

Original Article

위식도 역류질환에 대한 한의학 연구 경향 분석: 국내 논문을 중심으로

남현서

상지대학교 일반대학원 한의학과

The Review of Domestic Research on Traditional Korean Medicine for Gastroesophageal Reflux Disease

Hyun seo, Nam

College of Oriental Medicine, Sangji University

This study was conducted to examine the current status of traditional Korean medicine studies on gastroesophageal reflux disease in Korea, identify deficiencies, and suggest the direction of future medicine research methods to lay the foundation for traditional Korean medicine treatment. All domestic papers on the Korean traditional treatment of gastroesophageal reflux disease were selected among the literature published until August 2022 in six domestic databases. A total of 52 selected research data were classified into experimental research papers, clinical research papers, and review papers. In experimental papers, to evaluate the effectiveness of treatment, improvement of esophageal mucosal lesions, anti-inflammatory mechanisms, antioxidant mechanisms, esophageal mucosal protection mechanisms, gastric peristalsis control, and gastric acid secretion inhibition mechanisms were used as evaluation measures. In the clinical research paper, the basis for diagnosis of cases was clinical symptoms through medical history listening and diagnosis through visits to hospitals in the past. The average treatment period was 40.7 days, and the duration of treatment was not significantly affected by the duration of the disease. The most widely used Korean medicine treatment intervention was herbal medicine. There were 3 literature review studies, 3 systematic literature review and meta-analysis studies, 1 comparative review study for clinical trial guideline development, all using Chinese papers. This study included all domestic papers on gastroesophageal reflux disease to identify the research trend of the Korean oriental medicine community, and based on this, it is meaningful to confirm areas that need to be supplemented in future research plans.

Key Words : Gastroesophageal reflux syndrome, Reflux gastritis, Herbal medicine, Acupuncture, Review

서론

위식도 역류질환은 위산이 식도로 역류하여 임상 증상을 나타내거나 식도에 형태학적 병변을 야기하는 상태를 말한다. 이 중 식도에 궤양이나 미란 등의

형태학적 병변이 있는 상태를 역류성 식도염이라 하며, 가슴쓰림 같은 전형적인 증상이 있어도 식도의 형태학적 변화가 없는 상태는 비미란성 위식도 역류 질환이라 한다¹⁾.

Dent 등²⁾은 위식도 역류질환은 서양에서 많이 발

• Received : 6 April 2023 • Revised : 20 April 2023 • Accepted : 10 May 2023
• Correspondence to : Hyun seo, Nam
Gangwon-do wonju city sangjidae-gil 83, College of Oriental Medicine, Sangji University
Tel : *** _ **** _ **** E-mail : fpahs3366@naver.com

생하는 질환으로 알려져 있으며, 성인의 14~24%가 주 1회 이상, 4~9%가 매일 가슴쓰림을 경험한다고 보고하였다. 이에 비해, 동아시아의 위식도 역류질환 유병률은 10% 미만으로 서양보다 적은 편이나, 식생활의 서구화 및 고령화로 인하여 증가추세에 있다³⁾. 2020년 건강보험심사평가원의 통계에 따르면 위식도역류병의 환자 수는 2016년 4,165,789명에서 2020년 4,650,302명으로 증가하였으며, 2020년 통계 상 지난 3년간 양방 외래 진료 중 환자 수가 7번째로 많은 질병이다⁴⁾.

위식도 역류질환의 원인으로는 일과성 하부식도 괄약근의 이완, 식도 열공탈장, 유문부 협착, 위마비증, 비만, 조이는 복장, 임신, 복수, 지방식, 흡연, 약제, 탄산음료 등이 있다⁵⁾. 역류성 식도염의 주된 병인은 하부식도 괄약근의 이완 및 결함에 의한 산 역류성 식도 점막 손상으로 알려져 있으나^{6,7)}, 최근의 연구들에 따르면 산화 스트레스 역시 역류성 식도염 발생에 깊이 관여하는 것으로 알려져 있다^{8,9)}. 다양한 항산화제가 역류성 식도염에 비교적 유효한 것으로 밝혀져 이러한 사실을 뒷받침하고 있다¹⁰⁾.

위식도 역류질환의 증상은 가슴쓰림과 산 역류 증상의 전형적인 증상과 흉통, 애성, 인두 종괴감, 삼킴 곤란, 인후통, 귀 통증, 기침, 천식 등의 비전형적 증상으로 나누어진다. 나아가 역류성 식도염은 식도 협착, 바렛 식도, 식도 선암, 인후두 역류 등의 여러 후유증을 남길 수 있어 조기치료가 중요하다¹¹⁾.

위식도 역류질환을 진단할 시에는 구토나 위장관 출혈, 빈혈, 체중감소, 삼킴곤란, 흉통 등의 경고증상을 확인하여 소화성 궤양이나 악성 종양과 감별해야 한다¹²⁾. 위식도 역류질환의 표준치료로 프로톤 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor, PPI)가 권장되고 있으나, 복용 중단 후 재발률이 높은 것으로 알려져 있으며, 장기간 복용으로 소장 세균 증식, 폐렴, 골다공증의 부작용이 발생할 수 있다¹³⁾. 또한, 혈관 기능에 부정적인 영향을 끼쳐 심근경색의 위험을 높일 수 있으며 고령 환자에서 급성신부전의 발병 위험을 높

인다는 코호트 연구결과가 보고된 적이 있다¹⁴⁾. 따라서 심각한 기저질환 보유자이거나 고령자일수록 PPI 요법보다는 한의학적 치료를 통한 위식도 역류질환에 대한 접근이 요구되고 있다¹⁵⁾.

한의학적으로 위식도 역류질환은 吞酸, 吐酸, 胸痞, 噎膈, 吐血의 범주에 속한다. 병인은 肝胃不和, 痰濕鬱阻, 胃氣虛逆 등으로 발생하며, 각각 舒肝和胃降逆, 清化濕痰 和胃降逆, 健脾胃 降逆氣를 치료 원칙으로 하여 四逆散 合 小半夏湯加減, 溫膽湯加味, 香砂六君子湯 合 旋覆代赭湯 등의 처방을 사용한다¹⁶⁾.

위식도 역류질환에 관한 국내 데이터베이스를 통해 검색된 한의학계 연구에서는 해당 처방들을 주제로 언급하거나 치료 중재로 한 연구는 찾아볼 수 없었다. 그러나, 위식도 역류질환의 유병률이 증가하고 보완대체의학의 필요성이 증대됨에 따라, 앞으로도 위식도 역류질환에 대한 한의학적 중재의 유효성과 안전성 검증에 관한 연구를 적극적으로 진행할 필요가 있다. 이에 저자는 앞으로의 연구의 방향성을 제시하기 위하여 실험 논문과 임상 논문을 모두 포괄하여 각각의 동향을 파악하려 한다. 첫째, 실험 논문에서는 현재까지의 연구결과뿐만 아니라 연구 방식 및 과학적 기반 지식의 추세를 확인였다. 둘째, 임상 논문에서는 연구결과, 연구 시행 단계에 따른 방식을 전반적으로 고찰하고 보완점을 제시하여 추후 임상 연구의 방향을 제안하였다.

본 연구는 국내의 위식도 역류질환에 대한 한의학 연구들의 현황을 살펴, 한의학적 치료에 근거를 마련하기 위한 향후 한의학 연구방법의 방향성을 제시하기 위하여 국내 논문 데이터베이스를 통해 검색한 자료를 분석하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

논문 검색은 국내 논문 데이터베이스 중 과학기술 정보통합서비스(<http://www.ndsl.kr>), 한국학술정보

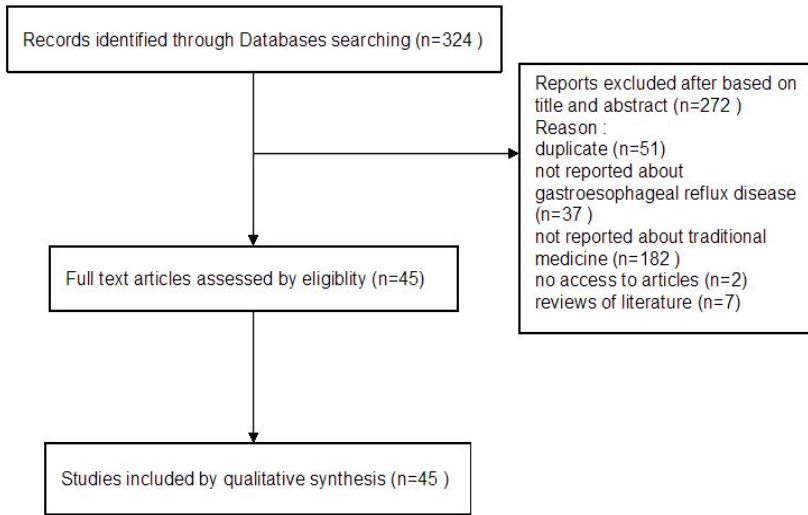


Fig. 1. Flow diagram of the selection process.

(<http://kiss.kstudy.com>), 한국의학논문데이터베이스 (<http://kmbase.medic.or.kr>), 한국전통지식포탈 (<http://www.koreantk.com>), KoreaMed (<http://www.koreamed.org>), 과학기술학회마을 (<http://society.kisti.re.kr>)을 이용하였다. 논문 발행 기간에 제한을 두지 않고 2022년 8월 31일까지 데이터베이스에 등록된 모든 문헌을 검색하였다. 검색 엔진 키워드는 ‘위식도’, ‘식도’, ‘역류성 식도염’, ‘한의학’, ‘reflux esophagitis’, ‘gastroesophageal reflux disease’, ‘herbal medicine’, ‘acupuncture’, ‘traditional medicine’을 사용하였다.

2. 선별 방법

문헌 검색결과 총 324편이 검색되었다. 검색된 논문 중 제목과 초록을 검토하여 중복 문헌 51편, 위식도 역류질환을 주제로 다루지 않은 문헌 37편, 한의학을 주제로 다루지 않은 문헌 182편, 원문을 구할 수 없는 문헌 2편, 고찰 논문 7편을 제외하여 총 45편을 선정하였다(Fig. 1).

3. 연구 방법

선정된 총 45편의 연구 자료를 연도별 및 연구 형태, 출판된 학회지에 따라 분류 및 분석하였다. 연구 형태에 따라 실험 논문과 임상 논문으로 분류하였는데, 실험 논문은 병태모델, 병태모델의 역류성식도염 유발 방법, 실험군 중재방법, 주 평가척도 및 실험결과 등의 다각적인 측면으로 분석하여 그 의미를 고찰하였다. 임상 논문은 임상 연구 유형, 대상자의 성별 및 나이, 진단기준, 이환기간, 치료기간, 임상 증상, 한의학 변증, 중재방법, 양약 병행 치료 여부, 평가 척도, 치료 결과 등의 다각적인 측면으로 분석하여 그 의미를 고찰하고 향후 임상연구에서 보완할 점을 확인하였다.

결 과

1. 연구의 일반적인 분류

1) 연도별 분류

선정된 논문 45편을 출판 연도별로 살펴보면 2022년 2편(4.5%), 2021년 5편(11.1%), 2020년 7편

(15.6%), 2019년 4편(8.9%), 2018년 1편(2.2%), 2017년 4편(8.9%), 2016년 7편(15.6%), 2015년 4편(8.9%), 2013년 3편(6.7%), 2012년 1편(2.2%), 2011년 1편(2.2%), 2010년 2편(4.5%), 2006년 1편(2.2%), 2005년 2편(4.5%), 2004년 1편(2.2%)으로 논문이 발표되었다(Table 1, 2).

2) 연구 유형별 분류

선정된 논문 45편 중 실험 논문이 26편(57.8%), 임상 논문이 19편(42.2%)이었다. 임상 논문은 case report 11편(57.9%), case series 5편(26.3%), assessment scale study 2편(10.5%), comparative study 1편(5.3%)으로 증례보고가 대부분이었다(Table 1, 2).

3) 학회지별 분류

총 9종의 학회지에서 출판되었으며 이 중 21편(46.7%)이 대한한방내과학회로 가장 많았으며 대한한의학방제학회지에서 11편(24.4%), 동의생리병리학회에서 4편(8.9%), 사상체질의학회지에서 3편(6.7%)의 순으로 많이 출판되었다(Table 1, 2).

2. 실험 논문

1) 실험 논문 디자인 분석

실험 논문은 총 26편으로 24편에서 In vivo와 In vitro 방식이 함께 이루어졌으며, 2편은 In vivo 연구였다. In vitro 연구에서는 염증 효소인 Nitric Oxide (NO) 생성량과 iNOS mRNA 발현량, DPPH 및 ABST free radical 소거 활성능, 총 polyphenol과 총 flavonoid의 함유량 등을 측정하였다(Table 3).

2) 병태 모델 분석

24편의 실험 논문에서 Sprague-Dawley rats를 대상으로 하였으며, 2편에서는 BALB/c rats와 ICR rats를 대상으로 하였다(Table 3).

3) 병태모델의 역류성 식도염 유발 방법

24편의 실험 논문에서 유문부-전위부 결찰 수술을 시행하여 병태모델의 역류성 식도염을 유발하였다. 그 외 2편 중, 1편에서는 50% 농도의 에틸알코올 경구투여를 통하여, 1편에서는 위산 분비를 통하여 각각 역류성 식도염을 유발하였다(Table 3).

4) 실험군 중재 방법

중재 방법으로는 25편에서는 한약재나 한약의 효과를 실험하였으며, 실험 약물은 모두 경구로 투약되었으며, 1편³⁷⁾에서는 내관혈을 자침한 효과를 실험하였다. 한약재나 한약의 투여 기간은 1일에서 4주까지 다양하나 2주 동안 투여한 논문이 가장 많았다. 12편에서 단일본초로 오수유, 황련, 천련자, 인진호, 금은화, 방해 (螃蟹), 민꽃개, 황백, 유근피 추출물이 각각 사용되었고, 그 중 1편에서는 해표초, 와릉자, 모려 추출물을 사용하여 각각의 치료 효과를 비교하였다. 또 다른 1편에서는 이진탕 가미방을 구성하는 개별 약재로 반하, 진피, 적복령, 창출, 신곡, 맥아, 황련, 감초 각각의 추출물을 얻어 치료 효과를 비교 및 평가하였다(Table 3).

6편에서는 두 가지 이상의 본초를 혼합하여, 대황과 감초, 대황과 황금, 뽕은 감과 진피, 빈랑과 황련, 황련과 오수유, 빈랑자와 천련자, 진피와 황금 혼합물을 이용하였다(Table 3).

6편에서는 한약 처방으로 이진탕 가미방, 소반하탕, 반하사심탕, 좌금환, 증미이진탕을 사용하였다. 그 중 1편은 소반하탕과 단미제인 반하 추출물과 생강 추출물의 효과를 각각 비교하는 연구였다(Table 3).

5) 주 평가척도

(1) 식도 점막의 병변의 육안적 혹은 조직병리학적 관찰

식도 점막의 육안적 혹은 조직병리학적 관찰은 24회로 유효성 평가를 위하여 가장 많이 시행되었다. 육안적 관찰은 광학디지털 카메라나 위식도 내시경을 사용하였고, 조직병리학적 관찰은 광학현미경을

Table 1. The List of In Vivo/Vitro Studies

Author	Year	Title	Journal
Nam HH ¹⁷⁾	2022	Crab Water Extret Amelorates Reflux Esophagitis in Rats	Herbal Formula Science
Lee SH ¹⁸⁾	2021	The Protective Effect of Arecae Semen and Coptidis Rhizoma in a Chronic Reflux Esophagitis Rat Model	J. Int. Korean Med
Lee JA ¹⁹⁾	2021	Effects of a mixture of Citri Pericarpium and Scutellariae Radix on acuterefluxesophagitisinrats	J Nutr Health
Lee JA ²⁰⁾	2021	Effect of Toosendan Fructus on Chronic Acid Reflux Esophagitis Rats	Kor. J. Herbology
Lee JA ²¹⁾	2020	Effect of a Mixture of Rhei Rhizoma and Scutellariae Radix Extract on Acute Reflux Esophagitis Rat	Kor. J. Herbol.
Lee SH ²²⁾	2020	The Protective Effect of Water Extract of Phellodendri Cortex in Chronic Reflux Esophagitis-induced Rats	Kor. J. Herbol.
Lee JA ²³⁾	2020	Effect of Coptidis Rhizoma and Evodiae Fructus Mixture on Esophageal Mucosa in Chronic Reflux Esophagitis	Kor. J. Pharmacogn.
Nam HH ²⁴⁾	2020	Effect on rat model of reflux esophagitis treated with Charybdis japonica extract	Kor. J. Herbol.
Shin MR ²⁵⁾	2020	The protective effect of Areca Semen and Toosendan Fructus mixture in a chronic model of reflux esophagitis	Kor. J. Herbol.
Lee SH ²⁶⁾	2019	A Comparative Study on the Effects of Pinellia ternata, Zingiber officinale and Sobanhatang on Reflux Esophagitis	J Korean Med
Lee JA ²⁷⁾	2019	Evaluation of Evodiae Fructus Extract on the Chronic Acid Reflux Esophagitis in Rat	Kor. J. Herbology
Kim SH ²⁸⁾	2019	Improving Effects on Rats with Chronic Acid Reflux Esophagitis Treated of Coptidis Rhizoma Extract	Kor. J. Herbology
Song CH ²⁹⁾	2018	A Comparative Study of Sepiae Os, Arcae Concha, Ostreae Concha and Esomeprazole in a Mouse Model of Reflux Esophagitis	J Korean Med
Kwon OJ ³⁰⁾	2016	Improving Effects on Rats with Reflux Esophagitis Treated with Combined Extract of Young persimmon fruit and Citrus peel	Kor. J. Herbol.
Shin MH ³¹⁾	2016	Suppressive Effects of Ulmi Pumilae Cortex Extracts on the Reflux Esophagitis in Rat	Korean J. Oriental Physiology & Pathology
Lee JY ³²⁾	2016	Improving effect of Artemisiae Capillaris Herba extract in reflux esophagitis rats	Kor. J. Herbology
Shin MK ³³⁾	2016	Effects of Jwa Kum-Whan on Reflux Esophagitis in Rats	J. Int. Korean Med
Lee SK ³⁴⁾	2016	The Administration of Jeungmiyijin-tang to Rats with Induced Gastro Reflux Esophagitis	J. Int. Korean Med
Kim MY ³⁵⁾	2015	Improving Effect of a Combined Extract of Rhei Rhizoma and Glycyrrhizae Rhizoma through Anti-oxidative Stress in Reflux Esophagitis rats	Kor. J. Herbol.
Lee ST ³⁶⁾	2013	Effects of Individual Herbal Components of Yijintang-gamibang in the Rat Reflux Esophagitis	J. Int. Korean Med
Choi YJ ³⁷⁾	2013	Inhibitory Effects of Naegwan-acupuncture(PC6) on Acute Reflux Esophagitis Rat	Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society
Jang MW ³⁸⁾	2013	Experimental Study for Effect of Banhasasim-tang on Mice with Reflux Esophagitis	J. Int. Korean Med
Kim DJ ³⁹⁾	2012	Effect on Acute reflux Esophagitis by Evodiae Fructus Aquous Extracts	Kor. J. Herbology
Kim HJ ⁴⁰⁾	2010	Effects of Yijintang-gamibang on Reflux Esophagitis Induced by Pylorus and Forestomach Ligation in Rats	J. Int. Korean Med
Lee YJ ⁴¹⁾	2020	Effects on Rats with Reflux Esophagitis Treated with Lonicerae Flos Extract	Korean J. Oriental Physiology & Pathology
Park K ⁴²⁾	2010	Protective Effects of Yijin-tang-gamibang Aqueous Extracts on Reflux Esophagitis Mediated by Antioxidant Defense System	Korean J. Oriental Physiology & Pathology

Table 2. The List of Clinical Researches

Author	Year	Title	Journal
Case report			
Kim MS ⁴³⁾	2021	A Case Report of Taeumin Patient with Gastroesophageal reflux disease Treated with Taeumin Cheongsimyeonja-tang	J. Sasang Constitut Med
Kim SW ⁴⁴⁾	2021	A Case Report on Reflux Esophagitis Treated with Korean Medicine in a Patient with Spinal Stenosis	J. Int. Korean Med
Jun HJ ⁴⁵⁾	2020	A Case Report of Non-cardiac Chest Pain in a Non-erosive Reflux Disease Patient Treated with Beowha-eum	J. Int. Korean Med
Na GY ⁴⁶⁾	2017	A Case Report on Soojeom-san plus Jeungmiyijin-tang for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Hiatal Hernia	J. Int. Korean Med
Lee JH ⁴⁷⁾	2017	Clinical Case Report of PPI-refractory Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) with Korean Medicine Treatment - A Focus on Evaluation of the Abdominal Examination	J. Int. Korean Med
Yoon SH ⁴⁸⁾	2016	A Clinical Case Report of Endoscopic Reflux Esophagitis with Gastric Dysmotility Treated with Korean Traditional Medical Therapy	J. Int. Korean Med
Kim YJ ⁴⁹⁾	2016	A Case Report of Gastroesophageal Reflux Disease and Dysphagia Caused by Ingestion of Detergent	J. Int. Korean Med
Kim YH ⁵⁰⁾	2011	A Case Study of Taeumin Patient with Gastro-esophageal reflux disease(GERD) who Treated Successfully with Yeoldahanso-tang(Reduohanshao-tang)	J. Sasang Constitut Med
Park JW ⁵¹⁾	2006	A Clinial Case Report of Non-erosive Reflux Disease Treated with Traditional Oriental Medicine	J. Int. Korean Med
Lee JE ⁵²⁾	2005	A Case Report of Gastroesophageal Reflux(GERD) with Hiatal Hernia	J. Int. Korean Med
Baek DG ⁵³⁾	2004	Clinical Study on 1 Case of Reflux Esophagitis	Korean J. Oriental Physiology & Pathology
Case series			
Lee JH ⁵⁴⁾	2017	Case Study of Three Gastro-esophageal Reflux-induced Chronic Cough Patients Treated with Ojeok-san plus Saengmaek-san	J. Int. Korean Med
Ha NY ⁵⁵⁾	2017	Case Series of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Treated with Lijin-tang-gamibang	J. Int. Korean Med
Lim TH ⁵⁶⁾	2015	2 Case Reports of Gastroesophageal Reflux Disease Diagnosed as Soyangin Mangeum	J. Sasang Constitute Med
Kim MJ ⁵⁷⁾	2015	A Case Study of 4 Patients with Reflux Esophagitis Who Had Improved Gastroesophageal Reflux Disease after Treatment with SokPyeonAnGel	J. Int. Korean Med
Kim BS ⁵⁸⁾	2005	Seven Cases of Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Who were Treated by Lijintang-Gamibang and Acupuncture	J. Int. Korean Med
Assessment scales study			
Han GJ ⁵⁹⁾	2015	Development of a Standard Tool for Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease(GERD)	J. Int. Korean Med
Choi YJ ⁶⁰⁾	2022	A Study of the Reliability and Validity of Standard Tools for the Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Diseas	J. Int. Korean Med
Comparative study			
Baek SY ⁶¹⁾	2019	Comparison of the Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease According to Globus Sensation	J. Int. Korean Med

사용하였다. 식도 점막의 미란, 출혈, 궤양 등의 손상 부위의 면적이나 비율을 수치화하거나, 염증세포 밀집 정도, 세포 장벽 손상 등의 상태를 확인하여 평가하였다(Table 3).

(2) 항염증 작용 관련 평가척도

IL 총 18회(IL-6 13회, IL-4 1회, IL-10 1회, IL-1 1회, IL-1 β 2회), TNF- α 14회, p-I κ B α 13회, NF- κ Bp65 12회, iNOS 11회, COX-2 10회, ROS 7회, NADPH oxidases 6회, ONOO- 5회, MAPK 4회, substance P 2회, NO production 및 iNOS mRNA expression level 1회 순으로 다용되었다(Table 3).

(3) 항산화 작용 관련 평가척도

DPPH 라디칼 소거능이 9회, ABTS 라디칼 소거능이 8회, SOD 9회, catalase 8회, Nrf2-Keap1 7회, HO-1 7회, GPx-1/2 5회, polyphenol 및 flavonoid의 함유량이 5회 순으로 다용되었다(Table 3).

(4) 식도 점막조직 보호 작용 관련 평가척도

Tight junction 단백질은 총 12회(Claudin-4 4회, Claudin-1 3회, Claudin-3 2회, Occludin 2회, ZO-1 1회), MMP는 총 4회(MMP-2 2회, MMP-8 1회, MMP-9 1회), hexose 3회, sialic acid 3회 순으로 다용되었다(Table 3).

(5) 위 연동 운동 조절 및 위산 분비 억제 작용 관련 평가척도

Gastric volume 6회, gastric acid 및 pepsin output 2회, 혈중 histamine 2회, ghrelin 2회, gastrin 1회 순으로 다용되었다(Table 3).

6) 실험 논문의 결과

남 등¹⁷⁾은 방해 열수추출물이 식도 조직의 손상을 개선하였으며 NF- κ B의 인산화 및 COX-2와 TNF- α 와 같은 염증성 인자의 발현을 억제하여 역류성 식

도염에 효과적임을 밝혔다. 이 등¹⁸⁾은 빈랑과 황련 복합물이 Nrf2-Keap1의 항산화 경로를 통하여 항산화 단백질인 HO-1의 발현을 증가시켰으며, 염증 경로인 NF- κ Bp65의 활성을 억제하여 COX-2 and iNOS와 같은 염증성 매개인자의 발현을 억제시키고, 기질 단백분해효소인 MMP-2의 발현을 조절함으로써 식도 점막에 대한 보호 효과를 보임을 밝혔다. 이 등¹⁹⁾은 진피와 황금 혼합물이 산화적 스트레스를 억제하여 염증성 단백질인 MAPK와 NF- κ B의 발현을 조절하고, tight junction의 발현을 조절하여 식도 점막을 보호함을 밝혔다. 이 등²⁰⁾은 만성 역류성 식도염 동물 모델에서 천련자 추출물이 NADPH oxidase의 발현을 감소시켜 AP-1/MAPK 경로를 억제하였으며, tight junction 단백질의 발현을 조절하여 식도 점막을 보호함을 제시하였다. 이 등²¹⁾은 대황과 황금 혼합물이 급성 역류성 동물 모델에서 산화적 스트레스 지표인 ROS와 간 손상 지표인 AST 및 ALT를 감소시켰으며 활성산소종의 원인이 되는 NADPH 단백질을 유의하게 억제하였다. 또한 MAPK 및 NF- κ B 경로를 억제하고 tight junction을 보호함으로써 식도 점막의 손상을 억제하였음을 보여주었다. 이 등²²⁾은 황백 추출물은 높은 함량의 폴리페놀과 플라보노이드를 보유하며, DPPH 및 ABTS free radical 분석에서 뛰어난 radical 소거능을 발휘하였다. 산화적 스트레스 바이오마커인 ROS와 ONOO-, 식도 조직 내 iNOS 단백질 발현을 유의적으로 감소시켜 식도 손상을 억제하였다. 또한, Nrf2를 활성화시켜 항산화 관련 인자인 Nrf2, HO-1, SOD, catalase, GPx-1/2의 발현을 증가시키고, NF- κ Bp65 활성을 억제하여 TNF- α 및 IL-6의 발현을 감소시킴으로써 식도 점막 보호 효과가 있음을 밝혔다. 이 등²³⁾은 황련과 오수유 혼합물이 MAPKs 및 NF- κ B 경로를 억제하여 COX-2, TNF- α , iNOS 및 IL-6와 같은 염증 인자들의 발현을 억제함으로써 염증을 완화하며, MMPs와 tight junction 단백질의 발현을 조절하여 식도의 결합조직 내 손상을 억제함을 보여주었다. 남

Table 3. In Vivo/Vitro Studies about Gastroesophageal Reflux Disease on Traditional Medicine

Author (year)	Animal	Medication	Route & period	main outcome measures	Results
Nam ⁽⁷⁾ (2022)	Sprague-Dawley Rats (n=18)	crab water extract (CWE)	Oral pre-treated with 100 mg/kg CWE 1h before surgery	① NO production (cell) ② esophageal mucosa damage area ③ COX-2, TNF- α ④ NF- κ B, I κ B- α	① suppressed ② decreased ③ decreased ④ decreased
vitro, vivo	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
	lipopolysaccharide induced Raw 264.7 cell				
Lee ⁽⁸⁾ (2021)	Sprague-Dawley Rats (n=not reported)	Arecae Semen and Coptidis Rhizoma mixture (AC-mix) 1:2.5	Oral (1 $\bar{3}$)/day, 2 weeks	① total polyphenol, total flavonoid ② DPPH, ABTS scavenging activity ③ esophageal mucosa damage area ④ NF- κ Bp65 ⑤ COX-2, iNOS ⑥ HO-1, Nrf2-Keap1 ⑦ MMP-2 ⑧ TIMP-1, TIMP-2	① showed a high content ② high antioxidant activities ③ reduced ④ inhibited ⑤ inhibited ⑥ increased ⑦ decreased ⑧ elevated
vitro, vivo					
Lee ⁽⁹⁾ (2021)	Sprague-Dawley Rats (n=40)	Citri Pericarpium and Scutellariae Radix (CS) 1:1	Oral pre-treated 90 min before surgery	① esophageal mucosal damage area ② ROS ③ NADPH (NOX4, P47 phox) ④ MAPK (c-Fos, c-Jun, p-p38, p-ERK, p-JNK) ⑤ NF- κ Bp65, p-I κ B α , COX-2, TNF- α , IL-6 ⑥ claudin-1, claudin-4	① reduced ② reduced ③ reduced ④ reduced ⑤ reduced ⑥ increased
vitro, vivo	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Lee ⁽²⁰⁾ (2021)	Sprague-Dawley Rats (n=16)	Toosendan Fructus	Oral (1 $\bar{3}$)/day, 2 weeks	① total polyphenol, total flavonoid ② esophageal mucosal damage area ③ NADPH oxidases, AP-1/MAPK (c-Fos, c-Jun, p-p38, p-ERK, p-JNK) ④ Occludin, Claudin-3, Claudin-4	① showed a high content ② reduced ③ reduced ④ increased
vitro, vivo	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Lee ⁽²¹⁾ (2020)	Sprague-Dawley Rats (n=40)	Mixture of Rhei Rhizoma and Scutellariae Radix Extract 1:1	Oral pre-treated before surgery	① esophageal mucosal damage area ② ROS, AST, ALT ③ NADPH, MAPK, NF- κ Bp65, p-I κ B α , COX-2, TNF- α , IL-6, IL-4, IL-10 ④ Claudin-1, Claudin-3, Claudin-4	① reduced ② reduced ③ reduced ④ increased
vitro, vivo	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				

Table 3. In Vivo/Vitro Studies about Gastroesophageal Reflux Disease on Traditional Medicine (Ccontinue)

Author (year)	Animal	Medication	Route & period	main outcome measures	Results
Lee ²³ (2020) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=not reported)	Water Extract of Phellodendri Cortex	Oral (1 ̄)/day, 2 weeks	① esophageal mucosal damage area ② total polyphenol, total flavonoid ③ DPPH, ABTS radical scavenging activities ④ ROS, ONOO-, iNOS ⑤ NADPH oxidases : NOX4, p47phox, p22phox ⑥ TNF- α , IL-6, NF- κ Bp65, p-I κ B α ⑦ HO-1, SOD, catalase, GPx-1/2, Nrf2	① reduced ② showed a high content ③ high antioxidant activities ④ reduced ⑤ reduced ⑥ reduced ⑦ increased
	Pylorus and forestomach ligation operation-on-induced RE	Coptidis Rhizoma and Evodiae Fructus Mixture 1:1, 1:2	Oral (1 ̄)/day, 2 weeks	① DPPH, ABTS radical scavenging activities ② esophageal mucosal damage area. ③ NADPH Oxidase (NOX4, p47phox) ④ Nrf2, Keap-1 ⑤ MAPKs (c-Fos, c-Jun, p-p38, p-ERK, p-JNK) ⑥ NF- κ Bp65, p-I κ B α ⑦ iNOS, COX-2, TNF- α , IL-6 ⑧ MMP-2, MMP-8 ⑨ ZO-1, occludin, claudin-1, claudin-4	① high antioxidant activities ② reduced ③ reduced ④ increased ⑤ reduced ⑥ reduced ⑦ reduced ⑧ reduced
Nam ²⁴ (2020) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=20)	Charybdis japonica extract	Oral pre-treated before surgery	① esophageal mucosal damage area ② claudin-5 ③ COX-2, TNF- α , NF- κ B, p-I κ B α	① reduced ② protected ④ reduced
	Pylorus and forestomach ligation operation-on-induced RE	Areca Semen and Toosendan Fructus mixture	Oral (1 ̄)/day, 2 weeks	① DPPH, ABTS radical scavenging activity ② esophageal mucosal damage area ③ NADPH oxidase (NOX4, p22phox) ④ Nrf2, HO-1, SOD, Catalase, GPx-1/2 ⑤ NF- κ B(p-I κ B α , NF- κ Bp65), COX-2, iNOS, TNF- α , IL-6	① high antioxidant activities ② reduced ③ reduced ④ increased ⑤ decreased
Shin ²⁵ (2020) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=not reported)	Areca Semen and Toosendan Fructus mixture	Oral (1 ̄)/day, 2 weeks	① DPPH, ABTS radical scavenging activity ② esophageal mucosal damage area ③ NADPH oxidase (NOX4, p22phox) ④ Nrf2, HO-1, SOD, Catalase, GPx-1/2 ⑤ NF- κ B(p-I κ B α , NF- κ Bp65), COX-2, iNOS, TNF- α , IL-6	① high antioxidant activities ② reduced ③ reduced ④ increased ⑤ decreased
	Pylorus and forestomach ligation operation-on-induced RE				

Table 3. In Vivo/Vitro Studies about Gastroesophageal Reflux Disease on Traditional Medicine (Continue)

Author (year)	Animal	Medication	Route & period	main outcome measures	Results
Lee ²⁶⁾ (2019) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=60) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Pinellia ternata (PT), Zingiber officinale (ZE), Sobanhatang water extract (SBT)	Oral (1 3̄)/day, 2 weeks	① DPPH radical scavenging activity ② HO-1 ③ ghrelin ④ gastrin ⑤ substance P ⑥ mucosal barrier damage ⑦ distribution of mast cells and inflammatory cells	① increased, Ascorbic acid > ZE > PT > SBT ② increased, ZT > SBT > PT ③ increased, ZT > ET > SBT ④ decreased, PT > SBT ⑤ decreased, PT > SBT ⑥ decreased, PT > SBT > ZT ⑦ decreased, ZT > SBT > PT
Lee ²⁷⁾ (2019) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=not reported) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Evodiae Fructus Extract	Oral (1 3̄)/day, 2 weeks	① Total polyphenol, total flavonoid ② DPPH, ABTS radical scavenging activity ③ esophagus mucosal damage area ④ ROS, ONOO- ⑤ NF-κ Bp65, p-Iκ Bα, iNOS, TNF-α, IL-6 ⑥ Nrf2, HO-1, SOD, catalase, GPX-1/2	① showed high contents ② high antioxidant activities ③ reduced ④ decreased ⑤ reduced ⑥ increased
Kim ²⁸⁾ (2019) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=not reported) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Coptidis Rhizoma Extract	Oral (1 3̄)/day, 2 weeks	① DPPH, ABTS radical scavenging activity ② esophagus mucosal damage area ③ Nrf-2, HO-1, SOD, catalase, GPX-1/2 ④ ONOO-, NF-κ Bp65, p-Iκ Bα, iNOS, IL-6	① high antioxidant activities ② improved ③ increased ④ reduced
Song ²⁹⁾ (2018) vitro, vivo	RAW 264.7 cell BALB/c Rats (n=50) induced by gastric juice	Sepiae Os, Arcae Concha, Ostreae Concha	Oral (1 3̄)/day, 2 weeks	① NO production, iNOS mRNA expression level(vitro) ② iNOS, p-Iκ B, TNF-α ③ serotonin ④ esophagus mucosal damage area ⑤ IL-6	① decreased ② suppressed (SOT,OCT) ③ increased (ACT,MT,OCT) ④ less (SOT,ACT,OCT) ⑤ suppressed (SOT,OCT)
Kwon ³⁰⁾ (2016) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=24) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Combined Extract of Young persimmon fruit and Citrus peel	Oral pre-treated before surgery	① esophageal mucosa damage area ② ROS, ONOO- ③ SOD, catalase, GPX ④ COX-2, iNOS, TNF-α, IL-6 ⑤ NFκ B, p-Iκ Bα	① decreased ② decreased ③ increased ④ reduced ⑤ decreased

Table 3. In Vivo/Vitro Studies about Gastroesophageal Reflux Disease on Traditional Medicine (Continue)

Author (Year)	Animal	Medication	Route & period	main outcome measures	Results
Shin ³¹⁾ (2016) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=40)	Ulimi Pumiliae Cortex Extracts	Oral (1 ㉮/day), 2 weeks	① Gastric volume ② Mucosa damage ③ SOD, catalase	① decreased ② decreased ③ increased.
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Lee ³²⁾ (2016) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=24)	Artemisiae Capillaris Herba extract	Oral pre-treated before surgery	① Total polyphenol and total flavonoid activity ② DPPH, ABTS radical scavenging activity ③ ROS, p-I _k B α , NF- κ B p65, COX-2, iNOS, TNF- α ④ esophageal mucosa damage area.	① high contents ② high antioxidant activities ③ decreased ④ decreased
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Shin ³³⁾ (2016) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=40)	Jwa Kum-Whan (Coptidis Rhizoma 240g, Evodiae Fructus 40g)	Oral (1 ㉮/day), 2 weeks	① gastric juice pH ② gastric volume ③ SOD, Catalase ④ TNF- α , IL-6 ⑤ esophageal mucosa damage area	① increased ② decreased ③ increased ④ decreased ⑤ decreased
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Lee ³⁴⁾ (2016) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=12)	Jeungmyujin-tang (Pinelliae Rhizoma 4 Citri Fructus 4 Coptidis Rhizoma 4 Pericarpium 4 Helenium 4 Gardeniae Fructus 4 Cnidii Rhizoma 4 Cyperi Rhizoma 4 Ponciri Fructus Inmaturus 3 Cnidii Rhizoma 3 Atractylodis Rhizoma 3 Paeoniae Radix 3 Massa Medicata Fermentata 2 Glycyrrhizae Radix 1)	Oral (1 ㉮/day), 2 weeks	① esophageal mucosa damage area ② mast cells, IL-1 β , TNF- α , MMP-9. ③ Apoptosis	① decreased ② reduced ③ decreased
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Kim ³⁵⁾ (2015) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=18)	Combined Extract of Rhei Rhizoma and Glycyrrhizae Rhizoma 15g	Oral pre-treated before surgery	① DPPH, ABTS scavenging activity ② esophageal mucosa damage area ③ ROS, ONOO-, TABARS ④ Nrf2, HO-1 ⑤ I κ B α , NF- κ B p65, COX-2, iNOS, TNF- α , IL-6	① high antioxidant activities ② reduced ③ decreased ④ increased ⑤ decreased
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				
Lee ³⁶⁾ (2013) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=88)	Individual Herbal Components of Yijintang-gamibang (Pinella Rhizoma, Citri Pericarpium, Helenium, Atractylodis Rhizoma, Massa Meicata Fermentata, Hordei Fructus Germiniatus, Coptidis Rhizoma, Glycyrrhizae Radix)	Oral pre-treated twice (1 hr before and 6hrs after surgery)	① esophageal mucosa damage area ② gastric volumes ③ gastric acid and pepsin outputs ④ MDA, SOD, GSH ⑤ total hexose, sialic acid	① decreased ② decreased ③ decreased ④ increased ⑤ increased (only in CP,H, AR,HFG,CR,GR)
	Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE				

Table 3. In Vivo/Vitro Studies about Gastroesophageal Reflux Disease on Traditional Medicine (Continue)

Author (year)	Animal	Medication	Route & period	main outcome measures	Results
Choi ³⁷⁾ (2013) vivo	Sprague-Dawley Rats (n=27) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Naegwan-acupuncture(PC6)	Four times an hour after surgery	① death rate ② gastric volume, gastric juice pH, gastric injury, esophageal mucosa injury ③ TNF- α , IL-6, MCP-1	① decreased ② decreased ③ decreased
Jang ³⁸⁾ (2013) vitro, vivo	ICR Rats (n=30) 50% ethyl alcohol-induced RE	Banhasasim-tang (Pinelliae Rhizoma 12 Scutellariae Radix 6 Zingiberis Rhizoma 6 Ginseng Radix 6 Glycyrrhizae Radix 6Jujubae Fructus 6 Coptidis Rhizoma 2)	Oral (1 $\frac{1}{2}$ /day), 3 days	① The migration of inflammation-related cells in GEJ ② ghrelin, substance P, iNOS ③ esophageal mucosa damage area	① decreased ② decreased ③ decreased
Kim ³⁹⁾ (2012) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=24) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Evodiae Fructus Aqueous Extract	Oral pre-treated before surgery	① esophageal damage percentage. ② TNF- α , IL-1, IL-1 β , and IL-6	① decreased ② decreased
Park ⁴⁰⁾ (2010) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=56) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Yijin-tang-gambang Aqueous Extract (Ephedrae Herba 16 Cinnamomi Ramulus 8 Platyodi Radix 8 Fritillariae Bulbus 8 Armeniacae Semen 8 Schizandrae Fructus 8 Gelatinum 8 Aurantii Immaturi Pericarpium 4)	Oral (1 $\frac{1}{2}$ /day), 28 days	①Esophageal Lipid Peroxidation ② SOD, catalase, GSH ③ total hexose, sialic acid ④ histamine, collagen content ⑤ esophageal mucosa damage area	① suppressed ② increased ③ increased ④ decreased ⑤ decreased
Kim ⁴¹⁾ (2010) vivo	Sprague-Dawley Rats (n=56) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Yijintang-gambang (Pinelliae Tube 16 Aurantii nobilis Pericarpium 8 Poria 8 Atractylodis Rhizoma 8 Massa Medicata Fermentat 8 Hordei Fructus Germinatus 8 Coptidis Rhizoma 8Glycyrrhizae Radix 4)	Oral (1 $\frac{1}{2}$ /day), 28 days	① esophageal mucosa damage area ② gastric volume ③ acid and pepsin output.	① decreased ② decreased ③ decreased
Lee ⁴²⁾ (2010) vitro, vivo	Sprague-Dawley Rats (n=18) Pylorus and forestomach ligation operation-induced RE	Lonicerae Flos Extract	Oral (1 $\frac{1}{2}$ /day), 2 weeks	① gastric volume ② gastric acid and pepsin output ③ hexose ④ sialic acid ⑤ serume histamine	① decreased ② decreased ③ increased ④ increased ⑤ decreased

등²⁴⁾은 민꽃계 추출물이 $I\kappa B-\alpha$ 와 NF- κB 의 인산화 억제 기전을 통하여 식도 상피 결합조직 사이의 tight junction을 보호하고 다양한 염증성 인자들을 감소시킴을 확인하였다. 신 등²⁵⁾은 빈랑자와 천련자 복합물이 NF- κB 염증 경로를 억제하고 Nrf2/HO-1 경로를 활성화하여 COX2, TNF- α , iNOS, IL-6 및 IL-1 β 와 같은 염증 인자의 방출을 감소시킴을 확인하여 항염증 효과가 있음을 밝혔다. 이 등²⁶⁾은 半夏는 점막의 손상을 방지하고 염증을 억제하는 효과가 우수하고, 生薑은 항산화 작용과 위 운동 증진 효과가 우수하며, 小半夏湯은 두 약물의 장점을 가지며 단미 약제의 독성을 완화시켜 효과적으로 활용할 수 있음을 보여주었다. 이 등²⁷⁾은 오수유 추출물이 HO-1, SOD, Nrf2, Catalase, GPx-1/2 등의 항산화 관련 인자로 산화 스트레스를 감소시키고, 높은 항산화능으로 NF- κB p65, p-I $\kappa B\alpha$, iNOS, IL-6, TNF- α 등과 같은 염증 관련 인자의 발현을 억제시킴을 밝혔다. 김 등²⁸⁾은 황련추출물이 in vitro에서 높은 항산화 활성을 나타냈으며, in vivo에서 산화 스트레스 바이오 마커인 ONOO-와 염증성 인자인 NF- κB p65, p-I $\kappa B\alpha$, iNOS 및 IL-6의 발현을 감소시키고 항산화 인자인 HO-1, SOD, catalase, Nrf-2 및 GPx-1/2의 발현을 유의하게 증가시킴을 보여주었다. 송 등²⁹⁾은 해표초, 와릉자, 모려 추출물이 NO, iNOS, TNF- α , p-I κB 의 생성 억제 조절 효과를 보이며, 특히 해표초는 esomeprazole보다도 유의한 효과를 보였다. Serotonin 양성반응은 와릉자가 해표초 보다도 유의한 효과를 보였으며 IL-6 양성반응은 해표초가 esomeprazole 보다도 유의한 효과를 보였다. 또한 해표초, 와릉자, 모려 투여군은 하부식도 조임근 손상과 식도 세포 사이 이음 손상에 따른 간극이 대조군보다 적게 관찰됨을 보여주었다. 권 등³⁰⁾은 뽕은감과 진피 복합추출물이 식도 조직의 육안적 손상을 유의적으로 감소시키고 산화 스트레스 바이오마커인 ROS, ONOO-와 p-I $\kappa B\alpha$, NF κB , COX-2, TNF- α , iNOS, IL-6와 같은 염증 관련 인자를 유의하게 감소시키며,

SOD, Catalase 및 GPx 단백질과 같은 항산화 관련 인자를 유의하게 증가시켰음을 보여주었다. 신 등³¹⁾은 유근피 추출물이 SOD, Catalase의 활성 증가와 현저한 조직병리학적 개선 효과를 보임을 밝히고 용량 의존적인 결과를 바탕으로 고용량 투여가 더욱 효과적일 수 있음을 제시하였다. 이 등³²⁾은 인진호 추출물의 total polyphenol과 total flavonoid의 높은 함유량과 DPPH 및 ABTS radical의 높은 소거능을 확인 하였으며, 식도 조직의 육안적, 조직학적 손상을 감소시키고, ROS, p-I $\kappa B\alpha$ 와 NF- κB p65, TNF- α 의 발현을 유의하게 감소시킴을 보여주었다. 신 등³³⁾은 좌금환이 위 내용물 양을 유의하게 감소시키고, 위 내 PH를 유의하게 증가시켰으며, 항산화 지표인 SOD 활성도와 Catalase를 유의하게 증가시키며, TNF- α , IL-6를 유의하게 감소시켜 결과적으로 pantoprazole군과 유사한 위 손상 억제 효과를 나타냈다. 이 등³⁴⁾은 증미이진탕이 염증 초기 발현 인자의 발현 억제와 apoptosis 억제로 식도 점막의 염증 진행을 억제시킴을 보여주었다. 김 등³⁵⁾은 대항과 감초 복합추출물이 식도 조직의 육안적인 손상을 유의적으로 감소시켰으며, 산화 스트레스 바이오마커인 ROS, ONOO-, TBARS를 유의적으로 감소시켰다. 또한, 염증성 인자인 I $\kappa B-\alpha$ 와 NF- κB p65, COX-2, iNOS, TNF- α 의 유의성 있는 발현의 억제와 항산화 관련 인자인 Nrf-2와 HO-1의 유의성 있는 발현의 증가를 나타내어 항산화, 항염증 효과에 의하여 식도의 염증을 보호효과를 보였다. 이 등³⁶⁾은 二陳湯加味方 구성 개별 한약재 중 창출, 황련, 맥아, 복령, 감초 및 진피는 식도 손상 면적, 위 내용물 양, 위산 분비 및 pepsin 분비를 감소시켰다. 또한, 항산화 효과의 증가, 식도 점막의 sialic acid와 당단백질 함량의 증가, 식도의 조직병리학적 소견의 호전을 보였으며 앞서 기술한 약제 순서대로 효능이 나타났으나 반하와 신곡 투여군에서는 별다른 보호 효과를 보이지 않았다. 특히 창출과 황련은 omeprazole 10 mg/kg 보다 더 우수한 효과가 인정됨을 제시하였다.

최 등³⁷⁾은 급성 역류성 식도염을 유발시킨 흰 쥐에 대한 내관혈 자침으로 사망률이 유의성 있게 감소하였으며, 위내용물 양과 식도의 손상 또한 유의성 있게 감소함을 확인하였으며, TNF- α , IL-6 및 MCP-1의 염증 인자의 발현양을 유의성 있게 감소시켰음을 밝혔다. 장 등³⁸⁾은 半夏瀉心湯이 ghrelin과 substance P 분비의 감소를 통한 위 연동 운동 조절 및 위산 분비 억제효과가 있으며, iNOS의 감소를 통한 하부 식도 괄약근 수축 조절로 초기 역류성 식도염 유발을 억제함을 밝혔다. 김 등³⁹⁾은 오수유 추출물이 TNF- α , IL-1, IL-1 β , IL-6와 같은 염증 관련 인자를 유의성 있게 감소시켰으며 급성 역류성 식도염이 유발된 후의 위점막의 출혈 강도를 약화시켰음을 밝혔다. 박 등⁴⁰⁾은 이진탕가미방이 SOD, catalase 및 GSH 함량을 증가시켜 역류성 식도염에 양호한 항산화 효과가 있으며, 총 hexose, 혈중 histamine, 식도 내 collagen 함량, sialic acid 그리고 식도의 조직병리학적 변화를 관찰하였을 때 고농도일수록 omeprazole 보다 우수한 식도 점막 손상에 대한 보호효과를 나타냈다고 보고하였다. 이 등⁴¹⁾은 금은화 추출물이 위장의 펩신 효소 분비를 감소시킴으로써 위산 분비를 억제하고, 식도점막을 보호하는 점액 분비를 증가시킴으로써 위산에 의한 손상을 방지할 수 있음을 보여주었으며 유효한 최소 투여 용량은 250 mg임을 제시하였다. 김 등⁴²⁾은 이진탕가미방이 식도 및 위점막 손상부위 증가 억제, 위 내용물 증가 억제, 위산 분비 억제, pepsin 분비 억제 효과, 위 조직병리학적 변화 억제의 유의성 있는 효과가 있음을 밝혔으며 200, 100 및 50mg/kg의 투여에 의해 역류성 식도염 소견이 투여 용량 의존적으로 경감됨을 관찰하였다 (Table 4).

3. 임상 논문

1) 임상 논문 유형

임상 논문은 총 19편으로 그중 case report 11편 (57.9%), case series 5편(26.3%), assessment scale

study 2편(10.5%), comparative study 1편(5.3%)으로 대다수 논문이 증례보고로 확인되었다(Table 5).

2편의 assessment scale study 중, 1편⁵⁹⁾은 2015년에 발표된 것으로, 위식도 역류질환의 변증 도구를 문헌조사와 델파이 연구를 거쳐 한의학 영역에서 최초로 개발한 것에 의의가 있었다. 또 다른 1편⁶⁰⁾은 2022년에 발표된 것으로, 최신 임상 정보를 반영하여 위식도 역류질환의 기존의 변증도구를 개편하여 그 유효성을 실험한 것으로 환자를 대상으로 변증설문을 적용하였을 때 크론바흐 알파 계수 값이 0.834로 높은 신뢰도와 중등도의 타당도를 보였다. 개편한 변증도구에는 변증유형에 기울담조형(氣鬱痰阻型)을 추가하고 편차가 큰 맥진과 설진의 항목을 구체화하여 직관적인 평가를 가능하게 하였다.

1편의 comparative study⁶¹⁾은 인후부이물감 여부에 따른 위식도 역류질환의 임상적 특징에 대해 기술한 연구로서 인후부이물감을 호소하지 않는 환자군이 호소하는 환자군에 비하여 이환기간이 긴 경향성을 보이며, 스트레스의 증가, 부교감 신경 활성화와 전반적인 자율신경 기능의 저하, 이와 연관된 불면증과 같은 전신적 증상이 동반될 수 있음을 제시하였다.

2) 대상자의 성별 및 나이

임상 논문 19편에서 대상자는 총 141명이었으며, 대상자의 성별은 여성 104명(73.8%), 남성 37명(26.2%)으로 여성의 비율이 더 높았다. 그 중 평균 나이만을 제시하였거나 나이를 언급하지 않은 연구들^{55,59-61)}을 제외하였을 때, 성별과 나이를 표기한 증례는 총 29명이었다. 29명의 평균나이는 50.2세, 최저나이는 28세, 최고나이는 78세로 나타났다. 대상자 29명 중 50대가 7명, 20, 30, 60대가 각각 5명, 70대가 4명, 40대가 3명 순이었다(Table 4).

3) 진단기준

16편의 증례보고에서 위식도 역류질환 진단에 대

Table 4. Clinical Research about Gastroesophageal Reflux Disease

Author	Sample size	Treatment period	Intervention	Result
Case report				
Kim ⁴³⁾ (2021)	M/30 (n=1)	22 days	herbal decoction (Taeumin Cheongsimyeonja-tang), acupuncture (BL18, BL13, BL20, CV12, ST36, PC6, LR3)	GSRS improved from 4.8 to 2.6. Clinical symptoms of sore throat, cough, phlegm and bowel sound were improved.
Kim ⁴⁴⁾ (2021)	F/69 (n=1)	13 days	herbal decoction (Jeonjeonggamijin-tang Ga Cheongpi, Moryeobun, Baekjakyak), herbal extracts (Jakyakgamcho-tang, Opaе-san), acupuncture, electroacupuncture (ST36-SP6)	RSI and EQ-5d scores improved, but VAS scores showed that only heartburn, acid reflux, and chest pain symptoms were relieved.
Jun ⁴⁵⁾ (2020)	M/54 (n=1)	8 days	herbal decoction (Beewha-eum), herbal extracts (Banhasasim-Tang), acupuncture (Ex-HN05, LI04, LR03, SP04, ST36, SP06), electroacupuncture (ST36-ST37), moxibustion (CV12, CV04)	The severity of chest pain was decreased. The self-reported dyspepsia degree also decreased. KGSRS and GIS score was decreased. FD-QOL score was increased.
Na ⁴⁶⁾ (2017)	M/34 (n=1)	12 days	herbal decoction (Soojeom-san plus Jeungmiyijin-tang), acupuncture (CV13(上腕), CV12(中腕), CV10(下腕), ST36(足三里), SP6(三陰交), SP04(公孫), PC6(內關), moxibustion (CV12, CV4), cupping (BL20, BL21)	Symptoms of GERD such as chest pain, heartburn, and acid regurgitation are almost disappeared. The patient don't need to take the proton pump inhibitor therapy. There was significant increase of % bradygastria parameters in fed EGG. And significant increase of the power ratio was shown.
Lee ⁴⁷⁾ (2017)	M/60 (n=1)	19 days	herbal decoction (Gyejibanhasaenggang-tang, Guibi-tang), herbal extracts (Banhasasim-Tang), acupuncture (LI4, LR3, ST 36, EX-HN5), moxibustion (CV12, CV4)	clinical symptoms were improved. VAS, GIS, and GSRS scores were improved.
Kim ⁴⁹⁾ (2016)	F/51 (n=1)	26 days	herbal decoction (Anjoongsan-gami-bang, Samchulkunbi-tang-gami-bang, Banhahubak-tang-gami-bang), acupuncture (LI4, LR3, CV12, ST36, PC4, SP6, ST41), pharmacopuncture (Hwangnyeonhaedok-tang 0.4 cc ST9, ST10), moxibustion (CV12)	the patient's food intake increased and Numeric rating scale (NRS) scores of heart burning pain and dysphagia were diminished.
Yoon ⁴⁸⁾ (2016)	F/28 (n=1)	2012.4.10.~2012.8.9 (122 days) 2013.7.20.~2013.12.14 (148 days)	herbal decoction (pyeongyoe san-gami-bang), herbal extracts (Sojukgunbi-hwan), acupuncture (CV13, CV12, CV10, ST36), electroacupuncture (ST36), moxibustion (CV12)	All the patients' symptoms had disappeared, and the mucosa of the esophagus had returned to normal.
Kim ⁵⁰⁾ (2011)	F/74 (n=1)	11 weeks	herbal decoction (Yeoldahanso-tang), acupuncture (Ganseunggyeok), medication (proton pump inhibitor, first 3 weeks)	Symptoms of GERD such as chest pain, heartburn, and acid regurgitation are almost disappeared. The patient don't need to take the proton pump inhibitor therapy. There was significant increase of % bradygastria parameters in fed EGG. And significant increase of the power ratio was shown.

Table 4. Clinical Research about Gastroesophageal Reflux Disease (Ccontinue)

Author	Sample size	Treatment period	Intervention	Result
Park ⁵¹⁾ (2006)	F/39 (n=1)	2 months	herbal decoction (Bokryungyeum-tang), Herbal Formulae (Banhasasim-tang, Hyangsayangyi-tang, Opaе-san, Sojukgunbi-hwan), acupuncture (LI4, ST36), moxibustion (CV4, CV12)	Severe symptoms and lower quality of life which have not responded to more than 6 months' western medical therapy (acid suppression) were improved.
Lee ⁵²⁾ (2005)	F/78 (n=1)	57 days	herbal decoction (Daebowonjeon, Sameumjeon, Oeumjeon)	Clinical symptoms (nausea, vomiting) were improved. Hematologic findings and biochemistry findings got in normal range.
Baek ⁵³⁾ (2004)	M/65 (n=1)	50 days	herbal decoction (Yanggyuksan, Yanggyuksanhwa-tang, Jaemganghwa-tang plus Seongsimsan, Hwangnyeonsobi-hwan, Banhasasim-tang), acupuncture (CV12, ST25, LI4, LR3, SP36, PC6, SP4), moxibustion (CV12, CV8, CV4), cupping (Back-Shu Points , GV9), aromatherapy	clinical symptoms were improved.
Case series				
Lee ⁵⁴⁾ (2017)	① F/75 ② F/50 ③ F/53	2 weeks	herbal decoction (Ojeok-san plus Saengmaek-san), acupuncture (LI4, LR3, CV13, CV12, CV10, CV17, PC6, LI11, ST36, SP6)	Cough VAS decreased. LCQ-K increased.
Ha ⁵⁵⁾ (2017)	n=12	4 weeks	herbal decoction (Lijin-tang-gamibang)	Clinical characteristics were improved (acid regurgitation and heartburn). Each symptom score of NDI-K, KGSRs, NRS, SQDQ, and PGIC showed significant advances.
Lim ⁵⁶⁾ (2015)	① F/51 ② M/60	① 20 days ② 16 days	① herbal decoction (Soyangin Hyeongbangjihwang-tang), acupuncture (CV12, BL21, ST40, ST36, ST43, ST44, HT7, SP4, PC6), cupping (BL20, BL21, BL18, BL19), medication (4 days) ② herbal decoction (Soyangin Hyeongbangjihwang-tang), acupuncture (CV12, BL21, ST40, ST36, ST43, ST44)	A female patient's symptoms such as dyspepsia, chest discomfort were almost cured. But they increased with patient's emotional state repeatedly. A male patient' symptoms such as abdominal pain, dyspepsia, nausea, heart burn were successfully disappeared.
Kim ⁵⁷⁾ (2015)	① F/49 ② F/52 ③ F/44 ④ F/66	① 26 days ② 31 days ③ 15 days ④ 13 days	① herbal decoction (Insambaekhab-tang), Herbal Formulae (Opaesan plus Jakyakgamcho-tang -gagam-bang, SokPyeonAnGel, SPAG) ② herbal decoction (Pyeongyoesan-gagam), Herbal Formulae (Opaesan plus Jakyakgamcho-tang-gagam-bang, SokPyeonAnGel, SSPAG) ③ herbal decoction (Bojungikgi-tang, GwakHyang-JungGiSan), Herbal Formulae (Opaesan plus Jakyakgamcho-tang-gagam-bang, SokPyeonAnGel, SPAG), acupuncture, pharmacoacupuncture (junggihaham)	GerdQ scores decreased.

Table 4. Clinical Research about Gastroesophageal Reflux Disease (Ccontinue)

Author	Sample size	Treatment period	Intervention	Result
			④herbal decoction (Danchisoyosan), Herbal Formulae (Opaesan plus Jakyakgamcho-tang-gagam-bang, SokPyeonAnGel, SPAG), acupuncture, pharmacoacupuncture (junggihaham)	
Kim ⁵⁸⁾ (2005)	① M/43 ② M/35 ③ F/29 ④ M/28 ⑤ M/28 ⑥ F/28 ⑦ F/36	3 months	herbal decoction (Ijintang-gamibang), acupuncture (ST40, CV12, CV14, ST36, GB28, LR4, BL21, BL23)	The clinical progress (Ordinal Scales VI Grade and VAS) were improved.
Assessment scales study				
Han ⁵⁹⁾ (2015)	n=23			The study developed a standard tool for pattern identification of gastroesophageal reflux disease (PIGERD) for standardized diagnosis. Four pattern identifications [pattern/syndrome of liver qi invading the stomach (肝胃不和), spleen-stomach weakness (脾胃虛弱), spleen-stomach dampness-heat (脾胃濕熱), and stomach yin deficiency (胃陰不足)] and 49 symptoms were then selected.
Choi ⁶⁰⁾ (2022)	n=50			The questionnaire showed that the reorganized standard tool had high reliability and moderate validity.(Cronbach alpha=0.834, intra class correlation coefficient of 0.907)
Comparative study				
Baek ⁶¹⁾ (2019)	n=29	1 year	the GERD with globus sensation group (GS group) the GERD without globus sensation group (non-GSgroup)	The duration of the symptom in the GS group was significantly longer than that in the non-GS group. In HRV parameters, the non-GS group showed a significantly higher value of total power and high frequency than the GS group.

한 공통적인 근거는 환자의 임상 증상이었다. 14편^{43,45-53,55-58)}에서는 사전에 양방 병원에서 위식도 역류 질환 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 10편^{43,45,46,48-53,56)}에서는 상부 위장관 내시경 검사를 통하여 위식도 역류질환을 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 3편^{47,51,55)}에서는 PPI 검사에 의하여 위식도 역류질환을 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 24h pH monitor 검사를 통하여 진단을 받은 경우는 없었다. 추가적으로, 8편^{43-47,54,55,57)}에서는 진단 시에

임상 증상의 중증도를 진단설문지를 통하여 제시하였다(Table 4).

4) 이환기간

16편의 증례보고 중, 3편^{48,52,58)}에서는 발병일이 언급되지 않았다. 다른 1편⁵⁵⁾은 증례군 연구로, 최근 2년 이내 의사 진단을 통해 위식도 역류질환으로 진단받은 경우만을 대상으로 선정하였다. 그 외의 12편의 총 18례에서 3개월 이내로 내원한 경우는 9례

였으며, 3개월이 지나서 내원한 경우인 나머지 9례는 각기 발병일로부터 9개월, 10개월, 1년, 3년, 5년, 7년, 10년, 20여년 뒤에 한방 의료기관으로 내원하였다. 발병일 이후로 한방 의료기관을 내원하기까지의 기간을 보면, 적게는 발병일 3일 이후 내원한 경우부터, 오래는 20여년이 지나고 내원한 환자까지 그 기간이 다양하였다.

5) 치료기간

16편의 증례보고에서 치료기간은 적게는 3일부터, 길게는 최대 두 기간에 걸친 270일까지 치료가 이루어졌다. 평균 치료기간은 41.7일로 치료 후 완전 회복 혹은 일상생활에 불편함이 없을 정도로 호전되었다. 발병일이 언급된 12편의 증례보고의 총 18례에서, 이 중 증상발생 후 3개월 이내에 한방치료를 시작한 9례의 평균 치료기간은 23일이고, 3개월 이후부터 한방치료를 시작한 9례의 평균 치료기간은 23.2일이었다(Table 4).

6) 다빈도로 언급된 임상 증상

임상 논문 19편 중 17편의 논문에서 대상자의 임상 증상이 언급되었으며, 다빈도로 언급된 순으로 살펴보면 산 역류 증상이 44명으로 가장 자주 호소하였고, 복통 33명, 속쓰림 26명, 이물감 18명, 흉통 17명, 기침 14명, 오심 13명, 연하곤란 7명 순이었다(Table 5).

7) 한의학 변증

임상 논문 19편 중 12편의 논문에서 위식도 역류질환의 변증을 언급하였다. 한 논문에서 2가지 이상의 변증을 언급한 경우를 별개로 분류한 결과, 氣鬱痰阻는 肝氣鬱結, 中焦痰火, 食積痰을 유사한 경우로 포함하여 총 4편^{44,44,57,58)}, 脾胃虛弱은 脾氣虛證, 氣虛, 脾氣虛를 유사한 경우로 포함하여 총 4편^{45,49,57,57)}, 脾胃濕熱은 胃熱證을 유사한 경우로 포함하여 총 3편^{46,53,57)}, 瘀血은 血瘀라고 표기되어 있는 경우를 포함

하여 2편^{46,57)}, 그 외 胃陰虛 1편⁵⁷⁾, 肝胃不和 1편⁴⁶⁾, 사상체질 변증에는 少陽人 身寒腹痛亡陰證, 少陽人 身熱頭痛亡陰證, 太陰人 燥熱證 (太陰人 肝受熱 裡熱病 肺燥肝熱證), 少陰人 太陰病痞滿證, 少陰人 裡寒病의 유형으로 6편^{43,47,50,56,56,57)}에서 언급되었다(Table 7).

8) 한의학적 중재 방법

임상 논문의 중재로는 한약이 가장 많이 사용되었으며 침, 약침, 뜸, 부항 등도 함께 사용되었다.

(1) 한약 중재

한 논문에서 2가지 이상의 처방을 사용한 경우 별개로 분류하였고 동일 처방에서 가감한 경우 동일 처방으로 보고 처방을 분석한 결과, 사용된 한약 처방은 총 29가지이며 半夏瀉心湯이 4편, 芍藥甘草湯, 平胃散, 消積健脾丸, 二陳湯이 2편으로 위 순서대로 빈용되었다(Table 8).

29가지 처방에서 2회 이상 사용된 약재를 분석하였다(Table 7). 감초가 22회로 가장 자주 사용되었으며 그 다음으로 복령 15회, 백출 14회, 생강 13회, 진피 12회, 인삼 11회, 반하와 대조 각 9회로 다용되었다(Table 9).

(2) 침치료 중재

침치료를 치료 중재로 사용한 14편의 논문에서 사용된 혈위 처방을 정리하였다(Table 8). 개별 혈위 중 足三里 (ST36) 11회, 中脘 (CV12) 8회, 合谷 (LI4), 太衝 (LR3), 內關 (PC6) 5회 순으로 자주 쓰였다(Table 10).

약침요법을 치료 중재로 사용한 논문은 2편^{49,57)}이었으며, 1편⁴⁹⁾은 대한약침제형연구회의 황련해독탕 약침을 人迎(ST9), 水突(ST10)에 총 0.4 cc를 주입하였고, 1편⁵⁷⁾에서는 중기하함 약침을 사용하였으나 출처와 용량은 언급하지 않았다.

전침요법을 병용한 경우는 3편^{44,45,48)}이며, 각각 足三里(ST36)-三陰交(SP6), 足三里(ST36)-上巨虛(ST37),

Table 5. Clinical Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease

Author (year)	case number	clinical symptoms							
		heartburn	regurgitation	chest pain	abdominal pain	dysphagia	cough	globus	nausea
Kim ⁴³⁾ (2021)	1	1			1		1	1	
Kim ⁴⁴⁾ (2021)	1	1			1			1	1
Jun ⁴⁵⁾ (2020)	1	1			1				
Na ⁴⁶⁾ (2017)	1	1			1				
Lee ⁴⁷⁾ (2017)	1	1	1		1			1	
Yoon ⁴⁸⁾ (2016)	1				1			1	
Kim ⁴⁹⁾ (2016)	1	1	1		1	1		1	
Kim ⁵⁰⁾ (2011)	1	1	1	1	1				
Park ⁵¹⁾ (2006)	1		1	1	1				
Lee ⁵²⁾ (2005)	1								1
Baek ⁵³⁾ (2004)	1			1	1		1	1	1
Lee ⁵⁴⁾ (2017)	3						3		
Ha ⁵⁵⁾ (2017)	12	7	9		4		3	4	4
Lim ⁵⁶⁾ (2015)	2	1		2	1				1
Kim ⁵⁷⁾ (2015)	4	4	4		2			1	2
Kim ⁵⁸⁾ (2005)	7	7	7	7	7	6	6	7	
Baek ⁶¹⁾ (2019)	29		20	5	9				3
total		26	44	17	33	7	14	18	13

Table 6. The Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease

Frequency (time)	Pattern identification
4	脾胃虛弱(脾氣虛, 氣虛, 脾氣虛), 氣鬱痰阻(肝氣鬱結, 中焦痰火, 食積痰)
3	脾胃濕熱(胃熱)
2	瘀血(血瘀)
1	胃陰虛, 肝胃不和, 少陽人 身寒腹痛亡陰證, 少陽人 身熱頭痛亡陰證, 太陰人 燥熱證 (太陰人 肝受熱 裡熱病 肺燥肝熱證), 少陰人 太陰病痞滿證, 少陰人 裡寒病

Table 7. List of Herbal Medication in Clinical Treatments of Study Case

Frequency (time)	Herb medication
4	半夏瀉心湯
2	芍藥甘草湯, 平胃散, 消積健脾丸, 二陳湯
1	太陰人 清心蓮子湯, 正傳加味二陳湯, 比和飲 桂枝半夏生薑湯, 歸脾湯, 安中散, 參出健脾湯, 半夏厚朴湯 茯苓飲, 香砂養胃湯 大補元煎 三陰煎, 五陰煎, 涼膈散, 涼膈散火湯 滋陰降火湯 合 醒心散, 黃連消痞丸, 五積散 合 生脈散, 少陽人 荆防地黃湯, 人參百合湯, 藿香正氣散, 丹梔消遙散, 熱多寒少湯, 手拈散 合 增味二陳湯

Table 8. List of Herbal Name

Frequency (time)	Herb name
22	甘草 (Glycyrrhiza uralensis)
15	茯苓 (Poria cocos Wolf.)
14	白朮 (Atractylodes japonica Koidzumi)
13	生薑 (Zingiber officinale)
12	陳皮 (Citrus sinensis Markovich)
11	人參 (Panax ginseng)
9	半夏 (Pinellia ternata), 大棗 (Zizyphus jujuba Mill)
8	白芍藥 (Paeonia japonica)
6	厚朴 (Machilus thunbergii), 當歸 (Angelica gigas Nakai), 砂仁 (Amomum xanthoides)
5	蒼朮 (Atractylodes japonica), 黃芩 (Scutellaria baicalensis), 地黃 (Rehmannia glutinosa (Gaertn.) Libosch.)
4	藿香 (Agastache rugosa), 桂枝 (Cinnamomi Ramulus), 乾薑 (Zingiber officinale), 神麴 (Massa Medicata Fermentata)
3	桔梗 (Platycodon grandiflorum A. De Candolle), 薄荷 (Mentha canadensis L.), 梔子 (Gardenia jasminoides Ellis), 麥門冬 (Liriope platyphylla), 木香 (Aucklandia lappa Decaisne), 白芷 (Angelicae Dahuricae Radix), 山楂 (Crataegus pinnatifida Bunge), 麥芽 (Hordeum vulgare Linné), 山藥 (Disocoreabatas), 遠志 (Polygala tenuifolia), 酸棗仁 (Ziziphi Spinosa Semen), 枳實 (Poncirus trifoliata Rafinesque), 五味子 (Schisandra chinensis)
2	連翹 (Forsythiae Frucus), 川芎 (Cnidium officinale), 香附子 (Cyperus rotundus L.), 枳殼 (Poncirus trifoliata), 紫蘇葉 (Perilla frutescens Britton var. acuta Kudo), 黃連 (Coptis japonica), 蘿蔔子 (Raphanus sativus L.), 葛根 (Pueraria lobata), 白豆蔻 (Amomum cadamomum), 知母 (Anemarrhena asphodeloides Bunge), 天門冬 (Asparagus cochinchinensis), 石菖蒲 (Acorus gramineus), 龍眼肉 (Longanae Arillus)

Table 9. List of Acupoints in Clinical Treatments

Frequency (time)	Acupoints
11	足三里 (ST36)
8	中脘 (CV12)
5	合谷 (LI4) 太衝 (LR3) 內關 (PC6)
4	孔孫 (SP4)
3	三陰交 (SP6) 上脘 (CV13) 下脘 (CV10)
2	太陽 (EX-HN5) 中封 (LR4) 豐隆 (ST40) 胃俞 (BL21)
1	巨闕 (CV14) 人迎 (ST9) 水突 (ST10) 上巨虛 (ST37) 解谿 (ST41) 內庭 (ST44) 陷谷 (ST43) 勞宮 (PC8) 大陵 (PC7) 少府 (HT8) 行間 (LR2) 經渠 (LU8) 臍中 (CV7) 曲池 (LI11) 維道 (GB28) 腎俞 (BL23) 脾俞 (BL20) 肝俞 (BL18) 肺俞 (BL13)

양측 足三里(ST36)에 시행하였는데, 그 자극의 세기에 대해서는 언급하지 않고 있다.

뜸치료를 치료 증재로 사용한 7편^{45-49,51,53}의 논문에서 혈위는 中脘 (CV12)이 7회, 關元 (CV4)이 5회, 神闕 (CV8)이 1회 사용되었다.

9) 양약 병행 치료

16편의 증례보고 중 치료 시작일부터 한약을 단독 투여한 연구는 4편^{46,48,51,55}이었다. 치료 시작일부터 일정 기간 한약과 양약을 병행하다가 중도에 양약 투여를 중단한 연구는 3편^{45,47,50}으로, 양약의 성분이나 종류로는 PPI, 수면진정제 및 신경안정제, SSRI, 제산제, 점막보호제 등이 언급되었다. 그 중 1편⁴⁷에서는 불면증상으로 필요시에만 항불안제를 복용하였다. 2편^{56,57}은 증례군 연구로 한약 단독 투여와 양약 중도 중단, 한약 및 양약 병행 투여의 경우가 혼재되어 있었는데, 1편⁵⁶에서는 양약 중단 일자가 언급되어 있었으나 다른 1편⁵⁷에서는 양약의 성분이나 종류, 중단 일자가 언급되지 않았다.

1편⁵²에서는 뇌경색을 진단받은 환자로 소화기내과질환과 관련 없는 중추신경계에 작용하는 양약을 치료기간 동안병행하여 복용하였다. 그 외, 6편^{43,44,49,53,54,58}에서는 양약 투여에 관한 언급이 없었다.

10) 평가 척도

임상 논문 19편 중 16편의 증례보고 연구에서 위식도 역류질환의 한의학적 치료 효과를 평가하기 위해 임상 증상의 호전 정도를 기재하였다. 각 논문에서 증상의 호전도를 표현한 방법은 경과를 글로 서술한 방식과 증등도 단계, 평가 도구나 지표들을 활용하여 기재한 방식이 있었다. 5편의 논문에서 증상의 호전도를 글로 서술하였다. 또한, 5편^{43,47,48,51,53}의 논문에서 증상의 강도와 호전도를 +++(Severe), ++(moderate), +(slight or mild), ±(trace), -(non-existed or loss)의 증등도 단계를 사용하여 표현하였다. 호전 정도를 평가하기 위한 지표나 도구로는

Visual Analogue Scale (VAS) (Cough VAS 및 NRS 포함)가 8회로 가장 많았으며, Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRs) (KGSRs 포함)이 5회, Gastrointestinal scale (GIS)와 Electrogastrography (EGG)가 2회, 그 외에 Reflux Symptom Index (RSI), European Quality of Life-5 Dimensions scale (EQ-5d), Functional dyspepsia-related quality of life (FD-QoL), Frequency scale for the symptoms of gastroesophageal reflux disease (FSSG), enterotachography, endoscopy, 혈액학적 검사결과와 생화학적 검사결과, Korean version of the Leicester Cough Questionnaire (LCQ-K), Nepean Dyspepsia Index-Korean version (NDI-K), Korean version of the Perceived Stress Scale (KPSS-10), Qi Stagnation Questionnaire (QSQ), Spleen Qi Deficiency Questionnaire (SQDQ), Patient Global Impression of Change (PGIC), Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (GerdQ)이 1회씩 활용되었다. 1편⁴⁸에서는 한의학적 복진 소견 중 巨關 (CV 14)과 中脘 (CV 12)의 혈위별 압통과 복명음의 빈도를 치료 기간 동안 평가하였다(Table 10).

11) 치료 결과

치료 결과는 김⁵⁷의 연구에서 복부 통증의 호전이 없었던 것과 김 등⁵⁰의 연구에서 2명의 증례에서 역류증상의 호전이 없었던 것을 제외하고 그 외의 임상 증례들에서 치료 종료 후 증상들이 완전히 회복되거나 일상생활에 불편함이 없을 정도로 호전되었다. 1편⁵⁵에서 NDI-K, KGSRs, SQDQ, NRS의 유효성 평가에서 통계적 유의성을 확보하였으며, 1편⁴⁸에서 치료 후 내시경상 식도 점막 손상의 정상화를 확인하여 검사 소견의 호전까지 보여주었다 (Table 10).

치료 중 발생한 부작용에 대해서 언급한 논문은 16편의 증례 보고 연구 중 2편^{55,58}으로, 각각 7례와 12례에서 부작용이나 증대한 이상반응은 없었다고

Table 10. Clinical Progress

Author (year)	Case number	Clinical symptoms							
		heartburn	regurgitation	chest pain	abdominal pain	dysphagia	cough	globus	nausea
Kim ⁴³⁾ (2021)	1	GSR5 → 3	GSR5 → 3		GSR6 → 3		+ → -	++ → -	GSR3 → 2
Kim ⁴⁴⁾ (2021)	1	VAS6.1 → 2.6			VAS5.5 → 2.1			VAS4.2 → 3.4	VAS4.4 → 2.2
		RSI 27 → 14, EQ-5d 0.553 → 0.712							
Jun ⁴⁵⁾ (2020)	1	100% → 65%		NRS8 → 0	100% → 65%				
		KGSRS 49 → 35, GIS 16 → 9, FD-QoL 20 → 25							
Na ⁴⁶⁾ (2017)	1	VAS10 → 0			VAS10 → 1				
		FSSG 39 → 5							
Lee ⁴⁷⁾ (2017)	1	++ → +	+++ → +		++ → +			++ → +	
		VAS80 → 35, GSRS (improved/unknown) GIS(improved/unknown)							
Yoon ⁴⁸⁾ (2016)	1				+++ → -			++ → -	
		endoscopy, electrogastrography, enterotachography findings: normal							
Kim ⁴⁹⁾ (2016)	1	NRS10 → 1	loss			NRS10 → 7		loss	
Kim ⁵⁰⁾ (2011)	1	loss	loss	loss	unchanged				
		electrogastrography: normal							
Park ⁵¹⁾ (2006)	1	+ → -	+ → -	+++ → ±	++ → -				
Lee ⁵²⁾ (2005)	1	Hematologic findings(HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC) and biochemistry findings (Protein, total albumin, total bilirubin: normal)							
Baek ⁵³⁾ (2004)	1			+++ → ±	+++ → ±		++ → +	++ → +	++ → -
Lee ⁵⁴⁾ (2017)	①						Cough VAS 80 → 20		
		LCQ-K 54 → 84							
	②						Cough VAS 90 → 20		
		LCQ-K 40 → 94							
	③						Cough VAS 60 → 20		
		LCQ-K 78 → 106							
Ha ⁵⁵⁾ (2017)	12				NDI-K 57.4±39.9 → 21.5±12.9				
					KGSRS 25.9±6.0 → 17.6±3.9				
					NRS 5.8±2.2 → 2.3±1.8				
					KPSS-10 18.75±3.2 → 16.0±4.0				
					QSQ 34.3±22.9 → 19.1±11.6				
					SQDQ 175.0±71.4 → 101.0±53.3				
		PGIC improved							
Lim ⁵⁶⁾ (2015)	①			improved	improved				
	②	improved		improved					improved

Table 10. Clinical Progress (Ccontinue)

Author (year)	Case number	Clinical symptoms							
		heartburn	regurgitation	chest pain	abdominal pain	dysphagia	cough	globus	nausea
Kim ⁵⁷⁾ (2015)	①	improved							
		GerdQ 7 → 4							
	②	improved	unchanged		improved				improved
		GerdQ 8 → 5							
	③	unchanged	unchanged		improved			improved	
		GerdQ 8 → 6							
	④		improved					improved	
		GerdQ 5 → 4							
Kim ⁵⁸⁾ (2005)	①	VAS10 → 0	VAS10 → 2	VAS10 → 4	VAS10 → 7	VAS10 → 5		VAS10 → 7	
	②	VAS10 → 3	VAS10 → 2	VAS10 → 8	VAS10 → 6	VAS10 → 7	VAS10 → 8	VAS10 → 5	
	③	VAS10 → 2	VAS10 → 0	VAS10 → 7	VAS10 → 6	VAS10 → 7	VAS10 → 5	VAS10 → 4	
	④	VAS10 → 3	VAS10 → 2	VAS10 → 6	VAS10 → 8		VAS10 → 2		VAS10 → 8
	⑤	VAS10 → 6	VAS10 → 0	VAS10 → 8	VAS10 → 5	VAS10 → 8	VAS10 → 7	VAS10 → 0	
	⑥	VAS10 → 3	VAS10 → 1	VAS10 → 3	VAS10 → 3	VAS10 → 5	VAS10 → 4	VAS10 → 3	
	⑦	VAS10 → 2	VAS10 → 0	VAS10 → 5	VAS10 → 5	VAS10 → 6	VAS10 → 0	VAS10 → 0	

밝혔다. 특히 1편⁵⁵⁾에서는 치료 종결 후 혈액검사를 시행하여 안정성을 평가하였다.

추적조사는 16편의 증례 보고 중 7편^{46,48,50,52,53,55,58)}에서 이루어졌으며, 치료 종결 후 적게는 2주에서 길게는 4개월까지 추적 조사를 진행 하였다. 추적 조사는 보호자를 통한 진술, 전화를 통한 방법도 있었으며, 직접 내원하여 증상 평가, 위내시경 검사, 장음 분석을 통한 식후/식전의 주주파수 비와 위 평활근의 활성을 측정하여 진행되었다. 7편에서 모두 추적조사 할 당시 까지는 증상이 재발되지 않거나 재발이 되어도 증상이 경미한 수준이며, 대부분 치료 종결 당시의 호전상태를 유지하고 있었다고 보고되었다.

고 찰

위식도 역류질환은 위장관질환에서 비중이 점차 커지며, 세계적으로 증가 추세이다. 미국과 비교했을 때 우리나라를 비롯한 아시아 국가의 유병률이

2.5~7.1%로 비교적 낮게 나타나고 있지만, 식생활의 서구화, 고지방식·고열량식의 섭취증가, 고령인구의 증가, 헬리코박터 파일로리 감염률 감소 등으로 인해 유병률이 빠른 속도로 증가하고 있다^{12,62)}.

위식도 역류질환의 국내 유병률도 전반적으로 증가하는 경향으로 지역사회에서 일대일 면접으로 평가한 연구에서 위식도 역류질환의 유병률은 3.5%였으며⁶³⁾, 40개 건강검진센터에서 25,536명을 대상으로 조사한 연구는 역류성 식도염의 유병률이 8%, 비미란성 역류질환의 유병률이 4%라고 발표하였다⁶⁴⁾.

위식도 역류질환의 진단은 병력청취와 위내시경에서 식도점막의 발적, 미란, 궤양을 확인하지만 약 절반 정도의 환자에서 내시경 검사 소견은 정상으로 알려져 있다⁶⁵⁾.

위식도 역류질환 치료의 목적은 위식도 역류를 줄이고, 역류성 물질을 중화시키며, 식도의 산 청소능을 호전시켜 점막을 보호하는 것이다⁶⁶⁾. 치료는 식이요법, 식사 습관 교정, 표준 체중의 유지 및 자세 교

정 등의 생활습관의 개선이 우선이고, 다음으로 약물 요법을 실시한다⁶⁷⁾. 양방 약물치료법으로는 표준 치료제인 PPI를 표준용량으로 4-8주 시행하는 것을 초기 치료로 하고, 재발방지를 위하여 장기간 PPI 유지요법을 시행하는 것을 권고하고 있고. 초치료에 반응이 없는 난치성 위식도 역류질환인 경우 PPI 2배 용량을 권고하거나, 환자의 개별적인 특성을 고려하여 히스타민 수용체 길항제, 위장운동 촉진제, 제산제, 항우울제 및 항우울제 등을 병행한 약물요법을 시행할 것을 권고하고 있다. 위식도 역류질환 환자에게서 장기적인 치료 전략이 필요하나 PPI 장기투여에 대한 부작용으로 고관절 및 척추 골절, 현미경적 장염, 클로스트리디움 디피실 장염, 세균 증식, 위저선용종의 증가, 폐렴, 항혈소판제 약물의 효과 감소 등이 보고되고 있다⁶⁸⁾. 약물 치료에 실패하거나 만성적으로 PPI를 복용해야 하는 젊은 환자의 경우에 복강경 위저부 추벽형성술을 시행하기도 하나 수술 후 덤핑증후군과 같은 합병증을 발생시킬 수 있다⁶⁹⁾.

뚜렷한 임상 증상이 없으나 건강검진 목적의 내시경 검사에서 하부식도의 점막 손상이 발견된 무증상 역류성 식도염은 서구에서는 수면의 질이나 식도선암 발생위험에 관점에서 논의되고 있으나 국내에서는 치료 접근법 관련하여 통일된 의견이 없으며 점막 상해만을 치료할 경우 과잉 치료의 위험도 있는 상황이다.

위식도 역류질환의 증가 추세와 양방 약물 요법의 심각한 부작용과 한계점에 대한 보완 대책으로 한의학 치료의 중요성이 대두되고 있다. 위식도 역류질환의 한의학 치료의 효과와 안전성과 관련된 국내 한의학 연구의 현황을 분석하여 전반적인 진행 단계를 파악하고자 했다. 이에 본 연구는 이제까지의 위식도 역류질환에 대한 한의학의 연구 동향을 파악하기 위하여 국내 데이터베이스를 통해 실험 논문 26편, 임상 논문 19편의 총 45편의 논문을 검색하여 이를 분석하였다.

연구의 유형은 실험 논문이 가장 많았고, 임상 논

문이 그 다음이었다. 임상 논문 중에서는 증례보고가 83.99%로 가장 많이 출판되었다. 국내 학회지에서 위식도 역류질환에 대하여 2004년 최초로 논문이 발행된 후 매년 평균 2.8편의 논문이 출간되었다. 2020년에 발표된 논문이 7편으로 가장 많았다. 한의학 학회지가 아닌 한국영양학회지에서 발행된 실험 논문이 1편¹⁹⁾이 있어 한의학계 밖에서도 한약재를 사용한 위식도 역류질환 연구에 관심을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

1. 실험 논문

실험 논문의 In vitro 연구에서는 염증 효소인 Nitric Oxide (NO) 생성량과 iNOS mRNA 발현량, DPPH 및 ABST free radical 소거능, 총 polyphenol과 총 flavonoid의 함유량 등을 평가지표로 측정하여, 세포 수준에서의 한약재의 항염 및 항산화 효과를 실험하였다. In vivo 연구에서 병태모델로 역류성 식도염 유발 쥐를 사용하였는데, 그 방법으로는 유문부-전위부 결찰술의 외과적인 처치가 가장 사용되었다. 실험논문의 증재방법으로는 25편에서 한약재나 한약을 증재로 하였으나, 오직 1편³⁷⁾에서만 내관혈 단일의 침치료를 증재로 하여 위식도 역류질환에서의 침치료를 실험 연구 현황은 수 적으로 부족한 단계임을 알 수 있었다. 조 등⁷⁰⁾은 상부위장관 출혈을 동반한 미란성 식도염의 치험에서, 양 등⁷¹⁾은 파킨슨 환자의 구토 및 식욕부진에 대하여 내관혈을 활용하여 양호한 효과를 보고하였는데, 임상 논문에서 효능이 입증된 침구치료를 역으로 동물 단계의 실험연구에 적용하는 방법도 가능하리라 사료된다. 실험 논문에서 한약재의 투여는 단회성 투여한 경우도 있었으나 2주 동안 투여한 경우가 가장 많았으며, 단일 한약재의 추출물을 사용한 논문이 가장 많았다. 비교 실험 논문은 개별 한약재 간의 효능과 특성을 비교하거나 한약재와 한약 처방을 비교한 연구로 총 3편이 있었으며, 비교 실험 논문은 향후 임상에서 처방 운용 시에 좀 더 세밀한 가미를 위한 근거생성을 위

하여 필요한 연구라 사료된다.

실험 논문에서 주 평가척도로는 가장 많이 활용된 식도 점막의 병변의 관찰을 통한 호전도 평가 외에도 각각 항염증 작용, 항산화 작용, 식도 점막조직 보호 작용, 위 연동 운동 조절 및 위산 분비 억제 작용 관련 평가척도의 범주로 나눌 수 있었다.

첫째, 항염증 작용과 역류성 식도염의 관련성에 대해서는, 다양한 원인으로 발생한 체내 염증으로 인한 하부식도 괄약근의 기능저하가 주된 기전으로 알려져 있으며, 전염증효소와 전사인자, 활성산소와 질소종 등과 같은 염증반응 조절을 통한 연구들이 시행되어 왔다⁷²⁾. TNF- α , COX-2, IL-6, iNOS 등의 염증성 사이토카인과 염증성 단백질의 발현은 MAPKs 및 NF- κ B 경로에 의해 조절되는데, 외부로부터 염증 자극을 받으면 NF- κ B와 결합되어 있던 I κ B가 인산화되어 NF- κ B를 활성화 시킨다⁷³⁾.

둘째, 항산화 작용과 역류성 식도염의 관련성에 대해서는, 위식도 점막 손상은 위산뿐 아니라 세포 내 산화적 스트레스에 의해 발생하는 것으로 보고되어있으며, 과량 형성된 free radicals는 식도점막의 지질과산화를 일으켜, 백혈구를 활성화시키고 활성산소종을 형성하며 식도 점막의 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다⁷⁴⁾. 또한, 활성산소 제거에 중요한 역할을 하는 항산화제 투여로 과다한 활성산소종에 의한 점막 손상이 감소된다는 보고가 있다⁷⁵⁾. 실험연구에서 항산화 경로를 통한 점막 보호효과를 평가하기 위하여 항산화 전사 인자인 Nrf-2와 항산화 효소 단백질인 HO-1, SOD, catalase, GPx-1/2의 단백질 발현량 등을 측정하였음을 확인할 수 있었다. 또한, 식물성 화합물인 total polyphenol은 항암 효과 및 항산화 활성을 가지며 고함량일수록 항산화 활성이 증가하는 것으로 알려져 있으며^{75,76)}, total flavonoid 또한 높은 항산화 활성이 있으며 항염증, 항암, 항바이러스 효과가 있는 것으로 보고되어 있다⁷⁷⁾.

셋째, 식도 점막조직 보호 작용과 역류성 식도염의 관련성에 대해서는, 세포사이의 tight junction은

세포 결합을 연계하는 다중 단백질 복합체로서, tight junction의 중요한 구성요소인 claudin 단백질은 세포의 극성의 형성 및 유지에 중요한 역할을 하며, 세포간 부착 및 물질이동을 조절한다⁷⁸⁾. 식도염 유발에 의해 식도조직이 손상되면서 tight junction의 손상과 claudin 단백질의 감소가 유도되어²⁴⁾, 이들의 감소 정도와 여부에 따라 증재의 식도 점막 보호효과가 있음을 추측할 수 있다.

마지막으로, 위 연동 운동 조절 및 위산 분비 억제 작용 관련 평가지표는 역류성 식도염의 발생 기전은 산화스트레스와 염증에 기인한 하부식도괄약근의 일시적 이완이 주 원인이라고 보고 되어있고, 위산 분비 과다나 위장 연동 운동 기능 약화에 따른 위 내용물 증가는 부수적인 원인으로 알려져 있어 실험 논문의 평가척도로 상대적으로 많이 활용되지는 않았다고 사료된다.

그 외에, 오직 1편에서 하부식도 괄약근의 수축력을 평가하기 위한 척도로서 serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT)의 증가를 통하여 유효성을 확인하였다. serotonin은 위장관계에 중요한 신경전달물질이며, 위산과다에 의해 감소되는 특징이 있다⁷⁹⁾. serotonin은 하부식도 괄약근의 수축에도 관여하여, 역류성 식도염에서는 serotonin이 감소된 상태로 하부식도 괄약근의 수축력이 감소한다고 보고되어 있다⁸⁰⁾. serotonin은 정서, 수면, 식욕, 기분 조절에 기여하는 신경전달물질⁷⁹⁾로 신경정신과적 문제를 호소하는 위식도역류질환자의 임상 논문에도 추후 활용할 수 있으리라 사료된다.

종합하면, MAPKs 및 NF- κ B 경로를 억제하여 TNF- α , COX-2, IL-6, iNOS와 같은 염증 인자들의 발현을 억제하며, Nrf-2 항산화 경로로 항산화 인자인 HO-1, SOD, catalase, GPx-1/2의 발현을 증가시키며, MMPs와 tight junction 단백질의 발현을 조절함으로써 식도의 결합조직 내 손상을 억제하는 기

전이 결과적으로 역류성 식도염의 염증을 개선시키므로, 실험 논문에서는 이를 바탕으로 한의학적 증

재방법의 유효성을 검증하였음을 확인하였다.

2. 임상논문

임상 논문의 대상자는 대부분이 여성(73.8%)으로 평균나이는 50.2세였고, 연령은 50대가 가장 많았으나 20대부터 70대까지 고른 분포를 보였다.

16편의 증례보고에서 진단 기준의 공통적인 근거로는 병력청취를 통한 환자의 임상 증상이었다. 14편^{43,45-53,55-58}에서는 사전에 양방 병원에서 위식도 역류질환 진단받은 환자를 대상으로 하였는데, 그 중 10편^{43,45,46,48-53,56}에서는 상부 위장관 내시경 검사를 시행받았다고 언급하였다. 3편^{47,51,55}에서는 PPI 검사에 의하여 위식도 역류질환을 진단받은 경우였는데, 각각 PPI 및 SSRI 복용 후에도 호전이 안되어 불응성 GERD로 진단받은 환자, PPI를 4주 이상의 표준치료를 받은 경우, 6개월 이상의 PPI 복용에도 증상의 호전이 없어 내원한 환자를 대상으로 하여 대상자의 선정기준을 구체적으로 제시하였다. 대다수 증례보고에서 병력청취를 통한 환자의 임상 증상과 양방 병원에서 위식도 역류질환 진단 여부가 기준이 되었다. 실제 임상에서도 환자들이 내시경 결과보다는 임상 증상을 호소하여 내원하는 경우가 많으므로, 증례의 진단기준에서도 위식도 역류 증상이 우선 되어야 한다고 사료되나, 증상의 중증도 기준을 유용성이 검증되어 보편적으로 사용된 FSSG, GerdQ, RDQ 등의 설문지를 통하여 진단의 근거를 제시할 필요가 있겠다. 불응성 위식도 역류질환의 경우 PPI 검사 여부도 확인하여 환자의 양약 복용 상태 또한 고려할 필요가 있겠다. 또한, 위암, 식도암 등의 심각한 질환의 감별진단을 위하여 상부위장관 내시경 여부를 확인할 필요가 있다. 나아가 역류 과민성 또는 기능성 가슴쓰림을 감별하기 위하여 24h pH monitor 시행여부를 확인할 수 있으며, 따라서, 임상 증례로 채택하기 전, 환자 진단 시에 진단의 근거를 확보하여 위식도 역류질환의 범주에 해당하는지 확인하는 단계를 연구절차에 포함시킬 필요가 있겠다.

16편의 증례보고 이환기간의 기준을 제시한 1편⁵⁵은 증례군 연구로, 최근 2년 내 의사 진단을 통해 위식도 역류질환으로 진단받은 경우를 대상으로 선정하였다. 나머지 논문에서는 발병일이 언급되지 않거나, 이환기간이 적게는 3일이었으며 오래는 20여년이 지나고 내원한 환자까지 그 기간이 다양하였으며, 평균 이환기간은 발병일의 표기가 일차까지 포함되어 있지 않아 명확하게 확인할 수 없었다. 추후 증례 선정 시에 이환기간의 기준은 양약을 대상으로 한 임상연구들의 기준을 참고하거나, 전문가 합의를 통해 제시하는 기준을 참고할 필요가 있겠다.

16편의 증례보고에서 치료기간은 짧게는 3일부터, 길게는 두 번의 내원에 나누어 270일까지 치료기간은 40.7일이었다. 치료기간의 경우 약제의 효력이 충분히 발휘될 수 있도록 약제의 특성이 이루어졌으며 평 따라 정하는 것이 필요하겠으나, 증례보고의 특성상 환자의 내원 의사에 따라 치료기간이 영향을 받기 때문에 이러한 제한점을 고려할 필요가 있다. 발병일이 언급된 12편에서 3개월 이내에 한방 치료를 시작한 9례의 평균 치료기간은 23일이며 3개월 이후부터 한방치료를 시작한 만성기의 환자들의 평균 치료기간은 23.2일로 두 차이가 미미하였다. 발병일로부터 수년이 지난 만성 위식도 역류질환 환자들에게도 한방치료가 단기간에 효과를 보였으나, 증상 발생 후 3개월 이전에 한방치료를 시작했더라도 치료시기 면에서 조기치료의 장점은 명확하지 않으므로 이에 관한 추가적인 연구가 진행되어야겠다.

임상 논문에서는 氣鬱痰阻와 脾胃虛弱의 두 변증유형이 가장 많이 언급되었으며, 위식도 역류질환 환자의 증상이 실증인 경우에 氣鬱痰阻, 허증인 경우에 脾胃虛弱로 변증하여 치료했음이 다수 있었음을 확인할 수 있었다. 위식도 역류질환의 변증은 2022년에 국내에서 개편된 위식도 역류질환 변증도구 개발 연구에 의하면 肝胃不和型, 中氣虛逆型, 氣鬱痰阻型, 胃陰不足型, 脾胃濕熱型의 유형으로 분류하였는데, 이중 氣鬱痰阻型은 2022년에 시행된 국내의 위식도 역

류질환 변증도구 개발연구에서 개편되면서 추가된 유형이다⁶⁰. 임상 논문에서 변증을 제시할 경우, 타당도가 입증된 변증설문지나 표준화된 지침서에 따른 연구자 간 합의에 의하여 변증진단을 실시하여 변증의 근거를 제시할 필요가 있겠다.

임상논문의 한약치료는 半夏瀉心湯이 4편^{45,47,51,53}에서 언급되어 가장 많이 사용되었으며, 芍藥甘草湯^{44,57}, 平胃散^{48,57}, 消積健脾丸^{48,51}, 二陳湯(增味二陳湯, 正傳加味二陳湯)^{44,46}이 그 다음이었다. 그 중 二陳湯은 특히 국내 실험 논문에서 4편으로 한약을 사용한 증재 중 增味二陳湯³⁴, 二陳湯加味方^{36,40,42}으로 가장 많이 활용된 처방이다. 半夏瀉心湯은 “脾胃不和, 心下痞滿不痛하고, 乾嘔 또는 嘔吐하며, 腸鳴下利, 舌苔가 薄黃膩 하고, 脈弦數한 등 증상을 치료하며, 임상에서는 急性胃腸炎, 慢性胃炎, 消化不良, 胃潰瘍 등의 질환에 사용한다.”고 《方劑學》에 기록되어 있다⁸¹. 이에 기반하여, 임상 연구에서 위식도 역류질환에서 나타나는 흉통, 흉부 불편감, 오심, 구토 등의 임상 증상에 쓰인 것으로 사료된다. 또한, 임상연구 동향을 분석한 전의 연구⁸²에 따르면 半夏瀉心湯은 기능성 소화불량, 소화성 궤양 등의 목적으로 활용될 수 있는 임상적 근거가 구축되어 있다고 하였다.

二陳湯은 東醫寶鑑에서는“通治痰飲諸疾 或嘔吐惡心...用者隨證加減”이라 하여 오심, 구토 등의 痰飲으로 인한 여러 증상에 二陳湯을 加減하여 응용한다고 설명하였다⁸³. 二陳湯加味方は 《東醫寶鑑雜病篇噯氣門》⁸³에 기재된 처방으로 二陳湯에 蒼朮, 藿香, 枳實, 枳殼, 木香, 檳榔, 蘇合, 香薷, 檀香, 丁香, 豆蔻, 砂仁, 厚朴, 白朮, 白芍, 芍藥, 甘草, 茯苓, 陳皮, 半夏를 가하여 濕熱로 인한 實證에서 발생하는 吞酸, 吐酸, 噯氣, 소화장애 등에 활용하는 처방으로⁸⁴, 최근에는 위하수, 위산과다증, 만성위염, 위궤양, 초기위암 등의 위장관 병변에 활용되며⁸⁵, 실험적으로 진경, 진통, 항염, 위액분비억제, 위궤양의 직경 감소 작용 등이 보고되고 있다^{86,87}. 이와 같이 半夏瀉心湯과 二陳湯은 위식도 역류질환뿐만 아니라 다양한 소화기 내과 질환의 치료에 활용되는 처방으로 각종 소화기 증상에 폭넓게 활용할 수 있어 임상 연

구들에서 다빈도의 증재로 사용되었다고 사료된다. 그러나 총 29가지 처방 중 각각 4편, 2편의 연구에서 언급된 半夏瀉心湯과 二陳湯을 임상에서 위식도 역류질환의 치료에 대표적인 처방으로 보기에는 어려움이 있다. 한약을 치료 증재로 사용한 16편의 논문 중 사용된 처방이 29가지라는 것은 위 식도의 치료에 있어 특효가 있는 처방이 밝혀지지 않거나 환자에 따라 개별 특성을 고려해 처방한 것으로 판단된다. 따라서 역류로 인한 식도질환의 국내 한의학적 치료는 병인론적 접근과 변증을 통한 치료가 혼재되어 있다고 사료된다.

한약처방 중에서 가장 자주 사용된 약재는 甘草였으며, 茯苓, 白朮, 生薑, 陳皮의 순이었다. 이 중 甘草, 茯苓, 陳皮, 半夏는 앞서 가장 많이 사용된 처방인 二陳湯을 구성하는 약재이다. 甘草는 味甘, 性平하고 百藥을 調和시키며 和中緩急의 효능이 있다. 또한 甘草는 香脾胃 효과와 抗염 및 진통작용이 있으며 炙한 甘草는 性溫하여 健脾和中, 溫經通脈의 효능을 얻게 된다. 그러나 甘草는 위식도 역류질환 치료 효능과도 관련 없는 다른 한약 처방 구성에서도 약재의 성미 조화를 위하여 다빈도로 포함되는 약재임을 감안하면, 본 연구에서 다빈도로 사용되어 위식도 역류질환에 대한 효용 가능성과 비례한다는 판단은 적절하지 않다고 사료된다. 茯苓은 味甘淡, 性平하고 利濕利尿하여 위장간의 불필요한 水濕을 제거한다. 또한 香脾胃 효과와 抗위액분비작용 및 진정작용이 있다. 生薑은 嘔家의 聖藥으로 味辛, 性溫하며 溫中止嘔, 開胃益脾, 消痰涎의 효능이 있으며 抗위액분비작용과 抗염, 진토, 진통 및 소화촉진 작용이 있다. 陳皮는 味辛苦, 性溫하며 脾胃의 不消化物을 消導하며 利氣健脾, 燥濕化痰의 효능이 있으며, 香脾胃 효과와 抗위액분비 및 抗염 작용이 있다. 二陳湯의 君藥인 半夏는 味辛, 性溫, 有毒하고 健脾燥濕, 止嘔의 효능으로 위장관 내 濕痰으로 인한 諸疾患에 다용한다^{88,89}.

침 치료는 증례보고 16편 중 14편에서 공통적으로 사용된 치료 방법으로 빈용된 혈위는 足三里 (ST36),

中脘 (CV12), 합곡 (LI4), 太衝 (LR3), 內關 (PC6) 순이었다. 대상 논문에서 다용된 혈위는 모두 위장기능을 조절하고 祛濕利水하는 효과가 있어 소화기계 질환의 치료에 자주 활용되는 혈위라는 것이 특징적이다⁹⁰⁾. 오 등⁹¹⁾은 足三里, 中脘, 太衝, 內關, 孔孫이 위식도 역류질환에서 자주 사용되며, 그 중에서도 足三里는 하부식도괄약근의 압력을 증가시키며 위식도의 연동운동을 개선하여 위내용물을 빨리 배출하도록 하고, 內關은 하부식도 괄약근 이완현상의 빈도를 약 40%까지 낮추므로 足三里와 內關의 배혈이 다용된다고 보고하였다. 그러나 논문 간의 동질성이 확보되지 않았고 특히 단독 침 치료를 증재로 한 임상 논문이 없었던 것을 고려해보면 역류성 식도염의 침 치료의 단독 효과를 검증할 수 있는 추가적인 연구가 필요하겠다.

양약 병행 투여 여부와 관련하여서는 양약 투여에 관한 언급이 없는 연구가 6편^{43,44,49,53,54,58)}으로 가장 많았다. 치료 시작일부터 한약을 단독 투여하였다고 명시한 연구는 4편^{46,48,51,55)}으로 그 다음으로 많았다. 치료기간 중 한약과 양약을 병행하다가 증도에 양약 투여를 중단한 연구는 3편^{45,47,50)}으로, 이는 기존과 같은 양약의 지속적인 복용 없이 한약 단독 복용으로도 증상의 호전 가능성을 확인했거나, 양약의 복용 자체에 대한 회의감에서 비롯된 것으로 파악된다. 2편^{56,57)}의 증례군 연구는 한약 단독 투여한 증례, 양약 증도 중단한 증례와 한약 및 양약 병행 투여한 증례의 경우가 혼재되어 있어 증재 방법의 통일성이 부족하다고 판단되었다. 또한, 1편⁵²⁾에서는 뇌경색을 진단받은 환자로 위식도 역류질환과 관련 없는 중추신경계에 작용하는 양약을 장기적으로 복용해왔으며, 치료기간 동안에도 병행하여 복용하였다. 이러한 경우에는 타질환 약물의 체내 작용이 위식도 역류증상의 경과에 상호 연관성이 없는지 확인이 필요하겠다.

위식도 역류질환의 임상논문에서 유효성 평가 지표로는 VAS가 가장 많이 활용되었으며 부가적으로

GSRs, GIS, EGG 등이 활용되었다. VAS는 증상의 주관적인 통증 강도만을 반영하여 수치화한 것으로, 환자의 성향에 따라 다르게 측정될 수 있으며, 명확한 기준점이 없다. 이를 보완하기 위하여 기준 도구를 선정하고 그에 따른 증상점수를 계량화하여 효과에 따른 비율을 비교한 effective rate가 치료 판정 기준으로 대체하여 사용될 수 있으며, FSSG, GSRs, SF-8, SF-36, 24h pH monitoring, EGG, 상부 위장관 내시경을 통한 위식도 점막상태 확인, 식도내압 등의 주관적 및 객관적 지표들을 검토하여 선정할 수 있겠다. 1편⁴⁸⁾에서는 치료 후 내시경 상에서 식도 점막의 정상화를 확인하였는데, 치료의 기준에서 증상의 호전 외에도 점막 소견의 호전의 측면까지 고려할 필요가 있겠다. 또한, 한의학적 평가 도구를 사용한 연구⁴⁷⁾에서는 한의학적 진단인 망문문절 증복진소견을 치료기간 동안 평가하여, 巨關 (CV 14)과 中脘 (CV 12)의 혈위별 압통과 복명음의 빈도를 평가하였다. 임상증상과 함께 복진소견도 대폭 호전되어 역류성 식도질환에 대한 치료 경과 평가에 있어 복진이 의미 있게 활용될 가능성을 보여주었는데, 한의학적 평가 도구 적용 기준을 마련하는 영역도 보강이 필요한 부분이다.

16편의 증례보고 중, 3개의 증례에서 역류증상의 호전이 없었던 것을 제외하고 모든 논문들에서 치료 종료 후 증상들이 완전히 소실되거나 혹은 일상생활에 불편함이 없을 정도로 호전되었다. 오직 1편⁵⁵⁾의 연구에서 치료 결과의 통계적 유의성을 확보하였으며, 나머지는 단순 전후 비교에 그쳤다. 환자의 주관적인 증상 호소로 평가가 되는 경우에는 그 기준점이 모호하여, 추후 연구 결과의 신뢰도와 정확도를 위해 통용되는 기준 척도를 활용하거나 통계적으로 유의성을 확보할 필요가 있다고 사료된다. 치료기간 중 발생한 부작용에 대해서 언급한 논문은 16편의 증례보고 연구 중 2편^{55,58)}이었으며 모두 부작용이나 증대한 이상반응은 없었다고 밝혔다. 그 외의 14편의 연구에서는 부작용을 보고하지 않아, 안정성 평가

에 대한 결과를 확인할 수 없었다. 한의학 치료의 안정성 평가를 위하여 추후 임상 연구 시행 시에 부작용 보고 단계는 포함되어야 한다고 사료된다. 또한, 일부 증례보고에서만 추적조사가 시행되었다. 위식도 역류질환은 재발이 잦아 장기적인 관리가 필요한 질환이므로 한의학 치료 적용 후에도 재발 가능성이 있음을 고려해야 하며, 재발율을 확인하기 위하여 추후 임상 연구 시행 시에 추적 관찰 단계는 포함되어야 한다고 사료된다.

본 연구는 위식도 역류질환의 한의학적 치료에 대한 국내 데이터베이스를 통해 검색된 실험 논문 및 임상논문을 모두 포함하여 분석하여 위식도 역류질환에 대한 국내 한의학계의 연구 경향을 파악하였으며, 이를 토대로 앞으로 연구 계획 시 보완이 필요한 영역을 확인한 것에 의의가 있다. 실험논문에서는 한약 증재에 비하여 침치료를 증재로 한 실험 논문이 수적으로 부족함을 확인하여 추후 침치료를 증재로 한 실험논문의 필요성과 임상에서의 한약재의 실질적 가미를 위한 비교 실험 논문의 필요성을 확인하였다. 또한, 실험논문에서 유효성 평가에 사용된 다양한 평가척도를 바탕으로 위식도 역류질환의 생화학적 기전을 분석 및 종합하였다.

임상논문에서 대상자의 진단 기준, 양약 투여 여부, 추적 조사, 부작용 여부 등에 관한 설명이 부족하거나 언급이 되어 있지 않은 경우가 많았으며 평가 지표나 치료 결과에 대상자의 주관적인 개입이 포함된 경우, 연구 결과의 신뢰도가 낮다고 판단되었다. 특히, 유효성 평가 방법에 임상 증상의 호전 확인과 함께 내시경을 통한 식도 점막 손상의 회복도 확인하는 것이 필요하다 여겨졌으나, 실제로 내시경을 활용한 연구는 부족하였다. 또한, 보완이 필요한 영역을 제시하고 대책 마련의 필요성을 주장하였으나 진단 영역의 경우 양방 의사와의 협진이나 병원급의 의료환경이 뒷받침되어야 가능하여 현실적으로 적용하기에 어려운 부분도 존재하였다. 그럼에도 불

구하고, 본 연구는 실험 논문과 임상 논문을 포괄하여 각각의 현황을 정리 및 분석하고, 앞으로의 연구 시행방식에서의 주안점과 기존 논문의 한계에 대한 보완책을 제시하여 추후 한의학적 증재를 사용하여 유효성과 안전성을 밝히는 연구들의 진행 단계에 이론적 밑바탕이 되는 것에 의의가 있다고 사료된다.

결론

위식도 역류질환의 한의학적 치료에 대한 국내 연구 동향을 살피기 위하여 관련 논문 45편을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 45편의 논문 중 실험 논문이 26편(57.8%), 임상 논문이 19편(42.2%)이었다. 그 중에서도 임상 논문은 case report 11편(57.9%), case series 5편(26.3%), assessment scale study 2편(10.5%), comparative study 1편(5.3%)이었다.
2. 실험 논문은 총 26편으로 in vivo와 in vitro가 함께 이루어진 연구들이 다수였으며 단일 본초 혹은 복합 한약처방에 대한 세포 및 동물 단계에서의 효능 및 그 기전에 관한 연구가 이루어졌다.
 - (1) 실험 논문에서 치료의 유효성 평가를 위하여 식도 점막 병변의 관찰을 통한 호전도, 항염증 기전 관련 지표, 항산화 기전 관련 지표, 식도 점막조직 보호기전 관련 지표, 위 연동 운동 조절 및 위산 분비 억제 기전 관련 지표들을 평가척도로 사용하였다.
3. 임상 논문에서 대상자는 총 141명으로 평균 나이는 50.2세로 여성의 비율이 73.8%로 남성보다 높았다.
 - (1) 16편의 증례보고에서 증례의 진단 근거는 병력청취를 통한 임상증상과 과거 양방 병원의 내원을 통한 진단이 다수였다.

(2) 16편의 증례보고 중 이환기간은 발병일이 언급된 12편에서 최소 3일에서 최대 20여년까지 그 기간의 분포가 다양하였다. 평균 치료기간은 40.7일이 었다. 이환기간이 3개월 이내일 경우의 치료기간은 평균 23일, 3개월 이상일 경우 평균 23.2일로 차이는 미미하였다.

(3) 16편의 증례보고 중 가장 다용된 한의학적 치료 증제는 한약으로 모든 연구에 포함된 치료 방법이었으며, 침은 14편에서 쓰였다. 변증유형 중 氣鬱痰阻와 脾胃虛弱이 가장 많았으며, 처방은 半夏瀉心湯(4편), 芍藥甘草湯, 平胃散, 消積健脾丸, 二陳湯(2편) 순으로 가장 자주 사용되었고, 침치료 혈위는 足三里(ST36) 11회, 中脘 (CV12) 8회, 合谷 (LI4), 太衝 (LR3), 內關 (PC6)이 5회로 가장 자주 사용되었다.

(4) 16편의 증례보고 중 6편에서는 양약 투여에 관한 언급이 없었으며, 한약을 단독 투여한 연구는 4편, 한약과 양약을 병행하다가 중도에 양약을 중단한 연구는 3편, 기존 병력으로 한약과 양약을 병행한 연구는 1편이었다. 나머지 2편은 증례군 연구로서 한약 단독 투여와 양약 중도 중단, 한약 및 양약 병행 투여한 증례들이 모두 포함되어 있었다.

(5) 임상논문에서 호전 정도를 평가하기 위한 척도로는 VAS, GSRs, GIS, EGG 순으로 많이 활용되었다.

(6) 16편의 증례보고에서 부작용 여부는 단 2편에서 언급되었으며, 추적관찰은 7편에서만 시행되었다.

참고문헌

- Kim JR. (2000). Digestive disease I. Seoul, Korea: Iljogak.
- Dent J, El-Serag HB, Wallander MA & Johansson S. (2005). Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 54, 710-17. DOI: 10.1136/gut.2004.051821
- Boulton KH & Dettmar PW. (2022). A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Annals of Esophagus*.5, 1-10. <http://dx.doi.org/10.21037/aoe-20>
- National health insurance service. Health insurance review & assessment service, 「National Health Insurance Statistical(2020)」. Available from: URL:<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapHifrqSickInfo.do>
- Professors at a national medical school. *Current Medical Diagnosis & Treatment*(1). Seoul, Korea. Hanwoori. 2000:630-5.
- Ahtaridis G, Snape WJ & Cohen S. (1982). Lower esophageal sphincter pressure as an index of gastro esophageal acid reflux. *Dig Dis Sci*. 26, 993-8. DOI: 10.1007/BF01314761
- Lanas A, Royo Y, Orte GOJ, Molina M & Saintz R. (1999). Experimental esophagitis induced by acid and pepsin in rabbits mimicking human refluxesophagitis. *Gastroenterology*, 116, 97-107. [http://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70233-7](http://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70233-7)
- Malferteiner P, Hallerback B. (2005). Clinical manifestations and complications of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Int J Clin Pract*, 59, 346-55. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2005.00370.x
- Pereria RS. (2006). Regression of gastroesophageal reflux disease symptoms using dietary supplementation with melatonin vitamins and aminoacids comparison with omeprazole. *J Pineal Res*, 41, 195-200. doi: 10.1111/j.1600

- 079X.2006.00359.x.
10. Rao CV & Vijayakumar M. (2008). Effect of quercetin, flavonoids and alpha-tocopherol, an antioxidant vitamin on experimental reflux esophagitis in rats. *Eur J Pharmacol.* 589, 233-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.04.062>
 11. Nam SJ, Park SC & Lee SJ. (2016). Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease. *Korean J Med.* 91(3), 257-63. <https://doi.org/10.3904/kjm.2016.91.3.257>
 12. Jeong ID. (2017). A Review of Diagnosis of GERD. *Korean J Gastroenterol.* 69(2), 96-101. <https://doi.org/10.4166/kjg.2017.69.2.96>
 13. Jo YJ. (2013) Proton Pump Inhibiter for Gastroesophageal Reflux Disease : Intelligent prescription. *Korean J of Internal Medicine.* 84(2), 186-95. <https://doi.org/10.3904/kjm.2013.84.2.186>
 14. Nigam HS, Paea LP, Anna BM, Yohannes TG, Srinivasan VL, Jake M, eds. (2015). Proton pump inhibitor usage and the risk of myocardial infarction in the general population. *PLoS One.* 10(6), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124653>
 15. Hamed K, Edward SH, Brian CJ, Carlos AC, Diane F & Andrew T.C. (2012). Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ.* 344. <https://doi.org/10.1136/bmj.e372>
 16. National College of Oriental Medicine Gastroenterology class. *Oriental gastroenterology.* Seoul, Korea. Gunja publishers. 2008:314-8.
 17. Nam HH, Seo YS, Song JH, Lee AY, Noh PR, Moon BC, eds. Crab Water Extract Ameliorates Reflux Esophagitis in Rats. *HerbalFormulaScience.* 2022;30(1):11-8. <https://doi.org/10.14374/HFS.2022.30.1.11>
 18. Lee SH, Lee JA, Shin MR, Lee JH & Rho SS. The Protective Effect of *Arecae Semen* and *Coptidis Rhizoma* in a Chronic Reflux Esophagitis Rat Model. *J Int Korean Med.* 2021;42(1):11-24. <https://doi.org/10.22246/jikm.2021.42.1.11>
 19. Lee JA, Shin MR, Rho SS & Park HJ. (2021). Effects of a mixture of *Citri Pericarpium* and *Scutellariae Radix* on acute reflux esophagitis in rats. *Journal of Nutrition and Health.* 54(3), 321-33. <https://doi.org/10.4163/jnh.2021.54.3.321>
 20. Lee JA, Shin MR, Choi JW & Rho SS. (2021). Effect of *Toosendan Fructus* on Chronic Acid Reflux Esophagitis Rats. *Kor. J. Herbol.* 36(3), 1-8. <http://doi.org/10.6116/kjh.2021.36.3.1>
 21. Lee JA, Shin MR, Lee SN, Park SA & Park HJ. (2020). Effect of a Mixture of *Rhei Rhizoma* and *Scutellariae Radix* Extract on Acute Reflux Esophagitis Rats. *Kor. J. Herbol.* 35(6), 43-53. <https://doi.org/10.6116/kjh.2020.35.6.43>
 22. Lee SH, Lee JA, Shin MR, Lee JH & Rho SS. (2020). The Protective Effect of *Arecae Semen* and *Coptidis Rhizoma* in a Chronic Reflux Esophagitis Rat Model. *Kor. J. Herbol.* 35(4), 25-36. <https://doi.org/10.22246/jikm.2021.42.1.11>
 23. Lee JA, Oh MH, Shin MR, Rho SS & Park HJ. (2021). Effect of *Rhei Rhizoma* and *Scutellariae Radix* Mixture in Chronic Acid Reflux Esophagitis Rats. *Kor. J. Pharmacogn.* 52(3), 177-85. <https://doi.org/10.22889/KJP.2021.52.3.177>
 24. Nam HH, Seo YS, Lee JH, Seo YH, Yang SG, Moon BC, eds. (2020). Effect on rat model of

- reflux esophagitis treated with *Charybdis japonica* extract. *Kor. J. Herbol.* 35(4), 17-23. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2020.35.4.17>.
25. Shin MR, Lee JA, Kim MJ, Ahn HJ & Rho SS. (2020). The protective effect of *Areca Semen* and *Toosendan Fructus* mixture in a chronic model of reflux esophagitis. *Kor. J. Herbol.* 35(1), 57-68. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2020.35.1.57>.
 26. Lee SH, Baek TH. (2019). A Comparative Study on the Effects of *Pinellia ternata*, *Zingiber officinale* and *Sobanhatang* on Reflux Esophagitis. *The Journal of Korean Medicine* . 40(2), 17-34. <https://doi.org/10.13048/jkm.19014>
 27. Lee JA, Park HJ, Kim SH, Kim MJ, Kim KJ, Shin MR, eds. (2019). Evaluation of *Evodiae Fructus* Extract on the Chronic Acid Reflux Esophagitis in Rats. *Kor. J. Herbol.* 34(2), 15-23. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2019.34.2.15>.
 28. Kim SH, Rho SS, Lee JA, Shin MR, Lee AR, Koo JS, eds. Improving Effects on Rats with Chronic Acid Reflux Esophagitis Treated of *Coptidis Rhizoma* Extract. *Kor. J. Herbol.* 34(1), 117-24. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2019.34.1.117>.
 29. Song CH & Baek TH. (2018). A Comparative Study of *Sepiae Os*, *Arcae Concha*, *Ostreae Concha* and *Esomeprazole* in a Mouse Model of Reflux Esophagitis. *The Journal of Korean Medicine*. 39(2), 92-105. <https://doi.org/10.13048/jkm.18018>
 30. Kwon OJ, Lee AR & Rho SS. (2016). Improving Effects on Rats with Reflux Esophagitis Treated with Combined Extract of Young persimmon fruit and Citrus pee.l *Kor. J. Herbol.* 31(1), 25-31. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2016.31.1.25>.
 31. Shin MH, Kim ES & Lee YS. (2016). Suppressive Effects of *Ulmi Pumilae Cortex* Extracts on the Reflux Esophagitis in Rat. *J Physiol & Pathol Korean Med.* 30(4), 257-65.
 32. Lee JY, Seo BI & Rho SS. (2016). Improving effect of *Artemisiae Capillaris Herba* extract in reflux esophagitis rats. *Kor. J. Herbol.* 31(6), 37-44. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2016.31.6.37>.
 33. Shin MK, Kim ES, Kim TR, Lim HC & Lee YS. (2016). Effects of *Jwa Kum-Whan* on Reflux Esophagitis in Rats. *J. Int. Korean Med.* 37(3), 495-507.
 34. Lee SG & Lim SW. (2016). The Administration of *Jeungmiyijin-tang* to Rats with Induced Gastro Reflux Esophagitis. *Korean J. Orient. Int. Med.* 37(6), 1030-41. <https://doi.org/10.22246/jikm.2016.37.6.1030>
 35. Kim MY, Shin YO, Lee JY, Lee AR, Shin SH, Kwon OJ, eds. (2015). Improving Effect of a Combined Extract of *Rhei Rhizoma* and *Glycyrrhizae Rhizoma* through Anti-oxidative Stress in Reflux Esophagitis rats. *Kor. J. Herbol.* 30(4), 37-44. <http://dx.doi.org/10.6116/kjh.2015.30.4.37>.
 36. Lee ST & Kwak MA. (2013), Effects of Individual Herbal Components of *Yijintang-gamibang* in the Rat Reflux Esophagitis. *Korean J. Orient. Int. Med.* 34(2), 165-77.
 37. Choi YJ, Jung TY & Lim SC. (2013). nhibitory Effects of *Naegwan-acupuncture (PC6)* on Acute Reflux Esophagitis Rat. *Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society.* 30(2), 31-41.
 38. Jang MW & Lim SW. (2013). Experimental Study for Effect of *Banhasasim-tang* on Mice

- with Reflux Esophagiti. Korean J. Orient. Int. Med. 34(4), 362-74.
39. Kim DJ & Rho SS. (2012). Effect on Acute reflux Esophagitis by Evodiae Fructus Aquous Extract. . Kor. J. Herbol. 227(1), 51-8. <https://doi.org/10.6116/kjh.2012.27.1.51>
40. Kim HJ, Lim SY, Kwak MA, Kim DJ & Byun JS. (2010). Korean J. Orient. Int. Med. Korean J. Orient. Int. Med. 31(1), 128-41.
41. Lee YJ, Park JH & Rho SS. (2010). Effects on Rats with Reflux Esophagitis Treated with Lonicerae Flos Extract. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 24(6), 970-5.
42. Park K, Kwak MA, Kim DJ & Byun JS. (2010). Protective Effects of Yijin-tang-gamibang Aqueous Extracts on Reflux Esophagitis Mediated by Antioxidant Defense Systems. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 24(3), 416-25.
43. Kim MS, Lee IH, Yeum JY, Lee KL & Park SJ. (2021). A Case Report of Taeumin Patient with Gastroesophageal reflux disease Treated with Taeumin Cheongsimyeonja-tang. J Sasang Constitut Med. 33(4), 57-64. <https://doi.org/10.7730/JSCM.2021.33.4.57>
44. Kim SW, Kong GS, Song JY, Park JH, Wang YM, Kim SY, eds. (2021). A Case Report on Reflux Esophagitis Treated with Korean Medicine in a Patient with Spinal Stenosis. Korean J. Orient. Int. Med. 42(5), 800-7. <https://doi.org/10.22246/jikm.2021.42.5.800>
45. Jun HJ, Kim KJ, Cho MJ, Ko SJ & Park JW. (2020). A Case Report of Non-cardiac Chest Pain in a Non-erosive Reflux Disease Patient Treated with *Beewha-eum*. Korean J. Orient. Int. Med. 41(6), 1223-30. <https://doi.org/10.22246/jikm.2020.41.6.1223>
46. Na GY, Park HS & Moon YH. (2017). A Case Report on Soojeom-san plus Jeungmiyijin-tang for Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease with Hiatal Hernia. Korean J. Orient. Int. Med. 38(3), 401-7. <https://doi.org/10.22246/jikm.2017.38.3.401>
47. Lee JH, Cho SH, Ko SJ & Park JW. (2017). Clinical Case Report of PPI-refractory Gastro-Esophageal Reflux Disease (GERD) with Korean Medicine Treatment - A Focus on Evaluation of the Abdominal Examination. Korean J. Orient. Int. Med. 38(5), 727-35. <https://doi.org/10.22246/jikm.2017.38.5.727>
48. Yoon SH. (2016). A Clinical Case Report of Endoscopic Reflux Esophagitis with Gastric Dysmotility Treated with Korean Traditional Medical Therapy. Korean J. Orient. Int. Med. 37(4), 669-77. <https://doi.org/10.22246/jikm.2016.37.4.669>
49. Kim YJ, Park JS, Sung HK, Lee JA, Kim DH & Go HY. (2016). A Case Report of Gastroesophageal Reflux Disease and Dysphagia Caused by Ingestion of Detergent. Korean J. Orient. Int. Med. 37(5), 855-62. <https://doi.org/10.22246/jikm.2016.37.5.855>
50. Kim YH, Kim SY, Hwang MW. (2011). A Case Study of Taeumin Patient with Gastro-esophageal reflux disease(GERD) who Treated Successfully with Yeoldahanso-tang (Reduohanshao-tang). J of Sasang Constitutional Medicine. 23(1), 132-8.
51. Park JW, Yoon SW. (2006). A Clinical Case Report of Non-erosive Reflux Disease Treated with Traditional Oriental Medicine. Korean J. Orient. Int. Med. 27(4), 991-8.

52. Lee JE, Park JH, Cho HS, Kim JC, Oh SW, Lee SH, eds. (2005). Case Report of Gastroesophageal Reflux Disease(GERD) with Hiatal Hernia. Korean J. Orient. Int. Med. 26(1), 244-51.
53. Baek DG, Hwang SI, Rim EK, Lee YJ, Cho YK, Moon MH, eds. (2004). Clinical Study on 1 Case of Reflux Esophagitis. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 18(6), 1933-7.
54. Lee JH, Bhang YH, Kim JH, Do HW, Kim KI, Jung HJ, eds. (2017). Case Study of Three Gastro-esophageal Reflux-induced Chronic Cough Patients Treated with *Ojeok-san* plus *Saengmaek-san*. Korean J. Orient. Int. Med. 38(4), 520-530. <https://doi.org/10.22246/jikm.2017.38.4.520>
55. Ha NY, Han GJ, Kim DJ, Ko SJ, Park JW & Kim JS. (2017). Case Series of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Treated with Lijin-tang-gamibang. Korean J. Orient. Int. Med. 38(6), 1085-95. <https://doi.org/10.22246/jikm.2017.38.6.1085>
56. Lim TH & Park HS. (2015). 2 Case Reports of Gastroesophageal Reflux Disease Diagnosed as Soyangin Mangeum. J Sasang Constitut Med. 27(2), 297-306. <https://doi.org/10.7730/JSCM.2015.27.2.297>
57. Kim MJ, Jang IS & Kang SY. (2015). A Case Study of 4 Patients with Reflux Esophagitis Who Had Improved Gastroesophageal Reflux Disease after Treatment with SokPyeonAnGel. Korean J. Orient. Int. Med. 36(1), 40-8.
58. Kim BS, Lim HY, Oh JH, Kim DW, Choi BH, Hur JI, eds. (2005). Seven Cases of Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Who were Treated by Ljintang-Gamibang and Acupuncture. Korean J. Orient. Int. Med. 26(4), 926-34.
59. Han GJ, Leem JT, Lee NR, Kim JS, Park JW & Lee JH. (2015). Development of a Standard Tool for Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). Korean J. Orient. Int. Med. 36(2), 122-52.
60. Choi YJ, Ha NY, Ko SJ, Park JW & Kim JS. (2022). A Study of the Reliability and Validity of Standard Tools for the Pattern Identification of Gastroesophageal Reflux Disease. Korean J. Orient. Int. Med. 43(1), 1-21. <https://doi.org/10.22246/jikm.2022.43.1.1>
61. Baej SY, Hwang MN, Ko WH, Kim DY, Lee HN, Jeong HI, eds. (2019). Comparison of the Clinical Characteristics of Patients with Gastroesophageal Reflux Disease According to Globus Sensation. Korean J. Orient. Int. Med. 40(3), 287-94. <https://doi.org/10.22246/jikm.2019.40.3.287>
62. Vela MF. (2014). Diagnostic work-up of GERD. Gastrointest Endoscopy Clin N Am. 24, 655-66. DOI: 10.1016/j.giec.2014.07.002
63. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, eds. (2005). Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. Am J Gastroenterol. 100, 747-53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41245.x
64. Kim N, Lee SW, Cho SI, Yang CH, Kim HS, Rew JS, eds. (2008). The prevalence of and risk factors for erosive oesophagitis and non-erosive reflux disease: a nationwide multicentre prospective study in Korea. Aliment Pharmacol Ther. 27, 173-85. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03561.x

65. Institute of Medical Information Science. disease-visible-1 digestive system. MEDIC MEDIA. 2010;40.
66. Soon Chun Hyang University, College of Medicine. The Institution of Gastroenterology. Gastroenterology. Seoul, Korea. Medical Book Publisher. 2000 : 165-70.
67. Fitoshi S. the 6th volume of internal medicine understood as Pathophysiology. Seoul, Korea. Jungdam publishers; 2002: 54-5.
68. Lee JH. (2010). Medical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: How to Do Early Treatment and Maintenance Therapy. The Korean journal of gastroenterology. 55(4), 26-30.
69. Son JI, Kim JJ, Park MK, Han SH, Kim JE, Lee JW, eds. (2004). The Natural History of Asymptomatic Reflux Esophagitis; A retrospective study from periodic health checkup program. Korean Journal of Neurogastroenterology and Motility. 10(2), 100-4.
70. Cho SH, Kim JY, Yeo EJ & Han YH. (2011). A case of erosive reflux esophagitis associated with upper gastrointestinal bleeding. Korean J Orient.Int Med. 32(1) , 257-63.
71. Yang EJ, Seo JW, Woo YJ et al. (2011). Five cases study of Parkinson's disease patients who complain vomiting & anorexia treated with herbal medicine Beewhaeum. Korean J Orient.Int Med. 32 (1), 152-60.
72. Itzkowitz SH & Yio X. (2004). Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 287(1), 7-17. DOI: 10.1152/ajpgi.00079.2004
73. Baeuerle PA & Baltimore D. (1996). NF- κ B: Ten years after. Cell. 87, 13-20. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81318-5
74. Farhadi A, Fields J, Banan A & Keshavarzian A. (1996). Reactive oxygen species: are they involved in the pathogenesis of GERD, Barrett's esophagus and the Latter's progression toward Esophageal cancer? Am J Gastroenterol. 97, 22-6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05444.x
75. Lee JS, Oh TY, Au Y & Foo LY. (2000). Antioxidant and radical scavenging activities of polyphenols from apple pomace. Food Chem. 68, 81-5. [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(99\)00167-3](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(99)00167-3)
76. Cha JY, Kim HJ, Chung CH & Cho YS. (1999). Antioxidative activities and contents of polyphenolic compound of *Cudrania tricuspidata*. J Korean Soc Food Sci Nutr. 28, 1310-5.
77. Heim KE, Tagliaferro AR & Bobilya DJ. (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism, and structure activity relationships. J Nutr Biochem. 13, 572-84. DOI: 10.1016/s0955-2863(02)00208-5
78. Shin DY, Yoon MK, Choi YW, Gweon OC, Kim JI, Choi TH, eds. (2010). Effects of Aged Black Garlic Extracts on the Tight Junction Permeability and Cell Invasion in Human Gastric Cancer Cells. Journal of Life Science. 20(4), 528-34. <https://doi.org/10.5352/JLS.2010.20.4.528>
79. Racke K, Riemann A, Schworer H & Kilbinger H. (1996). Regulation of 5-HT release from enterochromaffin cell. Behav Brain Res. 73, 83-7. DOI: 10.1016/0166-4328(96)00075-7
80. Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Oridate N, Nakagawa K, Sadakane C, eds. (2011). Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a

- rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and acetylcholine signaling. *Biol Pharm Bull.* 34(5), 704-11. DOI: 10.1248/bpb.34.704
81. Professors of Oriental Medical Prescription at the Oriental Medicine University. Oriental Medical Prescription. Seoul, Korea. Daesung publishers 1993: 112-3, 116-7.
82. Jeon SY, Kim WB, Seok EJ, Song SY, Jeong JG & Lee SI. (2018). An analysis of clinical studies on Banha-Sasim-Tang. *Herbal Formula Science.* 26(3), 267-81. <https://doi.org/10.14374/HFS.2018.26.3.267>
83. Heo J. *Donguibogam*. Seoul, Korea. Bubin publishers. 2005: 2135-7
84. Korean Medicine Textbook Compilation Committee. *Herbal pharmacology*. Seoul, Korea. Shinilbooks. 2006: 49-53, 115-21, 234-6, 279-82, 561-2, 586, 613-9.
85. Yoon GY. *Oriental medical Prescription*. Seoul, Korea. Myunbo publishers. 1985: 85-90.
86. Kim HA. (1989). The Effect of Ijintang on Gastrointestinal Exercise and Gastrointestinal Secretion in White rat. Master's thesis at Wonkwang University
87. Lee JC. (1983). Effect of Jeungmi-Ijintang on experimental gastric ulcer in white rat. Master's thesis at Wonkwang University.
88. Professors of Herbology at National College of Oriental Medicine. *Herbology*. Seoul, Korea. Younglim publishers. 1998:136-7, 302-4, 347-9, 448-9, 540-1.
89. a textbook compilation committee of herbal pharmacology. *herbal pharmacology*. Seoul, Korea. Shinil books, 2010: 247-8, 579, 641-2.
90. Meridians & Acupoints Compilation Committee of Korean Medical Colleges. *Principles of meridians & acupoints: a guidebook for college students*. Daejeon, Korea. Jongryenam; 2012: 64-7, 213-6, 918-21, 998-9.
91. Wu LL & Lin Z. (2014). Recent advances in treatment of gastroesophageal reflux disease by acupuncture. *World Chinese Journal of Digestology.* 22(36), 5631-5. DOI:10.11569/wcjd.v22.i36.5631

ORCID

남현서 <http://orcid.org/0000-0002-7124-178X>