

항암화학요법 유발 백혈구감소증에 대한 한약치료의 효과 : 체계적 고찰 및 메타분석(2007-2017)

김민서, 정유진, 홍상훈
동의대학교 부속 한방병원 한방내과

Clinical Effectiveness of Traditional Herbal Medicine in the Treatment of Chemotherapy-induced Leukopenia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Min-serh Kim, Yu-jin Jung, Sang-hoon Hong
Dept. of Korean Internal Medicine, Dong-Eui University Hospital

ABSTRACT

Objectives: We performed a systematic review and meta-analysis to explore the recent clinical research trends regarding the effects of traditional herbal medicine (THM) on chemotherapy-induced leukopenia.

Methods: Randomized controlled trials that verified effects of herbal medicine treating chemotherapy induced leukopenia were included in the study. A literature search was performed in the English, Chinese, and Korean databases for papers published from January 1, 2007, to September 1, 2017. The selected literature was assessed by Cochrane's Risk of Bias (RoB).

Results: Forty-two of 232 randomized controlled trials met the inclusion criteria. The most commonly used herbal prescriptions called '升白湯 (shengbai decoction)' which means elevating the numbers of White blood cells (WBCs). And the mostly included herbs such as *Astragali Radix*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Atractylodis Rhizoma Alba*, *Codonopsis Pilosulae*, *Glycyrrhizae Radix*, *Ligustri Lucidi Fructus* are commonly used to elevate qi, blood and yin. The count of WBC in peripheral blood, the level of leukopenia presented in WHO (World Health Organization), and clinical symptoms were used to evaluate the treatments. The effective rate was 68.6-98.18% and the effectiveness was significantly higher in the intervention group than in the control group in 38 articles ($p<0.05$). No serious adverse events were reported. Only five articles (5/42, 11.9%) were rated as having adequate methodological quality with a low level of bias.

Conclusion: Some traditional herbal medicines may be effective as therapeutic treatments for chemotherapy-induced leukopenia, but the majority of reviewed studies were of poor quality. The present findings need to be confirmed by rigorously conducted high-quality trials, including pharmacokinetic studies, to confirm the absence of interactions between traditional herbal medicine agents and chemotherapy.

Key words: chemotherapy, leukopenia, herbal medicine, systemic review, meta-analysis

1. 서론

· 투고일: 2018.08.21, 심사일: 2018.09.27, 게재확정일: 2018.10.01
· 교신저자: 홍상훈 부산광역시 부산진구 양정로 62
동의대학교 부속한방병원 2층 한방1내과
TEL: 051-850-8810 FAX: 051-850-8744
E-mail: shhong@dmc.or.kr

통계청에서 보고한 2016년 대한민국 사망원인 통계 자료에 따르면 암(악성신생물)은 심장, 뇌혈관 질환을 제치고 여전히 성인 사망률에 있어 부

동의 1위 자리를 차지하고 있다¹. 현대 의학에서 활용하는 암 치료의 방법은 크게 수술, 방사선 요법, 항암제로 분류된다. 그 중에서도 항암화학요법의 치료는 수술, 방사선 요법과는 다르게 전신에 영향을 미치는 치료로서, 암이 있는 부위뿐만 아니라 어딘가에 전이되었을지 모를 미세 암종까지도 공격할 수 있기 때문에 전이의 위험은 크게 줄어들 수 있는 반면 부작용 또한 전신에 걸쳐 나타나 양날의 검과 같은 특징을 가진다².

항암화학요법 후에 야기되는 부작용 중 골수억제에 의한 백혈구감소증 혹은 호중구감소증은 가장 흔한 항암제 투여에 의한 독성반응으로, 면역력 감소로 인해 심각한 감염의 발생 위험도를 증가시켜 생명을 위협할 수 있다. 그러므로 이러한 백혈구감소증의 예방과 호중구 수치의 회복기간의 감축이 가능하다면, 주기적 항암치료의 지속은 물론 병원에서의 입원기간 단축 및 감염으로 인한 환자의 이차 질병을 피함과 동시에 이로 인한 치사율의 감소를 기대할 수 있다³.

현재 국내 의료는 양방과 한방의 이원화 체계로, 항암치료를 받으면서 동시에 한약을 복용하는 중국이나 일본과는 상황이 많이 다르다. 중국의 경우 양·한방 결합형태의 암 치료 전문병원 및 연구소를 갖추고 양방 항암제와 한방 항암제 혹은 보조제로서의 한방제제를 병용함으로써 그 상승효과를 도모하는 적극적이며 독자적 위치의 한방치료가 자리매김하고 있고⁴, 일본의 경우는 양방과 한방의 일원화 체계를 구축하고 있으나 한방치료가 암 치료의 보조적 분야에 속해 있고 단독으로는 항종양 효과를 기대할 수 없다고 생각하는 단계이며, 특별한 한의 치료법이 존재하는 것이 아닌 일반적으로 쓰이는 처방을 임상증상에 맞추어 쓰는 것이 원칙으로 하고 있다⁵. 하지만 우리나라의 한의원 혹은 한방병원에 내원하는 암 환자들은 통상적 항암치료 이후 나타나는 후유증 관리를 위한 것으로, 예방적 의미보다는 부작용의 치료적 개념으로서 한의 치료가 주가 되는 것이 현실이다.

항암화학 유도 백혈구감소증에 대한 국내 한의 학계 연구는 단일 약물(황기)에 관한 연구⁶⁻⁸, 단일 한약의 효과 연구^{3,9,10}, 침 치료에 대한 문헌고찰¹¹, 중의학 치료에 관한 문헌고찰¹²이 있었으며, 한약의 치료적 의미에 대한 최신연구의 메타분석이나 체계적 고찰은 이루어지지 않았다.

이에 저자는 본 연구에서 최근 10년간 발표된 임상 논문을 분석하여, 향후 국내에서 항암치료로 유발된 백혈구감소증에 대한 한약 치료 연구의 기초자료를 마련하는데 도움이 되고자 본 연구를 진행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 정보원 및 검색전략

논문 검색은 대표적 중국논문 검색 데이터베이스인 중국학술정보원 CNKI(Chinese National Knowledge Infrastructure Database, including China Academic Journals Full-text Database(CJFD), China Doctoral Dissertations and Masters' Theses Full-text Database(CDMD)와 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, Embase, Cochrane Library 그리고 국내 데이터베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술정보(Korean studies Information Service System, KISS)의 총 8개 검색원에서 2017년 9월 12일 검색을 시행하였다. 논문을 검색할 때에는 언어의 제한 없이 2007년 1월 1일부터 2017년 9월 1일까지 발간된 논문 전체를 대상으로 선별하였다(Table 1-5).

Table 1. Search Strategy on Pubmed

#1 "cancer"[tiab] OR "tumor"[tiab] OR "carcinoma"[tiab]
#2 "chemotherapy"[tiab] OR "induced"[tiab]
#3 "leukopenia"[tiab] OR "neutropenia"[tiab] OR "white blood cell reduction"[tiab] OR "neutrophil reduction"[tiab]
#4 "herbal medicine"[tiab] OR "chinese medicine"[tiab] OR "herb*"[tiab] OR "decoction"[tiab] OR "powder"[tiab]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Table 2. Search Strategy on Embase

#1. 'cancer':ab,ti OR 'tumor':ab,ti OR 'carcinoma':ab,ti
#2. 'chemotherapy':ab,ti OR 'induced':ab,ti
#3. 'leukopenia':ab,ti OR 'neutropenia':ab,ti OR 'white blood cell reduction':ab,ti OR 'neutrophil reduction':ab,ti
#4. 'herbal medicine':ab,ti OR 'chinese medicine':ab,ti OR 'herb*':ab,ti OR 'decoction':ab,ti OR 'powder':ab,ti
#5. [randomized controlled trial]/lim
#6. [2007-2017]/py
#7 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5 AND #6

Table 3. Search Strategy on Cochrane Library

#1 "cancer":ti,ab,kw OR "tumor":ti,ab,kw OR "carcinoma":ti,ab,kw
#2 "chemotherapy":ti,ab,kw OR "induced":ti,ab,kw
#3 "leukopenia":ti,ab,kw OR "neutropenia":ti,ab,kw OR "white blood cell reduction":ti,ab,kw OR "neutrophil reduction":ti,ab,kw
#4 "herbal medicine":ti,ab,kw OR "chinese medicine":ti,ab,kw OR "herb*":ti,ab,kw OR "powder":ti,ab,kw
#5 "randomised":ti,ab,kw OR "randomized":ti,ab,kw
#6 #1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

Table 4. Search Strategy on NDSL, RISS, OASIS, KISS

(癌 cancer tumor carcinoma 암 종양) (neutropenia leukopenia leucopenia 백혈구감소증 호중구감소증 골수억제) (화학 항암 chemotherapy induced) (oriental medicine chinese medicine herb* decoction 한약) (RCT randomised randomized 무작위)

Table 5. Search Strategy on CNKI (CJFD, CDMD)

검색어 : 2007-2017, [중의학, 중약학, 중서의결합, 중영문혼합검색 [癌 OR 瘤 OR 腫瘤 OR 腫 OR cancer OR tumor OR carcinoma]] AND [(中性粒細胞减少 OR 白細胞减少 OR 中性粒細胞降低 OR 白細胞降低 OR neutropenia OR leukopenia OR white blood cell reduction OR neutrophil reduction (主題))] AND [化療 OR chemotherapy OR induced (主題)] AND [中藥 OR 湯 OR 飲 OR 散 OR 丸 OR 方 OR 'herbal medicine' OR 'chinese medicine' OR powder OR pill OR prescriptions OR capsule OR herb OR decoction (主題)] AND (隨機 OR 對照 OR randomized OR randomised) ti : title, ab : abstract, lim : limited, py : publication years (including), kw : keyword
--

2. 선정 및 배제 기준

검색된 논문에서 사람을 대상으로 한 무작위 대조군 연구(randomized controlled trial, RCT)를 포함하고, 단일군 전후연구, 종설논문, 단행본, 인터넷자료 혹은 비출판 자료는 제외하였다. 대상자는 모두 병리학적 암 진단기준에 따라 암으로 진단받은 환자이며, 암의 위치, 병기, 병리학적 유형 등에 따라 치료군과 대조군 모두 항암화학치료를 받은 환자로 국한하였다. 또한, 항암화학치료 전 백혈구 수는 정상이며, KPS(Karnofsky performance status)

점수 60점 이상, 기대 예명이 3달 이상인 경우를 대상으로 하였다. 단, 정신질환이나 중증 장애인, 심, 간, 신, 폐 기능의 중증 질환이나 조혈계통의 질환이 있는 경우, 임신 중이거나 수유중인 여성 환자는 대상에서 제외되었다.

또한 한약을 중재로 사용하여 백혈구감소 환자를 치료한 연구를 포함하였다. 즉, 한약 단독군과 양약 단독군을 비교한 연구, 한약과 양약 병용군과 양약 단독군을 비교한 연구 혹은 한약 단독군과 무 처치군을 비교한 연구를 대상으로 선정하였다. 다만 한약의 제형에 대하여 탕약, 환(丸), 과립(顆粒) 형태만을 연구대상으로 하였고, 캡슐형(膠囊, capsule)은 시판된 생약 성분의 의약품 형태인 연구가 포함되어 국내 한의학의 통상치료 범주에 속하지 않아 제외하기로 하였다. 또한 침, 뜬이 병용된 연구 역시 대상에서 제외되었다.

결과변수로는 다음 중 적어도 하나를 사용한 연구를 포함하였다. (1) 화학치료 이전과 이후의 말초혈액의 백혈구 수 혹은 호중구 수에 대한 객관적 측정지표, (2) 백혈구 수 회복정도에 대한 유효율, (3) WHO 기준 백혈구감소증 혹은 호중구감소증 분류의 등급에 대한 객관적 측정지표, (4) 삶의 질 척도(KPS, ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 점수), (5) 이상반응

3. 문헌선택 및 자료분석

두 명의 독립된 연구자(MSK, YJJ)는 검색된 문헌의 서지 정보를 각각 Endnote X 7.2.1을 활용하여 정리 및 관리하였고 검색 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없는지 확인하였다. 1차로 제목과 초록을 통해 연구 대상, 중재 및 무작위 대조군 연구 구조와 관련 없는 논문을 배제하고, 선정된 논문에 대해 원문을 다운로드 하여 추가적 정보 확인 후 선정기준에 부합하지 않는 논문들은 제외하였다. 또한, 두 명의 연구자는 독립적으로 최종 선정된 연구들의 연구 설계, 연구 대상자, 진단도구, 평가지표, 주요결과 등에 대해 각각 분석

하였다. 추출된 자료는 서지학적 정보, 암의 유형과 진단기준, 중재, 결과변수, 비뚤림 위험 등의 항목에 따라 정보를 추출하였다.

4. 개별 연구의 비뚤림 위험

본 연구에서는 코크란비뚤림 위험도구(Cochrane's Risk of Bias, 이하 RoB)를 이용한 비뚤림 위험 측정을 시행하고, 메타분석에 포함하였다. 코크란비뚤림 위험도구는 체크리스트 방식과 영역평가 방식의 결합된 형태를 갖추고 있으며, 문항을 단순화한 반면 같은 문항에 대한 주관적이거나 자의적인 답변의 가능성을 최소화하고 평가자의 연구방법론에 대한 이해도와 숙련도에 따른 평가 결과의 변동을 최소화하기 위한 노력을 기울여 만들어진 도구이다. 각 문항에 대하여 문헌의 본문에 어떠한 내용이 있는지에 따라 비뚤림 위험이 “높음(high risk of bias)”, “낮음(low risk of bias)” 혹은 “불확실(uncertain)”로 판정한다. 무작위대조임상연구에서 비뚤림 종류는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과 확인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림의 다섯 가지이다. RoB도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 잠재적인 다른 비뚤림 위험의 7가지 영역으로 평가한다¹³.

5. 요약 측정치 및 자료 분석

자료의 합성과 분석은 Review Manager(RevMan) 5.3을 이용하였다. 이분형 변수에 대해서는 비교위험도(odds ratio, OR)와 양측 95% 신뢰구간(confidence intervals, CIs)을 이용하여 표시하였고, 연속형 변수의 경우는 평균차(mean difference, MD)를 95% 신뢰구간(CIs)과 함께 표시하였다. 교차 연구(crossover trials)를 위해, 첫 번째 연구기간의 결과 값만을 포함하였다.

본 연구는 항암유도 백혈구감소증에 대한 특정 한약의 치료적 효과에 관한 연구가 아닌 한약 전

반의 효과를 검증하기 위한 것으로, 중재에는 다양한 종류의 한약이 포함되었기 때문에 각 연구 간의 높은 이질성은 불가피하다. 한의학은 같은 질병과 증상에 대해서도 한의학적 변증에 따라 한약을 처방하는 것이 특징이자 장점이며, 동시에 이는 엄격한 통제 하에 시행되는 비교연구에 있어서는 결정적인 단점으로 작용한다.

정량적 분석이 이루어지는 메타분석에서는 요약자료(처리효과에 대한 측정값 및 해당 신뢰구간)의 크기 차이에 의해 통계적 이질성을 가진다. 보통 연구 간의 통계적 이질성의 존재여부 평가는 Chi^2 검정 혹은 Higgin's I^2 통계를 통해 시행하고, α (유의수준) 0.1 혹은 $I^2=50\%$ 를 기준 값으로 효과 모형(effect model)을 선택하게 된다¹⁴. 연구결과의 분석 시, 통계적으로 유의한 이질성이 존재하지 않을 때에는 고정효과모형(fixed effect model)에 의한 분석결과를 제시하지만, 본 연구의 메타 분석에서는 발생한 이질성에 대해서는 무시하고 연구 간의 정성적 혹은 정량적 이질성이 크다는 전제하에 좀 더 보수적인 결과인 변량효과모형(random effect model)을 활용하였다. 이질성이 크고 포함된 연구의 수가 많은 경우는 확고한 결과 평가를 위하여 중재의 유형에 따른 하위그룹 분석을 시행하였다.

III. 결 과

1. 연구 선택

8개의 데이터베이스로부터, 검색을 통해 CNKI(n=200), Pubmed(n=14), Embase(n=7), Cochrane Library(n=2), NDSL(n=9), RISS(n=0), OASIS(n=0), KISS(n=0) 등 총 232편의 논문이 검색되었다. 1차로 제목과 초록을 보고 RCT가 아닌 연구(n=24), 백혈구감소증 환자에 대한 경우가 아닌 연구(n=31), 한약을 중재로 사용하지 않은 연구(n=36), 한약 대 한약을 비교한 연구(n=1), 백혈구나 호중구 수치의 변화와 관계없는 연구(n=16), 중복된 논문(n=2)을 제외하고 122편을 1차 선별하였다.

선별된 논문에 대하여 원문을 확보하여 다시 한번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않는 논문을 제외하였다. RCT가 아닌 연구(n=3), 백혈구감소증으로 확인하기 힘들거나 진단받지 않은 환자를 대상으로 한 연구(n=63), 한약이 중재로 사용되지 않은 연구(n=10), 문헌 전체에 접근 불가능한 연구(n=3)까지 총 80편을 제외하여, 최종적으로 42편의 무작위임상시험(RCTs, N=4097) 연구가 체계적 고찰에 포함되었다. 이 중 4편(9.52%)은 학위논문이었으며, 나머지 38편은 중국 저널에서 발행된 문헌이다(Fig. 1).

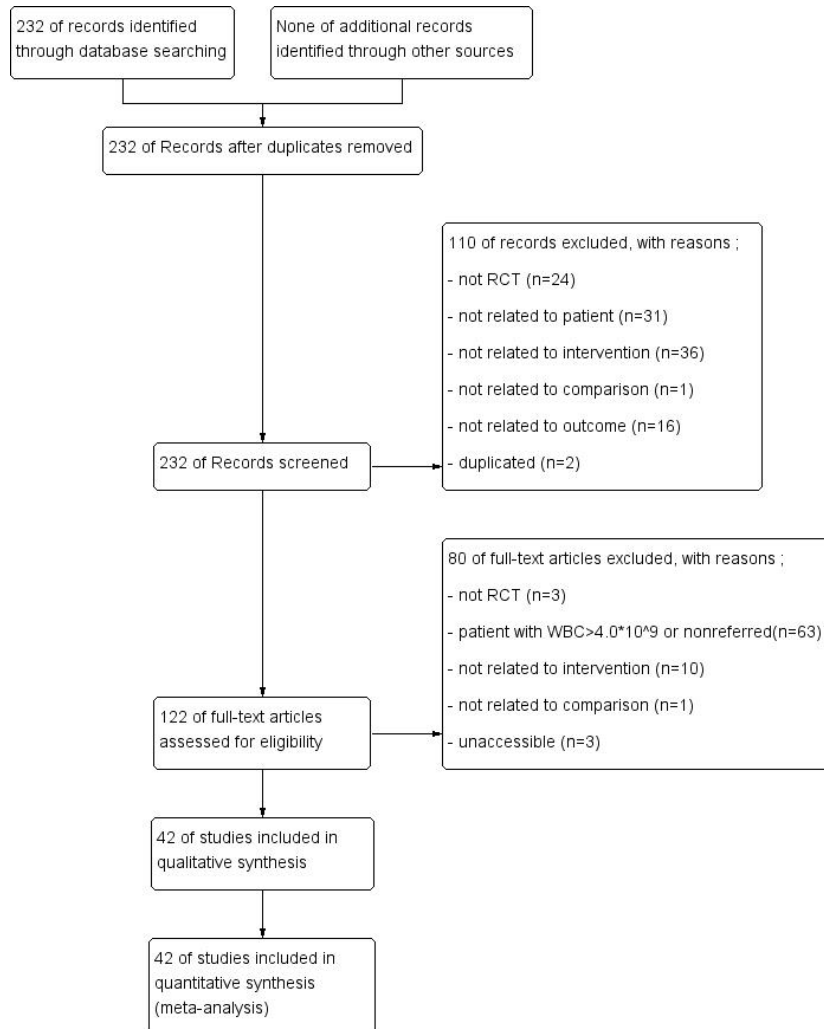


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process (PRISMA).

2. 선정된 문헌의 분석

1) 연구 설계

연구는 모두 중국에서 수행되었다. 이 중 40편이 2-arm study로 한약 치료군과 지지요법(양약) 치료군의 비교 연구가 가장 높은 빈도를 차지했으며 (n=31), 다음으로 한약과 지지요법(양약) 병용군과 지지요법(양약) 단독군을 비교한 연구(n=4), 한약과 양약 치료군을 비교한 연구(n=2), 한약과 양약 병용군과 양약 치료군 비교연구(n=2), 한약

과 무 처치군을 비교한 연구(n=1) 순으로 많았다. 3-arm study는 2편으로, 한약 치료군과 한약-양약 병용 치료군, 양약 단독 치료군을 비교한 연구 1편과 한약(산제) 치료군과 한약(탕약) 치료군 그리고 양약 단독 치료군으로 한약의 제형에 따라 분류한 연구 1편을 포함된다.

연구 대상자 수는 32명에서 210명으로 다양했으며 평균 97.55명이었다. 모든 환자는 진단된 질환에 따라 항암화학치료(chemotherapy, CTh)를 받았다.

2) 대 상

(1) 진단도구 및 변증도구

백혈구감소증은 혈중 백혈구 수치가 정상 수치(혈액 1L당 4×10^9 개) 이하로 감소되어 있는 상태로 정의되며, 여러 차례의 검사를 통해 진단된다. WHO에서는 백혈구수가 $(3.9 \sim 3.0) \times 10^9/L$ 일 때 I도, $(2.9 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 일 때 II도, $(1.9 \sim 1.0) \times 10^9/L$ 일 때 III도, $(1.0) \times 10^9/L$ 미만일 때 IV도로 분류한다. 호중구감소증은 CTCAE(The Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹⁵의 분류를 통해 확인 가능하다. CTCAE는 약물 사용 후 부작용에 대해 평가하는 도구로 항암 화학치료에 사용되는 항암제에 따른 예상되는 부작용을 판단할 수 있는 하나의 지표로서 Grade I-V로 나누어, 정도(감염 위험성 낮음)에서 중등도(감염 위험성 높음), 중증(심각한 감염 위험성 높음), 사망에 이르기까지의 단계를 나누고 있다. 호중구감소증의 정도 역시 grade I-IV로 분류될 수 있으며, 현재 적용하는 절대 호중구 수치에 따른 grade분류는 표에 제시된 바와 같다(Table 6).

Table 6. Diagnosing Standard of Leukopenia and Neutropenia

Grade	WBC count decrease ($10^9/L$)	Neutrophil count decrease ($/mm^3$)
I	3.9-3.0	>1,500
II	2.9-2.0	1000-1500
III	1.9-1.0	500-1000
IV	<1.0	0-500

이 외에 연구 대상의 암 진단은 《疾病臨床診斷和療效標準》, 《中國常見惡性腫瘤診治規範》, 《實用腫瘤內科學》을 비롯하여 CT, MRI 및 임상병리학적 근거에 따라 이루어 졌고, 결과변수 중 백혈구 감소증 치료 유효율의 판단 기준은 《中藥新藥臨床研究指導原則》, 《血液病診斷及療效標準》, 《新藥西藥臨床研究指導原則》을 바탕으로 이루어졌다.

(2) 치료 개입 및 대조군

① 치료기간 : 한약(Traditional herbal medicine, THM) 치료기간은 5일에서 42일까지 분포하였으나 대부분 2주나 3주로, 평균 18.595일이었다.

② 다른 치료의 병용 : 양약의 병용 치료를 겸한 경우 leucogen과 batilol병용(n=3), batilol(n=1), G-CSF(granulocyte colony stimulating factor)(n=3)을 사용하였다.

③ 대조군 : 대조군은 모두 양약 치료군이었으며, 지지요법(supportive treatment)으로서 leucogen과 batilol병용(n=11), leucogen(n=10), batilol(n=5), leucogen, batilol과 Vt(vitamin) B4 병용(n=4), leucogen, batilol과 rubidate병용(n=2), leucogen과 Vt(Vitamin) B4 병용(n=1), 치료법으로서 G-CSF(n=5) 등의 순으로 사용되었다.

3) 결과변수

선정된 42편에서 측정된 결과변수는 유효율(effective rate)(n=36)과 백혈구 수(WBC count)(n=24)가 대부분이었으며, 이 외에 사용된 결과변수 지표로는 백혈구감소발생률(incidence rate of leukemia)(n=3), 호중구 수(neutrophil count)(n=2) 및 삶의 질을 평가하는 지표인 KPS(n=2), ECOG(n=2)를 포함하여 CR(curative rate), CD3(cluster of differentiation, CD), CD4, CD8, CD4/8, TR(recovery time of WBC), RS(rate of side effects), RN(incidence rate of neutropenia), BW(body weight) 등이었다. 그 중 4편^{52,53,55,56}을 제외한 연구에서 치료군이 대조군에 비하여 통계적 유의성에 관계없이 증상의 개선 정도가 더 크다는 결과를 나타냈다.

3. 개별 연구의 비뚤림 위험

선정된 42편의 모든 연구에 대하여 RoB를 수행하였다(Fig. 2, Table 7). 42개의 RCT 연구 중 오직 7개(16.7%)의 연구에서 치료군과 대조군 대상자들의 무작위 배정 방법에 대해 설명하였다. 이 중 5개의 논문에서 난수표의 방법을, 1개의 연구에서 컴퓨터 코딩의 방법을, 1개의 논문에서 동전던지기

의 방법을 이용한 단순 무작위배정(simple randomization) 방법을 사용하였다. 나머지 연구에서는 눈가림 과정에 대한 언급이 없어 해당 과정의 비뚤림 위험은 높았다. 연구의 참여자와 연구자의 눈가림에 대해서는 모든 연구에서 사용된 한약과 양약 시술이 확연히 구별되는 중재의 특성상 비뚤림 위험이 '높다'고 판단하였다. 1개의 연구에서 결측치가 있음에도 탈락률 및 탈락의 이유에 대한 설명이 없어 비뚤림 위험이 '높다'고 판단하였으며, 4개의 연구에서 탈락률 및 결측 사유에 대해 명확히 제시하여 비뚤림이 '낮다' 평가하였다. 나머지 37개의 연구에서는 무작위 배정시의 대상자수와 결과 값의 분석시의 대상자 수가 동일하였기에 결측치가 없는 것으로 보여 비뚤림 평가는 '낮다'고 할 수 있으나, 대부분의 연구에서 참가자 흐름(participant flow)

을 제시하지 않았기에 결측치의 여부에 대한 판단이 명확하지 못한 점이 있다. 선택적 결과 보고에 대한 비뚤림과 관련하여 대체적으로 결과 값을 도출하기 위한 프로토콜 자체가 언급되지 않는 논문이 대부분이었으나, 사전에 정해진 평가 척도를 보고한 경우라면 '낮은'것으로 평가하였다. 모든 논문에서 결과 수치 보고가 누락되지 않았다.

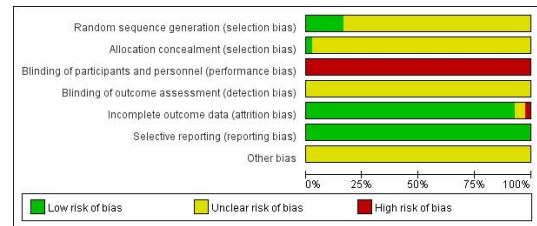


Fig. 2. Risk of bias graph on 42 RCTs.

Table 7. Summary of Risk of Bias on 42 RCTs

Study ID	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	Study ID	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Cheng (2013) ¹⁶	U	U	H	U	L	L	U	Wang (2013) ³⁷	L	U	H	U	L	L	U
Chu (2016) ¹⁷	U	U	H	U	L	L	U	Wei (2009) ³⁸	U	U	H	U	L	L	U
Du (2014) ¹⁸	L	U	H	U	L	L	U	Wu (2010) ³⁹	U	U	H	U	L	L	U
Feng (2015) ¹⁹	U	U	H	U	L	L	U	Wu (2013) ⁴⁰	U	U	H	U	L	L	U
Han (2007) ²⁰	U	U	H	U	L	L	U	Xie (2010) ⁴¹	U	U	H	U	L	L	U
Hao (2015) ²¹	L	U	H	U	L	L	U	Xu (2012) ⁴²	L	U	H	U	L	L	U
He (2012) ²²	U	U	H	U	U	L	U	Yu (2011) ⁴³	L	L	H	U	L	L	U
Hou (2012) ²³	U	U	H	U	L	L	U	Zhang (2009) ⁴⁴	U	U	H	U	L	L	U
Jin (2012) ²⁴	U	U	H	U	L	L	U	Zhang (2010) ⁴⁵	U	U	H	U	L	L	U
Li M (2008) ²⁵	U	U	H	U	L	L	U	Zhou (2017) ⁴⁶	U	U	H	U	L	L	U
Li P (2008) ²⁶	U	U	H	U	L	L	U	Liu (2007) ⁴⁷	U	U	H	U	L	L	U
Liu (2008) ²⁷	U	U	H	U	L	L	U	Liu (2012) ⁴⁸	U	U	H	U	L	L	U
Liu (2015) ²⁸	U	U	H	U	L	L	U	Shi (2014) ⁴⁹	U	U	H	U	L	L	U
Ma (2014) ²⁹	U	U	H	U	H	L	U	Wu (2016) ⁵⁰	U	U	H	U	L	L	U
Ni (2010) ³⁰	U	U	H	U	L	L	U	Zeng (2010) ⁵¹	U	U	H	U	L	L	U
Qian (2011) ³¹	U	U	H	U	L	L	U	Li (2014) ⁵²	L	U	H	U	L	L	U
Shi (2009) ³²	U	U	H	U	L	L	U	Zhang (2007) ⁵³	U	U	H	U	L	L	U
Tian (2009) ³³	U	U	H	U	L	L	U	Sun (2009) ⁵⁴	U	U	H	U	L	L	U
Tong (2015) ³⁴	U	U	H	U	L	L	U	Zhang (2012) ⁵⁵	U	U	H	U	U	L	U
Wang (2009) ³⁵	U	U	H	U	L	L	U	Quo (2007) ⁵⁶	U	U	H	U	L	L	U
Wang (2011) ³⁶	U	U	H	U	L	L	U	Yu (2013) ⁵⁷	L	U	H	U	L	L	U

(1) selection bias (random sequence generation), (2) selection bias (allocation concealment), (3) performance bias, (4) detection bias, (5) attrition bias, (6) reporting bias, (7) other bias

4. 치료 결과

1) 정성적 분석

선정된 42개의 RCTs 연구들은 각 연구 특징에 따라 분석되었다. 중재와 대조군에 따라 7개의 하위 그룹으로 나누어 연구대상, 중재, 치료방법 및 기간, 치료결과의 효과 크기 등의 상세내용을 Table 8에 정리하였다.

- i. THM vs supportive treatment
- ii. THM + supportive treatment vs supportive treatment

iii. THM(powder) vs THM(decoction) vs supportive treatment

- iv. THM vs G-CSF
- v. THM + G-CSF vs G-CSF
- vi. THM vs THM + G-CSF vs G-CSF
- vii. THM vs no treatment

변증과 한약 구성에 관한 세부 내용은 Table 9에서, 약재 사용 빈도별 분류는 Table 10에서 확인할 수 있다.

Table 8. Summary of 42 RCTs Included in This Review

Study ID	Age (years)	Sample size (male/female)		Cancer	CTh for both groups	Intervention	Control	Outcome measures	WBC (MD [95% CI])	Effective rate (OR [95% CI])
		INT	CON							
THM vs supportive treatment										
Cheng (2013) ¹⁶	19-67	40 (24/16)	40 (22/18)	Unspecified	DCF, GP etc.	Shengxuebao Heji, 15 ml, tid, for 14 days	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 14 days	WBC, ER, RL	1.26 [0.60, 1.92]	3.40 [1.16, 10.00]
Chu (2016) ¹⁷	35.5-68.4	60 (NA)	60 (NA)	Breast Ca	NA	Yiqi Shengbai Decoction, 150 ml, bid, for 1 month	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 1 month	WBC, ER, ECOG	1.01 [0.88, 1.14]	3.86 [1.41, 10.57]
Du (2014) ¹⁸	45-75	24 (18/6)	24 (16/8)	Colorectal Ca	mFOLFOX6	Jianpi Yiqi Yangxue Fang, 200 ml, bid, for 3 weeks	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 2 weeks	WBC, KPS, BW, RS, CR	0.37 [0.13, 0.61]	NA
Feng (2015) ¹⁹	35-67	30 (NA)	30 (NA)	Breast Ca	FAC	Yiqi Shengbai Tang, 150 ml, bid, for 1 month	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 1 month	WBC, ER, ECOG	0.77 [0.59, 0.95]	2.79 [0.75, 10.33]
Han (2007) ²⁰	39-76	36 (26/10)	36 (19/17)	Unspecified	NA	Fuzheng Guben Tang, 200 ml, bid, for 21 days	Leucogen 20 mg + batilol 100 mg, tid, PO, for 21 days	WBC, ER	1.80 [1.26, 2.34]	7.48 [1.52, 36.78]
Hao (2015) ²¹	35-71	30 (16/14)	30 (15/15)	Lung Ca	NP, EP	Sanhuang Sanxian Tang, 300 ml, bid, from 1 day after to 5 days after CTh	Batilol 20 mg + leucogen 20 mg, tid, PO, from 1 day after to 5 days after CTh	ER, WBC, NEUT, CR	0.86 [0.28, 1.44]	0.20 [0.04, 1.02]
He (2012) ²²	23-83	31 (14/17)	30 (16/14)	Unspecified	Unspecified	Guiqi Shengbai Tang, 200 ml, bid, for 2 weeks	Batilol 50 mg + leucogen 20 mg + Vit B4 20 mg, tid, for 2 weeks	ER	NA	3.47 [1.04, 11.56]
Hou (2012) ²³	15-73	86 (64/22)	61 (45/16)	Unspecified	Unspecified	Modified Shiqu Dabu Tang, dose unreported, bid, for 20 days	Leucogen 20 mg + batilol 100 mg, tid, PO, for 20 days	ER	NA	3.77 [1.50, 9.43]
Jin (2012) ²⁴	50.3/52.52	30 (18/12)	30 (16/14)	Unspecified	NA	Yiqiyangxue, Jianpi Bushen Fang, dose unreported, bid, for 15 days	Berbanin hydrochloride 112 mg, tid for 15 days	ER	NA	7.00 [1.38, 35.48]
Li M (2008) ²⁵	35-75	30 (13/17)	30 (15/15)	Unspecified	NA	Jianpi Yishen Tang, 150 ml, bid, for 21 days	Batilol 100 mg, PO, for 21 days	WBC, ER	1.79 [1.21, 2.37]	16.79 [2.00, 140.90]

Li P (2008) ²⁶	52-74	66 (45/21)	34 (21/13)	Unspecified	NA	Modified Danggui Buxue Tang, Dose unreported, bid. for 30 days	Batilol 50 mg+ leucogen 20 mg. tid. PO. for 30 days	ER	NA	4.78 [1.58, 14.44]
Liu (2008) ²⁷	NA	90 (NA)	90 (NA)	Unspecified	NA	Shengbai Tang, 150 ml. bid. for 6 days	Leucogen 30 mg. tid. PO. for 6 days	ER	NA	8.00 [4.06, 15.75]
Liu (2015) ²⁸	18-73	60 (42/18)	60 (45/15)	NSCLC IIIA or IIIB	DDP+RTh (NA)	Yiqi Shengsui Tang, 200 ml. bid. for 3 weeks*2	Leucogen 20 mg+ Inosine 600 mg. tid. PO. for 3 weeks*2	ER, CR	NA	6.51 [1.38, 30.79]
Ma (2014) ²⁹	NA	58 (NA)	43 (NA)	NA	NA	Yangyin Tiansui Fa, 200-250 ml. bid. for 3 weeks	Batilol. course unreported	WBC	0.86 [0.33, 1.39]	NA
Ni (2010) ³⁰	50.08/ 51.14	95 (60/35)	85 (49/36)	Unspecified	EP, TP, CHOP, FOLFOX, etc.	Shengxue Tang, 150 ml. bid. for 2 weeks	Leucogen 20 mg+ Vit B4 20 mg+ batilol 50 mg. tid. PO. for 2 weeks	WBC, ER	2.31 [2.20, 2.42]	41.74 [12.23, 142.48]
Qian (2011) ³¹	18-80	30 (20/10)	30 (18/12)	Lung Ca/ gastric Ca	TP	Yangxue Shengbai Tangjiang, 15 ml. tid. for 21 days	Leucogen 20 mg. tid. PO. for 21 days	ER, RL, CR, KPS, RS	NA	1.64 [0.53, 5.12]
Shi (2009) ³²	46-75	80 (42/38)	40 (25/15)	Unspecified	NA	Yiqi Shengbai Tang, unspecified course, for 15 days	Batilol 20 mg. tid. PO. for 15 days	ER	NA	31.37 [8.46, 116.37]
Tian (2009) ³³	32-81	100 (56/44)	100 (58/42)	Unspecified	NA	Jiandu Zengxiao Shengbai Tang, 150 ml. bid. for 4 weeks	Leucogen 20 mg+ batilol 100 mg. tid. PO. for 4 weeks	WBC, ER, CR	0.95 [0.84, 1.06]	4.67 [1.92, 11.35]
Tong (2015) ³⁴	34-62	34 (0/34)	34 (0/34)	Gynecological Ca	CTh (NA) +RTh (NA)	Ganmai Dazao Tang, dose unreported, bid. for 15 days	Batilol 20 mg. tid. PO. for 15 days	WBC, ER	0.85 [0.29, 1.41]	11.20 [2.30, 54.56]
Wang (2009) ³⁵	54.2/ 52.2	110 (67/43)	100 (55/45)	Unspecified	DDP, FAM, EP, etc.	Piwei Tang, 150 ml. bid. for 2 weeks	Leucogen 20 mg+ Vit B4 20 mg+ batilol 50 mg. tid. PO. for 2 weeks	WBC, CR	1.91 [1.78, 2.04]	NA
Wang (2011) ³⁶	35-74	45 (24/21)	44 (23/21)	Unspecified	NA	Modified Sancai Fongsui Tang, dose unreported, bid. for 14 days	Batilol 100 mg+ leucogen 20 mg. tid. for 14 days	WBC, ER, RI, KPS	0.53 [0.16, 0.90]	6.45 [1.96, 21.27]
Wang (2013) ³⁷	18-75	80 (45/35)	75 (40/35)	Lung Ca	NP	Shuanghuang Shengbai Keli, 15 g. tid. for 14 days	Leucogen 20 mg. tid. PO. for 14 days	WBC, CR, NK, CD3,4,8,4/8	0.39 [-0.04, 0.82]	NA
Wei (2009) ³⁸	22-78	45 (22/23)	34 (17/17)	Unspecified	NA	Buxue Shengbai Tang, dose unreported, bid. for 7 days	Batilol 50 mg+ leucogen 20 mg. tid. PO. for 7 days	ER	NA	4.90 [1.40, 17.16]
Wu (2010) ³⁹	30-78	30 (18/12)	30 (17/13)	Unspecified	NA	Shengbai Tang, dose unspecified, bid. for 4 weeks	Batilol 100 mg+ leucogen 20 mg. tid. for 4 weeks	WBC, ER	1.50 [1.15, 1.85]	4.26 [0.81, 22.53]
Wu (2013) ⁴⁰	NA	39 (20/19)	39 (21/18)	Unspecified	NA	Shengbai Tang, 150 ml. bid. for 8 days	Batilol 50 mg+ leucogen 20 mg+ Vit B4 20 mg. tid. for 8 days	RL, ER, CR, RI, RS	NA	17.31 [5.37, 55.74]
Xie (2010) ⁴¹	38-77	67 (34/33)	70 (37/33)	Unspecified	NA	Yiqi Wenyang Tang, dose unreported, bid. from 48 h after CTh for 3 weeks	Leucogen 30 mg. tid. PO. from 48 h after CTh for 3 weeks	ER	NA	5.33 [1.46, 19.52]

항암화학요법 유발 백혈구감소증에 대한 한약치료의 효과 : 체계적 고찰 및 메타분석(2007-2017)

Xu (2012) ⁴²	35-74	86 (49/37)	67 (37/30)	Unspecified	Unspecified	Modified Sijunzi and Danggui buxue Tang, dose unreported, bid, for 2 weeks	Leucogen 20 mg+ Vit B4 20 mg+ creatinine 0.4 g, tid, PO, for 2 weeks	ER, CR	NA	2.39 [1.09, 5.26]	
Yu (2011) ⁴³	51-75	32 (19/13)	30 (17/13)	Colorectal Ca	FOLFOX4	Jianpi Bushen Tang, course unspecified, for 14 days	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 14 days	WBC, CD3.4.4/8, ER, KPS, CR, RI	0.80 [0.18, 1.42]	4.14 [1.00, 17.18]	
Zhang (2009) ⁴⁴	20-74	27 (14/13)	27 (13/14)	Unspecified	NA	Jiyu Shengbai Tang, course unspecified, for 4 weeks.	Leucogen 20 mg+ Vt B4 20 mg, tid, PO, for 4 weeks	WBC, ER, CR	0.73 [0.48, 0.98]	17.88 [2.10, 151.89]	
Zhang (2010) ⁴⁵	34-75	34 (NA)	34 (NA)	Unspecified	Unspecified	Tongbu Sansheng Tang, 150 ml, bid, for 2 weeks	Leucogen 20 mg+ batilol 50 mg, tid, PO, for 2 weeks	WBC, ER	1.44 [0.60, 2.28]	3.32 [1.08, 10.18]	
Zhou (2017) ⁴⁶	30-64	45 (24/21)	42 (22/20)	Unspecified	NA	Modified Shenlingbaizhu San, 100 ml, bid, for 30 days	Leucogen 20 mg, tid, PO, for 30 days	WBC, ER	0.56 [0.05, 1.07]	2.71 [0.97, 7.60]	
THM + supportive treatment vs supportive treatment											
Liu (2007) ⁴⁷	31-88	20 (16/4)	20 (18/2)	Unspecified	NA	Yiqi Shengbai Tang, 100 ml, bid+ batilol 40 mg, tid, PO, for 2 weeks	Batilol 40 mg, tid, PO, for 2 weeks	WBC, ER	0.34 [-0.22, 0.90]	13.50 [2.43, 74.87]	
Liu (2012) ⁴⁸	24-59	16 (0/16)	16 (0/16)	Gynecological Ca	NA	Doubled volume of Bazhen Tang, bid, for 1-3 weeks	Batilol 50 mg+ leucogen 20 mg+ rubidate 0.2 g, tid, PO, for 1-3 weeks	ER	NA	3.46 [0.32, 37.47]	
Shi (2014) ⁴⁹	36-74	25 (15/10)	25 (14/11)	Unspecified	NA	Yiqi buxue Tang, unspecified course, +batilol 100 mg +leucogen 20 mg +Vit B4 20 mg, tid, PO, for 2 weeks	Batilol 100 mg+ leucogen 20 mg+ Vit B4 20 mg, tid, PO, for 2 weeks	ER, TR, CR	NA	2.32 [0.51, 10.54]	
Wu (2016) ⁵⁰	30-82	105 (62/43)	50 (30/20)	Blood Ca	VDLP, DA, AML, MP, MOPP etc.	Ganmai Dazao Tang, dose unreported, bid, for 4 weeks	Batilol 20 mg, tid, PO for 4 weeks	WBC, ER, RL, RS	0.44 [0.23, 0.65]	6.00 [2.45, 14.68]	
THM(powder) vs THM(decoction) vs supportive treatment											
Zeng (2010) ⁵¹	42-74	30 (18/12)	30 (20/10)	30 (18/12)	Unspecified	NA	Guipi Tang Guipi Chaowei Decoction, 150 ml, bid for 4 weeks	Batilol 50 mg+ leucogen 20 mg tid, for 4 weeks	WBC, ER, TR, KPS	Powder vs ST 0.35 [-0.29, 0.99]	Powder vs ST 2.36 [0.63, 8.92]
THM vs G-CSF											
Li (2014) ⁵²	31-68	45 (25/20)	46 (27/19)	Unspecified	Unspecified	Buqi Shengbai Tang, dose unreported, bid, for 21 days	G-CSF 200 µg, qd, SC, stop if WBC≥10.0	WBC, ER, RL, CR, RS	-0.98 [-1.14, -0.82]	1.63 [0.60, 4.48]	
Zhang (2007) ⁵³	29-86	98 (71/27)	42 (28/14)	Unspecified	NA	Modified Fuzi Lizhong Tang, unspecified course, for 3 weeks	G-CSF, 200 µg, qd, SC, for 5 days	ER	NA	0.92 [0.37, 2.29]	
THM + G-CSF vs G-CSF											
Sun (2009) ⁵⁴	(53.45 / 51.4)	75 (51/24)	73 (48/25)	Unspecified	NA	Jianpi Yushen Shengbai Tang, 100 ml, bid, for 10 days+G-CSF, 150 µg, qd, for 5 days	G-CSF, 150 µg, qd, for 5 days	RL	NA	NA	

Zhang (2012) ⁵⁵	41-87	43 (NA)	43 (NA)	Unspecified	GP, DCF, etc.	Shengxue Wan, 6 g, bid, for 10 days+ G-CSF, 200 µg, qd, SC, for 5 days	G-CSF, 200 µg, qd, SC, for 5 days	WBC	3.48 [3.13, 3.83]	NA	
THM vs THM + G-CSF vs G-CSF											
Quo (2007) ⁵⁶	13-82	20 (10/10)	10 (9/11)	22 (10/12)	Breast CA, lung CA, AML, lymphoma	NA	Jianpi Yishen Decoction, 250 ml, bid, for 2 weeks	G-CSF, 150 µg, qd, SC, for 7 days	WBC, ER, NEUT, RL, KPS, CR, RS	THM vs G-CSF [-1.54, 0.38] THM+G-CSF vs G-CSF 1.68 [0.52, 2.84]	THM vs G-CSF 0.31 [0.08, 1.11] THM+G-CSF vs G-CSF 3.38 [0.59, 19.16]
THM vs no treatment											
Yu (2013) ⁵⁷	34-63	32 (0/32)	32 (0/32)	Breast cancer	FAC	Milk Yan Xiao Tang, 175 ml, bid, from 3 days after op for 21 days	-	ER, CR, RS	NA	3.86 [1.33, 11.16]	

Study ID : study identification number, INT : intervention group, CON : control group CTh : chemotherapy regimen, administrated to patients in both intervention and control group before and during the clinical trial; MD : mean difference, Ca : cancer, CI : confidence interval, OR : odds ratio, THM : Traditional herbal medicine, AML : Acute myeloid leukemia, CHOP : cyclophosphamide/vincristine/prednisone/doxorubicin, NP : vinorelbine/cisplatin, FOLFOX : oxaliplatin/5-Fu, DA : cytarabine plus daunorubicin, DCF : docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil, DDP : cisplatin, TP : docetaxel/cisplatin, FAM : 5-fluorouracil/adriamycin/mitomycin, FAC : 5-fluorouracil(5-FU)/adriamycin(doxorubicin)/cyclophosphamide, EP : etoposide/carboplatinum or cisplatin, CTX : cyclophosphamide, GP : gemcitabine/cisplatin, MOPP : mustargen/oncovin/procarbazine/prednisone, MP : melphalan/prednisolone, VDLP : vincristine/daunorubicin/L-asparaginase/prednisone, qd : once daily, bid : twice daily, tid : three times daily, IV : intravenous drip, SC : subcutaneous injection, PO : oral, BW : body weight, ER : effective rate, NEUT : neutrophil count, RL : incidence rate of leucopenia, RN : incidence rate of neutropenia, RS : rate of side effects, TR : recovery time of WBC, KPS : Karnofsky score, CR : curative rate, G-CSF : granulocyte colony stimulating factor, NA : no available data, *P<0.05

Table 9. Pattern Identifications and THM Formulas Used in 42 RCTs

Study ID	Herbal medicine	Form	Pattern	Herbal formulas
THM vs supportive treatment				
Cheng ¹⁶ (2013)	Shengxuebao Heji (生血宝合剂)	Syrup	Consumptive disease (虚劳)	<i>Pleuropterus multiflorus</i> (何首乌), <i>Ligustrum lucidum</i> (女贞子), <i>Mori Fructus</i> (桑椹子), <i>Eclipta prostrata</i> (旱莲草), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍药), <i>Astragali Radix</i> (黄芪), <i>Cibotium barometz</i> (狗脊)
Chu ¹⁷ (2016)	Yiqi Shengbai Tang (益气升白汤)	Decoction	Consumptive disease (虚劳), blood-deficiency (血虚) ⇒ spleen-kidney deficiency (脾肾亏虚), qi-blood deficiency (气血不足),	<i>Astragali Radix</i> (生黄芪), <i>Rehmanniae Radix Preparatdix Preparat</i> (熟地黄), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (党参), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女贞子), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (当归), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黄精), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山药), <i>Cuscutae Semen</i> (菟丝子), <i>Spatholobi Caulis</i> (鸡血藤), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陈皮), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子)

Du ¹⁸ (2014)	<i>Jianpi Yiqi Yangxue Fang</i> (健脾益氣養血方)	Formula	Spleen and kidney deficiency (脾胃虧虛), qi-blood deficiency (氣血虧耗)	<i>Codonopsis Pilosulae Radix</i> (黨蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Notoginseng Radix</i> (參三七), <i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Chinemydis Plastrum</i> (炙龜甲), <i>Hominis Placenta</i> (紫河車), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Rehmanniae Radix</i> (熟地黃), <i>Amomi Fuctus</i> (陽春砂), <i>Citri Pericarpium</i> (陳皮), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (法制半夏), <i>Crataegii Fructus</i> (焦山查), <i>Massa Medicata Fermentata</i> (焦六神曲), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (炒麥芽)
Feng ¹⁹ (2015)	<i>Yiqi Shengbai Tang</i> (益氣升白湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞), blood-deficiency (血虛) ⇒ spleen-kidney deficiency (脾胃虧虛), qi-blood deficiency (氣血不足)	<i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮)
Han ²⁰ (2007)	<i>Fuzheng Guben Tang</i> (自擬扶正固本湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞), blood-deficiency (血虛)	<i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Rehmanniae Radix et Rhizoma Preparata</i> (生熟地黃), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Cistanches Herba</i> (肉蓯蓉), <i>Morindae Radix</i> (巴戟天), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Corni Fructus</i> (山萸肉), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Manititis Squama</i> (炮山甲), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Cimicifugae Rhizoma</i> (升麻), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Hao ²¹ (2015)	<i>Sanhuang Sanxian Tang</i> (三黃三仙湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞), blood-deficiency (血虛)	<i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Scutellariae Radix</i> (黃芩), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Agrimoniae Herba</i> (仙鶴草), <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Epimedi Herba</i> (淫羊藿), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
He ²² (2012)	<i>Guiqi Shengbai Tang</i> (歸芪升白湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞), qi-blood deficiency (氣血兩虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Hou ²³ (2012)	Modified <i>Shiqu Dabu Tang</i> (十全大補湯加減)	Decoction	Consumptive disease (虛勞)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Cinnamomi Cortex Spissus</i> (肉桂), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠: 烱化), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草)
Jin ²⁴ (2012)	<i>Yiqi Yangxue Jianpi Bushen Fang</i> (益氣養血, 健脾補腎方)	Formula	Consumptive disease (虛勞)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Epimedi Herba</i> (仙靈脾), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮)

Li M ²⁵ (2008)	<i>Jianpi Yishen Tang</i> (健脾益腎湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Epimedi Herba</i> (仙靈脾), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Theae Semen Germinatus</i> (穀芽), <i>Hordei Fructus Germinatus</i> (麥芽), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮)
Li P ²⁶ (2008)	Modified <i>Danggui Buxue Tang</i> (當歸補血湯加味)	Decoction	Qi-blood deficiency (氣血兩虛), spleen-kidney deficiency (脾腎兩虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Crataegii Fructus</i> (山楂), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Epimedi Herba</i> (淫羊藿), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
Liu ²⁷ (2008)	<i>Shengbai Tang</i> (升白湯)	Decoction	Spleen-kidney deficiency (脾腎兩虛), qi-blood deficiency (氣血兩虛)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Manititis Squama</i> (炮山甲), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (炒白芍), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Pyrrosiae Folium</i> (石葦), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Liu ²⁸ (2015)	<i>Yiqi Shengsui Tang</i> (益氣生髓湯)	Decoction	Spleen-kidney deficiency (脾腎虧虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Ginseng Radix</i> (紅參), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Cervi Cornus Colla</i> (鹿角膠), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Jujubae Fructus</i> (紅棗), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑)
Ma ²⁹ (2014)	<i>Yangyin Tiansui Fa</i> (養陰填髓法)	Decoction	Consumptive disease (虛勞)	<i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Rehmanniae Radix et Rhizoma Preparata</i> (生熟地黃), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草)
Ni ³⁰ (2010)	<i>Shengxue Tang</i> (升血湯)	Decoction	Spleen-kidney deficiency (脾腎兩虛) qi-blood deficiency (氣血不足)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Ligustrum lucidum</i> (女貞子), <i>Eclipta prostrata</i> (旱蓮草), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Drynariae Rhizoma</i> (骨碎補), <i>Cervi Cornus Colla</i> (鹿角膠), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠: 烱化), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Paeoniae Radix Rubra</i> (赤芍藥), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
Qian ³¹ (2011)	<i>Yangxue Shengbai Tangjiang</i> (養血生白糖漿)	Syrup	Consumptive disease (虛勞, 虛損) qi-yin deficiency (氣陰兩虛)	<i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Astragali Radix</i> (炙黃芪), <i>Rehmanniae Radix Preparata</i> (熟地黃), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (炒白朮), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏)

Shi ³² (2009)	<i>Yiqi Shengbai Tang</i> (自擬益氣升白湯)	Decoction	Spleen-kidney deficiency (脾腎受損), qi-blood deficiency (氣血虧虛)	<i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Epimedi Herba</i> (淫羊藿), <i>Cervi Cornus Colla</i> (鹿角膠), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Pulvis Aconiti Tuberis Purificatum</i> (附子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Cinnamomi Cortex Spissus</i> (肉桂), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
Tian ³³ (2009)	<i>Jiandu Zengxiao Shengbai Tang</i> (減毒增效升白湯)	Decoction	Qi deficiency (中氣虛), blood deficiency (血虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠) etc. (total 13)
Tong ³⁴ (2015)	<i>Ganmai Dazao Tang</i> (甘麥大棗湯)	Decoction	Qi-yin deficiency (氣陰兩虛), spleen health loss (脾失健運)	<i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草), <i>Triticum Cimmatri Semen</i> (浮小麥), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
Wang ³⁵ (2009)	<i>Piwei Tang</i> (脾胃湯)	Decoction	Spleen-stomach weakness (脾胃虛弱)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Amomi Rotundus Fructus</i> (白豆蔻), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Cyperus Rhizoma</i> (香附子), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑)
Wang ³⁶ (2011)	Modified <i>Sancai Fengsui Tang</i> (加味三才封髓湯)	Decoction	Qi-yin deficiency (氣陰兩虛) or blood deficiency (血虧)	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Asparagi Radix</i> (天門冬), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Phellodendri Cortex</i> (黃柏), <i>Amomi Fructus</i> (砂仁), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Glehniae Radix</i> (北沙參), <i>Cistanches Herba</i> (肉蓯蓉), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Schizandrae Fructus</i> (五味子), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Wang ³⁷ (2013)	<i>Shuanghuang Shengbai Keli</i> (雙黃升白顆粒)	Granule	Jing-qi deficiency (精氣虧虛)	<i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Trichosanthis Radix</i> (天花粉), <i>Drynariae Rhizoma</i> (骨碎補) etc.
Wei ³⁸ (2009)	<i>Buxue Shengbai Tang</i> (補血生白湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞), spleen & kidney weakness (脾腎兩虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Corni Fructus</i> (山萸肉), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Cnidii Rhizoma</i> (川芎), <i>Crataegii Fructus</i> (山楂), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
Wu ³⁹ (2010)	<i>Shengbai Tang</i> (升白湯)	Decoction	Qi-blood deficiency (氣血虛弱), spleen-stomach deficiency (脾胃失調), liver-kidney deficiency (肝腎虧損), body fluid deficiency (陰津損傷)	<i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Adenophorae Radix</i> (沙參), <i>Asparagi Radix</i> (天門冬), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Polygoni Multiflori Radix</i> (何首烏), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Oldenlandiae Diffusae Herba</i> (白花蛇舌草), <i>Lonicerae Flos</i> (金銀花), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)

Wu ⁴⁰ (2013)	<i>Shengbai Tang</i> (升白湯)	Decoction	Qi-blood-yin-yang deficiency (氣血陰陽俱虛), spleen-kidney deficiency (脾腎虧虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (炒白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Hominis Placenta</i> (紫河車), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Pyrrosiae Folium</i> (石葦), <i>Manititis Squama</i> (炮穿山甲), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Xie ⁴¹ (2010)	<i>Yiqi Wenyang Tang</i> (益氣溫陽湯)	Decoction	Qi-blood deficiency (氣血虧損), spleen-stomach disharmony (脾胃不和), deficiency of spleen-yang and kidney-yang (脾腎陽虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮), <i>Pinelliae Rhizoma</i> (半夏), <i>Cinnamomi Cortex Spissus</i> (肉桂), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Pogostemi Herba</i> (藿香), <i>Liriopsis Tuber</i> (麥門冬), <i>Epimedi Herba</i> (淫羊藿), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Xu ⁴² (2012)	Modified <i>Sijunzi and Dangguihubuxue Tang</i> (四君子湯與當歸補血湯加味)	Decoction	Spleen & kidney deficiency (脾腎受損), qi-blood deficiency (氣血虧虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
Yu ⁴³ (2011)	<i>Jianpi Bushen Tang</i> (健脾補腎方)	Decoction	Spleen deficiency (脾虛), qi-blood deficiency (氣血不足)	<i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Pseudostellariae Radix</i> (太子參), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (炒白朮), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Jiao Sanxian</i> (焦三仙), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁)
Zhang ⁴⁴ (2009)	<i>Jiyu Shengbai Tang</i> (鯽魚升白湯)	Decoction	Qi-blood deficiency (氣血兩虛), kidney deficiency (腎虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁), <i>Citri Reticulatae Pericarpium</i> (陳皮), <i>Carassii Caro</i> (鯽魚), meat (a dietary regime)
Zhang ⁴⁵ (2010)	<i>Tongbu Sansheng Tang</i> (通補三升湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Rubiae Radix</i> (茜根), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Ginseng Radix</i> (紅蔘), <i>Ganodermae Polyporus</i> (靈芝), <i>Cervi Cornus Colla</i> (鹿角膠), <i>Manititis Squama</i> (穿山甲), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金)
Zhou ⁴⁶ (2017)	Modified <i>Shenlingbaizhu San</i> (參苓白術散加味)	Powder	Blood deficiency (血虛), consumptive disease (虛勞)	<i>Ginseng Radix</i> (人蔘), <i>Dolichoris Semen</i> (白扁豆), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Nelumbinis Semen</i> (蓮子肉), <i>Platycodi Radix</i> (桔梗), <i>Coicis Semen</i> (薏苡仁), <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草)
THM + supportive treatment vs supportive treatment				
Liu ⁴⁷ (2007)	<i>Yiqi Shengbai Tang</i> (益氣升白湯)	Decoction	Consumptive disease (虛勞)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨蔘), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Auriculariae Polyporus</i> (黑木耳), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑)

Liu ⁴⁸ (2012)	Doubled volume of <i>Bazhen Tang</i> (八珍湯의配方)	Decoction	Injured qi (傷氣), consumed jing (耗精), injured blood (損血)	<i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Asini Gelatinum</i> (阿膠), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨參), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Polygoni Cuspidati Rhizoma</i> (虎杖根), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤)
Shi ⁴⁹ (2014)	<i>Yiqi buxue Tang</i> (益氣補血中藥治療)	Decoction	Qi-blood weakness (氣血兩虛), spleen-kidney deficiency (脾腎不足)	<i>Ginseng Radix</i> (紅參), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Rehmanniae Radix</i> (生地黃), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Paeoniae Radix Alba</i> (白芍藥), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> (丹參)
Wu ⁵⁰ (2016)	<i>Ganmai Dazao Tang</i> (甘麥大棗湯)	Decoction	Herbal Toxicity (藥毒)	<i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草), <i>Tritici Cimmati Semen</i> (浮小麥), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗)
THM (powder) vs THM (decoction) vs supportive treatment				
Zeng ⁵¹ (2010)	<i>Guipi Tang</i> <i>Chaowei Yinbian</i> (歸脾湯超微飲片)	Submicron powder	Consumptive disease (虛勞), blood deficiency (血虛)	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Glycyrrhizae Radix</i> (甘草), <i>Aucklandiae Radix</i> (廣木香), <i>Longanae Arillus</i> (龍眼肉), <i>Zizyphi Spinosa Semen</i> (酸棗仁), <i>Polygalae Radix</i> (遠志), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗), <i>Zingiberis Rhizoma Recens</i> (生薑)
THM vs G-CSF				
Li ⁵² (2014)	<i>Buqi Shengbai Tang</i> (補氣生白湯)	Decoction	Qi-blood deficient (氣血虧虛), consumptive disease (虛勞)	<i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨參), <i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (炒白朮), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Rehmanniae Radix Preparat</i> (熟地黃), <i>Dioscoreae Rhizoma</i> (山藥), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Aucklandiae Radix</i> (木香), <i>Zizyphi Fructus</i> (大棗), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草)
Zhang ⁵³ (2007)	Modified <i>Fuzi Lizhong Tang</i> (加味附子理中湯)	Decoction	Spleen yang-kidney yang deficiency (脾腎陽虛)	<i>Pulvis Aconiti Tuberis Purificatum</i> (附子), <i>Zingiberis Rhizoma Siccus</i> (乾薑), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草), <i>Codonopsis Pilosulae</i> (黨參), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Cuscutae Semen</i> (菟絲子), <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁), <i>Hepiali Vermis</i> (冬虫夏草)
THM + G-CSF vs G-CSF				
Sun ⁵⁴ (2009)	<i>Jianpi Yushen Shengbai Tang</i> (健脾益腎升白湯)	Decoction	Spleen yang-kidney yang deficiency (脾腎虧虛)	<i>Astragali Radix</i> (生黃芪), <i>Coicis Semen</i> (生薏苡仁), <i>Phaseoli Semen</i> (赤小豆), <i>Jujubae Fructus</i> (紅棗), <i>Polia Sclerotium</i> (茯苓), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Spatholobi Caulis</i> (鷄血藤), <i>Psoraleae Fructus</i> (補骨脂), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Ginseng Radix</i> (人參), <i>Glycyrrhizae Radix Praeparata</i> (炙甘草), <i>Atractylodis Rhizoma Alba</i> (白朮), <i>Curculiginis Rhizoma</i> (仙茅), <i>Epimedi Herba</i> (仙靈脾)
Zhang ⁵⁵ (2012)	<i>Shengxue Wan</i> (升血丸)	Pill	Consumptive disease (虛勞), spleen-kidney deficiency (脾腎兩虛), qi-blood deficiency (氣血不足),	<i>Astragali Radix</i> (黃芪), <i>Angelicae Gigantis Radix</i> (當歸), <i>Polygonati Rhizoma</i> (黃精), <i>Corni Fructus</i> (山茱萸), <i>Lycii Fructus</i> (枸杞子), <i>Ligustri Lucidi Fructus</i> (女貞子), <i>Chinemydis Gelatina</i> (龜板膠), <i>Galli Stomachichum Corium</i> (鷄內金), <i>Amomi Fuctus</i> (砂仁), <i>Jiao Sanxian</i> (焦三仙), <i>Ponciri Fructus Pericarpium</i> (枳殼), <i>Aucklandiae Radix</i> (廣木香), <i>Forsythiae Fructus</i> (連翹)
THM vs THM+G-CSF vs G-CSF				

Quo ⁵⁶ (2007)	Jianpi Yishen Tang (健脾益腎方)	Decoction	Spleen-kidney deficiency (脾腎虛損)	Codonopsis Pilosulae (黨蔘) (or Panacis Quinquefolii Radix (西洋蔘), Atractylodis Rhizoma Alba (白朮), Astragali Radix (黃芪), Angelicae Gigantis Radix (當歸), Spatholobi Caulis (鷄血藤), Polygonati Rhizoma (黃精), Lycii Fructus (枸杞子), Cuscutae Semen (菟絲子), Coicis Semen (薏苡仁), Forsythiae Fructus (連翹), Saposhnikovia Radix (防風), Polyporus (豬苓), Galli Stomachichum Corium (鷄內金), Amomi Fuctus (砂仁), Lycopi Herba (澤蘭), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹蔘), Raphani Semen (炒萊菔子), Rehmanniae Radix (生地), Theae Semen Germinatus (炒穀芽), Hordei Fructus Germinatus (炒麥芽), Glycyrrhizae Radix (甘草)
-----------------------------	-------------------------------	-----------	------------------------------------	---

THM vs no treatment

Yu ⁵⁷ (2013)	Milk Yan Xiao Tang (乳岩消湯)	Decoction	Injured body fluid-qi (傷津耗氣), stasis of blood and phelgm (久病則致瘀生痰)	Lycii Fructus (枸杞子), Ligustri Lucidi Fructus (女貞子), Glycyrrhizae Radix (甘草), Cuscutae Semen (菟絲子), Scrophulariae Radix (玄蔘), Polygonati Rhizoma (黃精), Polia Sclerotium (茯苓), Zedoariae Rhizoma (莪朮), Astragali Radix (黃芪), Coicis Semen (薏苡仁), Codonopsis Pilosulae (黨蔘), Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草)
----------------------------	------------------------------	-----------	---	---

* Jiao Sanxian (焦三仙) : Jiao Sanxian은 학명이 아닌 중의어 표기로, 山楂, 神曲, 麥芽를 묶은 것을 의미한다.

Table 10. Frequency of Herbal Medicine

Frequency	Herbal medicine (frequency)
>26	Astragali Radix (黃芪) (37), Angelicae Gigantis Radix (當歸) (30), Atractylodis Rhizoma Alba (白朮) (29)
21-25	Codonopsis Pilosulae (黨蔘) (22), Glycyrrhizae Radix (甘草) (22), Ligustri Lucidi Fructus (女貞子) (22), Spatholobi Caulis (鷄血藤) (21)
16-20	Lycii Fructus (枸杞子) (20), Polia Sclerotium (茯苓) (16),
11-15	Polygonati Rhizoma (黃精) (14), Asini Gelatinum (阿膠) (12), Cuscutae Semen (菟絲子) (11)
6-10	Ginseng Radix (人蔘/紅蔘) (10), Rehmanniae Radix Preparat (熟地黃) (10), Amomi Fuctus (砂仁) (9), Citri Reticulatae Pericarpium (陳皮) (9), Corni Fructus (山萸肉) (9), Dioscoreae Rhizoma (山藥) (9), Paeoniae Radix Alba (白芍藥) (9), Zizyphi Fructus (大棗) (9), Coicis Semen (薏苡仁) (7), Epimedi Herba (仙靈脾/淫羊藿) (7), Psoralea Fructus (補骨脂) (7), Galli Stomachichum Corium (鷄內金) (6), Polygoni Multiflori Radix (何首烏) (6), Pseudostellariae Radix (太子蔘) (6)
2-5	Cervi Cornus Colla (鹿角膠) (4), Manititis Squama (炮山甲) (4), Zingiberis Rhizoma Recens (生薑) (4), Aucklandiae Radix ((廣)木香) (3), Cinnamomi Cnidii Rhizoma (川芎) (3), Cortex Spissus (肉桂) (3), Crataegii Fructus (山楂) (3), Hordei Fructus Germinatus (麥芽) (3), Pinelliae Rhizoma (半夏) (3), Rehmanniae Radix (生地黃) (3), Asparagi Radix (天門冬) (2), Cistanches Herba (肉蓯蓉) (2), Curculiginis Rhizoma (仙茅) (2), Eclipta prostrata (旱蓮草) (2), Forsythiae Fructus (連翹) (2), Hominis Placenta (紫河車) (2), Jiao Sanxian (焦三仙) (2), Jujubae Fructus (紅棗) (2), Oldenlandiae Diffusae Herba (白花蛇舌草) (2), Paeoniae Radix Rubra (赤芍藥) (2), Pulvis Aconiti Tuberis Purificatum (附子) (2), Pyrosiae Folium (石葦) (2), Rehmanniae Radix et Rhizoma Preparata (生熟地黃) (2), Salviae Miltiorrhizae Radix (丹蔘) (2), Theae Semen Germinatus (穀芽) (2), Tritici Cimmatri Semen (浮小麥) (2), Zingiberis Rhizoma Siccus (乾薑) (2)
1	Adenophorae Radix (沙蔘), Agrimoniae Herba (仙鶴草), Amomi Rotundus Fructus (白豆蔻), Auriculariae Polyporus (黑木耳), Carassii Caro (鯽魚), Cibotium barometz (狗脊), Dolichoris Semen (白扁豆), Drynariae Rhizoma (骨碎補), Ganodermae Polyporus (靈芝), Glehniae Radix (北沙蔘), Cyperi Rhizoma (香附子), Hepiali Vermis (冬蟲夏草), Cimicifugae Rhizoma (升麻), Liriopsis Tuber (麥門冬), Longanae Arillus (龍眼肉), Lonicerae Flos (金銀花), Lycopi Herba (澤蘭), Massa Medicata Fermentata (神曲), Mori Fructus (桑椹子), Morindae Radix (巴戟天), Nelumbinis Semen (蓮子肉), Notoginseng Radix (參三七), Phaseoli Semen (赤小豆), Phellodendri Cortex (黃柏), Platycodi Radix (桔梗), Pogostemi Herba (藿香), Polygalae Radix (遠志), Polygoni Cuspidati Rhizoma (虎杖根), Ponciri Fructus Pericarpium (枳殼), Raphani Semen (炒萊菔子), Rubiae Radix (茜根), Schizandrae Fructus (五味子), Scutellariae Radix (黃芩), Saposhnikovia Radix (防風), Trichosanthis Radix (天花粉), Zedoariae Rhizoma (莪朮), Zizyphi Spinosae Semen (酸棗仁)

2) 정량적 분석

(1) 변증의 경향성

선정된 42개의 문헌에서 모두 변증을 제시하였으며, 이중 10개(23.8%)의 연구에서 증상에 따른 구체적 변증과 그에 따른 약물 가감의 내용을 제시하였다. 항암요도 백혈구감소증에 대해서는 '감소증'이라는 단어가 시사하듯, 한의학에서 손상 받거나 타고난 바가 부족하여 병을 물리칠 힘이 없다는 '虛'의 개념을 1개를 제외한 나머지 연구에서 모두 포함하였으며, 그 중에서도 구체적 병증으로 정의된 '허로(虛勞)'를 변증으로 하는 연구는 18편으로 많은 부분(43.90%)을 차지하였다. 또한 한의학에서 증상을 분류하는 기준 중 하나인 '오장(五臟)'의 관점을 내포한 22개의 연구 중에서는 '비(脾)'와 '신(腎)'이 함께 작용한다고 분류한 경우가 가장 많았다.

(2) 처방의 경향성

37편의 연구에서 탕(湯)의 형태를 사용하였고, 2편에서 산(散)의 형태, 2편에서 시럽형태, 1편에서는 과립(散), 1편에서는 환(丸) 형태의 한약을 사용하였다. 사용된 한약처방 중 2회 이상 사용된 한약 처방은 승백탕류(升白湯類)(익기(益氣)(n=4), 승백탕(n=3), 쌍황(雙黃), 황기(黃芪), 붕어(鯽魚), 건비익신(健脾益腎)(각, n=1)), 건비익(보)신방류(健脾益(補)腎方類)(n=4), 생백탕류(生白湯類)(보기(補氣), 보혈(補血), 양혈(養血)(각, n=1)), 감맥대조탕(甘麥大棗湯)(n=2), 승혈탕/환(升血湯/丸)(n=2)의 순으로 나타나, 감소된 백혈구를 증가시킨다는 의미의 승백탕류(n=11)의 처방과, 오장의 변증 중 가장 많은 빈도를 차지했던 '비(脾)'와 '신(腎)'의 허증을 보충하는 의미의 건비익신방류(n=4)가 다 빈도로 사용됨을 알 수 있다.

(3) 약물(한약재)의 경향성

90가지의 한약재가 사용되었으며, 25회 이상 등장하는 한약재는 황기(黃芪), 백출(白朮), 당귀(當歸)의 3가지 약재였고, 21회 이상 등장하는 한약재는 당삼(黨蔘), 감초(甘草), 여정자(女貞子), 계혈

등(鷄血藤)이며, 15회 이상 등장하는 약재는 구기자(枸杞子), 복령(茯苓) 순이었다. 이외 다용되는 약재는 그림에 제시된 바와 같다(Fig. 3).

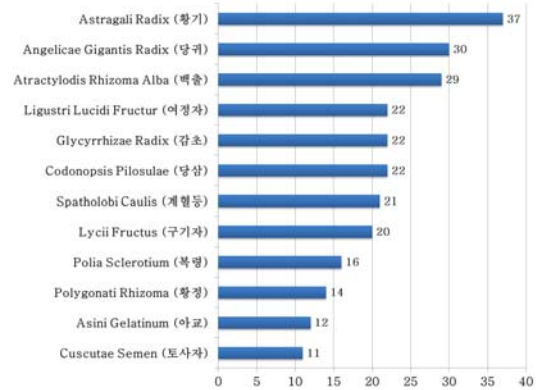


Fig. 3. Distribution of THM formulas on included RCTs (frequency>10).

3) 메타 분석

선정된 42개 연구 중 유효율 혹은 백혈구 수 변화를 결과변수로 가지지 않은 1편⁵⁴을 제외하고 중재에 따라 하위그룹으로 분류하여 시행한 메타분석의 결과는 Table 11에 제시되어 있다.

(1) 유효율(Effective rate)

유효성을 평가하기 위한 양적 합성에 포함된 연구는 총 36편이 포함되었으며, 중재의 유형에 따라 하위그룹으로 나뉘어졌다. Quo⁵⁵의 연구는 3-arm study로 THM vs G-CSF와 THM + G-CSF vs G-CSF의 하위그룹의 항목에 따라 결과 값을 나누어 분석하였으며, Zeng⁴⁸의 연구는 더욱 효과적인 한약제제를 찾기 위해 THM(산제) vs THM(탕약) vs supportive treatment로 구성된 3-arm study로 이 중 효과크기가 큰 powder 제형의 한약과 지지요법을 비교한 연구로 간주하여 해당 하위그룹에 포함시켜 비교 분석하였다.

① THM vs supportive treatment(n=28)(Fig. 4)

총 28편의 RCT 연구가 포함되었으며, 한약치료군은 지지요법이 이루어진 대조군에 비해 백혈구

감소증 치료의 유효율에 유의미한 효과를 보였다 (N=2673, OR: 5.05, 95% CI: 3.60 to 7.08, $p<0.0001$, heterogeneity : $\chi^2=57.9$, $p=0.00005$ $I^2=53\%$). 대조군인 지지요법은 leucogen, batilol, Vt B4, creatinine, rubidate 등의 단독 혹은 복합제제를 포함하는데, 대조군별 하위그룹으로 다시 나누어 효과크기를 산출하였을 때, leucogen과 batilol복합제제를 사용한 대조군에서는 $I^2=58\%$ 로 이질성이 높았으나, 나머지 하위 그룹에서는 모두 $I^2<10\%$ 로 이질성이 상당히 감소하는 결과를 얻을 수 있었다.

i. supportive treatment: leucogen(n=8)

8편^{16,17,19,27,31,41,43,46}의 연구가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 지지요법 중 leucogen(2-(α -phenyl- α -ethoxycarbonyl-methyl) thiazolidine-4-carboxylic acid)을 복용한 대조군에 비해 치료유효율에서 통계학적으로 유의미한 결과를 보였다(N=877, OR: 4.07, 95% CI: 2.78 to 5.97, $p<0.00001$, $I^2=6\%$).

ii. supportive treatment: leucogen+batilol(n=7)

7편의 연구^{20,21,33,36,38,39,45}가 포함되었으며, Hao²¹의 연구를 제외한 나머지 연구에서 한약을 복용한 치료군이 leucogen과 batilol(3-octadecyl alkoxy-1, 2-propylene glycol)을 병용 투여한 대조군에 비해 치료 유효율이 높았으며, 통계학적으로 유의미하였으나 연구 간의 이질성은 높았다(N=626, OR: 3.40, 95% CI: 1.60 to 7.24, $p=0.001$, $I^2=58\%$).

iii. supportive treatment: batilol(n=3)

3편의 연구^{25,31,34}가 포함되었으며, 한약을 복용한

치료군이 batilol을 투여한 대조군에 비해 치료유효율은 통계학적으로 유의미하게 현저히 높았으며, 세 연구 간의 이질성은 없었다(N=248, OR: 19.87, 95% CI: 7.98 to 49.47, $p<0.0001$, $I^2=0\%$).

iv. supportive treatment: leucogen+batilol+Vt B4(n=2)

2편^{30,40}의 연구가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 leucogen, batilol, Vt B4(6-aminopurine phosphate)를 병용투여한 대조군에 비해 치료 유효율이 통계학적으로 유의성 있게 높았다(N=258, OR: 26.35, 95% CI: 10.97 to 63.29, $p<0.00001$, $I^2=7\%$).

v. supportive treatment: leucogen+Vt B4(n=1)

1편의 연구⁴⁴에서 지유승백탕(鯽魚升白湯)을 처방하고 지지요법으로 leucogen과 Vt B4를 함께 복용한 군과 비교한 연구결과 한약으로 치료한 집단의 유효율이 통계적으로 유의성 있게 높았다(N=54, OR: 20.80, 95% CI: 2.46 to 176.20, $p=0.008$).

② THM + supportive treatment vs supportive treatment(n=4)(Fig. 5)

4편의 연구 중에서 2편^{47,50}이 공통으로 한약과 batilol을 복합 투여하였고, 하나의 연구⁴⁸에서 한약과 leucogen, batilol, rubidate를, 하나의 연구⁴⁹에서 leucogen, batilol, Vt B4를 한약과 병용투여하고, 각각 동일한 지지요법을 적용한 대조군과 비교한 연구에서 치료군의 치료 유효율이 통계학적으로 유의미하게 높으며, 연구간 이질성은 없었다(N=277, OR: 5.39, 95% CI: 2.75 to 10.58, $p<0.00001$, $I^2=0\%$).

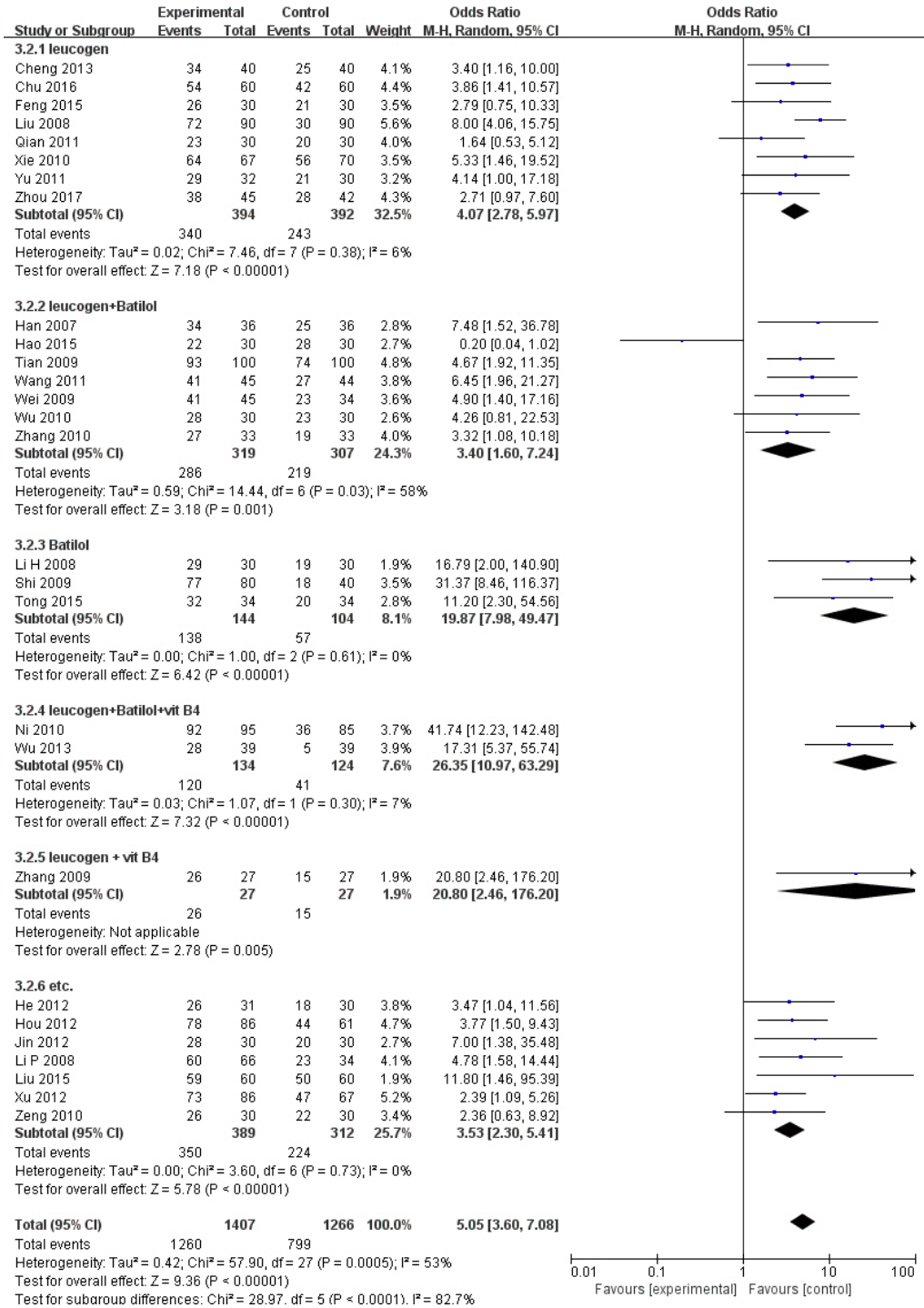


Fig. 4. Forest plot : THM vs supportive treatment, outcome : effective rate [confidence rate].

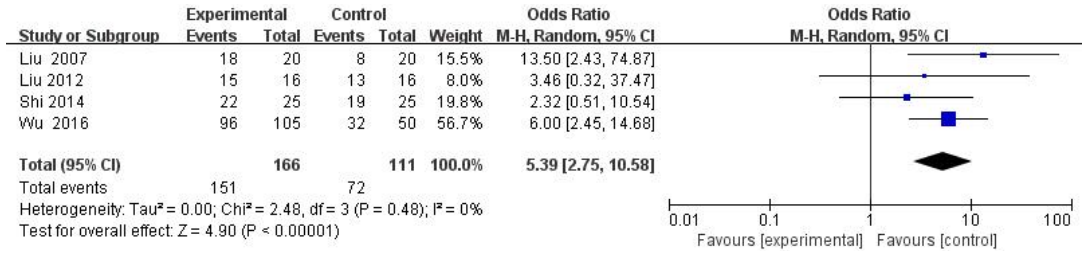


Fig. 5. Forest plot : THM + supportive treatment vs supportive treatment, outcome : effective rate [confidence interval].

③ THM vs G-CSF(n=3)(Fig. 6)

3편의 RCT 연구가 포함되었다. 이 중 2편의 연구^{52,53}는 2-arm study로 였으며 Li⁵²는 환자를 대상으로 보기생백탕(補氣生白湯)을, Zhang⁵³은 가미부자이중탕(加味附子理中湯)을 처방한 연구이며, 나머지 한편⁵⁶은 한약 치료와 한약+ G-CSF 치료, 그리고 G-CSF 치료를 비교한 3-arm study 연구로

건비익신방(健脾益腎方)이 적용되었다. 이 중 한약+ G-CSF치료와 G-CSF 치료를 비교하기 위해 해당 결과만을 추출하여 분석하였으며, 세 연구의 한약 치료군은 G-CSF 단독 치료군에 비해 치료 유효율이 더 높았으나, 통계적으로 유의미하지 않았으며, 이질성 역시 높았다(N=273, OR: 0.84, 95% CI: 0.35 to 1.99, p=0.68, I²=50%).

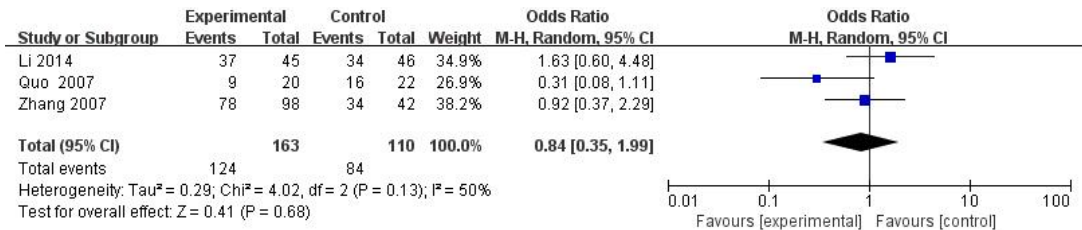


Fig. 6. Forest plot : THM vs G-CSF, outcome : effective rate [confidence intervals].

④ THM + G-CSF vs G-CSF(n=1)(Fig. 7)

1편의 RCT 연구⁵⁶가 포함되었다. 한약치료와 한약, G-CSF 병용 치료, 그리고 G-CSF 단독 치료를 비교한 3-arm study 연구로 한약, G-CSF 병용 치료와 G-CSF 단독 치료를 비교하기 위해 해당 결과를 추출하여 분석하였으며 한약과 G-CSF 병용 치료군이 G-CSF 단독 치료 모두 치료군의 백혈구 감소증 치료 유효율이 더 높았으나, 통계적으로 유의미하지 않았다(N=42, OR: 3.38, 95% CI: 0.59

to 19.16, p=0.17).

⑤ THM vs no treatment(n=1)(Fig. 8)

1편의 RCT 연구⁵⁷가 포함되었다. 한약치료와 무처치군의 비교한 연구에서 유방암 환자를 대상으로 유암소탕(乳癥消湯)을 처방한 치료군의 백혈구 감소증 치료 유효율이 무 처치군에 비해 현저히 더 높았으며, 통계적으로도 유의미하였다(N=42, OR: 3.86, 95% CI: 1.33 to 11.16, p=0.01).

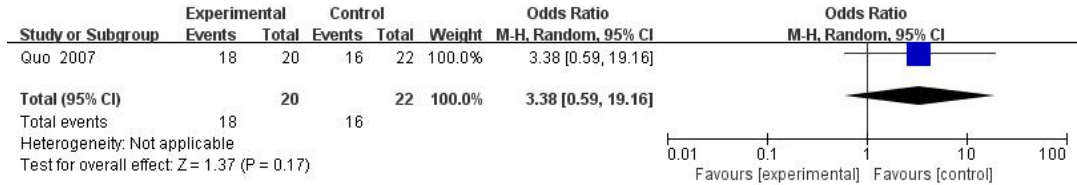


Fig. 7. Forest plot : THM + G-CSF vs G-CSF, outcome : effective rate [confidence intervals].

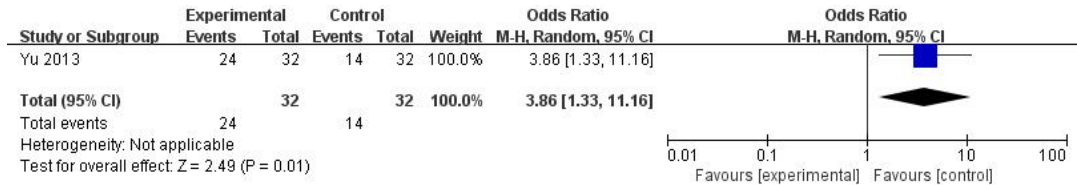


Fig. 8. Forest plot : THM + no treatment, outcome : effective rate [confidence intervals].

(2) 백혈구 수(WBC count)(Table 11)

백혈구감소증에 대한 한약의 효과를 확인할 수 있는 가장 우선되는 지표는, 치료 전 후의 백혈구 수 변화이다. 총 24편의 연구가 포함되었으며 2편의 3-arm study 연구는 유효성 평가 시와 동일한 방법으로 분류하여 비교 분석하였다.

① THM vs supportive treatment(n=19)

총 19편의 연구가 포함되었으며, 한약 치료군은 지지 요법이 이루어진 대조군에 비해 백혈구 수 증가에 유의미한 효과를 보였다. 지지요법은 leucogen, batilol, Vt B4, creatinine, rubidate의 단독 혹은 복합제제를 포함하는데, 대조군별 하위그룹으로 다시 나누어 효과크기를 알아보았으나, 연구간 이질성에 있어 현저한 변화는 없었다(N=1836, MD: 1.09, 95% CI, 0.76 to 1.41; p<0.0001, heterogeneity : $\chi^2=613.97$, $I^2=97\%$).

i. supportive treatment: leucogen(n=7)

7편^{16-19,37,43,46}의 연구가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 지지요법 중 leucogen(2-(α -phenyl- α -ethoxycarbonyl-methyl) thiazolidine-4-carboxylic acid)을 복용한 대조군에 비해 치료 후 백혈구수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 높았으나, 연구 간의 이질성은 매우 높았다(N=612, MD: 0.72, 95% CI: 0.48 to 0.96, p<0.0001, $I^2=79\%$).

ii. supportive treatment: leucogen+batilol(n=6)
6편^{20,21,33,36,39,45}의 연구가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 지지요법 중 leucogen과 batilol(3-octadecyl alkoxy-1, 2-propylene glycol)을 병용 투여한 대조군에 비해 치료 후 백혈구수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 현저히 높았으나, 연구간 이질성은 크게 나타났다(N=475, MD: 1.14, 95% CI: 0.80 to 1.48, p<0.00001, $I^2=80\%$).

iii. supportive treatment: batilol(n=3)

3편^{25,29,34}의 연구가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 batilol을 투여한 대조군에 비해 치료 후 백혈구수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 높았으나, 연구간 이질성은 컸다(N=229, MD: 1.16, 95% CI: 0.56 to 1.76, p<0.0001, $I^2=71\%$).

iv. supportive treatment: leucogen+batilol+Vt B4(n=2)

2편의 연구^{30,35}가 포함되었으며, 한약을 복용한 치료군이 leucogen, batilol, Vt B4(6-aminopurine phosphate)를 병용투여한대조군에 비해 치료 후 백혈구수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 높았으나, 연구간 이질성은 매우 크게 나타났다(N=390, MD: 2.11, 95% CI: 1.72 to 2.50, p<0.00001, $I^2=95\%$).

v. supportive treatment: leucogen+Vt B4(n=2)

1편⁴⁴의 연구에서, 지유승백탕(鯽魚升白湯)을 처

방하고 지지요법으로 leucogen과 Vt B4를 함께 복용한 군과 비교한 연구결과 한약으로 치료한 집단의 백혈구수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 높았다(N=54, MD: 0.73, 95% CI: 0.48 to 0.98, p<0.00001).

② THM + supportive treatment vs supportive treatment(n=2)

2편^{47,50}의 연구에서 공통으로 한약과 batilol을 복합 투여한 치료군과 batilol 단독 복용한 대조군을 비교하였으며, 두 연구 모두 한약, batilol 복합군에서 백혈구 수의 평균치가 통계학적으로 유의성 있게 높았다(n=195: MD, 0.43; M-H, Random, 95% CI, 0.23 to 0.62; p<0.0001; $\chi^2=0.11$, P=0.74, $I^2=0\%$).

③ THM + G-CSF vs G-CSF(n=2)

2편^{55,56}의 연구 중 Quo⁵⁶의 연구에서는 한약과 G-CSF 복합군이 G-CSF 단독군보다 백혈구 수의 평균치가 높았으나, Zhang⁵⁵의 연구에서는 G-CSF 단독군에서 백혈구 수의 평균치가 더 높게 나타났으며 통계학적으로 유의미하였으나 연구 간 이질성은 높았다(MD: -3.19, 95% CI: -3.54 to 0-2.85, p<0.00001, $I^2=95\%$).

④ THM vs G-CSF(n=2)

2편^{52,56}의 연구가 포함되었으나, 두 연구 모두 한약을 복용한 치료군에 비해 G-CSF 단독군에서 치료 후 백혈구 평균치가 더 높게 나타났다(MD: -3.19, 95% CI: -3.54 to 0-2.85, p<0.00001, $I^2=95\%$).

Table 11. Meta-analysis and Pooled Results of the Main Outcome from Included Studies

Comparison*	Included studies (n)	Sample size (N)	Effect size	P value	Heterogeneity		NNT
					I^2 (%)	P value	
Effective rate (OR [95% CI])							
THM vs supportive treatment	28 ^{16,17,19-28,30-34,36-46}	2673	4.98 [3.57, 6.96]	<0.00001	56.97	0.0006	
Leucogen	8 ^{16,17,19,27,31,41,43,46}	877	4.07 [2.78, 5.97]	<0.00001	6	0.38	4.55 [3.23, 7.69]
Leucogen + batilol	7 ^{20,21,33,36,38,39,45}	626	3.40 [1.60, 7.24]	0.001	58	0.03	5.88 [3.57, 16.67]
Batilol	3 ^{25,31,34}	248	19.87 [7.98, 49.47]	<0.00001	0	0.61	2.44 [1.92, 3.45]
Leucogen + batilol + Vt B4	2 ^{30,40}	258	26.35 [10.97, 63.29]	<0.00001	7	0.30	1.79 [1.54, 2.17]
Leucogen + Vt B4	1 ⁴⁴	54	17.88 [2.10, 151.89]	0.008	-	-	2.70 [1.75, 5.88]
THM + supportive treatment vs supportive treatment	4 ⁴⁷⁻⁵⁰	277	5.39 [2.75, 10.58]	<0.00001	0	0.48	4.00 [2.50, 10.00]
THM vs G-CSF	3 ^{52,53,56}	273	0.84 [0.35, 1.99]	0.68	50	0.13	-33.33 [7.69, -5.00]
THM + G-CSF vs G-CSF	1 ⁵⁶	42	3.38 [0.59, 19.16]	0.17	-	-	5.88 [2.50, -16.67]
THM vs no treatment	1 ⁵⁷	64	3.86 [1.33, 11.16]	0.01	-	-	3.23 [1.85, 12.50]
WBC count (MD [95% CI])							
THM vs supportive treatment	19 ^{16-20,25,29,30,33-37,39,43-46}	1836	1.09 [0.76, 1.41]	<0.00001	97	<0.00001	NA

Leucogen	7 ^{16-19,37,43,46}	612	0.72 [0.48, 0.96]	<0.00001	79	<0.00001	NA
Leucogen + batilol	6 ^{20,21,33,36,39,45}	475	1.14 [0.80, 1.48]	<0.00001	80	0.0002	NA
Batilol	3 ^{26,29,34}	229	1.16 [0.56, 1.76]	0.0001	71	0.03	NA
Leucogen + batilol + Vt B4	2 ^{30,35}	390	2.11 [1.72, 2.50]	<0.00001	95	<0.00001	NA
Leucogen + Vt B4	1 ⁴⁴	54	0.73 [0.48, 0.98]	<0.00001	-	-	NA
THM + supportive treatment vs supportive treatment	2 ^{47,50}	195	0.43 [0.23, 0.62]	<0.0001	0	0.74	NA
THM vs G-CSF	2 ^{52,56}	133	-0.97 [-1.13, -0.81]	<0.00001	0	0.42	NA
THM + G-CSF vs G-CSF	2 ^{55,56}	118	2.67 [0.91, 4.42]	0.003	88	0.004	NA

NNT : number needed to treat, G-CSF : granulocyte colony stimulating factor, THM : traditional herbal medicine, MD : mean difference, CI : confidence interval, OR : odds ratio, WBC : white blood cell, KPS : score Karnofsky score, vs : versus, NA : no available data

* Chemotherapy was administrated to patients in both intervention and control groups before and during the clinical trial.

IV. 고찰

유효성을 평가하기 위해 8개의 데이터베이스로부터 추출된 문헌 중 42개의 RCT 연구를 분석한 결과는 다음과 같다.

첫째, 한약 단독치료는 지지요법에 비해 백혈구 감소증에 효과적이라는 근거가 있다. 둘째, 한약과 지지요법을 병행하는 경우는 지지요법만 이루어지는 경우에 비해 백혈구감소증에 유의미한 효과가 있다. 셋째, 한약 단독 혹은 한약과 G-CSF를 복합 투여하는 경우, G-CSF 단독 치료에 비해 효과 있음을 입증하기 힘들었다. 넷째, 부작용에 대해서 42편의 연구중 5편(11.90%)에서 보고하였으나, 이상반응의 정도는 경미하였으며, 이는 한약 치료가 양약에 비하여 안전하며 심각한 부작용을 발생하지 않는다는 것을 보여준다.

본 연구는 다음과 같은 강점이 있다. 첫째, 항암 화학 후 백혈구감소증 환자에게 대한 한약의 효과를 무작위 배정을 통해 대조군과 비교 조사하였다.

둘째, 선정된 연구에 제시된 한약은 모두 변증에 따라 선별된 것으로, 변증은 '허로(虛勞)'를 바탕으로, '비(脾)'와 '신(腎)'의 허증(虛證)으로 구체화하는 경향성을 보였다. 대부분의 연구에서는 한의학의 '腎爲先天之本, 精血生化之根'과 '脾胃爲後天之本, 氣血生化之源'이라는 원리를 바탕으로⁴³으로 화학항암 이후 발생한 골수억제 반응 중 하나인 백혈구 감소증을 소모성 병리기전으로 보고 선천적으로 타고나고, 후천적으로 우리 몸에서 만들어 지는 물질이 손상되고 부족한 상태로 간주하였다고 볼 수 있다. 셋째, 다빈도 약재를 위주로 살펴 볼 때 보기(補氣), 보음(補陰), 補血(보혈) 위주의 약물이 가장 많이 포함됨을 알 수 있다. 넷째, 선정된 42개의 연구에 대해 유효율, 백혈구수에 대해 2가지 유형의 메타분석이 이루어졌다. 결론적으로 지지요법과 무 처치에 비해 한약치료 혹은 한약과 지지요법의 병행치료는 백혈구감소증에 유의미한 효과가 있다. 다만 각 분석별 이질성은 높은 편에 속하였는데, 이질성의 해소를 위해 지지요법의 유형에 따라 하

위그룹으로 재분류하여 분석하였으나 유의미한 차이를 발견할 수 없었다. G-CSF 처치에 대해서는 한약단독 혹은 한약과 G-CSF 복합치료 모두 유의미한 효과를 입증할 증거가 충분하지 못하였다.

본 연구는 다음과 같은 한계를 지닌다. 첫째, 시간과 인력의 한계상 검색어 선정 과정이 엄밀하지 못하였으며, 초기 검색시에 캡슐(capsule) 제형을 포함했으나, 연구 과정에서 국내 실정에 맞지 않아 문헌 선정 이후 탈락시킨 바 있다. 둘째, 42개의 연구에 대한 비뚤림 위험에 대해서, 대부분의 연구에 할당 은닉은 시행되지 않았으며, 한약이라는 제제의 특성상 눈가림 배정이 이루어지기 어려워 비뚤림의 위험이 높아 일반화하기에는 근거 자료로서 불충분한 측면이 있다. 플라시보 한약의 개발을 통한 눈가림의 구현은 향후 한약과 관련된 무작위 배정 시험에서 필수적인 요소이다. 눈가림을 차치하고라도, 배정순서의 은폐 방법의 구체적 보고, 탈락자 보고와 타당한 이유 제시, 연구 프로토콜의 명시화로 결과 누락의 방지 등의 방법으로 비뚤림을 최소화하여 높은 질의 임상연구가 이루어 질 수 있도록 노력이 필요하다. 셋째, 각 RCT 연구에 포함된 암종과 통상 항암화학치료가 이질적이고, 항암화학약물에 따라 백혈구감소증을 발생시키는 정도와 그 기전이 다르므로, 한약이 어떠한 매커니즘으로 효과 있는지 설명하기 어렵다. 또한, 변증에 따른 한약이 적용되었다 하더라도 한약 역시 같은 변증에 대해 다른 약물이 처방되거나 포함된 구성약물의 차이가 있어 구체적으로 어떠한 한약 혹은 약물이 백혈구감소증에 대해 효과를 보이는 지에 대해서는 판단하기 힘든 문제가 있다. 넷째, 다수의 연구들은 부작용을 보고하지 않거나 모호하게 보고하였다. 다섯째, 본 연구에 선정된 42개의 연구는 모두 중국어를 이용하여 중국에서 출판된 문헌으로 언어 해석의 문제로 인한 언어편향이 존재할 가능성이 있다.

V. 결론

양약을 통한 지지적 치료에 비해 한약치료 혹은 한약과 지지요법의 병행 치료는 항암유도 백혈구 감소 환자의 백혈구 수 회복에 유의미한 효과가 있으며, 또한 한약의 이상반응은 양약에 비해 낮다. 이와 같은 결과는 항암유도 백혈구감소증에 대한 임상적 효과를 입증할 뿐만 아니라, 또한 임상에서 항암치료 이후 한의치료를 단독으로 혹은 기존에 복용하던 지지요법으로서 양약과 한약을 같이 복용할 때 낮은 부작용으로, 높은 치료효과를 기대할 수 있다는 점을 시사한다. 단, 한약과 화학요법 및 양약사이의 상호 작용에 대한 추가적인 약리학적 연구가 수행될 필요가 있을 것이다. 향후 본 연구를 토대로 항암유발 백혈구감소증에 대한 한약처방이 적극적으로 이루어지는 발판이 되기를 바라며, 임상 진료 지침의 확립을 통해 국내 한의학의 실정에 맞는 효과적 치료법으로서 한약이 활용될 수 있기를 기대한다.

참고문헌

1. 통계청 사망원인통계(2017.9.22.).
2. Toru A. Immunological Revolution. Seoul: Bukwang publishing; 2003, p. 26-30.
3. Kang HJ, Park SJ, Cho CK, Lee YW, Yoo HS. Recovery from chemotherapy induced neutropenia treated with Samul-tanggambang. *J Physiol & Pathol Korean Med* 2015;29(1):85-9.
4. Jung JM. Current Status of Cancer Therapy Research in Contemporary China. *Journal of Korean oriental internal medicine* 1995;16(2):9-16.
5. Sung HJ, Youn YS, Hong SB, Lim SY, Kim JH. Studies on the Combination of Eastern and Western Medicine(I). Seoul: Korean Institute of Oriental Medicine; 2000, p. 27.

6. Han IS. The effects of Atragali Radix on Cyclophosphamide induced leukocytopenia. *The school of Korean medicine Sangji University* 2006:31.
7. Cho HJ. The effects of Pre & Post Astragali Radix extracts administration on reducing leukopenia induced by cyclophosphamide. *The school of Korean medicine Kyung-hee University* 2006:35.
8. Jang JM. The effects of Atragali Radix on Cyclophosphamide-induced leucopenia. *Korean Journal of Oriental preventive medical society* 2006;10(1):13-32, 57.
9. Yoo JY. The effect of Dansam Samul Tang on Hematopoiesis. *The school of Korean medicine Kyung-hee University* 2002:57.
10. Seo IW. Effect of Kamikaekyuktang on impaired hematopoiesis in cyclophosphamide treated mice. *Department of East-West medical science of Kyunghee University* 2010:37.
11. Lee JH. Clinical Effectiveness of Acupuncture in the Treatment of Chemotherapy-induced leukopenia : a systematic review. *The school of Korean medicine Pusan National University* 2017:44.
12. Sun SH, Ko SG, Jung YS, Bu SA, Park KH. A Bibliographical Study of Chinese Medical Journals regarding the treatment of leucopenia occurred after Radiotherapy and chemotherapy treatment of Cancer patients. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2002;23(1):117-22.
13. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang HB, Son HJ, et al. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2011, p. 64.
14. Lee JY. Meta-analysis. *Korean Journal of Endocrinology* 2008;23(6):361-78.
15. U.S Department of Health and Human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 ; 2009. p. 42 Available from: URL: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
16. Cheng WM. Clinical observation of Shengxuebao Mixture in treating leukopenia after chemotherapy. *International Journal of Laboratory Medicine* 2013;34(16):2185-6.
17. Chu J. Clinical observation on treating leucopenia after chemotherapy with the Yiqi Shengbai decoction. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2016;35(8):117-8.
18. Du XY. Clinical Research on Treat Bone Marrow Suppression because of Chemotherapy in Colorectal Cancer Patients with Jianpi Yiqi Yangxue recipe. *Nanjing University of Chinese Medicine* 2014:T2013137.
19. Feng SL, He CH. Clinical study of Yiqi Shengbai Decoction in the treatment of leukopenia after chemotherapy of breast cancer. *China modern medicine* 2015;22(19):144-5.
20. Han X. Fuzheng Guben treatment of leukopenia after radiotherapy and chemotherapy in 36 cases. *Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine* 2007;25(10):69-70.
21. Hao HJ, Hao GJ. Sanhuang Sanxian Tang in the treatment of leukopenia in 30 cases. *Henan Traditional Chinese Medicine* 2015;35(9):2147-8.
22. He CL, Zhang YZ, Dong CH, Wang ZZ, Tian ZL, Deng XN, et al. Guiqi Bai decoction in the treatment of malignant tumor chemotherapy and leukopenia in 31 cases. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2012;33(5):543-4.
23. Hou JX. Shiquan Dabu Tang treatment of leukopenia after chemotherapy in 86 cases. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*

- 2012;33(6):682-3.
24. Jin L. Clinical Observation on Treating 30 Cases of Leukopenia After Chemotherapy with Invigorating Qi and Nourishing Yin and Invigorating Spleen and Kidney Treatment. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology* 2012;19(1):5.
 25. Li MX. Jianpi Yishen Decoction for the Treatment of 30 Cases of Leukopenia After Chemotherapy. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;24(2):37-8.
 26. Li P, Wu H. 66 Cases of Chemotherapy induced leukopenia treated with Modified Danggui Buxue Tang. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;29(8):951-2.
 27. Liu HH. (2008) Clinical Observation on the Therapeutic Effect of Shengbai Decoction on White Blood Cells. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine* 2008;11:16.
 28. Liu SJ, Hu Lm, Chen G, Tan CC. Clinical Study on the Prevention and Treatment of the White Blood cell Lung Cancer after Chemotherapy with the Yiqi Shengsui Tang. *China Journal of Chinese medicine* 2015;30(206):942-4.
 29. Ma XL, Li J. Prevention and Treatment of Clinical Marrow after Chemotherapy leukopenia Yangyin Fill for 58 Case. *Chinese medicine modern distance of China* 2014;12(10):32-3.
 30. Ni YT, Zhao HY, Guo GH. Clinical Observation of Sheng Xue Tang for Leukopenia after Chemotherapy. *Traditional Chinese Medicine Journal* 2010;9(1):50-1.
 31. Qian DP. Clinical effect of Yangxue Shengbai syrup on leukopenia of tumor sufferers caused by chemotherapy. *Nanjing University of Chinese Medicine* 2011:022004311
 32. Shi QH, Chen GF. Clinical Observation on Treating Malignant Leukemia with Self - made Yiqi Shengbai Decoction. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine* 2009;21(1):10-1.
 33. Tian CL, Zhao BY, Zhao JB, Wang LF, Bi HG, Tian CX. Efficacy of Attenuated and Benefited Shengbai Decoction in Treating Leukopenia Caused by Chemotherapy in Malignant Tumors. *Journal of Hebei TCM and Pharmacology* 2009;24(3):15-6.
 34. Tong YT, Li QF, Li LY, Hou YM, Liu Q, Li M, et al. Clinical research of Ganmai Dazao decoction in the treatment of Gynecological malignant tumor after radiotherapy and chemotherapy leukopenia. *China Journal of Chinese medicine* 2015;30(204):624-5.
 35. Wang SL, Luan C, Xu JH, Sun SJ. Efficacy of "Piwei Decoction" in Treating Malignant Tumors with Leukopenia after Chemotherapy. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2009;15(10):105-6.
 36. Wang JL, Jiawei Sancai Fengsui Tang Treatment after Chemotherapy Leukopenia Disease. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 2011;17(21):248-50.
 37. Wang ZQ, Deng HB, Wu J, Zhao XZ, Uin HM, Xu ZY. Clinical research of "Shuanghuang Shengbai Granule" on arrest of bone marrow in patients with lung cancer after chemotherapy. *Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine* 2013;47(6):35-7.
 38. Wei T. Clinical Observation of "Buxue Shengbai Decoction" in Treating 45 Cases of Leukopenia after Chemotherapy. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2009;30(6):698, 748.
 39. Wu SJ. 30 patients with leucopenia after malignant tumor treated by Shengbai decoction. *Shaanxi*

- Journal of Traditional Chinese Medicine* 2010; 31(2):183-4.
40. Wu XB, Ji JP, Gong J, Wu H, Shen JD, Zhang ZW, et al. Clinical Observation on the Treatment of 39 Cases of Malignant Tumor and Chemotherapy Leukopenia with Shengbai Decoction. *Hebei J TCM* 2013;35(55):680-1.
 41. Xie AW, Han J. Clinical Research of Yiqiwenyang Decoction Treatment of Chemotherapy-Induced leukopenia. *Journal of Liaoning university of TCM* 2010;12(1):140-1.
 42. Xu Y. Clinical Observation of "Jianpi Yiqi Fang" on Leukopenia after Chemotherapy. *Guide of China Medicine* 2012;10(26):257-8.
 43. Yu J, Professor Yu Rencun's Academic Thoughts. Experiences and Application of Invigorating Spleen and Kidney in Tumor Therapy. *Beijing university of chinese medicine* 2011:66-114.
 44. 張桂清, 張梅紅, 李雪蘭, 杜玉洁, 張玉梅. Clinical Observation on the Treatment of 27 Cases of Myelosuppression with Tumor Chemotherapy and Chemotherapy by Jiyu shengbai Tang. *Journal of Qilu Nursing* 2009;15(7):28-9.
 45. Zhang DJ, Wang SH, Wei MM, Teng BX, Wang ZX. Clinical Observation on Treating Leukopenia after Chemotherapy with Tongxusansheng Tang in Patients with Malignant Tumors. *Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy* 2010:110-1.
 46. Zhou Q. Clinical Observation on Treating Leukopenia after Chemotherapy with Tongxusansheng Tang in Patients with Malignant Tumors. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine* 2017; 33(2):128-9.
 47. Liu LF, Zhai XF, Ding YL, Liu CY. Treatment of 20 Cases of Leukopenia after Chemotherapy with Yiqi Shengbai Decoction. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2007;28(10):1322-33.
 48. Liu HW, Xiong JY, Qi MH. Effective observation on treating decrease of leucocyte amount in gynecological malignant tumor in the integrative medicine. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2012;4(24):85-6.
 49. Shi YF, Tian BR, Lou WY. Treatment of 25 Cases of Leukopenia Caused by Chemotherapy After Integrative Chinese and Western Medicine. *Journal of New Chinese Medicine* 2014;46(6):169-70.
 50. Wu H, Wang J, Liu C. Influence of Gan Mai Da Zao Decoction on Leukopenia of Blood Cancer Patients After Chemotherapy. *Acta Chinese Medicine* 2016;31(214):325-8.
 51. Zeng BR. A Summary on 30 cases of Leucopenia after Chemotherapy for treating malignatum or treated by submicron powder of Guipi Decoction. *Hunan Journal of Traditional chinese medicine* 2010;26(3):1-3.
 52. Li X, Wang ZQ, Cheng XL, Qai HR. Clinical Observation of "Buqi Shengbai Decoction" in Treating Leukopenia after Chemotherapy. *Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine* 2014; 33(7):533-4.
 53. Zhang ML, Liu XW, Zhang FL. Treatment of 140 Cases of Leukopenia after Chemotherapy with Modified Fuzi Lizhong Tang. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine* 2007;28(7):843-4.
 54. Sun JX, Li Z, Ji GW. Integrative Medical therapy on leukopenia after chemotherapy. *Chinese medicine modern distance education of China* 2009;7(8):28-9.
 55. Zhang Y, Luo YX, Cai XP, Wei Z, Hu H. Shengxuewan treatment of neutropenia after chemotherapy in 43 cases. *Liaoning Journal of Traditional Chinese medicine* 2012;39(7):1350-1.
 56. Quo QL. Clinical study on Jianpi Yisheng Compound

- to leucopenia caused by chemotherapy. *Shandong University of Chinese Medicine* 2007;200402163.
57. Yu YJ. Milk Yan Xiao, Decoction Combined with Chemotherapy in the Treatment of Breast Cancer After Chemotherapy Randomized Parallel Controlled Study. *Journal of Practical Traditional Chinese internal medicine* 2013;27(8):25-7.