

불면장애에 대한 혈부축어탕의 체계적 문헌 고찰 및 메타분석 연구

김동희, 이승환*, 임정화[†], 김상호[‡], 이상협[§], 김보경^{||}

동의대학교 부속한방병원 한방신경정신과, 부산대학교 부속한방병원 한방신경정신과*, 부산대학교 한의학전문대학원 한방신경정신과교실[†], 대구한의대학교 한의과대학 한방신경정신과교실[‡], 동의대학교 한의과대학 원전학교실[§], 동의대학교 한의과대학 한방신경정신과교실^{||}

Herbal Medicine (Hyeolbuchukeo-tang, Xuefu Zhuyu Decoction) for Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Dong-Hee Kim, Seung-Hwan Lee*, Jung-Hwa Lim[†], Sang-Ho Kim[‡], Sang-Hyup Lee[§], Bo-Kyung Kim^{||}

Department of Oriental Neuropsychiatry, Dong-Eui University Korean Medical Hospital, *Department of Oriental Neuropsychiatry, Pusan National University Korean Medical Hospital, [†]Department of Oriental Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Pusan National University, [‡]Department of Oriental Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Daegu Haany University, [§]Department of Korean Medical Classics, School of Korean Medicine, Dong-Eui University, ^{||}Department of Oriental Neuropsychiatry, School of Korean Medicine, Dong-Eui University

Received: October 16, 2017
Revised: December 6, 2017
Accepted: December 18, 2017

Correspondence to

Bo-Kyung Kim
Department of Oriental
Neuropsychiatry, School of Korean
Medicine, Dong-Eui University, 62
Yangeong-ro, Busanjin-gu, Busan,
Korea.

Tel: +82-51-860-8809
Fax: +82-51-850-8744
E-mail: npjolie@deu.ac.kr

Acknowledgement

This study was supported by the
Traditional Korean Medicine R&D pro-
gram funded by the Ministry of Health
& Welfare through the Korea Health
Industry Development Institute
(KHIDI) (HB16C0074).

Objectives: The present study aimed to provide clinical evidence on the effect of herbal medicine, Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction for the treatment of primary insomnia using a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

Methods: This study included RCTs that verified the effects of Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction for the treatment of primary insomnia. Literature searches of English, Chinese and Korean databases were performed, and the selected literature was assessed for investigating the risk of bias.

Results: The analysis included 10 RCTs. The Chinese Classification of Mental Disorders-3 was most frequently used to define the diagnostic criteria for Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction intervention in patients with primary insomnia. The effective rate was the most commonly used outcome measure. A meta-analysis revealed that the effective rate, the Pittsburgh Sleep Quality Index, and the Athens Insomnia Scale in the Modified Xuefu Zhuyu decoction (MXZD) group were higher compared to Western Medicine (WM) group (RR: 1.17, 95% CI: 1.08 to 1.26, $p < 0.0001$, $I^2 = 0$ / MD: -1.29 , 95% CI: -2.09 to -0.49 , $p = 0.002$, $I^2 = 0\%$ / MD: -0.99 , 95% CI: -1.81 to -0.18 , $p = 0.02$, $I^2 = 15\%$). The effective rate of the MXZD + WM group was significantly different compared to the WM group (RR: 1.28, 95% CI: 1.11 to 1.47, $p = 0.0006$, $I^2 = 2\%$). The included RCTs were of relatively poor quality and had small sample sizes.

Conclusions: Treatment with Hyeolbuchukeo-tang or Xuefu Zhuyu decoction was found to be effective in treating primary insomnia. However, the included RCTs were of relatively poor quality and had small sample sizes. It is hypothesized that this study could serve as a foundation for further clinical studies on the development of diagnosis and treatment methods for primary insomnia based on Korean medicine.

Key Words: Primary insomnia, Herbal medicine, Hyeolbuchukeo-tang, Xuefu Zhuyu decoction, Randomized controlled trial, Meta-analysis, Systematic review.

I. 서론

불면증은 잠이 들기 어렵거나, 자다가 깨서 잠을 유지하기 힘들거나, 너무 일찍 일어나서 다시 잠들지 못하기 때문에 수면의 양이나 질이 불만족스러운 것으로, 2013년 개정된 정신장애의 진단 및 통계 편람 5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 5th edition)의 진단 기준에 의하면 이와 같은 증상이 일주일에 적어도 3일 이상 발생하고 3개월 이상 지속되어야 불면장애를 진단 내릴 수 있다¹⁾.

통계자료에 따르면 일반인의 불면증의 유병률은 35~50%로 보고되어 있으며²⁾, 성인의 경우 30~40% 정도가 1년에 1회 이상 불면증을 경험하고, 그 중의 10~15% 정도는 만성불면증으로 이행이 된다³⁾. 불면증 환자의 절반 정도가 최초 진단으로부터 3년이 지난 후에도 여전히 불면증을 앓고 있다는 보고도 있다⁴⁾. 우리나라의 경우 2012년부터 2016년까지 5년간 불면증(F51.0, G47.0)으로 진단되어 진료를 받은 환자들에 대한 자료를 건강보험심사평가원에서 분석한 결과, 진료인원은 2012년 40만 4천여 명에서 2016년 54만 2천여 명으로 5년간 13만 8천여 명 증가하였고, 요양급여비총액은 2012년 273억 원에서 2016년 445억 원으로 5년간 약 229억 원 가량 증가하였다⁵⁾.

한의학에서는 불면에 대하여 실면(失眠), 불매(不寐), 소매(少寐), 무면(無眠), 소수(少睡), 부득와(不得臥), 부득면(不得眠) 등의 표현으로 기록이 되어 있는데⁶⁾, 황제내경(黃帝內經)에서부터 불면의 병인병기와 치료법에 대해 언급하기 시작하였다⁷⁾. 이후 역대 많은 의가들에 의해 불면의 병기와 증후에 대한 다양한 분류가 시도되었으며, 치료 처방에 대한 다양한 접근이 이루어졌다⁶⁾.

불면은 심, 비, 간, 담, 신과 관계가 있고, 잠을 잘 못 자는 것이 주 증상이지만, 이 외에도 두통, 두중, 식욕부진, 소화장애, 피로감, 안정피로, 정충, 경계, 주의집중력감퇴, 설건(舌乾), 변비, 빈뇨 등의 동반 증상을 가지는 경우가 많다. 이런 증상의 조합에 따라 불면증은 대략 여섯 가지의 유형, 즉 사결불수(思結不睡), 영혈부족(營血不足), 음허내열(陰虛內熱), 심담허겁(心膽虛怯), 담연울결(痰涎鬱結), 위중불화(胃中不和)로 나눈다⁸⁾.

최근 중국의 불면증 치료 동향을 보면, 국내의 변증 유형과 달리, 혈부축어탕 등의 어혈변증과 관련된 처방이 불면에

좋은 효과가 있음을 알리는 다수의 연구 보고들이 있다⁹⁻¹¹⁾.

혈부축어탕(血府逐瘀湯)은 청대(清代) 왕청임(王淸任)이 저술한 의림개착(醫林改錯)¹²⁾에 처음 기록된 어혈증을 치료하는 대표적인 처방으로서 임상에서 어혈과 관련된 제반 증상에 광범위하게 활용되고 있는데, 현재까지 혈부축어탕의 자궁근종¹³⁾, 자궁내막증¹⁴⁾, 다낭성난소증후군¹⁵⁾, 동맥경화¹⁶⁾, 전뇌허혈¹⁷⁾, 신경보호 및 재생 효과¹⁸⁾, 암전이억제¹⁹⁾에 효과가 있음이 실험을 통해 확인되었으며 심부정맥혈전증²⁰⁻²²⁾, 어혈로 인한 경계정충²³⁾에 대한 치험례가 보고된 바 있다.

불면에 대한 국내 한의학계의 연구는 주로 임상증례보고(Case Report) 또는 증례모음(Case Series)이 많았다. 무작위대조임상연구(Randomized Controlled Clinical Trial)로는 침치료에 대한 연구가 2편^{23,24)}, EFT에 대한 연구가 1편²⁵⁾ 있었으며 한약치료에 대해서는 임상연구 및 메타분석이나 체계적 고찰 모두 이루어진 적이 없다.

따라서 본 연구에서는 현재까지 이루어진 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 혈부축어탕의 무작위대조임상연구에 대하여 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료를 마련하고자 본 연구를 시행하여 보고자 하는 바이다.

II. 연구대상 및 방법

1. 정보원 및 검색전략

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, Google Scholar 그리고 국내 데이터베이스인 국가과학기술정보센터(National Discovery for Science Leaders, NDSL), 한국교육학술정보원(Research Information Sharing Service, RISS), 전통의학정보포털(Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), 한국학술정보(Koreanstudies Information Service System, KISS) 등 총 9개의 데이터베이스에서 2017년 10월 1일에 검색을 진행하였다(Appendix 1).

2. 선정 및 배제 기준

연구대상의 선정기준은 사람을 대상으로 한 무작위대조 임상연구(Randomized Controlled Trial, RCT)를 포함하였다. 단일군 전후연구는 제외하였다.

한약의 제형은 탕약으로 한정하였으며 한약 중에서 혈부축어탕을 중재로 사용하여 불면 환자를 치료한 연구를 포함하였다. 혈부축어탕 단독군과 양약 단독군을 비교한 연구, 혈부축어탕과 양약 병용군과 양약 단독군을 비교한 연구, 혈부축어탕과 침 병용군과 양약 단독군을 비교한 연구를 포함하였으나 혈부축어탕과 양약 병용군과 혈부 축어탕 단독군을 비교한 연구, 혈부축어탕 단독군과 중성약을 비교한 연구는 제외하였다.

언어는 한국어, 영어, 중국어로 제한하였으며, 단행본, 종설논문, 임상연구가 아닌 연구, 논평 및 회색문헌(비출판 자료, 인터넷자료)는 포함하지 않았다.

3. 문헌선택

독립된 2명의 연구자(DHK, SHL)가 진행하였으며 각각 검색된 결과를 상호 비교하여 누락되는 연구가 없게끔 하였다. 검색식으로 검색된 문헌들의 서지정보는 서지관리 프로그램인 Endnote X8을 활용하여 정리 및 관리하였으며 중복 제거 기능을 이용하여 검색된 논문들 중 중복되는 논문을 제거하였다. 1차로 제목(title)과 초록(abstract)을 보고 대상, 중재 및 연구구조상 관련 없는 논문을 배제하고, 2차로 선별된 논문들의 원문을 확보하여 다시 한 번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않는 논문을 제외하였다. 의견이 불일치할 경우 2명의 연구자간의 합의 및 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하여 최종 포함여부를 결정하였다.

4. 자료추출 및 내용 분석

독립된 2명의 연구자(DHK, JHL)가 최종 선정된 연구들의 연구 설계, 연구 대상자, 진단도구, 평가지표, 주요결과 등에 대해 각각 분석하였다. 검토한 내용이 불일치하는 경우 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하여 합의를 거쳐 결정하였다.

5. 문헌의 질 평가

한국보건의료연구원에서는 비뚤림 위험의 특정 영역을

만족하는지 여부에 대하여 개별적으로 평가하는 비뚤림 위험 평가 도구(Cochrane's Risk of Bias, RoB)와 같은 점검 목록 도구(Checklist)를 사용할 것을 추천하고 있으며²⁶⁾, 본 연구에서도 RoB 도구를 이용한 비뚤림 위험 측정을 시행하고, 메타분석에 포함하였다. 독립된 2명의 연구자(DHK, SHK)가 세부 항목을 평가하였으며 의견이 불일치할 경우 2명의 연구자간의 합의 및 제3의 연구자(KBK)의 자문을 구하여 토의를 거쳐 합의하였다.

- 코크란 비뚤림 위험(Cochrane's Risk of Bias, RoB): RoB 도구는 체크리스트 방식과 영역평가 방식의 결합된 형태를 갖추고 있으며, 문항을 단순화한 반면에 같은 문항에 대한 주관적이거나 자의적인 답변의 가능성을 최소화하고 평가자의 연구방법론에 대한 이해도와 숙련도에 따른 평가 결과의 변동을 최소화하기 위한 노력을 기울여 만들어진 도구이다. 각 문항에 대하여 문헌의 본문에 어떠한 내용이 있는지에 따라 비뚤림 위험이 “높음(high risk of bias)”, “낮음(low risk of bias)”으로 판정한다. 무작위대조임상연구에서 비뚤림 종류는 선택 비뚤림, 실행 비뚤림, 결과 확인 비뚤림, 탈락 비뚤림, 보고 비뚤림의 다섯 가지이다. RoB 도구는 무작위 배정순서 생성, 배정순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과의 처리, 선택적 결과 보고, 잠재적인 다른 비뚤림 위험의 7가지 영역으로 평가한다²⁷⁾.

6. 요약 측정치 및 자료합성

결과 합성은 Review Manager (RevMan) 5.3을 이용하였다. 고정 효과 모형을 이용하여 메타분석을 수행하였으며, 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. 이질성이 과도한 경우, 변량 효과 모형(Random effect model)을 활용하였다.

III. 결과

1. 연구선택

검색을 통해 CNKI (n=71), Google Scholar (n=2),

Pubmed (n=0), EMBASE (n=0), Cochrane Library (n=0), NDSL (n=0), RISS (n=0), OASIS (n=0), KISS (n=0) 등 총 73편의 논문이 검색되었다. 독립된 2명의 연구자(DHK, SHL)가 1차로 제목(title)과 초록(abstract)을 보고 원발성 불면과 관계없는 연구(n=36), 혈부축어탕을 증재로 사용하지 않는 연구(n=9)을 제외하고 28편을 1차 선별하였다.

선별된 논문에 대하여 원문을 확보하여 다시 한 번 추가적인 정보를 얻어 포함기준에 맞지 않는 논문을 제외하였다. RCT가 아닌 연구(n=1), 출판되지 않은 연구(n=1), 대조군이 적합하지 않은 연구(n=5), 진단이 적합하지 않은 연구(n=11)까지 총 18편을 제외하였다. 진단이 적합하지 않은 연구는 진단 도구가 언급되지 않았거나 《중약신약임상연구지도원칙(中藥新藥臨床研究指導原則)》, 《중의병증진단료효표준(中醫病症診斷療效標準)》, 《중의임상병증진단료효표준(中醫臨床病症診斷療效標準)》, 《신경병학(神經病學)》, 《실용중의정신병학(實用中醫精神病學)》, 《중의진단학(中醫診斷學)》 등과 같이 진단 기준으로 언급된 문헌을 명확히 확인할 수가 없는 경우였다. 최종적으로 10편²⁸⁻³⁷⁾의 논문을

최종 분석에 사용하였다(Fig. 1).

2. 선정된 문헌의 분석

연구설계, 연구대상, 치료개입 및 대조군, 결과변수, 이상 반응에 대해 다음과 같이 서술하였다(Table 1).

1) 연구 설계

연구는 모두 중국에서 수행되었다. 모두 2-arm study였으며 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 가장 높은 빈도를 차지했고(n=7), 다음으로 혈부축어탕과 양약의 병용 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구(n=2), 혈부축어탕과 침 병용 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구(n=1) 순으로 많았다.

연구 대상자 수는 50명에서 186명이었으며 평균 92.3명이었다.

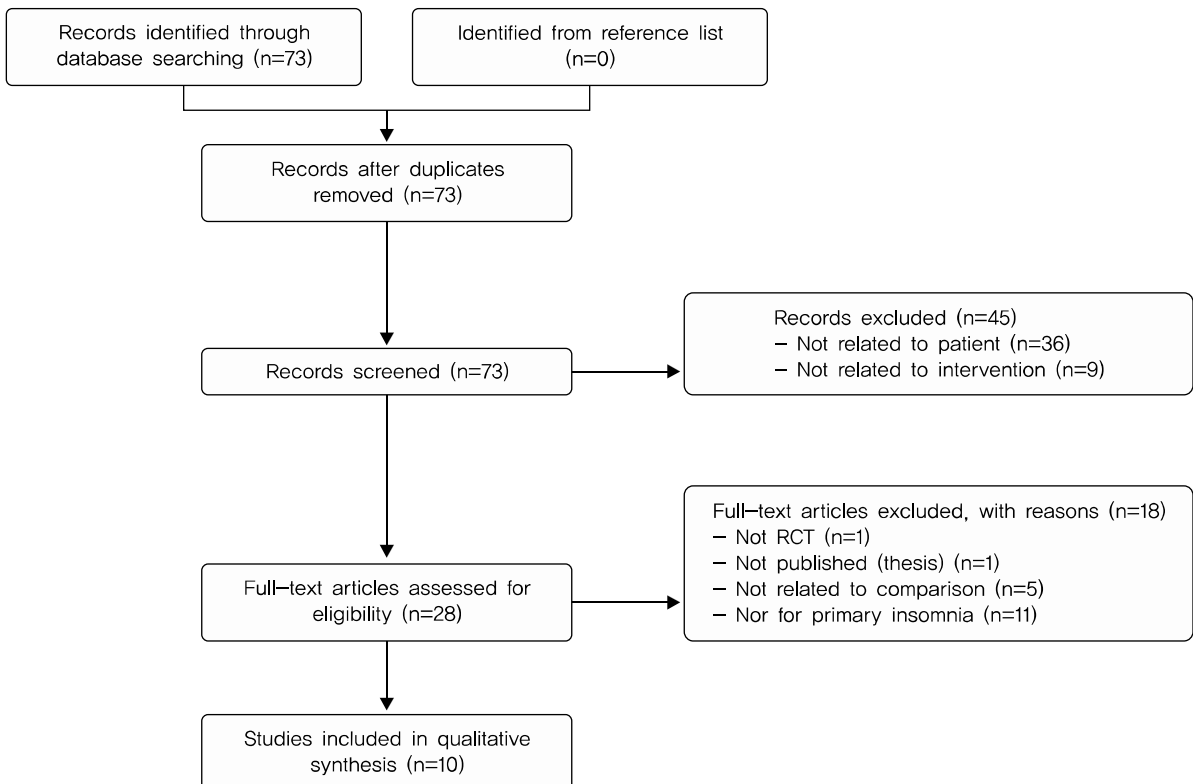


Fig. 1. Flow chart of the trial selection process.

Table 1. Analysis of Studies

First author (year)	Sample size (male/female)		Diagnostic method	Treatments		Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group		Intervention group	Control group					
Huang ²⁸⁾ (2010)	42 (25/17)	38 (22/16)	CCMD-3	Alprazolam 0.8 mg (qd HS)	MXZD (bid)	4 weeks	① Effective rate ② PSQI	① (I) 78.6% (C) 52.6% (p < 0.05) ② (I) 8.87 ± 3.65 (C) 10.63 ± 3.21 (p < 0.05)	None	None
Li ²⁹⁾ (2009)	40 (17/23)	39 (19/20)	DSM-IV	Estazolam 1 ~ 2 mg (qd HS)	MXZD (bid)	8 weeks	① Effective rate ② PSQI	① (I) 77.5% (C) 77.4% (p > 0.05) ② (a) Sleep latency (min) (I) 52.00 ± 33.983 (C) 56.41 ± 33.520 (p < 0.05) b) Sleep duration (hour) (I) 5.00 ± 1.132 (C) 4.92 ± 1.010 (p < 0.05) c) Habitual sleep efficiency (I) 65.14 ± 15.650 (C) 63.64 ± 15.418 (p < 0.05)	TESS (I) 2 (C) 9 (p < 0.05)	None
Li ³⁰⁾ (2012)	96 (38/58)	90 (35/55)	CCMD-3	Estazolam 1 mg (qd HS)	MXZD (bid)	8 weeks	① Effective rate ② PSQI ③ Spitzer	① (I) 91.66% (C) 77.77% (p < 0.05) ② (I) 8.9 ± 3.6 (C) 10.0 ± 3.0 (p < 0.05) ③ (I) 7.1 ± 1.5 (C) 6.0 ± 1.9 (p < 0.05)	None	None
Shi ³¹⁾ (2010)	60 (22/38)	60 (20/40)	CCMD-3	Diazepam 5 mg (qd HS)	MXZD (NR)	2 weeks	① Effective rate ② Accompanied symptom	① (I) 93.3% (C) 83.3 (p > 0.05) ② (a) Restlessness (I) 0.152 ± 0.322 (C) 1.938 ± 0.738 (p < 0.01) b) Daytime sleepiness (I) 0.355 ± 0.436 (C) 1.828 ± 0.821 (p < 0.01) c) Psychological fatigue (I) 0.130 ± 0.414 (C) 1.456 ± 0.916 (p < 0.01) d) Dizzy and tired (I) 0.0236 ± 0.0389 (C) 1.008 ± 0.468 (p < 0.01) e) Palpitation and forgetfulness (I) 0.071 ± 0.266 (C) 0.739 ± 0.459 (p < 0.01)	(I) 2 (C) 0	2 weeks later ① Effective rate (I) 90.0% (C) 63.33% (p < 0.05) ② PSQI (I) 91.66% (C) 63.33% (p < 0.05)

Table 1. Continued

First author (year)	Sample size (male/female)		Diagnostic method	Treatments		Treatments Period	Outcome measurements	Results	Adverse events	F/U
	Intervention group	Control group		Intervention group	Control group					
Si ⁽³²⁾ (2015)	31 (11/20)	31 (12/19)	CCMD-3	MXZD (bid)	Estazolam 1~2 mg (qd HS)	30 days	Effective rate	(I) 93.55% (C) 70.91% (p<0.05)	None	None
Wang ⁽³³⁾ (2014)	50 (NR)	50 (NR)	CCMD-3	① MXZD (bid) ② Diazepam 5~10 mg (qd HS)	Diazepam 5~10 mg (qd HS)	30 days	Effective rate	(I) 92.0% (C) 76.0% (p<0.05)	None	None
Yang ⁽³⁴⁾ (2011)	52 (20/32)	48 (13/35)	CCMD-3	① MXZD (bid) ② Estazolam 0.5 mg (qd HS)	Estazolam 0.5 mg (qd HS)	60 days	① Effective rate ② Estazolam's reduction rate	① (I) 90.4% (C) 64.6% (p<0.01) ② (I) 86.5% (C) 41.7% (p<0.01)	None	None
Zhang ⁽³⁵⁾ (2012)	32 (13/19)	34 (14/20)	① ICD-10 ② CCMD-3	MXZD (tid)	Estazolam 1 mg (qd HS)	30 days	① AIS ② Effective rate	① (I) 9.5±3.2 (C) 9.7±3.7 (p<0.05) ② (I) 78.13% (C) 70.59% (p<0.05)	(I) 0 (C) 0	None
Zhao ⁽³⁶⁾ (2015)	40 (22/18)	40 (21/19)	CCMD-3	MXZD (bid)	Estazolam 1 mg (NR)	4 weeks	① AIS ② Chinese medical symptom scale	① (I) 4.77±1.73 (C) 5.98±1.67 (p<0.05) ② (I) 5.16±1.90 (C) 10.76±3.61 (p<0.05)	None	None
Zhu ⁽³⁷⁾ (2013)	25 (12/13)	25 (11/14)	CCMD-3	① MXZD (bid) ② Auricular acupuncture	Alprazolam 0.4~0.8 mg (NR)	10 days	Effective rate	(I) 92% (C) 64% (p<0.05)	None	None

CCMD-3: The Chinese Classification of Mental Disorders-3; MXZD: Modified Xuefu Zhuyu Decoction; bid: twice a day; qd: once daily; HS: bedtime; PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; (I): Intervention group; (C): Control group; p: probability value; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition; TESS: Treatment Emergent Symptom Scale; NR: Not Reported; ICD-10: 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; tid: three times a day; AIS: Athens Insomnia Scale.

2) 연구 대상

(1) 진단 및 변증 도구

9편에서 CCMD-3 (The Chinese Classification of Mental Disorders-3, 중국정신질병분류방안여진단표준)을 이용하였고, 1편에서 ICD-10 (10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 질병 및 관련 건강 문제의 국제 통계 분류 제 10차 개정판)을 이용하였으며 1편에서 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, 정신질환 진단 및 통계 편람)을 이용하였다.

(2) 선정기준 및 배제기준

선정 및 배제 기준에 대한 세부 내용은 논문에 따라 다양하였다.

선정시《중약신약임상연구지도원칙(中藥新藥臨床研究指導原則)》이 3건, 《중의진단학(中醫診斷學)》이 1건, 《중의임상병증진단효표준(中醫臨床病症診斷療效標準)》이 1건 사용되었으며 이외에도 임상 증상에 의한 선정기준도 보고되었다.

신체 혹은 정신적 질환과 동반한 불면을 배제하기 위해 심혈관, 폐, 간, 신장 등 조혈계통의 원발성 질환이 있는 경우와 동통, 발열, 해수 등 전신성 질환을 의심할 수 있는 증상이 나타나는 경우, 출혈성 질환이 있는 경우, 알코올 및 약물 의존, 우울장애, 불안장애 등의 정신질환이 있는 경우, 임신부 혹은 수유 여성 등을 기준으로 제시하였다.

3) 치료 개입 및 대조군

(1) 치료 기간

치료기간은 10일부터 60일까지 다양하였으나 대부분 4주나 30일로, 평균 34.2일이었다.

(2) 다른 치료의 병용

혈부축어탕과 양약의 병용 치료를 겸한 경우 diazepam (n=1), estazolam (n=1)을 사용하였다.

혈부축어탕과 침 병용 치료를 겸한 경우 이혈(신문, 심, 신, 교감, 비, 피질하 등)을 자침하였다.

(3) 대조군

대조군은 모두 양약 치료군이었으며, estazolam (n=5), alprazolam (n=3), diazepam (n=2) 순으로 사용되었다.

4) 결과변수

중국에서 수행된 연구 중 1편을 제외한 9편에서 측정 결과변수가 유효율(Effective rate)이었으며, 그 중 2편을 제외한 7편에서 치료군이 대조군에 비하여 유효율이 유의하게 더 높다는 결과를 나타냈다. 이외에 많이 사용된 결과변수 지표로는 PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, 피츠버그 수면의 질 지수), AIS (Athens Insomnia Scale, 아테네불면증비율), Spitzer 지수(생활질량지수), 양약감소율, 중의변증평분(中醫辨證評分) 등이 있었다.

5) 이상반응 보고

분석의 대상으로 한 10편의 논문 중 7편에서는 이상반응에 대한 언급이 없었고 3편의 논문에서 이상반응과 관련한 언급이 있었다. 그 중 1편은 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군 모두 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. 1편은 양약 치료군의 이상 반응이 혈부축어탕 치료군의 이상 반응보다 더 많이 발생하였고, 1편은 혈부축어탕 치료군의 이상 반응이 양약 치료군의 이상 반응보다 더 많이 발생하였다고 하였으나 1~2시간 이내에 소실되었다고 보고하였다.

3편의 논문 중 1편의 논문에서는 TESS (Treatment Emergent Symptom Scale, 치료 발현 증상 척도)를 사용하여 평가하였는데 Li²⁹⁾의 연구에서 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군에서 유의한 차이의 이상 반응이 나타남을 보고하였다.

추적조사(F/U) 시행을 보고한 논문은 1편이었는데 Shi³¹⁾의 연구에서 치료 종료 2주 후 유효율과 PSQI를 사용하여 불면을 평가하였고 혈부축어탕 치료군이 양약 치료군보다 두 지표 모두 유의하게 더 높은 결과가 나타남을 보고하였다.

3. 개별 연구의 비뚤림 위험

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

본 연구에서 선정된 10편의 모든 연구에 대하여 RoB를 수행하였다(Fig. 2).

(1) 선택 비뚤림

모든 연구에서 무작위 배정에 대한 언급은 있으나 무작위 배정방법과 배정순서 은폐에 대한 설명이 없어 모두 '불확실'한 것으로 평가하였다.

(2) 실행 비뚤림

연구의 참여자와 연구자의 눈가림에 대해서는 각 연구에서 사용된 한약과 양약, 침치료 시술이 확연히 구별되는 중재의 특성상 비뚤림 위험이 ‘낮다’고 판단하였다.

(3) 결과 확인 비뚤림

평가자의 눈가림과 관련하여 모든 연구에서 언급한 부분은 없어 ‘불확실’한 것으로 평가하였다.

(4) 탈락 비뚤림

모든 논문에서 제시한 결과값에서 결측치는 없는 것으로 보고되어 불완전한 결과 자료에 대한 비뚤림은 ‘낮다’로 평가하였다.

(5) 보고 비뚤림

선택적 결과보고에 대한 비뚤림과 관련하여 대체적으로 프로토콜을 따라 연구를 진행한 계획 및 기록이 제시되어 있지 않기 때문에 ‘불확실’한 것으로 평가하였으나 Li²⁹⁾의 연구에서 결과값으로 보고한 PSQI의 경우 7개 항목 중 Sleep latency, Sleep duration, Habitual sleep efficiency에서만 유의한 차이가 있음을 보고하고 Subjective sleep quality, Sleep disturbance, Use of sleeping medications, Daytime dysfunction에 대해 결과는 누락되어 해당 논문에는 비뚤림 위험이 ‘높다’고 평가하였다.

(6) 그외 비뚤림

기준선의 불균형, 데이터의 이질성 및 오염 여부, 이해의 상충 등을 고려하였으며 모든 논문에서 추가 비뚤림의 가능성에 대한 여지가 있으나 평가할 만한 충분한 정보가 없는 경우가 많아 ‘불확실’로 판단하였다.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Huang (2010)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Li (2009)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Li (2012)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Shi (2010)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Si (2015)	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Wang (2014)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Yang (2011)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhang (2012)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhao (2015)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕
Zhu (2013)	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊕	⊕

Fig. 2. Risk of Bias summary.

4. 유효성

중재 방법과 평가 지표가 동일한 무작위대조임상연구들을 양적 합성하여 유효성을 비교하였다. 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 6편, PSQI를 비교한 연구 2편, AIS를 비교한 연구 2편과 혈부축어탕과 양약의 병용 치료군과 양약 단독 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 2편의 결과를 합성하였다.

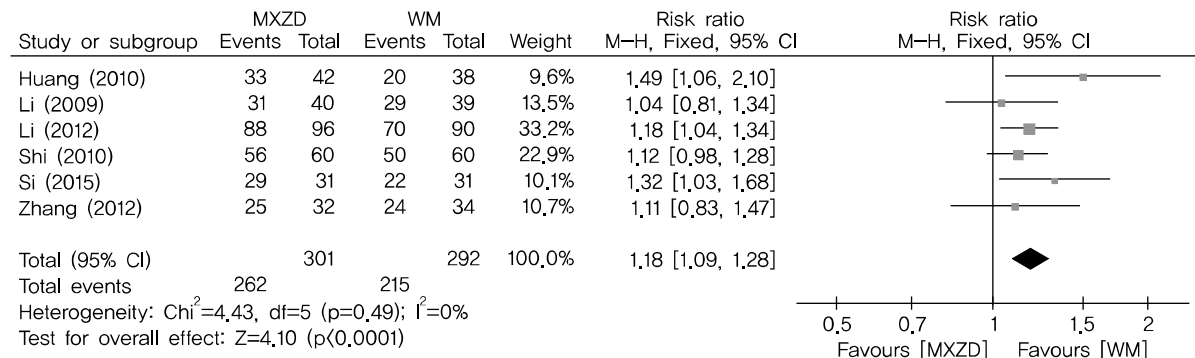


Fig. 3. Forest plot comparison: Modified Xuefu Zhuyu decoction (MXZD) vs Western Medicine (WM), outcome: effective rate.

1) 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군

(1) 유효율(Effective rate)

6편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다(RR: 1.17, 95% CI: 1.08 to 1.26, $p < 0.0001$, $I^2=0$) (Fig. 3).

(2) PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, 피츠버그 수면의 질 지수)

2편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다(MD: -1.29, 95% CI: -2.09 to -0.49, $p=0.002$, $I^2=0\%$) (Fig. 4).

(3) AIS (Athens Insomnia Scale, 아테네불면증비율)

2편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 치료군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(MD: -0.99,

95% CI: -1.81 to -0.18, $p=0.02$, $I^2=15\%$) (Fig. 5).

2) 혈부축어탕과 양약의 병용 치료군과 양약 단독 치료군

(1) 유효율(Effective rate)

2편의 연구들의 측정치를 합성한 결과 양약 단독 치료군에 비하여 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다(RR: 1.28, 95% CI: 1.11 to 1.47, $p=0.0006$, $I^2=2\%$) (Fig. 6).

IV. 고찰

본 연구에서는 현재까지 이루어진 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 혈부축어탕의 무작위대조임상연구에 대하여 체계적으로 고찰하여 그 효과를 알아보고 임상적 근거 자료

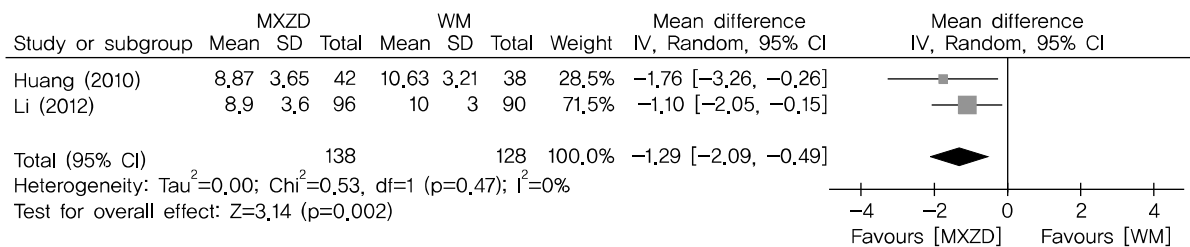


Fig. 4. Forest plot comparison: Modified Xuefu Zhuyu decoction (MXZD) vs Western Medicine (WM), outcome: PSQI.

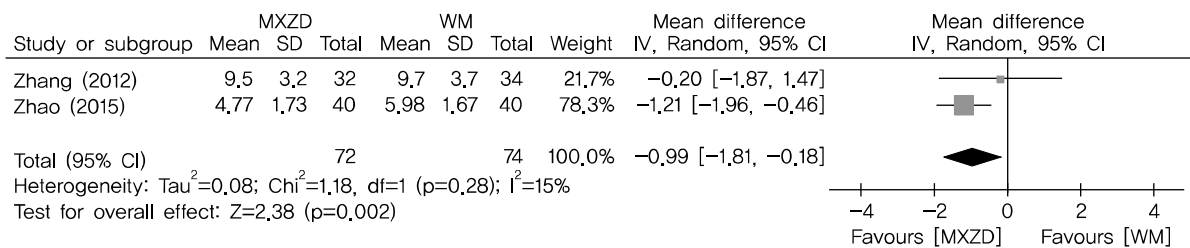


Fig. 5. Forest plot comparison: Modified Xuefu Zhuyu decoction (MXZD) vs Western Medicine (WM), outcome: AIS.

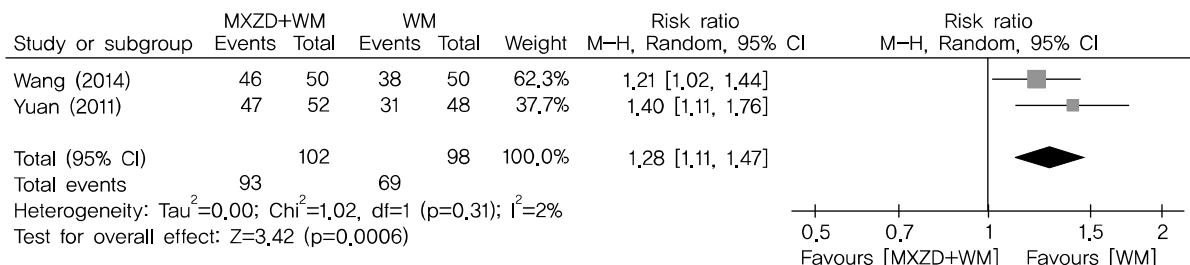


Fig. 6. Forest plot comparison: Modified Xuefu Zhuyu decoction (MXZD) + Western Medicine (WM) vs Western Medicine (WM), outcome: effective rate.

를 마련하고자 하였다.

선정한 연구는 총 10편이었고 그 중 9편에서 CCMD-3가 불면증의 진단 기준으로 사용되었고 1편에서 ICD-10, 1편에서 DSM-IV을 사용하였다. 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 보고된다³⁸⁾.

본 연구의 치료 방법은 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군의 비교 연구가 7편, 혈부축어탕과 양약의 병용 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구가 2편, 혈부축어탕과 침 병용 치료군과 양약 단독 치료군을 비교한 연구가 1편이었다.

10편의 연구에서 중재군의 병용 치료는 3편이었고 이중 혈부축어탕과 양약의 병용 치료를 겸한 경우는 2편으로 각각 diazepam (n=1)과 estazolam (n=1)이 사용되었다. 혈부축어탕과 침 병용 치료를 겸한 경우 이혈(신문, 심, 신, 교감, 비, 피질하 등)에 왕불류행(王不留行)을 사용하여 자극하였으며, 3분/1회, 매일 3~5회 시술에 대한 기술이 있었으나 시술자의 숙련도 및 교육 정도에 대해서는 언급이 없었다.

모든 연구에서 대조군은 양약을 투여하였으며 5편에서 estazolam를, 3편에서 alprazolam을, 2편에서 diazepam이 사용되었다. 이 약물들은 모두 벤조디아제핀 계열의 항불안제로 중국에서는 불면증 치료를 목적으로 자주 사용됨을 알 수 있었다.

중재 결과를 평가하기 위한 도구들을 살펴 보면 9편에서 유효율을 평가도구로 사용하였으며 PSQI를 사용한 것이 3편, AIS가 3편, Spitzer 1편, 양약감소율 1편, 중의변증평분(中醫辨證評分) 1편이었다.

안전성의 평가와 관련하여 10편의 논문 중 3편의 논문에서 이상반응과 관련한 언급이 있었다. 그 중 1편은 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군 모두 이상반응이 나타나지 않았음을 보고하였다. 1편은 양약 치료군의 이상 반응이 혈부축어탕 치료군의 이상 반응보다 더 많이 발생하였고, 1편은 혈부축어탕 치료군의 이상 반응이 양약 치료군의 이상 반응보다 더 많이 발생하였다고 보고하였다. 연구별로 결과가 상이하여 혈부축어탕 치료가 양약에 비해서 안전하고 부작용이 적다고 판단내리기에 자료가 불충분하였다.

비뚤림 위험에 대한 평가에서 배정방법과 배정순서 은폐, 평가자의 눈가림, 선택적 결과보고에서 비뚤림을 최소화하기 위한 방법이 논문에 기술되어 있지 않아 비뚤림을 판단

하기에 어려웠다. 향후 연구에서는 비뚤림을 줄이기 위한 노력에 대해 구체적이고 투명한 서술이 필요하다고 사료된다. 또한 실행 비뚤림의 경우 독특한 맛과 향을 내는 한약의 특성상 양약, 침치료 시술과 확연히 구별되는 중재 어려움이 있어서 연구 참여자의 눈가림을 시행하기 어려운 측면은 있다. 또한 본 연구에 포함된 10편의 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. 혈부축어탕 치료군과 양약 치료군 중에서 유효율을 비교한 연구 6편과 PSQI를 비교한 연구 2편의 측정치를 합성한 결과 각각 양약 치료군에 비하여 통계적으로 현저한 차이를 나타내었고, AIS를 비교한 연구 2편의 경우에서도 유의한 차이를 나타내었다. 또한 혈부축어탕과 양약의 병용 치료군과 양약 단독 치료군 중에서 유효율을 비교한 2편의 연구에서도 통계적으로 현저한 차이를 나타내었다. 따라서 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 혈부축어탕의 효과는 양약보다 증상 개선에 대해서 우수한 효과를 나타내고 있다고 볼 수 있다.

다만 분석의 대상이 된 논문들의 수가 매우 적었고, 각 연구들의 설계를 비교하였을 때 처방 및 복용량, 치료기간, 환자들의 병정기간이 상이한 점과 논문들의 질이 전반적으로 낮아 메타분석의 비교 결과 신뢰되는 불명확하였다.

선정된 10편의 논문 중 5편^{30-32,34,35)}에서 불면에 대해 ‘완고성(頑固性)’이라는 표현을 사용하였다. 완고성 불면의 정의와 관련하여 중의학에서는 심각한 수면 장애의 일종으로서 환자는 중증의 불면 증상을 가지며 다량의 수면제를 복용하여도 효과가 없고 장기간 존재한다고 기술하였다³⁹⁾.

제3차 한방의료이용 및 한약소비 실태조사⁴⁰⁾에 따르면 한방의료 이용률은 외래 27.1%, 입원 0.8%이며 관련 질환 중 불면은 기타(0.5%)에 포함되어 정확한 통계는 구할 수 없으나 많지 않음을 알 수 있다. 그러나 불면증(F51.0, G47.0)으로 진단되어 치료를 받은 진료인원은 2016년 한 해 동안 54만 2천여 명에 달한다⁵⁾. 따라서 불면으로 한방 치료를 원하는 환자들은 대부분 양방의 수면제 치료에 효과가 없고 병정이 긴 경우로 내원함을 유추할 수 있다. 구병필어(久病必瘵)⁴¹⁾라는 표현처럼 한의학적으로 병정 기간이 길고 치료가 더딘 경우는 어혈증(瘀血症)인 경우가 많다. 이에 대한 처방 제안과 근거 확보가 필요하며 혈부축어탕이 그

대안이 될 수 있을 것이다.

2017년 10월 1일까지 선별된 10편의 무작위대조임상연구 논문을 통해 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 혈부축어탕의 효과에 대해서 살펴보았다. 국내에서는 불면증을 대략 여섯 가지의 유형, 즉 사결불수(思結不睡), 영혈부족(營血不足), 음허내열(陰虛內熱), 심담허겁(心膽虛怯), 담연울결(痰涎鬱結), 위중불화(胃中不和)⁸⁾로 나누고 있으나, 국내의 변증 유형과 달리 혈부축어탕 등의 어혈변증과 관련된 처방이 불면에 사용됨을 알 수 있다. 본 연구에서 분석한 자료를 참고하여 국내에서도 앞으로 불면증에 있어서 혈부축어탕 등의 어혈변증과 관련된 처방의 사용이 보고되기를 기대한다.

V. 결론

본 연구에서는 불면에 대한 한약치료 가운데 특히 혈부축어탕의 효과에 대하여 파악하기 위해 2017년 10월 1일까지 발표된 연구 논문을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 총 10편의 무작위대조임상연구가 선정되었다.
2. 진단 기준으로 CCMD-3가 가장 많이 사용되었으며, 중재 효과에 대한 평가 도구로는 유효율이 가장 많이 보고되었다.
3. 모든 논문에서 양약 투여를 중재 방법으로 사용하였으며 사용된 양약은 estazolam, alprazolam, diazepam 순이었으며 모두 벤조디아제핀 계열의 항불안제이다.
4. 메타 분석한 결과 혈부축어탕의 치료는 양약 치료보다 통계적으로 유의미하게 높은 유효율을 보였다.
5. 분석한 논문들의 연구 질이 비교적 낮았으며, 평가 항목에 대한 비뚤림의 위험이 대부분 불확실하다고 판단되었다.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Seoul:Hakjisa. 2013:392-3.
2. Walsh JK, Coulouvrat C, Hajak G, et al. Nighttime insomnia symptoms and perceived health in the America Insomnia Survey(AIS). *Sleep*. 2011;34:997-1011.
3. Seo SK. *Insomnia*. Seoul. Hakjisa. 2006;24:157.
4. Buysse DJ, Angst J, Gamma A, et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. *Sleep*. 2008;31:473-80.
5. Ministry of Health and Welfare. Statistics for Insomnia. Available from:URL: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrslnsInfo.do>
6. Heo J. Donguibogam. 2nd edition. Seoul: Bubinbooks; 2002:237-41.
7. Yang YG. Hwangjenekyung somun seokhae. Seoul: Iljungsa. 1991:127,252,266,271-2,346-7,351-2,450.
8. The Text Compilation Committee of National Oriental Medicine University of Oriental Neuropsychology. *Oriental Neuropsychology*. Jipmoondang. 2005;243.
9. Cao LY, Feng JX, Dai XG, Qi HY. A 38 cases clinical observation of intractable insomnia treated with Traditional Chinese Medicine Combined Western Medicine. *Zhongguo Zhongyiyao Keji*. 2008;15(1):77.
10. Gao X. A 65 cases clinical observation of intractable insomnia treated with acupuncture combined decoction. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2017;36(2):116.
11. Qian HF. A 35 cases clinical observation of intractable insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2014; 30(12):56-7.
12. Wang CR. Yilingaicuo. Běijīng:Zhongguo zhongyiyao chubanshe. 1995:24-8.
13. Moon NY, Kim DC, Baek SH. Effect of Hyeolbuchukeotang on the Inhibition of Proliferation of Uterine Leiomyoma cells and Cell apoptosis. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2006;19(2):186-98.
14. Oh GS, Hong YW, Lee TG. The effect of Heulbuchuketang on endometriosis. *Journal of Korean Medicine*. 1997; 18(2):273-82.
15. Bae SJ, Kim HJ, Lee DN. Effects of Hyeolbuchukeo-tang on the Estradiol Valerate-induced Polycystic Ovaries and the Conception of Rats. *The Journal of Oriental Obstetrics and Gynecology*. 2012;25(2):43-65.
16. Lee BJ, Yoon SY, Park HW, Park JH, Cho IY, Lee JS, Ryu JH. Effects of Concurrent Administration of Hyeolbuchukeo-tang and Aspirin on Atherosclerosis in the ApoE(-/-) Mouse. *Journal of Korean Medicine*. 2011;32(1):164-74.
17. Cho EH, Kwon JN, Kim YG. Neuroprotective Effects of Hyeolbuchookau-tang on Global Cerebral Ischemia of the Rats. *Journal of Korean Medicine*. 2007;28(2):44-53.
18. Jung YG, Kim SY, Kong DJ, Ahn HG, Kim GW, Koo BS. Study on the regenerative and inhibitory effect of CT105-induced neuroblastoma cell lines by Hyeolbuchukeo-tang water extract. *Journal of oriental neuropsychiatry*. 2004;15(1):65-76.
19. Lee JH, Shim BS, Ahn GS, Choi SH. Anti-metastatic Effects of Xuefezhuyutang. *Journal of Korean Traditional Oncology*. 1999;5(1):61-75.
20. Lee MH, Heo HS, Kim GM, Kim YG. Case Study of a Deep-vein Thrombosis Patient Treated with Combinatorial Hyeolbuchuko-tang. *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2016;37(2):315-21.

21. Kang JS, Park SH, Song MG, Ahn YM. The Effect of Hyeolbuchuko-tang on a Case with Deep Vein Thrombosis (DVT) and Intracranial Hemorrhage(ICH). *The Journal of Korean Oriental Internal Medicine*. 2009;30(2):438-49.
22. Kim YY, Cho HY, Kwon YJ, Cho SH, Hwang EY. A Case Study of Patient with Jung Choong, Gyeong Gye that Improved by Hyeolbuchukyeo-tang. *Journal of oriental neuropsychiatry*. 2009;20(3):249-59.
23. Kim SY. A Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate Effectiveness of Short-term Combination Treatment of Acupuncture and Intradermal acupuncture on Insomnia. College of Korean Medicine, Kyung-hee University. 2013.
24. Lee GE, Kim NK, Kim HY, Kang HW. The Effects of Acupuncture Treatment on Hwa-byung patient's Insomnia: Patient-assessor blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical trial. *Journal of oriental neuropsychiatry*. 2012; 23(1):31-48.
25. Lee JH. A Randomized Control Trial for the evaluation of the effects of EFT-Insomnia(EFT-I) for the elderly. College of Korean Medicine, Kyung-hee University. 2013
26. 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;64.
27. 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;66.
28. Huang D, He XY, Huang YK. A 42 cases of senile chronic insomnia of Internal Obstruction of Stasis Pattern treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Fujian Zhongyi Yao*. 2010;41(2):10-1.
29. Li XX, Cheng GH. Clinical observation of insomnia of disorder of Qi and Blood treated. *Hubei Journal of TCM*. 2009;31(9):26-7.
30. Li XL. A 96 cases clinical observation of senile intractable insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*. 2012;18(10):49-50.
31. Shi QJ. A 60 cases of senile intractable insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Shandong Zhongyi Zazhi*. 2010;29(7):446-8.
32. Si RC. Discussion on treatment of intractable insomnia by ingredient-altered Xuefu Zhuyu decoction. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2015;7(6):51-2.
33. Wang FL, Yang CH. Clinical observation of insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction combined Western Medicine. *Journal of Practical Traditional Chinese Medicine*. 2014;30(3):209-10.
34. Yang J. A 52 cases clinical observation of intractable insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Hebei J TCM*. 2011;33(12):1813-4.
35. Zhang HM. A 66 cases of intractable insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Nei Mongol Journal of Traditional Chinese*. 2012;31(3):14-5.
36. Zhao GF, Miao ZG. Clinical observation of insomnia treated with Modified Xuefu Zhuyu decoction. *Guangming Zhongyi*. 2015;30(1):81-2.
37. Zhu YQ, Zhang XR. Clinical observation of Modified Xuefu Zhuyu decoction Combined with the ear pressure beans in treating insomnia. *Clinical Journal of Chinese Medicine*. 2013;5(12):84-5.
38. 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.
39. Chen ZY, Jiang RM. Research progress of intractable insomnia in traditional Chinese medicine. *Journal of Liaoning University of TCM*. 2012;14(5):244-6.
40. Ministry of Health & Welfare, Korea Institute of Oriental Medicine. The 3rd oriental medical using and herbal medicine consumption a fact-finding survey. 2015.
41. Cheng JZ. Old disease must be blood stenosis type. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*. 1996;13(2):6-8.

Appendix 1. Search strategy

1. CNKI(CJFD, CDMD)

((SU="不得眠"+"不寐"+"睡眠觉醒"+"睡眠紊乱"+"睡眠剥夺"+"睡眠障碍"+"睡眠质量"+"失眠"+"卧不安"+"insomnia"+"sleep disorder") OR (TI="不得眠"+"不寐"+"睡眠觉醒"+"睡眠紊乱"+"睡眠剥夺"+"睡眠障碍"+"睡眠质量"+"失眠"+"卧不安"+"insomnia"+"sleep disorder") OR (AB="不得眠"+"不寐"+"睡眠觉醒"+"睡眠紊乱"+"睡眠剥夺"+"睡眠障碍"+"睡眠质量"+"失眠"+"卧不安"+"insomnia"+"sleep disorder")) AND ((SU="Heulbuchuke"+"Hyeolbuchugeo"+"Hyeolbuchukeo"+"Hyeolbuchukyeo"+"Hyeulbuchuckeu"+"Hyoibuchukeo"+"Hyulboochucke"+"Hyulbuchugao"+"Hyulbuchukeo"+"Hyulbuchuko"+"XuefuZhuyu"+"血府逐瘀") OR (TI="Heulbuchuke"+"Hyeolbuchugeo"+"Hyeolbuchukeo"+"Hyeolbuchukyeo"+"Hyeulbuchuckeu"+"Hyoibuchukeo"+"Hyulboochucke"+"Hyulbuchugao"+"Hyulbuchukeo"+"Hyulbuchuko"+"XuefuZhuyu"+"血府逐瘀") OR (AB="Heulbuchuke"+"Hyeolbuchugeo"+"Hyeolbuchukeo"+"Hyeolbuchukyeo"+"Hyeulbuchuckeu"+"Hyoibuchukeo"+"Hyulboochucke"+"Hyulbuchugao"+"Hyulbuchukeo"+"Hyulbuchuko"+"XuefuZhuyu"+"血府逐瘀")) 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

#1 "Sleep"[tiab] OR "Sleep Deprivation"[tiab] OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[tiab] OR "Sleep Stages"[tiab] OR "Sleep Wake Disorders"[tiab] OR "Wakefulness"[tiab] OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*

#2 heulb* OR hyeolb* OR hylb* OR hyulb* OR xuefuzhuyu*

#3 #1 AND #2

3. EMBASE

#1 "Sleep":ab,ti OR "Sleep Deprivation":ab,ti OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders":ab,ti OR "Sleep Stages":ab,ti OR "Sleep Wake Disorders":ab,ti OR "Wakefulness":ab,ti OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*

#2 heulb* OR hyeolb* OR hylb* OR hyulb* OR xuefuzhuyu*

#3 #1 AND #2

4. Cochrane Library

#1 "Sleep":ti,ab,kw OR "Sleep Deprivation":ti,ab,kw OR "Sleep Initiation and Maintenance Disorders":ti,ab,kw OR "Sleep Stages":ti,ab,kw OR "Sleep Wake Disorders":ti,ab,kw OR "Wakefulness":ti,ab,kw OR dyssomn* OR insomnia* OR sleep* OR sleepless* OR wakeful*

#2 heulb* OR hyeolb* OR hylb* OR hyulb* OR xuefuzhuyu*

#3 #1 AND #2

5. Google Scholar

all in title : "혈부축어" OR "Heulbuchuke" OR "Hyeolbuchugeo" OR "Hyeolbuchukeo" OR "Hyeolbuchukyeo" OR

332 Herbal Medicine (Hyeolbuchukeo-tang, Xuefu Zhuyu Decoction) for Insomnia Disorder

"Hyeulbuchuckeu" OR "Hyolbuchukeo" OR "Hyulboochucke" OR "Hyulbuchugao" OR "Hyulbuchukeo" OR "Hyulbuchuko" OR "XuefuZhuyu" OR "血府逐瘀"

6. NDSL

(불면|수면|수면장애|insomnia|sleep|不眠) (혈부축어|Heulbuchuke|Hyeolbuchugeo|Hyeolbuchuke|Hyeolbuchukyeo|Hyeulbuchuckeu|Hyolbuchukeo|Hyulboochucke|Hyulbuchugao|Hyulbuchuko|XuefuZhuyu|血府逐瘀)

7. RISS

("불면" <OR> "수면" <OR> "수면장애" <OR> "insomnia" <OR> "sleep" <OR> "不眠") ("혈부축어" <OR> "Heulbuchuke" <OR> "Hyeolbuchugeo" <OR> "Hyeolbuchukeo" <OR> "Hyeolbuchukyeo" <OR> "Hyeulbuchuckeu" <OR> "Hyolbuchukeo" <OR> "Hyulboochucke" <OR> "Hyulbuchugao" <OR> "Hyulbuchukeo" <OR> "Hyulbuchuko" <OR> "XuefuZhuyu" <OR> "血府逐瘀")

8. OASIS, KISS

("불면" <OR> "수면" <OR> "수면장애" <OR> "insomnia" <OR> "sleep" <OR> "不眠") ("혈부축어" <OR> "Heulbuchuke" <OR> "Hyeolbuchugeo" <OR> "Hyeolbuchukeo" <OR> "Hyeolbuchukyeo" <OR> "Hyeulbuchuckeu" <OR> "Hyolbuchukeo" <OR> "Hyulboochucke" <OR> "Hyulbuchugao" <OR> "Hyulbuchukeo" <OR> "Hyulbuchuko" <OR> "XuefuZhuyu" <OR> "血府逐瘀")