

임신오조의 한약 치료 효과에 대한 무작위 대조군 임상 연구 고찰

대구한의대학교 한의과대학 부인과학교실
이지원, 안수연, 김동철

ABSTRACT

A Review of Randomized Controlled Trials on the Treatment Effects of Herbal Medicine for Hyperemesis Gravidarum

Ji-Won Lee, Soo-Yeon Ahn, Dong-Chul Kim
Dept. of Korean Obstetrics & Gynecology,
College of Korean Medicine, Daegu Haany University

Objectives: This study aimed to analyze randomized controlled trials on the effectiveness of herbal medicine for hyperemesis gravidarum.

Methods: We searched the randomized controlled trials that intervened oral herbal medicine treatment on hyperemesis gravidarum retrieved using seven domestic and foreign databases. Literature search was conducted on April 19, 2021.

Results: 185 studies were searched, and 7 were finally selected based on inclusion and exclusion criteria. All subjects were treated with western symptomatic treatment and in treatment group, additional oral herbal medicine was administered. Although the evaluation index was different for each study, all the indexes in the treatment group were significantly improved compared to the control group.

Conclusions: Herbal medicine treatment for hyperemesis gravidarum showed significant effectiveness compared to western symptomatic treatment. In the future, additional studies are needed to evaluate the safety of herbal medicine treatment.

Key Words: Hyperemesis Gravidarum, Herbal Medicine, Systemic Review

I. 서 론

입덧(morning sickness)은 임신 초기의 임신부 50% 이상이 경험하는 소화 장애 증상으로 오심, 구역 및 구토를 동반한다. 대부분 임신 18주 이내로 소실되고 체중감소나 영양소 결핍은 동반되지 않아 생리적인 변화로 보고 있다¹⁾. 그러나 구토가 하루 종일 지속되고 음식물 섭취가 불가하여 심한 체중감소, 탈수, 전해질 장애, 영양소 불균형, 기립성 저혈압 등을 동반하면서 구토를 유발할 수 있는 위염, 간염, 충수염, 신우신염, 뇌종양 등의 기타 질환이 배제된 경우 임신과다구토(hypermesis gravidarum) 또는 임신오조(妊娠惡阻)로 정의내린다. 임신오조가 장기간 지속되면 임신부의 건강 뿐만 아니라 태아의 발육에도 영향을 미칠 수 있어 적절한 치료가 필요하다²⁾. 치료는 수분 및 전해질을 교정하는 것이 기본이 되고 증상이 심하면 피리독신(Vitamin B₆), 도클렉틴(doxylamine, pyridoxine)과 같은 약물을 사용하기도 한다¹⁾.

한의학에서는 임신 후 음식을 꺼리고 오심구토하는 증상을 惡阻라고 하는데, 《景岳全書》에서는 그 원인을 衝脈의 氣가 上逆하고 胃가 下降하지 못해서 발생한다고 설명하고 있다. 임신오조는 증상에 따라 脾胃虛弱型, 肝胃不和型, 痰濕助滯型 등으로 변증을 분류해 볼 수 있고, 調氣和中, 降逆止嘔를 위주로 치료해야한다²⁾.

임신오조 환자 치료에 대한 국내 연구를 살펴보면 이침과 한약치료를 병행한 임신오조 환자 4례³⁾, 임신오조 환자 치료 3례⁴⁾ 등 증례보고가 주를 이루고 있

고, 무작위대조군 연구에 관한 고찰이 1편⁵⁾ 있었으나 경혈을 이용한 치료를 중심으로 고찰하였다. 또한 중국에서 2020년에 Wan 등⁶⁾이 임신오조 환자에게 시행한 혈위부착 첩부치료에 관한 무작위대조군 연구 분석을 시행하였으나 국내외 모두에서 경구복용 한약치료에 관한 연구는 부족한 실정이다.

이에 본 연구에서는 임신오조의 한약 치료에 대한 무작위 대조군 연구들을 종합적으로 분석하여, 임신오조에 대한 경구 한약 치료의 효과를 확인해보고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 데이터베이스 및 검색 방법

국내 데이터베이스는 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술정보서비스(Koreanstudies Information Service System, KISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 과학기술 지식인프라(ScienceON)을 사용하였고, 국외 데이터베이스는 PubMed, Cochrane library, 중국학술정보원(Chinese National Knowledge Infrastructure, CNKI)로 총 7개의 데이터베이스를 이용해 검색하였다. 검색일은 2021년 4월 19일이었다.

국내 데이터베이스에서 검색어는 ('입덧' OR '임신오조') AND ('한약' OR '한방')을 사용하였다. CNKI를 제외한 국외 데이터베이스에서는 ('pernicious vomiting of pregnancy' OR 'hypermesis gravidarum') AND ('Traditional Chinese medicine' OR 'Oriental medicine' OR 'Herbal medicine')

을 사용하였으며 복수형을 포함했다. CNKI에서는 주제와 편명에서 ‘妊娠恶阻’ AND (‘中医’ OR ‘中药’)으로 검색하였다.

2. 선정 및 제외 기준

1) 선정 기준

본 연구에서는 임신오조에 대한 한약 치료의 효과성을 평가하는 Randomized Controlled Trial(RCT)만을 포함하였다. 중재군 시술은 한약 단독 치료 또는 한약 치료에 양방 대증 치료를 병용한 경우를 포함시켰다. 대조군 중재는 금식, 수액 처치, 심리 치료를 포함한 양방 대증 치료로 제한하였다.

2) 제외 기준

본 연구에서는 중복이 되는 문헌, 증례보고와 같은 비대조군 임상 연구, 동물 또는 세포 실험 연구, 문헌 고찰 및 질적 연구는 제외하였다. 또한 임신오조와 직접적인 연관이 없는 연구나 임신오조의 한약 치료와 관계되지 않은 연구 또한 제외시켰다.

3. 자료 분석

선정된 무작위 대조군 연구들을 분석하여 연구 대상자의 수와 연령, 임신 기간, 이환 기간 등을 포함한 일반적 특성, 치료 방법과 치료 기간, 사용된 한약의 구성 성분, 평가지표, 주요 결과 등을 표로 정리하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 문헌 선정

국내외 데이터베이스에서 185편의 논문이 검색되었으며, 국내에서 34편, 국외에서 151편의 논문이 검색되었다. 검색된 논문 중에서 46편의 중복 문헌들을 제외한 후, 제목과 초록을 검토하여 임신오조와 관련이 없거나 치료군 중재에 한약을 사용하지 않은 논문, 그리고 RCT가 아닌 105편의 논문을 제외하였다. 일차적으로 선별된 34편의 논문들은 원문을 확인하여 치료군 중재가 경구복용한약이 아닌 경우나 기타 중재 기준에 적합하지 않은 27편의 논문을 제외시키고 최종적으로 7편의 연구를 선별하였다(Fig. 1).

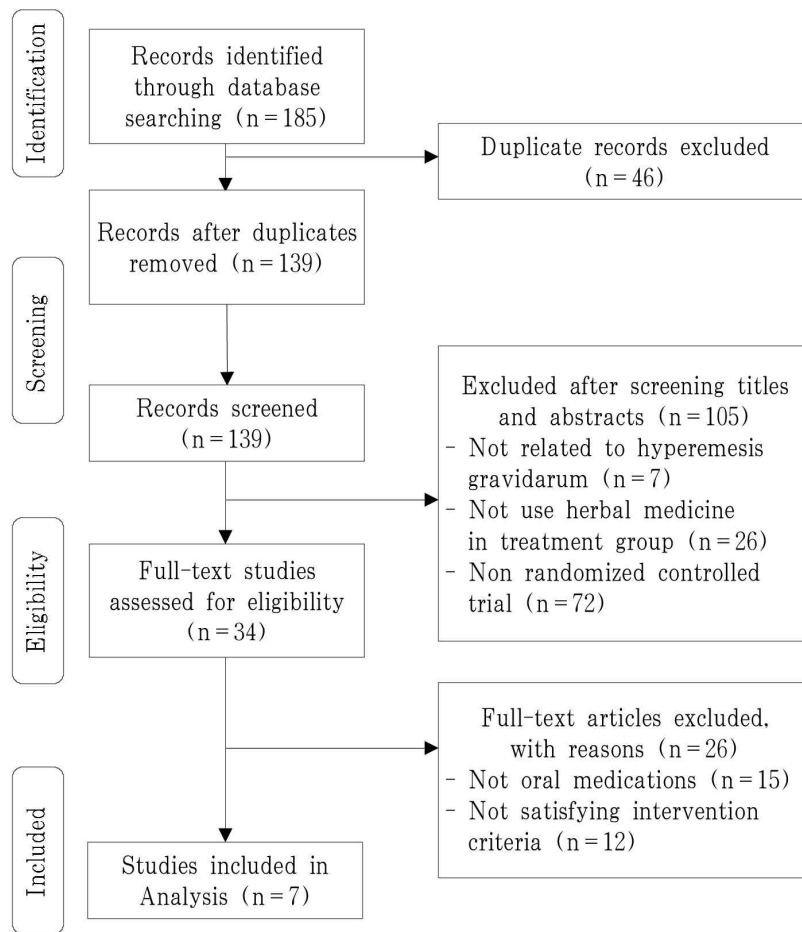


Fig. 1. Flowchart of selection process.

2. 선정 문헌 분석

1) 연도별 분포

최종 선정된 7편⁷⁻¹³⁾의 논문 모두 CNKI에서 검색되었다. 연도별로 분포를 보면 2017년 1편, 2016년 1편, 2015년 3편, 2013년 1편, 2009년 1편이 게재되었다(Table 1).

2) 연구 대상자 수의 분포

연구에 포함된 대상자의 인원수는 665명으로 치료군 341명, 대조군 324명이었다. 연구 대상자가 50명 미만인 연구 3편^{9,12,13)}, 50명 이상인 연구 4편^{7,8,10,11)}이었다

(Table 1).

3) 나이와 임신 기간 및 이환 기간

치료군과 대조군의 나이는 선정된 모든 연구에서 언급이 되었는데 18세부터 45세까지 다양했다. 이환 기간은 임신초 증상이 유발된 시점부터 연구 시점까지 이르는 기간을 의미하며, 4편⁸⁻¹¹⁾의 연구에서 언급되었고 최단 2일, 최장 25일이었다. 임신 기간은 3편^{7,12,13)}의 연구에서 언급이 되어있고 최단 40일, 최장 90일이었다(Table 1).

Table 1. General Characteristics of Included Studies

Author (year)	Sample size	Age (Mean age±SD*)	Number of primipara & mutipara	Pregnancy period (days)	Disease period (days)
He (2017) ⁷⁾	TG [†] : 83 CG [‡] : 83	TG : 22~34 (27.23±2.69) CG : 22~35 (27.56±2.73)	TG : P [§] : 58, M : 25 CG : P : 53, M : 30	TG : 40~90 (61.27±4.52) CG : 43~90 (64.42±3.70)	N/R [¶]
Liu (2016) ⁸⁾	TG : 50 CG : 50	18~45	N/R	N/R	10~30
Deng (2015) ⁹⁾	TG : 46 CG : 40	TG : 21~35(27.3±2.1) CG : 20~33(26.1±1.7)	TG : P : 41, M : 9 CG : P : 44, M : 6	N/R	TG : 3~25 (10.2±1.5) CG : 2~23 (11.5±1.7)
Zou (2015) ¹⁰⁾	TG : 60 CG : 55	TG : 23~32(27.4±2.5) CG : 25~34(27.7±2.3)	N/R	N/R	TG : 5~12 (7.4±1.3) CG : 4~15 (8.2±1.5)
Fan (2015) ¹¹⁾	TG : 53 CG : 53	TG : 24~34(27.8±2.5) CG : 22~35(28.5±2.3)	N/R	N/R	TG : 5~12 (6.3±1.2) CG : 4~10 (5.2±1.4)
Qi (2013) ¹²⁾	TG : 19 CG : 13	TG : 19~34(26.63) CG : 21~33(28)	N/R	TG : 46~80 (60.11) CG : 46~71 (61)	N/R
He (2009) ¹³⁾	TG : 30 CG : 30	TG : 23~32(26.2±1.9) CG : 23~32(28.5±1.8)	TG : P : 19, M : 11 CG : P : 18, M : 12	TG : 50~84 (70.0±10.6) CG : 50~79 (68.7±8.5)	N/R

SD* : standard deviation, TG[†] : treatment group, CG[‡] : control group, P[§] : primipara, M^{||} : multipara, N/R[¶] : not refed

4) 치료군 및 대조군 중재

6편^{7,8,10-3)}의 연구에서 치료군은 경구 복용 한약과 함께 금식, 수액 처치, 심리 치료와 같은 양방 대증 치료를 병행하였고 1편⁹⁾에서만 한약 단독 치료를 시행하였다(Table 2). 한약은 2편^{7,12)}의 연구에서 香砂六君子湯加味方이 사용되었으며 그 외 小半夏湯合橘皮竹茹湯, 舒肝理脾湯, 安胎和胃降逆湯, 壽胎丸合二陳湯, 中藥孕吐方이 사용되었다. 다양한 처방들이 사용되었지만 구성 약재들을 살펴보면 모두 健脾, 和胃하거나 祛痰시켜 嘔逆과 嘔吐를 치료하는 효능을 가진다는 공통점이 있다. 처방당 최소 10가지에서 최대 14가지, 1일 약재 총량은 최소 66 g에서 최대 231 g이 사용되었다. 가장 빈용된 약재는

甘草를 제외하고는 半夏, 陳皮였다(Table 3).

대조군의 설정은 수액, 전해질 교정, 금식, 심리 치료 등의 대증 치료로 제한하였다. 연구들마다 치료방식에 조금씩 차이는 있었지만 종합해보면 Normal saline (N/S) 또는 Dextrose water(DW) 등의 수액에 Vitamin B₆, C 또는 Potassium chloride (KCl), Adenosine triphosphate(ATP), inosine 등을 보충하고, 최소 6시간에서 최대 3일의 금식기간을 가지며 치료한 것을 확인할 수 있었다(Table 2).

치료 기간은 최단 5일에서 최장 2주였고, 1편¹³⁾의 연구에서는 치료 후 추적 기간을 2주로 잡아 치료 2주 후 재발률을 확인하였다(Table 2).

Table 2. Characteristic of Treatment

Author (year)	Herbal medicine	Western symptomatic treatment	Treatment period
He (2017) ⁷⁾	<i>Hyangsayukkunja-tang-gagam</i> (香砂六君子湯加減)	0.9% N/S* 1 L, 5~10% DW† 2 L+coenzyme A, vitamin B ₆ 200 mg, vitamin C 2.5 g, ATP 40 mg, inosine	1 week
Liu (2016) ⁸⁾	<i>Sobanha-tang-hab-gyulpijugyeo-tang</i> (小半夏湯合橘皮竹茹湯)	DW+vitamin B ₆ , vitamin C, KCl	1 week
Deng (2015) ⁹⁾	<i>Seoganlibi-tang</i> (舒肝理脾湯)	DW+vitamin, amino acid	1 week
Zou (2015) ¹⁰⁾	<i>Antaehwawigangyeog-tang</i> (安胎和胃降逆湯)	N/S 1500 mL or D/S† 1500 mL+vitamin C 2 g, vitamin B ₆ 2 g, 10% KCl 20 mL	2 weeks
Fan (2015) ¹¹⁾	<i>Sutae-hwan-hab-ijin-tang-gagam</i> (壽胎丸合二陳湯加減)	Infusion solution, relaxation, electrolyte supplement	2 weeks
Qi (2013) ¹²⁾	<i>Hyangsayukkunja-tang</i> (香砂六君子湯)	Psychotherapy, 2-3 days fasting, N/S 3000 mL+KCl, vitamin B ₆ , vitamin C+vitamin B ₁ 10 mg IM [§]	5 days
He (2009) ¹³⁾	<i>Jungyagingto-bang</i> (中藥孕吐方)	6~24 hours fasting, 10% DW 1500~2000 mL or N/S 1000 mL+vitamin C 2 g, vitamin B ₆ 0.1 g, ATP 40 mg, inosine 0.4 g	6 days (f/u after 2 weeks)

N/S* : normal saline, DW† : dextrose water, D/S† : dextrose and sodium chloride, IM[§] : intramuscular injection, f/u^{||} : follow up

Table 3. Herbal Medicine for Hyperemesis Gravidarum

Author (year)	Composition of herbal medicine
He (2017) ⁷⁾	<i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參) 各 10 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陳皮), <i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏) 各 6 g, <i>Leaf of Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> Kudo (蘇葉), <i>Root of Aucklandia lappa</i> Decne. (木香), <i>Fruit of Amomum villosum</i> Lour. (砂仁) 各 5 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 3 g, <i>Fruit of Zizyphus jujuba</i> Mill. var. <i>inermis</i> Rehder (大棗) 3 枚, <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑) 3 片
Liu (2016) ⁸⁾	<i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏) 18 g, <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑) 15 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陳皮), <i>Extract of Root of Phyllostachys nigra</i> Munro var. <i>henonis</i> Stapf (竹茹) 各 12 g, <i>Bulb of Fritillaria thunbergii</i> Miq. (浙貝母), <i>Herb of Selaginella tamariscina</i> (Beauv.) Spring (佛手) 各 10 g, <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黃芩), <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑) 各 9 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 6 g, <i>Root of Panax ginseng</i> C.A Mey (人蔘) 3 g, <i>Fruit of Zizyphus jujuba</i> Mill. var. <i>inermis</i> Rehder (大棗) 5 枚
Deng (2015) ⁹⁾	<i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (黨參), <i>Fruit of Hordeum vulgare</i> Linné (麥芽), <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑), <i>Fruit of Tribulus terrestris</i> L. (白蒺藜) 各 30 g, <i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥) 各 20 g, <i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏), <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮) 各 15 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陳皮), <i>Leaf of Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> Kudo (蘇葉) 各 10 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草), <i>Root of Aucklandia lappa</i> Decne. (木香) 各 8 g, <i>Fruit of Amomum villosum</i> Lour. (砂仁) 5 g
Zou (2015) ¹⁰⁾	<i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍藥) 各 30 g, <i>Tuberous root of Pseudostellaria heterophylla</i> (Miq.) Pax (太子參), <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏), <i>Root of Phragmites communis</i> Trinicus (蘆根), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川續斷), <i>Fruit of Oryza sativa</i> Linné (穀芽), <i>Branch of Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> Kudo (蘇梗) 各 15 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陳皮), <i>Extract of Root of Phyllostachys nigra</i> Munro var. <i>henonis</i> Stapf (竹茹) 各 10 g, <i>Fruit of Amomum villosum</i> Lour. (砂仁) 8 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 6 g

Fan (2015) ¹¹⁾	<i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Root of Paeonia lactiflora</i> Pall. (白芍药) 各 30 g, <i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟丝子), <i>Root of Dipsacus asperoides</i> Wall. (川续断), <i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏), <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黄芩), <i>Extract of Root of Phyllostachys nigra</i> Munro var. <i>henonis</i> Stapf (竹茹) 各 15 g, <i>Leaf of Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> Kudo (苏叶), <i>Root of Phragmites communis</i> Trinius (蘆根), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Herb of Eupatorium fortunei</i> Turcz. (佩兰) 各 10 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陈皮) 8 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 6 g, <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑) 3 片
Qi (2013) ¹²⁾	<i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮) 12 g, <i>Root of Codonopsis pilosula</i> (Fr.) Nannf. (党参), <i>Fruit of Amomum villosum</i> Lour. (砂仁) 各 10 g, <i>Pericarp of Citrus unshiu</i> Markovich (陈皮) 8 g, <i>Sclerotium of Poria cocos</i> Wolf (茯苓), <i>Rhizome of Pinellia ternata</i> (Thunb.) Breitenbach (半夏), <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 各 6 g, <i>Root of Aucklandia lappa</i> Decne. (木香) 5 g, <i>Rhizome of Zingiber officinale</i> Roscoe (生薑) 4 片, <i>Fruit of Zizyphus jujuba</i> Mill. var. <i>inermis</i> Rehder (大枣) 4 枚
He (2009) ¹³⁾	<i>Tuberous root of Liriope platyphylla</i> Wang et Tang (麦门冬), <i>Herb of Dendrobium nobile</i> Lindl. (石斛) 各 20 g, <i>Tuberous root of Pseudostellaria heterophylla</i> (Miq.) Pax (太子参), <i>Leaf, stem, branch of Taxillus chinensis</i> (DC.) Danser. (桑寄生), <i>Seed of Cuscuta chinensis</i> Lamark (菟丝子) 各 15 g, <i>Rhizome of Atractylodes japonica</i> Kodiz. (白朮), <i>Root of Scutellaria baicalensis</i> Georgi (黄芩), <i>Branch of Perilla frutescens</i> var. <i>acuta</i> Kudo (苏梗), <i>Extract of Root of Phyllostachys nigra</i> Munro var. <i>henonis</i> Stapf (竹茹), <i>Fruit of Prunus mume</i> Sieb. et Zucc. (乌梅) 各 10 g, <i>Root of Aucklandia lappa</i> Decne. (木香) 6 g, <i>Root of Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch. (甘草) 5 g

5) 문헌의 질 평가

선정된 7편의 무작위 배정 임상 시험의 비플림 위험 평가의 결과는 아래와 같이 Fig. 2, 3으로 나타내었다. 무작위 배정 순서 항목에서는 무작위로 배정했다고만 밝힌 연구가 4편^{7,8,11,12)}, 무작위 난수표를 이용한 연구가 2편^{9,10)}, 입원순서에 따라 배정한 연구가 1편¹³⁾이었다. 배정 순서 은폐 항목은 모든 연구에서 언급되지 않고 있어 불확실로 평가되었다. 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림은 중재 특성상 불가능하다고 판단되어 모든 연구에서 해당 항목의 비플림 위험을 높음으로 평가하였고, 결과 평가자에 대한 언급은 없어 모든 연구에서 비플림 위험을 불확실로 평가하였다. 불완전한 결과 자료 항목에서는 결측치가 발생하지 않았으므로 비플림 위험이 낮은 것으로 평가되었다. 선택적 결과 보고 항목과 그 외 비플림에 대해서 평가할만한 정보는 충분하지 않아서 해당 항목들의 비플림 위험은 불확실로 평가하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Deng 2015	+	?	-	?	+	?	?
Fan 2015	?	?	-	?	+	?	?
He 2009	-	?	-	?	+	?	?
He 2017	?	?	-	?	+	?	?
Liu 2016	?	?	-	?	+	?	?
Qi 2013	?	?	-	?	+	?	?
Zou 2015	+	?	-	?	+	?	?

Fig. 2. Risk of bias summary.

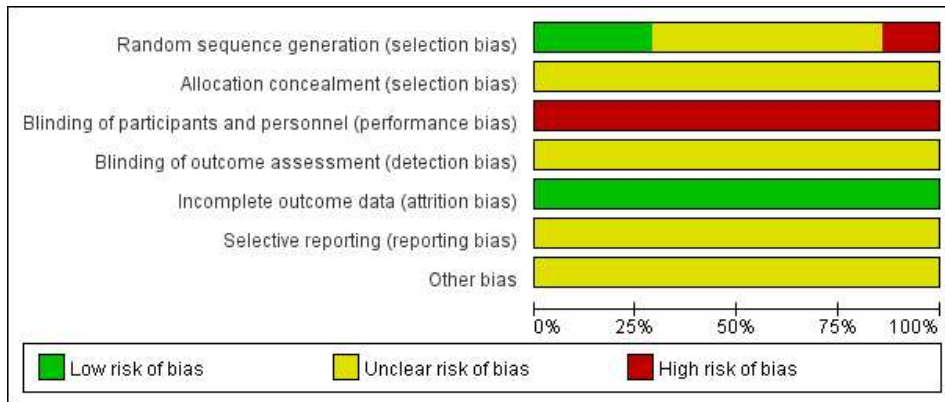


Fig. 3. Risk of bias graph.

6) 평가지표 분석

7편의 무작위대조군 연구에서 총 6종류의 평가지표가 사용되었다. 총 유효율은 가장 많이 사용된 지표로 4편^{7,8,10,11}의 논문에서 사용되었고, 완치율^{12,13}, 증상 개선 시간^{8,9}이 각각 2편의 논문에서 사용되었다. 그 외 임상 증상 점수¹¹, 혈청 베타 인체융모성성선자극호르몬(beta-human Chorionic Gonadotrophin, β-hCG)과 모틸린 수치¹³, 재발률¹³이 각각 1편의 논문에서 사용되었다(Table 4).

(1) 총 유효율

선정된 논문 7편 중 4편^{7,8,10,11}에서 총 유효율을 평가지표로 삼았다. 총 유효율은 총 n수에서 無效 수를 제외한 비율로 계산되었다.

4편의 논문 모두에서 치료군의 총 유효율은 90% 이상으로 나타났으며, 치료군의 총 유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

(2) 완치율

완치율을 언급한 논문은 2편^{12,13}으로, 논문별로 완치의 의미는 조금씩 상이하였다. Qi¹²의 연구에서는 각 그룹을 痊癒, 有效, 無效 세 가지로 분류해 (痊癒 수/총 n수×100%)로 계산하였는데, 여기

서 痊癒의 의미는 구토가 소실되고 정상적인 식사가 가능하며 소변 검사상 케톤체가 음성일 경우를 의미한다. He 등¹³의 연구에서는 治癒, 顯效, 好轉, 無效 네 가지로 분류해 (治癒 수/총 n수×100%)으로 계산되었다. 治癒로 분류되는 경우는 오심, 구토 등의 증상이 소실되고 소변 검사상 케톤체가 음성이며 전반적인 증상이 치료 전에 비해 90%이상 호전된 경우를 의미한다. Qi¹²의 연구에서 痊癒率は 치료군에서 78.9%, 대조군에서 30.8%, He 등¹³의 연구에서는 治癒率は 치료군에서 73.3%, 대조군에서 56.7%로 두 논문에서 모두 치료군의 완치율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 4).

(3) 증상 개선 시간

증상 개선 시간을 비교한 논문은 2편^{8,9}으로, Liu⁸는 惡心嘔吐, 眩暈, 氣力低下 세 가지 증상의 개선 시간을 각각 비교했고, Deng⁹은 오직 惡心嘔吐의 소실 시간만을 비교하였다. 모든 지표에서 치료군이 대조군에 비해 빠른 증상의 개선 또는 증상 소실을 보인다(p<0.05)(Table 4).

(4) 임상 증상 점수

Fan 등¹¹은 惡心嘔吐, 口苦咽乾, 心煩, 脇痛, 頭脹 총 5가지의 증상을 환자가 주

관적으로 느끼는 증상의 정도를 0점부터 5점까지 채점하여 치료 전과 후의 점수 차이를 비교하였는데 5가지 증상 모두에 있어서 대조군에 비해 치료군의 치료 후 증상 정도가 통계적으로 유의하게 낮아졌다($p<0.05$)(Table 4).

(5) 혈청 β -hCG와 모틸린 수치

He 등¹³⁾은 정상군과 치료군, 대조군의 각각의 치료전후 혈청 β -hCG(mIU/mL)와 모틸린(ng/L) 수치를 측정하였다. β -hCG는 임신오조를 유발할 가능성이 있는 여러 요인들 중 가장 연관성이 높을 것이라고 추측되고 있다¹⁾. 모틸린은 위장 운동을 촉진시키는 호르몬 중 하나로 임신 초기에 최저치에 도달하였던 수치가 출산 후 현저히 높아지는 것으로 보아 임신 중 소화기 기능 저하와 연관이 있을 것이라

고 보고 있다¹³⁾. 두 가지 수치를 비교한 결과, 세 그룹간에 혈청 β -hCG는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 치료군과 대조군의 치료 전과 치료 후 혈청 β -hCG 또한 유의한 차이를 보이지 않았다. 혈청 모틸린 수치는 정상군에 비해 치료군과 대조군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났다($p<0.05$). 또한 치료 후의 수치는 치료 전에 비해 치료군과 대조군 모두에서 유의하게 증가했다($p<0.05$)(Table 4).

(6) 재발률

He 등¹³⁾은 치료가 끝난 후 2주 후의 추적 검사를 통해 재발률을 평가하였는데 치료군에서는 재발률이 20.0%, 대조군에서는 50.0%로 대조군에 비해 치료군에서 재발률이 유의하게 낮게 나타났다($p<0.05$)(Table 4).

Table 4. Outcome Measurement and Result of Included Studies

Author (year)	Outcome measurement	Result (TG* vs CG*)
He (2017) ⁷⁾	1. Total effective rate (%)	1. 93.98 vs 77.11
Liu (2016) ⁸⁾	1. Total effective rate (%) 2. Symptom improvement time (days)	1. 94 vs 70 2. 惡心嘔吐 : 2.5±0.8 vs 3.4±1.1 眩暈 : 1.8±0.2 vs 2.7±0.5 乏力 : 3.3±1.4 vs 4.7±1.6
Deng (2015) ⁹⁾	1. Disappearance time of nausea and vomiting (days)	1. 2.5±1.5 vs 6.5±1.5
Zou (2015) ¹⁰⁾	1. Total effective rate (%)	1. 93.3 vs 83.6
Fan (2015) ¹¹⁾	1. Total effective rate (%) 2. Symptom score differences after the treatment	1. 92.4 vs 71.6 2. 惡心嘔吐 : 0.52±0.25vs1.82±0.31 口苦咽乾 : 0.37±0.16vs1.74±0.17 心煩 : 0.71±0.09vs1.57±0.24 脇痛 : 0.64±0.21vs1.13±0.26 頭脹 : 0.47±0.18vs0.95±0.17
Qi (2013) ¹²⁾	1. Therapeutic effective rate (%)	1. 78.9vs30.8
He (2009) ¹³⁾	1. Therapeutic effective rate (%) 2. Recurrence rate (%) 3. Serum levels of motilin (ng/L)	1. 73.3vs56.7 2. 20.0vs50.0 3. 151.50±54.84vs103.28±38.31

TG* : treatment group, CG* : control group

IV. 고찰

입덧이란 초기 임신부들에게 나타나는 구역과 구토를 의미한다. 과반수에 가까운 임신부가 입덧을 호소할 정도로 흔한 증상이며 경미한 입덧은 병리적이라기보다는 생리적인 변화에 가깝다. 입덧은 소량의 음식물을 빈번하게 섭취하는 것만으로 증상이 호전될 가능성이 있어서 체중 감소나 전해질 불균형, 영양 결핍, 탈수와 같은 증상은 동반되지 않지만¹⁾, 지속적인 구토로 인해 체중 감소 및 탈수가 일어나거나 대사성 산증, 케톤뇨증, 저칼륨성 알칼리증, 빈뇨, 혈액농축, 변비 등의 증상이 동반되면 임신오조로 진단한다²⁾.

임신오조가 발생하게 되는 명확한 병태생리는 알려져 있지 않지만 단백질 대사 변화에 의한 비타민 B₆의 결핍, 부신피질의 기능 장애, 갑상선 기능항진 및 hCG의 과다 분비, 정서적 요인, 위장관의 생리적 변화, 과민 반응, 불량한 영양 상태 등의 요인들에 의해 발생하는 것으로 추측된다²⁾. 위험인자로는 가족력, 다산력, 포상기태, 젊은 연령 등이 있으며, 스트레스, 수면부족 등이 증상을 악화시킬 가능성이 크다¹⁴⁾. 증상이 지속되어 심한 탈수와 전해질 불균형이 교정되지 않을 경우 혼수에 빠질 가능성도 있어 증상이 악화되기 전 적절한 치료가 필요하다²⁾.

《諸病源候論》에서 惡阻病에 대해 언급하고 있는데, “惡阻病者, 心中潰悶, 頭眩四肢煩痛, 懶怠不欲執行, 惡聞食氣, 欲啖鹹酸果實, 多睡少起, 世云惡食又云惡字是也.”라 하여 가슴이 답답하고 머리가

어지러우며 사지가 아프고 밥 냄새를 싫어하고 짜고 신 음식과 과일을 먹고자하며 잠을 많이 자는 등의 증상에 대해 설명하고 있다²⁾. 《景岳全書》에서는 “忽受胎妊則衝任上壅, 氣不下行故爲嘔逆”라 하여 임신을 하면 충임맥이 위에서 막히고 기가 내려가지 못해 구역이 생긴다고 하였다. 한의학에서는 구토물의 상태와 환자의 구역감, 그리고 기타 동반 증상을 보고 脾胃虛弱型, 肝胃不和型, 痰濕阻滯型, 氣陰兩虧型 등으로 변증하여 치료하는데, 脾胃虛弱型에는 保生湯, 香砂六君子湯, 肝胃不和型에는 蘇葉黃連湯, 橘皮竹茹湯, 痰濕阻滯型에는 小半夏加茯苓湯이 대표 처방이다²⁾.

임신오조 치료에 관한 국내 연구를 살펴 봤을 때 김 등¹⁵⁾의 연구에서 橘苓保生湯, 박 등³⁾의 연구에서 安胎芩朮湯, 芎藭半夏湯 등 환자의 상태에 따라 한약이 사용되었으나 대부분 5례 미만의 증례를 보고하는 것에 한정되어 있어 치료를 표준화하기 어렵다. 따라서 본 연구는 국내외의 무작위대조군연구들을 조사하고, 분석하여 임신오조 환자의 치료에 한약 복용의 효과를 살펴보았다. 그 결과 중국에서 발표된 7편의 연구가 최종 선정되었고, 모든 연구에서 대조군에 비해 치료군에서 유의한 효과가 있음을 확인하였다.

임신오조는 수분 보충과 전해질 회복이 기본적인 치료가 된다¹⁶⁾. 따라서 선정된 7개의 연구 중 Deng⁹⁾의 치료군을 제외한 모든 연구대상자에게 금식, 포도당, 염화나트륨, 염화칼슘, Vitamin B₆, C 등을 포함한 수액 투여, 심리치료 등을 포함한 대증치료를 시행하고, 치료군의 환자들은 여기에 경구복용 한약 치료

를 추가하여 치료 효과의 차이를 비교하였다. Deng⁹⁾의 연구만이 예외적으로 한약 단독치료를 시행하였는데 선정된 7편의 논문 모두 한약 치료가 포함된 치료군이 대증치료만을 시행한 대조군에 비해 모든 지표에 있어서 유의미한 증상의 개선을 보였다.

수액의 구성 성분은 연구마다 조금씩 차이는 있었지만 대부분 전해질 교정을 목적으로 염화칼륨이나 염화나트륨과 같은 전해질을 포함하고 있다. 피리독신(Vitamin B₆)은 캐나다와 미국에서 임신부의 구역과 구토에 일차약제로 사용될 정도로 그 효과가 잘 알려져 있어 함께 투여하며¹⁾, 티아민 결핍으로 인해 발생할 수 있는 베르니케 뇌 병증을 예방하기 위해 티아민을 근육 주사하기도 한다¹⁶⁾. 또한 증상을 유발시킬 수 있는 기름지거나 자극적인 음식 냄새를 차단시키고¹⁴⁾ 2편^{12,13)}의 연구에서 최소 6시간에서 최대 3일간 금식을 하면서 증상의 호전을 지켜보았다.

선정된 연구들에서 다양한 한약 처방이 사용되었는데 그 중 2편^{7,12)}의 연구에서 香砂六君子湯加味方이 사용되었다. 香砂六君子湯은 《萬病回春》에 수록된 처방으로 脾虛, 不思飲食, 食後倒飽을 치료한다¹⁷⁾. 脾虛는 임상에서 식욕부진, 오심, 구역, 구토, 복통, 설사, 변비 등 소화기계통의 증상으로 나타나는데¹⁸⁾ 임신부의 임신오조 또한 脾가 運化水濕 기능을 失調하여 유발되는 것이다. 《醫學入門》의 小半夏湯은 半夏와 生薑으로 구성된 처방으로 두 가지 약재 모두 降逆시키고 濕痰을 제거하는 효능을 가지고 있어 痰飲으로 인한 嘔吐를 치료한다¹⁹⁾. 《太平惠民和劑局方》에 수록된 二陳湯 또한

半夏를 君藥으로 하여 痰飲으로 인한 질환을 치료하는 대표적인 처방이다²⁰⁾. 壽胎丸은 《醫學衷中參西錄》의 처방으로 菟絲子, 桑寄生, 續斷, 阿膠로 구성되어 滑胎를 치료하는 처방으로 소개되어있다²¹⁾. 그러나 救急하게 쓰이는 약이 아니라 補腎, 養血하여 滑胎를 예방하고 保胎시키는 효능을 가진 처방이다²¹⁾. 그 외 사용된 처방들 모두 脾胃를 補하거나 濕痰을 除去시켜 惡心嘔吐를 치료하는 동시에 安胎시키는 공통점이 있다는 것을 확인할 수 있었다. 국내에서 발표된 증례보고에서 사용된 처방들과 비교해보면, 박 등³⁾의 연구에서는 濕痰으로 인한 임신오조를 치료하는 安胎芩朮湯이나 濕痰에 熱을 겸한 증상을 치료하는 芩蓮半夏湯을 사용하였고, 허 등⁴⁾은 脾胃虛弱과 痰濕組滯를 보이는 환자에게 六君子湯加味方을, 胃陰虛를 보이는 환자에게 生脈散合增液湯加味方을, 脾虛氣滯로 변증한 환자에게는 保生湯加味方을 투여하였다. 또한 김 등¹⁵⁾은 健脾와 安胎의 목적으로 橘筴保生湯을 처방하였다. 임신오조 치료에 사용된 이상의 처방들을 종합해보면 補脾胃, 祛濕痰, 清熱, 疏肝理氣, 安胎시키는 효능을 가지고 있다는 것을 확인할 수 있었다. 환자의 상태에 따라 변증하여 처방내린다면 상당한 증상의 호전을 기대해 볼 수 있을 것이다.

선정된 연구들의 처방 구성에 포함된 30개의 약재는 본초학 목차에 따라 補益藥이 10개, 化痰止咳平喘藥, 解表藥이 각각 3개씩으로 분류되었다. 그 중 調和諸藥으로 사용된 甘草를 제외하고 半夏, 陳皮가 각각 6번으로 가장 빈용되었고 白朮, 茯苓, 生薑이 그 뒤를 이었다(Table 3). 半夏는 燥濕化痰시켜 濕痰을 제거하고

上逆하는 胃氣를 下降시켜 嘔吐를 멈추게 하는 효능이 있다²²⁾. 半夏의 有毒한 성질로 인해 임신부에게 慎用해야한다고 하나 주된 생식 독성 유발물질인 Banxiaprotein I은 비경구 투여 시에만 독성을 유발하고 경구 투여 시에는 위내 펩신 등에 의해 분해되므로 독성을 유발하지 않는다고 알려져있다²³⁾. 안 등²³⁾의 연구 결과 19명의 환자에게 임신 1분기에 반하 투약이 이루어졌으나 기형아 발생 사례는 보고 되지 않았고 임신오조 증상의 경감이 관찰되었으므로 병증에 따른 적절한 반하의 사용은 필요하다고 생각된다. 또한 半夏는 補益藥과 배합하면 胃虛嘔吐를 치료하는 효능을 가지게 되어²²⁾ 선정된 연구들의 처방에서 補益藥의 사용 빈도가 높은 것으로 추정된다. 陳皮는 理氣藥의 대표 약재이며 배합하는 약재에 따라 그 성질이 잘 변하여 활용범위가 넓다. 滯氣를 통하게 하여 脾胃腸을 평화롭게 하고 溫辛苦한 성질로 寒濕을 제거시켜 痰涎이 스스로 사라지게 해 理氣建脾, 燥濕化痰의 효능을 가진다²²⁾. 따라서 半夏와 陳皮 모두 신체의 濕痰을 제거시키고 脾胃를 和平하게 하여 임신부의 惡心嘔吐 증상을 호전시키는 데 효과가 있어 임신오조 환자의 처방에 多用하는 것으로 보인다.

연구들마다 임신오조의 치료 효과에 대해 각각 다른 지표들이 사용되었는데 그 중 가장 많이 사용된 지표가 총 유효율로 4편^{7,8,10,11)}의 논문에서 사용되었고, 총 유효율은 (총 n수-無效 수)/총 n수×100%로 계산되었다. 오심구토의 호전 정도, 식사 가능 여부, 소변검사상 케톤체 유무, 전해질 회복 정도에 따라 환자들을 분류하였는데 오심구토를 포함한 증상의 개

선이 없고 소변검사상 케톤체가 지속적으로 양성인 경우 無效로 분류하였다. 4편^{7,8,10,11)}의 연구에서 치료군의 총 유효율은 모두 90%를 넘었고, 대조군과 비교했을 때 유의한 효과($p<0.05$)를 나타내고 있어 한약이 임신오조 치료에 효과적이라는 것을 알 수 있다.

증상 개선 시간을 비교한 2편^{8,9)}의 논문의 모든 지표에서 치료군이 대조군에 비해 빠른 증상의 개선 또는 증상 소실을 보인다($p<0.05$). 또한 Fan 등¹¹⁾의 연구에서 측정된 치료 전 후의 증상 점수에 있어서도 대조군에 비해 치료군의 치료 후의 증상 점수가 통계적으로 유의하게 낮아졌다($p<0.05$). 이상의 결과를 보아 양방의 대증치료만 사용하여 치료한 것보다 한약을 병용치료 할 시 임신오조의 증상이 호전되는 데 걸리는 시간이 단축되고 증상의 호전 정도도 높다는 것을 확인할 수 있다. 그러나 증상 점수는 환자들의 느끼는 주관에 의존하므로 측정의 신뢰성이 떨어질 수 있다는 한계가 있다.

He 등¹³⁾은 치료 2주 후의 추적 관찰을 통해 재발률을 확인했고 그 결과 대조군에서 치료군에 비해 두 배 이상의 재발률이 측정되는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 재발률을 지표로 삼은 논문은 한 편밖에 없었으며 연구 대상자의 수 또한 30명으로 적었기에 추가적인 연구를 통한 근거의 확보가 필요하다. 또한 He 등¹³⁾의 연구에서는 치료 전과 후에서 혈청 β -hCG와 모틸린의 수치를 지표로 삼았다. 임신오조의 명확한 요인은 밝혀지지 않았으나 혈청 hCG 수치가 가장 높을 때 구토 증상이 가장 심하고, 이들 증상을 겪는 임신부에서 수치가 높은 것으로 보아

hCG가 임신오조와 관계가 높을 것으로 추정된다¹⁾. 또한 모틸린은 소화기 운동을 촉진하고 위의 배출 능력을 가속화하는 중요한 소화관 호르몬으로서 임신부의 모틸린 수치가 비임산부에 비해 낮게 나타나는 것으로 보아 모틸린이 임신 중 소화기 운동 기능이 약해지는 원인 중 하나일 것이라고 보고 있다¹³⁾. 두 가지 수치를 측정하여 비교한 결과, 정상군을 포함한 세 그룹간에 혈청 β -hCG는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며 치료군과 대조군의 치료 전과 치료 후 혈청 β -hCG 또한 유의한 차이를 보이지 않았다. 치료 전 혈청 모틸린 수치는 정상군에 비해 치료군과 대조군에서 통계적으로 유의하게 낮게 나타났고($p < 0.05$), 또한 치료 후의 수치는 치료 전에 비해 치료군과 대조군 모두에서 유의하게 증가했다($p < 0.05$). 현재까지 임신오조의 중요한 병인 중 하나일 것이라고 추정되던 혈청 hCG의 수치가 He 등¹³⁾의 연구에서는 정상군과 임신오조 환자 간의 차이가 없었고 치료 전후 간의 유의미한 차이 또한 없었다. 오히려 모틸린 수치가 더 연관성이 높을 수 있다는 결과를 보고하고 있다. 그러나 마찬가지로 연구 대상자 수가 적으며 하나의 연구 결과로 일반화하기 어렵고, 현재까지 임신오조의 원인에 대해 명확히 밝혀진 바가 없기에 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

본 연구는 임신오조에 대한 한약 치료의 효과를 검증하기 위해 무작위대조군 연구들을 분석했다는 것에 의의를 가진다. 국내 데이터베이스에서는 임신오조의 한약 치료에 대한 무작위대조군연구가 한 편도 검색되지 않았고 국외에서는 중국에서 외치법인 혈위 첩부법에 대한

체계적 문헌고찰을 시행한 1편의 연구만 검색되었기에 본 연구의 가치가 있다고 할 수 있다. 연구 결과, 양방의 대증치료 만으로도 치료 효과가 있지만 한약을 함께 복용했을 때 호전 정도가 더 좋거나 증상의 호전 시간이 단축되는 등 치료 효과가 더 좋았기에 임상에서 한약을 활용하는데 있어서 근거가 될 수 있을 것이다.

본 연구는 몇 가지 한계점을 가진다. 첫째, 선정된 연구들에서 무작위 배정 방법에 대한 자세한 설명이 부족하여, 연구의 질이 전체적으로 높지 않다. 둘째, 연구 대상자의 수가 많지 않다. 셋째, 초기 임신부는 약물 치료에 예민할 수 있으나 치료의 부작용에 대한 언급을 하고 있는 연구가 없어 한약의 안전성에 대해 평가하지 못했다. 넷째, 평가지표로 사용된 용어들이 연구별로 차이가 있어 정의가 통일되지 않았다. 다섯째, 대조군의 중재가 양방의 대증 치료를 사용하고 있다는 것에서는 동일하나 세부적인 치료는 연구마다 차이가 있다.

향후 치료군과 대조군의 중재가 잘 이루어진 한약의 안정성에 대한 연구가 추가적으로 수행되어야 할 것이며 높은 수준의 연구들을 바탕으로 임신오조의 한약치료에 대한 임상 근거 수립이 필요할 것으로 생각된다.

V. 결 론

임신오조에 대한 7편의 무작위대조군 임상연구를 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 최종적으로 선정된 7편의 논문 모두 CNKI에서 검색되었다.
2. 치료군 중재는 양방의 대증치료를 포함한 경구 한약 치료이고, 향사육군자탕 가미방이 2편^{7,12)}의 연구에서 사용되었고 그 외는 모두 다른 처방이 사용되었다. 처방을 구성하는 약재들을 살펴보면 가장 다용된 약재는 7편의 논문 중 6편에서 사용된 半夏와 陳皮였으며 白朮, 茯苓, 生薑이 5번, 木香, 竹茹가 4번으로 그 뒤를 이어 빈용되었다.
3. 총 유효율을 평가한 4편의 논문에서 치료군의 총 유효율은 최소 92.4%, 최대 94%였고, 대조군의 총 유효율은 최소 70%, 최대 83.6%였다. 4편의 논문 모두 치료군의 총 유효율이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았으며($p < 0.05$) 치료군의 총 유효율은 모두 90%를 넘었다.
4. 완치율을 평가지표로 삼은 2편의 논문에서 모두 치료군의 완치율이 대조군의 완치율에 비해 통계적으로 유의하게 높았다($p < 0.05$).
5. 증상 개선 시간을 평가지표로 삼은 2편의 논문에서 모두 치료군의 호전 시간이 대조군의 호전 시간보다 통계적으로 유의하게 짧게 나타났다($p < 0.05$).
6. 증상 점수를 측정하여 평가지표로 삼은 1편의 논문에서 치료군의 증상 개선정도가 대조군에 비해 더 크게 나타났다($p < 0.05$).
7. 재발률을 측정한 1편의 논문에서 치료군의 재발률은 대조군과 비교했을 때 통계적으로 유의하게 낮았다($p < 0.05$).
8. 임신오조 환자의 한약 치료는 임상적으로 유의한 효과를 보였고, 한약의 안

전성을 포함하여 본 연구의 한계점을 보완한 향후 추가적인 연구가 필요하다.

Received : Jul 25, 2021

Revised : Jul 19, 2021

Accepted : Nov 26, 2021

References

1. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Obstetrics. 6th rev. ed. Seoul:Koonja publisher. 2019:894.
2. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Korean Medicine Obstetrics & Gynecology (2nd vol). 3rd rev. ed. Seoul:Euisseongdang. 2016:523-30.
3. Park SH, et al. Four cases of hyperemesis gravidarum patients treated by herbal medicine and auricular acupuncture, and safety of these medicinal interventions. J Korean Obstet Gynecol. 2013;26(3):133-42.
4. Heo JW, et al. The three case on the effect of oriental medical treatment of hyperemesis gravidum. J Korean Obstet Gynecol. 2004;17(3):171-8.
5. Jang SW, et al. Review on RCT research papers related nausea and vomiting in pregnancy - focusing on acupoint treatment -. J Korean Obstet Gynecol. 2013;26(2):138-50.
6. Wan QZ, E YM, Wang B. A meta-analysis of treating hyperemesis gravidarum by acupoint application(中药穴位贴敷治疗妊娠恶阻的系统评价及Meta分析). Clinical

- Journal of Chinese Medicine. 2020; 12(29):135-9.
7. He XL. Clinical observation of modified xiangsha liujunzi decoction combined with nutritional support therapy in treating hyperemesis gravidarum(香砂六君子汤加减结合营养支持疗法治疗妊娠恶阻的临床观察). Journal of clinical medical. 2017;4(1):149-52.
 8. Liu JY. Cinical analysis of *xiaobanxia decoction* and *jupizhuru decoction* in the treatment of hyperemesis gravidarum (小半夏汤合橘皮竹茹汤治疗妊娠恶阻的临床分析). Journal of hebei traditional chinese medicine and pharmacology. 2016;31(2):28-31.
 9. Deng ZR. Clinical observation of *shugan lipi decoction* in treating hyperemesis gravidarum(舒肝理脾汤治疗妊娠恶阻临床疗效观察). Nei mongol journal of traditional chinese medicine. 2015;34(12):160.
 10. Zou J. 60 Cases of pregnancy hyperemesis gravidarum treated with *antai hewei jiangni decoction* combined with supplementing fluid(安胎和胃降逆汤联合补液治疗妊娠恶阻 60 例). Henan traditional chinese medicine. 2015;35(1):131-2.
 11. Fan F, Qin L, Qin H. The clinical resesarch into hyperemesis gravidarum with syndrome of hepatic qi attacking stomach treated with *shou tai pill in combination with Erchen decoction*(寿胎丸合二陈汤加减治疗肝胃不和型妊娠恶阻临床研究). Henan traditional chinese medicine. 2015;35(12):3148-9.
 12. Qi QY. Clinical study on treatment of 32 cases of hyperemesis gravidarum weakness of spleen and stomach type of integrated traditional chinese and western medicine(中西医结合治疗脾胃虚弱型妊娠恶阻32例临床研究). China modern doctor. 2013;51(28):112-3.
 13. He XL, et al. Clinical observation on treatment of hyperemesis gravidarum by integrative chinese and western medicine and its influence on serum motilin(中西医结合治疗妊娠剧吐的临床观察及对血清胃动素的影响). Chinese journal of integrated traditional and western medicine. 2009;29(10):872-4.
 14. Kim KO. Nausea and vomiting in pregnancy. Korean J Med. 2012;82(5):525-31.
 15. Kim JA, Kim DC. A case report of a triplets pregnant patient by in vitro fertilization with hyperemesis gravidarum. J Korean Obstet Gynecol. 2015;28(4):118-25.
 16. Hwang BC, Kim SY. The effectiveness of antiemetics in hyperemesis gravidarum. Obstet Gynecol Sci. 2010;53(1):15-22.
 17. Lee SJ, Ha JB, Lew JH. A case study of parkinson's disease patient with anorexia and nausea treated with korean-medicine treatment including *Hyangsayukgunja-tang*. J Int Korean Med. 2020;41(5):717-23.
 18. Kim BNR, et al. The study on the correlation between spleen deficiency syndrome, body mass index and eating habit in children and adolescents. J Pediatr Korean Med. 2016;30(2):72-81.
 19. Lee SH, Baik TH. A comparative study on the effects of *pinellia ternata*,

- zingiber officinale* and *Sobanha-tang* on reflux esophagitis. J Korean Med. 2019;40(2):17-34.
20. Han SY, Yoon SH. Effect of *Yijin-tang* on gastric motility between normal intact and partial pyloric obstructed rats. Korean J Orient Int Med. 2009;30(1):107-18.
21. Choi JG, Yoo DY. A study on effect of *Sutae-hwan* for treatment of abortus habituais. J Haehwa Med. 2001;10(1):93-108.
22. The national college of Korean medicine herbology textbook compilation committee. Herbology. 3rd rev. ed. Seoul:Younglimsa. 2014:389-91, 485-6.
23. Ahn IS, et al. The analysis of delivery outcomes in cases of hyperemesis gravidarum patients medicated with *pinelliae rhizoma* - to establish a guideline in administration of *pinelliae rhizoma*. J Korean Obstet Gynecol. 2014;27(3):94-103.