

소아 비출혈의 한약 치료에 대한 임상 연구 동향 - 2000년대 이후 발표된 중국 RCT 연구를 중심으로 -

박용석 · 신혜진 · 이지홍 · 장규태

강동경희대학교병원 한방소아과

Abstract

Review of Clinical Studies of Herbal Medicine Treatment for Pediatric Epistaxis - Focused on Chinese Randomized Controlled Trials after 2000s -

Park Yong Seok · Shin Hye Jin · Lee Jihong · Chang Gyu Tae

Department of Pediatrics of Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

Objectives

The purpose of this study is to investigate recent clinical studies on the effect of herbal medicine for pediatric epistaxis in China, and to seek better methods to treat and study for pediatric epistaxis in Republic of Korea.

Methods

We searched the clinical studies from the China Academic Journal (CAJ) in China National Knowledge Infrastructure (CNKI) by key words 鼻出血, '鼻衄', '衄血', '中藥', '中醫藥', '本草', '湯', '丸', '散', '方', '顆粒', '膠囊', '自擬', '外用', '膏 from January 2000 to November 2019. We analyzed the literature in regards to the treatment methods and results.

Results

Among the 1141 searched studies, 12 randomized controlled trials were selected and analyzed. In most of the studies, the effectiveness of herbal medicine on pediatric epistaxis was significantly high. The most commonly used herbs for oral administration were *Rehmanniae Radix* (生地黃), *Scutellariae Radix* (黃芩), *Imperatae Rhizoma* (白茅根). The most commonly used herbs for external applications were *Notoginseng Radix* (三七), *Bletilla striata* (白芨), *Crimis Carbonisatus* (血餘炭).

Conclusions

Herbal medicine treatment can help improve pediatric epistaxis. Additional studies need to be performed to solidify these findings. In addition to that, unified criteria for treatment of pediatric epistaxis should be established in Republic of Korea.

Key words: Epistaxis, Pediatric epistaxis, Herbal medicine, Chinese journal, Review

I. Introduction

비출혈은 흔히 코피라고도 표현되는 증상으로 비교적 실생활에서 쉽게 접할 수 있다. 소아의 비출혈은 비점막이 약하여 해부학적으로 내부 혈관을 보호하지 못해서 주로 발생하며, 일반적인 원인은 코 파기, 점막 건조, 외상, 이물질, 비염 등이다¹⁾. 흔하지 않지만 백혈병 등 혈액질환, 전신적 질환, 종양 등도 원인이 될 수 있다. 한 국내 연구에서는 64%의 비출혈이 특발성이라고 하였다²⁾. 비출혈은 2세 미만의 영아에서는 드물지만 유아와 소아에서는 흔히 볼 수 있는 증상이며, 사춘기에 이르면 빈도가 현저하게 감소하기 때문에 코피가 흔하지 않은 2세 미만과 사춘기 이후에는 종양 등 다른 원인을 감별해 주어야 한다.

소아 비출혈은 대개 일시적이며 심하지 않고, 저절로 또는 가볍게 누르는 정도로 쉽게 멈추는 경우가 많다. 하지만 출혈이 지속되거나 자주 반복될 경우 nasal pack의 삽입 또는 소작술 (cauterization) 등의 방법을 사용해야 하는 경우가 있는데³⁾, 이는 환아에게 시술시의 공포감이나 고통 등의 불편감을 줄 수 있으며, 단순히 출혈점을 막는 방법이기 때문에 시술 후의 재발률도 높은 편⁴⁾이다.

한의학적으로 비출혈은 衄血이라고 하며, 《素問, 氣厥論》⁵⁾에 “脾移熱於肝, 則爲驚衄”이라 하여 처음으로 언급되었는데, 《靈樞 百病始生》⁶⁾에서는 “熱이 陽絡을 傷하여 血을 逼迫하므로 妄行하고 上逆하여 鼻孔으로 外溢한 것”이라 하였다. 《東醫寶鑑》⁷⁾의 內景篇에서는 “鼻通於腦, 血上溢於腦, 所以從鼻而出. 兼以陽明熱也, 則口鼻俱出也. 又曰, 衄血出於肺, 宜沙芎散, 三黃補血湯, 鷄蘇散, 陶氏生地芩連湯, 清衄湯, 解鬱湯”이라 하여 血熱을 기본 병기로 보았다.

National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS)에서 1992년~2001년 사이에 4,503,000명의 응급실 내원환자를 대상으로 한 대단위 코호트연구에서, 응급실을 방문한 인구 중 0.46%에서 비출혈이 발생하였으며, 매년 1000명중 1.7명이 비출혈로 응급실을 방문했다고 하는데 10세 이하의 경우 (1000명중 4명 방문)와 70~79세인 경우 (1000명중 12명 방문)가 가장 많아, 비출혈이 소아와 노인층에서 특히 호발하는 질환임을 알 수 있다⁸⁾.

이처럼 비출혈은 소아에서 흔히 관찰되는 질환임에도, 국내에서 소아의 비출혈을 대상으로 한방치료를

한 대규모 임상연구는 전무하며, 黃芪健中湯으로 소아의 비출혈을 치료한 김 등의 증례보고⁹⁾, 兒科止衄湯으로 소아 비출혈을 치료한 박 등의 증례보고¹⁰⁾ 등 증례보고 위주의 논문만 있으며, 문헌고찰도 아직 없는 상황이기 때문에, 연구가 아직 부족한 실정이다. 상대적으로 중국에서는 소아 비출혈의 한약치료에 대한 연구가 국내에 비해 비교적 활발히 진행되고 있기 때문에, 중국에서 진행되고 있는 소아 비출혈의 내복 및 외용 한약치료에 대한 임상연구를 분석하여 치료동향 및 유효성을 평가하고, 향후 소아 비출혈에 대해 한약치료를 더욱 다양하게 적용할 수 있는 기틀을 마련하고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 문헌검색

검색원으로는 중국 전자 데이터베이스 검색사이트인 중국학술정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)을 이용하였다. 검색어는 participant에 해당하는 ‘鼻出血’, ‘鼻衄’, ‘衄血’과 함께 intervention에 해당하는 ‘中药’, ‘中医药’, ‘本草’, ‘汤’, ‘丸’, ‘散’, ‘方’, ‘颗粒’, ‘胶囊’, ‘自拟’, ‘外用’, ‘膏’를 사용하였으며, 중영문 교차검색 및 결과내 검색을 시행하였다. 검색일은 2019년 11월 7일이었다.

2. 문헌선택 및 제외기준

비출혈이 있는 소아에게 한약치료를 시행하고 치료효과를 평가한 중국의 임상연구 중에서 2000년대 이후의 무작위배정 대조군 연구만을 선별하였다. 한약은 경구복용 및 외용법을 쓴 경우를 모두 포함하였고, 한약 이외에 鍼, 電鍼, 灸, 推拿 등의 다른 한의학적 치료를 병행한 경우 제외하였다. 비출혈은 이차성 원인이 있는 경우를 제외하고 특발성 비출혈이 있는 경우만으로 한정하였으며, 20세 이상을 대상으로 한 연구는 제외하였다. 대조군 및 결과지표에는 제한을 두지 않았다.

검색 결과 총 1141편의 문헌이 검색되었고, 그 중 431편의 중복문헌이 제외되었다. 연구자가 1차로 제목과 초록을 검색하여 2000년대 이전에 작성된 문헌 (303편)과 20세 이상을 대상으로 한 문헌 (247편), 의안

(12편), 동물실험 (3편)을 제외한 결과 145편의 문헌이 포함되었다. 이 문헌들에 대해 전문 검토를 시행한 결과 RCT가 아닌 문헌 (86편), 20세 이상을 대상으로 한 문헌 (36편), 백혈병이나 간질환 등 기질적인 원인이 있는 경우 (8편), 한약재를 포함하지 않은 문헌 (3편)을 제외한 12편의 문헌이 본 연구의 분석대상으로 선정되었다 (Fig1).

3. 자료수집 및 추출항목

선정된 RCT 문헌을 대상으로 최신 연도의 문헌을 처음으로 하여 순서대로 자료를 수집하였다. 각 문헌에서 연구 대상의 인구통계학적 정보, 치료 방법, 치료 기간, 평가 지표와 치료 결과 및 기타 항목에 관한 정보를 추출하였으며, 이를 요약하여 각 문헌에 대한 표로 정리하였다 (Table 1). 그리고 중재로 사용된 한약 치료의 방법은 각각 따로 표로 정리하였다 (Table 2).

또한 정리한 표를 토대로 소아 비출혈의 한약 치료 중 내복 치료, 외용 치료에 사용된 본초를 빈도별로 각각 정리하였다 (Table 3, 4).

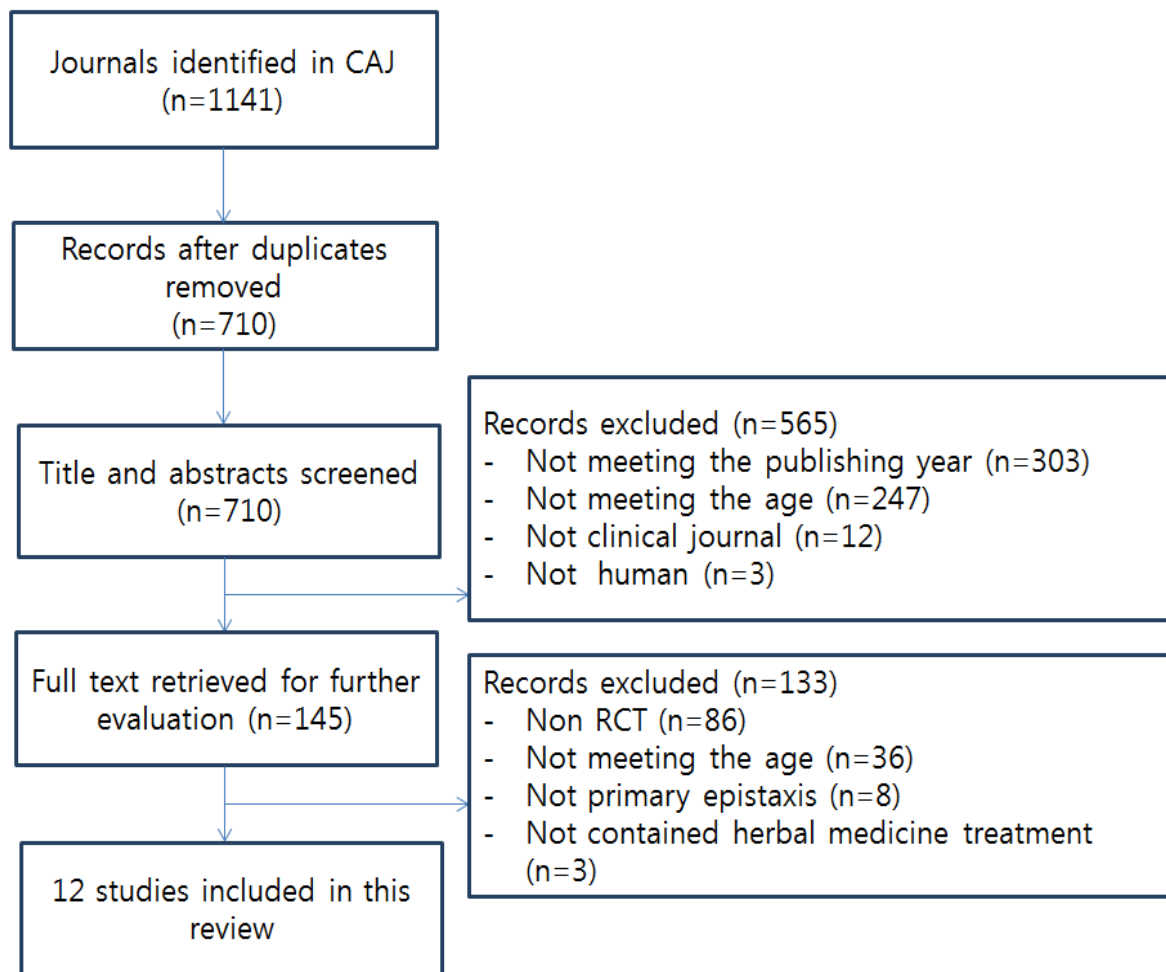


Fig 1. Flow chart of study selection process

Table 1. Analysis of Articles (RCTs)

First Author (Year)	T & C sample (Female, %)	Age distribution (Mean)	Course of disease (Mean)	Tx methods	Tx periods (F/U)	Evaluation Methods	Outcome & P value	Adverse Effect
Chen ¹⁾ (2018)	T: 56 (29)	Min: 3y Max: 14y (NR)	1d~3y (NR)	HM (OA) bid	3d (3mon)	1) Cured rate, TER - Cured: Bleeding stopped. Blood spots, ulcers, erosions were healed. Not recurred in 3mon. - Effective: Bleeding volume and frequency reduced. Recurrence number ≤ 3 . - Ineffective: No significant change. Recurrence number >3. 2) The congestion of nasal cavity - 0 (no congestion) ~ 4 (severe congestion) 3) PT, APTT, TT, FIB	1) Cured rate T: 91.07% C: 67.86% TER p<0.05 2) p<0.05 3) p>0.05	NR
	C: 56 (NR)			Nasal packing				
Wang ²⁾ (2015)	T: 35 (NR)	Min: 3y Max: 15y (8.4 ± 2.8)	8h~5d (2.02 ± 0.43)	HM (EA) bid + HM (OA) bid or tid	5d (NR)	1) TER - Cured: Bleeding stopped in 3d. Normal nasal mucosa. - Effective: Bleeding stopped in 5d. Normal nasal mucosa. - Ineffective: Bleeding persisted after 5d. Erosion existed. 2) Hemostatic time in 5d 3) Bleeding count in 5d	1) T: 94.29% C: 77.14% 2) T: 1.25 ± 0.48 C: 2.02 ± 0.72 3) T: 0.39 ± 0.22 C: 0.82 ± 0.41	NR
	C: 35 (NR)			HM (OA) tid				
Wang ³⁾ (2014)	T: 50 (64)	(8.9 ± 3.1y)	1~3d (1.4 ± 0.7)	Nasal packing + HM (OA1+OA2) bid	3d (6mon)	1) TER - Cured: Bleeding stopped in 3d. Normal nasal mucosa. - Effective: Bleeding stopped in 5d. Normal nasal mucosa. - Ineffective: Bleeding persisted after 5d. Erosion existed. 2) Hemostatic time in 3d 3) Bleeding count in 3d 4) Recurrence in 6mon	1) T: 98.0% C: 90.0% 2) T: 1.24 ± 0.46 C: 1.95 ± 0.71 3) T: 0.41 ± 0.23 C: 0.84 ± 0.42 4) T: 3 C: 2	NR
	C: 40 (38)	(9.3 ± 2.8y)	1~4d (1.5 ± 0.9)	Nasal packing + HM (OA1) bid				
Yan ⁴⁾ (2014)	T: 25 (24)	Min: 2.3y Max: 12.9y (5.2 ± 1.5y)	3~14mon (NR)	HM (OA) tid	3~5d (6mon)	1) TER - Cured: Bleeding stopped, no secondary bleeding. Normal nasal mucosa. - Effective: Bleeding stopped, mild bleeding and erosion existed. - Ineffective: Bleeding persisted. 2) The incidence of complication 3) Recurrence rate in 6mon	1) T: 100.0% C: 88.0% 2) T: 8.0% C: 24.0% 3) T: 0.0% C: 12.0%	NR
	C: 25 (32)	Min: 2.4y Max: 12.0y (5.7 ± 2.8y)	3~15mon (NR)	Nasal packing				

First Author (Year)	T & C sample (Female, %)	Age distribution (Mean)	Course of disease (Mean)	Tx methods	Tx periods (E/U)	Evaluation Methods	Outcome & P value	Adverse Effect
Hu ¹⁵⁾ (2013)	T: 21 (38) C: 21 (43)	Min: 2.5y Max: 12.5y (6.7 ± 1.2y) Min: 2.5y Max: 13.0y (6.8 ± 1.1y)	3.0-13.5mon (4.9 ± 0.4) 3.0-15.0mon (4.8 ± 0.5)	HM (OA) tid Nasal packing	5d (6mon)	1) TER - Cured: Bleeding stopped, no secondary bleeding. Normal nasal mucosa. - Effective: Bleeding stopped, mild erosion existed. - Ineffective: No significant change. 2) The incidence of complication 3) Recurrence rate in 6mon	1) TER T: 100.0% C: 85.71% 2) T: 4.76% C: 14.29% 3) T: 0.00% C: 9.52%	NR
Zhang ¹⁶⁾ (2013)	T: 65 (NR) C: 41 (NR)	Min: 4y Max: 15y (9.3y)	2d-2y (NR)	HM (OA) tid Carbazochrome tablets 5mg tid	NR (6mon)	TER - Cured: Bleeding stopped. Blood spots, ulcer, erosion were healed. - Effective: Bleeding volume and count decreased. - Ineffective: No improvement in symptoms.	T: 96.92% C: 80.49%	NR
Sun ¹⁷⁾ (2013)	T: 70 (NR) C: 70 (NR)	Min: 3y Max: 13y (7.0)	NR	HM (OA) tid + YBC (EA) YBC (EA)	1w (3mon)	TER - Cured: Bleeding stopped. Normal nasal mucosa. Not recurred in 3mon. - Effective: Bleeding stopped. Erosions were partially repaired. - Ineffective: Bleeding persisted. Erosions did not show significant improvement.	T: 97.1% C: 54.3%	NR
Yi ¹⁸⁾ (2011)	T: 40 (NR) C: 40 (NR)	Min: 4y Max: 14y (8.0)	NR	HM (OA) tid + YBC (EA) YBC (EA)	3-6d (3mon)	TER - Cured: Bleeding stopped. Normal nasal mucosa. Not recurred in 3mon. - Effective: Bleeding stopped. Erosions were partially repaired. - Ineffective: Bleeding persisted. Erosions did not show significant improvement.	T: 95.0% C: 60.0%	NR
Chang ¹⁹⁾ (2009)	T: 100 (33) C: 20 (4)	Min: 2y Max: 12y (5.9) Min: 2y Max: 12y (5.9)	1-3y (NR)	Nasal packing + HM (OA) bid Nasal packing + peppermint oil 1-2 drops tid	2w (6mon)	TER - Cured: Bleeding stopped. Not recurred in 2y. Hemoglobin ≥ 100g/L. - Effective: Bleeding stopped. Not recurred in 6mon. - Ineffective: No improvement in symptoms.	T: 92.0% C: 50.0%	NR
Hai ²⁰⁾ (2007)	T: 40 (NR) C: 40 (NR)	Min: 15y Max: 20y (NR)	1y~	HM (OA) bid INJ: Etamsylate, P-Aminomethylbenzoic Acid, OA: Vitamin C, Vitamin K4	2w (2y)	TER - Cured: Bleeding stopped. Not recurred in 2y. - Effective: Bleeding stopped. Recurred in 2y. - Ineffective: No improvement or aggravation.	T: 92.5% C: 75.0%	NR

First Author (Year)	T & C sample (Female, %)	Age distribution (Mean)	Course of disease (Mean)	Tx methods	Tx periods (E/U)	Evaluation Methods	Outcome & P value	Adverse Effect
Liu ²¹⁾ (2005)	T: 42 (38) C: 35 (43)	Min: 3y Max: 16y (9)	6h~2mon (NR)	HM (OA) tid + HM (EA) qd	10d (NR)	Cured rate, TER - Cured: Bleeding stopped. - Effective: Some symptoms and signs disappeared, Bleeding was significantly reduced. - Ineffective: No improvement in symptom.	Cured rate T: 90.5% C: 54.3% TER T: 97.6% C: 80.0% p<0.05	NR
Wang ²²⁾ (2000)	T: 102 (NR) C: 54 (NR)	Min: 4y Max: 14y (9)	3h~3mon (NR)	HM (OA) 1dose/day VitaminC, Anluoxue (Carbazochrome, Adrenobazon, Adrenosem, Adrenosin)	1d (NR)	TER - Cured: Bleeding stopped in 12h. Not recurred. - Effective: Bleeding stopped in 2-4h or small amount of bleeding existed. - Ineffective: No improvement in symptoms, or used additional hemostatic methods (such as vaseline gauze packing, cauterization, etc.)	T: 88.2% C: 68.5% p<0.01	NR

T: Treatment, C: Control, y: year, d: day, mon: month, h: hour, TER: Total effective rate, RCT: Randomized controlled trial, NR: Not reported, HM: Herbal medicine, OA: Oral administration, EA: External application, YBC: Yunnan Baiyao capsule, PT: Prothrombin time, APTT: Activated partial thromboplastin time, TT: Thrombin time, FIB: Fibrinogen, INJ: Injection.

Table 2. TCM Treatment of Treatment Group (in RCTs)

First Author (Year)	Content of Treatment Herbal Medicine: Name of Decoction (each herb) (IM, EA)
Chen ¹¹⁾ (2018)	IM: Self-made Liangxue Zhinu decoction (自擬涼血止衄湯) [<i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根), <i>Rubiae Radix</i> (茜草), <i>Agrimonia pilosa</i> (仙鶴草) 30 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 18 g, <i>Flos Sophorae Immaturus</i> (槐米), <i>Cyatbulae Radix</i> (川牛膝), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮) 12 g]
Wang ¹²⁾ (2015)	IM: Self-made Chinese medicine prescription (自擬中藥方) [<i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根) 20 g, <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮), <i>Rubiae Radix</i> (茜草) 10 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Bletilla Striata</i> (白芨), <i>Agrimonia Pilosa</i> (仙鶴草), <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> (藕節), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 5 g] EA: Apply Self-made Yunnan Baiyao powder (自製雲南白藥) to nasal mucosa [<i>Notoginseng Radix</i> (三七), <i>Bletilla striata</i> (白芨), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭)]
Wang ¹³⁾ (2014)	IM: Psoralen Halloysite and Sanqi powder (補骨脂赤石脂配合三七) [OA1: <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Halloysitum Rubrum</i> (赤石脂) 5 g, OA2: <i>Notoginseng Radix</i> (三七) 2 g]
Yan ¹⁴⁾ (2014)	IM: Guipi Decoction (歸脾湯加減) [<i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30 g, <i>Semen Ziziphi Spinosae</i> (酸棗仁) 20 g, <i>Longan Arillus</i> (龍眼肉), <i>Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮) 15 g, <i>Poria</i> (茯苓), <i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸) 12 g, <i>Polygalae Radix</i> (遠志), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 10 g, <i>Atractylodis Glycyrrhizae Radix</i> (炙甘草) 6 g]
Hu ¹⁵⁾ (2013)	IM: Guipi Decoction (歸脾湯加減) [<i>Astragali Radix</i> (黃芪) 30 g, <i>Semen Ziziphi Spinosae</i> (酸棗仁) 20 g, <i>Longan Arillus</i> (龍眼肉), <i>Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮) 15 g, <i>Poria</i> (茯苓), <i>Angelicae Sinensis Radix</i> (當歸) 12 g, <i>Polygalae Radix</i> (遠志), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香) 10 g, <i>Atractylodis Glycyrrhizae Radix</i> (炙甘草) 6 g]
Zhang ¹⁶⁾ (2013)	IM: Self-made Gelatin of Traditional Chinese Medicine (煎製湯劑與烱化阿膠分) [<i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 30 g, <i>Colla Corii Asini</i> (阿膠), <i>Typhae Pollen</i> (蒲黃) 10 g]
Sun ¹⁷⁾ (2013)	IM: Jade Woman Decoction (玉女煎) [<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏), <i>Rebmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃) 30 g, <i>Cyatbulae Radix</i> (川牛膝), <i>Ophiopogonis Raddix</i> (麥門冬) 10 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 8 g]
Yi ¹⁸⁾ (2011)	IM: Jade Woman Decoction (玉女煎) [<i>Gypsum Fibrosum</i> (石膏), <i>Rebmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃) 30 g, <i>Cyatbulae Radix</i> (川牛膝), <i>Ophiopogonis Raddix</i> (麥門冬) 10 g, <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母) 8 g]
Chang ¹⁹⁾ (2009)	IM: Self-made decoction (止衄湯加減) [<i>Cirsii Herba</i> (小蘗) 15 g, <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Poria</i> (茯苓), <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Lotus Rhizome Node</i> (藕節), <i>Achyranthis Bidentatae Radix</i> (牛膝), <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (焦三仙), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃) 10 g, <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草) 6 g]
Hai ²⁰⁾ (2007)	IM: Qilian Zhigui Decoction (芪連知桂湯) [<i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根), <i>Cinnamomi Cortex</i> (肉桂), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮) same amount]
Liu ²¹⁾ (2005)	IM: Self-made decoction (中藥) [<i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根) 10~30 g, <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Bletillae Rhizoma</i> (白芨), <i>Rubiae Radix</i> (茜草), <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> (藕節), <i>Cacumen Platycladi</i> (側柏葉), <i>Agrimonia pilosa</i> (仙鶴草), <i>Nelumbinis Folium</i> (荷葉), <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 5~10 g] EA: Apply self-made paste (自制鼻衄膏) to nasal mucosa [<i>Bletillae Rhizoma</i> (白芨) 2 serving (分), <i>Notoginseng Radix</i> (三七), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭) 1 serving (分)]
Wang ²²⁾ (2000)	IM: Self-made decoction (中藥) [<i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根) 30~60 g, <i>Agrimonia Pilosa</i> (仙鶴草) 15~30 g, <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩) 10~20 g, <i>Mel</i> (蜂蜜) 20 g]

Table 3. Frequency of Herb Using to Treat Epistaxis (Oral administration)

Herb	Frequency
<i>Rebmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Imperatae Rhizoma</i> (白茅根)	5
<i>Agrimonia Pilosa</i> (仙鶴草), <i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i> (白朮)	4
<i>Cyatbulae Radix</i> (川牛膝), <i>Rubiae Radix</i> (茜草), <i>Moutan Cortex</i> (牡丹皮), <i>Poria</i> (茯苓), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Anemarrhenae Rhizoma</i> (知母)	3
<i>Rebmanniae Preparata Radix</i> (熟地黃), <i>Scrophulariae Radix</i> (玄參), <i>Nelumbinis Rhizomatis Nodus</i> (藕節), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭), <i>Angelicae Sinensis</i> (當歸), <i>Longan Arillus</i> (龍眼肉), <i>Semen Ziziphi Spinosae</i> (酸棗仁), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香), <i>Gypsum Fibrosum</i> (生石膏), <i>Opbiopogonis Radix</i> (麥門冬), <i>Bletilla striata</i> (白芨)	2
<i>Flos Sophorae Immaturus</i> (槐米), <i>Notoginseng Radix</i> (三七), <i>Halloysitum Rubrum</i> (赤石脂), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Colla Corii Asini</i> (阿膠), <i>Typhae Pollen</i> (生蒲黃), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Lotus Rhizome Node</i> (藕節), <i>Achyranthis Bidentatae Radix</i> (牛膝), <i>Lycii Cortex</i> (地骨皮), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (焦三仙), <i>Cirsii Herba</i> (小蘗), <i>Coptidis Rhizoma</i> (黃連), <i>Cacumen Platycladi</i> (側柏葉), <i>Nelumbinis Folium</i> (荷葉), <i>Mel</i> (蜂蜜)	1

Table 4. Frequency of Herb Using to Treat Epistaxis (External application)

Herb	Frequency
<i>Notoginseng Radix</i> (三七), <i>Bletilla striata</i> (白芨), <i>Crinis Carbonisatus</i> (血餘炭)	2

III. Results

1. 연도별 분포

12편의 RCT 연구의 연도별 분포는 2018년 1편¹¹⁾, 2015년 1편¹²⁾, 2014년 2편¹³⁻¹⁴⁾, 2013년 3편¹⁵⁻¹⁷⁾, 2011년 1편¹⁸⁾, 2009년 1편¹⁹⁾, 2007년 1편²⁰⁾, 2005년 1편²¹⁾, 2000년 1편²²⁾ 이었다.

2. 연구 대상, 질병 이환 기간

연구 대상자 수는 최소 42명¹⁵⁾에서 최대 156²²⁾명으로 다양하였다. 이중 100명 이상을 대상으로 한 연구가 5편^{11,16,17,19,22)}이었다. 모든 연구는 유아, 소아 및 청소년을 대상으로 시행되었으며 최소연령은 2세¹⁹⁾였다. 한 연구²⁰⁾에서 청소년의 연령 범위를 15~20세로 설정하여 최대연령은 20세였다. 질병 이환 기간의 최솟값은 3시간²¹⁾, 최댓값은 3년^{11,19)}이었으며 질병 이환 기간을 제시하지 않은 경우도 3편^{17,18,22)} 있었다.

3. 치료 방법과 치료 세부 내용

한약 치료 방법은 크게 내복 치료와, 내복 치료와 외용 치료를 함께 사용한 혼합 치료로 분류할 수 있었다. 치료군을 외용치료로만 배정한 연구는 없었다. 한약 내복 치료의 경우, 총 10편^{11,13-20,22)}의 연구가 검색되

었고, 그 중 8편^{11,14,15,17-20,22)}의 연구에서 전통적인 방법으로 약재를 전탕하여 탕액을 복용하는 방법을 사용했으며, 補骨脂赤石脂配合三七 분말을 散劑로 만들어 사용한 연구가 1편¹³⁾, 약재들을 아교를 이용하여 젤라틴화시켜 阿膠分으로 복용한 연구가 1편¹⁶⁾이 있었다. 혼합 치료의 경우 2편^{12,21)}이 검색되었으며, 散劑를 출혈부위에 뿌려주는 외용치료방법과 내복 탕액 치료를 병행한 연구가 1편¹²⁾, 비점막 출혈부위에 한약재를 膏 형태로 만들어 붙여주는 외용치료방법과 내복 탕액 치료를 병행한 연구가 1편²¹⁾이었다.

사용된 처방으로는 歸脾湯加減, 玉女煎이 각각 2회씩 사용되었으며, 처방구성도 각각 동일한 것을 알 수 있었다. 한약 치료에서 사용된 본초의 빈도를 내복 치료와 외용 치료로 나누어서 살펴보면, 먼저 내복 치료에서는 生地黃, 黃芩, 白茅根이 5회로 가장 많이 사용되었으며 그 뒤로 仙鶴草, 白朮이 4회, 川牛膝, 茜草, 牡丹皮, 茯苓, 黃芪, 甘草, 知母가 3회, 熟地黃, 玄參, 藕節, 血餘炭, 當歸, 龍眼肉, 酸棗仁, 木香, 生石膏, 麥門冬, 白芨이 2회 사용되었다. 외용치료에서는 三七, 白芨, 血餘炭이 2회씩 사용되었으며, 한 연구¹²⁾에서는 해당 약재들을 散劑로 비점막에 뿌려주는 방식을 사용하였으며, 다른 한 연구²¹⁾에서는 해당 약재들을 膏 형태로 붙이는 방식을 사용하였다.

4. 치료 기간

치료 기간은 1일²²⁾~2주^{19,20)}까지 다양하였으며, 이중 10일 이내가 8편^{11-15,17,18,22)}, 10일~14일이 3편¹⁹⁻²¹⁾, 치료기간을 명시하지 않은 연구도 1편¹⁶⁾ 있었다.

5. 추적기간

추적 기간은 3개월^{11,17,18)}~2년²⁰⁾으로 다양하였으며, 6개월로 설정한 연구가 5편^{13-16,19)}로 가장 많았고, 3개월로 설정한 연구가 3편^{11,17,18)}, 2년으로 설정한 연구가 1편²⁰⁾, 추적기간이 명시되지 않은 연구가 3편^{12,21,22)} 있었다. 추적기간을 설정한 연구에서 추적관찰 횟수는 모두 1회였다.

6. 평가 지표 및 치료 결과

연구에 사용된 평가지표로는 총유효율 (total effective rate)¹¹⁻²²⁾, 치유율 (cured rate)^{11,21)}, 지혈시간과 출혈 횟수^{12,13)}, 합병증 발생률^{14,15)}, 추적 관찰 동안 비출혈 재발횟수¹³⁻¹⁵⁾, 비강혈관 충혈 정도¹¹⁾, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen (FIB) 등 혈액검사수치의 변화¹¹⁾ 등이 있었으며, 모두 p-value를 사용하여 평가하였다.

총 유효율의 경우 한 편¹¹⁾의 논문을 제외하고 대부분의 연구에서 치료군이 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈으며, 추적관찰기간인 6개월 동안의 재발횟수도 1편¹³⁾의 논문을 제외하고 모두 유의한 효과를 나타냈다. 다른 수치도 혈액검사 수치의 변화¹¹⁾를 제외하고 모두 대조군에 비해 유의한 효과를 나타냈다.

7. 안전성 평가

치료군의 부작용에 대해서는 모든 연구에서 따로 언급하지 않았다.

이나, 혈소판 감소증 등의 심각한 질환을 시사하는 경우도 있다²⁵⁾. 본 연구에 포함된 12편의 논문에서는 비출혈이 빈번해지는 2세 이상의 소아만을 연구 대상으로 하였는데 위와 같은 이유 때문인 것으로 생각된다.

비출혈은 전비경 검사상 출혈부위를 확인하여 전비강출혈과 후비강출혈로 구분하는데 전방출혈의 경우 비출혈의 90~95%를 차지하며, 주로 전방 비중격에 위치하는 혈관총인 Kiesselbach's plexus (Little's area)에서 발생한다²⁶⁾. 이 부위는 4개의 동맥의 모세혈관이 망상으로 문합되어 조금만 상처를 받으면 출혈이 일어나기 쉽다²⁷⁾. 후방출혈의 경우 비출혈의 5~10%를 차지하며, 주로 하비도 외측벽과 연구개의 비강면에 위치하는 혈관총인 Woodruff 비인강 혈관총에서 발생한다²⁸⁾. 12편의 연구 중 4편^{11,13-15)}의 연구에서 출혈부위를 명시하였으며 2편^{14,15)}의 연구에서는 비중격 중후부 출혈, Woodruff 정맥총 출혈 등 주로 후방출혈이 있는 환아들을 대상으로 하였으며, 다른 2편^{11,13)}의 연구에서는 Kiesselbach's plexus 등 주로 전방출혈이 있는 환자들을 대상으로 하였다. 또한 평소 증상이 한쪽에서만 나타나는지도 관찰해야 하는데, 양성 혹은 악성 비강종양, 부비동종양의 경우 출혈이 일측성으로 반복적으로 나타나는 경우가 많기 때문에, 기저질환에 대한 감별진단을 해야 하기 때문이다¹⁾. 비출혈의 좌우를 구분하여 일측성인지 양측성인지 명시한 연구는 3편¹²⁻¹⁴⁾이 있었으며, 3편의 연구 모두 일측성 출혈이 있는 환자만을 대상으로 하였다.

현대 중의학에서는 비출혈이 血證에 속하며, “臨床 上主要有虛實兩端, 實乃實火、風熱, 虛乃陰虛、氣虛”라 하여, 비출혈의 병인을 實火、風熱의 實證과 氣虛、陰虛의 虛證으로 나누어 구분하고 있다²⁹⁾. 대부분의 연구^{11,12,16-22)}에서 비출혈의 한의학적 병기를 火熱로 보았으며 清熱瀉火, 涼血止血, 滋陰潤燥를 치료원칙으로 삼고 寒涼한 성질의 약물을 사용하였다. 특히 玉女煎이 두 연구^{17,18)}에서 쓰였는데, 이는 《景岳全書》³⁰⁾에 최초로 수록된 처방이며, “水가 虛하고 火가 盛하여 脈이 浮洪滑大하고 가슴이 답답하고 열이 나며 갈증이 나며 머리와 이가 아픈 등의 증상을 치료한다”고 하여 각종 熱證에 광범위하게 응용되어 왔다. 두 편의 연구^{4,15)}에서는 素體虛弱의 虛證을 비출혈의 병인으로 보았으며, 歸脾湯加味方을 사용하였다. 歸脾湯은 《嚴氏濟生方》³¹⁾에 최초로 수록된 처방이며, 益氣補血, 健脾養心하는 효능이 있어 思慮過度로 心脾를 傷함으로 인해 생기는 健忘, 怔忡 등의 각종 心脾兩虛

IV. Discussion

비출혈은 인구의 60%에서 평생 한번 이상 경험하는 흔한 증상이며²³⁾, 5세 이하의 30%, 6세~10세의 56%에서 적어도 한 번의 비출혈을 경험할 정도로 소아에서 특히 흔하다²⁴⁾. 하지만 2세 미만에서는 10,000명 중 1명 정도의 유병율을 보일 정도로 드문 증상이며, 외상

증상을 치료해 왔다. 최근의 실험연구에서는 歸脾湯의 직접적인 止血 효과^{32,33}도 밝혀진 바 있다. 한 연구¹³에서는 비출혈에 대한 한의학적 병인병기에 대한 언급 없이 補骨脂의 비강동맥혈관 수축작용 및 출혈시간 단축효과³⁴, 赤石脂의 adenosine diphosphate (ADP)에 의해 유도된 혈소판응집에 대한 억제작용³⁵, 三七根의 혈액응고시간 및 프로트롬빈 시간 단축³⁶ 등 내복약제의 약리작용만을 서술하였다.

내복치료로 가장 많이 사용된 약제는 生地黃, 黃芩, 白茅根이었는데, 세 가지 모두 清熱涼血의 효능이 있는 寒涼한 성질의 약제이다. 生地黃은 대표적인 清熱藥으로, 血熱妄行 등으로 나타나는 鼻出血 등 각종 血證에 응용하여 사용할 수 있다³⁷. 최근 동물실험에서도 APTT, TT 단축 등을 통한 현저한 지혈효과가 있는 것으로 밝혀진 바 있다³⁸. 黃芩은 清熱燥濕, 瀉火解毒, 止血 등의 작용이 있으며 각종 熱證에 응용가능한데 역시 APTT, TT 단축 등을 통한 지혈효과가 있음이 증명되었다³⁹. 白茅根은 止血藥의 범주에 속하며, 清熱涼血生津하는 효능이 있는데 生地黃 등과 配合하여 熱證으로 인한 衄血 등을 치료할 수 있다고 하였다³⁷. 최근 실험연구에서는 트롬빈의 생성을 촉진하여 지혈 시간과 응고시간을 단축시키는 효능이 있는 것으로 밝혀졌다⁴⁰.

외용치료로 사용된 약제는 三七, 白芨, 血餘炭이었다. 三七은 散瘀止血하는 효능이 있어, 止血하되 瘀血은 생기지 않게 하고, 체내의 각종 출혈증에 내복 혹은 외용한다고 하였다. 白芨은 收斂止血의 효능으로 신체 각부의 出血證에 광범위하게 사용된다 하였으며, 生地黃, 側柏葉 등과 배합하여 血熱妄行으로 인한 出血證을 치료한다고 하였다³⁷. 血餘炭은 散瘀止血의 효능이 있고, 便血, 衄血, 吐血 등 각종 血症에 사용할 수 있다고 하였다. 최근 연구에서는 혈액응고, 혈전생성, 지혈작용이 있는 것으로 밝혀졌다⁴¹.

한약치료와 병행하여 雲南白藥을 사용한 연구가 2편^{17,18} 있었다. 雲南白藥은 중국에서 신체 내외의 출혈을 치료하는데 빈용되는 생약성분이 들어가는 제품으로 알려져 있으나⁴² 구체적인 약재구성은 명시되지 않았기 때문에 본 연구에서는 한약치료로 구분하지 않았다.

12편의 문헌에서 가장 많이 사용된 서양 의학적 치료방법은 nasal packing법이었으며^{11,13-15,19}, 모두 바세린 거즈로 비강을 채우는 방법이었다. 최근 RCT 연구들에서, 혈관수축제나 지압법에 반응하지 않는 비출혈

의 60~80% 정도에서 nasal packing법이 출혈을 멈추는데 효과가 있는 것으로 알려져 있다^{43,44}.

서양의학에서는 ESS (Epistaxis severity score)⁴⁵ 등의 비출혈 평가기준이 있으며, 김 등⁹의 국내 증례보고에서도 이 지표를 활용하였다. 중국에서는 《中華人民共和國中醫藥行業標準》⁴⁶에 全癒, 有效, 無效의 세 가지 지표를 활용한 비출혈의 치료율 평가 기준이 있으며, 본 연구에 포함된 12편의 문헌 모두 치료율 평가에 있어 해당 지표를 활용한 것을 알 수 있었다. 이를 그대로 사용한 문헌은 1편¹⁶이었으며 다른 문헌에서는 이를 자체적으로 변형한 평가지표를 사용하였다. 12편의 문헌 모두 全癒, 有效, 無效의 세 가지 지표를 사용하여 총 유효율 (total effective rate)을 계산하는 방식을 사용하였으며, 그 중 2편^{11,21}의 연구에서는 치유율 (cured rate)을 추가 평가지표로 설정하였는데, 총 유효율은 全癒와 有效를 합한 비율로, 치유율은 全癒의 비율만으로 평가지표를 설정하였다. 대부분의 연구에서 $p < 0.05$ 로 총유효율과 치료율이 유의미한 결과를 나타냈지만, 1편¹¹의 연구에서 총유효율은 유의한 차이가 없었으며, 치유율만 $p < 0.05$ 로 유의한 효과를 나타냈다. 총 유효율과 치유율 모두 중국에서 치료율 평가에 있어 많이 쓰이는 지표들이지만, 병기가 짧고, 재발이 잘되는 비출혈의 특성상, 치유율보다는 증상호전을 포함한 총 유효율로 평가지표를 설정하는 것이 임상적으로 치료 효과를 평가하기에 유용할 것이라고 생각된다. 대부분의 연구에서 총유효율이 90%를 넘는 것으로 나타나 소아 비출혈에서 한약치료가 매우 유효한 결과를 나타내는 것을 알 수 있었다.

Chen¹¹의 연구에서는 비강혈관 충혈 정도를 0~4점으로 나누어 평가지표로 추가하였으며, 치료전후 PT, APTT, TT, FIB 등의 혈액검사지표의 변화도 관찰한 것이 다른 연구들과 다른 점이었다. 이 연구에서 비강혈관 충혈 정도는 치료 후 $p < 0.05$ 로 유의하게 감소하였으며, 혈액검사지표는 치료전후 유의미한 차이가 없었는데, 대부분의 연구들이 거의 총유효율 위주의 평가지표를 쓴 데 비해서 새로운 평가지표를 제시했다는 점에서 의미가 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 중국 문헌만을 선정하여 분석하였기 때문에 도출된 결과를 일반화하기 어렵다는 점이 있다.

둘째, 실험군 배정에 있어서도 단순히 한약 적용 그룹과 다른 치료법 적용 그룹으로 치료군과 대조군을 설정한 것이 아니라, 치료군을 내복한약과 외용한약

적용 그룹, 대조군을 내복한약 적용 그룹으로 설정하여 내복한약의 투여와, 외용·내복한약의 병행투여의 효과를 비교한 연구¹²⁾, nasal packing법과 補骨脂赤石脂 분말을 적용한 그룹을 대조군으로, nasal packing법과 補骨脂赤石脂合三七根 분말을 적용한 그룹을 치료군으로 설정한 연구¹³⁾ 등이 포함되어 한약치료의 효과를 다른 치료와 일괄적으로 비교하기 어려운 부분이 있었다.

셋째, 모든 연구에서 《中華人民共和國中醫藥行業標準》⁴⁶⁾에 기반한 총유효율을 평가지표로 사용했지만, 유효율 평가 기준이 논문마다 조금씩 달랐기 때문에, 이 역시 효과를 일괄적으로 평가하기 어려운 부분이 있다.

넷째, 무작위 대조군연구임에도 무작위 배정순서 생성에 관한 내용을 언급한 문헌이 없었기 때문에 연구 비뚤림 위험이 높은 편이며, 눈가림에 대해 언급한 문헌도 1편¹⁸⁾밖에 없었으며 그것도 단일맹검 방법이었기 때문에 실행 비뚤림 위험도 높다고 생각된다.

마지막으로 치료군의 부작용을 보고한 논문이 없었던 것도 한계로 들 수 있을 것이다.

이러한 한계점이 존재함에도, 본 연구는 그동안 국내에서 소아 비출혈에 대해 한약치료에 대한 연구가 거의 없는 실정에서, 상대적으로 활발한 연구가 진행되고 있는 중국의 RCT연구를 정리하여 유의한 효과를 보고했다는 점, 또한 국내에서도 소아 비출혈에 대한 다양한 한약 치료법을 적용하여 향후에 이를 바탕으로 후행연구를 진행할 수 있는 기틀을 마련했다는 점에서 의의가 있다고 생각된다.

비출혈은 보통 5~10분 사이에 직접 압박법으로 지혈이 되지만, 비출혈이 반복되거나 출혈시간이 길어질 경우에는 화학적 및 전기적 소작법, nasal packing법 등의 서양의학적 방법들을 고려해 볼 수 있으나, 재발률이 높고 불편하며⁴⁾, 소작법은 국소마취를 하더라도 상당한 고통을 유발할 수 있으므로⁴⁷⁾ 환아와 보호자의 만족도 및 순응도가 높지 않다. 그에 비해 한약 내복 및 외용치료는 효과가 좋으며, 서양의학적 치료에 비해 비교적 간편하고 환아의 고통을 유발하지 않으므로 더욱 적극적으로 활용해 볼 수 있다고 생각된다.

또한 비출혈은 보통 기저질환 없이 발생하는 경우가 대부분이지만, 상황에 따라 동맥류, 혈우병, 악성, 양성 종양, 기타 전신질환 등 다른 질병의 존재를 시사하는 경우도 있으므로⁴⁸⁾ 정확한 감별진단이 필요할 것으로 보이며, 향후의 임상연구에서는 총유효율 등

을 바탕으로 한 평가지표의 통일을 통해 치료의 평가를 용이하게 하고, 체계적 문헌고찰 및 메타분석 등의 후행연구를 할 수 있는 기반을 마련해야 할 것으로 보인다.

V. Conclusion

중국 국내 데이터베이스 검색 사이트인 CNKI (CAJ)에서 2000년 1월부터 2019년 11월까지 출판된 12편의 소아 비출혈 관련 RCT연구를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 12편의 RCT 연구의 연도별 분포는 2018년 1편, 2015년 1편, 2014년 2편, 2013년 3편, 2011년 1편, 2009년 1편, 2007년 1편, 2005년 1편, 2000년 1편이었다.
2. 치료 기간은 최소 1일에서 최대 2주를 넘지 않았으며, 이 중 10일 이내가 8편, 10일~14일이 3편, 치료기간을 명시하지 않은 연구도 1편 있었다.
3. 치료방법을 분석해보면, 한약 내복 치료를 시행한 연구가 10편, 한약 내복치료와 외용 치료를 병행한 연구가 2편, 한약외용 치료만 단독으로 시행한 연구는 없었다.
4. 한약 내복치료로 가장 많이 사용된 본초로는 生地黃, 黃芩, 白茅根으로 총 5회 사용되었으며, 그 외에 3회 이상 사용된 본초로는 仙鶴草, 白朮, 川牛膝, 茜草, 牡丹皮, 茯苓, 黃芪, 甘草, 知母가 있었다.
5. 한약 외용치료에는 三七, 白芨, 血余炭이 2회씩 사용되었다.
6. 주요 평가 지표는 총유효율, 치유율, 비강혈관 충혈 정도, 지혈시간, 출혈횟수, 합병증 발생률, 추적 관찰 동안 비출혈 재발횟수, PT, APTT, TT, FIB 등 혈액검사수치의 변화 등이었다.
7. 소아 비출혈의 치료를 위해 내복, 외용 한약을 적용하여 유의한 효과가 있었다.

References

- Schessler R. Clinical practice. Epistaxis. *N Engl J Med*. 2009;360(8):784.
- Kim SW, Lee MH, Maeng CH, Yun DG, Kim CD. Clinical analysis of epistaxis: result of the recent 10 years. *Korean Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000; 43(11):1216-21.
- 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, Jeong MJ, Chai JW, Cheon JH, Han YJ, Han JK. *Hanbangsoacheongsonyeonuihak (sang)*. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2015:367-70.
- Guo SF. Professor Jia Chunmang's experience in treating nasal bleeding by falling qi and laxative method. *J Otorhinolaryngol Res Tradit Chin Med*. 2013;12(2): 23-4.
- Kim DH, Lee JH. *Hwangjenaegyungsomun (sang)*. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2010:796.
- Koo WH, Ahn IH, Kim SG. The literature study for epistaxis. *Korean J Orient Int Med*. 1993;14(1):35-42.
- Heo J. *Donguibogam*. 1st ed. Seoul:Beopinmunwhasa. 1994:127.
- Pallin DJ, Chng YM, McKay MP, Emond JA, Pelletier AJ, Camargo CA Jr. Epidemiology of epistaxis in US emergency departments, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med*. 2005;46(1):77.
- Kim YS, Kin NE, Hwangbo M, Jee SY. 7 cases of nose bleeding child treated by Hwanggigunjung-tang. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2019;32(2):131-8.
- Park SK, Kim CY, Chang GT. Report for seven cases on patients with chronic epistaxis treated by *Agujinuktang-gamibang*. *J Korean Orient Pediatr*. 2012;26(3):55-63.
- Chen XG, Zhang X. Treatment of 56 cases of pediatric epistaxis with self-made *Liangxue Zhiying* Decoction. *Mod Tradit Chin Med*. 2018;38(3):53-6.
- Wang X. Observation on the effect of internal Traditional Chinese Medicine and external Traditional Chinese Medicine Yunnan Baiyao on pediatric epistaxis. *World Latest Med Inf*. 2015;15(7):173-4.
- Wang C. Clinical observation on 50 cases of pediatric epistaxis treated with psoralen chitosan and sanqi. *Guide Chin Med*. 2014;12(24):40-1.
- Yang M. Observation on clinical effect of *Guipi* Decoction in the treatment of stubborn epistaxis in children. *J Med Theor Prac*. 2014;27(22):3026-7.
- Hu XZ. Observation on clinical effect of *Guipi* Decoction in the treatment of stubborn epistaxis in children. *J Jilin Med*. 2013;34(1):66-7.
- Zhang CN, Luo XC, Wang XF. Observation on clinical experience of Traditional Chinese Medicine in treating children with epistaxis. *Dep. Otolaryngol, Qiannanzhou Hosp Tradit Chin Med, Guizou Province*. 2013:208-9.
- Sun BK. Clinical analysis of Yunnan Baiyao combined with *Jade Woman* Decoction in treating pediatric epistaxis. *Chin Med Eng*. 2013;21(6):103.
- Yi QP, Chen JX. Clinical analysis of 40 cases of pediatric spring epistaxis treated with Yunnan Baiyao combined with *Jade Woman* Decoction. *J Xianning Univ*. 2011; 25(4):338-9.
- Chang Y, Ren J. Treatment of 100 cases of pediatric idiopathic epistaxis with *Zhiying* Decoction. *Shaanxi Tradit Chin Med*. 2009;30(10):1336.
- Hai Y, Xi F. Clinical observation of *Qilian Zhigui* Decoction in the treatment of 40 cases of adolescent habitual nose bleeding. *Chin Community Doctors*. 2007; 23(327):32.
- Liu J. Clinical observation on 42 cases of pediatric nose-bleed treated by Chinese medicine orally and externally. *J Pediatr Tradit Chin Med*. 2005;1(2):31-2.
- Wang XH. Observation on the curative effect of 156 cases of pediatric nosebleed treated with integrated Chinese and western medicine. *Chin J Otolaryngol Integr Tradit West Med*. 2000;8(2):100.
- Viehweg TL, Roberson JB, Hudson JW. Epistaxis: diagnosis and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(3): 511-8.
- Petruson B. Epistaxis in childhood. *Rhinology*. 1979; 17(2):83.
- McIntosh N, Mok JY, Margerison A. Epidemiology of oronasal hemorrhage in the first 2 years of life: implications for child protection. *Pediatrics*. 2007;120(5): 1074.
- Melissa A, VIJAY R. *ENT secrets-fourth edition*. Elsevier. 2015:162.

27. Ahn HS, Shin HY. *Hongchangui Pediatrics*. 11th ed. Seoul: Mirae N. 2016:1054.
28. Kim JS, Jung KT, Lee HM, Lee SY, Han JH. Common bleeding sites of posterior epistaxis: nasal endoscopic study. *Korean J Otoralynol Head Neck Surg*. 2015; 58(1):32-6.
29. Xiong D, Liu P. *TCM otolaryngology*. Beijing: Chin Press Med. 2010:136.
30. Jang GB. *Kyungakjeonsuh*. Seoul : Bubinbooks. 2007:972.
31. Yan YH. *Yansi-Jishengfang*. Beijing. People's Medical Publishing House. 1980:177.
32. Park IK, Kim KJ. A study on the hemostatic effects of Guipitang and Guipiangujiawefang extracts in experimental animals. *J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol*. 2003;16(1):63-76.
33. Kim YK, Park CG, Kim DC, Paek SH. A clinical study of menstrual period hemoptysis patient prescribed Guibitang-gamibang. *J Orient. Gynecol*. 2002;15(3): 224-31.
34. Wei P, Liu WX. Protective effect of 8-methoxypsoralen on acetaminophen induced acute liver damage in mice. *Chin Mod Appl Phram*. 2012;29(8):682-6.
35. Dai QG, Wang SC. Research on effect of Aconitum Chishizhi pills on myocardium injury and blood viscosity in rats with Hanning chest paralysis. *J Yunnan College Tradit Chin Med*. 2012;35(4):25-6.
36. Liu DP, Yang J. Overview of pharmacological studies on the blood system of panax notoginseng and its active ingredients. *Inform Tradit Chin Med*. 2012;29(4):172-4.
37. Kim IR, Kim HC, Kuk YB, Park SJ, Park YG, Park JH, Seo BI, Seo YB, Song HJ, Shin MK, Lee YJ, Lee YC, Lee JH, Lim GH, Jo SI, Jung JG, Joo US, Choi HY. *Bonchohak*. Seoul: Young Lim Publishing Co. 2010:216-7, 231-2, 428-9, 438, 440.
38. Qi XM, Meng XL, He MJ, Wang B, Zhang SS. Blood-cooling and hemostatic effects of Rehmanniae Radix before and after carbonizing. *Chin J Chin Mater Media*. 2019;44(5):954-61.
39. Xu DY, Wang J, Chen PD, Zhang L, Ding AW. Hemostatic component of carbonized Scutellariae Radix on blood of fevered and bleeding rats. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*. 2011;17(11):153-6.
40. Song JS, Chen K. Study on the hemostatic effect of Imperata cylindrica after charcoal roasting. *J Shanshan Univ*. 2000;20(5):45-8.
41. Zhu YY, Qiu Y, Lu Y, Experimental study on hemostatic effect of Xueyutan hemostatic pack. *J Pharm Pract*. 2011;29(6):431-4.
42. Tang Z L, Wang X, Yi B, et al. Effects of the preoperative administration of Yunnan Baiyao capsules on intra-operative blood loss in bimaxillary orthognathic surgery: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009;38(3): 261-6.
43. Badran K, Malik TH, Beloso A, Timms MS. Randomized controlled trial comparing Merocel and RapidRhino packing in the management of anterior epistaxis. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(4):333-7.
44. Mathiasen RA, Cruz RM. Prospective, randomized, controlled clinical trial of a novel matrix hemostatic sealant in patients with acute anterior epistaxis. *Laryngoscope*. 2005;115(15):899-902.
45. Hoag JB, Terry P, Mitchell S, Reh D, Merlo CA. An Epistaxis Severity Score for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope*. 2010;120(4):838-43.
46. Editorial department of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine. Diagnostic basis, classification of symptoms, and evaluation of curative effect of nasal bleeding - Traditional Chinese Medicine industry standard of the people's republic of China, "Criteria of diagnosis and therapeutic effect of internal diseases and syndromes in Traditional Chinese Medicine" (ZY/T001.1-94). *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*. 2019;21(12):224.
47. McGarry GW. Nosebleeds in children. *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:0311.
48. Tan LKW, Calhoun KW. Epistaxis. *Med Clin North Am*. 1999;83(1):43-56.