

국내에서 수행된 건강인 대상 침 관련 무작위 대조 임상연구에 대한 체계적 문헌 고찰

사공혜선* · 김현태* · 허인[†] · 신병철[†]

부산대학교 한의학전문대학원*, 부산대학교한방병원 한방재활의학과[†]

Randomized Controlled Trials of Acupuncture for Healthy Volunteers in Korea: A Systematic Review

Hye-Seon Sagong, M.S.*, Hyun-Tae Kim, K.M.D.*, In Heo, K.M.D.[†], Byung-Cheul Shin, K.M.D.[†]

School of Korean Medicine, Pusan National University*, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Pusan National University Korean Medicine Hospital[†]

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업 (2년)에 의하여 연구되었음.

RECEIVED December 16, 2020

REVISED January 11, 2021

ACCEPTED January 15, 2021

CORRESPONDING TO

Byung-Cheul Shin, Department of Korean Medicine Rehabilitation, Pusan National University Korean Medicine Hospital, 20 Geumoh-ro, Meulgeum, Yangsan 50612, Korea

TEL (055) 360-5945

FAX (055) 360-5559

E-mail drshinbc@pusan.ac.kr

Copyright © 2021 The Society of Korean Medicine Rehabilitation

Objectives Domestic acupuncture research is being actively conducted in various fields. The aim of this study is to systematically analyze the current acupuncture randomized controlled trials (RCTs) conducted on healthy volunteers.

Methods We searched RCTs by the search terms of (acupuncture & random & healthy) in 10 electronic databases and related journals. Then, we analyzed the characteristics and assessed the risk of bias by Cochrane tool.

Results Finally, 49 acupuncture RCTs on health volunteers were included in our analysis. The purpose of research could be classified into five major categories: (1) checking the effects on physiological function, (2) comparing the effects of different acupuncture/acupuncture methods, (3) a study confirming improvement after inducing a specific condition, (4) a sham acupuncture study, and (5) a comparison of acupuncture sense. The Cochrane risk of bias was generally high, especially only 1 trial adopted allocation concealment (1/49, 2.0%) and 9 ones with assessor blinding (9/49, 18.4%).

Conclusions Acupuncture RCTs in healthy subjects have confirmed various effects in various age/sex groups. However the research quality should be updated for future clinical research and to draw clear conclusion within rigorous methodology. (**J Korean Med Rehabil 2021;31(1):137-147**)

Key words Acupuncture, Healthy volunteers, Randomized controlled trial, Systematic review

서론»»»»

침 치료 효과에 대한 연구는 세계 각국에서 다양한 방법으로 시도되고 있다. 대다수의 무작위 대조 임상연구(randomized controlled trial, RCT)는 특정 질환에서 침의 효과(effect)를 알아보기 위한 목적을 갖고 시행하

고 있다¹⁻³⁾. 하지만 효과를 관찰하는 목적 이외에도 건강인을 대상으로 연구하게 될 경우 신약물의 제1상 임상시험과 마찬가지로 체내 생리 작용에 대한 자료 및 주요 부작용 등에 대해 관찰할 수도 있을 것이고, 혹은 침 임상시험 시의 주요 이슈 중 하나인 삼침의 개발⁴⁾에 대한 연구 등 다양한 활용이 가능할 것이다.

인체의 정상상태에서 생리적 변화나 반응 관찰 등을 위하여 RCT 연구를 사용하는 경우가 종종 있으며, 이러한 연구는 임상적 효과를 알아보는 RCT 연구에 비하여 관심을 적게 받는 경우가 많다. 그러나 정상인의 생리적 침 반응을 관찰함으로써 인체에 어떤 영향을 미치는지에 관련된 연구들은 침술의 특성을 알려주는 중요한 기초자료가 된다.

하지만 이러한 정상인을 대상으로 한 침술 RCT에 대한 연구는 국내에서도 많이 출간되었지만 따로 체계적으로 고찰된 논문은 없어 본 연구에서는 침 RCT 임상 연구 중 건강인 대상 연구를 분석하고 그 특성을 알아보고자 하였다. 본 연구에서는 문헌분석을 통하여 이러한 건강인 대상 침술의 RCT 연구를 분석하는 체계적 문헌고찰(systematic review)을 통하여 1) 건강인을 대상으로 하는 침술 RCT 연구는 무엇을 보려하는가?, 2) 어떤 특성을 보이는가?, 3) 연구의 비뚤림 위험을 평가하여 연구가 엄정하게 진행되었는가? 등을 보고자 하였다. 이에 본 연구는 현재까지 국내에서 건강인을 대상으로 이루어진 침 연구 동향에 대하여 알아보고자 체계적 문헌고찰과 메타분석의 우선 보고항목(Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analaysis) 가이드⁵⁾를 활용하여 수행하였다.

본 연구의 목적은 현재 국내에서 이루어지고 있는 침에 대한 RCT 임상연구가 건강인을 대상으로 어떻게 이루어지고 있는지를 현황 조사하여 계통적 분류와 분석, 비뚤림 위험평가를 통해 차후 연구에 활용하기 위함이다.

대상 및 방법»»»»

1. 문헌 검색

국내 침술 관련 7개 유관 저널과 10개의 국내 전자저널 검색, 그리고 해외 논문은 PubMed와 EMBASE를 이용하여 관련 문헌을 검색하였다(Table 1). 검색어는 ‘침 AND 무작위 임상시험 AND 건강인’으로, 해외 검색 site의 경우 Affiliation: Korea로 제한하여 국내 논문과 국외 논문을 검색하였다. 검색 용어는 유사어와 동의어를 모두 포함하여 검색하였고, 국내 또는 국외에서 출간되고 한국에서 시행된 건강인 대상 모든 RCT 임상연구를

검색하였다. 국내 학술지의 경우 중복 검색어를 지원하지 않는 경우가 있다. 그런 경우 ‘무작위’로 검색하여 목록을 Excel이나 text 파일로 변환한 후 해당 프로그램에서 제공하는 search 방식을 이용하여 가려내는 작업을 하였다.

논문의 검색은 한 명의 연구자가 시행한 후 분류와 포함/제외기준에 따라 2명의 독립된 연구자가 시행한 후 불일치한 의견이 발생하는 경우 토의를 통하여 합리적인 합의를 유도하였다.

2. 포함 및 배제기준

검색된 모든 논문에서 중복된 논문을 제거한 후 screening 과정을 거쳐 최종적으로 포함/배제기준을 적용하여 최종 분석논문을 분류하였다. 포함 및 배제기준은 다음과 같은 RCT 임상연구논문을 대상으로 하였다.

1) 연구 종류

먼저 임상연구가 아닌 동물실험연구, 세포실험연구, 그리고 문헌연구를 기본적으로 배제하고, RCT 연구가 아닌 증례연구(case report), 후향적 연구(retrospective study), 증례시리즈(case series) 등의 연구는 배제하고, 2-arm 이상의 무작위로 배정된 대조 임상연구(RCT)만 연구대상에 포함하였다.

2) 연구 대상자(participants)

연구대상자는 질환이나 질병상태의 환자대상 연구는 제외하였으며 건강인(healthy subjects)을 연구 대상으로 하는 연구만 포함하였다.

3) 중재방법(interventions)

중재 방법으로 침습적 치료를 동반하는 침술을 포함 대상으로 하였으며 침습적 시술을 동반하지 않는 침술(예: 경혈자극, transcutaneous electrical nerve stimulation 등)은 배제하였다. 또한 분구침술인 이침, 수지침, 족침 등은 통상적 침술과의 구분이 필요할 것으로 생각하여 배제하였다. 침습적인 시술이라 하더라도 그 기전이나 양태가 통상적 침 시술과 다른 매선, 사혈 등도 역시 배제하였다.

Table I. Electronic Databases and Related Journals for Searching Acupuncture Randomized Controlled Trials for Healthy Subjects

Title	URL	Feature
Electronic database		
National Assembly Library	www.nanet.go.kr	Books, articles, dissertations, electronic data, etc. in all fields
Research Information Sharing Service	www.riss4u.net	Journals articles and dissertations of nationwide universities
Korean Studies Information Service System	kiss.kstudy.com	Domestic journal articles in all fields
DBPIA	www.dbpia.co.kr	Domestic journal articles in all fields
Korean Medical Database	kmbase.medic.or.kr	Domestic journal articles in health and medical fields
KoreaMed	www.koreamed.org	Bibliography and abstract of domestic medical journals in English
Korea Institute of Science and Technology Information	www.kisti.re.kr	Domestic and international journal articles in science and technology
Oriental Medicine Advance Searching Integrated System (OASIS)	oasis.kiom.re.kr	Journal articles and statistical reports in Korean medicine
National Digital Library	www.dlibrary.go.kr	Integrated linkage of main libraries and databases of Korea
Korean Traditional Knowledge Portal	www.koreantk.com	Articles and information in Korean medical field
Journal		
The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society	www.acumoxa.or.kr	Articles related to Korean acupuncture and moxibustion
Journal of Meridian & Acupoint	www.acupoint.org	Articles related to meridian & acupoint
Journal of Pharmacopuncture	www.pharmacopuncture.co.kr	Articles related to pharmacopuncture
Journal of Oriental Rehabilitation Medicine	www.ormkorea.org	Articles related to Korean medicine rehabilitation
Journal of Korean Oriental Medical Society	www.koms.or.kr	Articles in all fields of Korean medicine
Journal of Korean Oriental Internal Medicine	www.oim.or.kr	Articles related to Korean internal medicine
The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves	www.chuna.or.kr	Articles related to Chuna therapy

URL: uniform resource locator.

4) 대조군(comparator)

무작위 배정된 대조군은 건강인 대상 침술 RCT 임상 연구의 특성을 보고자 하는 논문의 목적에 맞게 타당하게 설정되었다면 포함대상으로 하였다.

5) 결과측정변수(outcomes)

마찬가지로 건강인 대상 침술 RCT 임상연구의 특성과 현황을 분석하고자 하는 본 논문의 목적에 맞게 적절하게 설정되었다면 결과측정변수에 제한을 두지 않았다.

3. 논문의 분류와 분석

포함된 건강인 대상 침술 RCT 임상연구의 분석은 먼저 연구 목적별로 분류하였다. 각 논문의 목적을 찾아 비슷한 주제끼리 묶어 범주화를 진행하였다. 지원자를 모집하는 기준별로 분류하여 성별/직업군/연령별, 그리고 특이 특징별로 제한하여 모집한 사례에 대하여 정리하였다. 연도별로 출판된 논문의 수를 확인하였고 그 양상에 특이점이 있는지 관찰하였다. Study design별로 구분하여 어떤 형태의 연구가 많이 수행되었는지를 확인하였다.

4. 비뚤림 위험 평가(risk of bias assessment)

포함논문은 무작위 배정 대조임상연구인 점을 고려하여 Cochrane Handbook⁶⁾의 비뚤림 위험 평가법에 따라 각 항목별 해당되는 논문의 개수와 그 비율을 정리하였다. 모두 7개의 domain (allocation sequence generated, allocation concealed, blinding of participants [practitioner and subject], assessor blind, incomplete outcome data addressed, free of selective reporting, free of other high risk of bias)에 따라 비뚤림 위험이 높음(high), 낮음(low), 그리고 불명료(unclear)로 분류하여 평가하였다. 비뚤림 위험의 평가는 2명의 독립적 연구자(HSSG, HTK)가 수행하였으며, 불일치된 의견은 연구자의 토의를 통해 합의과정을 거쳐 해결하였다.

결과»»»»»

1. 검색 결과

총 338개의 논문이 검색되었고, 포함 및 배제기준을 적용하여 최종 부합하는 49개의 논문이 본 연구 분석에 포함되었다(Fig. 1, Appendix I).

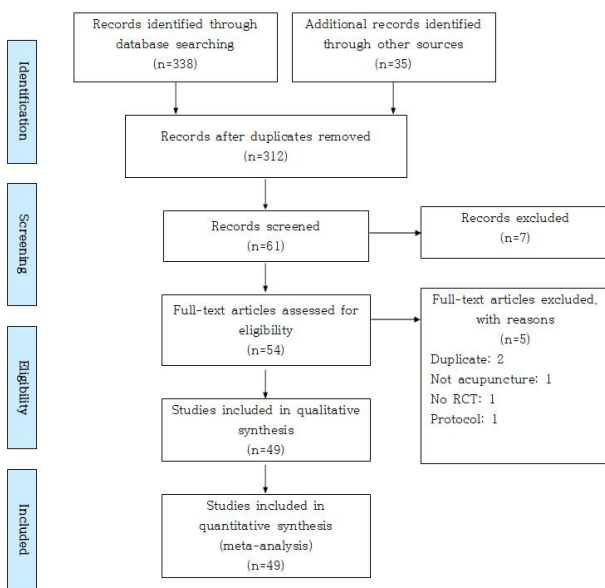


Fig. 1. Flow diagram for literature search. RCT: randomized controlled trial.

2. 연구 분석 결과

1) 연구목적에 따른 분류

연구 목적에 따라 분류한 결과 총 5개의 범주로 분류되었다. 첫 번째, 생리기능에 미치는 영향을 가장 많이 보았고(23편, 46.9%), 그 중 심박변이도 측정이 7편으로 가장 많이 활용되었다. 기타 생리기능 영향은 functional magnetic resonance imaging, 허혈성 손상, 땀 조절, 호르몬 변화, 근피로, 운동전후 피로, 압통역치, 전류감각 역치, 뇌파분석으로 관찰한 연구들이었다. 그 다음으로 스트레스 감소가 3편, 근유연성과 족냉증이 각 2편이었다. 이 외 서로 다른 침법의 효과를 비교한 연구가 16건(32.7%), 샴/플라시보 침 연구가 4건(8.2%), 침감의 비교가 2건(4.1%)있었다(Table II).

Table II. Classification of Acupuncture RCTs for Healthy Subjects by Research Aims

Classification	n=49
Observation of physiological effects	23
Heart rate variability change	7
Stress reduction	3
Muscle flexibility change	2
Cold foot improvement	2
Others	9
Comparison of the effects between different acupuncture/or acupuncture methods	16
Difference between selection methods of acupoints	4
Difference between different stimulation methods	3
Difference between Hertz of electro-acupuncture	3
Compare tonification/sedation methods	2
Others	4
Confirming improvement after triggering a specific condition	4
Triggering mental stress - calculation function	2
Drug induced	2
Blinding between real/sham research	4
Visual component of blinding	1
Whether false acupuncture is detected	1
Whether ear acupuncture is detected as real/or sham	1
Neurological mechanism	1
Comparing acupuncture sense	2
According to acupuncture depth	1
According to 3 major acupuncture needle manufactured	1

RCT: randomized controlled trial.

2) 건강인 참가자 특성

건강인 참가자 특성은 Table III과 같았다. 직업군의 특징은 일반인 대상 연구(75.5%)를 제외하면 대학생(16.3%)과 한방병원 직업군(8.2%)에서 참가 직업군이 많았다. 특이하게 체육과 학생을 대상으로 한 연구가 있었는데 두 연구 중 하나는 체중조절 후 자침에 따른 호르몬 변화를 보았고, 나머지 하나는 운동 후 피로 회복 관련 생리 변화에 관한 침 시술의 영향에 관한 연구였다. 또한 폐경 후 여성을 대상으로 한 연구는 특정 질환을 확인하는 것이 아니라 폐경 후 여성의 증상 개선

Table III. Characteristics of Healthy Subjects in Acupuncture RCT

Variables	n (%)
(1) Gender	
Men or women	33 (67.3)
Only men	10 (20.4)
Only women	6 (12.2)
(2) Job	
Public (non-specific)	37 (75.5)
University student	
General	3 (6.1)
Sports education	2 (4.1)
Korean medicine	2 (4.1)
Korean medicine & training doctors	1 (2.0)
Officer of Korean medicine hospital	
General	1 (2.0)
Nurse (shift work)	2 (4.1)
University student with hospital officer	1 (2.0)
(3) Others	
No limitation	44 (89.8)
Non smoker	1 (2.0)
Post-menopausal women	1 (2.0)
Right handed	1 (2.0)
Within 20% abnormal weight	2 (4.1)
(4) Age	
No limitation	36 (73.5)
20~29	4 (8.2)
30~39	8 (16.3)
20~40	0 (0)
20~50	1 (2.0)

RCT: randomized controlled trial.

관련 임상연구 후 당시 모집되었던 환자군을 대상으로 재모집을 하여 심박변이도 측정을 한 연구였다. 질환과 무관한 생리현상을 관찰하는 연구였기에 본 연구에 포함하였다. 모든 연구 군에서 20대는 포함되었다. 20대만을 대상으로 한 연구는 20대를 제한으로 하는 것이 목적은 아니었고, 모집인원을 대학생으로 국한하다보니 20대 혹은 20-30대로 제한된 부분이였다.

3) 출판년도와 study design에 따른 분류

연도별 출판 수를 분석한 Fig. 2를 참조하면 2008년에 갑작스러운 증가가 보인다. Study design별 분류는 Fig. 3에 정리하였으며 2-arm design이 39%로 가장 많고, cross over design이 29%로 그 다음으로 많았다.

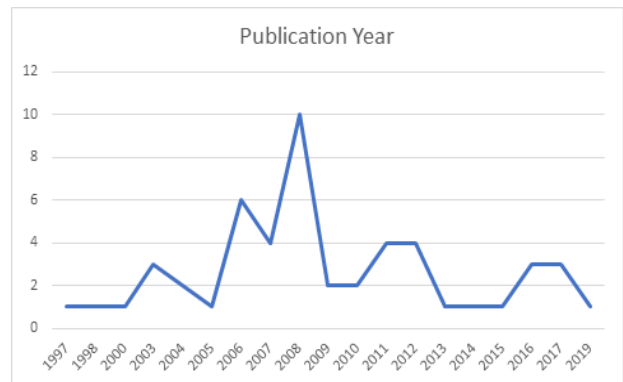


Fig. 2. Number of papers by publication year on acupuncture RCTs for healthy subjects. RCT: randomized controlled trial.

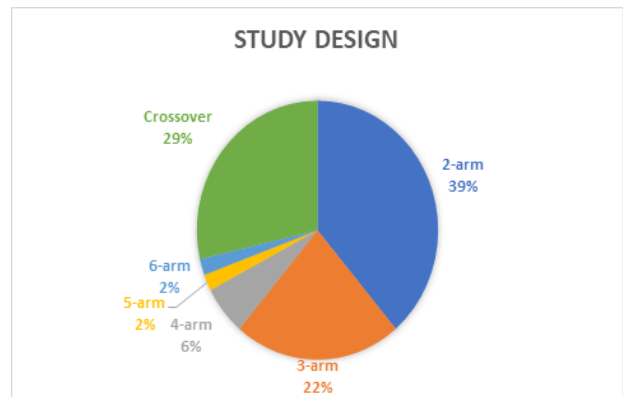


Fig. 3. Acupuncture RCTs for healthy subjects according to study design. RCT: randomized controlled trial.

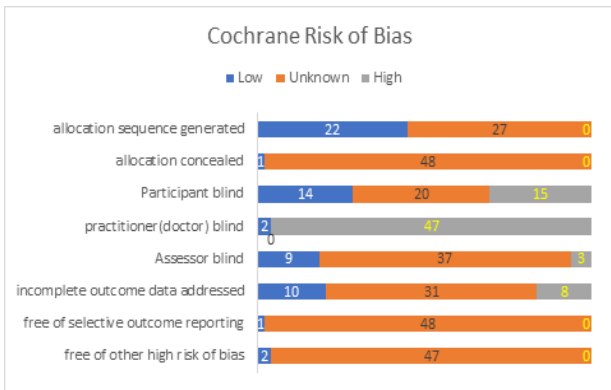


Fig. 4. Cochrane risk of bias of included acupuncture RCTs for healthy subjects. RCT: randomized controlled trial.

4) Cochrane risk of bias 평가

Cochrane risk of bias에 따라 분류한 결과는 Fig. 4에 정리하였다. 무작위배정순서의 생성은 22편(44.9%)에서 비뚤림 위험이 낮았고, 배정은닉(allocation concealment)은 단 1편의 연구(2.0%)에서 비뚤림 위험이 낮았고, 참가자 맹검(participant blind)은 14편(28.6%)에서 비뚤림 위험이 낮았다. 시술자(doctor) 맹검은 2편(4.1%), 평가자(assessor) 맹검은 9편(18.4%), 불완전한 평가데이터 보고는 10편(20.4%), 선택적 평가변수보고에서의 자유는 1편(2.0%), 다른 높은 비뚤림 위험에서의 자유는 2편(4.1%)에서 비뚤림 위험이 낮은 것으로 조사되었다.

고찰»»»»

본 연구는 건강인을 대상으로 침 무작위 대조 임상연구의 체계적 문헌고찰을 수행한 논문으로 선정 기준에 따라 총 49편의 논문을 선정하여 분석하였다. 그 결과 주로 5가지 범주에서 연구가 진행되었음을 확인하였으며 그 중 가장 많이 연구된 분야는 생리기능에 대한 영향(46.9%)에 관한 연구였다. 그 외 다른 침(법)을 서로 비교하여 어떤 차이를 보이는 지 연구한 분야(32.7%)도 활발히 연구되었으며, 특정상태 유발 후 호전도 확인(8.2%), 가짜 침/진짜 침 맹검 검토 연구(8.2%), 그리고 침감 비교 연구(4.1%)로 나타났다.

건강인을 대상으로 하는 침 연구는 특정 질환이나 상태에 대한 침 임상연구에 비해 침에 의한 심박변이도^{7,8)}

나 체온⁹⁾과 같은 인체의 생리적 변화나 자율신경계¹⁰⁾에 미치는 영향 등에 대해 그 주안점을 두고 있다. 이러한 연구들은 가짜 침이나 정상적인 상태에서 침으로 인하여 유발되는 생리적인 효과를 관찰하기에 용이하다고 여겨진다. 따라서 침 치료와 관련된 임상연구 등에 침 치료의 기전이나 경혈 자극에서 비롯된 효과와 같은 정보를 제공하여 침 치료의 근거 구축에 기여하는 측면이 상당하다고 볼 수 있다. 이에 건강인을 대상으로 침을 활용한 무작위 대조 임상연구에 대한 본 체계적 문헌고찰 연구는 현 시점에 확인된 여러 임상연구들의 결과를 확인할 뿐만 아니라 임상연구들을 방법론적으로 평가한 결과를 확인함으로써 향후 침 임상연구에 활용될 정보들을 제공함에 있어 그 의미가 크다고 할 수 있겠다.

본 연구를 통해 확인된 침 임상연구들에서 저자들은 디자인적인 측면에서 특징적인 사실을 확인할 수 있었다. 임상연구 디자인에서 의외로 cross over design의 연구가 비교적 흔하게 관찰되었는데, 이는 cross over 디자인이 적은 샘플 수를 이용하여 연구를 진행할 수 있는 장점이 있을 뿐만 아니라 wash out 후 정상 생리기능으로 돌아왔을 때 타 생리현상을 관찰할 수 있는 장점이 있기 때문으로 여겨진다¹¹⁾.

또한, 침을 사용하는 것으로 인해 필연적으로 발생할 수 있는 눈가림과 관련된 비뚤림 위험을 극복하기 위한 연구 디자인도 확인할 수 있었다. 침 임상연구에서 매우 구현되기 어려운 시술자(doctor) 눈가림이 적용된 연구가 2건^{12,13)}이 있었는데, 이는 침감 비교에서 시행되었다. 해당 연구는 제공자가 따로 있는 상태에서 어느 업체의 침인지 시술자를 눈가림함으로써 비뚤림 위험을 낮추는 것이 가능하였다.

그러나 본 연구에서 수행된 Cochrane 비뚤림 위험평가 결과를 토대로 판단한 결과, 분석에 포함된 대부분의 연구들은 비뚤림 위험이 상당한 것으로 여겨진다. 적절한 무작위 배정 방법의 사용이나 배정 은닉과 관련된 비뚤림 위험이 상당할 뿐만 아니라 선택적 결과 보고와 같은 비뚤림 위험도 낮지 않은 것으로 파악되었다. 이러한 침 임상연구들의 비교적 높은 비뚤림 위험은 그로부터 비롯된 연구 결과를 인용 또는 활용함에 있어 많은 제약이 따를 수밖에 없다.

이러한 분석을 통해 확인된 침 임상연구의 비교적 높은 비뚤림 위험을 극복하여 수준 높은 결과를 도출하기 위해

서는 연구 디자인 단계에서부터 여러 가지 사안들을 고려해 볼 필요가 있다고 생각된다. 우선 침 임상연구로서 높은 수밖에 없는 눈가림에 관한 비뚤림 위험을 극복하기 위한 방법을 적용한 연구 디자인의 개발이 필요하다고 생각되며 무작위 대조 임상연구의 보고지침인 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)¹⁴⁾를 활용한 연구 디자인 개발이 이루어질 필요가 있다고 본다. 또한 침을 이용한 임상연구이기에 Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA)¹⁵⁾를 활용하여 명확한 침 시술의 프로토콜을 제시한 연구가 이루어져야 하겠다. CONSORT와 STRICTA를 활용한 침 임상연구 디자인 개발은 비뚤림 위험이 낮은 결과 도출을 위해 절실히 필요하다고 생각되며, 그러한 디자인을 활용하여 정상인을 대상으로 한 연구는 이후 수행될 침 임상연구를 통한 한의학의 근거 구축에 기여할 것으로 생각한다.

본 연구는 건강인 대상 연구만으로 국한하였기에 침 시술의 치료 효과 등에 관한 자료는 포함되지 않았다. 따라서 침 연구에 있어 방법론적인 논의만이 가능하다는 한계를 가진다. 국내외적으로 다양한 분야에서 다양한 방법으로 침 시술에 대한 연구가 이루어지고 있는 상황이므로 이러한 한계는 다른 연구에서 얼마든지 충족될 수 있을 것으로 보인다. 또한 국내 연구만을 대상으로 하였으므로 국제적인 연구 동향에 대하여는 알 수 없다는 한계점 또한 있다. 차후 해외에서의 건강인 대상 침 연구에 대한 review 연구를 진행한다면 앞으로의 연구에 더 훌륭한 지표점을 찾을 수 있을 것으로 기대하는 바이다.

결론»»»»»

건강인 대상 침술 RCT 임상연구 49편을 분석한 결과 건강인 대상 무작위 대조 임상시험은 1990년대 이후부터 꾸준히 진행되고 있고, 대략 5개의 연구 분야(생리기능에 대한 영향평가, 다른 침(법)을 서로 비교, 특정상태 유발 후 호전도 확인, 가짜 침/진짜 침 맹검 검토 연구, 침감비교연구)를 다루고 있었다. 참가자의 특성을 분석해 보았을 때 침 연구의 경우 성별, 나이, 직업적인 제한이 크지 않다는 것을 확인하였고, 활용된 연구

디자인의 종류의 경우 2-arm (39%), Cross over design (29%)으로 다빈도로 활용되고 있었다. Cochrane 비뚤림 위험평가를 통해 확인된 비뚤림 위험은 높은 편으로 향후 비뚤림 위험이 높은 부분에 대해 보완된 연구가 요구된다.

References»»»»»

1. Thomas KJ, MacPerson H, Thorpe L, Brazier J, Fitter M, Campbell MJ, Roman M, Walters SJ, Nicholl J. Randomised controlled trial of a short course of traditional acupuncture compared with usual care for persistent non-specific low back pain. *BMJ*. 2006;333(7569):623-8.
2. Kim HW, Kim SS, Kang JA, Nam DW, Kim EJ, Hong KE, Kim SC, Lee JD, Kim KS, Lee GM. A systematic review of randomised controlled trials on acupuncture treatment for neck pain. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society*. 2009;26(2):103-23.
3. White AR, Filshie J, Cummings TM. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complementary Therapies in Medicine*. 2001;9:237-45.
4. Kreiner M, Zaffaroni A, Alvarez R, Clark G. Validation of a simplified sham acupuncture technique for its use in clinical research: a randomised, single blind, crossover study. *Acupunct Med*. 2010;28(1):33-9.
5. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses; the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151(4):264-9.
6. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2nd ed. Chichester:John Wiley & Sons. 2019.
7. Lee JH, Choi YJ, Shin BC, Koo ST. Differential effects of two individual acupuncture points (BL62, KI6) on heart rate variability in healthy volunteers: a randomized, single-blind, self-controlled trial. *Korean J Acupunct*. 2010;27(4):85-96.
8. Park JS, Ahn MS, Lee JJ, Choi BS, Park MC, Yang HJ, Park GY, Kim MC, Jo EH. Study on the effect of acupuncture at Jeonjung (CV17) on the heart rate variability in healthy adults. *J Acupunct Res*. 2011;28(2):13-25.
9. Kim JH, Choi HG, Park MC, Jo EH. Effects of acupuncture and moxibustion at SP6 (Sanyinjiao) on the temperature change of feet in healthy adults. *J Acupunct*

- Res. 2016;33(3):75-87.
10. Rheu KH, Im IH, Kim DH, Na BJ, Lee BJ. Effect of acupuncture at PC6 (Neiguan) and SP4 (Gongsun) points on autonomic nervous system in healthy. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27(3):703-10.
 11. Myeon SM, Kim SY. Biostatistical methods for epilepsy trials. *J Korean Epilep Soc.* 2006;10(2):71-7.
 12. Lee SY, Lim JA, Na WM, Lee CS, Kim DJ, Kim SC. The study of the Kim Sham acupuncture fore single blind about the acupuncture points used for treatment of the shoulder pain. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2006;23(6):133-43.
 13. Park JH, Chae YB, Park HJ, Lee HJ. A visual factor of blinding of the non-penetrating placebo needle. *Journal of Meridian & Acupoint.* 2008;25(4):175-85.
 14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):e1-37.
 15. Hugh M, Douglas GA, Richard H, Youping L, Taixiang W, Adrian W, David M, STRICTA Revision Group. Revised STandards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *Acupunct Med.* 2010;28(2):83-93.

Appendix I. Included RCTs for Data Analysis

1. Lee NR, Kim SB, Heo H, Lee YH. Comparison of the effects of manual acupuncture, laser acupuncture, and electromagnetic field stimulation at acupuncture point BL15 on heart rate variability. *J Acupunct Meridian Stud.* 2016;9(5):257-63.
2. Yang CH, Choi SH, Kim JS, Ryu YH, Lim YJ, Kim MS, Sohn JW, Oh SS, Kim CT, Lee MY. The effects of acupuncture stimulation for brain activation and alcohol abstinence self-efficacy: functional MRI study. Hindawi Publishing Corporation. 2017:1-7.
3. Lee SM, Kim HS, Park JI, Woo JS, Leem JT, Park JH, Lee SH, Chung HM, Lee JM, Kim JB, Kim WS, Kim KS, Kim W. Electroacupuncture prevents endothelial dysfunction induced by ischemia-reperfusion injury via a cyclooxygenase-2-dependent mechanism: a randomized controlled crossover trial. *Plos One.* 2017:1-13.
4. Song MS, Choi CH, Youn DH, Kim JH, Na CS. The effect of acupuncture using tonification and sedation manipulation at LI4 (Hegu) and KI& (Fuliu) on the control of sweating. *Journal of Meridian & Acupoint.* 2008;25(4):133-45.
5. You WK, Lee MJ. The effects of auricular acupuncture for obesity on the change of hormone and energy metabolism during weight control of veteran Taekwondo players. *J Oriental Rehab.* 2000;10(1):133-45.
6. Lim SC, Seo JC, Kim KU, Seo BM, Kim SW, Lee SY, Jung TY, Han SW, Lee H. The comparison of acupuncture sensation index among three different acupuncture devices. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion.* 2004;21(6):209-19.
7. Park JH. The neural substrates of verum acupuncture compared to non-penetrating placebo needle: an fMRI study [dissertation]. Seoul:Kyung-Hee University; 2009.
8. Lee SY, Lim JA, Na WM, Lee CS, Kim DJ, Kim SC. The study of the Kim Sham acupuncture fore single blind about the acupuncture points used for treatment of the shoulder pain. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2006;23(6):133-43.
9. Park JH, Chae YB, Park HJ, Lee HJ. A visual factor of blinding of the non-penetrating placebo needle. *Journal of Meridian & Acupoint.* 2008;25(4):175-85.
10. Kim DI, Roh JJ, Jung SK, Choi MS, Choi SM. A study on the minimal acupuncture using a modified guide tube for Korean female participants familiar with acupuncture therapy. *The Journal of Oriental Obstetrics & Gynecology.* 2007;20(3):200-12.
11. Lee KM, Lee SY, Kim SW, Ha ID, Cho GH, Park HJ, Jung TY, Seo JC, Han SW. Is it possible to apply placebo auricular acupuncture to Korean? -The effects of placebo auricular acupuncture through single-blind method and randomized controlled trial-. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2003;20(2):145-60.
12. Kim KW, Hong SH, Kim HS, Kim TH, Ahn JH, Song HS, Kim YK, Oh JY, Hwang TY, Lee HS, In SI, Park HJ. Physiological impact of nanoporous acupuncture needles: laser doppler perfusion imaging in healthy volunteers. *Plos One.* 2019:1-18.
13. Min SR, Lee HS, Kim SY, Park JY, Chae YB, Lee JH, Park HJ. Local changes in microcirculation and the analgesic effects of acupuncture: a laser doppler perfusion imaging study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2015;21(1):46-52.
14. Lee JH, Kim KH, Hong JW, Lee WC, Koo ST. Comparison of electroacupuncture frequency-related. *J Acupunct Meridian Stud.* 2011;4(2):107-15.
15. Shin KM, Park JE, Lee SH, Choi SM, Ahn YC, Lee JW, Kim JH, Son CG. Effect of Siguan acupuncture on gastrointestinal motility: a randomized, sham-controlled, crossover trial. Hindawi Publishing Corporation. 2013;918392:1-7.
16. Park JH. The effect of electroacupuncture stimulation on feet thermal change and its mechanisms [dissertation]. Seoul:Kyung-Hee University; 2017.
17. Kim JH, Choi HG, Park MC, Jo EH. Effects of acupuncture and moxibustion at SP6 (Sanyinjiao) on the temperature change of feet in healthy adults. *The Acupuncture.* 2016;33(3):75-87.
18. Oh DS, Jung SY, Kim AR, Kang WC, Park JE, Koo CM, Choi JY, Jung HJ, Choi SM, Son CG. A crossover clinical trial to determine the effect of Siguan (Four Gates) points on gastrointestinal motility suppressed by loperamide administration. *J Korean Oriental Med.* 2008;29(1):1-6.
19. Kim SU, Lee JS, Kim SS, Shin HD, Chung SH. The effect of microcurrent electrical neuromuscular stimulation on stress-related hormones. *J Oriental Rehab Med.* 2003;13(4):1-18.
20. Kim SW. Effect of acupuncture at Shinmun(HT7) on EEG and HRV in different stress response levels [dissertation]. Seoul:Kyung-Hee University; 2010.
21. Kwak S, Choi WJ, Lee SG, Park KM. The effects of acupuncture stimulation and progressive relaxation therapy on examination stress of students. *The Korean Journal of Meridian & Acupoint.* 2004;21(2):161-76.
22. Kwon HY, Kim JH. The effects of Yanggungchon (G34) acupuncture on the muscle fatigue. *Journal of Meridian & Acupoint.* 2008;25(2):115-23.
23. Chun SR, Lee ES. The effects of magnitic therapy ap-

- plied to acupoints on factors related fatigue before and after exercise. *J Oriental Rehab Med.* 1998;8(1):158-63.
24. Cho JH, Chung SH, Kim SS. The effect of Dong-Si acupoint on the meridian muscle tension of governor vessel and bladder meridian. *J Oriental Rehab Med.* 2006;16(3):83-92.
 25. Ko SK, Song HG, Kim EM, Park YS, Song MS, Kim JH, Kim YI, Hong KE, Lee H, Yim YK. The effect of acupuncture treatment on the lumbar extensor muscle flexibility. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2005;22(5):79-90.
 26. Ko HC, Cho WH, Han SS. Effects of microcurrent electrical neuromuscular stimulation of auricular and somatic acupuncture points on experimental pressure threshold. *KAUTPT.* 1997;4(2):36-50.
 27. Yeon CH, Chung SH. Comparison of efficacy between acupunctuer treatment at muscle belly and acupuncture treatment at myotendinal junction on delayed-onset muscle soreness. *J Oriental Rehab Med.* 2012;22(2):219-28.
 28. Yoong KJ, Kim SS, Lee JS, Chung SH. Comparison of the effect of superficial acupuncture and deep acupuncture on finger extensor muscle function on normal person: randomized controlled trial. *The Journal of Korea CHUNA Manual Medicine for Spine & Nerves.* 2011;6(1):97-104.
 29. Park JM, Gwak JY, Cho SY, Park SU, Jung WS, Moon SK, Ko CN, Cho KH, Kim YS, Bae HS, Jang GH, Bang JS. Effects of head acupuncture versus upper and lower limbs acupuncture on signal activation of blood oxygen level dependent (BOLD) fMRI on the brain and somatosensory cortex. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2008;25(5):151-65.
 30. Lee JH, Choi YJ, Shin BC, Koo ST. Differential effects of two individual acupuncture points (BL62, KI6) on heart rate variability in healthy volunteers: a randomized, single-blind, self-controlled trial. *Korean Journal of Acupuncture.* 2010;27(4):85-96.
 31. Lim SK, Lee DH, Kwon YJ, Lee JC, Jung CJ, Kim YS, Park KM, Lee SH. Effects of fixed-intensity and varied-intensity electroacupuncture on heart rate variability in healthy people with stress task. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2011; 28(2):107-16.
 32. Kim DH, Yang DH, Kim EJ, Nam DW, Park YC, Park YJ, Lee SC, Park YB. A study on the effect of interaction between acupuncture at Shinmun(HT7) and subject's cold or heat tendency on heart rate variability. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2006;23(1):25-38.
 33. Park JS, Ahn MS, Lee JJ, Choi BS, Park MC, Yang HJ, Park GY, Kim MC, Jo EH. Study on the effect of acupuncture at Jeonjung(CV17) on the heart rate variability in healthy adults. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2011;28(2):13-25.
 34. Kang MS, Kim LH. The effect of mental stress stimulation and acupuncture at Shinmun(HT7) on heart rate variability. *J of Oriental Neuropsychiatry.* 2009;20(1):165-76.
 35. Oh DS, Lee J, Kim JY, Choi SM. Nonlinear analysis of cardiotoxic effect of acupuncture treatment on heart rate variability assessed by 24-hour holter monitoring. *Korean Journal of Oriental Medicine.* 2008;14(1):85-9.
 36. Jeong HS, Yang CS, Nam JS, Jang IS, Kim LH, Seo ES. Short time effect of caffeine on heart rate variability and the effect of acupuncture at Neiguan (PC6): a randomized double blind pilot study. *Korean J Orient Int Med.* 2008;29(3):778-86.
 37. Jung WS, Choi CM, Hong JW, Park SU, Moon SK, Park JM, Ko CN, Cho KH, Kim YS, Bae HS. The clinical effect of manipulation of acupuncture to Shen-Men and Nei-Kuan on autonomic nervous function of healthy subjects. *Korean Journal of Oriental Medicine.* 2007; 28(4):69-73.
 38. Rheu KH, Im IH, Kim DH, Na BJ, Lee BJ, Park SU, Ko CN. Effect of acupuncture at PC6 (Neiguan) and SP4 (Gongsun) points on autonomic nervous system in healthy adults. *Korean J Orient Int Med.* 2006;27(3): 703-10.
 39. Park SU, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CN, Cho KH, Kim YS, Bae HS. Effects of acupuncture on autonomic nervous system in normal subjects under mental stress. *J Korean Oriental Med.* 2008;29(2):107-15.
 40. Kim HK, Lee SH, Kim YS. Effects of Sa-am acupuncture (Damjeonggyeok) on autonomic nervous system in night nurses. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society.* 2007;24(4):13-23.
 41. Kim JE, Park KM. The differential effects of acupuncture on postures of healthy subjects. *J Biomed Eng Res.* 2007;46-54.
 42. Choi WJ. A comparative study of the difference among PC9, TE3, PC5 and TE1 and their effects on the human body - focusing on ANS and EEG - [dissertation]. Wonju: Sangji University; 2008.
 43. Kim SJ, Kim MS, Son DY, Seo HG, An HD, Chun SC, Hong JA, Seo JC. Effect of acupuncture stimulation on current perception threshold in healthy adults: single-blind, randomized controlled trial. *J Oriental Rehab Med.* 2003;13(3):29-38.
 44. 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.

45. Kim NS, Kim SJ, Ryu HJ, Nam SS, Kim YS. Effects of Taegeuk acupuncture on the autonomic nervous system by analyzing heart rate variability in Soyangin. *The Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Medicine Society*. 2012;29(3):81-8.
46. Liu WX, Lee NR, Choi WH, Kim SB, Lee YH, Shin TM. Analysis of pupil size variability for effectiveness verification of activation level of autonomic nerve system by electromagnetic acupuncture system. *Korean Journal of Acupuncture*. 2012;29(4):554-62.
47. Kim SY, Kim SW, Park HJ. Different responses to acupuncture in electroencephalogram according to stress level a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Korean Journal of Acupuncture*. 2014;31(3):136-45.
48. Woo YM, Lee MS, Nam Y, Cho HJ, Shin BC. Effects of contralateral electroacupuncture on brain function a double-blind, randomized, pilot clinical trial. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2006;12(8):813-5.
49. Jung WS, Hong JW, Lee JW, Park SU, Moon SK, Ko CN, Cho KH, Kim YS, Bae HS. The clinical effect of manipulation of acupuncture to Shen-Men and Nei-Kuan on blood pressure of normal male subjects. *Korean Journal of Oriental Medicine*. 2006;27(4):57-61.