

소아청소년 인플루엔자에 대한 peramivir와 한약 병용 치료의 효과 및 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

권수오^{1,2} · 최보윤^{1,2} · 조연수^{1,2} · 이지홍^{1,2,*}

¹대구한의대학교 한의과대학 한방소아과학교실, ²대구한의대한방병원 한방소아청소년과

Abstract

Efficacy and safety of peramivir and herbal medicine combination therapy for influenza in children: a systematic review and meta-analysis

Kwon Suo^{1,2} · Choi Boyun^{1,2} · Cho Yunsoo^{1,2} · Lee Jihong^{1,2,*}

¹Department of Pediatrics, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

²Department of Pediatrics, Daegu Haany University Korean Medicine Hospital

Objectives

This study aimed to assess the efficacy and safety of peramivir combined with herbal medicine for treating influenza in children by reviewing randomized controlled trials (RCTs).

Methods

We searched eight English, Chinese, Korean, and Japanese databases for studies published up to April 6, 2026. RCTs assessing the effects of combination therapy with peramivir and herbal medicine for influenza in children were included. The risk of bias was assessed using the Cochrane risk-of-bias tool. A meta-analysis was performed for outcome measures, including time to fever resolution, total effective rate (TER), and incidence of adverse events, using Review Manager software.

Results

A total of nine RCTs involving 997 pediatric patients with influenza. Initially, the meta-analysis showed that the treatment group had a significantly shorter time to fever resolution than the control group (Mean Difference: -20.18 hours, 95% Confidence Interval: -28.13 to -12.24, $p < 0.00001$, $I^2 = 98\%$). After excluding two highly heterogeneous studies, the adjusted meta-analysis showed that the treatment group had a significantly shorter time to fever resolution than the control group (Mean Difference: -13.97, 95% Confidence Interval: -15.56 to -12.38, $p < 0.00001$, $I^2 = 31\%$). The TER was significantly higher in the treatment group than in the control group (Risk Ratio: 1.14, 95% Confidence Interval: 1.09 to 1.19, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). The incidence of adverse events was significantly lower in the treatment group than in the control group (Risk Ratio: 0.65, 95% Confidence Interval: 0.43 to 0.97, $p = 0.04$, $I^2 = 0\%$).

Conclusion

Our meta-analysis showed that combination therapy with peramivir and herbal medicine may be an effective and safe treatment for children with influenza. However, given the low certainty of the evidence and substantial heterogeneity across the analyzed trials, further clinical studies are required to confirm its efficacy and safety.

Key words: Influenza, Herbal medicine, Children, Systematic review, Meta-analysis

•Received: July 20, 2026 •Revised: July 24, 2026 •Accepted: July 29, 2026

*Corresponding Author: Lee Jihong

Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Daegu Haany University, 430 Hyeoksindae-ro, Dong-gu, Daegu, Republic of Korea

TEL: +82-53-770-2080 / FAX: +82-53-770-2055

E-mail: jihonglee@dhu.ac.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. Introduction

인플루엔자는 인플루엔자 바이러스 (influenza virus) 감염에 의한 급성 호흡기 질환이다. 전 세계적으로 매년 약 10억 명이 감염되는 것으로 추정되며, 이 중 300만~500만 명이 중증으로 악화되고 29만~65만 명이 사망에 이르는 대표적인 감염병이다¹⁾. 국내에서는 인플루엔자를 제4급 법정감염병으로 지정하여 표본감시체계를 운영하고 있다²⁾. 국내 2024-2025절기 호흡기 바이러스 검출 현황에 따르면 인플루엔자 바이러스 검출률이 15.2%로 가장 높았으며³⁾, 인플루엔자 의사환자 분율은 2016년 감시체계 구축 이후 최고치 (2025년 1주차, 1,000명당 99.8명)를 기록하였다²⁾. 특히 이러한 유행을 학령기 (7~18세) 연령층이 주도하였고, 이는 3월 개학 이후 봄철 소규모 2차 유행으로 이어진 점을 고려할 때, 소아청소년 인플루엔자에 대한 집중적인 감시와 더불어 보다 적극적인 치료적 접근이 필요할 것으로 생각된다^{2,3)}.

인플루엔자는 주로 비말을 통해 전파되며, 분비물과의 접촉, 분무에 의해서도 전파될 수 있다⁴⁾. 임상 증상은 흔히 급격하게 나타나는데, 발열, 근육통, 오한, 두통 및 식욕 부진 등의 전신 증상이 주로 나타나며, 설사, 구토 등 위장관 증상이 동반될 수 있다⁵⁾. 이때 영유아 및 소아에서는 성인에 비해 비특이적인 임상 양상을 보이며, 호흡기 전반에 걸쳐 국소 병변을 초래할 수 있다⁴⁾. 합병증으로는 중이염과 폐렴이 흔하며, 심한 경우 출혈 폐렴으로 진행될 수 있다. 뇌염, 척수염, 길랑바레 증후군과 같은 신경계 합병증은 성인보다 소아에서 더 빈번하게 발생한다^{4,5)}.

peramivir는 2014년 미국 식품의약국 (Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 정맥 투여용 Neuraminidase 억제제 (NAIs)로, 현재 소아 인플루엔자 환자 치료의 주요 선택지로 활용되고 있다⁶⁾. 본 약물은 1일 1회 정맥 주사로 투여하므로 경구 복용이나 흡입이 곤란한 환자에게 용이하며, 단회 투여만으로도 신속한 항바이러스 효과를 나타내어 급성 감염 상황에서 임상적 유용성이 높은 것으로 평가받는다⁷⁾. 그러나 peramivir는 설사, 구토를 비롯한 위장관계 증상과 피부 발진 및 신경정신과적 이상 반응을 유발할 수 있다⁶⁾. 일본 의약품 이상 반응 보고 (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER) 분석에 따르면, peramivir를 비롯한 NAIs 계열 약물은 소아청소년 환자에게 이상행동

을 유발할 수 있는 것으로 보고되었으며⁸⁾, Sugawara 등의 연구에서 peramivir를 투여한 소아청소년의 이상 반응으로 갑작스러운 도주, 높은 곳에서 뛰어내림, 돌발적인 공황 상태, 환각 등이 보고되었다⁹⁾. 또한 단일 항바이러스제 요법은 바이러스의 증식 억제에 초점이 맞춰져 있어, 감염으로 인해 촉발된 숙주의 전신 염증 반응을 통제하는 데에는 생리학적 한계가 존재한다¹⁰⁾.

이러한 한계를 극복하기 위해 최근 인플루엔자 치료의 새로운 패러다임으로 항바이러스제와 한약의 병용 요법이 주목받고 있다¹⁰⁾. 최근 연구에 따르면 한약은 Neuraminidase 활성을 억제할 뿐만 아니라 염증 경로 조절을 통해 바이러스로 인한 염증성 손상으로부터 숙주를 보호한다고 알려져 있다. 또한 복합 다중 표적 약리 작용을 특징으로 하는 한약은 단일 바이러스 구성요소만을 표적으로 하는 기존 항바이러스제와 병용할 때 치료 효능을 극대화하고 잠재적인 약물 내성 위험을 낮추는 상호 보완적 효과를 발휘하는 것으로 보고되었다^{10,11)}.

국내 인플루엔자 치료와 관련하여 최 등¹²⁾이 한약과 항바이러스제 병용 치료의 임상적 유효성을 보고하였으나 해당 연구는 성인을 포함한 전 연령대를 대상으로 하고 있어, 소아청소년 집단에 특화된 근거를 제공하기에는 한계가 있다. 또한 장 등¹³⁾이 oseltamivir 투약 대조군과 비교하여 한약 치료의 효과를 분석하였으나 최근 임상 현장에서 oseltamivir 뿐만 아니라 peramivir의 활용도가 높아지고 있는 추세를 고려할 때, peramivir와 한약 병용 치료에 대한 연구가 필요하다고 생각된다. 따라서 본 연구는 소아청소년 인플루엔자 치료에서 peramivir와 한약 병용 치료가 지니는 임상적 유효성 및 안전성을 확인하고, 이를 바탕으로 향후 소아청소년 인플루엔자 치료 지침 마련에 도움이 되고자 한다.

II. Materials and Methods

1. 검색원 및 검색 전략

검색한 영문 데이터베이스는 PubMed, 코크란 대조군 임상시험 등록부 (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL)였고, 중국 데이터베이스는 중국정보과학원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)과 Wanfang Med Online이었다. 한국 데이터베

이스는 전통의학정보포털 (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보서비스 (Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술지인용색인 (Korea Citation Index, KCI)이었고, 일본 데이터베이스는 Citation information by National Institute of Informatics (CiNii)이었다. 검색일은 2026년 4월 6일이었으며, 검색일 이전까지 출판된 모든 연구들을 검색하였다.

검색식은 영문 데이터베이스의 경우 'Influenza', 'Flu' 등 인플루엔자 관련 키워드를 포함하였으며, 'Chinese Medicine', 'Traditional Medicine' 등 한약 관련 키워드를 결합하였다. 또한 소아 및 청소년을 대상으로 하기 위하여 'Child*', 'Pediatric*' 등의 키워드를 추가하였고, 'Peramivir', 'Rapivab', 'Peramiflu' 등 중재 관련 키워드를 조합하였다. 중국 데이터베이스의 경우 '流感', '流行性感' 등 인플루엔자 관련 용어와 '中药', '中医药' 등 한약 관련 용어, '儿童', '小儿' 등 대상 관련 용어, '帕拉米韦', '帕拉米维' 등 중재 관련 용어를 조합하였다. 한국 데이터베이스의 경우 '인플루엔자', '한약', '페라미비르' 등을 조합하여 검색하였다. 일본 데이터베이스에서는 'インフルエンザ', '流感' 등 인플루엔자 관련 키워드와 '漢方', '東洋医学' 등 한약 관련 키워드, 'ペラミビル', 'ラピアクタ' 등 중재 관련 키워드를 조합하여 검색하였다 (Supplementary 1).

본 연구진은 PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD420261360003>)에 연구 프로토콜을 등록하였으며, 이를 바탕으로 본 연구를 수행하였다.

2. 선정 및 제외 기준

1) 문헌 선정 기준

- (1) 무작위 배정 대조군 연구 (Randomized Controlled Trials, RCTs)
- (2) 만 18세 미만의 소아 및 청소년 대상 연구
- (3) 연구 대상이 실험실 검사를 통해 확진된 연구 (실시간 역전사 중합효소연쇄반응을 포함한 분자 진단 검사, 신속 분자 진단 검사, 항원 검출 검사, 바이러스 배양 또는 혈청학적 검사 등)

2) 문헌 배제 기준

- (1) 비무작위 대조군 연구

- (2) 치료군에서 한약 치료 외 다른 한의 치료 (침, 뜸, 추나 등)를 병용한 연구
- (3) 대조군에서 한약 치료 또는 다른 한의 치료를 병용한 연구
- (4) 연구 대상이 인플루엔자 외에 다른 호흡기 질환을 동반한 연구 (폐렴, 폐결핵, 천식 등)

3. 문헌 선택

독립된 두 명의 연구자 (KS, CB)가 문헌을 검색하고 선별하였다. 국내외 데이터베이스로부터 검색된 문헌은 Endnote 21 (Clarivate, USA) 프로그램으로 관리하였으며, 해당 프로그램의 기능을 사용하여 중복 문헌을 배제한 후 수기 검토로 중복 여부를 재확인하였다.

이후 문헌 선정 및 배제 기준에 근거하여 논문의 제목과 초록을 검토해 1차적으로 문헌을 선별하였고, 1차 스크리닝을 통과한 문헌의 전문을 검토하여 최종적으로 문헌을 선별하였다. 연구자 사이의 의견이 일치하지 않을 경우 교신저자의 자문을 통해 최종 선별하였다.

4. 자료 추출

선정된 각 연구들에 대하여 저자와 출판 연도, 연구 대상자의 수, 성별, 연령, 인플루엔자 종류, 치료 방법 및 기간, 평가 지표, 결과, 이상 반응의 항목을 추출하였다. 치료군과 대조군에 사용된 서양의학적 처치의 경우, 중재로 사용된 방법만 분석하였으며 증상 악화 시 시행할 수 있는 처치로 제시된 방법은 분석에 포함하지 않았다. 또한 치료에 사용된 한약 처방의 구성 및 용법을 분석하였고, 이를 바탕으로 처방 구성 약재의 분류 및 사용 빈도를 분석하였다. 약재의 분류는 <本草學> 교과서¹⁴⁾를 기준으로 하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

최종 선별된 연구들의 질을 평가하기 위하여 Cochrane's Risk of Bias (RoB) 2.0 도구를 통해 비뚤림 위험을 평가하였고, Risk-of-bias VISualization (Robvis)를 통해 시각화하였다. 평가는 두 명의 독립된 연구자 (KS, CB)가 수행하였으며, 연구자 사이의 의견이 일치하지 않을 경우 교신저자의 자문을 통해 결정하였다.

6. 통계 분석

최종 선별된 연구들의 결과 합성과 메타분석은 Review Manager (RevMan) web을 이용하였으며, 최소 2편의 연구에서 동일한 평가 지표를 보고한 경우 메타분석을 수행하였다. 이분형 변수에 속하는 총유효율 (total effective rate, TER)과 이상 반응 발생률 (incidence of adverse events)은 Mantel-Haenszel 분석을 사용하여 상대 위험도 (Risk Ratio, RR)와 95% 신뢰구간 (Confidence Interval, CI)으로 나타냈고, 이외 연속형 자료는 Inverse Variance 분석을 사용하여 Mean difference (MD) 또는 Standardized mean difference (SMD)와 95% 신뢰구간 (CI)으로 나타내었다. 연구들의 통계적 이질성은 I^2 통계량으로 평가하였으며, 개별 연구마다 사용한 한약 처방의 임상적 이질성을 고려하여 모든 평가 지표에 대하여 random effect를 적용하였다.

III. Results

1. 문헌 선정 결과

총 91편의 문헌이 검색되었고, 이 중 중복 게재된 3편의 문헌을 제외한 후 88편에 대하여 1차 검토를 수행하였다. 제목과 초록을 바탕으로 연구에 적합하지 않은 13편의 문헌을 제외하여 총 75편의 문헌을 전문 검토하였고 선정 및 제외 기준에 근거하여 본 연구에 적합한 문헌을 선별하였다. 최종적으로 중의학 논문 총 9편¹⁵⁻²³⁾이 선정되어 이를 대상으로 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 수행하였다 (Figure 1).

2. 연구 분석

1) 연도별 분포

선정된 9편의 문헌을 출판 연도별로 분석한 결과, 2026년이 1편¹⁵⁾, 2024년이 1편¹⁶⁾, 2023년이 4편¹⁷⁻²⁰⁾, 2022년이 1편²¹⁾, 2021년이 1편²²⁾, 2019년이 1편²³⁾이었다 (Table 1).

2) 연구 설계

포함된 9편의 연구¹⁵⁻²³⁾는 모두 치료군과 대조군 양 군으로만 설계되었다. 대조군은 peramivir 단독 또는 해열, 기침·가래 제거 및 수액 보충 등의 통상적인 치료를 병행한 중재를 시행하였고, 치료군은 대조군의 중

재를 기반으로 한약 치료를 병행하였다 (Table 1).

3) 연구 대상

Controlled studies에 참여한 대상자 수는 최소 68명²³⁾, 최대 188명¹⁹⁾이었으며, 총 997명이 포함되었다. 총 997명의 대상자 중 남성이 516명, 여성이 481명이었다. 모든 연구에 있어서 대상자의 연령을 평균 $\pm$ 표준편차 (mean $\pm$ standard deviation) 형태로 제시하였고, 그 중 7개의 연구^{15-17,19-22)}에서 최솟값과 최댓값을 함께 제시하였다. 연령은 9개월부터 14세까지 다양하게 나타났으며, 평균적으로 3~10세의 범위 내에 분포하였다. 대상자가 이환된 인플루엔자 타입을 보고한 연구는 총 1편¹⁸⁾이었고 모두 A형으로 나타났다 (Table 1).

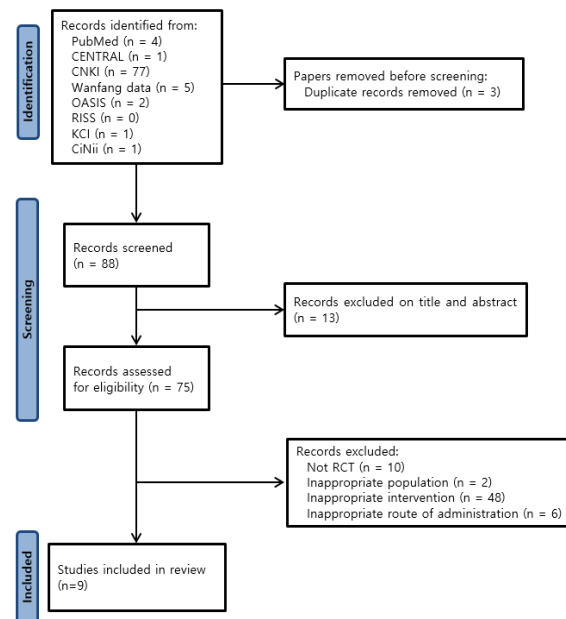


Figure 1. Flowchart of the study screening and selection

Abbreviations. CENTRAL: Cochrane central register of controlled trials, CNKI: China national knowledge infrastructure, OASIS: Oriental medicine advanced searching integrated system, RISS: Research information service system, KCI: Korea citation index, CiNii: Citation information by NII, RCT: Randomized controlled trial

4) 평가 지표

포함된 모든 연구에서 발열¹⁵⁻²³⁾을 비롯한 기침¹⁵⁻²²⁾, 인후통^{15,17-20,22)}, 코막힘^{16,19,22)}, 피로^{15,17)}, 콧물²⁰⁾, 가래²¹⁾, 전신통¹⁸⁾ 및 전반적인 임상 증상 소실 시간을 보고하였으며, 이 중 발열 지표는 9편의 모든 연구¹⁵⁻²³⁾에서 보고되어 가장 많이 사용되었다. 혈청학적 검사 관련 지표

는 총 8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 보고되었는데 그 중 C-reactive protein (CRP)^{15,17,18,21)}가 4회 보고되어 가장 많이 사용되었고, interleukin-6 (IL-6)^{15,17,18)}, tumor necrosis factor alpha (TNF- α)^{17,19,21)}, cluster of differentiation 4 positive (CD4+)^{19,20,22)}, cluster of differentiation 8 positive (CD8+)^{19,20,22)}, white blood cell (WBC)^{17,19,21)}이 각각 3회씩 보고되었고, 이외 red blood cell (RBC)¹⁷⁾, platelet¹⁷⁾, procalcitonin (PCT)^{18,20)}, neutrophil¹⁷⁾, interferon gamma (IFN- γ)^{19,20)}, interleukin-10 (IL-10)¹⁶⁾, interleukin-1 beta (IL-1 β)¹⁹⁾, neutrophil-to-lymphocyte ration (NLR)¹⁶⁾, serum amyloid/C-reactive protein (SAA/CRP)¹⁶⁾, lymphocyte¹⁷⁾, high mobility group box-1 (HMGB-1)¹⁹⁾, eosinophil (EOS)²⁰⁾, nitric oxide (NO)²⁰⁾, cluster of differentiation 3 positive (CD3+)^{19,22)}가 보고되었다. 총유효율은 총 8편의 연구^{15-21,23)}에서 보고되었고, 그 외 입원 기간²¹⁾, 바이러스 음성 전환율¹⁶⁾ 및 임상 증상 점수^{16,23)} 등이 평가 지표로 보고되었다 (Table 1).

5) 치료 방법 및 내용

대조군은 peramivir 단독 중재^{15-19,22)} 또는 peramivir 투여와 통상적인 치료 병행 중재^{20,21,23)}를 시행하였다. peramivir는 1일 1회 10 mg/kg의 용량으로 30분 가량 정맥주사로 투여하였고, 하루 최대 용량은 600 mg을 넘지 않았다. 통상적인 치료는 환자의 증상 완화와 신체 항상성 유지를 위한 대증요법 및 보존적 치료로 구성되었으며, 경구 해열제 복용, 물리적 강온 요법, 경구 또는 정맥 수액 요법, 진해거담제 및 산소 요법 등이 보고되었다. 다만 모든 연구에서 약물의 구체적인 용량이나 치료 빈도는 보고되지 않았다. 치료군은 대조군의 중재를 기반으로 한약 치료를 병행하였다. 한약 용량은 소아의 연령 혹은 체중에 따라 다르게 설정하였다. 치료 기간의 경우 5편의 연구^{16-19,21)}에서 5일의 치료 기간을 보고하였으며, 그 외 3편의 연구^{15,22,23)}에서 3일, 1편의 연구²⁰⁾에서 7일의 치료 기간을 보고하였다 (Table 1, 2).

각 연구에서 활용된 처방의 제형을 살펴보면 총 9편의 연구 중 7편의 연구^{15-18,20-22)}에서 과립제를 사용하였으며, 1편의 연구²³⁾에서 탕제, 1편의 연구¹⁹⁾에서 액제를 사용하였다. 총 6개의 처방이 사용되었고, 가장 많이 사용된 처방은 소아시교청열과립 (小兒鼓翹清熱顆粒)으로 총 4회^{15,17,20,22)} 사용되었다. 그 외 복방은화해독과립 (複方銀花解毒顆粒)¹⁶⁾, 연화청온과립 (連花清

瘟顆粒)¹⁸⁾, 소아해표구복액 (小兒解表口服液)¹⁹⁾, 소아열속청과립 (小兒熱速清顆粒)²¹⁾, 소시은고탕 (蘇葭銀翹湯)²³⁾이 각각 1회씩 사용되었다 (Table 2). 처방에 사용된 약제들의 빈도를 분석한 결과, 연교 (連翹)가 9회로 가장 많이 사용되었으며, 박하 (薄荷)가 7회, 황금 (黃芩), 대황 (大黃), 담두시 (淡豆豉), 감초 (甘草)가 6회씩, 형개 (荊芥), 치자 (梔子), 청호 (青蒿), 시호 (柴胡), 금은화 (金銀花)가 5회씩 순으로 사용되었다. 단, 약제는 특정 포제 또는 조제 방법과 관계없이 기원 식물명을 기준으로 분석되었다 (Table 3). 약제들을 <本草學> 교과서¹⁴⁾ 목차에 따라 분류하여 분석한 결과, 발산풍열약 (發散風熱藥)이 18회로 가장 많이 사용되었다. 그 외 청열해독약 (清熱解毒藥)이 14회, 청열조습약 (清熱燥濕藥), 공하약 (攻下藥), 보기약 (補氣藥)이 6회씩, 청열사화약 (清熱瀉火藥), 청허열약 (清虛熱藥), 발산풍한약 (發散風寒藥)이 5회씩, 청열량혈약 (清熱涼血藥), 온화한담약 (溫化寒痰藥), 구충약 (驅蟲藥), 방향화습약 (芳香化濕藥)이 4회씩 사용되었다 (Table 4).

6) 이상 반응

9편의 연구 중 8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 이상 반응을 보고하였다. 보고된 이상 반응은 위장관계 증상 (설사, 복통, 구역, 구토 등), 피부 증상 (발진 등), 신경계 증상 (어지럼증, 두통, 흉통 등) 및 전신 증상 (피로 등), 간 기능 이상 등이 있었다 (Table 1).

3. 치료 효과 및 안전성

9편의 연구¹⁵⁻²³⁾에서 보고된 치료 효과와 안전성의 내용을 분석하였다. 최소 2편의 연구에서 동일한 평가 지표를 보고한 발열 소실 시간, 총유효율, 이상 반응 발생률, 임상 증상 소실 시간, 혈청학적 검사 관련 지표에 대하여 메타분석을 수행하였다.

1) 발열 소실 시간 (Time to fever resolution)

9편의 연구¹⁵⁻²³⁾ 모두 발열 소실 시간을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군은 대조군에 비해 발열 소실 시간이 평균 20.18시간 유의하게 단축된 것으로 나타났다 (MD: -20.18, 95% CI: -28.13 to -12.24, $p < 0.00001$, $I^2 = 98\%$) (Figure 2). 다만 연구들 간의 이질성이 매우 높게 보고되어 이질성이 높은 2편의 연구^{17,19)}를 제외한 후 메타분석을 시행한 결과, 치료군은

대조군에 비해 발열 소실 시간이 평균 13.97시간 유의하게 단축되었고 통계학적 이질성은 낮은 수준으로 나타났다 (MD: -13.97, 95% CI: -15.56 to -12.38, $p < 0.00001$, $I^2 = 31\%$) (Figure 3).

2) 총유효율 (Total effective rate)

8편의 연구^{15-21,23)}에서 총유효율을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 총유효율은 대조군에 비해 평균 1.14배 유의하게 높았으며, 통계학적 이질성은 매우 낮은 수준으로 나타났다 (RR: 1.14, 95% CI: 1.09 to 1.19, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$) (Figure 4).

3) 이상 반응 발생률 (Incidence of adverse events)

8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 이상 반응 발생률을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 이상 반응 발생률은 대조군에 비해 평균 0.65배 유의하게 낮았으며, 통계학적 이질성은 매우 낮은 수준으로 나타났다 (RR: 0.65, 95% CI: 0.43 to 0.97, $p = 0.04$, $I^2 = 0\%$) (Figure 6).

5) 기타 평가 지표

(1) 임상 증상 소실 시간

포함된 모든 연구에서 임상 증상 소실 시간을 보고하였으며 각 증상별로 유사한 증상을 보고한 연구가 2편 이상인 경우 메타분석을 시행하였다.

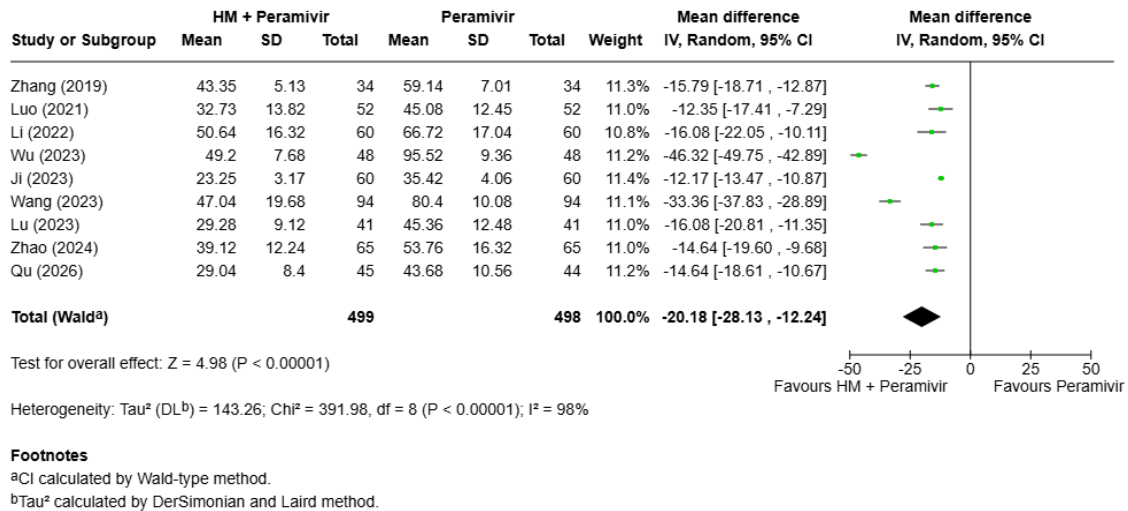


Figure 2. Forest plot of time to fever resolution

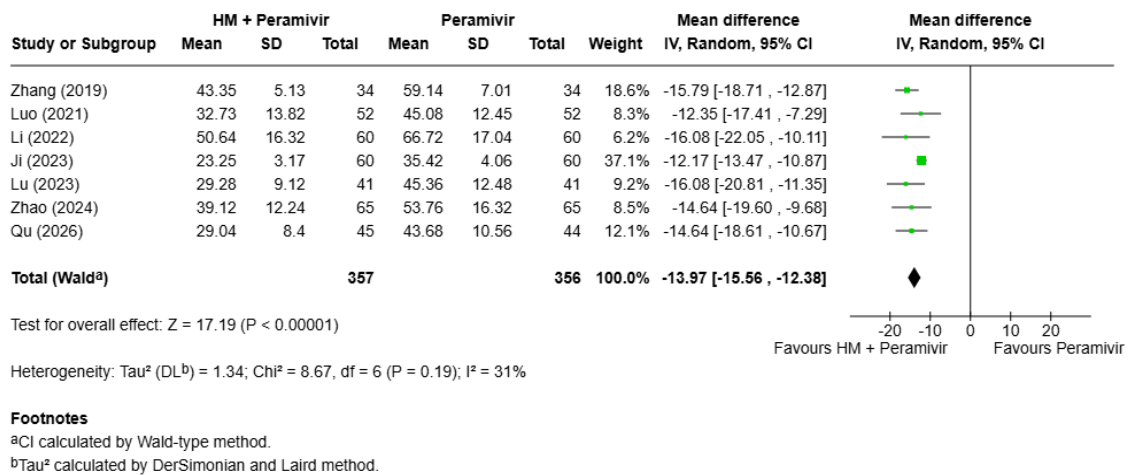


Figure 3. Forest plot of time to fever resolution except for 2 trials

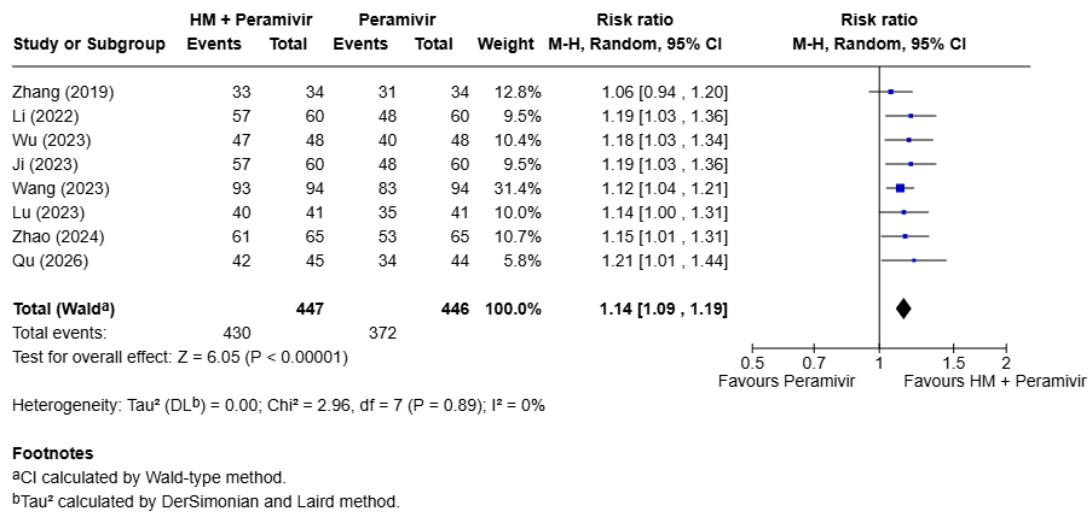


Figure 4. Forest plot of total effective rate

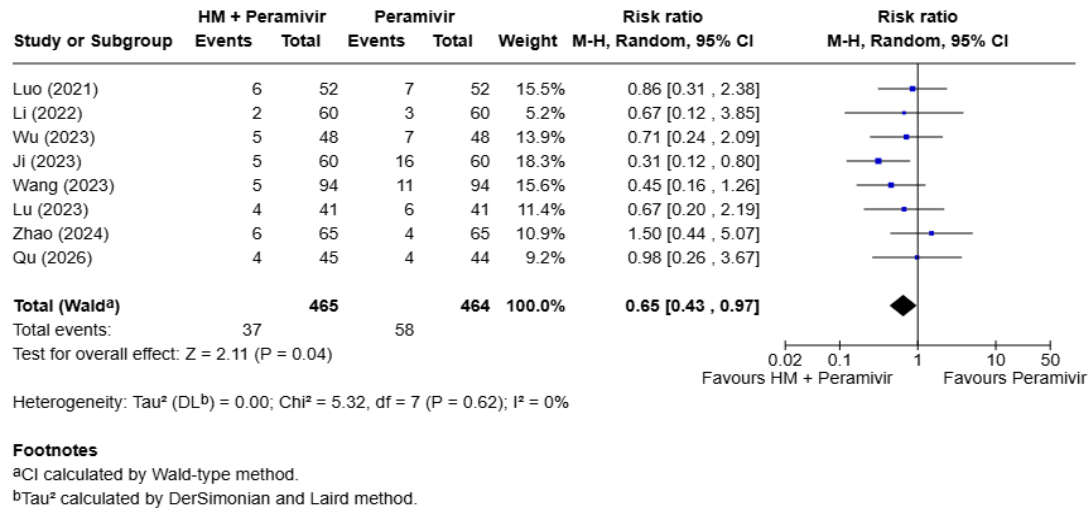


Figure 5. Forest plot of incidence of adverse events

8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 기침 소실 시간을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군은 대조군에 비해 기침 소실 시간이 평균 0.99일 유의하게 단축되었고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -0.99, 95% CI: -1.25 to -0.72, $p < 0.00001$, $I^2 = 95\%$). 6편의 연구^{15,17-20,22)}에서 인후통 소실 시간을 평가하였으나 1개의 연구²²⁾에서 본문의 기술과 표의 수치가 상충하였다. 이에 통계적 신뢰성을 담보할 수 없다고 판단하여 해당 연구는 인후통 메타분석에서 제외하였다. 나머지 5편의 연구들에 대하여 메타분석을 시행한 결과, 치료군은 대조군에 비해 인후통 소실 시간이 평균 0.7일 유의하게 단축되었고 이질성은 높은 수준으로 나타났다

(MD: -0.70, 95% CI: -1.21 to -0.19, $p < 0.008$, $I^2 = 99\%$). 3편의 연구^{16,19,22)}에서 코막힘 소실 시간을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군은 대조군에 비해 코막힘 소실 시간이 평균 0.87일 유의하게 단축되었고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -0.87, 95% CI: -1.53 to -0.21, $p = 0.010$, $I^2 = 96\%$). 2편의 연구^{15,17)}에서 피로 소실 시간을 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군은 대조군에 비해 피로 소실 시간이 평균 0.91일 유의하게 단축되었고 이질성은 매우 낮은 수준으로 나타났다 (MD: -0.91, 95% CI: -1.01 to -0.80, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$).

(2) 혈청학적 검사 관련 지표

8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 혈청학적 검사 관련 지표를 보고하였으며 각 지표별로 동일한 지표를 보고한 연구가 2편 이상인 경우 메타분석을 시행하였다.

4편의 연구^{15,17,18,21)}에서 혈청 CRP 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 2.87 mg/L 유의하게 감소하였고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -2.87, 95% CI: -4.92 to -0.82, $p = 0.006$, $I^2 = 97\%$). 3편의 연구^{15,17,18)}에서 혈청 IL-6 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 12.37 pg/mL 유의하게 감소하였고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -12.37, 95% CI: -21.72 to -3.02, $p = 0.009$, $I^2 = 98\%$). 3편의 연구^{17,19,21)}에서 혈청 TNF- α 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 10.15 ng/L 유의하게 감소하였고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -10.15, 95% CI: -13.22 to -7.09, $p < 0.00001$, $I^2 = 95\%$). 2편의 연구^{18,20)}에서 혈청 PCT 수치를 평가하였으나 연구마다 측정 단위가 상이하여 Standardized mean difference (SMD)를 적용하여 분석하였다. 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 문헌 간의 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (SMD: -4.64, 95% CI: -9.54 to 0.27, $p = 0.06$, $I^2 = 99\%$). 3편의 연구^{17,19,21)}에서 혈청 WBC 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 2.04 10⁹/L 유의하게 감소하였고 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (MD: -2.04, 95% CI: -3.54 to -0.53, $p < 0.008$, $I^2 = 98\%$). 2편의 연구^{19,20)}에서 혈청 IFN- γ 수치를 평가하였으나 연구마다 측정 단위가 상이하여 Standardized mean difference (SMD)를 적용하여 분석하였다. 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 증가하였으나 통계학적으로 유의하지 않았으며 문헌 간의 이질성은 높은 수준으로 나타났다 (SMD: 2.42, 95% CI: -1.17 to 6.01, $p = 0.19$, $I^2 = 99\%$). 2편의 연구^{19,22)}에서 혈청 CD3+ 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 8.04%p 유의하게 증가하였고 이질성은 매우 낮은 수준으로 나타났다 (MD: 8.04, 95% CI: 6.13 to 9.95, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). 3편의 연구^{19,20,22)}에서 혈청 CD4+ 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한

결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 5.90%p 유의하게 증가하였고 이질성은 매우 낮은 수준으로 나타났다 (MD: 5.90, 95% CI: 5.09 to 6.71, $p < 0.00001$, $I^2 = 0\%$). 3편의 연구^{19,20,22)}에서 혈청 CD8+ 수치를 평가하였으며 메타분석을 시행한 결과, 치료군의 수치는 대조군에 비해 평균 4.74%p 유의하게 증가하였고 문헌 간의 이질성은 중간 수준으로 나타났다 (MD: 4.74, 95% CI: 3.53 to 5.96, $p < 0.00001$, $I^2 = 44\%$).

4. 비뚤림 위험 평가 (Risk of bias)

1) 무작위 배정 과정에서 발생하는 비뚤림

9편의 연구 중 8편의 연구^{15-21,23)}에서 난수표법을 사용하여 무작위화를 시도하였으나, 배정 순서 은폐에 대해 명확히 밝히지 않아 Some concerns로 평가하였다. 1편의 연구²²⁾에서는 무작위 방법과 은폐 과정을 구체적으로 보고하지 않아 Some concerns로 평가하였다 (Figure 6, 7).

2) 의도한 중재에서 이탈로 인한 비뚤림

9편의 연구 중 8편의 연구¹⁵⁻²²⁾에서 연구 참여자와 연구자의 눈가림에 대한 언급이 없었으나, 주사제와 경구 한약의 용법 차이로 인해 눈가림이 불가능할 것이라 판단되어 Some concerns로 평가하였다. 1편의 연구²³⁾에서 이중맹검 방법을 기술하였으나, 실제 대조군에 위약을 제공하지 않고 치료군에만 한약을 병용 투여하였으므로 연구 참여자와 연구자가 중재를 인지할 수밖에 없다고 판단하여 Some concerns로 평가하였다 (Figure 6, 7).

3) 중재결과 자료의 결측으로 인한 비뚤림

모든 연구에서 탈락자에 대한 직접적인 보고는 없었으나, 연구 시작 시의 대상자 수와 결과 분석 시의 대상자 수가 동일하기 때문에 Low risk로 평가하였다 (Figure 6, 7).

4) 중재결과 측정의 비뚤림

모든 연구에서 결과 평가자의 눈가림에 대한 보고가 없었으나, 모든 연구에서 결과지표로 임상진찰결과를 포함하였으므로 Some concerns로 평가하였다 (Figure 6, 7).

5) 보고된 연구 결과 선택의 비풀림

모든 연구에서 사전에 등록된 연구 프로토콜에 대한 보고가 없었으므로 Some concerns로 평가하였다 (Figure 6, 7).

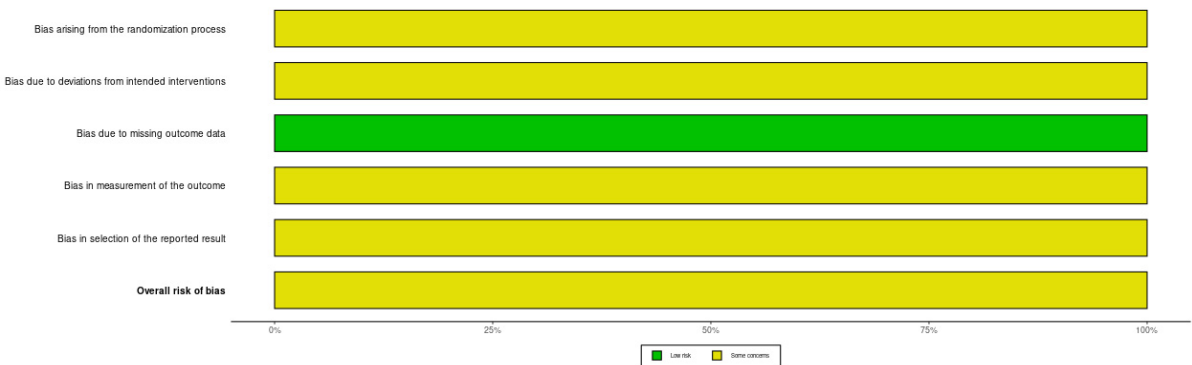


Figure 6. Risk of bias graph

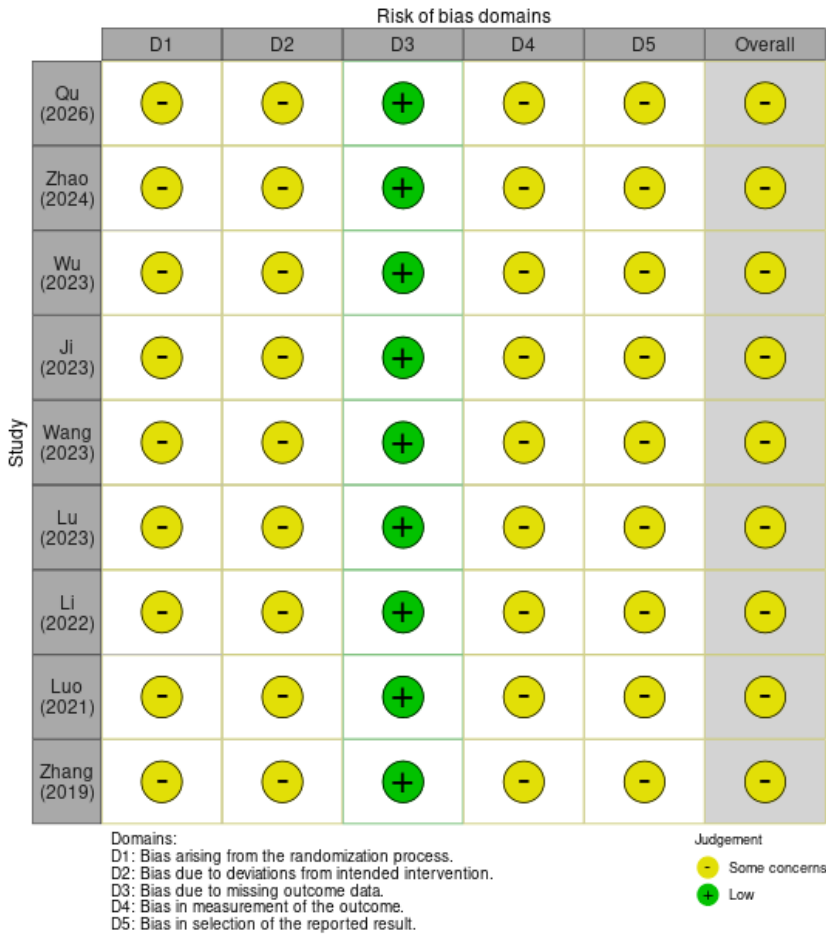


Figure 7. Risk of bias summary

Table 1. Analysis of Articles

1st Author (y)	TG		Age (mean)	Duration of illness (mean)	Virus type	Intervention	Treatment periods	Evaluation methods	Main result	Adverse events
	Sample size	(M:F)								
Qu ¹⁵⁾ (2026)	89	45 (23:22)	3 ~ 12 y (6.87 ± 1.25 y)	1 ~ 2 d (1.51 ± 0.12 d)	NR	CG + HM	3 d	TER	1) TG > CG*	Gastrointestinal discomfort (2 cases) Skin rash (1 case) Abnormal liver function (1 case)
								Time to symptom resolution	2) ① TG < CG ⁺ ② TG < CG ⁺ ③ TG < CG ⁺ ④ TG < CG ⁺	
								① Fever ② Cough ③ Sore throat ④ Fatigue 3) Inflammatory markers ① IL-6 ② CRP	3) ① TG < CG ⁺ ② TG < CG ⁺	
Zhao ¹⁶⁾ (2024)	130	65 (34:31)	1 ~ 14 y (8.52 ± 2.31 y)	3 ~ 47 h (28.61 ± 6.92 h)	NR	CG + HM	5 d	1) TER	1) TG > CG*	Nausea and vomiting (2 cases) Abdominal pain and diarrhea (2 cases) Chest tightness (1 case) Dizziness (1 case)
								2) Time to symptom resolution	2) ① TG < CG [*] ② TG < CG [*] ③ TG < CG [*] 3) TG > CG*	
								① Fever ② Cough ③ Nasal congestion 3) Viral negative conversion rate 4) CARIFS ① Symptom score ② Functional score ③ Impact on parents score 5) Inflammatory markers ① SAA/CRP ② IL-10 ③ NIR	4) ① TG < CG [*] ② TG < CG [*] ③ TG < CG [*] 5) ① TG < CG [*] ② TG < CG [*] ③ TG < CG [*]	
Wu ¹⁷⁾ (2023)	96	48 (25:23)	2 ~ 13 y (7.15 ± 6.32 y)	4 ~ 46 h (28.33 ± 6.74 h)	NR	Peramivir	5 d	1) TER	1) TG > CG*	Nausea and vomiting (1 case) Abdominal pain and diarrhea (2 cases) Dizziness (1 case)
								2) Time to symptom resolution	2) ① TG < CG [*] ② TG < CG [*] ③ TG < CG [*] ④ TG < CG [*] ⑤ TG < CG [*]	
								① Fever ② Sore throat ③ Cough ④ Fatigue ⑤ Complete clinical recovery 3) Inflammatory markers ① CRP ② IL-6 ③ TNF- α	3) ① TG < CG [*] ② TG < CG [*] ③ TG < CG [*]	

1st Author (y)	TG Sample size (M:F)	Age (mean)	Duration of illness (mean)	Treatment periods		Evaluation methods	Main result	Adverse events						
				Virus type	Intervention									
Ji ^[18] (2023)	120	(7.23 ± 6.32 y) (32:28)	(24.3 ± 3.8 h)	Type A	CG + HM	4) CBC parameters	4) TG < CG*	Nausea (3 cases) Vomiting (1 case) Stomachache (1 case) Nausea (5 cases) Vomiting (1 case) Stomachache (3 cases) Diarrhea (3 cases) Dizziness (4 cases)						
						① WBC	① TG < CG*							
						② Neutrophil	② TG > CG*							
						③ Lymphocyte	③ TG < CG*							
						④ RBC	④ TG > CG*							
						⑤ Platelet	⑤ TG > CG*							
						1) Time to symptom resolution	1) TG < CG*							
						① Fever	② TG < CG*							
						② Sore throat	③ TG < CG*							
						③ Cough	④ TG < CG*							
④ Myalgia														
Ji ^[18] (2023)	120	(7.12 ± 6.31 y) (31:29)	(23.5 ± 3.2 h)	Type A	Peramivir	2) Inflammatory markers	① TG < CG*	Nausea (5 cases) Vomiting (1 case) Stomachache (3 cases) Diarrhea (3 cases) Dizziness (4 cases)						
						① IL-6	② TG < CG*							
						② CRP	③ TG < CG*							
						③ PCT								
						3) TER	① TG > CG*							
						Wang ^[9] (2023)	188		(7.61 ± 1.21 y) (48:46)	(35.97 ± 1.62 h)	CG + HM	1) TER	1) TG > CG*	Nausea and vomiting (1 case) Headache (1 case) Gastrointestinal discomfort (2 cases) Fatigue (1 case) Nausea and vomiting (3 cases) Headache (2 cases) Gastrointestinal discomfort (4 cases) Fatigue (2 cases)
												2) Time to symptom resolution	① TG < CG*	
												① Fever	② TG < CG*	
												② Cough	③ TG < CG*	
												③ Nasal congestion	④ TG < CG*	
④ Sore throat														
3) Immunological markers	① TG < CG*													
① WBC	② TG > CG*													
② CD3+	③ TG > CG*													
③ CD4+	④ TG > CG*													
Wang ^[9] (2023)	188	(7.34 ± 1.26 y) (49:45)	(36.21 ± 1.65 h)	NR	Peramivir	4) Inflammatory markers	① TG < CG*	Nausea and vomiting (3 cases) Headache (2 cases) Gastrointestinal discomfort (4 cases) Fatigue (2 cases)						
						① IL-1β	② TG < CG*							
						② TNF-α	③ TG < CG*							
						③ HMGB-1	④ TG > CG*							
						④ IFN-γ								

1st Author (y)	TG Sample size (M:F)	Age (mean)	Duration of illness (mean)	Virus type	Intervention	Treatment periods	Evaluation methods	Main result	Adverse events
Lu ²⁰ (2023)	41 (23:18)	1 ~ 10 y (5.84 ± 1.33 y)	5 ~ 30 h (15.34 ± 3.58 h)	NR	CG + HM	1 w	1) TER 2) Time to symptom resolution ① Fever ② Sore throat ③ Rhinorrhea ④ Cough	1) TG > CG* 2) ① TG < CG* ② TG < CG* ③ TG < CG* ④ TG < CG*	Nausea (1 case) Diarrhea (2 cases) Skin rash (1 case)
							3) Inflammatory markers ① PCT ② EOS ③ NO ④ IFN- γ 4) Immunological markers ① CD4+ ② CD8+	3) ① TG < CG* ② TG < CG* ③ TG > CG* ④ TG > CG* 4) ① TG > CG* ② TG > CG*	Nausea (2 cases) Vomiting (1 case) Diarrhea (2 cases) Skin rash (1 case) NS
Li ²¹ (2022)	60 (27:33)	1 ~ 7 y (4.25 ± 0.89 y)	12 ~ 40 h (25.86 ± 8.61 h)	NR	CG + HM	5 d	1) TER 2) Time to symptom resolution ① Fever ② Cough ③ Sputum ④ Length of hospital stay 3) Inflammatory markers ① WBC ② CRP ③ TNF- α	1) TG > CG* 2) ① TG < CG* ② TG < CG* ③ TG < CG* ④ TG < CG*	Nausea and vomiting (1 case) Skin rash (1 case) NS
							① WBC ② CRP ③ TNF- α	3) ① TG < CG* ② TG < CG* ③ TG < CG*	Nausea and vomiting (1 case) Diarrhea (1 case) Skin rash (1 case)
Luo ²² (2021)	52 (27:25)	9 m ~ 14 y (7.13 ± 3.43 y)	8 ~ 38 h (20.11 ± 5.78 h)	NR	CG + HM	3 d	1) Immunological markers ① CD3+ ② CD4+ ③ CD8+	1) ① TG > CG* ② TG > CG* ③ TG > CG*	Nausea and vomiting (3 cases) Stomachache (1 case) Diarrhea (2 cases)
							2) Time to symptom resolution ① Fever ② Cough ③ Sore throat ④ Nasal congestion	2) ① TG < CG* ② TG < CG* ③ TG < CG* ④ TG < CG*	Nausea and vomiting (4 cases) Stomachache (2 cases) Diarrhea (1 case) NS

1st Author (y)	Sample size (y)	TG (M:F)	Age (mean)	Duration of illness (mean)	Virus type	Intervention	Treatment periods	Evaluation methods	Main result	Adverse events
Zhang ²³⁾ (2019)	68	34 (18:16)	(5.92 ± 0.91 y)	(1.35 ± 0.62 d)	NR	CG + HM	3 d	1) Time to symptom resolution ① Fever ② flu-like symptoms	1) TG < CG* ② TG < CG*	NR
		34 (19:15)	(5.78 ± 1.01 y)	(1.25 ± 0.60 d)		Peramivir + CT		2) TER 3) TSS	2) TG > CG* 3) TG < CG*	

Abbreviation. y: years, TG: treatment group, CG: control group, M: male, F: female, d: days, NR: not reported, HM: herbal medicine, TER: total effective rate, IL: interleukin, CRP: C-reactive protein, h: hours, CARIFS: Canadian acute respiratory illness and flu scale, SAA: serum amyloid A, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, CT: conventional therapy, PCT: procalcitonin, TNF: tumor necrosis factor, Ig: immunoglobulin, CD3+: cluster of differentiation 3 positive, CD4+: cluster of differentiation 4 positive, CD8+: cluster of differentiation 8 positive, WBC: white blood cell, CBC: complete blood count, RBC: red blood cell, HMGB: high mobility group box, IFN: interferon, w: weeks, EOS: eosinophil, NO: nitric oxide, m: months, TSS: total symptom score, NS: no significant difference between groups ($P > 0.05$)
*: $p < 0.05$, +: $p < 0.01$, †: $p > 0.05$

Table 2. Characteristics of Herbal Medicine

1st Author (Year)	Formula	Administration	Ingredients
Qu ⁽¹⁵⁾ (2026)	Granules	3~6 y : 1 g 7~12 y : 1.5 g TID	Xiao'er Chiqiao Qingre Granule (小兒豉翘清热顆粒) Forsythiae fructus (連翹), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Menthae herba (薄荷), Schizonepetae herba (荊芥), Gardenia jasminoides (梔子), Rheum officinale (大黃), Artemisiae annuae (青蒿), Paoniae radix rubra (赤芍), Arecae semen (檳榔), Magnoliae officinalis cortex (厚朴), Scutellariae radix (黃芩), Pinelliae rhizoma (半夏), Bupleuri radix (柴胡), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
			Compound Yinhua Jiedu Granule (複方銀花解毒顆粒) Artemisiae annuae (青蒿), Lonicerae flos (金銀花), Schizonepetae herba (荊芥), Menthae herba (薄荷), Chrysanthemi indicis flos (野菊花), Isatidis folium (大青葉), Forsythiae fructus (連翹), Commelinae herba (鴨跖草), Peucedani radix (前胡), Sojae semen praeparatum (淡豆豉)
Zhao ⁽¹⁶⁾ (2024)	Granules	1 pack TID	
		1~3 y : 2~3 g 4~6 y : 3~4 g 7~9 y : 4~5 g ≥10 y : 6 g TID	Xiao'er Chiqiao Qingre Granule (小兒豉翘清热顆粒) Forsythiae fructus (連翹), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Menthae herba (薄荷), Schizonepetae herba (荊芥), Gardenia jasminoides (梔子), Rheum officinale (大黃), Artemisiae annuae (青蒿), Paoniae radix rubra (赤芍), Arecae semen (檳榔), Magnoliae officinalis cortex (厚朴), Scutellariae radix (黃芩), Pinelliae rhizoma (半夏), Bupleuri radix (柴胡), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
Ji ⁽¹⁸⁾ (2023)	Granules	6 g TID	Lianhua Qingwen Granule (蓮花清瘟顆粒) Forsythiae fructus (連翹), Lonicerae japonicae flos (金銀花), Ephedrae herba praeparata (炙麻黃), Armeniacae semen anarum praeparatum (炒苦杏仁), Gypsum fibrosum (石膏), Isatidis radix (板藍根), Dryopteridis rhizoma (綿馬貫衆), Houttuyniae herba (魚腥草), Agastachis herba (藿香), Rheum officinale (大黃), Rhodiola radix (紅景天), Menthae herba (薄荷), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
			Xiao'er Jiebiao Oral Liquid (小兒解表口服液) Lonicerae flos (金銀花), Forsythiae fructus (連翹), Arctii fructus praeparatus (炒牛蒡子), Taaxaci herba (蒲公莢), Scutellariae radix (黃芩), Saposhnikovia radix (防風)
Lu ⁽²⁰⁾ (2023)	Granules	body weight <15 kg : 30 mg 15~23 kg : 45 mg 24~40 kg : 60 mg >40 kg : 75 mg BID	Xiao'er Chiqiao Qingre Granule (小兒豉翘清热顆粒) Forsythiae fructus (連翹), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Menthae herba (薄荷), Schizonepetae herba (荊芥), Gardenia jasminoides (梔子), Rheum officinale (大黃), Artemisia annua (青蒿), Paoniae radix rubra (赤芍), Arecae semen (檳榔), Magnoliae officinalis cortex (厚朴), Scutellariae radix (黃芩), Pinelliae rhizoma (半夏), Bupleuri radix (柴胡), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
			Xiao'er Resuqing Granule (小兒熱速清顆粒) Bupleuri radix (柴胡), Scutellariae radix (黃芩), Isatidis radix (板藍根), Puerariae radix (葛根), Lonicerae flos (金銀花), Bubali cornu (水牛角), Forsythiae fructus (連翹), Rheum officinale (大黃)
L ⁽²¹⁾ (2022)	Granules	1~3 y : 0.5~1 pack 4~7 y : 1~1.5 pack >7 y : 1.5~2 pack TID or QID	
		<1 y : 1~2 g 1~3 y : 2~3 g 4~6 y : 3~4 g 7~9 y : 4~5 g ≥10 y : 6 g TID	Xiao'er Chiqiao Qingre Granule (小兒豉翘清热顆粒) Forsythiae fructus (連翹), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Menthae herba (薄荷), Schizonepetae herba (荊芥), Gardenia jasminoides (梔子), Rheum officinale (大黃), Artemisia annua (青蒿), Paoniae radix rubra (赤芍), Arecae semen (檳榔), Magnoliae officinalis cortex (厚朴), Scutellariae radix (黃芩), Pinelliae rhizoma (半夏), Bupleuri radix (柴胡), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
Zhang ⁽²³⁾ (2019)	Decoction	1 dose/day, 150 mL, herbal dosages were adjusted according to the child's age and body weight.	Suchi Yinqiao Decoction (蘇氏銀翹湯) Perillae folium (蘇葉), Forsythiae fructus (連翹), Lonicerae flos (金銀花), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Gardenia jasminoides (梔子), Platycodonis radix (桔梗), Menthae herba (薄荷), Trichosanthis radix (天花粉), Armeniacae semen anarum praeparatum (炒苦杏仁), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)

Abbreviation. y: years, BID: twice a day, TID: three times a day, QID: four times a day

Table 3. Frequency of Medicinal Herb

Frequency	Herbal medications
9	Forsythiae fructus (連翹)
7	Menthae herba (薄荷)
6	Scutellariae radix (黃芩), Rheum officinale (大黃), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)
5	Schizonepetae herba (荊芥), Gardenia jasminoides (梔子), Artemisia annua (青蒿), Bupleuri radix (柴胡), Lonicerae flos (金銀花)
4	Magnoliae officinalis cortex (厚朴), Paeoniae radix rubra (赤芍), Arecae semen (檳榔), Pinelliae rhizoma (半夏)
2	Armeniaca semen (杏仁), Isatidis radix (板藍根)
1	Puerariae radix (葛根), Agastachis herba (藿香), Platycodonis radix (桔梗), Isatidis folium (大青葉), Ephedrae herba (麻黃), Dryopteridis rhizoma (綿馬根), Saposhnikovia radix (防風), Gypsum fibrosum (石膏), Perillae folium (蘇葉), Bubali cornu (水牛角), Commelinae herba (鴨跖草), Chrysanthemi indicis flos (野菊花), Houttuyniae herba (魚腥草), Arctii fructus (牛蒡子), Peucedani radix (前胡), Trichosanthis radix (天花粉), Taraxaci herba (蒲公英), Rhodiolae radix (紅景天)

Table 4. Category of Herbs on Prescription Used More Than 3 times and Cumulative Frequency

Category	Herb	Cumulative frequency
Heat-clearing medicinal (清熱藥)	Heat-clearing and fire-purging medicinal (清熱瀉火藥)	5
	Gardenia jasminoides (梔子)	
	Heat-clearing and dampness-drying medicinal (清熱燥濕藥)	6
	Scutellariae radix (黃芩)	
	Heat-clearing and blood-cooling medicinal (清熱涼血藥)	4
Heat-clearing medicinal (清熱藥)	Paeoniae radix rubra (赤芍)	
	Heat-clearing and detoxicating medicinal (清熱解毒藥)	14
	Forsythiae fructus (連翹), Lonicerae flos (金銀花)	
	Deficiency-heat-clearing medicinal (清虛熱藥)	5
Exterior-releasing medicinal (解表藥)	Artemisia annua (青蒿)	
	Wind-cold-dispersing exterior-releasing medicinal (發散風寒藥)	5
	Schizonepetae herba (荊芥)	
	Wind-heat-dispersing exterior-releasing medicinal (發散風熱藥)	18
Phlegm-transforming, cough-stopping, and wheezing-calming medicinal (化痰止咳平喘藥)	Menthae herba (薄荷), Sojae semen praeparatum (淡豆豉), Bupleuri radix (柴胡)	
	Warm-nature cold-phlegm-transforming medicinal (溫化寒痰藥)	4
	Pinelliae rhizoma (半夏)	
	Anthelmintic medicinal (驅蟲藥)	4
Purgative medicinal (攻下藥)	Arecae semen (檳榔)	
	Rheum officinale (大黃)	6
Aromatic dampness-transforming medicinal (芳香化濕藥)		
	Magnoliae officinalis cortex (厚朴)	4
Qi-tonifying medicinal (補氣藥)	Glycyrrhizae radix et rhizoma (甘草)	6

IV. Discussion

본 연구는 체계적 고찰 및 메타분석을 통해 소아청소년 인플루엔자 치료에서 peramivir와 한약 병용 치료가 지니는 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다. 분석 결과, 치료군은 대조군에 비해 발열을 비롯한 임상 증상 소실 시간이 유의하게 단축되었고, 총유효율이 유의하게 개선되었으며, 이상 반응 발생률이 유의하게 감소한 것으로 분석되었다.

본 연구에서는 인플루엔자 치료 효능을 평가하는 지표로써 발열 소실 시간을 주요 결과 변수로 삼았는데, 이는 발열이 인플루엔자 관련 임상 연구에서 가장 중요한 매개변수로 여겨지기 때문이다⁷⁾. 모든 연구¹⁵⁻²³⁾에서 발열 소실 시간을 보고하여 메타분석을 시행하였으나 연구 간 높은 이질성이 관찰되어 ($I^2 = 98\%$), 이를 통제하기 위해 이질성의 주요 원인으로 판단되는 연구 2개^{17,19)}를 제외하고 민감도 분석을 수행하였다. 그 결과 통계적 이질성이 안정적인 수준으로 감소한 상태에서도 ($I^2 = 31\%$) 치료군의 발열 소실 시간이 대조군에 비해 유의하게 단축되었다는 결과는 일관되게 유지되었다. 소아는 성인에 비해 체온 조절 능력이 미숙하고 발열 시 탈수나 열성 경련 등의 합병증에 매우 취약하므로 신속한 해열이 필수적이다²⁴⁾. 이러한 맥락에서 한약 병용 치료는 소아 인플루엔자 환자의 발열을 안전하고 효과적으로 조절하여 우수한 치료적 가치를 제공할 수 있다.

총유효율 평가에서도 치료군은 대조군에 비해 유의한 임상적 호전을 나타내었다. 다만 총유효율은 주로 중국 임상연구에서 활용되는 지표로, 개별 연구마다 판정 기준이 다르다는 한계가 있다. 이러한 점을 고려할 때, 본 연구의 총유효율 결과는 보조적인 지표로써 활용되는 것이 타당하다.

이상 반응을 보고한 연구들¹⁵⁻²²⁾을 분석한 결과, 치료군의 이상 반응 발생률은 대조군에 비해 유의하게 감소한 것으로 나타났다. 이는 한약 병용 치료가 항바 이러스제 단독 사용으로 인한 이상 반응 부담을 경감시키고 치료의 안전성을 제고할 가능성이 있음을 시사한다. 다만 peramivir의 대표적인 이상 반응이 설사, 구토와 같은 위장관계 증상인데⁷⁾, 본 연구의 결과만으로는 한약 병용 중재가 peramivir 유발 위장관계 이상 반응을 개선한다는 명확한 인과관계를 확인하기 어려웠다. 따라서 한약 병용 중재가 peramivir로 인한 위장관

계 이상 반응을 효과적으로 개선하는지 입증하고 이를 임상적으로 뒷받침하기 위해, 향후 대규모 후속 연구가 이루어져야 할 것이다.

포함된 모든 연구¹⁵⁻²³⁾에서 임상 증상 소실 시간을 보고하였고, 기침, 인후통, 피로, 코막힘 증상에 있어서 치료군의 증상 소실 시간은 대조군에 비해 유의하게 단축된 것으로 나타났다. 이는 바이러스 증식 억제에 집중된 기존 치료의 한계를 극복하고, 다양한 호흡기 및 전신 증상을 보다 신속하게 완화하는 데 한약 병용 치료가 유용한 임상적 전략으로 활용될 수 있음을 의미한다.

혈청학적 검사 관련 지표로는 다양한 염증 및 면역학적 인자가 보고되었다. peramivir와 한약 병용 중재는 peramivir 단독 중재에 비해 전반적인 혈청학적 수치를 개선하는 경향을 나타냈으나, 일부 지표에서는 통계적 유의성이 확보되지 않았다. 다만 분석된 모든 연구¹⁵⁻²³⁾에서 치료 종료 후 추적 관찰을 시행하지 않았는데, 임상 증상의 소실과 혈청학적 지표의 정상화 사이의 시차가 존재할 수 있음을 고려할 때²⁵⁾, 향후 연구에서는 증상 소실 이후의 혈청학적 추적 관찰이 병행될 필요가 있다. 또한 혈청학적 지표의 개선이 그 자체로 치료의 최종 목적이 될 수는 없으므로, 이는 실제 환자의 임상 증상을 뒷받침하는 보조적 지표로 해석하는 것이 타당하다²⁶⁾.

본 연구에서 소아청소년 인플루엔자 치료에 가장 많이 사용된 한약의 제형은 과립제로, 총 9개의 연구 중 7개^{15-18,20-22)}의 연구에서 사용되었다. 과립제는 기존 당제의 장점을 유지하면서 품질 관리 및 조제·투약의 한계를 개선한 형태로, 국내에서도 300종 이상이 개발되고 일부는 건강보험 급여가 적용되는 등 임상 활용도가 매우 높다. 과립제는 휴대 및 보관이 간편하여 인플루엔자와 같은 급성 질환에 신속하게 투여할 수 있다는 장점이 있다²⁷⁾. 특히 소아의 경우, 과립제는 기존 당제에 비해 우수한 복용 순응도를 기대할 수 있는 제형이다. 과립을 물에 녹이는 과정에서 농도를 조절할 수 있을 뿐만 아니라, 이 과정이 소아에게 흥미를 유발하여 약물 복용에 대한 긍정적인 인식을 심어줄 수 있다²⁸⁾. 실제로 전 연령을 대상으로 한 선행 인플루엔자 한약 치료 연구¹³⁾에서는 캡슐 형태인 연화청온교낭(蓮花淸瘟膠囊)이 빈용 처방으로 보고된 반면, 소아청소년만을 대상으로 한 본 연구에서는 연화청온과립(蓮花淸瘟顆粒)이 다빈도로 도출되었다. 이는 환자의 복용 순응도를 높이고 체중에 따른 용량 조절을 용이하

게 하기 위해 과립제의 제형적 이점을 적극 반영한 결과로 볼 수 있다. 이처럼 과립제는 소아 임상 진료에서 치료적 효율성을 높이는 중요한 강점이 될 것으로 사료된다. 다만 본 연구에서 다빈도로 사용된 처방은 모두 중국에서 상용화된 과립제로, 현재 국내에는 동일 처방의 규격화된 과립 제품이 부재한 실정이다. 따라서 본 연구 결과를 국내 임상에 직접 적용하기에는 현실적인 한계가 존재하며, 이를 극복하기 위해 향후 국내에서 활용 가능한 기존 과립제와 임상적 효과를 비교하는 추가 연구가 요구된다.

소아청소년 인플루엔자 치료에 가장 많이 사용된 처방은 소아시교청열과립(小兒豉翹清熱顆粒)으로 총 9개의 연구 중 4개의 연구^{15,17,20,22)}에서 사용되었다. 소아시교청열과립은 소풍해표 청열도체(疏風解表 清熱導滯)하여 항바이러스 및 해열 작용, 면역기능과 염증 반응 조절 작용을 통해 소아 인플루엔자 치료에 널리 활용되고 있는 처방으로, 연교(連翹), 담두시(淡豆豉), 박하(薄荷), 형개(荊芥), 치자(梔子), 대황(大黃), 청호(靑蒿), 적작약(赤芍), 빈랑(檳榔), 후박(厚朴), 황금(黃芩), 반하(半夏), 시호(柴胡), 감초(甘草)로 구성된다¹⁵⁾. 특히 이 처방이 호흡기 증상 완화(疏風解表)뿐만 아니라 대황, 빈랑 등을 통해 위장관의 정체와 염증을 해소(清熱導滯)하는 기전을 동시에 내포하고 있다는 점은 매우 주목할 만하다. 이러한 한의학적 다중 표적 치료 접근법은 최근 점막 면역을 통해 규명된 장-폐 축(gut-lung axis) 이론과 긴밀히 맞닿아 있다. 최근 연구에 따르면 장과 폐의 점막 부위는 외부 환경으로부터 직접 신체를 방어하는 장벽을 구성하며, 장내 미생물군이 항바이러스 반응을 비롯한 전신 면역 기전을 활성화하여 호흡기 바이러스 감염 시 숙주를 보호하는 것으로 나타났다²⁹⁾. 또한 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 코로나 19 등 다양한 폐 질환 환자들에게서 위장관계 불편감이 다수 보고된 바 있으며³⁰⁾, 특히 인플루엔자 바이러스는 장 투과성에 영향을 미치고 염증성 폐 T 세포를 장으로 유인하여 장 손상을 유발하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾.

이러한 기초 의학적 기전은 한의학의 폐-대장 표리관계(肺-大腸 表裏關係) 개념을 현대적으로 뒷받침한다. 한의학적으로 肺와 大腸은 表裏 관계를 이루며 긴밀한 생리·병리적 연관성을 가진다. 肺의 숙강(肅降) 작용과 大腸의 전도(傳導) 작용은 진액(津液) 대사를 매개로 연결되어 있어, 장액(腸液) 부족이 肺와 肺의

구구(孔竅)인 비(鼻)의 건조를 유발하고 이는 곧 이는 호흡 조절 기능의 저하로 이어질 수 있다³¹⁾. 즉, 동서양 의학 모두 폐의 호흡기 질환과 대장의 소화기 증상은 별개의 병리 현상이 아닌, 하나의 유기적인 축 안에서 상호 영향을 주고받는 과정으로 이해하고 있다.

실제 본 연구에 포함된 처방의 주요 구성 약제들은 호흡기 증상 완화와 더불어 위장관 환경 개선에 기여하는 약리 작용이 여러 선행 연구를 통해 확인되었다. 연교는 본 연구에서 가장 많이 사용된 약제로, 연교의 활성 성분인 Forsythiaside A는 peroxisome proliferator-activated receptor gamma/retinoid X receptor alpha (PPAR- γ /RXR- α) 복합체를 조절하고 toll-like receptor 4/mitogen-activated protein kinase/nuclear factor-kappa B (TLR4/MAPK/NF- κ B) 및 myosin light chain kinase/myosin light chain 2 (MLCK/MLC2) 신호 전달 경로를 억제함으로써, 급성 폐 손상 동물 모델의 폐와 대장 상피세포의 염증 반응 및 장벽 손상을 유의하게 억제하는 것으로 보고되었다³²⁾. 박하는 발산풍열약(發散風熱藥)으로 외감풍열표증(外感風熱表證)에 상용되는 약재인 한편¹⁴⁾, 박하의 주요 유효 성분인 menthol은 TRPM8 다중 감각 이온 채널을 활성화하고³³⁾, 이 채널의 활성화는 대장염 동물 모델에서 대장 내 염증 물질 수치를 감소시키고 조직 손상을 억제함으로써 항염증 작용을 나타낸 바 있다³⁴⁾. 감초 역시 윤폐(潤肺), 청열해독(清熱解毒)하는 효능으로 다양한 호흡기 질환에 응용되는 약제인데¹⁴⁾, 최근 연구에 따르면 감초의 Glycyrrhetic acid 성분이 항생제로 유발된 장 점막의 구조적 변형을 개선하고 상피세포 손상을 회복시켰으며³⁵⁾, 다당류 성분이 장내 미생물 균형을 조절하고 Lactobacillus와 Dubosiella를 비롯한 프로바이오틱스의 성장을 촉진하는 것으로 나타났다³⁶⁾. 따라서 peramivir와 한약의 병용 요법은 인플루엔자 치료 뿐만 아니라 감염으로 인한 위장관계 증상을 완화하고 peramivir로 인한 약물 대사의 부담을 줄임으로써 시너지 효과를 발휘할 것으로 기대된다^{17,23)}.

소아청소년 인플루엔자 치료에 사용된 약제들을 <本草學> 분류¹⁴⁾에 따라 분석한 결과, 발산풍열약(發散風熱藥)이 18회, 청열해독약(清熱解毒藥)이 14회로 가장 많이 사용되었다. 이는 인플루엔자 감염을 온역(溫疫), 풍온(風溫), 시행감모(時行感冒), 독감(毒感) 등의 범주로 인식하고 청온해독(淸瘟解毒)을 주요 치법으로 활용하는 한의학적 접근 방식과 일맥상통한다⁵⁾. 한편, 소아는 장부(臟腑)가 미성숙하고 기부(肌膚)

가 박약(薄弱)하여 외사(外邪)에 취약할 뿐만 아니라, 비상부족(脾常不足)하여 외감(外感) 질환 시 소화 기능 저하를 동반하기 쉽다. 따라서 청열해독(淸熱解毒)과 더불어 정기(正氣)를 돋우는 보기(補氣)의 치법이 필요한데³⁾, 본 연구에서 보기약(補氣藥)이 6회로 다빈도 사용된 점 역시 이러한 소아 환자의 생리적 특성을 반영한 것으로 판단된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 포괄적인 데이터베이스 검색을 수행했음에도 불구하고 분석에 포함된 모든 연구가 중국에서 수행되었다는 지리적 편중성이 존재한다. 인플루엔자 바이러스의 아형 분포, 의료 환경 및 관행, 숙주의 유전적 배경 등에 따른 지역적 차이가 존재할 수 있으므로, 본 결과를 타 지역 및 인구 집단으로 전면 일반화하기에는 제한이 따른다. 둘째, 메타분석의 일부 지표에서 높은 문헌 간 이질성이 관찰되었으며, 이는 통합 결과의 통계적 신뢰성에 영향을 미칠 수 있다. 셋째, peramivir는 비교적 최근에 승인된 약물인 만큼, 소아 환자를 대상으로 한 peramivir와 한약 병용 치료의 고품질 RCT 및 장기 안전성에 대한 포괄적인 데이터가 아직 부족한 실정이다. 따라서 향후 장기 추적 관찰을 포함하여 정교하게 설계된 전향적 임상시험이 추가로 수행되어야 할 것이다.

본 연구는 항바이러스제 단독 치료 대비 한약 병용 투여의 유효성 및 안전성을 체계적으로 평가하여 향상된 치료 효과를 객관적으로 확인하였다. 이는 실제 소아청소년 인플루엔자 임상 현장에서 한약 치료를 안전하게 활용할 수 있는 과학적 기초 근거를 마련하였다는 점에서 의의가 있으며, 나아가 다각화된 치료 지침을 설계하는 데 중요한 기반이 될 것이다. 본 연구를 계기로 향후 관련 임상 데이터가 지속적으로 축적되기를 바라며, 이를 통해 소아청소년 감염병 대응에 대한 한의학적 기여도가 한층 더 높아지기를 기대한다.

V. Conclusion

소아청소년 인플루엔자의 peramivir와 한약 병용 치료에 대한 무작위 배정 임상 연구 9편을 분석 및 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 각 연구별 대상자 수는 68~188명으로 총 997명이었고, 연령은 9개월~14세였다. 모든 연구는 치

료군과 대조군 양군으로만 설계되었다.

2. 치료군은 대조군에 비해 발열을 비롯한 임상 증상 소실 시간이 유의하게 단축된 것으로 분석되었다.
3. 치료군의 총유효율은 대조군에 비해 유의하게 높은 것으로 분석되었다.
4. 가장 많이 사용된 한약 제형은 과립제로 총 7회 사용되었고, 가장 많이 사용된 처방은 소아시교청열과립(小兒豉翹淸熱顆粒)으로 총 4회 사용되었으며, 가장 많이 사용된 약재는 연교(連翹)로 총 9회 사용되었다. 사용된 약재들을 분류에 따라 분석한 결과, 발산풍열약(發散風熱藥)이 18회로 가장 많이 사용되었다.
5. 이상 반응을 보고한 연구는 총 8편이었고, 치료군의 이상 반응 발생률은 대조군에 비해 유의하게 낮은 것으로 분석되었다.

VI. References

1. World Health Organization (WHO). Influenza (seasonal) [Internet]. WHO; 2025 [Updated 2025 February 28; cited 2026 June 19]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. Kim JA, Kim YK, Song JS, Kim DK, Lee HM. Influenza sentinel surveillance in the post-coronavirus disease 2019 period. Public Health Wkly Rep. 2026;19(9):399-413.
3. Woo SH, Lee NJ, Lee JH, RHee JE, Kim EJ. Korea 2024-2025 influenza and respiratory virus laboratory surveillance report. Public Health Wkly Rep 2026;19(15):645-57.
4. Hong CE. Textbook of pediatrics, 12th ed. Seoul: Miraen. 2020:508-10.
5. Department of Pediatrics, Nationwide Korean Medicine College. Pediatrics of Korean medicine. 4th ed. Seoul:Ui Sung Dang Publishing Cooperation; 2025:190-5, 228, 251-4.
6. Center for Disease Control and Prevention. Influenza

- Antiviral Medications: Summary for Clinicians [Internet]. For Health Care Providers; 2026 [Updated 2026 March 10; Cited 2026 June 19]. Available from: https://www.cdc.gov/flu/hcp/antivirals/summary-clinicians.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm
7. Lee JH, Park JH, Jwa HY, Kim YH. Comparison of efficacy of intravenous peramivir and oral oseltamivir for the treatment of influenza: systematic review and meta-analysis. *J Yonsei Med.* 2017;58(4):778-85.
 8. Wakabayashi T, Nakatsuji T, Kambara H, Niinomi I, Oyama S, Inada A, Ueno S, Uchida M, Iwanaga K, Iida T, Hosohata K. Drug-induced neuropsychiatric adverse events using post-marketing surveillance. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol.* 2022;17(2):144-8.
 9. Sugawara T, Ohkusa Y, Taniguchi K, Miyazaki C, Kato Y, Okabe N. Association of severe abnormal behavior of influenza patients and administered anti-influenza virus drugs: 2006-2022. *J Int Infect Dis.* 2026;108553.
 10. Kaufmann SH, Dorhoi A, Hotchkiss RS, Bartenschlager R. Host-directed therapies for bacterial and viral infections. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(1):35-56.
 11. Liu M, Han S, Shi N, Zhang T, Yu C, Mei C, Xu X. Research progress in the inhibitory mechanisms of traditional Chinese medicine therapies against influenza A. *Front Immunol.* 2026;17:1764099.
 12. Choi MH, Lee SH, Chang GT. Herbal medicine treatment for influenza: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Chin Med.* 2020;48(7):1553-76.
 13. Jang EH, Min SY, Kim JH. Review of clinical research for herbal medicine in the treatment of influenza compared with oseltamivir. *J Pediatr Korean Med.* 2019;33(3):1-14.
 14. The co-textbook publishing committee of Korean oriental medicine school. The herb medicine. Seoul: Younglimsa. 2020:6-16, 178-80, 577-8.
 15. Qu J. Clinical value analysis of peramivir combined with Xiaochiqiao Qingre granules in the treatment of children influenza. *Contemp Med Symp.* 2026;24(5):114-6.
 16. Zhao L, Zheng B, Zhang X. Clinical study on compound Yinhuo Jiedu granules combined with peramivir in treatment of influenza in children. *Drugs & Clinic.* 2024;39(8):2048-52.
 17. Wu XF, Hou R. Therapeutic effect of Xiaoer Chiqiao Qingre granule combined with pramivir on influenza in children and its effect on CRP, IL-6, TNF- α and blood routine. *J Rare Uncommon Disease.* 2023;30(8):44-5, 57.
 18. Ji XY, Hao CI. Clinical efficacy of Lianhua Qingwen combined with peramivir injection in treating children with influenza and its effect on serum inflammatory factor levels. *Zhejiang J Integr Trad Chin West Med.* 2023;33(6):529-31.
 19. Wang CX, Xue G, Tian XJ, Xu MJ. Clinical study of Xiaoer Jiebiao Oral Liquid combined with peramivir in treatment of infantile influenza. *Drugs & Clinic.* 2023;38(6):1402-6.
 20. Lu G. Observation on the efficacy of Xiao'er Chiqiao Qingre Granule combined with peramivir in the treatment of pediatric influenza. 2023;36(7):1183-5.
 21. Li Q. Effects of Xiaoer Resuqing granules combined with Peramivir sodium chloride injection in treatment of children with influenza. *J Med Chin People Health.* 2022;34(22):106-9.
 22. Luo J, Lu M, Shen Y. Effects of Shijiaoqingregranule combined with peramivir on immune function and clinical symptoms in children with influenza. *J Aerospace Med.* 2021;32(1):1-3.
 23. Zhang DY, Deng X. Clinical effect of Xinwen Fuxinliang method on adjuvant treatment of pediatric influenza. *World Int Med.* 2019;5(10):137-9.
 24. Kang HS, Yun OB. A study on the guardian's experience about tepid massage of children who were admitted to a pediatric emergency room. *Perspect in Nurs Sci.* 2010;7(1):65-74.
 25. Khan K, Ghazzawi H. Persistently raised inflammatory markers in a patient with resolved lower respiratory tract infection: a diagnostic challenge. *Oxf Med Case Reports.* 2026;5:384-9.
 26. Manyara AM, Davies P, Stewart D, Weir CJ, Young AE, Blazeby J, Butcher NJ, Bujkiewicz S, Chan AW, Dawoud D, Offringa M, Ouwens M, Hrobjartsson A, Amstutz A, Bertolaccini L, Bruno VD, Devane D, Faria C, Gilbert PB, Harris R, Lassere M, Marinelli L, Markham

- S, Ill J, Rezaei Y, Richert L, Schwendicke F, Tereschchenko LG, Thoma A, Turan A, Worrall A, Christensen R, Collins GS, Ross JS, Taylor RS, Ciani O. Reporting of surrogate endpoints in randomised controlled trial protocols (SPIRIT-Surrogate): extension checklist with explanation and elaboration. *Res Meth and Rep.* 2024;386:e078525.
27. Luo H, Li Q, Flower A, Lewith G, Liu J. Comparison of effectiveness and safety between granules and decoction of Chinese herbal medicine: A systematic review of randomized clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 2012; 140(3):555-67.
28. Lee SH, Chang GT. Compliance of herbal medicine in children and the factors associated with compliance. *J Pediatr Korean Med.* 2010;24(3):16-25.
29. Souza A, Singanayagam A, Porto BN. Editorial: Role of lung and gut microbiota in the immune response against respiratory viral infections. *Front Immunol.* 2023;13:1114581.
30. Melo-Gonzalez F, Sepulveda-Alfaro J, Schultz BM, Suazo ID, Boone DL, Kalergis AM. Distal consequences of mucosal infections in intestinal and lung inflammation. *Front Immunol.* 2022;13:877533.
31. Professors of Physiology in College of Korean Medicine. Donguisaengrihak. Seoul: Jipmoondang. 2021:269-84.
32. Wang J, Xue X, Zhao X, Luo L, Liu J, Dai S, Zhang F, Wu R, Liu Y, Peng C, Li Y. Forsythiaside A alleviates acute lung injury by inhibiting inflammation and epithelial barrier damages in lung and colon through PPAR- γ /RXR- α complex. *J Adv Res.* 2024;60:183-200.
33. Lee HJ, Park CG, Fedor JG, Peele WA, Borgnia MJ, Lee SY. Structural basis of cold and menthol sensing by TRPM8. *Biorxiv.* 2025;9:675254.
34. Ramachandran R, Hyun E, Zhao L, Lapointe TK, Chapman K, Hirota CL, Ghosh S, McKemy D, Vergnolle N, Beck PL, Altier C, Hollenberg MD. TRPM8 activation attenuates inflammatory responses in mouse models of colitis. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(18):7476-81.
35. Feng Y, Li Y, Zhou D, Li B, Chen G, Li N. Glycyrrhetic acid reverses antibiotic-induced intestinal epithelial injury through RNA-binding protein human antigen R (HuR). *Phytomed.* 2022;94:153836.
36. Sun J, Wu YX, Li XL, Xie WJ, Xiong QP, Jiang CX, Tang SW, Peng GP, Zheng YF. Structural characteristics of a neutral Glycyrrhiza uralensis polysaccharide and its fermentation properties on the gut microbiota of immunocompromised rats in vivo and vitro. *Front Nutr.* 2025;12:1651015.

Supplementary 1. Search Terms Used in Database

Database	Search Terms
Pubmed	(Influenza OR Flu) AND (Child* OR Pediatric* OR Adolescent*) AND (“Chinese Medicine” OR “Traditional Medicine” OR “Korean Medicine” OR Decoction* OR Herb* OR Botanic*) AND (Peramivir OR Rapivab OR Peramiflu)
CENTRAL	#1 (Influenza OR Flu):ti,ab,kw
	#2 (“Chinese Medicine” OR “Traditional Medicine” OR “Korean Medicine” OR Herb* OR Decoction*):ti,ab,kw
	#3 (Peramivir OR Rapivab OR Peramiflu):ti,ab,kw
	#4 #1 AND #2 AND #3
CNKI	SU=(‘帕拉米韋’ + ‘帕拉米維’ + ‘peramivir’) AND SU=(‘中藥’ + ‘中醫藥’ + ‘中醫’ + ‘中西醫結合’ + ‘湯’ + ‘丸’ + ‘散’ + ‘飲’ + ‘顆粒’ + ‘方’ + ‘herb’ + ‘herbal’ + ‘decoction’ + ‘remedy’ + ‘Chinese medicine’ + ‘Korean medicine’ + ‘oriental medicine’ + ‘kampo’ + ‘formula’ + ‘herbal drug’ + ‘Chinese drug’ + ‘plant’ + ‘Chinese prescription’ + ‘traditional medicine’ + ‘Medicine, East Asian Traditional’ + ‘Herbal medicine’) AND SU=(‘兒童’ + ‘小兒’ + ‘幼兒’ + ‘少年’ + ‘嬰幼兒’) AND SU=(‘流感’ + ‘流行性感胃’)
Wanfang data	(題名:流感 OR 題名:流行性感胃 OR 摘要:流感 OR 摘要:流行性感胃) AND (題名:兒童 OR 題名:小兒 OR 摘要:兒童 OR 摘要:小兒) AND (題名:中藥 OR 題名:中成藥 OR 題名:湯 OR 摘要:中藥 OR 摘要:中成藥 OR 摘要:湯) AND (題名:帕拉米韋 OR 摘要:帕拉米韋)
OASIS	(인플루엔자 OR 독감) AND (한약 OR 한방) AND (페라미비르 OR peramivir)
RISS	(인플루엔자 OR 독감) AND (한약 OR 한방) AND (페라미비르 OR peramivir)
KCI	(인플루엔자독감)&(한약한방)&(페라미비르 peramivir)
CiNii	(インフルエンザ OR 流感) AND (漢方 OR 漢方藥 OR 東洋醫學 OR 生藥) AND (ペラミビル OR ラピアクタ)