REVIEW ARTICLE

pISSN 1226-6396, eISSN 2234-4942
J of Oriental Neuropsychiatry 2022;33(1):79-111
https://doi.org/10.7231/jon.2022.33.1.079

JON Journal of Oriental Neuropsychiatry

주요우울장애에 대한 한약 단독치료의 효과와 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

승혜빈*,#, 권희주*,#, 김상호*,†

대구한의대학교 한의과대학 한의학과*, 대구한의대학교부속포항한방병원 한방신경정신과†

Effectiveness and Safety of Traditional East Asian Herbal Medicine as Monotherapy for Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hye-Bin Seung*,#, Hui-Ju Kwon*,#, Sang-Ho Kim*,†

*College of Korean Medicine, Daegu Haany University, †Department of Neuropsychiatry of Korean Medicine, Pohang Korean Medicine Hospital, Daegu Haany University

Received: February 25, 2022
Revised: March 13, 2022
Accepted: March 21, 2022

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
#The first two authors contributed equally to this study.

Acknowledgement
This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HF21C0036).
Thank you to Nam-Joon Jang, Da-Woon Kim, and Jung-Eun Kwon who participated in the literature selection process and exacting data.

Major depressive disorder (MDD) causes a persistent feeling of sadness and loss of interest. It can lead to emotional and physical problems. Treatments such as antidepressant and cognitive behavioral therapy for MDD have many limitations. Traditional East Asian Herbal Medicine (TEAM) is a representative modality of Complementary and Integrative Medicine (CIM) which can be used for MDD. However, no study has systematically reviewed the efficacy or safety of TEAM for MDD so far. Therefore, we performed a systematic review and meta-analysis to evaluate effectiveness and safety of TEAM as a monotherapy for MDD. We only included TEAM that could be used in context of clinical setting in Korean Medicine. Outcomes were the Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and total effective rate (TER). After comprehensive electronic search of 11 databases, we included 28 randomized controlled trials (RCTs) that compared HM as monotherapy with antidepressant for MDD. Meta-analysis showed that TEAM had significant benefits in reducing HAMD (MD=-0.40, 95% CI: -0.67 to -0.13, p=0.003, I^2=85%) and improving TER (RR=1.06, 95% CI: 1.02 to 1.10, p=0.003, I^2=0%). It also appeared to be safer than antidepressant in terms of adverse effects. Methods used for RCTs were poor and the quality of evidence was graded 'low' or 'moderate'. These findings indicate that the use of HM as a monotherapy might have potential benefits in MDD treatment as an alternative to antidepressant. However, considering the methodological quality of included RCTs, the clinical evidence is uncertain. Further well-designed RCTs are required to confirm these findings.

Key Words: Major depressive disorder, Herbal medicine, Antidepressant, Meta-analysis, Complementary Integrative medicine

Copyright © 2022 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

주요우울장애(Major Depressive Disorder, MDD)는 조증이나 경조증의 삽화 없이 오직 우울한 기분, 흥미나 즐거움의 감소, 체중감소, 수면장애, 피로, 무가치감, 집중력 저하, 반복되는 죽음에 대한 생각 등의 증상을 특징으로 하는 주요우울삽화만이 일회성 혹은 반복적으로 나타나는 경우를 말한다[1]. 2001년부터 2008년까지의 전 세계 MDD 유병률은 2~21%로, 국가별로 아시아에서는 낮았고 서유럽에서는 높았다[2]. 보건복지부에서 발표한 2021년 국내 정신건강실태조사에 따르면 MDD의 평생 유병률은 7.7%로, 니코틴 사용장애 및 불안장애와 유사하다[3]. 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 MDD는 자살로 이어질 수 있다[4]. 2019년 국내 자살률은 경제협력개발기구(OECD) 국가 중 1위로, MDD는 자살의 주요 원인이다[5]. 특히 코로나 19와 같은 감염재난은 MDD의 발생을 증가 시킬 수 있다. 2020년 세계적으로 MDD를 앓고 있는 환자는 추정 유병률보다 27.6% 높았다[6]. 2021년 발표된 코로나19 관련 국민 정신건강 실태조사에서 우울증 위험군이 5명 중 1명(약 18.1%)으로 나타났으며, 특히 자살 생각은 16.3%로 2019년보다 약 2.5배 증가했다[7].

MDD의 주요 치료법은 항우울제와 같은 약물치료와 인지행동치료와 같은 비약물요법이다[8]. 항우울제는 MDD 치료에 가장 흔히 사용되는 치료법이지만 여러 제한점을 가지고 있다. 항우울제는 구역 및 구토, 위장관 출혈, 간독성, 과민반응, 체중증가, 대사장애 등 다양한 부작용을 지닌다[9]. 항우울제에 반응하지 않는 10~30%의 환자가 존재하며[10], 서로 다른 계열의 항우울제를 2가지 이상 사용하여 적절하게 치료하였음에도 반응이 부적절한 경우는 '치료저항성 우울증'으로 정의한다[11]. 항우울제는 뇌혈관장벽과 태반을 통과하기 때문에, 임산부가 복용할 시 태아의 뇌 기능 발달에 영향을 미칠 수 있다[12]. 소아청소년에게 항우울제를 투여할 경우에는 자살사고 및 자살 시도를 야기할 수 있다[13]. 고령의 MDD 환자에서 항우울제의 치료 반응률은 일반 성인에 비해 낮으며[14], 노인 및 중년에서 항우울제 등 정신과 약물의 다약제복용은 낙상 위험을 유의하게 증가시킨다[15]. 정신건강의학과 진료에 대한 사회적 낙인이 존재하며, 이를 의식할수록 항우울제의 복용 순응도는 낮아진다[16]. 한편 인지행동치료는 시간과 비용이 많이 소요되고, 대화를 통해 진행되므로 접근성이 낮아 활용이 어렵다는 한계점이 존재한다[17]. 그러므로 기존 우울증 치료법의 한계점을 보완하는 부작용이 적고 효과적인 치료법을 찾기 위하여 한약, 침, 심신중재 등의 보완통합치료(Complementary and Integrative Medicine, CIM)에 대한 관심이 높다[18]. 비록 근거가 제한적이지만 한약 및 침 치료를 우울증 치료에 적용한 많은 연구들이 있다[19,20].

한약은 CIM의 대표적인 치료법으로 동아시아 지역에서 수천 년 동안 다양한 질병 치료에 사용되었다. 한의학의 울증(鬱證)은 MDD와 유사하며 원인은 정지불서(情志不舒), 칠정소상(七情所傷), 외감(外感), 음식내상(飮食內傷) 등으로 특히 정지소상(情志所傷)이 주요 원인이다[21]. MDD의 한약 치료 효과에 대한 다양한 연구들이 있다. 메커니즘 연구로는 신경전달물질 활성화 및 우울증 관련 신경호르몬 분비 억제 등의 효과를 통해 항우울 효과를 나타낸 동물 연구가 있고[22], 체계적 문헌고찰로는 변증에 따른 한약 처방의 효능을 분석한 Yeung (2015)[23]의 연구와 다양한 연구설계 별로 한약 처방의 효능을 분석한 Wang (2019)[24]의 연구가 있다. 이 외에도 일본에서 진행된 가미귀비탕(加味歸脾湯)의 효능 연구[25]와 국내에서 진행된 다양한 한약 치료의 관찰 연구[26]도 존재한다. 2016년에는 우울증 한의 표준임상진료지침이 발표된바 있다[27].

선행 연구에서 MDD의 한약 치료에 대한 체계적 문헌고찰을 시행하였지만 영어권 및 중국 검색원만 포함하여 한국 및 일본의 연구는 검토하지 않았고, 치료 중재에 중성약 등 한국 임상 현실에 적합하지 않은 한약 처방이 포함되어 있으며, 최종검색일(2018년 4월) 이후 시간이 경과하여 최신 연구의 반영이 필요했다. 부작용으로 항우울제를 복용할 수 없거나, 항우울제의 기대 효과가 나타나지 않거나, 항우울제 투여가 제한되는 상황이거나, 정신건강의학과 진료를 원치 않거나, 항우울제 복용을 원치 않는 경우에 적절한 대안이 필요하다. 그러므로 본 연구에서는 항우울제의 대안으로서 한약을 사용할 수 있는가에 대한 임상적 질문의 답을 찾기 위해 한약 단독치료의 효과와 안정성을 항우울제와 비교하는 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 문헌 검색

영문 검색 사이트인 MEDLINE (via Pubmed), EMBASE (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Allied and Complementary Medicine Database (AMED)와 중국 문헌 검색 사이트인 Chinese National Knowledge Infrastructure Database (CNKI)와 일본 문헌 검색 사이트인 Citation Information by NII (CiNii) 그리고 국내 문헌 검색 사이트인 전통의학포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 과학기술지식인프라(SCIENCEON) 등 총 11개의 검색원에서 검색을 시행하였다. 2015년 7월 31일까지의 문헌들은 기 개발된 우울증 한의임상진료지침의 한약 단독 치료 연구를 포함하였고[27], 본 문헌 고찰의 검색기한은 2015년 8월 이후부터 2021년 7월 19일이었다(Appendix 1).

2. 문헌 선정 및 배제기준

연구 설계 유형은 무작위 대조 임상 연구(Randomized Controlled Trial, RCT)만을 포함하고 증례 보고, 단면조사 연구, 사전연구 및 타당성 연구, 단순 리뷰, 기전 및 실험연구는 제외하였다. 연구 대상은 MDD로 진단된 20세 이상의 성인만 포함하고 이 외에 성별, 인종에 제한을 두지 않았다. MDD 진단기준이 제시되지 않거나 명확하지 않은 경우는 제외하였으며 조현병, 망상장애 등 심각한 정신장애가 동반된 경우는 배제하였다. 치료군 중재는 한약 단독치료 연구만을 포함하였으며 한국 임상 현실에 적합한 처방을 선정하기 위하여 우울증 한의표준임상진료지침과 한방신경정신과 교과서에 수록된 처방을 포함하였다. 주요우울장애와 대응되는 한의학적 병명이 없으므로, 주요우울장애와 유사한 증상을 포함하는 울증(鬱證)의 한방신경정신과 사용처방을 참고하였다. 우울증 한의표준임상진료지침에 포함된 단치소요산(丹梔逍遙散), 감맥대조탕(甘麥大棗湯), 귀비탕(歸脾湯), 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 시호소간산(柴胡疎肝散), 소요산(逍遙散) 및 울증(鬱證)의 변증시치에 포함된 반하후박탕(半夏厚朴湯), 월국환(越鞠丸)을 사용한 연구를 포함하였다. 한약의 제제는 탕, 산, 환, 캡슐 등 모든 제형을 포함하였다. 한약과 위약을 병용한 경우는 포함하였으나 침, 뜸과 같은 기타 한의 치료가 복합적으로 사용된 경우는 배제하였다. 대조군 중재는 항우울제 또는 위약을 사용한 경우를 포함하였다. 포함기준 외의 기타 한약이 사용된 경우는 배제하였다. 평가척도는 Hamilton depression scale (HAMD), Zung Self-rating depression scale (SDS), Clinical Global Impression (CGI), 총유효율(Total effective rate, TER) 등 우울증 관련 척도를 사용한 연구만을 포함하였다. 주요 평가지표로 HAMD를 사용하였고, 이차 평가지표로 TER을 사용하였다.

3. 문헌 선별

6명의 연구자(HB Seung, HJ Kwon, NJ Park, DW Kim, JE Kwon, SH Kim)가 개별적으로 진행하였으며 각자 검색된 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였다. 의견이 일치하지 않을 경우 2명 연구자 간의 합의를 거쳤으며, 이견이 좁혀지지 않는 경우 대표 연구자(SH Kim)에게 자문하여 최종 포함 여부를 결정하였다. 검색된 문헌의 서지사항을 서지 관리 프로그램인 Endnote X 9.3 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA)을 활용하여 반입한 후 엔드노트의 중복제거 기능을 통해 중복문헌을 제거한 후 수기 검색을 시작하였다. 1차 제거된 문헌을 대상으로 문헌의 제목과 초록을 확인하고 선정 기준에 해당하지 않는 논문을 2차로 배제하였다. 이후 포함된 문헌의 전문을 입수하여 검토 후 최종 문헌을 선정하였다.

4. 자료 추출 및 분석

Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA, USA) 프로그램을 사용하여 5명의 연구자(HB Seung, HJ Kwon, NJ Park, DW Kim, JE Kwon)가 자료를 추출하고 추출된 자료를 교차 검토하였다. 추출항목은 최종 선정된 연구들의 연구대상자 수, 진단 기준, 우울증 유형 및 심각도, 중재 방법, 중재 기간, 추적조사, 평가지표, 결과, 이상반응이었다. 자료가 누락된 경우 자료의 획득을 위해 해당 논문의 교신저자에게 이메일을 통해 연락하였다. 검토한 내용이 불일치할 경우 제3의 연구자(SH Kim)에게 자문하여 합의를 거쳐 최종 결정하였다.

5. 문헌의 질 평가

독립된 2명(HB Seung, HJ Kwon)의 연구자가 코크란 비

뚤림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 사용하여 세부 항목을 평가하였다[28]. RoB 평가 항목으로는 선택 비뚤림(무작위 배정순서 생성, 배정 순서의 은폐), 실행 비뚤림(연구참여자에 대한 눈가림, 연구자에 대한 눈가림) 결과확인 비뚤림(평가자에 대한 눈가림), 탈락 비뚤림(불충분한 결과자료), 보고 비뚤림(선택적 보고) 및 그 외 비뚤림이 있다. 각 영역에 대하여 비뚤림 위험이 높음(High risk of bias), 비뚤림 위험이 낮음(Low risk of bias), 비뚤림 위험이 불확실함(Unclear risk of bias)으로 판단하였다. 의견이 불일치할 경우 제3의 연구자(SH Kim)에게 자문하여 합의를 거쳐 최종 결정하였다.

6. 자료 합성

이분형 변수의 경우 비교위험도(Relative Risk, RR)를, 연속형 변수의 경우 평균차(Mean Difference, MD) 또는 표준화 평균차(Standardized Mean Difference, SMD)와 95% 신뢰구간(Confidence Interval, CI)을 이용하였다. 메타분석의 평균 차이를 나타내는데 주요 척도인 HAMD 척도에서 다양한 척도(HAMD 17 or 24)가 사용되어 SMD를 사용하였다. 포함된 한약 처방이 다르고 치료 기간 및 대조군도 다양하므로 이와 같은 임상적 이질성을 고려하여 포함된 개별 연구의 효과추정치를 random effect model를 사용하여 사후 분석하였다. 같은 중재와 대조군을 사용한 연구의 효과를 요약 및 합성하기 위하여 Review Manager software version 5.4 (Copenhagen, The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration, 2020)를 이용하였다. 포함된 처방의 종류에 따라 하위 그룹 분석을 시행하였다.

7. 출판편향

메타분석에 포함된 논문이 10편 이상인 경우 funnel plots을 이용하여 출판편향을 평가하였다.

8. 근거 수준 평가

Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) 방법론을 사용하여 메타분석에 포함된 문헌들의 근거 수준을 평가하였다[29]. 결과평가지표별 메타분석 결과를 GRADEpro GDT 웹사이트에 입력하고 GRADE 방법론에 따라 비뚤림 위험, 비정밀성, 비직접성, 비일관성 및 출판편향 등을 평가하였으며 이에 따라 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 효과의 크기, 양-반응 관계, 교란변수효과이다.

III. 결과

1. 문헌 선정

업데이트 검색을 통해 총 11,120개의 문헌이 검색되었다. 중복된 논문 1,451개를 제외한 9,669편의 논문에 대해 제목과 초록을 먼저 검토하여 대상, 중재, 및 연구의 설계가 선정기준에 부합하지 않는 문헌을 배제하고 334편의 문헌을 1차 선별하였다. 1차 선별된 논문의 전문을 검토하여 RCT가 아닌 연구(n=58), 연구 대상이 주요우울장애가 아닌 연구(n=24), 진단기준이 기술되지 않은 연구(n=4), 시험군 및 대조군의 중재가 한약 및 양약이 아닌 연구(n=35), 시험군 및 대조군의 중재가 한약, 양약, 위약 외의 처치와 병용된 연구(n=11), 사용된 한약에 대한 구체적 정보가 없는 연구(n=69), 치료 기간이 서술되지 않은 연구(n=1), 연구 결과가 불충분하게 서술된 연구(n=1)를 제외한 뒤 총 94편의 문헌을 선별하였다. 이때 기 개발된 우울증 한의임상진료지침의 한약 권고안에 포함된 39개의 연구를 더하여 총 133편의 문헌이 2차 선별되었다. 2차 선별된 논문들의 원문을 검토하여 시험군의 중재가 한약과 항우울제의 복합치료인 연구(n=51)와 갱년기 우울증 연구(n=25), 주산기 우울증 연구(n=9), 중풍 후 우울증 연구(n=20)를 제외하고 최종적으로 28편의 논문을 선정하였다. 선정된 논문 28편은 모두 중국에서 연구가 시행되었다(Fig. 1).

2. 선정된 문헌의 특징

포함된 연구들의 피험자 수, 성별과 연령, 우울증 진단기준, 변증, 치료군 처방 및 대조군의 항우울제 종류, 평가도구에 대해 아래와 같이 기술하였다(Table 1).

1) 연구 대상의 특징

3-arm study가 1편, 한약-위약과 항우울제-위약을 사용한 연구가 2편, 그리고 각각 한약과 항우울제를 단독으로

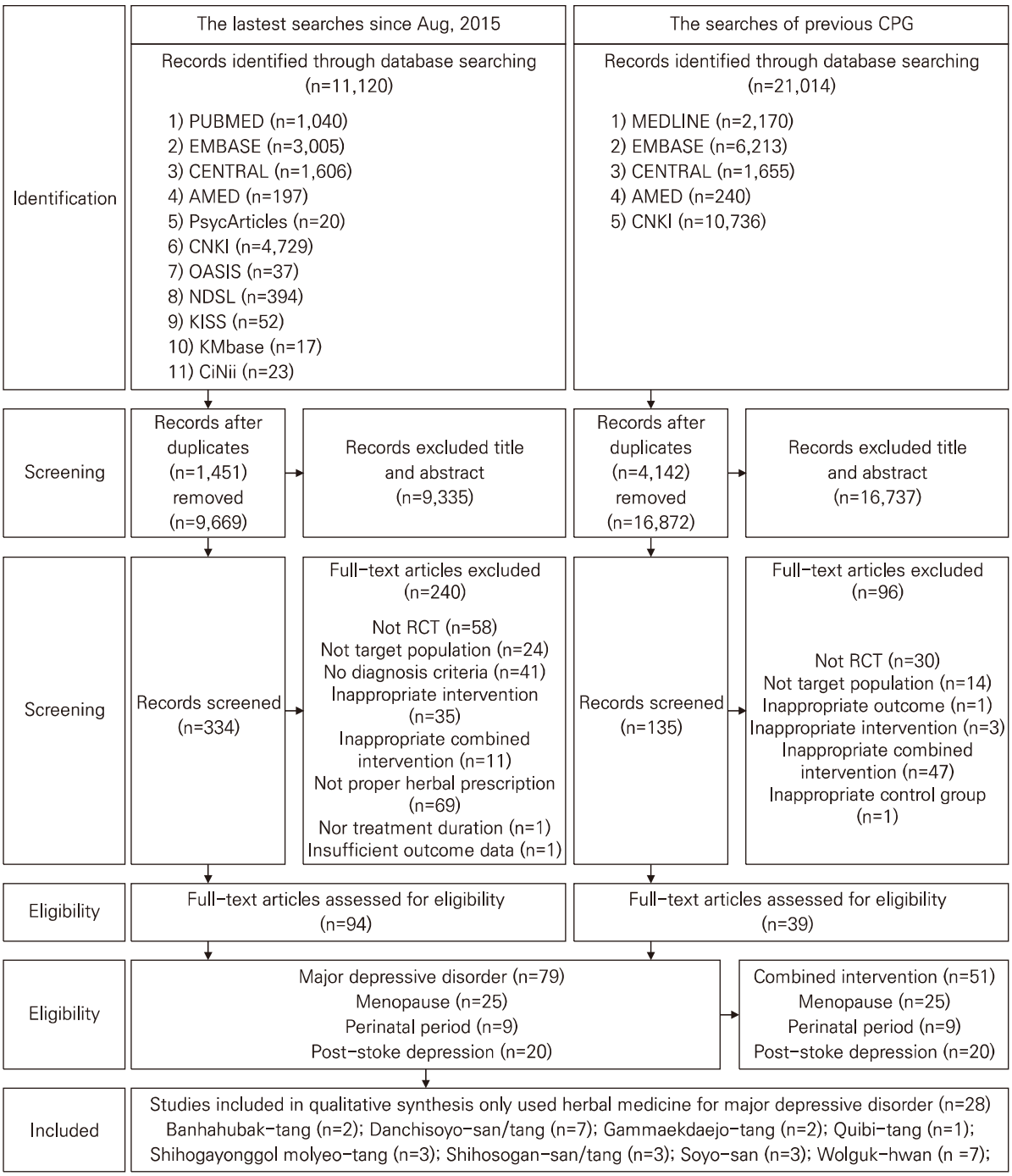


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

사용한 연구가 25편이었다. 연구 대상자는 22명부터 444명까지 다양했으며, 평균 86명이었다. 연구대상자의 연령은 한약 치료군에서 최소 33.60±10.75세에서 최대 68.38±4.40세였으며, 항우울제 대조군에서 최소 34.70±11.23세에서 최대 68.85±4.48세였다.

2) 진단 기준 및 변증 도구

MDD 진단에 가장 많이 사용된 도구는 Chinese Classifi-

Table 1. Characteristics of Included Study

First Author (year)	Sample size (male/female)	Mean age (range) (years)	Diagnostic tool (severity criteria for inclusion)	Pattern identification (criteria of diagnosis)	Treatment intervention† (A)	Control intervention (B)	Duration (F/U)	Outcome measurements
Li[30] (2014)	(A) 35 (21/14) (B) 35 (19/16)	(A) 43.2±3.5 (B) 42.3±3.6	CCMD-3 (HAMD ≥8)	Qi counterflow, Qi stagnation, Phlegm syndrome (TCM diagnosis)	modified Banhahubak-tang 250 mL tid	Venlafaxine 25 mg qd (1st week) 50∼225 mg tid (2nd∼4th week)	6 weeks	① HAMD-24: (A) > (B)+ ② TER (HAMD): (A) > (B)*
Gu[31] (2016)	(A) 334 (100/234) (B) 110 (37/73)	(A) 45.20±13.03 (B) 44.14±13.48	CCMD-3	Qi depression and Phelgm stasis, internal harassment of Qi depression (TCMDEC BCTCMWMD)	modified Banhahubak-tang 4 pill tid & placebo antidepressant qd	Fluoxetine 20 mg qd & placebo modifieid Banhahubak-tang 4pill tid	6 weeks	① HAMD: N.S ② HAMA: (A) > (B)+ ③ TCM symptom score: (A) > (B)+ ④ TER (HAMD): N.S ⑤ TCM symptom ER: N.S ⑥ CGI-GI: N.S
	(A) 334 (100/234) (B) 111 (30/81)	(A) 45.20±13.03 (B) 43.39±13.15				placebo antidepressant qd & placebo modifieid Banhahubak-tang 4pill tid		① HAMD: (A) > (B)+ ② HAMA: (A) > (B)+ ③ TCM symptom score: (A) > (B)+ ④ TER (HAMD): (A) > (B)+ ⑤ TCM symptom ER: (A) > (B)+ ⑥ CGI-GI: (A) > (B)+
Wang[32] (2001)	(A) 34 (9/25) (B) 27 (7/20)	(A) 44.79±12.91 (B) 43.00±14.73	CCMD-2-R	NA	Danchisoyo-san bid	Fluoxetine 20∼40 mg qd	6 weeks	① SDS: (A) > (B)* ② TER (SDS): N.S
Tian[33] (2011)	(A) 48 (15/33) (B) 48 (23/25)	37.36±6.37	CCMD-3	NA	modified Danchisoyo-tang 200 mL bid	Flupentixol and Melitracen 25∼50 mg bid	12 weeks	① TER (SDS): N.S
Dou[34] (2012)	(A) 50 (24/26) (B) 50 (23/27)	(A) 56.34±18.40 (B) 55.21±17.49	CCMD-3 (HAMD ≥17)	NA	modified Danchisoyo-san 500 mL bid	Sertraline 50 mg qd	8 weeks	① HAMD: (A) > (B)+ ② SDS: (A) > (B)+ ③ TER: N.S
Yang[35] (2015)	(A) 30 (11/19) (B) 29 (14/15)	(A) 36.2±7.24 (B) 34.9±5.14	ICD-10 (18≤HAMD<35)	NA	Danchisoyo-san bid	Flupentixol and Melitracen 10 mg qd	4 weeks	① HAMD: (A) > (B)* ② TER: (A) > (B)*
Hu[36] (2017)	(A) 32 (7/25) (B) 32 (8/24)	(A) 51.56±11.51 (B) 53.59±10.97	ECDTADGH (7≤HAMD-17<24)	Liver depression and Qi stagnation (TCMDEC)	modified Danchisoyo-san 210 mL tid	Flupentixol and Melitracen qd	4 weeks	① HAMD-17: N.S ② HAMA: N.S ③ PSQI: N.S ④ TCM Syndrome score: N.S ⑤ TER (HAMD): N.S
He[37] (2019)	(A) 46 (B) 46	42.6±11.3	ICD-10 (HAMD ≥17)	NA	Danchisoyo-san bid	Sertraline 50 mg qd	8 weeks	① HAMD: N.S ② SDS: N.S ③ TER: N.S

Table 1. Continued 1

First Author (year)	Sample size (male/female)	Mean age (range) (years)	Diagnostic tool (severity criteria for inclusion)	Pattern identification (criteria of diagnosis)	Treatment intervention† (A)	Control intervention (B)	Duration (F/U)	Outcome measurements
Su[38] (2019)	(A) 95 (27/68) (B) 96 (29/67)	(A) 42±12 (B) 44±13	DSM-IV (20≤HAMD≤35)	depressed Qi transforming into fire	Danchisoyo-san 10 g bid & placebo Sertraline	Sertraline 50 mg qd & placebo Danchisoyo-san	8 weeks (12 weeks)	①HAMD-24: N.S ②HAMA: N.S ③TER (HAMD): N.S ④CGI-EI: N.S
Xu[39] (2011)	(A) 35 (21/14) (B) 35 (22/13)	(A) 47.4±15.3 (B) 46.5±14.1	DSM	NA	modified Gammaekdaejo-tang bid	Fluoxetine 20 mg qd	6 weeks	①HAMD: N.S ②TER (HAMD): N.S ③TESS: (A)>(B)$^{+}$
Zhao[40] (2012)	(A) 16 (6/10) (B) 15 (7/8)	(A) 45.19±11.70 (B) 45.20±8.14	DSM- IV (HAMD-17≥16)	NA	modified Gammaekdaejo-tang 100 mL bid	Citalopram 20 mg qd	6 weeks	①HAMD-17: (A)>(B)* ②TER (HAMD): N.S
Zhu[41] (2014)	(A) 30 (12/18) (B) 30 (13/17)	(A) 40.83±11.86 (B) 44.83±12.65	CCMD-3 (HAMD-24≥18)	NA	modified Gwibi-tang bid	Fluoxetine 20 mg qd	6 weeks	①HAMD-24: N.S ②TCM symptom score: N.S ③TER (HAMD): N.S ④TCM symptom ER: N.S
Zhang[42] (2010)	(A) 32 (13/19) (B) 31 (11/20)	(A) 36 (B) 39	CCMD-3 (HAMD-17≥20)	NA	Shihogayonggolmolyeo-tang bid	Paroxetine 20 mg qd	6 weeks	①HAMD-17: N.S ②SDS: N.S ③SAS: N.S ④TER (HAMD): N.S
Zhang[43] (2014)	(A) 33 (17/16) (B) 33 (17/16)	48.7	CCMD-3 (HAMD≥20)	NA	Shihogayonggolmolyeo-tang 150 mL bid	Paroxetine 1 pill qd	60 days	①HAMD: (A)>(B)* ②SDS: (A)>(B) * ③TER: N.S
Zhang[44] (2020)b	(A) 30 (4/26) (B) 30 (10/20)	(A) 40.30±15.05 (B) 41.87±15.30	CCMD-3, DSM-5 (8≤HAMD-17≤24)	lesser Yang Qi depression, heat harassing the Heart spirit	Shihogayonggolmolyeo-tang bid	Setraline 50∼200 mg qd	8 weeks	①HAMD-17: N.S ②TCM syndrome total score: (A)>(B)$^{+}$ ③Main symptoms of depression: N.S ④TER (HAMD): N.S ⑤TCM syndrome ER: (A)>(B)*
Wang[45] (2013)	(A) 40 (18/22) (B) 40 (21/19)	(A) 33.60±10.75 (B) 34.70±11.23	CCMD-3 (HAMD-17≥17)	NA	Shihosogan-san 200 mL bid	Paroxetine 10∼40 mg qd	6 weeks	①HAMD-17: N.S ②TER (HAMD): NR ③TESS: (A)>(B)$^{+}$
Shao[46] (2016)	(A) 15 (8/7) (B) 13 (7/6)	(A) 37.4±7.53 (B) 36.7±7.61	CCMD-3 (HAMD-24≥20)	constrained mood, Liver depression and Qi stagnation (NCIMTCM-2)	Shihosogan-san 400 mL bid	Fluoxetine 20 mg qd	6 weeks	①HAMD-24: N.S ②TER (HAMD): N.S ③Recurrence rate: (A)>(B)*
Zhang[47] (2016)	(A) 43 (22/21) (B) 43 (22/21)	(A) 34.18±4.15 (B) 34.19±4.13	CCMD-3 (HAMD≥17)	Liver Qi depression	Shihosogan-tang	Paroxetine 10∼40 mg qd	6 weeks	①HAMD: (A)>(B)$^{+}$ ②TER (HAMD): (A)>(B)*

Table 1. Continued 2

First Author (year)	Sample size (male/female)	Mean age (range) (years)	Diagnostic tool (severity criteria for inclusion)	Pattern identification (criteria of diagnosis)	Treatment intervention † (A)	Control intervention (B)	Duration (F/U)	Outcome measurements
Zhang[48] (2012)	(A) 30 (12/18) (B) 30 (10/20)	(A)40.86±11.16 (B)41.60±11.03	CCMD-3 (20≤HAMD-24≤35)	NA	Soyo-san 150 mL bid	Sertraline 50 mg qd	8 weeks	①HAMD-24: N.S ②TER (HAMD): N.S
Chen[49] (2016)	(A) 30 (9/21) (B) 30 (13/17)	(A) 35.5±2.7 (B) 35.9±4.8	CCMD-3 (HAMD≥10)	Liver depression and Spleen deficiency (GDTCDIMTCM)	modified Soyo-san tid	Fluoxetine 1 pill qd	8 weeks	①HAMD: (A)>(B)$^{+}$ ②TCM symptom score: (A)>(B)$^{+}$ ③TER (HAMD): (A)>(B)* ④TCM symptom ER: (A)>(B)*
Zheng[50] (2021)	(A) 73 (23/50) (B) 72 (22/50)	(A) 35.47±10.23 (B) 34.14±9.78	DSM- IV (8≤HAMD≤20)	Liver depression and Spleen deficiency (GDTCDIMTCM)	Soyo-san bid	Flupentixol and Melitracen 1 pill qd	4 weeks (8 weeks)	①HAMD: (A)>(B)* ②HAMA: (A)>(B)$^{+}$ ③TER (HAMD): N.S ④HAMA ER: N.S ⑤TCM symptom ER: (A)>(B)$^{+}$
Pan[51] (2008)	(A) 13 (5/8) (B) 11 (4/7)	NR	CCMD-3 (HAMD-17≥7)	Liver Qi depression (TCMIM)	modified Wolguk-hwan 6 g bid	Fluoxetine 20 mg qd	4 weeks	①HAMD -17: N.S ②SDS: N.S ③TER (HAMD): N.S ④TCM symptom ER: N.S
Li[52] (2010)	(A) 35 (11/24) (B) 34 (11/23)	(A) 43.61±5.24 (B) 44.32±4.55	CDCMDC (20≤HAMD-24<35)	NA	modified Wolguk-hwan 150 mL or 9 g bid	Fluoxetine 20～40 mg qd	6 weeks	①HAMD-24: (A)>(B)$^{+}$ ②TER (HAMD): N.S
Mi[53] (2011)	(A) 30 (18/12) (B) 30 (13/17)	(A) 62.8 (B) 62.3	MPRS	NA	modified Wolguk-hwan 6 g bid	Fluoxetine 20 mg qd	8 weeks	①HAMD-17: N.S ②TER (HAMD): N.S
Wang[54] (2012)	(A) 36 (16/20) (B) 36 (14/22)	(A) 66.32±4.26 (B) 63.31±4.45	CCMD-3 (HAMD-24≥20)	NA	modified Wolguk-hwan 9 g bid	Citalopram 10～40 mg qd	6 weeks	①HAMD-24: N.S ②TER (HAMD): N.S ③CGI-SI: N.S
Li[55] (2015)	(A) 40 (16/24) (B) 40 (19/21)	(A) 68.38±4.40 (B) 68.85±4.48	CCMD-3 (HAMD-24≥20)	NA	modified Wolguk-hwan 300 mL bid	Citalopram 10～40 mg qd	6 weeks	①HAMD-24: (A)>(B)* ②Anxiety, Somatization score: (A)>(B)* ③TER (HAMD): N.S
Li[56] (2016)	(A) 40 (16/24) (B) 40 (14/26)	(A) 49.3±12.64 (B) 48.05±13.54	CCMD-3 (HAMD-24≥20)	NA	Wolguk-hwan 300 mL tid	Doxepin 25～300 mg qd	8 weeks	①HAMD-24: (A)>(B)* ②SDS: (A)>(B)* ③TER (HAMD): N.S
Zhang[57] (2020)a	(A) 18 (5/13) (B) 18 (5/13)	(A) 45.17±3.26 (B) 43.39±3.51	CCMD-3 (HAMD-24≥20)	NA	Wolguk-hwan 12 g or 23 g qd & placebo Escitalopram	Escitalopram 5 mg bid & placebo Wolguk-hwan	4 weeks	①HAMD-24: N.S ②TCM Syndrome score: N.S ③TER (HAMD): N.S

Notes: '*' and '+' mean significant differences between two groups, $p<0.05$ and $p<0.01$, respectively. 'N.S' means no significant difference between two groups, $p>0.05$. '†' means the dosage (mL) listed in the table is total dose for a day. BCTCMWMD: basic and clinical traditional Chinese medicine and western medicine for depression, CCMD: Chinese classification of mental disorders, CDCMDC: classification and diagnostic criteria of mental disorders in China, CGI-EI: Clinical Global Impressions-Efficacy Index, CGI-GI: Clinical Global Impression-Global Improvement, CGI-SI: Clinical Global Impression - Severity and Improvement, DSM: Diagnostic Statistical Manual, ECDTADGH: expert consensus on the diagnosis and treatment of anxiety and depression in general hospitals, ER: Effective Rate, GDTCDIMTCM: guidelines for diagnosis and treatment of common diseases in internal medicine of traditional Chinese medicine, HAMD: Hamilton Depression Scale, MPRS: manual of psychiatric rating scales, NA: not applicable, NCIMTCM-2: new century second edition of internal medicine of traditional chinese medicine, NR: not reported, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, SAS: self-rating anxiety scale, SDS: self-rating depression scale, TCM: traditional Chinese medicine, TCMDEC: traditional Chinese medicine diagnosis and efficacy criteria, TCMIM: traditional Chinese medicine internal medicine, TER: Total Effective Rate, TESS: treatment-emergent signs and symptoms, ICD: international statistical classification of disease.

cation of Mental Disorders (CCMD)로 총 20편에서 사용되었다. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)는 5편의 연구에서, International Classification of Diseases (ICD)는 2편의 연구에서 사용되었다. 기타 중국 자체 진단 기준을 사용한 연구가 3편이었다.

총 10편에서 변증 진단을 시행하였으며 간기울결(肝氣鬱結), 간울비허(肝鬱脾虛)가 각각 2편으로 가장 많았고, 간울기체(肝鬱氣滯), 기울담조(氣鬱痰阻) 겸 울화내요(鬱火內搖), 기역(氣逆) 겸 기체(氣滯)와 담증(痰症), 정지불서(情志不舒) 겸 간울기체(肝鬱氣滯), 기울화화(氣鬱火化)와 소양기울(少陽氣鬱), 열요심신(熱搖心神)이 각각 1편이었다. 사용된 변증 진단 도구는 중의내과학상견병진료지남(醫內科常見病診療指南)과 중의병증진단료효표준(中醫病症診斷療效標準)이 각각 2편, 중의내과학(中醫內科學), 억울증중서의기초여임상(抑鬱症中西醫基礎與臨床), 중의내과학신세기 제2판(中醫內科學新世紀 第2版), 중의진단학(中醫診斷學)이 각각 1편이었다.

3) 연구 대상자 선정기준

MDD 진단 도구와 함께 대상자 선정기준으로 HAMD를 사용한 연구는 28편 중 23편이었다. 이 중 HAMD-17을 사용한 연구는 6편, HAMD-24를 사용한 연구는 8편이며, 나머지 11편에서는 HAMD 검사의 종류를 언급하지 않았다.

4) 한약 치료

한약 치료군에 사용된 처방명과 처방의 제형, 구성에 대해 분석하였다(Appendix 2). 가장 다용된 처방은 월국환(越鞠丸)과 단치소요산(丹梔逍遙散)으로 각각 7편의 연구가 있었고, 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 시호소간산(柴胡疎肝散), 소요산(逍遙散)은 각각 3편의 연구가 있었다. 반하후박탕(半夏厚朴湯)과 감맥대조탕(甘麥大棗湯)은 각각 2편, 귀비탕(歸脾湯)은 1편의 연구 결과가 있었다.

사용된 한약의 제형이 명시된 논문은 25편으로, 탕제가 17편으로 가장 많았고, 이후 캡슐과 과립, 수환(水丸)이 각각 2편, 그리고 환제가 1편이었다. 그 외에 첫 2주는 탕제로 복용하고 그 이후로는 환으로 제형을 변경한 연구가 1편 있었고, 3편의 논문에서는 처방 제형이 기록되지 않았다.

처방 구성 약재의 종류는 총 53가지였다(Appendix 3). 각 약재별 사용 빈도수를 분석한 결과, 감초(甘草)가 20회로 가장 많이 포함되었고, 시호(柴胡)와 복령(茯苓) 및 복신(茯神)이 14회, 치자(梔子), 천궁(川芎), 향부자(香附子)가 13회, 작약(芍藥)이 12회, 당귀(當歸)가 10회 사용되었다.

5) 대조군 치료

가장 많이 쓰인 항우울제는 Fluoxetine으로 9편에서 사용되었다. 그 다음으로 Sertraline이 5편, Flupentixol and Melitracen, Paroxetine이 각각 4편에서 사용되었다. 이 외에 Citalopram이 3편, Venlafaxine, Doxepin, Escitalopram이 각각 1편에서 사용되었다.

6) 치료 기간 및 추적조사

포함된 연구들의 치료 기간은 최소 4주에서 최대 12주였으며 평균 6.5주였다. 4주가 5편, 6주가 13편, 8주가 8편, 12주가 1편, 60일이 1편이었다. 추적 관찰을 시행한 연구는 2편으로 기간은 치료 종료 후 4주였다.

7) 평가도구

우울증 평가에 사용된 도구는 HAMD (17 or 24), TER, SDS, CGI였다. 기타 불안(HAMA, SAS), 불면(PSQI), 중의 증후척도를 사용한 연구들이 있었다.

3. 비뚤림 위험 평가

선택 비뚤림 영역에서 무작위 배정방식에 대해 난수표를 사용한 연구 5편과 무작위 추첨방식을 이용한 연구 1편에 대해 '낮음'을 부여하였다. 난수표를 사용하지 않은 연구와 내원 순서에 따라 배정을 한 3편에 대해서는 '높음'으로 평가하였다. 또한, 배정순서 은폐와 관련하여 무작위 배정 후 봉투법을 사용한 연구 1편에 대해 '낮음'을, 개방형 무작위 방법을 사용하여 은폐하지 않은 2편의 연구에 대해 '높음'을 부여하였다. 실행 비뚤림 영역에서 한약 및 항우울제 위약을 사용한 2편에 대해서는 '낮다'로 평가하였다. 맹검 여부가 제시되지 않은 나머지 26편에 대해서는 제형이 명확하게 구별되는 한약과 항우울제의 중재 특성을 고려하였을 때 눈가림이 불가능하다고 판단하여 비뚤림 위험이 '높다'고 평가하였다. 결과 확인 비뚤림 영역에서 참여한 모든 연구자 또는 연구 평가자의 맹검이 이루어졌음을 언급한 2편에 대해 '낮음'을 부여하였고, 척도 평가에 대한 교육을 받은 주치의가 평가자로 참여한 연구 1편에 대해서는 '높음'을 부여하였다. 탈

락 비뚤림 영역에서 결측치가 없는 26편에 대해 '낮다'고 평가하였으며, 결측치가 존재하나 양 군에서 유사한 수의 환자가 탈락한 1편에 대해서도 '낮다'고 평가하였다. 전체 탈락한 환자의 수만을 제시하여 각 군에 몇 명의 탈락자가 있었는지 알 수 없는 1편에 대해서는 '높다'고 평가하였다. 보고 비뚤림 영역에서는 포함된 모든 연구가 프로토콜에 따라 연구를 진행했다는 기록이 없으므로 '불확실'하다고 평가하였다. 그 외 비뚤림에 대해서는 기준선의 불균형, 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해의 상충 등을 고려하였으며 포함된 모든 연구에서 추가 비뚤림의 가능성에 대한 여지가 있으나 평가할 만한 충분한 정보가 없는 경우가 많아 '불확실'로 평가하였다(Fig. 2).

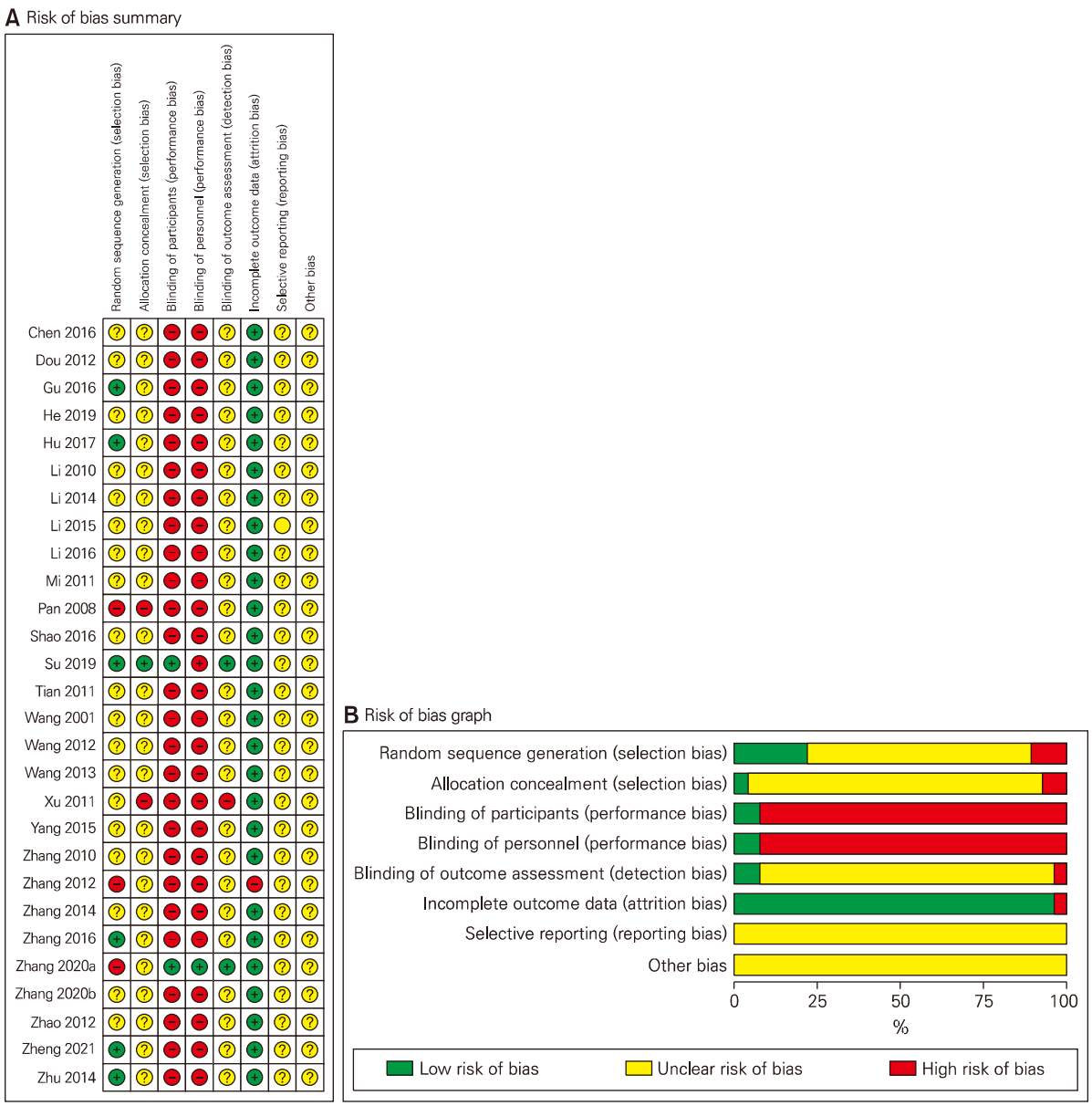


Fig. 2. (A) Risk of bias summary. Low, unclear, and high risk, respectively, are represented with the following symbols: "+", "?", and "-". (B) Risk of bias graph. Review of authors' judgments about each risk-of-bias item presented as percentages across all included studies.

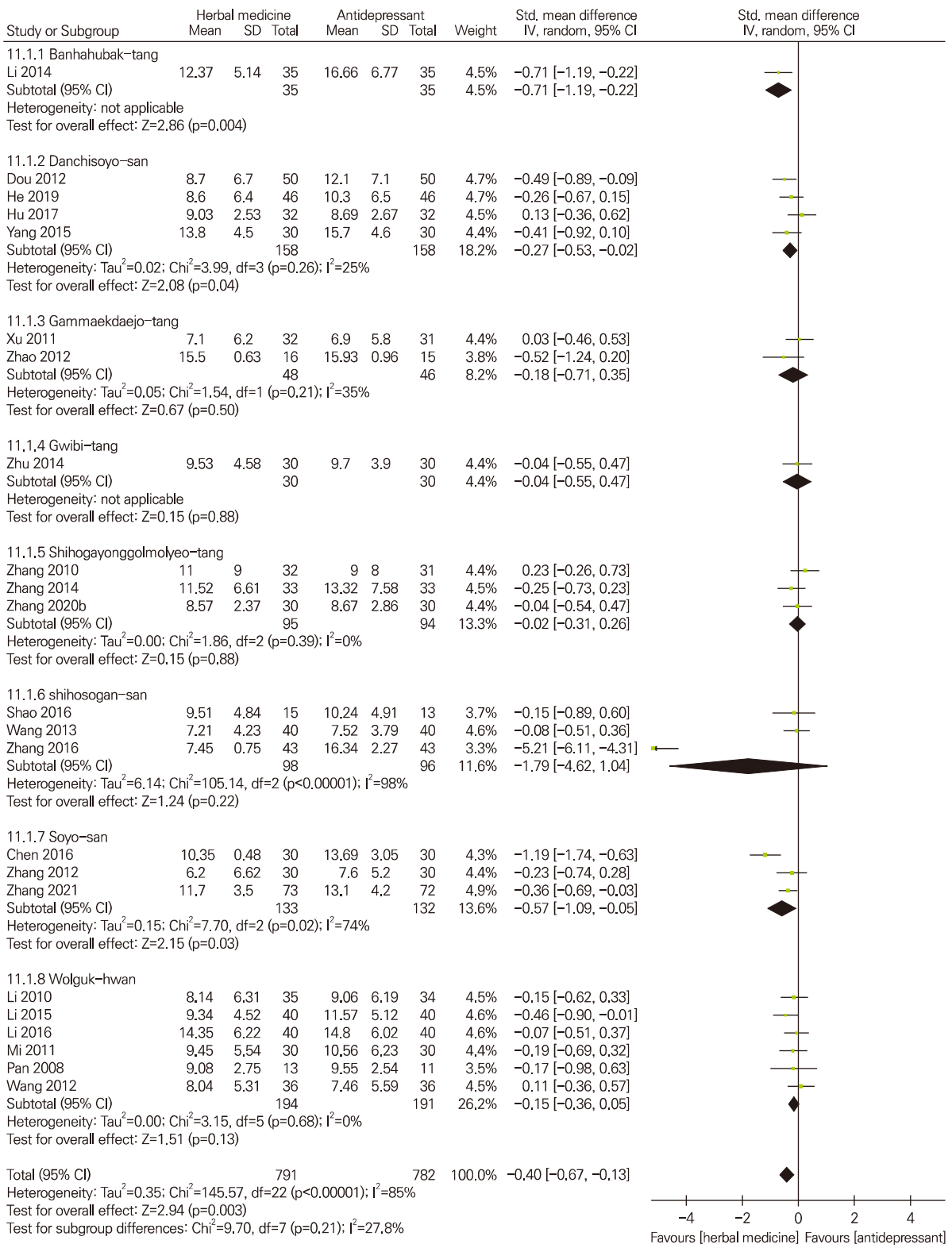


Fig. 3. Forest plots for comparison of HAMD scores between herbal medicine and antidepressant. Subgroup analysis according to types of herbal medicine.

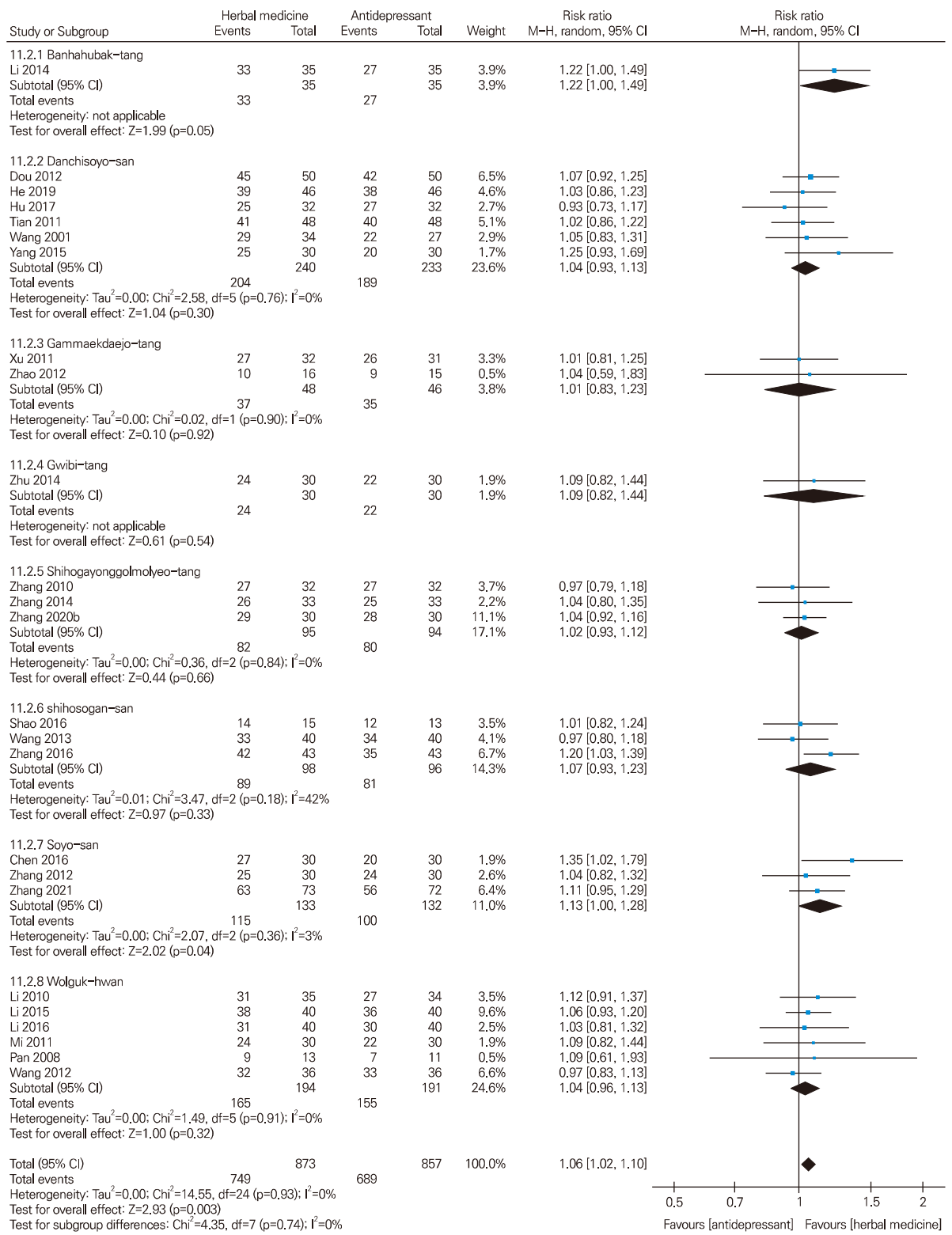


Fig. 4. Forest plots for comparison of effective rate between herbal medicine and antidepressant. Subgroup analysis according to types of herbal medicine.

4. 효과 평가

HAMD를 척도로 사용한 연구 23편, TER을 사용한 연구 25편에 대해 메타분석을 시행하였다. 중재군에서 사용된 처방별로 하위 그룹 분석을 시행하였다.

1) HAMD

23편 연구들(n=1573)에 대한 메타분석 결과, 한약 치료군은 항우울제군보다 통계적으로 유의하게 HAMD 점수를 개선했다(MD=-0.40, 95% CI: -0.67 to -0.13, p=0.003, I^2=85%). 하위 그룹 분석에서 반하후박탕(半夏厚朴湯), 단치소요산(丹梔逍遙散), 소요산(逍遙散) 치료군에서 항우울제군보다 HAMD 척도가 유의하게 개선되었다(Fig. 3).

위약을 사용한 Gu (2016)[31]의 연구에서 한약과 항우울제 위약 치료군은 항우울제와 한약 위약 대조군보다 유의하게 HAMD 척도를 개선하지 못했지만, 항우울제 위약과 한약 위약 대조군보다는 HAMD 척도를 유의하게 개선하였다.

2) TER

25편의 연구들(n=1730)에 대한 메타분석 결과, 항우울제 대조군보다 한약치료군이 통계적으로 유의하게 TER 척도를 개선하였다(RR=1.06, 95% CI: 1.02 to 1.10, p=0.003, I^2=0%). 하위 그룹 분석에서 소요산(逍遙散) 치료군이 항우울제군보다 TER 척도를 유의하게 개선하였다(RR=1.13, 95% CI: 1.00 to 1.28, p=0.04, I^2=3%) (Fig. 4).

5. 이상반응 평가

이상반응을 보고한 연구 21편 중 이상반응이 발생한 환자 수를 명시한 연구가 18편이었으며, Treatment Emergent Symptom Scale (TESS)를 사용한 연구가 2편, 기타 1편 연구에서는 이상반응 증상의 구체적 명수를 표시되지 않았다(Table 2). 각 군 별 이상 반응 보고 수에 따른 발생률에 대해 메타 분석을 시행하였다.

16편의 연구들(n=1181)에 대한 메타분석 결과, 한악치료군은 항우울제군에 비하여 이상반응 발생률이 유의하게 낮았다(RR=0.18, 95% CI: 0.13 to 0.26, p<0.00001, I^2=0%). 하위 그룹 분석 결과, 단치소요산(丹梔逍遙散)과 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)에서 유의하게 이상반응 발생률이 낮았다(Fig. 5). 이 중 7편의 연구에서는 한약 치료군에서 이상반응 보고가 없었다. TESS를 사용한 연구 2편에서 한약 치료군의 이상반응이 항우울제 대조군보다 모두 유의하게 낮았다.

한약치료군의 이상반응은 소화기계(구건, 구고, 구역, 식욕 저하, 소화불량, 연변, 설사, 변비), 신경계(어지럼증, 두통), 정신계(불면, 흥분), 전신증상(발한, 피로)이었고, 항우울제군의 이상반응은 소화기계(구건, 구토, 구역, 변비, 설사, 식욕 저하) 정신계(안절부절못함, 흥분, 불면), 시야 흐림, 신경계(손 떨림, 졸림, 어지럼증, 두통), 순환계(심계항진), 비뇨기계(성기능저하), 전신증상(피로, 가려움, 발한)이었다.

6. 출판편향

HAMD와 TER에 따른 funnel plot을 확인한 결과 대칭을 보이고 있으므로 출판 편향은 관찰되지 않았다(Fig. 6).

7. 근거 수준 평가

처방 별 하위 그룹 분석을 한 결과 근거 수준은 '매우 낮음(low)'에서 '중등도(moderate)'였다(Table 3). 근거 수준의 하향의 주요 원인은 선택 비뚤림과 실행 비뚤림으로 인한 높은 비뚤림 위험과 포함된 연구 대상자의 수가 400명 이하이거나 효과 크기의 95% 신뢰구간이 효과없음을 포함하여 비정밀성이 높은 것이었다.

Ⅳ. 고찰

1. 연구결과의 요약

본 연구에서는 MDD에 대한 한약 단독 치료의 효과와 안전성에 대한 근거를 제공하기 위하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다. 문헌 선정 결과 총 28편의 연구가 포함되었으며 모두 중국에서 수행된 연구이기에 대부분 MDD 진단기준으로 CCMD를 사용하였다. 10편의 연구에서 변증 진단(간기울결(肝氣鬱結), 간울기체(肝鬱氣滯), 간울비허(肝鬱脾虛), 기울화화(氣鬱火化) 등)을 시행하였다. 가장 많이 활용된 처방은 월국환(越鞠丸)과 단치소요산(丹梔逍遙散)으로 각각 7편의 연구가 있었고, 가장 많이 활용된 항우울제는 fluoxetine으로 총 9편의 연구가 있었다. 사용된 처방의 단미는 감초(甘草), 시호(柴胡), 복령(茯苓) 및 복신(茯神) 순으로 많이 포함되었고 제형은 대부분 탕제였다. 치료기간은 4~12주였으며 6~8주가 가장 많았고 추적 조사를

Table 2. Adverse Effects of Included Study

	Herbal medicine	Antidepressant		Herbal medicine	Antidepressant
Li[30] (2014)	NR	NR	Zhang[44] (2020)b	nausea 1, diarrhea 1, dry mouth 1	nausea 3, diarrhea 3, dry mouth 2, lethargy 2, dizziness 1, headache 1, fatigue 2
Gu[31] (2016)	nausea 1	[ANDP + Pb HM] nausea 7, constipation 2, diarrhea2, loss of appetite 2, headache 2, fatigue 1, dry mouth 1, vomiting 1, itching 1, blurred vision 1, aggravated headache 1, dizziness 1 [Pb ANDP + PB HM] chest tightness and palpitation 1	Wang[45] (2013)	mild headache, fatigue, constipation, sweating, mouth bitter	dry mouth, constipation, excitement, insomnia, dizziness, headache, palpitation, tremor, nausea, vomiting, sexual dysfunction
Wang[32] (2001)	none	anorexia 1, palpitation 1, nausea 2, both lower extremities weakness 1, drowsiness 1	Shao[46] (2016)	none	nausea, anorexia, dizziness, sexual dysfunction
Tian[33] (2011)	anorexia and abdominal distension 3, loose stool 4	dry mouth, restlessness and insomnia 31	Zhang[47] (2016)	headache1, mouth bitter 1, fatigue1	constipation 2, insomnia 4, dizziness 2, palpitation 2
Dou[34] (2012)	3 cases	14 cases	Zhang[48] (2012)	indigestion 1, loss of appetite1, headache 1	indigestion 3, loss of appetite 4, diarrhea 3, headache 2, insomnia 2, dizziness 1
Yang[35] (2015)	NR	NR	Chen[49] (2016)	NR	NR
Hu[36] (2017)	NR	NR	Zheng[50] (2021)	none	dry mouth and stomach discomfort 3
He[37] (2019)	3 cases	13 cases	Pan[51] (2008)	none	headache 1, nausea 1
Su[38] (2019)	dry mouth 10, headache 14, sweating 11, nausea 4, dizziness 1	dry mouth 20, headache 6, sweating 13, insomnia 6, nausea 4, dizziness 2, low blood pressure 5	Li[52]¶ (2010)	dry mouth 2, headache 2	nausea 3, loss of appetite 7, dry mouth 7, dizziness 1, blurred vision 1, headache 2
Xu[39]‖ (2011)	constipation 6%, sweating 18%, dry mouth 27%, excitement 3%, insomnia 11%, depression 14%	dry mouth 45%, constipation 30%, blurred vision 31%, tachycardia 24%, headache 4%	MI[53] (2011)	NR	NR
Zhao[40] (2012)	none	dry mouth 2, constipation 1, sweating 1, dizziness 1	Wang[54] (2012)	none	nausea 3, lethargy 3, insomnia 4, dry mouth 1, anorexia 1, constipation 2
Zhu[41] (2014)	none	diarrhea 1	Li[55] (2015)	none	nausea 2, constipation 2, lethargy 3, anorexia 1
Zhang[42] (2010)	nausea 1	headache and dizziness 4, drowsiness 2, dry mouth, constipation and loss of appetite 8	Li[56] (2016)	none	dry mouth 2, dizziness 1, constipation 1
Zhang[43] (2014)	NR	NR	Zhang[57] (2020)a	NR	NR

Notes: 'DP' means antidepressant and 'pb' means placebo. ‖The paper presented each adverse reaction with a round-off percentage however omitted the number of such patients, which made it impossible to calculate. ¶Each adverse reaction counted every patient who experienced it which means one patient could be counted in different reaction categories. As a result, the total number of patients who have suffered adverse reactions are 3 in herbal medicine group and 10 in antidepressant group.

한 연구는 단 2편이었다.

한약 단독치료는 항우울제보다 주요 척도인 HAMD 및 이차 척도인 TER을 통계적으로 유의하게 개선하였으나 효과 크기 및 개선의 정도는 작았다. 개별 처방에 대한 하위그룹 분석 결과 항우울제보다 효과적인 처방은 반하후박탕(半夏厚朴湯), 소요산(逍遙散), 단치소요산(丹梔逍遙散)이었다.

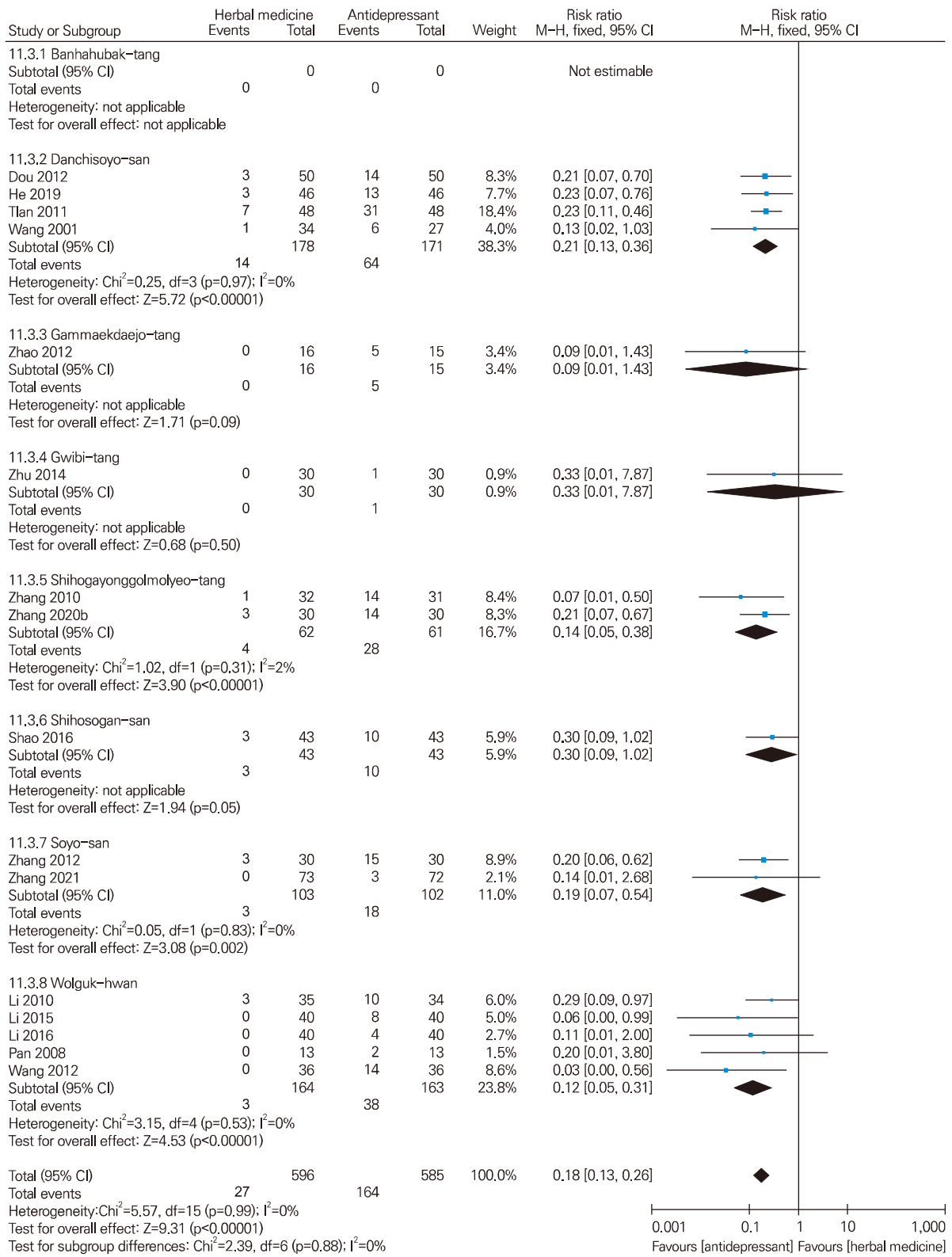


Fig. 5. Forest plots for comparison of adverse effective rate between herbal medicine and antidepressant. Subgroup analysis according to types of herbal medicine.

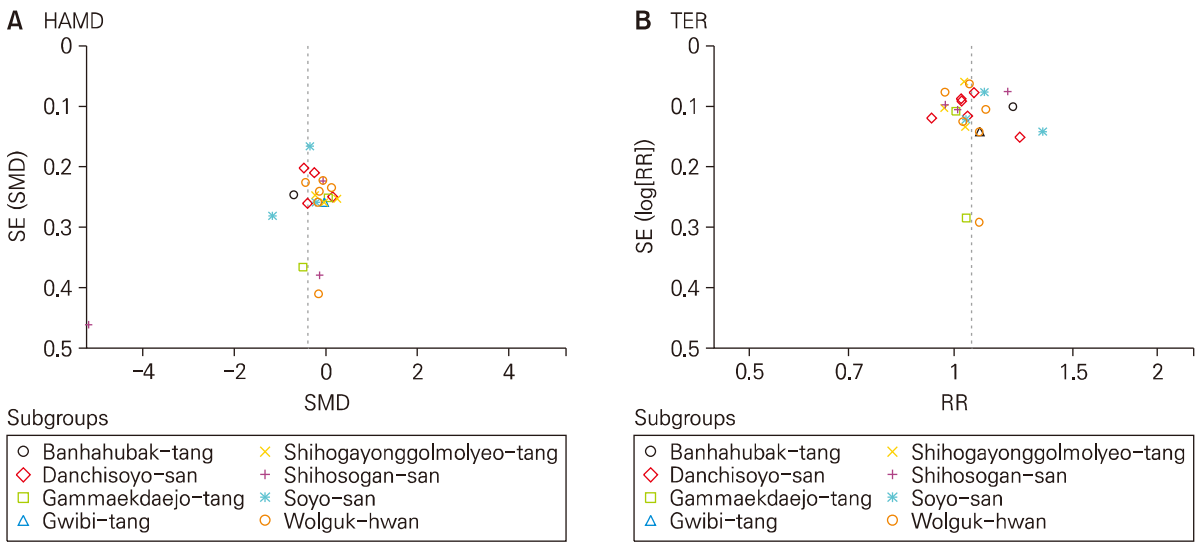


Fig. 6. Results of the analysis of publication bias for comparison between herbal medicine and antidepressant. (A) HAMD and (B) TER.

28편 중 21편의 연구에서 이상반응을 보고하였는데 모든 항우울제군에서 한약치료군보다 더 많은 이상반응이 발생하였다. 이상반응 발생율을 정량적으로 분석한 결과 한약 치료군은 항우울제군보다 이상반응 발생율이 유의하게 낮았다. 하지만 질 평가상 대부분의 연구에서 무작위 배정과 은폐가 불확실하여 선택 비뚤림의 위험이 있었으며 이중맹검이 시행되지 않아 실행 비뚤림이 뚜렷하였다. 또한 대부분 연구에서 프로토콜을 확인할 수 없어 선택적 결과보고 비뚤림의 위험도 존재하여 전반적 연구의 질이 낮았으며, 근거 수준의 평가는 매우 낮음부터 중등도까지로 처방의 근거 수준은 대체적으로 낮음이었다.

2. 연구결과의 해석

본 연구에서 메타분석 결과 한약 단독치료는 항우울제보다 주요 척도인 HAMD 및 이차적도인 TER을 유의하게 개선하였다. 하지만 선행연구 메타분석에서는 한약 단독치료가 HAMD와 TER 개선에 항우울제와 유사한 효과를 나타냈다[24]. 최신 연구에서 시호(柴胡)를 포함한 한약 처방에 대해 메타분석을 시행하였는데 한약 치료군은 항우울제보다 HAMD를 유의하게 개선하였고, 효과 크기는 본 연구의 결과와 유사하였다(MD=-0.35, 96% CI: -0.52 to -0.18)[58]. 이런 결과는 한약이 항우울제보다 우울증 개선에 효과적일 수 있다는 근거를 제공하지만, 효과 크기 및 개선의 정도가 작고 전반적 연구의 질이 낮으며 근거 수준도 매우 낮음에서 중등도이므로 근거를 신뢰할 수 없고 추후 연구에 의해 변경될 수 있으므로 해석에 주의해야 한다.

본 연구에서는 개별 처방의 효과 크기를 비교할 수 있도록 처방 별로 하위그룹 분석을 시행하였다. 항우울제보다 효과적인 처방은 반하후박탕(半夏厚朴湯), 소요산(逍遙散), 단치소요산(丹梔逍遙散)이었다. 반하후박탕, 소요산은 HAMD와 TER 척도에서 항우울제보다 효과적이었고, 단치소요산은 HAMD 척도에서 효과적이었다. 최신 메타분석 연구에서 우울증에 대해 단치소요산 단독치료와 항우울제를 비교한 결과 단치소요산은 HAMD 척도 개선에 효과적이었지만 TER과 SDS 척도에서는 항우울제와 유사한 효과를 나타냈다[59]. 이는 본 분석 결과와 유사하다. 본 하위그룹 분석에서 시호소간산(柴胡疎肝散)은 항우울제와 유사한 효과를 나타냈다. 하지만 MDD뿐 아니라 중풍 등 질환 동반 우울증, 산후 우울증을 포함한 우울증에 대해 시호소간산과 항우울제를 비교한 메타분석 결과, 시호소간산 치료군은 항우울제군보다 HAMD 척도를 유의하게 개선하였다(MD=-1.59, 95% CI: -2.82 to -0.37)[60]. 이는 진단이 명확한 MDD보다 일반 우울증에 시호소간산이 더 효과적일 수 있다는 것을 시사한다. 하지만 본 하위그룹 분석에서 처방 별로 포함된 연구의 수가 너무 작아 비정밀성이 높으므로 향후 각 처방 별로 연구가 추가되어야 할 것이다. 빈용된 한약 단미를 분석한 결과, 시호가 두 번째로 많이 사용되었다. 시호는 간기울결에 사용하는데 단치소요산, 소요산, 시호소간산의 주요 약재이

Table 3. The Qualities of Evidence Regarding Each Outcome and Subgroup

Outcomes	Number of participants (RCTs)	Anticipates absolute effects (95% CI)		Quality of evidence (GRADE)
		Risk with antidepressant	Risk difference with herbal medicine	
HAMD				
Total	1573 (23)	-	SMD 0.4 lower (0.67 lower to 0.13 lower)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]
Banhahubak-tang	70 (1)	-	SMD 0.71 lower (1.19 lower to 0.22 lower)	⊕⊕◯◯ Low[ac]
Danchisoyo-san	316 (4)	-	SMD 0.27 lower (0.53 lower to 0.02 lower)	⊕⊕◯◯ Low[ab]
Gammaekdaejo-tang	94 (2)	-	SMD 0.18 lower (0.71 lower to 0.35 higher)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Gwibi-tang	60 (1)	-	SMD 0.04 lower (0.55 lower to 0.47 higher)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Shihogayonggolmolyeo-tang	189 (3)	-	SMD 0.02 lower (0.31 lower to 0.26 higher)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Shihosogan-san	194 (3)	-	SMD 1.79 lower (4.62 lower to 1.04 higher)	⊕◯◯◯ Very Low[ab]
Soyo-san	265 (3)	-	SMD 0.57 lower (1.09 lower to 0.05 lower)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Wolguk-hwan	385 (6)	-	SMD 0.15 lower (0.36 lower to 0.05 higher)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Effective rate				
Total	1730 (25)	804 per 1,000	48 more per 1,000 (from 16 more to 80 more)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]
Banhahubak-tang	70 (1)	771 per 1,000	170 more per 1,000 (from 0 fewer to 378 more)	⊕⊕◯◯ Low[ac]
Danchisoyo-san	473 (6)	811 per 1,000	32 more per 1,000 (from 32 fewer to 105 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Gammaekdaejo-tang	94 (2)	761 per 1,000	8 more per 1,000 (from 129 fewer to 175 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Gwibi-tang	60 (1)	733 per 1,000	66 more per 1,000 (from 132 fewer to 323 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Shihogayonggolmolyeo-tang	189 (3)	851 per 1,000	17 more per 1,000 (from 60 fewer to 102 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Shihosogan-san	194 (3)	844 per 1,000	59 more per 1,000 (from 59 fewer to 194 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Soyo-san	265 (3)	758 per 1,000	98 more per 1,000 (from 0 fewer to 212 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Wolguk-hwan	385 (6)	812 per 1,000	32 more per 1,000 (from 32 fewer to 105 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Adverse effect rate				
Total	1181 (16)	280 per 1,000	230 fewer per 1,000 (from 244 fewer to 207 fewer)	⊕⊕◯◯ Low[ab]
Banhahubak-tang	0	-	-	-
Danchisoyo-san	349 (4)	374 per 1,000	296 fewer per 1,000 (from 326 fewer to 240 fewer)	⊕⊕⊕◯ Moderate[a]
Gammaekdaejo-tang	31 (1)	333 per 1,000	303 fewer per 1,000 (from 330 fewer to 143 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Gwibi-tang	60 (1)	33 per 1,000	22 fewer per 1,000 (from 33 fewer to 229 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Shihogayonggolmolyeo-tang	123 (2)	459 per 1,000	395 fewer per 1,000 (from 436 fewer to 285 fewer)	⊕⊕◯◯ Low[ab]
Shihosogan-san	86 (1)	33 per 1,000	163 fewer per 1,000 (from 212 fewer to 5 more)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Soyo-san	205 (2)	176 per 1,000	143 fewer per 1,000 (from 164 fewer to 81 fewer)	⊕⊕◯◯ Low[ad]
Wolguk-hwan	327 (5)	233 per 1,000	205 fewer per 1,000 (from 221 fewer to 161 fewer)	⊕⊕◯◯ Low[ab]

Notes: a=The included study(ies) had a unclear risk of selection, performance biases. b=Sample size <400. c=the 95% confidence interval overlapped with no effect. d= Sample size <400, the 95% confidence interval overlapped with no effect.

며 선행 연구에서도 시호 포함 처방에 대해 메타분석을 시행한바 있다[58].

3. 한약의 우울증 개선 메커니즘

한약은 복합 성분으로 복합 표적을 통해 신경면역, 신경내분비계 등에 동시에 작용하여 항우울 효과를 나타내며 면역 혹은 내분비계의 네트워크를 조절하여 전신적인 증상을 개선할 수 있다[61]. 항우울 작용을 나타냄과 동시에 고혈압을 해소한 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)의 연구는 복합 표적을 지닌 한약의 효과를 단적으로 보여준다[62]. 또한 한약은 우울증 모델 쥐에서 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis)과[63], 세로토닌 및 노르에피네프린 등 신경전달물질의 부족을 개선하였다[64], 교태환(交泰丸)의 경우 염증 유발을 억제할 뿐만 아니라 미세아교세포를 활성화하여 신경 손상을 개선한다[65,66]. 본 메타분석에서 유의한 결과를 보인 처방들을 살펴보면 소요산은 우울증 모델 쥐에게 유발된 해마 손상을 회복시키고, 신경내분비, 신경면역, 단백질 합성 등의 경로를 통해 항우울효과를 나타내었다[67,68]. 반하후박탕(半夏厚朴湯)은 신경성장인자 생성을 촉진하고 뇌의 신경염증을 완화한다[69]. 마지막으로 단치소요산(丹梔逍遙散)은 HPA axis의 과다 활성을 억제하고 해마에서 신경전달 물질을 조절하는 작용을 하였다[70]. 개별 본초를 살펴보자면 원지(遠志)에서 추출된 성분은 삼중 모노아민 재흡수 억제제로 항우울제 duloxetine과 유사한 활성을 보이며[71], 인삼(人蔘)은 모노아민 신경 전달계를 개선하고 신경영양인자와 HPA axis를 조절하며 항염증 작용을 통해 항우울 효과를 나타낸다[72]. 본 연구의 빈용 단미인 시호(柴胡)와 감초(甘草)는 아드레날린성 및 도파민성 신경전달물질을 조절하여 우울증 모델 쥐의 부동 시간을 유의하게 줄였는데 이는 항우울제 imipramine과 fluoxetine과 메커니즘이 유사하다[73,74]. 시호는 전전두피질의 신경전달물질(serotonin, norepinephrine, dopamine)을 조절하며[75], 복령(茯苓)은 포함된 산성 다당류를 통해 신경전달물질과 경로를 조절하여 항우울 작용을 나타낸다[76]. 복합성분의 한약은 위와 같은 다양한 메커니즘을 통해 항우울 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

4. 임상적 의의

첫째, 본 연구는 MDD에 대한 구체적인 처방 선택의 근거를 제시한다. 비록 포함된 연구의 수가 적지만 각 처방별 하위그룹 분석에서 반하후박탕(半夏厚朴湯), 소요산(逍遙散), 단치소요산(丹梔逍遙散)은 항우울제보다 유의하게 HAMD 척도를 개선하였으므로 임상 현장에서 해당 처방 별 적응증과 변증을 고려하여 위의 처방들을 선택할 수 있을 것이다. 『景岳全書』에 의하면 소요산(逍遙散)은 간비기혈(肝脾氣血)이 허(虛)하면서 유화(有火)하여 불안할 때 간울혈허(肝鬱血虛)로 인해 비토(脾土)에 영향을 미쳐 나타나는 증후를 치료한다[77]. 실제로 본 소요산의 메타분석에 포함된 3편의 연구 중 2편은 간울비허(肝鬱脾虛)로 변증되었다. 따라서 소요산은 우울증뿐 아니라 복통, 복명, 설사 등 과민성장증후군, 기능성 소화불량, 역류성 식도염 등 소화기 증상이 동반된 환자에게 고려할 수 있을 것이다[78]. 반하후박탕(半夏厚朴湯)은 『金匱要略』에 수록된 처방으로 부인의 매핵기(梅核氣)나 칠정(七情)에 의한 기울(氣鬱), 기역(氣逆) 등에 많이 활용된다[79]. 연하 반사 장애를 개선하거나 항불안 작용이 있음이 알려져 있으며 항우울 효과를 보인 선행 메타분석 연구가 존재한다[80-82]. 단치소요산(丹梔逍遙散)은 소요산에 목단피(牧丹皮)와 치자(梔子)를 가미한 처방으로 번조이노(煩燥以怒), 구건(口乾)을 동반하는 간울혈허(肝鬱血虛)의 증상에 사용된다[77]. 단치소요산은 56종 보험제제 중 하나이며(보험과립제 소요산), 한의원 다빈도 처방 순위 12위로서 한국 임상현장에서 활발히 사용된다[83]. 반하후박탕과 단치소요산은 모두 보험급여 과립제이므로 실제 임상에서 환자의 의료비 부담을 최소화하여 적극적인 활용이 가능할 것이다. 둘째, 본 연구는 개별 한약의 안전성에 대한 근거를 제시한다. 하위그룹 분석에서 단치소요산, 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯), 소요산, 월국환(越鞠丸)은 항우울제보다 유의하게 낮은 이상반응을 보였으며, 감맥대조탕, 귀비탕, 시호소간산은 항우울제와 유사한 이상반응이 나타났다. 셋째, 한약 치료에 있어 투약 기간에 대한 정보를 참고할 수 있다. 항우울제를 복용하는 경우 2~3주는 지나야 처음으로 효과가 나타나고 최대 효과가 나타나려면 8~12주 정도의 치료 기간이 필요하다[84]. 현재 한약은 최소한 7~8주 이상의 치료를 권장하고 있는데[85], 본 연구에서는 4~8주의 복용 기간이 가장 일반적이었으며 평균은 6.5주였다. 넷째, 10편의 연구에서 변증 진단에 대한 정보를 제공한다. 현재 한의학에서 통용되는 울증에 대한 변증은 간기울결(肝氣鬱結), 기울화화(氣鬱化火), 담기울결(痰氣鬱結), 심비양허(心脾兩虛), 심음휴

허(心陰虧虛), 간음휴허(肝陰虧虛), 심신혹란(心神惑亂)이다[85]. 우울증에 대한 다빈도 중의변증은 간기울결(肝氣鬱結), 간울비허(肝鬱脾虛), 심비양허(心脾兩虛), 간울기체(肝鬱氣滯)이다[23]. 본 연구에서는 간(肝)과 울결(鬱結)과 관련된 변증이 가장 많은데 향후 우울증 변증 도구 개정을 위한 근거자료로 활용할 수 있을 것이다. 다섯째, 본 연구는 개별 처방의 구성 약물 및 제형 등에 대해 구체적인 임상 정보를 제공한다. 이는 임상 진료 현장뿐 아니라 향후 한약을 활용한 표준화된 우울증 임상연구 시행에 기초자료로 활용할 수 있을 것이다.

5. 한계점 및 향후 연구에 대한 제안

본 연구는 다음과 같은 한계를 지닌다. 첫째, 본 체계적 문헌고찰은 사전에 프로토콜을 등록하지 않았다. 그러므로 연구 과정에서 연구자의 편견이 개입할 수 있으며 이는 결과 보고 비뚤림을 유발할 수 있다. 둘째, 포함된 연구의 질이 낮다. 3편의 연구를 제외하고는 이중 맹검이 이루어지지 않았으며, 대부분의 연구에서 무작위 배정방식과 배정 은닉에 대한 정보가 명확하게 제시되지 않았다. GRADE를 이용한 근거 수준 평가에 있어 대부분 개별 처방의 근거수준은 '낮음'이었다. 셋째, 비록 출판 편향 분석상 출판 편향이 관찰되지 않았지만 포함된 연구가 모두 중국에서 시행되었기 때문에 출판 편향이 존재할 수 있다. 중국에서는 문화적 특성상 항우울제보다 한약에 대한 선호도가 높으므로 치료 효과에 대한 기대감이 높아 발생하는 위약효과로 효과추정치가 과장될 수 있다[86]. 넷째, 항우울제와 본 메타분석에 포함된 연구들의 치료기간을 참고할 때 치료에 최소 7~8주 이상이 필요할 것으로 고려되나, 임상연구 결과가 임상 현장을 충분히 반영하는 것은 아니므로 본 연구의 치료 기간에 대한 정보를 임상 현장에 그대로 적용할 수는 없다. 또한 포함된 연구들에서 치료 효과가 지속되는지에 대한 충분한 추적조사를 시행하지 않았다. 추후 근거에 기반한 전문가들의 합의 도출 및 적절한 치료 기간과 한약의 효과 지속에 대한 국내 임상 현장을 반영한 전향적 환자등록 연구 등이 시행되어야 할 것이다. 다섯째, 변증을 통한 한약 처방이 이루어진 연구가 적다. 28편 중 10편에서 변증에 대한 언급이 이루어졌는데, 실제 진료상황에서 변증을 사용하여 처방을 결정해야 하므로 현실적으로 현실에 적용하기에 어려움이 있다. 여섯째, 관련 근거가 없어 교과서 변증시치에 존재하는 천왕보심단(天王補心丹) 등의 처방에 대한 근거를 제공하지 못했다. 일곱째, 안전성 평가 시 TESS 척도와 같은 표준화된 척도가 사용되지 못했다. 여덟째, 본 연구에서는 한방신경정신과학 교과서의 울증편의 처방을 참고하였다. 한방신경정신과학 교과서에서 울증의 원인 중 하나로 제시된 정서적인 부분(칠정, 七情)에 집중하여, 정신적 소인으로 기기가 울체된 것을 협의의 울증으로 정의하였다. 하지만 울증(鬱證)은 다양한 병리적 원인에 의해 울결되고 풀어지지 않아서 발생하는 병증의 집합으로 신체 증상 위주이기 때문에 울증(鬱證)과 주요우울장애 및 우울증의 개념은 동일하지 않다[78]. 그러므로 향후 주요우울장애에 대한 한의학적 해석과 변증시치에 대한 전문가 합의 및 실제 임상 적용 연구가 필요할 것이다[87].

향후 연구를 위해 제안은 다음과 같다. 첫째, 본 연구의 결과를 확증하기 위해 질 높은 다기관 대규모 RCT가 시행되어야 할 것이다. 모든 연구가 중국에서 시행되었으므로 국내 임상 현실을 반영한 연구가 필요하다. Gu (2016)[31]의 연구처럼 처방 한약 위약과 항우울제 위약을 병용하여 이중 맹검을 시행하는 연구설계가 활용될 수 있다. 본 연구결과에서 제시된 반하후박탕(半夏厚朴湯)과 단치소요산(丹梔逍遙散) 등을 해당 임상연구의 처방으로 고려할 수 있다. 둘째, 향후 우울증 환자의 심각도, 동반 증상, 변증 등을 고려한 연구가 시행되어야 할 것이다. 이를 통해 한약이 구체적으로 어떤 우울증 환자에게 효과적일 수 있는지에 대한 근거를 제공할 수 있을 것이다. 셋째, 향후 연구에서 HAMD와 같은 주관적인 설문 평가척도와 함께 신경전달물질, 코티솔, 기능적 뇌자기공명영상 등 생물학적 평가도구를 활용한다면 한약의 항우울 효과에 대한 객관적 평가결과와 메커니즘을 제공할 수 있을 것이다. 넷째, 한약이 복합성분으로 다양한 기전을 통해 전신증상을 개선한다는 것을 고려할 때, 우울증과 동반된 불안, 불면, 통증 등 다양한 정신적, 신체적 동반 증상의 개선을 함께 평가해야 할 것이다. 다섯째, 향후 연구는 장기간의 추적조사를 시행하여 한약의 우울증 치료효과와 안전성이 지속되는지에 대한 근거를 제공해야 할 것이다. 이를 위해 우울증 환자에 대한 전향적 코호트 등록 연구가 고려될 수 있다.

V. 결론

본 연구의 메타분석 결과는 MDD에 대한 한약 단독치료가 항우울제보다 효과적이고 안전하다는 제한된 근거를 제

공한다. 하지만 포함된 연구의 질이 낮고 개별 처방에서 근거 수준이 대부분 낮음이므로 본 연구의 결과를 확신할 수 없다. 향후 본 연구결과를 확증하기 위해 잘 설계된 대규모 RCT가 필요하다.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnosticand statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013;160-168.
2. Gutiérrez-Rojas L, Porras-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. Braz J Psychiatry. 2020;42(6):657-672. doi:10.1590/1516-4446-2020-0650.
3. Korean Ministry of Health and Welfare. The epidemiological survey of mental disorders in Korea 2021. Sejong; Korean Ministry of Health and Welfare:2021.
4. Liang S, Zhang J, Zhao Q, et al. Incidence Trends and Risk Prediction Nomogram for Suicidal Attempts in Patients With Major Depressive Disorder. Front Psychiatry. 2021;12:644038. Published 2021 Jun 23. doi:10.3389/fpsyt.2021.644038.
5. Hawton K, et al. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. J Affect Disord 2013; 147:17-28.
6. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet. 2021;398(10312):1700-1712. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
7. Korean Ministry of Health and Welfare, Korean Society for Traumatic Stress Studies. COVID-19 mental health survey of second quarter of 2021; July 26th, 2021. Available from: https://eiec.kdi.re.kr/policy/materialView.do?num=216416&topic=.
8. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Annals of internal medicine. 2016 Mar 1;164(5):350-9.
9. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. Psychother Psychosom. 2016; 85(5):270-288. doi:10.1159/000447034.
10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet. 2009; 373(9665):746-758. doi:10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
11. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. Patient Prefer Adherence. 2012;6:369-388. doi:10.2147/PPA.S29716.
12. Dubovicky M, Belovicova K, Csatlosova K, Bogi E. Risks of using SSRI / SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. Interdiscip Toxicol. 2017;10(1):30-34. doi:10.1515/intox-2017-0004.
13. Plöderl M, Hengartner MP. Antidepressant prescription rates and suicide attempt rates from 2004 to 2016 in a nationally representative sample of adolescents in the USA. Epidemiology and Psychiatric Sciences. 2019;28(5):589-591. doi:10.1017/S2045796018000136.
14. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of Depression in Older Adults: A Review. JAMA. 2017;317(20):2114-2122. doi:10.1001/jama.2017.5706.
15. Richardson K, Bennett K, Kenny RA. Polypharmacy including falls risk-increasing medications and subsequent falls in community-dwelling middle-aged and older adults. Age Ageing. 2015;44(1):90-96. doi:10.1093/ageing/afu141.
16. Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS, Perlick DA, Friedman SJ, Meyers BS. Stigma as a barrier to recovery: Perceived stigma and patient-rated severity of illness as predictors of antidepressant drug adherence. Psychiatr Serv. 2001; 52(12):1615-1620. doi:10.1176/appi.ps.52.12.1615.
17. Payne KA, Myhr G. Increasing Access to Cognitive-Behavioural Therapy (CBT) for the Treatment of Mental Illness in Canada: A Research Framework and Call for Action. Healthc Policy. 2010;5(3):e173-e185.
18. Haller H, Anheyer D, Cramer H, Dobos G. Complementary therapies for clinical depression: an overview of systematic reviews. BMJ Open. 2019 Aug 5;9(8):e028527. doi:10.1136/bmjopen-2018-028527. PMID: 31383703; PMCID: PMC6686993.
19. 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:10.1016/j.jpsychires.2019.07.003.
20. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3(3):CD004046. Published 2018 Mar 4. doi:10.1002/14651858.CD004046.pub4.
21. The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Oriental Medical Schools in Nation. The Neuropsychiatry of Oriental medicine. Seoul: Jipmoondang; 2016. pp. 249,476.
22. Han DY, Kim SH, Chung DK. A Review of the Korean Experimental Studies on the Antidepressant Effect of Herbal Medicines. Journal of Oriental Neuropsychiatry. 2019;30(2):71-88.
23. Yeung WF, Chung KF, Ng KY, et al. Prescription of Chinese Herbal Medicine in Pattern-Based Traditional Chinese Medicine Treatment for Depression: A Systematic Review. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:

160189. doi:10.1155/2015/160189.
24. 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:10.1016/j.jpsychires.2019.07.003.
25. Ahn YS, Chang K, Kim MS, Park JY, Kim YG, Ha HY, Choi JG, Lee JY, Lee DS, Hwang JH. Observational Study of the Treatment of 116 Cases of High Risk Group for Dementia and Depression in Multiple Korean Medicine Clinic. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2021;35(3):104-116.
26. Fumihiro Kawasaki, Kaoru Sugimori, Liu Zhong Ying. Traditional Chinese medicine operation of Chinese medicine extract The role of Kamikihito for depressed patients with insomnia and bleeding. Traditional Chinese Medicine. 2015;36(1):60-63.
27. Korean Institute of Oriental Medicine, Korean Medicine Clinical Practice Guideline on Depression, Daejeon: Elsevier Korea L.L.C.; 2015.
28. 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. pp. 187–241.
29. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies [published correction appears in BMJ. 2008 May 24;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. Schünemann, A Holger J [corrected to Schünemann, Holger J]]. BMJ. 2008;336(7653):1106-1110. doi:10.1136/bmj.39500.677199.AE.
30. Li LN, Gao LU. Modified Banxia Houpu Decoction in the treatment of 35 cases of depression with predominant somatic symptoms. Fujian Chinese Medicine. 2014;45(02):24-25.
31. Gu CH, Ren JX, Yang LB, Gao XD, Yan H, et al. A multi-center randomized double-blind controlled trial of Jieyu Chufan capsules in the treatment of 334 cases of depression. Journal of Traditional Chinese Medicine. 2016:8(57);1297-1302.
32. Wang TY. Modified Danzhi Xiaoyao Decoction in the treatment of 34 cases of depression. Chinese Journal of Integrative Medicine. 2001;21(09):710-711.
33. Tain Q, Li BH. Modified Danzhi Xiaoyao Decoction in the treatment of 48 cases of depression. Modern Chinese Medicine. 2011;31(06):10-11.
34. Dou NJ. Clinical observation of 50 cases of depression treated with Danzhi Xiaoyao Powder. China Medical Engineering. 2012;20(09):89-91.
35. Yang CM, Lin H. Observation of 30 cases of mild to moderate depression treated with Xiaoyao Powder. Journal of Practical Chinese Medicine, 2015;31(05):381.
36. Hu YL. Clinical study of Danzhi Xiaoyao Powder in the treatment of depression (anxiety and depression) with liver depression and qi stagnation syndrome [master's thesis]. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine; 2017.
37. He MX. Observation and mechanism study of Danzhi Xiaoyao Powder in the treatment of mild to moderate depression. Famous Doctors. 2019;(02):260.
38. Su R, Fan J, Li T, et al. Jiawei Xiaoyao capsule treatment for mild to moderate major depression with anxiety symptoms: a randomized, double-blind, double-dummy, controlled, multicenter, parallel-treatment trial. J Tradit Chin Med. 2019;39(3):410-417.
39. Xu TS, Wan Q. A clinical study on 32 cases of depression treated with "Jianwei Ganmai Dazao Decoction". Jiangsu Traditional Chinese Medicine, 2011;43(09):24-25.
40. Zhao SQ, Zhu L, Zhao P, Rao R. Clinical observation of modified Ganmai Dazao decoction in the treatment of depression. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2012;24(08):731-733.
41. Zhu CJ, Li X, Qu M. Treatment of 30 cases of depression with deficiency of both heart and spleen by Guipi Decoction. Chinese Journal of Experimental Formulas. 2014;20(16):209-213.
42. Zhang LS. Clinical observation of modified Chaihu Longgu Muli Decoction in the treatment of depression. Hebei Medicine. 2010;32(22):3185-3186.
43. Zhang Y. Analysis on the effect of Chaihujia Longgu Muli Decoction in the treatment of depression. Journal of Contemporary Medicine.2014;12(15):21.
44. Zhang Y. Theoretical and clinical research on the treatment of depression with Chaihujia Longgu Muli Decoction [master's thesis]. Nanjing university of Chinese medicine;2020.
45. Wang RC, Zhu ZQ. Clinical observation of Chaihu Shugan powder in the treatment of depression. Journal of Practical Chinese Medicine, 2013;29(04):258-259.
46. Shao XQ. Clinical Experience of 28 Cases of Depression Treated by Modified Chaihu Shugan Powder. World Latest Medical Information Digest. 2016;16(53):181-183.
47. Zhang Y. Chaihu Shugan Powder in the treatment of 43 cases of liver-qi stagnation type depression syndrome. Modern distance education of traditional Chinese medicine in China. 2016;14(24):85-86.
48. Zhang F. 60 cases of depression treated with modified Xiaoyao powder. Journal of Practical Chinese Medicine and Internal Medicine, 2012;26(06):37-38.
49. Chen ZL, Wu ZY. The clinical effect of Jiajian Xiaoyao Powder in the treatment of depression due to liver stagnation and spleen deficiency. Integrative Chinese and Western Medicine Research. 2016;8(6):298-300.
50. Zheng Q, Kong XW, Sun WJ, Qiang SS, Yu JY, Li L, Shen Q, Lu S. Clinical efficacy of Xiaoyao Powder in the treatment of mixed anxiety-depressive disorder with liver depression and spleen deficiency. Journal of Clinical Drug

Therapy, 2021;19(07):60-64.
51. Pan HF, Dong XY, Liu Y, Xu JY, Zeng Q, Liang J. Clinical observation of Yueju Baohe Pill in the treatment of mild to moderate depression. Shizhen Chinese Medicine Chinese Medicine. 2008;19(4):887-9.
52. Li ZP, Wang TY, Xiong AL, Lan RL. Yueju Shengjing Decoction in the treatment of 36 cases of mild to moderate depression. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine. 2010;37(08):1522-1523.
53. Mi JG, Zhang WX, Cao MY, Wang XD. A clinical study of Yueju Baohe Pill in the treatment of depression and its effect on plasma 5-HT content. Sichuan Traditional Chinese Medicine.2011;29(06):61-63.
54. Wang Y, Li ZP, Wang TY, Sun GH, Hou CL, Lan RL. Clinical observation on 36 cases of senile depression treated with Yueju Shengjing Decoction. New Chinese Medicine. 2012; 44(6):50-51.
55. Li, Y.C. The Influence of Yueju Shengjiang Decoction on Improving Somatic Symptoms and Psychological Disorders of Senile Melancholia. Henan Traditional Chinese Medicine. 2015;35(1):181-183.
56. Li, R. An effect of Yueju Wan on 5-hydroxy tryptamine of depression patients. Traditional Chinese Medicine Clinical Research. 2016;8(22):27-29.
57. Zhang YX, et al. Randomized double-blind controlled trial of Yueju Pill in the treatment of depression combined with disease and syndrome. World Science and Technology. 2020;22(9):3283-7.
58. Yang L, Shergis JL, Di YM, Zhang AL, Lu C, Guo X, Fang Z, Xue CC, Li Y. Managing Depression with Bupleurum chinense Herbal Formula: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Altern Complement Med. 2020 Jan;26(1):8-24. doi: 10.1089/acm.2019.0105. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31328996.
59. Wang XL, Feng ST, Wang YT, Zhang NN, Wang ZZ, Zhang Y. Canonical Chinese medicine formula Danzhi-Xiaoyao-San for treating depression: A systematic review and meta-analysis. J Ethnopharmacol. 2022 Apr 6;287:114960. doi: 10.1016/j.jep.2021.114960. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34968660.
60. Sun Y, Xu X, Zhang J, Chen Y. Treatment of depression with Chai Hu Shu Gan San: a systematic review and meta-analysis of 42 randomized controlled trials. BMC Complement Altern Med. 2018 Feb 17;18(1):66. doi: 10.1186/s12906-018-2130-z. PMID: 29454341; PMCID: PMC5816377.
61. Li C, Huang B, Zhang YW. Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Depression: Effects on the Neuroendocrine-Immune Network. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Jan 14;14(1):65. doi: 10.3390/ph14010065. PMID: 33466877; PMCID: PMC7830381.
62. Lee B, Kwon CY. Herbal Medicine (Sihogayonggolmoryeo-Tang or Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) for Treating Hypertension:A Systematic Review and Meta-Analysis. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020:9101864. doi:10.1155/2020/9101864.
63. Han D-Y, Kim S-H, Chung D. A Review of the Korean Experimental Studies on the Antidepressant Effect of Herbal Medicines. Journal of Oriental Neuropsychiatry [Internet]. 2019 Jun 30;30(2):71–88. Available from: https://doi.org/10.7231/JON.2019.30.2.071.
64. Delgado PL. Depression: the case for a monoamine deficiency. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 6:7-11.
65. Bai G, Qiao Y, Lo PC, et al. Anti-depressive effects of Jiao-Tai-Wan on CORT-induced depression in mice by inhibiting inflammation and microglia activation. J Ethnopharmacol. 2022;283:114717. doi:10.1016/j.jep.2021.114717.
66. Smith RS. The macrophage theory of depression [published correction appears in Med Hypotheses 1991 Oct; 36(2):178]. Med Hypotheses. 1991;35(4):298-306. doi: 10.1016/0306-9877(91)90272-z.
67. Gao X, Zheng X, Li Z, et al. Metabonomic study on chronic unpredictable mild stress and intervention effects of Xiaoyaosan in rats using gas chromatography coupled with mass spectrometry. J Ethnopharmacol. 2011;137(1): 690-699. doi:10.1016/j.jep.2011.06.024.
68. Shi Y, Chen D, Ma S, Xu H, Deng L. Identification of Potential Biomarkers of Depression and Network Pharmacology Approach to Investigate the Mechanism of Key Genes and Therapeutic Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Depression. Evid Based Complement Alternat Med. 2021 Dec 31;2021:2165632. doi: 10.1155/2021/2165632. PMID: 35003290; PMCID: PMC8741373.
69. Chen ZY, Xie DF, Liu ZY, et al. Identification of the significant pathways of Banxia Houpu decoction in the treatment of depression based on network pharmacology. PLoS One. 2020;15(9):e0239843. Published 2020 Sep 30. doi:10.1371/journal.pone.0239843.
70. Wu LL, Liu Y, Yan C, Pan Y, Su JF, Wu WK. Antidepressant-Like Effects of Fractions Prepared from Danzhi-Xiaoyao-San Decoction in Rats with Chronic Unpredictable Mild Stress: Effects on Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Arginine Vasopressin, and Neurotransmitters. Evid Based Complement Alternat Med. 2016; 2016:6784689. doi: 10.1155/2016/6784689. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27413389; PMCID: PMC4931053.
71. Li C, Huang J, Cheng YC, Zhang YW. Traditional Chinese Medicine in Depression Treatment: From Molecules to Systems. Front Pharmacol. 2020 May 7;11:586. doi: 10.3389/fphar.2020.00586. PMID: 32457610; PMCID: PMC7221138.
72. Jin Y, Cui R, Zhao L, Fan J, Li B. Mechanisms of Panax ginseng action as an antidepressant. Cell Prolif. 2019 Nov;52(6):e12696. doi: 10.1111/cpr.12696. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31599060; PMCID: PMC6869450.
73. Dhingra D, Sharma A. Antidepressant-like activity of Glycyrrhiza glabra L. in mouse models of immobility tests. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;

30(3):449-454. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.11.019.
74. Kwon S, Lee B, Kim M, Lee H, Park HJ, Hahm DH. Antidepressant-like effect of the methanolic extract from Bupleurum falcatum in the tail suspension test. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010;34(2):265-270. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.11.015.
75. Sun X, Li X, Pan R, Xu Y, Wang Q, Song M. Total Saikosaponins of Bupleurum yinchowense reduces depressive, anxiety-like behavior and increases synaptic proteins expression in chronic corticosterine-treated mice. BMC Complement Altern Med. 2018;18(1):117. Published 2018 Apr 2. doi:10.1186/s12906-018-2186-9.
76. Chen KZ, Chen S, Ren JY, et al. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2021;46(19):5088-5095. doi:10.19540/j.cnki.cjcmm.20210610.705.
77. The Textbook Compilation Committee of Herbal formula science of Oriental Medical Schools in Nation. Herbal formula science in korean medicine. Seoul: Koonja Publisher. 2020:258-268.
78. Sanghyun Kim, Yujin Choi, In Chul Jung, Mi Young Lee, Changsop Yang. A Review on the Concept Establishment of Stagnation Syndrome. Journal of Oriental Neuropsychiatry 2020;31(2):121-133.
79. Kook Ki Kim, Sang Ryong Lee, In Chul Jung. The Anti-Depressive Effects of BanHaHuBakTang-kami (BHHBT) after Chronic Immobilization Stress in C57BL/6 Mice. Journal of Oriental Neuropsychiatry 2014;25(2):191-201.
80. Naito T, Itoh H, Takeyama M, Effect of Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang) on an plasma and saliva. Biol Pharm Bull, 2013;26:1609-1613.
81. Kuribara H, Kishi E, Hattori N, Okada M, Maruyama Y. The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark. J Pharm Pharmacol. 2000;52(11):1425-1429. doi:10.1211/0022357001777432.
82. Zheng Q, Tian CJ, Liu SX. Meta Analysis of the Clinical Efficacy of Banxia Houpu Decoction in the Treatment of Depression. Shandong University of Traditional Chinese Medicine. 2018;18(43):7-8,13.
83. Lee WY, Jeong KH. Consideration in the Interpretation of the Soyo-san Prescription. Herbal Formula Science(HFS). 2017;25(2):209-222.
84. Y Shin. Depression in Primary Care. Korean Journal of Family Practice(Korean Journal of Family Practice), 2020; 10(6):401-406.
85. The Textbook Compilation Committee of Neuropsychiatry of Oriental Medical Schools in Nation. The Neuropsychiatry of Oriental medicine. Seoul: Maver Publisher; 2018. pp. 581.
86. SUN, Lingyun, et al. Evaluating Cancer Patients' Expectations and Barriers Toward Traditional Chinese Medicine Utilization in China: A Patient-Support Group–Based Cross-Sectional Survey. Integrative cancer therapies, 2018; 17(3):885-893.
87. HS Lee, WC Kang, IC Jung. Reliability and Validity Analysis of the Instrument on Pattern Identifications for Depression. Journal of Oriental Neuropsychiatry, 2015;26(4):407-416.

Appendix 1. Searching strategy

① MEDLINE via Pubmed

#1 "Depressive Disorder"[Mesh]
#2 "Depression"[Mesh]
#3 "Depression"[Title/Abstract]
#4 "Depressive Disorder"[Title/Abstract]
#5 depressive[Text Word]
#6 depress$[Text Word]
#7 dysthymia[Text Word]
#8 OR 1-7
#9 "Plants, Medicinal"[MH]
#10 "Drugs, Chinese Herbal"[MH]
#11 "Medicine, Chinese Traditional"[MH]
#12 "Medicine, Kampo"[MH]
#13 "Medicine, Korean Traditional"[MH]
#14 "Herbal Medicine"[MH]
#15 "Prescription Drugs"[MH]
#16 "traditional Korean medicine"
#17 "traditional Chinese medicine"
#18 "Traditional oriental medicine"
#19 "Kampo medicine"
#20 "alternative medicine"
#21 "complementary medicine"
#22 herb*
#23 decoction*
#24 botanic*
#25 OR 9-24
#26 randomized controlled trial[Publication Type]
#27 controlled clinical trial[Publication Type]
#28 randomized[Title/Abstract]
#29 placebo[Title/Abstract]
#30 randomly[Title/Abstract]
#31 trial[Title/Abstract]
#32 groups[Title/Abstract]
#33 OR 26-32
#34 #8 AND #25 AND #33

② EMBASE

#1 'depression'/exp
#2 'depression':ab,ti
#3 'depression disorder':ab,ti
#4 'depressive':ab,ti
#5 depress*:ab,ti
#6 dysthymia:ab,ti
#7 OR 1-6
#8 'medicinal plant'/exp
#9 'medicinal plant'
#10 'herbaceous agent'/exp
#11 'herbaceous agent'
#12 'chinese medicine'/exp
#13 'chinese medicine'
#14 'kampo medicine'/exp

#15 'kampo medicine'
#16 'kampo medicine (drug)'/exp
#17 'kampo medicine (drug)'
#18 'korean medicine'/exp
#19 'korean medicine'
#20 'herbal medicine'/exp
#21 'herbal medicine'
#22 'prescription drug'/exp
#23 'prescription drug'
#24 'oriental medicine'/exp
#25 'oriental medicine'
#26 'alternative medicine'/exp
#27 'alternative medicine'
#28 'complementary medicine'
#29 'herb'/exp
#30 'herb'
#31 'decoction*'
#32 'botanic*'
#33 OR 8-32
#34 'randomized controlled trial'/de
#35 'controlled clinical trial'/de
#36 randomized:ti,ab
#37 placebo:ti,ab
#38 randomly:ti,ab
#39 trial:ti,ab
#40 groups:ti,ab
#41 OR 34-40
#42 #7 AND #33 AND #41

③ CENTRAL

#1 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
#2 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees
#3 depression:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4 depressive disorder:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5 depressive (Word variations have been searched)
#6 depress$ (Word variations have been searched)
#7 dysthymia (Word variations have been searched)
#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 MeSH descriptor: [Plants, Medicinal] explode all trees
#10 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees
#11 MeSH descriptor: [Medicine, Chinese Traditional] explode all trees
#12 MeSH descriptor: [Medicine, Kampo] explode all trees
#13 MeSH descriptor: [Medicine, Korean Traditional] explode all trees
#14 MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees
#15 MeSH descriptor: [Prescription Drugs] explode all trees
#16 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*
#17 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18 #8 AND #17

④ AMED

#1 SU("depressive disorder")
#2 SU("depression")
#3 TX(depressive)
#4 TX(depression)
#5 OR 1-4
#6 SU("Plants, Medicinal")
#7 SU("Drugs, Chinese Herbal")
#8 SU("Medicine, Chinese Traditional")
#9 SU("Medicine, Kampo")
#10 SU("Medicine, Korean Traditional")
#11 SU("Herbal Medicine")
#12 SU("Prescription Drugs")
#13 TX(traditional Korean medicine)
#14 TX(traditional Chinese medicine)
#15 TX(Traditional oriental medicine)
#16 TX(Kampo medicine)
#17 TX(alternative medicine)
#18 TX(complementary medicine)
#19 TX(herb*)
#20 TX(decoction*)
#21 TX(botanic*)
#22 OR 6-21
#23 #5 AND #22

⑤ PsycArticles via ProQuest

#1 Exact("depressive disorder")
#2 Exact("depression")
#3 depressive
#4 depression
#5 OR 1-4
#6 Exact("drugs, chinese herbal")
#7 TI("plants, medicinal" OR "prescription drugs" OR "medicine, chinese traditional" OR "alternative medicine" OR "medicinal herbs and plants" OR '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*')
#8 AB("plants, medicinal" OR "prescription drugs" OR "medicine, chinese traditional" OR "alternative medicine" OR "medicinal herbs and plants" OR '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*')
#9 OR 6-8
#10 #5 AND #9

⑥ CNKI

#1 SU='抑郁证'
#2 SU='忧郁症'
#3 SU='郁证'
#4 SU='脏躁'
#5 SU='depression'
#6 SU='major depression'
#7 SU='Melancholia'
#8 SU='involutional depression'

#9 OR 1-8
#10 SU='中药'
#11 SU='汤'
#12 SU='散'
#13 SU='丸'
#14 SU='方'
#15 SU='颗粒'
#16 SU='胶囊'
#17 SU='自拟'
#18 SU='Herbal medicine'
#19 SU='Chinese medicine'
#20 SU='Traditional chinese medicine'
#21 SU='Powder'
#22 SU='Pill'
#23 SU='Prescriptions'
#24 SU='Capsule'
#25 SU='Herb'
#26 SU='Decoction'
#27 OR 10-26
#28 SU='随机'
#29 SU='对照'
#30 SU='randomized'
#31 SU='randomised'
#32 OR 28-31
#33 #9 AND #27 AND #32

⑦ OASIS

우울- P검색 후 intervention별 분류

⑧ NDSL

(우울) AND (한약|중의|화한의학|kampo|herbal medicine|Korean medicine)

⑨ KISS

(우울) AND (한약|중의|화한의학|kampo|herbal medicine|Korean medicine)

⑩ KMBASE

(우울) AND (한약|화한의학|herbal medicine|kampo|Korean medicine|중의)

⑪ CiNii*

(depressive disorder OR depression OR depressive OR depression OR 憂鬱症 OR 鬱病 OR 抑鬱 OR うつ病 OR 抑うつ OR エムディーディー OR だいうつびょうせいしょうがい OR ゆううつしょう OR デプレッション OR ディプレッション) AND (chinese medicine OR herbal medicine OR kampo OR 東洋医学 OR 漢方 OR 湯 OR 散 OR 丸 OR 方 OR 飲 OR 煎 OR 顆粒) AND (randomized OR OR randomised OR ランダム化 OR 無作為化)

Appendix 2. Details of Used Herbal Medicine

First author (year)	Name of herbal medicine	Formula	Herbal medicine ingrediants
Li (2014)	modified Banhahubak-tang (Banxiahoupu-tang)	Granule	Pinelliae Rhizoma (Banha) 6 g, Magnoliae Officinalis Cortex (Hubag) 10 g, Perillae Folium (Soyeob) 10 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 10 g, Citri Reticulatae Viride Pericarpium (Cheongpi) 10 g - Those who feel Qi surging in abdomen add Raphanus Sativus (Nabokja) 10 g - Those with palpitation add Ossa Draconis (Yonggol) 30 g and Concha Ostreae (Moryeo) 30 g - Those with chest tightness add Bupleuri Radix (Shiho) 10 g - Those with vexation and disturbed sleep add Albizziae Cortex (Habhwanpi) 15 g and Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 15 g
Gu (2016)	modifieid Banhahubak-tang) (Banxiahoupu-tang)	Capsule	Each 1000 capsules is composed of Gardeniae Fructus (Chija) 160 g, Forsythiae Fructus (Yeongyo) 400 g, Pinelliae Rhizoma (Banha) processed with ginger 240 g, Fructus Aurantii (Jigag) 160 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 192 g, Perilla Frutescens (Jasogyeong) 192 g, Magnoliae Officinalis Cortex (Hubag) 160 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 48 g , 0.4 g each for 1 capsule
Wang (2001)	Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 12 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 20 g, stir-baked Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 10 g, Moutan Cortex (Mogdanpi) 12 g, Gardeniae Fructus (Chija) 10 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 12 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo) 10 g, Fructus Aurantii (Jigag) 10 g, raw Ossa Draconis (Yong-gol) (decocted first) 30 g, raw Concha Ostreae (Molyeo) (decocted first) 30 g, Polygalae Radix (Wonji) 12 g, Zizyphi Semen (Sanjoin) 30 g, Tritici Cimmatri Semen (Busomaeg) 30 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 10 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 10 g - Those with Blood stasis add Cnidii Rhizoma (Cheongung) 12 g and Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam) 20～30 g - Those with Phlegm syndrome add Citri Reticulatae Viride Pericarpium (Cheongpi) 10 g and Pinelliae Rhizoma (Banha) 10 g - Those with dry mouth, stuffed chest and Yin deficiency effulgent fire syndrome add Lilium lancifolium (Baeghab) 30 g and Anemarrhenae Rhizoma (Jimo) 10 g - Those with Qi deficiency remove Gardeniae Fructus (Chija) and add Pseudostellaria Heterophylla (Taejasam) 15 g - Those with constipation add Cannabis Sativa (Hwamain) 10 g or Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang) 10 g
Tian (2011)	modified Danchisoyo-tang (Jiaweixiaoyao-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho)10 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 10 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 15 g, stir-baked Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g, Moutan Cortex (Mogdanpi) 10 g, Gardeniae Fructus (Chija) 10 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 10 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo)10 g, stir-baked Zizyphi Semen (Sanjoin) 30 g, Biatae Semen (Baegjain) 12 g, Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 25 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 15 g, raw Ossa Draconis (Yong-gol) (decocted first) 20 g, raw Concha Ostreae (Molyeo) (decocted first) 20 g, Polygalae Radix (Wonji) 10 g, Nelumbo Nucifera (Yeonjasim) 6 g
Dou (2012)	modified Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 15 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 15 g, Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 12 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 12 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam) 30 g, Zizyphi Semen (Sanjoin) 12 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 12 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 12 g, Polygalae Radix (Wonji) 12 g, Evodiae Fructus (Osuyu) 12 g, Moutan Cortex (Mogdanpi) 12 g, Gardeniae Fructus (Chija) 12 g, Sculellariae Radix (Hwanglyeon) 6 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 6 g
Yang (2015)	Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	Decoction	Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 12 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, stir-baked Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 12 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 15 g, Bupleuri Radix (Shiho) 9 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 12 g, Zizyphi Semen (Sanjoin) 20 g, Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 12 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 12 g, raw Ossa Draconis (Yong-gol) 25, raw Concha Ostreae (Molyeo) 25 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 12 g, Gardeniae Fructus (Chija) 9 g, Moutan Cortex (Mogdanpi) 9 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 9 g

Appendix 2. Continued 1

First author (year)	Name of herbal medicine	Formula	Herbal medicine ingrediants
Hu (2017)	modified Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	Decoction	Moutan Cortex (Mogdanpi) 10 g, stir-baked Gardeniae Fructus (Chija) 10 g, stir-baked Sculellariae Radix (Hwanglyeon) 10 g, stir-baked Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 15 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 10 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 20 g, Atractylodis Rhizoma (Baegchul) processed with vinegar 10 g, Zingiberis Rhizoma (Geongang) 10 g, Menthae Herba (Bagha) (decocted later) 10 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) stir-baked with adjuvant 15 g, Citri Sarcodactylis Fructus (Bulsu) 15 g, Polygalae Radix (Wonji) 25 g stir-baked with adjuvant, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 50 g, Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 30 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 10 g - Those who sweat a lot add Tritici Cimmatri Semen (Busomaeg) 10 g and Ephedra sinica (Mahwang-geun) 10 g - Those with abdominal distension and anorexia add stir-baked Hordei Fructus Germiniatus (Maeg-a) 10 g, stir-baked Oryza sativa (Gog-a) 10 g, stir-baked Massa Medicata Fermentata (Singog) 10 g and stir-baked Gallus domesticus Brisson (Gyenaegeum) 10 g - Those with insomnia add calcined Ossa Draconis (Yong-gol) 10 g and calcined Concha Ostreae (Molyeo) 10 g - Those with tidal fever add Gyposphila Oldhamiana (Eunsiho) 10 g and Artemisia Apiacea (Cheongho) 10 g - Those with blood stasis add Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam) 10 g and Curcumae Radix (Ulgeum) 10 g
He (2019)	Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	NR	NR
Su (2019)	Danchisoyo-san (Jiaweixiaoyao-san)	Capsule	Moutan Cortex (Mogdanpi), Gardeniae Fructus (Chija), Bupleuri Radix (Shiho), Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag), Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi), Poria Sclerotium (Boglyeong), Atractylodis Rhizoma Alba (Baegchul), Menthae Herba (Bagha), Zingiberis Rhizoma (Saeng-gang), Glycyrrhizae Radix (Gamcho)
Xu (2011)	modified Gammaek Daejo-tang (Ganmaidazao-tang)	Decoction	Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 30 g, Tritici Cimmatri Semen (Busomaeg) 20 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 20 g, Pericaeta Communisma (Jilyong) 10 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 15 g
Zhao (2012)	modified Gammaek Daejo-tang (Ganmaidazao-tang)	Decoction	Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 30 g, Tritici Cimmatri Semen (Busomaeg) 20 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 20 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 15 g
Zhu (2014)	modified Gwibi-tang (Guipi-tang)	Decoction	Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 15 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 30 g, Codonopsis Pilosulae Radix (Dangsam) 20 g, Astragali Radix (Hwang-gi) stir-baked with adjuvant 30 g, Longanae Arillus (Yong-an-yug) 15 g, Zizyphi Semen (Sanjoin) 15 g, Aucklandiae Radix (Moghyang)10 g, Angelicae gigantis Radix (Dang-gwi) 20 g, Polygalae Radix (Wonji) 20 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 6 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 15 g - Those who have vexation of deficiency type with insomnia, lots of dream or restlessness add calcined Magnet (Jaseog), raw Ossa Draconis (Yong-gol) and raw Concha Ostreae (Molyeo) to calm the nerves - Those who have Spleen deficiency with poor appetite and loose stools add Pinelliae Rhizoma Preparata (Banha), Magnoliae officinalis Cortex (Hubag), and Citri Reticulatae Pericarpium (Jinpi) to regulate Qi, invigorate Spleen and resolve Pehlegm - Those with Heart and blood deficiency, palpitation or severe forgetfulness add Rehmanniae Radix Preparata (Sugjihwang), Asini Corii Colla (Agyo) and Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag)

Appendix 2. Continued 2

First author (year)	Name of herbal medicine	Formula	Herbal medicine ingrediants
Zhang (2010)	Shihogayonggolmolyeo-tang (Chaihujialongumuli-tang)	NR	Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, raw Ossa Draconis (Yong-gol) (decocted first) 30 g, raw Concha Ostreae (Molyeo) (decocted first) 30 g, Haliotis gigantea (Jinjumo) (decocted first) 15 g, Sculellariae Radix (Hwang-geum) 6 g, Sculellariae Radix (Hwanglyeon) 3 g, Pinelliae Rhizoma Preparata (Banha) 6 g, Poria Sclerotium (Boglyeong) 12 g, Spawn of Poria Sclerotium Cum Pini Radix (Bogsin) 12 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 9 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 12 g, Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 12 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo) 12 g, Polygalae Radix (Wonji) 9 g, Zizyphi Semen (Sanjoin) 15 g, Pseudostellaria Heterophylla (Taejasam) 9 g, Lilium Lancifolium (Baeghab) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 6 g, Zizyphi Fructus (Daejo) 6 g
Zhang (2014)	Shihogayonggolmolyeo-tang (Chaihujialongumuli-tang)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, Concha Ostreae (Molyeo) 10 g, Ossa Draconis (Yong-gol) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 10 g, Rehmania Glutinosa (Saengjihwang) 10 g, Pinelliae Rhizoma Preparata (Banha) 10 g, Sculellariae Radix (Hwang-geum) 10 g - Those with Liver Qi stagnation and depression add Curcumae Radix (Ulgeum) 10 g and Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 10 g - Those with depressed Liver Qi transforming into fire add Gardeniae Fructus (Chija) 10 g and Moutan Cortex (Mogdanpi) 10 g - Those with Qi stagnation and Phlegm depression add Citri Sarcodactylis Fructus (Bulsu) 10 g and Jasminum Grandiflorum (Sohyeonghwa) 10 g - Those with Dual deficiency of Heart-Spleen add Astragali Radix (Hwang-gi) 20 g and Zizyphi Semen (Sanjoin)10 g - Those with Qi stagnation and Yang deficiency add Hordei Fructus Germiniatus (Maeg-a) 10 g and Corni Fructus (Sansuyu) 15 g
Zhang (2020)b	Shihogayonggolmolyeo-tang (Chaihujialongumuli-tang)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 6 g, Sculellariae Radix (Hwang-geum) 10 g, Codonopsis Pilosulae Radix (Dangsam) 10 g, Cinnamomum Cassia (Gyeji) 10 g, Spawn of Poria Sclerotium Cum Pini Radix (Bogsin) 15 g, Pinelliae Rhizoma (Banha) 10 g, raw Ossa Draconis (Yong-gol) (decocted first) 30 g, raw Concha Ostreae (Molyeo) (decocted first) 30 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g - Those with Liver Qi depression add Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 10 g, Prunusmume Sieb (Nogmaehwa) 6 g and Flos Albizziae (Habhwanhwa) 6 g - Those with Phlegm heat syndrome add Sculellariae Radix (Hwanglyeon) 3～6 g, Arisaema cum Bile (Damnamseong) 6 g, Ponciri Fructus Immaturus (Jisil) 10 g, Phyllostachys Nigra (Jug-yeo) 10 g - Those with Spleen deficiency add Astragali Radix (Hwang-gi) stir-baked with adjuvant 20 g, Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 10 g and Poria Sclerotium (Boglyeong) 15 g - Those with insomnia add Zizyphi Semen (Sanjoin) 15 g, Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung) 15 g and Polygalae Radix (Wonji) stir-baked with adjuvant 6 g - Those with Heart Qi and Yang deficiency add Codonopsis Pilosulae Radix (Dangsam) 15 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo) 6 g and raw Fossilia Dentis Mastodi (Yongchi) 30 g - Those with dual deficiency of Heart and Kidney add Liriopis seu Ophiopogonis Tuber (Maegmundong) 15 g, Asparagi Tuber (Cheonmundong) 15 g, Rehmanniae Radix (Jihwang) 10 g, Corni Fructus(Sansuyu) 10 g and Schisandrae Fructus (Omija)10 g
Wang (2013)	Shihosogan-san (Chaihushugan-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 12 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 12 g, Fructus Aurantii (Jigag) 10 g, Pericarpium Citri (Jinpi) 12 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 15 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 12 g, Citri Reticulatae Viride Pericarpium (Cheongpi) 10 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 12 g, Perillae Caulis (Sogyeong) 10 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 12 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g

Appendix 2. Continued 3

First author (year)	Name of herbal medicine	Formula	Herbal medicine ingrediants
Shao (2016)	Shihosogan-san (Chaihushugan-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, Paeoniae Radix (Jagyag) 10 g, Fructus Aurantii (Jigag) 6 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g, Citri Reticulatae Pericarpium (Jinpi) 10 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 6 g - Those who burp a lot and have oppression in chest add Inula Japonica (Seonboghwa) and Pinelliae Rhizoma Preparata (Banha) - Those with dyspepsia add Massa Medicata Fermentata (Singog), Hordei Fructus Germiniatus (Maeg-a), Crataegi Fructus (Sangsa) and Gallus Domesticus Brisson (Gyenaegeum) - Those with abdominal bloating, pain and diarrhea add Atractylodis Rhizoma (Changchul), Poria Sclerotium (Boglyeong) and Linderae Radix (Oyag) - Those with blood stasis, having stinging pain in chest or blood stasis sign at tongue add Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi), Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam), Curcumae Radix (Ulgeum) and Carthami Flos (Honghwa)
Zhang (2016)	Shihosogan-san (Chaihushugan-san)	NR	Bupleuri Radix (Shiho) 15 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 15 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 12 g, Citri Reticulatae Pericarpium (Jinpi) 12 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 12 g, Albizziae Cortex (Habhwanpi) 12 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 12 g, Citri Reticulatae Viride Pericarpium (Cheongpi) 10 g, Fructus Aurantii (Jigag) 10 g, Perillae Caulis (Sogyeong) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g - Those with vexation add Gardeniae Fructus (Chija) - Those with upper energizer heat syndrome add Sculellariae Radix (Hwanglyeon) and Sculellariae Radix (Hwang-geum) - Those with heat in Liver merdian add Gentiana Scabra (Yongdamcho) - Those with phlegm heat add Trichosanthes Kirilowii (Gwalu) and Arisaema cum Bile (Damnamseong) - Those with phlegm dampness add Pinelliae Rhizoma Preparata (Banha) and Poria Sclerotium (Boglyeong) - Those with Liver wing add Haliotis Gigantea (Jinjumo) and Gastrodiae Rhizoma (Cheonma) - Those with Qi deficiency add Astragali Radix(Hwang-gi) - Those with Heart-Qi deficiency add Biatae Semen (Baegjain) - Those with Phlegm clouding the pericardium add Polygalae Radix (Wonji) and Acorus Gramineus (Seogchangpo) - Those with Yang deficiency add Cinnamomi Cortex (Yuggye) and Morindae Radix (Pageugcheon) - Those with conspitation add Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang) - Those with Abdomen distension and stomach malfunctioning add Amomi Fructus (Sain), Atractylodis Rhizoma (Changchul) and Raphanus Sativus (Nabokja) - Those with globus hystericus add Inula Japonica (Seonboghwa), Flos Citri Sarcodactylis (Bulsuhwa), Prunusmume Sieb (Nogmaehwa), Zingiberis Rhizoma (Saeng-gang), Zizyphi Fructus (Daejo), Citrus Aurantium (Daedaehwa) and Flos Magnoliae Officinalis (Hubaghwa)
Zhang (2012)	Soyo-san (Xiaoyao-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 12 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 12 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Fructus Aurantii (Jigag) 10 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 10 g, Poria Sclerotium (Boglyeong)10 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 20 g, Citri Sarcodactylis Fructus (Bulsu) 10 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo) 15 g, Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 6 g
Chen (2016)	Soyo-san (Xiaoyao-san)	Decoction	Bupleuri Radix (Shiho) 10 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 15 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi) 10 g, Paeoniae Radix (Jagyag) 15 g, Spawn of Poria Sclerotium Cum Pini Radix (Bogsin) 20 g, Polygalae Radix (Wonji) 10 g, Atractylodes Rhizome White (Baegchul) 10 g, Astragali Radix (Hwang-gi) 10 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 6 g
Zheng (2021)	Soyo-san (Xiaoyao-san)	Granules	NR

Appendix 2. Continued 4

First author (year)	Name of herbal medicine	Formula	Herbal medicine ingrediants
Pan (2008)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Waterd pill	Gardeniae Fructus (Chija) processed with ginger, Massa Medicata Fermentata (Singog) stir baked with bran, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) processed with vinegar, Cnidii Rhizoma (Cheongung), Atractylodis Rhizoma (Changchul), Aucklandiae Radix (Moghyang), Areca Catechu (Binlang)
Li (2010)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Decoction	Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) processed with vinegar 18 g, Atractylodis Rhizoma (Changchul) 30 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Gardeniae Fructus (Chija) stir-baked to brown, Massa Medicata Fermentata (Singog), Batryticatus Bombyx (Baekgangjam), Cryptotympana Pustulata (Seontoe), Salvia Miltiorrhiza Root (Dansam), Curcumae Longae Rhizoma (Ganghwang), Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang) processed with wine
Mi (2011)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Watered pill	Gardeniae Fructus (Chija) processed with ginger, Massa Medicata Fermentata (Singog) stir baked with bran, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) processed with vinegar, Cnidii Rhizoma (Cheongung), Atractylodis Rhizoma (Changchul), Aucklandiae Radix (Moghyang), Areca Catechu (Binlang)
Wang (2012)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Decoction & Pill[§]	Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) processed with vinegar 12 g, Salvia Miltiorrhiza Root (Dansam) 12 g, Curcumae Radix (Ulgeum) 12 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 9 g, Gardeniae Fructus (Chija) 9 g, Massa Medicata Fermentata (Singog) 9 g, Atractylodis Rhizoma (Baegchul) 9 g, Paeoniae Radix Alba (Baegjagyag) 9 g, Acorus Gramineus (Seogchangpo) 9 g, Batryticatus Bombyx (Baekgangjam) 6 g, Cryptotympana Pustulata (Seontoe) 6 g, Curcumae Longae Rhizoma (Ganghwang) 6 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) stir-baked with adjuvant 6 g, Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang) pocessd with wine 3 g
Li (2015)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Decoction	Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) processed with vinegar 12 g, Atractylodis Rhizoma (Changchul) 10 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 10 g, Gardeniae Fructus (Chija) 10 g, Massa Medicata Fermentata (Singog) 10 g, Perillae Caulis (Sogyeong) 15 g, Batryticatus Bombyx (Baekgangjam) 6 g, Cryptotympana Pustulata (Seontoe) 6 g, Curcumae Longae Rhizoma (Ganghwang) 6 g, Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang) 3 g, Glycyrrhizae Radix (Gamcho) 6 g
Li (2016)	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Decoction	Atractylodis Rhizoma (Changchul) 18 g, Cyperi Rhizoma (Hyangbuja) 18 g, Cnidii Rhizoma (Cheongung) 18 g, Massa Medicata Fermentata (Singog) 18 g, Gardeniae Fructus (Chija) 18 g
Zhang (2020)a	Modified Wolguk-hwan (Yueju-wan)	Pill	NR

Note : '§'means take decoction for the first 2 weeks and after that change the formulation into pills.

Appendix 3. Frequency of Usage of Single HM in HM Prescriptions

Frequency	single HM
20	Glycyrrhizae Radix (Gamcho)
14	Bupleuri Radix (Shiho), Poria Sclerotium (Boglyeong) Poria and Sclerotium Cum Pini Radix (Bogsin)
13	Gardeniae Fructus (Chija), Cnidii Rhizoma (Cheongung), Cyperi Rhizoma (Hyangbuja)
12	Paeoniae Radix (Jagyag)
10	Angelicae Gigantis Radix (Dang-gwi)
9	Atractylodis Rhizoma Alba (Baegchul)
8	Curcumae Radix (Ulgeum), Albizziae Cortex (Habhwanpi)
7	Polygalae Radix (Wonji)
6	Moutan Cortex (Mogdanpi), Fructus Aurantii (Jigag), Ossa Draconis (Yong-gol), Concha Ostreae (Molyeo), Zizyphi Semen (Sanjoin), Zizyphi Fructus (Daejo), Massa Medicata Fermentata (Singog)
5	Pinelliae Rhizoma (Banha), Acorus Gramineus (Seogchangpo), Atractylodis Rhizoma (Changchul)
4	Caulis Polygoni Multiflori (Yagyodeung), Salviae Miltiorrhizae Radix (Dansam),
3	Perillae Caulis (Sogyeong), Citri Reticulatae Viride Pericarpium (Cheongpi), Sculellariae Radix (Hwanglyeon), Tritici Cimmatri Semen (Busomaeg), Aucklandiae Radix (Moghyang), Sculellariae Radix (Hwang-geum), Pericarpium Citri (Jinpi), Rhei Radix et Rhizoma (Daehwang), Batryticatus Bombyx (Baekgangjam), Cryptotympana Pustulata (Seontoe)
2	Magnoliae Officinalis Cortex (Hubag), Zingiberis Rhizoma (Saeng-gang), Menthae Herba (Bagha), Citri Sarcodactylis Fructus (Bulsu), Codonopsis Pilosulae Radix (Dangsam), Astragali Radix (Hwang-gi), Areca Catechu (Binlang)
1	Perillae Folium (Soyeob), Biatae Semen (Baegjain), Nelumbo Nucifera (Yeonjasim), Evodiae Fructus (Osuyu), Pericaeta Communisma (Jilyong), Longanae Arillus (Yong-an-yug), Haliotis gigantea (Jinjumo), Pseudostellaria Heterophylla (Taejasam), Pseudostellaria Heterophylla (Taejasam), Lilium lancifolium (Baeghab), Rehmania Glutinosa (Saengjihwang), Cinnamomum Cassia (Gyeji), Perilla Frutescens (Jasogyeong)

HM: herbal medicine.