

소아 식욕부진에 대한 이공산(異功散) 치료의 효과 : 체계적 문헌고찰 및 메타분석

이보람^{1,+}, 하다정^{2,+}, 허태영², 박상은², 이선행³, 장규태³

¹한국한의학연구원 한의과학연구부, ²동의대학교 한의과대학 내과학교실
³경희대학교 한의과대학 소아과학교실

Effects of *Yigong-san* for the Treatment of Anorexia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bo-ram Lee^{1,+}, Da-jung Ha^{2,+}, Tae-young Huh², Sang-eun Park², Sun-haeng Lee³, Gyu-tae Chang³

¹KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

²Dept. of Internal Medicine, Dong-eui University College of Korean Medicine

³Dept. of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to assess the effect of *Yigong-san* on anorexia in children by conducting a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

Methods: Eleven electronic databases were searched on May 30, 2022 to collect relevant studies. All studies published up to the search date were considered. RCTs reporting the effect of *Yigong-san* on the treatment of anorexia in children were included. The primary outcome was an improvement in clinical anorexia symptoms after treatment. In this meta-analysis, continuous and binary outcomes were assessed, and the data were presented as the mean difference and risk ratio with their 95% confidence intervals. The risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration's risk of bias tool.

Results: A total of nine studies were included in this systematic review. The treatment group (*Yigong-san* only or *Yigong-san* plus conventional treatment) showed a statistically significant effect compared to the control group (conventional treatment only) in total effective rate (*Yigong-san* only: RR 1.26, 95% CI 1.17, 1.36, $I^2=0%$; *Yigong-san* plus conventional treatment: RR 1.32, 95% CI 1.18, 1.47, $I^2=0%$), clinical symptoms, some of the anthropometric outcomes, and biological markers related to appetite and growth in children with anorexia. No serious adverse events related to *Yigong-san* were reported.

Conclusions: *Yigong-san* showed statistically significant effects as a treatment for anorexia in children. However, the number of studies included in the meta-analysis was insufficient, and the herbs contained in the *Yigong-san* used in the included studies were not standardized. Future research should focus on the implementation of methodologically robust clinical research.

Key words: *Yigong-san*, anorexia, children, systematic review, meta-analysis

Registration: https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=338029, identifier CRD42022338029

- 투고일: 2022.08.01, 심사일: 2022.10.04, 게재확정일: 2022.10.04
· Corresponding author: Gyu-tae Chang Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University, Seoul, South Korea
TEL: +82-2-440-7126 FAX: +82-2-440-7143
E-mail: gtchang@khu.ac.kr

· + : Contributed same

1. 서론

유년기는 신체 성장에 중요한 시기로, 정상적인 성장을 위한 적절한 영양 섭취가 중요하다^{1,2}. 식욕이 감소되는 질환인 식욕부진은 아이들의 적절한

영양 섭취를 저해하는 일반적인 장애로, 유아 식욕 부진은 첫째, 아동이 최소 1개월 이상 적절한 양의 음식을 먹는 것을 거부하거나(기질적인 질병이나 외상성 사건으로 인한 것이 아님), 둘째, 배고픔을 표현하지 않고 음식에 대한 관심이 부족하지만 탐색과 보호자와의 상호 작용에는 강한 관심을 보이고, 셋째, 성장이 감소될 때 정의할 수 있다³. 유년기의 식욕부진은 유아의 전반적인 상태 저해 및 비기질성 성장부진을 일으키고, 장기적으로 저신장, 행동 장애, 발달 지연 등의 유발 인자가 되어 성장 및 발달에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁴. 2016년 시행된 한 연구에 의하면, 2012년에서 2015년 동안 한 대학병원 한방소아과 외래로 내원한 영, 유아기 환자의 주소증으로 소화기 계통이 가장 많았으며, 그 중 식욕부진을 주소증으로 호소하는 환자가 가장 많았다⁵.

한의학에서는 식욕부진을 불기식(不嗜食), 불능식(不能食), 부진식(不進食), 불사식(不思食), 염식(厭食), 오식(惡食) 등으로 표현하며, 비위기허(脾胃氣虛), 간기범위(肝氣犯胃), 위음부족(胃陰不足), 명문화쇠(命門火衰), 음식정체(飲食停滯) 등의 병인병리로 인해 발생한다고 보고, 그 중 비위기허(脾胃氣虛)를 가장 중요한 원인으로 보고 치료하고 있다^{6,7}. 서양의학에서는 기질적 질환이 없는 소아의 식욕부진에 대하여 특별한 치료가 없으며, 영양학적 개입 및 식욕촉진제의 일종인 cyproheptadine 혹은 엽산 복용과 같은 보조적 방법을 통해 식욕을 증진시키려는 시도가 있다⁸⁻¹⁰.

한약은 대표적인 한의학 치료 중 하나로 다양한 질병 치료에 널리 사용된다. 한 연구에 의하면 식욕부진의 변증으로 비위기허(脾胃氣虛)가 가장 빈도가 높으며, 해당 변증에서 가장 많이 쓰이는 한약은 삼령백출산가감(蔘苓白朮散加減)이고 2번째로 많이 쓰이는 한약은 이공산가감(異功散加減)이다¹¹. 이공산(異功散)은 익기건비(益氣健脾), 온중화위(溫中和胃)하여 비위허약(脾胃虛弱), 식욕부진을 주치 병증으로 하는 처방으로, 현대에 들어서

위액 분비, 위산 억제, 항궤양, 장관 운동 억제, 소장 운동기능 항진, 항피로 효과 등이 보고된 바 있다^{12,13}. 이공산(異功散)은 임상에서 소아의 식욕부진을 개선하기 위한 처방으로 다용되고 있으나, 소아의 식욕부진에 대한 이공산(異功散)의 효과와 안전성에 대해 체계적으로 고찰한 연구는 부재하다. 이에 본 연구는 소아 식욕부진에 대한 이공산(異功散)의 효과와 안전성에 대해 체계적으로 고찰하여 관련된 임상 동향을 파악하고, 메타분석을 실시함으로써, 향후 임상에서 소아 식욕부진에 이공산(異功散) 치료를 적용하는 기반이 되고자 하였다.

II. 방법

1. 프로토콜 등록

본 연구의 프로토콜을 PROSPERO(등록번호: CRD42022338029)에 등록하였다.

2. 검색원 및 검색전략

검색원으로는 구미권 데이터베이스인 Medline, EMBASE via Elsevier, Cochrane library, Allied and Complementary Medicine Database(AMED) via EBSCO와 중국권 데이터베이스인 China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang data, Chongqing VIP와 일본권 데이터베이스인 CiNii, 한국권 데이터베이스인 Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS), Koreanstudies Information Service System(KISS), ScienceON을 사용하였다. 검색어로는 "Anorexia", "Yigongsan" 등을 사용하였고, 중국권, 일본권, 한국권 데이터베이스에서는 각각 중국어, 일본어와 한국어 검색어를 추가하여 검색하였다(Supplementary 1). 검색일은 2022년 5월 30일이었으며, 출판 연도와 언어에는 제한을 두지 않았다. 검색은 한 연구자(BL)가 수행하였으며, 타 연구자들이 검색 결과를 검토하였고, 연구자 간 이견이 있는 경우 논의를 통하여 합의에 도달하였다.

3. 연구선택

본 연구의 포함기준은 다음과 같았다. (1) 연구 유형: 본 연구에서는 병렬 그룹 무작위배정 비교 임상시험을 대상으로 하였다. 잠재적 편향 위험을 줄이기 위해 교차 연구를 제외했다. (2) 참가자 유형: 기질적 원인 없이 단일 질환으로 식욕부진을 앓고 있는 소아를 대상으로 하였다. 식욕부진에 대한 진단 기준을 명확하게 제시하지 않은 연구들을 제외하였으며, 참가자들의 성별, 인종 및 국적에 제한을 두지 않았다. (3) 치료군 및 대조군: 치료군으로 소아 식욕부진 치료를 위해 이공산을 경구 투여한 연구가 포함되었다. 이공산(異功散) 기본방(인삼 4 g, 백출 4 g, 복령 4 g, 감초 4 g, 진피 4 g) 및 가감방을 모두 포함하였으며¹⁴, 한약에 포함된 개별 약재가 명시되지 않은 연구는 제외하였다. 대조군의 경우, 플라시보 한약을 사용한 연구, 치료를 시행하지 않은 연구, 그리고 양약 또는 식이보충제를 투여한 활성 대조군이 포함되었다. 그러나 침술이나 주사와 같은 다른 한의학 치료를 대조군으로 사용한 연구는 제외되었다. (4) 결과지표: 결과지표에는 제한을 두지 않았다. 주요 결과 지표는 치료 후 식욕부진의 임상 증상 개선을 확인할 수 있는 총 유효율(total effective rate, TER)을 사용하였다. TER을 사용한 평가의 경우, 참가자들은 치료 후 식욕부진 증상의 개선 정도에 따라 "치료됨"(N1), "명확히 개선됨"(N2), "개선됨"(N3), 또는 "무반응"으로 평가하였다. TER은 " $TER = (N1 + N2 + N3) / \text{총 표본 크기}$ "로 계산하였다. 2차 결과에는 1) 체중 및 키와 같은 신체 측정, 2) 혈청 미량 원소 수준, 3) 이상 반응 등이 포함되었다. 서지정보 관리 및 연구선택 과정에는 서지정보 관리 프로그램인 EndNote X20(Clarivate Analytics, Philadelphia, USA)을 사용하였다.

3. 데이터 추출

포함된 연구에서 다음 데이터를 추출하였다: 제1저자의 직업, 출판년도, 연구설계, 연구환경, 표본

크기, 참가자 수, 참가자의 연령 범주, 치료군 및 대조군의 중재, 복용한 이공산에 포함된 개별 약재, 결과지표, 치료 결과, 비뚤림 위험 평가 등. 데이터 추출에는 Excel office 365 프로그램(Microsoft, Redmond, WA)을 사용하였다. 데이터 추출은 2명의 연구자(BL, DJ)에 의해 시행되었다.

4. 비뚤림 위험 평가

포함된 논문은 Cochrane Handbook의 비뚤림 위험 평가법에 따라 방법론적 질을 평가하였다¹⁵. 모두 7개의 도메인(random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessors, completeness of outcome data, selective reporting, other biases)에 따라 비뚤림 위험이 높음(high), 낮음(low), 그리고 불확실(unclear)로 분류하여 평가하였다. Other biases의 경우, 치료군과 대조군 사이의 평균 연령 또는 성별과 같은 임상 특성의 통계적 동질성에 따라 베이스라인에서 그룹 간 동질성이 높으면 관련 위험이 낮음(low), 동질성이 낮으면 관련 위험이 높음(high)으로 평가하였다. 비뚤림 위험의 평가는 2명의 독립적 연구자(BL, DJ)가 수행하였으며, 연구자 간 이견이 있는 경우 논의를 통하여 합의에 도달하였다.

5. 데이터 분석

본 연구는 참가자의 세부 정보, 치료군 및 대조군의 중재 그리고 포함된 연구의 결과 등에 대한 분석을 수행하였다. 두 개 이상의 연구가 동일한 결과지표를 사용한 경우, Review Manager software (version 5.4; Cochrane, London, United Kingdom)를 사용하여 메타 분석을 수행하였다. 연속형 및 이항형 변수를 평가하였으며, 데이터는 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)과 평균차(mean difference, MD) 그리고 상대위험도(risk ratio, RR)로 제시하였다. I^2 값으로 통계적 이질성을 평가하였으며, 이 값이 50%를 초과하는 경우 뚜렷한 이질성이 있는

것으로 간주하여 무선효과 모형(random-effects model)을 사용하고, 그렇지 않은 경우에는 고정효과 모형(fixed-effects model)을 사용하였다. 단, 메타분석에 포함된 연구의 수가 5편 미만인 경우는 연구간 차이의 추정치가 부정확한 것으로 간주되므로 I^2 값에 관계없이 고정효과 모형을 사용하였다¹⁶.

III. 결 과

1. 검색 결과

검색을 통해 8307편의 문헌을 수집할 수 있었고,

그 중 중복된 문헌을 제외하고 7193편의 문헌이 검토대상이 되었다. 제목과 초록을 통한 검토에서 본 연구와 관련이 없는 7175편의 문헌과 연구가 검색되지 않는 4편을 제외하여 14편의 문헌이 선별되었다. 이 중, 무작위배정 비교 임상시험이 아닌 1편의 연구, 치료군에서 이공산을 사용하지 않은 3편의 연구, 한약 간의 비교를 시행한 1편의 연구를 제외하고 최종적으로 9편¹⁷⁻²⁵의 연구가 본 연구의 포함기준에 부합했다(Fig. 1).

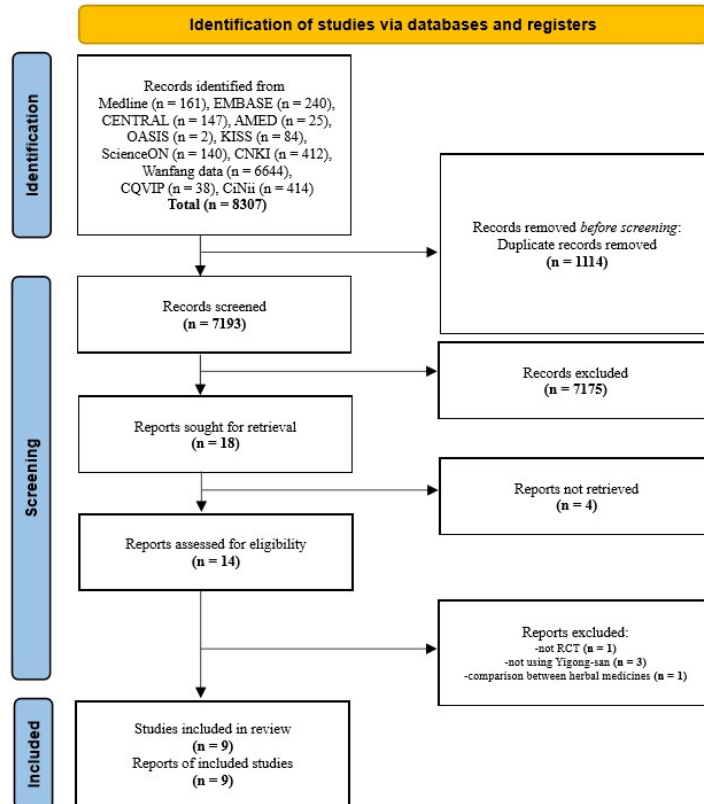


Fig. 1. PRISMA flow chart of literature selection process.

2. 포함된 연구의 특성

포함된 연구는 모두 중국에서 출판된 무작위배

정 비교 임상시험으로서, 1990년부터 2021년 사이에 발표되었다. 포함된 연구 중 6편^{17-19,21-23}은 이공

산을 복용한 치료군과 양약 또는 식이보충제를 복용한 활성대조군을 비교했으며, 나머지 3편^{20,24,25}은 치료군과 대조군 모두 양약 또는 식이보충제를 복용하였고, 치료군만 이공산을 추가로 복용하였다. 포함된 연구 중 6편^{17,21-25}은 특정 변증에 해당하는 식욕부진 소아들만 모집하였고, 그 중 4편^{21-23,25}의 변증은 비위기허(脾胃氣虛), 1편은 비기허(脾氣虛)¹⁷, 나머지 1편²⁴은 비실건운(脾失健運)이었다. 이공산의 제형 중 7편^{18-23,25}은 탕약, 2편^{17,24}은 가루

약이었다. 이공산에 포함된 약제 중 가장 많이 사용된 약제는 백출, 복령, 진피, 감초로 9편 모두에 포함되었고, 그 다음으로 당삼, 계내금 그리고 맥아가 각각 5편, 지각, 사인 그리고 태자삼이 각각 3편의 연구에 포함되었다. 포함된 연구 중 5편의 연구에서 참가자의 증상에 따라 약제를 추가로 가감하였다. 탕약의 복용기간은 7일부터 3개월까지 다양하였다(Table 1, 2).

Table 1. Characteristics of Included Studies

Study ID	Sample size (TG:CG) (included→analyzed)	Mean age or range (yr)	Sex (M:F)	Anorexia disease period	Pattern identification	TG	CG	Formulation	Treatment period
Li 1990	101 (58:43)→ 101 (58:43)	1.5-10	61:40	0.5-9 yr	spleen qi deficiency (脾胃氣虛)	<i>Yigong-san</i>	0.2% Zinc sulphate syrup	Granule	3 mo
Yuan 2008	140 (78:62)→ 140 (78:62)	NR	NR	NR	NR	<i>Yigong-san</i> + Zinc gluconate + Multi-vitamin B tablets	Gastric enzyme mixture or multi-enzyme tablets + Zinc gluconate + Multi-vitamin B tablets	Decoction	1 wk
Huang 2011	124 (62:62)→ 124 (62:62)	TG : 6.1 CG : 6.5	TG : 34:28 CG : 35:27	TG : 6.5 mo CG : 6.1 mo	NR	<i>Yigong-san</i>	Zinc Gluconate + Vitamin B complex	Decoction	1 wk
Sun 2012	150 (78:72)→ 150 (78:72)	TG : 4.2±0.8 CG : 4.1±0.7	TG : 42:36 CG : 39:33	TG : 8.5±1.3 mo CG : 8.2±1.1 mo	NR	<i>Yigong-san</i> +CG	Zinc Gluconate + Domperidone	Decoction	45 d
Chen 2015	60 (30:30)→ 60 (30:30)	TG : 1-6 CG : 1-6	TG : 19:11 CG : 16:14	NR	spleen-stomach qi deficiency (脾胃氣虛)	<i>Yigong-san</i>	Zinc Gluconate	Decoction	30 d
Li 2015	50 (25:25)→ 50 (25:25)	TG : 6.72±1.93 CG : 6.24±3.13	TG : 14:11 CG : 17:8	NR	spleen-stomach qi deficiency (脾胃氣虛)	<i>Yigong-san</i>	Zinc Gluconate + Domperidone + Saccharomyces boulardii powder (probiotic)	Decoction	14 d
Feng 2018	60 (30:30)→ 60 (30:30)	TG : 3.2 CG : 3.6	TG : 17:13 CG : 12:18	TG : 7.2 mo CG : 5.3 mo	spleen-stomach qi deficiency (脾胃氣虛)	<i>Yigong-san</i>	Zinc Gluconate	Decoction	30 d
Zhan 2019	100 (50:50)→ 100 (50:50)	TG : 3.60±0.53 CG : 3.51±0.60	TG : 32:18 CG : 29:21	TG : 7.93±1.31 mo CG : 8.12±1.23 mo	spleen failing in transportation (脾失健運)	<i>Yigong-san</i> +CG	Bacillus licheniformis capsules + Pediatric compound lysine granules	Granule	4 wk
Xiang 2021	94 (47:47)→ 94 (47:47)	TG : 4.39±0.92 CG : 4.51±0.87	TG : 27:20 CG : 26:21	TG : 3.61±0.69 mo CG : 4.39±0.92 mo	spleen-stomach qi deficiency (脾胃氣虛)	<i>Yigong-san</i> +CG	Multi-enzyme tablets + compound preparation of Bifidobacterium longus, Lactophilus acidophilus and Enterococcus faecalis	Decoction	8 wk

CG : control group, NR : not reported, TG : treatment group

Table 2. Preparation of *Yigong-san*

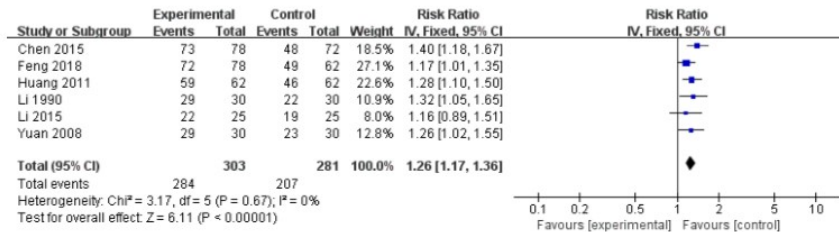
Study ID	Atractylodis rhizoma alba	Hoelen	Citri unshius pericarpium	Glycyrrhizae radix	Codonopsis pilosulae radix	Galli stomachicum corium	Hordeum vulgare	Citrus aurantium	Amomi fructus	Pseudostellaria heterophylla	Other ingredients
Li 1990 (proportion)	3	3	2	1		1					Astragalus membranaceus 3. Polygonatum sibiricum 3. Phyllostachys bambusoides 2
Yuan 2008	6 g	6 g	6 g	4 g	6 g		8 g	6 g			Oryza sativa 8 g. Forsythiae fructus 8 g. Eupatorii herba 5 g. Citrus medica sarcodactylis 5 g
Huang 2011	8 g	10 g	8 g	4 g	10 g		8 g	6 g	6 g		Oryza sativa 8 g. Gardenia jasminoides 6 g
Sun 2012	9 g	6 g	6 g	6 g		9 g	9 g (fried)			6 g	Crataegus pinnatifida 9 g (fried). Massa medicata fermentata 9 g (fried)
Chen 2015	10 g	10 g	8 g	5 g	10 g	5 g	5 g				
Li 2015	5-10 g	15 g	6 g	6 g						10 g	Atractylodis rhizoma 5-10 g
Feng 2018	8 g	10 g	8 g	4 g	10 g		8 g	6 g	6 g		Gardenia jasminoides 6 g
Zhan 2019	5 g	5 g	5 g	2 g		5 g				8 g	Atractylodis rhizoma 5 g. Zizyphi fructus 3 g. Zingiberis rhizoma recens 3 g
Xiang 2021	6 g	9 g	3 g	3 g	6 g			3 g			Crataegus pinnatifida 9 g. Astragalus membranaceus 9 g. Citrus medica sarcodactylis 9 g. Massa medicata fermentata 6 g. Dendrobii herba 6 g

3. Risk of Bias 평가

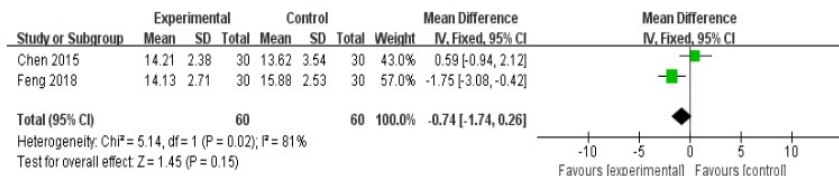
무작위배정순서 생성(random sequence generation), 배정순서 은폐, 참여자와 시험자 눈가림(blinding of participants and personnel), 그리고 결과 평가자의 눈가림(blinding of outcome assessors)은 9편¹⁷⁻²⁵ (100%)에서는 각각의 도메인에 대한 언급이 없어 비플림 위험이 불확실(unclear)하다고 평가했고, 불완전한 결과 처리(completeness of outcome data)

에서는 8편¹⁸⁻²⁵(88.8%)은 결측치가 없어 비플림 위험이 낮음(low)으로, 1편¹⁷(11.1%)은 결측치가 5% 이상이나 결측값에 대한 이유를 밝히지 않아 높음(high)으로 평가하였다. 선택적 결과 보고(selective reporting)와 잠재적인 다른 비플림 위험(other biases)에서는 9편¹⁷⁻²⁵(100%) 모두 선택편향의 위험성이 낮고, 베이스라인에서 그룹 간의 동질성이 높아 낮음(low)으로 평가하였다(Fig. 2).

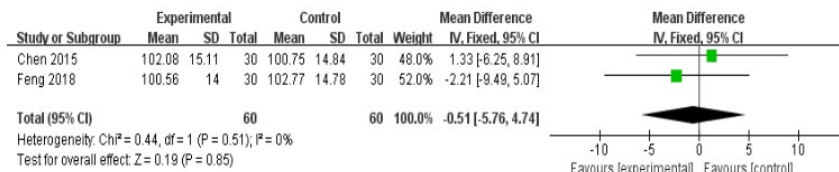
(a) Total effective rate (Fixed-effects model)



(b) Weight (Fixed-effects model)



(c) Height (Fixed-effects model)



(d) Serum Zn (Fixed-effects model)

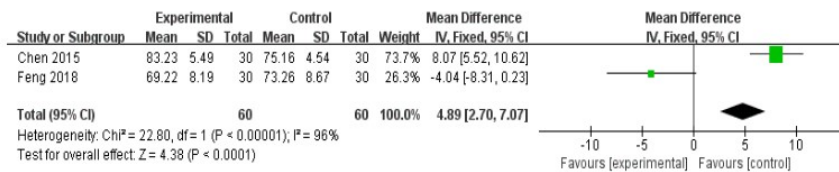


Fig. 2. Graph and summary of risk of bias.

4. 이공산 versus 양약 또는 식이보충제

6편^{17-19,21-23}의 연구가 이공산과 활성대조군을 비교했으며, 메타분석 결과 TER(6편^{17-19,21-23}, RR 1.26, 95% CI 1.17, 1.36, I²=0%; 고정효과 모형)과 serum Zn(2편^{22,23}, MD 4.89 umol/L, CI 2.70, 7.07, I²=96%; 고정효과 모형)은 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 보이는 것으로 확인되었고, 체중(2편^{22,23}, MD -0.74 g/day, CI -1.74, 0.26, I²=81%; 고정효과 모형)과 키(2편^{22,23}, MD -0.51 kg/day,

CI -5.76, 4.74, I²=0%; 고정효과 모형)는 치료군과 대조군 간의 통계적으로 유의미한 차이가 확인되지 않았다. 6편의 연구 중 이상반응을 보고한 연구는 2편^{17,19}이었으며, 1편¹⁹은 치료군에서는 이상반응이 없었고, 대조군의 이상반응에 대한 보고는 없었다. 나머지 1편¹⁷에서는 치료군에서의 이상반응은 없었고, 대조군에서 1명은 복통, 2명은 오심, 구토 그리고 헤모글로빈 감소를 보였다(Fig. 3).

(a) Total effective rate (Fixed-effects model)

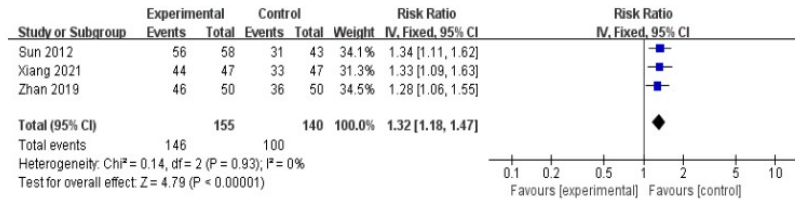


Fig. 3. Meta-analysis results: *Yigong-san* versus po-med.

5. 이공산+양약 또는 식이보충제 versus 양약 또는 식이보충제

3편^{20,24,25}의 연구에서 치료군과 대조군 모두 양약 또는 식이보충제를 복용하고 치료군만 추가로 이공산을 복용하였으며, 메타분석 결과 TER(3편, RR 1.32, 95% CI 1.18, 1.47, I²=0%; 고정효과 모형)으로 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 보이는 것으로 확인되었다. 3편의 연구 중 이상반응을 보고한 연구는 1편²⁰이었으며, 이상반응을 보인 참가자는 없었다(Fig. 4).

IV. 고찰

본 연구에서는 무작위배정 비교 임상시험을 중심으로, 소아 식욕부진에 대한 이공산(異功散)의 효과와 안전성에 대해 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 통해 연구동향을 파악하고자 하였다. 이 연구에는 총 9편의 무작위배정 비교 임상시험이 포함되었다.

메타분석 결과에 따르면 소아 식욕부진을 위한 단일요법 또는 보조요법으로서 이공산(異功散)이 식욕부진의 임상 증상(TER)과 결핍 시 식욕부진을 유발할 수 있는 혈청 아연 지표를 개선시키는 반면, 신체 측정 결과(체중 및 키 등)에서는 통계적으로 유의미한 개선을 확인할 수 없었다. 특히, 이공산은 기존의 양약과 식이보충제와 비교했을 때, 6편 모두에서 TER(RR 1.26, 95% CI 1.17, 1.36, I²=0%; 고정효과 모형)이, 2편 이상의 연구에서 혈청 아연 지표(MD 4.89 umol/L, CI 2.70, 7.07, I²=96%; 고정효과 모형)가 통계적으로 유의미한 효과를 보였다. 또한 모든 참가자가 기존의 양약과 식이보충제를 복용하고, 치료군만 이공산(異功散)을 추가로 복용한 연구의 경우, 3편 모두 TER(RR 1.32, 95% CI 1.18, 1.47, I²=0%; 고정효과 모형)에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 보였다.

전을(錢乙)의 소아약증직결(小兒藥證直訣)에 기술된 이공산(異功散) 기본방의 구성은 인삼 4 g, 백출 4 g, 복령 4 g, 감초 4 g, 진피 4 g으로, 보기



Fig. 4. Meta-analysis results: *Yigong-san*+po-med versus po-med.

건비(補氣健脾)하여 비위허약(脾胃虛弱), 기정체(氣滯), 완민불창(腕悶不暢) 등의 증후로 오심(惡心), 구토(嘔吐), 복부팽만감(腹部膨滿感), 통증(痛症)을 수반하는 증을 다스린다²⁶. 사군자탕(四君子湯, 인삼, 백출, 복령, 감초)에 진피를 추가한 처방이다. 사군자탕(四君子湯)은 태평हे민화제국방(太平惠民和劑局方)에서 최초로 수록된 처방으로, 영위기허(營衛氣虛), 장부갑약(臟腑怯弱), 심복창만(心腹脹滿), 전불사식(全不思食), 장명설사(腸鳴泄瀉), 구얼토역(嘔噦吐逆), 대의복지(大宜服之)라 하여, 비위기허(脾胃氣虛)로 발생하는 소화기 관련 증상을 보기(補氣)하여 치료하는 대표적인 처방이다^{14,27}. 사군자탕(四君子湯)에 비위기체(脾胃氣滯)를 행기(行氣)시키는 이기약(理氣藥) 중 이기건비(理氣健脾)의 요약(要藥)인 진피(陳皮)를 더한 것이 이공산(異功散)이다. 본 연구에 포함된 논문 내 이공산(異功散) 가감방의 개별 구성 약재를 식별하였다. 백출, 복령, 진피, 감초 등이 모든 연구에서 사용되었고, 당삼, 계내금, 맥아, 지각, 사인, 태자삼 등이 각각의 연구에서 가감되었다. 포함된 약재 중 백출, 감초, 당삼, 태자삼은 보기약(補氣藥)으로, 백출은 보비양위(補脾養胃)하는 효능으로 비허식소(脾虛食少) 및 전불사식(全不思食)를 치료하고²⁸, 감초는 비위허약(脾胃虛弱)을 치료한다. 진피와 지각은 이기약(理氣藥)으로, 그 중 진피는 이기건비(理氣健脾)의 요약(要藥)이라 하여 식욕부진에 다용한다²⁹. 복령은 이수삼습약(利水滲濕藥)으로, 백출과 배합(配合) 시 건비제습(健脾除濕)하여 소화를 돕는다^{30,31}. 계내금, 맥아, 사인, 산사는 소식약(消食藥)으로 소화 기능을 돕고, 건비(建脾)하여 식욕을 돋운다. 이공산(異功散)에 포함된 개별 약재들이 식욕을 촉진하는 메커니즘 및 이공산(異功散) 내에서 약재의 상호작용으로 발생하는 효과에 대한 연구는 부족한 실정므로, 추후 이러한 약재의 생리학적 효과를 종합적으로 검토하여, 이공산(異功散)을 이용한 소아 식욕부진의 치료법을 임상에 적용할 근거를 세우는 데 도움이 될 수 있을 것으로 사료된다.

소아 식욕부진에 이공산(異功散)을 통한 치료 지침을 최적화하려면 이공산의 처방 전략이 표준화되어야 하며, 보다 양질의 임상 시험이 수행되어야 한다. 또한 변증은 한의학의 독특한 진단 시스템으로, 한의학은 진단된 질병보다는 변증에 의존하여 치료하는 경향이 있어, 다른 질환을 가진 환자라도 동일한 변증을 가진 경우 동일하거나 유사한 한약이 처방될 가능성이 높은 한편, 동일한 질환을 가진 환자라도 다른 변증을 가진 경우 다른 한약이 처방될 가능성이 높다³². 따라서 이공산(異功散)을 처방하는 소아 식욕부진의 변증을 표준화하는 것이 이공산(異功散) 처방 전략의 표준화로 이어질 수 있다. 본 연구에 포함된 연구 중 6편(66.6%)은 특정 변증에 해당하는 식욕부진을 가진 소아를 모집했고, 포함된 변증은 모두 비(脾)와 관련이 있었으며 비위기허(脾胃氣虛)가 4편(4/6, 66.6%)에서 확인됐다. 추후에 보다 양질의 추가 연구를 통해 이공산(異功散) 복용 후 호전되는 소아 식욕부진의 변증 패턴의 표준화를 탐구하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. (1) 본 연구는 포함된 모든 연구에서 실행 비뉘림이 불확실(unclear)로 평가되었다. 이는 잠재적으로 이공산(異功散)의 치료 효과가 과장되었을 가능성이 있음을 의미한다. 향후 시행될 시험에서는 실행 비뉘림을 최소화하는 것이 중요하다. (2) 본 연구는 구미권, 중국권, 일본권, 한국권 데이터베이스를 포괄적으로 검색했음에도, 포함된 모든 문헌이 중국에서 시행되었고, 중국어로 출판되었기 때문에 위치 비뉘림, 언어 비뉘림 등의 보고 비뉘림의 가능성을 배제할 수 없다. 이를 극복하기 위해 추후 시행될 연구에서는 동양의학을 국가 의료시스템에 접목한 한국, 대만, 일본 등 다른 나라에서 시행된 연구들도 포함되어야 한다. 또한 중국인의 경우 동양의학 치료에 익숙할 가능성이 높기 때문에 연구에서 치료에 대한 참가자의 친숙도와 기대치를 평가하고 결과 해석에 고려되어야 할 것이다. (3) 소아 식욕부진

에 대한 국제적으로 공인된 진단 기준이 없어 추후 시행될 연구 결과의 일반화 가능성이 제한된다. 따라서 추후 연구에서는 소아 식욕부진에 대한 국제적으로 인정된 진단 기준을 포함하는 것이 필요하다³. (4) 선정된 연구는 총 9편으로 그 수가 적어 연구 결과의 정밀성이 떨어질 수 있어, 추가적인 연구 진행 시 이공산의 소아 식욕부진 치료의 효과에 대한 결과가 수정될 가능성이 있다. (5) 이공산의 약재의 구성이 9편의 논문에서 모두 달랐다. 제형과 가감의 유무 및 내용도 논문마다 상이했다. 향후 이공산에 대한 보다 정밀한 근거를 창출하기 위해, 표준화된 제형 및 처방을 활용한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

국내에서 소아 식욕부진의 진단 및 치료를 위한 표준화된 진료 지침이 아직 개발되지 않았기 때문에, 아시아 국가에서 소아 식욕부진에 대한 한약 치료에 사용하는 이공산(異功散)의 효과와 안전성을 분석하는 것은 임상적으로 의미가 있다³³. 본 연구는 한의 임상현장에 다빈도로 내원하는 소아 식욕부진 환자의 이공산(異功散) 치료에 대한 무작위배정 비교 임상시험을 포괄적으로 검토함으로써, 이공산(異功散) 치료의 효과 및 안전성에 관하여 최초로 정리했다는 의의가 있다. 본 연구는 교과서 개정의 근거자료 및 임상현장에서 소아 식욕부진 환자의 이공산(異功散) 치료 시 참고자료로 사용될 수 있으며, 이를 바탕으로 임상에서의 활용 가능성이 높아질 것을 기대한다.

V. 결 론

본 연구는 총 11개의 구미권, 중국권, 일본권, 한국권 데이터베이스 검색을 통해 소아 식욕부진에 대한 이공산(異功散) 치료의 효과와 안전성을 대한 연구동향을 파악하고자 했다. 총 9편의 무작위 대조 연구가 포함되었으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 소아 식욕부진의 이공산 치료에 사용된 변증은 비위기허(脾胃氣虛), 비기허(脾氣虛), 그리고 비실건운(脾失健運)으로 그 중 비위기허(脾胃虛弱)의 비중이 가장 높았다.
2. 이공산에 포함된 약재는 포함된 연구 중 9편에 모두 사용된 백출, 복령, 진피, 감초, 5편에 사용된 당삼, 계내금, 4편에 사용된 맥아, 3편에 사용된 지각, 사인, 태자삼 순으로 다용되었다.
3. 메타분석 결과, 포함된 모든 연구의 TER 지표에서 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 보이는 것으로 확인되었으며, 이공산과 활성대조군 비교군에서 2차 평가지표인 혈청 아연 지표는 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의미한 효과를 보이는 것으로 확인된 반면, 체중과 키 지표에서는 치료군과 대조군 간의 통계적으로 유의미한 차이가 확인되지 않았다.

참고문헌

1. Hurley KM, Yousafzai AK, Lopez-Boo F. Early child development and nutrition: a review of the benefits and challenges of implementing integrated interventions. *Advances in nutrition* 2016;7(2):357-63.
2. Martins VJ, Toledo Florêncio TM, Grillo LP, do Carmo P Franco M, Martins PA, Clemente AP, et al. Long-lasting effects of undernutrition. *International journal of environmental research and public health* 2011;8(6):1817-46.
3. Levine A, Bachar L, Tsangen Z, Mizrachi A, Levy A, Dalal I, et al. Screening criteria for diagnosis of infantile feeding disorders as a cause of poor feeding or food refusal. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011;52(5):563-8.
4. Rudolf MC, Logan S. What is the long term outcome for children who fail to thrive? A systematic review. *Archives of Disease in Childhood*

- 2005;90(9):925-31.
5. Lee EJ, Lee BR, Lee JH, Chang GT. A study on the recent trend of chief complaint of Korean pediatric and adolescent outpatients. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine* 2016;30(1):45-58.
 6. Shin HJ, Park YS, Lee J, Chang GT. Recent trends in clinical research of herbal medicine treatment for anorexia in children-Focused on Chinese randomized controlled trials. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine* 2019;33(4):1-25.
 7. Lee JY, Lee SY, Yu S. Recent clinical research on the effect of external therapy for infantile anorexia-based on the recent traditional chinese medical journal. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine* 2016;30(3):97-107.
 8. Naila NN, Mahfuz M, Hossain M, Arndt M, Walson JL, Nahar B, et al. Improvement in appetite among stunted children receiving nutritional intervention in Bangladesh: results from a community-based study. *European journal of clinical nutrition* 2021;75(9):1359-67.
 9. Najib K, Moghtaderi M, Karamizadeh Z, Fallahzadeh E. Beneficial effect of cyproheptadine on body mass index in undernourished children: a randomized controlled trial. *Iranian journal of pediatrics* 2014; 24(6):753-8.
 10. Hatamizadeh N, Eftekhari H, Shafaghi B, Mohammad K. Effects of folic acid on preschool children's appetite: Randomized triple-blind clinical trial. *Pediatrics International* 2007;49(5):558-63.
 11. Seo HS, Kim HY, Park SG, Lee SH, Lee JY. A Review of Etiology, Pattern Identification, Treatment of Traditional Chinese Medicine for Childhood Anorexia. *The Journal of Pediatrics of Korean Medicine* 2022;36(1):1-37.
 12. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SH, Park EJ. *Korean Pediatrics*. Seoul: Euisungdang; 2015, p. 449-54.
 13. Kang CH, Myung EG, Kang H, Choi SM, Shim BS, Kim SH, et al. Anti-metastatic and anti-angiogenic activities of Ekong-san and its metabolites by human intestinal bacteria. *Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine* 2004;18(6):1686-93.
 14. Huh J. *Donguibogam*. Hadong: Donguibogam Publisher; 2006, p. 72, 218.
 15. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj* 2011;343:d5928.
 16. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Research synthesis methods* 2010;1(2):97-111.
 17. 李秀敏, 王伯岳, 邹治文. 健脾益气法在小儿厌食症中的应用. *中西医结合杂志* 1990;(08):482-4.
 18. 袁志仁, 刘惠芳, 李宝翠. 中西医结合治疗小儿厌食症78例. *四川中医* 2008;(02):82-3.
 19. 黄家福, 冯勇. 加味异功散治疗小儿厌食症62例疗效观察. *河北中医* 2011;33(02):217.
 20. 孙长久. 中西医结合治疗小儿厌食症78例的疗效观察. *中外健康文摘* 2012;38(09):210-1.
 21. 李彩霞. 异功散加苍术方治疗小儿脾胃气虚型厌食症临床疗效研究. 广州中医药大学 硕士; 2015.
 22. 陈燕华. 异功散加味治疗小儿厌食症30例. *河南中医* 2015;35(01):189-90.
 23. 马凤桐. 加味异功散治疗小儿厌食脾胃气虚证的疗效观察. *人人健康* 2018;(12):125.
 24. 詹李彬. 异功散加减配合西药治疗小儿厌食症50例. *福建中医药* 2019;50(02):79-80.
 25. 向正可, 陈沛伟, 谭从容, 谈娅娟, 杨环. 加味异功散联合常规治疗对脾胃虚弱型小儿厌食症患者的

- 临床疗效. 中成药 2021;43(12):3559-62. doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.060
26. 錢乙. 小兒藥證直訣. 暑鬱. 圖書出版 醫聖堂; 2002, p. 107-212.
27. 陳師文, 裴宗元. 增廣太平惠民和劑局方 卷三. 北京: 海南出版社; 2001, p. 87-8.
28. Jeong Y. Comparative study on efficacy of *Atractylodes rhizome* recorded in traditional medical literature and in recent pharmacological article. *Korean Herbal Medicine Informatics* 2015;3(2):1-16.
29. Seo BI, Choi HY. Clinical oriental herbal medicine. Seoul: YoungLim; 2020, p. 466-9.
30. 張娟, 趙含森, 張俊龍. 實用中藥配伍應用大全. 山西: 山西科學技術出版社; 1998.
31. 马莉萍. 中药配伍应用心得. 中国临床医生杂志 2005; 33(6):51.
32. Li JG, Xu H. Incorporating pattern identification of Chinese medicine into precision medicine: An integrative model for individualized medicine. *Chinese journal of integrative medicine* 2015; 21(11):807-10.
33. Yoon YH, Park YB, Yang ES, Rho YI, Kim EY, Moon KR, et al. Eating habits of children under 4 years with poor-feeding. *Korean Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2003;6(2):167-73.

【Supplement 1】 Search terms used in each database and results (검색일: 2022년 5월 30일)

MEDLINE via PubMed

	Searches	Results
#1	Anorexia[MH] OR Appetite[MH] OR "Food Fussiness"[MH] OR "Feeding and Eating Disorders"[MH] OR anorexi*[TIAB] OR anorectic[TIAB] OR hypophagia[TIAB] OR oligophag*[TIAB] OR appetite*[TIAB] OR orexia[TIAB] OR "insufficient intake"[TIAB] OR "decreased food intake"[TIAB] OR "food fussiness"[TIAB] OR "food pickiness"[TIAB] OR "fussy eater"[TIAB] OR "picky eater"[TIAB] OR "food refusal"[TIAB] OR "food aversion"[TIAB] OR "aversion to food"[TIAB] OR "food phobia"[TIAB] OR "food neophobia"[TIAB] OR feeding[TIAB] OR eating[TIAB] OR "avoidant restrictive food intake disorder"[TIAB] OR ARFID[TIAB]	364,436
#2	Child[MH] OR Pediatrics[MH] OR Infant[MH] OR Adolescent[MH] OR Minors[MH] OR child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR infant[TIAB] OR neonate[TIAB] OR newborn[TIAB] OR adolescent[TIAB] OR baby[TIAB]	4,404,254
#3	Yigongsan[TIAB] OR "Plants, Medicinal"[MH] OR "Drugs, Chinese Herbal"[MH] OR "Medicine, Chinese Traditional"[MH] OR "Medicine, Kampo"[MH] OR "Medicine, Korean Traditional"[MH] OR "Herbal Medicine"[MH] OR "traditional Korean medicine"[TIAB] OR "traditional Chinese medicine"[TIAB] OR "traditional oriental medicine"[TIAB] OR "Kampo medicine"[TIAB] OR herb*[TIAB] OR decoction*[TIAB] OR botanic*[TIAB]	243,760
#4	"randomized controlled trial"[PT] OR "controlled clinical trial"[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR "drug therapy"[SH] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]	5,439,648
#5	animals[MH] NOT humans[MH]	5,009,797
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 NOT #5	161

EMBASE via Elsevier

	Searches	Results
#1	anorexia/exp OR appetite/exp OR 'food fussiness'/exp OR 'feeding disorder'/exp OR 'eating disorder'/exp OR 'appetite disorder'/exp OR anorexi*:ab,ti OR anorectic:ab,ti OR hypophagia:ab,ti OR oligophag*:ab,ti OR appetite*:ab,ti OR orexia:ab,ti OR 'insufficient intake':ab,ti OR 'decreased food intake':ab,ti OR 'food fussiness*':ab,ti OR 'food pickiness*':ab,ti OR 'fussy eater*':ab,ti OR 'picky eater*':ab,ti OR 'food refusal':ab,ti OR 'food aversion*':ab,ti OR 'aversion to food':ab,ti OR 'food phobia':ab,ti OR 'food neophobia':ab,ti OR feeding:ab,ti OR eating:ab,ti OR 'avoidant restrictive food intake disorder':ab,ti OR ARFID:ab,ti	554,238
#2	child/exp OR pediatrics/exp OR infant/exp OR adolescent/exp OR 'minor (person)'/exp OR child*:ab,ti OR pediatric*:ab,ti OR infant:ab,ti OR neonate:ab,ti OR newborn:ab,ti OR adolescent:ab,ti OR baby:ab,ti	4,800,290
#3	'yigongsan':ab,ti OR 'medicinal plant'/exp OR 'medicinal plant':ab,ti OR 'herbaceous agent'/exp OR 'herbaceous agent':ab,ti OR 'chinese medicine'/exp OR 'chinese medicine':ab,ti OR 'kampo medicine'/exp OR 'kampo medicine':ab,ti OR 'kampo medicine (drug)'/exp OR 'kampo medicine (drug)':ab,ti OR 'korean medicine'/exp OR 'korean medicine':ab,ti OR 'herbal medicine'/exp OR 'herbal medicine':ab,ti OR 'oriental medicine'/exp OR 'oriental medicine':ab,ti OR herb/exp OR herb*:ab,ti OR decoction*:ab,ti OR botanic*:ab,ti	489,607
#4	'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR (random* OR factorial* OR crossover* OR cross NEXT/1 over* OR placebo* OR doubl* NEAR/1 blind* OR singl* NEAR/1 blind* OR assign* OR allocat* OR volunteer*):de,ab,ti	2,939,655
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	240

CENTRAL

	Searches	Results
#1	MeSH descriptor: [Anorexia] explode all trees	424
#2	MeSH descriptor: [Appetite] explode all trees	1,596
#3	MeSH descriptor: [Food Fussiness] explode all trees	7
#4	MeSH descriptor: [Feeding and Eating Disorders] explode all trees	1,840
#5	(anorexi* OR anorectic OR hypophagia OR oligophag* OR appetite* OR orexia OR "insufficient intake" OR "decreased food intake" OR "food fussiness*" OR "food pickiness*" OR "fussy eater*" OR "picky eater*" OR "food refusal" OR "food aversion*" OR "aversion to food" OR "food phobia" OR "food neophobia" OR feeding OR eating OR "avoidant restrictive food intake disorder" OR ARFID):ti.ab,kw	50,304
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	50,352
#7	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	61,040
#8	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	724
#9	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	34,717
#10	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	110,030
#11	MeSH descriptor: [Minors] explode all trees	11
#12	(child* OR pediatric* OR infant OR neonate OR newborn OR adolescent OR baby):ti.ab,kw	298,448
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	298,458
#14	MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees	951
#15	MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees	3,777
#16	MeSH descriptor: [Medicine, Chinese Traditional] explode all trees	1,260
#17	MeSH descriptor: [Medicine, Kampo] explode all trees	48
#18	MeSH descriptor: [Medicine, Korean Traditional] explode all trees	33
#19	MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees	66
#20	(Yigongsan OR "traditional Korean medicine" OR "traditional Chinese medicine" OR "traditional oriental medicine" OR "Kampo medicine" OR herb* OR decoction* OR botanic*):ti.ab,kw	19,911
#21	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	21,085
#22	(#6 AND #13 AND #21) in Trials	147

AMED via EBSCO

	Searches	Results
#1	Anorexia[SU] OR Appetite[SU] OR "Food Fussiness"[SU] OR "Feeding and Eating Disorders"[SU] OR anorexi*[TX] OR anorectic[TX] OR hypophagia[TX] OR oligophag*[TX] OR appetite*[TX] OR orexia[TX] OR "insufficient intake"[TX] OR "decreased food intake"[TX] OR "food fussiness*"[TX] OR "food pickiness*"[TX] OR "fussy eater*"[TX] OR "picky eater*"[TX] OR "food refusal"[TX] OR "food aversion*"[TX] OR "aversion to food"[TX] OR "food phobia"[TX] OR "food neophobia"[TX] OR feeding[TX] OR eating[TX] OR "avoidant restrictive food intake disorder"[TX] OR ARFID[TX]	2,888
#2	Child[SU] OR Pediatrics[SU] OR Infant[SU] OR Adolescent[SU] OR Minors[SU] OR child*[TX] OR pediatric*[TX] OR infant[TX] OR neonate[TX] OR newborn[TX] OR adolescent[TX] OR baby[TX]	32,704
#3	Yigongsan[TX] OR "Plants, Medicinal"[SU] OR "Drugs, Chinese Herbal"[SU] OR "Medicine, Chinese Traditional"[SU] OR "Medicine, Kampo"[SU] OR "Medicine, Korean Traditional"[SU] OR "Herbal Medicine"[SU] OR "traditional Korean medicine"[TX] OR "traditional Chinese medicine"[TX] OR "traditional oriental medicine"[TX] OR "Kampo medicine"[TX] OR herb*[TX] OR decoction*[TX] OR botanic*[TX]	36,440
#4	#1 AND #2 AND #3	25

OASIS

	Searches	Results
#1	(식욕 편식 음식 급식 섭식 식사 식이 섭취) (소아 아동) (이공산 한약 약초 본초 탕환산)	2

KISS

	Searches	Results
#1	제목 = (식욕 편식 음식 급식 섭식 식사 식이 섭취) AND 초록 = (소아 아동) AND 초록 = (이공산 한약 약초 본초 탕환산)	84

ScienceON

	Searches	Results
#1	(식욕 편식 음식 급식 섭식 식사 식이 섭취) (소아 아동) (이공산 한약 약초 본초 탕환산)	140

CNKI

	Searches	Results
#1	(SU='厌食'+ '厌食症'+ '恶食'+ '不思食'+ '拒食'+ '挑食'+ '摄入不足'+ '食减'+ '食欲'+ '食慾'+ '食欲缺乏'+ '胃口'+ '食物恐惧症'+ '新食物恐惧症'+ '进食障碍'+ '避免限制性进食障碍') AND (SU='小儿'+ '儿童'+ '儿'+ '小孩'+ '孩子') AND (SU='异功散'+ '中医药'+ '中医'+ '中西医结合'+ '中药'+ '汤'+ '丸'+ '散'+ '饮'+ '颗粒'+ '胶囊'+ '自拟') AND (SU='随机'+ '对照'+ '随意'+ '试验'+ '安慰')	412

Wanfang data

	Searches	Results
#1	(主题:厌食 OR 主题:厌食症 OR 主题:恶食 OR 主题:不思食 OR 主题:拒食 OR 主题:挑食 OR 主题:摄入不足 OR 主题:食减 OR 主题:食欲 OR 主题:食慾 OR 主题:食欲缺乏 OR 主题:胃口 OR 主题:食物恐惧症 OR 主题:新食物恐惧症 OR 主题:进食障碍 OR 主题:避免限制性进食障碍) AND (主题:小儿 OR 主题:儿童 OR 主题:儿 OR 主题:小孩 OR 主题:孩子) AND (主题:异功散 OR 主题:中医药 OR 主题:中医 OR 主题:中西医结合 OR 主题:中药 OR 主题:汤 OR 主题:丸 OR 主题:散 OR 主题:饮 OR 主题:颗粒 OR 主题:胶囊 OR 主题:自拟) AND (主题:随机 OR 主题:对照 OR 主题:随意 OR 主题:试验 OR 主题:安慰)	6,644

VIP.

	Searches	Results
#1	(M=(厌食 OR 厌食症 OR 恶食 OR 不思食 OR 拒食 OR 挑食 OR 摄入不足 OR 食减 OR 食欲 OR 食慾 OR 食欲缺乏 OR 胃口 OR 食物恐惧症 OR 新食物恐惧症 OR 进食障碍 OR 避免限制性进食障碍) AND M=(小儿 OR 儿童 OR 儿 OR 小孩 OR 孩子) AND M=(异功散 OR 中医药 OR 中医 OR 中西医结合 OR 中药 OR 汤 OR 丸 OR 散 OR 饮 OR 颗粒 OR 胶囊 OR 自拟) AND M=(随机 OR 对照 OR 随意 OR 试验 OR 安慰))	38

CiNii

	Searches	Results
#1	(拒食 OR 食欲 OR 食慾 OR 無食欲 OR 食欲不振 OR 食欲低下 OR 摂取 OR 摂食 OR 摂食障害) AND (小児 OR 幼子 OR 兒子 OR 子 OR 児 OR 兒童 OR 幼兒 OR 乳兒 OR 子供 OR 思春期の OR 青春の) AND (漢方薬 OR ハーブ OR 散 OR 湯 OR 丸) AND (ランダム化比較試験 OR 対照臨床試験 OR ランダム OR 無作為 OR 対照 OR 試験 OR 偽薬)	414