

# 뇌졸중 후 우울증에 대한 침과 한약의 결합 치료 효과: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구

사공종원, 임수연\*, 김상호, 정대규

대구한의대학교 한의과대학 한방신경정신과교실, 자생한방병원 한방신경정신과\*

## Clinical Effect of Acupuncture Combined with Herbal Medicine in Treatment of PSD: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jong-Won Sakong, Su-Yeon Lim\*, Sang-Ho Kim, Dae-kyoo Chung

Department of Oriental Neuropsychiatry, College of Korean Medicine, Daegu Hanny University, \*Department of Oriental Neuropsychiatry, Jaseng Hospital of Korean Medicine

Received: September 2, 2020  
Revised: September 11, 2020  
Accepted: September 11, 2020

**Objectives:** The purpose of this study was to provide clinical evidence to support the use of acupuncture combined herbal medicine for post-stroke depression.

**Methods:** Studies were identified by searching Pubmed, EMBASE, Cochrane Library, NDSL, RISS, KMBase, KISS, and CNKI. Randomized controlled trials that verified effects of the acupuncture combined with the herbal medicine for PSD were included in this study. Literature searches of English, Chinese, and Korean databases were performed. Two authors independently extracted the data and assembled the study quality.

**Results:** Of 698 RCTs screened, 17 RCTs were selected. Most of the studies had unclear risk of bias. Among the 17 RCTs, 10 were meta-analyzed. As for the outcome measurement, the effective rate and the HAMD were most commonly used. The meta-analysis of the studies revealed that the PSD cure effective rate in the acupuncture combined with herbal medicine group was higher than that in the Western medicine group (RR: 1.23, 95% CI: 1.14 to 1.33,  $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 0\%$ ). Also, the HAMD in the acupuncture combined with herbal medicine group was significantly different compared to the Western medicine group (MD -5.54, 95% CI -9.80 to -1.29,  $p = 0.01$ ,  $I^2 = 99\%$ ). The quality of the selected RCTs was low.

**Conclusions:** Acupuncture combined with herbal medicine is effective for treating post-stroke depression. However, It is worth noting that the included studies were of relatively poor quality. The sample sizes were also small. Based on the findings of this study, further investigations into the diagnosis and treatment of PSD are warranted.

**Key Words:** Post-stroke depression, PSD, Herbal medicine, Acupuncture, Randomized controlled trial, Meta-analysis, Systematic review.

**Correspondence to**  
Dae-kyoo Chung  
Department of Oriental  
Neuropsychiatry, College of Korean  
Medicine, Daegu Hanny University,  
136 Sincheondong-ro, Suseong-gu,  
Daegu, Korea.  
Tel: +82-53-770-2243  
Fax: +82-53-770-2169  
E-mail: chung@dhu.ac.kr

## I. 서론

뇌졸중 환자는 뇌졸중 후 우울증(Post-Stroke Depression, PSD)이 발생할 위험이 높으며 뇌졸중 생존자의 약 3분의 1이 뇌졸중 후 우울증에 걸리고 그 빈도는 뇌졸중 발병 첫째 해에 가장 높다<sup>1)</sup>. 또한 뇌졸중 후 발생하는 기능 저하와 높은 사망률과 관련이 있으며<sup>2)</sup>, 인지 기능 악화, 일상생활 수행의 저해, 삶의 질 저하와 연관이 있다<sup>3)</sup>.

정신장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5th edition, DSM-V)의 진단 기준에 의하면 현저하고 지속적인 우울 기분 또는 모든 활동이나 거의 모든 활동에서 현저하게 감소된 흥미나 즐거움이 임상 양상에서 우세하며, 이러한 증상이 뇌졸중의 직접적인 병태생리학적 결과임을 지지하는 병력, 신체 검진 또는 검사 소견이 있을 경우, 다른 의학적 상태, 즉 뇌졸중으로 인한 우울장애로 진단을 내릴 수 있다. 많은 경우 뇌졸중 후 나타나는 우울장애가 뇌혈관 손상 후 하루 또는 수일 내로 발병하는 급성경과를 보인다<sup>4)</sup>.

한의학에서는 뇌졸중 후 우울증에 대한 직접적인 언급은 없으나, 우울증의 주요 증상이 울증(鬱證)의 범주와 관련이 있으며 《잡병원류서축(雜病原流犀燭)·제울원류(諸鬱原流)》에서 “諸鬱, 臟氣病也, 其原本于思慮過深, 更兼臟氣弱, 故六鬱之病生焉.”이라 하여 환자의 ‘장기약(臟氣弱)’이 울증이 발생하는 내재적 소인임을 설명하여 뇌졸중 후 발생하는 여러 신경, 심리학적 증상으로 인한 정지 소인이 울증의 중요한 원인이 될 수 있다<sup>5)</sup>.

뇌졸중 후 우울증에 대한 중국 내 연구의 경우 중국학술정보원 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database)을 통해 한방 치료를 증재로 한 다수의 무작위 대조 임상연구(Randomized Controlled Clinical Trial)<sup>6-22)</sup>와 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구를 확인할 수 있고, 국내 한의학계의 연구는 뇌졸중 후 우울증의 침 치료에 대한 문헌고찰 연구<sup>23)</sup>, 한방 치료에 대한 최신 문헌고찰 연구<sup>24)</sup>가 있었고 천왕보심단(天王補心丹)을 증재로 한 무작위대조임상연구에서 뇌졸중 후 우울증에 대한 천왕보심단의 항우울 효과와 안정성을 보고한 바 있다<sup>25)</sup>. 또 2015년에 발간된 우울증 한의임상진료지침<sup>26)</sup>에서는 중풍 후 우울증에 대하여 한의학 치료의 근거 및 권고 등급을 제시하였고 최근 시호가 용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)을 증재로 한 체계적 문헌고

찰 및 메타 분석을 시행한 연구<sup>27)</sup>가 발표되었다.

국내 한의학 임상에서 침과 한약 병행치료가 흔히 사용되고 있으나 침과 한약 병행치료를 증재로 한 임상 연구나 문헌 고찰은 부족하여 저자는 본 연구에서 2018년 이후에 발표된 뇌졸중 후 우울증에 대한 한약과 침술의 병행치료를 증재로 한 무작위대조임상연구에 대하여 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 본 연구를 시행하여 보고하는 바이다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 논문의 검색

검색원으로는 중국 데이터베이스 검색 사이트인 중국학술정보원 CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure Database, including China Academic Journals Full-text Database (CJFD), China Doctoral Dissertations and Masters' Theses Full-text Database (CDMD))와 영문 데이터베이스 검색 사이트인 Pubmed, EMBASE, Cochrane Library 그리고 국내 데이터베이스 검색 사이트인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical database, Kibase), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS) 총 8개의 데이터베이스를 사용하였다. 2018년 1월부터 2020년 7월까지 연구 대상과 무작위대조 연구와 관련한 검색어와 민감도를 높이기 위하여 한약 증재를 사용한 검색어를 조합하여 검색을 진행하였다(Appendix 1).

### 2. 선정 및 배제 기준

1) 연구 설계 유형은 무작위대조 임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 포함하고 언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였으며 단일군 전후연구, 단면조사연구, 임상연구가 아닌 연구, 논평 및 회색문헌(비출판 자료, 인터넷 자료)은 포함하지 않았다.

2) 연구 대상은 사람을 대상으로 하며 뇌졸중 후 우울증 환자를 치료한 연구를 포함하고 연령, 성별, 인종에 제한을 두지 않았다. 진단기준이 제시되지 않거나 명확하지 않은 경우는 제외하였으며 각 증재군의 치료 대상이 20명 미만인

경우는 제외하였다.

3) 치료군 중재 유형은 한약과 침술을 병행한 연구를 선정하였고 한약은 제재에 상관없이 경구로 복용하는 약물을 모두 포함하였다. 침술은 피부 투과 여부에 관계없이 경혈을 자극하는 치료를 모두 포함하였다. 한약의 약물 구성과 침술의 경혈을 알 수 없는 연구는 제외하였다.

4) 대조군 중재 유형은 치료군과 공통적으로 사용된 한약 및 침술은 제외하였고 서양 약물, 무치치, 거짓 침을 모두 포함하였다.

### 3. 논문의 선별

독립된 2명의 연구자(JWSK, SYL)가 진행하였으며 각자 검색된 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없도록 하였다. 의견이 일치하지 않을 경우 2명의 연구자 간의 합의를 거쳐 최종 포함 여부를 결정하였다. 검색된 문헌을 서지관리 프로그램 Endnote X 9.3.1을 활용하여 정리 및 관리하였다.

먼저 제목(title)과 초록(abstract)을 확인하고 대상, 중재 및 연구 설계상 관련 없는 논문을 배제하였다. 검색을 통해 CNKI에서 429편, Pubmed에서 21편, Cochrane Library에서 1편, EMBASE에서 171편, NDSL에서 26편, RISS에서 40편, KMBASE에서 10편으로 총 698편의 논문이 검색되었

으며 중복된 논문 51편을 제외하고 RCT가 아닌 연구(n=62), 연구 대상이 기준과 다른 연구(n=313), 치료군 중재가 기준과 다른 연구(n=234), 대조군이 적합하지 않은 연구(n=7), 회색문헌(n=3)을 제외하였고 서지로 출간되지 않았으나 승인이 되어 온라인 상에 게재된 연구는 2명의 연구자의 합의를 거쳐 포함하여 총 28편을 1차 선별하였다.

이후 선별된 논문들의 원문을 확보하여 검토 후 RCT가 아닌 연구(n=1), 연구 대상이 기준과 다른 연구(n=8), 대조군이 적합하지 않은 연구(n=2)를 제외하고 최종적으로 17편의 논문을 선정하였다(Fig. 1).

### 4. 자료추출 및 내용 분석

독립된 2명의 연구자(JWSK, SYL)가 최종 선정된 연구들의 구조와 크기, 대상자, 평가지표, 주요결과, 안정성 등에 대해 분석하였다. 검토한 내용이 일치하지 않을 경우 2명의 연구자 간의 합의를 거쳐 결정하였다.

### 5. 문헌의 질 평가

한국보건 의료연구원에서는 비뿔림 위험의 특정 영역을 충족하는지에 대하여 개별적으로 평가하는 비뿔림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)와 같은 점검목록 도구(Checklist)를 사용할 것을 추천하고 있으며<sup>28)</sup>, 본 연구

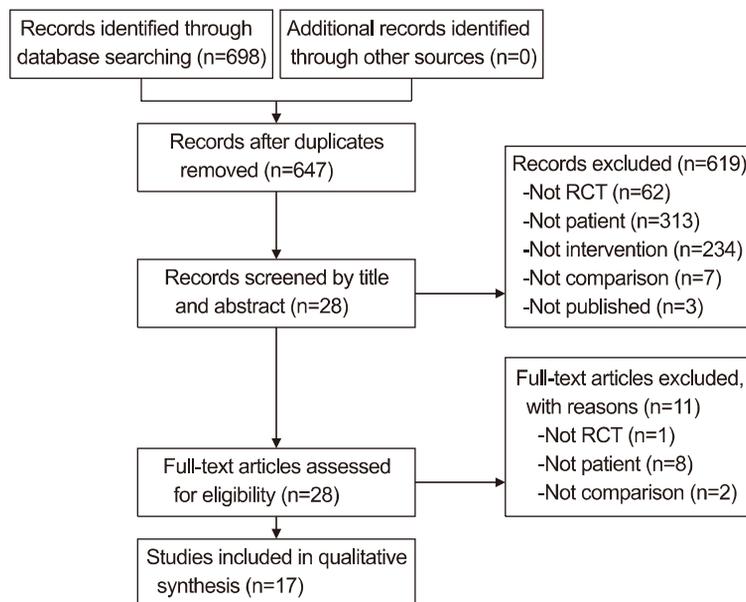


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

에서도 RoB 도구를 이용한 비뚤림 위험 측정을 시행하고, 독립된 2명의 연구자(JWSK, SYL)가 세부 항목을 평가하였으며 의견이 일치하지 않을 경우 2명의 연구자 간의 합의를 거쳐 결정하였다.

## 6. 요약 측정치 및 자료합성, 출판 편향

결과 합성은 Review Manager (RevMan) 5.4를 이용하였다. 이분형 자료의 경우 상대위험도(Risk ratio, RR)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 이용하여 표시하였고, 연속형 자료의 경우 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화 평균차(standardized mean difference, SMD)를 95% 신뢰구간과 함께 표시하였다. 통계학적 이질성은 Higgin's  $I^2$  통계를 이용하여 검정하였다.  $I^2 < 50\%$ 인 경우에는 고정효과 모델(fixed effect model)을 사용하였고  $I^2 > 50\%$ 인 경우에는 이질성이 높으므로 변량 효과 모형(Random effect model)을 사용하였다.

출판 편향(Publication bias)을 평가하기 위해 깔때기 분포(Funnel plot)를 사용하려고 하였으나 최종 메타 분석에 포함된 연구가 10개 미만이라서 출판 편향이 평가되지 못했다.

## III. 결과

### 1. 선정된 문헌의 분석

연구들의 연도별 분포 결과, 연구 설계, 연구 대상, 치료 및 대조군 중재, 결과변수, 안정성 등에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 1).

#### 1) 연구 설계

연구는 모두 중국에서 수행되었다. 3-arm study가 1편<sup>16)</sup>이었으며 침약 병행 치료군과 양약 치료군, placebo군의 비교였다.

나머지 16편의 연구는 모두 2-arm study였으며 침약 병행 치료군과 양약 대조군의 비교 연구가 가장 높은 빈도를 차지했고(n=14), 침, 한약과 양약 병행 치료군과 양약 대조군의 비교 연구(n=2)<sup>17,18)</sup>가 있었다.

#### 2) 연구 대상

(1) 진단 및 변증 도구 : 7편에서<sup>11-13,15-17,21)</sup> CCMD-3 (The Chinese Classification of Mental Disorders-3, 중국정

신질병분류방안여진단표준)를 이용하였고, 1편에서<sup>7)</sup> CCMD-3-R, 1편에서<sup>14)</sup> CCMD-2를 이용하였다. 8편에서<sup>7,8,12,16,17,20-22)</sup> 중의병증진단효표준(中醫病證診斷療效標準)을 이용하였으며, 4편에서<sup>7,14,17,18)</sup> 각류뇌혈관질환진단요점(各類腦血管疾病診斷要點), 2편에서<sup>9,19)</sup> 뇌졸중후우울임상실천적전문가공식(腦卒中後憂鬱臨床實踐的專家共識), 1편에서 중의내과학(中醫內科學)<sup>10)</sup>을 이용하였다. 2편에서<sup>9,22)</sup> DSM-V, 각각 1편에서 ICD-10<sup>9)</sup>과 DSM-IV<sup>6)</sup>을 이용하였다. 또 뇌졸중 진단에 CT나 MRI 등의 영상학적 진단을 사용한 연구는 모두 15<sup>6-9,11-13,15-22)</sup>편이었다.

(2) 연구 대상자 특성 : 포함된 연구에 대상이 된 전체 인원은 1812명으로 치료군 916명, 대조군 896명이었다. 참가자의 평균 연령이 60세 이상이 10편, 50대가 6편, 40대가 1편<sup>21)</sup>이었다. 환자들의 평균 병력 기간은 9일부터 4년까지 다양하여 병기의 편차가 큰 편이고 3편에서<sup>8,12,17)</sup> 뇌졸중과 우울증의 병정을 나누어 보고하였으며, 3편의<sup>10,15,19)</sup> 연구에서는 병력 기간에 대해 명시하지 않았다.

5편의<sup>6,16,19,21,22)</sup> 연구에서 뇌졸중의 종류에 대해 허혈성과 출혈성으로 분류하여 모집된 환자 특성을 제시하였고 3편의 연구에서 우울증의 중증도를 세분화하여 제시하였고 그 중 CCMD-3에 근거하여 경도(輕度), 중도(中度)로 표현한 연구가 1편<sup>13)</sup>, HAMD 평균 점수를 보고한 연구가 1편<sup>17)</sup>, HAMD에 근거하여 경도(輕度), 중도(中度), 중도(重度)로 나누는 연구가 1편<sup>18)</sup>이었으며 나머지 14편의 연구에서는 언급이 없었다.

#### 3) 치료개입 및 대조군

(1) 치료기간 : 치료기간은 4주부터 12주까지 다양하였고 4주나 한 달이 4편<sup>6,7,8,20)</sup>, 6주가 3편<sup>9,19,21)</sup>, 8주나 두 달이 8편<sup>10-15,17,22)</sup>, 12주가 1편<sup>16)</sup>이었고 치료 기간이 언급되지 않은 연구가 1편<sup>18)</sup>이었다.

(2) 치료 내용 : 치료군에서 일반침을 사용한 연구 13편으로 가장 많았고 그 중 1편에서<sup>8)</sup> 성뇌개구침법(醒腦開竅針法)을, 1편에서<sup>13)</sup> 통독조신침법(通督調神針法)을 바탕으로 경혈을 처방하였으며 1편에서<sup>9)</sup> 복부 경혈만을 사용하여 치료하였다.

1편의<sup>19)</sup> 연구에서 왕불류행(王不留行) 씨앗을 이용하여 경혈을 자극하였고, 1편의<sup>20)</sup> 연구에서 안침(眼針)요법을 사용하여 피내침을 눈 주변의 혈자리에 부착하는 방법을 시행

Table 1. A Characteristics of the Included Studies

Author (Year)	Sample size	Criteria		Intervention		Basic treatment (A)+(B)	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events
		Diagnostic tool (Severity criteria)	Criteria related to stroke	Pattern identification	(A) Treatment group					
Lan <sup>(6)</sup> (2020)	70 (40:30)	1. DSM-IV (HAMD)	CT or MRI	NR	(1) HM : Xiaochaihu Decoction - bid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, EX-HN3, (Both) LI4, LR3 - 1 time/day	NR	4 w	1. Effective rate	1. (A) > (B)*	(A) none (B) Sleep disorder 5, Dizziness 3, Fatigue 2, Agitation 1, Dry mouth 4, Constipation 1
Wang <sup>(7)</sup> (2018)	94 (47:47)	1. D-Cbr 2. CCMD-3-R 3. C-TCM (NDS ≥15)	Ischemic Stroke CT or MRI	Liver Qi Stagnation	(1) HM : Chinese herbal compound Yuleshu - bid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, EX-HN3, PC6, SP6, HT7, LR3, LI13, ST36	Bed rest, proper exercise.	4 w	1. HAMD 2. NDS 3. TCM symptom score 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) < (B)* 3. (A) < (B)* 4. (A) > (B)*	NR
L <sup>(8)</sup> (2018)	75 (38:37)	1. CCMD-2-R 2. C-TCM (NR)	Imaging study such as angiography	NR	(1) HM : Huoxue Jieyu decoction - Additional herb based on pattern identification - bid (2) AC : Manual Acupuncture (Xingnao Kaiqiao acupuncture) - PC6, GV26, EX-HN3, GV20, SP6 - 1 time/day	NR	1 month	1. HAMD 2. The incidence of toxic side effects 3. QOL 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) > (B) ◀ 3. (A) > (B)* 4. (A) > (B)*	(A) Dizziness 1, Nausea & Vomiting 3, Red & swollen skin 1, Dry mouth 1 (B) Dizziness 2, Nausea & Vomiting 1, Dry mouth 1
Jian <sup>(9)</sup> (2020)	94 (47:47)	1. DSM-V 2. ICD-10 3. C-PSD (NR)	CT or MRI	Liver Depression and Spleen Deficiency with Mutual Obstruction of Phlegm and Blood stasis	(1) HM : Chaihu and Longu Muli Decoction - bid (2) AC : Manual Acupuncture - CV4, 6, 10, 12, (Both) KI17, SP15, KI13 - 3 times/week	RTS	6 w	1. HAMD 2. BI 3. TCM syndrome score	1. (A) < (B)* 2. (A) > (B)* 3. (A) < (B)*	NR
Ma <sup>(10)</sup> (2020)	100 (50:50)	1. IM-TCM (HAMD ≥7)	No cognitive impairment	NR	(1) HM : Xiaoyao wan - 8 pills/time, tid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, EX-HN1, (Both) PC6, SP6, LI4 - 1 time/day, 10 days/treatment, rest 2 days between treatments	RTS	8 w	1. HAMD 2. BDNF, NGF	1. (A) < (B)* 2. (A) > (B)*	NR

Table 1. Continued 1

Author (Year)	Sample size	Criteria		Intervention		Basic treatment (A)+(B)	Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events
		Diagnostic tool (Severity criteria)	Criteria related to stroke	Pattern identification	(A) Treatment group					
Chen <sup>(1)</sup> (2019)	100 (50:50)	1. CCMD-3 (HAMD ≥20, SDS ≥43)	CT or MRI	NR	(1) HM : Shuxin Jiannao Decoction - bid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, GV26, (Both) SI3, HT7, PC6, SP6, PC8, LI4, LR3. - Additional acupoints based on pattern identification - 5 times/week	(1) Medication: Citalopram Hydrobromide (Cipramil) - 20 mg/day, Qd	RTS 8 w	1. HAMD 2. HAMD factor 3. SDS 4. NIHSS 5. ADL 6. Effective rate 7. SERS	1. (A) < (B)* 2. - †Factor 1,3,4,5,7 : (A) < (B)* - Factor 2,6 : (A) < (B) <sup>§</sup> 3. (A) < (B)* 4. (A) < (B)* 5. (A) > (B) <sup>§</sup> 6. (A) > (B)* 7. (A) < (B) <sup>§</sup>	SERS (A) 4 w: 0.92 ± 1.05 8 w: 1.03 ± 1.42 (B) 4 w: 12.15 ± 3.32 8 w: 7.28 ± 2.89
Zeng <sup>(2)</sup> (2019)	54 (28:26)	1. CCMD-3 2. C-TCM (HAMD ≥8, SDS ≥53)	CT or MRI	NR	(1) HM : Danzhi Xiaoyao San - 6 g/time, tid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, LR3, HT7, PC6, CV6, SP6	(1) Medication: Paroxetine - Initial 10 mg/day - after 1 w, 20 mg/day - in 3 rd week, 30 mg/day - Qd	RTS, psycho-therapy 8 w	1. HAMD 2. SDS 3. NIHSS 4. ADL 5. 5-HT, BDNF 6. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) < (B)* 3. (A) < (B)* 4. (A) > (B)* 5. (A) > (B)* 6. (A) > (B)*	(A) Nausea 2, Abdominal distension 2, Dizziness 2, Headache 1, Fatigue 1, Rash 1 (B) Nausea&Abdominal pain 2, Fatigue 3, Dizziness&Headache 2, Tremor 2, Insomnia 2, Constipation 1
Li ZQ <sup>(3)</sup> (2019)	110 (55:55)	1. CCMD-3 (HAMD ≥8)	Ischemic Stroke (MRI)	Liver Qi Stagnation with phlegm and blood stasis blocking the collaterals	(1) HM : Shugan Granules - bid, mix that with water (2) AC : Manual Acupuncture - GV15, GV20, GV24, EX-HN3, HT7, PC6, KI3, LR3, CV17, BL15, BL18, BL23 - 1 time/day, 5 times/week	(1) Medication: Flupentixol and Mefitracen - Qd	NR 8 w	1. HAMD 2. HAMD factor 3. BI 4. SF-36 5. Effective rate	1. (A) < (B) <sup>§</sup> 2. (A) < (B) <sup>§</sup> 3. (A) < (B) <sup>§</sup> 4. (A) > (B) <sup>§</sup> 5. (A) > (B)*	NR
Yu <sup>(4)</sup> (2018)	83 (41:42)	1. D-Cbr 2. CCMD-2 (HAMD ≥8)	No obvious loss of intelligence, aphasia	NR	(1) HM : Shugan Huoxue Decoction - 1 dose a day (2) AC : Manual Acupuncture - GV20, EX-HN3, EX-HN1, HT7, PC6, ST36, LR3 - 1 time/day	(1) Medication: Flupentixol and Mefitracen (Deanxit) - Qd	RTS 30 d	1. HAMD 2. NIHSS 3. BI 4. P300	1. (A) < (B)* 2. (A) < (B)* 3. (A) > (B)* 4. latency: (A) < (B)* Amplitude: (A) > (B)*	(A) Fainting during acupuncture 2 (B) Tremor after medication 1

Table 1. Continued 2

Author (Year)	Sample size	Criteria		Intervention		Basic treatment (A)+(B)	Treat-ments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events
		Diagnostic tool (Severity criteria)	CT or MRI	Pattern identification	(A) Treatment group					
Li X <sup>(5)</sup> (2019)	115 (56:59)	1. CCMD-3 (HAM D ≥ 17)	CT or MRI	NR	(1) HM : Wendan-Anshen Decoction - tid (2) AC : Manual Acupuncture (Both) LI4, LR3, GB34, SP10, SP6, SP9, ST36, GV20 - It can be increased to 1 time/day, 1 day rest after continuous 6 days	(1) Medication: Fluoxetine - 20 ~ 40 mg Qd - Initial 20 mg - It can be increased to 40mg according to the severity of the patient's condition	RTS, 8 w CBT 50 min, 1 time/ week	1. HAMD 2. ADL 3. Effective rate	1. (A) < (B) ◀ 2. (A) < (B)* 3. (A) > (B)* (B) dry mouth 8, Dizziness 6, Constipation 5, Nausea 4, Blurred vision 2, Diarrhea 2, Dyspepsia 1 (A) 16.07% (B) 44.07%*	
Yang <sup>(6)</sup> (2020)	135 (45:45: 45)	1. CCMD-3 2. C-TCM (HAM D ≥ 8)	CT or MRI	NR	(1) HM : Huoxue-Jieyu Decoction - bid (2) AC : Manual Acupuncture - Sihua Points : (Both) BL17, BL19 - 1 time/day, 5 times/week	(B) [Western medicine group] (1) Medication: Flupentixol and Melitracen - Qd (B-2) [control group] (1) Placebo: NR	NR 12 w	1. HAMD 2. 5-HT, DA, NE 3. SF-36	1. (A),(B) < (B-2)* (A) < (B)* 2. (A),(B) > (B-2)* 5-HT, DA: (A) > (B)* 3. (A),(B) > (B-2)* (A) > (B)* NR	
Wei <sup>(7)</sup> (2020)	160 (80:80)	1. CCMD-3 2. D-Cbr 3. C-TCM (HAM D ≥ 8)	CT or MRI	Liver Qi Stagnation, Heart and Spleen Deficiency	(1) HM : Chaihu and Longu Muli Decoction - 1 dose a day (2) AC : Manual Acupuncture - EX-HN1, ST2, SP6, Siguan (Both LI4, LR3) - 1 time/day, 5 times/week (3) (B)	(1) Medication : ① Flupentixol and Melitracen (Deanxit) - 10 mg bid ② Alprazolam - 0.8 mg Qd	RTS 2 month	1. HAMD 2. NIHSS 3. FIM 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) < (B)* 3. (A) > (B)* 4. (A) > (B)* NR	

Table 1. Continued 3

Author (Year)	Sample size	Criteria		Intervention		Basic treatment (A) + (B)	Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events
		Diagnostic tool (Severity criteria)	Criteria related to stroke	Pattern identification	(A) Treatment group					
Zhou <sup>18)</sup> (2020)	225 (140:85)	1. CCMD 2. D-Cbr (NR)	Cerebral infarction CT or MRI	Liver depression and blood stasis	(1) HM : Anshen jiyue decoction - bid (2) AC : Manual Acupuncture - GV20 - 1 time/day, 12 days/treatment, rest 2 days between treatments (3) (B)	(1) injection ① Xueshuanong Zhushuye 0.5 g, IV, Qd ② Citicoline 1 g, IV Qd ③ Alteplase 0.9 mg/kg, IV (2) Medication ① Aspirin 200 mg/day ② Clopidogrel 75 mg/day : For those who cannot tolerate Aspirin ③ Prozac 20 mg/day	(B), NR support therapy and rehabilitation training	1. HAMD 2. ADL 3. NIHSS 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) > (B)* 3. (A) < (B)* 4. - HAMD: (A) > (B)* - NIHSS: (A) > (B) <sup>§</sup>	No obvious adverse reactions
Zhao <sup>19)</sup> (2020)	60 (30:30)	1. C-PSD (HRSD ≥ 17)	CT or MRI	NR	(1) HM : Pingyi Decoction - bid (2) AC : Acupoints acupuncture - (Both) SPI, PC9, ST45, HT9, LR1 - Attach the Vaccariae Semen to the 0.5 cm × 0.5 cm tape - 1 time/day, instruct the patient to press intermittently	(1) Medication: Sertraline Hydrochloride - Initial 50 mg/day, maximum 200 mg/day. - maintained at 50 mg/day after stable condition.	RTS 6 w	1. HRSD 2. TCM syndrome score 3. TESS 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. pre > post* 3. #③, ④, ⑤: (A) < (B)*, ⑥: (A) < (B) ⑦, ⑧: (A) = (B) 4. (A) > (B)*	TESS (A) ②, ③, ④, ⑤, ⑥, ⑦, ⑧, ⑨, ⑩, ⑪, ⑫, ⑬, ⑭, ⑮, ⑯, ⑰, ⑱, ⑲, ⑳, ㉑, ㉒, ㉓, ㉔, ㉕, ㉖, ㉗, ㉘, ㉙, ㉚, ㉛, ㉜, ㉝, ㉞, ㉟, ㊱, ㊲, ㊳, ㊴, ㊵, ㊶, ㊷, ㊸, ㊹, ㊺, ㊻, ㊼, ㊽, ㊾, ㊿
Mao <sup>20)</sup> (2020)	134 (67:67)	1. C-TCM (NR)	Ischemic Stroke (MRI)	Liver Qi Stagnation	(1) HM : ChaiHuShuGan Decoction - bid (2) AC : Eye acupuncture - Liver, Kidney, Heart - Additional acupoints based on pattern identification - 1 time/day, rest 1 day after 6 times	(1) Medication : Fluoxetine Hydrochloride - 20 mg/day, Qd	RTS 4 w	1. HAMD 2. 5-HT, NE 3. Effective rate (TCM syndrome score)	1. (A) < (B)* 2. (A) > (B)* 3. (A) > (B)*	none
Liu <sup>21)</sup> (2019)	68 (34:34)	1. CCMD-3 2. C-TCM (HAMD ≥ 8)	CT or MRI	Liver Qi Stagnation	(1) HM : Modified Xiaoyao San - tid, 1 hour warm after meals (2) AC : Auricular Acupuncture - Liver(CO12), Spleen(CO13), Heart(CO15) - Alternate ear points in both ears every 3 days	(1) Medication: Paroxetine hydrochloride - 20 mg/day, Qd	IM treatment and rehabilitation training 6 w	1. HAMD 2. CSS 3. ADL 4. Effective rate	1. (A) < (B)* 2. (A) < (B)* 3. (A) > (B)* 4. (A) > (B)*	(A) none (B) Nausea 3, Narcoclepsy 2, Dizziness 2, Tinnitus 1, Tremor 1

Table 1. Continued 4

Author (Year)	Sample size	Criteria		Intervention		Basic treatment (A)+(B)	Outcome measurements	Results	Adverse events
		Diagnostic tool (Severity criteria)	Criteria related to stroke	Pattern identification	(A) Treatment group				
Zhao <sup>22)</sup> (2018)	132 (66:66)	1. DSM-V 2. C-TCM (HAMD ≥17)	CT or MRI; Diagnosed as a single lesion with a range of 10 ~15 cm	Phlegm and blood stasis	(1) HM : Jieyu Yimofang - bid (2) AC : Electro Acupuncture - Main points of Head : GV24 and EX-HN3, GV17 and GV18, GB5 and GB6(AS), GB15 and GB14(AS), GB8 and GB7(AS) - Auxiliary points of Body : (Both) HT7, SP6, PC6, LI4, LR3 - connect electro main points of head - 1 time/2days	(1) Medication: Fluoxetine Hydrochloride (Prozac) - 20 mg/day, Qd	1. MADRS 2. CSS 3. BI 4. 5-HT, BDNF, NE 5. Effective rate (HAMD)	1. (A) <(B)* 2. (A) <(B)* 3. (A) >(B)* 4. (A) >(B)* 5. (A) >(B)*	(A) Nausea 3, Abdominal distension 2 (B) Nausea 5, Abdominal distension 1, Constipation 2, Dizziness 4, Headache 2, Narcolepsy 3, Insomnia 2, Palpitation 3, Blurred vision 2, Abnormal liver and kidney function 3

Qd: once daily, bid: twice a day, tid: three times a day, w: week, d: day, p: probability value, HM: Herbal Medicine, AC: Acupuncture, NR: Not Reported, RTS: routine treatment of stroke, AS: affected side, IV: intravenous, IM: internal medicine, TCM: Traditional Chinese Medicine, IM-TCM: internal medicine of TCM, C-TCM: Criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in TCM, D-Cbr: Diagnosis of various cerebrovascular diseases, C-PSD: Chinese Expert Consensus on Clinical Practice of PSD, ICD-10: 10th revision of the International statistical Classification of Diseases and related health problems, DSM-IV, V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition, 5th edition, CCMD-3: Chinese Classification and diagnostic criteria for Mental Disorders 3rd edition, CCMD-2-R: Chinese Classification and diagnostic criteria for Mental Disorders 2nd edition-Revision, ADL: Activities of Daily Living Scale, BI: Barthel Index, CSS: China Stroke Scale, FIM: Functional Independence Measure, HAMD(HDRS): Hamilton Depression Rating Scale, MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, NDS: Neurological Deficit Score, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, P300: one of the event-related potential(ERP) components, QOL: Quality Of Life, SDS: Self-Rating Depression Scal, SERS: Side Effect Rating Scale, SF-36: The Short Form 36 Health Survey, TESS: Treatment Emergent Symptom Scale, 5-HT: serotonin, NE: norepinephrine, DA: dopamine, BDNF: Brain-derived neurotrophic factor, NGF: Nerve growth factor.

\* Significant differences between two groups, p < 0.05\* and p < 0.01\*, †: No significant differences between two groups, p > 0.05.

# a) Behavioral toxicity b) laboratory abnormalities c) nervous system d) autonomic nervous system e) cardiovascular system f) other.

† Factor 1: ANXIETY / SOMATIC, Factor 2: WEIGHT LOSS, Factor 3 : COGNITIVE DISORDER, Factor 4 : DIURNAL VARIATION, Factor 5 : RETARDATION, Factor 6 : INSOMNIA, Factor 7 : DESPERATION.

하였다. 또 1편의<sup>21)</sup> 연구에서는 이침(耳針)을 사용하였고 나머지 1편의<sup>22)</sup> 연구에서 전침(電針)을 사용하였다. 각 연구마다 처방한 경혈 수는 1개에서 15개로 다양하였으며 그 중 1편의<sup>18)</sup> 연구에서 백회(百會, GV20)를 단독으로 사용하였으며 동시에 포함된 연구 중 가장 다빈도로 처방되어 10편의 연구에서 백회(百會, GV20)를 사용하였다. 그 다음으로 많이 사용된 경혈은 8편에서 사용된 내관(內關, PC6), 삼음교(三陰交, SP6), 태충(太衝, LR3)이다. 이외 각 경혈의 사용 빈도는 별도로 표기하였다(Table 2).

한약 치료는 13편 연구에서 탕약을 사용하였고, 4편의<sup>7,10,12,13)</sup> 연구에서 제제약을 사용하였다. 탕약을 사용한 처방 중 2편의<sup>9,17)</sup> 연구에서 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)이 사용되었고 나머지 연구에서 사용한 한약의 종류는 모두 달랐으며 각각 시호소간탕(柴胡疏肝湯)<sup>20)</sup>, 소시호탕(小柴胡湯)<sup>6)</sup>, 소요산(逍遙散)<sup>21)</sup>, 소간활혈탕(疏肝活血湯)<sup>14)</sup>, 활혈해독탕(活血解毒湯)<sup>8)</sup>, 활혈해울탕(活血解鬱湯)<sup>16)</sup>, 안신해울탕(安神解鬱湯)<sup>18)</sup>, 해울1호방(解鬱1號方)<sup>22)</sup>, 평억탕(平抑湯)<sup>19)</sup>, 온담안신탕(溫膽安神湯)<sup>15)</sup>, 서심건뇌탕(舒心健腦湯)<sup>11)</sup>이 각각 사용되었다. 제제약은 과립제는 단치소요산(丹梔逍遙散)<sup>12)</sup>, 서간과립(舒肝顆粒)<sup>13)</sup>이 사용되었고 환제는 소요환(逍遙丸)<sup>10)</sup>이 사용되었으며 복방울락소(復方鬱樂疏)제제는<sup>7)</sup> 종류가 언급되지 않았고 기재된 생산 번호로 검색을 시도하였으나 알 수 없었다.

(3) 다른 치료의 병용 : 치료군에서 침약 병행군과 양약을 병용한 경우 Deanxit (Flupentixol and Melitracen)과 Alprazolam을 사용하고<sup>17)</sup> 뇌졸중 기본 치료로 혈전통주사액(血栓通注射液), Citicoline, Alteplase 주사와 Aspirin, Clopidogrel 경구약과 Fluoxetine을 사용하였다<sup>18)</sup>.

Table 2. Data of Treatment Used in Studies

Acupuncture	
Frequency	Acupoint
10	GV20
8	PC6, SP6, LR3
6	EX-HN3, HT7, LI4
4	ST36
3	EX-HN1
2	GV24, GV26, CV6, GB34, SP9, SP10, KI3, BL23
1	GV15, GV17, GV18, GB5, GB6, GB7, GB8, GB14, GB15, PC8, PC9, LR1, ST2, ST40, ST45, HT9, LI13, SP1, SP8, SP15, SI3, CV4, CV10, CV12, CV17, KI13, KI17, BL15, BL17, BL18, BL19

(4) 대조군 : 대조군은 모두 양약 치료군이었으며(n=17), 3-arm study에서 Placebo군은 placebo의 구체적인 처방은 언급되지 않았다<sup>6)</sup>. 그 중 Flupentixol and Melitracen이 가장 흔하게 사용되었고(n=6), 다음으로 Fluoxetine (n=5), Amitriptyline (n=2), Paroxetine (n=2), Citalopram (n=1), Alprazolam (n=1), Sertraline (n=1) 순으로 사용되었다.

#### 4) 결과변수

주요 평가 변수인 우울 평가 척도는 15편에서 HAMD (Hamilton depression scale)를 사용하였고 2편의<sup>11,12)</sup> 연구에서 SDS (Self-rating depression scale)로 평가하였고 1편의<sup>22)</sup> 연구에서 MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)를 사용하였다.

뇌졸중 관련 평가 척도로는 NIHSS (National Institutes of Health stroke scale)가 5편<sup>11,12,14,17,18)</sup>, CSS (China stroke scale)가 2편<sup>21,22)</sup>, NDS (Neurological Deficit Score)<sup>7)</sup>가 1편 사용되었다.

유효율(Effective rate)은 총 12편의 연구에서 사용되었고 1편의<sup>6)</sup> 연구에서는 유효율을 단독으로 사용하여 평가하였다.

이외에 사용된 결과변수 지표로는 중의 증후 점수(TCM syndrome score) 3편<sup>9,19,20)</sup>, ADL (Activity of Daily Living scale) 5편<sup>11,12,15,18,21)</sup>, FIM (functional independence measure) 1편<sup>17)</sup>, BI (Barthel index) 4편<sup>9,13,14,22)</sup>, QOL (Quality Of Life, 삶의 질 평가 척도) 1편<sup>8)</sup>, SF-36 (The Short Form 36 Health Survey) 2편<sup>13,16)</sup>이 있다. 또 혈청검사서 BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) 3편<sup>10,12,22)</sup>, NGF (Nerve growth factor) 1편<sup>10)</sup>, 신경전달물질 5-HT (serotonin) 4편<sup>12,16,20,22)</sup>, NE (Norepinephrine) 3편<sup>16,20,22)</sup>, DA (Dopamine) 1편<sup>16)</sup>, 이 외 뇌 인지 능력에 대한 지표인 P300의 잠복기와 진폭을 평가 도구로 사용한 연구가 있었다<sup>14)</sup>.

#### 5) 안전성 - 이상반응 보고

분석의 대상으로 한 17편의 연구 중 이상반응에 대한 언급한 연구는 총 9편<sup>6,8,11,12,14,15,19,21,22)</sup>이었다.

1편의 연구에서<sup>19)</sup> TESS (Treatment Emergent Symptom Scale)를 사용하여 평가하였는데 행동독성, 자율신경

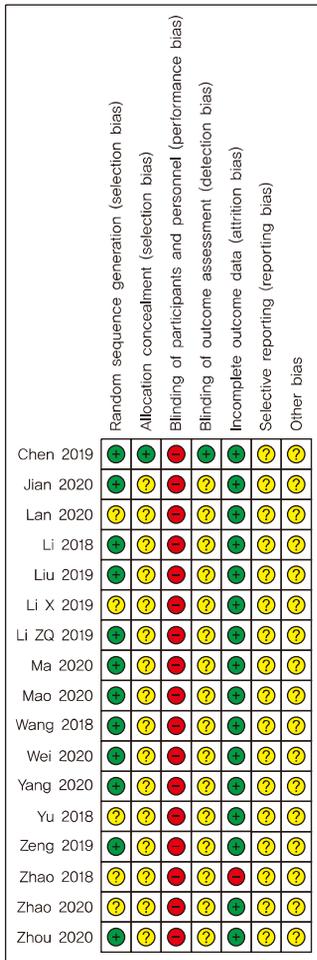


Fig. 2. Risk of bias graph.

계 항목에서 침약 병행 치료군에 비해 양약 대조군이 현저하게 높은 이상 반응이 나타남을 보고하였다( $p < 0.05$ ).

1편의 연구에서<sup>11)</sup> SERS (Side Effect Rating Scale)를 사용하여 평가하였는데, 치료 4주후, 8주후에서 모두 침약 병행 치료군이 양약 대조군에 비해 현저하게 점수가 낮았다 ( $p < 0.01$ ).

나머지 7편의 연구 중 5편에서<sup>6,12,15,21,22)</sup> 양약 대조군의 이상반응이 침약병행군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며, 그 중 2편에서는<sup>6,21)</sup> 침약병행군의 경우에 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다.

나머지 2편의 연구에서는<sup>8,14)</sup> 침약병행군이 양약 치료군보다 더 많은 이상반응이 나타남을 보고하였다.

## 2. 개별 연구의 비뚤림 위험

### 1) 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB)를 이용한 평가

본 연구에서 선정된 17편의 연구에 대하여 RoB를 수행하였다(Fig. 2, 3).

(1) 선택 비뚤림: 5편의<sup>6,14,15,19,22)</sup> 연구에서 무작위 배정에 대한 언급은 있으나 무작위 배정방법에 대한 설명이 없어 모두 '불확실'한 것으로 평가하였다. 11편의 연구에서 무작위 배정 방법으로 '난수표법(數字表法)'을 언급하고 1편의<sup>18)</sup> 연구에서 '추첨방법(抽籤方法)'을 언급하여 비뚤림 위험이

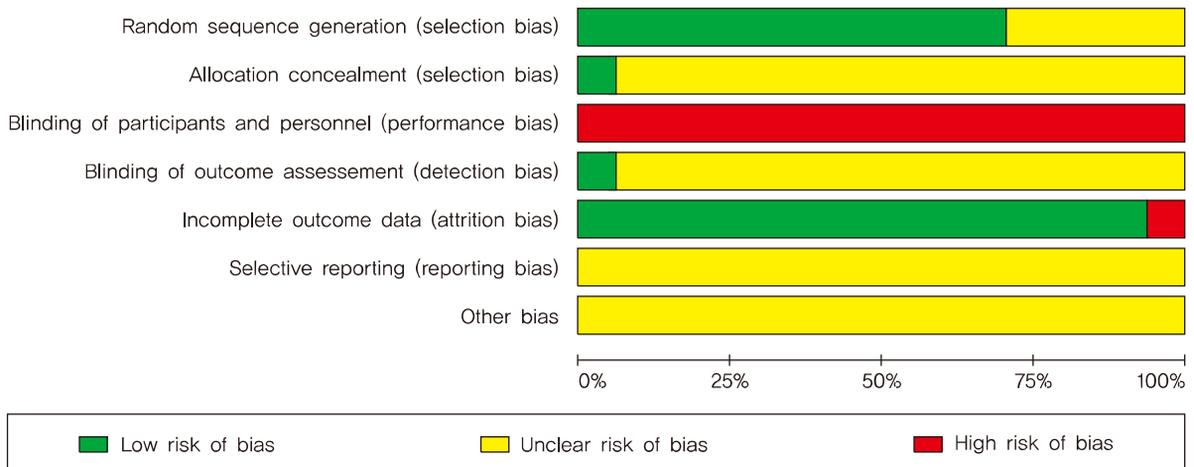


Fig. 3. Risk of bias summary.

‘낮다’고 판단하였다.

16편의 연구에서 배정순서 은폐에 대하여 언급하지 않았기 때문에 ‘불확실’한 것으로 평가하였고 1편의<sup>11)</sup> 연구에서 제3자가 번호를 무작위로 그룹화하여 불투명한 봉투에 밀봉하는 방식의 배정 순서 은폐에 대한 적절한 방법이 사용되었다고 판단하여 비뚤림 위험이 ‘낮다’고 판단하였다.

(2) 실행 비뚤림: 연구의 참여자와 연구자의 눈가림에 대해서는 각 연구에서 사용된 한약과 양약, 침치료 시술이 확연히 구별되는 중재의 특성상 눈가림이 불가능하여 비뚤림 위험이 ‘높다’고 평가하였다.

(3) 결과 확인 비뚤림: 1편의<sup>11)</sup> 연구에서 과제설계 및 연구에 참여하지 않는 2명의 정신과 의사가 객관적으로 평점을 매기고 환자가 스스로 채점한 후 통계분석 의사가 데이터를 완성하도록 하였다는 언급이 있어 결과 평가에 대한 눈가림이 적절하다고 판단되어 비뚤림 위험이 ‘낮다’고 평가하였다. 나머지 16편의 연구에서 평가자의 눈가림과 관련하여 모든 연구에서 언급한 부분은 없어 ‘불확실’한 것으로 판단하였다.

(4) 탈락 비뚤림: 14편의 연구에서 제시한 결과값에서 결측치는 없는 것으로 보고되어 불완전한 결과 자료에 대한 비뚤림 위험은 ‘낮다’고 판정하였다.

1편의 연구<sup>12)</sup>에서 치료군에서 1건, 대조군에서 3건의 결측치가 발생한 것을 보고하였으나 결측값이 결과에 큰 영향을 미치지 않을 것으로 판단되어 비뚤림 위험은 ‘낮다’고 평가하였고, 다른 1편의 연구<sup>14)</sup>에서 이상반응으로 인해 치료군에서 2건, 대조군에서 1건 탈락이 발생하였으나 결측치가 두 군 간에 유사하게 발생하여 결과에 큰 영향을 미치지 않

을 것으로 판단되어 비뚤림 위험이 ‘낮다’고 평가했다. 나머지 1편의<sup>22)</sup> 연구에서 치료군 1.52% (n=1), 대조군 19.70% (n=13)의 탈락이 발생하여 증재군 간의 불균형한 결측치 차이로 비뚤림 초래할 수 있고 탈락의 이유가 보고되지 않아 비뚤림 위험이 ‘높다’고 판정하였다.

(5) 보고 비뚤림: 포함된 모든 연구에서 선택적 결과보고에 대한 비뚤림과 관련하여 프로토콜을 따라 연구를 진행한 계획 및 기록이 제시되어 있지 않기 때문에 ‘불확실’한 것으로 판단하였다.

(6) 그 외 비뚤림: 기준선의 불균형, 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해의 상충 등을 고려하였으며 모든 연구에서 추가 비뚤림의 가능성에 대한 여지가 있으나 평가할 만한 충분한 정보가 없는 경우가 많아 ‘불확실’로 평가하였다.

### 3. 유효성 평가

중재 방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구들을 양적 합성하여 유효성을 비교하였다. 일반침과 한약병행 치료군과 양약 대조군 중에서 유효율을 비교한 연구 7편과 HAMD를 비교한 연구 9편과 NIHSS를 비교한 연구 3편의 결과를 합성하였다.

#### 1) 유효율(Effective rate)

7편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(7 studies, n= 618, RR : 1.23, 95% CI: 1.14 to 1.33, p<0.00001, I<sup>2</sup>= 0%) (Fig. 4).

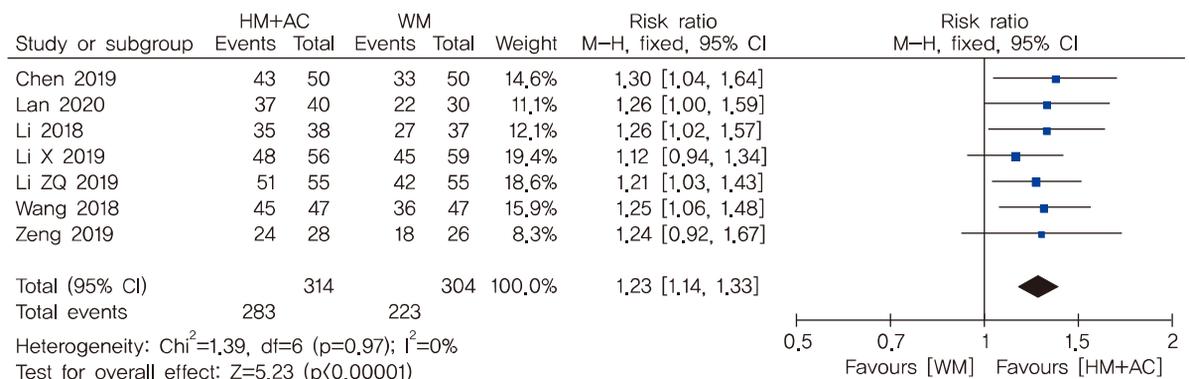


Fig. 4. Forest plot comparison: herb medicine(HM)+acupuncture(AC) vs western medicine(WM), outcome: effective rate.

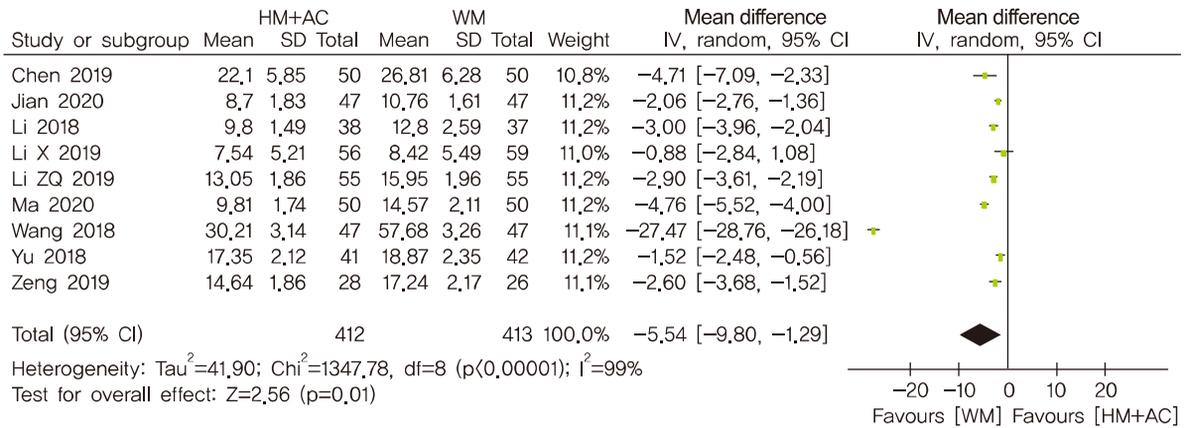


Fig. 5. Forest plot comparison: herb medicine(HM)+acupuncture(AC) vs Western Medicine(WM), outcome: HAMD.

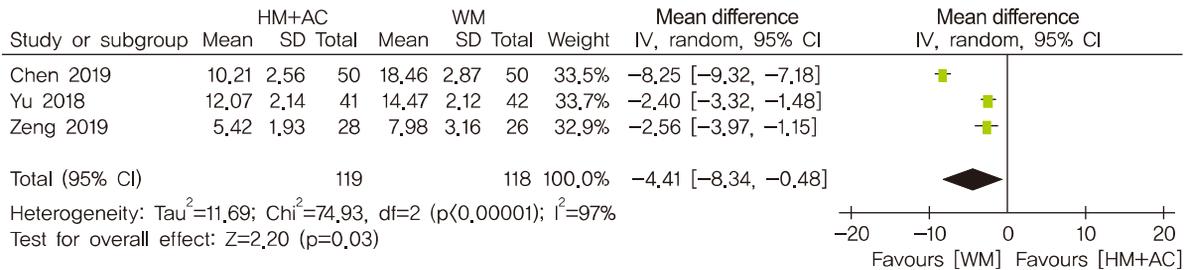


Fig. 6. Forest plot comparison: herb medicine(HM)+acupuncture(AC) vs western medicine(WM), outcome: NIHSS.

## 2) HAMD (Hamilton depression scale)

9편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(9 studies, n=825, MD -5.54, 95% CI -9.80 to -1.29,  $p=0.01$ ,  $I^2=99\%$ ) (Fig. 5).

## 3) NIHSS (National Institutes of Health stroke scale)

3편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(3 studies, n=237, MD -4.41, 95% CI -8.34 to -0.48,  $p=0.03$ ,  $I^2=97\%$ ) (Fig. 6).

## IV. 고찰

본 연구에서는 현재까지 이루어진 뇌졸중 후 우울증에 대한 침과 한약의 병행치료의 무작위대조임상연구에 대하여

체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 하였다.

선정한 연구는 총 17편이었고 그 중 7편에서 CCMD-3이 PSD의 진단 기준으로 사용되었고, 각각 1편에서 CCMD-3-R와 CCMD-2가 사용되었다. 서양의 진단 기준으로는 2편에서 DSM-V, 각각 1편에서 ICD-10과 DSM-IV가 사용되었다. 이외 8편에서 중의병증진단표준이 다빈도로 사용되었다. 현재 중국의 정신과 전문의들이 정신질환의 진단에 CCMD-3를 가장 높은 비율(63.8%)로 사용하며 ICD-10 (28.5%), DSM-IV (7.7%) 순으로 사용한다고 보고된다<sup>29)</sup>.

본 연구의 치료 방법은 침약 병행 치료군과 양약 치료군, placebo군의 비교 연구가 1편, 침약병행 치료군과 양약 대조군의 비교 연구가 14편, 침, 한약과 양약 병용 치료군과 양약 대조군의 비교 연구가 2편이었다.

치료군으로 사용된 중재로 침은 일반침을 사용한 연구 13편으로 가장 많았고 나머지는 왕불류행(王不留行) 씨앗을 이용한 경혈을 자극법, 안침(眼針)요법, 이침(耳針), 전침(電針) 각각 1편이었다. 각 연구마다 처방한 경혈 수는 1개에서

15개로 다양하였으며 그 중 1편의 연구에서 백회(百會, GV20)만을 단독으로 사용하였으며 동시에 가장 많은 연구에서 처방되었다. 백회는 독맥(督脈), 족태양방광경(足太陽膀胱經), 수소양삼초경(手少陽三焦經), 족소양담경(足少陽膽經), 족厥음간경(足厥陰肝經)의 오맥(五脈)이 합류하는 곳으로 백회 자침이 뇌혈류 증가 및 자율신경계 조절에 효과적이라는 보고가 있다<sup>30,31)</sup>.

치료군으로 사용된 중재로 한약은 13편 연구에서 탕약을 사용하였고, 4편의 연구에서 제제약을 사용하였다. 탕약 중 2편의 연구에서 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)이 사용되었고 나머지 연구에서 사용한 한약의 종류는 모두 달랐다. 그 중 제제약은 과립제가 2건, 환제는 1건 사용되었고 종류가 언급되지 않은 제제약 1건이 있었다.

치료군에서 침약 병행군과 양약을 병용한 경우 Flupentixol and Melitracen과 Alprazolam을 사용한 연구와, Fluoxetine을 사용한 연구가 있었다.

모든 연구에서 대조군은 모두 양약을 투여하였으며 Flupentixol and Melitracen을 6편, Fluoxetine 5편, Amitriptyline 2편, Paroxetine 2편, Citalopram, Alprazolam, Sertraline 각각 1편을 사용하였다.

안전성의 평가와 관련하여 17편의 연구 중 9편의 연구에서 이상반응에 대한 언급이 있었다. 7편에서 양약 대조군의 이상반응이 침약병행군보다 더 많이 발생하였음을 보고하였으며 이 중 2편에서는 침약병행군의 경우에 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. 나머지 2편의 연구에서는 침약 병행치료군이 양약 치료군보다 더 많은 이상반응이 나타남을 보고하였다. 이를 통해 대체적으로 침과 한약의 병행 치료가 양약에 비해서 안전하고 부작용이 적다고 할 수 있다.

본 연구에 포함된 논문에서 주요 결과 평가 지표는 유효율(Effective rate)과 HAMD (Hamilton depression scale)로 각각 12편, 15편의 연구에서 사용되었다.

HAMD는 대부분 연구에서 침약 병행 치료군이 대조군에 비하여 유의하게 개선되었으며, 1편<sup>15)</sup>의 연구에서 두 군 모두 치료전에 비해 증상 호전 경향을 보였으나 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 유효율을 평가지표로 사용한 모든 연구에서 유효율이 침약 병행 치료군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다.

개별 연구의 비뚤림 위험에 대한 평가에 있어 배정순서

은폐, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고에서 비뚤림을 최소화하기 위한 방법이 기술되어 있지 않아 비뚤림을 판단하기에 어려웠다. 향후 연구에서는 비뚤림을 줄이기 위한 노력에 대해 구체적이고 투명한 서술이 필요하다고 사료된다. 또한 실행 비뚤림의 경우에 각 연구에서 사용되는 한약과 침치로 시술이 양약과 확연히 구별되는 중재의 특성으로 연구 참여자의 눈가림을 시행하기 어려운 측면이 있다. 또한 본 연구에 포함된 17편의 모든 연구가 중국어를 이용하여 중국에서 출판된 문헌으로 언어 편향이 존재하는 점에서 한계점을 갖는다.

본 연구에 포함된 연구 중에서 중재 방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구들을 메타 분석하였다. 침약 병행 치료군과 양약 대조군 중에서 유효율을 비교한 연구 7편의 측정치를 합성한 결과 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타냈고 우울증 평가 척도로 HAMD를 비교한 연구 9편에서 측정치를 합성한 결과 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타냈으며 뇌졸중 평가 척도로 NIHSS를 비교한 3편의 연구에서도 양약 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 따라서 뇌졸중 후 우울증에 대한 한의학 치료 가운데 특히 침과 한약의 병행 효과는 양약보다 증상 개선에 대해서 우수한 효과를 나타내고 있다고 볼 수 있다.

다만 분석의 대상이 된 논문들의 수가 적었고, 각 연구들의 설계를 비교하였을 때 한약 처방 및 복용량, 침 시술 방법, 치료기간, 환자들의 병정기간 등이 상이한 점과 연구의 질이 전반적으로 낮아 메타분석의 비교 결과 신뢰도는 불명확하였다.

## V. 결론

본 연구에서는 뇌졸중 후 우울증에 대한 침과 한약의 병행치료 효과를 파악하기 위해 연구 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 17편의 무작위대조임상연구가 선정되었다. 그 중 침약 병행 치료군과 양약 대조군의 비교 연구가 14편으로 가장 높은 빈도를 차지했다.
2. 선정된 연구마다 뇌졸중의 세부 분류, 병정 및 우울증의 중등도 등이 언급되어 있지 않거나 편차가 커 연구 대상자 특성에 이질성이 높을 가능성이 있으며 추후 뇌졸중 후

우울증에 대한 세부적인 진단 기준에 따라 임상 현장에 적용하는 것이 필요하다.

3. 치료군으로 사용된 증재로 침은 백회(百會)가 가장 다빈도로 처방되었고 한약은 2편의 연구에서 시호가용골모려탕(柴胡加龍骨牡蠣湯)이 사용되었다.

4. 증재 결과를 평가하기 위한 도구들은 대부분의 연구에서 HAMD를 사용하였다.

5. 분석한 대부분의 연구에서 비뚤림을 평가할 수 있는 관련 내용을 언급하지 않은 경우가 많아 비뚤림 평가가 불확실하였고 연구의 질이 전반적으로 낮아 추후 뇌졸중 후 우울증에 대한 체계적인 임상 연구가 수행될 필요가 있다.

6. 포함된 논문을 메타 분석한 결과 침과 한약의 병행치료는 양약 치료보다 통계적으로 유의미하게 높은 개선 효과를 보였다.

## REFERENCES

- Benjamin EJ et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update, A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
- professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30-43.
- Kim JM, Shin HY. Diagnosis and Treatment of Poststroke Depression. *Korean journal of biological psychiatry*. 2005; 12(2):89-97.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Seoul:Hakjisa. 2013:169-91.
- The Korean Society of Oriental Neuropsychiatry. *Oriental Neuropsychiatry 3rd edition*. Jipmoondang. 2016:249-57.
- Lan YP, Han YA. Clinical Observation on Xiaochaihu Decoction Combined with Acupuncture in the Treatment of Post-stroke Depression. *Chinese medicine modern distance education of China*. 2020;18(8):82-4.
- Wang R, Yang HL. Effects of Acupuncture Combined with Chinese Herbal Compound Yuleshu on Depressive Symptoms and Neurological Rehabilitation of Patients with Post-stroke Depression. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2018;20(9):174-6.
- Li SS, Hu B, Wu YM, Pan R. Effect of Xingnao Kaiqiao Acupuncture Method Combine with Huoxue Jieyu Decoction on the HAMD Scores and Living Quality on the Patients with Post Stroke Depression. *Clinical journal of traditional chinese medicine*. 2018;30(3):491-4.
- Jian M, Wen Y, Zhao JH. Observation of the Therapeutic Effect of Bupleurum Decotion plus Os Draconis and Oyster Shell Combined with Abdominal Acupuncture on Post-Stroke Depreesion. *Henan Traditional Chinese Medicine*. 2020;40(2):206-9.
- Ma SL, Zhung YM, Sun HC. Clinical study on the treatment of Post-stroke Depression with acupuncture combined with Chinese medicine. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*. 2020. DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1072.
- Chen L, Mei Y, Li SM, Lu X, Zhang JB, Li JQ. Clinical Study on The Treatment of Post Stroke Depression with Acupuncture and Chinese Medicine. *Journal of Basic Chinese Medicine*. 2019;25(4):539-42.
- Zeng XJ, Zhou JF, Xie GY, Zhu MZ, You DW. Effect of Danzhi Xiaoyao San combined with Acupuncture on BDNF, 5-HT expression of Patients with Post-stroke depression. *Chinese Journal of Gerontology*. 2019;39(7):1562-6.
- Li ZQ, Chang HJ, Xing HX. Clinical Study on Shugan Granules Combined with Tongdu Tiaoshen Acupuncture for Post-stroke Depression. *Journal of new chinese medicine*. 2019;51(5):144-7.
- Yu ZH, Hu JF, Chen CJ, Bi XL, Yang PQ, Fan ZJ, Liu Y, Liu TF. Effect of Acupuncture Combined with Shugan Huoxue Decoction on Cognitive Function and Prognosis in Patients with Post-Stroke Depression. *Chinese journal of Integrative medicine on cardio-cerebrovascular disease*. 2018;16(18):2706-8.
- Li X, Tan HH. Clinical study on Wendan Anshen Decoction Combined with Acupuncture for Post-stroke Depression. *Journal of Hebei TCM and Pharmacology*. 2019; 34(6):28-30.
- Yang Q, Chen N. Effect of Huoxue Jieyu Decoction Combined with Needling Sihua Points on Plasma 5-HT, DA and NE in Treating Post-Stroke Depression. *Information on Traditional Chinese Medicine*. 2020;37(4):117-20.
- Wei YL, Lu FQ, Huang X, Luo HS. Clinical effect of acupuncture combined with traditional Chinese medicine on post-stroke depression. *Guangxi Medical Journal*. 2020; 42(12):1490-3.
- Zhou ZE, Lu P, Xu XW, Du WF. Multi-center randomized parallel-controlled clinical study on efficiency of Anshen Jieyu decoction combined with acupuncture at Baihui point in treating post-stroke depression. *Shaanxi journal of traditional chinese medicine*. 2020;41(3):390-3.
- Zhao Y. Clinical Observation on Treatment of Post-stroke Depression with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2020;36(1):43-5.
- Mao L, Zhang W, Liu GH, Wang S. Study on the Clinical effect of Bupleurum Powder for Relieving Liver-qi combined with Eye acupuncture in the treatment of Depression after apoplexy of stagnation of liver Qi. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*. 2020. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200713.1303.002.html>
- Liu M, Li ZH, Ma H. Evaluation of therapeutic effects on

- post - stroke depression treated with xiaoyao san and auricular acupuncture. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 2019;14(3):310-2.
22. Zhao N, Hu WH, Zhu WZ, Wu XJ. Clinical Observation on Jieyu Yilmofang Combined with Head Electroacupuncture in the treatment of Post-stroke Depression. *Chinese J Prev Contr Chronic Dis*. 2018;26(9):669-72.
  23. Choi JH, Kim LH, Yun JM, Moon BS. Study of Clinical Research Acupuncture Treatment on Post-stroke Depression. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2011; 25(6):1119-28.
  24. Lee JW, Lee BMN, Jang WS, Hwang HY, Baek KM. Poststroke Depression : A Review of the Latest Oriental Medicine Articles. *Korean J. Orient. Int. Med*. 2012;33(4): 448-64.
  25. Lee IS, Kim MS, Lee SK. Study of Efficacy and Safety of Tianwangbuxin-dan for Poststroke Depression: A Randomized, Double Blinded, Non-inferiority Trial. *J. Int. Korean Med*. 2014;35(2):145-56.
  26. Korea Institute of oriental medicine. *Korean Medicine Clinical Practice Guideline-Depression*. Elsevier Korea. L.L.C. 2015:104-21,154-8,185-7,200-2.
  27. Kwon CY, Lee BR, Chung SY, Kim JW, Shin A, Choi YY, Yun Y, Leem J. Efficacy and safety of Sihogayonggolmoryeotang (Saikokaryukotsuboreito, Chai-Hu-Jia-Long-Gu-Mu-Li-Tang) for post- stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2019;9:14536.
  28. Kim SY, Park JE, Seo HJ, Lee YJ, Jang HB, Son HJ, Shin CM. NECA's guidance for undertaking systematic reviews and meta-analyses for intervention. *National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency*. 2011: 65-70.
  29. Zou YZ, Cui JF, Han B, Ma AL, Li MY, Fan HZ. Chinese psychiatrists views on global features of CCMD-3, ICD-10 and DSM-IV. *Asian Journal of Psychiatry*. 2008;1(2):56-9.
  30. Byron HS, Park JY, Leem JT, Park SK, Lee SY, Park SW, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN, Cho KH, Kim YS, Bae KH. Effects of Paekoe(GV20) Acupuncture on Blood Pressure, Pulse Rate, Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reactivity in health men. *The Journal of Internal Korean Medicine* 2009;30(2):132-40.
  31. Kim JN, Lee JS, Hong JS, Kim SJ, Moon SI. Effect of Simple Acupuncture and Electroacupuncture at Bai Hui(GV20) on Heart Rate Variability in Healthy Adults with Stress Task. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society*. 2012;29(3):89-99.

## Appendix 1. Search strategy

### 1. CNKI (CJFD, CDMD)

((SU=中风后抑郁+卒中后抑郁+PSD+'post stroke depression') OR (TI=中风后抑郁+卒中后抑郁+PSD+'post stroke depression') OR (AB=中风后抑郁+卒中后抑郁+PSD+'post stroke depression')) AND ((SU=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+针药+针+Powder+Pill+Prescriptions+Capsule+Herb+Decoction) OR (TI=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+针药+针+Powder+Pill+Prescriptions+Capsule+Herb+Decoction) OR (AB=中药+汤+散+丸+方+颗粒+胶囊+自拟+针药+针+Powder+Pill+Prescriptions+Capsule+Herb+Decoction)) AND ((SU=对照+随机+randomised+randomized) OR (TI=对照+随机+randomised+randomized) OR (AB=对照+随机+randomised+randomized))

### 2. Pubmed

((“depressive disorder”[MeSH Terms]) OR (“depression”[MeSH Terms]) OR (“depressive”[All Fields]) OR (“depression”[All Fields])) AND (“stroke”[MeSH Terms]) OR (“stroke”[All Fields])) AND (“herbal medicine”[MeSH Terms]) OR (“drugs, chinese herbal”[MeSH Terms]) OR (“medicine, traditional”[MeSH Terms]) OR (“herbal medicine”[All Fields]) OR (“traditional medicine”[All Fields]))

### 3. EMBASE

- #1. 'depression'/exp OR 'depression' OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder' OR 'mental
- #2. 'cerebrovascular disease'/exp OR 'cerebrovascular disease' OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'cerebrovascular accident' OR 'stroke patient'/exp OR stroke
- #3. 'post-stroke depression'/exp OR 'post-stroke depression' OR 'poststroke depression'
- #4. 'traditional medicine'/exp OR 'medicine, traditional' OR 'traditional medicine' OR 'herbal medicine'/exp OR 'botanical medicine' OR 'herb medicine' OR 'herbal medicine' OR 'medicine, herbal' OR 'phyto-medicine' OR 'phytomedicine' OR 'plant medicine' OR 'plant-based medicine' OR 'chinese medicine'/exp OR 'chinese herbal medicine' OR 'chinese medicine' OR 'medicine, chinese traditional' OR 'traditional chinese medicine' OR 'korean medicine'/exp OR 'korean medicine' OR 'korean traditional medicine' OR 'medicine, korean traditional' OR 'traditional korean medicine'
- #5. #1 AND #2
- #6. #3 OR #5
- #7. #4 AND #6

### 4. Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees
- #3 (depressive disorder):ti,ab,kw
- #4 (depress\*):ti,ab,kw
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees

- #7 (stroke):ti,ab,kw
- #8 (post stroke):ti,ab,kw
- #9 #6 OR #7 OR #8
- #10 MeSH descriptor: [Herbal Medicine] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Drugs, Chinese Herbal] explode all trees
- #12 MeSH descriptor: [Medicine, East Asian Traditional] explode all trees
- #13 #10 OR #11 OR #12
- #14 #5 AND #9 AND #13

#### 5. NDSL, RISS

(뇌졸중 후 우울증|중풍 후 우울증|卒中后抑郁|中风后抑郁|Post stroke depression)(한의학|한방|한약|탕|환|中药|Herbal medicine|Traditional medicine)

#### 6. Kibase, KISS

뇌졸중 후 우울증 OR 중풍 후 우울증 OR Post stroke depression