

상기도 감염 환자의 amoxicillin 대비 한약의 효과에 대한 체계적 문헌고찰 : PubMED를 중심으로

곽승연^{1#}, 정설¹, 조은지¹, 정의민^{2*}

1 : 상지대학교 한의과대학, 2 : 상지대학교 한의과대학 내과학교실

Systematic Review on the Effects of Herbal Medicine Compared to Amoxicillin in Patients with Upper Respiratory Tract Infection : Focusing on PubMED

Seung Yeon Gwak^{1#}, Seol Jeong¹, Eun Ji Cho¹, Ui Min Jerng^{2*}

1 : College of Korean Medicine, Sangji University

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

ABSTRACT

Objective : This study aims to examine the effectiveness and safety of herbal medicines in upper respiratory tract infection by conducting systematic review against amoxicillin.

Methods : Relevant randomized controlled trials (RCTs) published by December 2020 were searched in PubMED database. Study selection was conducted according to the PRISMA guideline. The Risk of Bias of the RCTs were evaluated based on the Cochrane criteria. Study selection and bias assessment were conducted independently by two researchers, and the third party was involved if there is a disagreement.

Results : Three RCTs were included. Meta-analysis was not performed due to different specific disease and outcome measurements among the included studies. Herbal medicine showed statistically significant improvement in symptoms and endoscopic findings compared to amoxicillin in acute rhinosinusitis. In addition, herbal medicine showed statistically significant improvement in symptoms and a smaller dose of additional antibiotics in acute tonsillitis. However, herbal medicine showed no significant effects compared to amoxicillin in chronic sinusitis patients after functional endoscopic sinus surgery. In terms of adverse events, no significant difference was observed between the herbal medicine group and the amoxicillin group in all studies.

Conclusion : Herbal medicine might be more effective than amoxicillin in the treatment of upper respiratory tract infection. Nevertheless, it is hard to clear that conclusion due to the fact that the collected studies were conducted on different specific diseases and herbal medicine, and that the included studies had flaws in the research methodology.

Key words : Upper respiratory tract infection, herbal medicine, amoxicillin, Systematic review

I. 서 론

상기도감염은 기도의 상부, 즉 코, 부비동, 인두, 후두 등에 발생하는 감염증으로, 인후통, 편도염, 인두염, 후두염, 부비

동염, 중이염, 감기 등이 포함된다^{1, 2)}. 바이러스에 의한 감염이 가장 많으며, 세균감염이 그 다음으로 많은 것으로 알려져 있다. 중국에서 발열 또는 독감 증상을 보이는 환자의 81.7%는 바이러스 감염이고, 11.6%는 세균 감염이며, 6.7%는 혼합

*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 : Seung Yeon Gwak, College of Korean Medicine, Sangji University.

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

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

감염으로 인한 것으로 밝혀졌다³⁾. 급성 상기도 감염에서 항생제를 투여하는 것은 병의 경과를 단축시키거나 세균성 합병증을 예방하지 못하며, 부작용 및 항생제 내성을 일으켜 의료비용을 증가시킨다고 알려져 있다^{1, 4)}. 이에 따라 국가적인 차원에서 항생제 사용지침을 개발하는 등 적절한 항생제 처방을 위한 노력이 지속되고 있다⁵⁾. 그럼에도 불구하고 바이러스성 상기도감염은 때때로 급성 중이염, 부비동염, 폐렴과 같은 세균성 합병증을 동반할 수 있다⁶⁾. 또한 급성 편도염의 5~15%는 *Streptococcus pyogenes* 등의 세균에 의해 발생되며, 세균성 감염 후에 류마티스열, 급성 사구체신염, 편도농양, 인두뒤편양 등의 심각한 합병증이 초래될 수 있다. 급성 세균성 부비동염은 급성 바이러스성 부비동염 환자의 0.5~2% 정도에서 이차적으로 발생하고, 악화되는 경우 눈이나 중추신경계의 합병증이 유발될 수 있다^{1, 5)}. 따라서 급성 상기도 감염의 일부는 적절한 항생제 치료가 요구된다.

아목시실린(amoxicillin)은 광범위 그람양성균 및 일부 그람 음성균의 치료에 활용되는 항생제로, 주로 *Streptococcus species*와 *Haemophilus influenzae* 등의 균주를 치료하는데 사용된다⁷⁾. 특히 우리나라에서 아목시실린은 급성 세균성 부비동염 및 세균성 인두편도염 환자에서 초기 경험적 1차 항생제이며, 화농성 연쇄상 구균(*S. pyogenes*)으로 인한 급성 인두편도염의 2차 치료제로 권고되고 있다⁵⁾.

최근 축연탕(逐淵湯)⁸⁾ 및 청인후 구강정(淸咽喉含片)⁹⁾을 비롯한 각종 한약이 급성 편도염과 만성 부비동염 등의 상기도 감염에 효과가 있다는 연구가 다수 보고되고 있으며, 한약 치료의 기전을 탐구하기 위한 연구^{10, 11)}도 활발하게 진행 중이다. 갈근탕, 마황탕을 비롯한 6개 한약 처방의 급성 바이러스성 상기도감염 치료 기전을 탐구한 연구에서는 한약에 바이러스 복제를 억제하고 염증 반응의 신호 전달을 억제하는 여러 활성 분자가 포함되어 있다고 보고하였다¹⁰⁾. 상기도 감염 치료에서 한약 투여가 amoxicillin 등의 항생제와 비교하여 유효성과 안전성이 우수하다는 근거가 규명된다면 불필요한 항생제 오남용과 그로 인한 내성 증가 등의 문제를 해결하는데 도움이 될 가능성이 있다. 그러나 현재까지 상기도 감염에 대한 한약의 효과를 검증하기 위해 통상적으로 시행되는 치료방법인 amoxicillin 등의 항생제 요법과 비교하여 체계적 문헌고찰을 수행한 연구는 존재하지 않는다. 따라서 본 연구에서는 상기도 감염에서의 한약의 효과와 안전성을 amoxicillin을 포함한 합성의약품과 대비하여 체계적 문헌고찰을 수행함으로써 살펴보고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 분석 문헌 선정 기준

2020년 12월 26일 기준으로 PubMed에서 검색되는 논문 중 상기도감염 환자를 대상으로 한약과 amoxicillin의 치료 효과를 비교한 연구를 대상으로 하였다. 연구 대상으로는 한국표준질병·사인분류에서 상기도감염(상병코드 : J00-J06, J30-39)에 해당하는 상병명 전체를 포함하였다. 중재로는 한약 단독 투여 혹은 합성의약품에 대한 위약과 한약의 병용 투

여를 포함하였다. 중재의 제형, 투약 방식, 복용 기간, 투여 횟수에는 제한을 두지 않았다. 비교중재로는 amoxicillin을 포함한 합성의약품 단독 투여 혹은 한약에 대한 위약과 실험군과 동일한 구성의 합성의약품 병용 투여를 포함하였다. 실험군으로 한약과 amoxicillin을 제외한 합성의약품의 병용투여, 대조군으로 한약 위약과 amoxicillin 그리고 실험군과 동일한 합성의약품을 병용투여한 연구 또한 한약과 amoxicillin의 효과를 비교할 수 있는 연구설계이므로 분석 논문으로 포함하였다. 결과지표에는 제한을 두지 않았고, 연구 유형으로는 무작위 대조 시험 연구만을 선정하였다.

2. 자료 수집 방법 및 문헌 선정

자료 수집은 국외 데이터베이스인 PubMed를 이용하였다. PubMed는 미국 국립의학도서관에서 제공하는 생명과학 및 보건 의학 분야 문헌에 관한 대표적인 온라인 데이터베이스이다. PubMed는 약 3200만 개 이상의 방대한 논문 정보를 제공하고 있고 다양한 검색 필터 기능을 활용하여 목적에 따라 효율적으로 문헌을 수집할 수 있어, 국내외에서 가장 많이 사용하고 있는 데이터베이스 중 하나이다¹²⁾. 따라서 체계적 문헌고찰을 수행한 많은 연구들에서 문헌 수집을 위한 핵심 데이터베이스로써 PubMed가 이용되고 있다¹³⁾. 이러한 특징을 활용하여 본 연구에서도 PubMed 데이터베이스의 논문을 수집하여 분석하였다. 검색에는 PubMed에서 제공하는 “Medical Subject Headings(Mesh) Term”과 “text word”의 2가지 filter를 활용하였다. 연구 대상에 대한 검색어로 한약과 관련된 용어(예시 : “Plants, medicinal”, “Phytotherapy”, “herbal medicine” 등)와 amoxicillin과 관련된 용어(예시 : “Amoxycillin”, “Amoxicilline”, “hydroampicillin” 등)를 포함하여 검색을 실시하였다. 한약 관련 용어, amoxicillin 관련 용어 각각은 OR 연산자를 이용하였고, 한약과 amoxicillin 각 용어 분류 간에는 AND 연산자를 이용하여 검색을 실시하였다. 문헌 선정은 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis(PRISMA) 가이드라인에 따라 수행되었다¹⁴⁾. 2명의 연구자가 독립적으로 논문 제목 및 초록을 확인하여 문헌을 1차로 선별하였고, 전문을 확보하여 선정 기준에 부합하는 연구를 2차로 선별하였다. 두 연구자 간의 합의를 통하여 최종적으로 포함될 문헌을 선택하였고, 서로 의견이 불일치할 경우 제 3자가 개입하여 토의를 통해 다수결로 결정하는 과정을 거쳤다.

3. 비뒤림 위험(risk of bias) 평가

무작위 대조군 시험 연구의 질 평가는 Cochrane Risk of Bias criteria에 따라 수행되었다¹⁵⁾. 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불충분한 결과자료, 선택적 보고, 그 외 비뒤림의 6가지 항목에 대하여 비뒤림 위험 정도를 높음, 낮음, 불확실의 3개 범주로 평가하였다. 2명의 연구자가 독립적으로 비뒤림 위험을 평가하였고, 의견이 불일치할 경우 제 3자가 개입하여 토의를 통해 다수결에 따라 결정하였다.

4. 데이터 추출

각 연구에서 제시하고 있는 주요 결과변수 및 결과 값을 대상으로 문헌고찰을 실시하였다. 2개 이상의 논문에서 동일한 결과변수를 제시하였을 경우에는 해당 변수에 대한 메타분석을 시행하였고, 그렇지 않을 경우에는 체계적 문헌고찰만을 수행하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정

검색식을 이용하여 검색한 논문은 총 67편이었다. 이 중 논문 제목 및 초록을 확인하여 증례보고, 실험연구, 관찰연구 등 무작위 대조 시험이 아닌 연구와 합성의약품만 사용된 연구, 한약만 사용된 연구 등을 제외하고 1차로 선별하여 총 16개의 논문을 선정하였다. 이후 논문의 모든 내용을 확인하여 본 연구 주제와 관련 없는 대상(질병)을 제외하여 최종적으로 총 3편¹⁶⁻¹⁸⁾의 무작위 대조연구를 선정하였다. 문헌 선택에 대한 흐름은 Fig. 1과 같다.

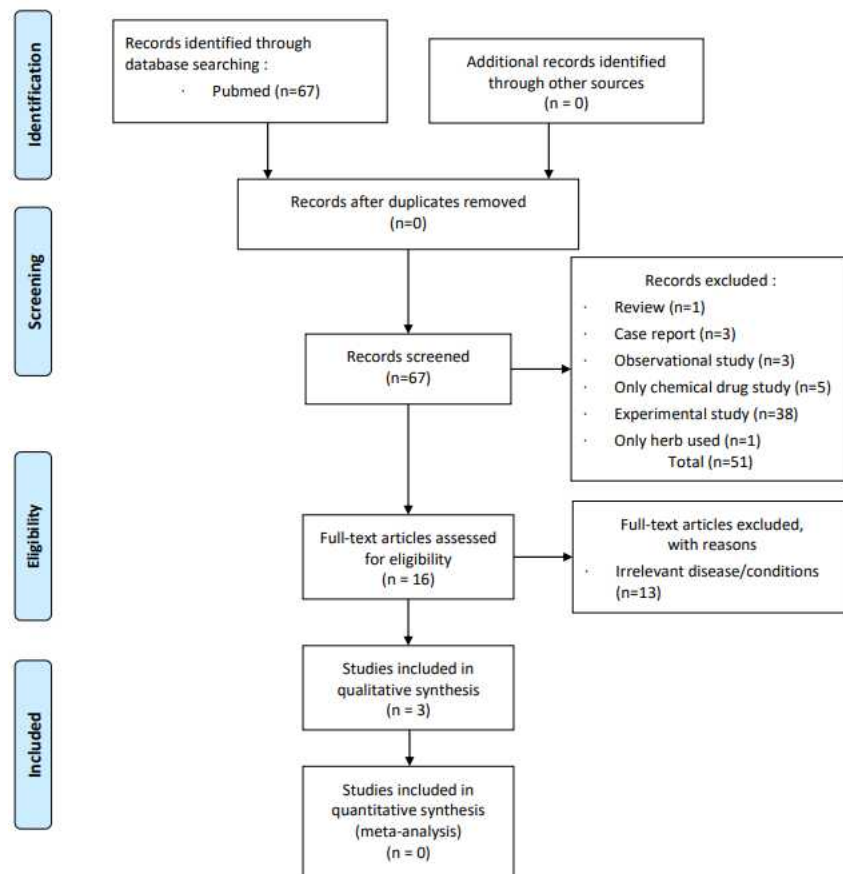


Fig 1. PRISMA (Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis) flow diagram for effect comparison of herbal medicine and synthetic drugs including amoxicillin for upper respiratory tract infection, n : number

2. 연구 분석

1) 비뚤림 위험

Cochrane에서 제시한 비뚤림 위험 평가 도구를 이용하여 3개 연구의 비뚤림 위험을 평가하였다. 평가 결과는 Fig. 2와 같다. 무작위 배정 방법에 대해 3개의 연구 중 2개^{16, 18)}가 비뚤림 위험이 낮은 것으로 나타났으며, 1개의 연구¹⁷⁾는 무작위 배정 방법을 보고하지 않아 비뚤림 위험이 불확실하였다. 배정 순서 은폐 방법은 2개의 연구^{16, 18)}에서 적절한 방법을 제시하였고, 1개의 연구¹⁷⁾에서는 방법을 제시하지 않아 비뚤림 위험이 불확실하였다. 연구대상자 및 연구자에 대한 눈가림은 1개의 연구¹⁶⁾에서 이루어지지 않아 비뚤림 위험이 높았으며, 2개의

연구^{17, 18)}에서 적절하였다. 평가자에 대한 눈가림은 1개의 연구¹⁶⁾에서 이루어지지 않아 비뚤림 위험이 높았으며, 다른 1개의 연구¹⁷⁾에서는 보고되지 않아 불확실하였다. 나머지 1개의 연구¹⁸⁾에서는 적절하게 이루어졌다. 불완전한 결과에 대한 비뚤림은 3개의 연구¹⁶⁻¹⁸⁾ 모두 비뚤림 위험이 낮았다. 선택적 결과 보고에 대해 2개의 연구^{16, 17)}에서 일부 평가지표에 대한 결과 값을 누락하여 비뚤림 위험이 높았고, 1개의 연구¹⁸⁾에서는 비뚤림 위험이 낮았다. 2개의 연구¹⁶⁻¹⁸⁾ 모두 기타 비뚤림 위험에 대해서는 낮게 평가되었다.

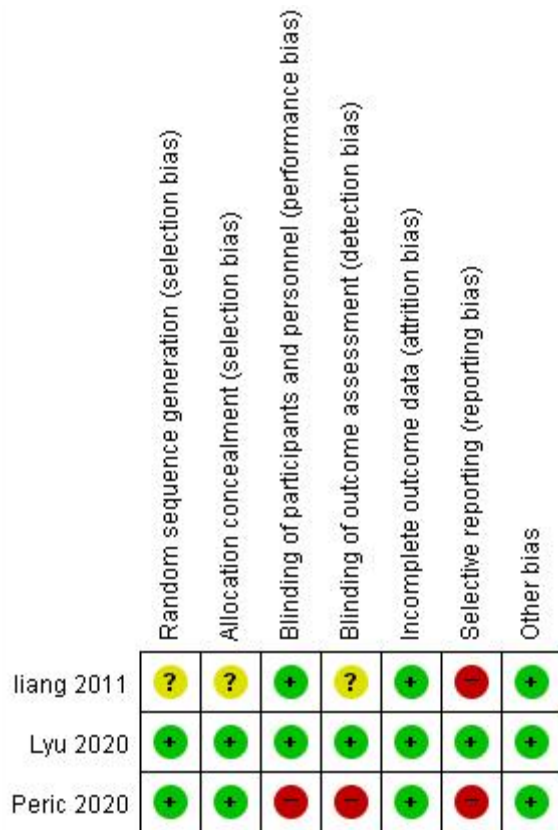


Fig 2. Risk of bias summary.
 +: low risk of bias; -: high risk of bias, ?: unclear risk of bias.

Table 1. Composition of intervention herb.

First Author (Year)	Herb Components
Peric (2020)	Pelargonii radix (<i>Pelargonium sidoides</i> DC.)
Lyu (2020)	Taraxaci herba (<i>Taraxacum platycarpum</i> Dahlst.) (蒲公英) Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix (<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.) (虎杖) Patriniae Radix (<i>Patrinia villosa</i> (Thunb.) Duf.) (北败酱) Scutellariae Barbatae Herba (<i>Scutellaria barbata</i> D,Don) (半枝莲)
Liang (2011)	① Changyi-san(蒼耳散) extract granules capsule (a) Angelicae Dahuricae Radix (<i>Angelica dahurica</i> Bentham et Hooker f.) (白芷) 16g (b) Magnolia Bud (<i>Magnolia biondii</i> Pamp.) (辛夷) 8g (c) Xanthii Fructus (<i>Xanthium strumarium</i> L.) (蒼耳子) 4g (d) Menthae Herba (<i>Mentha canadensis</i> L.) (薄荷) 1g ② Houttuyniae herba (<i>Houttuynia cordata</i> Thunb.) (魚腥草)

4) 실험군/대조군 설계

분석에 포함된 3개의 연구 중 2편의 연구는 3개의 군으로 연구가 수행되었고^{17, 18)}, 나머지 1편의 연구는 2개의 군으로 수행되었다¹⁶⁾. Peric 등의 연구는 한약 투여군과 amoxicillin 투여군의 두 군으로 수행되었고¹⁶⁾, Liang 등의 연구는 한약과 amoxicillin 위약 병용 투여군, 한약 위약과 amoxicillin 투여군, 한약 위약과 amoxicillin 위약 투여군의 세 군으로 수행되었다¹⁷⁾. Lyu 등의 연구는 amoxicillin 위약과 한약 투여군, 한약 위약과 amoxicillin 투여군, 한약과 amoxicillin 투여군의 세 군으로 수행되었다¹⁸⁾. 또한 각 중재별 투여 일수를 살펴보면,

2) 연구 대상

분석에 포함된 3개 연구 중 2개의 연구에서는 비부비동염 환자를 대상으로^{16, 17)}, 1개의 연구에서는 급성 편도염 환자를 대상으로 연구를 수행하였다¹⁸⁾. Peric 등과 Liang 등의 연구는 모두 비부비동염 환자를 대상으로 하였는데, Peric 등의 연구는 경도에서 중등도 단순 급성 세균성 비부비동염 환자를 대상으로¹⁶⁾, Liang 등의 연구는 기능적 내시경 부비동 수술을 진행한 만성 비부비동염 환자를 대상으로 연구를 수행하였다¹⁷⁾.

3) 중재 종류

각 연구에서 실험군 중재로 이용된 한약의 구성 한약재를 정리하면 Table 1.과 같다. Peric 등의 연구에서 사용된 중재는 단일 약재로 이루어진 반면¹⁶⁾, Lyu 등의 연구에서는 4가지 약재로 이루어진 중성약(reyanning mixture; 热炎宁合剂)이 활용되었다¹⁸⁾. 또한 Liang 등의 연구에서는 4가지 약재로 이루어진 한약 과립제(蒼耳散)와 더불어 魚腥草 추출물 (*Houttuyniae Herba*)이 함께 이용되었다¹⁷⁾.

2개의 연구에서는 모든 투여 약물의 투여 일수가 같은 반면^{16, 18)} liang 등의 연구에서는 한약과 amoxicillin간 투여기간의 차이가 존재했다¹⁷⁾. 즉, 실험군에서는 amoxicillin 위약과 한약을 4주간 복용하고 이후 한약을 4주간 더 복용하였고, 대조군에서는 한약 위약과 amoxicillin을 4주간 복용하고 이후 한약 위약을 4주간 더 복용하였다¹⁷⁾. Lyu 등의 연구에서는 비교 중재로 설정된 amoxicillin 외에, 연구 중 실험군과 대조군 연구대상자 모두 기본 중재를 3일 이상 복용한 후에도 증상이 개선되지 않거나 계속 악화되는 경우 levofloxacin을 경구 복용하도록 하였다¹⁸⁾.

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 (Mean ± SD*)	Control (Mean ± SD)	
Peric (2020)	Uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis	Herbal drug for 10 days (n=25)	Amoxicillin for 10 days (n=25)	① Total symptom score ② Individual symptom scores for each symptom (a) Nasal obstruction (b) Rhinorrhea (c) Postnasal drip (d) Facial pain/pressure (e) Loss of the sense of smell ③ Endoscopic findings (a) Total endoscopic score (b) Individual endoscopic signs (a) Mucosal edema (b) Mucopurulent secretion	① 12.2±1.2 ② (a) 2.1±0.4 (b) 3.0±0.8 (c) 2.8±0.6 (d) 2.1±0.3 (e) 2.0±0.5	① 15.8±2.0 ② (a) 3.1±0.7 (b) 3.4±0.8 (c) 3.0±0.7 (d) 3.0±0.6 (e) 3.2±0.6	③ (a) 3.9±0.7 (b) 2.2±0.4 (b) 1.8±0.6	③ (a) 5.8±0.7 (a) 2.8±0.5 (b) 3.0±0.5	No adverse event
Lyu (2020)	Acute tonsillitis	Herbal drug + placebo for 7 days (n=47)	Amoxicillin + placebo for 7 days (n=46)	① Recovery rate (%) ② Recovery time (h) ③ Fever relieving time (h) ④ Levofloxacin dosage (g/person) ⑤ Symptom-free rate (%) (a) Fever (b) Sore throat (c) Red and swollen tonsils ⑥ The rate of WBC † recovery to normal range (%)	① 74.5 ② 100 (a) 80.9 (b) 91.5 ⑥ 87.9	① 63 (a) 100 (b) 65.2 (c) 71.7 ⑥ 71.7	② 136.06±49.35 ③ 26.25±20.50 ④ 1.0385	② 18.46±18.18 ③ 38.35±34.88 ④ 1.0375	Increased ‡ ALT (1/1) Increased § ECG QT interval (1/0)
Liang (2011)	Chronic rhinosinusitis	Herbal drug + placebo for 4 weeks, followed by herbal drug for 4 weeks (n=33)	Amoxicillin + placebo for 4 weeks, followed by placebo for 4 weeks (n=34)	① Rhinosinusitis Outcome Measure-31 ② Endoscopic score ③ Second minimal cross-sectional area of the nasal cavity ④ Computed tomography score ⑤ Bacterial culture rate (%)	① 56.1 ⑤ 58.8	① 138.03±108.89 ② 4.7±2.37 ③ 0.62±0.22 ④ 9.58±5.37	① 100.44±68.36 ② 4.65±1.91 ③ 0.59±0.2 ④ 8.91±3.3	Not reported	
									① Rhinosinusitis Outcome Measure-31 ② Endoscopic score ③ Second minimal cross-sectional area of the nasal cavity ④ Computed tomography score ⑤ Bacterial culture rate (%)

*SD : Standard Deviation, † WBC : white blood cell, ‡ ALT : alanine aminotransferase, § ECG : Electrocardiogram

5) 평가 지표 및 주요 결과

(1) 단순 급성 세균성 비부비동염

Peric 등의 연구¹⁶⁾는 경도에서 중등도 단순 급성 세균성 비부비동염 환자를 대상으로 한약과 amoxicillin 단독요법의 효과를 비교하기 위한 목적으로 수행되었다. 결과평가를 위하여 임상적 평가, 세균학적 평가, 안전성의 세 측면에서 평가가 이루어졌다. 임상적 평가를 위한 변수로는 평균 및 일일 총 증상 점수(Total symptom score, TSS), 각 증상별 개별 증상 점수, 내시경 검사결과가 활용되었다. 총 증상 점수와 각 증상별 개별 증상 점수 평가에는 코막힘, 콧물, 후비루, 안면 통증/압박, 후각상실의 5가지가 포함되었고, 내시경 검사결과에는 총 내시경 검사점수(Total endoscopic score, TES)와 각 징후별 내시경 검사점수가 포함되었다. 내시경 검사에 활용된 징후는 점막 부종, 점액 농성 분비물 2가지였다.

연구 결과 한약은 amoxicillin보다 급성 세균성 비부비동염 환자에게 우수한 효과를 보였다. 임상적 평가 측면에서 한약군은 amoxicillin군에 비해 모든 평가지표에서 더 나은 개선을 보였다. TSS, 코막힘·안면통증 및 압박·후각상실 증상, TES, 점막 부종·점액 농성 분비물에서 통계적으로 유의한 감소를 보였다($p < 0.001$). 임상적 평가변수 중 콧물($p = 0.248$), 후비루($p = 0.679$) 증상 개선에 있어서는 두 군간 통계적 유의성은 없었다. 또한 10일 동안 두 군의 일일 총 증상 점수를 비교하였을 때, 7일차부터 10일차까지 한약군의 점수가 amoxicillin군과 비교하여 통계적으로 유의미한 더 나은 개선을 보였다($p < 0.001$). 세균학적 평가 측면에서 한약군은 *Streptococcus pneumoniae* ($p < 0.001$), *Haemophilus influenzae* ($p = 0.016$), *Moraxella catarrhalis* ($p = 0.031$) 등의 균주에서 치료 전에 비해 통계적으로 유의한 양성 검출 비율의 감소를 보인 반면, amoxicillin군은 *S. pneumoniae*($p = 0.002$), *H. influenzae* ($p = 0.031$) 등의 균주에서 치료 전보다 통계적으로 유의한 양성 검출의 비율 감소를 보였다.

(2) 기능적 내시경 부비동 수술을 진행한 만성 비부비동염

Liang 등의 연구¹⁷⁾는 만성 비부비동염 환자의 기능적 내시경 부비동 수술(Functional endoscopic sinus surgery; FESS) 후 관리를 위한 한약의 효과를 탐구하기 위한 목적으로 수행되었다. 결과평가를 위하여 CRSOM-31 (Chinese version of the Rhinosinusitis Outcome Measure), 비내시경을 통해 산출한 내시경 검사 점수, 음향 비강 통기도 검사에서의 MCA2 (second minimal cross-sectional area), 비강 면봉 채취 배양을 통해 산출된 세균배양율, 컴퓨터 단층 촬영 스캔 점수(Computed Tomography score)의 5가지 평가변수가 설정되었다. 컴퓨터 단층 촬영 스캔 점수의 경우 컴퓨터 단층 촬영을 통해 영상을 얻은 좌·우 각 6개 총 12개 부위에 등급을 매겨 산출되었다. 1차 평가지표로는 비부비동염 환자의 삶의 질 평가에 광범위하게 이용되는 설문지인 RSOM-31의 중국어 판인 CRSOM-31이 활용되었다.

연구 결과 한약군과 amoxicillin군 모두 기능적 내시경 부비동 수술 후 만성 비부비동염 환자의 관리 측면에서 유의미한 이득을 보이지 못했다. 한약군과 amoxicillin군 모두 수술 전·후 CRSOM-31, MCA2, 내시경 검사점수, 컴퓨터 단층 촬영 스캔 점수에 있어 유의미한 군간 차이를 보이지 않았다.

수술 직후 8주간 한약을 투여한 결과 MCA2가 통계적으로 유의미하게 증가하였다($p = 0.009$). 반면에 수술 직후 4주간 amoxicillin을 투여한 군에서는 MCA2가 증가하였으나 수술 전과 비교하여 통계적으로 의미가 없었다($p = 0.527$). 컴퓨터 단층촬영 점수의 경우 두 군 모두에서 점수가 감소하였지만, 한약군에서는 수술 전과 비교하여 통계적 유의성이 없었으나($p = 0.056$), amoxicillin군에서는 수술 전에 비해 점수가 유의미하게 감소하였다($p = 0.01$). 세균배양율의 경우 수술 전에 비해서 수술 후에 amoxicillin군에서는 유의미하게 증가하였으나($p = 0.0001$), 한약군에서는 경미하게 증가하였다($p = 0.197$).

(3) 급성 편도염

Lyu 등의 연구¹⁸⁾는 급성 편도염 환자의 치료에 amoxicillin과 비교하여 한약의 효과와 안전성을 탐구하기 위한 목적으로 수행되었다. 결과평가를 위하여 1차 평가변수로 질병 회복률 및 회복시간, 항생제 사용량의 2가지가 설정되었다. 2차 평가변수로는 정상 체온 도달 시간, 개별 증상 소실률, 백혈구 수 회복률의 3가지가 포함되었다. 개별 증상 소실률 평가를 위해 관측된 개별 증상은 발열, 인두통, 편도 부기 3가지로, 치료 3일차 및 치료 후 총 2회 평가되었다. 이의 평가변수로는 안전성 관측을 위한 활력징후 및 실험실검사 등이 포함되었다. 항생제 사용량의 경우 연구기간동안 연구대상자가 사용한 levofloxacin의 총량과 투여 환자 수가 보고되었다.

연구 결과 급성 편도염 환자에 있어 한약은 질병 회복률 및 회복시간, levofloxacin 사용량, 정상 체온 도달 시간, 개별 증상 소실률, 백혈구 수 회복률의 모든 평가지표에서 amoxicillin보다 우수한 효과를 나타냈다. 특히 질병 회복률($p < 0.05$) 및 질병 회복 시간($p = 0.03$), levofloxacin 사용량($p < 0.01$), 치료 3일차 발열의 개선($p < 0.05$), 치료 후 편도 부기의 개선($p = 0.03$) 측면에서 한약의 효과는 amoxicillin과 비교했을 때 통계적으로 유의미하게 우수하였다. 한약군에서는 47명 중 13명에서, amoxicillin군에서는 46명 중 16명에서 levofloxacin이 추가 투여되었다. 반면, 정상 체온 도달 시간, 치료 3일차 인두통 및 편도 부기의 개선, 치료 후의 인두통 개선, 백혈구 수 회복률의 측면에서 한약은 amoxicillin에 비해 우수한 효과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

6) 안전성

Peric 등의 연구에서는 두 군 모두 부작용이 발생하지 않았고¹⁶⁾, Liang 등의 연구에서는 안전성에 관한 보고가 이루어지지 않았다¹⁷⁾. Lyu 등의 연구에서는 실험군과 대조군 각 1건씩 총 2건의 부작용이 발생하였다. 실험군 중 1명에게서 ALT의 상승, 심전도상 Q-T간격의 증가가, 대조군 중 1명에게서 ALT의 상승이 보고되었다. 그러나 Lyu 등은 실험군에서 발생한 부작용은 지방간(fatty liver)에 의한 것으로, 대조군에서 발생한 부작용은 음주에 의한 것으로, 연구와는 무관한 현상으로 판단한다고 보고하였다¹⁸⁾.

IV. 고찰 및 결론

본 연구는 상기도 감염의 치료에 있어 기존에 널리 사용되는

약물인 amoxicillin과 비교하여 한약의 효과를 탐구하기 위해 현재까지의 연구들을 종합하여 체계적 문헌고찰을 시행하였다. 분석 결과 한약은 amoxicillin보다 상기도감염의 치료에 효과적인 중재일 잠재성이 있다. 그럼에도 불구하고, 수집된 연구가 서로 다른 질병 및 한약을 대상으로 진행되었다는 점, 포함된 연구들이 연구 방법론적 측면에서 결함이 존재한다는 점 등으로 인해 한약이 amoxicillin보다 상기도감염 치료에 효과우위를 보인다고 명확하게 결론내기는 어려웠다. 잠재성을 확인한 본 연구 결과를 기반으로 추후 양질의 임상연구가 누적된다면 상기도 감염 치료에서 한약의 amoxicillin 대체 가능성에 대한 보다 의미 있는 결론이 도출될 것으로 기대된다.

성인 비부비동염은 코막힘/폐쇄/울혈 혹은 콧물(전/후비루), 안면 통증/압박, 후각 상실 혹은 감소 중 2개 이상의 증상으로 특징되는 코와 부비동의 염증성 질환으로, 이환기간이 12주를 넘지 않으면 급성으로, 12주를 넘으면 만성으로 분류된다¹⁹. 우리나라의 비부비동염 유병률은 증상을 기준으로 진단한 경우 10.78%, 내시경을 기준으로 진단한 경우 1.2%에 달한다²⁰. 최근에는 비부비동염에 魚尾草를 이용한 비강세척에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석이 진행되는 등 한약 관련 연구가 활발하게 이루어지고 있다²¹.

Peric 등의 연구¹⁶에서 급성 세균성 비부비동염 치료에 활용된 *P. sidoides*는 남아프리카 지역의 전통의약품으로 설사, 이질 등 위장관 질환을 치료하는데 주로 사용되었으나, 현대적으로 항균·항바이러스·면역조절 효과가 연구되어 현재에는 호흡기 질환에 널리 쓰이는 생약제제이다²². 선행 임상 연구에서 *P. sidoides*는 감기²³, 부비동염²⁴ 및 급·만성 상기도 감염²⁵에 효과적이라는 것이 보고되었다. 또한 위약과 비교하여 *P. sidoides*의 급성 호흡기 감염 치료 효과를 탐구한 체계적 문헌고찰에서는 성인의 급성 부비동염과 감기 증상의 완화에 효과적일 수 있으나 포함된 문헌들의 낮은 질로 인하여 한계가 존재한다고 결론지은 바 있다²⁶. 세균성 비부비동염 환자에서 가장 빈번하게 관찰되는 균주로는 *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*가 있고²⁷, 이전 실험 연구에서 *P. sidoides*가 이들 세 균주에 대해 세균 성장 억제 기전을 통한 항균 효과가 있다는 것이 보고되었다²⁸.

Liang 등의 연구¹⁷에서 FESS 후 만성 비부비동염 환자의 관리에 활용된 중재 중 하나인 창이산(蒼耳散)은 《제생방(濟生方)》에 수록된 처방으로, 산풍제습(散風除濕), 선폐투근(宣肺透竅), 청리비규(淸利鼻竅)의 효능이 있어 코 질환에 다용된다²⁹. 다수의 임상 연구에서는 창이산 및 그 가감방이 비염 또는 부비동염 치료에 효과가 있다는 것이 보고되었다³⁰⁻³⁵. 이러한 효과는 창이산의 luteolin, naringenin, β -sitosterol 등 57개 유효성분이 mitogen-activated protein kinase 1(MAPK1), Interleukin 6 등의 72개 표적에 작용함으로써 비염을 치료한다는 선행 실험 연구를 통해 그 기전을 추측해 볼 수 있다³⁶. 해당 연구에서 이용된 또 다른 중재인 어성초는 항균³⁷, 항바이러스³⁸ 효과가 밝혀진 약재로, 선행 임상 연구 결과 코 점막의 충혈과 부기 및 부비동 폐쇄를 감소시킴으로써 급만성 비염에 효과적인 것으로 보고되었다³⁹. 이전 실험 연구들을 종합한 리뷰 논문에 따르면 어성초는 nuclear transcription factor kappa B 및 MAPK 경로를 억제하고 염증성 사이토카인과 케모카인 수치를 감소시킴으로써 염증 및 산화적 스트레

스를 조절하는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다⁴⁰.

Liang 등의 연구 결과 한약과 amoxicillin 모두 위약에 비하여 유의미한 이득을 보이지 못했다. 연구진은 이러한 결과가 이전 연구⁴¹에서도 동일하게 발견된 현상으로, 만성 비부비동염 환자가 좋지 않은 약리학적 반응을 보이는데서 기인하는 것으로 보인다고 분석하였다⁴². 많은 외과 의사들이 수술 후 비강이 세균 감염에 취약하다고 믿기 때문에 FESS 이후 단기 항생제 치료를 많이 사용한다⁴³. 그러나 2020년 국제비과학회에서 발행한 비부비동염 치료 권고안에서는 수술 후 단기적 항생제 사용은 현재 근거의 낮은 질로 인하여 추천되지 않으며, 더욱 큰 규모의 무작위 대조 임상시험이 필요하다고 언급하고 있다¹⁹. 따라서 Liang 등의 연구는 설계상 적합하지 않은 중재가 대조군으로 설정되었고, 결론적으로 창이산과 어성초는 위약에 비해 유의미한 이득을 보이지 못했다는 한계가 있다¹⁷. 따라서 앞으로 시행되는 연구에서는 수술 후 관리에 추천되는 중재인 장기간의 corticosteroid¹⁹를 대조군으로 설정하고, FESS 후 환자의 관리에 유의미한 이득을 보일 만한 다른 한약이 실험군 중재로 설정되어야 할 것이다.

편도염은 대개 자연에서 감염되는 목의 상부에 위치한 편도 조직의 염증으로, 임상 양상은 병인에 따라 다르나 일반적으로 발열, 연하통, 연하 곤란, 편도 홍반 등이 나타난다. 급성 감염은 주로 학령기 아동에게 발생하지만, 연령과 무관하게 발생할 수 있다. 급성 세균성 편도염은 종종 바이러스 감염 이후에 발생하며, 일반적으로 편도와의 폐색 혹은 염증을 포함한다⁴⁴. 374건의 기존 문헌을 분석한 연구에서는 한약을 포함한 한의치료가 성인 급성 편도염 치료에 있어 효과적이고 실용적이라고 보고하였다⁴⁵. 최근에는 네트워크 약리학 및 분자 도킹을 통해 생강분말의 소아 만성 편도염 치료기전을 규명하고¹³, 소아 급성 인두염 및 편도염으로 인한 인두통에 대한 한약 복합물인 개후검(開喉劍, Kai-Hou-Jian) 분사제의 무작위 대조 임상시험이 계획되는 등 다양한 연구가 이루어지고 있다⁴⁶.

Lyu 등의 연구¹⁸에서 급성 편도염 치료에 활용된 중재인 Reyanning mixture는 한의학적으로 청열해독(淸熱解毒)의 효능이 있어 화농성 편도선염, 급성 인후염, 급성 기관지염 및 단순폐렴 등의 호흡기 염증에 활용되는 한약으로, 동물 실험 결과 항염증·해열·거담 등의 효과가 규명되었다⁴⁷. 이러한 배경에 기반하여 Lyu 등의 연구에서는 급성 편도염 환자 중에서도 풍열외범증(風熱外犯證), 폐위열성증(肺胃熱盛證)의 한의변증으로 분류된 환자를 연구 대상으로 선정하였다¹⁸. 문헌고찰에 포함된 연구 외에 각종 임상 연구에서도 Reyanning mixture는 상기도 감염에 임상적 효과가 있는 것으로 나타났다⁴⁸⁻⁵⁰. 최근 연구에서는 네트워크 약리학적 분석을 통해 Reyanning mixture가 각종 리간드 및 Interferon gamma, Interleukin 10, Tumor Necrosis Factor alpha, p53, C-reactive protein 등의 표적에 작용함으로써 항염증 효과를 가진다고 밝혔다^{51, 52}.

따라서 본 연구를 통해 상기도 감염 치료에 한약이 amoxicillin보다 효과적일 수 있다는 것을 확인하였으나, 다음 몇 가지 한계로 인하여 명확한 유효성을 입증하기에는 근거가 불충분하였다.

첫째, 본 연구에 포함된 상기도 감염 하위 질환이 서로 달

랐다. 상기도감염 내에 여러 상병명이 존재하는데, 각 상병별로 충분한 문헌이 수집되지 않아 결과를 합성하기 어려웠다. 둘째, 각 연구의 증재로 활용된 한약의 종류 또한 동일하지 않았다. 따라서 특정 한약이나 특정 성분 자체의 효과를 밝히기에는 근거가 부족하였다. 셋째, 비뿔림 측면에서 분석에 포함된 무작위 대조 시험 연구들의 방법론적인 결함이 존재하였다. 환자 및 평가자에 대한 눈가림 측면에서 Peric 등의 연구는 눈가림이 결과평가에 영향을 미칠 것으로 예상되는 연구설계임에도 불구하고 눈가림이 시행되지 않았고¹⁶⁾, Liang 등의 연구에서는 환자 및 평가자에 대한 눈가림이 수행되었다는 언급은 존재하였으나 그에 대한 구체적인 방법이나 지속성에 대한 설명이 누락되었다¹⁷⁾. 이외에 Peric 등의 연구에서는 결과평가 변수 중 일일 총 증상 점수에 대한 구체적인 수치가 제시되지 않아 선택적 결과 보고의 위험성이 존재하였으며¹⁶⁾ Liang 등의 연구는 무작위 배정순서 방법에 대한 구체적인 방법이 제시되어 있지 않았고 배정은폐에 대한 내용도 보고되지 않았다¹⁷⁾.

결론적으로 분석에 포함된 각 연구들의 대상 및 증재의 이질성과 연구수행에서의 질적인 결함으로 인하여 근거를 합성하는데 어려움이 있었다. 따라서 향후에는 동일한 상병과 소재에 대하여 더 많은 연구 수행이 이루어져야 할 것이며, 연구수행 측면에서의 질적 개선이 이루어져야 할 것이다. 연구 목적에 따라 적절한 방법을 활용하여 무작위 배정순서를 생성하고 제3자를 통한 중앙 무작위화 방식을 활용하여 배정순서 은폐를 수행해야 한다. 또한 적절한 위약을 활용하여 연구대상자 및 연구자의 눈가림을 유지시켜야 하며 평가자 눈가림을 주의하여 올바르게 수행하거나 객관적 평가지표를 활용하여 눈가림의 영향을 최소화할 필요가 있다. 추가적으로 프로토콜에서 제시한 평가지표에 대한 결과를 모두 서술하여 선택적 결과보고가 이루어지지 않도록 해야 한다. 위와 같은 방법을 통해 비뿔림 위험을 최소화함과 동시에 구체적인 수행 과정을 연구에 명시하여 추후 올바른 비뿔림 평가가 수행되도록 해야 할 필요가 있다. 또한 공통된 평가지표를 설정함으로써 근거합성이 용이하게 이루어지도록 해야 할 것이다. 예를 들어 Peric 등과 Liang 등의 연구 모두 비부비동염을 대상으로 했음에도 불구하고 주관적 증상 평가 지표가 각각 TSS와 CRSOM-31로 상이하다^{16), 17)}. 이는 비부비동염 연구에서 공통되는 문제로, 현재 출판된 만성 비부비동염 연구들 간에 평가 지표에 상당한 이질성이 존재하여 메타분석에 어려움이 있다는 보고가 있다⁵³⁾. 따라서 앞으로의 임상연구에서 비부비동염 한약 연구에 적용된 주관적 증상 평가 지표인 MSS(major symptom score) 혹은 SNOT-20, 22 (Sino-Nasal Outcome Test-20, 22) 등을 활용한다면 근거 합성에 도움이 될 것으로 보인다⁵⁴⁾. 이러한 사항들이 충족된다면 보다 더 개선된 수준의 연구가 축적되어, 의미 있는 체계적 문헌고찰과 메타분석 결과가 도출될 것으로 기대한다.

감사의 말씀

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

References

1. Kim SW. Upper respiratory infections in adults. *Journal of the Korean Medical Association*. 2010 ; 53 (1) : 10-9.
2. Thomas M, Bomar PA. Upper Respiratory Tract Infection. [Updated 2020 Oct 28]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2021 Jan-. Available from : URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532961/>
3. Tang J, Chen J, He T, Jiang Z, Zhou J, Hu B, et al. Diversity of upper respiratory tract infections and prevalence of *Streptococcus pneumoniae* colonization among patients with fever and flu-like symptoms. *BMC Infect Dis*. 2019 ; 19(1) : 24.
4. Choi WJ, Yim ES, Kim TH, Suh HS, Choi KC, Jeong UJ. Analysis of Factors Related to the Prescription of Antibiotics for the Acute Upper Respiratory Infection. *Health policy and management*. 2015 ; 25(4) : 256-63.
5. Yoon YK, Park CS, Kim JW, Hwang KR, Lee SY, Kim TH, Park DY, Kim HJ, Kim DY, Lee HJ, Shin HY, You YK, Park DA, Kim SW. Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Acute Upper Respiratory Tract Infections. *Korea Centers for Disease Control and Prevention*. 2017 : 1-26
6. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *The Lancet*. 2003 ; 361(9351) : 51-9.
7. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. [Updated 2020 Aug 27]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from : URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>
8. Li YQ, Zhang CH, Zang CP, Gu SY. Clinical study of Chinese Medicine fumigation combined with "Zhuyuan Decoction" in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2020 ; 34(1) : 5-9.
9. Yu JI, Xuan ZY, Ruan Y, Zhang HY, Shi KH, Guo Y. Clinical study on Qinghouyan lozenge in treatment of acute pharyngitis. *China journal of Chinese materia medica*. 2015 ; 40(2) : 351-5.
10. Eng YS, Lee CH, Lee WC, Huang CC, Chang JS. Unraveling the Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine: Formulas Against Acute Airway Viral Infections as Examples. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2019 ; 24(19) : 1-23
11. He HA, Wang X, Chen YT, Song Z, Zhang BQ. Mechanism of Shengjiang Powder in treating chronic tonsillitis in children based on network pharmacology and molecular docking. *China journal of Chinese materia medica*. 2021 ; 46(4) : 877-84.

12. Qi X, Yang M, Ren W, Jia J, Wang J, Han G, Fan D. Find duplicates among the PubMed, EMBASE, and Cochrane Library Databases in systematic review. *PLoS One*. 2013 ; 8(8) : e71838.
13. Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med*. 2007 ; 4(3) : e78.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009 ; 6(7) : e100097.
15. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]* : The Cochrane Collaboration ; 2011. Available from : URL : https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-to-ol#h_p_A3wRibpWRbdy.
16. Perić A, Gaćeša D, Barać A, Sotirović J, Perić AV. Herbal Drug EPs 7630 versus Amoxicillin in Patients with Uncomplicated Acute Bacterial Rhinosinusitis: A Randomized, Open-Label Study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2020 ; 129(10) : 969-76.
17. Liang KL, Su YC, Tsai CC, Lin JS, Jiang RS, Su MC. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of rhinology & allergy*. 2011 ; 25(3) : 170-5.
18. Lyu J, Yang C, Wang LX, Xie YM, Yu XQ, Gu L, Gao F, Zhang JX, Yu XK. Randomized double-blind parallel controlled multicenter trial of Reyanning Mixture in treatment of acute tonsillitis. *China journal of Chinese materia medica*. 2020 ; 45(14) : 3282-91.
19. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020 ; 58(Suppl S29) : 1-464.
20. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. *Rhinology*. 2016 ; 54(4) : 329-35.
21. Wang D, Tian T, Liao C, Liu T, Tang G, Tian L. Effects of *houltuynia cordata thunb.* on rhinosinusitis by nasal irrigation: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 ; 99(51) : e23634.
22. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medicinal use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *Journal of ethnopharmacology*. 2008 ; 119(3) : 420-33.
23. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore*. 2007 ; 3(6) : 573-84.
24. Schapowal A, Heger M. EPs® 7630 Lösung (Umckaloabo®) bei Sinusitis. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2007 ; 28(02) : 58-65.
25. Heil C, Reitermann U. Atemwegs-und HNO-Infektionen: Therapeutische erfahrungen mit dem phytotherapeutikum Umckaloabo®. *Therapiewoche Pädiatrie*. 1994 ; 7 : 523-5.
26. Timmer A, Günther J, Motschall E, Rücker G, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides* extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(10) : CD006323.
27. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1996 ; 116(2) : 316-21.
28. Uslu H, Yoruk O, Ayyildiz A, Aktan B. Antibacterial spectrum of Umckaloabo (*Pelargonium sidoides*) on upper airway infection agents. *Eur J Gen Med*. 2009 ; 6 : 245-8.
29. Wang YQ, Meng QL, Wei SH. *cang er san zhi liao bi xi rou xiao yi*. *Liaoning Journal of traditional Chinese Medicine*. 1982(12) : 33.
30. Tan ZL, Zhang YJ. *cang er san jia jian zhi liao man xing bi yan 63 li*. *Journal of practical Chinese Medicine*. 2008(06) : 360.
31. Lu YQ. Modified Cang'er Powder for Sinusitis *lu you qiang*. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2004(06) : 521-2.
32. Le DF, Gao X. *cang er san jia wei zhi liao fu bi zuo yan de ji dian ti hui*. *Chinese Community Doctors*. 1996(09) : 29.
33. Zhao GC, Ren LJ. *cang er san jia wei zhi liao bi zuo yan 20 li*. *Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine*. 1992(04) : 32.
34. Li YY, Cai YM, Zhang YL, Jiang CF, Zheng CF. *cang er san jia wei zhi liao bi dou yan*. *Family Medicine*. 1996(24) : 44.
35. Wang XR, He J, Li, XM, Wang WH, Xie GM. *xin ding cang er san zhi liao bi zuo yan liao xiao guan cha*. *Traditional Chinese Medicine*. 1992(06) : 285-6.
36. Hu C, Li H, Wu L, Xiong Y. Mechanism of Cang'er Powder in Treatment of Rhinitis Based on Network Pharmacology. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*. 2020 ; 38(10) : 64-71.
37. Chen H, Yang C, Ke T, Zhou M, Li Z, Zhang M, Gong G, Hou T. Antimicrobial activity of secondary metabolites from *Streptomyces* sp. K15, an

- endophyte in *Houttuynia cordata* Thunb. Natural product research, 2015 ; 29(23) : 2223–5.
38. Hayashi K, Kamiya M, Hayashi T. Virucidal effects of the steam distillate from *Houttuynia cordata* and its components on HSV-1, influenza virus, and HIV. *Planta medica*, 1995 ; 61(03) : 237–41.
39. You Xj, Fang Jg, Liu Z, Zhen HT, Gao QX, Cui YH, Tao YLl. The clinical effect of Yuxingcao nasal drops to acute and chronic rhinitis. *Herald Med*, 2007 ; 11 : 1310–3.
40. Shingnaisui K, Dey T, Manna P, Kalita J. Therapeutic potentials of *Houttuynia cordata* Thunb, against inflammation and oxidative stress: A review. *Journal of ethnopharmacology*. 2018 ; 220 : 35–43.
41. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, Shiao JY, Su MC, Hsin CH, Lin JF. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. *American journal of rhinology*. 2008 ; 22(6) : 608–12.
42. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, Marple BF, Osguthorpe JD, Stankiewicz JA. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2003 ; 129(3) : S1–S32.
43. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *American journal of rhinology & allergy*. 2010 ; 24(4) : 306–9.
44. Doug S, Nina LS. Acute Tonsillitis. *Infectious Disorders – Drug Targets*. 2012 ; 12(4) : 271–6.
45. Fan CZ, Miao Q, Zhang Q, Fan MR, Liao X, Liu J, Li PH, Cong XD, Wang B. Advantages and evidence of Chinese medicine in prevention and treatment of adult acute tonsillitis. *China journal of Chinese materia medica*. 2017 ; 42(8) : 1430–8.
46. Ma YN, Zhong CL, Hu SY, Cai QH, Guo SX. Evaluation on immediate analgesic efficacy and safety of Kai-Hou-Jian spray (children's type) in treating sore throat caused by acute pharyngitis and tonsillitis in children: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2021 ; 22(1) : 216.
47. Lu R. Experimental study on main pharmacodynamics of Reyanning mixture. *Zhejiang Clinical Medical Journal*. 2009 ; 11(6) : 568–9.
48. Wang H, Chu Y, Liu Y, Tian W, Liu D, Zhuang S, Gao M, Li X, Quan X, Ran Z. Multicenter clinical research to treat the acute upper respiratory tract infection in children with Reyanning Mixture. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2019 ; 36(02) : 141–4.
49. Yuan J, Hu YX, Lu YR. The clinical research to treat the upper respiratory tract infection in children with Reyanning for 180 cases. *Sichuan Medical Journal*. 2014(02) : 219–21.
50. 5Fu EQ, Liu W, Sun RL, Nan YD. re yan ning he ji zhi liao gan mao lin chuang guan cha. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*. 2010(04) : 572–3.
51. Wang M, Tang ZS, Liu YR, Song ZX, Zhou R, Xu HB, Yu JG, Zhao ML, Zhuo JP. Mechanism Prediction and Anti-virus Compounds Selection of Reyanning Mixture in the Treatment of COVID-19 Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technologie. *Modern Chinese Medicine*. 2020 ; 22(04) : 484–91.
52. Yang A, Liu H, Liu F, Fan L, Liao W, Guo J, He K. Study of the Mechanism of the Reyanning Mixture Involved in Treating Novel Coronavirus Pneumonia Based on Network Pharmacology. *Natural Product Communications*. 2020 ; 15(9) : 1–12
53. Ting F, Hopkins C. Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018 ; 6(3) : 271–5.
54. Jang EH, Min SY, Kim JH. Review of Clinical Research for Herbal Medicine Treatment on Rhinosinusitis. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine*. 2018 ; 32(3) : 44–54.