

# *Helicobacter pylori* infection에 대한 한약과 합성의약품 병용투여 효과에 대한 메타분석 및 체계적 문헌고찰 : PubMED를 중심으로

정설<sup>1#</sup>, 곽승연<sup>1</sup>, 조은지<sup>1</sup>, 정의민<sup>2\*</sup>

1 : 상지대학교 한의과대학, 2 : 상지대학교 한의과대학 내과학교실

## Meta-analysis and Systematic Review on the Effects of Herbal Medicine and Synthetic Drugs in *Helicobacter pylori* Infection: Focusing on PubMed

Seol Jeong<sup>1#</sup>, Seung Yeon Gwak<sup>1</sup>, Eun ji Cho<sup>1</sup>, Ui Min Jerng<sup>2\*</sup>

1 : College of Korean Medicine, Sangji University

2 : Department of Internal medicine, College of Korean Medicine, Sangji University

### ABSTRACT

**Objectives** : In clinical practice, there are many cases of co-administration of herbal medicine and synthetic drugs. This study tried to identify whether the combined administration of herbal medicine and synthetic drugs including amoxicillin increases *Helicobacter pylori* eradication rate compared to the single administration of synthetic drugs or the combined administration of synthetic drugs and placebo herbal medicine through systematic review.

**Methods** : Relevant randomized controlled trials were searched in PubMed database. The risk of biases was assessed through the Cochrane Risk of Bias criteria. Three reviewers were extracted the characteristics and outcomes of each study. Meta-analysis of eradication rate and adverse event was conducted.

**Results** : Four RCTs were selected. In meta-analysis, the combination of herbal medicine and synthetic drugs showed eradication effect, but it was not statistically significant (Odds Ratio [OR] 0.46; 95% confidence interval [CI] 0.17 to 1.24; p=0.13; I<sup>2</sup>=56%) than administration of synthetic medicine alone. Combination of herbal medicine and synthetic medicine did not increased the incidence of adverse event(OR 1.07; 95% CI 0.72 to 1.59; p=0.68, I<sup>2</sup>=0%) compared to single administration of synthetic medicine.

**Conclusion** : Although no significant difference was observed between the two groups in the eradication rate and the incidence rate of adverse events, it was difficult to draw a clear conclusion due to the heterogeneity between studies and the low quality of reporting. A number of studies that have overcome these limitations in the future will lead to definite conclusions.

**Key words** : *Helicobacter pylori*, Herbal medicine, Synthetic drugs, Systematic review

\*Corresponding author : Ui Min Jerng, Department of Korean Internal Medicine, College of Korean Medicine, Sangji University, 83 Sangjidae-gil, Wonju 26338, Korea.

· Tel : +82-33-741-9246 · Fax : +82-504-313-4719 · E-mail : healmind@paran.com

#First author : Seol Jeong, College of Korean Medicine, Sangji University.

· Tel : +82-33-741-9246 · Fax : +82-504-313-4719 · E-mail : 6239106@naver.com

· Received : 30 July 2021 · Revised : 17 August 2021 · Accepted : 25 September 2021

## I. 서 론

*Helicobacter pylori*는 위장에서 흔히 발견되는 박테리아로, 전 세계 인구의 약 절반 가량이 이에 감염된다. *H. pylori*는 급·만성위염, 위·십이지장궤양, 위암 등의 소화기 질환을 유발하는 주된 병인이나, 대다수의 보균자는 무증상이다<sup>1)</sup>. 우리나라에서는 1988년 *H. pylori* 합의 도출 회의에서 1차 치료제로 삼중요법(triple therapy)으로써 프로톤펌프억제제, clarithromycin, amoxicillin 조합을 1-2주 투여하고, 2차 치료제로 프로톤펌프억제제, metronidazole, bismuth, tetracycline 조합을 1-2주 투여하는 것을 추천하고 있다<sup>2)</sup>. 삼중요법 도입 초기에는 제균율이 90% 가량으로 보고되었으나 최근에는 75% 정도로 감소된 것으로 보고되었다<sup>3)</sup>. 그 원인으로서는 항생제 내성 균주의 증가, 약물 부작용 등으로 인한 낮은 환자 순응도가 일차적으로 거론되며<sup>4)</sup>, 그 외에도 나이, 흡연, 치료기간 등도 원인으로 추정되고 있다<sup>5)</sup>. 따라서 일부 연구에서는 낮아진 제균율을 다시 높이기 위하여 항생제 내성을 줄이고 치료 효과를 높이는 방법으로 한약과 합성의약품을 동시에 활용하는 치료방안을 제안하고 있다<sup>3)</sup>. 현재 *H. pylori* 제균에 항생제를 비롯한 합성의약품의 투여에 대한 기초적인 연구는 다수 진행된 바 있으나, 한약과 합성의약품의 병용을 통한 제균요법의 효과를 규명하는 기존 연구들은 미흡한 상태이다. 한약의 *H. pylori* 제균효과에 대한 기존 연구로는 우영복합제<sup>6)</sup>, 금화위강교낭(金華胃康膠囊, Jinghuaweikang capsule)<sup>7)</sup>, 사중요법(quadruple therapy)<sup>8)</sup> 등이 *H. pylori* 감염에 유의한 효과를 나타내었다는 실험연구 및 증례가 존재한다. 그러나 한약의 임상적 효과를 체계적 문헌고찰을 통해 규명한 연구는 현재 부족한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 *H. pylori* 감염 환자에 대한 한약과 합성의약품 병용 투여의 효과를 합성의약품 단독 투여와 비교하여 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 분석함으로써, 병용 치료의 유효성 및 안전성에 대한 최신 근거를 제공하고자 한다.

## II. 대상 및 방법

### 1. 분석 문헌 선정기준

2020년 12월까지 국내외에 발표된 논문 중 *H. pylori*에 감염되어 소화기 증상이 있는 환자들을 대상으로 한약과 amoxicillin이 포함된 합성의약품 병용투여군과 amoxicillin이 포함된 합성의약품 투여군 또는 한약과 amoxicillin이 포함된 합성의약품 병용투여군과 amoxicillin이 포함된 합성의약품과 한약에 대한 위약 병용투여군의 치료효과를 비교한 연구를 대상으로 하였다. 연구 대상으로는 한국표준질병사인분류(KCD)에서 *H. pylori* 감염(B98)에 해당하는 상병명 전체를 포함하였다. 소화기 병변이 있는 환자 중 *H. pylori* 양성인 사람들의 제균율을 보고한 연구들을 중심으로 연구 대상을 선정하였다. 혈청 검사 결과 *H. pylori* 음성인 환자들은 제외하였으며, 실험군과 대조군 간 합성의약품의 구성에 차이가 있는 연구는 제외하였다. 무작위 대조 시험 형태의 연구만을 포함하였다.

### 2. 자료수집방법

자료수집은 국외 데이터베이스인 PubMed를 이용하였다. 검색에 이용된 필터의 종류에는 Medical Subject Headings (MeSH) Terms, Text word 두 가지가 포함되었다. 한약과 amoxicillin의 병용투여를 연구하기 위하여 연구 대상에 대한 검색어로 amoxicillin 관련 용어(Amoxicillin, Wymox, Trimox, Polymox, Clamoxyl, Penamox, Actimox, (R<sup>\*</sup>)-isomer, Hydroxyampicillin 등), 한약 관련 용어 (Medicinal plant, Pharmaceutical plant, Medicinal herb, Phytotherapy, Pharmacognosy, Ethnopharmacology, Ethnobotany, Herbal medicine, Plant extract 등)을 포함하여 검색을 실시하였다. Amoxicillin 관련 용어, 한약재의 사용과 관련된 용어 각각은 OR 연산자를 이용하였고, 각 용어의 분류 간에는 AND 연산자를 이용하여 검색하였다. 문헌 검색은 검색 용어를 3명의 연구자가 논의하여 결정한 후, 2명의 연구자가 서로 독립적으로 검색을 수행하였으며, 수행 결과 결과가 일치하지 않는 경우에 다른 1명의 연구자가 검색을 재실시하고자 하였다.

### 3. 비뚤림위험 평가 및 데이터 추출

수집된 연구의 질 평가를 위하여 Cochrane Risk of Bias criteria에 따른 6개 평가항목(무작위 배정 순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자에 대한 눈가림, 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뚤림)에 따라 비뚤림 위험 정도를 3개의 범주(높음, 낮음, 불확실)로 평가하였다.

각 연구에서 제시하고 있는 주요 변수 결과값에 대한 문헌 고찰을 시행하였다. 2개 이상의 연구에서 동일한 결과변수를 제시하였을 경우에는 해당 변수에 대한 메타분석을 시행하였고, 단일 연구에서만 변수를 보고한 경우에는 체계적 문헌고찰만을 시행하였다. 비뚤림위험 평가와 데이터 추출은 두 연구자가 서로 독립적으로 평가를 수행하였으며, 의견이 불일치할 경우 제 3자의 개입을 통해 토의를 거쳐 다수결로 결정하는 과정을 거쳤다.

### 4. 데이터 추출

각 연구에서 제시하고 있는 주요 결과변수 및 결과값을 도표로 정리하여 문헌고찰을 시행하였다. 메타분석이 필요한 변수의 경우 Review Manager(Version 5.4; The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark)를 통해 추출하였다. 본 메타분석에서 제균율과 이상반응 발생율은 한약과 합성의약품 병용투여군 대비 합성의약품 단독투여 혹은 위약 합성의약품 병용투여군의 오즈비(Odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)을 이용하여 분석하였다. 메타분석 결과와 더불어 Higgins I<sup>2</sup> 통계량을 분석하여 연구 간 통계적 이질성 정도를 확인하였다. 효과크기가 이질적이지 않은 경우에는 고정효과 모형(fixed-effect-model)을 사용하였고, 이질적인 경우에는 변량효과모형(random-effect-model)을 사용하였다.

### III. 결 과

#### 1. 문헌 선정

검색식을 이용하여 검색한 연구는 총 67편이었다. 문헌선정 과정은 ‘Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)’에서 제안한 방법에 따라 선정하였다. 문헌 선택에 대한 흐름은 Fig. 1과 같다. 2명의 연구자가 문헌 검색 및 추출을 수행한 결과, 검색된 논문이 모두 일치하였다. 추출 과정에서 문헌을 배제할 때 2명의 연구자가 각각 배제 사유를 제시하도록 하였으며, 배제 사유가 일치하지

않을 경우에는 1명의 또다른 연구자가 배제 사유를 분석한 후 3명의 연구자가 합의하여 결정하였다.

제목 및 초록을 확인하여 증례보고, 실험연구, 관찰연구 등 무작위대조시험이 아닌 연구와 합성의약품만 사용된 연구, 한약만 사용된 연구 등을 제외하고 1차로 총 16개의 연구를 선정하였다. 한약과 amoxicillin을 병용한 논문들 중 *H.pylori*와 관련이 없는 논문, 선정된 논문 중 중복인 논문, 기준에 맞지 않는 중재를 사용한 연구를 제외하여 최종적으로 총 4편의 무작위 대조군 연구를 선정하였다.

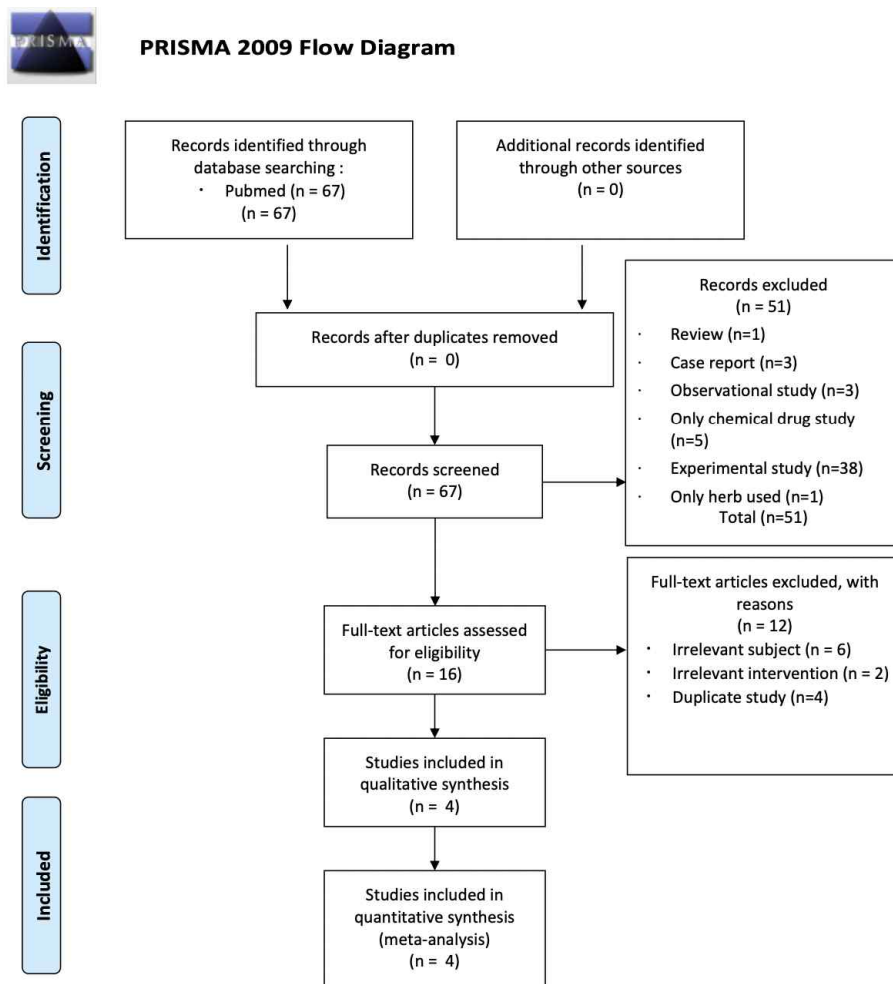


Fig 1. PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) flow diagram for effect of combined administration of herb and amoxicillin therapy

#### 2. 연구 분석

##### 1) 비뚤림 위험

Cochrane에서 제시한 비뚤림 위험 평가 도구를 이용하여 4개 연구<sup>9-12)</sup>의 비뚤림 위험을 평가하였다. 평가 결과는 Fig. 2와 같다. 무작위 배정 방법과 배정 순서 은폐에 대해 4개의 연구 모두<sup>9-12)</sup> 그 방법을 제시하지 않아 불확실하게 평가되었다. 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림은 2개 연구<sup>11,12)</sup>에서 적절한 눈가림 방식을 제시하여 비뚤림 위험이 낮았으나,

1개의 연구<sup>10)</sup>는 실험군과 대조군 간에 투여된 약의 개수가 달라 비뚤림 위험이 높은 것으로 분석되었다. 나머지 1개의 연구<sup>9)</sup>는 위약 투여군에 대한 눈가림 정보가 제시되지 않아 불확실함으로 평가되었다. 평가자에 대한 눈가림은 1개의 연구<sup>10)</sup>에서 군간 투여 약 개수가 다르고, 눈가림에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 높았고, 다른 1개의 연구<sup>11)</sup>는 적절한 눈가림이 이루어져 비뚤림 위험이 낮았으며 나머지 2개의 연구

<sup>9,12)</sup>는 눈가림 방법을 제시하지 않아 비뚤림 위험이 불확실하였다. 불완전한 결과에 대한 비뚤림은 2개의 연구<sup>10,11)</sup>가 비뚤림 위험이 낮았으며, 다른 2개의 연구<sup>9,12)</sup>에서는 결측치가 상당수 존재하고 결과자료가 누락된 부분이 존재했기 때문에 비뚤림 위험이 높았다. 선택적 보고에 대한 비뚤림은 4개의 연구<sup>9-12)</sup> 모두 비뚤림 위험이 낮은 것으로 분석되었다. 기타 비뚤림에 대해서는 2개의 연구<sup>9,12)</sup>에서는 비뚤림 위험이 낮았으며, 2개의 연구<sup>10,11)</sup>는 기저상태 불균형과 관련된 내용이 언급되지 않아 불확실한 것으로 분석되었다.

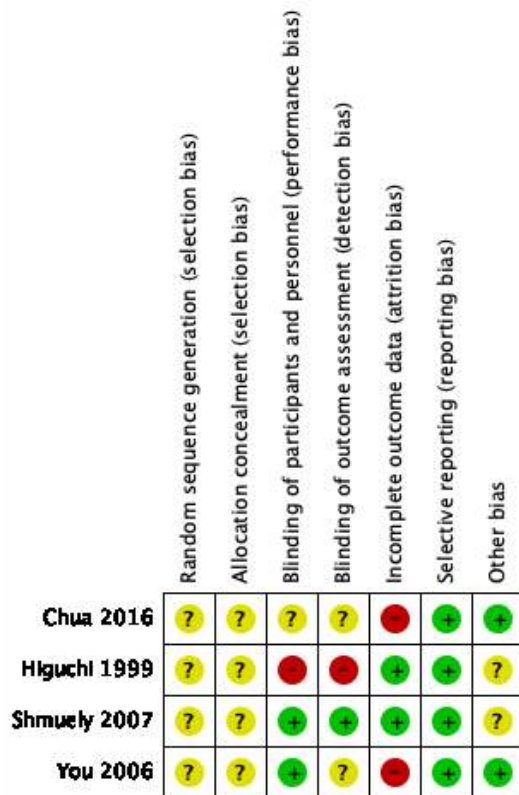


Fig 2. Risk of bias summary.  
 +: low risk of bias, -: high risk of bias, ?: unclear risk of bias

2) 연구 대상

4개의 연구<sup>9-12)</sup> 모두 *H. pylori* 양성 환자를 대상으로 하였으나, You 등의 연구<sup>12)</sup>에서는 *H. pylori* 감염군 중 진행된 전암성 위병변 환자를 대상으로 연구를 수행하였다. 나머지 3가지 연구<sup>9-11)</sup>는 세부 유형을 한정하지 않은 모든 *H. pylori* 양성 환자를 대상으로 연구를 수행하였다.

3) 중재 종류

각 연구에서 실험군 중재로 이용한 한약의 구성 약재를 살펴보면 Table 1.과 같다. 4가지의 연구 모두 실험군에 서로 다른 한약을 투여하였다. Chua 등의 연구<sup>9)</sup>에서 블루베리 추출물은 프로안토시아니딘(proanthocyanidins) 및 기타 플라보노이드(flavonoid)로 이루어진 폴리페놀(polyphenol)로 이루어져 있었으며, 포도씨 추출물은 올리고머 프로안토시아니딘

(oligomeric proanthocyanidins), 레스베라트롤(resveratrol) 등의 폴리페놀과 그 외 다른 성분들로 이루어져 있었다.

Table 1. Composition of Intervention herb

Herb components	
Chua (2016)	① 125 mg of blueberry extracts ② 75 mg of grape seed extracts ③ 30 mg of inulin ④ 70 mg of methyl crystalline cellulose
Shmuelly (2007)	① Filtered Water ② Cranberry Juice (Water, Cranberry juice Concentrate), Sugar, Ascorbic Acid(Vitamin C) ③ Vegetable Concentrate for Color ④ Vitamin C ⑤ sugar ⑥ natural cranberry flavoring ⑦ coloring
You (2006)	① aged garlic extract (200mg, bid, os, 7.3y) ② steam-distilled garlic oil (1 mg, bid, os, 7.3y)
Higuchi (1999)	① 吳茱萸 <i>Tetradium ruticarpum</i> 0.64g ② 大棗 <i>Ziziphus jujuba</i> 0.86g ③ 生薑 <i>Zingiber officinale</i> 0.43g ④ 人蔘 <i>Panax ginseng</i> 0.32g

4) 실험군/대조군 설계

Chua 등은<sup>9)</sup> 실험군에 blueberry and grape seed extract(BGE) 캡슐을 3주간 투여하고 BGE 캡슐과 amoxicillin, clarithromycin, esomeprazole을 1주 동안 병용 투여한 후 다시 1주간 BGE 캡슐만 단독투여 하였다. 대조군은 BGE 캡슐에 대한 위약 및 실험군과 동일한 합성의약품을 동일한 기간 및 방식으로 투여하였다. Shmuelly 등은<sup>11)</sup> 실험군에 크렌베리 주스와 omeprazole, amoxicillin, clarithromycin을 병용투여하였으며, 대조군은 2가지로 설계되었다. 하나는 한약에 대한 위약과 실험군과 동일한 합성의 약품을 병용 투여하였고, 다른 하나는 실험군과 동일한 합성의약품만을 투여하였다. 그 중, 합성의약품 단독투여군은 해당 병원에서 동일 시점에 진행된 타 연구 대상자들의 데이터를 활용한 것으로 본 연구의 분석에서는 제외하였다. You 등은<sup>12)</sup> 합성의약품(amoxicillin, omeprazole), 비타민, 마늘 각각을 위약군과 실험군으로 나눈 후 요인설계로 배정하여 총 8개 군으로 설계하였다. 본 연구에서는 합성의약품 단독투여 대비 한약과 합성의약품의 병용투여의 효과를 밝히고자 하는 것이므로, 두 가지 합성의약품 및 마늘과 비타민에 대한 위약을 투여한 군을 분석대상 실험군으로, 두 가지 합성의약품과 마늘에 대한 위약 및 비타민에 대한 위약을 투여한 군을 분석대상 대조군으로 포함하였다. Higuchi 등은<sup>10)</sup> 실험군에 amoxicillin, omeprazole과 오수유당을 병용투여 하였으며, 대조군에는 amoxicillin과 omeprazole을 투여하였다.

Table 2. Characteristics of Included Randomized Clinical Trials

First author (Year)	Disease	Intervention (sample size)	Control (sample size)	Outcome	Result(Dichotomous data)		Result(Continuous data)		Adverse event (intervention/control)
					Intervention (success participant number /total participant number)	Control (success participant number /total participant number)	Intervention (Mean ± SD)	Control (Mean ± SD)	
Chua (2016)	<i>H. pylori</i> infections	Herbal drug for 3 weeks,	Placebo for 3 weeks,	① eradication rate ② serum concentration (a) TNF-α (b) IL-6 (c) Polyphenol	53/56	①44/52	② (a) 1.16±0.84 (b) 0.61±0.45 (c) 0.46±0.10	② (a) 1.15±0.60 (5/11) (b) 0.79±0.86 (29/23) (c) 0.46±0.11	Nausea (7/4) Epigastric pain (9/9) Diarrhea (5/11) Bitterness (29/23) Constipation (5/1) Other (3/2)
		Followed by Herbal drug + western medicine for 1 weeks,	Followed by placebo + western medicine for 1 weeks,						
Shmuel y (2007)	<i>H. pylori</i> infection	Herbal medicine + western medicine (n=89)	Placebo + western medicine (n=88)	① H. pylori Eradication rate ② median 13 C-UBT value (±SD) (a) female (b) male ③ the mean reduction in median 13 C-UBT values after treatment (a) female (b) male	① 75/89	74/88	② (a) 5.9 ± 7 (b) 9.4 ± 4	③ (a) 4.1 ± 12 (b) 8.4 ± 12	Not reported
		Precancerous gastric lesions related to <i>H. pylori</i> infection	antibiotics active +vitamins placebo + garlics active for 7.3 years (n=283)						
Higuchi (1999)	<i>H. pylori</i> infection	omeprazole + amoxicillin + herbal drug (n=31)	omeprazole + amoxicillin (n=32)	Eradication rate	26/30	19/32	not reported	not reported	Diarrhea (4/4) Abdominal pain (0/1)
		Herbal medicine + western medicine (n=89)	Placebo + western medicine (n=88)						

*H. pylori*, Helicobacter pylori; TNF-α, Tumor necrosis factor-α; IL-6, Interleukin-6; 13 C-UBT, 13C-urea breath test;

5) 평가 지표

(1) 제균율

총 4개의 연구<sup>9-12</sup> 중 3개의 연구<sup>9-11</sup>에서 요소호기검사를 통해 제균을 평가하여 결과변수로 제시하였다. 이 중 3가지 모두 연구에 참여한 총 사람 수와 제균에 성공한 사람의 수 및 비율을 제시하였고, 1가지 연구<sup>12</sup>에서는 제시되지 않았다.

(2) 조직학적 중증도 점수

1개의 연구<sup>12</sup>만이 내시경검사를 통해 평가한 조직학적 중증도 점수 결과를 보고하였다. 해당 연구에서는 3점, 6점 이상인 자의 비율을 유효성 지표로 사용하였다. 총 8가지의 군 중 마늘과 2가지 합성의약품 병용투여와 2가지 합성의약품만 투여한 군을 비교하는 군을 대상으로 설정하였으며, 1999년과 2003년에 각각 점수가 6점 이상인 사람, 3점 이상인 사람을 기준으로 조사하였다. 7개의 표준 위치에서의 생검 결과 가장 높은 점수에 따라 등급이 매겨졌다. The Chinese criteria를 적용하여 0점은 정상, 1점은 표층성 위염, 2점은 경도/중등도 만성 위축성 위염, 3점은 중등 만성 위축성 위염, 4점은 표층성 장상피화생, 5점은 심층 장상피화생, 6점은 경도 이형성, 7점은 중등도 이형성, 8점은 중증도 이형성, 9점은 위암이 진단된 경우였다.

(3) 이상반응 발생율

4개의 연구 중 2가지 연구<sup>9,10</sup>에서 이상반응 발생율을 안전성 지표로 제시하였다.

6) 주요 변수별 결과

(1) 제균율

포함된 3개의 연구를 메타분석한 결과 한약과 합성의약품 병용투여하는 경우 합성의약품만 투여했을 때 보다 높은 제균 효과를 보이지만 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다(Fig. 3). 포함된 연구들 간의 이질성은 56%로 중등도의 이질성이 있는 것으로 분석되었다. Chua 등의 연구<sup>9</sup>에서는 실험군의 제균효과가 10% 가량 우수하게 나타났지만 통계적 유의성은 없다는 결론이 나왔으나, 이후 하위군 분석을 추가로 시행한 결과 32-46세(65명)의 연령대의 실험군에서 제균율이 현저히 감소된 것으로 보고하였다. 그러나 해당 하위군에 대한 구체적 결과값을 제시하지 않아 메타분석을 시행할 수 없었다. Higuchi 등의 연구<sup>10</sup>에서는 실험군 30명 중 26명이 제균되어 87%의 제균율을, 대조군 32명 중 19명이 제균되어 59%의 제균율을 보였다. Shmuelly 등의 연구<sup>11</sup>에서는 실험군과 대조군의 제균율 차이에 통계적 유의성이 없었으나, 성별을 통한 하위군 분석을 수행하여 여성 실험군에서만 크레베리가 유의미한 제균효과를 보인다고 결론내렸다. 여성에서 실험군의 제균율은 43명 중 41명(95.3%), 대조군에서는 53명 중 46명(86.8%)이었으며, 남성에서는 실험군 46명 중 34명(73.9%), 대조군 35명 중 28명(80%)에서 제균된 것으로 나타나, 오히려 실험군에서 제균율이 낮은 것으로 보고되었다.

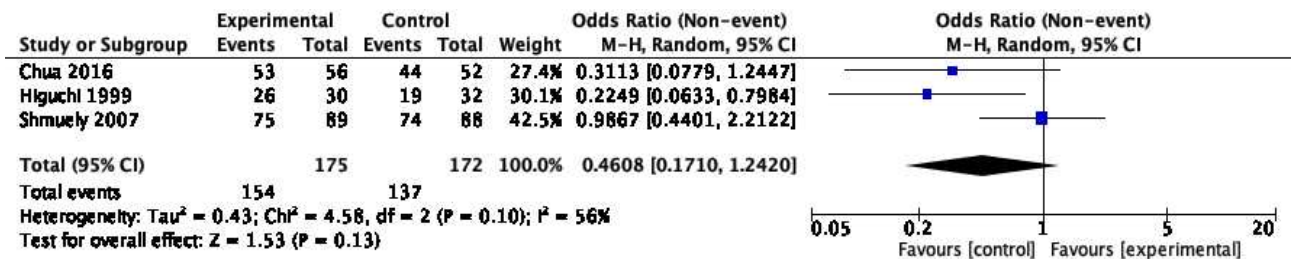


Fig. 3. Forest plot of eradication rate effect of combination administration of herb and synthetic medicine product containing amoxicillin

(2) 조직학적 중증도 점수

조직학적 중증도 점수는 You 등의 연구<sup>12</sup>에서 1999년, 2003년 두 번의 내시경을 이용하여 평가되었다. *H. pylori* 혈청양성이 나온 사람은 실험군에서 283명, 대조군에서 283명이었다. 그 중에서 조직학적 중증도 점수 6점 이상인 대상자의 비율과 3점 이상인 대상자의 비율 두가지로 나누어 분석이 이루어졌다. 1999년에 조직학적 중증도 점수가 3점 이상의 비율은 실험군에서 75.2%, 대조군에서 67.7%였으며, 6점 이상의 비율은 각각 19.9%, 14.5%였다. 2003년에 평가하였을 경우 3점 이상의 비율은 실험군에서 74.3%, 대조군에서 66.1%이며, 6점 이상의 비율은 각각 41.1%, 30.3%로 측정되었다.

(3) 이상반응 발생율

메타분석 결과 이상반응 발생율은 실험군과 대조군 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었으며, 두 연구 간 이질성 역시 없는 것으로 분석되었다(Fig. 4). Chua 등의 연구<sup>9</sup>에서는 두 군 간 매스꺼움, 상복부 통증, 설사, 입이 쓴 것, 변비와 같은 이상반응 발생의 유의한 차이는 관찰되지 않았지만, 실험군에서 설사가 유의미하게 많이 발생하는 것으로 나타났다. Higuchi 등의 연구<sup>10</sup>에서는 실험군에서 4건의 설사, 대조군에서 4건의 설사와 1건의 복부 통증이 보고되었다. 그러나 두 연구 모두 두 군 간에 이상반응 발생율에 통계적인 차이가 없었다.

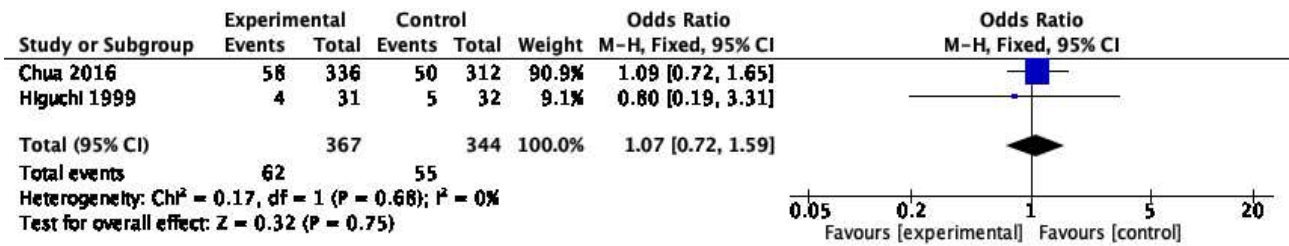


Fig. 4. Forest plot of adverse effect of combination administration of herb and synthetic medicine product containing amoxicillin

### IV. 고찰

본 연구는 한약과 amoxicillin을 포함한 합성의약품의 병용투여가 *H. pylori* 제균율 및 각종 부작용에 미치는 임상적 효과를 입증하기 위해 선행 연구들을 종합하여 메타분석 및 체계적 고찰을 시행한 것이다. 메타분석 결과 한약과 합성의약품의 병용투여는 합성의약품 단독투여보다 통계적으로 유의미하게 제균율을 높이지 못하는 것으로 나타났다(Fig.3). 그러나 포함된 연구들 간의 이질성이 높고, 일부 문헌에서 하위군 분석을 통해 한약의 병용투여가 특정 성별<sup>11)</sup> 혹은 연령대<sup>9)</sup>에서 통계적으로 유의미하게 제균효과를 높인다고 보고한 것으로 보아 한약의 병용투여가 제균율 상승에 도움이 될 가능성이 존재한다.

안전성에 대해서 살펴본 결과 한약과 합성의약품 병용투여군과 합성의약품 단독투여군 간에 이상반응 발생률에 통계적으로 큰 차이가 없는 것으로 나타났다(Fig.4).

*H. pylori*는 전 세계 인구의 최대 50%까지 영향을 미치는 그람 음성 나선 모양의 박테리아로, 개발 도상국에서 더 높은 유병율을 보인다<sup>2,13)</sup>. *H. pylori*는 만성 또는 위축성 위염, 소화성 궤양, 위 림프종 및 위암의 가장 중요한 원인이다. 표준 치료로 유럽소아소화기영양학회와 북미소아소화기영양학회의 치료지침이 사용되고 있다.<sup>1)</sup> 14일동안의 proton pump inhibitor, amoxicillin 및 clarithromycin을 포함한 삼중요법은 *H. pylori* 제균에 대한 일차 치료법으로 추천된다<sup>2)</sup>.

본 연구에서 한약투여군의 대조군으로 설정했던 amoxicillin을 포함한 합성의약품군에는 4가지 약물이 포함되었다. 포함된 약물은 amoxicillin, omeprazole, esoprazole, clarithromycin으로, 각 연구마다 다르게 조합되어 투여되었다. Amoxicillin은 일차 진료 환경에서 가장 일반적으로 사용되는 항생제 중 하나이며, *H. pylori* 감염을 비롯한 비노생식기 감염, 귀, 코 및 인후부 감염, 하기도 감염, 편도선염 및 피부 및 피부 구조 감염의 치료에 사용되는 합성의약품이다<sup>14)</sup>. Omeprazole은 성인의 소화성 궤양 질환의 단기 치료에 사용되며, 성인의 위궤양과 성인 및 소아의 위식도 역류 질환에도 투여된다<sup>15)</sup>. Eesomeprazole은 omeprazole의 이성질체로, 두 약은 동일하게 양성자펌프를 억제하는 기전을 통하여 위산 분비를 억제하는 효능을 갖는다. *H. pylori* 감염에 대한 제균요법 중 7일간의 esomeprazole 기반 삼중요법은 효과가 좋다고 밝혀진 바 있으며, 고용량의 esomeprazole은 탁월한 제균율을 보이지만 부작용이 증가할 수 있다는 단점이 있다.<sup>15)</sup> Clarithromycin은

다양한 *H. pylori* 감염을 포함한 폐렴, 부비동염, 인두염 및 편도선염과 같은 감염을 치료하는 데 일반적으로 사용된다. 특히 clarithromycin은 clarithromycin 내성 여부와 관계없이 삼중요법 프로토콜에서 *H. pylori* 감염을 치료하는 데 많이 사용된다<sup>16)</sup>.

본 연구 결과, 유효성 측면에서 한약과 amoxicillin을 포함한 합성의약품의 병용투여가 합성의약품 단독투여보다 통계적으로 유의미한 제균효과를 보이지는 못했다. 안전성 측면에서 한약을 병용투여하는 것은 이상반응 발생률에 있어 통계적으로 유의미한 변화를 도출하지 않았다.

제균율에 있어서 메타분석에 포함된 연구를 개별적으로 살펴보면, 포함된 연구 모두 실험군에서 제균효과가 높은 것으로 나타났으나 2개의 연구<sup>9,11)</sup>에서는 통계적 유의성이 없었고 Higuchi 등의 연구<sup>10)</sup>에서만 통계적 유의성이 있었다. 그러나 포함된 연구간의 이질성이 56%로 중등도 이상으로 나타났으며, 이는 한약과 합성의약품의 병용투여가 제균율을 향상시킬 수 없다고 결론을 명확히 내리기가 어렵다는 것을 시사한다. 세 연구 모두 제균율 측정에 요소호기검사를 활용하여 결과 도출의 방법론적 차이는 없었다. 하지만 각각의 연구에서 사용된 한약의 소재가 다르고, 투약된 군 설정에 있어서 합성의약품의 투여목적에 세부적인 차이가 존재할 수 있으며, 약의 종류 및 합성의약품과 한약의 복용기간이 통일되지 못하는 등 연구 설계 측면의 다양성에 기인하여 이질성이 높았을 가능성이 있다.

Chua 등의 연구에서는<sup>9)</sup> 다음과 같은 이유로 실험군에서의 제균 효과가 감소되었을 것으로 추정된다. 첫째는 투여용량 측면의 문제로, 해당 논문에서는 실험군 투여에 이용된 추출물의 용량 산정 근거를 명확하게 밝히지 않았다. 연구에 활용된 블루베리와 같은 베리류 식물들은 기존 실험연구 결과 용량 의존적으로 제균효과를 보일 수 있다<sup>17)</sup>. 하지만 실제 생체 이용률을 고려했을 때 해당 실험 연구에서 효과가 나타난 용량보다 임상 환경에서는 적은 용량이 투여되었을 가능성이 있다. 둘째는 불량한 복용순응도가 결과에 영향을 끼쳤을 가능성이다. 해당 연구에서는 연구대상자들이 5주의 복용 기간 동안 투약을 제대로 했는지에 대한 자료를 제시하지 않았다. 따라서 투여 기간 동안 환자들의 복용 순응도가 불량했을 가능성을 배제할 수 없고 이는 실제 효과의 감소를 유발할 수 있는 위험요소이다. 제시된 문제들을 해결하기 위해서는 임상적으로 인체에서 효과를 나타내기 위해 적정 용량을 탐구하는 연구가 선행되어야 하며, 투여된 기간이 비교적 긴 만큼 연구대상자들이 할당된 약을 제대로 투약하였는가에 대한 추적관찰 방안 등도 전제되

어야 한다.

Shmuelly 등<sup>11)</sup>의 연구에서는 연구 설계 측면에서 군 배정 방법에 대한 설명이 미흡하였고, 전반적인 비플림 위험성 또한 높다는 한계가 있다. 상기한 여러 한계점에도 불구하고, 하위군의 결과는 두 연구<sup>9,11)</sup> 모두 유의성이 높았다는 점에서 한약과 합성의약품의 병용투여가 좋은 제균 효과를 나타낼 것이라고 예측된다. Chua 등의 연구<sup>9)</sup>에서는 수치상으로 베리 추출물군과 amoxicillin을 포함한 합성의약품군이 통계적으로 유의한 차이가 존재하지는 않았으나, 연령에 따라 하위군을 나누어 분석하였을 때, 32-46세의 베리 추출물 투여군에서 임상시험 전후 제균율이 합성의약품군 보다 현저히 증가하는 것을 보였다. 하지만 제균율이 정확한 수치로 제시되어 있지 않아 비교가 불가능하다는 한계가 있었다.

Chua 등의 연구<sup>9)</sup>에서 사용한 블루베리의 *in vitro* 연구 결과 주요성분인 안토시아닌(anthocyanin)은 높은 산소 라디칼 흡수용량 값을 가지고 있어 혈관 신생 억제 및 항죽상동맥경화 활성, *H. pylori*에 대한 높은 항산화 효과가 있다<sup>18,19)</sup>. 본 연구 결과에서는 베리 추출물군과 amoxicillin 포함 합성의약품군 병용투여 시 제균율의 차이가 존재하지 않았지만, *in vitro* 연구에서는 *H. pylori*를 억제하는 경향을 보였다. Shmuelly 등의 연구 결과<sup>11)</sup>에서도 *H. pylori*의 제균 측면에서 크랜베리군과 위약군, 합성의약품 단독투여군 간의 유의미한 차이를 보이지 않았으나, 하위군 분석 결과 크랜베리를 추가하는 것이 여성에게서 유의미한 제균을 향상시킬 수 있는 것으로 나타났다. 기존 연구에서 크랜베리 내에 풍부하게 함유된 프로안토시아닌, 폴리페놀이 *H. pylori*의 증식을 억제해주고, 항부착활성을 높여 주며<sup>20)</sup> 항생제와 크랜베리 제제의 조합이 *H. pylori*의 제균율을 개선한다는 것이 밝혀졌다<sup>21)</sup>. 실험연구의 결과와 Shmuelly 등의 연구결과가 다른 이유는 실험연구와 임상연구에서 사용되는 용량의 차이에서 기인하였을 가능성이 있다. 유의한 효과도 출된 Higuchi 등의 연구<sup>10)</sup>에서도 합성의약품 단독투여보다 오수유탕을 병용투여 하는 것이 부작용 및 항생제 내성을 증가시키지 않으면서 더 높은 제균효과를 보였다. 또한 오수유탕의 병용투여는 제균요법 도중 발생하는 구역감, 소화불량, 입이 쓴 증상 등의 이상반응을 완화시키는 것으로 나타났다. 이러한 효과는 오수유탕이 말초혈류속도를 증진시키고<sup>22,23)</sup> 위점막의 울혈, 미란, 부종을 경감시킨다는<sup>24)</sup> 선행 연구들을 통해 그 기전을 추측할 수 있다. 특히 이러한 오수유탕의 효과는 한의학적으로 비위허한(脾胃虛寒)의 변증(辨證)으로 분류되는 환자들에게 더 효과적이라는 연구가 존재했다<sup>25)</sup>. 그러나 현 시점까지의 선행 연구들은 오수유탕 자체의 제균효과보다는 제균요법 도중 발생하는 이상반응 관리에 초점이 맞춰져 있어, 주된 질병을 목표로 하지 않았다는 한계가 있다.

제균율에 있어 연구들 간의 이질성이 중등도로 높은 경향을 보였으며, 1개의 연구에서만 통계적으로 유의한 값이 도출되었다.

또한 통계적 유의성을 밝히지 못한 2개의 연구에서도 특정 연령 혹은 특정 성별에서 유의성 있는 결과가 나타났다. Chua 등의 연구<sup>9)</sup>에서는 32-46세 연령에서 제균율이 통계적으로 의미있는 결과가 있었던 것으로 보고되었다. 그러나 해당 연령에서의 제균율의 구체적인 통계값을 제시하지 않았으며, 해당 결과가 같은 연령대에서 실험군과 대조군을 비교한 것인지 혹은

실험군 내에서 해당 연령대군과 타 연령대군을 비교한 것인지 등 자세한 사항이 기술되어 있지 않다는 한계가 존재한다. 32 ~ 46세 연령대 분석에서 의미있는 제균율 결과를 보고했다는 것은 한약투여가 연령군에 따른 선택적인 효과가 나타날 가능성을 암시한다. 따라서 향후 해당 연령대를 고려한 연구설계를 통해 한약의 제균효과를 규명하는 것이 필요하다. Shmuelly 등의 연구<sup>11)</sup>에서는 여성만을 대상으로 하였을 때 실험군의 95.3%, 대조군의 86.8%에서 성공적인 제균이 된 것으로 나타나 한약 병용을 했을 때 더 높은 제균 성공을 하는 것으로 나타났다. 반면에 남성만을 대상으로 하였을 때에는 실험군의 73.9%, 대조군의 80%에서 제균율이 나타나 서로 엇갈리는 결과가 나타났다. 두 연구 모두 연구설계 및 보고 수준이 낮아 특정 하위그룹에서 한약이 제균율을 높인다고 결론내리기는 어려우며, 향후 정교한 연구 설계를 통해 결과를 보완하는 작업이 필요할 것이다.

이와 더불어 블루베리, 크랜베리 및 오수유탕과 같은 한약 소재에 대한 선행 실험연구의 긍정적 결과를 제시한 근거들을 고려하였을 때, 적정 용량의 사용, 한약 소재의 단일화 등의 적절한 조건을 갖춘 임상시험이 이루어진다면 보다 신뢰성 있는 결과가 도출될 것으로 기대된다.

이상반응 발생율을 메타분석한 결과, 두 연구 모두 실험군과 대조군 간에 통계적으로 유의미한 차이가 없었다. 즉 안전성 측면에서 합성의약품과 한약을 병용 투여하는 것이 합성의약품을 단독으로 투여했을 때 보다 이상반응 발생률을 높이지 않았다고 볼 수 있다.<sup>9,10)</sup> 이는 한약의 병용 투여가 합성의약품의 부작용을 줄여주는 효과는 없으나, 한약의 투여로 인해 추가적인 안전성 문제가 유발되지는 않는 것으로 추정된다.

조직학적 중증도 점수를 기준으로 본 You 등의 연구<sup>12)</sup>는 2 가지 합성의약품(amoxicillin, omeprazole), 마늘, 비타민 3 가지 중재와 각각에 대응되는 위약을 2×2×2형태의 요인설계방식으로 총 8개의 군으로 나누어 진행하였다. 혈청검사 상 *H. pylori* 양성이 나온 환자들(n=2258)은 다시 amoxicillin과 omeprazole의 합성의약품군(n=1,130), 위약군(n=1,128)으로 나누어져 각각 2주 복용 후 요소호기검사를 시행하였고, 이후 합성의약품 처치가 이루어진 군에서 요소호기검사 양성이 나온 환자들(n=382)을 대상으로 같은 약을 2주 더 복용하도록 조치하였다. 첫 번째 치료가 끝난 후 혈청검사 상 음성을 포함한 모든 대상에게 마늘 추출물과 비타민 보조제, 각각의 위약을 투여하기 시작하여 약 7.3년 간 복용하게 하였으며, 1999년과 2003년에 두 번의 조직검사를 시행하였다.

마늘의 *H. pylori*에 대한 항균효과에 대한 *in vitro* 연구에서는 마늘이 *H. pylori*에 대한 항균효과가 있음을 보고한 바가 많으나<sup>26,27)</sup>, *in vivo*에서는 마늘이 *H. pylori*의 제균율에 아무 영향을 끼치지 않는 것으로 보고된 바가 많으며<sup>28,29)</sup> 1개의 연구에서 위염 증상 감소에 긍정적인 효과를 보고하였다<sup>26)</sup>. 그러나 해당 연구에서도 위염 증상 호전에는 효과가 있었지만 *H. pylori*의 수에는 영향을 끼치지 못했다는 한계가 존재하였다.

또한 마늘의 allicin이 필수 단백질의 SH기 결합을 차단하고 막 단백질의 SH기를 파괴하여 박테리아의 증식을 억제한다는 보고가 있다<sup>27)</sup>. Allicin은 보관 기간과 온도에 영향을 받는 물질로, 특히 고온에서 보관될수록 빠르게 유효농도가 감소한다<sup>27)</sup>. 연구가 진행된 Shandong 지역은 여름에 30도가 넘는 높은



기온이 나타나, 연구가 7년 이상 진행되는 동안 약을 투여받는 환자들은 마늘 추출물을 장기간 보관하여 복용하면서 진행되었다. 이 환자들이 마늘 추출물을 어떻게 보관했는지, 언제 복용 했는지, 어떤 방식으로 복용했는지 등과 관련된 자료가 제시되어 있지 않다<sup>12)</sup>. 이러한 현실적인 문제로 인해 마늘의 상태가 실험 결과에 영향을 끼쳤을 가능성이 존재한다. 따라서 allicin의 농도가 감소된 마늘추출물을 오랫동안 복용했을 가능성이 있기 때문에 큰 제균효과가 없었을 가능성을 배제할 수 없다. 또는 앞서 *in vivo* 연구의 사례에서 실제 제균효과의 유의성이 없었다는 것을 보았을 때, 마늘 추출물 자체의 효과가 실제로 잘 나타나지 않거나, *in vitro* 환경에서는 그 효과가 잘 드러나나 *in vivo*와 우리 몸에서는 그에 비해 효과가 감소할 수 있을 것으로 추측된다.

You 등의 연구는 다음과 같은 한계로 인하여 근거의 양적 합성에 어려움이 있었다. 첫째, 마늘의 복용시점에 연구대상자 간 차이가 있었다. 둘째, 항생제는 *H. pylori* 제균을 위해 투여된 반면 마늘은 제균 목적으로 투여되지 않았기 때문에 두 군간의 제균율을 비교하는 것은 본 연구의 목적에 부합하지 않았다.

결론적으로, 메타분석에 포함된 3개의 연구 중 1개의 연구<sup>10)</sup>에서 amoxicillin을 포함한 합성의약품 단독 투여에 비해 한약과 합성의약품을 병용투여하는 것이 제균효과가 보다 우수한 것으로 나타났으며, 이상반응 발생율은 두 군간 차이가 없었다. 그러나 각 연구들의 설계 및 보고방법의 한계로 인하여 명확한 결론을 도출하기에는 근거가 불충분하였다. 첫째, *H. pylori*와 한약, 합성의약품과 관련된 연구의 수가 절대적으로 적었다는 점, 둘째, 한약의 소재가 모두 달랐으며 장기간 투여한 군들도 많이 존재했기 때문에 한약의 질 관리 또한 쉽지 않았다는 점, 셋째, 결과 지표가 통일되는 연구들이 적어 근거 합성에 어려움이 있었다는 점, 넷째, 연구 설계와 관련해서 질적으로 비풀림 위험이 높은 연구들이 다수 존재했다는 점 등이다. 또한 4개 연구 모두에서 단일 한약재가 아닌 복합물이 이용되었기 때문에 여러 복합물간의 밝혀지지 않은 상호작용이 존재할 수 있다는 점이다. 앞으로의 이러한 한계들을 보완한 설계로 좀 더 많은 수의 임상시험이 수행되는 것이 필요하다.

## V. 결 론

본 연구에서는 4개의 연구에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 *H. pylori* 감염에 대한 한약과 amoxicillin을 포함한 합성의약품의 병용투여의 유효성 및 안전성을 확인할 수 있었다.

1. 메타분석 결과 한약과 합성의약품의 병용투여가 합성의약품 단독투여 혹은 한약 위약 및 합성의약품 병용투여 군보다 통계적으로 유의미한 제균효과를 보이지 않았다.
2. 한약과 합성의약품의 병용투여는 합성의약품의 단독투여에 비해 이상반응 발생율을 증가시키지 않았다.

3. 1.의 결론에도 불구하고 메타분석에 포함된 연구들 간에 이질성이 높다는 점, 일부 문헌에서 하위군 분석을 통해 통계적으로 유의미한 제균율 개선을 보고한 점, 중재로 이용된 한약들이 기존 실험 연구에서 *H. pylori* 제균에 긍정적인 효과를 보인 점 등은 향후 한약과 합성의약품의 병용투여가 *H. pylori* 감염치료의 유용한 치료 선택지가 될 수 있음을 시사한다.

## 감사의 말씀

이 연구는 보건복지부의 지원을 받아 보건산업진흥원 과제(HF20C0002)의 지원을 받아 수행되었습니다.

## References

1. Parikh NS, Ahlawat R. Helicobacter Pylori. [Updated 2020 Aug 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534233>
2. Kim N, Kim JJ, Choe YH, Kim HS, Kim JI, Chung IS. Diagnosis and treatment guidelines for Helicobacter pylori infection in Korea. The Korean journal of gastroenterology. 2009;54(5):269-78.
3. Bae SH, Jin MH, Park SE, Hong SH. Case Study of Western-Oriental Medication Combination Treatment for Helicobacter pylori Infection. Journal of physiology & pathology in Korean Medicine. 2012;26(3):381-5.
4. Park JK. Can Hybrid Therapy Be an Alternative to the First-line Regimen for Helicobacter pylori Infection? The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2020;20(4):257-60.
5. Kim YJ, Chung WC. Eradication Therapy for Helicobacter pylori with Diagnostic Test for Clarithromycin Resistance. The Korean Journal of Helicobacter and Upper Gastrointestinal Research. 2019;19(4):225-30.
6. Yen CH, Chiu HF, Huang SY, Lu YY, Han YC, Shen YC, Venkatakrisnan K, Wang CK. Beneficial effect of Burdock complex on asymptomatic Helicobacter pylori-infected subjects: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. Helicobacter. 2018; 23(3):e12469.
7. Hu FL, Cheng H, Zhang XZ, An HJ, Sheng JQ, Lü NH Xie Y, Chen ZS, Xu JM, Hu NZ, Zheng PY, Zhang L, Zhang LX, Zhang SS, Tao L, Zhang ZY, Cui MH, Yang GB, Wang BM, Jiang K, Yang Q, Gao HJ. Jinghuaweikang capsules combined with triple therapy in the treatment of Helicobacter pylori associated gastritis and duodenal ulcer and analysis

- of antibiotic resistance: a multicenter, randomized, controlled, clinical study. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2012;92(10):679–84.
8. Feng LY, Yao XX, Jiang SL. Effects of killing *Helicobacter pylori* quadruple therapy on peptic ulcer: a randomized double-blind clinical trial. *World journal of gastroenterology*. 2005;11(7):1083–6.
  9. Chua CS, Yang KC, Chen JH, Liu YH, Hsu YH, Lee HC, et al. The efficacy of blueberry and grape seed extract combination on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised controlled trial. *International journal of food sciences and nutrition*. 2016;67(2):177–83.
  10. Higuchi K, Arakawa T, Ando K, Fujiwara Y, Uchida T, Kuroki T. Eradication of *Helicobacter pylori* with a Chinese herbal medicine without emergence of resistant colonies. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(5):1419–20.
  11. Shmueli H, Yahav J, Samra Z, Chodick G, Koren R, Niv Y, et al. Effect of cranberry juice on eradication of *Helicobacter pylori* in patients treated with antibiotics and a proton pump inhibitor. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(6):746–51.
  12. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Mansour SC, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(14):974–83.
  13. Kim BJ, Kim JG. Epidemiology and Pathophysiology of *Helicobacter Pylori* Infections in Korea. *Korean J Med*. 2015;89(2):133–41.
  14. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. 2020 Aug 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29489203.
  15. Shah N, Gossman W. Omeprazole. [Updated 2020 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539786/>
  16. Patel PH, Hashmi MF. Macrolides. [Updated 2021 Feb 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>
  17. Matsushima M, Suzuki T, Masui A, Kasai K, Kouchi T, Takagi A, et al. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23 Suppl 2:S175–80.
  18. Zafra–Stone S, Yasmin T, Bagchi M, Chatterjee A, Vinson JA, Bagchi D. Berry anthocyanins as novel antioxidants in human health and disease prevention. *Molecular nutrition & food research*. 2007;51(6):675–83.
  19. Chatterjee A, Yasmin T, Bagchi D, Stohs SJ. Inhibition of *Helicobacter pylori* in vitro by various berry extracts, with enhanced susceptibility to clarithromycin. *Mol Cell Biochem*. 2004;265(1–2):19–26.
  20. Nowack R. Cranberry juice— a well-characterized folk-remedy against bacterial urinary tract infection. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157(13–14):325–30.
  21. Shmueli H, Burger O, Neeman I, Yahav J, Samra Z, Niv Y, Sharon N, Weiss E, Athamna A, Tabak M, Ofek I. Susceptibility of *Helicobacter pylori* isolates to the antiadhesion activity of a high-molecular-weight constituent of cranberry. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;50(4):231–5.
  22. Ueda J, Ohya E, Udagawa K, Hara A, Fukui M, Yamagishi H, Nakazawa T, Yasuda T, Ohsawa K. Effect of Kampo medicines on the peripheral blood flow rate of betamethason-induced Oketsu syndrome mice by laser Doppler flow meter. *Yakugaku Zasshi*. 2004;124(6):365–9.
  23. Kano Y, Zong QN, Komatsu K. Pharmacological properties of galenical preparation. XIV. Body temperature retaining effect of the Chinese traditional medicine, goshuyu—to and component crude drugs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1991;39(3):690–2.
  24. Ishida K. Kampo medicines as useful therapeutic agents in clinical practice of neurology: case reports & representative medicines. *Rinsho Shinkeigaku*. 2013;53(11):938–41.
  25. xióng WW, qiàn L, niú LZ. 70 cases of chronic gastritis with *Helicobacter pylori* infection of spleen stomach deficiency cold type treated by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. *Chinese Journal of Ethnopharmacology*. 2017;26(03):121–3.
  26. O’Gara EA, Maslin DJ, Nevill AM, Hill DJ. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. *Journal of applied microbiology*. 2008;104(5):1324–31.
  27. Cañizares P, Gracia I, Gómez LA, García A, Martín De Argila C, Boixeda D, et al. Thermal degradation of allicin in garlic extracts and its implication on the inhibition of the in-vitro growth of *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog*. 2004;20(1):32–7.

28. Graham DY, Anderson SY, Lang T. Garlic or jalapeño peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(5):1200-2.
29. Aydin A, Ersöz G, Tekesin O, Akçiçek E, Tuncyürek M. Garlic oil and *Helicobacter pylori* infection. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(2):563-4.