

만성 골반 염증성 질환의 제지복령환 및 제지복령환 가감방 투여에 대한 중의학 연구 동향 : 무작위 대조군 임상 연구를 중심으로

¹부산대학교 한의학전문대학원, ²부산대학교 한의학전문대학원 한방부인과
³부산대학교 한방병원
정연수¹, 윤영진^{2,3}, 이희윤³, 박장경^{2,3}

ABSTRACT

Review of Randomized Controlled Trials Research of *Gyejibongnyeong-hwan* and *Gyejibongnyeong-hwan gagam* for Chronic Pelvic Inflammatory Disease

Yeon-Soo Jung¹, Young-Jin Yoon^{2,3}, Hee-Yoon Lee³, Jang-Kyung Park^{2,3}

¹Graduate School of Korean Medicine, Pusan National University

²Dept. of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology,

Graduate School of Korean Medicine, Pusan National University

³Dept. of Korean Medicine Obstetrics & Gynecology,
Pusan National University Korean Medicine Hospital

Objectives: The purpose of this study is to review the trends of clinical trials of traditional herbal medicine *Gyejibongnyeong-hwan* for chronic pelvic inflammatory disease in CNKI.

Methods: We searched relevant studies using Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI). Data retrieval was carried out by December 20th, 2021. We analyzed characteristics of study subjects, treatment period, composition of prescription, outcome and adverse event of selected studies and the risk of bias was assessed by using Cochrane's risk of bias tool.

Results: Among the total 988 studies, 10 studies met the inclusion criteria. All of the studies were randomized controlled studies and written in Chinese. In all studies, *Gyejibongnyeong-hwan* was effective in improving chronic pelvic inflammatory disease.

Conclusions: This study suggests that *Gyejibongnyeong-hwan* can be effective in treating chronic pelvic inflammatory disease compared to antibiotics treatment. Further large and well-established randomized placebo controlled trials will be needed.

Key Words: Chronic Pelvic Inflammatory Disease (CPID), *Gyejibongnyeong-hwan*, *Guizhi Fuling Wan*, *Keishibukuryo-gan*, Korean Medicine, Herbal Medicine

“본 연구는 2023년도 부산대학교병원 임상 연구비 지원으로 이루어졌음”

Corresponding author(Jang-Kyung Park) : Pusan National University,
Department of Obstetrics and Gynecology, Geumo-ro 20, Yangsan-si, Gyeongsangnam-do, Korea
Tel : 055-360-5978 E-mail : vivat314@pusan.ac.kr

I. 서 론

골반 염증성 질환은 박테리아 혹은 바이러스 감염에 의해 자궁경 상부 생식기에 염증을 일으키는 질환으로 자궁내막염, 난관염, 난소 주위염 및 골반 내 복막염을 총칭한다¹⁾. 이는 전체 산부인과 입원 환자의 약 20%를 차지하며, 가임기 여성의 10~15%가 한 번 이상 치료를 받을 정도로 매우 흔한 질환이다²⁾. 골반 염증성 질환은 다수의 성적 파트너를 가지거나 성적 활동이 활발한 여성에서 유병 가능성이 증가하는 것으로 알려져 있고³⁾, 주된 원인균은 클라미디아(*Chlamydia trachomatis*)와 임균(*Neisseria gonorrhoeae*)이며⁴⁾, 마이코플라즈마(*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*), 유레아플라즈마(*Ureaplasma urealyticum*) 등도 원인으로 지목되고 있다^{3,5)}.

골반 염증성 질환은 급성으로 시작하여 완전 치료가 되거나 약 25%에서는 재발하여 아급성, 만성으로 이행되는 경향을 보인다^{6,7)}. 골반 염증성 질환의 병력이 있는 환자가 골반통, 성교 시 통증, 비정상 자궁출혈, 질 분비물의 증가, 배뇨곤란 등의 증상을 나타내면서 신체 진찰 소견에서 양성인 경우 만성 골반 염증성 질환을 의심하게 된다³⁾. 골반염이 적절히 치료되지 못하고 아급성이나 만성으로 이행될 경우 난관 요인의 난임, 만성 골반통, 자궁외임신과 같은 장기적 후유증을 남길 수 있다^{7,8)}. 양방 치료로는 항생제를 투약하지만 새로운 균종이 출현하고, 투약이 누적될수록 약제에 대한 내성이 발생하여 골반염을 유발하는 모든 균종에 효과적인 항생제를 찾기 어렵다는 한계점이 존재한다^{7,9)}.

만성 골반 염증성 질환은 한의학적으로 '痛經', '帶下', '癥瘕', '不孕' 등의 범주에 해당되며¹⁰⁾, 한의학적 치료가 우수한 질환 중 하나이다^{10,11)}. 만성 골반 염증성 질환은 濕熱과 血瘀가 결합된 형태로 변증되므로 利濕解毒湯加減, 少腹逐瘀湯, 桂枝茯苓丸 등을 기본으로 처방할 수 있고¹²⁾, 질환이 만성적으로 진행된다면 肝腎不足, 脾腎虧虛, 肝鬱氣滯 등이 겸하므로 환자의 상태와 虛와 實의 경중을 고려하여 치료를 시행한다¹²⁾.

계지복령환은 《금궤요략(金匱要略)》에 최초로 수록된 처방으로 계지, 적작약, 도인, 적복령 및 목단피로 구성되며¹³⁾, 活血祛瘀, 理氣止痛, 破瘀消癥 등의 치료 효과¹⁴⁾가 있어 임상에서 월경통¹⁴⁾, 난소 낭종¹⁵⁾, 만성 골반통¹⁶⁾ 등에 활용되어왔다. 또한 항염증 효과가 있어 濕熱과 血瘀가 결합된 만성 골반 염증성 질환의 처방으로 활용할 수 있다^{12,17)}.

국내에서 만성 골반 염증성 질환 치료에 관한 연구는 주로 증례 보고 위주로 이루어졌으며^{7,18,19)}, 만성 골반염의 한약 치료에 대한 무작위 대조군 연구를 고찰한 연구²⁰⁾가 있었으나 비교적 최근에 발간된 논문을 대상으로 제한하였고, 계지복령환이 증재로 포함되지 않았다. 이에 본 연구에서는 만성 골반 염증성 질환에 계지복령환 또는 계지복령환 가감방을 투여한 무작위 대조군 임상 연구를 분석하여 결과를 보고하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 검색 방법

이 연구는 만성 골반 염증성 질환의

계지복령환 투여에 대한 중의학 연구 동향을 살피고자 하였으므로 논문 검색은 중국학술정보원에서 제공하는 데이터베이스 CNKI(Chinese National Knowledge Infrastructure Database)를 위주로 이루어졌다. 질환명과 증재를 조합한 (“chronic pelvic inflammation” OR “慢性盆腔炎”) AND (“Herb” OR “Decoction” OR “Capsule” OR “中药” OR “汤” OR “散” OR “丸” OR “方” OR “颗粒” OR “胶囊” OR “自拟”) 을 검색식으로 활용하였다. 검색은 2021년 12월 20일까지 이루어졌다.

2. 선정 및 제외 기준

만성 골반 염증성 질환에 이환된 여성을 대상으로, 계지복령환 혹은 계지복령환 가감방을 경구로 단독 투여한 무작위 대조군 임상 연구(Randomized Controlled Clinical Trials, RCT)를 대상으로 하였다. 무작위 대조군 임상 연구가 아닌 실험연구, 문헌연구, 증례연구는 제외하였다. 증재에 있어 한약 이외의 다른 처치가 복합된 연구 및 한약을 비경구로 투여한 연구는 제외하였으며, 중복 게재된 문헌, 원문을 찾을 수 없는 문헌은 제외하였다. 언어에는 제한을 두지 않았다.

3. 자료 선별과 추출

독립된 두 명의 연구자(JYS, LHY)가 검색을 진행하고 선정된 연구에서 정보를 추출하였다. 먼저 검색된 논문에 대해 중복되는 논문을 배제하였고, 남은 논문들의 경우에는 제목과 초록, 원문을 검토하여 최종적으로 논문을 선정하였다. 두 명의 연구자의 의견이 일치하지 않은 경우 제3자(PJK)와의 논의를 거쳐 선정하는 방식으로 정리하였다. 최종 선정된 연구

들의 저자, 발행 연도, 출판 언어, 연구 설계, 연구 대상, 진단 기준, 대조군, 증재 방법, 총 치료 기간, 연구 결과, 이상 반응에 대해 분석하였다.

4. 비뚤림 위험평가

코크란(Cochrane)의 비뚤림위험(Risk of bias, RoB) 평가법을 사용하여 무작위 배정 순서 생성(random sequence generation), 배정 순서 은폐(allocation concealment), 연구 대상자 및 연구자에 대한 눈가림(blinding of the participants and personnel), 결과 평가에 대한 눈가림(blinding of the outcome assessments), 불충분한 결과 자료(incomplete outcome data), 선택적 보고(selective reporting), 그 외 비뚤림(other sources of bias)의 총 7가지 영역에 대하여 비뚤림 위험 낮음(Low risk), 비뚤림 위험 높음(High risk), 비뚤림 위험 불확실함(Unclear risk)으로 평가하였다. 독립된 두 연구자(JYS, LHY) 사이의 평가가 불일치할 경우 제3자(YYJ)와의 충분한 논의를 거친 후 결론을 도출하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 연구 선정

검색 결과 988편의 논문이 검색되었다. 먼저 중복된 논문 5편을 제외하였고, 이후 제목과 초록을 검토하여 983편의 논문 중 만성 골반 염증성 질환과 관련 없는 문헌 9편, 한약 단독 치료에 관한 연구가 아닌 문헌 273편, 한약 치료를 증재로 활용한 연구가 아닌 문헌 274편, 무작위 대조군 임상 연구가 아닌 문헌 284편 및 학술지에 발표되지 않은 논문 51편을 제

외하여 총 92편의 논문을 선정하였다. 이후 원문을 검토하여 계지복령환 및 계지복령환 가감방이 아닌 한약을 중재로 사

용한 논문 82편을 제외하여 총 10편을 최종 선정하였다(Fig. 1).

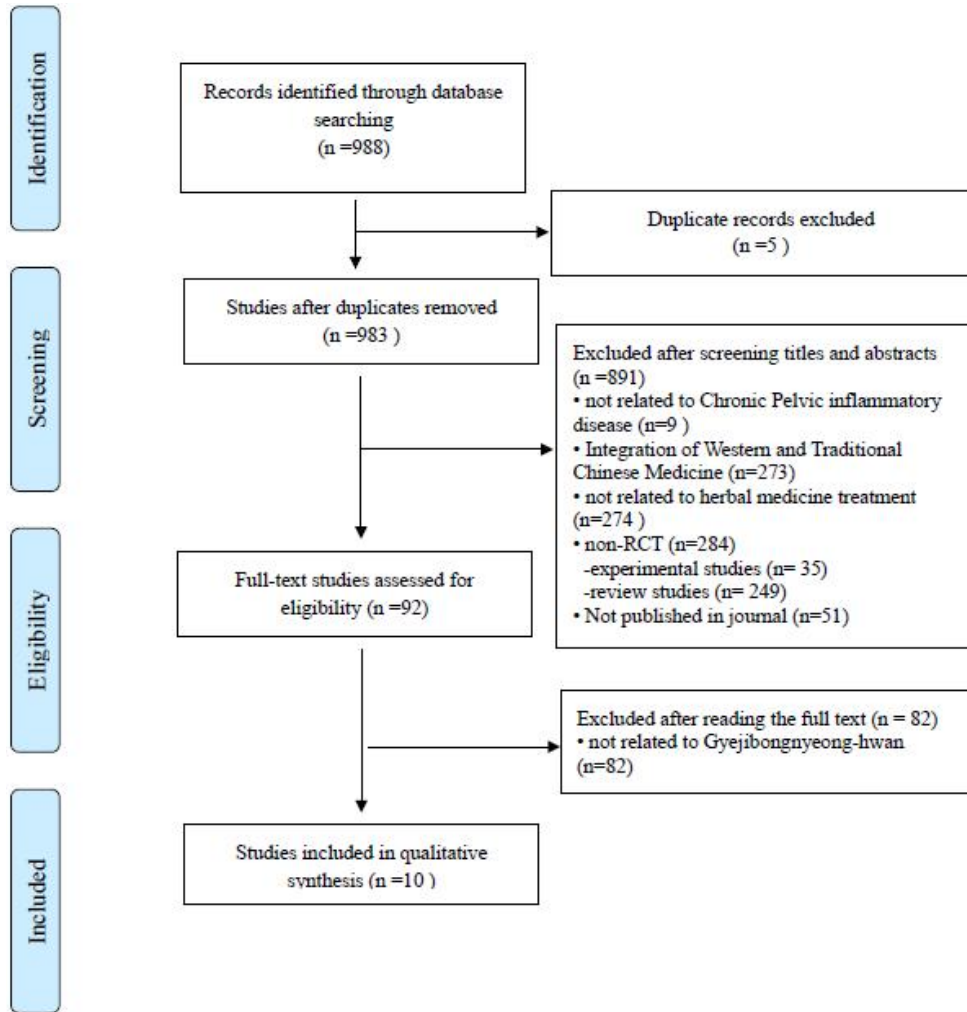


Fig. 1. Flow chart of the selection process.

2. 연구 분석

1) 발행 언어 및 연도

만성 골반 염증성 질환에 계지복령환 및 계지복령환 가감방을 중재로 활용한 연구는 모두 중국에서 중국어로 출판되었다. 2007년에 1편²¹⁾, 2009년에 1편²²⁾,

2012년에 1편²³⁾, 2015년에 1편²⁴⁾, 2016년에 3편²⁵⁻⁷⁾, 2020년에 2편^{28,29)}, 2021년에 1편³⁰⁾ 발표되었다.

2) 연구 대상자 수 및 특성

연구에 포함된 총 환자 수는 979명으로 이 중 치료군은 506명, 대조군은 473

명이었다. 치료군 수는 최소 23명²⁷⁾에서 최대 70명³⁰⁾으로 분포하였고, 대조군은 최소 21명²⁷⁾에서 최대 70명³⁰⁾까지 분포하였다. 연구 대상자가 50명 미만인 연구 1편²⁷⁾, 50명 이상 100명 미만인 연구 4편^{21,23,24,26)}, 100명 이상인 연구는 5편^{22,25,28-30)}이었다.

3) 연구 대상자 특성

연구 대상자의 나이는 최소 20세에서 최대 59세로 대부분의 연구에서 21세~48세 사이^{23,24,26,27,30)}의 환자가 주를 이루었다. 연구 대상의 병정은 가장 짧은 환자의 경우 3개월³⁰⁾이고 가장 긴 경우 8년²⁶⁾까지 다양하였고, 3년 정도의 이환기간^{24,27,28-30)}을 가진 경우가 가장 많았다.

4) 치료 기간

치료 기간은 3주²⁸⁾에서 1년 9개월³⁰⁾까지 다양하였으며 2개월 이내로 진행된 연구는 총 6편^{21-3,26-8)}, 3개월 이상은 3편^{25,29,30)}, 기간에 대한 언급이 없는 논문은 1편²⁴⁾이었다.

5) 중재의 특성

선정된 연구들은 모두 계지복령환 및 계지복령환 가감방을 기본 처방으로 하여 한약 단독 치료를 시행하였다. 5편의 연구에서는 탕(湯)^{21,23,24,29,30)}의 형태로, 1편의 연구에서는 환(丸)^{22,25-7)}의 형태로, 1편의 연구에서는 캡슐 형태²⁷⁾로 복용하였다 (Table 1).

포함된 모든 연구에서 계지복령환을 구성하는 약재 중 계지, 작약, 복령, 목단피가 포함되어 있었고, Wang²⁶⁾의 연구에서는 도인이 포함되지 않았다. 계지복령환 원방을 투여한 연구는 3편^{25,28,29)}이었고, 7편^{21-4,26,27,30)}의 연구에서는 계지복령환에 약재를 가감하여 활용하였다. 계지복령환에 가미된 약재로는 구기자, 토

사자, 녹각, 황금^{24,27,30)}이 각 3편의 연구에서 활용되어 가장 많았고, 황기^{22,26)}, 당귀^{24,27)}, 익모초^{26,30)}, 현호색과 향부자^{24,27)}의이인과, 택사^{26,30)} 등이 각 2편의 연구에서 포함되었다(Table 2).

증상과 변증에 따라 추가로 약을 가미하여 활용하였는데, 증상에 따라 자궁부속기 염증이거나 유착이 있는 경우에는 삼릉^{21,22,27,30)}, 아출^{21,22,26,27,30)}, 수질^{21,26,27,30)}, 유향²²⁾, 몰약²²⁾, 천산갑²²⁾, 왕불유행²²⁾, 대하량이 많은 경우에는 백지^{25,29)}, 의이인^{25,29)}, 검실²¹⁾, 해포초²¹⁾, 황백³⁰⁾, 택란³⁰⁾, 계혈등³⁰⁾, 패장초^{24,30)}, 복통 및 소복창만이 있는 경우에는 오령지^{21,26,27,30)}, 현호색^{21,26,27,30)}, 포황³⁰⁾, 천련자³⁰⁾, 요슬산연의 경우 두충^{21,22,30)}, 상기생^{21,22)}, 숙단²¹⁾, 구척³⁰⁾, 토사자³⁰⁾를 가하였다. 변증별로는 습열에는 포공영^{25,29)}, 패장초^{25,29)}, 기체에는 울금²⁵⁾, 천련자²⁵⁾, 오약^{21,27)}, 향부자²¹⁾, 기허에는 당삼^{25,29)}, 백출^{25,29)}, 기혈양허에는 인삼²¹⁾, 황기²¹⁾, 음허에는 여정자²¹⁾, 별갑²¹⁾, 양허에는 파극천, 육종용²¹⁾을 가하였다(Table 2).

3. 치료 효과

1) 총 유효율

가장 많이 사용된 평가 지표는 총 유효율로, Cai²⁸⁾의 연구를 제외한 9개의 논문에서 사용되었다. 총유효율을 측정하기 위한 도구로는 3점 척도(痊愈, 有效, 无效)^{21-3,27,30)} 혹은 4점 척도(痊愈, 显效, 有效, 无效)^{24-6,29)}가 사용되었으며, 총 유효율을 사용한 모든 논문에서 치료군의 총 유효율이 대조군의 총 유효율에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1).

2) 증상 점수

Cai²⁸⁾, Xia³⁰⁾, Wang²⁴⁾, Chen²⁵⁾의 연구에서 치료 전후의 증상 점수를 비교하였

다. 먼저 Cai²⁸⁾의 연구에서는 소복창통, 허리통증, 고관절통증, 대하량, 신체피로도, 월경부조 각각의 점수가 계지복령환 투여군에서 낮음을 알 수 있었고, Xia³⁰⁾의 연구에서는 복통, 요통, 대하의 양, 대하의 색깔, 하복부압통, 자궁부속기 압통을 평가하였고 모든 지표에서 계지복령환 투여군에서 대조군보다 점수가 낮음을 알 수 있었다. Wang²⁴⁾과 Chen²⁵⁾의 연구에서는 치료 후 실험군의 통증 점수가 대조군보다 유의하게 감소하였음을 알 수 있었다(Table 1).

3) 혈액 검사

2편의 연구에서^{23,26)} 치료 후 실험군의 hs-CRP(high sensitivity C-reactive protein)가 대조군에 비해 유의하게 낮았다. 3편의 연구에서^{25,29,30)} 투약 후 두 군의 CRP(C-reactive protein)가 감소했는데, 실험군의 감소 정도가 통계적으로 유의하였다. 2편의 연구^{25,29)}에서 치료 후 실험군의 ESR(Erythrocyte Sedimentation Rate)이 대조군에 비해 낮았으며, 1편의 연구²⁸⁾에서 치료 후 실험군의 ICAM-1(Intercellular Adhesion Molecule-1)와 MMP2(Matrix Metalloproteinase-2)가 유의하게 낮았다. 다른 1편의 연구에서³⁰⁾ 실험군의 TGF- α (Transforming growth factor alpha)가

대조군에 비해서 낮았다. 3편의 연구에서^{23,26,30)} 실험군의 IL-2(Interleukin-2) 수치가 대조군보다 높았고, 1편의 연구에서는²⁸⁾ 실험군의 IL-8(Interleukin-8) 수치가 대조군보다 더 높았다(Table 1).

4) 증상 소실 시간

1편의 연구에서 증상 소실 시간을 비교하였는데, 치료군에서는 평균 23.13 \pm 4.49일 만에 증상이 소실되어 36.37 \pm 5.21일인 대조군에 비해 유의하게 빠른 시간 내에 증상이 소실되었다²⁷⁾.

5) 재발률

2편의 논문에서 재발률을 비교하였는데, Zhao²⁷⁾의 연구에서는 치료군과 대조군의 재발률이 각각 8.7%, 23.8%였고, Cai²⁸⁾의 연구에서는 각각 6.1%, 21.2%로 치료군의 재발률이 대조군에 비해 낮았다.

4. 이상 반응

선정된 10편의 논문 중 2편^{23,24)}에서 이상 반응을 평가하였는데, 1편의 연구에서는 소화불량 증상이 치료군의 2.8%, 대조군의 8.3%에서 발생하여 치료군에서 발생 비율이 유의하게 낮았다. 1편의 연구에서는²⁴⁾ 치료군에서는 복통 2례, 대조군에서는 구역이나 구토가 9례 발생하였다고 보고하였다.

Table 1. Characteristics of the Included Studies

Study ID	Experimental group (number of participants analyzed /randomized)	Control group (number of participants analyzed /randomized)	Treatment period	Outcome measurement	Results	Adverse event
Ge (2007) ²¹⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Tang (56/56)	Antibiotics (43/43)	3 months	Total effective rate	89.29% vs 53.49**	N.R. [†]
Pang (2009) ²²⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Hwan (64/64)	Penicillin + Metronidazole (50/50)	3 months	Total effective rate	89.06% vs 66.00%*	N.R.
Liu (2012) ²³⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Tang (36/36)	Penicillin + Metronidazole (36/36)	30 days	1) Total effective rate 2) hs-CRP (mg/L)* 3) IL-2 : (µg/mL) [§]	1) 97.22% vs 86.11%* 2) 4.02±1.56 vs 6.21±1.63* 3) 7.45±1.21 vs 5.87±1.03*	1) digestive problem : 2.78% vs 8.33%* 2) Others : 0% vs 5.56%*
Wang (2015) ²⁴⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Tang (30/30)	Metronidazole + Ampicillin (30/30)	N.R	1) Total effective rate 2) Symptom score 3) Pain score	1) 90% vs 83.3%* 2) 6.67±2.00 vs 9.98±2.36* 3) 5.76±1.73 vs 8.25±1.97*	1) Experimental group : abdominal pain (2 cases) 2) Control group : Vomit/Nausea (9 cases)
Chen (2016) ²⁵⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Hwan (61/64)	Metronidazole (55/60)	3 months	1) Total effective rate 2) Symptom score 3) ESR (mm/h) 4) CRP (mg/L) [¶]	1) 82.0% vs 61.8%* 2) 2.5±3.4 vs 5.4±3.5* 3) 11.4±4.2 vs 15.2±4.9* 4) 2.0±3.4 vs 4.6±3.1*	N.R.
Wang (2016) ²⁶⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Tang (38/38)	Clindamycin + Tinidazole (38/38)	4 weeks	1) Total effective rate 2) hs-CRP (mg/L) 3) IL-2 (ng/ml)	1) 97.4% vs 81.6%* 2) 4.26±1.08 vs 7.98±1.29* 3) 5.48±1.26 vs 4.08±1.12*	N.R.
Zhao (2016) ²⁷⁾	<i>Gyejibongnyeong</i> -Hwan (23/23)	Metronidazole + Ampicillin (21/21)	14 days/ 2 months	1) Total effective rate 2) Symptom disappearance days 3) Recurrence rate	1) 95.65% vs 80.95%* 2) 23.13±4.49 vs 36.37±5.21* 3) 8.7% vs 23.8%*	N.R.

Cai (2020) ²⁸⁾	<i>Gyeibongnyeong</i> -Capsule (66/66)	Timidazole (66/66)	3 weeks	1) Symptom relief index (1) abdominal pain (2) low back pain (3) leukorrhea (4) fatigue (5) menstrual disorders	1) 1.98±0.45 vs 2.53±0.54*	N.R
					2) 1.86 ± 0.61 vs 2.48±0.82*	
Qin (2020) ²⁹⁾	<i>Gyeibongnyeong</i> -Hwan (59/59)	Metronidazole (59/59)	3 months	1) Total effective rate 2) CRP (mg/L) 3) ESR (mm/h)	1) 94.92% vs 83.05%*	N.R
					2) 2.0±3.2 vs 4.7±2.4*	
Xia (2021) ³⁰⁾	<i>Gyeibongnyeong</i> -Tang (70/70)	Clindamycin +Timidazole (70/70)	4 weeks	1) Total effective rate 2) CRP (mg/L) 3) TNF-α (pg/L)*** 4) IL-2 (pg/L)	1) 95.71% vs 78.57%*	N.R
					2) 4.18±1.62 vs 6.37±1.74*	
			EG :	5) Symptom relief index	3) 1.31± 0.27 vs 1.89±0.24*	
			CG ^{¶¶} :	(1) stomach pain and low back pain	4) 4.69±0.48 vs 4.07±0.51*	
			2 weeks	(2) amount of leukorrhea (3) color of leukorrhea (4) lower abdomen tenderness (5) adnexal tenderness	(1) 0.62±0.27 vs 1.26±0.28* (2) 0.56±0.19 vs 1.24±0.25* (3) 0.50±0.17 vs 1.15±0.26* (4) 0.59±0.18 vs 1.21±0.23* (5) 0.60±0.21 vs 1.27±0.26* (6) 0.55±0.20 vs 1.28±0.25*	

* : P<0.05, ** : P<0.01
 † N.R. : not reported, ‡ hsCRP : high-sensitive C-reactive protein, § IL-2 : Interleukin-2, || ESR : erythrocyte sedimentation rate, ¶ CRP : C-reactive protein, ** IL-8 : Interleukin-8, ## ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1, §§ MMP-2 : matrix metalloproteinase-2, |||| EG : experimental group, ¶¶ CG : control group, *** TNF-α : transforming growth factor alpha

Table 2. Characteristic of Herbal Medicine Interventions in Studies Included

Study ID	Composition of herbal medicine	Modification according to symptoms
Ge (2007) ²¹⁾	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Rubiae Radix</i> (川椒), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角膠), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子)	① Oviduct obstruction, adnexal inflammation : <i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜), <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Hirudo</i> (水蛭)
		② Dual deficiency of qi and blood : <i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪)
		③ Yang deficiency : <i>Morindae Radix</i> (巴戟天), <i>Cistanchis Herba</i> (肉蓯蓉)
		④ Yin deficiency : <i>Ligustri Fructus</i> (女貞實), <i>Pelodiscis Carapax</i> (鱉甲)
		⑤ Blood stasis : <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參), <i>Carthami Flos</i> (紅花)
		⑥ Low back and knee being aching and limp : <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲) <i>Loranthi Ramulus Et Folium</i> (桑寄生), <i>Dipsaci Radix</i> (續斷)
		⑦ Digestion problem : <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Galli Gigeria Endothelium Corneum</i> (鷄內金)
		⑧ Accompanied by chronic cervicitis : <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英)
		⑨ Lots of leukorrhea : <i>Euryales fructus</i> (芡實), <i>Sepiae Endoconcha</i> (海螵蛸)
		⑩ Lower abdominal distention and fullness : <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>rogopterorum Faeces</i> (五靈脂)
⑪ Liver depression and qi stagnation : <i>Cyperi Rhizoma</i> (香附子), <i>Linderae Radix</i> (烏藥)		
Pang (2009) ²²⁾	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Achyranthis Radix</i> (牛膝)	① Lower abdominal coldness and pain, fear of cold and coldness of hand and feet, odorless, watery and white leukorrhea : <i>Foeniculi Fructus</i> (茴香), <i>Evodiae Fructus</i> (吳茱萸), <i>Ginkgonis Semen</i> (白果)
		② Low back and knee being aching and limp, dizziness, tinnitus : <i>Loranthi Ramulus Et Folium</i> (桑寄生), <i>Dipsaci Radix</i> (續斷), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Ligustri Semen</i> (女貞子)
		③ Fever, aversion to cold, severe abdominal pain, large amount of smelly and yellow leukorrhea, red tongue and yellow fur, rapid pulse : <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬草), <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>hellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Smilacis Rhizoma</i> (土茯苓)
		④ Adnexal inflammation : <i>Olibanum</i> (乳香), <i>Myrrha</i> (沒藥), <i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜), <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Manitis Squama</i> (穿山甲), <i>Melandrii Herba</i> (王不留行)
		⑤ Dry mouth, fondness to drinking, constipation and dry stool : <i>Liriopis seu Ophiopogonis Tuber</i> (麥門冬), <i>Cannabis Semen</i> (麻仁), <i>Pruni Japonicae Semen</i> (郁李仁), <i>Rhei Radix et Rhizoma</i> (大黃)
Liu (2012) ²³⁾	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Saussureae Radix</i> (木香), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	-

Wang (2015) ²⁴⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>Cyper Rhizma</i> (香附子), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>atrinaiae Radix</i> (敗醬草)</p>	-
Chen (2016) ²⁵⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮)</p>	<p>① Qi deficiency : <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮) ② Dampness-heat : <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬草) ③ Lots of leukorrhoea : <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) ④ Qi stagnation : <i>Curcumae Radix</i> (鬱金), <i>Meliae Fructus</i> (川楝子)</p>
Wang (2016) ²⁶⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Leonuri Herba</i> (益母草), <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cocicis Semen</i> (薏苡仁) - <i>Persicae semen</i> (桃仁)</p>	<p>① Adnexal inflammation : <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Hirudo</i> (水蛭) ② Stomach pain, abdominal distention and fullness : <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂)</p>
Zhao (2016) ²⁷⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮) + <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬草), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>Cyper Rhizma</i> (香附子), <i>Cervi Cornu</i> (鹿角)</p>	<p>① Stomach pain, abdominal distention and fullness : <i>Trogopterorum Faeces</i> (五靈脂), <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索) ② Blood deficiency : <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參) <i>Astragali Radix</i> (黃芪) ③ Qi stagnation : <i>Linderae Radix</i> (烏藥) ④ Adnexal inflammation : <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Hirudo</i> (水蛭), <i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜)</p>
Cai (2020) ²⁸⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮)</p>	-
Qin (2020) ²⁹⁾	<p><i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Persicae semen</i> (桃仁), <i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓), <i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮)</p>	<p>① Lots of leukorrhoea : <i>Angelicae Dahuricae Radix</i> (白芷), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁) ② Dampness-heat : <i>Taraxaci Herba</i> (蒲公英), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬草) ③ Qi deficiency : <i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮)</p>

Xia (2021) ³⁰⁾	<i>Cinnamomi Ramulus</i> (桂枝),	① Adnexal inflammation : <i>Sparganii Rhizoma</i> (三稜), <i>Curcumae Rhizoma</i> (莪朮), <i>Hirudo</i> (水蛭)
	<i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥),	② Lower abdominal pain : <i>Corydalis Tuber</i> (玄胡索), <i>Troglodyterum Faeces</i> (五靈脂), <i>Typhae Pollen</i> (蒲黃), <i>Meliae Fructus</i> (川棟子)
	<i>Persicae semen</i> (桃仁),	③ Lots of leukorrhea : <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Lycopi Herba</i> (澤蘭), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Patriniae Radix</i> (敗醬草)
	<i>Poria cocos Wolf</i> (茯苓),	④ Low back and knee being aching and limp : <i>Eucommiae Cortex</i> (杜仲), <i>Cibotii Rhizoma</i> (狗脊), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子)
	<i>Moutan Radicis Cortex</i> (牡丹皮)	
	+ <i>Leonuri Herba</i> (益母草), <i>Alimatis Rhizoma</i> (澤瀉), <i>Cocicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)	

5. 연구의 질 평가

무작위 배정 순서 생성 항목에서 1편의 연구는 난수표를 사용²⁵⁾, 1편의 연구는 제비뽑기 방식²⁷⁾을 사용하였고, 나머지 연구에서는 배정 방법에 대한 언급이 없었다^{21-4,26,28-30)}. 배정 순서 은폐 항목과 연구 참여자, 연구자 및 평가자에 대한 눈가림 항목에 대해서는 모든 연구에서 언급하지 않았다. 불충분한 결과 자료 항목에 있어 10편의 연구 모두 결측치 없이 모든 사례에 대해 분석을 진행하였으

므로 비뚤림 위험은 낮은 것으로 평가하였다. 선택적 보고 항목에 있어 10편의 연구 모두 프로토콜과 사전 계획에 대한 언급이 존재하지 않아 평가할 만한 정보가 충분하지 않았다. 다른 비뚤림 항목에 있어 Ge²¹⁾의 논문에서는 연구 진행 기간이 명확하게 설정되어 있지 않아 잠재적 비뚤림 위험성이 높을 것으로 보았고, 그 외 9편의 연구에서 다른 비뚤림을 평가할 근거가 부족하였다(Fig. 2, 3).

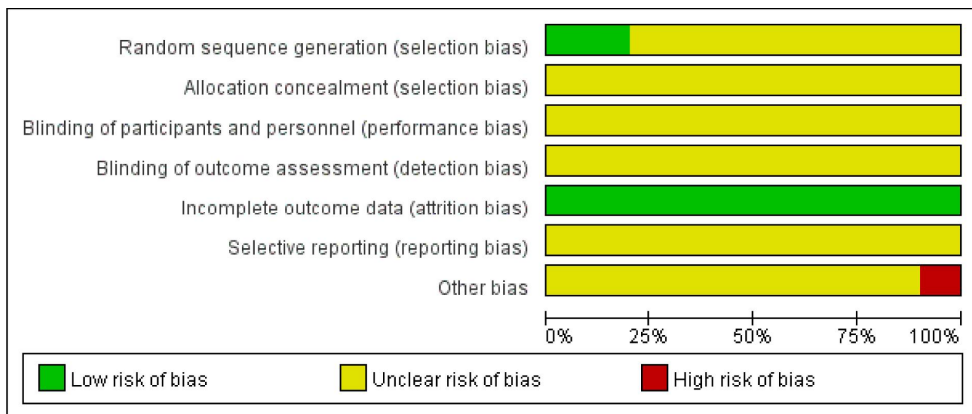


Fig. 2. Risk of bias graph.

	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
2007Ge	?	?	?	?	+	?	-
2009Pang	?	?	?	?	+	?	?
2012Liu	?	?	?	?	+	?	?
2015Wang	?	?	?	?	+	?	?
2016Chen	+	?	?	?	+	?	?
2016Wang	?	?	?	?	+	?	?
2016Zhao	+	?	?	?	+	?	?
2020Cai	?	?	?	?	+	?	?
2020Qin	?	?	?	?	+	?	?
2021Xia	?	?	?	?	+	?	?

Fig. 3. Risk of bias summary.

IV. 고 찰

만성 골반 염증성 질환은 완고한 질환으로 장기간에 걸친 통증, 비정상 자궁출혈, 난임 등의 신체적 증상을 초래하고, 환자의 전반적인 삶의 질에도 악영향을 미치게 된다^{23,30}. 치료를 위해 일반적으로 항생제가 사용되지만 치료 효과가 제한적이고 재발이 잦으며, 소화기계 부작용 등을 흔히 유발하며, 사용 과정

에서 투여 빈도가 증가할수록 내성이 강해지고 효력이 감소하는 단점이 있다^{9,31}. 따라서 증상을 효율적으로 개선시키면서도 부작용이 적고 재발률을 감소시키는 치료가 필요하다. 만성 골반 염증성 질환은 양방치료보다 한의학적 치료가 우세한 질환 중 하나로, 변증을 기반으로 한 치료 처방과 면역력을 증진시키는 섭생관리를 적용하여 재발 방지를 도모하게 된다¹¹.

계지, 복령, 목단피, 작약, 도인으로 구성된 계지복령환은 혈어에 기본으로 활용되는 처방으로^{25,32,33}, 실험연구를 통해 항염증, 진통 효능뿐 아니라 면역 기능을 향상하는 효과가 있음이 밝혀진바 있다^{33,34}. 濕熱과 血瘀가 결합된 만성골반염의 경우 계지복령환에 항염증과 습열을 제거하는 효능이 있는 약물을 투여하고, 허실과 경중을 고려하여¹² 약재를 가감하게 된다.

이 연구에서 만성 골반 염증성 질환에 계지복령환 또는 그 가감방을 단독 투여한 무작위 대조군 임상 연구를 분석한 결과, 연구에 포함된 대상자의 나이는 대부분 21세에서 48세 사이로 가임기 여성이 주를 이루고 있었고 3년 정도의 질병 이환기간을 가진 경우가 많았다. 연구의 치료기간은 짧게는 3주부터 길게는 1년 9개월로 다양하였다. 대조군 중재로는 모든 연구에서 항생제가 투여되었다. 가장 많이 사용된 평가 지표는 총 유효율로, 9편의 연구^{21-7,29,30}에서 골반통증과 하복부 통증 등의 주증상 개선도, 월경주기 정상화 여부, 부인과 내진 소견, 재발 여부 등으로 총 유효율을 평가하였다. 그 결과 모든 연구에서 치료군의 총 유효율이 대조군에 비해 유의하게 높았다. 또한 치료 전후

의 증상 점수를 비교한 3건의 연구^{25,28,30)}에서 치료 후 하복부와 허리, 고관절의 통증 및 하복부와 부속기의 압통, 대하의 양과 색깔, 피로도 등을 평가한 결과, 실험군의 모든 지표가 대조군에 비해 유의하게 개선되었고 증상 소실까지의 시간도 치료군에서 유의하게 짧았다²⁷⁾. hs-CRP^{23,26)}, CRP^{25,29,30)}, ESR^{25,29)} 및 ICAM-1²⁸⁾과 같은 염증 반응과 관련된 혈액검사 소견³⁵⁻⁷⁾ 또한 실험군에서 유의하게 개선된 결과를 보였다. 또한 계지복령환은 만성골반염을 유발한 쥐에서 면역 기능을 향상시키는 것으로 알려져 있는데³⁸⁾, 포함된 연구에서도 면역기능과 관련된³⁹⁾ IL-2와 IL-8 수치가 실험군에서 유의하게 개선되었다^{23,26,28,30)}.

골반염의 잦은 재발은 자궁강내, 난관 및 복막의 유착을 야기하여 만성적인 통증과 가임력 저하를 유발할 수 있으므로 재발률을 낮추는 것은 골반염 치료에 있어 중요한 목표가 될 수 있다. 일반적으로 골반염의 약 25%는 재발하는 것으로 알려져 있고^{6,7)}, 포함된 연구에서도 항생제를 투약한 대조군의 재발률은 이와 유사하게 21.2~23.8%였지만, 계지복령환을 투약한 치료군의 재발률은 6.1~8.7%로 나타나 유의하게 낮았다^{27,28)}.

일반적으로 위장관 이상반응은 항생제 투약 시 흔히 나타나는 부작용이며, 원충 감염과 혐기성 세균 감염 치료에 활용되는 메트로니다졸도 위장관 이상반응, 두통, 어지러움, 발진 등의 부작용을 유발할 수 있다^{31,40)}. 이 연구에 포함된 부작용을 보고한 2편의 논문^{23,24)}에 따르면, 치료군에서 페니실린계 항생제와 메트로니다졸을 투여한 대조군에 비해 소화기계 이상반응의 빈도가 낮은 것으로 나타나 계지복

령환은 비교적 안전한 치료법이라 생각된다.

만성 골반 염증성 질환은 습열과 혈허가 결합된 것으로 변증되며, 만성적으로 진행된 경우 다양한 허증과 기체를 겸할 수 있으므로¹²⁾ 환자의 증상에 따라 약재를 가미할 수 있다. 이 연구에 포함된 논문 중 7편에서 계지복령환을 기본으로 하여 다른 약재를 가미하여 처방하였는데, 토사자, 구기자, 녹각, 당귀, 황기와 같이 보기혈, 보간신 효능이 있는 약재가 많이 활용되는 경향이 있었다. 이는 만성 골반 염증성 질환이 일반적으로 비허나 신양허에 습열, 혈허 등을 겸하는 것으로 변증 되기 때문에 활혈화어하는 계지복령환에 보기약, 보혈약, 보양약을 가미하여 정기를 보하고자 한 것으로 사료된다²⁰⁾. 또한 증상과 변증에 따라 추가로 가미할 수 있는 약재를 제시하였는데, 주로 만성 골반 염증성 질환의 후유증으로 흔한 난관 유착, 부속기 염증 소견 혹은 소복부 통증을 호소하는 경우에 약재를 가미한 경우가 많았다. 난관 유착이나 부속기 염증을 호소하는 경우에 가미된 삼릉과 아출은 활혈화어, 혈맥통창을 목적으로 흔히 같이 사용되는 약재로, 실험연구 상 항섬유화, 항염증, 면역강화 등의 효능이 있으며 만성 골반 염증성 질환이 있는 쥐에서 유착과 염증을 감소시키는 효과가 확인되었다⁴¹⁾. 수질 또한 항염증, 항응고, 항혈전 등의 효과가 있어 만성 염증에 활용할 수 있다⁴²⁾. 소복부 통증을 호소하는 경우에 많이 가미된 현호색은 염증으로 인해 발생하는 통증을 감소시키는 효과가 있으며⁴³⁾, 오령지도 NO와 사이토카인의 생산을 억제하여 항염증 효과가 있음이 실험연구에서 밝혀진바 있다⁴⁴⁾. 따라서 만성

골반염증으로 인한 유착 소견을 보이는 경우 계지복령환에 삼릉 9 g²²⁾~20 g^{27,30)}, 아출 9 g²²⁾~20 g^{27,30)}, 수질 15 g^{27,30)}을, 염증으로 만성적인 골반통을 호소하는 경우 현호색 10²⁷⁾~15 g³⁰⁾, 오령지 10²⁷⁾~15 g³⁰⁾을 가미할 수 있을 것으로 생각된다.

이 연구는 포함된 논문의 수가 10편에 불과하고, 분석 대상이 된 연구들이 모두 중국에서 이루어져 국내 임상 현황을 반영하기는 어려웠다. 또한 연구별로 포함된 대상자의 연령, 호소하는 만성 골반염증성 질환의 증상 및 징후, 활용된 중재와 가감 방법 및 평가 지표가 상이하여 양적 합성이 어려웠고, 포함된 문헌들의 질적 수준도 높지 않았다. 또한 만성 골반염증성 질환은 재발을 반복하는 완고한 질환으로, 이 연구에 포함된 연구들에서도 3년 정도의 병정을 가진 경우가 많았으나 재발률을 평가한 연구는 2편에 불과하여 계지복령환 투여 후의 장기적인 효과는 판단하기 어려웠다. 그러나 이 연구는 부인과적 만성 질환에 다용되는 계지복령환을 만성 골반염증성 질환에 단독 적용한 치료 효과와 가미한 약재에 대한 근거를 정리하여 향후 임상에서 활용방안을 모색하였다는 기초자료라는 점에서 의의가 있다. 추후 국내에서도 만성 골반염증성 질환에 계지복령환을 투약한 다양한 증례 보고 및 질적 수준이 높은 임상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

만성 골반염증성 질환에 대하여 계지복령환 및 계지복령환 가감방을 중재로 시행한 중의학 연구 동향을 고찰하여 다

음과 같은 결과를 얻었다.

1. 선정된 논문은 무작위 대조군 임상 연구 10편으로 2007년 1편, 2009년 1편, 2012년 1편, 2015년 1편, 2016년 3편, 2020년 2편, 2021년 1편 발표되었다.
2. 선정된 논문들의 치료 기간은 3주에서 1년 9개월 사이였으며, 포함된 연구 대상자의 나이는 21세에서 48세가 주를 이루었으며, 3년 정도의 질병 이환 기간을 가진 경우가 가장 많았다.
3. 계지복령환은 탕의 형태로 투약된 경우가 5건으로 가장 많았고, 다음으로 환의 형태로 투약된 경우가 4건, 캡슐 형태로 투약된 경우가 1건이었다. 계지복령환 원방을 투여한 연구는 3편이었고, 7편에서는 다양한 약재를 가미하여 사용하였는데, 아출, 삼릉, 수질, 현호색, 오령지가 많이 활용되었다.
4. 계지복령환을 투여한 치료군에서 항생제를 투여한 대조군에 비해 총 유효율이 유의하게 높았고, 증상 점수도 유의하게 개선되었으며, 혈액 검사 소견 역시 유의하게 개선되었다. 치료군의 재발률은 대조군에 비해 낮았고, 이상 반응의 발생 빈도도 낮은 것으로 나타났다.
5. 추후 국내에서도 만성 골반염증성 질환에 계지복령환을 활용한 다양한 증례 보고 및 질적 수준이 높은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

Received : Jul 07, 2023

Revised : Jul 17, 2023

Accepted : Aug 25, 2023

References

1. Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Gynecology. 6th ed. Seoul: Koonja Publishing Inc. 2021:150-2.
2. Shin JS, et al. Leukocystes and Lactobacilli of Vaginal Discharge as A Predictor of Pelvic Inflammatory Disease. Korean Journal of Obstetrics & Gynecology. 2007;50(9):1247-53.
3. Curry A, Williams T, Penny ML. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Am Fam Physician. 2019;100(6):357-64.
4. Haggerty CL, Taylor BD. Mycoplasma genitalium: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 2011;2011:959816.
5. Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and Adverse Pregnancy Outcomes: A Fresh Look. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology. 2010;2010:521921.
6. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. Manual of Korean Medicine Obstetrician and Gynecologist. Seoul:Euseongdang. 2017:811.
7. Lee EK, et al. A Clinical Report on Two Patients with Chronic Pelvic Inflammatory Disease. The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. 2018;31(3):109-20.
8. Frock-Welnak DN, Tam J. Identification and Treatment of Acute Pelvic Inflammatory Disease and Associated Sequelae. Obstet Gynecol Clin North Am. 2022;49(3):551-79.
9. Cho MK. Update on the management of pelvic inflammatory disease. Korean Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010;53(11):961-6.
10. Si TY, Yang JL. Clinical Treatment of Gynecology Specialty Diseases in Traditional Chinese Medicine(婦科專病中醫臨床論治). Beijing:People's Health Publishing House. 2001:224-64.
11. Choi MS, et al. A study on diagnosis and cooperative medical treatment between oriental and western medicine of pelvic inflammatory disease(PID) : A case report of pyosalpinx misdiagnosed as a internal medical disease. The Society of Korean Medicine Obstetrics and Gynecology. 2003;16(3):217-26.
12. Kim JH, Lee TG. Literature Study on Pelvic Inflammatory Disease. The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. 1994;7(1):31-46.
13. Kwon DY. Translation with Prescriptions of the Golden Chamber. Bundang: Seonbosa. 2002:471.
14. Cho JH. A pilot study of the difference between *Gyejibongnyeong-hwan* and *Gyejibongnyeong-hwan* combined acupuncture therapy on the primary dysmenorrhea. The Journal of oriental obstetrics & gynecology. 2007;20(1):161-8.
15. Kang S, et al. Case Report of Treating Ovarian Cysts with *Guizhi Fuling-hwan*. The Journal of oriental gynecology. 2000;13(2):399-406.
16. Lee SH, et al. A Case Report of Chronic

- Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome (CP/CPPS) treated with *Gyejibokryeong-hwan*. Journal of Korean Medicine. 2020;41(1):117-25.
17. Ke Z, et al. Study of effective components and molecular mechanism for *Guizhi Fuling* formula treatment of dysmenorrhea, pelvic inflammatory disease and uterine fibroids. China Journal of Chinese Materia Medica. 2015;40(6):999-1004.
 18. Ban HR, Lee JA, Cho SH. A case of Chronic Pelvic Inflammatory Disease. The Journal of oriental obstetrics & gynecology. 2005;18(1):253-61.
 19. Yun MJ, Yoo DY. Clinical report on a patient with chronic PID. Journal of Haehwa Medicine. 2012;21(1):109-15.
 20. Rho EJ, Ahn SY, Kim DC. Review of Randomized Controlled Trials of Traditional Herbal Medicine for Chronic Pelvic Inflammatory Disease. The Journal of Oriental Gynecology. 2021;34(4):46-61.
 21. Ge SQ, Liu L. Clinical Analysis of the Treatment of Chronic Pelvic Inflammatory Disease with *Modified Guizhi Fuling Decoction*(桂枝茯苓汤加减治疗慢性盆腔炎临床分析). China Practical Medicine. 2007;2(12):80.
 22. Pang XR. Cases of Chronic Pelvic Inflammatory Disease Treated in *Modified Ramulus Cinnaomoni and Hoelen Pills*. Journal of Henan University of Chinese medicine. 2009;24(141):67-8.
 23. Liu YX. Study on the clinical effect of *Cinnamon Twig and Poria Decoction* in chronic pelvic inflammation. China Modern Medicine. 2012;19(26):124-5.
 24. Wang ZQ. Analysis of 30 cases of therapeutic effect of *Guizhi Fuling Pill* in the treatment of chronic pelvic inflammatory disease. World Latest Medicine Information. 2015;15(2):19-20.
 25. Chen JH, Wu LL. Clinical Study of *Guizhi Fuling Pill* in the Treatment of Chronic Pelvic Inflammatory Disease. China and Foreign Medical Treatment. 2016;2016(36):166-8.
 26. Wang JY. A Research Study of Efficacy of *Modified Guizhi Fuling-tang* in the Treatment of Chronic Pelvic Inflammatory Disease(桂枝茯苓汤加减治疗慢性盆腔炎的效果研究). World Latest Medicine Information. 2016;16(105):171.
 27. Zhao HM. Clinical Analysis on *Guizhifuling Pill* the Addition and Subtraction in the Treatment of Chronic Pelvic Inflammatory Disease. China Health Standard Management. 2016;7(9):135-6.
 28. Cai M, Wang L, Liu YH. Effect of *Guizhi Fuling Capsule* on patients with chronic pelvic inflammatory disease and the change of IL-8, ICAM-1, MMP-2. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine. 2020;1-7. Available from: URL: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20201202.1721.044.html>.
 29. Qin JJ. Curative effect of *Guizhi Fuling Pill* on chronic pelvic inflammation. Chinese Manipulation and Rehabilitation Medicine. 2020;11(18):46-7.
 30. Xia T. Clinical effect of *Guizhi Fuling Decoction* on chronic pelvic inflammatory disease. Journal of Liaoning University

- of Traditional Chinese Medicine. 2021 :1-8. Available from:URL:https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20210510.1438.002.html
31. Koh JW, Lee ES. The Efficacy of 1.5mg Single Oral Metronidazole Dose in the Treatment of Trichomoniasis. *Inje Medical Journal*. 1999;20(1):337-47.
32. Herbal formula science in Korean medicine. Committee for the Textbook of Traditional Korean Prescription. Seoul:Younglim publish house. 2003:409.
33. Jang SB, et al. The Analysis of the Experimental Research Trend of Efficacy of *Gyejibokryeong-hwan*. *Journal of Korean Obstet Gynecol*. 2016;29(2):99-112.
34. Ji QH. Application of Modified *Guizhi Fuling Pills* in Gynecological Diseases (桂枝茯苓丸加减在妇科病中的应用). *Asia-Pacific Traditional Medicine*. 2011;7(5):45.
35. Miettinen AK, et al. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(5):1143-9.
36. Sjowall C. C-reactive protein (CRP) and anti-CRP autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Department of Molecular and Clinical Medicine, Graduate School, Linköping University. 2006.
37. Matalliotakis IM, et al. Soluble ICAM-1 levels in the serum of endometriotic patients appear to be independent of medical treatment. *Journal of Reproductive Immunology*. 2001;51(1):9-19.
38. Zhang H, Liu R. Study of immunoregulation of T cell subset and red cell immunology on chronic pelvic inflammatory disease rats treated by *Guizhifuling Capsule*. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*. 2013;29(2):6-8.
39. Chen KS, et al. Significant elevation of a Th2 cytokine, interleukin-10, in pelvic inflammatory disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2008;46(11):1609-16.
40. Kwon SB, et al. Antibiotics-associated Diarrhea and Other Gastrointestinal Abnormal Responses Regarding *Helicobacter pylori* Eradication. *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2010;56(4):229-35.
41. Qin CM, et al. Effects of active components in compatible solution of *Sparganii Rhizoma-Curcumae Rhizoma* on pelvic adhesion in rats with chronic pelvic inflammatory disease. *Chinese Traditional Patent Medicine*. 2018;40(6):1233-7.
42. Xie Y, Wang S, Guo Q. Experimental study on anti-inflammatory function of *hirudo*. *Journal of the Fourth Military Medical University*. 1996;17(6):431-3.
43. Wu QG, et al. Study on Analgesic Activity of *Corydalis yanhusuo* Based on Network Pharmacology. *Journal of Yichun University*. 2022;44(6):18-24.
44. Kim BJ, et al. Inhibitory Effect of Extract of *Trogopterorum Faeces* on the Production of Inflammatory Mediators. *Korean Journal of Herbology*. 2009;24(3):153-60.