REVIEW ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2024;35(4):449-468
https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.4.449

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

중풍후우울증에 대한 월국환의 효과와 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

김병진, 김상호

대구한의대학교 부속 포항한방병원 한방신경정신과

Efficacy and Safety of Wolgukhwan for Post-Stroke Depression: A Systemic Review and Meta-Analysis

Byung-Jin Kim, Sang-Ho Kim

Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pohang Korean Medicine Hospital Affiliated to Daegu Haany University

Received: October 24, 2024
Revised: November 22, 2024
Accepted: December 13, 2024

Correspondence to
Sang-Ho Kim
Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pohang Korean Medicine Hospital Affiliated to Daegu Haany University, 411 Saecheonnyeon-daero, Nam-gu, Pohang, Korea.
Tel: +82-54-281-0055
Fax: +82-54-281-7464
E-mail: omed22@naver.com

Objectives: Post-stroke depression (PSD) is associated with increased mortality, exacerbated cognitive impairments, and diminished quality of life. Yueju-pill (Wolgukhwan, WGH) is a traditional herbal medicine from East Asia traditionally utilized for the treatment of depression. The objective of this review was to provide credible evidence regarding the efficacy and safety of WGH in the context of post-stroke depression.

Methods: Thirteen electronic databases were systematically searched until September 14, 2024, and randomized controlled trials (RCTs) evaluating WGH for PSD were reviewed. The Cochrane Risk of Bias Tool version 5.1.0 and the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) tool were employed for quality assessment. A meta-analysis was performed to assess the efficacy and safety of WGH for PSD.

Results: A total of 16 RCTs involving 1,247 participants were included in the analysis. WGH was found to significantly reduce Hamilton Depression Scale (HAMD) scores (standardized mean difference [SMD]=-1.98, 95% confidence interval [CI]=-3.28 to -0.67, p=0.003) and improve the total effective rate (TER) (risk ratio [RR]=1.17, 95% CI=1.07 to 1.27, p=0.0004) in comparison to antidepressants. Furthermore, WGH combined with antidepressants led to a greater reduction in HAMD scores (SMD=-1.37, 95% CI=-1.73 to -1.01, p<0.00001) and improves TER (RR=1.18, 95% CI=1.08 to 1.29, p=0.0002) compared to antidepressants. Moreover, WGH had a lower risk of adverse events compared to antidepressants. No severe adverse events were reported. The overall risk of bias was high. The quality of evidence was low to moderate.

Conclusions: The findings of the study suggest that WGH may offer therapeutic benefits for individuals experiencing PSD. Nevertheless, given the clinical heterogeneity and low methodological quality of the studies included, these results should be interpreted with caution. Therefore, further research on this subject is necessary.

Key Words: Yueju-pill, Wolgukhwan, Herbal medicine, Stroke, Depression, Meta-analysis.

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

중풍은 전 세계적으로 두 번째로 높은 사망 원인이며 후유증을 남기는 질환들 중 세 번째로 많은 비중을 차지한다[1]. 건강보험심사평가원의 2018년부터 2022년까지의 통계에서 중풍 환자 수는 연평균 1.7%, 5년간 7.1% 증가하였고, 연간 총 진료비는 연평균 6.6%, 5년간 29% 증가하였고[2], 후유증 및 재활치료로 인한 사회적 비용은 증가하고 있다[3]. 중풍의 후유증으로는 감각이상, 운동장애, 반신마비, 인지장애, 언어장애, 연하장애, 우울증 등이 나타난다[4]. 이 중 중풍 후우울증(Post-Stroke Depression, PSD)은 중풍 환자 중 약 27%가 경험한다[5]. PSD를 겪는 환자들은 PSD를 겪지 않는 환자들에 비해 사망률과 자살률, 인지장애의 심각성이 더 높고, 삶의 질이 더 낮다[6].

현재 PSD의 약물치료는 주로 항우울제가 사용되지만, 항우울제는 부작용 및 반응률 저하로 치료 탈락 문제가 있다[7]. 항우울제의 복용은 불안 및 초조, 오심 복통, 식욕 및 체중의 변화와 뇌출혈의 발생률을 높이는 위험이 있으며[8,9], 특히 노인 환자들에게는 항우울제의 중풍 발생 위험성이 더 크다[10,11]. 항우울제는 치료 4~6주 이상에서 주로 효과가 나타나며[12], 8주 이상에서도 반응하지 않는 비율도 45%에 이른다는 메타분석도 있다[13]. 비약물치료인 인지치료는 인지왜곡의 교정, 감정 조절력 향상 등 PSD 증상을 개선할 수 있다[14]. 하지만 인지행동치료는 시간이 많이 소모되며[15], 시행할 숙련된 전문가가 부족하며[16], 50% 정도의 환자에서 인지행동치료의 효과가 불충분하다[17]. 이러한 한계점으로 인터넷을 이용한 인지행동치료가 활용되고 있지만, 대면 치료에 비해 탈락률이 높으며 장기간의 효과도 증명되지 않았다[18]. 따라서 부작용이 적고 효과적인 치료방법이 필요하다.

최근에는 우울증에 대한 치료 대안으로 한약치료가 주목받고 있다[19]. 우울증에 대한 메타분석 결과 항우울제와 소간해울캡슐(疏肝解鬱캡슐), 해울환(解鬱丸), 오령캡슐(五苓캡슐)의 복합투여가 항우울제 단독 투여에 비해 HAMD 점수를 낮추는 데 더 효과가 있었으며 부작용도 적었다[20]. PSD에 관한 메타분석 연구에서는 한약치료가 항우울제 및 항우울제와의 복합치료와 비교했을 때 유효율, 해밀턴 우울척도(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD), 스칸디나비안 뇌졸중 척도, 바델지수의 개선에 유효했다[21]. PSD에 감맥대조탕(甘麥大棗湯), 사역산(四逆散), 단치소요산(丹梔逍遙散) 등이 항우울제와 비교하여 유효하였으며[22-24], 침과 한약의 복합치료가 양약치료군에 비해 효과적이라는 메타분석 결과도 있다[25]. 2021년 발간된 중풍 한의표준임상진료지침에서는 PSD 개선을 위해 침, 뜸 치료 및 보양환오탕(補陽還五湯), 소요산(逍遙散) 등의 한약 치료를 권고하고 있다[26].

한의학 이론에 따르면 우울증은 과도한 정신 자극으로 인해 기(氣)가 울체(鬱滯)되어 생기는 울증(鬱證)으로 이해할 수 있다[27]. 월국환(越鞠丸)은 6가지 울(鬱)인 기울(氣鬱), 혈울(血鬱), 화울(火鬱), 습울(濕鬱), 담울(痰鬱), 식울(食鬱)에 대응하기 위해 만들어졌다[28]. 월국환(越鞠丸)은 주로 신체와 정신의 우울감, 흉통, 인후부 이물감 등의 스트레스 반응을 정상화하고 주로 소화기계 질환에 사용되었으며 심혈관계나 호흡계 질환에도 보조적 역할을 한다[29]. 월국환(越鞠丸)은 비미란성 역류질환, 기능성 소화불량, 수면의 질에 미치는 영향 등이 연구되어 왔으며[30-32], 우울증 환자에서 단독치료 및 항우울제 복합 치료가 항우울제에 비해 효과적이었다는 메타분석 연구가 있다[33]. 최근 동물실험 연구 및 임상연구에서 월국환(越鞠丸)은 신경영양인자 조절 작용 등으로 속효성 항우울제의 역할을 할 수 있다고 밝혀져 왔다[34-36]. 최근 PSD에 관한 한약치료 연구들이 있었지만, 월국환에 관한 연구는 없었다[21-23]. 이에 본 저자들은 월국환(越鞠丸)의 PSD에 대한 효과 및 안정성에 대한 근거를 제공하고, 임상적 의사결정 및 향후 연구 수행에 도움이 되기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다.

II. 연구대상 및 방법

이 연구는 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020[37]을 준수하였으며, 프로토콜은 Open Science Framework에 등록되었다(https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5GFVR).

1. 문헌검색

영문 검색 사이트인 PubMed, Embase (by Elsevier), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science, SCOPUS (by Elsevier), Allied and Complementary Medicine Database by EBSCO, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (by EBSCO), PsycARTICLES (by ProQuest), 국내 문헌 검색

사이트인 Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, Korea Citation Index, 중국 문헌 검색 사이트인 China National Knowledge Infrastructure, Wanfang Data를 이용하였다. 회색문헌 검색을 위해 Google Scholar를 이용하여 검색하였다. 본 연구는 2024년 9월 14일까지 출판된 모든 논문을 대상으로 하였다.

2. 문헌 선정 및 배제 기준

문헌 선정 대상은 무작위 대조군 임상시험(randomized controlled trials, RCT)으로 한정하였으며, 증례보고, 단면연구, 단순리뷰, 실험연구는 제외하였다. 연구 대상은 뇌졸중 후 우울증으로 진단받은 18세 이상 성인을 대상으로 하였다. 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 중풍으로 진단받거나 기타 중풍 진단기준에 따라 진단받은 환자를 대상으로 하였다. 또한 우울증 진단 척도 혹은 진단기준을 사용해 우울증으로 진단한 경우에만 포함시켰다. 우울증 진단 기준으로는 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), Chinese Classification of Mental Disorders (CCMD), International Classification of Diseases (ICD) 및 중의진단 척도를 포함시켰으며 그 외의 경우에는 한방신경정신과 전문의가 적절성 판단 후 포함 혹은 배제 여부를 결정하였다. 우울증 평가 척도는 해밀턴 우울척도(Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD) 총 유효율(total effective rate, TER)을 사용한 경우 포함시켰다. 중재군으로 탕제(湯劑), 환제(丸劑), 산제(散劑) 그리고 캡슐제제에 무관하게 월국환(越鞠丸) 단독치료 및 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료를 이용한 연구들을 포함시켰으며, 중풍 및 기타 동반질환 치료가 복합된 경우에도 포함시켰다. 중재군으로 침, 뜸, 추나 등의 다른 한의치료와 복합치료한 경우 제외하였다.

3. 문헌 선정

2명의 연구자(BJ Kim, SH Kim)에 의해 개별적으로 문헌 검색을 시행한 뒤 결과를 상호 비교하였다. 의견이 일치하지 않을 경우 2명의 연구자 간의 합의를 거쳐 최종포함여부를 결정했다. 검색된 문헌을 서지 관리 프로그램인 EndNote 20.4.1 (Clarivate Analytics, Boston, USA)을 이용해 중복된 문헌을 제거한 후 제목과 초록을 확인해 1차 선별하였다. 이후 포함된 논문의 전문을 확인하여 선정기준에 해당하지 않는 논문을 2차 선별한 뒤 검토 후 최종 문헌을 선정하였다.

4. 자료 추출 및 분석

2명의 연구자(BJ Kim, SH Kim)가 각각 Excel 2013 (Microsoft Corporation, Washington, USA)을 이용하여 자료를 추출하고 추출된 자료를 상호 비교하여 검토하였다. 자료 추출 대상은 최종 선정된 문헌들의 우울증 진단 기준, 대상자 수, 대상자 집단의 평균나이와 우울증 이환기간, 중풍의 종류, 치료군 처방명, 처방 구성 단미, 변증명, 대조군 중재, 병행된 치료, 치료기간, 평가도구, 이상반응, HAMD 척도 및 TER 척도 결과였다. 단미 추출은 합방된 처방을 배제한 뒤 월국환과 가감된 개별 약재를 추출하였다.

5. 문헌의 질 평가

2명의 연구자(BJ Kim, SH Kim)에 의해 코크란 비뚤림 위험 평가도구(Cochrane's Risk of Bias version 2.0, RoB)[38]를 사용하여 세부 항목을 평가하였다. 평가 항목으로는 무작위화 과정(randomisation process), 의도된 중재에서의 이탈(deviations from the intended interventions), 결과 데이터의 누락(missing outcome data), 결과의 측정(measurement of the outcome), 보고된 결과의 선택(selection of the reported result), 전반적인 편향(overall bias)이 있다. 각 영역의 비뚤림 위험 대하여 위험이 높음(high risk), 우려가 있음(some concerns), 위험이 낮음(low risk)으로 판단하였다. 의견이 일치하지 않을 경우 2명의 연구자 간의 합의를 거쳐 비뚤림 위험을 결정했다. 비뚤림 위험 결과는 코크란 RoB 2.0의 Excel tool (Cochrane, London, UK)을 이용하여 summary와 graph를 생성하였다.

6. 자료 합성

Review Manager (RevMan) 5.4.1을 이용하여 같은 중재를 사용한 연구의 효과를 합성하였다. 이분형 변수의 경우 비교위험도(relative risk, RR)를 사용하였고, 연속형 변수의 경우 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)을 사용하였다. 우울증의 주요 척도인 HAMD 척도는 HAMD-17과 HAMD-24로 이질적이기에 SMD를 사용하였다. 연구대상

의 특징, 우울증의 심각도, 사용된 중재, 대조군에 사용된 약물과 치료기간의 이질성으로 인해 무선효과 모델을 사용하여 사후분석하였다. 또한 치료기간, 대조군 항우울제의 종류에 따라 하위 그룹 분석을 시행하였다. 각 척도별 분석 결과는 Review Manager (RevMan) 5.4.1을 사용하여 forest plot을 생성하였다.

7. 근거 수준 평가

The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)[39]을 이용하여 포함된 문헌들의 근거 수준을 평가하였다. 비뚤림 위험, 비정밀성, 비직접성, 비일관성 및 출판 편향 등을 높음(high), 중등도(moderate), 낮음(low), 매우 낮음(very low)의 네 단계로 근거 수준을 결정하였다. 근거 수준을 낮추는 요인은 비뚤림 위험, 비정밀성, 비직접성, 비일관성, 출판 편향이며 근거 수준을 높이는 요인은 큰 효과 크기, 양반응관계, 교란변수효과이다.

8. 민감도 평가

민감도 평가는 선택 비뚤림 위험이 높은 연구들과 각 척도별 신뢰구간이 메타분석 결과의 신뢰구간과 겹치지 않는 결과의 이질성이 큰 연구들을 제외하고 시행하였다.

III. 결과

1. 문헌선정

검색을 통해 총 634편의 논문이 검색되었고(Supplemental Digital Content 1), 중복된 논문 221편을 제외하여 413편의 논문을 대상으로 선별을 진행하였다. 제목 및 초록을 검토하여 선정기준에 부합하지 않는 논문 314편과 원문 획득이 불가능한 논문 2편을 제외하고 97편의 연구를 2차 선별 대상으로 선정했다. 2차 선별은 전문을 검토하여 RCT가 아닌 연구 14편, 중재군이 월국환(越鞠丸)이 아닌 연구 2편, 진단기준이 사용되지 않은 연구 11편, 연구대상이 선정기준에 부합하지 않는 연구 44편, 한약 외 다른 한의 중재 혹은 비약물 중재와 복합한 연구 5편, 결과 평가 도구가 선정기준에 부합하지 않는 연구 2편, 중복연구 3편을 제외한 16편의 연구를 최종 선정하였다(Fig. 1, Supplemental Digital Content 2).

2. 연구 대상의 특징

포함된 연구의 임상적 특징은 다음과 같다(Table 1). 월국환(越鞠丸)을 단독으로 이용한 연구가 7편[40-46], 월국환(越鞠丸)과 화타재조환(華佗再造丸) 및 항우울제 복합치료 연구[47]가 1편, 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료 연구가 8편[48-55]이었다. 연구대상의 수는 최소 40명에서 최대 120명까지 다양했으며, 평균 75명이었다. 대상자의 평균 연령을 기재한 14편의 연구[41-44,46-55]에서 치료군은 최소 49.12±7.06세부터 최대 65.9세까지였고, 대조군은 최소 48.35±6.16세부터 최대 66.7세까지였다. 우울증 이환기간을 기재한 10편의 연구[41-44,48-50,52-54]에서 치료군은 최소 2.67±0.52일부터 최대 1개월~2년까지 다양하였고, 대조군은 최소 2.71±0.61일부터 최대 1.2개월~2.1년까지 다양하였다. 치료기간은 최소 2주에서 최대 12주였으며 평균 6.46주였다. 추적 관찰을 시행한 연구는 없었다.

우울증 진단기준으로는 CCMD-3가 11편[40,42,43,45-47,49-51,53,54]으로 가장 많이 사용되었고 DSM-3-R[55]과 ICD-10[47], 정신과평정량표수책(精神科評定量表手冊)[43], Zung 자기평가 우울 척도(Self Rating Depression Scale, SDS)가 1편[44]씩 사용되었다. 4편의 연구에서 변증진단을 시행하였으며 간기울결(肝氣鬱結) 2편, 간울화화(肝鬱化火), 심비양허(心脾兩虛), 음허화왕(陰虛火旺) 1편, 기허(氣虛), 음허(陰虛), 담열(痰热) 1편이었다[45,48-50]. 3편의 연구에서 증상에 따른 가감을 이용하였다[41,45,55]. 사용된 변증진단 도구는 중의병정진단요효표준(中医病证诊断疗效标准)이 2편에서 쓰였다[48,50]. 우울증 평가에 시행된 도구는 HAMD와 총 유효율(total effective rate, TER)이었으며 4편의 연구[45,47,51,53]에서는 HAMD-17을 사용하였고 나머지 12편에서는 HAMD 검사의 종류를 밝히지 않았다. 또한 혈액검사를 통해 세로토닌을 이용한 연구가 3편[48,52,54], 노르에피네프린 2편[52,54], 엔도텔린 1편[48], p물질 1편[52], 도파민 1편[54], 종양괴사인자, 인터루킨-6 (Interleukin-6, IL-6), 인터루킨-8, 고감도 C-반응단백을 사용한 연구 1편[53]이 있었다.

사용된 처방은 월국환(越鞠丸) 3편[40,44,47], 월국환(越鞠丸) 가감방 6편[41-43,45,51,55], 순풍균기탕합월국환(順風勻氣湯合越鞠丸) 3편[48,50,52], 시호월국환(柴胡越鞠丸) 1편[49], 월국환합귀비탕(越鞠丸合歸脾湯) 1편[53], 월국소요탕(越鞠逍遙湯) 1편[54], 혈부축어탕합월국환(血府逐瘀湯合越麴丸) 1편[46]이었다. 월

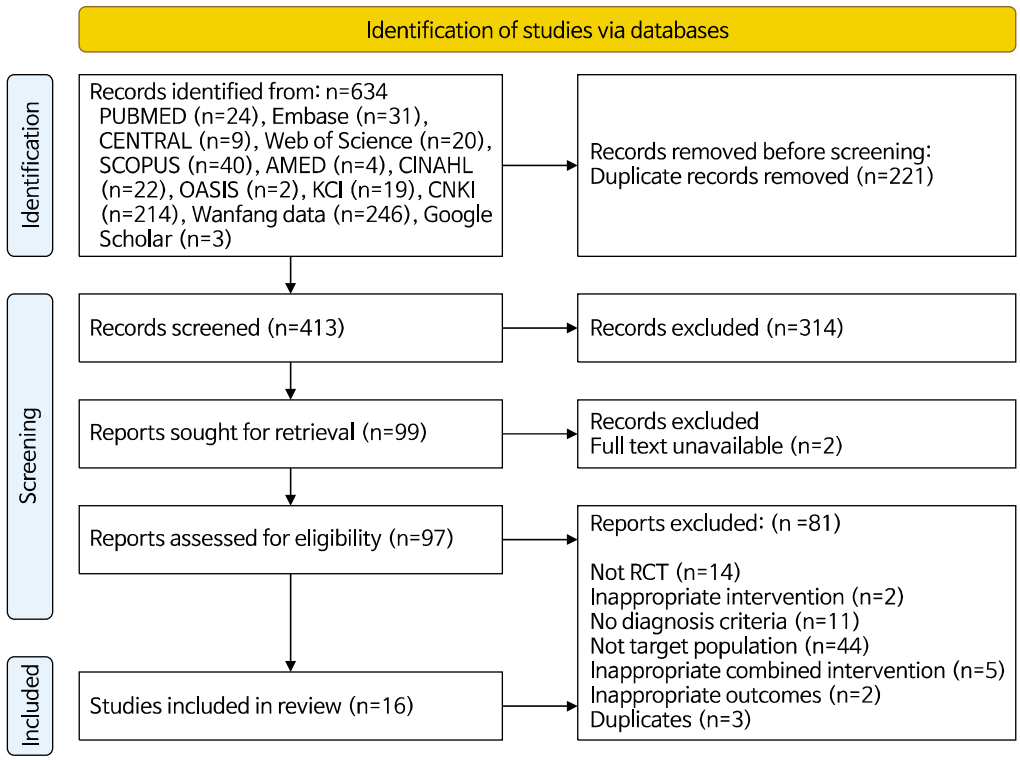


Fig. 1. Flowchart of identification and screening for the eligible studies.
CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials, AMED: Allied and Complementary Medicine Database, CINAHL: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, KCI: Korea Citation Index, CNKI: China National Knowledge Infrastructure.

국환(越鞠丸)의 기본 구성 약재 중 천궁(川芎), 향부자(香附子), 창출(蒼朮), 치자(梔子)는 포함된 모든 연구에 사용되었고 신곡(神麴)은 12편의 연구[40-47,49,51,54,55]에서만 사용되었다. 포함된 연구의 처방에서 합방된 경우를 제외하고 개별 약재를 분석한 결과, 처방 구성 약재의 종류는 총 43가지였다(Supplemental Digital Content 3, 4). 각 약재별 사용 빈도수를 분석한 결과, 시호(柴胡), 울금(鬱金) 각 4편에서, 황련(黃連), 원지(遠志), 백합(百合) 각 3편에서, 반하(半夏), 산조인(酸棗仁), 야교등(夜交藤), 구기자(枸杞子), 선령비(仙靈脾), 파극천(巴戟天), 사원자(仙靈脾), 승마(升麻) 각 2편에서 사용되었다. 대조군에 사용된 항우울제는 Fluoxetine이 4편에서[40,45,47,55], Flupentixol과 Melitracen 복합치료가 3편에서[46,53,54], Doxepin이 3편에서[41-43], Duloxetine이 3편에서[48,50,52], Paroxetine이 1편에서[51] 그리고 항우울제 종류를 밝히지 않은 연구가 1편[49]이 있었다.

3. 비뚤림 위험 평가

비뚤림 위험 평가 결과는 다음과 같다(Fig. 2). 무작위화 과정 영역에서는 난수표를 이용한 연구 5편[46,50,51,53,54]과 무작위 배정방식을 이용한 1편[43] 및 무작위 배정방식과 봉투법을 이용한 1편[44]에 대해서 'low risk'를 부여하였다. 치료계획에 따라 나눈 2편의 연구[48,52]와 진료순서대로 배정한 1편의 연구[42]에서 'high risk'를 부여하였다. 무작위 과정을 밝히지 않은 나머지 연구는 'some concerns'를 부여하였다. 의도된 중재에서의 이탈 영역에서는 한약과 항우울제의 제형 차이로 인해 눈가림이 불가능하여 모두 'high risk'를 부여하였다. 결과 데이터의 누락은 없어 모두 'low risk'를 부여하였다. 결과의 측정 영역에서 치료에 참여하지 않는 의사에 의해 평가가 시행된 1편의 연구[49]에서 'low risk'를 부여하였으며 나머지 15편에는 'some concerns'를 부여하였다. 보고된 결과의 선택에서는 16편 모두 프로토콜을 확인할 수 없어 'some concerns'를 부여하였다.

Table 1. Characteristics of RCTs of Wolgukhwan for Post-Stroke Depression

First author (year)	Sample size (male/female)	Types of stroke (cerebral hemorrhage/ cerebral infarction)	Mean age (range) (years)	Mean morbidity period (range) (years)	Diagnostic tool (severity criteria for inclusion)	Treatment intervention (A)	Control intervention (B)	Duration (F/U)	Outcome measurement	Adverse effect
Cheng (2009)[40]	(A) 32 (B) 20	NR	(A) NR (B) NR	(A) NR (B) NR	CCMD-3 (HAMD ≥8)	WGH bid	Fluoxetine 20 mg qd	12 W	TER (A)=(B) +	NR
Li (2003)[41]	(A) 35(15/20) (B) 25(12/13)	NR	(A) 53.28±6.21 (B) 52.14±5.92	(A) 1 M∼2 Y (B) 1.2 M∼2.1 Y	HAMD	Modified WGH bid	Doxepin 25 mg tid Aspirin 75 mg qd	30 D (4 W)	TER (A)>(B) + HAMD (A)>(B)*	NR
Li (2011)[42]	(A) 46(19/27) (B) 39(16/23)	NR	(A) 59.65±1.20 (B) 58.33±1.57	(A) 5.70±0.46 (M) (B) 6.33±0.54 (M)	CCMD-3	Modified WGH bid Common treatment (NR)	Doxepin 25 mg bid	6 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)*	(A) diarrhea 3 (B) drowsiness and lethargy 16, dizziness 8, amnesia 3, liver dysfunction3
Sun (2014)[43]	(A) 54(21/33) (B) 42(17/25)	NR	(A) 60.12±2.47 (B) 59.47±2.03	(A) 6.24±0.51 (M) (B) 6.57±0.49 (M)	CCMD-3 Handbook of Rating Scales in Psychiatry	Modified WGH bid	Doxepin 25 mg bid	7 W	TER (A)>(B)** HAMD (A)>(B)*	(A) diarrhea 4 (B) fatigue and drowsiness 17, headache 9, amnesia 2, liver function abnormality 4
Sun (2018)[44]	(A) 60(28/32) (B) 60(29/31)	NR	(A) 60.38±6.81 (B) 59.87±7.09	(A) 2.67±0.52 (D) (B) 2.71±0.61 (D)	SDS ≥50 HAMD ≥7	WGH bid Aspirin, Clopidogrel, neuronutrient	Flupentixol 0.5 mg+Melitracen 10 mg qd	3 M	HAMD (A)>(B)*	NR
Wang (2007)[45]	(A) 45(15/30) (B) 45(14/31)	NR	(A) NR (B) NR	(A) NR (B) NR	CCMD-3 HAMD-17	Modified WGH bid	Fluoxetine 20 mg qd	8 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)*	NR
Zhang (2011)[46]	(A) 30(22/8) (B) 30(20/10)	NR	(A) 58.6±5.5 (B) 58.6±5.4	(A) NR (B) NR	CCMD-3 (HAMD ≥8)	Modified WGH+ Hyeolbuchuko-tang and WGH Common treatment (NR)	Flupentixol 0.5 mg+ Melitracen 10 mg bid Common treatment (NR)	Treatment (2 W) Control (4 W)	TER (A)>(B)*	0/0
Cui (2011)[47]	(A) 30(19/11) (B) 30(16/14)	(A) (13/17) (B) (13/17)	(A) 62.5±3.5 (B) 64.8±9.3	(A) NR (B) NR	CCMD-3 ICD-10 HAMD-17	WGH bid HuatuoZaizao-Wan 8 g tid Fluoxetine qd	Fluoxetine qd	8 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)*	0/0
Li (2020)[48]	(A) 40(21/19) (B) 40(22/18)	NR	(A) 59.29±5.67 (B) 59.46±5.78	(A) 5.34±1.15 (M) (B) 5.69±1.25 (M)	TCMD HAMD >17	Modified WGH+ Sunpunggyungi-tang (Shunfengyunqi-tang) bid Duloxetine 20 mg bid	Duloxetine 20 mg bid	6 W	HAMD (A)>(B)*	NR

Table 1. Continued 1

First author (year)	Sample size (male/female)	Types of stroke (cerebral hemorrhage/ cerebral infarction)	Mean age (range) (years)	Mean morbidity period (range) (years)	Diagnostic tool (severity criteria for inclusion)	Treatment intervention (A)	Control intervention (B)	Duration (F/U)	Outcome measurement	Adverse effect
Liu (2014)[49]	(A) 26(11/15) (B) 26(14/12)	NR	(A) 63.2±7.22 (B) 64.8±7.19	(A) 52.42±16.68 (D) (B) 53.18±15.65 (D)	CCMD-3	Shiho-WGH bid Anxiolytic, antidepressants, dementia medicine, muscle relaxant Rehabilitation treatment (occupational therapy, physical therapy, speech therapy) 45 min, 5 per week	Anxiolytic, antidepressants, dementia medicine, muscle relaxant, rehabilitation treatment (occupational therapy, physical therapy, speech therapy) 45 min, 5 per week	2 M	HAMD (A)>(B)**	NR
Min (2018)[50]	(A) 35(20/15) (B) 35(18/17)	NR	(A) 60.7±8.4 (B) 60.3±7.9	(A) 5.96±2.26 (M) (B) 5.76±2.47 (M)	CCMD-3 HAMD >17 TCMD	Modified WGH+ Sunpunggyungi-tang (Shunfengyunqi-tang) bid Duloxetine 20 mg bid	Duloxetine 20 mg bid	6 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)**	(A) (B) nausea vomiting xerostomia
Wang (2015)[51]	(A) 20(9/11) (B) 20(8/12)	(A) (7/13) (B) (6/14)	(A) 63.5±6.3 (B) 62.8±5.9	(A) NR (B) NR	CCMD-3 HAMD-17 (HAMD ≥17)	Modified WGH bid Paroxetine 20 mg qd	Paroxetine 20 mg qd	6 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)*	NR
Wang (2020)[52]	(A) 30(17/13) (B) 30(16/14)	NR	(A) 57.04±7.51 (B) 26.28±7.25	(A) 6.04±1.44 (M) (B) 5.84±1.39 (M)	HAMD >17	Modified WGH+ Sunpunggyungi-tang (Shunfengyunqi-tang) bid Duloxetine 20 mg bid	Duloxetine 20 mg bid	6 W	HAMD (A)>(B)*	NR
Zhang (2019)[53]	(A) 60(30/30) (B) 60(31/29)	(A) (30/30) (B) (29/31)	(A) 49.12±7.06 (B) 48.35±6.16	(A) 7.11±4.02 (W) (B) 7.02±3.32 (W)	CCMD-3 (HAMD ≥17)	Modified WGH+Guibi-tang (Guipi-tang) bid Flupentixol 0.5 mg& melitracen 10 mg bid	Flupentixol 0.5 mg+ Melitracen 10 mg bid	4 W	HAMD (A)>(B)*	NR
Zhao (2020)[54]	(A) 35(21/14) (B) 35(22/13)	(A) (3/32) (B) (2/33)	(A) 55.1±5.9 (B) 54.6±5.3	(A) 7.2±3.5 (M) (B) 6.9±3.2 (M)	CCMD-3 (HAMD >7)	Wolguksoyo-tang bid Flupentixol 0.5 mg+ Melitracen 10 mg bid	Flupentixol 0.5 mg+ Melitracen 10 mg bid	6 W	HAMD (A)>(B)*	(A) dizziness 1 (B) abdominal distension 1, constipation 1, headache 1, insomnia 1, xerostomia 1
Zhou (2005)[55]	(A) 60(27/33) (B) 60(31/29)	(A) (24/36) (B) (28/32)	(A) 65.9 (B) 66.7	(A) NR (B) NR	DSM-3-R (HAMD ≥17)	Modified WGH bid Fluoxetine 20 mg qd	Fluoxetine 20 mg qd	8 W	TER (A)>(B)* HAMD (A)>(B)*	(A) headache, nausea (B) palpitations, loss of appetite, xerostomia

'*' and '**' means significant differences between two groups, $p<0.05$ and $p<0.01$ respectively. '+' means no significant differences between two groups, $p>0.05$.
NR: not reported, DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, CCMD: Chinese Classification of Mental Disorders, ICD: International Classification of Diseases, TCMD: Traditional Chinese Medicine Disease Diagnosis and Efficacy Standards, HAMD: Hamilton Depression Rating Scale, SDS: Self Rating Depression Scale, M: month, W: week, D: day, TER: total effective rate.

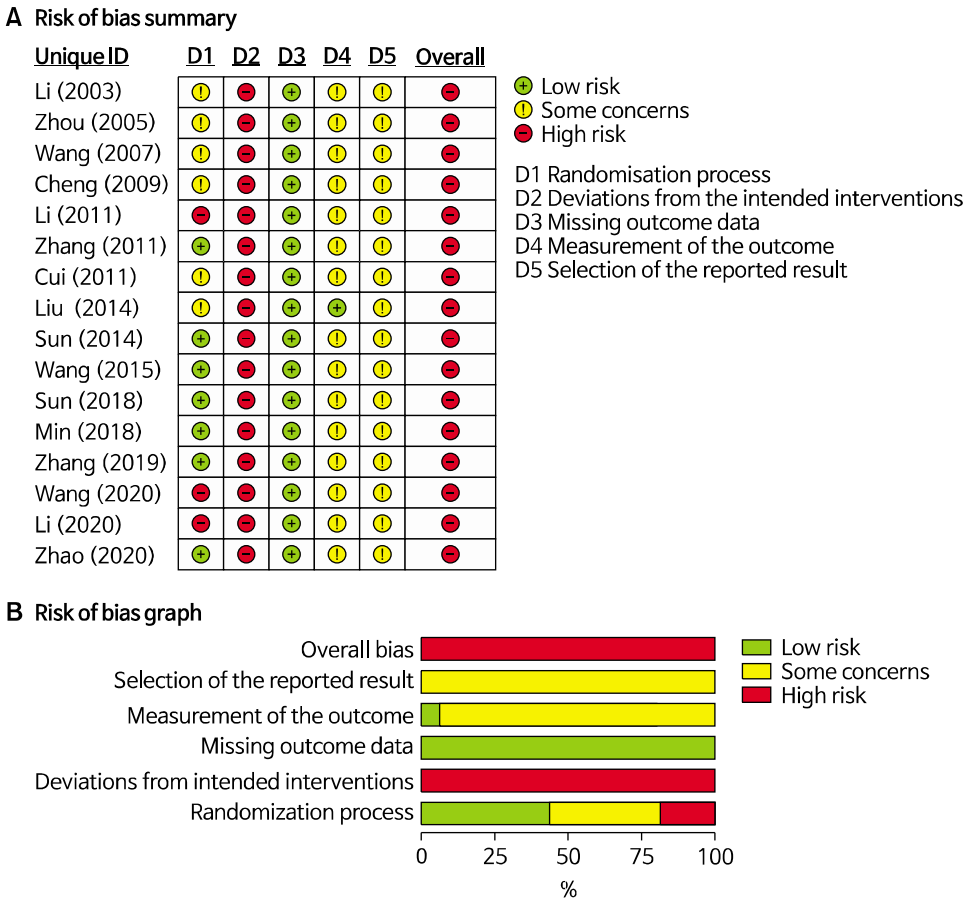


Fig. 2. (A) Risk of bias summary. Low, high risk, and some concerns, respectively, are represented with the following symbols: "+", "-", and "!". (B) Risk of bias graph. Review of authors' judgments about each risk-of-bias item presented as percentages across all included studies.

4. 효과평가

월국환(越鞠丸) 단독치료 연구와 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료 연구를 나누어 분석하였으며, 치료 기간과 대조군 항우울제의 종류에 따라 하위 그룹 분석을 시행하였다. 치료기간은 4주 미만, 4주 이상 8주 미만과 8주 이상으로 나누었으며, 항우울제 종류는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), 세로토닌-노르에프린 재흡수 억제제(serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI), 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCA) 및 기타약물로 나누었다.

1) 월국환(越鞠丸) 단독치료

월국환(越鞠丸) 단독치료를 시행한 7편의 연구[40-46]에 대한 메타분석 결과 월국환(越鞠丸) 치료군은 항우울제 대조군에 비해 유의하게 HAMD 척도를 감소시키고 TER 척도를 개선하였다(SMD=-1.98, 95% CI=-3.28 to -0.67, p=0.003, I^2=97%) (RR=1.17, 95% CI=1.07 to 1.27, p=0.0004, I^2=0%) (Fig. 3, 4). 치료 기간에 따른 분석 결과 HAMD 척도 감소와 TER 척도 개선 모두 치료기간 4주 이상 및 8주 미만에서 가장 효과적이었다(SMD=-2.37, 95% CI=-3.49 to -1.25, p<0.0001) (RR=1.24, 95% CI=1.05 to 1.47, p=0.01) (Fig. 3, 4). 대조군 항우울제에 따른 하위그룹 분석에서 월국환(越鞠丸)은 SSRI (Fluoxetine)에 비해 HAMD 척도를 유의하게 감소시켰으며(SMD=-2.75, 95% CI=-3.34 to -2.17, p<0.00001), TCA (Doxepin)에 비해서도 HAMD 척도를

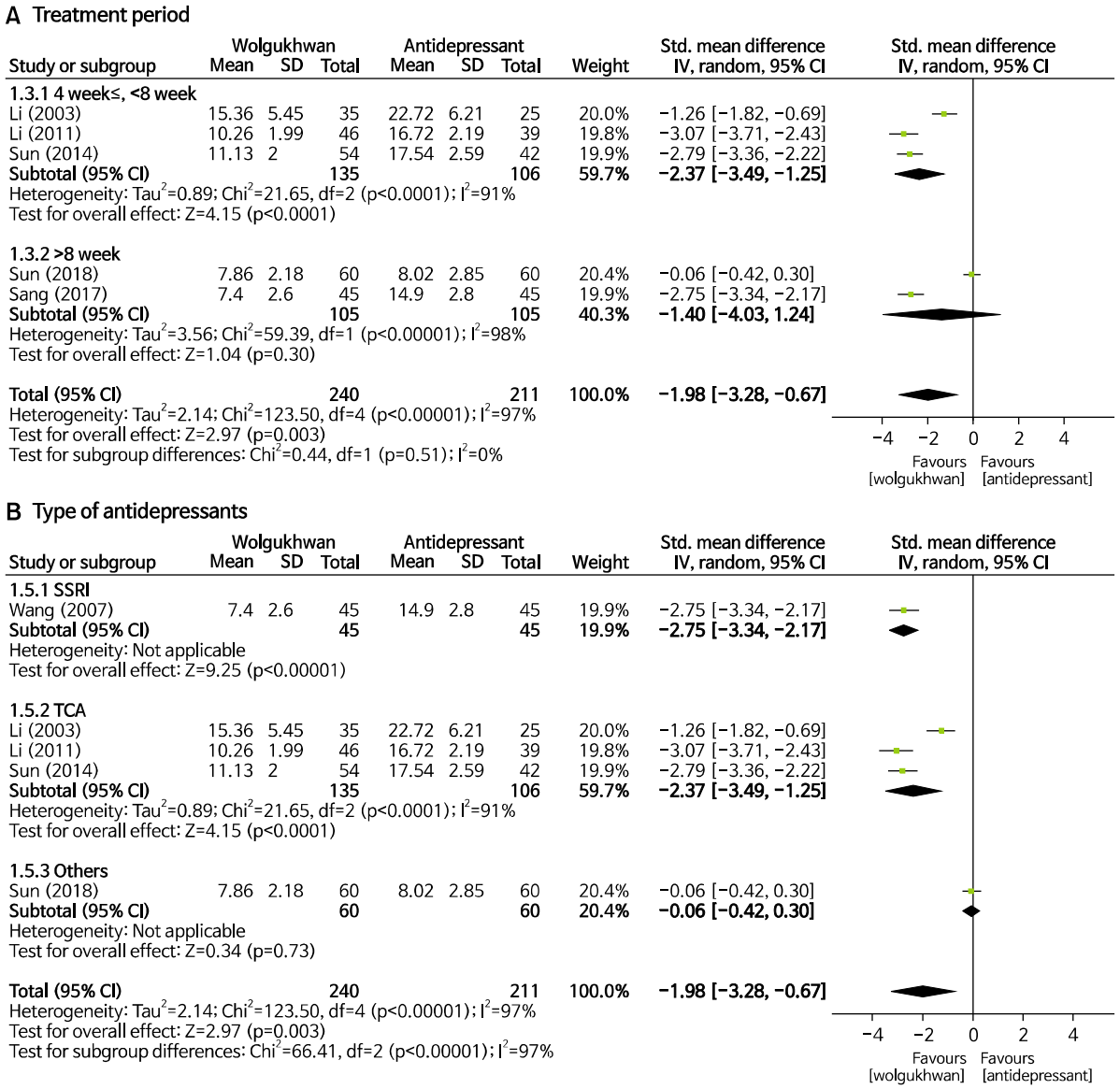


Fig. 3. (A, B) Forest plots of comparison between Wolgukhwan and antidepressants in terms of HAMD. Subgroup analysis according to the treatment period (A) and types of antidepressants (B).

유의하게 감소시켰다(SMD=-2.37, 95% CI=-3.49 to -1.25, p<0.0001) (Fig. 3). 또한 월국환(越鞠丸)은 TCA (Doxepin)에 비해 TER 척도를 유의하게 개선했다(RR=1.24, 95% CI=1.05 to 1.47, p=0.01) (Fig. 4). 월국환(越鞠丸) 단독치료군에서 비뚤림 위험이 높은 연구와 결과가 결과의 이질성이 큰 연구 총 2편[42,44]을 제외하고 민감도 평가를 시행하였다. 민감도 평가 결과 HAMD 척도에서 효과크기는 SMD가 0.29 증가했으며(SMD=-2.27, 95% CI=-3.26 to -1.27, p<0.0001). TER 척도에서는 변화가 없었다(RR=1.15, 95% CI=1.05 to 1.26, p=0.003) (Supplemental Digital Content 5).

2) 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료

월국환(越鞠丸)과 항우울제를 복합치료한 9편의 연구[47-55]에 대한 메타분석 결과 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료군은 항우울제 단독치료군에 비해 유의하게 HAMD 척도를 감소시켰으며, TER 척도를 유의하게 개선시켰다(SMD=-1.37,

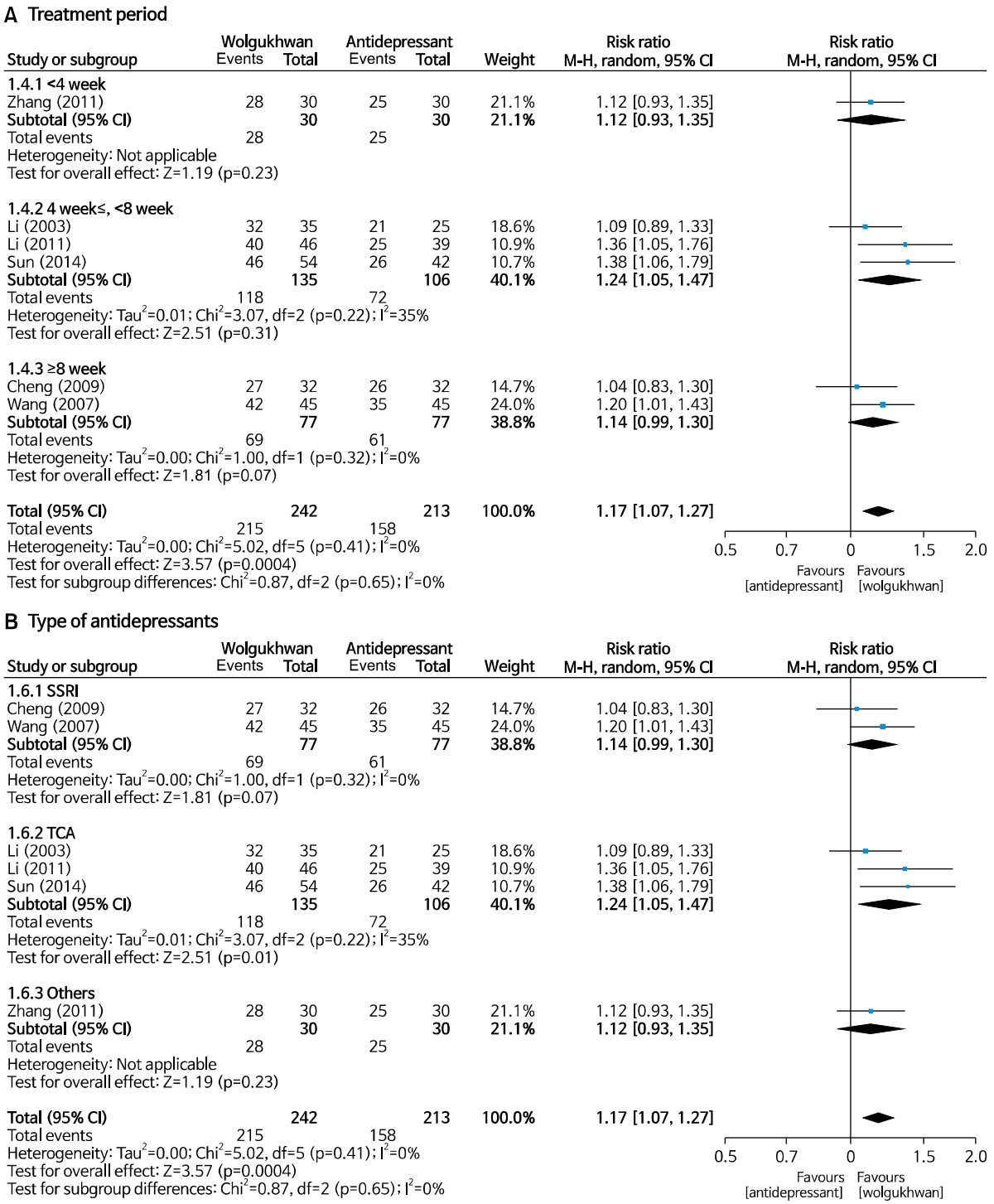


Fig. 4. (A, B) Forest plots of comparison between Wolgukhwan and antidepressants in terms of TER. Subgroup analysis according to the treatment period (A) and types of antidepressants (B).

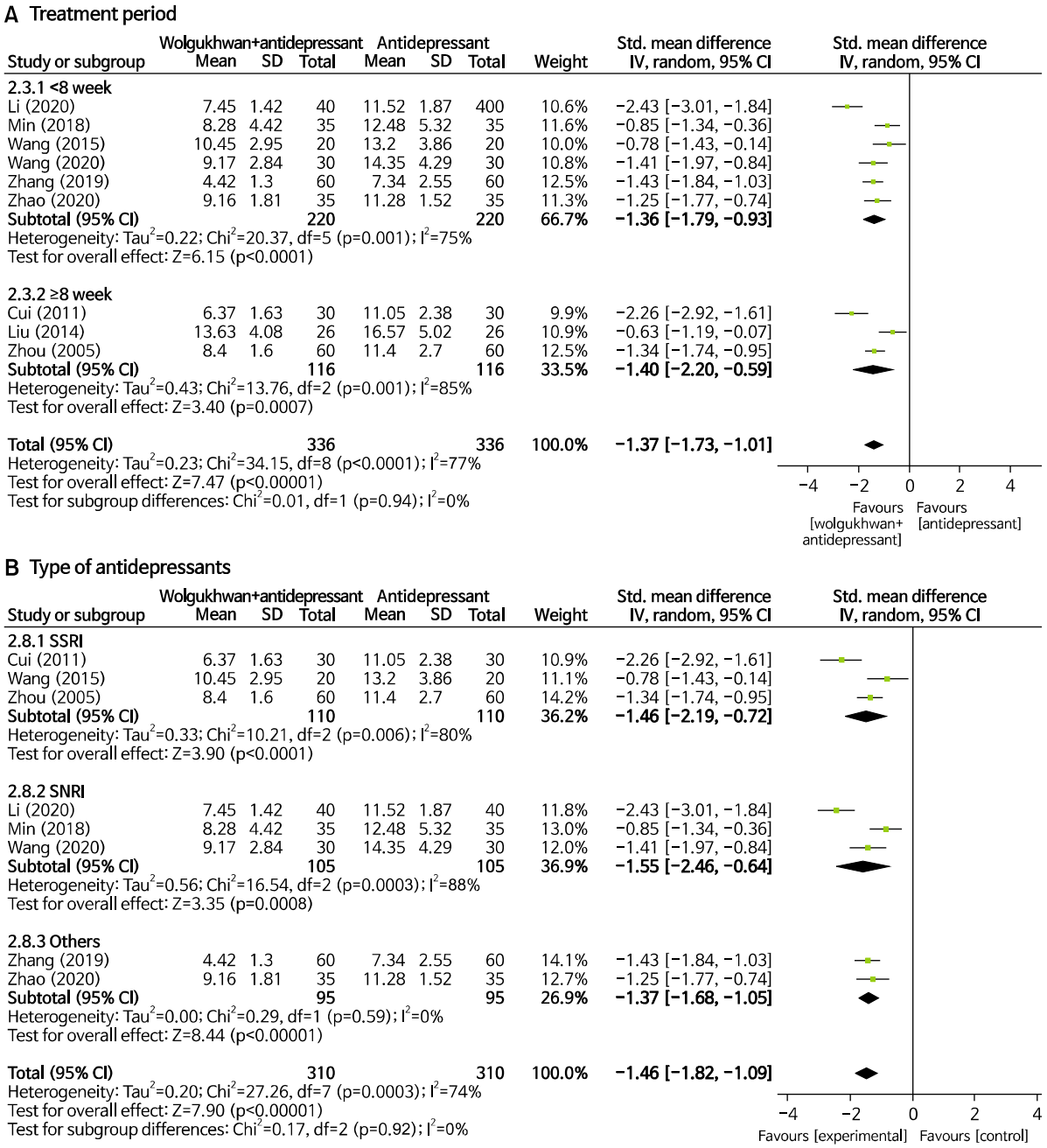


Fig. 5. (A, B) Forest plots of comparison between Wolgukhwan with antidepressants and antidepressants in terms of HAMD. Subgroup analysis according to the treatment period (A) and types of antidepressants (B).

95% CI=−1.73 to −1.01, p<0.00001, I^2=77%) (RR=1.18, 95% CI=1.08 to 1.29, p=0.0002, I^2=0%) (Fig. 5, 6). 치료기간에 따른 하위그룹 분석에서 HAMD 척도는 치료기간 8주 이상 그룹에서 8주 미만 그룹에 비해 더 큰 효과를 나타냈다(SMD=−1.40, 95% CI=−2.20 to −0.59, p=0.0007) (Fig. 5). TER 척도는 치료기간 8주 미만 그룹에서 8주 이상 그룹에 비해 더 큰 효과를 나타냈다(RR=1.23, 95% CI=1.08 to 1.41, p=0.001) (Fig. 6). 대조군 항우울제에 따른 하위그룹 분석에서 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료군은 SSRI (Fluoxetine, Paroxetine) (SMD=−1.46, 95% CI=−2.19 to

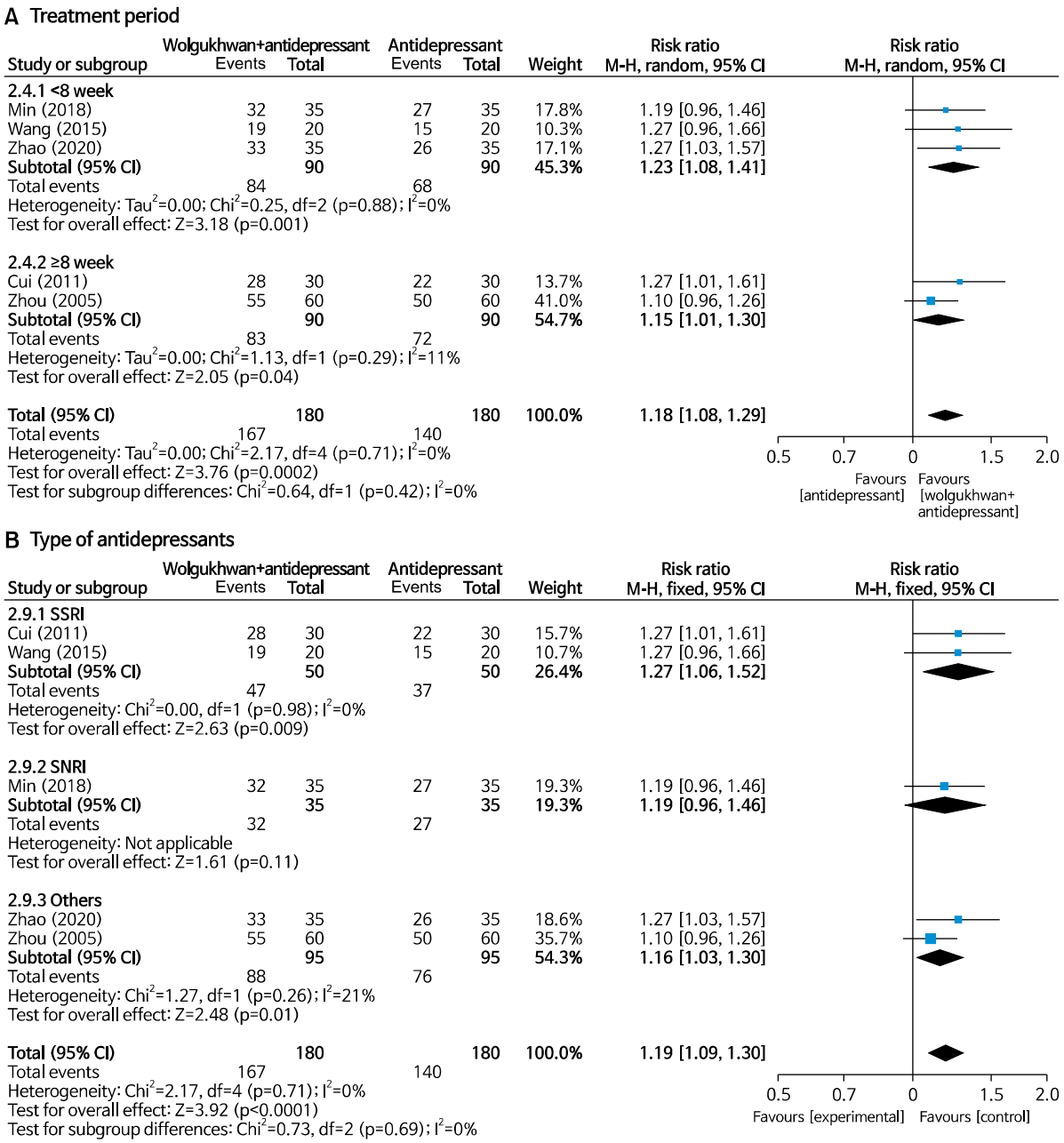


Fig. 6. (A, B) Forest plots of comparison between Wolgukhwan with antidepressants and antidepressants in terms of TER. Subgroup analysis according to the treatment period (A) and types of antidepressants (B).

-0.72, p<0.0001), SNRI (Duloxetine) (SMD=-1.55, 95% CI=-2.46 to -0.64, p=0.0008) 및 기타약물(Flupentixol+Melitracen) (SMD=-1.37, 95% CI=-1.68 to -1.05, p<0.00001)에 비해 HAMD 척도를 유의하게 감소시켰다(Fig. 5). 또한 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료군은 SSRI (Fluoxetine, Paroxetine) (RR=1.27, 95% CI=1.06 to 1.52, p=0.009)와 기타약물(Flupentixol+Melitracen) (RR=1.16, 95% CI=1.03 to 1.30, p=0.01)에 비해 TER 척도를 유의하게 개선시켰다(Fig. 6). 월국환(越鞠丸) 복합치료군에서 비뚤림 위험이 높은 연구와 결과의 이질성이 큰 연구 총 3편[47,48,52]

을 제외하고 민감도 평가를 시행하였다. 민감도 평가 결과, HAMD 척도에서 효과크기 SMD가 0.27 감소하였고(SMD=-1.10, 95% CI=-1.36 to -0.83, p<0.00001), TER 척도에서는 변화가 없었다(RR=1.17, 95% CI=1.06 to 1.28, p=0.001) (Supplemental Digital Content 5).

5. 이상반응평가

이상반응을 보고한 연구 7편[42,43,46,47,50,54,55] 중 이상반응 환자수를 기재하지 않은 연구 1편[50]을 제외하고 각 군별 이상반응 발생률에 대해 메타 분석을 시행하였다. 월국환(越鞠丸) 단독치료와 항우울제를 비교한 3편의 연구에서 월국환(越鞠丸) 단독치료군에서 항우울제 치료군에 비해 유의하게 이상반응 발생이 낮았다(RR=0.09, 95% CI=0.04 to 0.19, p<0.00001) (Fig. 7). 비뚤림 위험이 높은 1편[42]을 제외하고 부작용 척도 분석에 대한 민감도 평가 결과 차이가 없었다(RR=0.10, 95% CI=0.04 to 0.25, p<0.00001), (Supplemental Digital Content 5). 월국환(越鞠丸)과 항우울제를 복합치료한 4편의 연구에서 월국환(越鞠丸)과 항우울제 복합치료군은 이상반응 발생이 낮았으나 유의하지 않았다(RR=0.64, 95% CI=0.23 to 1.76, p=0.39) (Fig. 7). 결과의 이질성이 큰 1편[47]을 제외하고 부작용 척도 분석에 대한 민감도 평가 결과 변화가 없었다(RR=0.64, 95% CI=0.23 to 1.76, p=0.39) (Supplemental Digital Content 5).

6. 근거수준 평가

분석 결과 근거 수준은 전반적으로 '낮음(low)'에서 '중등도(moderate)'였다. 근거 수준 하향의 원인은 포함된 연구에서 비뚤림 위험이 뚜렷했고, 척도별 하위그룹의 메타분석에 포함된 연구 대상자의 수가 400명이 되지 않는다는 점, 그리고 효과 크기의 95% 신뢰구간의 상한선과 하한선이 넓어 비정밀성이 높다고 판단되기 때문이다(Table 2).

Ⅳ. 고찰

본 연구의 목적은 PSD에 대한 월국환(越麴丸)의 효과와 안전성을 평가하는 것이다. 총 16편의 연구가 포함되었으며 월국환(越麴丸) 단독치료 및 월국환(越麴丸)과 항우울제 복합치료로 나누어 메타분석을 시행하였다. 본 연구 결과는 다음과 같다. 첫째, 월국환(越麴丸)은 항우울제에 비해 PSD 환자들의 HAMD 및 TER 척도를 유의하게 개선하였다. 둘째, 월국환(越麴丸) 단독치료 및 항우울제와의 복합치료는 항우울제 단독치료에 비해 이상 반응이 낮게 나타났다. 셋째, 월

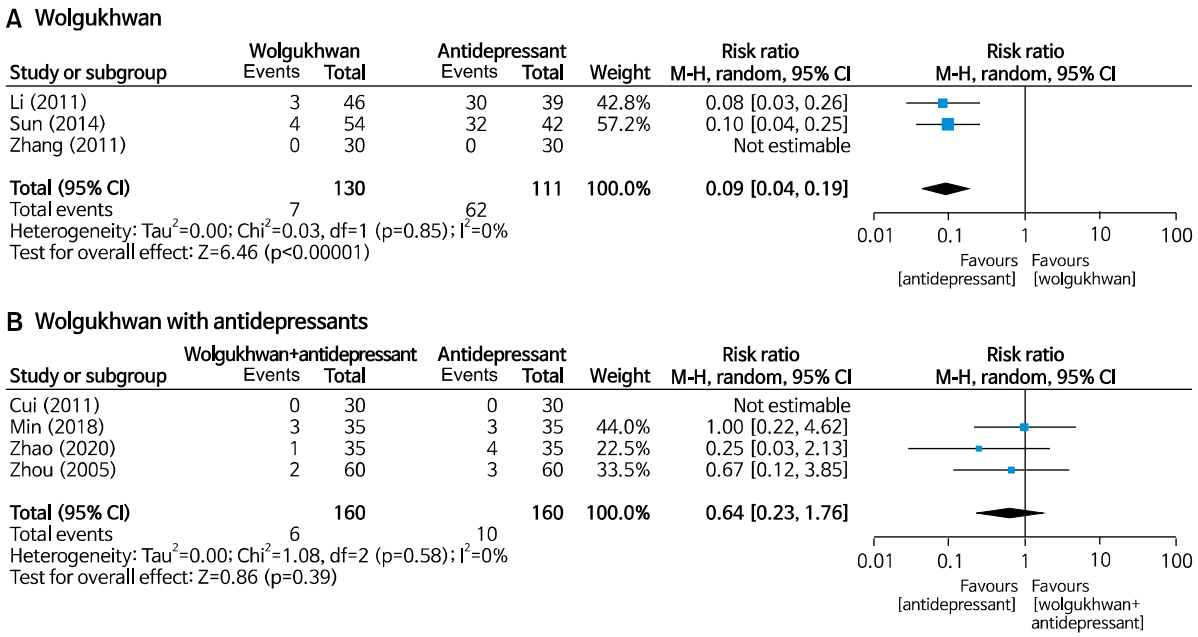


Fig. 7. Forest plots of comparison between adverse effects of Wolgukhwan versus antidepressants (A) and Wolgukhwan with antidepressants versus antidepressants (B).

Table 2. GRADE Evaluation for Each Outcome

Outcomes	Anticipated absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No. of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Reasons for downgrading
	Risk with antidepressants	Risk with WGH				
WGH versus antidepressants						
HAMD	-	SMD 1.98 lower (3.28 lower to 0.67 lower)	-	451 (5 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate	Performance bias
TER	742 per 1,000	126 more per 1,000 (from 52 more to 200 more)	RR 1.17 (1.07 to 1.27)	455 (6 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate	Performance bias
Adverse event rate	559 per 1,000	508 fewer per 1,000 (from 536 fewer to 452 fewer)	RR 0.09 (0.04 to 0.19)	241 (3 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low	Performance bias Imprecision
WGH combined with antidepressants versus antidepressants						
HAMD	-	SMD 1.37 lower (1.73 lower to 1.01 lower)	-	672 (9 RCTs)	⊕⊕⊕◯ Moderate	Performance bias
TER	778 per 1,000	140 more per 1,000 (from 62 more to 226 more)	RR 1.18 (1.08 to 1.29)	360 (5 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low	Performance bias Imprecision
Adverse event rate	38 per 1,000	23 fewer per 1,000 (from 48 fewer to 48 more)	RR 0.59 (0.27～1.25)	320 (4 RCTs)	⊕⊕◯◯ Low	Performance bias Imprecision

WGH: Wolgukhwan, CI: confidence interval, GRADE: Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, HAMD: Hamilton Depression Scale, MD: mean difference, RCT: randomized controlled trial, RR: risk ratio, SMD: standardized mean difference, TER: total effective rate.

국환(越麴丸) 단독치료가 월국환(越麴丸)과 항우울제 복합치료에 비해 HAMD 및 TER 척도의 개선폭이 컸다. 넷째, 하위 그룹 분석에서 월국환(越麴丸) 단독치료는 8주 미만의 치료기간에서 항우울제에 비해 유의한 효과를 보였다. 단, 포함된 연구들은 비뚤림 위험이 높았으며, GRADE 방법론을 통한 근거 수준 평가에서 '낮음'에서 '중등도'였다. 또한 임상적 이질성으로 인해 민감도 평가 결과 HAMD 척도에서 효과크기의 차이가 있었다. 월국환(越麴丸) 단독치료 시의 HAMD 척도에 대한 메타분석에서 1편의 연구[44]가 대조군과 유의한 차이가 없어 이질적인 결과를 나타냈다. 다른 15편의 연구에서는 발병일 7주 이상의 환자들을 대상으로 한 반면 이 연구에서는 급성기 PSD를 환자로 연구를 진행한 차이로 인해 발생했다고 생각된다.

본 연구에서 메타분석 결과 월국환(越麴丸) 단독치료는 항우울제에 비해 유의하게 HAMD 척도를 낮추고 TER 척도를 개선하였다. 선행연구 메타분석에서는 PSD에 대한 감맥대조탕(甘麥大棗湯) 단독치료와 항우울제와의 복합치료의 효과를 비교했고, 감맥대조탕(甘麥大棗湯) 단독치료군에서 우울증 척도의 개선에 유의하였다[24]. 우울증에 대한 월국환(越麴丸)의 메타분석 연구와 우울증의 한약치료의 메타분석 연구 중 월국환(越麴丸)에 대한 하위 그룹 분석 결과, 월국환(越麴丸)과 항우울제 복합치료군은 위약과 항우울제 치료군에 비해 HAMD 척도의 개선에 유의한 효과를 보였다[56]. 이와 유사하게 본 연구에서도 월국환(越麴丸) 단독치료 및 월국환(越麴丸)과 항우울제 복합치료군에서 항우울제 치료군에 비해 TER 및 HAMD 척도 개선에 더 효과적이었다. 이는 월국환이 우울증 심각도를 낮추는 데 효과적이며, 단독치료에서도 효과적일 수 있다는 것을 시사한다.

본 연구에서는 치료 기간에 따른 효과와 이상반응에 대한 분석을 시행했다. 항우울제의 효과에 대한 메타분석 결과 효과가 가장 큰 기간이 6～8주였으며, 항우울제 복용에 관한 RCT에서 8주, 24주, 48주로 나누어 분석하였다[57,58]. 이 연구들을 참고하여 8주를 기준으로 월국환(越麴丸)의 속효성 작용에 대한 분석을 하였다. 월국환(越麴丸) 단독치료군이 8주 미만에서 항우울제에 비해 유의한 효과를 보였고 이상반응도 적게 나타났다. 월국환에 대한 선행 연구에서는 항우울제와의 비교에서 치료 4주차와 8주차에서 월국환 단독치료 혹은 복합치료의 효과가 유의미해진다고 했다[33]. 우울증으로 입원한 환자들에게 평균 4주 간의 한약치료와 항우울제 복합치료를 시행한 RCT 연구에서는 항우울제 단독치료 대비 유의미한 HAMD 개선과 빠른 회복률을 보였으며 더 낮은 이상반응 비율을 보고했다[59]. 이는 한약 복합치료가 항우울제 단독치료에 비해 치료 초기의 유의한 반응도가 있으며 부작용 또한 적다는 것을 시사한다.

기존 연구들에 따르면 월국환(越麴丸)은 속효성 항우울 작용을 할 수 있다. 월국환(越麴丸) 복합치료군은 7일 이하

의 치료 기간 동안 플라시보 및 fluoxetine 단독 치료군보다 유의미한 치료 효과를 보였다[35]. 이러한 효과는 월국환(越麴丸)이 해마(hippocampus)에서 뇌유래신경영양인자(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)의 빠른 증가와 관련이 있을 가능성이 있으며, 이는 추가적인 연구를 통해 검증이 필요하다. 또한 월국환(越麴丸)은 전두엽 피질의 NMDA 수용체 중 하나인 NR1의 과활성의 억제 작용과 라파마이신 표적 단백질의 활성화를 통해 신경신호를 조절하여 속효성 항우울 작용을 한다[29]. 월국환(越麴丸)의 구성 중 치자(梔子)가 가장 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있는데, 동물실험[60] 결과 eEF2K (eukaryotic elongation factor 2 kinase)의 억제를 통해 eEF2 (eukaryotic elongation factor 2)의 인산화를 방해하며 해마의 BDNF와 BDNF 수용체인 TrkB를 증가시켜 속효성 항우울 작용을 한다. 또한. 향부자(香附子) 또한 MAO-A와 세로토닌 조절 작용을 통해 항우울 효과를 나타낸다[61]. 이는 본 연구 결과 8주 미만의 치료 기간에서 월국환(越麴丸)이 유의한 효과를 보인 기전을 설명해주며 월국환(越麴丸)의 초기 투여에 대한 근거를 제공한다.

월국환(越麴丸)은 BDNF 조절, NR1 억제와 파라마이신 활성화, MAO-A와 세로토닌 조절 작용 외에, PACAP 농도를 높여 PKA-CREB 신호 경로를 활성화시키는 기전으로 항우울 작용을 한다[62]. 또한 월국환으로 인한 PKA-CREB 신호 경로를 통해 만들어진 BDNF는 항우울제에 비해 지속시간이 길다는 연구 결과도 있다[63]. 한편, 창출(蒼朮)은 면역계의 활성화와 더불어 TNF-α, IL-1β와 IL-6 등의 염증 사이토카인을 줄일 수 있으며[64], 그로 인해 항우울 효과를 나타낸다고 알려져 있다[65]. 동물실험 결과 신곡(神麴)의 flavonoid 성분이 해마의 BDNF 활성도를 높여 뇌 전체의 BDNF와 GABA의 농도를 높이는 방식으로 항우울 효과를 낸다[66]. 초기 항우울제가 효과가 없어 다른 약물을 처방하거나 복합치료를 요하는 상황에서 월국환(越麴丸)의 항우울 효과를 기대할 수 있다.

본 연구는 PSD에 대한 월국환(越麴丸)의 치료 효과를 분석하고 이에 대한 근거를 제공하기 위하여 PRISMA 2020에 따라 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다(Supplemental Digital Content 6, 7). 본 연구의 임상적 의의는 다음과 같다. 첫째, 임상 현장에서 PSD에 대한 월국환(越麴丸)의 효과에 대한 최초의 연구이다. 월국환(越麴丸) 단독치료 및 항우울제와의 복합치료는 유의하게 HAMD 척도를 감소시키며 TER 척도를 개선하였기에 월국환을 활용할 근거가 된다. 둘째, 월국환(越麴丸) 단독치료 혹은 항우울제와의 병행치료가 항우울제 단독 치료에 비해 단기간의 우울증상 개선에 효과적임을 확인할 수 있었다. 월국환(越麴丸) 단독치료에서 8주 미만의 짧은 기간의 치료에도 항우울제에 비해 유의한 HAMD 및 TER 척도의 개선을 보였다. 또한 항우울제는 8주 치료 후에도 반응하지 않는 비율이 45%에 이른다는 문헌 고찰 결과도 있다[13]. 항우울제의 초기 효과가 부족한 경우 추가적인 약물 투여나 약물 변경이 필요한데, 이런 상황에서 월국환(越麴丸)을 고려할 수 있다[12]. 셋째, 월국환(越麴丸)은 항우울제에 비해 적은 부작용을 보고했기에 부작용 우려가 있는 경우 월국환(越麴丸)을 대안으로 고려할 수 있다. 월국환(越麴丸) 투여군은 단독치료에서 항우울제 투여에 비해 부작용 발생이 적었으며 주로 설사, 오심 등의 소화기계 증상에 국한되어 나타났다. 이는 기존의 메타분석 연구들의 안전성 및 부작용 부분과 유사하다. 추가적인 항우울제로 인한 중풍의 재발 위험이 높은 환자 또는 항우울제의 부작용으로 투여를 거부할 경우 월국환(越麴丸)을 고려할 수 있다[67]. 넷째, PSD에 대한 월국환(越麴丸)의 가감 및 활용 사례를 보여준다. 월국환(越麴丸)의 활용에 대한 자료를 통해 다양한 임상 현장에서 합방 및 가감에 대한 정보를 제공한다. 또한 월국환(越麴丸)은 다양한 질환에 활용되어 왔기에 임상상황에서 소화불량, 심부전 등이 복합된 PSD에서 고려할 수 있다[68,69]. 다섯째, 중풍 한의표준 임상지침에 월국환(越麴丸)을 추가할 수 있는 근거가 된다. 중풍 한의표준 임상지침에서는 PSD의 개선을 위해 보양환오탕(補陽還五湯), 온담탕(溫膽湯), 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 감맥대조탕(甘麥大棗湯) 등을 권고하고 있다[26]. 월국환(越麴丸)의 속효성 항우울 효과 및 안정성을 고려해 향후 임상지침의 개정 시 반영할 수 있다.

본 연구의 한계점 및 향후 연구를 위한 제안은 다음과 같다. 첫째, 포함된 연구의 질이 떨어진다는 점이다. 의도된 중재에서의 이탈 영역의 비뚤림이 모든 연구에서 나타났는데 한약의 제형적 특성 때문에 대조군과 눈가림이 어려운 문제가 있다. 월국환(越麴丸)에 대한 RCT 중 월국환과 항우울제 복합치료와 플라시보와 항우울제의 복합치료를 이용한 연구가 있기에 설계에 따라 비뚤림을 최소화하는 연구가 진행될 수 있다고 사료된다[35]. 또한 낮은 농도의 한약을 placebo로 이용하거나 콩가루, 전분, 덱스트린, 유당 가루,

쓴맛제, 식용 색소 등의 부형제를 이용한 위약 연구방법도 활용할 수 있다[70]. 향후 대조군에서 플라시보를 이용한 비뚤림 위험을 줄일 수 있는 연구 설계가 이루어져야 한다. 둘째, 포함된 연구의 이질성이 크다는 점이 있다. 사용된 월국환(越麴丸) 처방이 연구마다 다양하였고 포함된 연구가 적어 가감 및 합방된 처방에 따른 하위그룹 분석을 시행하지 못하였다. 월국환(越麴丸) 가감방이 6편 사용되었으나 사용된 개별 단미가 다양하여 이질성이 큰 원인이 되었다. 또한 각 척도별 메타분석에 포함된 논문이 10편 미만이므로 출판편향을 평가하지 않았다. 각 척도별 연구가 평균 2.2편으로 추후 표준화된 임상 지침에 따라 동일한 상황에서 시행된 RCT가 추가되면 더 근거 수준이 높은 메타분석이 가능하며 출판편향도 분석할 수 있을 것이다. 셋째, 바이오마커를 이용한 평가 지표가 부족하다. HAMD 및 TER 척도 두 가지로 대부분의 연구들이 진행되었다. HAMD와 같은 관찰자 평가척도는 임상가의 판단과 역량의 차이로 인해 평가 결과의 일관성이 낮아질 수 있으며 환자의 주관적 경험을 반영하지 못한다[71]. 또한 HAMD는 BDI나 PHQ-9에 비해 우울증의 신체증상에 대한 문항이 더 많아 정서 및 인지증상을 충분히 반영하지 못할 수 있다[72]. 우울증의 설문 척도 이외에 혈액검사를 통한 지표들을 추가적으로 활용해 더 신뢰도 있는 결과 비교가 가능한데, 본 연구에 포함된 3편의 RCT에서 세로토닌, 노르에피네프린, 도파민, P물질 등이 사용되었다[48,52,54]. 우울증 치료에서 한약은 1) 모노아민 신경전달물질: 세로토닌, 도파민, 노르에피네프린, 5-히드록시인돌아세트산, 2) 신경영양인자: 뇌유래신경영양인자, 신경성장인자, 신경영양인자, 3) 시상하부-뇌하수체-부신 축 호르몬: 코르티솔 등의 지표들로 평가될 수 있다는 문헌고찰 결과가 있다[73]. 향후 연구설계에서 위와 같은 지표를 활용해 더 신뢰도 있는 결과 보고가 필요하다. 넷째, 포함된 연구들의 이상반응 보고가 미흡했다. 16편의 연구 중 이상반응을 보고한 연구가 7편에 불과했다. 그중 1편에서는 이상반응 환자수를 보고하지 않고 발생된 이상반응의 종류만 기술했으며 나머지 6편의 연구에서만 이상반응 발생 수를 기술하였다. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 지침 등 표준화된 연구지침에 따라 이상반응의 발생률, 심각성, 발생 시점, 임상적 관련성 등의 보고를 설계한 연구들을 통해 이상반응에 대한 근거 수준이 높은 연구가 시행될 수 있다[74]. 다섯째, 포함된 연구들이 전부 중국에서 시행된 연구이기에 지역별 선호도 차이를 고려해야 한다. 대체보완의학은 경제적, 사회적, 문화적 요인으로 지역별 사용률과 선호도가 다른데 우울증 환자의 의료이용과 치료에 영향을 줄 수 있다[75]. 2021년 시행된 대규모 설문조사(중국 건강증진 평가 조사)에서 응답자의 67.3%가 질병치료에 중의학을 사용할 것이라 응답하였다[76]. 이는 중국의 중의학에 대한 선호도가 높음을 의미한다. 그러므로 본 연구 결과를 해석하고 활용할 때, 한약 및 의료이용에 대한 선호도가 다양함을 고려해야 한다.

V. 결론

연구 결과 월국환(越鞠丸) 단독치료 또는 항우울제와의 복합치료가 PSD 환자들의 HAMD 척도 감소 및 TER 척도 개선에 효과적일 수 있다는 근거를 제시한다. 하지만 포함된 연구의 질이 낮고 포함된 연구가 적고 이질성도 크기에 본 연구의 결과를 주의깊게 해석해야 한다. 향후 본 연구 결과를 확증하기 위해 잘 설계된 RCT가 필요하다.

데이터 제공

교신저자의 이메일을 통해 추가 자료 제공이 가능하다.

이해 상충

저자들은 이해 상충하는 부분이 없다.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary materials can be found via https://doi.org/10.7231/jon.2024.35.4.449

REFERENCES

1. Collaborators GS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi: https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00252-0
2. Service. HIRA. Notice of criteria changes for the review and assessment of medical services [Internet]. Accessed 2024 Oct 15 Available from: https://www.hir-

a.or.kr/bbsDummy.do?pgmid=HIRAA020041000100&brdScnBltNo=4&brdBltNo=10980&pageIndex=1
3. Jung SH. Stroke Rehabilitation Fact Sheet in Korea. Ann Rehabil Med. 2022;46(1):1-8. doi: https://doi.org/10.5535/arm.22001
4. Mercier L, Audet T, Hébert R, Rochette A, Dubois MF. Impact of motor, cognitive, and perceptual disorders on ability to perform activities of daily living after stroke. Stroke. 2001;32(11):2602-8. doi: https://doi.org/10.1161/hs1101.098154
5. Liu L, Xu M, Marshall IJ, Wolfe CD, Wang Y, O'Connell MD. Prevalence and natural history of depression after stroke: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS Med. 2023;20(3):e1004200. doi: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004200
6. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. Gen Hosp Psychiatry. 2020;66:70-80. doi: https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.011
7. Garcia-Marin LM, Mulcahy A, Byrne EM, Medland SE, Wray NR, Chafota F, et al. Discontinuation of antidepressant treatment: a retrospective cohort study on more than 20,000 participants. Annals of General Psychiatry. 2023;22(1):49. doi: https://doi.org/10.1186/s12991-023-00480-z
8. Douros A, Dell'Aniello S, Dehghan G, Boivin JF, Renoux C. Degree of serotonin reuptake inhibition of antidepressants and ischemic risk: A cohort study. Neurology. 2019;93(10):e1010-e20. doi: https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008060
9. Trajkova S, d'Errico A, Soffietti R, Sacerdote C, Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuroepidemiology. 2019;53(3-4):142-51. doi: https://doi.org/10.1159/000500686
10. Schäfer W, Princk C, Kollhorst B, Schink T. Antidepressants and the Risk of Hemorrhagic Stroke in the Elderly: a Nested Case-Control Study. Drug Saf. 2019;42(9):1081-9. doi: https://doi.org/10.1007/s40264-019-00837-y
11. Kwon KE, Yang BR, Kim MS, Park BJ, Lee J, Jung SY. Antidepressants and the Risk of Ischemic Stroke in Older Adults According to the Degree of Serotonin Reuptake Inhibition: A Retrospective Cohort Study. Am J Geriatr Psychiatry. 2023;31(12):1164-77. doi: https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.07.013
12. Malhi GS, Morris G, Bell E, Hamilton A. A New Paradigm for Achieving a Rapid Antidepressant Response. Drugs. 2020;80(8):755-64. doi: https://doi.org/10.1007/s40265-020-01303-1
13. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, Bschor T, Baethge C. Trajectories of Acute Antidepressant Efficacy: How Long to Wait for Response? A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term, Placebo-Controlled Acute Treatment Trials. J Clin Psychiatry. 2018;79:7043. doi: https://doi.org/10.4088/JCP.17r11470
14. Wang SB, Wang YY, Zhang QE, Wu SL, Ng CH, Ungvari GS, et al. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: A meta-analysis. J Affect Disord. 2018;235:589-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.011
15. Zhang A, Borhneimer LA, Weaver A, Franklin C, Hai AH, Guz S, et al. Cognitive behavioral therapy for primary care depression and anxiety: a secondary meta-analytic review using robust variance estimation in meta-regression. J Behav Med. 2019;42(6):1117-41. doi: https://doi.org/10.1007/s10865-019-00046-z
16. Kuo C. Cognitive behavioral therapy around the globe. Global Mental Health and Psychotherapy: Elsevier; 2019. p. 87-126.
17. Havlik JL, Wahid S, Teopiz KM, McIntyre RS, Krystal JH, Rhee TG. Recent Advances in the Treatment of Treatment-Resistant Depression: A Narrative Review of Literature Published from 2018 to 2023. Current Psychiatry Reports. 2024;26(4):176-213. doi: https://doi.org/10.1007/s11920-024-01494-4
18. Mamukashvili-Delau M, Koburger N, Dietrich S, Rummel-Kluge C. Efficacy of computer- and/or internet-based cognitive-behavioral guided self-management for depression in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Psychiatry. 2022;22(1):730. doi: https://doi.org/10.1186/s12888-022-04325-z
19. Wu Q, Duan WZ, Chen JB, Zhao XP, Li XJ, Liu YY, et al. Extracellular Vesicles: Emerging Roles in Developing Therapeutic Approach and Delivery Tool of Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Depressive Disorder. Front Pharmacol. 2022;13:843412. doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2022.843412
20. Zhang J, Ming S, Chen X, Zhang T, Qian H, Peng S, et al. Herbal medicine as adjunctive therapy with antidepressants for post-stroke depression: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2023;14:1180071. doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1180071
21. Zhang H, Li M, Xu T. Therapeutic effect of Chinese herbal medicines for post-stroke depression: A meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 2021;100(1):e24173. doi: https://doi.org/10.1097/md.0000000000024173
22. Cai L, Jiejie L, Hu Y, Chen W, Wei L, He Q, et al. Efficacy and safety of modified Sini San for treating poststroke depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. Explore. 2021;17(2):162-9. doi: https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.05.008
23. Ding CQ, Xu MY, Gao L, Wang XR, Xu W, Guo MW, et al. Clinical efficacy of Danzhi Xiaoyao Powder in the treatment of post-stroke depression: a protocol for randomized, double-blind clinical study. Medicine. 2021;100(42):e27318. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027318
24. Kim YS, Lee YS, Kim YK, Kim KM. The Effect of Gammaekdaejo-tang for Post-stroke Depression: A Systemic Review and Meta-Analysis. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2024;45(3):396-414. doi: http://dx.

doi.org/10.22246/jikm.2024.45.3.396
25. Sakong JW, Lim SY, Kim SH, Jeong DG. Clinical Effect of Acupuncture Combined with Herbal Medicine in Treatment of PSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry (J of Oriental Neuropsychiatry). 2020;31(3):169-86. doi: https://doi.org/10.7231/jon.2020.31.3.169
26. Korean Institute of Oriental Medicine. Korean Medicine Clinical Practice Guideline on Stroke. Seoul: The Society of Stroke on Korean Medicine. 2021. p.3-14.
27. An YY, Kim LH, Yoo JH. Clinical Effects of Korean Medical Treatment on Depressive Disorder using Depression and Anxiety Scales. The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry (J of Oriental Neuropsychiatry). 2022;33(3):317-27. doi: http://dx.doi.org/10.7231/jon.2022.33.3.317
28. Editorial Committee for the Joint Textbook of Korean Medicine Herbal Formula Study. Korean Medicine Herbal Formula Study. Paju: KOONJA press; 2020:738-745.
29. Ren L, Chen G. Rapid antidepressant effects of Yueju: A new look at the function and mechanism of an old herbal medicine. J Ethnopharmacol. 2017;203:226-32. doi: https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.042
30. Dan CW. Clinical study of liver Qi stagnation syndrome of functional dyspepsia treated with acupuncture and Yueju pills. Journal of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine. 2019;20(02):123-4, 128. doi: https://doi.org/10.19763/j.cnki.1671-0258.2019.02.015.
31. Mo JJ, Huang XF. The effect of yueju pill and xuanfudaizhe decoction on the pepsin and esophageal motility in patients with non-erosive reflux disease. Proceeding of Clinical Medicine. 2024;33(04):274-9. doi: https://doi.org/10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2024.04.002
32. Wei XH, Wang H. Study on the effect of Yueju Pill combined with olanzapine on sleep quality and negative symptoms in schizophrenic patients. Chinese Journal of Modern Drug Application. 2024;18(15):36-9. doi: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.15.009
33. Yu YH, Song HY, Liu JG, Wang PL, Wang CL. Efficiency and safety of yueju antidepressant for primary depression patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Herbal Medicine. 2021;28:100329. doi: https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100329
34. Shan D, Zheng Y, Froud K. Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Clinical Biomarker in Predicting the Development of Post-Stroke Depression: A Review of Evidence. Cureus. 2021;13(6):e15662. doi: 10.7759/cureus.15662
35. Wu R, Zhu D, Xia Y, Wang H, Tao W, Xue W, et al. A role of Yueju in fast-onset antidepressant action on major depressive disorder and serum BDNF expression: a randomly double-blind, fluoxetine-adjunct, placebo-controlled, pilot clinical study. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:2013-21. doi: https://doi.org/10.2147/ndt.S86585
36. Xue W, Zhou X, Yi N, Jiang L, Tao W, Wu R, et al. Yueju pill rapidly induces antidepressant-like effects and acutely enhances BDNF expression in mouse brain. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:184367. doi: 10.1155/2013/184367
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Bmj. 2021;372:n71. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.n71
38. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2019;366:l4898.
39. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. Bmj. 2008;336(7653):1106-10. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.39500.677199.AE
40. Cheng JH, Deng JQ. Treatment of Post-Stroke Depression in 32 Cases with Yueju Pill. Proceeding of Clinical Medicine. 2009;18(33):867. doi: CNKI:SUN:SXLC.0.2009-33-039.
41. Li BL, Wang JS. Clinical Observation on Effect of Yueju Decoction on Depression with Apoplexy. Shanxi Institute of TCM. 2003;19(01):11-2. doi: CNKI:SUN:SHIX.0.2003-01-006.
42. Li SF. Treatment of Post-Stroke Depression in 46 Cases with Modified Yueju Pill. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine. 2011;27(03):85-6. doi: https://doi.org/10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2011.03.049.
43. Sun JW. Yueju Pills in Treatment of Post Stroke Depression Randomized Parallel Controlled Study. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine. 2014;28(02):42-4. doi: https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.2014.02.19.
44. Sun SQ, Yu JH, Shi MR. Clinical efficacy of Yueju Pill on patients of acute cerebral infarction with depression and its effects on carotid plaque. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. 2018;32(05):11-4. doi: https://doi.org/10.16306/j.1008-861x.2018.05.004.
45. Wang Q, Zhao JJ. Clinical Observation on the Treatment of Post-Stroke Depression in 90 Cases with the Method of Soothing the Liver and Relieving Depression. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine. 2007;(02):50-1. doi: https://doi.org/10.13463/j.cnki.cczyy.2007.02.030.
46. Zhang QX. Experience in the Integrated Treatment of Ischemic Stroke and Depression Based on Traditional Chinese Medicine Syndrome Differentiation. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2011;17(05):120-2. doi: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2011.05.037.
47. Cui JQ, Ding HM, Hei JR, editors. Clinical Observation on the Treatment of Post-Stroke Depression with Yueju Wan Combined with Huatuo Zaizao Wan. Proceedings of the 2011 Guangzhou Traditional Chinese Medicine Academic

Conference; 2011.
48. Li YN. Effect of duloxetine hydrochloride as well as Shunfeng Yunqi Decoction combined with Yueju Pill in patients with post cerebral infarction depression. Journal of Clinical Medicine in Practice. 2020;24(06):119-22. doi: CNKI:SUN:XYZL.0.2020-06-034.
49. Liu SY, Lin B, Jun CJ, Xi ZZ, Ding HM. Clinical Observation on the Efficacy of Chaihu Yueju Wan in the Treatment of Post-Stroke Depression. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology. 2014;21(05):564-5. doi: CNKI:SUN:TJYY.0.2014-05-054.
50. Min M, Wang YB, Shen WH, Ma TM, Wang YS. A Clinical Observation of Integrated Chinese and Western Medicine Treatment to 35 Cases of Poststroke Cognitive Impairment and Depression. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine. 2018;50(06):29-31. doi: CNKI:SUN:JSZY.0.2018-06-011.
51. Wang LP. Clinical Observation on the Efficacy of Combined Chinese and Western Medicine in the Treatment of Post-Stroke Depression. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine. 2015;31(11):1032-3. doi: CNKI:SUN:ZYAO.0.2015-11-039.
52. Wang C. Study on the Treatment of Post-Stroke Depression Patients with Shunfeng Yunqi Tang Combined with Yueju Wan. Journal of Diseases Monitor & Control. 2020;14(05):354-7. doi: https://doi.org/10.19891/j.issn1673-9388.(2020)05-0354-04.
53. Zhang RJ. Observation of curative effect of integrated traditional Chinese and western medicine on post-stroke depression. Shanxi Journal of Traditional Chinese Medicine. 2019;35(03):33-5. doi: CNKI:SUN:SHIX.0.2019-03-015.
54. Zhao DZ, Hong QY, Chen DL, Tan J, Liu YF. A Randomized Controlled Study of Yueju Xiaoyao Decoction in the Treatment of Post-stroke Depression. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy. 2020;26(15):94-7. doi: https://doi.org/10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2020.15.023.
55. Zhou XQ. Treatment of 60 Cases of Post-Stroke Depression with Modified Yueju Pills Combined with Baiyoujie. China's Naturopathy. 2005;(03):18-9. doi: https://doi.org/10.19621/j.cnki.11-3555/r.2005.03.014.
56. Wang Y, Shi YH, Xu Z, Fu H, Zeng H, Zheng GQ. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Psychiatr Res. 2019;117:74-91. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.07.003
57. Browning M, Bilderbeck AC, Dias R, Dourish CT, Kingslake J, Deckert J, et al. The clinical effectiveness of using a predictive algorithm to guide antidepressant treatment in primary care (PReDicT): an open-label, randomised controlled trial. Neuropsychopharmacology. 2021;46(7):1307-14.
58. Price A, Rayner L, Okon-Rocha E, Evans A, Valsraj K, Higginson IJ, et al. Antidepressants for the treatment of depression in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2011;82(8):914-23.
59. Liu LY, Feng B, Chen J, Tan QR, Chen ZX, Chen WS, et al. Herbal medicine for hospitalized patients with severe depressive episode: a retrospective controlled study. J Affect Disord. 2015;170:71-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.027
60. Ren L, Tao W, Zhang H, Xue W, Tang J, Wu R, et al. Two standardized fractions of Gardenia jasminoides Ellis with rapid antidepressant effects are differentially associated with BDNF up-regulation in the hippocampus. J Ethnopharmacol. 2016;187:66-73. doi: https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.023
61. Lu J, Li W, Gao T, Wang S, Fu C, Wang S. The association study of chemical compositions and their pharmacological effects of Cyperi Rhizoma (Xiangfu), a potential traditional Chinese medicine for treating depression. J Ethnopharmacol. 2022;287:114962. doi: https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114962
62. Ren L, Zhang H, Tao W, Xue W, Chen Y, Zou Z, et al. Hippocampal pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide mediates rapid antidepressant-like effects of Yueju pill. Neuropeptides. 2023;101:102350. doi: https://doi.org/10.1016/j.npep.2023.102350
63. Xue W, Wang W, Gong T, Zhang H, Tao WW, Xue LH, et al. PKA-CREB-BDNF signaling regulated long lasting antidepressant activities of Yueju but not ketamine. Scientific Reports. 2016;6(1):26331. doi: https://doi.org/10.1038/srep26331
64. Zhang WJ, Zhao ZY, Chang LK, Cao Y, Wang S, Kang CZ, et al. Atractylodis Rhizoma: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control. Journal of ethnopharmacology. 2021;266:113415. doi: https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113415
65. Zhou Y, Huang SH, Wu FL, Zheng QY, Zhang FS, Luo YX, et al. Atractylenolide III reduces depressive- and anxiogenic-like behaviors in rat depression models. Neuroscience Letters. 2021;759:136050. doi: https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136050
66. Kothari S, Gupta A. Experimental evaluation of anxiolytic and antidepressant activities of methanolic extract of Triticum aestivum (wheatgrass) in albino mice. Journal of Applied Pharmaceutical Research. 2023;11(3):41-7. doi: https://doi.org/10.18231/j.joapr.2023.11.3.41.47
67. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G, Bschor T, Baethge C. Combining antidepressants vs antidepressant monotherapy for treatment of patients with acute depression: a systematic review and meta-analysis. JAMA psychiatry. 2022;79(4):300-12. doi: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313
68. Kao KL, Sung FC, Huang HC, Lin CJ, Chen SC, Lin CL, et

al. Functional dyspepsia in depression: A population-based cohort study. European Journal of Clinical Investigation. 2021;51(6):e13506. doi: http://doi.org:/10.1111/eci.13506
69. Zhu Y, Jing YJ, Jiang JC. Clinical efficacy of Yueju pill formula in the treatment of qi-water stagnation type chronic heart failure complicated with depression. Medical Science Journal of Central South China. 2024;52(04):649-52. doi: 10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.04.037.
70. Hon KL, Leung TF, Ng PC, Lam MC, Kam WY, Wong KY, et al. Efficacy and tolerability of a Chinese herbal medicine concoction for treatment of atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2007;157(2):357-63. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07941.x
71. Bech P. Rating scales in depression: limitations and pitfalls. Dialogues in clinical neuroscience. 2006;8(2):207-15. doi: https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.2/pbech
72. Ma S, Yang J, Yang B, Kang L, Wang P, Zhang N, et al. The Patient Health Questionnaire-9 vs. the Hamilton Rating Scale for Depression in Assessing Major Depressive Disorder. Front Psychiatry. 2021;12:747139. doi: https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.747139
73. Seung HB, Kwon HJ, Kwon CY, Kim SH. Neuroendocrine Biomarkers of Herbal Medicine for Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(8);1176. doi: https://doi.org/10.3390/ph16081176
74. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials. Annals of Internal Medicine. 2010;152(11):726-32. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-152-11-201006010-00232
75. Campbell RD, Long LA. Culture as a social determinant of mental and behavioral health: A look at culturally shaped beliefs and their impact on help-seeking behaviors and service use patterns of Black Americans with depression. Best Practices in Mental Health. 2014;10(2):48-62.
76. Zhao Q, Guo R, Fan ZX, Hu LL, Hu ZM, Liu YL. Medical conditions and preference of traditional Chinese medicine: results from the China healthcare improvement evaluation survey. Patient preference and adherence. 2023;17:227-237. doi: https://doi.org/10.2147/PPA.S398644

Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content 1. Search terms used for each database

Supplemental Digital Content 2. Excluded Studies and Reasons for Exclusion

Supplemental Digital Content 3. Details of modified Wolgukhwan used in the study

Supplemental Digital Content 4. The frequency of each ingredient in Wolgukhwan according to the classification criteria of the Herbalogy textbook.

Supplemental Digital Content 5. Results of sensitivity analysis performed after removal of studies with a high risk of bias

Supplemental Digital Content 6. PRISMA 2020 Checklist

Supplemental Digital Content 7. PRISMA 2020 for Abstracts Checklist

Supplemental Digital Content 1. Search terms used for each database

PubMed

	Searches	Results
#1	“Depressive Disorder”[MeSH] OR “Depression”[MeSH] OR Depression[Title/abstract] OR “Depressive Disorder”[Title/abstract] OR depressive[Title/abstract] OR depress*[Title/abstract] OR dysthymia[Title/abstract]	645,020
#2	"Yueju Pill"[Supplementary Concept] OR "Yueju wan"[Supplementary Concept] OR "Yueju wan"[All Fields] OR "Yueju Pill"[All Fields] OR "Yueju"[All Fields] OR "Yueju Decoction"[All Fields] OR "Yueju Prescription"[All Fields] OR "wolgug hwan"[All Fields] OR "Etsugiku-Gan" [All Fields] OR "Etsugikugan"[All Fields]	34
#4	#1 AND #2	24

Embase via Elsevier

	Searches	Results
#1	'depression'/exp OR 'depression':ab,ti OR 'depressive disorder':ab,ti OR 'depressive':ab,ti OR depress*:ab,ti OR dysthymia:ab,ti	1,090,824
#2	'yueju pill':ab,ti OR 'yueju wan':ab,ti OR 'wolgug hwan':ab,ti OR 'etsugiku-gan':ab,ti OR 'etsugikugan':ab,ti OR 'Yueju Decoction':ab,ti OR 'Yueju Decoction':ab,ti OR 'Yueju Prescription':ab,ti OR 'Yueju':ab,ti	43
#4	#1 AND #2 AND #3	31

CENTRAL

	Searches	Results
#1	MeSH descriptor: [Depression] explode all trees	18379
#2	MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees	16683
#3	depression:ti,ab,kw	106773
#4	depressive disorder:ti,ab,kw	26171
#5	depressive:ti,ab,kw	38181
#6	Depress*:ti,ab,kw	118994
#7	dysthymia:ti,ab,kw	849
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	119385
#9	Yueju Pill (Word variations have been searched)	8
#10	Yueju Decoction (Word variations have been searched)	3
#11	Yueju Prescription (Word variations have been searched)	1
#12	Yueju (Word variations have been searched)	12
#13	Yueju wan (Word variations have been searched)	1
#14	wolgug hwan (Word variations have been searched)	0
#15	Etsugiku-Gan (Word variations have been searched)	0
#16	Etsugikugan (Word variations have been searched)	0
#17	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	12
#18	#8 and #17	9

Web of Science

	Searches	Results
#1	TI=(depression) OR AB=(depression) OR AK=(depression) OR TI=(depressive disorder) OR AB=(depressive disorder) OR AK=(depressive disorder) OR TI=(depressive) OR AB=(depressive) OR AK=(depressive) OR TI=(depress$) OR AB=(depress$) OR AK=(depress$) OR TI=(dysthymia) OR AB=(dysthymia) OR AK=(dysthymia)	716,404
#2	TI=(Yueju Pill) OR TI=(Yueju) OR TI=(Yueju Decoction) OR TI=(Yueju Prescription) OR TI=(Yueju wan) OR TI=(wolgug hwan) OR TI=(Etsugiku-Gan) OR TI=(Etsugikugan) OR AB=(Yueju Pill) OR AB=(Yueju) OR AB=(Yueju Decoction) OR AB=(Yueju Prescription) OR AB=(Yueju wan) OR AB=(wolgug hwan) OR AB=(Etsugiku-Gan) OR AB=(Etsugikugan) OR AK=(Yueju Pill) OR AK=(Yueju) OR AK=(Yueju Decoction) OR AK=(Yueju Prescription) OR AK=(Yueju wan) OR AK=(wolgug hwan) OR AK=(Etsugiku-Gan) OR AK=(Etsugikugan) ALL=(Yueju Pill) OR ALL=(Yueju wan) OR ALL=(wolgug hwan) OR ALL=(Yueju Decoction) OR ALL=(Yueju Prescription) OR ALL=(Yueju) OR ALL=(Etsugiku-Gan) OR ALL=(Etsugikugan)	40
#3	#1 AND #2	20

Scopus

	Searches	Results
#1	TITLE-ABS-KEY (depression) OR TITLE-ABS-KEY (depressive disorder) OR TITLE-ABS-KEY (depressive) OR TITLE-ABS-KEY (depress$) OR TITLE-ABS-KEY(dysthymia)	1,000,027
#2	TITLE-ABS-KEY(Yueju Pill) OR TITLE-ABS-KEY(Yueju Decoction) OR TITLE-ABS-KEY(Yueju Prescription) OR TITLE-ABS-KEY(Yueju) OR TITLE-ABS-KEY(Yueju wan) OR TITLE-ABS-KEY(wolgug hwan) OR TITLE-ABS-KEY(Etsugiku-Gan) OR TITLE-ABS-KEY(Etsugikugan)	73
#3	#1 AND #2	40

AMED via EBSCO

	Searches	Results
#1	MH 'depressive disorder+' OR MH Depression+ OR TX depression OR TX ‘depressive disorder’ OR TX depressive OR TX depress* OR TX dysthymia	9,597
#2	TX 'Yueju Pill' OR TX 'Yueju wan' OR TX 'Yueju' OR TX 'Yueju Decoction' OR TX 'Yueju Prescription' OR TX 'wolgok hwan' OR TX 'tsujiku gan' OR TX 'Etsugikugan'	6
#3	#1 AND #2	4

CINAHL via EBSCO

	Searches	Results
#1	MH 'depressive disorder+' OR MH Depression+ OR TX depression OR TX ‘depressive disorder’ OR TX depressive OR TX depress* OR TX dysthymia	374,372
#2	TX 'Yueju Pill' OR TX 'Yueju wan' OR TX 'Yueju' OR TX 'Yueju Decoction' OR TX 'Yueju Prescription' OR TX 'wolgok hwan' OR TX 'tsujiku gan' OR TX 'Etsugikugan'	78
#3	#1 AND #2	22

PsycARTICLES via EBSCO

	Searches	Results
#1	MJMAINSUBJECT.EXACT("Depression (Emotion)") OR SU(('dysthymic disorder') OR depressive* OR depress* OR dysthymia*) OR AB(('dysthymic disorder') OR depressive* OR depress* OR dysthymia*) OR TI(('dysthymic disorder') OR depressive* OR depress* OR dysthymia*)	14,425
#2	SU('Yueju Decoction' OR 'Yueju Prescription' OR 'Yueju' OR 'Yueju Pill' OR 'Yueju wan' OR 'wolgug hwan' OR 'Etsugiku-Gan' OR 'Etsugikugan') OR AB('Yueju Decoction' OR 'Yueju Prescription' OR 'Yueju' OR 'Yueju Pill' OR 'Yueju wan' OR 'wolgug hwan' OR 'Etsugiku-Gan' OR 'Etsugikugan') OR TI('Yueju Decoction' OR 'Yueju Prescription' OR 'Yueju' OR 'Yueju Pill' OR 'Yueju wan' OR 'wolgug hwan' OR 'Etsugiku-Gan' OR 'Etsugikugan')	0
#3	#1 AND #2	0

OASIS

	Searches	Results
#1	우울 AND 한약	2

KCI

	Searches	Results
#1	우울 AND 한약	19

CNKI

	Searches	Results
#1	SU=抑郁证 OR SU=忧郁症 OR SU=郁证 OR SU=depression OR SU='depressive disorder' OR SU=depressive OR SU=dysthymia	1,025,798
#2	SU='越鞠丸' OR SU='越鞠丸加减' OR SU='越鞠丸加味' OR SU='加减越鞠丸' OR SU='加味越鞠丸' OR SU='Yueju wan' OR SU='Yueju pill' OR SU='Yueju Decoction' OR SU='Yueju Prescription' OR SU='Yueju'	
#3	#1 AND #2	214

Wanfang data

	Searches	Results
#1	(主题=抑郁症 OR 主题=忧郁症 OR 主题=郁证 OR 主题=depression OR 主题='depressive disorder' OR 主题=depressive OR 主题=dysthymia)	97,718
#2	(主题=越鞠丸 OR 主题=越鞠丸加减 OR 主题=越鞠丸加味 OR 主题=加减越鞠丸 OR 主题=加味越鞠丸 OR 主题="Yueju wan" OR 主题="Yueju pill" OR 主题="Yueju Decoction" OR 主题="Yueju Prescription" OR 主题="Yueju")	964
#3	#1 AND #2	246

Google Scholar

"Yueju" depression ("working paper" OR "technical report" OR "white paper" OR thesis OR dissertation OR conference proceeding) -journal -book	3

Supplemental Digital Content 2. Excluded Studies and Reasons for Exclusion

List of excluded studies

Number	Reference	Summary comment for exclusion
1	曹建华."越鞠丸加减治疗中风后抑郁症 36 例." 河南中医 .02(2004):65-66. doi:10.16367/j.issn.1003-5028.2004.02.053.	Not RCT
2	赵宇昊,王秀娟,谢鸣."越鞠丸方名渊源与临床加减运用." 北京中医药大学学报 .06(2004):13-15. doi:CNKI:SUN:JZYB.0.2004-06-004.	Not RCT
3	叶淑静. 越鞠丸治疗抑郁症的临床运用[J]. 中国药业,2009,18(12):76-77. DOI:10.3969/j.issn.1006-4931.2009.12.053.	Not RCT
4	陈岩,姜树坤. 越鞠丸的临床应用[J]. 中国民间疗法,2010,18(6):29. DOI:10.3969/j.issn.1007-5798.2010.06.030.	Not RCT
5	陈鸿雁, 林双竹,and 赵建军."赵建军教授从郁、火论治抑郁症." 长春中医药大学学报 29.06(2013):995-996. doi:10.13463/j.cnki.cczyy.2013.06.019.	Not RCT
6	谢良贵. 抑郁症的中西医治疗及应用越鞠丸的几点体会[J]. 医学信息,2015(9):338-338. DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2015.09.496.	Not RCT
7	刘爱玲,and 周晓静."越鞠丸临床治验 4 则." 山西中医 13.05(2015):32+34. doi:CNKI:SUN:SHIX.0.2015-05-019.	Not RCT
8	Chen YZZ. Yueju Pill Rapidly Antidepressant Effects and Enhances BDNF Expression in Human Serum. 中国神经科学学会第十二届全国学术会议论文集; 天津 2017. p. 1-2.	Not RCT
9	刘丽军, et al."柴越汤对抑郁症大鼠 HPA 轴的调节作用." 中国实验方剂学杂志 23.10(2017):133-138. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.2017100133.	Not RCT
10	何洪炜. 基于气血运行探讨越鞠丸抗抑郁作用研究[D].江西中医药大学,2022.DOI:10.27180/d.cnki.gjxzc.2022.000111.	Not RCT
11	徐海玉,司国民.司国民运用越鞠丸合百合知母汤治疗郁证经验[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(10):143-146.DOI:10.13194/j.issn.1673-842x.2022.10.029.	Not RCT
12	Wang, Y., Liu, S., Zhang, Y., Zhu, G., Wang, H., Xu, B., Xie, Y., & Yang, S. (2023). Effect of traditional Chinese medicine on postoperative depression of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in pharmacology, 14, 1019049. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1019049	Not RCT
13	吴静珠,吴宜华,刘志朝等.疏肝解郁法治疗胃肠功能紊乱合并焦虑、抑郁的研究进展[J].中国民族民间医药,2023,32(16):57-61.	Not RCT
14	张泽,于睿,张瀚文等.宗越鞠丸之意探究原发性高血压合并焦虑抑郁状态的防治思路[J].实用中医内科杂志,2023,37(09):35-38.DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20221444.	Not RCT
15	王萍, et al."疏肝解郁汤合氯丙米嗪治疗卒中后抑郁 30 例." 陕西中医 .06(2007):666-667+702. doi:CNKI:SUN:SXZY.0.2007-06-015.	Inappropriate intervention

16	김주연, 김환, 이지윤, 정진형, 양창섭, 이미영, & 정인철. (2020). 우울장애 한약치료에 대한 전향적 관찰연구. 동의신경정신과학회지, 31(2), 63-76.	Inappropriate intervention
17	朱庭仪,吴耕玉."越鞠丸为主方治疗更年期忧郁症 32 例." 中国疗养医学 .01(1997). doi:CNKI:SUN:ZGLX.0.1997-01-018.	No diagnosis criteria
18	潘宇."越鞠丸加减临证应用举隅." 天津中医 .03(1997):138-139. doi:CNKI:SUN:TJZY.0.1997-03-028.	No diagnosis criteria
19	李南仁."越鞠丸加味治疗郁证 40 例疗效观察." 苏州医学院学报 .02(1999). doi:CNKI:SUN:SYXU.0.1999-02-125.	No diagnosis criteria
20	蒋麟 ,张廷模."越鞠丸用于治疗抑郁症的探讨." 国医论坛 .03(2004):15-17. doi:CNKI:SUN:GYLT.0.2004-03-013.	No diagnosis criteria
21	廖大发."越鞠丸合半夏厚朴汤治疗郁证 30 例愈后的体会." 中国社区医师(医学专业) 14.16(2012):219-220. doi:CNKI:SUN:ZGSQ.0.2012-16-211.	No diagnosis criteria
22	周训杰, et al."加味越鞠丸对高血压患者胰岛素抵抗及生活质量的干预." 中西医结合心脑血管病杂志 11.01(2013):10-12. doi:CNKI:SUN:ZYYY.0.2013-01-007.	No diagnosis criteria
23	徐鹏华."老年糖尿病合并焦虑抑郁状态选用中药越鞠升降汤疗效观察." 临床医药文献电子杂志 1.14(2014):2671+2673. doi:10.16281/j.cnki.jocml.2014.14.020.	No diagnosis criteria
24	陈桂芬."甘麦大枣汤合越鞠汤对乳癌术后抑郁状态及生活质量的影响." 海峡药学 29.11(2017):107-109. doi:CNKI:SUN:HAIX.0.2017-11-048.	No diagnosis criteria
25	杨智英,林丽香. 越鞠汤治疗老年抑郁症 42 例[J]. 心理医生,2017,23(19):40-41.	No diagnosis criteria
26	李朕,李琦,周云等.中西医结合疗法对高血压病患者情志及临床效果的作用研究[J].中国医药指南,2018,16(19):3+7.DOI:10.15912/j.cnki.gocm.2018.19.003.	No diagnosis criteria
27	冯帅,李妮雪,杨品华等.郭利华运用疏调汤合越鞠丸治疗肿瘤之郁证经验[J].湖南中医杂志,2019,35(05):29-30+62.DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.05.012.	No diagnosis criteria
28	王进生，张育华."越鞠丸治疗卒中后抑郁 33 例." 山西医药杂志 .03(1996). doi:CNKI:SUN:SXYY.0.1996-03-028.	Not target population
29	王少华."越鞠丸治疗郁证临床观察." 湖北中医杂志 .01(2001):35. doi:CNKI:SUN:HBZZ.0.2001-01-031.	Not target population
30	李治民."越鞠丸临床应用心得." 中国民间疗法 .08(2001):39-40. doi:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2001.08.054.	Not target population
31	潘洪峰. 加味越鞠丸治疗抑郁症的临床研究[D]. 贵州:贵阳中医学院,2006. DOI:10.7666/d.y958258.	Not target population
32	叶实现."越鞠丸加味治疗焦虑抑郁障碍 31 例观察." 实用中医药杂志 .10(2006):611. doi:CNKI:SUN:ZYAO.0.2006-10-007.	Not target population

33	潘洪峰, et al."越鞠保和丸治疗轻中度抑郁症的临床疗效观察." 时珍国医国药 .04(2008):887-889. doi:CNKI:SUN:SZGY.0.2008-04-057.	Not target population
34	姚红军."越鞠丸联合百忧解治疗抑郁症 48 例." 临床医学 28.12(2008):114. doi:CNKI:SUN:EBED.0.2008-12-084.	Not target population
35	延慧敏,蔡雅楠.逍遥散治疗抑郁症 54 例临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2008(9):1039-1040	Not target population
36	李晓云."越鞠汤加减治疗肝郁气滞型胃溃疡 138 例." 河南中医学院学报 .06(2008):68. doi:10.16368/j.issn.1674-8999.2008.06.012.	Not target population
37	余英仪, 于世江,and 杨孝."越鞠丸治疗恶劣心境的疗效观察." 今日药学 20.08(2010):54-56. doi:CNKI:SUN:YAXU.0.2010-08-027.	Not target population
38	傅遂山."中西医结合治疗功能性消化不良拌抑郁症 41 例." 中国民族民间医药 19.11(2010):100. doi:CNKI:SUN:MZMJ.0.2010-11-071.	Not target population
39	米健国, et al."越鞠保和丸治疗抑郁症的临床研究及其对血浆 5-HT 含量的影响." 四川中医 29.06(2011):61-63. doi:CNKI:SUN:SCZY.0.2011-06-036.	Not target population
40	张兰凤.冠心病合并抑郁症证候特征与中药干预临床研究.2011.中国中医科学院,PhD dissertation.	Not target population
41	唐金锋, et al."越鞠升降汤治疗经前期抑郁 45 例临床观察." 安徽中医学院学报 31.05(2012):23-25. doi:CNKI:SUN:AHZY.0.2012-05-008.	Not target population
42	王贝贝."越鞠丸治疗郁证的临床体会." 贵阳中医学院学报 34.03(2012):181-182. doi:CNKI:SUN:GYZX.0.2012-03-102.	Not target population
43	王军年,张爱民. 功能性消化不良的中西结合治疗疗效观察[J]. 医药前沿,2014(16):179-180. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2014.16.185.	Not target population
44	李蓉."越鞠丸加味治疗抑郁症 36 例." 河南中医 34.05(2014):974-975. doi:10.16367/j.issn.1003-5028.2014.05.076.	Not target population
45	李社芳."马云枝教授运用越鞠丸验案举隅." 中国中医药现代远程教育 12.22(2014):21-22. doi:CNKI:SUN:ZZYY.0.2014-22-014.	Not target population
46	Wu, R., Zhu, D., Xia, Y., Wang, H., Tao, W., Xue, W., Xia, B., Ren, L., Zhou, X., Li, G., & Chen, G. (2015). A role of Yueju in fast-onset antidepressant action on major depressive disorder and serum BDNF expression: a randomly double-blind, fluoxetine-adjunct, placebo-controlled, pilot clinical study. Neuropsychiatric disease and treatment, 11, 2013–2021. https://doi.org/10.2147/NDT.S86585	Not target population
47	李宇翅."越鞠升降汤对改善老年抑郁症躯体症状及心理障碍的影响." 河南中医 35.01(2015):181-183. doi:10.16367/j.issn.1003-5028.2015.01.0077.	Not target population
48	陈明鉴,and 姚冉."越鞠丸联合度洛西汀治疗伴有躯体焦虑抑郁症的临床观察." 神经损伤与功能重建 10.02(2015):175-176. doi:CNKI:SUN:GWKF.0.2015-02-033.	Not target population

49	Zhu DDW, Y. R.Zhou, X.Xia, Y. C.Tai, W. T.Chen, G. Rapid antidepressant effects of Yueju pill on major depression. Liaoning journal of traditional chinese medicine [liaoning zhong yi za zhi]. 2016;43(2):311-3.	Not target population
50	李蓉."越鞠丸对抑郁症患者体内 5-羟色胺的影响." 中医临床研究 8.22(2016):27-29. doi:CNKI:SUN:ZYLY.0.2016-22-009.	Not target population
51	汤景霞,陈伟. 越鞠丸治疗郁证的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(4):90-91. DOI:10.3969/j.issn.1672-2779.2016.04.043.	Not target population
52	申淑莲. 越鞠丸联合莫沙必利治疗功能性消化不良[J]. 中国城乡企业卫生,2016,31(2):57-59. DOI:10.16286/j.1003-5052.2016.02.023.	Not target population
53	操儒森."越鞠丸合黛力新治疗更年期抑郁症 20 例." 中国中医药现代远程教育 15.21(2017):84-86. doi:CNKI:SUN:ZZYY.0.2017-21-038.	Not target population
54	张国妍, 方金,and 焦志宏."越鞠丸合逍遥散对郁证患者中医临床症状和西医相关指标的影响." 医药论坛杂志 38.12(2017):172-174. doi:CNKI:SUN:HYYX.0.2017-12-071.	Not target population
55	孙敬辉.心悦解郁汤治疗冠心病合并抑郁症的理论及临床疗效研究.2018.中国中医科学院,MA thesis.	Not target population
56	张煜萱,崔博,邹之璐等.越鞠丸治疗气郁体质抑郁症患者及改善血清 BDNF 水平的临床对照研究[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(05):960-963.DOI:10.13192/j.issn.1000-1719.2018.05.021.	Not target population
57	牛春甫.西药联合越鞠丸对抑郁症患者神经递质 5-羟色胺及血清 BDNF 水平的影响[J].中国民族民间医药,2019,28(11):69-70.	Not target population
58	郭晓晗. 逍遥散合越鞠丸加减治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床观察[D].黑龙江中医药大学,2019.DOI:10.27127/d.cnki.ghlzu.2019.000042.	Not target population
59	兰建萍,蒋晁明,郑顺.越鞠丸联合盐酸氟西汀胶囊治疗抑郁症临床研究[J].新中医,2020,52(03):29-31.DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2020.03.009.	Not target population
60	张煜萱,夏友春,崔博等.越鞠丸治疗抑郁症随机双盲对照试验的病证结合研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2020,22(09):3283-3287.	Not target population
61	赵心华,安娜.越鞠丸治疗抑郁症的临床疗效及安全性观察[J].浙江中医杂志,2020,55(12):874-875.DOI:10.13633/j.cnki.zjtcm.2020.12.009.	Not target population
62	廖晓. 越鞠丸加减方对肝气郁结型慢性肾炎伴广泛性焦虑障碍患者的疗效观察及对 5-HT 的影响[D]. 福建中医药大学,2020.DOI:10.27021/d.cnki.gfjzc.2020.000415.	Not target population
63	Zhang, Y., Cui, B., Wang, T., Lu, Y., Chen, Z., Zou, Z., ... & Chen, G. (2021). Early enhancement of neuroplasticity index, the ratio of serum brain-derived neurotrophic factor level to HAMD-24 score, in predicting the long-term antidepressant efficacy. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 15, 712445. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.712445	Not target population
64	杨子丹青. 越鞠丸治疗支气管哮喘慢性持续期（肝气郁结证）的临床疗效研	Not target population

	究[D].成都中医药大学,2021.DOI:10.26988/d.cnki.gcdzu.2021.000170.	
65	张艺瑶. 越鞠丸合左金丸联合西药对肝胃郁热型 NERD 伴抑郁状态的临床疗效观察[D].福建中医药大学,2021.DOI:10.27021/d.cnki.gfjzc.2021.000147.	Not target population
66	赵美. 补肺汤合越鞠丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期合并抑郁状态的临床研究[D].成都中医药大学,2022.DOI:10.26988/d.cnki.gcdzu.2022.000312.	Not target population
67	杨素. 越鞠丸加味联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗 FD 肝胃不和证伴焦虑抑郁的临床疗效及对胃动素影响的研究[D]. 江西中医药大学,2022.DOI:10.27180/d.cnki.gjxzc.2022.000063.	Not target population
68	高丽丽, 吴成翰,and 王谨敏."越鞠丸联合帕罗西汀治疗抑郁发作的临床疗效观察." 中国卫生标准管理 13.01(2022):96-99. doi:CNKI:SUN:WSBZ.0.2022-01-029.	Not target population
69	裴畅. 越鞠丸合半夏厚朴汤联合西药对气郁痰阻型反流性食管炎伴抑郁状态的临床疗效观察[D]. 湖北中医药大学,2022.DOI:10.27134/d.cnki.ghbzc.2022.000382.	Not target population
70	郝笑. 越鞠丸联合枳术丸加减治疗（肝胃不和型）功能性消化不良的临床研究[D].江西中医药大学,2023.DOI:10.27180/d.cnki.gjxzc.2023.000184.	Not target population
71	常晓,王陶丽,司书博.探讨越鞠丸联合艾司西酞普兰治疗重度抑郁症的效果观察[J].心理月刊,2023,18(23):141-143.DOI:10.19738/j.cnki.psy.2023.23.040.	Not target population
72	牛素英, et al."中西医结合疗法对抑郁症患者辨证施治的效果." 中国临床康复 .39(2006):7-9. doi:CNKI:SUN:XDKF.0.2006-39-003.	Inappropriate combined intervention
73	钟志国,and 律东."加味越鞠丸结合腹针治疗抑郁症临床观察." 四川中医 .05(2008):54-55. doi:CNKI:SUN:SCZY.0.2008-05-034.	Inappropriate combined intervention
74	周红香, et al."越鞠丸合甘麦大枣汤加减治疗产后抑郁症." 中国医学创新 12.06(2015):104-105. doi:CNKI:SUN:ZYCX.0.2015-06-037.	Inappropriate combined intervention
75	王萍,王黎,牛崇峰等.越鞠丸联合子午流注开穴疗法对功能性消化不良伴焦虑抑郁患者血清胃泌素、胃蛋白酶原的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(19):3680-3684.DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.016.	Inappropriate combined intervention
76	董蓉洁,徐霖,尹艳艳. 越鞠丸联合经颅微电流刺激治疗肝郁气滞型卒中后抑郁的临床效果观察[J]. 反射疗法与康复医学,2022,3(15):6-9,13.	Inappropriate combined intervention
77	朱波."中西药联用治疗心肌梗死后抑郁症 8 例临床观察." 江苏中医药 .12(2004):27. doi:CNKI:SUN:JSZY.0.2004-12-016.	Inappropriate outcomes
78	李建国, 郭刘峰,and 张建宾."越鞠丸预防脑卒中后抑郁的临床观察." 陕西中医 30.06(2009):678-679. doi:CNKI:SUN:SXZY.0.2009-06-023.	Inappropriate outcomes
79	李宝玲,王进生."越鞠汤治疗缺血性中风后抑郁症临床观察." 山西中医 .01(2003):11-12. doi:CNKI:SUN:SHIX.0.2003-01-006.	Duplicates
80	朱丹丹.(2016).越鞠丸快速改善抑郁症状的临床研究(硕士学位论文,南京中医药大学).https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbname=CMFD201701&filename=1016291909.nh	Duplicates

81	朱丹丹，et al."越鞠丸快速治疗抑郁症初步临床随机双盲对照研究." 辽宁中医杂志 43.02(2016):311-313. doi:10.13192/j.issn.1000-1719.2016.02.035.	Duplicates

Supplemental Digital Content 3. Details of modified Wolgukhwan used in the study

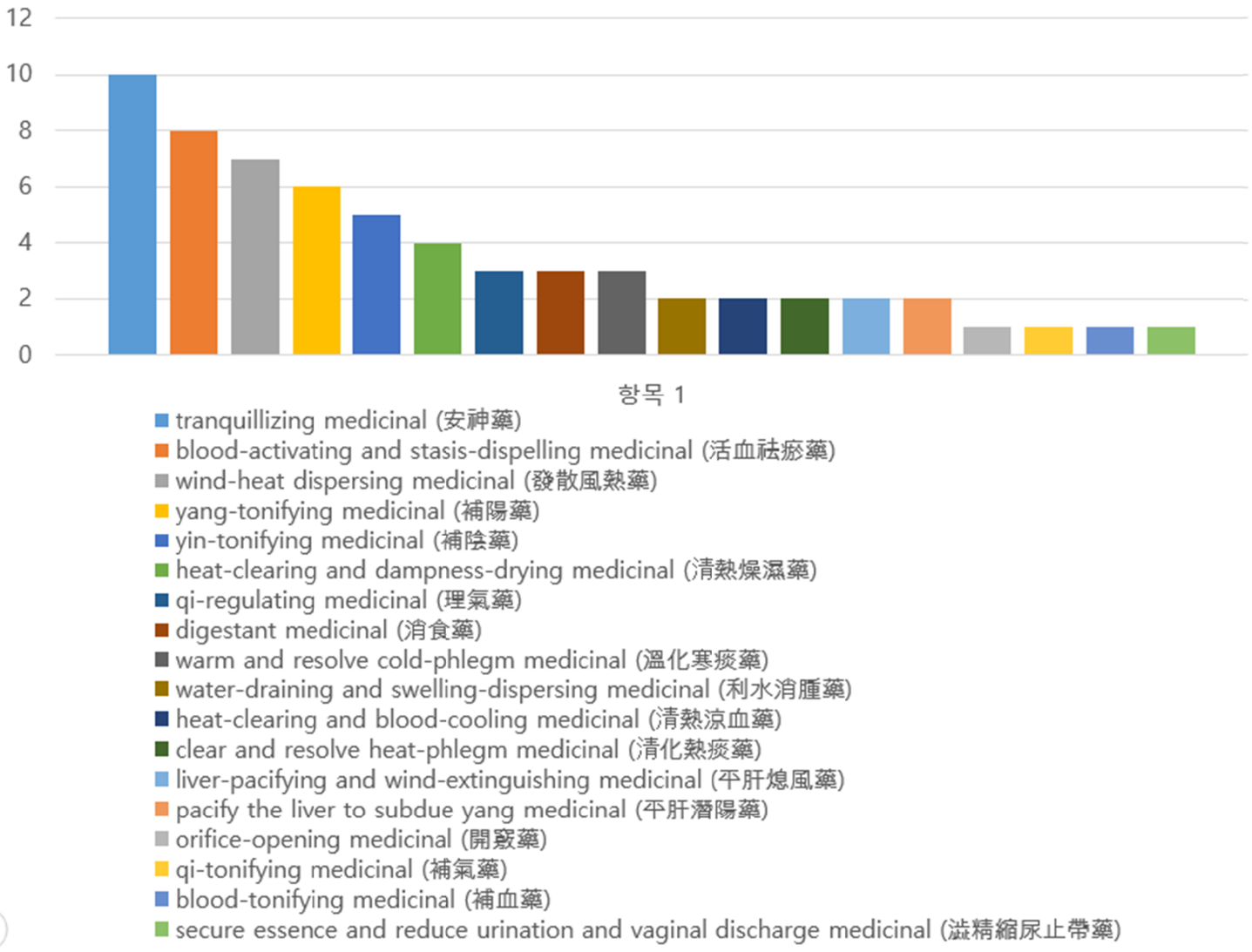
First Author (year)	Formula	Wolgukhwan ingredients per day [A] Modification [B] Modification based on symptoms or pattern identification [C] Combination with other herbal prescription
Li (2003)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 9g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g Triticum aestivum L. (神麴) 12g
		[B] - Blood stagnation(血鬱): Prunus persica (L.) Batsch (桃仁) 10g Carthamus tinctorius L. (紅花) 10g Salvia miltiorrhiza Bunge. (丹蔘) 10g Paeonia obovata Max. (赤芍藥) 10g - Qi stagnation(氣鬱): Bupleurum chinense (柴胡) 10g Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 10g - Fire stagnation(火鬱): Coptis chinensis (黃連) 6g Scutellaria baicalensis Georgi (黃芩) 10g Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 5~10g - Phlegm stagnation(痰鬱): Pinelliae Tuber (半夏) 10g Poria Sclerotium (茯苓) 10g Trichosanthes kirilowii (瓜蔞) 30g - Food stagnation(痰鬱): roasted Raphanus sativus L. (炒萊菔子) 10g Gallus gallus var. domesticus Brisson (鷄內金) 10g roasted Crataegus cuneata Sieb. et Zucc. (炒山查) 10g
Zhou (2005)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 12g Cyperus rotundus (香附子) 15g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 6g Triticum aestivum L. (神麴) 10g
		[B] - Distension and pain in the rib region (脇肋脹通): Curcuma wenyujin YH Chen et C. Ling (鬱金) 12g Citrus reticulata (青皮) 10g Citrus medica L. var. sarcodactylis (佛手) 12g - Frequent belching (噯氣頻作) : Inula britannica var. chinensis Regel. (旋覆花) 10g Haematites (代赭石) 15g Platycodon grandiflorum (Jacq.) A. DC. (桔梗) 12g Pinelliae Tuber (半夏) 10g - Irritability, restlessness, and insomnia (心煩、躁擾不寧、失眠): Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 30g Platycladus orientalis L. (柏子仁) 30g Poria cocos (Schw.) Wolf (茯神) 30g Coptis chinensis (黃連) 6g - Headache, dizziness, hyperemia (頭痛、頭暈、目赤): Gastrodia elata Bl. (天麻) 12g Uncaria sinensis (Oliv.) Havil. (釣鉤藤) 12g Chrysanthemum morifolium Ramat. (菊花) 12g Tribulus terrestris Linne (白蒺藜) 12g
Wang (2007)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 15g Cyperus rotundus (香附子) 15g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 15g Gardenia jasminoides (梔子) 15g Triticum aestivum L. (神麴) 15g
		[B] - Depressed liver qi transforming into fire pattern (肝鬱化火): Paeonia suffruticosa Andrews (牧丹皮) 15g Bupleurum chinense (柴胡) 15g - Heart fire flaming upward pattern (心火亢盛): Coptis chinensis (黃連) 10g Equus asinus L. (阿膠) 15g - Heart and spleen deficiency pattern (心脾兩虛): Astragalus membranaceus var. mongholicus (黃耆) 15g Polygala tenuifolia (遠志) 15g - Severe stagnation (鬱甚): Curcuma wenyujin YH Chen et C. Ling (鬱金) 30g - Yin deficiency leading to fire hyperactivity pattern (陰虛火旺): Cornus officinalis Sieb. et Zucc. (山茱萸) 15g

		- Insomnia (夜眠不佳): Polygonum multiflorum Thunb. (夜交藤) 50g Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 30g Pinus spp. (琥珀紛) 7g(沖服)
Cheng (2009)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) Cyperus rotundus (香附子) Atractylodes macrocephala (蒼朮) Gardenia jasminoides (梔子) Triticum aestivum L. (神麯)
Li (2011)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 15g Cyperus rotundus (香附子) 15g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 15g Gardenia jasminoides (梔子) 15g Triticum aestivum L. (神麯) 15g
		[A] Lycium barbarum L. (枸杞子) 15g Epimedium brevicornum Maxim (仙靈脾) 12g Morinda officinalis (巴戟天) 15g Astragalus chinensis L. (沙苑子) 15g Lilium lancifolium (百合) 15g Curcuma wenyujin YH Chen et C. Ling (鬱金) 15g Polygala tenuifolia (遠志) 15g Bupleurum chinense (柴胡) 12g Cimicifuga dahurica Max. (升麻) 10g
Zhang (2011)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g Triticum aestivum L. (神麯) 10g
		[A] Hyeolbuchukso-tang (血府逐瘀湯): Prunus persica (L.) Batsch (桃仁) 10g Carthamus tinctorius L. (紅花) 10g Angelica sinensis (當歸) 10g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15g Bupleurum chinense (柴胡) 10g Aurantii Fructus Immaturus (枳殼) 10g Platycodon grandiflorum (Jacq.) A. DC. (桔梗) 10g Achyranthea bidentata (牛膝) 15g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 6g
Cui (2011)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 15g Cyperus rotundus (香附子) 15g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 15g Gardenia jasminoides (梔子) 20g Triticum aestivum L. (神麯) 15g
Liu (2014)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g Triticum aestivum L. (神麯) 10g
		[A] Bupleurum chinense (柴胡) 12g Pinelliae Tuber (半夏) 10g Arisaematis Rhizoma (南星) 5g Scutellaria baicalensis Georgi (黃芩) 6g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 5g Angelica sinensis (當歸) 10g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15g Curcuma wenyujin YH Chen et C. Ling (鬱金) 15g Polygala tenuifolia (遠志) 15g
		[B] - Qi difficency (氣虛): Codonopsis pilosula (黨蔘) 10g Astragalus membranaceus var. mongholicus (黃耆) 20g - Yin difficency (陰虛): Polygonatum odoratum (Mill.) Druce (玉竹) 10g Liriopes Radix (麥門冬) 10g / remove Pinelliae Tuber (半夏) 10g - Phlegm and heat (痰熱): Fritillaria thunbergii Miq. (浙貝母) 10g Glehnia littoralis Fr. Schm. Radix (北沙參) 10g / increase Scutellaria baicalensis Georgi (黃芩) to 10g
Sun (2014)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 15g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 15g Gardenia jasminoides (梔子) 15g Triticum aestivum L. (神麯) 15g

		[A] Morinda officinalis (巴戟天) 15g Cimicifuga dahurica Max. (升麻) 10g Polygala tenuifolia (遠志) 15g Lilium lancifolium (百合) 15g Lycium barbarum L. (枸杞子) 15g Epimedium brevicornum Maxim (仙靈脾) 12g Curcuma wenyujin YH Chen et C. Ling (鬱金) 15g Astragalus chinensis L. (c) 15g Bupleurum chinense (柴胡) 12g
Wang (2015)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 15g Cyperus rotundus (香附子) 12g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 15g Gardenia jasminoides (梔子) 10g Triticum aestivum L. (神麯) 15g
		[A] [Albizzia julibrissin Durazz. (合歡花) 30g Polygonum multiflorum Thunb. (夜交藤) 30g Lilium lancifolium (百合) 15g Acori Graminei Rhizoma (石菖蒲) 10g]
Sun (2018)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 9g Cyperus rotundus (香附子) 9g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 9g Gardenia jasminoides (梔子) 9g Triticum aestivum L. (神麯) 9g
Min (2018)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g
		[A] Bupleurum chinense (柴胡) 6g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15g Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 30g Angelica sinensis (當歸) 10g Codonopsis pilosula (黨蔘) 15g
		[C] Shunfengyunqitang(順風勻氣湯): Gastrodia elata Bl. (天麻) 15g Atractylodes macrocephala (白朮) 10g Citrus reticulata (青皮) 6g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 3g Lindera aggregata(烏藥) 10g]
Zhang (2019)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g
		[C] Guibitang (歸脾湯): Panax ginseng C. A. Mey. (人蔘) 8g Atractylodes macrocephala (白朮) 10g Poria Sclerotium (茯苓) 10g Astragalus membranaceus var. mongholicus (黃耆) 12g Angelica sinensis (當歸) 10g Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 10g Dimocarpus longan Lour. (龍眼肉) 15g Polygala tenuifolia (遠志) 10g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (甘草) 6g Zizyphus jujuba (大棗) 10g
Wang (2020)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g
		[A] Bupleurum chinense (柴胡) 6g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 15g Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 30g Codonopsis pilosula (黨蔘) 15g Angelica sinensis (當歸) 10g
		[C] Shunfengyunqitang(順風勻氣湯): Atractylodes macrocephala (白朮) 10g Gastrodia elata Bl. (天麻) 15g Citrus reticulata (青皮) 6g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 3g Lindera aggregata(烏藥) 10g
Li (2020)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g

		[A] Codonopsis pilosula (黨蔘) 15g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 10g Zizyphus jujuba var. spinosa (酸棗仁) 30g Angelica sinensis (當歸) 10g Bupleurum chinense (柴胡) 6g
		[C] Shunfengyunqitang(順風勻氣湯): Atractylodes macrocephala (白朮) 10g Gastrodia elata Bl. (天麻) 15g Citrus reticulata (青皮) 6g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 3g Lindera aggregata(烏藥) 10g
Zhao (2020)	Decoction	Ligusticum chuanxiong Hort. (川芎) 10g Cyperus rotundus (香附子) 10g Atractylodes macrocephala (蒼朮) 10g Gardenia jasminoides (梔子) 10g Triticum aestivum L. (神麯) 10g
		[C] Soyosan (逍遙散): Atractylodes macrocephala (白朮) 12g Paeoniae Radix Alba (白芍藥) 12g Poria Sclerotium (茯苓) 12g Bupleurum chinense (柴胡) 12g Angelica sinensis (當歸) 12g Glycyrrhizae Radix et Rhizoma (炙甘草) 6g Mentha arvensis var. piperascens Makinv. (薄荷) 6g

Supplemental Digital Content 4. The frequency of each ingredient in Wolgukhwan according to the classification criteria of the Herbalogy textbook.



Supplemental Digital Content 5. Results of sensitivity analysis performed after removal of studies with a high risk of bias

Outcomes	RCT	Sample size	RR or SMD	95% CI	I^2 value	Z value	P value
WGH vs. antidepressants							
HAMD	3	246	SMD, −2.27	−3.26 to -1.27	89%	4.45	<0.00001
TER	5	370	RR, 1.15	1.05 to 1.26	0%	2.99	0.003
Adverse effects	2	156	RR, 0.10	0.04 to 0.25	NA	4.77	<0.00001
WGH combined with antidepressants vs. antidepressants alone							
HAMD	6	472	SMD, −1.10	−1.36 to −0.83	44%	8.06	<0.00001
TER	4	300	RR, 1.17	1.06 to 1.28	0%	3.25	0.001
Adverse effects	3	260	RR, 0.64	0.23 to 1.76	0%	0.86	0.39

Abbreviation. WGH, wolgukhwan; CI, confidence interval; HAMD, hamilton depression scale; NA, Not applicable RCT, randomized controlled trial; RR, risk ratio; SMD, standardized mean difference; TER, total effective rate



PRISMA 2020 Checklist

Supplemental Digital Content 6. PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	#1
ABSTRACT			
Abstract	2	See PRISMA 2020 for the Abstracts checklist.	Supplemental Digital Content 7
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	#2
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	#2
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	#3
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organizations, reference lists, and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	#2-3
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers, and websites, including any filters and limits used.	Supplemental Digital Content 1
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	#3
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	#3
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g., for all measures, time points, and analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	#3
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g., participant and intervention characteristics and funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	#3
Study risk-of-bias assessment	11	Specify the methods used to assess the risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	#3
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g., risk ratio and mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	#3-4
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g., tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis [item #5]).	#3-4
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data	#3-4

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display the results of individual studies and syntheses.	#3-4
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	#3-4
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g., subgroup analysis and meta-regression).	#3-4
	13f	Describe any sensitivity analyses performed to assess the robustness of the synthesized results.	#4
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess the risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	N/A
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	#4
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	#4, Figure 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Supplemental Digital Content 2
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Table 1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	#5, Figure 2
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g., confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Figures 3–7
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarize the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Figures 2
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was performed, present for each the summary estimate and its precision (e.g., confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	#8-13
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	#8-13
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	#8-13
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	N/A
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Table 2



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	#14
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	#15-16
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	#15-16
	23d	Discuss the implications of the results for practice, policy, and future research.	#16
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including the register name and registration number, or state that the review was not registered.	#2
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed or state that a protocol was not prepared.	#2
	24c	Describe and explain any amendments to the information provided at registration or in the protocol.	N/A
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review and the role of the funders or sponsors in the review.	N/A
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	#16
Availability of data, code, and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms, data extracted from included studies, data used for all analyses, analytic code, and any other materials used in the review.	#16

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: http://www.prisma-statement.org/



PRISMA 2020 Checklist

Supplemental Digital Content 7. PRISMA 2020 for Abstracts Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Yes
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	Yes
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	Yes
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	Yes
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	Yes
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	Yes
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	Yes
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	Yes
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	Yes
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	Yes
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	NA
Registration	12	Provide the register name and registration number.	Yes

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/