

Review Article / 종설

당뇨병성 망막병증에 대한 補陽還五湯의 효과: 체계적 문헌 고찰 및 메타분석

오정화¹ · 김혜나¹ · 윤화정²

동의대학교 한의과대학 안이비인후피부과학 교실(¹수련의, ²교수)

The Effect of Boyanghwano-tang for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jeong-Hwa Oh · Hae-Na Kim · Hwa-Jung Yoon

Dept. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology,
Clinical Korean Medicine, Dong-Eui University

Abstract

Objectives : The purpose of this study is to assess the effect of using Boyanghwano-tang(BYHWT) for diabetic retinopathy.

Methods : We searched randomized controlled trials(RCTs) that used BYHWT for diabetic retinopathy in 10 databases(RISS, KISS, ScienceON, KCI, OASIS, DBpia, CNKI, Wanfang Database, PubMed, Cochrane Library) on August 12, 2023. Outcome measurements included total effective rate(TER) and visual acuity as the primary outcome measurements, and the secondary outcome measurements included fasting blood glucose(FBG), 2hPG, HbA1c, ET-1, NO, etc. The indicator of stability included adverse reactions. A meta-analysis was conducted according to TER, visual acuity, FBG.

Results : A total of 8 randomized control trials were selected. The treatment group which used BYHWT showed significant improvement effects in TER and visual acuity compared to the control group which used western medicine or chinese patent medicine alone. TER: (RR: 1.22, CI 1.14 to 1.31, P<0.00001), visual acuity: (RR: 2.06, CI 1.40 to 3.03, P=0.0002). Secondary outcome measurements including FBG also showed improvement in the treatment group compared to the control group. FBG: (MD: -0.15, CI -0.43 to 0.31, P=0.28). Adverse reactions were only mentioned in one study, which showed that no adverse reactions occurred in both the treatment and control groups.

Conclusions : This study suggests that BYHWT is effective for diabetic retinopathy. However these findings should be interpreted cautiously due to the insufficient number of studies and unknown or high risk of bias in the included trials.

Key words : Diabetic retinopathy; Boyanghwano-tang; Systematic review; Meta-analysis; Korean medicine

I. 서 론

당뇨병성 망막병증(Diabetic retinopathy, DR)은 당뇨병의 심각한 미세혈관 합병증으로, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 말초신경병증과 함께 당뇨병의 3대 합병증 중 하나이다. 당뇨병 환자에서 만성적인 고혈당이 지속되면 망막 모세혈관벽의 비후, 혈관주위세포의 소실, 미세혈관류의 생성으로 망막이 허혈상태에 이르며, 혈관 내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)의 활성화로 신생혈관이 형성되는데, 이는 지지하는 조직이 없어 파열되기 쉬우며 신생혈관의 생성과 파열이 반복되면 유리체출혈 및 망막박리를 일으켜 실명에 까지 이를 수 있다¹⁾.

국민건강영양조사 결과에 의하면 2021년 국내 19세 이상 성인의 당뇨병 유병률은 13.9%(남성 15.9%, 여성 11.3%)로²⁾, 2012년 국내 19세 이상 성인 당뇨병 유병률인 9.7%³⁾에 비해 증가하는 추세를 보이며, 국내 당뇨병으로 진단받은 환자들에서 DR 유병률은 19.6%로, 당뇨병 환자 5명 중 1명꼴로 망막의 합병증을 동반한다⁴⁾.

한의학에서 DR은 ‘視瞻昏渺’의 범주에 속하며, 돌연 실명의 단계까지 이르면 ‘暴盲’이라 칭하기도 한다. DR의 망막 출혈은 주로 瘀血의 범주로 보며, ‘陰虛潮熱’, ‘氣陰兩虛’, ‘肝腎陰虛’, ‘脾虛氣弱’ 등으로 변증하여 치료한다⁵⁾.

補陽還五湯은 《醫林改錯·卷下癱瘓論》에 최초로 기재된 처방으로 黃芪, 當歸, 赤芍藥, 地龍, 川芎, 桃仁, 紅花로 구성되어있으며 이는 補氣, 活血, 通絡하는 효능이 있어 주로 氣虛血瘀證을 치료하는 방제로 활용되고 있다⁶⁾. 補陽還五湯의 혈전 생성 억제⁷⁾, 고혈압 및 고지혈증⁸⁾, 뇌경색 억제 및 뇌신경 보호⁹⁾ 등의 효과를 밝힌 국내 연구가 있었으며, 초기 당뇨병성 신장병¹⁰⁾, 당뇨병성 말초신경병증¹¹⁾, 당뇨병성 위 마비¹²⁾ 등 당뇨병 합병증에 대

한 효과를 밝힌 국외 연구가 있었다.

기존 국내 한의계 논문 중 DR 치료와 관련된 논문으로는 정 등¹³⁾과 이 등¹⁴⁾의 DR으로 유발된 유리체출혈 환자에 대한 한의학적 치료의 효과를 제시한 증례보고 2건이 있었으며, 무작위 대조군 임상연구들을 대상으로 한 체계적 문헌 고찰과 메타분석 연구는 이루어지지 않았다. 이에 본 연구에서는 DR에 대한 補陽還五湯의 효과와 안전성을 평가하여 향후 임상에서 DR에 補陽還五湯 치료를 적용하는 근거를 마련하기 위해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 문헌 검색

문헌 검색은 국내 데이터베이스인 Research Information Service System(RISS), Koreanstudies Information Service System(KISS), ScienceON, Korea Citation Index(KCI), Oriental Medicine Advanced Searching Integrated System(OASIS), DBpia, 중국 데이터베이스인 China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang Database, 영문 데이터베이스인 PubMed, Cochrane Library 등 총 10개의 데이터베이스에서 시행하였으며, 검색 기간은 각 검색 엔진에서 제공하는 최초 시점부터 2023년 8월 12일까지로 하였다.

검색어는 ‘당뇨병성 망막병증’, ‘당뇨망막병증’, ‘糖尿病視網膜病變’, ‘糖尿網膜病變’, ‘糖尿病视网膜病变’, ‘糖尿网膜病变’, ‘Diabetic retinopathy’, ‘보양환오탕’, ‘補陽還五湯’, ‘补阳还五汤’, ‘Buyanghuanwu tang’, ‘Buyanghuanwu decoction’ 등의 키워드를 조합하여 검색을 시행하였다.

2. 연구 대상 선정 및 제외 기준

1) 연구 유형

무작위 대조군 연구(Randomized Controlled Trial,

Corresponding author : Hwa-Jung Yoon, Dep. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Dong-Eui University, San 45-1, Yangjeong-2dong, Busanjin-gu, Busan, 614-710, Korea.
(Tel : 051-850-8658, E-mail : yhj1226@deu.ac.kr)

• Received 2023/10/7 • Revised 2023/10/28 • Accepted 2023/11/4

RCT)만을 선정하였다. 비무작위 대조군 연구(non-Randomized Controlled Trial, Non-RCT), 단일군 전후 임상시험, 증례 보고(Case report), 임상 연구가 아닌 실험실 연구(in vivo or in vitro), 문헌 고찰과 같은 종설 논문, 학위논문, 초록만 발표된 연구, 중복 게재된 연구 등은 제외하였다. 연구의 언어와 출판 연도에는 제한을 두지 않았다.

2) 연구 대상

DR을 진단받은 환자를 대상으로 하였으며, 녹내장, 백내장, 황반변성 등 다른 안과 질환과 합병된 경우에는 연구 대상에서 제외하였다. DR의 하위분류인 비증식 당뇨병성 망막병증(Nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)과 증식 당뇨병성 망막병증(Proliferative diabetic retinopathy, PDR) 환자를 대상으로 한 연구를 모두 포함하였다. 인간을 대상으로 하지 않은 연구는 제외하였으며, 국적, 연령, 성별에는 제한을 두지 않았다.

3) 시험군 및 대조군

시험군으로는 補陽還五湯 및 補陽還五湯을 기본으로 한 가감방 및 합방을 경구 투여한 군은 모두 포함하였으며, 補陽還五湯의 제형에는 제한을 두지 않았다. 시험군에서 한약 치료 외에 서양의학 치료 및 중성약(Chinese patent medicine) 치료를 병용한 경우 또한 선정하였는데, 대조군과 동일한 서양의학 치료 및 중성약 치료를 사용하여 補陽還五湯의 효과를 확인할 수 있도록 설계된 경우만 포함하고 그렇지 않은 경우는 제외하였다. 대조군에서 서양의학 치료 중 경구약, 레이저 치료 등을 사용한 연구를 모두 포함하였으며, 다른 탕약 치료를 사용한 경우는 제외하였다. 또한 補陽還五湯과 침, 뜸 치료와의 효과를 비교한 연구는 제외하였다.

4) 평가 지표

DR의 치료 효과와 안정성을 평가할 수 있는 지표를 모두 포함하였다. 치료 효과의 지표로는 총 유효율

(Total effective rate, TER), 시력, 공복혈당(FBG), 식후 2시간 혈당(2hPG) 및 당화혈색소(HbA1c), 동맥혈류량, 혈장 엔도텔린(Endothelin-1, ET-1) 및 산화질소(Nitric Oxide, NO) 등을 포함하였다. 안정성의 지표로는 이상 반응을 포함하였다.

3. 문헌 선별

문헌 검색 및 선별은 두 명의 연구자(OJH, KHN)에 의해 독립적으로 수행되었으며, 두 연구자 사이 문헌의 적합성에 대한 의견이 불일치할 경우 제 3의 연구자(YHJ)의 자문을 통해 최종 선별하였다. 1차로 제목과 초록을 보고 연구 대상 및 중재와 관련 없는 논문을 배제하였고, 2차로 선정된 논문에 대해 원문을 확인하여 적합하지 않은 것을 제외하여 최종적으로 문헌을 선별하였다. 검색된 문헌은 서지 관리 프로그램인 Endnote X9를 사용하여 정리 및 추출이 이루어졌다. Endnote X9 프로그램의 기능을 이용하여 중복된 논문을 배제하였고, 수기 검토를 통해 중복 여부를 재확인하였다.

4. 자료 추출

체계적 문헌 고찰을 위한 자료 추출 항목은 두 명의 연구자(OJH, KHN)에 의해 독립적으로 수행되었다.

최종 선정된 연구에서 두 명의 연구자(OJH, KHN)가 자료 추출 서식을 합의한 후 독립적으로 자료를 추출하였다. 저자, 출판 연도, 연구 대상자의 특성(대상자 수, 성별, 평균 연령, 치료 기간), 중재 방법, 평가 지표, 연구 결과, 이상 반응 등에 대한 정보를 추출하였다.

5. 문헌의 질 평가

선정된 대상 논문 중 무작위 연구 8편¹⁵⁻²²⁾에 대하여 Cochrane's Risk of Bias(ROB)를 통해 개별 연구의 비뚤림 평가를 시행하였다. 선정된 문헌에 대하여 무작위 배정 순서 생성, 배정 순서 은폐, 참여자와 연구자의 눈가림, 결과 평가자의 눈가림, 불완전한 결과처리, 선택적 결과보고, 그 외 비뚤림 요소의 7가지 문항으로 평가

하였다. 비폴림 위험은 “높음(H, High)”, “낮음(L, Low)”, “알 수 없음(U, Unclear)”으로 판정하였다.

6. 통계 분석

선정된 문헌 결과의 합성 및 분석은 Review Manager(Revman) web을 사용하였다. 유효율 등과 같은 이분형 변수에 대해 상대위험도(Risk Ratio, RR)와 95% 신뢰구간(Confidence interval, CI)을 이용하여 계산하였으며, 연속형 변수에 해당하는 경우는 평균 차이(Mean difference, MD)와 95% 신뢰구간으로 계산하였다. 연구의 이질성(Heterogeneity)에 대한 기준은 I^2 test를 사용하여 평가하였다. I^2 값 50% 기준으로 그 이상일 경우에는 통계학적으로 이질성이 높다고 판단하였다.

III. 결 과

1. 문헌 선정 결과

검색을 통해 총 128편의 논문이 검색되었다. 이 중 중복논문을 제외한 총 105편의 논문의 제목과 초록을 검토하여 무작위 대조군 연구가 아닌 연구, 補陽還五湯을 증재로 사용하지 않은 연구, DR 환자에 대한 연구가 아닌 연구 등을 제외하고 1차적으로 14편의 논문이 선정되었다. 14개의 논문 전문을 검토하여 RCT가 아닌 논문 2편, 중복된 논문 2편, 전문을 확인할 수 없는 논문 1편, 補陽還五湯과 침 치료의 효과를 비교한 논문 1편을 제외하고 총 8편의 논문이 선정되었다(Fig. 1).

2. 선정된 문헌의 분석

최종 선정된 총 8편¹⁵⁻²²⁾의 논문의 연구 대상자 수, 성별, 평균 연령, DR의 평균 유병 기간, 시험군과 대조군의 치료 방법 및 기간, 평가 지표, 연구 결과, 이상 반응은 다음과 같다(Table 1).

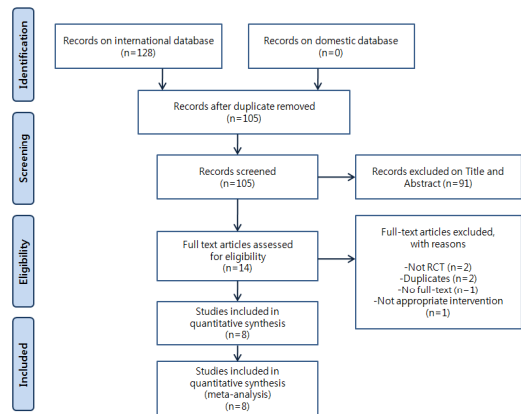


Fig. 1. PRISMA Flow Chart

1) 연구 국가 및 출판연도

선정된 8편의 연구는 모두 중국에서 출판된 무작위 배정 비교임상시험연구로 2007년부터 2020년까지 발표되었다. 출판연도별로 보면 2007년 1편¹⁹⁾, 2009년 1편²²⁾, 2011년 1편¹⁸⁾, 2013년 1편¹⁷⁾, 2018년 1편¹⁶⁾, 2019년 2편^{15,22)}, 2020년 1편²⁰⁾이 발표되었다.

2) 진단 기준

진단 기준으로는 《我国糖尿病视网膜病变变临床诊疗指南(2014年)》을 사용한 논문 1편¹⁶⁾, 《第三届全国眼科学学术会议制定的糖尿病视网膜病变的诊断分期标准(1985年)》을 사용한 논문 5편^{17-9,21,22)}, 진단 기준에 대해 언급하지 않은 논문 2편^{15,20)}이었다. DR의 하위분류로는 NPDR 환자를 대상으로 한 논문은 5편^{15,17-9,22)}, DR의 하위분류에 대해 언급하지 않은 논문은 3편^{16,20,21)}이었다.

3) 연구 대상자 수 및 치료 기간

연구 대상자 수는 총 716명으로 각 연구마다 최소 60명 최대 160명까지 다양하였다. 대조군은 355명, 실험군은 361명이었으며 연구 대상자의 성별에 대한 언급이 없는 논문 1편²¹⁾을 제외하고는 남성 연구 대상자는 대조군 164명, 실험군 186명으로 총 350명, 여성 연구 대상자는 대조군 151명, 실험군 136명으로 총 287명이었다.

치료 기간은 최소 1개월에서 최대 3개월로 다양하였

Table 1. Summary of Included Studies

First Author (year)	Sample Size (M/F)	Duration of DR	Age(Average)		Treatments		Treatment Period	Outcome Measurements	Results	Adverse Reaction
			1) I	2) C	Intervention Group	Control Group				
Zhong ¹⁵⁾ (2019)	1) 80 (46/34)	1) 13.39±3.55	1) 68.92±5.16		BYHW [*] + Xueshuantong 1C Tid	Xueshuantong 1C Tid	3months	① effective rate ② visual acuity(n.%)	① 92.50% (C) 73.75% (P<0.05) ② 1. visual improvement (0) 36(45.00) (C) 18(22.50) (P<0.05) 2. vision maintenance (0) 38(47.50) (C) 44(55.00) (P<0.05) 3. decreased vision (0) 8(10.00)(C) 19(23.75) (P<0.05)	NR
	2) 80 (45/35)	2) 13.27±3.22	2) 68.38±5.77							
Al ¹⁶⁾ (2018)	1) 40 (26/15)	1) 12.75±3.04	1) 61.30±6.72		BYHW(O+WM (Alprostadiol 10μg + N/S 10ml IV injection Bid)	WM(Alprostadiol 10μg + N/S 10ml IV injection Bid)	8weeks	① effective rate ② retinal hemodynamics 1. EDV(cm/s) 2. PSV(cm/s) 3. CRV(cm/s) 4. Vm(cm/s) 5. RI 6. PI	① 92.5 (C) 72.5 ② 1. EDV(cm/s) (0) 4.28±0.56 (C) 3.62±0.40 (P<0.05) 2. PSV(cm/s) (0) 12.04±1.32 (C) 9.13±1.25 (P<0.05) 3. CRV(cm/s) (0) 6.11±0.73 (C) 7.58±0.91 (P<0.05) 4. Vm(cm/s) (0) 7.82±0.87 (C) 6.10±0.72 (P<0.05) 5. RI (0) 0.53±0.08 (C) 0.66±0.12 (P<0.05) 6. PI (0) 1.24±0.10 (C) 1.53±0.22 (P<0.05)	NR
	2) 40 (27/13)	2) 13.04±3.11	2) 60.42±7.03					③ serum cytokine levels 1. Hcy(pg/ml) 2. TGF-β1(ng/L) 3. ICAM-1(μg/L) 4. TNF-α(ng/L)	③ 1. Hcy(pg/ml) (0) 80.76±7.27 (C) 106.25±10.64 (P<0.05) 2. TGF-β1(ng/L) (0) 178.93±19.60 (C) 264.41±23.54 (P<0.05) 3. ICAM-1(μg/L) (0) 92.27±12.39 (C) 135.46±16.53 (P<0.05) 4. TNF-α(ng/L) (0) 53.62±7.75 (C) 87.81±10.22 (P<0.05)	
Tang ¹⁷⁾ (2013)	1) 64 (40/24)	NR	63.1±3.2		BYHW [*] 1Pk Bid + WM(metormin 500-750mg Bid or Tid, iodized lecithin 9mg Tid)	WM(metormin 500-750mg Bid or Tid, iodized lecithin 9mg Tid)	1month	① effective rate	① 89.06% (C) 67.76% (P<0.01)	(0) 0 (C) 0
	2) 60 (24/36)									
Tang ¹⁸⁾ (2011)	1) 35 (19/16)	1) 6.71	1) 57.23		BYHW [*] Bid	WM(dobesilate calcium 500mg 1C Tid)	8weeks	① effective rate ② FBG(mm/L) ③ 2hPG(mm/L) ④ HbA1c(%) ⑤ ET-1(ng/L) ⑥ NO(μmol/L)	① 85.9% (C) 67.7% (P<0.05) ② 0 6.90±0.56 (C) 7.02±0.89 (P<0.01) ③ 0 8.97±0.87 (C) 9.36±0.72 (P<0.01) ④ 0 7.36±0.59 (C) 7.69±0.75 (P<0.01) ⑤ 0 77.22±17.95 (C) 97.01±13.75 (P<0.05) ⑥ 0 41.53±7.12 (C) 39.18±6.08 (P<0.05)	NR
	2) 35 (17/18)	2) 6.65	2) 56.91							

First Author (year)	Sample Size (M/F)	Duration of DR	Age(Average)		Treatments		Treatment Period	Outcome Measurements	Results	Adverse Reaction
			1) I	2) C	Intervention Group	Control Group				
Li ¹⁹⁾ (2007)	1) 30 (13/17)	17.40	159.37		BYHW [*] Qd	WM(aspirin enteric-coated Tablet 100mg 1T Qd)	8weeks	① FBG(mm/L) ② 2hPG(mm/L) ③ HbA1c(%) ④ hemorheology index 1. Whole Blood Viscosity (High Shear)(mpa·s) 2. Whole Blood Viscosity (Low Shear)(mpa·s) 3. plasma viscosity(mpa·s) 4. Hct 5. ESR(mm/1hr) 6. erythrocyte aggregation index	① 5.16±0.46 (C) 5.15±0.37 (P<0.05) ② 6.73±0.86 (C) 6.77±0.80 (P>0.05) ③ 6.43±0.78 (C) 6.18±0.59 (P>0.05) ④ 1. (I) 4.09±0.56 (C) 4.69±0.6 (P<0.01) 2. (I) 9.69±0.88 (C) 0.43±0.74 (P<0.01) 3. (I) 1.52±0.10 (C) 1.69±0.15 (P<0.05) 4. (I) 0.42±0.02 (C) 0.46±0.03 (P<0.01) 5. (I) 7.67±3.21 (C) 8.33±4.14 6. (I) 8.17±0.85 (C) 8.65±0.8 (P<0.05)	NR
	2) 30 (16/14)	2/7.70	2/59.97							
Lu ²⁰⁾ (2020)	1) 40 (22/18)	1/12.18±2.24	1/63.28±7.54		BYHW [*] 1Pk Bid + WM(laser photocoagulation)	WM(laser photocoagulation)	1month	① effective rate ② visual acuity(n.%) ③ ApoB(g/L) ④ LP-a(mg/L) ⑤ TRP(g/L)	① 97.50% (C) 80.00% (P<0.05) ② 1. visual improvement (I) 22(34.38)(C) 10(15.87) (P<0.05) 2. unchanged (I) 39(60.94) (C) 40(63.49) 3. decreased vision (I) 3(4.68) (C) 13(20.64) (P<0.05) ③ (I) 0.91±0.18 (C) 1.25±0.37 (P<0.05) ④ (I) 115.36±12.16 (C) 162.05±17.08 (P<0.05) ⑤ (I) 2.85±0.31 (C) 2.40±0.25 (P<0.05)	NR
	2) 40 (23/17)	2/12.05±2.16	2/63.52±7.63							
Yang ²¹⁾ (2019)	1) 40 (NR/NR)	1/9.87±1.46	1/50.35±9.06		BYHW [*] 1Pk Bid + WM(dobesilate calcium 500mg 2C Tid)	WM(dobesilate calcium 500mg 2C Tid)	2months	① effective rate ② visual acuity ③ FBG(mm/L)	① 90.0% (C) 75.0% (P<0.05) ② (I) 0.55±0.14 (C) 0.42±0.12 (P<0.05) ③ (I) 7.01±1.12 (C) 7.22±1.45 (P<0.05)	NR
	2) 40 (NR/NR)	2/10.22±1.50	2/48.66±8.82							
Qu ²²⁾ (2009)	1) 32 (20/12)	NR	65.2		BYHW [*] 1Pk Bid + WM(gliclazide 160-240mg Tid, lecithin 9mg Tid)	WM(gliclazide 160-240mg Tid, lecithin 9mg Tid)	1month	① effective rate	① 90.6% (C) 76.7% (P<0.05)	NR
	2) 30 (12/18)									

I : Intervention, C : Control, NR : not reported, BYHW^{*} : Boyanghwano-tang, BYHW^{*} : Modified-Buyanghwanvu-tang, BYHW(C) : Boyanghwano-tang combined with other decoction, WM : Western medicine.

Table 2. Herbal Materials which Composed of Boyanghwano-tang Gagam

Author	Basic Medicine Herbs	Additional Medicine Herbs
Zhong ¹⁵⁾ (2019)	生黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 60-80g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 6g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 6g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 3g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 8g, 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 3g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 8g	淫羊藿(<i>Epimedii Herba</i>) 12g
Ali ¹⁶⁾ (2018)	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 當歸尾(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 15g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 30g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 15g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 10g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 15g, 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 10g	白朮(<i>Atractylodis Rhizoma</i>) 15g, 白茯苓(<i>Poria Sclerotium</i>) 30g, 三七(<i>Panax Notoginseng</i>) 4g, 葛根(<i>Pueraria Thunbergiana Benth</i>) 15g, 百果(<i>Ginkgonis Semen</i>) 9g, 陳皮(<i>Citri Unshius Pericarpium</i>) 8g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 6g
Tang ¹⁷⁾ (2013)	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 20g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 20g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 20g	紅參(<i>Ginseng Radix Rubra</i>) 10g, 菊花(<i>Dendranthema Morifolium Tzvelev</i>) 15g, 丹參(<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>) 30g, 夏枯草(<i>Prunellae Spica</i>) 15g, 枸杞子(<i>Lycii Fructus</i>) 15g, 石決明(<i>Haliotidis Concha</i>) 20g, 穀精草(<i>Eriocaulon Cinereum</i>) 10g
Tang ¹⁸⁾ (2011)	生黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 50g, 當歸尾(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 15g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 15g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 10g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 15g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 15g	蒲黃(<i>Typha Orientalis Presl</i>) 10g, 三七(<i>Panax Notoginseng</i>) 5g, 牛膝(<i>Achyranthis Radix</i>) 15g, 炙甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 6g
Li ¹⁹⁾ (2007)	生黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 50g, 當歸尾(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 12g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 15g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 10g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 15g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 15g	蒲黃(<i>Typha Orientalis Presl</i>) 10g, 三七(<i>Panax Notoginseng</i>) 5g, 牛膝(<i>Achyranthis Radix</i>) 15g, 甘草(<i>Glycyrrhizae Radix et Rhizoma</i>) 6g
Lu ²⁰⁾ (2020)	生黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 6g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 6g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 6g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 6g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 6g, 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 6g	車前子(<i>Plantago Asiatica</i>) 10g, 蒼朮(<i>Atractylodis Lancea</i>) 15g, 茯苓(<i>Poria Sclerotium</i>) 15g, 山藥(<i>Dioscoreae Rhizoma</i>) 15g, 薏苡仁(<i>Coicis Semen</i>) 15g, 益母草(<i>Leonuri Herba</i>) 15g, 玄參(<i>Scrophularia Buegeriana</i>) 20g, 生地黃(<i>Rehmannia Glutinosa</i>) 20g
Yang ²¹⁾ (2019)	黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 當歸尾(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 10g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 15g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 10g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 10g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 10g, 紅花(<i>Carthami Flos</i>) 15g	牛膝(<i>Achyranthis Radix</i>) 15g, 桂枝(<i>Cinnamomum Cassia Blume</i>) 10g
Qu ²²⁾ (2009)	生黃芪(<i>Astragali Radix</i>) 30g, 當歸(<i>Angelicae Gigantis Radix</i>) 10g, 赤芍(<i>Paeonia lactiflora Pall</i>) 10g, 蚯蚓(<i>Lumbricus</i>) 6g, 川芎(<i>Rhizoma Ligustici Chuanxiong</i>) 6g, 桃仁(<i>Persicae Semen</i>) 6g	茺蔚子(<i>Leonuri Fructus</i>) 10g, 枸杞子(<i>Lycii Fructus</i>) 10g, 熟地黃(<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>) 10g

다. 치료 기간을 1개월로 설정한 연구가 3편^{17,20,22)}, 8주로 설정한 연구가 3편^{16,18,19)}으로 가장 많았고, 2개월로 설정한 연구가 1편²¹⁾, 3개월로 설정한 연구가 1편¹⁵⁾이었다.

4) 연구 설계

8편의 연구의 시험군에서 치료 증제는 모두 補陽還五湯 가감방 및 합방을 포함하였다. 補陽還五湯 가감방 단독 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 연구는 2편^{18,19)}이었으며, 補陽還五湯 가감방 및 합방과 서양의학 병행 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 연구는 5편^{16,17,20-2)}, 補陽還五湯 가감방과 증성약 병행 치료군과 증성약 단독 치료군을 비교한 연구는 1편¹⁵⁾이었다.

5) 시험군 치료 분석

선정된 8편의 연구는 모두 補陽還五湯을 대상으로 하였으며 補陽還五湯 가감방을 사용한 연구는 7편^{15,17-22)}이며, 補陽還五湯에 다른 탕약을 합방하여 사용한 경우가 1편¹⁶⁾이었는 데, 六君子湯 가감방을 합방하여 사용하였다. 補陽還五湯은 黃芪, 當歸, 赤芍藥, 蚯蚓, 川芎, 桃仁, 紅花로 구성되어 있으며 각 연구에서 사용된 약재의 용량 및 종류는 개별 연구별로 차이를 보였다. 補陽還五湯의 기본 처방 구성에 반영된 약재는 黃芪, 當歸, 赤芍藥, 川芎으로 8편의 연구에서 모두 사용되었다. 이 외에 桃仁이 7편^{15,16,18-22)}에서 사용되었으며, 蚯蚓이 6편^{15,16,18,19,21,22)}, 紅花가 5편^{15,16,20-2)}의 연구에서 사용되었다. 가감에 사용된 약재 중 반영된 약재는 牛膝, 三七, 甘草가 각 3편의 연구에서 사용되었고, 蒲黃, 茯苓이 각 2편의 연구에서 사용되었다(Table 2). 補陽還五湯 탕제를 사용한 연구는 6편^{15-7,20-2)}이었으며, 과립제를 사용한 경우는 2편^{18,19)}이었다.

6) 대조군 치료 분석

8편의 연구의 대조군에서 치료 증제는 서양의학 치료 및 증성약을 사용한 경우를 포함하였다. 서양의학 치료를 사용한 논문은 7편¹⁶⁻²²⁾이었으며, dobesilate calcium 경구약을 사용한 연구가 2편^{18,21)}으로 가장 많

았다. dobesilate calcium은 항산화, 항라디칼 및 혈관 보호의 특성이 있어 DR 및 정맥 질환을 치료하는 데 사용하는 약물이다²³⁾. 그 외 alprostadil 10μg을 normal saline 10ml과 혼합하여 정맥주사한 연구가 1편¹⁶⁾, metformin과 iodized lecithin 경구약을 병용한 연구가 1편¹⁷⁾, aspirin 경구약을 사용한 연구가 1편¹⁹⁾, 레이저 광응고술(laser photocoagulation)을 사용한 연구가 1편²⁰⁾, gliclazide와 lecithin 경구약을 병용한 연구가 1편²²⁾이었다. 증성약을 사용한 논문은 1편¹⁵⁾이었으며, Xueshuantong Capsule을 사용하였는데 이는 三七, 黃芪, 丹蔘, 玄蔘의 4가지 약재로 구성된 증성약이며 DR에 있어서 임상적 효과가 있는 것으로 알려져 있다²⁴⁾.

7) 평가 지표 및 결과

① 1차 평가 지표

선정된 8편의 연구 중 1편¹⁹⁾을 제외한 7편의 연구에서 1차 평가 지표가 제시되었다. 7편의 논문 모두에서 총 유효율(Total effective rate, TER)을 사용하였으며, TER은 DR의 임상 증상, 시력, 망막 출혈, 미세혈관류, 삼출물 등의 항목을 평가하여 치료 효과를 显效, 有效, 无效, 恶化的 4단계, 혹은 显效, 有效, 无效的 3단계로 평가한 뒤 유효 이상의 항목에 대한 비율을 나타낸 지표이다(Table 3). 항목 평가의 기준으로 《中药新药临床研究指导原则》을 사용하여 치료 효과를 평가하고 TER을 구한 연구가 2편^{18,20)}, 《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)》을 사용하여 치료 효과를 평가하고 TER을 구한 연구가 1편¹⁶⁾, 《中医病证诊断疗效标准》을 사용하여 치료 효과를 평가하고 TER을 구한 연구가 1편²⁰⁾이었으며, 평가 기준에 대한 언급 없이 치료 효과를 평가하고 TER을 지표로 사용한 연구가 3편^{15,17,21)}이었다. 모든 연구에서 시험군이 대조군에 비해 TER이 높으며 이는 통계적으로 유의미하다고 보고하고 있다. 1차 평가 지표를 제시한 7편의 연구 중 총 2편^{15,20)}의 연구에서 시력변화를 TER과 분리하여 단독으

Table 3. Efficacy Evaluation

Author	Clinical Effect		
Zhong ¹⁵⁾ (2019)	Remarkably effective - All accumulated blood and exudates are absorbed.	Effective - The accumulated blood and exudate are partially absorbed.	Ineffective - Hemorrhage and exudate are not absorbed or increase.
Al ¹⁶⁾ (2018)	Remarkably effective - 2 or more improvements in the amount of retinal hemorrhage, exudation, or the number of retinal microaneurysms - Blood vessel diameter dilatation of more than 10%. - Improved vision by 3 lines or more.	Effective - 1 Improvement in the amount of retinal hemorrhage, exudation, or the number of retinal microaneurysms. - Blood vessel diameter dilatation of more than 5% - Improved vision by 1 lines or more.	Ineffective - No change in all aspects, or even worsening and vision loss.
Tang ¹⁷⁾ (2013)	Remarkably effective - Two-thirds of vision, fluorescein angiography, and retinal changes have improved but have not fully reached normal indicators.	Effective - Patients' symptoms and indicators improved after treatment, but not clear.	Ineffective - Patients' symptoms and indicators do not improve and continue to deteriorate after treatment.
Tang ¹⁸⁾ (2011)	Remarkably effective - Improved vision by 4 lines or more. - In fundus changes, two or more indicators among microaneurysm, hemorrhage, and exudate changes meet the requirements. - In fundus fluorescein angiography, the mean retinal circulation time is significantly shortened, macular edema is significantly reduced, the degree of retinal capillary non-perfusion is significantly reduced, and vascular leakage is significantly reduced. Two or more change indicators meet the requirements and the degree of change is $\geq 20\%$.	Effective - Improved vision by 2 lines or more. - In fundus changes, one indicator among microaneurysm, hemorrhage, and exudate changes meet the requirements. - In fundus fluorescein angiography, one or more change indicators meet the requirements and the degree of change is $\geq 10\%$.	Ineffective - Each indicator does not meet the valid criteria. Deterioration - Visual acuity deteriorates by more than 2 lines, proliferative changes in new blood vessels are found, or enlarged retinal capillary non-perfusion areas, worsening macular edema, and increased vascular leakage are observed on fundus fluorescein angiography.
Lu ²⁰⁾ (2020)	Not Reported		
Yang ²¹⁾ (2019)	Remarkably effective - The eye symptoms were significantly reduced or disappeared, the visual acuity improved by ≥ 4 lines, and the amount of retinal hemorrhage the number of retinal microaneurysms, and fundus exudation were improved by ≥ 2 items.	Effective - The eye symptoms were significantly reduced, with 2 lines $\leq$ visual acuity improvement < 4 lines, and symptoms such as the amount of retinal hemorrhage, the number of retinal microaneurysms, and fundus exudation were improved.	Ineffective - The eye symptoms did not improve significantly, the visual acuity improved < 2 lines or even regressed, and there was no improvement in the amount of retinal hemorrhage, number of retinal microaneurysms, fundus exudation.
Qu ²²⁾ (2009)	Remarkably effective - Retinal bleeding spots, hard exudates, and cotton wool spots were significantly reduced, no increase in microaneurysms changes, and visual acuity improved by more than 4 lines.	Effective - Retinal bleeding spots, hard exudates, and cotton wool spots were significantly reduced, no increase in microaneurysms changes changes, and visual acuity improved by more than 2 lines.	Ineffective - No change or increase in retinal bleeding spots, hard exudates, and cotton wool spots, an increase in microaneurysms changes, and no improvement or decrease in visual acuity.

로 평가하였다. 시험군과 대조군에서 치료 전후의 시력변화를 시력향상, 시력유지, 시력저하의 3단계로 평가한 뒤 각 군의 대상자 수에 대한 비율을 나타낸 지표이다. 2편 모두에서 시험군이 대조군보다 시력향상률이 높았고 시력저하률은 낮았으며 이는 통계적으로 유의미하였다.

② 2차 평가 지표

8편의 연구 중 6편^{15-7,19-21)}의 연구에서 2차 평가 지표가 제시되었다. 2차 평가 지표로는 시력, 공복혈당(FBG), 식후 2시간 혈당(2hPG), 당화혈색소(HbA1c), 동맥혈류량, 혈액 유변학적 지표, 혈장 엔도텔린(ET-1) 및 산화질소(NO), 혈청 사이토카인, 혈청 단백질 등이 사용되었다. FBG를 평가 지표로 사용한 연구는 3편^{18,19,21)}이었으며, 2hPG와 HbA1c는 총 2편^{18,19)}의 연구에서 평가 지표로 사용되었다. 시력²¹⁾, 동맥혈류량¹⁶⁾, 혈액 유변학적 지표¹⁹⁾, 혈장 ET-1 및 NO¹⁸⁾, 혈청 사이토카인¹⁶⁾, 혈청 단백질²⁰⁾은 각각 1편의 연구에서 평가 지표로 사용되었다. Li 등¹⁹⁾의 연구에서의 FBG, 2hPG, HbA1c를 제외하고는 모두 시험군에서 대조군에 비해 DR이 호전되는 방향으로 평가 지표를 변화시켰다.

8) 이상 반응 보고

이상 반응은 총 8편 중 1편¹⁷⁾에서 보고하였으며 실험군 및 대조군 모두에서 이상 반응이 발생하지 않았다고 언급하였고, 구체적으로 어떠한 이상 반응이 나타나지 않았는지는 보고하지 않았다. 나머지 논문에서는 이상 반응에 대해 언급하지 않았다.

3. 메타분석

최종 선정된 8편의 연구 중 동일한 평가 지표를 사용한 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였다.

1) 총 유효율

총 유효율을 평가 지표로 사용한 7편의 연구에 대해

분석하였다. Zhong¹⁵⁾의 연구에서 補陽還五湯 가감방과 중성약 병용 치료군이 중성약 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였으며(RR: 1.25 CI: 1.09 to 1.45), Ai¹⁶⁾의 연구에서는 補陽還五湯합방과 서양의학 병용 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였으며(RR: 1.28 CI: 1.03 to 1.57), Tang¹⁷⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였고(RR: 1.16 CI: 0.99 to 1.37), Tang¹⁸⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였다(RR: 1.25 CI: 0.96 to 1.62). Lu²⁰⁾의 연구에서는 補陽還五湯 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였으며(RR: 1.22 CI: 1.04 to 1.43), Yang²¹⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였으며(RR: 1.20 CI: 0.98 to 1.48), Qu²²⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군이 서양의학 단독 치료군에 비해 높은 유효율을 보였다(RR: 1.18 CI: 0.94 to 1.48). 종합하여 총 7편의 연구에서 補陽還五湯 가감방, 補陽還五湯 가감방 및 補陽還五湯합방과 서양의학, 중성약 병용 치료군은 서양의학, 중성약 단독 치료군에 비해 유효율이 1.22배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다(N=7, RR: 1.22, CI 1.14 to 1.31, $P<0.00001$)(Fig. 2).

補陽還五湯 가감방 및 합방과 서양의학 병용 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 5편^{16-8,20,22)}의 연구에 대해 하위분석을 시행하였다. 補陽還五湯 가감방 및 합방과 서양의학 병용 치료군은 서양의학 단독 치료군에 비해 유효율이 1.20배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다(N=5, RR: 1.20, CI 1.10 to 1.31, $P<0.00001$)(Fig. 3).

2) 시력향상률

시력변화를 1차 평가 지표로 사용한 2편^{15,20)}의 연구에 대해 분석을 시행하였다. 補陽還五湯 가감방과 서양

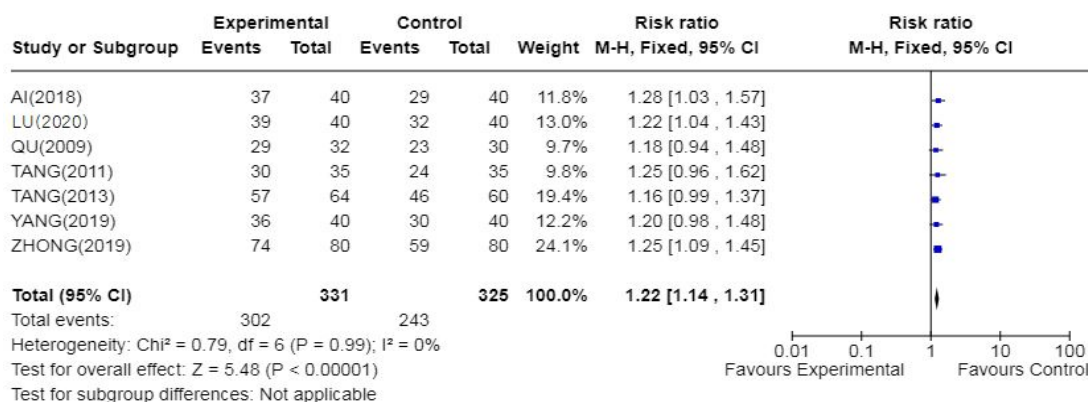


Fig. 2. Forest Plot : Comparison of TER. BYHWT(ALL), BYHWT(ALL)+WM+CM VS WM+CM

BYHWT : Boyanghwano-tang, BYHWT(ALL) : BYHWT, Modified BYHWT, BYHWT combined with other decotion, WM : Western medicine, CM : Chinese patent medicine

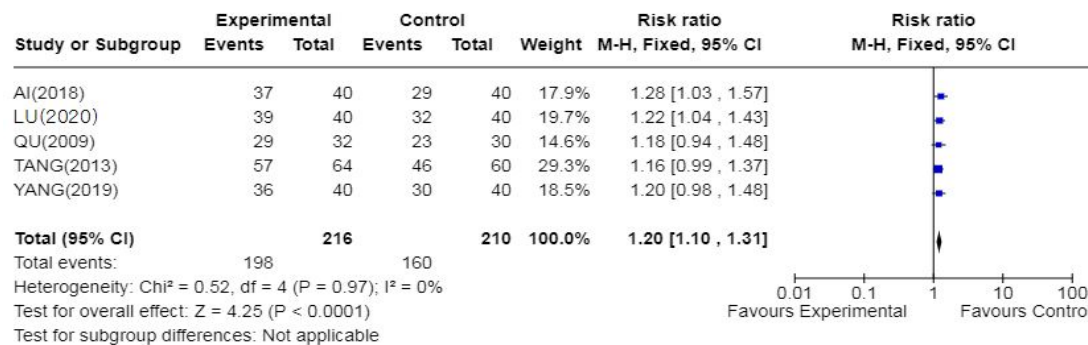


Fig. 3. Forest Plot : Comparison of TER. BYHWT(ALL)+WM VS WM

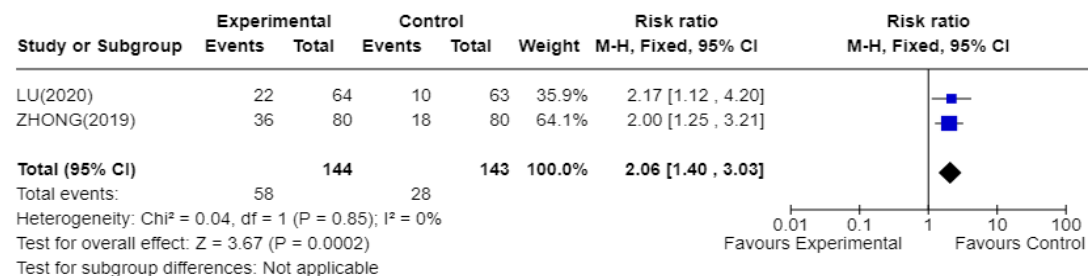


Fig. 4. Forest Plot : Comparison of Visual Improvement. BYHWT+Modified BYHWT+WM+CM VS WM+CM

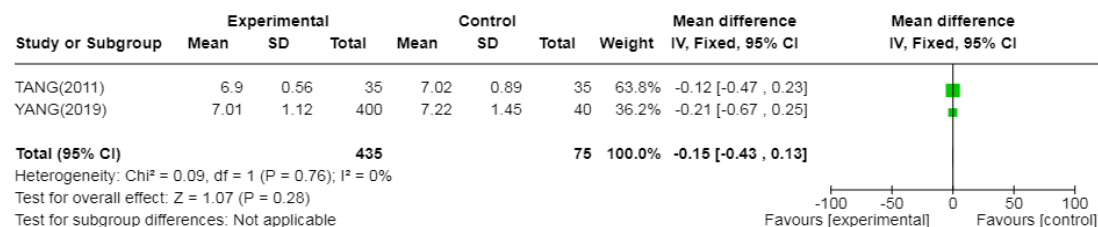


Fig. 5. Forest Plot : Comparison of FBG. BYHWT+Modified BYHWT+WM VS WM

의학, 중성약 병용 치료군은 서양의학, 중성약 단독 치료 군에 비해 시력향상률이 2.06배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다($N=2$, $RR: 2.06$, $CI 1.40$ to 3.03 , $P=0.0002$)(Fig. 4).

3) FBG

FBG를 평가 지표로 사용한 3편^{18,19,21)}의 연구 중 결과가 통계적으로 유의하지 않은 1편¹⁹⁾($P>0.05$)을 제외하고 총 2편의 연구를 대상으로 분석을 시행하였다. 補陽還五湯 가감방, 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군은 서양의학 단독 치료군에 비해 평균이 0.04mmol/L 낮게 분석되었으나 통계적으로 유의미하지는 않았으며, 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다($N=2$, $MD: -0.15$, $CI -0.43$ to 0.31 , $P=0.28$)(Fig. 5).

4. 비뚤림 위험 평가

선정된 8편의 연구에 대하여 Cochrane Risk of Bias (RoB)를 적용하여 비뚤림 위험을 평가하였다(Fig. 6, 7).

1) 무작위 배정 순서 생성

8편의 연구 중 난수표를 이용하여 무작위로 순서를 배정하였다고 언급한 연구 2편^{20,21)}은 Low risk로 평가하였다. 진료 순서에 따라 무작위로 분류하였다는 연구 1편²²⁾은 High risk로 평가하였으며, 단순히 무작위로만 배정하였다고 언급한 연구 5편¹⁵⁻⁹⁾은 Unclear risk로 평가하였다.

2) 배정 순서 은폐

진료 순서에 따라 무작위로 분류하였다는 연구 1편²²⁾은 배정 순서 또한 은폐될 수 있는 방법이 아니므로

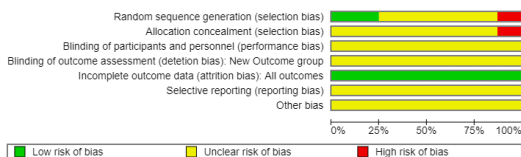


Fig. 6. Risk of Bias Summary

High risk로 평가하였으며, 나머지 7편의 연구는 배정 순서 은폐에 대하여 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

3) 연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림

모든 연구에서 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림에 대해 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

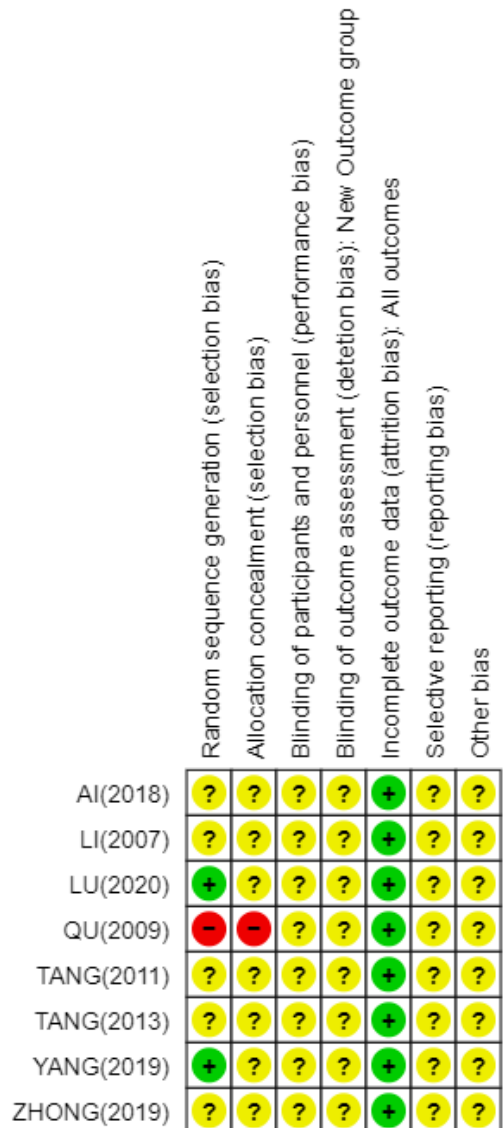


Fig. 7. Risk of Bias Graph

4) 결과 평가에 대한 눈가림

모든 연구에서 결과 평가의 눈가림에 대해 언급하지 않았으므로 Unclear risk로 평가하였다.

5) 불충분한 결과 자료

모든 연구에서 연구 시작 시의 연구 대상자 수와 결과 분석 시의 연구 대상자 수가 같아 결측치가 없으므로 Low risk로 평가하였다.

6) 선택적 보고

모든 연구에서 프로토콜에 대해 언급하지 않아 프로토콜의 비뚤림 정도를 판단할 근거가 충분하지 못하여 Unclear risk로 평가하였다.

7) 그 외 비뚤림

기저상태 불균형, 부정확한 통계분석, 교차시험 설계의 적정성, 잔류효과 유무 등으로 추가 비뚤림 위험을 평가하였으며, 모든 연구에서 추가 비뚤림 가능성이 있거나 비뚤림의 위험이 어느 정도일지 평가할 만한 근거가 충분하지 못하여 Unclear risk로 평가하였다.

IV. 고 찰

당뇨병은 모세혈관에 병변을 일으키는 대사성 질환으로, 눈을 포함한 전신조직에 광범위한 장애를 초래한다. 당뇨병을 적절히 조절한다고 해도 발병 후 약 20년이 지나면 눈 증상이 나타나며, 최근에는 당뇨병의 치료법이 발전해 생존율이 높아지면서 DR과 다른 합병증의 발생률이 더욱 증가하는 경향이 있다¹⁾.

전 세계적으로 당뇨병 환자의 34.6%는 DR에 이환되어 있으며, 10명 중 1명은 시력을 위협하는 수준의 DR을 앓고 있다. DR의 빈도와 심한 정도는 당뇨병의 심한 정도보다는 당뇨병의 유병 기간과 관계가 있으며, 당뇨병 이환 기간 10년 이내에서는 10%, 10년 이상에서는 약 60% 내외, 20년 이상에서는 약 80% 가까이 증가하는 것으로 알려져 있다. 유병 기간 외에 DR의 발생과 진

행에 영향을 끼치는 요인으로는 임신, 고혈압, 신장 질환, 고지혈증 등이 있다²⁵⁾.

DR은 혈관신생 유무에 따라 비증식 당뇨병성 망막병증(Nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)과 증식 당뇨병성 망막병증(Proliferative diabetic retinopathy, PDR)으로 분류된다. 당뇨병 환자에서 만성적인 고혈당 상태가 지속되면 안저의 미세혈관이 장애를 받아 내강의 폐쇄가 일어나고, 혈관 내 압력이 높아져 미세혈관류가 형성된다. 미세혈관류가 혈관내압의 상승에 견디지 못하고 파열되면 점상 출혈이 일어나며 망막 심층에 달라붙어 경성 삼출물을 형성하는데, 이러한 현상이 일어나는 단계가 비증식 당뇨병성 망막병증의 시기이다. 병변이 진행되면 정맥의 확장으로 연성 삼출물이 생기며 파열된 미세혈관을 복구하기 위해 신생혈관이 형성되는데, 이는 약하고 지지하는 조직이 없어 파열되기 쉽고 누출이 많다. 이러한 시기를 증식 당뇨병성 망막병증 단계이며, 신생혈관의 생성 및 파열이 반복되면 유리체 출혈 및 망막박리를 일으켜 실명에까지 이를 수 있다¹⁾.

당뇨로 인한 황반부종은 이상혈관을 통한 혈청의 누출 때문에 황반부의 망막이 비후되는 것으로, 삼출물이 잘 동반된다. 이는 NPDR과 PDR 모두에서 발생할 수 있고 DR으로 인한 시력상실의 중요한 원인이 된다¹⁾.

서양의학에서 DR의 치료는 일차적으로 혈당을 조절하며, 황반부종으로 시력의 저하가 있거나 NPDR의 단계까지 이른 경우에는 레이저광응고술, 스테로이드 혹은 항혈관내피세포성장인자(Anti-VEGF)의 유리체내 주사 등의 치료법이 시행되고, 유리체출혈이 지속되는 경우 유리체절제술을 시행하기도 한다. 광응고 레이저는 일부 망막 세포를 파괴하고 시야에 영구적인 암점을 초래할 수 있으며, 스테로이드와 Anti-VEGF 주사는 안압 상승의 부작용이 동반되기도 한다²⁶⁻⁸⁾.

DR은 시력저하가 주된 임상 증상으로 한의학에서 '視瞻昏渺'의 범주에 속하며, 실명의 단계까지 이르면 '暴盲'이라 칭할 수 있다. 消渴病의 기본병리는 陰津虧虛, 燥熱內傷이며 燥熱이 目中血絡을 灼傷하여 망막혈관의 일부분이 변화되어 출혈을 일으켜 눈의 합병증을 유발한

다. DR은 주로 ‘陰虛潮熱’, ‘氣陰兩虛’, ‘肝腎陰虛’, ‘脾虛氣弱’ 등으로 변증하며, 출혈의 경우 瘀血의 범주로 보고 치료한다⁵⁾.

《東醫寶鑑·消渴門》에서는 “消渴久病, 變成發癰疽, 或成水病, 或雙目失明.”이라 하여, 消渴이 오래되면 양 눈이 실명할 수 있음을 언급하기도 했으며²⁹⁾, 《證治要訣》에서는 “三消久之, 精血氣虧, 或目無所見, 或手足偏廢如風疾, 非風也.”라고 언급하여 消渴病이 실명에 이를 수 있다고 인식하였다⁵⁾.

補陽還五湯은 《醫林改錯·卷下癱瘓論》에 최초로 기재된 처방으로 黃芪, 當歸, 赤芍藥, 地龍, 川芎, 桃仁, 紅花로 구성된 처방이다. 이는 補氣 약물과 活血祛瘀하는 약물을 배합하여 구성된 처방으로, 중풍후유증인 半身不隨 등의 증상에 상응되는 처방이며⁶⁾, 최근 당뇨병성 신증, 당뇨병성 말초신경병증, 당뇨병성 위 마비 등의 당뇨합병증에 유의한 효과가 있다는 임상연구들이 발표되고 있다¹⁰⁻²⁾.

補陽還五湯 원방에서 가장 많은 용량을 차지하는 黃芪는 당뇨병 및 당뇨합병증에 유의한 효과가 있다고 알려져 있는데, 黃芪의 활성화합물 중 퀘르세틴(Quercetin)은 당뇨병성 망막병증이 있는 쥐에서 혈관내피성장인자(VEGF)의 발현을 감소시키며 혈관 신생의 생성을 억제할 수 있으며, 캠페롤(Kaempferol)은 항산화 활성 및 항세포사멸 기능을 통해 산화 스트레스로부터 보호하고 VEGF를 표적으로 삼아 망막혈관내피세포의 혈관 신생을 억제할 수 있다. 또한 아스트라갈로시드 IV(Astragaloside IV)는 세포증식 및 분화를 촉진하는 ERK1/2 인산화 및 NF- κ B의 활성화를 방지하고 망막 모세혈관 내피세포에 보호 효과가 있다^{30,31)}.

본 연구에서는 DR에 대한 補陽還五湯의 효과를 확인하기 위해 국내·외 검색엔진을 활용하여 선정된 8편의 RCT 연구에 대해 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 시행하였다. 분석을 시행한 8편의 연구는 모두 중국에서 출판되었으며, 연구는 실험군의 증재에 따라 補陽還五湯 가감방 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 연구, 補陽還五湯 가감방 및 합방 서양의학 병행 치료군과 서

양의학 단독 치료군을 비교한 연구, 補陽還五湯 가감방과 중성약 병행 치료군과 중성약 단독 치료군을 비교한 연구로 나눌 수 있다. 가감 및 합방의 경우 牛膝, 三七, 甘草가 각 3편의 연구에서 사용되었고, 蒲黃, 茯苓이 각 2편의 연구에서 사용되어 化瘀, 祛瘀하는 약물이 빈용되었음을 알 수 있다.

치료 효과를 평가하는 지표로는 TER, 시력, FBG, 2hPG, HbA1c, 동맥혈류량, 혈액 유변학적 지표, 혈장 ET-1 및 NO, 혈청 사이토카인, 혈청 단백질이 사용되었고 그중 TER이 총 7편에서 언급되어 가장 많이 사용되었다. DR에는 고혈당과 대사이상이 큰 역할을 하며, 혈액 점성이 증가하거나 혈소판과 백혈구의 비정상적인 기능 등의 혈액인자도 관여한다고 알려져 있어¹⁾ 상기 항목들이 평가 지표로 사용된 것으로 생각된다.

이상 반응에 대해 언급한 연구는 1편¹⁷⁾으로, 실험군 및 대조군 모두에서 이상 반응이 발생하지 않았다고 보고하였다.

Zhong 등¹⁵⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방 및 중성약 병용 치료군과 중성약 단독 치료군을 비교하였으며, 총 유효율과 시력향상률이 시험군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다($P<0.05$). Ai 등¹⁰⁾의 연구는 補陽還五湯 합방 및 서양의학 병용 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였다. 시험군에서 대조군에 비해 TER이 유의하게 높았으며($P<0.05$), 동맥혈류량을 평가하는 지표인 EDV(End-diastolic Velocity), PSV(peak systolic velocity), Vm(mean blood flow velocity) 수치는 시험군에서 대조군보다 유의하게 높았고 CRV(central retinal vein), PI(pulse index), RI(resistance index)는 대조군에 비해 유의하게 낮았으며 그 차이는 유의했다($P<0.05$). 또한 시험군에서 대조군에 비해 혈청 사이토카인 수치가 유의하게 낮았다($P<0.05$). Tang 등¹⁷⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였으며, 시험군에서 대조군에 비해 TER이 유의하게 높았다($P<0.01$). Tang 등¹⁸⁾의 연구는 補陽還五湯 가감방 단독 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였으

며, 시험군에서 대조군에 비해 TER이 유의하게 높았고 ($P<0.05$), FBG, 2hPG, HbA1c, ET-1, NO 수치가 시험군에서 대조군에 비해 유의하게 낮았다($P<0.05$). Li 등¹⁹⁾의 연구는 補陽還五湯 가감방 단독 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였다. 시험군과 대조군의 FBG, 2hPG 및 HbA1c 차이는 통계적으로 유의하지 않았으며 ($P>0.05$), 전혈 점도, 혈장 점도, Hct(Hematocrit), ESR(Erythrocyte sedimentation rate)은 시험군에서 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소했다($P<0.05$). Lu 등²⁰⁾의 연구는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 레이저 치료 병행 치료군과 레이저 치료 단독 치료군을 비교하였다. 시험군에서 대조군에 비해 TER, 시력향상률이 유의하게 높았으며($P<0.05$), Apo B(Apolipoprotein B), LP-a(Lipoprotein A)는 통계적으로 유의하게 낮았고 ($P<0.05$), TRF(Transferrin)는 유의하게 높았다 ($P<0.05$). Yang 등²¹⁾의 연구는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였으며, 시험군에서 대조군에 비해 TER, 시력이 유의하게 높았고($P<0.05$), FBG은 유의하게 낮았다($P<0.05$). Qu 등²⁰⁾의 연구에서는 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교하였으며, 시험군에서 대조군에 비해 TER이 통계적으로 유의하게 높았다 ($P<0.05$).

비폴림 위험 평가에 따르면 무작위 배정 순서 생성의 경우 난수표를 이용하여 무작위로 순서를 배정하였다고 언급한 연구 2편^{20,21)}은 Low risk로 평가하였다. 단순히 무작위로만 배정하였다고 언급한 연구 5편¹⁵⁻⁹⁾은 Unclear risk로, 진료 순서에 따라 무작위로 분류하였다는 연구 1편²²⁾은 High risk로 평가하였다. 배정 순서 은폐 또한 진료 순서에 따라 무작위로 분류한 연구 1편²²⁾은 High risk로 평가하였으며, 나머지 연구에서는 배정 순서 은폐에 관한 언급이 없어 Unclear risk로 평가하였다. 모든 연구에서 연구 참여자와 연구자에 대한 눈가림, 결과 평가에 대한 눈가림에 대한 언급이 명확하게 나타나지 않아 Unclear risk로 평가하였다. 결과 자료의 경우 모든 연구에서 연구 시작 시의 연구 대상자 수와

결과분석 시의 연구 대상자 수가 같아 결측치가 없으므로 Low risk로 평가하였다. 8편의 연구 모두에서 프로토콜에 대한 언급은 확인되지 않아 Low risk로 평가하였다.

메타분석은 선정된 8편의 RCT 중 동일한 평가 지표를 사용한 연구를 대상으로 시행하였다. 총 유효율을 평가 지표로 사용한 7편^{16-8,20-2)}의 연구를 메타분석한 결과, 補陽還五湯을 증재로 사용한 시험군에서 그렇지 않은 대조군에 비해 유효율이 1.22배 높아 통계적으로 유의한 결과를 보였다. 補陽還五湯과 서양의학을 비교한 5편^{16-8,20,22)}의 연구에 대해 하위분석을 시행하였으며, 補陽還五湯 가감방 및 합방과 서양의학 병용 치료군의 유효율이 서양의학 단독 치료군의 유효율에 비해 1.20배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였다. 문헌 간 이질성은 모두 $I^2=0\%$ 로 낮았으나, 치료 효과를 평가하는 기준이 각 연구마다 동일하지 않아 추후 동일한 기준으로 평가 지표를 사용한 연구들에 대한 분석이 필요할 것으로 사료된다.

시력변화를 1차 평가 지표로 사용한 2편^{15,20)}의 연구에 대해 메타분석을 시행하였으며, 補陽還五湯 가감방과 서양의학, 중성약 병용 치료군이 서양의학, 중성약 단독 치료군에 비해 시력향상률이 2.06배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였으며 이질성도 $I^2=0\%$ 로 낮았다.

FBG를 평가 지표로 사용한 연구 중 결과가 통계적으로 유의한 2편^{18,21)}의 연구를 대상으로 메타분석을 시행하였다. 補陽還五湯 가감방, 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군은 서양의학 단독 치료군에 비해 평균이 0.04mmol/L 낮게 분석되었으나 통계적으로 유의미하지는 않았으며, 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 메타분석의 한계점으로는 분석의 대상이 된 연구의 수가 8편으로 적으며, 총 유효율, 시력, FBG 등을 제외하고는 2개 이상의 연구에서 사용된 평가 지표가 적어 분석에 제한이 있었다. 선정된 연구 8편 모두 중국에서 출판된 연구로 DR의 진단에 있어 국제적으로 통용되는 진단 기준이 아닌 중국의 독자적인 진단 기준을 따라 다른 국가와의 연관성을

찾기 어렵다는 한계점이 있다. 또한 선정된 연구 8편 모두에서 補陽還五湯에 여러 약재들이 가감되어 補陽還五湯 원방 자체의 효과를 명확하게 설명하기 어렵다는 한계가 있어, 향후 동일한 처방 구성을 사용한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 그리고 2편^{18,21)}의 연구에서 대조군 치료에 dobesilate calcium 경구약을 사용한 것 외에는 모두 다른 서양의학 혹은 중성약 치료를 사용하여, 대조군에서 동일한 치료 방법을 사용한 연구들 간의 비교가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다.

상기한 한계점들에도 불구하고 DR의 치료에 있어 補陽還五湯을 사용하는 것이 유의한 효과가 있음을 알 수 있고, DR에 대한 한의학 치료의 효과를 제시한 국내 첫 체계적 문헌 고찰 논문이라는 점에서 의의가 있다. 추후 본 연구를 바탕으로 DR의 한의학 치료에 대한 과학적이고 체계적으로 설계된 연구가 이루어져야 할 것이다.

V. 결 론

본 연구에서는 DR에 대한 補陽還五湯의 효과를 알아보고자 국내·외 10개 데이터베이스에서 무작위 배정 비교임상시험연구를 검색하여 8편의 연구를 최종 선정하였으며, 체계적 문헌 고찰 및 메타분석을 수행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 補陽還五湯 가감방 단독 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 연구는 2편, 補陽還五湯 가감방 및 합방 서양의학 병행 치료군과 서양의학 단독 치료군을 비교한 연구는 5편, 補陽還五湯 가감방과 중성약 병행 치료군과 중성약 단독 치료군을 비교한 연구는 1편이었다.
2. 평가 지표로는 총 유효율, 시력, FBG, 2hPG, HbA1c, 동맥혈류량, 혈액 유변학적 지표, 혈장 ET-1, NO, 혈청 사이토카인, 혈청 단백질이 사용되었고 총 유효율이 총 7편의 연구에서 사용되어 가장 많이 사용되었다.
3. 총 유효율을 평가 지표로 사용한 7편의 연구를 메타

분석한 결과, 補陽還五湯을 증재로 사용한 시험군에서 대조군에 비해 유효율이 1.22배 높아 통계적으로 유의한 결과를 보였으며, 문헌 간 이질성도 $I^2=0\%$ 로 낮았다.

4. 시력변화를 1차 평가 지표로 사용한 2편의 연구를 메타분석한 결과, 補陽還五湯 가감방과 서양의학, 중성약 병용 치료군이 서양의학, 중성약 단독 치료군에 비해 시력향상률이 2.06배 높아 통계적으로 유의미한 결과를 보였으며 이질성도 $I^2=0\%$ 로 낮았다.
5. FBG를 평가 지표로 사용한 2편의 연구를 메타분석한 결과, 補陽還五湯 가감방, 補陽還五湯 가감방과 서양의학 병용 치료군은 서양의학 단독 치료군에 비해 평균이 0.04mmol/L 낮게 분석되었으나 통계적으로 유의미하지는 않았으며, 문헌 간의 이질성은 $I^2=0\%$ 로 낮았다.
6. 선정된 연구들은 모두 중국에서 출판되었다는 한계점이 있으며 이상 반응에 대한 보고가 부족하고 비뚤림 위험이 불확실한 경우가 많아 추후 체계적으로 설계된 무작위 배정 임상시험연구가 필요할 것으로 사료된다.

ORCID

Jeong-Hwa Oh (<https://orcid.org/0009-0009-3818-6756>)

Hae-Na Kim (<https://orcid.org/0000-0001-8671-7528>)

Hwa-Jung Yoon (<https://orcid.org/0000-0003-0211-7213>)

References

1. Kim HS, Kim HM, Seong GJ, Yoo YS, Kwak SI, Kim SJ, et al. Ophthalmology. 10th ed. Seoul:Ilchokak. 2014:268-73,279-83,430-2.
2. Korea Disease Control and Prevention

- Agency. Health Statistics 2021. 2022[cited 2022 DEC 30]. Available from: https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub04/sub04_04_01.do.
3. Korea Disease Control and Prevention Agency. Health Statistics 2012. 2013[cited 2013 DEC 24]. Available from: https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub04/sub04_04_01.do.
4. Yoon JS, Baek SK, Lee YH. Risk Factor Analysis of Diabetic Retinopathy Diagnosed with Non-mydiatic Fundus Camera: KNHANES V. Journal of The Korean Ophthalmological Society. 2019;60(6):555-68.
5. The Society of Korean Medicine Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology. Text of Traditional Korean Ophthalmology. 1st ed. Paju:Globooks. 2019:171,172.
6. Hanuigwadaehak Bangjehak Pyeonchanwiwonhoe. Bangjehak. Seoul:Youngrimsa. 1999:414-6.
7. Park JH, Han YH, Jun CY, Kim DU, Park SG, Lee CJH, et al. The Effects of Boyanghwanotang on the Thrombosis Related Factors. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 2000;21(5):829-37.
8. Jung WS, Ko CN, Kim YS, Bae HS, Lee KS. Experimental study on the effects of Boyanghwanoh-tang(補陽還五湯) on blood pressure and hyperlipidemia. The Journal of Korean Oriental Internal Medicine. 1997;18(2):246-67.
9. Han CH, Pak YK. The Effect of Modified Boyanghwano-tang on the Brain Infarction Through the Anti-apoptosis of Neuronal Cells in Ischemic Rats. Journal of Korean acupuncture & moxibustion medicine society. 2010;27(4):29-38.
10. Zhao J, Mo C, Meng LF, Liang CQ, Cao X, Shi W. Efficacy and safety of Buyang Huanwu Decoction for early-stage diabetic nephropathy: a Meta-analysis. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2019;44(8):1660-7.
11. Zhang M, Hao X, Tang Y, Chen Y, He P, Zhao L, et al. Efficacy and safety of Buyang Huanwu decoction for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and Metaanalysis. The Journal of Traditional Chinese Medicine. 2023;43(5):841-50.
12. Yao J, Weng H, Chen S. Clinical experience of Buyang Huanwu decoction combined with mosapride in the treatment of diabetic gastroparesis. Strait Pharmacy. 2020;32(11):167,168.
13. Jung JH, Kwon K, Seo HS. Clinical Study on one Patient with Vitreous Hemorrhage Caused by Diabetic Retinopathy. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2004;17(2):112-9.
14. Lee DJ, Lee ME, Kwon K, Seo HS. A Case Report of Diabetic Retinopathy Vitreous Hemorrhage. J Korean Med Ophthalmol Otolaryngol Dermatol. 2018;31(2):152-9.
15. Zhong W, Du H. Curative Effect Analysis of Buyang Huanwu Decoction on Non-proliferative Diabetic Retinopathy. Smart Healthcare. 2019;30(5):173,174.
16. Ai H. 40 cases of diabetic retinopathy treated with modified Buyang Huanwu Decoction and Liujunzi Decoction. Global Traditional

- Chinese Medicine. 2018;11(10):1614-7.
17. Tang H, Song Y, Zhang Z, Wang Y. A review of the efficacy of Buyang Huanwu Decoction in the treatment of non-proliferative diabetic retinopathy. *China Practical Medicine*. 2013;8(8):172,173.
18. Tang A, Li S, Hao X, Zhou W, Zhong J, Deng Y. Effect of modified Buyanghuanwu decoction on plasma ET - 1 and NO in nonproliferative diabetic retinopathy. *Proceedings of the Fourteenth National Conference of Chinese Medicine on Diabete*. 2011;28(12):2328,2329.
19. Tang A, Li L, Zhou W. Influence of Buyanghuanwu decoction on hemorrheology in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *Hebei Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2007;29(10):929-31.
20. Lu Y. Clinical effects of combined laser and oriental medicine in the treatment of type 2 diabetic retinopathy. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2020;39(3):125,126.
21. Yang L. Clinical observation of Buyang Huanwu decoction combined with calcium dobesilate in treating diabetes retinopathy. *CHINA'S NATUROPATHY*. 2019;27(17):60,61.
22. Qu L, Yao X. Observations on the integrated efficacy of Oriental medicine and Western medicine in the treatment of nonproliferative diabetic retinopathy. *HENAN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE*. 2009;29(10):1019,1020.
23. Zhang X, Liu W, Wu S, Jin J, Li W, Wang N. Calcium dobesilate for diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Science China Life Sciences*. 2015;58(1):101-7.
24. Jian W, Yu S, Tang M, Duan H, Huang J. A combination of the main constituents of Fufang Xueshuantong Capsules shows protective effects against streptozotocin-induced retinal lesions in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016;182:50-6.
25. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Beket T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35(3):556-64.
26. Mansour SE, Browning DJ, Wong K, Flynn H W, Bhavsar AR. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:653-78.
27. Nuzzi R, Tridico F. Local and systemic complications after intravitreal administration of anti-vascular endothelial growth factor agents in the treatment of different ocular diseases: a five-year retrospective study. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(2):129-35.
28. Deschler EK, Sun JK, Silva PS. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol*. 2014;29(5):290-300.
29. Korea Institute Of Oriental Medicine. MEDIC LASSICS. 2015[cited 2021 SEP 14]. Available from: https://mediclassics.kr/books/8/volume/14#content_1080
30. Kai Z, Michela P, Antonio P, Annamaria P. Biological active ingredients of traditional Chinese herb Astragalus membranaceus on treatment of diabetes: a systematic review. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2015;15(4):315-29.

31. Jin Q, Hao XF, Xie LK, Xu J, Sun M, Yuan H, et al. A Network Pharmacology to Explore the Mechanism of Astragalus Membranaceus in the Treatment of Diabetic Retinopathy. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020:1-12.