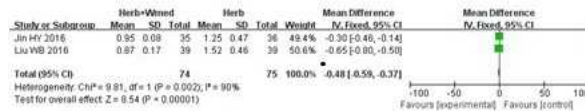
(b)



(c)



(d)



(e)

Fig. 7. Comparison between herb medicine consisted MB with Western medicine and Western medicine.

a : treatment effective rate, b : endoscopy effective rate as odds ratio, c : recurrent rate, d : side effect, e : endoscopy effective rate as mean difference

IV. 고 찰

위식도역류질환(Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)은 위산 및 위 내용물이 식도로 역류하여 나타나는 증상들로 인해서 삶의 질을 저하시키거나 합병증을 유발하기도 하는 임상에서 흔하게 볼 수 있는 위장관 질환 중 하나이다. 최근 우리나라

및 동아시아에서 서구화된 생활로 인한 비만 인구의 증가 및 스트레스 등으로 유병률이 증가하는 추세이다¹.

GERD는 현대의학적 약물 요법으로는 완치가 쉽지 않고 재발이 잦아 만성화 되는 경향이 높은 질환임에도 국내 한의학에서 GERD에 대한 연구는 실험 및 증례보고 논문 위주이며⁷⁻¹³, 무작위배정 비교임상시험연구(Randomized Controlled Trial,

RCT) 논문 등 질적으로 우수한 논문은 부족한 실정이다. 이에 반해 중국의 경우 GERD의 여러 치료법에 대한 다양한 연구들을 비롯하여 한약 치료 또한 다수의 증례군 연구 및 대조군 임상 연구, 무작위 대조군 연구가 이루어지고 있으며, GERD와 한약 치료를 연관 지어 검색한 초기 논문 검색 당시, 최근 5년 이내로 제한하고 검색하였음에도 발표된 논문 수가 500편 이상이었다는 점이 이를 뒷받침한다. 이에 본 연구에서는 중국에서 발표된 최근 5년 이내의 임상 연구 논문을 고찰하여 GERD에 대한 최근 임상 연구 동향과 그 유효성을 토대로 향후 국내 GERD의 한약 치료에 대한 연구가 보다 더 활발히 진행될 수 있도록 자료를 제시하고자 한다.

본 연구는 GERD의 한약 치료의 연구 동향을 파악하기 위하여 CNKI 검색을 통해 2015년 1월 이후 출판된 최근 5년 이내의 중국 RCT 논문 37편을 분석하였다. 분석결과는 다음과 같다. LB군에서 대조군으로 사용된 양약에서는 Omeprazole이 가장 많이 사용되었으며, 다음으로는 Mosapride, Rabepazole 순서로 사용되었다. MB군에서 대조군으로 사용되는 치료제 중 양약에서는 Omeprazole이 가장 많이 사용되었으며, 다음으로는 Domperidone, Rabepazole 순서로 사용되었다. 두 군 모두 가장 많이 사용된 대조군 약물인 Omeprazole은 GERD에서 기본적인 약물로 쓰여지는 PPI 제제 중 대표적인 비용 약물로써 산 분비 과정의 최종단계인 proton pump를 억제함으로써 항 궤양작용을 나타내는 약물이다⁵⁷. 약효가 신속하고, 72시간 이상 지속한다고 알려졌지만, 안정성이 낮아 쉽게 변색되고, 약물의 흡수범위도 소장 상부에 국한되어 응용범위가 제한적인 약물이다⁵⁸.

본 연구에서는 두 군 모두 변증이 언급된 논문의 수가 적고(0.15%, 5.88%), 그 안에서도 특정 변증들이 여러 번에 걸쳐 언급된 것이 아니라 여러 변증들이 겹치지 않고 넓게 분포하였으며, 각 변증별 연구대상 숫자들이 명시되어 있지 않아, GERD

환자들의 변증 분포 비율이나, 변증에 따른 치료 효과 등을 연관 지어 확인해보기에 어려움이 있었다. 그러나 두 군 모두에서 공통으로 언급된 변증인 肝胃鬱熱은 2008년도 변증체계⁵와 2015년도 변증체계⁶에서도 공통으로 언급되는 변증인 肝胃不和와 같은 범주의 변증으로 해석될 수 있다는 점이 있었다. 또한 치료 기간을 비교해보았을 때, LB군에서는 4주간, 8주간의 치료가 각 7편으로 가장 많았고, MB군에서는 8주간의 치료가 9편으로 가장 많았으며, 두 군에서 중복되는 치료 기간이 4주, 6주, 8주인 것으로 미루어 보아, GERD 치료 기간은 4주~8주 정도면 어느 정도 임상적인 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 치료에 대한 결과를 평가할 때, LB군은 20편의 논문 모두 치료군이 치료 종료 후 대조군에 비해 유의미하게 높은 유효율을 보였으나, MB군은 17편의 논문 중 2편을 제외한 15편에서 대조군에 비해 유의미한 유효율을 보였다. 치료 결과 평가 시 증상 비교는 두 군에서 모두 낮은 비율(20.00%, 29.41%)을 차지했지만, 두 군 모두 燒心, 返流 증상이 가장 많이 비교된 증상이었으며, 이는 GERD의 가장 전형적인 증상인 가슴 쓰림과 산 역류의 증상과 일치하고, LB군의 1편의 논문을 제외하고는 증상 언급된 모든 논문에서 유의미한 증상 완화를 보였다.

LB군의 20편의 연구 중 재발률을 언급한 4편의 논문 모두 치료군이 대조군에 비해 재발률이 유의하게 낮다고 보고하였으며, MB군의 17편의 연구 중 재발률을 언급한 8편의 논문 또한 모두 치료군이 대조군에 비해 유의하게 재발률이 낮다고 보고하였다. 이는 만성화되기 쉬운 GERD의 특성을 고려해보았을 때 중요한 평가 요소로 생각할 수 있다. 그러나 두 군 중 재발률을 여러 번에 걸쳐 재확인한 논문은 MB군의 논문 1편뿐이므로, 차후의 연구에서는 재발률을 여러 차례에 걸쳐 재확인하는 작업이 필요하다고 사료되었다.

LB군과 MB군 모두 이상 반응 발생률을 언급한 논문 3편 중 1편만이 치료군이 대조군에 비해 유의

미하게 이상 반응 발생률이 적다고 하였다. 두 군의 논문에 명시된 이상 반응 중 공통으로 언급된 증상들은 '설사', '현훈', '오심', '두통', '변비', '복부 팽만감'이었으나, 각각의 논문에서 서로 겹치는 증상은 적어 두 군 간의 이상 반응 비교는 어려웠다. 각각의 논문에서 나타난 이상 반응들은 치료 중 발생한 이상 반응들이었으며, 대다수의 논문에서는 증상 치료 혹은 치료 종료 후 이상 반응 증상들이 유의하게 개선되었다는 내용이 언급되어 있다.

본 연구는 LB군과 MB군 각각 코크란 비플립 위험 평가표를 사용하여 비플립 위험 평가를 하였다. LB군과 MB군 모두 전체적으로 'Unclear risk' 항목이 많다는 점이 특징적으로 발견되었으며 이는 비플립 평가 요소를 충분히 고려하지 않아, 연구 설계 과정, 연구 방법 및 결과 도출의 과정을 간략화하거나 설명을 생략해서 발생한 문제로 생각된다.

본 연구에 포함된 연구들을 LB군, MB군 각 군에서의 중재에 따라 하위 그룹으로 나눈 뒤, 유효율, 내시경 유효율 혹은 점수, 재발률, 이상 반응을 평가 도구로 하여 메타분석을 시행하였다. LB군 내의 연구들의 메타분석 결과들을 종합해 볼 때, 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서는 LB를 포함한 한약 치료군이 양약 치료군보다 Odds Ratio(이하 OR)에서 좋은 결과를 보였으며, 한약과 양약을 병용한 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서도 LB를 포함한 한약과 양약을 병용 투여한 치료군이 양약 단독 치료군에 비해 OR에서 좋은 결과를 보였다. MB군 내의 연구들의 메타분석 결과 또한 한약 치료군과 양약 치료군 비교 연구, 한약과 양약을 병용한 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구 모두 MB를 포함한 한약 치료를 시행했을 때 OR에서 좋은 결과를 보였다. 따라서 반하를 포함한 한약 치료가 양약 단독 치료보다 GERD에 더 유의한 효과가 있을 것으로 생각된다.

LB군에서는 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서의 OR과 한약과 양약을 병용한 치료

군과 양약 치료군을 비교한 연구에서의 OR이 서로 비슷한 수치들로 분석되었다. 이는 GERD 치료 시에 처방 내에서 반하를 대용량으로 사용한다면 환자가 양약을 병용하지 않더라도 충분한 치료 효과를 얻을 수 있다는 의미로 생각된다. MB군에서는 한약과 양약을 병용한 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서의 OR이 한약 치료군과 양약 치료군을 비교한 연구에서의 OR에 비해 더 좋은 결과를 나타내었다. 이는 GERD 치료 시, 처방 내에서 반하를 중간용량으로 사용한다면 양약과 병용 치료를 시행하는 것이 더 좋은 치료 효과를 얻을 수 있다는 의미로 생각된다.

본 연구는 논문의 선별 과정에서 검색원을 CNKI에 한정하여 고찰을 시행하였고, 논문 선별과정에서 처방에 포함되어 있는 약재들의 약성 및 기미를 고려하지 않았으며, 선정된 논문들의 전반적인 질이 낮았고, 한의학적 치료에서 중요한 변증에 관련된 사항들이 부족한 점들의 한계가 있다. 또한 논문 분류 시 저자가 설정한 반하 용량 기준이 객관화 되어있지 않으며, 분류 후의 모든 군의 비교가 아니라 LB군과 MB군의 비교만을 시행하였으며, 처방 내에서의 반하와 타 약재와의 상호작용과 이로 인한 치료 효과 등에 대해서는 고려하지 않는 등의 한계점들이 있다. 향후 타 용량 군과의 비교, 반하의 용량 군 분류 기준 재설정 후 분석 재시행, 반하와 타 단일 약재의 비교, 반하 외의 추가적인 단일 약재를 포함한 한약에 대한 분석, GERD의 변증에 따른 치료 방법 분석 등을 통한 후속 연구가 진행된다면 본 연구의 미흡한 점을 보완할 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결론

CNKI에서 최근 5년 이내에 발표된 GERD의半夏가 포함된 한약치료에 대한 임상 연구 논문 중 선별된 37편의 논문을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다. GERD의 치료 결과는 LB군과 MB

군 모두 대부분의 항목에서 한약 치료군이 대조군보다 효과적이며 재발률이 낮고 이는 통계적으로 유의한 차이가 있다고 보고되었다. 메타분석 결과, GERD 치료 시에 처방 내 반하를 대용량으로 사용할 경우에는 한약 복용만으로도 충분한 치료 효과를 얻을 수 있으리라 생각되며, 양약과의 병용 치료를 시행할 경우에는 처방 내의 반하 용량을 대용량으로 사용하지 않더라도, 중간 용량의 사용만으로도 충분한 치료 효과를 얻을 수 있을 것으로 보인다.

참고문헌

1. Jung HK, Hong SJ, Jo YJ, Jeon SW, Cho YK, Lee KJ, et al. Updated Guidelines 2012 for Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Gastroenterol* 2012;60(4):195-218.
2. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100(4):747-53.
3. Nam SJ, Park SC, Lee SJ. Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Med* 2016;91(3):257-63.
4. Lee YC. Management of refractory GERD. *Korean J Med* 2010;78(3):301-8.
5. 전국 한의과대학 비계내과학교실. 비계내과학. 서울: 군자출판사; 2009, p. 314-8.
6. Han GJ, Leem JT, Lee NL, Kim JS, Park JW, Lee JH. Development of a Standard Tool for Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *J Int Korean Med* 2015;36(2):122-52.
7. Na GY, Park HS, Moon YH. A Case Report on Soojeom-san plus Jeungmiyijin-tang for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Hiatal Hernia. *J Int Korean Med* 2017;38(3):401-7.
8. Kim BS, Lim HY, Oh JH, Kim DW, Choi BH, Hur JI, et al. Seven Cases of Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Who were Treated by Ljintang-Gamibang and Acupuncture. *J Int Korean Med* 2005;26(4):926-34.
9. Ha NY, Han GJ, Kim DJ, Ko SJ, Park JW, Kim JS. Case Series of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Treated with Lijin-tang-gamibang. *J Int Korean Med* 2017;38(6):1085-95.
10. Hwang JY, Kim DJ, Byeon JS. Effects of Yijin-tang-gamibang Extracts on Reflux Esophagitis. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2009;23(5):1073-9.
11. Lee ST, Gwak MA. Effects of Individual Herbal Components of Yijintang-gamibang in the Rat Reflux Esophagitis. *J Int Korean Med* 2013;34(2):165-77.
12. Park JW, Yoon SW. A Clinical Case Report of Non-erosive Reflux Disease Treated with Traditional Oriental Medicine. *Korean J Orient Int Med* 2006;27(4):991-8.
13. Jang MW, Lim SW. Experimental Study for Effect of Banhasasim-tang on Mice with Reflux Esophagitis. *J Int Korean Med* 2013;34(4):362-74.
14. Kang BS, Kim YP. Practical Combined Herbology. Seoul: Younglimsa; 1996, p. 464-6, 572-4, 771.
15. The College of Traditional Korean Medicine Pharmacology. Traditional Korean Medicine Pharmacology. 3. Seoul: Sinil books; 2010, p. 184-6, 284-6.
16. Kim SH, Lim HB. Antiasthmatic effects on Pinellia ternate Breitenbach(PTB) water extracts against airway inflammation and hyperresponsiveness induced by diesel exhaust particles with ovalbumin sensitization in BALB/c mice. *Korea J Herbology*

- 2013;28(1):65-71.
17. Yuan JL, Gao XQ, Zhao YY. Clinical Observation on Treatment of 66 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease with Banxia Houpu Decoction and Wubei Powder. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)* 2019;19(71):172-3.
 18. Shu ZH. Clinical Observation on Treatment of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *Cardiovascular Disease Electronic J of integrated traditional Chinese and Western Medicine* 2019;7(21):162-3.
 19. Li X, Chen S, Peng MZ, Yan Y, Wang XR, Wang W, et al. Treatment of invigorating spleen and harmonizing stomach with warming Yang and dredging diaphragm on gastro-esophageal reflux disease—an observation of 38 cases. *Beijing J of Traditional Chinese Medicine* 2019;38(6):519-24.
 20. Cui L. A study on treating gastroesophageal reflux in the integrative medicine. *Clinical J of Chinese Medicine* 2018;10(29):40-1.
 21. Cao CN, Zhang BP, Zhao XY. Clinical Efficacy of Banxia Xiexin Decoction and Its Effects on Anxiety and Sleep Quality of Patients with Reflux Esophagitis. *J of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine* 2018;35(5):779-84.
 22. Wang LB. Clinical Observation on 40 Cases of Qi-stagnation-type Reflux Esophagitis Treated by Integrative Chinese and Western Medicine. *Chinese J of Ethnomedicine and Ethnopharmacy* 2018;27(9):98-9, 102.
 23. Wu XM. Clinical Observation on Treatment of 43 Cases of Gastroesophageal Reflux Cough with Banxia Houpu Decoction. *Chinese J of Ethnomedicine and Ethnopharmacy* 2018;27(7):122-3.
 24. Liu QH. Effect of Banxia Xiexin Decoction on Gastroesophageal Reflux Disease. *Contemporary Medical Symposium* 2018;16(8):197-8.
 25. Sun G, Liu WL, Bai MX, Yang W. Clinical observation on treatment of refluxesophagitis with integrated traditional Chinese and western medicine. *J of Changchun University of Chinese Medicine* 2017;33(6):948-50.
 26. Han L. Efficacy and safety evaluation of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of reflux esophagitis. *J of disease surveillance and control* 2017;11(11):909-10
 27. Wei SB, Lai YL. Clinical observation of the Xinkaikujiang prescriptions in treatment of non-erosive reflux disease. *Chinese J of Integrated Traditional and Western Medicine* 2017;125(10):747-50
 28. Ye Y. Evaluation of the efficacy of self-made traditional Chinese medicine in the treatment of reflux esophagitis. *China Prac Med* 2017;12(19):153-4.
 29. Lin QS, Li J. Clinical Study on 54 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease Treated by Combination of TCM and Western Medicine. *Chin Med J Res Prac* 2017;31(3):72-4.
 30. Xiong GJ. Effect of ShuganJiangning Chinese medicine on refluxesophagitis and its effect on motilin and prostaglandin. *Modern J of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2017;26(17):1854-60.
 31. Zhang JZ. Analysis of clinical effects of TCM internal medicine in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *World Latest Medicine Information (Electronic Version)* 2016;16(30):74-5.

32. Qi SE. Clinical observation on treating refluxesophagitis with the BanxiaXiexin decoction plus Cisapride. *Clinical J of Chinese Medicine* 2015;7(32):68-9.
33. Chen J, Wu JY, Wang QY. Efficacy Evaluation of 80 Cases of Gastroesophageal Reflux in ICU Treated by Integrative Chinese and Western Medicine. *J of Siehuan of Traditional Chinese Medicine* 2015;33(11):50-1.
34. Li WH. Treating 35 cases of refluxesophagitis in the integrative medicine. *Clinical J of Chinese Medicine* 2015;7(31):103-4.
35. Jin LJ. Clinical Observation on Treatment of Non-erosive Gastroesophageal Reflux Disease with Self-made Jianguai Decoction. *Beijing J of Traditional Chinese Medicine*. 2015;34(7):566-8.
36. Li CH. Integrated Traditional Chinese and Western Medicine for Gastroesophageal Reflux Disease. *China Prac Med* 2015;10(8):202-3.
37. Ling YA, Li XH. Clinical Study on Method of Regulate Cold and Warm Mildly for Refractory Reflux Esophagitis of Cold and Heating Complexity Type. *J of new chinese medicine* 2019;51(8):128-30.
38. Peng HQ, Liu JM. Therapeutic effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on reflux esophagitis. *J of practical traditional chinese medicine* 2019;35(4):458-9.
39. Sun LW, Wu JL, Jin J, Huang LP, Wang ZY. Curative Effect of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Reflux Esophagitis. *Chinese archives of traditional chinese medicine* 2018;36(6):1511-4.
40. Yu JQ, Sun XN, Niu QX, Liang ZF. Clinical Study on Treatment of 43 Cases of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *Jiangsu Traditional Chinese Medicine* 2018;50(6):37-8.
41. Fang HZ, Zhou MZ, Huang SA, Chen XM. Treatment of 100 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease of Liver and Stomach Stagnation and Heat by Soothing Liver and Stomach. *Jiangxi Traditional Chinese Medicine* 2017;419(48):33-4.
42. Du ZU. Clinical Observation on Treatment of Reflux Esophagitis with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *J of practical traditional chinese medicine* 2017;33(10):1163.
43. Zheng X. Clinical observation of traditional Chinese medicine treatment for gastro-esophageal reflux disease. *Bipedal and health care* 2017;165(7):191-2.
44. Zhao B. Clinical efficacy of integrated traditional Chinese and Western medicine in the treatment of patients with reflux esophagitis after esophageal cancer. *Drugs and Clinical* 2016;12:36-8.
45. Ma XL, Wang CY, Cao YX, Yu XL. Clinical Analysis of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in Treating Gastroesophageal Reflux. *Trace elements and health research* 2016.
46. Fan LY. Clinical Research on Reflux Esophagitis Treated with Liver-Dispersing, Stomach-Harmonizing and Adverse-Rising-Descending Decoction. *Henan traditional chinese medicine* 2016;36(11):1949-51.
47. Ren TK. Therapeutic effect of Jiawei Xiaozhantang Decoction on reflux esophagitis. *Chinese J Mod Drug Appl* 2016;10(17):266-7.
48. Long Y. Clinical observation of Fangtong Jiangshu Decoction in the treatment of hepatic and gastric disharmony gastroesophageal reflux disease. *Asia-Pacific Traditional Medicine* 2016;12(16):152-3.
49. Geng CH, Yao W, Hong B. Clinical Effect and Mechanism on Patients with Liver Stomach

- Heat Stagnation Type Gastro-esophageal Reflux Disease Treated with JiaweiXuanfuDaizhe Decoction. *J of Liaoning university of TCM* 2016;18(9):177-80.
50. Jin HY. Clinical Observation on Treatment of Liver-Stomach Stagnation and Heat Reflux Esophagitis with Dan Xiaoyao San. *J of Sichuan of Traditional Chinese Medicine* 2016;34(4):127-9.
51. Jiang L, He ZY. Observation on the Therapeutic Effect of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Gastric Esophageal Reflux Disease. *J of practical traditional chinese medicine* 2016;32(3):223.
52. Liu WB, Luo YF. Clinical Observation on Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *J of practical traditional chinese medicine* 2016;32(3):221.
53. Fu YP. Clinical Observation on 45 Cases of Gastroesophageal Reflux Disease Treated by Combination of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine. *J of new chinese medicine* 2015;47(3):76-8.
54. Choi GY, Sun SH, Kim BW, Lee SJ, Oh HS, Han IS, et al. Literature Review on Syndrome Differentiation and Herbal Medicine of Reflex Esophagitis -Focusing on Chinese Journals-. *Korean J Orient Int Med* 2011;32(1):75-86.
55. Kim KH, Lee JH, Cho CK, Yoo HS, Lee YW. The Literatual Study of Yijin-tang-gamibang Effects on Reflux Esophagitis. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集 2013;22(1):119-28.
56. Jung YJ, Kim YJ, Hong SH. A Study Trend for the Effects of Banxia-xixin-tang Decoction (Banhasasim-tang) on Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) in Chinese and Korean Databases over the Last Ten Years. *J Int Korean Med* 2020;41(3):362-413.
57. Howden CW, Reid JL. Omeprazole, a Gastric 'Proton pump Inhibitor': Lack of Effect on Renal Handling of Electrolytes and Urinary Acidification. *Europe J Clin Pharmacology* 1984;26(5):639-40.
58. Im WB, Sih JC, Blakeman DP, McGrath JP. Omeprazole, a Specific Inhibitor of Gastric (H-K)-ATPase. H-activated Oxidizing Agent of Sulfhydryl Groups. *J Biol Chem* 1985;260(8):4591-7.
59. Kim DH, Seo BI, Kim BK, Kim GC, Shin SS. Standard Principles for the Designing of Prescription - The Theory for Monarch, Minister, Adjuvant and Dispatcher. *The Korean J of Oriental Medical Prescription* 2003;11(2):1-18.
60. Lee TK, Kang JS, Kim BS. Study on Prescriptions about Monarch(jun), Minister(chen), Adjuvant(zou), Guide(shi) Theory. *Korean J Oriental Physiology & Pathology* 2007;21(3):596-604.