REVIEW ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2024;35(1):69-99
https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.1.069

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 한약치료의 체계적 문헌고찰

임선우, 박오른, 박소현*,†, 최성열‡, 김보경*,†, 임정화*,†

부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, 부산대학교 한의학전문대학원 한방신경정신과*, 부산대학교한방병원 한방신경정신과†, 가천대학교 한의과대학 한방신경정신과‡

A Systematic Review of Traditional Herbal Medicine Treatments for Metabolic Syndrome in Patients Receiving Antipsychotic Drugs

Sun-Woo Lim, O-Reun Park, So-Hyeon Park*,†, Sung-Youl Choi‡, Bo-Kyung Kim*,†, Jung-Hwa Lim*,†

Department of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pusan National University, *Department of Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University, †Department of Neuropsychiatry, Pusan National University Korean Medical Hospital, ‡Department of Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Gachon University

Received: February 25, 2024
Revised: March 8, 2024
Accepted: March 25, 2024

Correspondence to
Jung-Hwa Lim
Department of Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49 Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan, Korea.
Tel: +82-55-360-5979
Fax: +82-55-360-5890
E-mail: suede22@hanmail.net

Objectives: This study aimed to systematically review the effectiveness and safety of traditional herbal medicine treatments for metabolic syndrome (MS) in patients receiving antipsychotic drugs (APs).
Methods: We searched 11 domestic and foreign databases for randomized controlled trials (RCTs) using traditional herbal medicines for MS in patients receiving APs.
Results: Twenty RCTs conducted in China were included in the analysis. The most common disease among the participants was schizophrenia. Most studies used the 2004 Chinese Diabetes Society (CDS) standards as the diagnostic criteria for MS. The most used prescription was Yukultang (Liuyu-tang). The most used herbal material was Pinelliae Rhizoma, followed by Poria, Citri Reticulatae Pericarpium, and Glycyrrhizae Radix et Rhizoma. Traditional herbal medicines were mostly reported to improve the symptoms of MS.
Conclusions: Traditional herbal medicines may be effective in improving the symptoms of MS in patients receiving APs. However, the quality of the included studies was low, and the studies were heterogeneous. Methodologically rigorous clinical studies on traditional herbal medicine treatments for MS in patients receiving APs are needed.

Key Words: Antipsychotic drugs, Metabolic syndrome, Traditional herbal medicine, Systematic review.

Copyright © 2024 by The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. 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/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

I. 서론

항정신병약물은 조현병의 정신병적 증상의 치료를 비롯한 양극성 장애, 치료저항성 우울증, 뚜렛 증후군(Tourette syndrome), 발달장애 및 지적장애의 행동 조절, 섬망 등의 다양한 질환과 증상의 치료에 사용된다[1]. 하지만 추체외로 증상(錐體外路症狀, Extrapyramidal symptoms), 체중증가 및 당뇨병을 비롯한 대사 장애, 프로락틴(Prolactin) 상승, 심전도에서의 QT 간격 연장 등의 다양한 부작용이 발생한다[2]. 특히 Clozapine이나 Olanzapine과 같은 비정형 항정신병약물은 정형 항정신병약물보다 대사증후군의 발병률을 높인다고 보고되었다[3].

대사증후군은 인슐린 저항성(Insulin resistance, IR), 내장 지방 과다, 죽상경화성 이상지질혈증, 내피기능장애를 주요 병리적 특징으로 하며[4], 내장비만, 이상지질혈증, 고혈압, 내당능장애와 같은 심뇌혈관 질환의 여러 위험인자가 함께 나타나는 질환이다[5]. 대사증후군의 정확한 발병 원인은 밝혀지지 않았으나 인슐린 저항성이 근본적 문제로 추정되고 있으며[5], 2021년 국내 대사증후군 유병률은 남자 27.9%, 여자 17.9%로 보고되고 있다[6].

대사증후군은 복합 요인이 관여하고 점진적으로 발병하는데, 정신장애(Mental disorder) 환자의 경우 다양한 항정신병약물을 복용하고 있고 생활 습관도 일반인과 많은 차이를 보이기 때문에 항정신병약물과 대사증후군과의 직접적인 인과 관계를 규명하는 것에는 어려움이 있다[1].

하지만 최근 리뷰 연구에 의하면, 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군의 유병률은 연구에 따라 차이가 있지만 37~63% 정도로 알려져 있으며[7], 이는 건강한 사람보다 2~4배 높은 수치이다[8].

항정신병약물이 대사증후군을 유발하는 정확한 기전은 밝혀지지 않았으나, 항정신병약물의 대표적인 작용 경로로 알려진 도파민 D2 수용체(Dopamine D2 receptor, D2R)의 차단은 정신운동 활동의 감소를 유발하고 식이행동에 영향을 미치며[9], 음식 섭취 및 체중 조절에 관여하는 5-HT_{2c} 수용체(5-HT_{2c} receptor)에 비정형 항정신병약물들이 길항제(Antagonists)로 작용하여 체중 조절과 연관이 있을 것으로 보고되고 있다[10]. 또한 포도당 항상성과 관련 있는 무스카린 수용체(Muscarinic receptor)와 비정형 항정신병약물간의 강한 친화성(Affinity)이 당뇨병 발생 등과 관련이 있는 것으로 알려져 있다[11].

대사증후군은 제2형 당뇨병 및 죽상동맥경화증을 비롯한 심혈관 질환 발병의 위험을 증가시키는데, Mottillo 등(2010)은 대사증후군이 심혈관 질환을 2배, 모든 원인에 의한 사망률을 1.5배 증가시킨다고 보고하였다[12].

또한 2009년부터 2013년까지의 국내 대사증후군 환자의 국민건강보험의 직접의료비는 대사증후군이 없는 사람들보다 2.16배 높았으며, 대사증후군 환자의 연간 의료비용도 5년 동안 약 41.8% 증가하였다[13]. 이와 같이 대사증후군은 불량한 치료 예후와 높은 사회경제적 부담을 초래하므로, 항정신병약물을 복용하는 정신장애 환자에게 있어서 대사증후군의 예방과 치료 관리는 매우 중요함을 알 수 있다.

대한가정의학회의 2015년 국내 대사증후군 임상진료지침[14]에 따르면, 대사증후군 환자에게 인지행동치료(Cognitive behavioral treatment, CBT), 금연, 절주 및 가당음료 제한과 같은 생활습관중재, 영양요법, 운동치료, Metformin, Aspirin 등의 약물요법을 권하고 있다. 영국 정신약리학회(British Association for Psychopharmacology, BAP)의 2016년 권고안에서는 항정신병약물을 처방받는 사람들에게 체질량지수(Body mass index, BMI), 혈청 지질 검사(Lipid profile), 혈압, 혈당조절에 대해 규칙적으로 모니터링할 것을 권하고 있다[15].

한의학에서 대사증후군은 사상체질의 태음인(太陰人)과 한열특성 중 열증(熱證)[16], 한의변증에서 습담(濕痰)[17]과 연관성이 높다. 또한 비만은 비허(脾虛), 담음(痰飮), 간울(肝鬱), 식적(食積)[18], 당뇨병은 소갈(消渴)[19], 고혈압은 맥창(脈脹), 간풍내동(肝風內動)의 증후 및 변증과 관련된다[20].

항정신병약물로 인한 대사증후군에 대한 한의치료의 선행연구를 살펴보면 전침(電鍼)[21], 혈위매선(穴位埋線)[22]치료의 유효성에 대한 임상연구가 보고되었다.

한약치료에 대해서는 황금(黃芩), 황련(黃連)의 주요성분으로 알려진 Berberine이 항정신병약물로 인한 대사증후군 환자의 BMI, 당화혈색소(HbA1c), 이상지질혈증(Dyslipidemia)을 유의미하게 개선시킨다는 연구결과가 보고되었으며[23], 최종당화산물(Advanced glycation end products, AGE)이 AGE 수용체(Receptors for AGEs, RAGE)와 결합하여 제2형 당뇨병 및 대사증후군의 위험을 높이는 AGE-RAGE pathway을 조절하는 기전에 육울탕(六鬱湯)이 유의하게 관여한다는 네트워크 약리학(Network pharma-

cology) 연구도 보고되었다[24].

이상의 선행연구를 살펴보면, 한약치료가 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군 증상인 비만, 고혈당증, 이상지질혈증 등의 개선에 활용될 수 있을 것으로 예상되나 임상적 근거는 아직 부족한 실정이다. Naghibi 등(2023)의 연구에서 항정신병약물로 인한 체중증가 및 대사 이상에 대한 약용식물의 효과를 살펴본 동물실험연구와 임상연구를 고찰하였으나[25] 국내 임상현장에서 활용 가능한 한약처방에 대한 연구는 포함되지 않았다.

이에 본 연구에서는 국내 한의학 임상현장에서 활용할 수 있는 한약재 및 한약처방의 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 무작위 배정 대조군 연구(Randomized controlled trial, RCT)를 체계적 문헌고찰하여, 한약치료의 유효성과 안전성을 탐색하고 향후 연구를 위한 기초자료를 제시하고자 한다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색

국내 문헌 검색은 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 학술연구정보서비스(Research Information Sharing Service, RISS), 한국학술지인용색인(Korea Citation Index, KCI)을, 영문 문헌 검색은 MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) (via EBSCO), APA PsycArticles (via EBSCO), Allied and Complementary Medicine Database (AMED)를, 중국어 문헌 검색은 Chinese National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), Wanfang med online을 이용하였다. 이와 같이 총 11개의 검색원을 이용하여 2023년 12월 1일에 검색을 진행하였다(Appendix 1).

2. 문헌 선정 및 배제기준

1) 연구설계는 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 한약치료를 활용한 무작위대조군 임상연구를 선정하였다. 그 외 동물실험연구, 종설논문 등 사람을 대상으로 한 임상연구가 아닌 경우, 단일 증례보고, 학술대회발표자료, 단일군 전후 비교연구는 포함하지 않았다.

2) 연구대상은 항정신병약물을 복용하였고 대사증후군이 있는 환자를 대상으로 하였으며, 진단받은 정신장애는 제한을 두지 않았다.

3) 대사증후군의 진단기준이 기술되어 있거나, 선정제외기준에 비만, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 중 세 가지 이상의 대사 관련 질환을 동반한다고 기술한 논문을 선정하였다.

4) 시험군의 중재로 단일 한약재 및 한약처방을 사용한 연구를 포함하였으며 제형에는 제한을 두지 않았다. 단일 한약재와 한약처방에 사용된 한약재는 대한약전 및 대한민국약전 외 한약(생약) 규격집에 수록된 경우 포함하였다. 생활습관관리요법과 양약치료를 병행한 경우도 포함하였다.

5) 대조군 중재는 무처치 대조군, 위약, 양약을 사용한 경우 포함하였으며, 침, 한약 등의 한의치료를 사용한 경우는 제외하였다. 생활습관관리요법과 양약치료를 병행한 경우 포함하였다.

6) 출판 기한과 언어에는 제한을 두지 않았다.

3. 문헌 선별

두 명의 연구자(LSW, POR)가 각자 독립적으로 문헌 검색과 선별을 진행하였다. 검색 결과를 서로 비교하여 누락되는 문헌이 없도록 하였다. 검색된 논문은 Endnote 21.2 (Clarivate, USA)를 사용하여 관리하였다. 프로그램 내 중복 배제 기능을 이용하여 중복 문헌을 배제한 후, 수기로 문헌을 검토하여 최종적으로 제거하였다. 중복문헌 배제 후 선정배제기준에 따라 제목과 초록을 읽고 1차적으로 문헌을 선정하였다. 1차 선정된 논문의 전문(Full text)을 확보하여 읽고 검토한 후 최종적으로 포함될 논문을 선정하였다. 선별과정 중 두 연구자의 의견이 일치하지 않을 경우, 두 연구자 간의 합의와 제3의 연구자(LJH)의 자문을 통해 최종 선정 여부를 결정하였다.

4. 자료 추출 및 내용 분석

두 명의 연구자(LSW, POR)가 자료 추출 전 연구자들 간 논의를 통해 선정한 추출항목을 엑셀(Microsoft, Redmond, WA, USA) 프로그램을 사용하여 최종선정된 논문에서 독립적으로 자료를 추출하였으며, 추출된 자료를 교차검토하였다. 추출항목은 정신장애, 정신장애의 진단도구, 대사증후군의 진단도구, 한의 변증, 연구 대상자수, 중재 방법 및 기간,

평가지표, 주요 결과, 이상반응이었다. 두 연구자 간 추출한 자료 내용이 불일치할 경우, 제3의 연구자(LJH)의 자문과 합의를 통해 최종 결정하였다.

추출된 자료를 토대로 하여 선정된 논문들의 연구 설계, 연구대상과 진단 기준 및 변증 유형, 시험군과 대조군 중재 방법으로 사용된 처방 및 한약재의 빈도, 사용된 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물, 치료 기간 및 추적조사여부, 평가 도구, 안전성 평가 및 이상반응 등의 문헌 특징들을 분석하여 기술하였다. 또한 논문 별 주요결과를 연구 설계 별로 구분하여 서술하였다.

5. 문헌의 질 평가

코크란 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)[26]를 이용하여 두 명의 연구자(LSW, PSH)가 독립적으로 비뚤림 위험을 평가하였다. 평가 항목에는 선택 비뚤림(무작위 배정순서 생성, 배정 순서의 은폐), 실행 비뚤림(연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림), 결과확인 비뚤림(평가자에 대한 눈가림), 탈락 비뚤림(불충분한 결과자료), 보고 비뚤림(선택적 보고) 및 그 외 비뚤림(기준선의 불균형)에 대해 평가하였고, 각 영역에 대하여 비뚤림 위험이 높음(High), 비뚤림 위험이 낮음(Low), 비뚤림 위험이 불확실함(Unclear)으로 평가하였다. 각 항목의 평가에 있어 한국보건의료연구원(National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency, NECA)에서 발간된 체계적 문헌고찰 매뉴얼[27]에서 소개된 평가방법을 준수하였다. 두 연구자의 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(LJH)와의 논의를 거쳐 최종 결정하였다.

III. 결과

1. 문헌 선정

총 11개의 검색원에서 1,055편의 논문이 검색되었다. 이 중 141편의 중복 논문을 제외하였고, 남은 914편의 문헌에 대해 제목과 초록을 검토하여 연구 대상, 중재 및 연구 설계가 선정기준에 부합하지 않는 870편의 문헌을 제외하고 44편의 문헌을 1차적으로 선정하였다. 1차 선정한 44편의 문헌의 전문(Full-text)을 검토하여 출판된 논문이 아닌 연구(n=2), 연구동향, 증례보고, 단일군 전후비교 연구 등으로 전향적 무작위 대조군 연구가 아닌 논문(n=7), 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군을 선정기준으로 하지 않은 연구(n=3), 대사증후군의 진단기준이 제시되지 않은 연구(n=8), 중재 방법이 본 연구의 선정기준에 부합하지 않는 논문(n=3), 전문을 확인할 수 없는 논문(n=1) 등 총 24편의 논문을 배제하여 최종 20편[28-47]의 문헌을 선정하였다(Fig. 1).

2. 선정된 문헌의 특징

최종 선정된 연구들의 정신장애, 정신장애 진단기준, 대사증후군 진단기준, 한의 변증, 대상자 수, 시험군과 대조군의 중재, 치료 기간, 평가도구, 평가결과, 이상반응 여부 등에 대해 다음과 같이 정리하였다(Table 1).

1) 연구 설계

선정된 20편의 연구는 모두 중국에서 시행되었다. 20편의 연구 중 2-Arm study가 16편, 3-Arm study가 3편, 4-Arm study가 1편이었다. 2-Arm study 중에서는 한약과 항정신병약물 병행 시험군과 항정신병약물 대조군 비교 연구가 4편[28-31]으로 가장 많았으며, 한약과 항정신병약물 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 병행 대조군의 비교연구가 3편[32-34]이었으며, 한약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 항정신병약물과 생활습관중재 병행 대조군 비교연구가 2편[35,36], 한약과 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 대사증후군 치료약물과 생활습관중재 병행 대조군 비교연구가 2편[37,38]이었다.

그 외 한약, 항정신병약물, 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 항정신병약물, 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 대조군 비교연구[39], 한약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 대조군의 비교연구[40], 한약과 대사증후군 치료약물 병행 시험군과 대사증후군 치료약물 대조군 비교연구[41], 한약 시험군과 한약 위약 대조군의 비교연구[42], 한약과 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물 위약 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물 병행 대조군 비교연구[43]가 각각 1편이었다.

3-Arm study에서는 한약 시험군과 대사증후군 치료약물과 생활습관중재 병행 대조군 및 정상 대조군의 비교연구[44], 한약 시험군과 대사증후군 치료약물 대조군 및 정상 대조군의 비교연구[45], 한약과 대사증후군 치료약물 병행 시험군과 한약 시험군 및 대사증후군 치료약물 대조군의 비교연구[46]

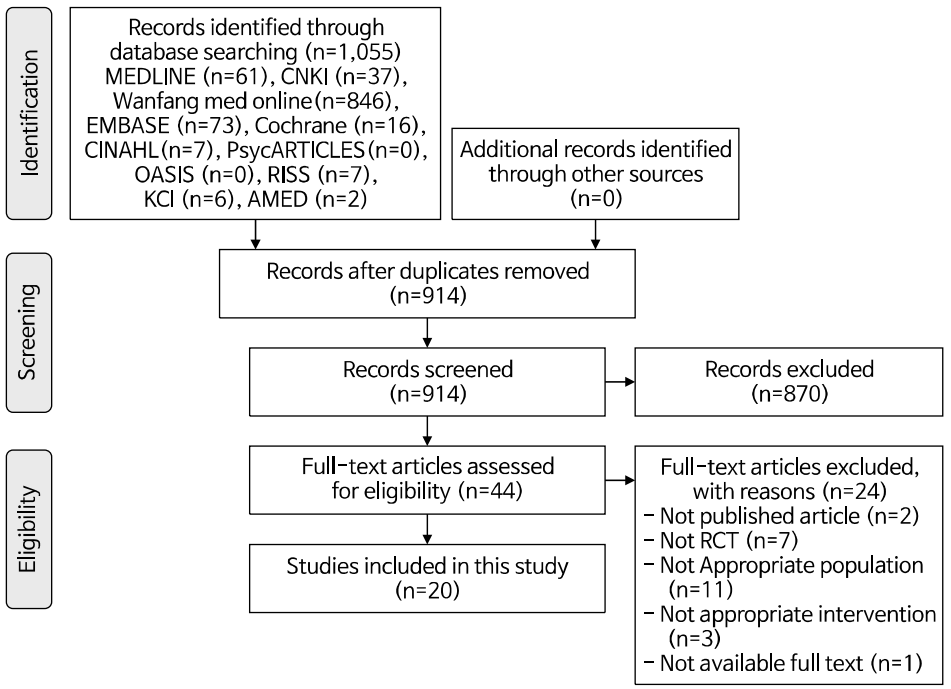


Fig. 1. PRISMA flow chart of the selection process.

가 각각 1편이었다.

1편의 4-Arm study에서 모든 군에 항정신병약의 투여와 심리치료를 시행하였으며, 서로 다른 두 종류의 한약을 투여한 2개의 시험군 및 매선요법을 시행한 시험군과 대사증후군 치료약물 대조군을 비교하였다[47].

2) 연구대상과 진단 기준 및 변증 유형

본 연구에 포함된 연구 중 18개의 연구는 조현병 환자를 대상으로 하였고, 연구대상자가 진단받은 정신장애에 대해 구체적으로 기술하지 않은 연구는 2편[40,41]이었다.

조현병 환자를 대상으로 한 18편의 연구 중 진단기준으로 International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10)을 사용한 연구가 11편[29,33-35,37,38,43-47]으로 가장 많았으며, 4편[28,32,36,39]의 연구에서 Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD-3)를 진단기준으로 사용하였다. 그 외 International Classification of Diseases 11th Revision (ICD-11)[31], CCMD-3 및 ICD-10[42], Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5)[30]를 진단기준으로 사용한 연구가 각각 1편씩이었다.

대사증후군의 진단기준 중 가장 많이 사용된 것은 중화의학회당뇨병학분회(中華醫學會糖尿病學分會, Chinese Diabetes Society, CDS)에서 제시한 기준으로 총 11개의 연구에서 사용되었다. 그 중 2004년 기준을 사용한 연구가 6개[32,36,41,43,46,47], 2017년 기준을 사용한 연구가 2편[31,45], 2013년[37], 2014년[28], 2016년[44] 기준을 사용한 연구가 각각 1편씩이었다. 국제당뇨병연맹(International Diabetes Federation, IDF)의 기준을 사용한 연구는 총 3편이었고, 그 중 2005년 기준을 사용한 연구가 2편[34,35], 기준년도를 찾을 수 없는 연구가 1편[40] 있었다. 중국성인혈지이상방치지남(中國成人血脂異常防治指南)의 기준을 사용한 연구가 총 3편이었고, 이 중 2007년 기준을 사용한 연구가 2편[39,42], 2016년 기준을 사용한 연구가 1편[30]이었다. 그 외 American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) 및 American College of Endocrinology (ACE)의 2015년 기준[38], IDF 및 미국심장협회(American Heart Association, AHA) 및 미국국립심장폐혈액연구소(National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI)의 2009년 기준[29]을 사용한 연구가 각각 1편이었다. 그 외에 ① 비만, ② 높은 중성지방(Triglyceride, TG)과 낮은 고밀도지질단백질(High density lipoprotein, HDL), ③ 인슐린 저항성 및 포도당 대사 장애, ④ 고혈압,

Table 1. Characteristics of Included Studies

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Chen (2020)[28]	Schizo-phrenia	1. CCMD-3 2. ND 3. CDS (2014)	ND	(I) 42 (24/18) (C) 42 (20/22)	1. HM (Haeulyeongsintang [Jieyuningshen-tang]) bid 2. APs (Aripiprazole) 10 mg qd	1. APs (Aripiprazole) 10 mg qd	12 weeks	1. TER (based on BL, BG, BMI 2. PANSS 3. FBG (mmol/L) 4. HbA1c (%) 5. TG (mmol/L) 6. LDL (mmol/L)	1. I>C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I<C* 5. I<C* 6. I>C*	ND
Jiang (2018)[29]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. PANSS≥60,NS≥30 3. IDF/AHA/NHLBI (2009)	Obstruction of phlegm-dampness	(I) 51→50 (26/24) (C) 53→50 (27/23)	1. HM (Yeongsinondamtang [Ningshenwendan-tang]) bid 2. APs (Olanzapine) 10～20 mg/d	1. APs (Olanzapine) 10～20 mg/d	6 months	1. Leptin (μg/L) 2. BG (mmol/L) 3. Insulin (mU/L) 4. Adiponectin (mg/L) 5. BMI (kg/m^2)	1. I<C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I>C* 5. I<C*	1. TESS: N.S 2. Incidence of adverse reactions: I<C*
Wang (2022a)[30]	Schizo-phrenia	1. DSM-5 2. ND 3. CGMDA (2016)	Dampness-heat in the spleen and stomach	(I) 35 (20/15) (C) 35 (19/16)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid 2. APs (Ziprasidone) 1 capsule/time bid	1. APs (Ziprasidone) 1 capsule/time bid	8 weeks	1. TER (based on BG, BL, BP, PANSS) 2. TCM syndrome score 3. PS 4. NS 5. GS 6. TG (mmol/L) 7. HDL (mmol/L) 8. FBG (mmol/L)	1. I>C** 2. I<C*** 3. I<C*** 4. I<C*** 5. I<C** 6. I<C* 7. I>C** 8. I<C***	1. Incidence of adverse reactions: (I) 5.71% (C) 11.43% N.S (p=0.393)
Zhang (2023)[31]	Schizo-phrenia	1. ICD-11 2. ND 3. CDS (2017)	Internal obstruction of phlegm-dampness	(I) 31 (22/9) (C) 29 (21/8)	1. HM (Gangyeokjoseu-bondamtang [Jiangnizaoshiwendan-tang]) bid 2. APs (Olanzapine) 5 mg/d or 10～20 mg/d bid	1. APs (Olanzapine) 5 mg/d or 10～20 mg/d bid	3 months	1. TER (based on weight, BL, BP) 2. SBP (mmHg) 3. DBP (mmHg) 4. FBG (mmol/L) 5. TG (mmol/L) 6. HDL (mmol/L) 7. PANSS 8. MMSE	1. I>C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I<C* 5. I<C* 6. I<C* 7. I<C* 8. I>C*	1. Incidence of adverse reactions: (I) 3.33% (C) 6.67% N.S (p=0.554)

Table 1. Continued 1

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Gu (2012)[32]	Schizo-phrenia	1. CCMD-3 2. ND 3. CDS (2004)	Qi stagnation and dampness obstruction	(I) 32 (ND) (C) 32 (ND)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid. Suspension of taking HM for 1 week every 2 weeks 2. APs -Improvement of sleep: Clonazepam. Improvement of tachycardia: Propranolol. -prn: Benzhexol, Liver protection drugs	1. HM placebo bid. Suspension of taking placebo for 1 week every 2 weeks 2. APs -Improvement of sleep: Clonazepam. Improvement of tachycardia: Propranolol. -prn: Benzhexol, Liver protection drugs	12 weeks	1. FBG (mmol/L) 2. HbA1c (%) 3. TC (mmol/L) 4. TG (mmol/L) 5. LDL (mmol/L) 6. SBP (mmHg) 7. DBP (mmHg) 8. Weight (kg) 9. Waistline (cm) 10. PANSS 11. PS 12. NS 13. GS	1. N.S 2. I<C** 3. N.S 4. N.S 5. N.S 6. N.S 7. I<C** 8. N.S 9. N.S 10. N.S 11. N.S 12. N.S 13. N.S	1. TESS: N.S
Sun (2020)[33]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. PANSS ≥60 3. Three of the four core symptoms[48]. 1) obesity, 2) abnormal blood lipids (high TG and low HDL), 3) IR and sugar metabolism disorders, 4) hypertension	Qi stagnation and dampness obstruction	(I) 116→102 (ND) (C) 57→52 (ND)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid 2. APs	1. HM placebo bid 2. APs	3 months	1. SBP (mmHg) 2. DBP (mmHg) 3. Weight (kg) 4. Waistline (mm) 5. Hipline (mm) 6. BMI (kg/m^2) 7. FBG (mmol/L) 8. HbA1c (%) 9. TC (mmol/L) 10. TG (mmol/L) 11. LDL (mmol/L) 12. HDL (mmol/L) 13. PS 14. NS 15. GS 16. PANSS	1. N.S 2. N.S 3. I<C*** 4. I<C* 5. N.S 6. I<C* 7. N.S 8. N.S 9. N.S 10. N.S 11. N.S 12. N.S 13. N.S 14. I<C* 15. I<C*** 16. I<C***	1. TESS: N.S (p=0.05)

Table 1. Continued 2

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Sun (2021)[34]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. PANSS ≥60 3. IDF (2005)	Binding of phlegm and stasis	(I) 98 (52/46) (C) 48 (26/22)	1. HM (Modified Lijintanghapdohongsamu ltang [Modified Erchen-tang he Taohongsiwu-tang]) bid 2. APs (Clozapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine)	1. HM placebo 2. APs (Clozapine, Olanzapine, Risperidone, Quetiapine)	3 months	1. SBP (mmHg) 2. DBP (mmHg) 3. Weight (kg) 4. Waistline (cm) 5. Hipline (cm) 6. BMI (kg/m^2) 7. FBG (mmol/L) 8. HbA1c (%) 9. TC (mmol/L) 10. TG (mmol/L) 11. LDL (mmol/L) 12. HDL (mmol/L) 13. PS 14. NS 15. GS 16. PANSS	1. N.S 2. I<C* 3. N.S 4. I<C* 5. N.S 6. N.S 7. N.S 8. I<C* 9. I<C* 10. I<C* 11. I<C* 12. N.S 13. N.S 14. N.S 15. I<C* 16. N.S	1. TESS: N.S
Ou (2017)[35]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. IDF (2005)	Obstruction of phlegm-dampness	(I) 30 (11/19) →29 (C) 30 (9/21) →28	1. HM (Modified Yeonggyechulgamtang [Modified Lingguishugan-tang]) bid 2. APs 3. Lifestyle intervention	1. APs 2. Lifestyle intervention	4 weeks	1. TG (mmol/L) 2. HDL (mmol/L) 3. FBG (mmol/L) 4. Insulin (mU/L) 5. HOMA-IR 6. C-peptide (nmol/L)	1. I<C* 2. I>C* 3. I<C* 4. I<C* 5. I<C* 6. I<C*	1. TESS: I<C***
Yang (2017)[36]	Schizo-phrenia	1. CCMD-3 2. ND 3. CDS (2004)	Qi stagnation and dampness obstruction	(I) 60 (29/31) (C) 60 (31/29)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid 2. APs (Olanzapine) 10 mg/d or 5∼10 mg/d 3. Lifestyle intervention	1. APs (Olanzapine) 10 mg/d or 5∼10 mg/d 2. Lifestyle intervention	12 weeks	1. TER (based on BG, BL, BP, BMI) 2. FBG (mmol/L) 3. HbA1c (%) 4. TG (mmol/L) 5. HDL (mmol/L) 6. BMI (kg/m^2) 7. DBP (mmHg) 8. SBP (mmHg) 9. PANSS	1. I>C** 2. I<C** 3. I<C** 4. I<C* 5. I>C** 6. I<C** 7. I<C** 8. I<C* 9. I<C**	1. TESS: I<C*

Table 1. Continued 3

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Cui (2020)[37]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. CDS (2013)	ND	(I) 34 (15/19) (C) 34 (16/18)	1. HM (Gangdangjojitang [Jiangtangdiaozhi-tang]) bid 2. WM (Metformin) 0.5 g/time bid 3. Lifestyle intervention	1. WM (Metformin) 0.5 g/time bid 2. Lifestyle intervention	3 months	1. BMI (kg/m^2) 2. Waistline (cm) 3. SBP (mmHg) 4. DBP (mmHg) 5. FBG (mmol/L) 6. 2hBG (mmol/L) 7. TC (mmol/L) 8. TG (mmol/L) 9. LDL (mmol/L) 10. HDL (mmol/L) 11. FINS (mIU/L) 12. C-peptide (nmol/L) 13. HOMA-IR 14. ISI 15. Adiponectin (ng/L) 16. Leptin (ng/L) 17. PANSS 18. TER (based on BMI, BP, BL, BG)	1. I<C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I<C* 5. I<C* 6. I<C* 7. I<C* 8. I<C* 9. I<C* 10. I>C* 11. I<C* 12. I<C* 13. I<C* 14. I>C* 15. I>C* 16. I<C* 17. I<C* 18. I>C*	1. TESS: I<C*
Wu (2023)[38]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. AACE/ACE (2015)	Qi stagna-tion, blood stasis, phlegm-fluid retention, fire-heat, phlegm-dampness, food accumu-lation	(I) 30 (18/12) (C) 30 (23/7)	1. HM (Modified Wolguktang[Modified Yueju-tang]) bid 2. WM (Antihypertensive drugs, hypolipidemic drugs, hypoglycemic drugs) 3. Lifestyle intervention	1. WM (Anti-hypertensive drugs, hypolipidemic drugs, hypoglycemic drugs) 2. Lifestyle intervention	4 weeks	1. TG (mmol/L) 2. HDL (mmol/L) 3. FBG (mmol/L) 4. Waistline (cm)	1. I<C* 2. I>C*** 3. I<C** 4. N.S	1. Incidence of adverse reactions: (I) 10.00% (C) 33.3% I<C*

Table 1. Continued 4

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Chen (2019)[39]	Schizo-phrenia	1. CCMD-3 2. ND 3. CGMDA (2007)	Dampness-heat in the spleen and stomach	(I) 42 (26/16) (C) 42 (24/18)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid 2. WM (Metformin) 0.5 g/time tid 3. APs (Risperidone) 1 mg/d or 2∼6 mg/d 3. Lifestyle intervention	1. WM (Metformin) 0.5 g/time tid 2. APs (Risperidone) 1 mg/d or 2∼6 mg/d 3. Lifestyle intervention	12 weeks	1. TER (based on PANSS, AC, FBG, BP, BL) 2. PS 3. NS 4. GS 5. Waistline (cm) 6. Weight (kg) 7. BMI (kg/m^2) 8. SBP (mmHg) 9. DBP (mmHg) 10. FBG (mmol/L) 11. TG (mmol/L) 12. HDL (mmol/L) 13. Leptin (μg/L) 14. Adiponectin (μg/mL) 15. CRP (mg/L)	1. I>C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I<C* 5. I<C* 6. I<C* 7. I<C* 8. I<C* 9. I<C* 10. I<C* 11. I<C** 12. I>C* 13. I<C* 14. I>C* 15. I<C*	ND
Shi (2018)[40]	ND	1. ND 2. ND 3. IDF	ND	(I) 30 (ND) (C) 30 (ND)	1. HM (Geonbihwatak-gaegyubang [Jianpihuazhuokaiqiao-fang]) bid 2. APs 3. Lifestyle intervention	1. HM placebo 2. APs 3. Lifestyle intervention	12 weeks	1. FBG (mmol/L) 2. HDL (mmol/L) 3. TG (mmol/L) 4. SBP (mmHg) 5. DBP (mmHg) 6. Weight (kg) 7. Waistline (cm)	1. I<C** 2. I<C** 3. I<C** 4. I<C** 5. I<C** 6. ND | (I) pre>post** (C) pre post N.S 7. ND | (I) pre>post** (C) pre post N.S	(I) Liver function abnormality (n=1), weight gain (n=1) (C) ND
Wang (2022b)[41]	ND	1. ND 2. ND 3. CDS (2004)	Abundant accumu-lation of phlegm-dampness	(I) 34 (19/15) (C) 34 (18/16)	1. HM (Yeongsinondamtang [Ningshenwendan-tang]) bid 2. WM (Metformin) 0.5 g qd	1. WM (Metformin) 0.5 g qd	4 months	1. BMI (kg/m^2) 2. FBG (mmol/L) 3. 2hBG (mmol/L) 4. HDL (mmol/L) 5. TG (mmol/L)	1. I<C* 2. I<C* 3. I<C* 4. I>C** 5. I<C*	ND

Table 1. Continued 5

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Wen (2014)[42]	Schizo-phrenia	1. CCMD-3/ICD-10 2. PANSS＞60 3. CGMDA (2007)	Qi stagna-tion and dampness obstruction	(I) 102 (ND) (C) 52 (ND)	1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid	1. HM placebo	3 months	1. Weight (unit ND) 2. Waistline (unit ND) 3. Hipline (unit ND) 4. BMI (kg/m^2) 5. PS 6. NS 7. GS 8. PANSS	1. I＜C*** 2. I＜C* 3. N.S 4. I＜C* 5. N.S 6. I＜C* 7. I＜C** 8. I＜C**	1. TESS: I＜C*
Zhao (2021)[43]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. CDS (2004)	Stomach excessive heat	(I) 38→37 (27/10) (C) 34 (21/13)	1. HM (Jowiseunggitang [Diaoweichengqi-tang]) bid 2. APs (Olanzapine) 3. WM (Metformin) placebo 250 mg/time bid	1. HM (Jowiseunggi-tang [Diaowei-chengqi-tang]) placebo bid 2. APs (Olanzapine) 3. WM (Metformin) 250 mg/time bid	8 weeks	1. SBP (mmHg) 2. DBP (mmHg) 3. TG (mmol/L) 4. TC (mmol/L) 5. HDL (mmol/L) 6. LDL (mmol/L) 7. Apo-A (g/L) 8. Apo-B (g/L) 9. FBG (mmol/L) 10. CGI-SI	1. N.S 2. N.S 3. N.S 4. N.S 5. N.S 6. N.S 7. N.S 8. N.S 9. N.S 10. N.S	1. Incidence of adverse reactions: I＜C*
Chen (2021a)[44]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. PANSS＜60 3. CDS (2016)	Internal ob-struction of phlegm-dampness	(I) 60 (28/32) (C1) 60 (29/31) (C2) normal populatio n 30 (ND)	1. HM (Modified Ondamtang [Modified Wendan-tang]) bid	(C1) 1. WM (Metformin) 0.5 g/time bid 2. Lifestyle intervention (C2) 1. No treatment	3 months	1. FBG (mmol/L) 2. TC (mmol/L) 3. TG (mmol/L) 4. HDL (mmol/L) 5. Bifidobacterium 6. Lactobacillus 7. Enterobacter 8. B/E	1. N.S 2. I＜C1** 3. I＜C1** 4. I＞C1* 5. I＞C1* 6. I＞C1* 7. N.S 8. N.S	Adverse event (n=0)

Table 1. Continued 6

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Chen (2021b)[45]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. CDS (2017)	Internal obstruction of phlegm-dampness	(I) 30 (16/14) (C1) 30 (17/13) (C2) normal population 30 (15/15)	1. HM (Ondamtang [Wendan-tang])	(C1) 1. WM (Metformin) 0.5 g/time bid (C2) 1. No treatment	3 months	1. FBG (mmol/L) 2. TC (mmol/L) 3. TG (mmol/L) 4. HDL (mmol/L) 5. SBP (mmHg) 6. DBP (mmHg) 7. BMI (kg/m^2) 8. Waistline (cm) 9. Bifidobacterium 10. Enterococcus 11. Enterobacter 12. Bacteroides 13. Fusobacterium 14. Lactobacillus 15. B/E	1. N.S 2. I<C1* 3. I<C1* 4. I>C1** 5. N.S 6. N.S 7. N.S 8. N.S 9. N.S 10. I<C1* 11. I<C1* 12. N.S 13. N.S 14. I>C1* 15. N.S	Adverse event (n=0)
Xie (2018)[46]	Schizo-phrenia	1. ICD-10 2. ND 3. CDS (2004)	ND	(I1) 40 (20/20) →32 (I2) 40 (20/20) →33 (C) 40 (19/21) →34	(I1) 1. HM (Bokbangdansam-jeokhwan [Fufangdanshendi-wan]) 10pills/time tid 2. WM (metformin) 0.25 g/time tid (I2) 1. HM (Bokbangdansam-jeokhwan [Fufangdanshendi-wan]) 10pills/time tid	(C) 1. WM (Metformin) 0.25 g/time tid	6 months	1. ⊿Weight (kg) 2. ⊿BMI (kg/m^2) 3. ⊿FBG (mmol/L) 4. ⊿TG (mmol/L) 5. ⊿TC (mmol/L) 6. ⊿HDL (mmol/L) 7. ⊿LDL (mmol/L) 8. ⊿Apo-A1 (g/L) 9. ⊿Apo-B (g/L) 10. ⊿Insulin (mIU/L) 11. ⊿C-peptide (nmol/L) 12. ⊿PANSS	1. I1>I2>C* 2. I1>I2>C* 3. I1>I2*. I2=C (N.S) 4. N.S 5. I1>I2*. I2=C (N.S) 6. I1=I2 (N.S). I2>C* 7. I1=I2 (N.S). I2>C* 8. N.S 9. N.S 10. I1>I2>C* 11. N.S 12. N.S	1. Incidence of adverse reactions: N.S

Table 1. Continued 7

First author (year)	Disease	1. Mental diagnostic tool 2. Severity criteria for inclusion 3. Metabolic syndrome diagnostic tool	Pattern identification	Sample size (male/female)	Treatment intervention (I)	Control intervention (C)	Duration (F/U)	Outcome measurements	Result	Adverse event
Yang (2018)[47]	Schizophrenia	1. ICD-10 2. ND 3. CDS (2004)	All participants: Binding of phlegm and stasis, qi stagnation and dampness obstruction (I1) Binding of phlegm and stasis (I2) Qi stagnation and dampness obstruction (I3) ND (C) ND	(I1) 50 (24/26) (I2) 50 (23/27) (I3) 50 (26/24) (C) 50 (24/26)	(I1) 1. HM (Lijintanghapdohong-samultang [Erchen-tang he Taohongsiwu-tang]) bid 2. APs (Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 3. Psychological intervention (I2) 1. HM (Yukultang [Liuyu-tang]) bid 2. WM (Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 3. Psychological intervention (I3) 1. Catgut embedding (中脘 (CV12), 水分 (CV9), 曲池 (LI11), 足三里 (ST36), 豊隆 (ST40)) 1 time/15 d 2. APs (Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 3. Psychological intervention	1. APs (Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 2. Psychological intervention 3. WM (Metformin, Nifedipine, Rosuvastatin) qd	12 months	1. BMI (kg/m^2) 2. TC (mmol/L) 3. TG (mmol/L) 4. HDL (mmol/L) 5. LDL (mmol/L) 6. SBP (mmHg) 7. DBP (mmHg) 8. FBG (mmol/L) 9. 2hBG (mmol/L) 10. HbA1c (%) 11. PANSS 12. NS 13. SOD (U/L) 14. MDA (nmol/L) 15. iNOS (nmol/L) 16. TNF-α (pg/mL) 17. Leptin (ng/L)	1. I1, I2, I3 < C*. I1 > I3* 2. I1, I2, I3 > C*. I1, I2 > I3* 3. N.S 4. I1, I2, I3 > C*. I2 < I3* 5. N.S 6. I1, I2 > C*. I1, I2 > I3* 7. N.S 8. N.S 9. N.S 10. I1 > C* 11. I1, I2, I3 < C*. I1, I2 > I3* 12. I1, I2, I3 < C*. I1, I2 > I3* 13. I1, I2, I3 > C*. I1, I2 < I3* 14. I1, I2, I3 < C* 15. I1, I2, I3 < C* 16. I1, I2, I3 < C* 17. N.S	1. Record of adverse reactions: (C): 180, (I1): 43, (I2): 44, (I3): 28

Notes: '*' and '**' and '***' mean significant differences between two groups, $p < 0.05$ and $p < 0.01$ and $p < 0.001$, respectively. 'N.S' means no significant difference between two groups, $p > 0.05$.
F/U: Follow up, CCMD: Chinese classification of mental disorders, CDS: Chinese diabetes society, ND: Not documented, HM: Herbal medicine, APs: Antipsychotics, TER: Total effective rate, BL: Blood lipid, BG: Blood glucose (Eating status is not reported), BMI: Body mass index, PANSS: Positive and negative symptoms scale, FBG: Fasting blood glucose, HbA1c: Glycated hemoglobin A1c, TG: Triglyceride, LDL: Low density lipoprotein, ICD: International classification of diseases, NS: Negative subscale, IDF: International diabetes federation, AHA: American heart association, NHBLI: National heart, lung, and blood institute, TESS: Treatment emergent symptom scale, DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, CGMDA: Chinese guidelines for the management of dyslipidemia in adults, TCM: Traditional chinese medicine, prn: pro re nata, PS: Positive subscale, GS: General psychopathology subscale, HDL: High density lipoprotein, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, MMSE: Mini-mental state examination score, TC: Total cholesterol, IR: Insulin resistance, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, BP: Blood pressure, WM: Western medicine for metabolic syndrome treatment, 2hBG: 2h postprandial blood glucose, FINS: Fasting insulin, ISI: Insulin sensitivity index, AACE: American association of clinical endocrinologists, ACE: American college of endocrinology, AC: Abdominal circumference, CRP: C-reactive protein, Apo-A: Apolipoprotein A, Apo-B: Apolipoprotein B, CGI: Clinical global impression, SI: Severity of illness, B/E: Ratio of bifidobacterium to enterobacter, Δ: Amount of change, Apo-A1: Apolipoprotein A1, SOD: Superoxide dismutase, MDA: Malondialdehyde, iNOS: Inducible nitric oxide synthase, TNF-α: Tumor necrosis factor-α.

총 4개 증상 중 3개 이상의 증상이 있을 경우 대사증후군으로 진단한다는 기준[48]을 기술한 연구가 1편[33]이었다.

총 16편에서 변증 유형을 기술하였다. 기체습조(氣滯濕阻)가 5편[32,33,36,42,47]으로 가장 많았고, 담습내조(痰濕內阻)가 3편[31,44,45], 담어호결(痰瘀互結)[34,47], 비위습열(脾胃濕熱)[30,39], 담습조체(痰濕阻滯)[29,35]가 각각 2편, 담습옹성(痰濕壅盛)[41], 혈어(血瘀)[38], 화열(火熱)[38], 식적(食積)[38], 담습(痰濕)[38], 담음(痰飮)[38], 기체(氣滯)[38], 위열치성(胃熱熾盛)[43]이 각각 1편이었다.

3) 중재 방법

(1) 시험군

중재방법으로 한약과 항정신병약물을 병행한 연구가 7편[28-34]으로 가장 많았으며, 한약과 항정신병약물, 생활습관중재를 병행한 연구가 3편[35,36,40], 한약을 단독 사용한 연구가 3편[42,44,45], 한약과 대사증후군 치료약물, 생활습관중재가 병행된 연구가 2편[37,38]이었다. 그 외 한약과 대사증후군 치료약물이 병행된 연구[41], 한약, 항정신병약물, 대사증후군 치료약물과 생활습관중재를 병행한 연구[39], 한약, 항정신병약물, 대사증후군 치료약물 위약을 병행한 연구[43]가 각각 1편이었다. 또한 서로 다른 2종류의 한약과 항정신병약물의 투여 및 심리중재의 병행, 매선침과 항정신병약, 심리중재를 병행한 중재방법을 사용한 연구가 1편[47], 한약과 대사증후군 치료약물 병행 및 한약 단독투여를 중재방법으로 사용한 연구가 1편[46]이었다.

중성약을 사용한 논문 1편[46]을 포함하여, 선정된 논문 모두 복합한약재를 사용하였다. 중재로 사용한 처방에 더하여 증상에 따라 수증가감(隨證加減)하였다고 기술한 연구는 3편[34,35,37]이었다.

가장 많이 사용된 처방은 육울탕으로 총 7편[30,32,33,36,39,42,47]에서 사용되었다. 그 다음으로 온담탕(溫膽湯)[44,45], 이진탕합도홍사물탕(二陳湯合桃紅四物湯)[34,47], 영신온담탕(寧神溫膽湯)[29,41]이 각각 2편에서 사용되었다. 그 외에 건비화탁개규방(健脾化濁開竅方)[40], 강역조습온담탕(降逆燥濕溫膽湯)[31], 강당조지탕(降糖調脂湯)[37], 복방단삼적환(復方丹參滴丸)[46], 월국탕(越鞠湯)[38], 해울영신탕(解鬱寧神湯)[28], 영계출감탕(苓桂朮甘湯)[35], 조위승기탕(調胃承氣湯)[43] 처방이 각각 1편에서 사용되었다(Table 2).

포함된 연구에서 사용한 처방의 한약재들 중 가장 많이 사용된 한약재는 반하(半夏)로 총 17회 사용되었다. 그 다음으로 복령(茯苓)과 진피(陳皮)가 각각 16회, 감초(甘草)가 15회 사용되었다, 그 외에 지실(枳實)이 13회, 천궁(川芎)이 11회, 치자(梔子)와 향부자(香附子)가 각각 9회, 사인(砂仁)과 후박(厚朴)이 각각 7회, 창출(蒼朮)이 6회, 죽여(竹茹), 백출(白朮), 산사(山楂)가 각각 5회, 단삼(丹參), 당귀(當歸), 산조인(酸棗仁), 울금(鬱金), 하엽(荷葉)이 각각 3회, 갈근(葛根), 결명자(決明子), 대조(大棗), 대황(大黃), 도인(桃仁), 생강(生薑), 생지황(生地黃), 석창포(石菖蒲), 음양곽(淫羊藿), 적작(赤芍), 홍화(紅花), 황정(黃精)이 각각 2회, 강황(薑黃), 계내금(鷄內金), 계지(桂枝), 내복자(萊菔子), 망초(芒硝), 맥문동(麥門冬), 모려(牡蠣), 목단피(牡丹皮), 백개자(白芥子), 백작(白芍), 복신(茯神), 부소맥(浮小麥), 빙편(冰片), 산약(山藥), 삼칠(三七), 시호(柴胡), 오매(烏梅), 은행엽(銀杏葉), 용골(龍骨), 원지(遠志), 의이인(薏苡仁), 지골피(地骨皮), 태자삼(太子參), 택사(澤瀉), 황기(黃芪), 황련(黃連)이 각각 1회씩 사용되었다(Table 3).

(2) 대조군

대조군에 사용된 중재방법으로 항정신병약물을 단독으로 사용한 연구가 4편[28-31]으로 가장 많았으며, 항정신병약물과 한약 위약을 병행한 연구[32-34], 대사증후군 치료약물과 생활습관중재를 병행한 연구[37,38,44], 대사증후군 치료약물을 단독으로 사용한 연구[41,45,46]가 각각 3편이었다. 그 외 항정

Table 2. Frequency of Formulas Used in Included Studies

Frequency	Formulas
7	Yukultang [Liuyu-tang]
2	Ondamtang [Wendan-tang], Lijintanghapdohongsamultang [Erchen-tang he Taohongsiwu-tang], Yeongsinondamtang [Ningshenwendan-tang]
1	Geonbihwatakgaegyubang [Jianpihuazhuokaiqiao-fang], Gangyeokjoseubondamtang [Jiangnizaoshiwendan-tang], Gangdangjojitang [Jiangtangdiaozhi-tang], Bokbangdansamjeokhwan [Fufangdanshendi-wan], Wolguktang [Yueju-tang], Haeulyeongsintang [Jieyuningshen-tang], Yeonggyechulgamtang [Lingguishugan-tang], Jowiseunggitang [Diaoweichengqi-tang]

Table 3. Frequency of Herbal Materials Used in Included Studies

Frequency	Herbal materials
17	半夏 (Pinelliae Rhizoma)
16	茯苓 (Poria), 陳皮 (Citri Reticulatae Pericarpium)
15	甘草 (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma)
13	枳實 (Aurantii Fructus Immaturus)
11	川芎 (Chuanxiong Rhizoma)
9	梔子 (Gardeniae Fructus), 香附子 (Cyperi Rhizoma)
7	砂仁 (Amomi Fructus), 厚朴 (Magnoliae Officinalis Cortex)
6	蒼朮 (Atractylodis Rhizoma)
5	竹茹 (Bambusae Caulis in Taenias), 白朮 (Atractylodis Macrocephalae Rhizoma), 山楂 (Crataegi Fructus)
3	丹參 (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma), 當歸 (Angelicae Sinensis Radix), 酸棗仁 (Ziziphi Spinosae Semen), 鬱金 (Curcumae Radix), 荷葉 (Nelumbinis Folium)
2	葛根 (Puerariae Lobatae Radix). 決明子 (Cassiae Semen), 大棗 (Jujubae Fructus), 大黃 (Rhei Radix et Rhizoma), 桃仁 (Persicae Semen), 生薑 (Zingiberis Rhizoma Recens), 生地黃 (Rehmanniae Radix), 石菖蒲 (Acori Tatarinowii Rhizoma), 淫羊藿 (Epimedii Folium), 赤芍 (Paeniae Radix Rubra), 紅花 (Carthami Flos), 黃精 (Polygonati Rhizoma)
1	薑黃 (Curcumae Longae Rhizoma), 鷄內金 (Galli Gigerii Endothelium Corneum), 桂枝 (Cinnamomi Ramulus), 萊菔子 (Raphani Semen), 芒硝 (Natrii Sulfas), 麥門冬 (Ophiopogonis Radix), 牡蠣 (Ostreae Concha), 牡丹皮 (Moutan Cortex), 白芥子 (Sinapis Semen), 白芍 (Paeoniae Radix Alba), 茯神 (Poria Sclertum Cum Pini Radix), 浮小麥 (Tritici Fructus Levis), 冰片 (Borneolum Syntheticum), 山藥 (Dioscoreae Rhizoma), 三七 (Notoginseng Radix et Rhizoma), 柴胡 (Bupleuri Radix), 烏梅 (Mume Fructus), 銀杏葉 (Ginkgo Folium), 龍骨 (Fossilia Ossis Mastodi), 遠志 (Polygalae Radix), 薏苡仁 (Coicis Semen), 地骨皮 (Lycii Cortex), 太子參 (Pseudostellariae Radix), 澤瀉 (Alismatis Rhizoma), 黃芪 (Astragali Radix), 黃連 (Coptidis Rhizoma)

신병약물과 생활습관중재를 병행한 연구가 2편[35,36], 한약 위약을 단독으로 사용한 연구[42], 한약 위약과 항정신병약물 및 생활습관중재를 병행한 연구[40], 항정신병약물, 대사증후군 치료약물, 생활습관중재를 병행한 연구[39], 한약 위약, 항정신병약물, 대사증후군 치료약물을 병행한 연구[43], 항정신병약물, 대사증후군 치료약물과 심리중재를 병행한 연구[47]가 각각 1편이었다.

비정형 항정신병약물로 가장 많이 사용된 것은 Olanzapine으로 총 6편[29,31,34,36,43,47]에서 사용되었고, Risperidone이 3편[34,39,47], Ziprasidone이 2편[30,47]에서 사용되었다. 그 외에 Aripiprazole[28], Clozapine[34], Quetiapine[34]이 각각 1편에서 사용되었다. 정형 항정신병약물을 사용했다고 기술한 연구는 없었다. 대사증후군 치료약물로 가장 많이 사용된 것은 당뇨병 치료제인 Metformin으로 총 8편[37,39,41,43-47]에서 사용되었다. 그 외 고혈압 치료제인 Nifedipine[47]과 고지혈증 치료제인 Rosuvastatin[47]이 각각 1편에서 사용되었다.

4) 치료 기간 및 추적조사

선정된 연구들의 치료기간은 최소 4주에서 최대 12개월까지 다양하였으며, 평균 치료기간은 14주였다. 치료기간이 3개월(12주)인 연구가 12편[28,31-34,36,37,39,40,42,44,45]으로 가장 많았으며, 8주[30,43], 6개월[29,46], 4주[35,38]인 연구가 각각 2편, 12개월[47] 및 4개월[41]인 연구가 각각 1편씩 있었다. 추적 관찰을 시행한 연구는 없었다.

5) 평가 도구

가장 많이 사용된 평가도구는 공복혈당(Fasting blood glucose, FBG)과 TG로 총 18편에서 사용되었다. 그 다음으로 HDL이 16편, BMI, 수축기 혈압(Systolic Pressure, SBP), 이완기 혈압(Diastolic Pressure, DBP)이 각각 11편, PANSS가 각각 10편, 총 콜레스테롤(Total Cholesterol, TC)과 허리둘레가 각각 9편, 저밀도지질단백질(Low Density Lipoprotein, LDL)이 8편, PANSS 중 음성증상평가척도(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, NS)와 몸무게가 각각 7편, 총 유효율(Total Effective Ratio, TER), HbA1c, PANSS 중 양성증상평가척도(Scale for the Assessment of Positive Symptoms, PS)와 일반정신병리평가척도(Scale for the Assessment of General Psychopathology scale, GS)가 각각 6편, 렙틴(Leptin)이 4편, 식후 2시간 혈당(2-hour postprandial blood glucose, 2hBG), 아디포넥틴(Adiponectin), C-펩타이드(C-peptide), 인슐린(Insulin), 엉덩이둘레가 각각 3편, 아포지단백 B (Apolipoprotein B, Apo-B), 비피도박테리움(Bifido-

bacterium), 엔테로박터(Enterobacter), 비피도박테리움(Bifiobacterium)과 엔테로박터(Enterobacter)의 비율(B/E), 락토바실러스(Lactobacillus), HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)이 각각 2편, 아포지단백A (Apolipoprotein A, Apo-A), 아포지단백 A-1 (Apolipoprotein A-1, Apo-A1), 전반적 임상 인상척도(Clinical Global Impression Scale, CGI) 중 질병의 경중도(Severity of Illness, SI), C-반응 단백질(C-reactive protein, CRP), 장내미생물인 박테로이데스(Bacteroides), 장내구균(Enterococcus), 푸소박테리움(Fusobacterium), Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS), 인슐린 민감성 지수(Insulin Sensitivity Index, ISI), 말론디알데하이드(Malondialdehyde, MDA), 간이 정신 상태 검사(Mini-Mental State Examination, MMSE) 점수, SOD (Superoxide Dismutase), 중의증후적분(中醫證候積分, TCM syndrome score), 혈당(Blood Glucose, BG), 공복 인슐린(Fasting Insulin, FINS), Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α)가 각각 1편의 연구에서 사용되었다.

3. 주요결과

1) 한약과 항정신병약물 병행 시험군과 항정신병약물 대조군 비교

Chen (2020)[28]의 연구에서는 한약(해울영신탕)과 항정신병약물(Aripiprazole) 병행 시험군이 항정신병약물(Aripiprazole) 대조군에 비해 PANSS, FBG, HbA1c, TG가 유의하게 감소하였고($p<0.05$), LDL과 TER이 유의하게 높았다($p<0.05$).

Jiang (2018)[29]의 연구에서는 한약(영신온담탕)과 항정신병약물(Olanzapine) 병행 시험군이 항정신병약물(Olanzapine) 대조군에 비해 렙틴, 혈당, 인슐린, BMI이 유의하게 감소하였고($p<0.05$), 아디포넥틴이 유의하게 증가하였다($p<0.05$). TESS 점수는 두 군 간 유의한 차이가 없었으나($p>0.05$), 이상반응 발생률은 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$).

Wang (2022a)[30]의 한약(육울탕)과 항정신병약물(Ziprasidone) 병행 시험군이 항정신병약물(Ziprasidone) 대조군에 비해 중의증후적분($p<0.001$), PS ($p<0.001$), NS ($p<0.001$), GS ($p<0.01$), TG ($p<0.05$), FBG ($p<0.001$)이 유의하게 감소하였고, HDL ($p<0.01$)이 유의하게 증가하였으며, TER도 유의하게 높았다($p<0.01$). 이상반응 발생률은 두 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

Zhang (2023)[31]의 연구에서는 한약(강역조습온담탕)과 항정신병약물(Olanzapine) 병행 시험군이 항정신병약물(Olanzapine) 대조군에 비해 SBP, DBP, FBG, TG, HDL, PANSS가 유의하게 감소하였고($p<0.05$), MMSE 점수가 유의하게 증가하였으며($p<0.05$), TER도 유의하게 높았다($p<0.05$). 이상 반응 발생률은 두 군간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

2) 한약과 항정신병약물 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 병행 대조군 비교

Gu (2012)[32]의 연구에서는 한약(육울탕)과 항정신병약물 병행 시험군이 한약 위약과 항정신병약물 병행 대조군에 비해 HbA1c, DBP가 유의하게 감소하였다($p<0.01$). FBG, TC, TG, LDL, SBP, 몸무게, 허리둘레, PANSS, PS, NS, GS는 두 군 간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). TESS 점수는 두 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

Sun (2020)[33]의 연구에서는 한약(육울탕)과 항정신병약물 병행 시험군이 한약 위약과 항정신병약물 병행 대조군에 비해 몸무게($p<0.001$), 허리둘레($p<0.05$), BMI ($p<0.05$), NS ($p<0.05$), GS ($p<0.001$), PANSS ($P<0.001$)가 유의미하게 감소하였다. SBP, DBP, 엉덩이둘레, FBG, HbA1c, TC, TG, LDL, HDL, PS는 두 군간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). TESS 점수는 시험군이 대조군보다 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다($p=0.05$).

Sun (2021)[34]의 연구에서는 한약(이진탕합도홍사물탕가감)과 항정신병약물 병행 시험군이 한약 위약과 항정신병약물 병행 대조군에 비해 DBP, 허리둘레, HbA1c, TC, TG, LDL, GS가 유의하게 감소하였다($p<0.05$). SBP, 몸무게, 엉덩이둘레, BMI, FBG, PS, NS, PANSS는 군 간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). TESS 점수는 두 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

3) 한약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 항정신병약물과 생활습관중재 병행 대조군 비교

Ou (2017)[35]의 연구에서는 한약(영계출감탕가감)과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군이 항정신병약물

과 생활습관중재 병행 대조군에 비해 TG, FBG, 인슐린, HOMA-IR, C-펩타이드가 유의하게 감소하였고, HDL이 유의하게 증가하였다(P<0.05). TESS 점수는 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.001).

Yang (2017)[36]의 연구에서는 한약(육울탕)과 항정신병약물(Olanzapine) 및 생활습관중재 병행 시험군이 항정신병약물(Olanzapine)과 생활습관중재 병행 대조군에 비해 FBG (p<0.01), HbA1c (p<0.01), TG (p<0.05), BMI (p<0.01), DBP (p<0.01), SBP (p<0.05), PANSS (p<0.01)가 유의하게 감소하였고, HDL (p<0.01)이 유의하게 증가하였으며, 치료유효율(p<0.01)이 유의하게 높았다.

4) 한약과 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 대사증후군 치료약물과 생활습관중재 병행 대조군 비교

Cui (2020)[37]의 연구에서는 한약(강당조지탕)과 대사증후군 치료약물(Metformin) 및 생활습관중재 병행 시험군이 대사증후군 치료약물(Metformin)과 생활습관중재 병행 대조군에 비해 BMI, 허리둘레, SBP, DBP, FBG, 2hBG, TC, TG, LDL, FINS, C-펩타이드, HOMA-IR, 렙틴, PANSS가 유의하게 감소하였고(p<0.05), HDL, ISI, 아디포넥틴이 유의미하게 증가하였으며(p<0.05), TER이 유의하게 높았다(p<0.05). TESS 점수는 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05).

Wu (2023)[38]의 연구에서는 한약(가미월국탕)과 대사증후군 치료약물(혈압강하제, 지질강하제, 혈당강하제) 및 생활습관중재 병행 시험군이 대사증후군 치료약물(혈압강하제, 지질강하제, 혈당강하제)과 생활습관중재 병행 대조군에 비해 TG (p<0.05), FBG (p<0.01)이 유의하게 감소하였고, HDL (p<0.001)이 유의하게 증가하였다. 허리둘레는 군 간 유의미한 차이가 없었다(p>0.05). 이상반응 발생률은 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05).

5) 한약, 항정신병약물, 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 항정신병약물, 대사증후군 치료약물 및 생활습관중재 병행 대조군 비교

Chen (2019)[39]의 연구에서는 12주 간 치료한 결과 한약(육울탕), 항정신병약물(Risperidone), 대사증후군 치료약물(Metformin) 및 생활습관중재 병행 시험군이 항정신병약물(Risperidone), 대사증후군 치료약물(Metformin) 및 생활습관중재 병행 대조군에 비해 PS (p<0.05), NS (p<0.05), GS (p<0.05), 허리둘레(p<0.05), 몸무게(p<0.05), BMI (P<0.05), SBP (p<0.05), DBP (p<0.01), FBG (p<0.05), TG (p<0.05), 렙틴(p<0.05), CRP (p<0.05)가 유의하게 감소하였고, HDL과 아디포넥틴이 유의하게 증가하였으며(p<0.05), TER이 유의하게 높았다(p<0.05).

6) 한약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 대조군 비교

Shi (2018)[40]의 연구에서는 한약(건비화탁개규방)과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 시험군이 한약 위약과 항정신병약물 및 생활습관중재 병행 대조군에 비해 FBG, HDL, TG, SBP, DBP가 유의하게 감소하였다(p<0.01). 몸무게와 허리둘레의 경우 시험군은 치료 전후 유의한 차이가 있었고(p<0.01), 대조군은 유의한 차이가 없었다(p>0.05). 이상반응의 경우 시험군에서 간기능 이상 소견과 몸무게 증가가 각각 1례 보고되었다.

7) 한약과 대사증후군 치료약물 병행 시험군과 대사증후군 치료약물 대조군 비교

Wang (2022b)[41]의 연구에서는 한약(영신온담탕)과 대사증후군 치료약물(Metformin) 병행 시험군이 대사증후군 치료약물(Metformin) 대조군에 비해 BMI, FBG, 2hBG, TG가 유의하게 감소하였고(p<0.05), HDL이 유의하게 증가하였다(p<0.01).

8) 한약 시험군과 한약 위약 대조군 비교

Wen (2014)[42]의 연구에서는 한약(육울탕) 시험군이 한약 위약 대조군에 비해 몸무게(p<0.001), 허리둘레(p<0.05), BMI (p<0.05), NS (p<0.05), GS (p<0.01), PANSS (p<0.01)가 유의하게 감소하였으며 엉덩이둘레, PS는 군간 유의미한 차이가 없었다. TESS 점수는 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다(p<0.05).

9) 한약과 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물 위약 병행 시험군과 한약 위약과 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물 병행 대조군 비교

Zhao (2021)[43]의 연구에서는 한약(조위승기탕)과 항정신병약물(Olanzapine) 및 대사증후군 치료약물 위약과 병행 시험군이 한약 위약과 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물(Metformin) 병행 대조군에 비해 SBP, DBP, TG, TC, HDL, LDL, Apo-A, Apo-B, FBG, CGI 점수 중 SI 점수는 군간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). 이상반응 발생률은 시험군이 대조군에 비해 유의하게 낮았다($p<0.05$).

10) 3-Arm study

Chen (2021a)[44]의 연구에서는 한약(온담탕가감) 시험군과 대사증후군 치료약물(Metformin)과 생활습관중재 병행 대조군과 정상 대조군으로 나누어 비교하였다. 시험군이 대조군에 비해 TC, TG가 유의하게 감소하였고($p<0.01$), HDL, 비피도박테리움(Bifidobacterium) 및 락토바실러스(Lactobacillus)가 유의하게 증가하였다($p<0.05$). FBG, 엔테로박터(Enterobacter), B/E는 군 간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). 이상반응의 발생은 없었다고 보고하였다.

Chen (2021b)[45]의 연구에서는 한약(온담탕) 시험군과 대사증후군 치료약물(Metformin) 대조군, 정상 대조군으로 나누어 비교하였다. 시험군이 대조군에 비해 TC, TG, 장내구균(Enterococcus), 엔테로박터(Enterobacter)가 유의하게 감소하였고($p<0.05$), HDL ($p<0.01$), 락토바실러스(Lactobacillus) ($p<0.05$)가 유의하게 증가하였다. FBG, SBP, DBP, BMI, 허리둘레, 비피도박테리움(Bifidobacterium), 박테로이데스(Bacteroides), 푸소박테리움(Fusobacterium), B/E는 군간 유의미한 차이가 없었다. 이상반응의 발생은 없었다고 보고하였다.

Xie (2018)[46]의 연구에서는 한약(복방단삼적환)과 대사증후군 치료약물(Metformin) 병행 시험군1과 한약(복방단삼적환) 시험군2, 그리고 대사증후군 치료약물(Metformin) 대조군으로 나누어 비교하였다. 몸무게, BMI, 인슐린의 치료 후 변화량은 시험군1이 시험군2에 비해 유의하게 높았고($p<0.05$), 시험군2가 대조군에 비해 유의하게 높았다($p<0.05$). FBG, TC의 치료 후 변화량은 시험군1이 시험군2에 비해 유의하게 높았고($p<0.05$), 시험군2와 대조군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 또한 HDL과 LDL의 치료 후 변화량은 두 시험군 간 유의미한 차이는 없었고($p>0.05$), 시험군2가 대조군에 비해 유의미하게 높았다($p<0.05$). 치료 후 TG, Apo-A1, Apo-B, C-펩타이드, PANSS의 변화량은 세 군 간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). 이상반응 발생률은 세 군 간 유의한 차이가 없었다($p>0.05$).

11) 4-Arm study

Yang (2018)[47]의 연구에서는 한약(이진탕합도홍사물탕)과 항정신병약물(Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 및 심리적 중재 병행 시험군1, 한약(육울탕)과 항정신병약물(Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 및 심리적 중재 병행 시험군2, 그리고 매선침과 항정신병약물(Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone) 및 심리적 중재 병행 시험군3과 항정신병약물(Olanzapine, Ziprasidone, Risperidone)과 대사증후군 치료약물(Metformin, Nifedipine, Rosuvastatin) 및 심리적 중재 병행 대조군으로 나누어 분석하였다. BMI, PANSS, NS, MDA, iNOS, TNF-α는 한약을 사용한 시험군들이 대조군에 비해 유의미하게 감소하였고($p<0.05$), TC, HDL, SBP, SOD는 유의미하게 증가하였다($p<0.05$). HbA1c는 시험군1이 대조군에 비해 유의미하게 증가하였다($p<0.05$). TG, LDL, DBP, FBG, 2hBG, 렙틴은 대조군과 시험군들 간 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). 이상반응은 시험군1에서 43건, 시험군2에서 44건, 시험군3에서 28건, 대조군에서 180건 발생하였다고 보고하였다.

4. 안전성 평가 및 이상반응

20개 연구 중 이상반응을 보고한 논문은 17편[29-38,40,42-47]이었다.

Chen (2021a)[44], Chen (2021b)[45]의 연구는 이상반응이 없었다고 보고하였다.

TESS를 사용한 연구가 7편으로 그 중 Ou (2017)[35] ($p<0.001$), Yang (2017)[36] ($p<0.05$), Cui (2020)[37] ($p<0.05$), Wen (2014)[42] ($p<0.05$)의 연구에서 대조군에 비해 시험군에서 TESS 점수가 유의미하게 낮았다고 보고하였으며, Gu (2012)[32], Sun (2020)[33], Sun (2021)[34]의 연구는 군간 TESS 점수의 유의미한 차이가 없다고 보고하였다($p>0.05$).

Wu (2023)[38], Zhao (2021)[43] 연구에서는 시험군의 이상반응 발생률이 대조군에 비해 유의미하게 낮다고 보고하

였으며($p<0.05$), Wang (2022a)[30], Zhang (2023)[31], Xie (2018)[46]의 연구에서는 이상반응의 발생률이 대조군과 시험군간 유의미한 차이가 없다고 하였다($p>0.05$).

Shi (2018)[40], Yang (2018)[47]의 연구에서는 시험군과 대조군에서 발생한 이상반응과 빈도를 기술하였으나 군 간 통계학적 유의성에 대한 보고는 없었다.

TESS 점수와 이상반응 발생률을 모두 보고한 Jiang (2018)[29]의 연구는 TESS점수는 군간 유의미한 차이가 없고 이상반응 발생률은 시험군이 대조군에 비해 유의미하게 낮다고 보고하였다($p<0.05$).

5. 연구의 질 평가

선택 비뚤림 영역 중 무작위 배정순서 생성의 비뚤림 위험에 대해, 난수표 등의 구체적인 무작위 배정순서 생성 방법을 언급한 11편[29-31,33,39,41,43-47]의 연구는 '낮음'으로 평가하였고, 무작위 순서 생성방법에 대한 구체적인 언급이 없는 8편[32,34-38,40,42]의 연구는 '불확실'로 평가하였으며, 입원순서에 근거하여 무작위 배정하였다고 기술한 Chen (2020)[28]의 연구는 '높음'으로 평가하였다. 배정 순서 은폐의 비뚤림 위험은 입원순서에 근거하여 무작위 배정하였다고 기술한 Chen (2020)[28]의 연구는 '높음'으로 평가하였으며, 그 외 19편 모두 배정 순서 은폐에 대한 구체적 기술이 없어 '불확실'로 평가하였다. 실행 비뚤림 영역에서 Sun (2020)[33], Sun (2021)[34] 2편의 연구에서 위약을 사용하였고, 위약의 제형이 시험군에서 투여하는 한약과 유사하다는 언급이 있어 비뚤림 위험을 '낮음'으로 평가하였고, Gu (2012)[32], Shi (2018)[40], Wen (2014)[42], Zhao (2021)[43]의 연구는 위약을 사용하였다고 기술하였으나 위약 제형에 대한 구체적인 언급이 없어 비뚤림 위험을 '불확실'로 평가하였다. 그 외 15편의 연구는 모두 한약과 항정신병약물 혹은 대사증후군 치료약을 사용하여 연구참여자와 연구자의 눈가림이 불가능하였으므로 비뚤림 위험을 '높음'으로 평가하였다. 결과확인 비뚤림 영역은 모든 연구에서 평가자 맹검에 대한 기술이 없었으므로 비뚤림 위험이 '불확실'하다고 평가하였다.

탈락 비뚤림 영역의 비뚤림 위험은 결측치가 없거나, 치료의향분석(Intention to treat, ITT)을 한 12편[28,30-32,36-39,41,44-46]의 연구는 '낮음'으로 결측치가 있음에도 임상시험계획서별 분석(Per protocol analysis, PP)을 한 4편[29,33,35,43]의 연구는 '높음'으로, 논문에 구체적인 결측치나 결과 분석 시 연구대상자 수를 기술하지 않은 4편[34,40,42,47]의 연구는 '불확실'함으로 평가하였다. 선택적 보고 비뚤림 영역은 20편의 연구 모두 프로토콜에 따라 연구를 진행했다는 언급이 없었지만, 3편[29,32,40]의 연구에서 서술된 평가지표에 대한 결과보고가 없어 비뚤림 위험을 '높음'으로 평가하였고, 17편의 연구는 '불확실'로 평가하였다. 그 외 비뚤림에 대해서는 무작위 배정 후와 중재 전 군간 인구 통계학적 차이의 유의성을 평가하였는데, 3편[29,33,43]의 연구에서 무작위 배정 후 혹은 결측치 발생 전 군간 인구통계학적 차이의 통계학적 유의성에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험을 '불확실'로 평가하였다. 나머지 17편의 연구에서 무작위 배정 후 군간 연구대상자들의 인구통계학적 특성이 유의미한 차이가 없다고 기술하여 비뚤림 위험을 '낮음'으로 평가하였다(Fig. 2, 3).

IV. 고찰

본 연구에서는 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 한약 치료의 효과 및 안전성을 탐색하기 위해 국내외의 RCT에 대해 체계적 문헌 고찰한 결과 총 20편의 연구가

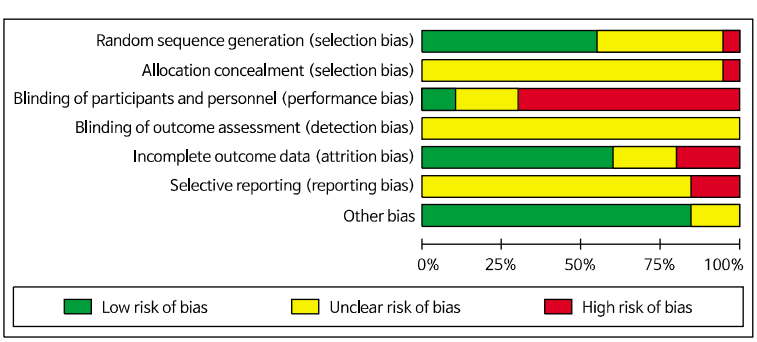


Fig. 2. Risk of bias graph.

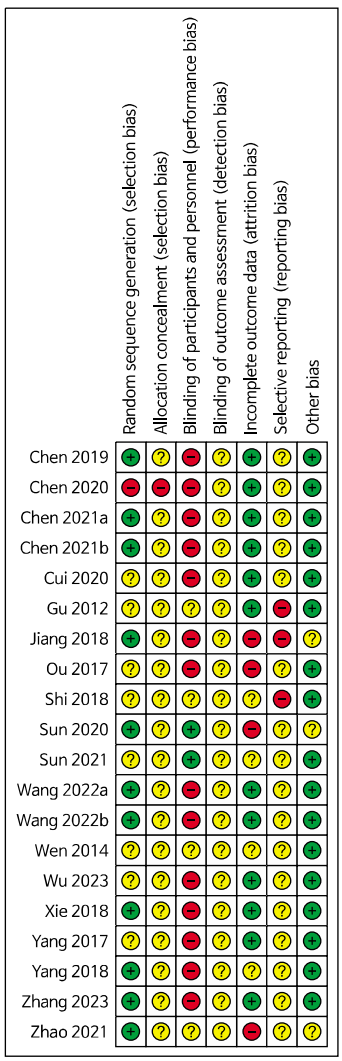


Fig. 3. Risk of bias summary.

선정되었다. 질 평가 결과, 대부분의 연구에서 배정 순서 은폐가 불확실하여 선택 비뚤림의 위험이 있었으며, 연구참여자와 연구자에 대한 맹검이 시행되지 않아 실행 비뚤림의 위험이 높았다. 선정된 모든 연구에서 결과 평가에 대한 눈가림과 연구 프로토콜에 대한 언급이 없어, 결과 확인 비뚤림과 선택적 보고 비뚤림 위험이 있어 연구의 질은 전반적으로 낮았다.

선정 논문에서 진단받은 정신 장애 중 조현병이 18편으로 가장 많았으며, 조현병의 진단도구로 가장 많이 사용된 것은 ICD-10이었다. 모든 연구가 중국에서 시행되었기 때문에 2004년 CDS가 제시한 기준[49]을 대사증후군 진단도구로 가장 많이 사용하였다. 하지만 보다 국제적으로 널리 사용되는 대사증후군 기준은 IDF와 AHA/NHLBI의 2009년 합의 기준과 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)의 2005년 기준이다[50,51]. 세 진단기준 모두 비만, 혈압 및 혈당의 상승, 중성지방의 상승과 고밀도지질단백질 저하를 포함하는 이상지질혈증이 대사증후군의 구성요소지만, IDF 및 AHA/NHLBI와 NCEP ATPIII의 기준에서는 복부비만 측정지표로 허리둘레를 사용한 반면, 2004년 CDS 기준은 비만 측정지표로 BMI를 사용하였다[49-51]. 세 진단기준을 정리한 표는 다음과 같다(Table 4). BMI와 허리둘레 중 대사증후군의 위험인자를 예측하기에 더 유용한 판단지표가 성별과 연령대에 따라 다르게 보고되었는데, 18~59세 남성은 BMI가, 60세 이상 남성과 전체 연령대의 여성은 허리둘레가 예측에 더 유용하였다[52]. 추후 환자의 성별과 연령대를 고려한 진단기준의 정립도 필요할 것으로 사료되며, 향후 임상연구에서는 보다 국제적으로 통용되는 2009년 IDF, AHA/NHLBI 합의 기준과 ATPIII의 진단기준 사용을 고려할 수 있겠다.

선정제외 기준에 항정신병약물 투여 이전에 대사증후군 및 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 등을 진단받지 않은 환자를 선정했거나, 항정신병약물 투여 이전에 대사증후군 및 고혈압, 고지혈증, 당뇨병이 있는 환자를 배제했다고 서술한 연구는 11편[29,30,32-36,40,42,43,47]이었다. 그 외 연구는 연구대상자들의 향정신병약물 투여와 대사증후군 발생간의 시간적 인과관계에 대한 언급이 없었다. 향후 연구 설계 시 연구대상자들의 동질성 확보를 위해 항정신병약물 투여 이전 대사증후군이나 고혈압, 당뇨병, 고지혈증을 진단받은 환자에 대한 보다 명확한 선정배제 기준의 명시가 필요할 것으로 생각된다. 한약처방 중 가장 많이 사용된 것은 육울탕으로 7편의 연구에서 사용되었고 그 다음으로 온담탕과 이진탕합도홍사물탕이 각각 2편의 연구에서 사용되었다.

육울탕(六鬱湯)은 기혈습화담식(氣血濕火痰食) 6종의 울증(鬱證)을 다스려 개제울화(開諸鬱火) 즉, 모든 울화(鬱火)를 해소하는 효능이 있다[53]. 네트워크 약리학적 연구에서 육울탕이 전염증성 사이토카인(Proinflammatory cytokine)인 Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-8 (IL-8), TNF와, 중요한 신호 전달 분자 Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Mitogen-activated protein kinase (MAPK) 및 Nuclear Factor-κB (NF-κB)의 활동을 제어하며, 당뇨병 합병증에서의 AGE/RAGE pathway, 지질 및 죽상경화증 및 인슐

Table 4. Definition of metabolic syndrome

	CDS (2004)[49]	IDF & AHA/NHLBI (2009)[50]	NCEP ATP III (2005)[51]
	A person with at least three of the factors labeled 1～4	A person with at least three of the factors labeled 1～5	A person with at least three of the factors labeled 1～5
Obesity/Central Obestiy (Chinese)	1. BMI≥25.0 kg/m^2	1. Waistline≥90 cm (male), ≥80 cm (female)*	1. Waistline≥90 cm (male), ≥80 cm (female)*
Elevated blood pressure	2. SBP≥140 mmHg or DBP≥90 mmHg and (or) treatment of previously diagnosed hypertension	2. SBP≥130 mmHg or DBP≥85 mmHg or antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension	2. SBP≥130 mmHg or DBP≥85 mmHg or on antihypertensive drug treatment in a patient with a history of hypertension
Hyperglycemia	3. FBG≥110 mg/dL (6.1 mmol/L) and (or) 2hBG≥140 mg/dL (7.8 mmol/L), and (or) on drug treatment for diabetes	3. FBG≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or drug treatment of elevated glucose	3. FBG≥100 mg/dL (5.6 mmol/L) or on drug treatment for elevated glucose
Dyslipidemia	4. TG≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) and (or) HDL<35 mg/dL (0.9 mmol/L) (male), <39 mg/dL (1.0 mmol/L) (female)	4. TG≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or drug treatment for elevated TGs 5. HDL<40 mg/dL (1.0 mmol/L) (male), <50 mg/dL (1.3 mmol/L) (female), or drug treatment for reduced HDL	4. TG≥150 mg/dL (1.7 mmol/L) or on drug treatment for elevated TGs 5. HDL<40 mg/dL (1.03 mmol/L) (male), <50 mg/dL (1.3 mmol/L) (female) or on drug treatment for reduced HDL

*Central obesity is defined as waistline with ethnicity-specific values.
IDF: International diabetes federation, AHA: American heart association, NHBLI: National heart, lung, and blood institute, NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, CDS: Chinese diabetes society, BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure, DBP: Diastolic blood pressure, FBG: Fasting blood glucose, 2hBG: 2h postprandial blood glucose, TG: Triglyceride, HDL: High density lipoprotein.

린 저항성 경로와 같은 대사 장애 관련 경로들을 조절하는 기전으로 항정신병약물로 인한 대사증후군에 치료 효과를 보일 가능성을 보고하였다[24].

온담탕(溫膽湯)은 이기화담(理氣化痰) 및 청담화위(淸膽和胃)의 효능이 있어 담위불화(膽胃不和)와 담열내요(痰熱內擾)로 인해 발생하는 심번불매(心煩不寐), 촉사이경(觸事易驚), 야다이몽(夜多異夢), 현계구오(眩悸嘔惡), 전간(癲癎)에 사용하는 방제이다[54]. 온담탕이 원발성 고혈압을 개선한다는 임상연구가 있으며[55], 고지방 식이로 고지혈증을 유도한 쥐의 TC, TG, LDL을 낮추며, 고지혈증으로 인한 산화 스트레스를 줄인다는 실험결과도 보고되었다[56].

이진탕(二陳湯)은 조습화담(燥濕化痰) 및 이기화중(理氣和中)의 효능을 가지고 있어 담음(痰飮)을 치료하는 상용 대표 방제이다[54]. 이진탕이 고지방 식이로 대사장애를 유도한 쥐의 Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1 (CDKAL1) mRNA와 단백질의 발현을 촉진시켜 췌장의 섬세포(Islet cell) 기능 향상과 인슐린 분비 촉진 효과를 보고한 실험연구가 있다[57]. 또한 이진탕을 투여한 고지방/고콜레스테롤 식단을 시행한 쥐에게서 간 지질(Hepatic lipids)의 축적 및 비만 발생과 관련 있는 장내미생물 파에칼리바쿨럼 로덴티움(Faecalibaculum rodentium)이 감소하였고, 비만 예방 및 인슐린 저항성 개선과 관련 있는 장내미생물 박테로이데스 아시디파시엔스(Bacteroides acidifaciens)가 증가하였다는 실험결과도 보고되었다[58].

도홍사물탕(桃紅四物湯)은 양혈활혈(養血活血)의 효능이 있어 혈어(血瘀)에 혈허(血虛)를 동반한 여러 질병을 치료하는 처방이다[54]. 도홍사물탕은 항염증, 항산화, 혈중 지질 감소 및 혈소판 응집 억제 등의 기전으로 심근경색의 예방과 치료에 활용되고 있으며[59], 죽상동맥경화증을 유발한 쥐의 Toll-like receptor 4 (TLR4)/Myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/NF-κB 신호경로를 조절함으로써 염증반응을 억제하고 동맥경화증의 발생을 억제한다는 실험결과가 보고되었다[60].

연구에서 가장 많이 사용된 본초로는 반하(半夏), 복령(茯苓), 진피(陳皮), 감초(甘草) 등이 있었다.

반하(半夏)는 화담지해평천약(化痰止咳平喘藥) 중 온화한 담약(溫化寒痰藥)에 속하며, 화담지구(化痰止嘔), 조습강역(燥濕降逆), 소비산결(消痞散結)의 효능이 있다[61]. 최근 네트워크 약리학적 연구에 따르면, 반하의 주요 성분들이 특정 물질과 결합하여 신경전달물질 수용체(neurotransmitter receptor)의 활성화, 신경활성 리간드 수용체(neuroactive ligand-receptor)의 상호작용 등에 관여하여 고혈압을 개선할 가능성이 있다고 보고되었다[62]. 또한 반하 추출물로 만든 약침은 지방 분해(Lipolysis)와 지방 포식(Lipophagy)을 모두 활성화시켜서 국소지방을 감소시킨다는 연구결과가 있었으며[63], 갈색 지방 조직에서 열발생(thermogenesis)의

촉진작용을 돕는 것으로 알려진 Uncoupling protein 1 (UCP1) mRNA, 백색 내장 지방 조직에서 지방산 분해를 돕는 것으로 알려진 Proliferator-activated receptors α (PPARα) mRNA, 미토콘드리아 생합성(Mitochondrial biogenesis)과 에너지 항상성, 체온조절 등에 관여하는 PPAR coactivator 1α (PGC1α) mRNA의 발현을 증가시키는 기전으로 비만 쥐의 혈중 중성지방과 유리지방산(Free fatty acid)을 낮추고 체중을 감소시켰다고 보고하였다[64].

복령(茯苓)은 이수삼습약(利水滲濕藥) 중 이수퇴종약(利水退腫藥)에 속하며, 이수삼습(利水滲濕), 건비영심(健脾寧心)의 효능이 있다[61]. 복령의 주요성분 중 하나인 다당류(Polysaccharides)가 전염증성 사이토카인과 LDL, TG, TC 등의 혈중지질의 증가를 억제하며 동맥경화증을 발한 쥐의 대동맥의 병리적 변화를 개선시킨다는 실험연구가 있다[65].

진피(陳皮)는 이기약(理氣藥)에 속하며, 이기건비(理氣健脾), 조습화담(燥濕化痰)의 효능이 있다[61]. 진피의 주요 성분 중 하나인 Polymethoxylated Flavones (PMFs)가 혈중 LDL과 TC의 감소와 상관관계가 있다는 성분분석 연구가 보고되었고[66], 당뇨병 쥐에게 진피를 투여한 결과 혈압 및 혈장 지질 수치가 정상화되었고, 진피가 Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)를 활성화하여 혈관 염증 및 동맥내피기능 장애를 억제한다는 실험보고가 있다[67].

감초(甘草)는 보익약(補益藥) 중 보기약(補氣藥)에 속하며, 화중완급(和中緩急), 윤폐(潤肺), 해독(解毒), 조화제약(調和諸藥)의 효능이 있다[61]. 감초의 구성성분들 중 글라브리딘(Glabridin), 리퀴리티게닌(Liquiritigenin), 아이소리퀴리티게닌(Isoliquiritigenin) 등이 내분비계에 작용하여 혈당강하작용을 한다는 약리학적 연구가 보고되고 있고[68], 한 등(2020)의 실험연구 문헌고찰에서 감초의 구성성분 중 아모르프루틴(Amorfrutin)은 비교적 안전한 당뇨병 치료제로서의 활용가능성이 있다고 하였다[69].

Ren 등(2012)의 연구에서는 한의학에서 조현병 환자의 대사증후군을 습담(濕痰), 어혈(瘀血), 비신양허(脾腎兩虛), 간실소설(肝失疏泄), 담어호조(痰瘀互阻)으로 변증한다고 하였다[70], 또한 Luo 등(2022)의 연구에서는 항정신병약물로 인한 대사증후군은 기체습조(氣滯濕阻) 또는 담어호결(痰瘀互結)로 변증되며, 대사증후군 치료 초기에는 이습화담(利濕化痰), 중기에는 이기화담활혈(理氣化痰活血), 후기에는 온보비신(溫補脾腎)과 조화음양(調和陰陽)이 위주가 된다고 하였다[71]. 본 연구에서 다빈도로 사용된 위의 4개 본초는 모두 담음(痰飮)을 치료하는 대표 방제인 이진탕의 구성약물이며, 다빈도 처방인 육울탕과 도홍사물탕은 각각 기체(氣滯)와 어혈(瘀血)의 치료에 주로 활용되는 것으로 미루어 항정신병약물을 복용하는 환자의 대사증후군 치료 시 담음, 어혈, 기체에 사용되는 처방을 우선적으로 고려할 수 있으리라 사료된다.

치료기간의 경우 4주에서 12개월까지 다양하였고, 12주 치료가 가장 많았으나 추적관찰을 한 연구는 없었다. 대사증후군 구성요소를 가진 과체중 여성에 대한 Metformin 투여 RCT 연구에서 약물 투여기간은 12개월이었고[72], BAP 가이드라인에서는 BMI, 혈압, 혈당조절, 지질 프로파일에 대해 항정신병약물 복용 후 12주와 6개월차에 평가 후 매년 평가하도록 권고하고 있다[15]. 이와 같이 대사증후군은 지속적인 치료와 관리가 중요하므로 향후 한약의 장기적인 치료의 유효성과 안전성, 투여 중단 후 효과 유지 정도에 대한 임상근거를 마련하기 위해 연구 설계 시 보다 긴 기간의 치료 기간 및 추적관찰 기간에 대한 고려가 필요하리라 사료된다.

선정된 연구 중 대사증후군의 구성요소에 해당하는 비만(허리둘레 또는 BMI), FBG, SBP, DBP, TG, HDL이 모두 평가자료로 활용된 연구는 8편[33,34,36,37,39,40,45,47] 뿐이었다. 향후 임상연구 설계 시에는 위의 대사증후군 구성요소에 대한 지표를 모두 포함하여, 한약의 다성분-다표적(Multi component-Multi target)의 작용 효과에 대한 탐색이 필요하리라 사료된다.

그 외, 대사증후군 환자의 치료 효과에 대한 평가지표로 렙틴, C-펩타이드, 아디포넥틴 등이 사용되었고, 또한 Chen (2021a)과 Chen (2021b)의 연구에서는 항정신병약물로 인한 대사증후군 환자에 대한 한약치료가 장내미생물에 미치는 영향을 조사하였다. 대사증후군의 주요 발생 기전 중 하나가 지방조직(Adipose tissue)에서의 렙틴과 같은 전염증성 아디포카인(Proinflammatory adipokines)의 방출과 항염증성 물질인 아디포넥틴을 감소로 인한 염증 반응이다[73]. 뿐만 아니라 렙틴은 음식물 섭취 및 체중 감소에 관여하는 호르몬이고[74], 혈청 C-펩타이드는 인슐린 분비 상태와 췌장 β-세포 기능을 조사하기 위한 생물학적 표지자(Biomarker)이며[75], 혈중 아디포넥틴은 항염증, 항섬유화, 항산화 효과를 통해 혈당 수치, 지질 대사, 인슐린 감수성을 조절하는

항상성 인자이다[76]. 또한 최근 장내미생물이 숙주의 에너지 흡수 및 대사, 저장, 면역반응을 조절하는데 중요한 역할을 할 가능성이 있는 것으로 알려져 있으며, 비만 및 인슐린 저항성과 같은 대사 이상과 아커만시아 무시니필라(Akkermansia muciniphila), 낙산균(Butyrate-producing bacteria) 등의 특정 장내미생물과의 상관관계에 대한 연구도 보고되고 있다[77,78]. 향후 대사증후군의 한약치료 효과에 대한 메커니즘을 규명을 위해 렙틴, C-펩타이드, 아디포넥틴, 장내미생물을 비롯하여 대사증후군 발생과 관련된 다양한 생물학적 표지자의 활용도 필요하리라 사료된다.

선정된 연구의 연구결과, 대부분은 대사증후군의 비만, 혈압, 혈당, 혈중 지질의 개선을 보였으며, 이는 한약치료가 대사증후군 환자의 허리둘레, 혈당, 혈중지질, 혈압을 감소시키는 효과가 있다는 개선시켰다는 선행연구와 유사하다[79]. 그러나 선정된 연구 중 공통적인 연구 설계, 한약구성, 평가지표를 사용한 연구의 수가 적고 포함된 연구의 질이 전반적으로 낮아 특정 증재와 한약처방의 효과를 확증하긴 어려웠다. 대부분의 연구에서 시험군이 대조군보다 TESS 점수 혹은 이상반응 발생률이 유의미하게 낮거나 군 간 유의미한 차이가 없다고 보고하였다. 이상의 결과, 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군 개선에 한약치료가 일정부분 효과적일 수 있으며, 항정신병약물 및 대사증후군 치료약물과도 함께 활용 가능할 것으로 사료된다. 다만 한약이 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 유효성의 확증과 항정신병약물 혹은 대사증후군 치료약물과의 병행치료의 안전성 확증을 위해 향후 임상 연구가 필요하다고 생각된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다.

첫째, 선정된 연구의 대상자들의 대사증후군 진단기준, 연구 설계, 한약치료, 평가도구가 연구마다 상이하여 메타분석을 시행하기 어려움이 있어, 본 연구결과로 특정 한약의 유효성과 안전성을 평가할 수 없다. 둘째, 포함된 연구의 질이 전반적으로 낮았다. 모든 연구에서 배정은닉에 대한 정보, 평가자 맹검과 연구 프로토콜에 대해 기술하지 않았으며, 대부분 연구에서 위약을 사용하지 않아 연구대상자와 연구자의 맹검이 이루어지지 않았다. 셋째, 선정배제기준에 대사증후군 발생 시기에 대한 기술이 없는 연구가 많았다. 향후 연구에서는 항정신병약물 투여와 대사증후군 발생의 시간적 인과관계에 대한 선정기배제기준의 상술이 필요하다. 넷째, 추적관찰을 시행한 연구가 없어 한약 치료의 효과의 지속여부에 대해 알 수 없었다. 또한 대사증후군은 장기간의 치료와 관리를 필요로 하므로 향후 보다 장기간의 치료기간과 추적관찰을 시행하는 연구를 설계하여 한약치료 효과의 지속과 대사증후군의 재발 및 악화여부에 대한 평가가 필요하다. 다섯째, 대사증후군에서 나타나는 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 비만과 같은 개별 질환에 대한 검색어를 검색어에 포함하지 않았고, 학술대회 초록발표 등을 배제하고 출판된 논문과 학위논문만을 선정하여 누락된 연구가 있을 수 있다.

항정신병약물 복용 환자의 대사증후군은 유병률이 높고, 심혈관 질환의 위험성과 사망률도 높으며, 치료 예후와 순응도에 악영향을 미치므로 이에 대한 한의학적 치료와 관리에 대한 관심과 연구가 필요하다. 본 연구에서 항정신병약물 복용 환자에게서 나타난 대사증후군의 비만, 고혈압, 고혈당, 이상지질혈증 개선에 대한 한약치료의 활용 가능성과 안전성에 대해 제한적으로 확인할 수 있었다. 본 연구의 결과가 향후 진료현장에서의 임상적 판단을 위한 근거와 임상연구의 설계의 기초자료를 제공할 수 있으리라 기대된다.

본 연구 결과에 기초하여 향후 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 한약치료 연구를 계획한다면 먼저 연구대상자로 DSM-5 혹은 ICD 진단기준 상 조현병으로 진단되고 항정신병약물 복용 이전 대사증후군이 없었으며, IDF와 AHA/NHLBI의 합의된 진단기준 혹은 ATP III의 진단기준에 따라 대사증후군으로 진단된 사람들을 선정하며, 치료중재로 육울탕을 기반으로 습담, 어혈을 치료하는 약재로 구성된 한약처방을 투여할 수 있을 것이다. 치료기간과 빈도는 하루 3회씩 최소 3개월 이상 복용이 적절할 것으로 생각되고 한약치료 효과의 지속성을 평가하기 위한 적절한 추적관찰 기간이 필요하다. 평가지표에는 허리둘레, 공복혈당, 수축기와 이완기 혈압, TG와 HDL을 포함하는 지질 프로파일을 모두 포함되어야 하며 그 외 장내미생물, 렙틴, 아디포넥틴 등의 생물학적 표지자의 추가도 고려할 수 있다. 또한 보다 높은 임상적 근거 마련을 위해서 중재약물과 성상이 유사한 위약의 사용, 결과 평가자의 눈가림 등의 비뚤림 위험을 최소화한 연구 설계가 필요하리라 사료된다.

V. 결론

본 연구에서는 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 한약치료의 유효성 및 안전성에 대해 국내외 문헌 데이

터베이스 총 11개를 활용하여 고찰하였다. 최종 선정된 총 20편의 논문을 통해 아래의 결론을 얻었다.

1. 선정된 20편의 논문 모두 중국에서 수행되었으며, 2-Arm study가 16편, 3-Arm study가 3편, 4-Arm study가 1편이었다. 한약과 항정신병약물을 병행투여한 시험군과 항정신병약물 대조군을 비교하는 연구가 4편으로 가장 많았다.

2. 20편의 논문 중 18편이 조현병 환자를 연구대상으로 선정하였다. 조현병 진단기준으로 ICD-10이, 대사증후군의 진단기준으로는 2004년 CDS 기준이 가장 많이 사용되었다.

3. 가장 많이 사용된 처방은 육울탕으로 7편의 연구에서 사용되었고, 반하가 17편의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용된 본초였으며, 그 다음으로 복령, 진피가 각각 16편, 감초가 15편에서 사용되었다.

4. 치료기간은 4주에서 12개월까지로 다양하였으며, 12주의 치료기간이 가장 많았다. 추적 관찰을 시행한 연구는 없었다.

5. 평가도구 중 FBG와 TG가 각각 18편으로 가장 많이 사용되었고, HDL이 16편, BMI, SBP, DBP가 각각 15편에서 사용되었다.

6. 포함된 연구 중 이상반응을 보고한 연구는 17편으로 대부분 연구에서 시험군이 대조군보다 이상반응이 유의미하게 적거나, 군간 유의미한 차이가 없었다고 보고하였다.

7. 선정된 연구에서 대부분 한약 시험군은 대조군에 비해 비만을 개선하고, 혈압, 혈당, TG, LDL을 낮추고 HDL을 높이는 결과를 보고하였다. 그러나 본 연구에 포함된 연구의 질이 전반적으로 낮고, 연구 설계, 중재방법, 평가지표가 공통되는 연구가 적어 항정신병 약물 복용환자의 대사증후군에 대한 한의치료의 유효성과 안전성에 대한 확증적인 임상근거를 확인하기에는 한계가 있었다. 향후 한약치료의 항정신병약물 복용 환자의 대사증후군에 대한 유효성과 안전성을 평가하기 위해 체계적으로 설계된 임상연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Lee J. Metabolic Side Effects of Antipsychotic Medication: An Overview. Journal of Korean Neuropsychiatric Association. 2019;58:18-28.
2. Korean College of Neuropsychopharmacology. Textbook of Clinical Neuropsychopharmacology. 3rd ed. Seoul: SigmaPress. 2019:235-7.
3. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. Drug Safety. 2017;40:771-81.
4. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech. 2009;2:231-7.
5. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. Med Clin North Am. 2007;91:1063-77.
6. Huh JH, Kang DR, Kim JY, Koh KK, on behalf of the Taskforce Team of the Metabolic Syndrome Fact Sheet of the Korean Society of Cardiometabolic Syndrome. Metabolic Syndrome Fact Sheet 2021: Executive Report. Cardiometab Syndr J. 2021;1:125-34.
7. Akinola PS, Tardif I, Leclerc J. Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome: A Review. Metab Syndr Relat Disord. 2023;21:294-305.
8. Lee JS, Kwon JS, Kim D, Kim SW, Kim JJ, Kim JH, Nam HJ, Ryu S, Park IH, An SK, Oh HS, Won S, Lee K, Lee KY, Lee SH, Lee YS, Yi JS, Hong KS, Joo YH. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Schizophrenia in Korea: A Multicenter Nationwide Cross-Sectional Study. Psychiatry Investig. 2017;14:44-50.
9. Correll CU, Lencz T, Malhotra AK. Antipsychotic drugs and obesity. Trends Mol Med. 2011;17:97-107.
10. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. Nat Rev Endocrinol. 2011;8:114-26.
11. Silvestre JS, Prous J. Research on adverse drug events. I. Muscarinic M3 receptor binding affinity could predict the risk of antipsychotics to induce type 2 diabetes. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2005;27:289-304.
12. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin E, Eisenberg M. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1113-32.
13. Yoo JS, Choe EY, Kim YM, Kim SH, Won YJ. Predictive costs in medical care for Koreans with metabolic syndrome from 2009 to 2013 based on the National Health Insurance claims dataset. Korean J Intern Med. 2020;35:936-45.
14. Kang HT, Kim SY, Kim JS, Kim JW, Kim JY, Park HA, Shin JY, Cho SH, Choi YE, Shim JY. Clinical Practice Guideline of Prevention and Treatment for Metabolic Syndrome. Korean J Fam Pract. 2015;5:375-420.
15. Cooper SJ, Reynolds GP; With expert co-authors (in alphabetical order):, et al. BAP guidelines on the management of weight gain, metabolic disturbances and cardiovascular risk associated with psychosis and antipsychotic drug treatment. J Psychopharmacol. 2016;30:717-48.

16. Park KH, Kim SH, Lee S, Bae KH. Analysis of the Difference in the Prevalence of Metabolic Syndrome According to Sasang Constitution and Cold and Heat Pattern Identification. The Journal of Internal Korean Medicine. 2022;43:1063-74.
17. Lee J, Shin Y, Bae S, Park S, Choi S, Kim K, Kim Y. A Clinical Study on Relevance between Classified Dampness-Phlegm Pattern of Metabolic Syndrome and Heart Rate Variability. The Journal of Internal Korean Medicine. 2012; 33:284-97.
18. Yoo JE, Cho YH, Gu HG, Kim BY, Yun YJ. Relation between Metabolic Syndrome and Obesity Pattern Identification Questionnaire in Middle-aged Health Check-up Examinees. 2014;35:124-34.
19. The Society of Internal Korean Medicine. Clinical Practice Guideline of Korean Medicine Type 2 Diabetes Mellitus. Seoul:Panmun Education. 2023:24.
20. The Society of Stroke on Korean Medicine. Clinical Practice Guideline of Korean Medicine Hypertension. Paju: Koonja. 2023:18.
21. Wang Q, Yu H, Ji X, Li M, Jiang Y. Intervention effect of electroacupuncture on metabolic syndrome induced by new antipsychotics. Journal of Capital Medical University. 2023,44:614-9.
22. Liu P. Acupoint Embedding Prevention and Treatment Metabolic Syndrome Resulted by the Olanzapine Administration. Scientific & Technical Information of Gansu. 2021;50:72-5.
23. Chan M, Qin Z, Man SC, Lam M, Lai WH, Ng RMK, Lee CK, Wong TL, Lee EHM, Wong HK, Feng Y, Liu L, Han F, Chen EYH, Zhang ZJ. Adjunctive berberine reduces antipsychotic-associated weight gain and metabolic syndrome in patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. Psychiatry Clin Neurosci. 2022;76:77-85.
24. Li NN, Xiang SY, Huang XX, Li YT, Luo C, Ju PJ, Xu YF, Chen JH. Network pharmacology-based exploration of therapeutic mechanism of Liu-Yu-Tang in atypical antipsychotic drug-induced metabolic syndrome. Comput Biol Med. 2021;134:104452.
25. Naghibi H, Salari R, Yousefi M, Khadem-Rezaiyan M, Ghanbarzadeh MR, Fayyazi Bordbar MR. Herbal Therapies for Weight Gain and Metabolic Abnormalities Induced by Atypical Antipsychotics: A Review Article. Curr Drug Discov Technol. 2023;20(5):e110423215660.
26. Higgins J, Altman D. Chapter 8: assessing risk of bias in included studies. In Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, Version 5.1.0; Higgins, J.P.T., Green, S., Eds.; The Cochrane Collaboration: London, UK; 2011:187-241.
27. Kim SY, Park JE, Seo YJ, Jang BH, Son HJ, Suh HS, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. Seoul: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. 2011: 65–78.
28. Chen Q. Effect of Self - made Jieyu NingShen Decoction on Mental State and Glycolipid Metabolism in Patients with Schizophrenia Associated with Metabolic Syndrome. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy. 2020;29:98-101.
29. Jiang X, Zhan J, Yan W, He G, Zhang J. Clinical Observation on Effect of the Treatment of Non-typical Antipsychotics (Metabolic Syndrome) by Ningshenwendan Decoction. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology. 2018;27: 505-8.
30. Wang Q, Zhou Z. Clinical Observation on the Treatment of Schizophrenia with Metabolic Syndrome by Combination of Chinese and Western Medicine. Journal Of Practical Traditional Chinese Medicine. 2022;38:1700-1.
31. Zhang B, Yao G, Qin L. Clinical Study on Jiangni Zaoshi Wendan Decoction for Metabolic Syndrome Caused by Second Generation Antipsychotics. New Chinese Medicine. 2023;55:40-3.
32. Gu Z, Wang N, Qian M, Jin W, Xing B, Chen H. Clinical Study on the Treatment of Metabolic Syndrome Caused by Atypical Antipsychotic Drugs with Liuyu Decoction. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine. 2012; 47:707-8.
33. Sun F. A Placebo-Controlled Study on the Treatment of Metabolic Syndrome of Qi Stagnation and Dampness Obstruction Related to Atypical Antipsychotics with Traditional Chinese Medicine (TCM). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020: 1-8.
34. Sun F, Yu F, Ren Z, Jiang Y, Qian M, Fang X, Wang N, Xing B, Jin W. A Placebo-controlled Study on the Treatment of Atypical Antipsychotic Drug Related Phlegm and Blood Stasis Type Metabolic Syndrome with Erchen Decoction and Taohong Siwu Decoction. Journal of Zhejiang Chinese Medical University. 2021;45:612-7, 624.
35. Ou Y, Wang Z, Cui G. Curative effect analysis of Linggui Zhugan Decoction in the treatment of metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs. Journal of Xinxiang Medical University. 2017;34:1085-8.
36. Yang L. Improvement Effects of Liuyu Decoction on Olanzapine-induced Metabolism Syndrome of Schizophrenic Patients. World Journal of Traditional Chinese Medicine. 2017;12:2995-8.
37. Cui R, Li H. Efficacy of Jiangtang Tiaozhi decoction combined with metformin on metabolic syndrome caused by second-generation antipsychotic drugs and its effect on insulin sensitivity and adipocytokines. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2020;29:2672-6.
38. Wu Z, Wu Z, Quan R, Yang Li, Wang H, Wang Q, Li X, Wang Z. Analysis of the Efficacy of Jiaweiyueju Decoction in the Treatment of Metabolic Syndrome Caused by Antipsychotic Drugs. World Journal of Complex Medicine. 2023;9:18-20, 32.

39. Chen L, Wei X. Clinical Study on Liuyu Decoction in the Treatment of Schizophrenia accompained with Metabolic Syndrome. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2019;25:82-6.
40. Shi J. Clinical application analysis of Formula of fortifying the spleen and resolving turbidity and opening the orifices intervention in metabolic syndrome caused by psychotropic drugs. Renowned Doctor. 2018;11:199-200.
41. Wang Q, Zhou Z. Clinical Observation on Ningshen Wendan Decoction Combined with Metformin in the Treatment of Metabolic Syndrome Induced by Antipsychotic Drugs. Journal Of Practical Traditional Chinese Medicine. 2022; 38:1136-7.
42. Wen L, Li B, Jin W, Qian M, Xiang M, Wang N. A Randomized Controlled Study on the Effect of Liuyu Decoction on Weight Quality in Patients with Qi Stagnation and Dampness Obstruction Metabolic Syndrome Caused by Second-Generation Antipsychotic Drugs. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine. 2014;49:555-6.
43. Zhao J, Long B, Zhu L, Zhang J, Lu Y, Sun Y, Min M. Effect of Tiaowei Chengqi Decoction on Glucolipid Metabolism in Patients with Olanzapine-induced Metabolic Syndrome. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2021,27:100-4, 116.
44. Chen J, Yu L, Liu Y, Wu S, Ding G, Liao X. Efficacy of the Wendan decoction on glucose and lipid metabolism and intestinal flora in patients with metabolic syndrome caused by olanzapine. Clinical Journal of Chinese Medicine. 2021;13:99-102.
45. Chen J, Yu L, Li J, Wu S, Liu Y, Ding G. Effects of Wendan decoction on intestinal flora in patients with metabolic syndrome induced by olanzapine. Guangdong Medical Journal. 2021;42:188-92.
46. Xie S, Yu J , Zhong Y, Xu B, Cai L, Gao S, Wang Z. Effect of Metformin combined with Compound Danshen Dripping Pills treating metabolic syndrome induced by antipsychotic drugs. China Modern Medicine. 2018;25: 7-11.
47. Yang J. Combined Treatment of Chinese and Western Medicine with Schizophrenia with Metabolic Syndrome [master's thesis]. North China University of Science and Technology. 2018.
48. Zhang J, Ji F. Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome Caused by Atypical Antipsychotics. Journal of Jining medical university. 2018;41:208-11, 215.
49. Metabolic syndrome study cooperation group of Chinese diabetes society. Suggestions about metabolic syndrome of Chinese diabetes society. Chin J Diab. 2004;12: 156–61.
50. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009;120:1640-5.
51. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735-52.
52. Cheng L, Yan W, Zhu L, Chen Y, Liu J, Xu Y, Ji L, He J. Comparative analysis of IDF, ATPIII and CDS in the diagnosis of metabolic syndrome among adult inhabitants in Jiangxi Province, China. PLoS One. 2017;12:e0189046.
53. Seo YK, Lee EH, Kim H, Lee J, Park CR, Choi S, Jang E, Kwon O, Kim H, Jung I. A Research to Evaluate the Safety and Efficacy of Yukwool-tang (Liuyu-tang) for Major Depression in Women: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Clinical Trial. J of Oriental Neuropsychiatry. 2018;29:35-46.
54. Joint Committee on the Compilation of Herbal Formula Science in Korean Medicine Textbook. Herbal Formula Science in Korean Medicine Textbook. Paju:Koonja. 2020: 590-1,1355-6,1379.
55. Li Q, Tang W. Clinical observation on the treatment of primary hypertension with flavoured wen-dan decoction. Journal of New Chinese Medicine. 2014;46:42-3.
56. Xu N, Ijaz M, Shu Y, Wang P, Ma L, Wang P, Ding H, Shahbaz M, Shi H. The in vivo study on antioxidant activity of wendan decoction in treating hyperlipidemia: a pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model. Front. Pharmacol. 2024;15:1260603.
57. Gao BZ, Chen JC, Liao LH, Xu JQ, Lin XF, Ding SS. Erchen Decoction Prevents High-Fat Diet Induced Metabolic Disorders in C57BL/6 Mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:501272.
58. Lee JE, Lee SM, Jung J. Integrated omics analysis unraveled the microbiome-mediated effects of Yijin-Tang on hepatosteatosis and insulin resistance in obese mouse. Phytomedicine. 2020;79:153354.
59. Shao CL, Cui GH, Guo HD. Effects and Mechanisms of Taohong Siwu Decoction on the Prevention and Treatment of Myocardial Injury. Front Pharmacol. 2022;13:816347.
60. Chang F, Zhou P, LI G, Zhang W, Zhang Y, Peng D, Chen G. Taohong Siwu decoction ameliorates atherosclerosis in rats possibly through toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response protein 88/nuclear factor- κ B

signal pathway. J Tradit Chin Med. 2024;44:103-12.
61. Joint Textbook Compilation Committee of College of Korean Medicine. Textbook of Korean Traditional Herbal medicine. Seoul:Yeongrimsa. 2016:345, 389, 485, 584.
62. Zhai Z, Tao X, Alami MM, Shu S, Wang X. Network Pharmacology and Molecular Docking Combined to Analyze the Molecular and Pharmacological Mechanism of Pinellia ternata in the Treatment of Hypertension. Curr Issues Mol Biol. 2021;43:65-78.
63. Lee H, Kim MH, Jin SC, Han JM, Park JH, Yang WM. Lipolytic and Lipophagic Effects of Pinellia ternata Pharmacopuncture on Localized Adiposity. Evid Based Complement Alternat Med. 2021;2021:7347639.
64. Kim YJ, Shin YO, Ha YW, Lee S, Oh JK, Kim YS. Anti-obesity effect of Pinellia ternata extract in Zucker rats. Biol Pharm Bull. 2006;29:1278-81.
65. Li W, Yu J, Zhao J, Xiao X, Li W, Zang L, Yu J, Liu H, Niu X. Poria cocos polysaccharides reduces high-fat diet-induced arteriosclerosis in ApoE-/- mice by inhibiting inflammation. Phytother Res. 2021;35:2220-9.
66. Yu JJ, Su J, Yan MQ, Lou ZH, Lyu GY. Correlation between lipid-lowering efficacy and components of Pericarpium Citri Reticulatae. China Journal of Chinese Materia Medica. 2019;44:3335-42.
67. Wang Y, Zhang X, Zhou C, Khan H, Fu M, Cheang WS. Citri Reticulatae Pericarpium (Chenpi) Protects against Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation in Diabetic Rats. Nutrients. 2022;14:5221.
68. Yang L, Jiang Y, Zhang Z, Hou J, Tian S, Liu Y. The anti-diabetic activity of licorice, a widely used Chinese herb. J Ethnopharmacol. 2020;263:113216.
69. Han J, Heo H, Jeong M, Kim H, Jang I. Review on Amorfrutin of Licorice for Type2 Diabetes Mellitus. J Int Korean Med. 2020;41:1078-88.
70. Ren Z, Jin W, Wang N. Treatment of atypical antipsychotic drug-related metabolic syndrome in 60 cases with TCM. Zhejiang Journal of Traditional Chinese medicine. 2012;47: 506-7.
71. Luo C, Tu S, Zhao W, Li N, Ju P, Xu Y, Chen J. Advances in the Prevention and Treatment of Abnormal Metabolic Function Caused by Antipsychotics. Guangxi Medical Journal. 2022;44:1285-9.
72. Tapia E, Villa-Guillen DE, Chalasani P, Centuori S, Roe DJ, Guillen-Rodriguez J, Huang C, Galons JP, Thomson CA, Altbach M, Trujillo J, Pinto L, Martinez JA, Algotar AM, Chow HHS. A randomized controlled trial of metformin in women with components of metabolic syndrome: intervention feasibility and effects on adiposity and breast density. Breast Cancer Res Treat. 2021;190:69-78.
73. Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, McLaughlin M, Jialal I. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. Clin Chim Acta. 2019;496:35-44.
74. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? Nutrients. 2019;11):2704.
75. Yan ST, Sun J, Gu ZY, Miao XY, Ma LC, Sun BR, Fu XM, Liu HZ, Yang G, Fang FS, Li H. The bidirectional association of C-peptide with cardiovascular risk in nondiabetic adults and patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2022;21:201.
76. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. Int J Prev Med. 2020;11:136.
77. Greenblum S, Turnbaugh PJ, Borenstein E. Metagenomic systems biology of the human gut microbiome reveals topological shifts associated with obesity and inflammatory bowel disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2012; 109:594-9.
78. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. J Clin Invest. 2019;129:4050-7.
79. Jang S, Jang BH, Ko Y, Sasaki Y, Park JS, Hwang EH, Song YK, Shin YC, Ko SG. Herbal Medicines for Treating Metabolic Syndrome: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:5936402.

Appendix 1.

① MEDLINE via Pubmed

#1 "Antipsychotic Agents"[Mesh]

#2 "Tranquilizing Agents"[Mesh]

#3 "Antipsychotic Agents" [Pharmacological Action]

#4 "Tranquilizing Agents" [Pharmacological Action]

#5 "Antipsychotic*" OR "Major Tranquiliz*" OR "Major Tranquilliz*" OR "Neuroleptic*" OR "Tranquiliz*" OR "Tranquilliz*" OR "Ataractic*"

#6 ("typical" OR "atypical" OR "Classical") AND ("Antipsychotic*" OR "Neuroleptic*" OR "Tranquiliz*" OR "Tranquilliz*")

#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

#8 "metabolic syndrome"[MeSH]

#9 ("metaboli*" OR "Reaven" OR "insulin resistance" OR "Cardiometaboli*" OR "Dysmetaboli*") AND ("Syndrome*" OR "Syndrome X")

#10 #8 OR #9

#11 "Plants, Medicinal"[MeSH]

#12 "Drugs, Chinese Herbal"[MeSH]

#13 "Medicine, Chinese Traditional"[MeSH]

#14 "Medicine, Kampo"[MeSH]

#15 "Medicine, Korean Traditional"[MeSH]

#16 "Herbal Medicine"[MeSH]

#17 "Prescription Drugs"[MeSH]

#18 "traditional Korean medicine" OR "traditional Chinese medicine" OR "Traditional oriental medicine" OR "Kampo medicine" OR "alternative medicine" OR "complementary medicine" OR herb* OR decoction* OR botanic*

#19 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18

#20 #7 AND #10 AND #19

② CNKI

#1 (SU='抗精神病药'+'抗精神病药物'+'抗精神病药所致'+'非典型抗精神病药'+'典型抗精神病药')

#2 (SU='乙酰丙嗪'+'乙酰吩嗪'+'苯哌利多'+'溴哌利多'+'布他哌嗪'+'卡非那嗪'+'氯丙嗪'+'氯丙噻吨'+'氯哌噻吨'+'氟胺嘧啶'+'双苯噻嗪'+'氟哌利多'+'氟苯尼松'+'氟奋乃静'+'氟利嗪'+'哌立嗪'+'奋乃静'+'匹莫齐特'+'匹潘哌隆'+'哌拉塞吖嗪'+'匹泊噻嗪'+'丙氯拉嗪'+'异丙嗪'+'螺哌隆'+'磺胺嘧啶'+'硫丙脲'+'硫代丙哌嗪'+'甲硫哒嗪'+'噻噻吩'+'替米哌隆'+'三氟拉嗪'+'三氟哌利多'+'三氟丙嗪'+'氟哌啶醇'+'左美丙嗪'+'阿莫沙平'+'氨磺必利'+'阿立哌唑'+'阿塞那平'+'布南色林'+'布雷哌唑'+'卡利拉嗪'+'卡匹帕明'+'氯卡帕明'+'氯罗替平'+'氯硫平'+'氯氮平'+'伊潘立酮'+'左舒必利'+'鲁拉西酮'+'美哌隆'+'莫沙帕明'+'奈莫必利'+'奥氮平'+'帕利哌酮'+'哌罗螺酮'+'匹莫万色林'+'喹硫平'+'瑞莫必利'+'利血平'+'利培酮'+'舍吲哚'+'舒必利'+'舒托必利'+'噻必利'+'维拉利必利'+'齐拉西酮'+'佐替平'+'托吡酯')

#3 (SU='antipsychotic'+'antipsychotics'+'neuroleptic'+'neuroleptics'+'antipsychotic agent'+'antipsychotic agents'+'antipsychotic drug')

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 (SU='代谢综合征'+'胰岛素抵抗'+'代谢综合症'+'Reaven综合征'+'胰岛素抗药性'+'胰岛素抵抗综合'+'Metabolic Syndrome')

#6 (SU='中药'+'中医药'+'汤'+'本草'+'丸'+'散'+'方'+'颗粒'+'胶囊'+'自拟'+'herbal medicine'+'Chinese medicine'+'traditional medicine'+'powder'+'pill'+'Prescription'+'Capsule'+'Herb'+'Decoction')

#7 #4 AND #5 AND #6

③ Wanfang med online

#1 抗精神病药 or 抗精神病药物 or 抗精神病药所致 or 非典型抗精神病药 or 典型抗精神病药 or antipsychotic or antipsychotics or neuroleptic or neuroleptics or tranquiliz or tranquilliz or ataractic or ataractics or 乙酰丙嗪 or 乙酰吩嗪 or 苯哌利多 or 溴哌利多 or 布他哌嗪 or 卡非那嗪 or 氯丙嗪 or 氯丙噻吨 or 氯哌噻吨 or 氰胺嘧啶 or 双苯噻嗪 or 氟哌利多 or 氟苯尼松 or 氟奋乃静 or 氟利嗪 or 哌立嗪 or 奋乃静 or 匹莫齐特 or 匹潘哌隆 or 哌拉塞吖嗪 or 匹泊噻嗪 or 丙氯拉嗪 or 异丙嗪 or 螺哌隆 or 磺胺嘧啶 or 硫丙脲 or 硫代丙哌嗪 or 甲硫哒嗪 or 噻噻吩 or 替米哌隆 or 三氟拉嗪 or 三氟哌利多 or 三氟丙嗪 or 氟哌啶醇 or 左美丙嗪 or 阿莫沙平 or 氨磺必利 or 阿立哌唑 or 阿塞那平 or 布南色林 or 布雷哌唑 or 卡利拉嗪 or 卡匹帕明 or 氯卡帕明 or 氯罗替平 or 氯硫平 or 氯氮平 or 伊潘立酮 or 左舒必利 or 鲁拉西酮 or 美哌隆 or 莫沙帕明 or 奈莫必利 or 奥氮平 or 帕利哌酮 or 哌罗螺酮 or 匹莫万色林 or 喹硫平 or 瑞莫必利 or 利血平 or 利培酮 or 舍吲哚 or 舒必利 or 舒托必利 or 噻必利 or 维拉利必利 or 齐拉西酮 or 佐替平 or 托吡酯

#2 代谢综合征 or 胰岛素抵抗 or 代谢综合症 or Reaven综合征 or 胰岛素抗药性 or 胰岛素抵抗综合 or (Metabolic Syndrome)

#3 中药 or 中医药 or 汤 or 本草 or 丸 or 散 or 方 or 颗粒 or 胶囊 or 自拟 or (herbal medicine) or (Chinese medicine) or (traditional medicine) or powder or pill or Prescription or Capsule or Herb or Decoction

#4 #1 AND #2 AND #3

④ Embase

#1 'neuroleptic agent'/exp OR 'antipsychotic*' OR 'neuroleptic*' OR 'tranquiliz*' OR 'tranquilliz*' OR 'major and tranquiliz*' OR 'major and tranquilliz*'

#2 'metabolic syndrome X'/exp OR 'insulin resistance syndrome' OR 'metabol* syndrome*' OR 'metabol* syndrome X' OR 'Reaven syndrome' OR 'dysmetabolic* syndrome'

#3 'medicinal plants'/exp OR 'chinese drug'/exp OR 'chinese medicine'/exp OR 'kampo medicine'/exp OR 'korean medicine'/exp OR 'herbal medicine'/exp OR 'prescription drug'/exp OR 'oriental medicine'/exp OR 'traditional korean medicine' OR 'traditional chinese medicine' OR 'traditional oriental medicine' OR 'kampo medicine' OR 'alternative medicine' OR 'oriental medicine' OR 'complementary medicine' OR herb* OR decoction* OR botanic*

#4 #1 AND #2 AND #3

⑤ CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees

#2 MeSH descriptor: [Tranquilizing Agents] explode all trees

#3 'Antipsychotic*' OR 'Major Tranquiliz*' OR 'Major Tranquilliz*' OR 'Neuroleptic*' OR 'Tranquiliz*' OR 'Tranquilliz*' OR 'Ataractic*' OR 'major tranquillizer' OR 'neuroleptic'

#4 ('typical' OR 'atypical' OR 'classical') AND ('Antipsychotic*' OR 'Neuroleptic*' OR 'Tranquiliz*' OR 'Tranquilliz*')

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 MeSH descriptor: [Metabolic Syndrome] explode all trees

#7 MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees

#8 ('*metaboli*' OR 'Reaven' OR 'insulin resistance') AND ('Syndrome' OR 'Syndrome*')

#9 #6 or #7 or #8

#10 MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees

#11 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees

#12 MeSH descriptor: [Medicine, Chinese Traditional] explode all trees

#13 MeSH descriptor: [Medicine, Kampo] explode all trees

#14 MeSH descriptor: [Medicine, Korean Traditional] explode all trees

#15 MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees

#16 MeSH descriptor: [Prescription Drugs] explode all trees

#17 (traditional Korean medicine or traditional Chinese medicine or Traditional oriental medicine or Kampo medicine or "oriental medicine" OR alternative medicine or complementary medicine or herb* or decoction* or botanic*):ti,ab,kw

#18 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17

#19 #5 and #9 and #18

⑥ CINAHL via EBSCO

#1 (MH "Antipsychotic Agents+") OR (MH "Tranquilizing Agents+") or 'Antipsychotic*' OR 'Tranquiliz*' OR 'Tranquilliz*' OR 'Major tranquilliz*' OR 'Major tranquiliz*' OR 'classical antipsychotic*' OR 'Neuroleptic*' OR 'typical antipsychotic*' OR 'atypical antipsychotic*' OR 'typical neuroleptic*' OR 'atypical neuroleptic*'

#2 (MH "Insulin Resistance+") OR (MH "Metabolic Syndrome X") or "Metabolic syndrome*" OR "Metabolic Syndrome X" OR "Insulin Resistance Syndrome X" OR "Dysmetabolic Syndrome X" OR "Reaven Syndrome X" OR "Insulin resistance syndrome"

#3 (MH Plants, Medicinal OR MH Drugs, Chinese Herbal OR MH Medicine, Chinese Traditional OR MH Medicine, East Asian Traditional OR MH Medicine, Herbal OR MH Drugs, Prescription OR traditional Korean medicine OR traditional Chinese medicine OR Traditional oriental medicine OR Kampo medicine OR "oriental medicine" OR alternative medicine OR complementary medicine OR herb* OR decoction* OR botanic*)

#4 #1 AND #2 AND #3

⑦ PsycARTICLES via EBSCO

#1 DE "Neuroleptic Drugs" OR "neuroleptic*" OR "antipsychotic*" OR "Tranquilliz*" OR "Tranquiliz*" OR "Major AND Tranquiliz*" OR "Major Tranquilliz*"

#2 DE “Metabolic Syndrome” OR DE “SYNDROMES” OR “Insulin resistance” OR “Reaven Syndrome” OR “*metaboli* syndrome*”

#3 DE “Medicinal Herbs and Plants” OR DE “Alternative Medicine” OR DE “Prescription Drugs” OR “traditional Korean medicine” OR “traditional Chinese medicine” OR “Traditional oriental medicine” OR “Chinese drug” OR “oriental medicine” OR “Chinese medicine” OR “Korean medicine” OR “herbal medicine” OR “Kampo medicine” OR “complementary medicine” OR “herb*” OR “decoction*” OR “botanic*”

#4 #1 AND #2 AND #3

⑧ OASIS

#1 항정신병약물

#2 대사증후군

#3 한약 중의 화한의학

#4 #1 AND #2 AND #3

⑨ RISS

#1 (항정신병약물|비정형항정신병약물|Antipsychotic agents|Atypical antipsychotic |Atypical antipsychotic agents|Atypical antipsychotics)

#2 (대사증후군|Metabolic syndrome)

#3 (한약|중의|화한의학|생약|kampo|herbal medicine|Korean medicine)

#4 #1 AND #2 AND #3

⑩ KCI

#1 (항정신병약물 OR 비정형항정신병약물 OR Antipsychotic agents OR Atypical antipsychotic OR Atypical antipsychotic agents OR Atypical antipsychotics)

#2 (대사증후군 OR Metabolic syndrome)

#3 (한약 OR 중의 OR 화한의학 OR 생약 OR kampo OR herbal medicine OR Korean medicine)

#4 #1 AND #2 AND #3

⑪ AMED

#1 SU(“antipsychotic agent*”) OR antipsychotic* OR neuroleptic* OR ((typical OR atypical) AND (antipsychotic* OR neuroleptic*))

#2 SU(“metabolic DIS“) OR metabolic syndrome* OR insuline resistance syndrome OR Reaven syndrome*

#3 SU (Plants, Medicinal) OR SU (Drugs, Chinese Herbal) OR SU (Medicine, Chinese Traditional) OR SU (Medicine, Kampo) OR SU (Medicine, Korean Traditional) OR SU (Herbal Medicine) OR SU (Prescription Drugs) OR traditional Korean medicine OR traditional Chinese medicine OR Traditional oriental medicine OR Kampo medicine OR “oriental medicine” OR alternative medicine OR complementary medicine OR herb* OR decoction* OR botanic*

#4 #1 AND #2 AND #3