

# 소아 식욕부진에 대한 參苓白朮散의 효과: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

이해솔<sup>1</sup> · 이선행<sup>2</sup> · 장규태<sup>2</sup> · 이보람<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>한국한의학연구원 임상연구협력팀, <sup>2</sup>경희대학교 한의과대학 소아과학교실, <sup>3</sup>한국한의학연구원 한의과학연구부

## Abstract

### Effects of Samryungbaekchul-san on Childhood Anorexia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Hesol Lee<sup>1</sup> · Sun Haeng Lee<sup>2</sup> · Gyu Tae Chang<sup>2</sup> · Boram Lee<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Research Coordinating Team, Korea Institute of Oriental Medicine

<sup>2</sup>Department of Korean Pediatrics, College of Korean Medicine, Kyung Hee University

<sup>3</sup>KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine

#### Objectives

This study aimed to evaluate the effect of Samryungbaekchul-san on childhood anorexia.

#### Methods

We searched 11 English, Korean, Chinese, and Japanese databases for studies published up to May 30, 2022.

Randomized controlled trials (RCTs) assessing the effect of Samryungbaekchul-san on childhood anorexia were included. In the meta-analysis, relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CI) were indicated as dichotomous variables, and mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD) and 95% CIs were indicated as continuous variables.

#### Results

We included 12 RCTs with 1345 participants. The Samryungbaekchul-san treatment group had a significantly higher total effective rate (TER) than that of the western medicine control group (RR 1.42, 95% CI 1.23 - 1.64,  $I^2 = 0\%$ ). The combined Samryungbaekchul-san and western medicine treatment group had significantly higher TER (RR 1.31, 95% CI 1.23 to 1.40,  $I^2 = 0\%$ ) and levels of neuropeptide Y (SMD 0.93, 95% CI 0.47 - 1.39,  $I^2 = 70\%$ ) and ghrelin (SMD 1.45, 95% CI 1.14 - 1.76,  $I^2 = 0\%$ ) than those of the western medicine alone group. Additionally, leptin levels were significantly lower in the combined treatment group (SMD -1.19, 95% CI -1.88 to -0.51,  $I^2 = 86\%$ ) compared with the western medicine alone group, although statistical heterogeneity was substantial.

#### Conclusions

Samryungbaekchul-san may be effective for childhood anorexia. However, owing to limitations such as high clinical heterogeneity between the studies, unclear risks of biases, and insufficient reports of adverse events and follow-ups, well-designed RCTs with a low risk of bias are needed in the future.

**Key words:** Anorexia, Samryungbaekchul-san, Children, Systematic review, Meta-analysis

• Received: October 5, 2022 • Revised: November 23, 2022 • Accepted: February 22, 2023

\*Corresponding Author: Boram Lee

KM Science Research Division, Korea Institute of Oriental Medicine, 1672

Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon 34054, Republic of Korea

TEL: +82-42-868-9622 / FAX: +82-42-868-9395

E-mail: qhfka9357@kiom.re.kr

© The Association of Pediatrics of Korean Medicine. 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/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## I. Introduction

소아 식욕부진은 식욕의 장기간 감소 또는 소실, 혹은 심지어 먹는 것을 거부하는 것을 특징으로 하는 아동기의 섭식 장애로, 6세 미만의 소아에서 흔히 발생하며, 병정이 비교적 길게 나타나 전세계적으로 많은 부모들이 직면한다<sup>1,2)</sup>. 소아 식욕부진은 지속될 경우 영양실조, 구루병, 괴혈병 등의 상태를 유발할 수 있으며, 성장을 지연시키고 인지 능력 및 면역에 영향을 미칠 수 있다<sup>3,4)</sup>.

현재 임상에서 통상적인 치료방법으로 아연 보충요법이나 유산균, 비타민, 철분제 섭취 등이 제시되고 있지만, 아연은 과다할 경우 빈혈과 호중구 감소증을 유발하며, 비타민은 불균형을 유발할 수 있는 등 부작용이 있다<sup>5,6)</sup>. 유산균, 철분제 등의 섭취 또한 아직까지 그 치료 효과에 대한 검증이 부족하다<sup>7)</sup>.

한편 건강보험심사평가원 보건의료빅데이터개방시스템 질병 세분류 통계에 의하면, 최근 5년간 식욕부진에 해당하는 상병코드 R63.0으로 진단된 만 20세 미만의 소아청소년은 의과보다 한의과를 더 많이 이용하고 있었다<sup>8)</sup>. 또한 2012년부터 2015년까지 4년간 한방병원 한방소아과를 내원한 초진 환자 4,677명을 대상으로 그 주소증을 확인한 결과, 소화기 계통이 1432명(30.6%)으로 가장 많았고, 그 중 식욕부진이 1035명(72.2%)으로 가장 많아 한의의료기관에 매우 높은 내원율을 보이고 있었다<sup>9)</sup>.

한의학에서는 식욕부진을 不嗜食, 不能食, 不進食, 不思食, 厭食, 惡食 등으로 일컬어 왔으며, 乳食傷, 脾失健運, 胃陰不足, 脾胃氣虛 등의 병인병리로 발생하고, 그 중 脾胃氣虛가 가장 중요한 원인으로 보고된다<sup>2,10)</sup>. 參苓白朮散은 人蔘, 茯苓, 白朮, 山藥, 薏苡仁, 白扁豆, 砂仁, 蓮子肉, 桔梗, 甘草의 10개 약재로 구성된 처방으로, 脾胃氣虛형 식욕부진에 활용하는 대표적인 처방이다<sup>2,10)</sup>. 2019년 6월까지 출판된 소아 식욕부진에 대한 중국의 한약치료 임상연구 대상 문헌 고찰에 따르면 포함된 50편의 문헌 중 중국의 중성약 중 하나인 醒脾養兒顆粒이 7편의 연구에서 가장 많이 사용되었으며, 參苓白朮散 이 5편의 연구에서 사용되어 다빈도로 보고되고 있었다<sup>11)</sup>. 2021년 한의사 384명을 대상으로 한 설문조사에 따르면, 소아 식욕부진에 한약 치료를 가장 많이 활용하고 있으며, 參苓白朮散 (21.6%)도 상위 처방 중 하나로 다빈도로 활용되고 있었다<sup>12)</sup>.

소아 식욕부진에 있어 한약에 관한 기존 연구들은 중국 임상연구 대상 소아 식욕부진 환자에 있어 어떤 진단기준으로 어떤 처방을 사용하였는지를 확인하는 연구<sup>11)</sup>, 중국 임상연구 대상 병인, 변증과 다빈도 처방, 추나 혈위 등을 고찰한 연구<sup>10)</sup>, 외치법 연구 동향<sup>13)</sup> 등으로 소아 식욕부진에서 특정 한약이 얼마나 효과적인지 체계적으로 고찰한 연구는 부재하다. 이에 본 연구는 기존 중국 데이터베이스 기반 임상연구 동향<sup>10,11)</sup>에서 모두 제시되었으며, 실제 국내 임상현장에서 임상한의사들이 소아 식욕부진 치료에 활발히 사용하고 있는<sup>12)</sup> 參苓白朮散의 효과 근거를 체계적 문헌고찰을 통해 포괄적으로 분석하고, 이를 국내 임상현장에 적용할 수 있는 기초 자료로 제시하고자 한다.

## II. Methods

### 1. 검색 데이터베이스 및 검색 전략

검색 데이터베이스로는 체계적 문헌고찰의 핵심 데이터베이스인 Medline, EMBASE 및 Cochrane library와 보완통합의학 관련 데이터베이스인 Allied and Complementary Medicine Database (AMED)를 검색하였다. 또한 한국 데이터베이스인 전통의학정보포털 (Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System, OASIS), Koreanstudies Information Service System (KISS), ScienceON과 중국 데이터베이스인 중국학술정보원 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI), Wanfang data, CQVIP와 일본 데이터베이스인 CiNii를 추가로 검색하였다. 한 연구자 (BL)가 언어, 출판 상태와 관련없이 각 데이터베이스 검색을 수행하였으며, 검색일은 2022년 5월 30일이었다.

방법론 전문가와의 논의 하에 포괄적인 문헌 선정을 위해 데이터베이스 검색 외 관련 문헌의 참고문헌을 추가로 확인하였으며, 회색문헌도 포함하기 위해 동료 검토 저널에 게재된 논문 뿐만 아니라 학회 초록집 및 학위논문도 포함하였다. 인구집단인 “식욕부진”, “소아”와 중재인 “參苓白朮散”, 연구디자인인 “무작위 배정 비교 임상시험”에 해당하는 검색어를 사용하였다 (Appendix 1). 또한 본 연구진은 PROSPERO (URL: [https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display\\_record.php?ID=CRD42022343028](https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/display_record.php?ID=CRD42022343028))에 연구 프로토콜을 등록하였으며, 이에 따라 본 연구를 수행하였다.

## 2. 선정 및 제외 기준

### 1) 연구대상자 (Participants)

성별, 인종, 국가, 질환 중증도 등의 제한 없이 만 19세 미만의 소아 특발성 식욕부진 환자를 대상으로 하였다. 식욕부진을 유발하는 기질적 질환을 가진 환자를 대상으로 한 연구는 제외하였다.

### 2) 시험군 및 대조군 (Interventions and comparisons)

시험군에 參耆白朮散을 경구로 투약한 연구를 대상으로 하였으며, 參耆白朮散가미방을 사용한 경우도 포함하였다. 대조군의 경우, wait-list, placebo, 식이보충제 혹은 양약 등의 서양의학치료를 포함하였으며, 대조군에 한약 치료를 포함하여 한의학적 치료가 포함되어 있는 경우는 배제하였다. 시험군에 參耆白朮散과 기타 치료를 함께 수행한 연구의 경우, 기타 치료를 대조군에서도 동등하게 수행된 경우에 한해 포함하였다.

### 3) 평가지표 (Outcome measurements)

1차 결과지표는 충유효율을 포함하여 소아 식욕부진 임상증상의 개선 정도이다. 2차 지표는 체중 및 체질량지수 등의 신체 측정 결과, 위장관 증상과 관련된 혈액검사 수치 (leptin, gastrin 등), 영양 관련 혈액검사 수치 (아연, 헤모글로빈 등), 재발률 및 이상반응 발생 건수이다.

### 4) 연구 설계 (Study design)

무작위배정 비교 임상시험만을 대상으로 하였다.

## 3. 문헌 선별 및 자료 추출

데이터베이스 검색 및 기타 자료원을 통해 확인된 연구들을 EndNote 20 (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) 프로그램을 사용하여 정리하였다. 먼저 EndNote 프로그램의 중복 제거 기능을 사용하여 중복 문헌을 제외하였으며, 제목 및 초록 검토를 통해 1차 선별을 진행하였다. 이후 적합한 문헌을 대상으로 원문을 확보하였으며, 확보된 연구들 대상으로 전문 (full-text) 검토를 통해 최종 적합한 문헌을 선정하였다.

포함된 연구에서 추출한 자료는 다음과 같다. 제1저자, 출판 연도, 출판 국가, 연구 설계, 표본 크기, 연구 대상자 수, 참가자의 연령 범주, 변증 진단, 치료군 및 대조군 중재, 치료기간 및 추적관찰 기간, 평가지표, 치

료 결과, 이상반응 등. 2명의 저자 (HL and BL)가 문헌 선별 및 자료 추출을 독립적으로 진행하였으며, 이견이 있는 경우 논의를 통하여 합의에 도달하였다.

## 4. 자료 분석 및 합성

포함된 모든 연구에 있어서 참가자, 시험군 및 대조군 중재, 평가지표 및 치료 결과에 대한 기술적 분석을 수행하였다. 시험군 및 대조군 중재가 임상적으로 유사한 2개 이상의 연구가 동일한 평가지표를 사용한 경우, Review Manager software (version 5.4; Cochrane, London, United Kingdom)를 사용하여 메타분석을 수행하였다. 이분형 변수의 경우, risk ratio (RR)와 95% confidence interval (CI)로 나타냈으며, 연속형 변수의 경우, mean difference (MD)와 95% CI로 나타냈다. 단, 관심 평가지표인 위장관 증상 및 영양 관련 혈액검사 수치에 사용된 단위가 이질적이거나, 단위에 대한 명시가 없는 경우, standardized mean difference (SMD)를 사용하였다.  $I^2$ 값을 통해 메타분석에 포함된 연구들의 통계적 이질성을 평가하였다. 이 값이 50%를 초과하는 경우 뚜렷한 이질성이 있는 것으로 간주하여 랜덤효과모형, 그렇지 않은 경우 고정효과모형을 사용하였다. 메타분석에 포함된 연구의 수가 충분한 경우 ( $n \geq 10$ ), 보고 비뒤림 위험을 funnel plot이나 Egger 검정으로 평가하고자 계획하였다.

## 5. 비뒤림 위험 평가

포함된 모든 연구에 대하여 Cochrane risk of bias criteria tool14)을 통해 비뒤림 위험을 평가하였다. 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림, 불완전한 결과 자료, 선택적 결과 보고, 그 외 비뒤림을 포함한 7가지 항목에 대하여 비뒤림 위험을 높음 (high), 낮음 (low), 그리고 불확실 (unclear)로 분류하여 평가하였다. 그 외 비뒤림의 경우, 시험군과 대조군 사이의 평균 연령, 성별 및 이환 기간 등 기저 특성의 통계적 동질성에 따라 평가하였다. 통계적 동질성이 있는 경우, 관련 위험이 낮음 (low)으로 평가하였다. 2명의 저자 (HL and BL)가 비뒤림 위험 평가를 독립적으로 진행하였으며, 이견이 있는 경우 논의를 통하여 합의에 도달하였다.

### III. Results

#### 1. 문헌 선정 결과

데이터베이스 검색 결과 총 8,304편의 문헌이 검색되었다. EndNote 프로그램을 사용하여 중복된 문헌을 제거 후 총 7190편의 문헌을 대상으로 제목 및 초록 검토를 수행하였다. 그 결과 7,174편이 제외되어 16편

을 대상으로 전문 (full-text) 검토를 수행하였다. 이 과정에서 參耆白朮散을 사용하지 않은 연구 2편, 한약 구성 본초에 대한 정보가 없는 연구 1편, 參耆白朮散 과 기타 한약을 비교한 연구 1편을 제외하고 총 12편의 문헌<sup>15-26</sup>이 본 연구에 포함되었으며, 모두 중국에서 출판되었다 (Figure 1).

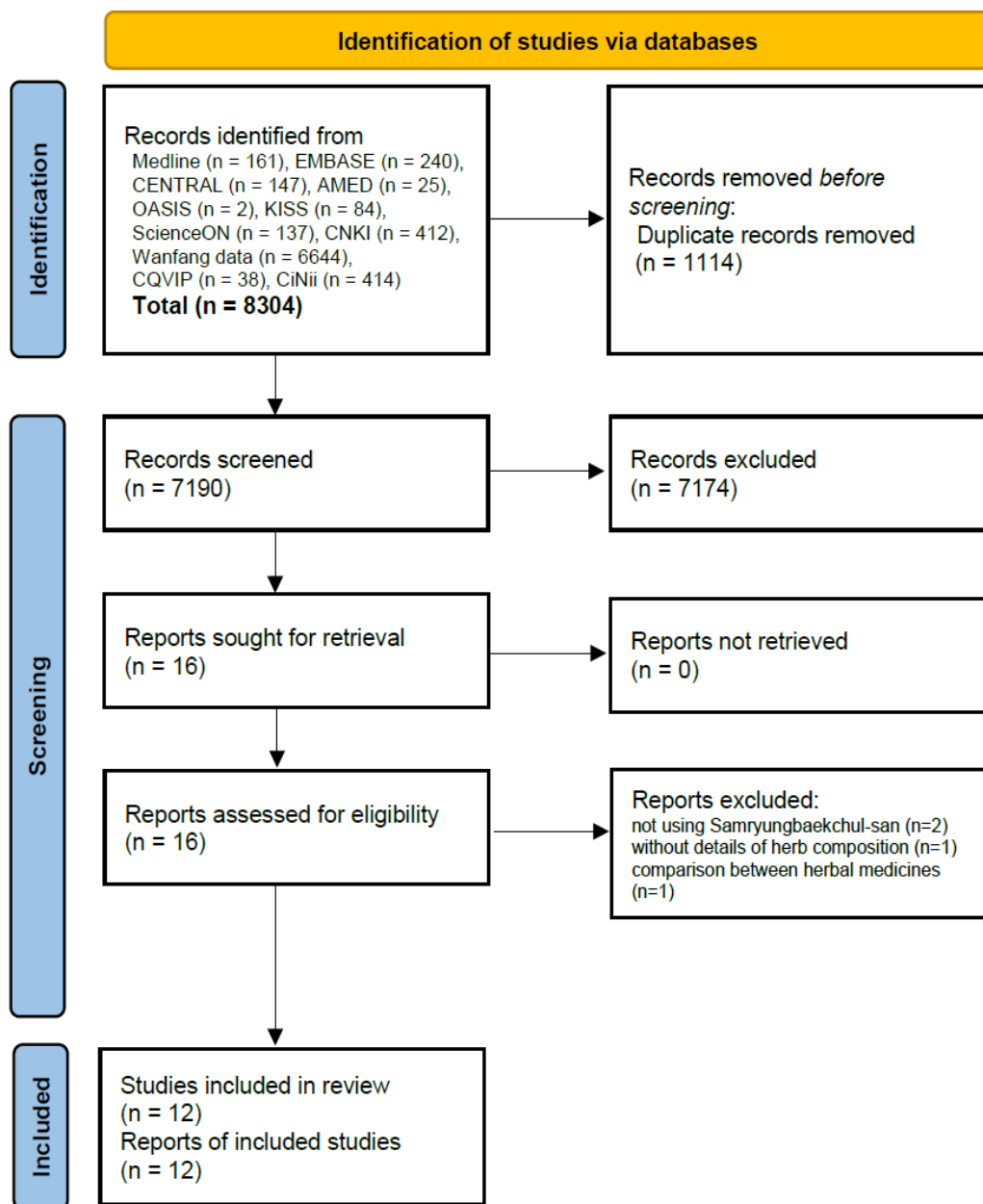


Figure 1. A flow diagram of the literature screening and selection processes

AMED: Allied and Complementary Medicine Database, CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials, CNKI: China National Knowledge Infrastructure, KISS: Koreanstudies Information Service System, OASIS: Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System.

## 2. 포함된 연구의 특성

### 1) 연도별 분포

선정된 연구들은 2004년부터 2021년까지 발표되었으며, 2020년에 총 3편의 연구<sup>22,25,26</sup>가 가장 많이 발표되었고, 2017년에 2편의 연구<sup>18,21</sup>가 발표되었다 (Table 1).

### 2) 연구 설계

선정된 연구는 모두 參耆白朮散 단독 중재 혹은 서양의학치료와의 복합 중재를 시행하였으며, 모두 서양의학치료를 시행한 대조군과의 효과를 비교하였다. 이 중 參耆白朮散 및 서양의학치료 병행군과 서양의학치료군 단독을 비교한 연구가 10편<sup>15,16,18,20-26</sup>으로 가장 많았으며, 그 외 參耆白朮散과 서양의학치료를 비교한 연구가 2편<sup>17,19</sup>이었다 (Table 1).

### 3) 연구 대상자 수

모든 연구는 14세 이하를 대상으로 시행되었으며, 연구 대상자 수는 최소 60명<sup>23</sup>에서 최대 221명<sup>20</sup>으로 다양하였으며, 이 중 100명 이상을 대상으로 한 연구가 5편<sup>18-22</sup>이었고, 12편의 총 연구 대상자는 1345명이었다 (Table 1).

### 4) 변증 진단

총 5편의 연구에서 변증 진단을 시행하였으며 脾胃虛弱이 2편<sup>16,19</sup>으로 가장 많았고, 그 외에 脾運失健伴脾氣虧虛 및 脾運失健伴胃陰不足<sup>15</sup>, 脾運失健伴脾氣虧虛<sup>18</sup>, 脾運失健<sup>25</sup>이 각 1편씩이었다.

### 5) 평가지표

평가지표는 식욕부진 임상 증상 개선도를 통해 계산된 총유효율이 10편의 연구<sup>15-24</sup>에서 가장 많이 사용되었으며, 이외 혈액검사 상 Leptin 및 Neuropeptide Y (NPY) 각 3편<sup>16,18,26</sup>, Ghrelin 2편<sup>16,18</sup>, 헤모글로빈 수치가 2편<sup>17,24</sup>에서 사용되었다. 체중<sup>17</sup>, 체질량지수<sup>24</sup>, Gastrin 수치<sup>26</sup> 및 식욕부진 재발률<sup>24</sup>은 각 1편의 연구에서 평가지표로 사용되었다 (Table 1).

### 6) 치료기간 및 추적관찰 기간

參耆白朮散의 투약기간은 최소 1주부터 최대 6개월까지로 나타났으며 치료기간을 1주로 설정한 연구가 1편<sup>23</sup>, 2주로 설정한 연구가 7편<sup>15,16,19-22,26</sup>, 2개월로 설정한 연구가 1편<sup>17</sup>, 12주로 설정한 연구가 2편<sup>18,25</sup>, 6개월로 설정한 연구가 1편<sup>24</sup>이었다 (Table 1). 선정된 연구 중 추적관찰을 한 연구는 없었다.

### 7) 치료 중재

參耆白朮散의 제형으로는 탕약을 사용한 연구가 10편으로 가장 많았으며<sup>15-22,24,25</sup>, 그 외 중성약으로 과립이 1편<sup>23</sup>, 산제가 1편<sup>26</sup>에서 사용되었다. 대조군에서 가장 많이 사용된 치료는 Zinc<sup>18,20,24,26</sup>와 Multi-enzyme<sup>15,20-22</sup>으로 각각 4편의 연구에서 사용되었으며, 그 다음으로 ferric amine citrate<sup>16,18</sup>와 Saccharomyces boulardii<sup>18,25</sup>가 2편의 연구에서 사용되었다. 그 외, Bifidobacterium Tetravaccine Tablets과 Vitamin A<sup>16</sup>, Pepsin과 Domperidone<sup>20</sup>, Probiotics<sup>22</sup>, Bifidus<sup>23</sup>, Medilac-Vita<sup>17</sup>, Lactobacillus<sup>19</sup> 등의 유산균 제제, 건강기능식품 및 약이 각 1편의 연구에서 사용되었다 (Table 1).

### 8) 이상반응

포함된 연구 중 총 4편의 연구<sup>15,16,18,21</sup>에서 임상시험 기간동안 이상반응이 없었다고 보고하였고, 그 이외의 연구에서는 이상반응에 대해서 별도로 언급하지 않았다.

Table 1. Clinical Characteristics of the Included Studies

Author year	Sample size (TG:CG)	Sex (M:F)	Age (Mean ± SD) (yr)	Anorexia disease period (Mean ± SD)	TG	Intervention	CG	Treatment duration	Outcome of interest
Samyungbaekchul-san plus western medicine treatment versus western medicine treatment alone									
Feng 2012	86 (43:43)	TG: 23:20 CG: 22:21	TG: 4.1 ± 1.26 CG: 4.2 ± 1.23	NR	Samyungbaekchul-san + CG	Multi-enzyme tablets		2wk	1. TER: TG > CG* 2. Improvement rate of main symptoms 2-1. anorexia: TG > CG* 2-2. constipation: TG > CG* 2-3. intermittent abdominal pain: TG > CG* 2-4. weight gain: TG > CG* 3. TCM symptom score: TG < CG*
Kang 2018	92 (46:46)	TG: 27:19 CG: 29:17	TG: 3.41 ± 0.92 CG: 3.26 ± 0.90	TG: 7.05 ± 2.04mo CG: 7.18 ± 2.06mo	Samyungbaekchul-san + CG	Bifidobacterium Tetravaccine + Iron-containing preparations such as ferric amine citrate + Vitamin A		2wk	1. TER: TG > CG* 2. Serum ghrelin (pg/ml): TG > CG* 3. Serum leptin (pg/ml): TG < CG* 4. Serum NPY (pg/ml): TG > CG*
Liu 2017	106 (53:53)	TG: 31:22 CG: 35:20	TG: 4.11 ± 0.82 CG: 4.23 ± 0.67	TG: 6.5 ± 1.5mo CG: 6.6 ± 1.8mo	Samyungbaekchul-san + CG	Saccharomyces boulardii powder (probiotic) + 0.2% Zinc sulfate syrup + Ferric amine citrate + Multivitamin		12wk	1. TER: TG > CG* 2. Serum leptin (µg/L): TG < CG* 3. Serum ghrelin (µg/L): TG > CG* 4. Serum NPY (µg/L): TG > CG* 5. Main symptom score (food refusal, constipation, intermittent abdominal pain, weight loss): TG < CG* 6. TCM symptom score: TG < CG*
Su 2015	221 (111:110)	TG: 59:52 CG: 61:49	TG: 4.21 ± 1.32 CG: 4.25 ± 2.06	TG: 7.92 ± 3.21mo CG: 7.88 ± 2.56mo	Samyungbaekchul-san + CG	Multi-enzyme or Pepsin mixture + Domperidone + Zinc gluconate		2wk	1. TER: TG > CG*
Wang 2017	154 (77:77)	TG: 41:56 CG: 44:33	TG: 4.1 ± 1.3 CG: 4.2 ± 1.6	TG: 1.6 ± 0.5yr CG: 1.4 ± 0.3yr	Samyungbaekchul-san + CG	Multi-enzyme tablets + Bifidobacterium triple live bacteria powder		2wk	1. TER: TG > CG* 2. TCM symptom score: TG < CG*
Wang 2020	104 (52:52)	TG: 31:21 CG: 33:19	TG: 4.51 ± 1.01 CG: 4.03 ± 1.42	NR	Samyungbaekchul-san + CG	Multi-enzyme tablets + Probiotics (Quadruple Bifidobacterium Live Bacteria Tablets)		2wk	1. TER: TG > CG*
Yang 2013	60 (30:30)	TG: 18:12 CG: 17: 13	TG: 8mo~14yr CG: 10mo~14yr	> 2wk	Samyungbaekchul-san + CG	Bifidus triple viable bacteria capsules		1wk	1. TER: TG > CG*

Author year	Sample size (TG:CG)	Sex (M:F)	Age (Mean ± SD) (yr)	Anorexia disease period (Mean ± SD)		Intervention		Treatment duration	Outcome of interest
				TG	CG	TG	CG		
Zhang 2021	72 (36:36)	TG: 19:17 CG: 16:20	TG: 8.56 ± 1.35 CG: 8.56 ± 1.41	TG: 12.05 ± 3.74mo CG: 11.85 ± 3.65mo	Samryungbaekchul-san + CG	Zinc gluconate oral liquid	6mo	1. TER: TG > CG* 2. Bilirubin (μmol/L): TG > CG* 3. Hemoglobin (g/L): TG > CG* 4. Albumin (g/L): TG > CG* 5. Transferrin (g/L): TG > CG* 6. Serum total protein (g/L): TG > CG* 7. BMI: TG > CG* 8. Recurrence rate: TG < CG*	
Zhong 2020	80 (40:40)	TG: 21:19 CG: 22:18	TG: 2.79 ± 0.51 CG: 2.61 ± 0.57	TG: 1.25 ± 0.89mo CG: 1.32 ± 0.26mo	Samryungbaekchul-san + CG	Routine care (rest, anti-allergic, vitamin supplementation) + Saccharomyces boulardii (probiotic)	12wk	1. TCM symptom score: TG < CG* (food stagnation), N.S (phlegm, qi stagnation, spleen deficiency) 2. TCM symptom score: TG < CG* 3. Serum leptin (ug/L): TG < CG* 4. Serum NPY (ug/L): TG > CG* 5. Serum gastrin (pg/mg): TG > CG* 6. Serum neurotensin (ng/L): TG < CG*	
Zhou 2020	82 (41:41)	TG: 23:18 CG: 21:20	TG: 4.27 ± 0.97 CG: 4.21 ± 0.84	TG: 4.17 ± 1.15wk CG: 3.84 ± 1.27wk	Samryungbaekchul-san + CG	Zinc gluconate	2wk	1. TER: TG > CG+ 2. Body weight (kg): TG > CG* 3. Hemoglobin (g/L): TG > CG* 4. RBC (1012/L): TG > CG* 5. TCM symptom score: TG < CG*	
Lai 2008	79 (40:39)	42:37	3.84 ± 1.15	4.93 ± 2.55mo	Samryungbaekchul-san	Mediac-Vira® (Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines)	2mo	1. Severity of the spleen and stomach qi: TG < CG+ (anorexia, loose stools), N.S (others) 2. TER: TG > CG* 3. Urinary D-xylose excretion rate (%): No statistical analysis 4. Urine amylase activity: No statistical analysis	
She 2004	209 (131:78)	TG: 75:56 CG: 44:34	TG: < 3 (44), 3-6 (53), > 7 (34) CG: < 3 (27), 3-6 (31), > 7 (20)	NR	Samryungbaekchul-san	Lactobacillus tablers	2wk		

Abbreviations. BMI: body mass index, CG: control group, F: female, M: male, mo: month, NPY: neuropeptide Y, NR: not reported, N.S: not significant, RBC: red blood cell, SD: standard deviation, TCM: traditional Chinese medicine, TER: total effective rate, TG: treatment group, wk: weeks, yr: year.  
\*: P<0.05, +: P<0.01.

3. 치료 효과 분석

1) 參耆白朮散과 서양의학치료 비교

① 총유효율

2편의 연구<sup>17,19)</sup> 모두 총유효율을 평가하였으며, 메타 분석을 시행한 결과 參耆白朮散 치료군의 총유효율이 서양의학치료군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다 (RR 1.42, 95% CI 1.23 to 1.64,  $I^2 = 0\%$ ) (Figure 2).

② 신체 측정 수치

1편의 연구<sup>17)</sup>에서 2개월 간의 參耆白朮散 또는 서양의학치료 (Medilac-Vita®) 후 체중을 측정하였으며, 參耆白朮散 치료군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

③ 혈액 검사 수치

1편의 연구<sup>17)</sup>에서 2개월 간의 參耆白朮散 또는 서양의학치료 (Medilac-Vita®) 후 헤모글로빈 수치를 측정하였으며, 參耆白朮散 치료군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

2) 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군과 서양의학치료 단독군 비교

① 총유효율

총 8편의 연구<sup>15,16,18,20-24)</sup>에서 치료 전후의 식욕부진 증상 개선에 대한 총유효율을 평가하였다. 메타분석 결과, 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군의 총유효율이 서양의학치료 단독군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났으며, 통계학적 이질성도 매우 낮았다 (RR 1.31, 95% CI 1.23 to 1.40,  $I^2 = 0\%$ ) (Figure 3).

② 신체 측정 수치

1편의 연구<sup>24)</sup>에서 6개월간의 參耆白朮散과 Zinc gluconate 병행치료 또는 Zinc gluconate 단독 치료 후 체질량지수를 측정하였으며, 병행 치료군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.01$ ).

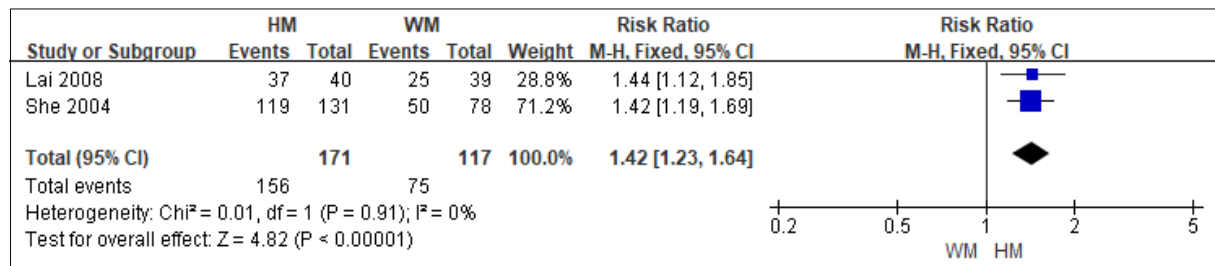


Figure 2. Forest plot of total effective rate: Samryungbaekchul-san versus western medicine treatment

CI: confidence interval, HM: herbal medicine, WM: western medicine.

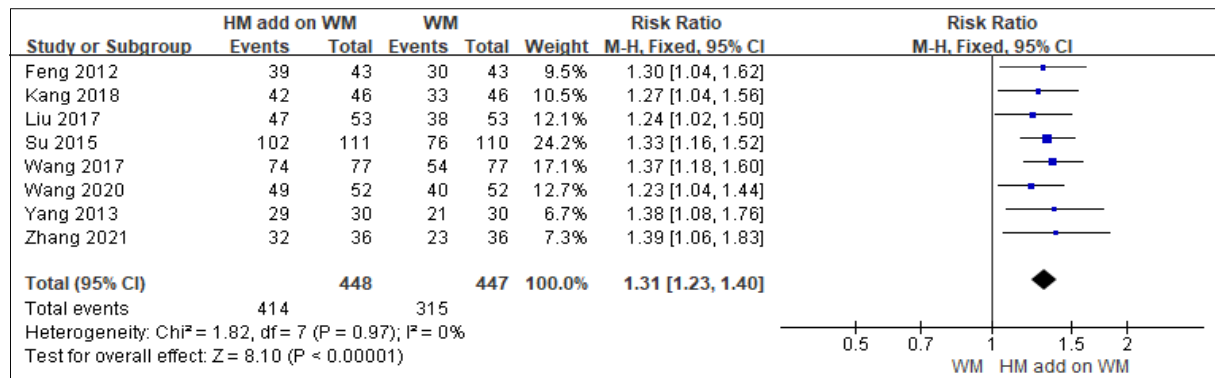


Figure 3. Forest plot of total effective rate: Samryungbaekchul-san plus western medicine treatment versus western medicine treatment alone

CI: confidence interval, HM: herbal medicine, WM: western medicine.



③ 위장관 증상 및 영양 관련 혈액검사 수치

치료 후 Leptin 수치의 경우, 3편의 연구<sup>16,18,26</sup>를 메타분석한 결과, 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군의 Leptin 수치 변화가 서양의학 단독 치료군에 비해 유의하게 낮아진 것으로 나타났다 (SMD -1.19, 95% CI -1.88 to -0.51,  $I^2 = 86\%$ ).

치료 후 NPY 수치의 경우, 3편의 연구<sup>16,18,26</sup>를 메타분석한 결과, 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군의 NPY 수치 변화가 서양의학 단독 치료군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다 (SMD 0.93, 95% CI 0.47 to 1.39,  $I^2 = 70\%$ ).

치료 후 Ghrelin 수치의 경우, 2편의 연구<sup>16,18</sup>를 메타분석한 결과, 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군의 Ghrelin 수치 변화가 서양의학 단독 치료군에 비해 유의하게 높은 것으로 나타났다 (SMD 1.45, 95% CI 1.14 to 1.76,  $I^2 = 0\%$ ).

1편의 연구<sup>26</sup>에서 2주간의 參耆白朮散과 Zinc gluconate 병행치료 또는 Zinc gluconate 단독 치료 후 Gastrin 수치를 측정하였으며, 병행 치료군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.01$ ). 더하여, 1편의 연구<sup>24</sup>에서 6개월간의 參耆白朮散과 Zinc gluconate 병행치료 또는 Zinc gluconate 단독 치료 후 헤모글로빈 수치를 측정하였으며, 병행 치료군에서 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

④ 재발률

1편의 연구<sup>24</sup>에서 6개월간의 參耆白朮散과 Zinc gluconate 병행치료 또는 Zinc gluconate 단독 치료 후 식욕부진 재발률을 평가하였으며, 병행 치료군에서 유의하게 낮았다 ( $P < 0.05$ ).

4. 비뚤림 위험 평가

1) 무작위 배정 순서 생성

4편의 연구<sup>16,17,24,26</sup>에서 비뚤림 위험이 '낮음 (low risk)'으로 평가되었는데 모두 난수표를 사용하였다. 그 외 나머지 연구에서는 무작위 배정 순서 구체적인 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실 (unclear risk)'한 것으로 평가하였다 (Figure 4).

2) 배정 순서 은폐

모든 연구에서 배정 순서 은폐에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실 (unclear risk)'한 것으로 평가하였다 (Figure 4).

3) 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림

모든 연구에서 연구 참여자 및 연구자에 대한 눈가림 여부에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실 (unclear risk)'한 것으로 평가하였다 (Figure 4).

4) 결과 평가에 대한 눈가림

12편 모두 이에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실 (unclear risk)'한 것으로 평가하였다 (Figure 4).

5) 불완전한 결과 자료

모든 연구에서 결측치가 없이 연구 대상자의 결과를 보고하여 비뚤림 위험이 '낮음 (low risk)'으로 평가하였다 (Figure 4).

6) 선택적 결과 보고

모든 연구에서 연구 방법에서 기술된 평가 항목에 대한 결과를 보고하였다. 하지만, 3편의 연구<sup>20,22,23</sup>에서는 결과 지표로 총유효율만을 보고하였으며, 총유효율을 계산한 체중, 증상 심각도 등에 대해서는 제시하지 않아 비뚤림 위험이 '높음 (high risk)'으로 평가하였다 (Figure 4).

7) 그 외 비뚤림

10편의 연구<sup>15,16,18,20-26</sup>에서 시험군과 대조군의 연령, 성별 등 기저상태의 불균형이 없음을 언급하여 비뚤림 위험이 '낮음 (low risk)'으로 평가하였고 2편의 연구<sup>17,19</sup>에서는 이에 대한 언급이 없어 비뚤림 위험이 '불확실 (unclear risk)'한 것으로 평가하였다 (Figure 4).

	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
Feng 2012	?	?	?	?	+	+	+
Kang 2018	+	?	?	?	+	+	+
Lai 2008	+	?	?	?	+	+	?
Liu 2017	?	?	?	?	+	+	+
She 2004	?	?	?	?	+	+	?
Su 2015	?	?	?	?	+	-	+
Wang 2017	?	?	?	?	+	+	+
Wang 2020	?	?	?	?	+	-	+
Yang 2013	?	?	?	?	+	-	+
Zhang 2021	+	?	?	?	+	+	+
Zhong 2020	?	?	?	?	+	+	+
Zhou 2020	+	?	?	?	+	+	+

Figure 4. Risk of bias summary

Low, unclear, and high risk, respectively, are represented with the following symbols: "+", "?", and "-".

#### IV. Discussion

소아 식욕부진이라는 명칭은 1992년 Chatoor의 연구<sup>27)</sup>에서 주로 유아기에 발병하며, 청소년기에 주로 발병하는 신경성 식욕부진과 구분하여 명명되었다. 소아 식욕부진은 주로 1~6세의 소아가 장기간의 식욕 감소 혹은 상실, 식사량 감소, 식사 거부 등을 특징으로 하며, 최근 소아의 45%가 식욕부진을 겪는 것으로 알려

져 있다<sup>28)</sup>. 소아 식욕부진은 장기간 지속되면 영양실조, 구루병, 괴혈병 등을 유발할 수 있고, 소아의 성장, 인지, 면역력 저하 등과 관련되어 부모의 중요한 관심사 중 하나이다<sup>28)</sup>. 이러한 높은 세계적 관심에 의해 1994년 Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)에 영아기, 유아기의 섭식 장애 진단 분류가 포함되었고<sup>29)</sup>, 이후 소아 식욕부진을 2~6세의 기질적 원인없이 1개월 이상 음식 거부로 정의하는 Diagnostic Classification of Mental Health and Developmental Disorders of Infancy and Early Childhood: Revised Edition<sup>30)</sup> 등 기준이 생겼다. 그러나 아직 용어가 완전히 통일되지 않아 소아 식욕부진 연구에 어려움이 있고, 국내에서 소아 식욕부진을 대상으로 한 연구 수는 많지 않은 실정이다.

한의학에서 식욕부진은 乳食傷, 脾失健運, 胃陰不足, 脾胃氣虛 등의 병인병리로 발생하고, 그 중 脾胃氣虛가 가장 중요한 원인으로 보고된다<sup>2,10)</sup>. 參苓白朮散은 脾胃氣虛형 식욕부진에 활용하는 대표적인 처방으로<sup>2,10)</sup>, 기존 중국 임상연구와 국내 임상현장에서의 활용도가 여러 연구들을 통해 보고되어 왔다<sup>10-12)</sup>. 이에 본 연구에서는 체계적 문헌고찰을 통해 소아 식욕부진 치료에 있어 參苓白朮散의 효과 근거를 포괄적으로 집적하고 메타분석을 수행하고자 하였다.

총 11개의 영어, 한국어, 중국어 및 일본어 데이터베이스를 기반으로 검색 엔진이 제공하는 최초 게시일부터 2022년 5월 30일까지 출판된 소아 식욕부진에 대한 參苓白朮散의 효과를 평가한 무작위배정 비교 임상시험을 포괄적으로 검색하였으며, 총 12편의 연구가 선정되었다. 이 중 參苓白朮散과 서양의학치료를 비교한 연구는 2편이었고 參苓白朮散과 서양의학치료 병행군과 서양의학치료 단독군을 비교한 연구는 10편이었으며, 모든 연구는 중국에서 수행되었다. 변증 진단을 수행한 연구는 5편이었는데, 參苓白朮散은 脾胃氣虛형 식욕부진에 활용하는 대표적인 처방이므로<sup>2)</sup> 모두 脾胃虛弱, 脾運失健과 관련된 변증을 사용하였다.

평가지표로는 식욕부진 임상 증상 개선도를 통해 계산된 총유효율, 체중 및 체질량지수 등 신체 측정 수치, 혈액검사 상 Leptin, NPY, Ghrelin, Gastrin, 헤모글로빈 수치와 식욕부진 재발률이 분석되었다.

메타분석 결과, 參苓白朮散 치료군은 서양의학치료군에 비해 식욕부진 증상 개선도로 계산한 총유효율이 유의하게 높았으며, 치료 후 체중 및 헤모글로빈 수치도 유의하게 증가하였다. 參苓白朮散과 서양의학

치료 병행군은 서양의학치료 단독군에 비하여 총유효율이 유의하게 높았으며, 치료 후 leptin이 유의하게 감소하고, NPY, Ghrelin, Gastrin 및 헤모글로빈 수치는 유의하게 증가하였다. 더하여 치료 후 체질량지수가 유의하게 증가하였고, 식욕부진 재발률은 유의하게 낮았다.

이상반응은 총 12편 중 4편만 보고하였으며, 4편 모두 이상반응이 발생하지 않았다고 보고하였고 그 이외의 연구에서는 이상반응에 대해서 별도로 언급되어 있지 않아 안전성을 확인하기 어려웠다. 치료 종료 후 추적관찰은 포함된 연구 모두에서 이루어지지 않았다. 소아 식욕부진은 병정이 길어 재발하기 쉽게 때문에<sup>1,2)</sup>, 추후 보다 많은 연구에서 추적관찰이 이루어져야 하며 이상반응에 대한 모니터링이 이루어져야 할 것이다.

현재까지 소아 식욕부진에 대한 參耆白朮散의 치료 기전에 대하여 명확하게 밝혀진 것은 없지만, 선행 연구에서 參耆白朮散이 EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance, the PI3K-Akt signaling pathway 등과 같은 연관 타겟과 경로에 작용하여 만성 위염을 치료할 수 있음이 보고된 바 있다<sup>31)</sup>. 또한 rat 모델에서 參耆白朮散이 기능성 소화불량을 완화하고 장내 미생물 구성을 조절함이 밝혀진 바 있다<sup>32)</sup>. 본 연구에서 확인된 參耆白朮散이 소아 식욕부진 환자에서 치료 후 leptin을 유의하게 감소시키고, NPY, Ghrelin, Gastrin 및 헤모글로빈 수치는 유의하게 증가시키는 것과 선행 연구에서의 여러 기전이 합쳐져서 소아 식욕부진 치료에 효과를 보이는 것으로 생각되며, 추후 소아 식욕부진에 있어 參耆白朮散의 치료 기전에 대한 연구가 수행될 필요성이 있다.

본 연구의 한계점은 평가지표별 메타분석에 포함된 연구 수가 다소 적다는 점이다. 비록 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군과 서양의학치료 단독군을 비교한 연구는 8편에 달하였으나, 參耆白朮散과 서양의학치료 비교한 연구는 2편뿐이었으며, 이에 체중 및 헤모글로빈 수치 등은 1편의 연구에서 평가하여 메타분석이 불가하였다. 또한 분석에 포함된 모든 연구들이 중국에서 수행되어 지역적인 편향이 있다는 점이다. funnel plot 혹은 Egger 검정으로 보고 비뚤림 위험을 평가하고자 계획하였으나, 개별 메타분석에 포함된 연구의 수가 부족하여 이를 확인할 수 없었다. 더하여 대조군으로 사용된 서양의학치료의 종류, 치료 기간 등의 차이에서 기인한 임상적 이질성을 피할 수 없었다. 이질

성이 높은 경우 추가적으로 민감도 분석 또는 하위그룹 분석이 수행되어야 하지만 각 평가지표별 포함된 연구 수가 적어서 수행하지 못하였다. 본 연구에 포함된 연구들은 주로 탕약 형태의 參耆白朮散을 사용한 무작위배정 비교 임상시험으로 대조군이 모두 양약이기 때문에 제형 차이로 인해 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 어렵다. 추후 관련 무작위배정 비교 임상시험에서 양약과 동일한 형태의 제형을 사용하거나 위약을 대조군으로 사용하여 연구참여자 및 연구자에 대한 눈가림이 이루어져야 할 것이며, 비약물요법 등과의 비교로 연구참여자 및 연구자 눈가림이 불가피할 시 결과 평가자에 대한 눈가림을 수행하여 잠재적인 편향을 최소화하여야 할 것이다.

이러한 한계점에도 불구하고 본 연구는 소아 식욕부진에 대한 參耆白朮散의 효과를 평가한 최초의 체계적 문헌고찰 및 메타분석 연구로서 기존 연구 및 임상에서 활발하게 활용되고 있는 參耆白朮散이 소아 식욕부진 개선에 유의한 효과가 있음을 메타분석을 통하여 최초로 확인하였다는 점에서 의의가 있다. 추후 위의 한계점들을 보완한 질 높은 무작위배정 비교 임상시험이 수행되어야 한다.

## V. Conclusion

소아 식욕부진에 대한 參耆白朮散의 효과를 알아보고자 2022년 5월 30일까지 출판된 연구들을 대상으로 수행한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 국내·외 11개 데이터베이스에서 총 12편의 무작위배정 비교 임상시험이 체계적 문헌고찰 대상으로 선정되었으며 총 1345명의 소아 식욕부진 환자가 포함되었다. 參耆白朮散과 서양의학치료를 비교한 연구는 2편이었고 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군과 서양의학치료 단독군을 비교한 연구는 10편이었다.
2. 평가지표로는 식욕부진 임상 증상 개선도를 통해 계산된 총유효율, 체중 및 체질량지수 등 신체 측정 수치, 혈액검사 상 Leptin, NPY, Ghrelin, Gastrin, 헤모글로빈 수치와 식욕부진 재발률이 분석되었다.

3. 參耆白朮散 치료군은 서양의학치료군에 비해 식욕부진 증상 개선도로 계산한 총유효율이 유의하게 높았으며, 치료 후 체중 및 헤모글로빈 수치도 유의하게 증가하였다.
4. 參耆白朮散과 서양의학치료 병행군은 서양의학치료 단독군에 비하여 총유효율이 유의하게 높았으며, 치료 후 leptin이 유의하게 감소하고, NPY, Ghrelin, Gastrin 및 헤모글로빈 수치는 유의하게 증가하였다. 더하여 치료 후 체질량지수가 유의하게 증가하였고, 식욕부진 재발률은 유의하게 낮았다.
5. 메타분석에 포함된 연구들 간의 높은 이질성, 불확실한 비뚤림 위험, 이상사건 및 추적 조사의 불충분한 보고 등의 한계로 인해 추후 소아 식욕부진에 대한 參耆白朮散의 효과를 평가하는 비뚤림 위험이 낮은 잘 설계된 RCT가 필요하다.

## VI. Acknowledgement

본 연구는 보건복지부의 재원으로 한국보건산업진흥원의 보건의료기술연구개발사업 지원에 의하여 이루어진 것임 (과제고유번호: HF21C0096).

## VII. References

1. Hu YM, Jiang ZF. Zhu futang textbook of pediatrics. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House. 2012:1038.
2. Department of Pediatrics, Nationwide Korean Medicine College. Pediatrics of Korean medicine. 3rd ed. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2020:397-401.
3. Zhang J. Study and treatment of pediatric anorexia by traditional Chinese medicine and western medicine. Med Recapitul. 2010;16(8):1198-201.
4. McDonald CM, Manji KP, Kupka R, Bellinger DC, Spiegelman D, Kisenge R, Msamanga G, Fawsi WW, Duggan CP. Stunting and wasting are associated with poorer psychomotor and mental development in HIV-exposed Tanzanian infants. J Nutr. 2013;143(2):204-14.
5. Duncan A, Yacoubian C, Watson N, Morrison I. The risk of copper deficiency in patients prescribed zinc supplements. J Clin Pathol. 2015;68(9):723-5.
6. Briefel R, Hanson C, Fox MK, Novak T, Ziegler P. Feeding infants and toddlers study: do vitamin and mineral supplements contribute to nutrient adequacy or excess among US infants and toddlers? J Am Diet Assoc. 2006;106(1):52.
7. Guo Y. Clinical observation on treatment of infantile anorexia by acupuncture at Sifung point combined with replenishing spleen Chinese medicine. Guangming J Chin Med. 2019;34(2):271-3.
8. Health Insurance Review & Assessment Service. Disease subdivision statistics [Internet]. Healthcare Bigdata Hub; 2022 [Updated 2022 Oct; cited 2022 Oct 28]. Available from: <http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDsInfo.do>
9. Lee EJ, Lee BR, Lee JH, Chang GT. A study on the recent trend of chief complaint of Korean pediatric and adolescent outpatients. J Pediatr Korean Med. 2016;30(1):45-58.
10. Seo HS, Kim HY, Park SG, Lee SH, Lee JY. A review of etiology, pattern identification, treatment of traditional Chinese medicine for childhood anorexia. J Pediatr Korean Med. 2022;36(1):1-37.
11. Shin HJ, Park YS, Lee J, Chang GT. Recent trends in clinical research of herbal medicine treatment for anorexia in children-Focused on Chinese randomized controlled trials. J Pediatr Korean Med. 2019;33(4):1-25.
12. Lee J, Lee SH, Kim JH, Park YS, Park S, Chang GT. Survey of clinical practice patterns of Korean medicine doctors for anorexia in children: a preliminary study for clinical practice guidelines. Children (Basel). 2022;9(9):1409.
13. Lee JY, Lee SY, Yu S. Recent clinical research on the effect of external therapy for infantile anorexia-based on the recent traditional Chinese medical journal. J Pediatr Korean Med. 2016;30(3):97-107.
14. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA; Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for

- assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011; 343:d5928.
15. Feng D, Qiu H. Efficacy evaluation of Shenling Baizhu powder combined with multi-enzyme tablets in the treatment of children with anorexia. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*. 2012;18(20):315-7.
  16. Kang C. To explore the curative effect of Shenling Baizhu powder combined with probiotics on children with anorexia and the effect of appetite regulating factors. *Mod Diagn Treat*. 2018;29(17):2709-11.
  17. Lai C. Observation on the curative effect of Shenling Baizhu powder in treating infantile anorexia. *Med J Chin People Health*. 2008;20(16):1863.
  18. Liu H, He H. Efficacy of Shenling Baizhu powder combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of anorexia in children and its effect on appetite regulators. *Mod J Integr Tradit Chin Western Med*. 2017;26(14):1549-52.
  19. She J. Clinical observation of Shenling Baizhu powder in the treatment of infantile anorexia. Professor Liu Bichen's 65th Anniversary Academic Thought Seminar and the National Academic Exchange Conference of the Pediatric Branch of the Chinese Association of Traditional Chinese Medicine and the Pediatric Branch of the National Association of Chinese Medicine Higher Education. 2004:4.
  20. Su LG. Observation on the curative effect of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of infantile anorexia. *Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med*. 2015;(26):108-9.
  21. Wang T. Clinical study on combined use of traditional Chinese and western medicine in the treatment of infantile anorexia. *J Pract Tradit Chin Med*. 2017;33(7):803-4.
  22. Wang X. Observation on the curative effect of Shenling Baizhu powder combined with multi-enzyme tablets and probiotics in the treatment of children with anorexia. *Cap Food Med*. 2020;27(4):200.
  23. Yang L, Zhang W, Quan Y, Zhu L. Clinical observation on infantile anorexia treated by integrated traditional Chinese and western medicine. *Shanxi J Tradit Chin Med*. 2013;29(4):25.
  24. Zhang J. Clinical efficacy of Shenling Baizhu powder and Xiaoyao powder in adjuvant treatment of left-behind children with anorexia. *Chin J Clin Ration Drug Use*. 2021;14(28):126-7.
  25. Zhong L. Observation on the therapeutic effect of Shenling Baizhu powder combined with *Saccharomyces boulardii* in the treatment of children with anorexia. *Our Health*. 2020;(7):164.
  26. Zhou T, Dong W. Clinical study on Shenling Baizhu powder in adjuvant treatment of children with anorexia. *Guangming J Chin Med*. 2020;35(18):2875-7.
  27. Chatoor I, Kerzner B, Zorc L, Persinger M, Simenson R, Mrazek D. Two year old twins refuse to eat: A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Infant Ment Health J*. 1992;13(3):252-68.
  28. Liang SB, Lai BY, Cao HJ, Cai QH, Bai X, Li J, Zhang YP, Chi Y, Robinson N, Liu JP. Pediatric tuina for the treatment of anorexia in children under 14 years: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med*. 2020;51:102411.
  29. Chatoor I, Hirsch R, Ganiban J, Persinger M, Hamburger E. Diagnosing infantile anorexia: the observation of mother-infant interactions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1998;37(9):959-67.
  30. Zero to Three. Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood (DC: 0-3R). Revised ed. Washington: Zero to Three Press. 2005:600-6.
  31. Jin W, Zhong J, Song Y, Li MF, Song SY, Li CR, Hou WW, Li QJ. Chinese herbal formula shen-ling-bai-zhu-san to treat chronic gastritis: Clinical evidence and potential mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2022;28(33):4890-908.
  32. Zhang S, Lin L, Liu W, Zou B, Cai Y, Liu D, Xiao D, Chen J, Li P, Zhong Y, Liao Q, Xie Z. Shen-Ling-Bai-Zhu-San alleviates functional dyspepsia in rats and modulates the composition of the gut microbiota. *Nutr Res*. 2019;71:89-99.

## Appendix 1. Search Terms used in Medline

	Searches
#1	Anorexia[MH] OR Appetite[MH] OR "Food Fussiness"[MH] OR "Feeding and Eating Disorders"[MH] OR anorexi*[TIAB] OR anorectic[TIAB] OR hypophagia[TIAB] OR oligophag*[TIAB] OR appetite*[TIAB] OR orexia[TIAB] OR "insufficient intake"[TIAB] OR "decreased food intake"[TIAB] OR "food fussiness*[TIAB] OR "food pickiness*[TIAB] OR "fussy eater*[TIAB] OR "picky eater*[TIAB] OR "food refusal"[TIAB] OR "food aversion*[TIAB] OR "aversion to food"[TIAB] OR "food phobia"[TIAB] OR "food neophobia"[TIAB] OR feeding[TIAB] OR eating[TIAB] OR "avoidant restrictive food intake disorder"[TIAB] OR ARFID[TIAB]
#2	Child[MH] OR Pediatrics[MH] OR Infant[MH] OR Adolescent[MH] OR Minors[MH] OR child*[TIAB] OR pediatric*[TIAB] OR infant[TIAB] OR neonate[TIAB] OR newborn[TIAB] OR adolescent[TIAB] OR baby[TIAB]
#3	Samryungbaekchul[TIAB] OR "Shenling Baizhu"[TIAB] OR Samryongbaekchul[TIAB] OR "Plants, Medicinal"[MH] OR "Drugs, Chinese Herbal"[MH] OR "Medicine, Chinese Traditional"[MH] OR "Medicine, Kampo"[MH] OR "Medicine, Korean Traditional"[MH] OR "Herbal Medicine"[MH] OR "traditional Korean medicine"[TIAB] OR "traditional Chinese medicine"[TIAB] OR "traditional oriental medicine"[TIAB] OR "Kampo medicine"[TIAB] OR herb*[TIAB] OR decoction*[TIAB] OR botanic*[TIAB]
#4	"randomized controlled trial"[PT] OR "controlled clinical trial"[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR "drug therapy"[SH] OR randomly[TIAB] OR trial[TIAB] OR groups[TIAB]
#5	animals[MH] NOT humans[MH]
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 NOT #5