

헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 감초사심탕(甘草瀉心湯) 치료에 대한 임상 연구 동향 고찰

김민정¹, 박채현^{1,2}, 박재우^{2,3,4}, 고석재^{2,3,4}

¹경희대학교 한방병원 위장소화내과, ²경희대학교 대학원 임상한의학과
³강동경희대학교 한방병원 한방내과, ⁴경희대학교 한의과대학 비계내과학교실

A Review of Clinical Research on *Gamchosasim-tang* for *Helicobacter Pylori* Associated Gastric Ulcer

Minjeong Kim¹, Chaehyun Park^{1,2}, Jae-woo Park^{2,3,4}, Seok-jae Ko^{2,3,4}

¹Division of Digestive Diseases, Dept. of Korean Internal Medicine, Kyung Hee University Korean Medicine Hospital

²Dept. of Clinical Korean Medicine, Graduate school of Kyung Hee University

³Dept. of Internal Korean Medicine, Kyung Hee University Hospital at Gangdong

⁴Dept. of Gastroenterology, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study was to investigate clinical research trends regarding the efficacy of *Gamchosasim-tang* on *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer.

Methods: Studies were searched on Pubmed, CNKI, and domestic databases (OASIS, ScienceON, RISS, KISS, and Kmbase) using keywords such as "helicobacter", "h. pylori", "ulcer", and "Gancao Xiexin." Data on the publication year, characteristics of patients, diagnosis methods, interventions, outcome measures, and results were extracted. The quality of each study was assessed using a risk-of-bias tool.

Results: In total, eight studies were selected. All were randomized-controlled trials. *Gamchosasim-tang* and quadruple therapy were co-administered for the treatment group in most of the studies. A combination of *Gamchosasim-tang* and eradication therapy was effective in improving disease-associated symptoms and lowering recurrence rate. No obvious side effects were observed in any of the studies.

Conclusion: *Gamchosasim-tang* can be a safe and effective treatment method for *helicobacter pylori*-associated gastric ulcer, so it can be used in clinical practice.

Key words: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, *Gamchosasim-tang*, eradication therapy

1. 서론

헬리코박터 파일로리균(*Helicobacter pylori*, H.

· 투고일: 2024.07.16, 심사일: 2024.09.26, 게재확정일: 2024.09.26

· 교신저자: 고석재 서울시 동대문구 경희대로 26

경희대학교 한의과대학 한방3내과

TEL: 02-440-6245

E-mail: kokokoko119@hanmail.net

pylori)은 미세호기성 그람 음성 막대균으로 만성 위염, 소화성 궤양, 십이지장의 궤양, 위 점막연관성 림프조직 림프종, 그리고 위암 등의 가장 주요한 원인 인자 중 하나로 알려져 있다. 이로 인하여 유발된 만성 위염은 위축성 위염과 장상피화생의 단계를 거쳐 결국 위암까지 진행할 수 있다¹. 감염 경로 및 예방에 대하여는 명확히 밝혀지지 않은

편이고, 한 번 감염이 되면 재균 치료를 하지 않는 한 일생 동안 감염 상태가 지속되나 대부분의 환자에서는 임상 증상을 발생시키지 않는다^{2,3}. 유병률은 지역, 인종, 연령, 성별, 사회경제적 수준 등에 따라 다르며 전 세계 감염률은 50% 이상으로, 선진국일수록 낮고 개발도상국에서 비교적 높은 것으로 알려져 있다^{4,5}. 우리나라의 감염률은 경제 수준 향상과 위생 상태 호전의 영향으로 감소하는 추세에 있지만⁶, 우리나라의 위암 발생률은 전 세계 1위이며 헬리코박터 파일로리의 재균 치료가 위암 예방에 유의한 효과가 있는 것으로 밝혀져 있기 때문에 재균 치료의 필요성은 더욱 대두되고 있다¹.

특히 헬리코박터 파일로리는 소화성 궤양의 가장 일반적인 원인으로, 치료는 일반적으로 궤양과 관련된 요인들에 중점을 둔다. 1차 치료법으로는 7일에서 14일간 양성자 펌프 억제제, 클라리스로마이신(clarithromycin), 아목시실린(amoxicillin) 혹은 메트로니다졸(metronidazole)이 포함되는 3제 요법 재균 치료가 시행되며, 헬리코박터 파일로리 관련 소화성 궤양의 경우 재균 치료만으로도 궤양의 치유가 가능하고 추가적인 점막 손상을 예방할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 항생제 내성 증가로 인하여 재균 성공률은 점점 낮아지고 있으며, 2차 치료법으로 비스무스(bismuth)를 포함하는 4제 요법의 효과가 연구되고 있다. 일반적으로 매크로라이드(macrolide) 노출 및 페니실린 알러지가 있는 환자에 있어서 이 치료법이 일차적으로 이용된다^{4,5}. 더하여 재균 치료를 장기간 시행하는 것은 특히 연령대가 낮은 환자에게 항생제 내성, 설사 등의 여러 가지 문제를 일으키는 것으로 알려진 바 있다^{1,4}.

이에 단일 한약재 추출물 혹은 한약이 헬리코박터 파일로리 연관 소화성 궤양 치료에 부작용이 적은 보완 대체 치료법으로써 활용될 가능성이 제기되고 있으나 한방 치료에 대한 국내 연구는 미비한 실정이다⁷. 다만 중의학에서는 黃芪建中湯, 甘

草瀉心湯 등의 각종 한약 처방을 이용한 인간 대상의 무작위 배정 임상시험(Randomized controlled trials, RCT) 및 문헌고찰 연구가 비교적 활발히 이루어지고 있었다⁸⁻¹⁰. 그 중 《金匱要略》 처방인 甘草瀉心湯 은 구강 및 음부에 궤양이 발생하는 베체트병(Behcet's disease), 궤양성 대장염, 위궤양의 치료에 대한 효과를 확인한 국내 치험례들 및 동물 실험 연구가 수행된 바 있다¹¹⁻¹³. 본 연구에서는 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 치료에 甘草瀉心湯의 효과에 대해 지금까지 출판된 임상 연구 동향을 분석하고 향후 참고할 만한 기초자료를 제시하고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

甘草瀉心湯의 헬리코박터 연관 위궤양 치료 효과에 대한 연구 동향을 탐색하기 위하여 2024년 6월까지 출판된 관련 논문들을 검색하였다. 국외 전자 데이터베이스로서 Pubmed와 China National Knowledge Infrastructure(CNKI)를, 국내 전자 데이터베이스로서 전통의학정보포털(Oriental medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), scienceON, 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS), Kmbase를 이용하였다. 검색어는 '헬리코박터', '궤양', '감초사심탕', 'helicobacter', 'h. pylori', 'ulcer', 'Gancao Xiexin', '幽門螺杆菌', '胃潰瘍', '甘草瀉心湯' 등을 조합하였으며, 각 데이터베이스에 해당하는 언어와 적합한 검색식을 활용하여 초록 및 제목 위주로 검색하였다.

2. 문헌 선정 및 배제

논문의 선정 및 배제 기준은 각각 다음과 같았다.

1) 논문 선정기준

- (1) 인간을 대상으로 한 임상연구 논문
- (2) 연구 대상자가 헬리코박터 파일로리 양성

위궤양 환자로만 이루어진 논문

(3) 중재로 甘草瀉心湯 본방(本方) 혹은 가감방(加減方)을 사용한 논문

2) 논문 제외기준

(1) 문헌고찰 및 프로토콜 논문

(2) 동물을 대상으로 한 연구 논문

(3) 연구 내용이 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 치료와 직접적인 관련이 없는 논문

3. 문헌 선별

7개의 국내외 전자 데이터베이스에서 총 57건의 논문이 검색되었다. 중복되는 3건의 논문을 제외

후 나머지 54건의 논문 제목 및 초록을 검토하여 동물을 대상으로 한 연구 논문을 포함한 비임상연구 논문, 연구 내용이 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 치료와 직접적인 관련이 없는 논문 43건을 배제하였다. 남은 11편의 논문 원문을 확인하여 헬리코박터 파일로리 양성 위궤양 환자만을 대상으로 포함하지 않은 연구, 중재로 甘草瀉心湯을 사용하지 않은 연구 3건을 배제하고 총 8편의 논문을 선정하였다. 선정 과정에서 연구에 포함된 대상자의 질병 이환 기간, 사용한 결과 평가 지표 등에는 제한을 두지 않았다(Fig. 1).

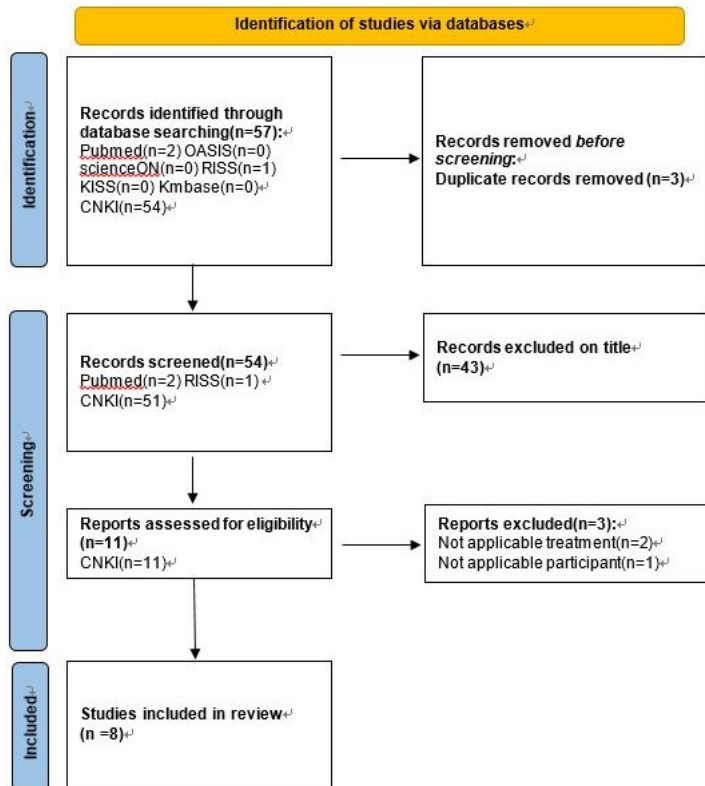


Fig. 1. PRISMA flow chart of study selection.

OASIS : Oriental medicine Advanced Searching Integrated System, RISS : Research Information Sharing Service, KISS : Koreanstudies Information Service System, CNKI : China National Knowledge Infrastructure

4. 연구 방법

최종 선정된 8편의 논문 원문으로부터 甘草瀉心湯의 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양 치료에 대한 연구 동향 및 결과를 살펴보았다. 각각의 연구로부터 출판 년도, 연구 방식, 진단 방법, 궤양의 특징, 포함된 대상자의 수와 연령 분포, 중재, 치료 기간, 결과 지표, 결과에 대한 정보를 추출하여 표로 정리하였다.

III. 결 과

1. 연구 동향

최초 검색되었던 57건의 논문 중 Pubmed 2건, RISS 1건을 제외한 대부분의 논문이 CNKI에서 검색되었으며, 본 연구에 최종적으로 포함된 8건의 논문 모두 CNKI에서 검색된 것이었다. 포함된 논문들의 출판 연도별 분포는 2014년 1건, 2017년 2건, 2018년 1건, 2019년 2건, 2020년 1건, 2022년 1건으로, 모든 논문이 중국어로 작성되었으며 연구 방법은 RCT로 진행되었다.

1건¹⁴의 연구를 제외한 나머지 7건의 연구에서 대상자의 진단 방법에 대하여 보고하였고, 위내시경 검사와 요소 호기 검사가 각각 6건^{10,15-19}, 5건^{10,15,17,18,20}의 연구에서 사용되어 가장 많은 비중을 차지하였다. 두 가지 검사를 모두 사용한 연구는 4건^{10,15,17,18}이었으며 이 중 1건¹⁸에서는 엑스레이 바

륨 삼킴 검사를 추가로 사용하였다.

2. 연구 대상자의 특성

연구에 포함된 대상자의 수는 치료군 316명, 대조군 319명으로 총 635명이었다. 모든 연구에서 치료군과 대조군 대상자의 인구학적 특성에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 각 연구의 대상자 수는 60명 이상 90명 이하로 이루어졌으며 2건^{16,20}을 제외한 나머지 6건에서 각 군의 남녀 성비를, 1건¹⁶을 제외한 나머지 7건에서 대상자의 연령 분포를 보고하였다. 연구들에서 대상자의 연령은 18세에서 80대 초반까지 분포하였다.

또한 5건^{10,14,15,17,20}의 연구에서 대상자들에게 발생한 궤양의 특성에 대하여 보고하였다. 1건¹⁰에서 궤양의 크기(직경)를, 1건에서 궤양의 위치²⁰를, 4건^{10,14,15,17}에서 궤양의 수를 기술하였다. 궤양의 크기에 대하여 보고한 연구에서 치료군과 대조군 모두에서 궤양의 크기가 직경이 11 mm 이상 15 mm 이하인 대상자의 수가 절반 이상으로 가장 많았으며, 궤양의 위치를 보고한 연구에서는 궤양이 위각(gastric angle)에 발생한 대상자의 수가 62명 중 30명으로 가장 많았다. 각 대상자들에게 발생한 궤양의 수에 대하여 보고한 연구 4건 모두에서 단일 궤양을 갖는 대상자의 수가 다발 궤양을 가진 대상자의 수보다 많은 것으로 나타났다(Table 1).

Table 1. Characteristics of the Included Studies

First author (year)	Study design	Diagnosis method	Ulcer status (n)		Participants (n, M:F)	Age range/AVG (y)
			(A) Treatment group	(B) Control group		
Xu Xiupeng (2014) ¹⁰	RCT	(1) Gastroscopy (2) UBT	Diameter (mm)		(A) 30, 16:14 (B) 30, 14:16	(A) 18~60/NR (B) 18~60/NR
			Number			
			(A) Single (26), Multiple (4) (B) Single (25), Multiple (5)			

Gu Shengqing (2017) ²⁰	RCT	(1) UBT	Location Gastric body (9), Gastric antrum (23), Gastric angle (30)	62, 41:21 (A) 31, NR (B) 31, NR	(A) 22~67/40.7±2.8 (B) 25~71/42.5±2.5
Su Guochun (2017) ¹⁵	RCT	(1) Gastroscopy (2) UBT	Number (A) Single (38), Multiple (7) (B) Single (33), Multiple (8)	(A) 45, 24:21 (B) 41, 22:19	(A) 18~55/44.1±4.9 (B) 20~60/43.7±5.5
Lu Enji (2018) ¹⁶	RCT	(1) Gastroscopy	NR	(A) 40, NR (B) 40, NR	NR
Xu Xinglong (2019) ¹⁷	RCT	(1) Gastroscopy (2) UBT	Number (A) Single (37), Multiple (7) (B) Single (41), Multiple (10)	(A) 44, 24:20 (B) 51, 27:24	(A) 19~58/44.7±5.2 (B) 20~54/43.5±3.7
Liu Shaokang (2019) ¹⁴	RCT	NR	Number (A) Single (36), Multiple (9) (B) Single (37), Multiple (8)	(A) 45, 27:18 (B) 45, 26:19	(A) 19~58/47.06±5.13 (B) 21~57/46.34±5.27
Li Chunying (2020) ¹⁸	RCT	(1) Gastroscopy (2) UBT (3) X-ray barium meal examination	NR	(A) 40, 20:20 (B) 40, 21:19	(A) 63~82/72.5±4.5 (B) 62~81/71.5±4.3
Wang Zengzeng (2022) ¹⁹	RCT	(1) Gastroscopy	NR	(A) 41, 22:19 (B) 41, 23:18	(A) 29~80/41.68±3.84 (B) 32~79/41.62±3.51

n : number, M : male, F : female, AVG : average, y : year(s), RCT : randomized controlled trial, UBT : urease breath test, NR : not reported

3. 중재의 방법 및 효과

각 연구에서 시행한 중재의 방법과 결과는 Table 3에 자세하게 정리하였다.

1) 치료 시행 방법

치료군에 투여된 甘草瀉心湯의 약제 구성이 Table 2에 제시되어 있다. 포함된 연구들 중 5건¹⁶⁻²⁰에서는 치료군에 甘草瀉心湯 加味方이 투여되었고, 甘草瀉心湯 加味方만을 단독 투여한 1건¹⁹만을 제외한 나머지 7건의 연구에서 모두 한약 치료와 4제 요법이 병용되었다. 甘草瀉心湯 加味方을 이용한 연구 중 1건²⁰에서는 黃芩(*Scutellaria baicalensis*), 黃連(*Coptis chinensis*)의 용량을 각각 12 g, 9 g으로 증량하였고 白及(*Bletilla striata*) 9 g을 추가하였다. 또다른 1건¹⁷에서는 甘草와 乾薑을 각각 15 g, 黃連을 9 g으로 증량하였고 3건^{16,18,19}에서는 佛手(*Citrus medica*) 6 g을 加味한 처방을 이용하였다. 나머지 연구들에서는 Table 2에 제시된 구성과 용량의 甘草瀉心湯 本方이 이용되었고, 투여된 한약의 제형

은 모두 탕제(湯劑)로 보고되었다. 대조군에 대하여서는 8건의 연구 전체에서 4제 요법이 적용되었으며, 이는 모든 연구에서 프로톤 펌프 억제제(proton-pump inhibitor), 비스무스, 메트로니다졸, 테트라사이클린(tetracycline)으로 구성되었다.

치료 기간은 6건^{10,14-17,20}의 연구에서 10일, 2건^{18,19}의 연구에서 14일로 모두 2주 이내로 시행된 것으로 나타났다.

Table 2. Prescription of *Gamchosasim-tang* (甘草瀉心湯)

Herbal name	Botanical name	Amount (g) per 1 pack
甘草	Glycyrrhizae Radix	12
半夏	Pinelliae Rhizome	9
黃芩	Scutellariae Radix	9
乾薑	Zingiberis Rhizoma	9
人蔘	Ginseng Radix	9
大棗	Jujubae Fructus	4
黃連	Coptidis Rhizoma	3

2) 치료 효과 평가 지표

치료 효과의 평가는 총 유효율, 재발률, 헬리코박터 파일로리 제균율, 증상 점수, 궤양 면적, 혈청 사이토카인 농도를 통하여 이루어졌다. 포함된 8편의 연구 모두에서 임상 증상의 변화를 기준으로 총 유효율을 산출하였고, 5건^{10,14,16,17,19}에서 치료 종료 후 재발률을 보고하였다. 이 중 1건¹⁰은 치료 종료 5개월 후의 재발률을, 2건^{17,19}은 치료 종료 6개월 후의 재발률을 조사하였다고 하였으며, 나머지 2건^{14,16}은 재발률의 조사 시점에 대하여 언급하지 않았다. 또한 8편의 연구 모두에서 치료 종료 후 헬리코박터 파일로리 제균율을 보고하였다. 5건^{10,15,17-19}의 연구에서 대상자의 자가 문답 설문지 형식으로 조사된 치료 종료 후의 증상 점수를 보고하였고, 3건^{15,17,19}의 연구에서는 치료 종료 후의 궤양 면적을, 1건¹⁴에서는 두 그룹 각각의 치료 전후 궤양 면적 감소율을 보고하였다. 마지막으로 1편¹⁸의 연구에서 염증과 면역 반응 및 궤양 유발과 관련이 있는 혈청 사이토카인 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-6, IL-4의 농도를 평가 지표로 사용하였다.

3) 치료 결과

총 유효율을 조사한 8편의 연구 모두에서 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양 치료에 甘草瀉心湯이 통계학적으로 유의미하게 효과적인 것으로 보고하였다. 치료군의 총 유효율을 각각 72.7%, 88.9%로 보고한 2건^{14,17}의 연구를 제외한 대부분의 연구에서 치료군의 총 유효율은 90% 이상으로 보고되었고, 모든 연구에서 p-value는 0.05 미만이었다.

재발률을 조사한 연구들에서 추적 조사 기간과 무관하게 치료군의 재발률이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 낮은 것으로 보고되었으며, 치료군의 재발률은 모두 10%대 이하로 조사되었다. 반면 대조군의 재발률은 최소 24.39%에서 최대 66.7%로 비교적 높은 것으로 나타났다.

헬리코박터 파일로리 제균율의 경우, 모든 8건의 연구에서 치료 종료 후 요소 호기 검사를 시행하여 조사되었으며 7건의 연구에서 치료군의 제균율

이 대조군보다 통계적으로 유의미하게 높은 것으로 나타났다. 1건¹⁰의 연구에서는 치료군과 대조군의 제균율이 각각 83.3%, 63.3%로 치료군에서 더 높게 나타났지만, 이는 p-value가 0.05 이상으로 통계적 유의성이 없었다. 치료군의 제균율은 83%대에서 95% 사이에 분포하였다.

임상증상 점수는 치료군과 대조군 각각의 대상자들이 치료 종료 후 상복부 통증, 흉협 창만감, 식욕저하, 피로, 트림 등의 증상에 대하여 자가 문답 설문지를 시행하고 4건^{10,15,17,19}의 연구에서 점수 총합 평균값을 보고하였으며, 1건¹⁸에서 복통, 복부 팽만감, 트림 각각의 증상 점수를 보고하였다. 5건의 연구 모두에서 치료군의 증상 점수가 대조군에 비하여 통계적으로 유의미하게 낮은 것으로 나타났다. 치료 전 각 연구 대상자들의 치료군과 대조군 간 임상증상 점수에는 유의미한 차이가 없었던 것으로 보고되었다.

궤양의 면적 역시 3건의 연구 모두에서 치료 전 치료군과 대조군 간에 유의한 차이가 없는 것으로 언급되었으며, 치료 종료 후 면적값이 치료군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의미하게 작은 것으로 조사되었다. 치료군의 치료 종료 후 궤양 면적 평균값은 $5.3 \pm 5.2 \text{ mm}^2$ 에서 $10.2 \pm 12.2 \text{ mm}^2$ 사이에 분포하였다. 궤양 면적의 감소율을 보고한 연구¹⁴에서도 치료군과 대조군의 감소율이 각각 88.9%와 71.1%로, 치료군에서 통계학적으로 유의하게 높은 감소율이 보고되었다.

특정 혈청 사이토카인 농도를 보고한 연구¹⁸에서는 치료군과 대조군 각각의 대상자들에 대하여 치료 후 IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-6, IL-4 농도값의 평균치를 보고하였다. IFN- γ , IL-2, IL-12의 평균치는 치료군이 대조군보다 낮은 것으로, IL-4와 IL-6의 평균치는 치료군이 대조군보다 높은 것으로 보고되었으며 모두 통계학적 유의성을 가지고 있었다. 치료 시행 전 두 그룹 간의 사이토카인 농도에는 유의미한 차이가 없었다.

4) 치료의 안전성

중재 시행과 관련한 이상 반응에 대하여 언급한 연구는 3건^{10,15,16}이었으며, 3건 모두에서 치료 시행 도중 및 종료 후 중재와 관련한 명확한 부작용은

관찰되지 않았다고 보고하였다. 이 중 1건¹⁰의 연구에서는 중재 종료 후 혈액, 소변, 분변, 심전도 검사 결과, 심(心), 간(肝), 신(腎) 기능 상 비정상적인 변화가 관찰되지 않았다고 언급하였다.

Table 3. Results of the Included Studies

First author (year)	Intervention		Treatment period	Outcome measure	Main results		Side effects
	Treatment group	Control group			Main statistics		
					(A) Treatment group	(B) Control group	
Xu Xiupeng (2014) ¹⁰	<i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy*	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Recurrence rate 3) Hp eradication rate 4) Symptom score	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) Recurrence rate after 5 months of treatment group was statistically significantly lower than control group. 3) There was no significant difference in the short-term eradication of H.pylori between two groups. 4) Symptom score of treatment group after intervention was statistically significantly better than control group.	1) (A) 93.3% (B) 73.3% (p<0.05) 2) (A) 7.14% (B) 66.7% (p<0.05) 3) (A) 83.3% (B) 63.3% (p>0.05) 4) (A) 2.89±1.608 (B) 4.17±1.846 (p<0.05)	During the study, no obvious adverse drug reactions occurred in both groups. No abnormal changes were found in blood, urine, stool examination, ECG, heart, liver, and kidney functions after intervention.
Gu Shengqing (2017) ²⁰	Modified <i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Hp eradication rate	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group.	1) (A) 90.32% (B) 64.52% (p<0.05) 2) (A) 83.87% (B) 61.29% (p<0.05)	NR
Su Guochun (2017) ¹⁵	<i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Hp eradication rate 3) Symptom score 4) Ulcer area (mm ²)	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group. 3) TCM syndrome score of treatment group after intervention was statistically significantly improved than control group. 4) Ulcer area of treatment group after intervention was statistically significantly smaller than control group.	1) (A) 95.6% (B) 73.2% (p<0.05) 2) (A) 84.4% (B) 63.4% (p<0.05) 3) (A) 2.88±1.57 (B) 4.19±1.85 (p<0.01) 4) (A) 10.2±12.2 (B) 17.9±14.2 (p<0.01)	No obvious adverse reactions occurred.

Lu Enji (2018) ¹⁶	Modified <i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Recurrence rate 3) Hp eradication rate	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) Long-term recurrence rate of the cured patients in treatment group was statistically significantly lower than control group. 3) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group.	No obvious toxic and side effects occurred.
					1) (A) 97.5% (B) 90.0% (p<0.05) 2) (A) 10.0% (B) 44.4% 3) (A) 90.0% (B) 77.5% (p<0.05)	
Xu Xinglong (2019) ¹⁷	<i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Recurrence rate 3) Hp eradication rate 4) Symptom score 5) Ulcer area (mm ²)	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) Recurrence rate after 6 months of treatment group was statistically significantly lower than control group. 3) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group. 4) TCM symptom score reduction of treatment group was higher than control group. 5) Ulcer area of treatment group after intervention was statistically significantly smaller than control group.	NR
					1) (A) 72.7% (B) 47.1% (p<0.05) 2) (A) 6.8% (B) 25.5% (p<0.05) 3) (A) 86.4% (B) 60.8% (p<0.05) 4) (A) 2.87±1.56 (B) 4.18±1.82 (p<0.05) 5) (A) 5.3±5.2 (B) 17.5±5.1 (p<0.05)	
Liu Shaokang (2019) ¹⁴	<i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	10 d	1) TER 2) Recurrence rate 3) Hp eradication rate 4) Ulcer area reduction	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) Recurrence rate of treatment group was statistically significantly lower than control group. 3) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group. 4) Ulcer area reduction rate of treatment group after intervention was statistically significantly better than control group.	NR
					1) (A) 88.9% (B) 75.6% (p<0.05) 2) (A) 10.3% (B) 44.4% (p<0.05) 3) (A) 86.7% (B) 60.0% (p<0.05) 4) (A) 88.9% (B) 71.1% (p<0.05)	

Li Chunying (2020) ¹⁸	Modified <i>Gamchosasim-tang</i> + Quadruple therapy	Quadruple therapy	14 d	1) TER 2) Hp eradication rate 3) Symptom score 4) Serum cytokines (ng/L)	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group. 3) Symptom score of treatment group after intervention was lower than control group. 4) IFN- γ , IL-2, IL-12 of treatment group were lower than control group after treatment. IL-4 and IL-6 of treatment group were higher than control group after treatment. <hr/> 1) (A) 90.0% (B) 75.0% (p<0.05) 2) (A) 95.0% (B) 80.0% (p<0.05) 3) Abdominal pain (A) 0.62±0.15 (B) 1.46±0.28 (p<0.05) Abdominal distension (A) 0.36±0.02 (B) 1.18±0.05 (p<0.05) Belching (A) 0.78±0.13 (B) 1.16±0.13 (p<0.05) 4) IFN- γ (A) 122.34±9.57 (B) 155.04±32.76 (p<0.05) IL-2 (A) 87.26±10.34 (B) 112.04±36.03 (p<0.05) IL-12 (A) 39.32±8.17 (B) 60.62±18.22 (p<0.05) IL-6 (A) 118.72±14.36 (B) 109.23±12.12 (p<0.05) IL-4 (A) 69.26±8.34 (B) 48.05±9.83 (p<0.05)	NR
Wang Zengzeng (2022) ¹⁹	Modified <i>Gamchosasim-tang</i>	Quadruple therapy	14 d	1) TER 2) Recurrence rate 3) Hp eradication rate 4) Symptom score 5) Ulcer area (mm ²)	1) TER of treatment group was statistically significantly higher than control group. 2) Recurrence rate after 6 months of treatment group was statistically significantly lower than control group. 3) H.pylori eradication rate of treatment group was statistically significantly higher than control group. 4) TCM symptom score of treatment group after intervention was statistically significantly lower than control group. 5) Ulcer area of treatment group after intervention was statistically significantly lower than control group. <hr/> 1) (A) 97.56% (B) 78.05% (p<0.05) 2) (A) 4.88% (B) 24.39% (p<0.05) 3) (A) 90.24% (B) 68.29% (p<0.05) 4) (A) 2.91±1.62 (B) 4.23±1.87 (p<0.05) 5) (A) 5.42±5.19 (B) 17.49±5.07 (p<0.05)	NR

d : day(s), TER : Total Efficacy Rate, Hp : Helicobacter pylori, H.pylori : Helicobacter pylori, ECG : Electrocardiogram, NR : not reported
 *Quadruple therapy : proton-pump inhibitor+bismuth+tetracycline+metronidazole

4. 질평가

연구에 포함된 논문들을 대상으로 risk-of-bias 도구를 이용하여 무작위 배정, 배정 은폐, 실행 비플림, 결과 확인 비플림, 탈락 비플림, 보고 비플림, 기타 비플림의 일곱 가지 비플림 영역에 대한 위험도를 평가하였고, 그 결과를 Review Manager (RevMan) ver 5.4를 이용하여 그래프로 나타내었다(Fig. 2). 대부분의 연구가 무작위 배정을 시행하였다고 언급하였으며, 배정 은폐 비플림에 있어 난수표를 활용하여 무작위 배정을 시행하였다고 보고한 연구 3건^{14,18,19}은 low risk로 평가하였고, 무작위 배정의 시행 방법을 설명하지 않은 연구 5건^{10,15-17,20}

은 unclear risk로 평가하였다. 모든 연구에서 위약을 사용하지 않고 치료군과 대조군에 각각 다른 약제를 투여하였기 때문에 실행 비플림을 high risk로 평가하였고, 결과 평가에 대한 시험자 및 대상자의 눈가림 방법에 대하여 상세히 언급하지 않아 unclear risk로 평가하였다. 모든 연구에서 결측치가 관찰되지 않았으며 대상자들의 인구학적 특성에 유의한 차이가 없어 탈락 비플림, 기타 비플림은 low risk로 평가하였다. 한편 8건의 연구 모두에 대하여 연구 프로토콜이 조회되거나 보고되지 않아 보고 비플림이 unclear risk로 평가되었다.

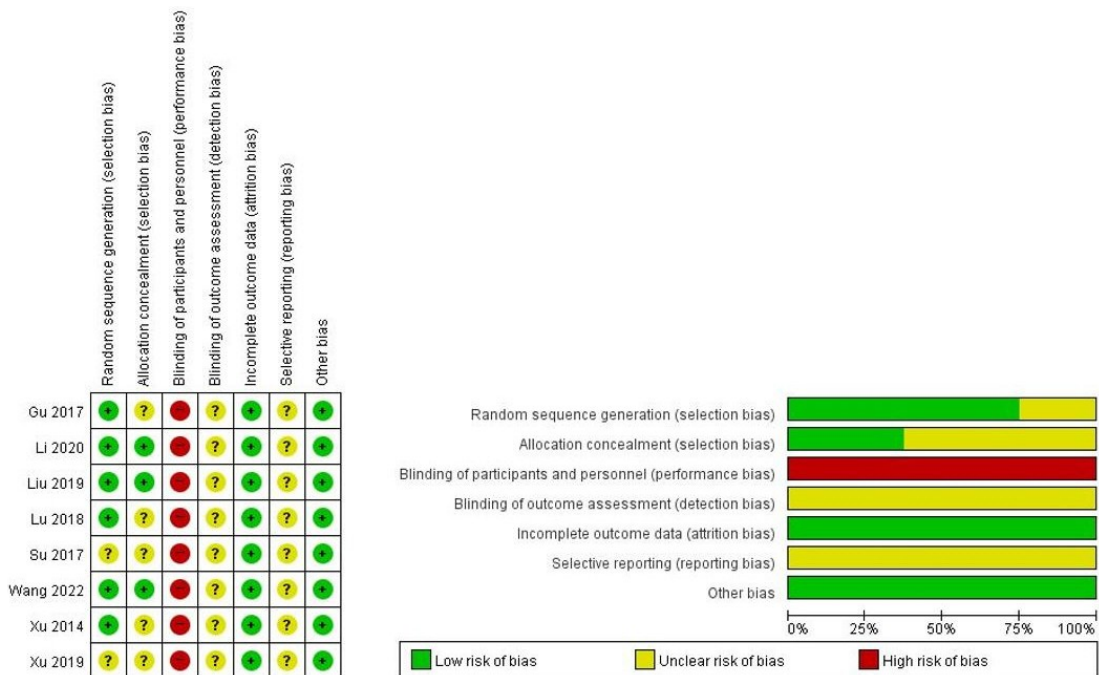


Fig. 2. The risk of bias evaluation of the included studies.

IV. 고찰

소화성 궤양의 가장 흔한 원인은 헬리코박터 파일로리 감염과 비스테로이드성 소염제의 복용이

대표적이며, 위궤양 환자의 약 65-100%, 십이지장 궤양 환자의 약 73-100%에서 헬리코박터 파일로리가 검출된다²¹. 헬리코박터 파일로리 감염에 의한 위궤양의 기전은 독성 인자, 숙주 인자, 환경 인자

등이 관여한다고 알려져 있다⁴. 헬리코박터 파일로리 감염이 위궤양을 일으키는 기전은 세균이 분비하는 독성 물질들에 의한 국소적 손상, 숙주의 국소 또는 전신 면역반응에 의한 손상, 가스트린(gastrin) 분비 항진 및 소마토스타틴(somatostatin) 분비 억제에 따른 위산 분비 과다 등으로 알려져 있다²². 제균 치료는 궤양의 치료 및 합병증 발생 예방뿐만 아니라 재발 방지에도 효과가 있다⁴.

헬리코박터 파일로리의 진단은 비침습적 검사방법과 내시경을 이용하는 침습적 검사방법으로 나뉘며, 비침습적 검사방법에는 요소 호기 검사, 대변 항원 검사, 혈청 검사, 침습적 검사방법에는 급속 요소 분해 효소 검사, 조직 검사, 배양 검사, 중합효소 연쇄반응 검사 등이 포함된다. 이 중 요소 호기 검사가 95% 이상의 높은 민감도와 특이도를 가지며 제균 치료 후 추적검사에 편리하여 가장 널리 사용된다^{4,23}.

치료에 있어 1차 표준요법이 되는 것은 양성자 펌프 억제제, 아목시실린, 클라리스로마이신으로 구성된 3제 요법 제균 치료인데, 클라리스로마이신의 내성 증가로 인하여 제균 성공률이 감소해 왔다²⁴. 현재 비스무스를 포함하는 4제 요법이 3제 요법에 비하여 높은 제균율을 나타내며 일차 치료의 대안으로서 권유되고 있다²⁵. 4제 요법은 동시치료, 순차치료라는 명칭으로도 활용되며, 양성자 펌프 억제제, 비스무스, 메트로니다졸, 테트라사이클린으로 구성된다. 제균 치료는 궤양의 재발을 방지하고 천공, 출혈 등의 합병증 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있어 각국의 지침상 모든 궤양 환자에 대하여 헬리코박터 파일로리의 제균 치료가 권고되고 있다²⁶. 그러나 항생제를 포함한 제균 치료는 환자에게 식욕 저하, 상복부 통증, 소화불량 등의 부작용을 일으켜 삶의 질을 저해하는 부작용을 갖는다. 또한 항생제에 대한 내성 및 4제 요법 구성 약물의 1차 치료제로서의 효과에 대한 연구 결과 부족, 항생제들 간의 동시 내성, 투약 기간을 10일 이상으로 길게 유지하여야 하므로 순응도에 대한 우

려가 있다는 등의 단점으로 인하여 보다 효과적인 제균 치료법 수립에 대한 개발과 연구가 필요할 실정이다^{27,28}.

한의학에서 위궤양은 '吞酸', '胃脘痛', '心痛'의 범주에 포함되며, 七情의 자극이나 飮食勞倦으로 인한 脾氣의 鬱結, 中焦에 濕熱이 뭉친 위막 손상 등이 병인으로 여겨진다. 증상으로는 胃脘刺痛, 噯氣, 腹脹, 嘈雜, 反胃, 食慾減退, 嘔吐, 倦怠 등이 나타난다^{12,29}. 위궤양에 대한 한약 치료 국내 연구 논문으로는 安中散을 이용한 증례보고³⁰, 半夏瀉心湯을 이용한 치험례 보고²⁹, 甘草瀉心湯을 이용한 치험례 보고¹², 烏貝散의 효과에 대한 체계적 문헌고찰과 메타분석³¹ 등이 있어 치험례 보고가 위주가 되고 있었으며, 연구들에서 대상자의 헬리코박터 파일로리 감염 여부에 대하여는 따로 언급된 바 없었다. 궤양 유발 동물을 대상으로 한약의 궤양 치료 효과를 확인한 연구로는 丹參飲을 이용한 연구³², 桃花湯을 이용한 연구³³가 있다.

헬리코박터 파일로리 연관 위궤양 환자를 대상으로 하여 한약 치료의 효과를 밝힌 임상 연구는 중국에서 출판된 무작위 대조 임상시험이 주를 이루고 있다. 黃芪建中湯^{8,9}, 半夏瀉心湯³⁴⁻³⁶, 黃連解毒湯^{37,38}, 理氣和胃湯^{39,40}, 甘草瀉心湯, 清中湯⁴¹ 등을 활용한 무작위 대조 임상시험이 수행된 바 있으며, 치료군의 증재로 한약을 단독 투여하기 보다는 한약과 항생제 제균 요법을 병용하는 경향이 높았다. 특히 최근 10년간 출판된 논문 중에서는 黃芪建中湯, 甘草瀉心湯, 黃連解毒湯을 이용한 연구의 수가 높은 비중을 차지하였다. 이들 연구를 통하여 항생제 포함 제균 치료 시에 한약을 병용하는 것이 증상의 완화 및 헬리코박터 파일로리 제균 성공률 제고에 유의한 효과를 갖는다는 결과가 나타나 왔다.

본 연구와 비슷한 연구로는 소화기 질환에 대한 대표 한의학 처방인 半夏瀉心湯과 3제 요법을 병용하여 소화성 궤양 치료 효과를 연구한 체계적 문헌고찰 및 메타분석^{42,43}이 있다. 半夏瀉心湯은 산화 질소와 엔도텔린-1(endothelin-1), 포피세포 성

장인자 및 혈관 내피세포 성장인자 조절을 통하여 위점막을 보호하고 손상된 점막 복구를 촉진해 위궤양을 치료하는 효과를 가지는 처방으로, 3제 요법을 단독으로 적용하였을 때보다 半夏瀉心湯과 함께 투여하였을 때 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양 환자에서 제균율 상승, 재발을 감소, 임상증상 점수 감소 등의 측면에서 유의한 효과를 나타내었다.

甘草瀉心湯은 甘草를 군약으로 하여 半夏, 黃芩, 乾薑, 人蔘, 黃連, 大棗로 구성된 처방으로, 乾嘔, 水穀不化, 心煩, 心下痞硬, 胃中虛 등을 主治한다. 甘草는 脾胃를 補하며 소화기 궤양 치료, 鎮痛, 鎮痙, 鎮咳, 祛痰藥으로서 복통, 경련통 등의 임상 증상 완화 효과를 갖는 것으로 알려져 있다⁴⁴. 또한 甘草의 추출물은 위에서 점액 분비를 촉진하고 위산과 펩신으로부터 위 점막 손상부를 보호하는 효능을 가져 항생제 제균 치료에 대한 경제적이고 부작용이 적은 대체제로서의 활용 가능성이 제기된 바 있고⁴⁵, 궤양 유도 동물 모델 실험을 통해 플라보노이드(flavonoids), 알칼로이드(alkaloids), 베타 시토스테롤(beta sitosterol), 글리시리진산(glycyrrhizinic acid) 등의 추출물이 헬리코박터 파일로리의 활성을 억제, 항궤양 효과를 가진다는 것이 밝혀져 있다^{46,47}. 甘草 다음으로 높은 용량으로 포함되는 약재인 半夏는 健脾, 消腫, 止嘔, 和胃하여 嘔吐反胃를 주치하며, 乾薑은 痙閉하고 黃芩, 黃連은 止血 및 清熱燥濕하여 癰腫疔瘡를 治한다. 또한 人蔘과 大棗가 補益中氣하여 궤양의 임상 증상 치료에 적용된다. 처방에 黃連은 3 g으로 비교적 적은 용량이 포함되어 있으나, 黃連 추출물 베르베린(berberine)과 팔마틴(palmatine)은 위산 중화 효과와 항헬리코박터 파일로리 활성을 가져 제균 및 궤양 치료에 잠재적 효과를 갖는다는 것이 밝혀져 있다⁷.

더하여 본 연구에 포함된 논문에서 사용된 甘草瀉心湯에 加味된 白及은 斂瘡, 收斂止血 효과가 있어 潰瘍出血을 主治하며, 佛手 추출물 또한 동물 실험을 통해 항궤양, 항염증 활성 효과를 갖는 것

이 밝혀져 있다^{48,49}. 국내에서 甘草瀉心湯을 이용한 연구로는 베체트병 의증 환자 치험례¹¹, 위궤양 환자 치험례¹², 염증성 장 질환 동물 모델에서 염증 관련 인자 감소 및 항산화효소의 증가 효과를 확인한 연구¹³ 등이 있었다.

본 연구에서 선정된 총 8편의 논문은 모두 RCT였으며, 치료군에서 한약과 항생제 제균 치료를 병행한 연구 7건과 한약만을 단독 투여한 연구 1건으로 이루어졌다. 각 연구에 포함되는 대상자는 60명에서 90명대 사이에 분포하고 있었다. 포함된 모든 임상시험이 중국에서 시행되었으며, 최근 10년 이내에 출판된 특징이 있었다. 대상자의 진단 방법으로는 위내시경(gastroscopy), 요소 호기 검사가 각각 75%, 62.5%로 빈용되었다. 대상자가 가진 궤양의 수에 대하여 보고한 4건의 연구에 포함된 대상자 총 331명 중 약 82.5%에 해당하는 273명이 단일 궤양을, 17.5%에 해당하는 58명이 다발 궤양을 가져 단일 궤양 대상자가 4배 이상의 비중을 차지하였다. 치료 기간은 6건에서 10일, 2건에서 14일로 모든 연구에서 2주 이내로 시행되었으며, 평가 지표로 내시경적 소견, 대상자가 호소하는 임상 증상의 완화 정도 등을 반영하여 치료의 효과를 ‘全癒’, ‘顯效’, ‘有效’, ‘無效’로 분류하여 산출한 총 유효율과 헬리코박터 파일로리의 제균율이 공통적으로 사용되었다. 다만, 총 유효율을 산출하는 데에 있어 각 연구마다 서로 다른 정의를 사용하여 치료의 효과를 일관되게 비교하기는 어려웠다. 두 평가 지표 이외에 가장 많이 사용된 평가 지표는 재발률로, 이는 5건(62.5%)에서 사용되었다. 치료의 안전성에 대하여 평가하고 보고한 연구는 3건(37.5%)로, 포함된 연구의 절반 이상이 약의 부작용에 관련된 내용을 언급하지 않았다.

포함된 8편의 연구에 대하여 비뚤림 위험을 평가한 결과 무작위 배정을 언급하였으나 상세한 방법을 보고하지 않은 경우가 많았다. 또한 모든 연구에서 위약을 사용하지 않고 서로 다른 제형인 한약과 양약을 각각 투여하였기 때문에, 연구자와

대상자가 배정군을 인지하고 있을 가능성이 높다고 사료되어 시행 비뿔림을 high risk로 평가하였다. 평가 과정에 있어 연구자와 대상자 눈가림 방법이 언급되지 않았으며 모든 연구가 RCT임에도 불구하고 프로토콜이 부재하였다는 점 또한 연구들의 전반적인 비뿔림 위험이 높게 평가되도록 하였다. 향후 결과에 대한 신뢰성을 높이기 위하여 각 영역의 비뿔림 위험을 최소화할 수 있도록 구체적으로 디자인된 질 높은 연구가 수행되어야 할 필요성이 있다고 사료된다.

결론적으로 분석된 연구들에서는 총 유효율, 헬리코박터 파일로리 제균율, 재발률 모두에서 치료군이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 치료 효과를 나타내어 甘草瀉心湯 복용이 헬리코박터 파일로리의 제균 성공률을 높이고 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 재발 방지에 유의하게 효과적이라는 결과를 나타내었다.

다만 본 연구로부터 장기간의 추적 관찰과 안전성에 대한 평가가 다소 미비하였으며, 모든 연구가 중국에서 수행된 것으로 단일 민족만을 대상으로 진행되어 치료 효과의 지속 가능성 및 광범위한 인구 집단에의 적용에 대한 근거는 부족하다는 한계를 확인할 수 있었다. 본 연구결과를 기초자료로 향후 대규모의 질 높은 임상 연구 및 메타분석 등 높은 근거 수준의 연구가 수행되어 임상에서 효과적인 치료법이 될 수 있기를 바란다.

V. 결 론

헬리코박터 파일로리 연관 위궤양에 甘草瀉心湯의 효과에 대한 임상 연구 동향을 파악하기 위하여 총 8편의 무작위 대조시험 연구를 분석한 결과 다음의 결론을 얻었다.

1. 선정 기준에 부합한 모든 연구가 중국에서 시행되었으며, 중국어로 출판되었다.
2. 중재 방식은 7편의 연구에서 치료군에 甘草瀉心

湯 혹은 甘草瀉心湯 加味方과 4제 요법을 병용하였고, 1편에서 甘草瀉心湯 加味方을 단독 투여하였다. 대조군에는 8편의 연구 모두에서 4제 요법이 적용되었다.

3. 치료 기간은 6전에서 10일, 2전에서 14일로 보고되었다.
4. 평가 지표로는 8편의 연구 모두에서 총 유효율과 헬리코박터 파일로리 제균율이 사용되었고, 그 다음으로는 재발률이 5회로 가장 많이 사용되었다.
5. 모든 연구에서 甘草瀉心湯이 헬리코박터 파일로리 연관 위궤양의 치료에 효과를 갖는 것으로 나타났다, 전반적으로 연구의 질은 높지 않았다.
6. 8편 중 3편의 연구에서 치료의 안전성에 대하여 보고하였고, 3편 모두에서 중대한 이상반응은 없었다.

감사의 글

이 성과는 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 연구임(No. 2022R1C1C1004937).

참고문헌

1. Park CH. Helicobacter Pylori Eradication Therapy and Gastric Cancer Prevention. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2021;21(4):267-74.
2. Kim BJ, Kim JG. Epidemiology and Pathophysiology of Helicobacter Pylori Infections in Korea. *Korean J Med* 2015;89(2):133-41.
3. Lanas A, Chan FKL. Peptic Ulcer Disease. *Lancet* 2017;390(10094):613-24.
4. Yeo SH, Yang CH. Peptic Ulcer Disease Associated with Helicobacter Pylori Infection. *Korean J Gastroenterol* 2016;67(6):289-99.

5. Crowe SE. Helicobacter Pylori Infection. *N Engl J Med* 2019;380(12):1158-65.
6. Lim SH, Kwon JW, Kim N, Kim GH, Kang JM, Park MJ, et al. Prevalence and Risk Factors of Helicobacter Pylori Infection in Korea: Nationwide Multicenter Study over 13 Years. *BMC Gastroenterol* 2013;13(104):104.
7. Jung J, Choi JS, Jeong CS. Inhibitory Activities of Palmatine from Coptis Chinensis Against Helicobacter Pylori and Gastric Damage. *Toxicol Res* 2014;30(1):45-8.
- 8.李文红. 黄芪建中汤治疗幽门螺旋杆菌阳性胃溃疡35例. *光明中医* 2019;34(19):2988-90.
- 9.王蓓蓓, 白梅. 黄芪建中汤加减联合四联疗法对Hp阳性胃溃疡患者Hp清除率及复发率的影响. *医学信息* 2022;35(20):145-7.
- 10.周雅新. 甘草泻心汤治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的临床研究. *山东中医药大学* 2014.
11. Yang DS, Gu HJ, Yeo EJ, Yang SJ, Jo SH, Park KM. A Case of Suggested Behcet's Disease Patient Treated by Gamchosasim-Tang. *J Orient Obstet Gynecol* 2009;22(4):187-93.
12. Kim KL, Jung YJ, Kim KM. A Case Report of Gastrointestinal Symptoms in Gastric Ulcer Treated with Gamchosasim-Tang. *J Intern Korean Med* 2019;40(5):878-87.
13. Kim YK, Moon YH. A Study of the Effectiveness of Hwanggeum-Tang and Gamchosasim-Tang in the Mice Model of Inflammatory Bowel Disease. *J Intern Korean Med* 2021;42(3):351-74.
- 14.刘少康, 罗晶. 甘草泻心汤联合泮托拉唑四联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡临床疗效分析. *社区中医药* 2019;35(31):97-8.
- 15.苏国春. 甘草泻心汤联合泮托拉唑四联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡临床疗效观察. *四川中医* 2017;35(4):93-4.
- 16.吕恩基, 李铁. 甘草泻心汤加减治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡80例的临床观察. *哈尔滨医药* 2018;38(6):570-1.
- 17.徐兴龙, 李坤. 泮托拉唑联合甘草泻心汤治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡疗效观察. *西部中医药* 2019;32(9):93-5.
- 18.李春颖. 甘草泻心汤加减治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡临床研究. *现代医药卫生* 2020;36(5):734-6.
- 19.王增增, 李青. 甘草泻心汤加减治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡临床观察. *实用中医药杂志* 2022;38(8):1305-7.
- 20.谷圣青, 亮邵. 甘草泻心汤联合四联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃溃疡的临床研究. *中国农村卫生* 2017;8(110):43-4.
21. Gianmichele M, Roberto B, Carla A, Rossella B, Luigi B, Aurora B, et al. Prevalence and Risk Factors of Helicobacter Pylori-Negative Peptic Ulcer: A Multicenter Study. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(1):42-7.
22. Malfertheiner P. The Intriguing Relationship of Helicobacter Pylori Infection and Acid Secretion in Peptic Ulcer Disease and Gastric Cancer. *Dig Dis* 2011;29(5):459-64.
23. Sung JK. Diagnosis and Treatment of Helicobacter Pylori Infection. *Korean J Med* 2015;89(2):149-56.
24. Gong EJ, Yun SC, Jung HY, Lim H, Choi KS, Ahn JY, et al. Meta-Analysis of First-Line Triple Therapy for Helicobacter Pylori Eradication in Korea: Is It Time to Change? *J Korean Med Sci* 2014;29(5):704-13.
25. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Helicobacter Pylori Infection in Korea, 2013 Revised Edition. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29(7):1371-86.
26. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, et al. Management of

- Helicobacter Pylori Infection: The Maastricht VI/Florence Consensus Report. *Gut* 2022;71:1724-62.
27. Park JY, Kim JG. New Helicobacter Pylori Eradication Therapies. *Korean J Gastroenterol* 2018;72(5):237-44.
 28. Kwon YH. The Current Strategy of Helicobacter Pylori Eradication. *Korean J Med* 2021;96(1):13-21.
 29. Park GH, Choi SW, Park SJ, Joo JC, Park HS. Three Case Reports of Peptic Ulcer Patients Treated with Banhasasim-Tang. *Korean J Orient Physiol Pathol* 2012;26(6):940-6.
 30. Kim MC. One Case Report of Peptic Ulcer Patient Who Was Administered by Anjungsan. *Korean J Orient Med Prescr* 2011;19(1):253-61.
 31. Lee YR, Cho NK, Kim KS, Choi HS, Kim SM. The Effect of Opae-San for Peptic Ulcer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intern Korean Med* 2018;39(6):1136-49.
 32. Jeon CM, Min GW, Park JH, Yoon CH, Jeong JC, Kang JJ, et al. Effect of the Methanol Extract of Dansameum on the Ammonia-Induced Peptic Ulcer in Rats. *Korean J Orient Intern Med* 2000;21(4):597-604.
 33. Lee IH, Kim SJ, Kim JK, Back JH, Kang SB. The Efficiency of Dohwa-Tang on Peptic Ulcer of Rat and Transportability in the Large Intestine of Mouse. *Korean J Orient Intern Med* 2001;22(2):207-13.
 34. 廖智强. 半夏泻心汤加味治疗对Hp感染性胃溃疡患者Hp清除率及溃疡愈合情况的影响. *基层医学论坛* 2021;25(14):2045-6.
 35. 苏民党. 半夏泻心汤治疗消化性溃疡的应用分析. *Guid China Med* 2023;21(12):110-3.
 36. 葛国艳. 半夏泻心汤加减联合西药四联疗法治疗Hp感染胃溃疡的疗效. *基层医学论坛* 2021;25(34):4985-7.
 37. 武艳丽. 加味黄连解毒汤联合雷贝拉唑对胃溃疡Hp感染患者血清CRP, IL-6水平的影响. *医学理论与实践* 2021;34(15):2608-9.
 38. 姚利锋, 段金龙, 王建平, 赵静, 赵丹丹. 加味黄连解毒汤联合西药治疗幽门螺杆菌感染性胃溃疡临床研究. *新中医* 2021;53(6):21-4.
 39. 唐金明. 理气和胃汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡患者的疗效总结. *临床医药文献电子杂志* 2019;6(67):157.
 40. 徐超男. 理气和胃汤联合三联疗法在幽门螺杆菌感染胃溃疡中的临床疗效分析. *甘肃科技* 2021;37(1):122-5.
 41. 王保健, 梁华, 顾文芬, 刘劼, 吴周慧, 赵文波. 清中汤加味配合西药治疗幽门螺杆菌相关性胃溃疡疗效评价. *四川中医* 2018;36(8):80-2.
 42. 王思霖, 孙志广. 半夏泻心汤联合三联疗法治疗消化性溃疡的系统评价. *中医临床研究* 2022;14(35):60-3.
 43. 许文娟, 彭瑶, 刘富林, 夏旭婷. 半夏泻心汤联合三联疗法治疗幽门螺旋杆菌相关性胃炎的Meta分析. *中国民族民间医药* 2020;29(24):75-9.
 44. Committee H pharmacology compilation. *Herbal Pharmacology*. Seoul: Shinilbooks; 2015, p. 136-67.
 45. Rahnama M, Mehrabani D, Japoni S, Edjtehadi M, Saberi-Firoozi M. The Healing Effect of Licorice (*Glycyrrhiza Glabra*) on Helicobacter Pylori Infected Peptic Ulcers. *J Res Med Sci* 2013;(June):532-3.
 46. Jalilzadeh-Amin G, Najarnezhad V, Anassori E, Mostafavi M, Keshipour H. Antiulcer Properties of *Glycyrrhiza Glabra* L. Extract on Experimental Models of Gastric Ulcer in Mice. *Iran J Pharm Res* 2015;14(4):1163-70.
 47. Goorani S, Zhaleh M, Zangeneh A, Koohi MK, Rashidi K, Moradi R, et al. The Aqueous Extract of *Glycyrrhiza Glabra* Effectively Prevents Induced Gastroduodenal Ulcers: Experimental

- Study on Wistar Rats. *Comp Clin Path* 2019; 28(2):339-47.
48. Panara K, Joshi K, Nishteswar K. A Review on Phytochemical and Pharmacological Properties of Citrus Medica Linn. *Int J Pharm Biol Arch* 2012;3(6):1292-7.
49. Nagaraju B, Anand SC, Ahmed N, Chandra JNNS, Ahmed F, Padmavathi G V. Antiulcer Activity of Aqueous Extract of Citrus Medica Linn. Fruit Against Ethanol-Induced Ulcer in Rats. *Adv Biol Res (Rennes)* 2012;6(1):24-9.