

SOUTH BAYLO UNIVERSITY

The Effectiveness and Safety Study of Acupuncture and Herbal Medicine for

Macular Edema: A Systemic Review and Meta-Analysis

황반부종에 대한 침과 한약의 효과와 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

by

Jooyeon Park

A RESEARCH PROJECT SUBMITTED

IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE

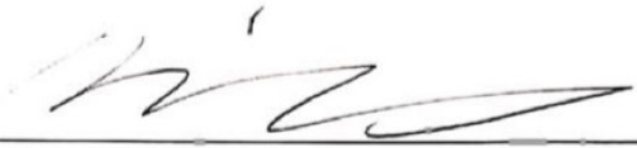
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE

Doctor of Acupuncture and Oriental Medicine

LOS ANGELES, CALIFORNIA

December 2020

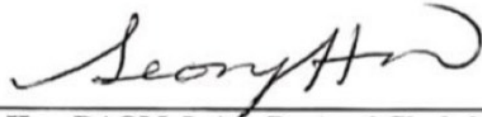
DISSERTATION OF JOOYEON PARK
APPROVED BY RESEARCH COMMITTEE



Suhkyung D. Kim, MD, OMD, L.Ac., Professor



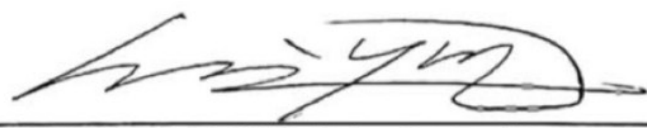
Hanok Lee, DAOM, L.Ac, Clinic Supervisor



Seong Hwa Hue, DAOM, L.Ac., Doctoral Clerkship Coordinator



Soo Kim, OMD, L.Ac., Doctoral Program Director



Joseph H. Suh, Ph.D, OMD, L.Ac., Doctoral Research Coordinator

South Baylo University

Los Angeles, California

January 07, 2021

Copyright

by

Jooyeon Park

2020

**The Effectiveness and Safety of Acupuncture and Herbal Medicine for Macular
Edema: A Systemic Review and Meta-Analysis**

황반부종에 대한 침과 한약의 효과와 안전성: 체계적 문헌고찰 및 메타분석

Jooyeon Park

SOUTH BAYLO UNIVERSITY

Research Advisor: Shanqin Cui, L.Ac., OMD

ABSTRACT

Macular edema can cause severe vision impairment and vision loss in ophthalmologic disease. This study was conducted to validate the effectiveness and safety of acupuncture and herbal medicine for macular edema. A literature search was performed in English, Korean and Chinese electronic databases including Research Information Sharing Service (RISS), Korean Medical database (KMBASE), Korean Traditional Knowledge Portal(KTKP), Wanfang Data, Pubmed Central Journals, Cochrane Library (CENTRAL), Google scholar. Included randomized controlled trials (RCTs) compared acupuncture and herbal medicine therapy and western medicine therapies. The outcome measures were evaluated, including best-corrected visual acuity (BCVA), macular thickness, adverse effects were extracted from the final eligible studies. Review manager (RevMan) 5.4 was used to analyze the data. The merged data of 4 RCTs with herbal medicine therapy

indicated that a herbal medicine was efficient for macular edema (MD=27.90[18.27 to 37.53] (P<0.00001)) compared with the effects of western medicine treatment. No risk of adverse effects was observed. Current evidence suggests that herbal medicine treatment is an efficient and safe treatment for macular edema. However, the evidence quality was relatively low. More high-quality RCTs are required for further validation to identify the effectiveness and adverse events of herbal medicine and acupuncture in the treatment of macular edema.

TABLE OF CONTENTS

ABSTRACT	
I. INTRODUCTION	1
OBJECTIVES	5
II. MATERIALS AND METHODS	6
III. RESULTS	10
IV. DISCUSSION	33
V. CONCLUSION	37
REFERENCES	39

LIST OF TABLES

Table 1. Summary of included studies	14-21
Table 2. Composition of herbal medicine according to Traditional Chinese Medicine diagnosis	23
Table 3. Frequency of medicinal herbs in herbal decoction prescription	24

LIST OF FIGURES

Figure 1. Flow chart of trial selection process	11
Figure 2. Risk of bias summary	30
Figure 3. Risk of bias graph	31
Figure 4. Forest plot: Herbal medicine vs Western procedure, outcome: macular thickness	32
Figure 5. Funnel plot: Herbal medicine vs Western	32

ACKNOWLEDGEMENT

박사 학위 논문을 진행하면서 논문이 잘 마무리 될 수 있게 도움 주신 많은 분들께 이 글을 통해 감사의 인사를 드리고자 합니다.

저의 연구에 새로운 방향을 제시해주시고 부족한 점을 세심하고 꼼꼼하게 챙겨주시며 마지막까지 격려를 아끼지 않으셨던 최선금 교수님께 진심으로 감사드립니다. 또한 유익한 조언과 진심어린 응원을 보내주신 김수경 교수님, 연구 데이터 정리에 많은 도움을 주신 서호형 교수님, 바쁘신 중에도 면밀하게 논문 심사에 임해주시고 세세히 조언해주신 이한옥 교수님, 허성화 교수님, 김서경 교수님께도 감사드립니다. 논문 준비 기간동안 단단한 버팀목이 되어준 제 반려자에게도 감사의 말을 전합니다.

연구자로서 선배님이자 스승이신 교수님들의 도움과 지지를 받으며 논문을 준비할 수 있었던 것은 값지고 즐거운 경험이었습니다. 이 경험을 바탕으로 임상가이자 연구자로서 한층 성장하여 향후 한의학의 발전에 기여할 수 있는 존재가 되도록 더 노력하겠습니다.

December 2020

I. INTRODUCTION

눈은 삶의 질을 결정하는 중요한 감각기관 중 하나다. The Vision Loss Expert Group(시력손실 전문가집단, VLEG)의 2017년도 연구논문에 의하면 2015년도를 기준으로 실명 및 시각장애인이 2억 5,300만명(전 세계 73억 인구 중 3.5%)이고 이들 중에서 실명자가 3,600만명, 중증 이상의 시각장애를 가진 환자들이 2억 1660 만 명에 달한다고 하였으며¹ 이는 건강 수명 손실 측정치인 장애보정 손실수명(Disability-adjusted life year, DALY)의 1.8%에 달하는 수치이다.²

서구 선진국가들을 기준으로 실명의 주요 원인은 연령 관련 황반변성(Age-related macular degeneration, AMD), 녹내장(glaucoma), 당뇨병성 망막병증(Diabetic retinopathy, DR)³을 들 수 있다. 1999년 이후로 이들 질환에 의한 시력장애 및 실명율은 꾸준히 증가하고 있으며 합병증으로 흔히 동반되는 황반부종은 급성 또는 만성적인 시력의 저하와 실력상실의 가장 흔한 메커니즘⁴으로 지목된다. 따라서 황반부종은 하나의 독립된 질병보다는 다양한 안과 질환에서 동반되어 나타나는 공존질환⁵으로서 임상적으로 중요한 의미를 갖는 질환이다.

황반은 망막에서 시세포가 밀집되어 있는 부분으로 중심시력을 담당하고 있다. 황반부종은 삼출물에 의해 망막이 두꺼워지며 황반에 고여있는 상태를 말하는데, 망막색소 상피(retinal pigment epithelial, RPE)세포막과 망막모세혈관 간의 연결 손상으로 혈액-망막 장벽(blood-retinal barrier)파괴되어 체액과 혈장 성분이 망막층으로 누출되어 발생한다.^{6,7,8} 황반에서 나타나는 부종의 원인으로는 당뇨병(diabetes mellitus), 망막정맥분지폐색(branch retinal vein occlusion, BRVO),

망막중심정맥폐색(central retinal vein occlusion, CRVO), 맥락막 신생혈관(choroidal neovascularization, CNV), 후포도막염(posterior uveitis), 수술후 염증(postoperative inflammation), 중심성장액맥락망막병증(central serous chorioretinopathy, CSC) 등이 있으며 이 중 당뇨병 환자군에서의 유병률이 약 10%로 가장 높다.⁷

양방에서는 형광안저혈관조영술(Fluorescein angiography, FFA)과 광 간섭 단층촬영(Optical coherence tomography, OCT)을 통해 황반부종을 진단⁹하고 원인 및 병태생리학적 기전에 따라 다양한 치료법을 적용하고 있다. 현재까지 임상에서 사용되고 있는 치료법은 국소 및 격자 레이저광응고술(Focal/grid laser photocoagulation), 범망막 레이저광응고술 (Subthreshold laser photocoagulation), 유리체강내 코르티코스테로이드 주입술(Intravitreal injections of corticosteroids), 유리체강내 항 혈관내피세포성장인자 주입술(Intravitreal injections of anti-VEGF), 유리체절제술 (Vitrectomy)이 있으며¹⁰ 혈관내피세포성장인자 치료법에 쓰이는 bevacizumab(Avastin®)이나 ranibizumab (Lucentis®)으로 호전되지 않는 환자들에게 스테로이드인 Triamcinolone acetonide 주입술이 유의적인 호전을 보인다는 연구보고가 많았다. 그러나 치료 비용이 많이 들고 약물이 유리체강내로 반복적으로 주입되기 때문에 안구내감염위험성이 높는데다 치료를 중단할 경우 증상이 재발될 수 밖에 없다는 한계점이 지적되면서 과연 장기적으로 효과적이고 안전한 치료법이 존재하는가에 대한 의문이 제기되어오고 있다.^{11,12} 최근에는 Aflibercept (Eylea®, Regeneron, Tarrytown, NY, USA)가 당뇨망막변증을 포함한 가능한 대부분의 적응증을 대상으로 사용 승인을 받아 임상에서 사용되고 있는데

ranibizumab (Lucentis®) 대비 반감기가 길고 치료 비용에 대한 부담이 적어^{13,14} 각광받고 있다. 그러나 여전히 유리체강내 주입술이 가지고 있는 부작용에 대한 위험성과 장기적 투여시 안정성 확보가 해결되지 않았기 때문에 지켜볼 필요가 있다.

한의학에서의 황반부종은 양의학적 관점에서의 황반부종과 일치하지는 않는다.

《靈樞:大惑論》에서 “오장육부의 정기는 모두 위로 올라가서 눈에 주입되어 눈에 나타난다.” (五臟六腑之精氣, 皆上注於目而爲之精)고 하여 눈의 기능을 오장육부와 연결하여 중요시하였다. 한의학에서 황반부종은 暴盲, 視瞻昏渺, 視瞻有色, 視直如曲, 雲霧移睛의 범주에 속하며¹⁵, 다양한 원인으로 인해 오장이 제 기능을 상실하게 되어 진액의 대사작용에 문제를 일으켜 발생한 수액의 정체가 眼絡 중 눈에 있는 황반부위에 발생하게 되는 경우로 볼 수 있다.¹⁶

황반부종의 한의학적 치료에 관한 국내외 연구를 살펴보면 현재까지 수행된 황반부종 치료의 체계적 문헌고찰 혹은 메타분석 연구는 없었으며 유사한 연구로는 중국 馮建軍¹⁷의 당뇨병성황반수종의 중서연합 레이저치료에 대한 메타분석 한 편과 한국의 강태규¹⁶ 등에 의한 망막정맥폐쇄증의 한약치료 임상연구에 대한 중국논문 중심의 문헌고찰 한 편이 존재한다. 한의학적 치료법의 효과와 관련하여서는 한국의 김지현¹⁵ 등에 의해 수행된 망막분지정맥폐쇄로 유발된 황반부종 치험 1례가 있는데 한의학적 중재로 침, 뜸, 한약 세가지로 설정하여 유의한 효과를 얻었으나 단순 증례 보고에 그쳐 후속연구나 대규모 RCT 연구에 대한 아쉬움이 남는다. 중국에서는 한약에 대한 연구가 대다수를 차지했고 유의미한

침 치료 중재 연구는 周宏宇¹⁸등의 Ranibizumab 주입술 후 재발성 황반부종에 대한 침 치료 1편이 존재했으며 대부분의 연구들이 치료군에 한의학적 중재만을 사용하기보다는 양방학적 중재를 함께 적용하였다.

앞서 언급한 황반부종의 원인들 중 특히 당뇨병과 망막정맥폐쇄에서 황반부종이 동반되는 경우가 빈번하기 때문에 실제 임상연구에서는 황반부종에 대한 단일 보고보다 ‘당뇨병성 황반부종’과 ‘망막정맥폐쇄에 동반된 황반부종’에 대한 치료연구가 많다. 그러나 아직 안과질환 특히 황반에 대한 한의학계의 관심은 미미한 수준이며 기존의 연구들을 체계적으로 평가하고 종합적으로 정리한 연구는 없었다.

본 연구에서는 최근 20년간 국내외에서 발표된 임상 논문을 대상으로 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통하여 황반부종의 한의학적 치료의 안정성과 유효성을 평가하고 중재에 사용된 한약 구성 본초와 혈자리들을 정리하여 차후에 이어질 연구들의 기초자료를 마련하고자 하였다.

OBJECTIVES

본 논문에서는 황반부종에 대한 한약 및 침 치료 중재는 안전한가?라는 질문에 대한 답을 구하기 위하여 체계적 문헌고찰과 메타분석을 통해 침과 한약 치료의 효과와 안전성을 살펴보고자 하였다.

본 연구의 세부 목표는 다음과 같다..

1. 황반부종에 대하여 침 또는 한약을 치료 중재로 사용한 무작위 대조군 연구 문헌들 중 신뢰할 수 있는 결과 자료를 보고하고 있는 연구들을 선별한다.
2. 선별된 연구 문헌들로부터 중재 방법, 치료 기간, 한의학적 변증, 중재 결과, 부작용 여부 등의 데이터를 추출하여 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 수행한다.
3. 체계적 문헌고찰과 메타분석의 결과를 살펴 황반부종의 치료에 침과 한약을 중재로 사용했을 시 효과와 안전성을 평가한다.

II. MATERIALS AND METHODS

1. 연구대상

황반부종 진단을 받은 환자들에게 한약 및 침 치료효과를 연구한 국내외 한의학 논문을 대상으로 PICO-SD(Patient, Intervention, Comparison, Outcomes-Study design)를 적용하였다. 메타분석의 연구대상(P)은 황반부종 진단을 받은 자, 중재(I)로는 침이나 한약의 단독치료 또는 양방학적 치료법과의 연합치료, 비교중재(C)는 양방학적 치료법, 결과(O)는 비교가 가능한 임상결과를 얻었거나 측정이 가능한 객관적인 지표가 있는 문헌으로 연구유형(SD)는 무작위 대조군 연구(randomized controlled trials, RCT)로 설정하였다.

2. 데이터 베이스 선택 및 검색

온라인 검색을 기반으로 한국문헌은 학술정보연구서비스(RISS), 한국의학 논문데이터베이스(KMBASE), 한국전통지식포탈(KTKP), 중국문헌은 Wanfang Data(万方数据)를 이용하고, 영어 문헌 검색을 위해 Pubmed Central Journals, Cochrane Library(CENTRAL), Google scholar 의 3 개 전자데이터베이스를 추가하여 총 7 개의 검색원에서 검색을 시행하였다. 논문 검색시 한국어, 중국어, 영어로 언어제한을 두었으며 2000 년 이후 발표된 논문을 대상으로 검색하였다. 검색어는 ‘黄斑水肿’, ‘황반부종’, ‘Macular Edema’ 에 ‘中药’, ‘针’,

‘針灸’, ‘한의학’, ‘한약’, ‘침 치료’, ‘acupuncture’, ‘Traditional Chinese Medicine(TCM)’ 과 ‘herbal medicine’ 을 사용하였다. 검색 키워드들은 각 검색엔진의 특성에 맞게 조합하여 2020년 7월 23일부터 7월 25일까지 검색을 시행하였고 2020년 8월 29일 추가 검색하여 최근 문헌을 확인하였다.

3. 문헌선별

일차적으로 검색된 문헌을 취합하여 중복된 문헌을 우선 제외하였고, 제목과 초록 분석을 통해 2차 선별을 하였으며 3차 선별은 전문을 검토하여 선정하였다. 선정기준은 병리학적 진단기준에 따라 황반부종 진단을 받은 환자를 대상으로 한약이나 침을 중재로 사용하고, 양방학적 치료 기술을 비교중재로 한 무작위대조군연구(Randomized controlled trial, RCT)로 지정하였다. 또한 치료군의 중재에 양방학적 기술을 동반 사용하여 황반부종 환자를 치료한 연구를 포함하였다. 즉, 한약 단독군과 한약과 양방시술 병용군을 비교한 연구, 한약 단독군과 양방시술 단독군을 비교한 연구, 침 단독군과 침과 양방시술 병용군을 비교한 연구 혹은 침 단독군과 양방시술 단독군을 비교한 연구를 대상으로 선정하였으며 한약의 제형에는 제한을 두지 않았다. 황반부종을 대상으로 하지 않은 연구, 비무작위 대조 연구, 선행 연구, 동물실험, 원문을 구할 수 없는 연구, 간호학 연구 논문, 한국어와 영어 및 중국어를 사용하지 않은 연구, 중복연구 등을 배제하였다. 결과변수로는 다음 중 적어도 두개를

사용한 연구를 포함하였다. (1) 유효율 (2) 치료 이전과 이후의 시력에 대한 객관적 측정지표 (3) 치료 이전과 이후의 황반부종에 대한 객관적 측정지표 (4)이상반응

4. 데이터 추출

먼저 무작위로 3편의 문헌을 확인하여 자료를 추출한 뒤 필요한 범위를 확정하였다. 무작위로 선정된 문헌의 전문을 확보하여 연구정보(저자, 출판년도), 연구국가, 연구대상(총 참여대상수, 대조군과 치료군 각각의 대상수), 진단명, 비교중재(대조군 및 치료군의 치료방법, 병용치료여부), 중재기간, 평가지표, 치료결과, 이상반응 여부 등의 데이터를 추출하였다. 평가지표에는 P값을 포함하였고 한의학적 변증을 시행했는지의 여부와 한약의 구성 및 혈자리에 대한 데이터도 추가로 추출하였다.

5. 비뚤림 위험 평가

최종 선정된 논문들은 Cochrane의 RoB 2 (Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials)를 사용하여 ‘무작위 배정순서 생성(random sequence generation)’, ‘배정순서 은폐(allocation concealment)’, ‘연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel)’, ‘결과평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment)’, ‘불충분한 결과자료(incomplete outcome data)’,

‘선택적 보고(selective reporting)’ 및 ‘그 외 비뒤림(other bias)’의 7가지 항목에 대하여 평가하였다.

6. 요약 측정치 및 자료 분석

결과의 합성과 분석은 Review Manager(RevMan) 5.4를 이용하였다. 치료 전후 최대 교정시력(best-corrected visual acuity, BCVA)과 망막두께(macular thickness)와 같은 연속형 자료는 평균차(mean difference, MD) 또는 표준화된 평균차(standardized mean difference, SMD)를 95% 신뢰구간(confidence intervals, CI)과 함께 표시하였고, 이분형 자료에 속하는 총 유효율(total effective rate)은 상대위험도(risk ratio)와 양측 95% 신뢰구간(CI)을 함께 나타내었다. 이질성 검사는 Higgin's I^2 statistics를 이용하여 그래프와 함께 통계적 검정을 시행하였다.

III. RESULTS

1. 연구 문헌의 선별

7 개의 데이터베이스로부터 검색을 통해 Pubmed Central(n=856), Cochrane Library(n=8), Google scholar(n=373), RISS(n=7), KTKP(n=2), KMBASE(n=241), Wanfang(n=432)등 총 1919 편의 논문이 검색되었다. 1 차로 중복된 논문(n=1036)을 제외한 884 편을 선별하였다.

1 차 선별된 논문의 제목과 초록을 검토하여 동물실험(n=5), 황반부종과 관련이 없는 논문(n=540), RCT가 아닌 논문(n=26) 한국어나 영어 또는 중국어가 아닌 다른 언어로 된 논문(n=3)과 2 차 중복 논문(n=182)을 제외하였다. 2 차 선별된 논문은 전문을 바탕으로 원문을 확보할 수 없는 논문(n=40), 간호논문(n=1), 결과 데이터가 누락된 논문(n=9), 불충분한 데이터를 보고한 논문(n=27), 중재로 한약만 사용한 논문(n=4), 반복 연구(n=5), 증례보고(n=6), 예비연구(n=6)를 제외한 최종 29 편의 체계적 고찰 대상 문헌을 선정하였다. (Fig. 1.)

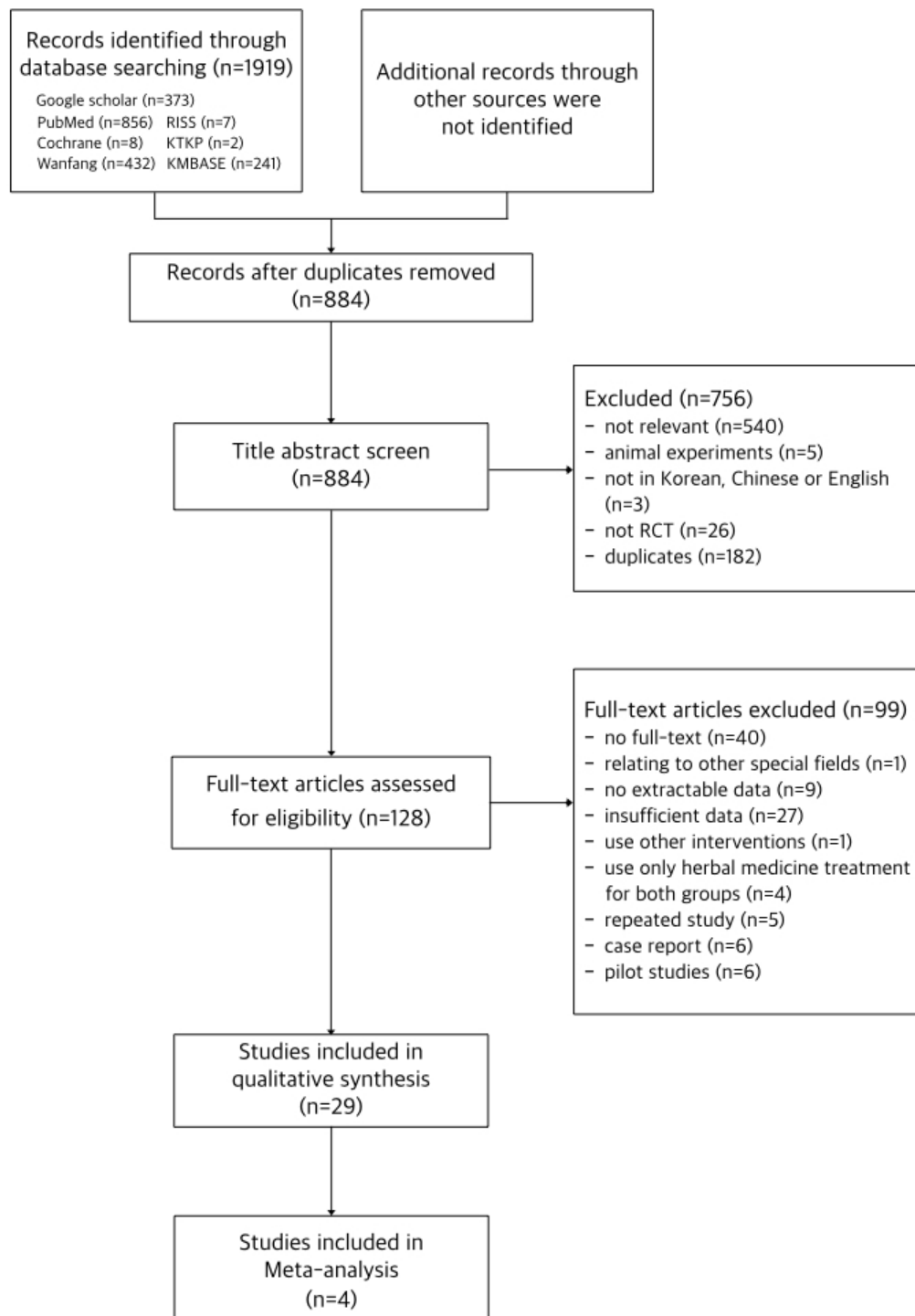


Figure 1. Flow chart of the trial selection process

2. 자료 분석

1) 연구설계

선정된 29 편의 연구는 모두 중국에서 시행된 RCT 연구로 논문은 중국어로 작성되어 있었다. 황반부종에 대한 한약과 양방 병합 치료군과 양방 치료 대조군의 비교 연구가 22 편¹⁹⁻⁴⁰으로 가장 높은 빈도를 차지했으며, 한약 단독 치료군과 양방 치료 대조군의 비교 연구가 5 편⁴¹⁻⁴⁵, 침 치료와 한약 치료 그리고 양방의 세가지 병용 치료군과 양방 치료 대조군의 비교 연구 1 편⁴⁶, 침 단독 치료군과 양방 치료군을 비교한 연구가 1 편⁴⁷ 있었다. (Table 1.)

2) 연구 대상

연구 대상자 수는 30 명부터 146 명으로 평균 69.24 명이었다. 연구에 참여한 안(眼) 수는 전체 2579 眼, 치료군 1302 眼, 대조군 1289 眼으로 평균 99.6 眼 이었다. 병리학적 진단을 기준으로 당뇨병성 황반부종(diabetic macular edema, DME)을 진단받은 환자를 대상으로 한 연구가 18 편, 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion, RVO)로 인한 황반부종 환자를 대상으로 한 연구가 5 편, 망막정맥분지폐쇄성(branch retinal vein occlusion, BRVO) 황반부종을 진단받은 환자를 대상으로 한 연구가 2 편, 구체적인 원인을 밝히지 않은 황반부종 (macular edema, ME) 환자를 대상으로 한 연구가 2 편, 낭포성 황반부종(cystoid

macular edema, CME) 환자를 대상으로 한 연구가 1 편, Ranibizumab 주입술 후 재발된 황반부종 환자를 대상으로 한 연구가 1 편이었다.

Table 1. Summary of included studies

Ref. First Author (Year)	Sample size (number of eyes)			Experimental group		Control group		Treatment duration (months)	Outcome measurement		Result		Adverse effect	
	Total	E	C	Diagnosis	Intervention	Diagnosis	Intervention		Visual acuity	Macular thickness	Visual acuity	Macular thickness		
Herbal medicine + western procedure combined vs Western procedure (n=22)														
Liáng ¹⁹ (2008)	42 (55)	NR (28)	NR (27)	阴阳失调	活血利水方 (bid) + YAG laser Photocoagulation	ME of DR	YAG laser Photocoagulation	1~2	International Standard Eye Chart 1) Increase : ↑ 2 rows 2) Decrease : ↓ 2 rows 3) No Changes : ↑ 1 row	FFA 1) ≥ 50% : ↓ edema 2) < 50% : no changes	E 1) 8 2) 6 3) 13 C 1) 18 2) 4 3) 6	E 1) 22 2) 6 C 1) 10 2) 17	NR	
											P = 0.030 < 0.05		P = 0.003 < 0.05	
Liu ²⁰ (2008)	47 (82)	23 (39)	24 (43)	脾失运化	健脾利水方 (bid) + Grid pattern Photocoagulation	DME	Grid pattern Photocoagulation	1	NR 1) Markedly effective : ↑ 3 rows 2) Effective : ↑ 2-3 rows 3) Invalid : no changes	NR 1) Markedly effective : ME disappeared 2) Effective : ↓ ME 3) Invalid : no changes or edema increased	E 1) 15 2) 20 3) 4 C 1) 8 2) 24 3) 11	E 1) 20 2) 15 3) 4 C 1) 12 2) 20 3) 11	NR	
											P < 0.05		P < 0.05	
Yu ²¹ (2008)	60 (98)	30 (50)	30 (48)	虚致瘀 痰瘀互结 阻闭目络	糖明汤 (bid) + Krypton Yellow Laser	DME	Krypton Yellow Laser	1	NR 1) Markedly effective : ↑ 3 rows 2) Effective : ± 2 rows 3) Invalid : No changes or decrease	OCT, FFA 1) Markedly effective : ↓ ME or loss of leakage at retina 2) Effective : decrease ME or ↓ leakage at retina	E 1) 15 2) 12 3) 3 C 1) 12 2) 13 3) 5	E 1) 22 2) 20 3) 7 C 1) 16 2) 18 3) 14	NR	
											P < 0.05		P < 0.05	

Wang ²² (2009)	80 (151)	40 (73)	40 (78)	脾失运化 脾虚水停	健脾利水 方 (bid) + Argon laser macular Photocoagulation	DME	Argon laser macular photocoagulation	1	NR	NR	E	1) 28 2) 28 3) 4	E	1) 23 2) 42 3) 8	NR				
									1) Markedly effective : ↑3 rows	1) Markedly effective: ME disappeared						C	1) 14 2) 44 3) 20	C	1) 10 2) 47 3) 21
									2) Effective : ↑2-3 rows	2) Effective : ↓ME or loss of leakage at retina									
3) Invalid : No changes	3) Invalid : no changes or ↑ME																		
Zhang ²³ (2010)	102 (102)	46 (46)	56 (56)	肝脾肾 功能失调	黄斑消肿 汤 (bid) + Krypton Yellow grid Laser	ME with RVO	Krypton Yellow grid Laser	1	NR	OCT	E	1) 17 2) 36 3) 3	E	1) 15 2) 37 3) 4	NR				
									1) Markedly effective : ↑3 rows	1) Markedly effective : ME disappears						C	1) 14 2) 23 3) 9	C	1) 7 2) 30 3) 9
									2) Effective : ↑2-3 rows	2) Effective : ↓ME									
3) Invalid : No changes	3) Invalid : no changes or ↑ME																		
Xu ²⁴ (2011)	146 (160)	73 (81)	73 (79)	脾虚湿	TCM decoction (bid) + IVTA	ME	IVTA	2	International Standard Eye Chart	OCT	E	1) 47 2) 31 3) 3	E	B: 488.28±158.39 A: 241.31±82.46	E) 5 cases of lose to f/w, 9 cases of recurrence				
									1) Markedly effective 2) Effective 3) Invalid	Scan CST. : compare before and after treatment						C	1) 34 2) 38 3) 7	C	B: 490.36±169.57 A: 257.92±101.28
Yu ²⁵ (2012)	68 (132)	35 (68)	33 (64)	脾失运化	TCM decoction: (bid) + Argon green laser photocoagulation	DME	Argon green laser photocoagulation	6	NR	OCT	E	1) 20 2) 42 3) 6	E	1) 22 2) 39 3) 7	NR				
									1) Markedly Effective : ↑3 rows	1) Improved (decreased) : thickness \geq 2/3						C	1) 9 2) 40 3) 15	C	1) 11 2) 33 3) 20
									2) Effective : ↑1-3 rows	2) Relieve : thickness > 2/3									
3) Invalid : ↓VA	3) Invalid : no changes or ↓thickness																		

Zhu ²⁶ (2013)	58 (76)	30 (38)	28 (38)	视瞻有色 (气阴两虚, 血瘀阻络)	益气活血 利水方 (bid) + IVIL	DME	IVIL (1/month)	3	Eyesight test	OCT	E B: 1.04±0.39 A: 0.59±0.30	E B: 538.5±149.3 A: 274.8±109.8	E: None C: 3 cases of Subconjunctiva 1 hemorrhage after IVIL but bleeding is gradually absorbed after few days
									1) Improve : ↑2 rows 2) Invalid : ↓2 rows, ↓ VA or no changes *visual acuity results are converted into the LogMAR form	1) Improve : ↓ME or disappeared 2) Invalid : no changes			
									P<0.05	P<0.05			
Cao ²⁷ (2014)	60	30	30	NR	五苓散 + IVTA	DME	IVTA	NR	International Standard Eye Chart	OCT	E 1) 23 2) 15 3) 1	E B: 319.88±42.93 A: 267.94±38.73	E: 1 case of ↑ IOP C: 1 case of ↑ IOP *intraocular pressure returned to normal after timolol eye drops
									1) Markedly Effective : ↑2 rows 2) Effective : ↑1 row 3) Invalid : ↓2 rows	Scan CST. : compare before and after treatment			
									P<0.05	P<0.05			
Ou ²⁸ (2014)	50 (61)	25 (31)	25 (30)	视瞻昏渺 气阴两虚	益气活血 利水汤 (bid) + IVTA	CME	IVTA	3 (Some cases were treated for 6 months)	Eyesight test	OCT	E 1) 31 2) 26 3) 5	E B: 257±43 A: 164±32	NR
									1) Markedly effective : ↑4 rows 2) Effective : ↑1 row 3) Invalid : ↓2 rows	1) Markedly effective : ME disappeared 2) Effective : ↓ME ≥ 20% 3) Invalid : no changes			
									P<0.05	P<0.05			
Zou ²⁹ (2014)	65	33	32	脾气虚弱 健运失司	活血健脾 利水方 (bid) + Laser photocoa- gulation	DME	Laser Photocoa- gulation + Placebo granules (bid)	2	5m logarithmic visual acuity chart	OCT	E 1) 6 2) 16 3) 11	E B: 383.3±23.4 A: 287.4±24.3	AEs: NR *dropout (5 cases):70->65 1) 2 cases d/t rarely took drugs on time during the observation period 2) 3 cases d/t lost to follow-up
									1) Markedly effective : ↑2 rows 2) Effective : ↑1 row 3) Invalid : ↑ less than 1row	Scan CST. : compare before and after treatment			
									P<0.05	P=0.03 <0.05			

Liu ³⁰ (2016)	94 (117)	47 (59)	47 (58)	脾失健运	TCM decoction: (bid) + Retinal laser Photocoagulation	ME caused by RVO	Retinal laser Photocoagulation	1	Standard logarithmic eye chart	OCT	E	1) 14 2) 36 3) 9	E	B: 674.93±30.41 A: 253.64±25.39	NR
									1) ≤4.3 2) 4.3~4.7 3) ≥4.3	Scan CST: : compare before and after treatment	C	1) 19 2) 35 3) 4	C	B: 680.63±28.72 A: 287.31±24.20	
									P<0.05		P<0.05				
Tao ³¹ (2016)	60 (60)	30 (30)	30 (30)	气滞血瘀 肝阳上亢	TCM decoction: (bid: 200ml/ea) + Intravitreal injection of Ranibizumab : 1/month	BRVO related ME	IVIL (Lucentis): 1/month + Laser photocoagulation : 1/month	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.13±0.02 A: 0.49±0.05	E	B: 614±215 A: 253±44	No AEs
									compare BCVA before and after treatment	Scan CMT (≥250μm) compare before and after treatment	C	B: 0.14±0.03 A: 0.42±0.05	C	B: 601±140 A: 326±69	
									P<0.05		P<0.05				
Zou ³² (2016)	51 (51)	25 (25)	26 (26)	NR	行气活血健 脾利水方 (bid) + Laser photocoagulation + IVIL	DME	Laser photocoagulation and IVIL (0.075 mL) + Placebo granules	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	1) 11 2) 4 3) 10	E	B: 409.3±25.1 A: 292.4±21.6	No AEs
									1) improve : ≥ 2 rows ↑ 2) impaired : ≤ 2 rows ↑ 3) unchanges : no chages or less than 2 rows	Scan CMT compare before and after treatment	C	1) 13 2) 7 3) 6	C	B: 397.2±24.3 A: 336.1±23.1	
									P=0.343>0.05		P<0.05				
Kou ³³ (2016)	68 (118)	33 (59)	35 (59)	气阴两虚	黄斑 2 号方 (bid) + Grid photocoagulation	DME	Grid Photocoagulation	3	International Standard Eye chart	OCT	E	1) 18 2) 33 3) 8	E	B: 444.53±102.50 A: 274.78±84.48	NR
									1) Effective : ≥ 2 rows ↑ 2) Stable : no cahnges, ≥1 row ↑ 3) Invalid: ≤2 rows ↓	Scan CMT compare before and after treatment	C	1) 15 2) 32 3) 12	C	B: 433.51±100.87 A: 315.92±73.12	
									P>0.05		P<0.05				

Zheng ³⁴ (2017)	63 (93)	30 (45)	33 (48)	脾失运化	TCM decoction (bid) + Subliminal micropulse laser + Calcium dobesilate	DME	Subliminal micropulse laser + Calcium dobesilate	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.45±0.18 A: 0.56±0.11	E	B: 401.00±106.29 A: 269.53±59.85	NR
									compare BCVA before and after treatment	Scan CMT. compare before and after treatment	C	B: 0.43±0.15 A: 0.50±0.12	C	B: 390.80±98.72 A: 302.80±55.32	
									P<0.05		P<0.05				
Ye ³⁵ (2017)	84	42	42	脾虚失运化	TCM decoction: (bid, 2wk/mo) + Laser photocoagulation	DME	laser photocoagulation	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	1) 32 2) 9 3) 1	NR	NR	
									1) Markedly Effective : ↑ 2 rows 2) Effective : improvement 3) Invalid : No improvement or declined	NR	C	1) 24 2) 10 3) 8			
									P<0.05		P<0.05				
Yao ³⁶ (2017)	82 (90)	42 (45)	40 (45)	脾失运化 湿浊不化	培土消水方 (bid) + IVIL + retinal laser surgery	ME caused by RVO	IVIL + retinal laser surgery	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 1.14±0.56 A: 0.22±0.24	E	B: 626.2±142.2 A: 295.1±35.1	No Aes (3 cases of Dropout in E group)
									compare BCVA before and after treatment	Scan CMT. compare before and after treatment	C	B: 1.11±0.28 A: 0.72±0.31	C	B: 614.5±150.1 A: 387.2±105.3	
									P<0.05		P<0.05				
Feng ³⁷ (2018)	104 (104)	52 (52)	52 (52)	脾气虚弱 失其健运	益气活血汤 (bid) + IVTA + 532 laser	ME secondary to BRVO	IVTA + 532 laser	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.14 ± 0.04 A: 0.48 ± 0.07	E	B: 612.53 ± 84.87 A: 258.22 ± 42.10	N
									1) Cure : recovered or ≥4 rows ↑ 2) Markedly effective: ≥3 rows ↑ 3) Effective : ≥2 rows ↑ 4) Invalid : <2 rows ↓ or no changes	1) Cure : in norman rage 2) Markedly effective: macular thickness ≥50% 3) Effective: 25% ≤ macular thickness <50% 4) Invalid: macular thickness <20% ↓	C	B: 0.13 ± 0.03 A: 0.40 ± 0.06	C	B: 598.41 ± 80.69 A: 303.46 ± 61.85	
									P<0.05		P<0.05				

Zeng ³⁸ (2019)	60 (71)	30 (36)	30 (35)	气阴两虚	益气养阴活血利水方 (bid) + IVTA (once per month, 3 times in total)	DME	IVTA (once per month, 3 times in total)	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.34±0.22 A: 0.72±0.26	E	B: 425.48±107.53 A: 279.17±83.73	1) IOP ≥ 21 mmHg (P<0.05) E: 6 cases, C: 14 cases *IOP returned to normal after timolol eye drops 2) No AEs of cataracts, endophthalmitis, vitreous hemorrhage, retinal detachment in both groups
									check and compare BCVA during treatment and f/u 1,2, 5 months	Scan the macular area 6 mmx6 mm during treatment and f/u	C	B: 0.36±0.23 A: 0.51±0.25	C	B: 436.14±115.28 A: 370.71±92.83	
									P<0.01		P<0.05				
Su ³⁹ (2019)	51 (51)	28 (28)	23 (23)	血热灼津成瘀 (虚, 热, 瘀)	和营利水方 (bid) + IVTA (2mg)	ME secondary to RVO	IVTA (2mg)	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.87±0.17 A: 0.63±0.14	E	B: 780.68±52.86 A: 494.71±54.51	NR
									visual acuity results are converted into the LogMAR form	Scan CRT. compare before and after treatment	C	B: 0.85±0.20 A: 0.72±0.17	C	B: 764.65±56.94 A: 555.09±57.40	
									P<0.05		P<0.05				
Wang ⁴⁰ (2020)	90 (118)	45 (60)	45 (58)	气阴两虚瘀血阻络	益气养阴活血利水汤 (bid) + IVTA	DME	IVTA	3	NR	NR	E	B: 0.35±0.02 A: 0.62±0.05	E	B: 423.33±22.34 A: 329.39±25.44	1) ↑ IOP E: 3 cases C: 2 cases *IOP returned to normal after timolol eye drops 2) No serious adverse reactions such as vitreous hemorrhage and endophthalmitis occurred in both groups during treatment
											C	B: 0.36±0.05 A: 0.48±0.03	C	B: 424.30±19.93 A: 258.34±19.28	
											P<0.05		P<0.05		
Herbal medicine vs Western procedure (n=5)															
Zhan ⁴¹ (2008)	30 (50)	14 (24)	16 (26)	气虚血瘀痰	益气活血利湿汤 (bid)	DME	IVTA	1	Eyesight test	OCT	E	B: 0.1±0.08 A: 0.5±0.14*	E	B: 498±205 A: 260±90	E: None C: Pseudo-endophthalmitis occurred after 3 days of procedure, naturally recovered 5 days later.
									compare BCVA before and after treatment	Scan CST and compare before and after treatment	C	B: 0.1±0.06 A: 0.4±0.18	C	B: 480±212 A: 341±130	
									* P<0.05		P<0.01				

Zhang ⁴² (2014)	50 (94)	29 (54)	21 (40)	脾胃湿 气阴两虚	五苓散加味 方 (bid)	DME	retrobulbar injection of TA, 1 time	1	Eyesight test	OCT	E	B: 0.53±0.27 A: 0.61±0.17	E	B: 366±123 A: 282±76	NR
									compare BCVA before and after treatment	Scan CST and compare before and after treatment	C	B: 0.54±0.26 A: 0.62±0.21	C	B: 385±127 A: 295±68	
									P>0.05		P>0.05				
Liang ⁴³ (2015)	50 (96)	25 (48)	25 (48)	NR	加味四苓散: 1剂 (bid)	DME	Peribulbar injection of TA	1	NR	OCT	NR	NR	E	B: 534±113 A: 373±128	NR
										Scan CST and compare before and after treatment			C	B: 539±108 A: 384±116	
										P>0.05					
Gao ⁴⁴ (2015)	60 (60)	30 (30)	30 (30)	气虚血瘀	益气活血汤: 1剂 (bid)	ME secondary to RVO	IVTA (40mg:1ml)	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	1) 15 2) 6 3) 9	E	B: 588±179 A: 361±147	E: No AEs C: 1 case of ↑ IOP (intraocular pressure returned to normal after eye drops)
									1) Markedly Effective : ↑2 rows 2) Effective : ↑1 row 3) Invalid : ↓2 rows	Scan the macular area 6 mmx6 mm and compare before and after treatment	C	1) 4 2) 14 3) 12	C	B: 672±227 A: 445±175	
									P<0.05		P<0.05				
Zhang ⁴⁵ (2016)	80 (73)	40 (36)	40 (37)	NR	五苓散加味 方: 1剂 (bid)	ME	IVTA (0.5ml/20mg)	1	International Standard Eye Chart	OCT	E	B: 0.54±0.31 A: 0.62±0.11	E	B: 371±121 A: 281±50	certain adverse reactions and toxic side effects in TA treatment, which leads to other diseases.
									1) improve : ↑2 rows 2) impaired : ↓2 rows 3) stable : ↑1 row	Scan CST and compare before and after treatment	C	B: 0.53±0.29 A: 0.63±0.17	C	B: 379±126 A: 296±66	
									P>0.05		P>0.05				

Herbal medicine + acupuncture combined vs Western procedure (n=1)															
Qin ⁴⁶ (2011)	60 (102)	30 (54)	30 (48)	气阴两虚 肝肾不足 瘀血闭阻 眼目脉络	消朦灵方 (bid) + Abdominal acupuncture: (1 set) 1time/d cont. for 1 wk (after 1st set) 2times/wk, 3 sets + Retinal laser photocoagu- lation	DME	Retinal laser Photocoagu- lation	3	International Standard Eye Chart	OCT	E	1) 30 2) 17 3) 7	E	B: 321±118.6 A: 242±106.4	NR
									1) Markedly Effective : ≥ 2 rows ↑	: ↓ retinal thickness of the macular area	C	1) 17 2) 23 3) 8	C	B: 339±108.3 A: 289±116.4	
									2) Effective : ≥ 1 ↑ 3) Invalid : no chages or decreased	: ↓ retinal thickness of the macular area 3) Invalid : ↑ retinal thickness of the macular area	P<0.05		P<0.05		
Acupuncture vs Western procedure (n=1)															
Zhou ⁴⁷ (2017)	93 (117)	47 (58)	46 (59)	NR	Acupuncture: 5 times/wk	recurrent ME after IVIL	IVIL (0.05 mL)	NR	NR	OCT	E	B: 0.58±0.09 A: 0.82±0.15	E	1) 30 2) 16 3) 1	NR
										thickness of the retina within 1mm of the fovea. 1) disappeared 2) reduced 3) No Changes /aggravated	C	B: 0.57±0.10 A: 0.71±0.08	C	1) 22 2) 9 3) 37	
										P>0.05		P<0.01			

*NR: Not reported. * E: Experimental group, C: Control group. *ME: Macular edema, CME: Cystoid macular edema, DME: Diabetic macular edema, RVO: Retinal vein occlusion, CME: Cystoid macular edema, BRVO: Branch retinal vein occlusion. *IVTA: Intravitreal triamcinolone acetone, IVIL: intravitreal injection of Ranibizumab. * BCVA: Best Corrected Visual Acuity, CST: Central subfield thickness, CMT: Central macular thickness, IOP: Intraocular pressure, OCT: Optical Coherence Tomography, CRT: Central retinal thickness

3) 치료 중재

29 편의 논문 중 병용 치료에 한약을 중재로 사용한 연구는 27 편이었으며, 침을 중재로 사용한 논문은 2 편이었다. 한약을 중재로 사용한 연구 중 한약 단독 치료는 5 편이었고 22 편은 모두 한약과 양방적 기술을 병용하여 중재에 적용하였다. 침과 한약을 병용 치료에 동시 적용한 연구 1 편, 침 치료만 단독으로 사용한 연구가 1 편이었다. 한약 치료를 중재로 사용한 연구 중에는 환자의 증상에 따라 기본처방에 약재를 가감한 연구도 있었으나, 본 연구에서는 각 연구에서 사용된 기본처방과 그 처방에 대한 구성 약재만을 분석하였다. 또한 침 치료를 치료 중재로 사용한 연구는 사용된 혈위를 분석하였다.

한약 처방의 경우 구체적인 방제명을 언급하지 않은 연구가 6 편으로 가장 많았고, 益气活血利水方, 健脾利水方, 益气养阴活血利水方, 益气活血汤, 五苓散加味方을 사용한 연구가 각 2 편이었고, 益气活血利湿汤, 活血利水方, 糖明汤, 黄斑消肿汤, 五苓散, 活血健脾利水方, 行气活血健脾利水方, 黄斑 2 号方, 培土消水方, 和营利水方, 消朦灵方加味四苓散을 사용한 연구가 각 1 편씩 있었다. 한의학적 변증을 처방의 선별에 사용한 문헌은 24 건으로 脾失运化가 9 회로 가장 많이 언급되었으며 陰陽兩虛는 8 회 언급되었다. 한약 복용 횟수를 언급한 논문은 26 편이었으며 모두 하루 두 번 복용하였다.(Table 2.)

Table 2. Composition of herbal medicine according to Traditional Chinese Medicine diagnosis

Study ID	TCM Diagnosis	Herbal formula
梁俊芳 (2008)	阴阳失调 (诸湿肿满皆属于脾)	活血利水方: bid 丹参, 川芎, 当归, 牛膝, 生地, 泽泻, 车前子, 猪茯苓, 柴胡
刘路 (2008)	脾失运化	健脾利水方: bid 太子参, 黄芪, 茯苓, 猪苓, 赤小豆, 泽泻, 石决明, 益母草
喻青 (2008)	虚致瘀 痰瘀互结 阻闭目络	糖明汤: bid 黄芪, 葛根, 丹参, 木贼草, 青箱子, 生地, 山药, 茯苓, 泽泻, 半夏, 当归, 三七, 密蒙花, 谷精草, 前草
王志英 (2009)	脾失运化 (脾虚水停)	健脾利水方: bid 太子参, 黄芪, 茯苓, 猪苓, 赤小豆, 泽泻, 益母草, 石决明
张沁霞 (2010)	肝脾肾 功能失调	黄斑消肿汤: bid 车前子, 三七(冲服), 苍术, 茯苓, 泽兰, 益母草, 川牛膝, 薏苡仁, 陈皮
徐艳 (2011)	脾虚湿	TCM decoction: bid 黄芪, 白术, 茯苓, 泽泻, 薏苡仁, 红花, 当归, 川芎, 桃仁, 决明子
余秀梅 (2012)	脾失运化	TCM decoction: bid 当归, 生白芍, 生地, 山药, 女贞子, 茯苓, 泽泻, 车前子, 炒当参, 炙黄芪, 桃仁, 丹参, 葛根, 夏枯草, 杞子
朱晶 (2013)	视瞻有色 (气阴两虚, 血瘀阻络)	益气活血利水方: bid 生黄芪, 姜黄, 茜草, 生地, 玄参, 茯苓, 泽泻, 丹参, 鸡血藤, 赤芍, 川芎, 当归
曹雪艳 (2014)	NR	五苓散 白术, 泽泻, 猪苓, 茯苓, 桂枝
欧阳丽 (2014)	视瞻昏渺 气阴两虚	益气活血利水汤: bid 黄芪, 党参, 当归, 川芎, 赤芍, 丹参, 牛膝, 茯苓, 白术, 猪苓, 泽泻, 桂枝, 夏枯草
邹红 (2014)	脾气虚弱 健运失司	活血健脾利水方: bid 黄芪, 当归, 生地, 桃仁, 红花, 赤芍, 枳壳, 川芎, 香附, 茯苓, 白术, 薏苡仁
刘芳 (2016)	脾失健运	TCM decoction: bid 丹参, 当归, 赤芍, 桃仁, 红花, 川芎, 甘草, 茯苓, 泽泻, 黄芪, 党参片, 白术
陶荣三 (2016)	气滞血瘀 肝阳上亢	TCM decoction: bid (200ml/ea) 黄芪, 白术, 当归, 丹参, 三七, 川芎, 水蛭, 地龙, 茯苓, 猪苓, 泽泻, 车前子, 泽兰, 益母草
邹红 (2016)	NR	行气活血健脾利水方: bid 黄芪, 当归, 生地, 桃仁, 红花, 赤芍, 枳壳, 川芎, 香附, 茯苓, 白术, 薏苡仁
寇馨云 (2016)	气阴两虚	黄斑 2 号方: bid 黄芪, 红参, 桂枝, 茯苓, 丹参, 三七, 地龙
郑瑜 (2017)	脾失运化	TCM decoction: bid 黄芪, 白术, 党参, 葛根, 蔓荆子, 白芍, 黄柏, 升麻, 炙甘草, 熟地黄, 当归, 枸杞子, 柴胡
叶群如 (2017)	脾虚失运化	TCM decoction: bid, 2wk/mo 茯苓, 泽泻, 白术, 白芍, 桔梗, 当归, 莲子, 黄芩, 川芎, 红花, 太子参, 薏苡仁
姚月蓉 (2017)	脾失运化 湿浊不化	培土消水方: bid 党参, 黄芪, 白术, 猪苓, 茯苓, 泽泻, 桂枝, 枳壳, 半夏, 甘草, 三七, 红花
冯宝平 (2018)	脾气虚弱 失其健运	益气活血汤: bid 党参, 茯苓, 白术, 红花, 桃仁, 川芎, 当归, 赤芍, 生地, 泽泻, 柴胡, 甘草
曾志成 (2019)	气阴两虚	益气养阴活血利水方: bid 黄芪, 生地, 黄精, 葛根, 蛭蟥, 蒲黄, 墨旱莲, 益母草, 茯苓, 车前子, 泽泻, 川芎
苏晶 (2019)	血热灼津成瘀 (虚, 热, 瘀)	和营利水方: bid 生地, 当归, 玄参, 金银花, 蒲公英, 丹参, 丹皮, 葛根, 猪苓, 茯苓, 泽泻, 香附, 牛蒡子
王凤林 (2020)	气阴两虚 瘀血阻络	益气养阴活血利水汤: bid 川芎, 五味子, 麦冬, 猪苓, 益母草, 泽泻, 车前子, 山药, 黄芪, 生地, 丹参, 党参
詹育和 (2008)	气虚血瘀	益气活血利湿汤: bid 太子参, 黄芪, 当归, 川芎, 桃仁, 白术, 茯苓, 泽泻, 通草
张林平 (2014)	脾胃湿 气阴两虚	五苓散加味: bid 炒薏苡仁, 生黄芪, 白术, 生地, 茯苓, 猪苓, 桂枝
梁玉华 (2015)	NR	加味四苓散: bid 白术, 木通, 白茅根, 泽泻, 猪苓, 茯苓, 黄芪, 当归, 丹参
高颖 (2015)	气虚血瘀	益气活血汤: bid 桃仁, 红花, 当归, 川芎, 生地, 赤芍, 柴胡, 党参, 白术, 茯苓, 泽泻, 甘草
张艳伟 (2016)	NR	五苓散加味方: bid 炒薏苡仁, 生黄芪, 白术, 生地, 猪苓, 泽泻, 茯苓
秦霖 (2011)	气阴两虚 肝肾不足 瘀血闭阻	消膜灵方: bid 人参, 麦冬, 丹参, 赤芍, 密蒙花, 白蒺藜, 法半夏, 枳实, 五味子

한약에 쓰인 본초의 경우 茯苓가 총 25 회로 가장 많이 쓰였으며, 泽泻가 21 회, 黄芪 19 회, 当归 17 회, 白术 16 회, 川芎 14 회, 生地 13 회, 丹参 12 회, 猪苓 11 회, 桃仁, 红花, 赤芍이 각 8 회, 薏苡仁和 党参이 각 7 회, 车前子和 益母草 각 6 회, 三七 桂枝, 甘草가 각 5 회, 太子参, 葛根이 각 4 회, 牛膝, 柴胡, 半夏, 山药, 生白芍, 香附, 枳壳이 각 3 회, 石决明, 赤小豆, 密蒙花, 泽兰, 夏枯草, 玄参, 地龙, 红参, 五味子, 麦冬이 각 2 회, 通草, 车前草, 谷精草, 木贼草, 青箱子, 陈皮, 苍术, 决明子, 女贞子, 炒当参, 杞子, 葛根, 炙黄芪, 鸡血藤, 姜黄, 茜草, 白茅根, 木通, 柴胡, 水蛭, 枸杞子, 蔓荆子, 升麻, 黄柏, 熟地黄, 桔梗, 莲子, 黄芩, 黄精, 蒲黄, 蛭螬, 墨旱莲, 丹皮, 牛蒡子, 金银花, 蒲公英, 人参, 白蒺藜이 각 1 회씩 사용되었다.(Table 3.)

Table 3. Frequency of medicinal herbs in herbal decoction prescription

Frequency	Medicinal herbs
25	茯苓
21	泽泻
19	黄芪
17	当归
16	白术
14	川芎
13	生地
12	丹参
11	猪苓
8	桃仁, 红花, 赤芍
7	薏苡仁, 党参
6	车前子, 益母草
5	三七 桂枝, 甘草
4	太子参, 葛根
3	牛膝, 柴胡, 半夏, 山药, 生白芍, 香附, 枳壳
2	石决明, 赤小豆, 密蒙花, 泽兰, 夏枯草, 玄参, 地龙, 红参, 五味子, 麦冬
1	通草, 车前草, 谷精草, 木贼草, 青箱子, 陈皮, 苍术, 决明子, 女贞子, 炒当参, 杞子, 葛根, 炙黄芪, 鸡血藤, 姜黄, 茜草, 白茅根, 木通, 柴胡, 水蛭, 枸杞子, 蔓荆子, 升麻, 黄柏, 熟地黄, 桔梗, 莲子, 黄芩, 黄精, 蒲黄, 蛭螬, 墨旱莲, 丹皮, 牛蒡子, 金银花, 蒲公英, 人参, 白蒺藜

침 치료를 중재에 적용한 연구는 2 편이었으며 이 중 하나는 치료군에 침과 한약, 망막레이저술을 동시에 적용하였고 다른 하나는 침 치료만을 중재로 사용하였다. 각 연구에는 中脘(REN12), 下脘(REN10), 关元(REN4), 气海(REN6), 滑肉门(ST24), 外陵(ST26)의 조합과 风池(GB20), 睛明(BL1), 鱼腰(EX4), 丝竹空(TE23), 承泣(ST1), 瞳子髎(GB1)의 조합이 사용되었다.

4) 대조군

대조군은 레이저 단독 치료가 11 편, 항혈관내피성장인자(anti-VEGF) 안내강 주입술(intravitreal implant) 단독 치료가 13 편, 레이저와 항혈관내피성장인자 안내강 주입술 병용 치료를 적용한 대조군이 3 편, 위약과 레이저 병용 치료군이 1 편, 위약과 레이저 치료 그리고 항혈관내피성장인자 안내강 주입술을 동시에 적용한 대조군이 1 편이었다. 항혈관내피성장인자 안내강 주입술에는 IVIL(intravitreal injection of Ranibizumab)과 IVTA(intravitreal triamcinolone acetonide)이 사용되었다.

5) 평가지표

시력회복 정도를 측정하기 위한 시력검사 결과와 황반부종의 감소 정도를 측정하기 위한 황반두께 측정 결과를 평가지표로 사용하였다. 시력검사는 시표(eye chart)를

이용하여 중재 적용 전과 후를 측정하여 비교하였고 황반두께는 빛간섭단층촬영 (optical coherence tomography) 검사를 시행하여 치료 전과 후의 황반두께를 비교하였다. 시력 측정시 international standard eye chart 를 사용한 연구가 15 편 이었고, 측정 도구에 대하여 명시하지 않고 시력 측정을 수행한 연구가 10 편, LogMAR 시표를 이용한 연구가 3 편, 시력 측정을 하지 않은 연구가 1 편이었다. OCT 검사를 통한 황반두께의 치료 전후 비교를 수행한 연구는 24 편이었고 이 중 치료 후 호전 효과를 유효, 효과, 무효로 나누어 평가한 연구가 5 편, 치료 전과 후의 황반두께를 비교한 연구가 21 편 이었다. 이 외에도 황반두께 측정 지표 도구를 명시하지 않고 결과만 보고한 연구가 4 편, 형광안저조영술 (fluorescein fundus angiography, FFA)를 측정 지표로 사용한 연구가 1 편이었다.

6) 이상반응

치료 중재로 인한 이상반응 보고는 29 편의 연구 중 12 편에서 언급되었다. 한약과 양방시술 병용 중재 치료군과 양방시술 적용 치료군 연구에서 이상반응은 총 8 편에서 보고되었으며 이 중 3 편에서 대조군의 이상반응이 병용 중재군보다 많이 나타났고 1 편이 대조군과 치료군에서 각 1 건의 이상반응이 보고되었고 3 편의 연구에서 두 치료군 모두 이상반응이 없었음을 보고하였다. 한약 단독 중재 치료군과 양방시술 치료군을 비교한 연구 5 편 중 3 편에서 이상반응이 보고되었으며 모두 양방 치료군에서의 이상반응이 한약

치료군보다 많이 나타났다고 보고하였다. 침 치료 중재를 적용한 연구 2 편에서는 모두 이상반응에 대한 보고를 하지 않았다.

3. 비뚤림 위험 평가

무작위 대조 임상시험연구 29 편에 대하여 Cochrane's risk of bias(RoB) 도구를 이용한 비뚤림 위험 측정을 시행하였다. 무작위 배정순서 생성(random sequence generation) 항목은 대상군이 난수표, 컴퓨터를 이용한 난수 생성, 동전던지기, 카드나 봉투섞기, 주사위 던지기 등의 적절한 무작위 방법을 시행하여 중재를 배정받아야 비뚤림 위험을 '낮음' 으로 평가할 수 있는데, 난수표를 이용한 연구 1 편, 무작위 목록을 이용한 연구 1 편, 컴퓨터를 이용한 난수 생성을 적용한 연구 2 편, 봉투섞기를 이용한 연구 1 편, 저자의 이전 연구 조사를 통하여 무작위 대조군 분류 과정에 적절한 난수표법을 이용하였음이 확인된 연구 1 편을 'low risk'로 평가하였고 '무작위로 배정하였다.' 는 표현은 있으나 배정 방법에 대한 구체적인 언급이 없는 연구 23 편과 환자의 선호도에 따른 분류법을 사용한 연구 1 편을 'high risk'로 평가하였다.

배정순서 은폐(allocation concealment)는 무작위 배정순서 생성이 잘 이루어졌다고 해도 배정순서 은폐가 제대로 이루어지지 않으면 순서를 예측할 수 있게되어 비뚤림 위험성이 커지므로 비뚤림에서 중요한 요소이다. 난수표와 컴퓨터를 이용한 난수 생성, 무작위 목록법과 환자의 선호도에 따른 무작위

분류법을 이용한 연구, 배정순서 생성 방법에 대한 설명이 없는 연구는 배정순서가 은폐될 수 있는 방법을 사용하지 않았을 것이라고 판단하여 ‘high risk’로 평가하였고 봉투섞기와 무작위 목록법, 컴퓨터를 이용한 난수표를 이용한 논문은 그 방법에 대한 기술이 없어 ‘unclear risk’로 평가하였다.

연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림(blinding of participants and personnel)과 결과평가에 대한 눈가림(blinding of outcome assessment)은 어떤 중재를 받았는지에 대해 알 수 있는 위험을 줄임으로서 결과와 결과평가에 미치는 영향을 줄이는 것으로 눈가림이 제대로 시행되지 않으면 비교군의 기대 부족, 중재군 간의 다른 행동 등의 차이로 인해 연구 결과에 영향을 줄 수 있으므로 눈가림이 적절하게 시행되어야 한다. 이중맹검을 실시한 1 편의 연구를 제외한 28 편의 연구가 이 항목에 대한 언급이 없어 ‘unclear risk’로 평가되었다.

결과자료가 연구 중 탈락되거나, 분석 중 배제되는 경우 불충분한 결과자료 (incomplete outcome data)로 인하여 탈락 비뚤림이 높아지는데, 부적절한 방법으로 결측치를 대체한 연구 1 편은 ‘high risk’, 배제/탈락에 대한 보고 및 결과 자료가 불충분한 연구 5 편을 제외한 나머지 23 편은 결측치가 없거나 결측치가 있더라도 사유가 명시되고 결과치에 영향을 미치지 않는다고 판단하여 ‘low risk’로 평가하였다.

선택적보고(selective reporting)는 논문에서 일부 결과를 선택적으로 누락하거나, 결과 중 일부 데이터만 선택하거나, 동일한 자료를 이용해 일부 분석만을

보고하는 경우 발생하는 보고 비뚤림에 대한 항목으로 사전에 정하지 않은 항목을 보고한 연구 2 편과 당연히 보고되어야 하는 핵심 결과에 대한 보고가 없는 연구 1 편은 ‘high risk’로 평가하였고 비뚤림 위험의 높고 낮음을 판단하기 위한 정보가 충분하지 않은 연구 17 편은 ‘unclear risk’, 프로토콜이 존재하고 사전에 정해진 방법대로 분석이 행해진 연구와 프로토콜이 없더라도 사전에 계획된 것을 포함한 모든 결과를 보고한 연구 9 편은 ‘low risk’로 평가하였다.

그 외 비뚤림(other bias)은 앞에서의 여섯가지 영역에서 평가하지 못한 문제점으로 인해 발생할 수 있는 비뚤림을 평가하는 항목인데 특정 연구 설계와 관련된 잠재적 비뚤림 위험이나 연구수행에 부정이 있었다는 주장이 제기된 경우, 또는 기타 다른 문제점을 가지고 있을 때 ‘high risk’로 평가하고 그 외 비뚤림이 없는 경우를 ‘low risk’로 평가한다. 평가할 수 있는 근거나 정보가 충분하지 않은 연구 1 편은 ‘unclear risk’로 평가하고 연구 설계시 문제점이 발견된 연구 3 편은 ‘high risk’로, 나머지 25 편의 연구는 ‘low risk’로 평가하였다.

(Fig.2)

	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
余秀梅 2012	●	●	?	?	+	?	+
冯宝平 2018	●	●	?	?	+	?	+
刘芳 2016	●	●	?	?	?	?	+
刘路 2008	●	●	?	?	+	?	+
叶群如 2017	+	?	?	?	●	●	?
周宏宇 2017	●	●	?	?	?	●	●
喻青 2008	●	●	?	?	+	?	+
姚月蓉 2017	●	●	?	?	+	+	+
寇馨云 2016	●	●	?	?	+	?	+
张林平 2014	●	●	?	?	+	?	+
张沧霞 2010	●	●	?	?	+	?	+
张艳伟 2016	●	●	?	?	?	?	+
徐艳 2011	+	?	?	?	+	+	+
曹雪艳 2014	●	●	?	?	+	?	●
曾志成 2019	●	●	?	?	+	+	+
朱晶 2013	●	●	?	?	+	+	+
梁俊芳 2008	●	●	?	?	+	?	●
梁玉华 2015	●	●	?	?	?	●	+
欧阳丽 2014	+	?	?	?	+	?	+
王凤林 2020	●	●	?	?	?	+	+
王志英 2009	●	●	?	?	+	?	+
秦霖 2011	●	●	?	?	+	?	+
苏晶 2019	●	●	?	?	+	?	+
詹育和 2008	+	+	?	?	+	?	+
邹红 2014	+	?	+	+	+	+	+
邹红 2016	●	●	?	?	+	+	+
郑瑜 2017	●	●	?	?	+	?	+
陶荣三 2016	●	●	?	?	+	+	+
高颖 2015	●	●	?	?	+	+	+

Figure 2. Risk of bias summary

비뚤림 위험 평가 결과 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐 항목에서 높은 비뚤림 위험을 나타냈고 연구 참여자, 연구자, 결과 평가에 대한 눈가림과 선택적 보고 항목에서는 비뚤림 위험이 불확실했으며 불충분한 결과자료와 그 외 비뚤림 위험은 상대적으로 낮았다. (Fig 3.)

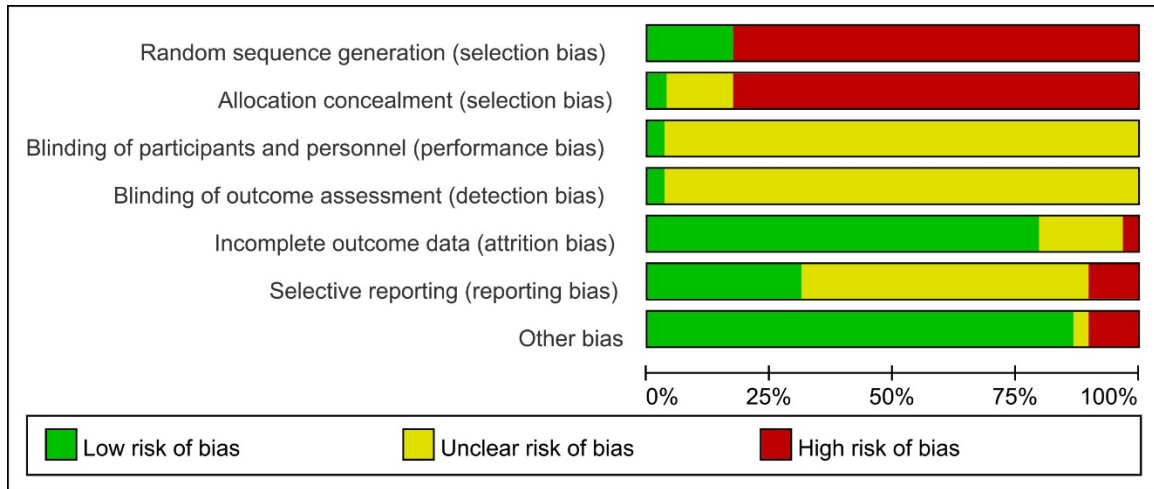


Figure 3. Risk of bias graph

4. 메타분석

개별 연구 비뚤림 위험 평가를 마친 29편의 논문 중 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐 항목에서의 비뚤림 위험이 낮은 논문 5편 선정 후 다시 비교 가능한 연구 결과를 보고하고 있는 문헌 4편을 메타분석에 포함하였다. 치료 전후 황반두께 변화가 선정된 문헌의 공통된 결과변수이므로 한약이 적용된 치료중재와 양방시술 치료중재의 효과를 비교한 연구를 대상으로 메타분석을 수행하였다.

4편의 연구들의 Forest plot을 산출하여 개별 연구의 통계치를 산출하고 효과크기의 분포를 분석하였다. 측정치를 합성한 결과 MD 추정값이 27.90(95%

CI:18.27 to 37.53, $P < 0.00001$)로 한약이 황반부종 환자의 황반두께 감소에 효과가 있다고 나타났다. 이질성(Heterogeneity, I^2)은 13%로 연구간 이질성은 낮았으며, 신뢰구간이 0을 포함하지 않으므로 통계적 유의성을 가진다고 분석되었다. (Fig. 4)

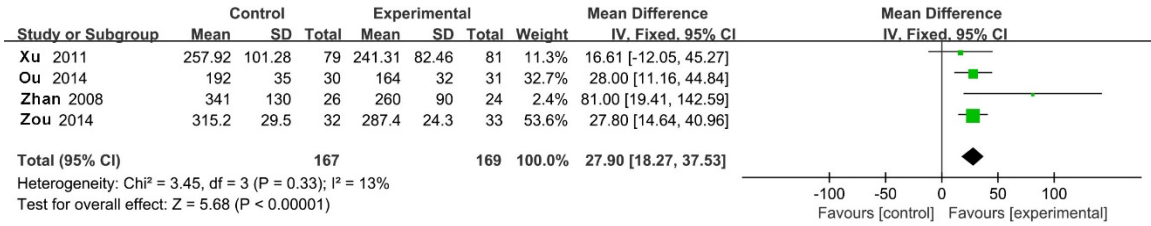


Figure 4. Forest plot: Herbal medicine vs Western procedure, outcome: macular thickness

출판편향을 검증하기 위하여 funnel plot을 산출한 결과, 출판편향이 없는 것을 확인할 수 있었다.(Fig. 5)

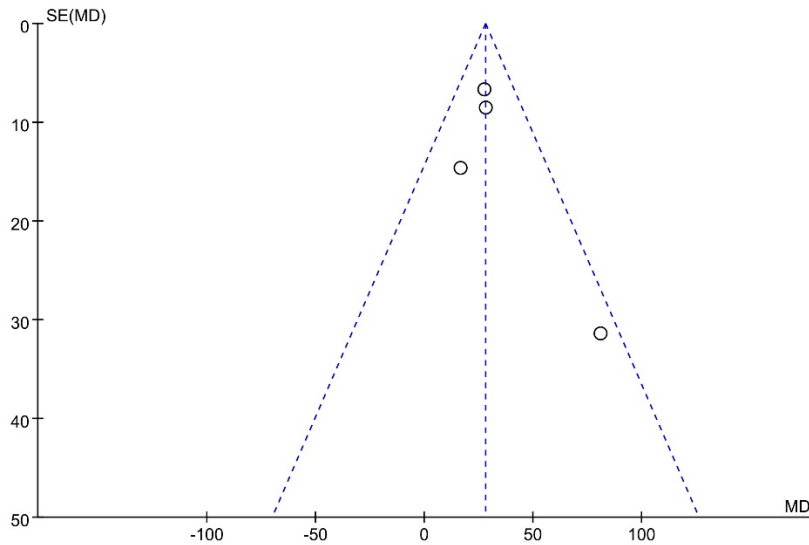


Figure 5. Funnel plot: Herbal medicine vs Western

IV. DISCUSSION

황반부종은 시력저하를 유발하는 가장 흔한 원인으로서는 정확한 발생기전은 알려져 있지 않으나 망막의 허혈로 인한 혈관내피성장인자의 증식이 정상 혈액망막장벽을 파괴시켜 누출을 유발하는 것이 주된 기전이다.^{46, 47} 한의학에서 황반부종은 眼昏, 眼盲疾患, 眼花疾患, 妄視 및 視惑疾患¹⁵으로 분류되며 脾失健运 水湿停滯, 脾胃 湿热, 肝气郁结 气滯血瘀, 肝肾阴虚을 병증의 원인⁴⁸으로 보고 원인에 따른 변증을 통한 치법을 제시하여 임상연구에 적용하였다.

양방에서 황반부종의 치료는 부종의 감소로 인해 회복된 시력을 유지하고 부종이 장기간 지속되에 생기는 시신경의 영구적 손상의 위험을 감소시키기 위해^{4,49} 레이저광응고술 (laser photocoagulation), 유리체강내 항 혈관내피세포성장인자 주입술(Intravitreal injections of anti-VEGF), 유리체절제술 (Vitrectomy)등을 적용하는데 사회적 비용 부담이나 안내 감염에 대한 보완의 중요성이 강조되고 있으므로 황반부종에 효과가 있는 한의학적 치료법의 개발과 대중화는 그 필요성에 있어 의미가 있다.

본 연구에서는 황반부종에 대한 한의학적 치료법의 효과와 안전성에 대한 최신 근거를 제시하고 2000년부터 2020년까지 발표된 황반부종에 대한 한약 치료 및 침 치료의 무작위 대조군 임상연구를 대상으로 Risk of bias(RoB) 도구를 이용한 비뚤림 위험을 평가하고 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하였다.

국내외 7개의 전자데이터베이스를 이용하여 한국어, 영어, 중국어로 된 임상연구 논문을 검색한 결과 황반부종에 대한 한의학적 치료 RCT 연구 논문 29편이

선정되었다. 최종 선정된 29편의 연구는 2008년부터 2020년까지 중국에서 시행되었고 한약과 양방 병합 치료군과 양방 치료 대조군의 비교 연구 22편, 한약 단독 치료군과 양방 치료 대조군 비교 연구가 5편, 침 치료와 한약 치료, 양방시술 병용 치료군과 양방 치료 대조군의 비교 연구 1편, 침 단독 치료군과 양방 치료군 비교 연구가 1편이었다.

한약을 중재에 사용한 27편의 연구 중 6편이 방제명을 언급하지 않았고, 방제 선별을 위한 한의학적 변증으로는 脾失運化가 총 9회, 陰陽兩虛가 총 8회 언급되었는데 脾失運化에는 健脾利水, 陰陽兩虛에는 行氣活血利水を 기본방으로 사용하였다. .

다빈도 한약재인 茯苓은 사용 범위가 넓은 약재로 利水滲濕하여 붓기를 빼는 작용을 하는데 白朮과 함께 사용하면 健脾작용이 증강되어 運化水濕하고 澤瀉와 함께 쓰이면 습을 제거하는 효능이 증강된다. 약리학적으로는 Polysaccharide로 β -1,3-glucan의 pachyman이 주성분이며 steroid로서 ergosterol과 그 외 lecithin, adenine, histamine, choline도 함유되어 있으며^{50,51} 이뇨, 진정 및 강장 효과가 있어 황반부종에 응용할 수 있는 기본 약재로서의 근거가 될 것으로 사료된다.

침 치료에 사용된 혈자리는 風池(GB20), 睛明(BL1), 魚腰(EX4), 絲竹空(TE23), 承泣(ST1), 瞳子髎(GB1)로 눈 주변의 혈자리를 선별하였음을 알 수 있으나 부작용에 대한 보고가 없고 이 외의 침 치료 중재 연구가 복침치료 외에는 존재하지 않아 임상에서의 효율성과 안전성을 판단하기에는 무리가

있었다.

중재방법으로는 한약이 총 27편의 연구에서 적용되었으나 한약 단독 치료는 5편이었고 나머지 22편은 양방시술과의 병합치료였고 침 중재가 단독으로 적용된 연구는 단 1편에 그쳐 한의학적 치료중재와 양방시술의 효과 비교에 한계점이 있으며 향후에는 최근 임상연구가 활발히 진행되고 있는 Afibercept와의 비교 임상연구도 고려해보아야할 것으로 보인다.

결과를 도출하기 위한 평가지표로는 시력측정을 위한 시표(eye chart)와 황반두께를 측정하기 위한 광 간섭 단층촬영(OCT)가 거의 모든 연구에서 사용되었는데 시표의 경우 international standard eye chart의 사용 빈도가 높았으나 각 연구별로 최대교정시력(BCVA) 평가에 대한 기준이 제시되어있고 통일된 기준은 제시되지 않았다.

비뚤림 위험 평가의 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐 항목에서 총 29편 중 24편의 연구가 비뚤림 위험이 높고 28편의 연구에서 눈가림 항목에 대한 언급이 없어 불확실로 나타났는데 이는 곧 연구 결과에 영향을 줄 수 있는 선택 비뚤림의 잠재적 위험이 크다고 볼 수 있다. 따라서 연구 설계 단계에서부터 순서 생성에 사용할 무작위 방법과 배정순서 은폐 방법을 구체적으로 명시하는 노력과 연구 참여자와 연구자, 결과 평가자의 눈가림 여부와 과정에 대해 논문에 정확하게 언급하는 노력이 요구된다. 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐 항목에서의 높은 비뚤림 위험은 연구의 신뢰도를 낮추고 결과 합성시 정확하지 않은 결론을 도출할 수 있으며 이상반응 보고 누락과 결측치와 그

이유에 대한 보고 누락은 탈락 비뺀림과 보고 비뺀림의 위험도를 높일 수 있어 향후 메타분석 수행이 불가능해질 가능성이 높아지므로 이 부분에 대해서도 체계적이고 명확한 보고가 이루어져야 한다.

4편의 연구에서 치료 전후 황반두께 변화를 평가도구로 하여 메타분석을 수행하였다. 치료중재로 한약을 사용한 치료군과 양방시술군을 비교한 결과 한약이 황반두께 감소에 유의한 효과를 나타냈다.

본 연구에서 메타분석의 대상이 된 논문은 단 4편으로 수가 매우 적었고 연구 국가가 중국에 한정되어 있었으며 각 연구 설계들을 비교하였을 때 적용된 변증와 변증에 따른 한약 처방 구성이 상이하어 연구의 질이 전반적으로 낮아 메타분석 결과에 대한 신뢰도는 불명확하였다.

이러한 한계에도 불구하고 본 연구는 황반부종에 대하여 최초로 한약과 침의 치료효과 및 안전성에 대한 체계적 문헌고찰 및 메타분석을 시행하여 한의학적 치료법에 대한 최신 근거를 정리하고 종합하였다는데 그 의의가 있다. 향후 본 연구를 바탕으로 황반부종에 한의학적 치료법을 적용한 잘 설계된 대규모 장기 RCT 연구 및 양방학계와의 교류가 활발히 이루어지고 임상 연구의 질이 향상되기를 기대해 본다.

V. CONCLUSION

본 연구에서는 메타분석을 통하여 황반부종에 대한 한의학적 치료의 효과와 안전성에 대한 기초자료를 확보하고 황반부종에 일반적으로 적용되는 양방시술의 단점을 보완하며 효율적으로 치료할 수 있는 근거를 마련하고자 2000년 이후 20년간 국내외에서 발표된 한약 및 침 치료 임상연구 논문을 체계적으로 고찰한 후 다음과 같은 결론을 내렸다.

1. 2000년 이후부터 20년 동안 황반부종을 대상으로 한 국내외 임상연구 중 중재로 한약이나 침을 사용한 무작위 대조군 연구는 중국에서 수행된 연구 29편이 존재하며 이 중 22편이 한약과 양방시술 병용군과 양방시술치료군의 비교 연구이고 한약이 단독 중재로 사용된 연구가 5편, 침과 한약 양방시술 병용군과 양방시술치료군 비교 연구 1편, 침 치료 단독 중재군과 양방시술 치료군 비교 연구가 1편이었다.

2. 29편의 연구 중 부작용 및 이상 반응에 대한 보고를 수행한 연구는 12편이었다. 부작용 및 이상 반응을 언급한 12편의 연구 중 4개의 연구에서 부작용이나 이상 반응이 전혀 없었다고 보고하였고 대부분의 연구에서 심각한 부작용은 보고되지 않았다.

3. 선별된 29편의 논문들의 연구 질이 비교적 낮았으며 29개의 논문 중 24편의

연구가 무작위 배정순서 생성과 배정순서 은폐 항목에서 비뚤림 위험이 높고, 28편의 논문에서 눈가림 항목에 대한 언급이 없어 불확실로 평가되어 선택 비뚤림 위험도가 높아 치료결과에 대한 신뢰도가 떨어지는 것으로 판단되었다.

4. 메타분석의 결과 한약을 치료중재에 사용하는 것이 양방시술을 단독으로 사용하는 것 보다 황반부종의 감소에 있어서 효과적이라고 나타났지만 대상 연구의 수가 적고 연구의 질이 비교적 낮아 메타분석에 대한 신뢰도는 불확실하다는 한계가 있다.

5. 황반부종에 대한 한의학계의 임상 연구 논문이 중국을 제외하면 단순 증례보고에 치우쳐 있고 그 수도 극히 적다. 안과 질환은 인간수명 연장으로 인해 앞으로 더욱 증가할 것이고 양방적 시술에는 한계가 있는데 지속적인 대규모 RCT 연구 수행을 통하여 데이터를 축적하여 황반부종에 대한 한약 및 침 치료에 대한 효과성을 입증할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvester A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study, *Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020 a systematic review and meta-analysis*, Lancet Glob Health. 2017;5:e1221–34.
2. H Hashemi, A Yekta, E Jafarzadehpur, A Doostdar, H Ostadimoghaddam and M Khabazkhoob. *The prevalence of visual impairment and blindness in underserved rural areas: a crucial issue for future*. Eye (Lond). 2017;31(8):1221–1228.
3. Christian Wolfram, Alexander K. Schuster, Heike M. Elflein, Stefan Nickels, Andreas Schulz, Philipp S. Wild, Manfred E. Beutel, Maria Blettner, Thomas Münzel, Karl J. Lackner, Norbert Pfeiffer. *The Prevalence of Visual Impairment in the Adult Population-insights from the Gutenberg Health Study*. Dtsch Arztebl Int. 2019;116:289–95.
4. Simon R. J. Taylor, PhD, FRCOphth, Susan L. Lightman, PhD, FRCOphth, Elizabeth A. Sugar, PhD, Glen J. Jaffe, MD, William R. Freeman, MD, Michael M. Altaweel, MD, Igor Kozak, MD, Janet T. Holbrook, MD, PhD, Douglas A. Jabs, MD, MBA, and John H. Kempen, MD, PhD. *The Impact of Macular Edema on Visual Function in Intermediate, Posterior, and Panuveitis*, *Ocular Immunology & Inflammation*. 2012;20(3):171–181.
5. LIANG Jia-hui, CHEN Yi-bing, ZHAI Nan, ZHANG Yue, ZENG Dong-xing, HU Shan, *Medication rule of macular edema treated by traditional Chinese medicine*. Guangxi Medical Journal. 2019;41(12).

6. Gabriel Coscas, Jose Cunha-Vaz, Gisel Soubrane. *Macular Edema: Definition and Basic Concepts*. Dev Ophthalmol. 2017;58:1-10.
7. 이용준, 최경식, 이성진. *당뇨황반부종의 치료: 비교연구*. J Korean Ophthalmol Soc. 2010;51(6):849-859.
8. LI Xiao-Rong, ZHOU Huai-Yu. *Special attention to the cause, treatment and prevention of macular edema*. Rec Adv Ophthalmol. 2019;39(7):601-605.
9. Undurti N. Das. *Diabetic macular edema, retinopathy and age-related macular degeneration as inflammatory conditions*. Arch Med Sci 2016;12(5): 1142–1157.
10. David J Browning, Michael W Stewart, and Chong Lee, *Diabetic macular edema: Evidence-based management*. Indian J Ophthalmol. 2018;66(12):1736–1750.
11. K Ghasemi Falavarjani, QD Nguyen, *Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literature*. Nature. 2013;27:787-794.
12. ZHU Ting-Ting, WANG Quan, JIANG Cai-Hui. *Recent research advances in the treatment of diabetic macular edema*. Rec Adv Ophthalmol. 2019;39(3):296-300.
13. Amy S. Babiuch, Thais F. Conti, Felipe F. Conti, Fabiana Q. Silva, Aleksandra Rachitskaya, Alex Yuan and Rishi P. Singh. *Diabetic macular edema treated with intravitreal aflibercept injection after treatment with other anti-VEGF agents (SWAP-TWO study): 6-month interim analysis*. International Journal of Retina and Vitreous. 2019;5(17).
14. 张艳伟. *中药五苓散加味治疗黄斑水肿的临床作用分析*. 心理医生. 2016;22(6):60-61.

15. Ji-hyun Kim, Eun-Jung Heo, Kang Kwon. *A case of macular edema resulted from branch retinal vein occlusion*. The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology. 2010;23(2):186-195.
16. Tae Gyu Kang, Seung Ho Sun, Seon Goo Lee, *Literature Review of Clinical Research Herbal Treatment on Retinal Vein Occlusion - Focusing on Traditional Chinese Medicine's Journals-*. J Physiol & Pathol Korean Med. 2016;30(4):209-218.
17. 冯建军. *中药联合激光治疗糖尿病性黄斑水肿的 Meta 分析*. China's Naturopathy. 2020;28(11):110-112.
18. 周宏宇, 周立娜. *针刺治疗雷珠单抗治疗后复发性黄斑水肿疗效观察*. Journal of Clinical Medical. 2017;4(37):7155-7156.
19. 梁俊芳, 孙景莹, 纪丽君. *活血利水法联合倍频固体激光治疗糖尿病弥漫性黄斑水肿的临床观察*. 中国中医眼科杂志. 2008;18(2):70-72.
20. LIU Lu-hong, WU Xue-jin, LI Min, LAI Xiao-ling, BAI Hai-qin. *Laser combined with Chinese traditional medicine in the treatment of diabetic macular edema*. GUANGXI MEDICAL JOURNAL. 2008;30(3):313-315.
21. 喻青, 李志敏, 陈玲玲. *糖明汤配合氩黄激光治疗糖尿病性黄斑水肿 30 例*. SHAANXI JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2008;29(10):1346-1347.
22. 王志英. *氩激光联合中药治疗糖尿病黄斑性水肿的护理*. Modern Medicine & Health. 2009;25(6):872-874.

23. 张沧霞, 田石琦, 郑艳霞. *自拟黄斑消肿汤联合激光治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿临床研究*. Journal of Traditional Chinese ophthalmology. 2010;20(6):341-344.
24. 徐艳, 潘春英, 赵卫, 邢勤, 侯文利. *曲安奈德联合中药治疗黄斑水肿的效果及安全性评价*. Research of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine. 2011;3(6):281-284.
25. Xiu-Mei Yu, Zhi Chen, Lan-Lan Wu. *Argon green laser combined with traditional Chinese medicine for the treatment of diabetic macular edema*. International Eye Science. 2012;12(9):1713-1715.
26. ZHU Jing, WU Chao-qiong, LU Ming, CHEN Dan. *Intravitreal Ranibizumab Injection Combining with TCM in Treating Diabetic Macular Edema*. Journal of Nanjing University of TCM. 2015;31(4):327-330.
27. 曹雪艳, 王鹏, 贾飞. *五苓散联合曲安奈德治疗糖尿病黄斑水肿的疗效分析*. Chinese Journal of Modern Drug Application. 2014;8(22):111-112.
28. 欧阳丽, 王艳荣. *Clinical Observation of Retrobulbar Injection of Triamcinolone Combined with Therapy of Peplenishing Qi, Activating Blood and Promoting Urination in Treatment of Cystoid Macular Edema*. Hubei Journal of Traditional Chinese Medicine. 2014;36(4):2-3.
29. 邹红, 黎蕾, 任建萍, 张旭, 缪晚虹. *Clinical research of Xingqi Huoxue Jianpi Lishui method for diabetic macular edema*. Chinese Journal of Chinese Ophthalmology. 2014;24(5):327-331.

30. 刘芳. 中药联合激光治疗视网膜静脉阻滞 黄斑水肿的临床观察. *Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology*. 2016;23(2):184-185.
31. TAO Rongsan, CHEN Menping, JING Wentoo. *Clinical research Yiqi Huoxue Lishui Chinese medicine with ranibizumab and photocoagulation in the treatment of macular edema*. *China Modern Doctor*. 2016,54(21):79-82.
32. ZOU Hong, REN Jianping, MIA O Wanhong. *Clinical research of anti-VEGF combined with move-qi active-blood diuresis and fortify-spleen treatment on diabetic macular edema*. *Chinese Journal of Chinese Ophthalmology*. 2016;26(2):71-74.
33. 寇馨云, 金明. 黄斑 2 号方联合激光对糖尿病黄斑水肿患者的临床观察. *Global Traditional Chinese Medicine*. 2016;9(8):999-1002.
34. 郑瑜, 金伟孝, 沙翔垠, 宋莉. 中药联合 577 nm 阈下微脉冲激光治疗糖尿病黄斑水肿临床观察. *Guangdong Medical Journal*. 2017;38(23):3672-3675.
35. YE Qunru, TANG Cong. *Observation on the Curative Effect of Traditional Chinese Medicine Combined with Laser Photocoagulation in the Treatment of Diabetic Macular Edema*. *Clinical Medical & Engineering*. 2017;24(7):975-976.
36. YAO Yuerong, WANG Hanmin, ZHU Beijing, et al. *Traditional Chinese Medicine combined with intravitreal ranibizumab injection and retinal laser surgery treating macular edema due to retinal vein occlusion*. *Chinese Journal of Chinese Ophthalmology*. 2017;27(1):24-27.
37. FENG Baoping, YANG Jianling, SHEN Yaxian. *Effect of Chinese medicine for invigorating Qi and activating blood combined with triamcinolone acetonide and*

- 532 laser on macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*. 2018;27(21): 2296-2298, 2302.
38. ZENG Zhicheng, PENG Jun , LI Wenjie , LI Jianchao , LUO Sha , ZHOU Yasha , PENG Qinghua. *Effects of Oral Traditional Chinese Medicine Decoction Combined with Intravitreal Injection of Triamcinolone Acetonide on the Expression of IL-6 and VEGF in Serum and Vitreous Humor in Patients with Non-proliferative Diabetic Retinopathy and Macular edema*. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*. 2019;39(1):68-72.
39. SU Jing, LIU Xinquan, ZHANG Yinjian. *Clinical study of Heying Lishui decoction combined with low dose triamcinolone acetonide intravitreal injection on macular edema secondary to retinal vein occlusion*. *Chinese Journal of Chinese Ophthalmology*. 2019;29(5):370-374.
40. 王凤林, 刘华, 王意. 益气养阴、活血利水中药汤剂治疗非增生性糖尿病视网膜病变 弥漫性黄斑水肿的效果. *Journal of Clinical Medical Literature (ElectronicEdition)* . 2020;7(54):135-136.
41. 詹育和, 王学锋. 中药对糖尿病性黄斑水肿治疗作用的观察. *CLINICAL JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE*. 2008;20(1):45-46.
42. ZHANG Linping. *Clinical Analysis of Traditional Chinese Medicine Modified Wuling Powder in the Treatment of Diabetic Macular Edema*. *Diabetes New World*. 2014;34(10):5-6.
43. LIANG Yu-hua. *Research of clinical value by flavored Siling powder in the treatment of diabetic macular edema*. *Chinese Journal of Modern Drug Application*. 2015;9(8):12-13.

44. GAO Ying, ZHOU Jian, WEI Qiping. *Comparison of clinical effect between Yiqi Huoxue Chinese medicine and intravitreal injection of triamcinolone acetonide treating macular edema secondary to retinal vein occlusion*. Chinese Journal of Chinese Ophthalmology. 2015;25(5):327-330.
45. 张艳伟. *中药五苓散加味治疗黄斑水肿的临床作用分析*. 心理医生. 2016;22(6):60-61.
46. QIN Lin, QIU Bo, PANG Long, et al. *Clinical Observation of Abdominal Acupuncture Treatment on Diabetic Macular Edema*. SHANXI JOURNAL OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE. 2011;27(4): 35-37.
47. 周宏宇, 周立娜. *针刺治疗雷珠单抗治疗后复发性黄斑水肿疗效观察*. Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition).2017;4(37): 7155-7156.
48. Sameh Mosaad Fouda, Ahmed M Bahgat. *Intravitreal aflibercept versus intravitreal ranibizumab for the treatment of diabetic macular edema*. Clinical Ophthalmology. 2017;11: 567-571.
49. Hyunuk Chung, MD, Junyeop Lee, MD, PhD, Min Sagong, MD, PhD. *Intravitreal Dexamethasone Implant for Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion According to Previous Responses to Bevacizumab*. J Korean Ophthalmol Soc.2016;57(12):1910-1917.
50. Doyeon Kim, MD, Dong-Geun Park, MD, Gahyung Ryu, MD, Min Sagong, MD, PhD. *Efficacy of Intravitreal Dexamethasone Implant for Diabetic Macular Edema According to Previous Responses to Bevacizumab*. J Korean Ophthalmol Soc 2020;61(1):51-58.
51. 한방약리학 편찬위원회. 한방 약리학. 2015.

52. 夏红. 黄斑囊样水肿的证治及用药. *Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2007;48(2):188-189.
53. In Hwan Cho, MD, Un Chul Park, MD, PhD, Hyeong Gon Yu, MD, PhD. *Long-term Efficacy of Vitrectomy for Macular Edema Secondary to Branch Retinal Vein Occlusion in Patients Treated with Intravitreal Injections*. *J Korean Ophthalmol Soc* 2017;58(5):546-553.