



計畫編號：CCMP90-CT-16

附件 1-1

行政院衛生署九十年度科技研究發展計畫

杞菊地黃丸對乾眼症之臨床療效評估

委託研究報告

計畫委託機關：中國醫藥學院附設醫院

計畫主持人：張永賢

研究人員：林慧茹

執行期間：90年5月1日至90年12月31日

\*\* 本研究報告僅供參考，不代表本署意見 \*\*

計畫編號：CCMP90-CT-16

附件 1-2

各機關研究計畫基本資料庫之計畫編號：

行政院衛生署九十年度科技研究發展計畫

杞菊地黃丸對乾眼症之臨床療效評估

委託研究報告

計畫委託機關：中國醫藥學院附設醫院

計畫主持人：張永賢

研究人員：林慧茹

執行期間：90年5月1日至90年12月31日

計畫編號：CCMP90-CT-16

行政院衛生署中醫藥委員會 90 年度  
委託研究計畫成果報告

**杞菊地黃丸對乾眼症之臨床療效評估**  
**Clinical Evaluation of the Traditional Chinese**  
**Prescription “Chi-Ju-Di-Huang-Wan”**  
**on Dry Eye**

執行機構：中國醫藥學院附設醫院中醫部

計畫主持人：張永賢

協同主持人：林慧茹

執行期限：90 年 5 月 1 日至 90 年 12 月 31 日

＊＊ 本研究報告僅供參考，不代表本會意見 ＊＊

# 目 錄

	頁碼
中文摘要.....	1
英文摘要.....	3
壹、前言.....	5
貳、材料與方法.....	11
參、結果.....	15
肆、討論.....	17
伍、結論與建議.....	18
陸、參考文獻.....	19
柒、圖表.....	21
捌、附錄.....	29

# 杞菊地黃丸對乾眼症之臨床療效評估

張永賢

中國醫藥學院附設醫院

## 摘 要

乾眼症 (Dry eye) 是現代人眼科最常見的疾病之一，由於現代人長期待在有中央空調的空間當中，空氣乾燥、濕度降低、淚液蒸發快，而室外空氣污染嚴重，再加上資訊時代的來臨、人口的老化，藥物的濫用，電腦的普及，隱形眼鏡的風行等等，的確讓乾眼症成為一種現代人的流行文明病。乾眼症易導致眼瞼，結膜發及角膜發炎、乾眼症的發生率，在 48 到 91 歲的正常人約有 14.4%，男性 11.4%，女性 16.7% 有乾眼症。乾眼症的病人很多，常造成乾澀、疼痛、異物感、畏光等不適，嚴重者會影響日常生活及人際關係。在西醫中，目前是給予人工淚液，或抗自體免疫反應的藥（如：cyclosporine），或有用手術將淚管出口阻塞，以使淚液能保留在眼內的時間加強，但效果均有限。有鑑於此，中國醫藥學院附設醫院中醫部與眼科擬以進行『中藥方劑對乾眼症治療』之研究，採用中藥固有劑杞菊地黃丸治療乾眼症之療效評估。杞菊地黃丸是常用來治療眼疾的中醫固有方劑，但是目前並沒有關於杞菊地黃丸療效的報告。

本研究目前共收集了 40 位符合診斷條件的乾眼症患者，年紀在 20 歲至 72 歲，隨機分為二組，二組皆接受人工淚液，但實驗組接受中藥（杞菊地黃丸），對照組接受安慰劑，並針對兩者對於乾眼症之療效作觀察與比較。在服藥前後作 schirmer's test, rose bengal test, fluorescein stain, tear break up time 及問卷測試，並以 schirmer's test 作為研究的主要療效指標。受試者在服藥前後，接受血液和尿液的一般及生化檢查，用以偵測服藥之後有無不良反應。

本研究在兩組之間的比較採用 two independent *t* test 來作統計，結果兩組在加入本研究後，主要指標 --- 淚水測試並無明顯的統計意義。但 rose bengal test 在第二個星期以及 tear break up time 在第四個星期的表現上顯示出有統計學上的意義 (*p* 值分別為 0.04, 0.04)，其它檢測在服藥後兩組之間無明顯的差異。本研究探討杞菊地黃丸的實際療效並建立以中西醫探討乾

**編號：CCMP 90-CT-16**

## **Clinical Evaluation of the Traditional Chinese Prescription “Chi-Ju-Di-Huang-Wan” on Dry Eye**

**Yung- Hisen Chang  
Chinese Medicine College Hospital**

### **ABSTRACT**

Dry eye is a very common disease in the modern society owing to the long-time staying in the air-conditioned environment, the dry air, decreasing humidity and fast vaporization of tears. Moreover, the state of air pollution, the aging of society, over-using of drugs, increasing the popularization of personal computers and terminals as well as the fashion of contact lens all make the symptom of dry eye getting even worse. Dry can easily causes inflammation of eyelid, conjunctiva and cornea. Dry eye had become a very popular disease in modern civilization. The incidence of dry-eye in the population aged from 48 to 91 is about 8.4%, among which male is 11.4% and female 16.7%. They are suffering from eye dryness, pain, intrusive foreign body sensation and photophobia. If the condition is getting worse, it will influence the patient's normal life and social relationship. Medicines used now include artificial tear and immunosuppressive medicine such as cyclosporine. As for operations, they seal the putums of canaliculi in order to keep tears staying for a longer time in the eyes, but the effects are limited. Therefore, the Department of Chinese Medical Science and Ophthalmology in the China Medical College Hospital are planning to do a research on the therapeutic effects of Chinese herbal pharmaceutical treatment for dry-eye patients. Chi-Ju-Di-Huang-Wan is the commonly used Chinese herbal medicine for eye therapy but there are no therapeutic reports on the effect of Chi-Ju-Di-Huan-Wan so far.

In our study, 40 dry-eye patients were enrolled. The patients randomly divided into two groups. The experimental group treated with topical eye drops and Chinese herbal medicine (Chi-Ju-Di-Huan-Wan). The control group dealt with topical eye drops and placebo. Both groups observed and the results

were compared to find the therapeutic effects of the different medical treatments. The tests of dry eye included Schirmer's test, rose bengal test, fluorescein stain tear break up time and questionnaires. The Schirmer's test was used as the primary end point of this study. Besides, all patients received routine and biochemistry tests of blood and urine in order to detect the adverse changes in the body.

The two independent *t* test was used to evaluate the results between two groups. There were no significant differences in the "primary end point" – Schirmer's test between two groups. But there were significant differences in the data of rose bengal test at the second weeks and data of tear break up time at the fourth months. ( $p=0.04$ ,  $0.04$ , individually) There were no significant differences noted between two groups in the other tests at any time point.

Chi-Ju-Di-Huang-Wan used in the experiment to confirm its therapeutic effects ever recorded in the Chinese medical books. Besides, we also establish a study model of dry eye in Chinese herbal drugs.

Key Word: Dry eye, Chi-ju-di-huang-wan, Schirmer's test, Rose bengal test, Sjogren syndrome

## 壹、前言

現代人常常容易感到眼睛乾澀，異物感、灼熱感、眼皮沈重、碰到風沙張不開，隱形眼鏡越戴越乾等之感覺。這些都是眼科門診裏，引起眼科醫師注意，診斷為乾眼症之臨床症狀，可引起乾眼症之病症不下二十多種。而乾眼症其實是一種症狀 (Symptom)，在國際疾病分類 ICD-9 屬於 375.15，而其發生率，在 48 到 91 歲的正常人約有 14.4%，小於 60 歲佔 8.4%，大於 80 歲佔 19.0%，而男性 11.4%，女性 16.7% 有乾眼症。在總人口中，乾眼症的病人很多，常造成乾澀、疼痛、異物感、畏光等不適，嚴重者會影響日常生活及人際關係。在西醫中，目前是給予人工淚液，或抗自體免疫反應的藥 (如：cyclosporine)，或有用手術將淚管出口阻塞，以使淚液能保留在眼內的時間加強，但效果均有限，除了西醫的眼科療法之外，是不是可以透過我國傳統中醫藥的寶藏中找到新的治療方法？首先來了解乾眼症的成因與一般的治療方法。

### 一、乾眼症病理成因與分類

眼球角膜、結膜表面之淚水，是一層非常薄之淚膜 (Tear film)。其厚度約 6.5-7.5 $\mu$ m，約一顆白血球之直徑，其中尚可分成三層，最內層之黏蛋白 (Mucin) 層，中間之淚水層 (Aqueous) 以及最外層之油脂 (Lipid) 層。此三層之任一層出現問題，皆可引起淚膜之不穩定，進而引起乾眼。

乾眼的成因，最常見是淚水缺乏引起之乾眼 (Aqueous-deficient induced dry eye)。淚水之分泌來源有二，其基本分泌由眼睛外上方之淚腺 (Lacrimal gland) 分泌，另外有從結膜上之副淚腺 (Accessory lacrimal glands of Krause or Wolfling) 分泌。如哭或眼內異物等刺激之大量分泌，主要就是由眼睛外上方之淚腺排出。因此許多結膜之炎症反應，淚腺之發炎 (inflammation) 一把腺體破壞，會使淚水分泌不良，但大都乾眼症為原因不明。乾眼症中其常見之例子為斯氏症 (Sjogren's Syndrome)，其次尚有長期點眼藥，長期隱形眼鏡衛生不良引起之炎症反應。口服之抗憂鬱藥物、利尿劑、抗組織胺、精神安定劑、抗膽鹼藥 (Anticholinergics) 等，都會影響淚腺及副淚腺之功能，甚至令淚腺萎縮。過高劑量之放射線治療也是淚腺萎縮原因之一，其他較少見之原因有先天性淚腺發育不全，淚腺神經之阻斷短等，都是淚水腺缺乏性乾眼症之成因。



至於油脂層不穩定引起之乾眼症 (Lipo-deficient dry eye)，淚膜表面之油脂，是由眼瞼板內之瞼板腺 (Meibomian gland) 所分泌的。此腺體為皮脂腺 (Sebaceous gland) 之一種變異體，雖然同樣分泌脂肪，但其分泌之成份及比例都不盡相同，如瞼板腺之分泌物只含 2.1% 之脂肪酸，其熔點較低 (32-33.8°C)，排泄較易。而皮脂腺分泌物，含許多飽和脂肪酸、三酸甘油酯，其熔點較高。若瞼板腺之分泌，因眼瞼疾病之原因，發生阻塞，如細菌性眼瞼炎 (Staphylococcal blepharitis)，脂漏性皮膚炎合併之眼瞼炎 (Seborrheic dermatitis associated blepharitis)，紅斑痤瘡 (Rosacea) 引起之瞼板腺炎，砂眼 (Trachoma) 引起之眼瞼角質上皮化，則瞼板腺脂肪堆積於腺體內，一方面引起腺體細胞之萎縮而分泌不正常，不能發揮其保水功能，淚液蒸發過度，淚水之濃度及滲透壓隨之改變，引起乾眼症狀。一般淚水之滲透壓力為  $302 \pm 6$  mOsm，於清晨最低，白天隨淚水之蒸發，會陸續減少 2-3 mOsm，此一正常之蒸發數目，約為  $4.07 \pm 0.4 \times 10^{-7}$  g/cm<sup>2</sup>/s，若油脂層缺乏或分佈不均，影響蒸發速度，滲透壓隨之不正常提高，此一高滲壓將導致結膜、角膜長皮細胞及下層結締組織之充液、水腫、久而久之結膜表面細胞變性，分泌黏蛋白之腺體減少，角膜表皮角質化，減少黏多糖之分泌，這些都會令淚膜惡性循環便得更不穩定，易產生乾燥點，病人於是感受到乾眼之症狀。

淚膜之第三層，黏蛋白層 (Mucin layer)，如果不正常，也會形成乾眼症。黏蛋白為結膜之杯狀細胞 (Goblet cells) 之分泌物，另有非杯狀表皮細胞所分泌之 MEM (Mucosal epithelium associated mucin-like glycoprotein)，其主要作用為水性之淚液與親油性角膜表皮細胞膜之媒介，以達到一平順之交接，淚膜可均衡的分佈於角膜表面，以利光線無損折之通過。概然是由此二細胞所分泌，任何可影響表皮細胞 (Ocular Surface) 分泌之疾病，均會影響黏蛋白層，如著名的多形糜爛性紅瘡 (Cicatricial pemphigoid)、化學物品灼傷 (Chemical burn)、嚴重之砂眼、維生素 A 缺乏 (Avitaminosis A) 等。一旦角膜、結膜表面組織受損，結痂，分化不良，黏蛋白之分泌必隨之受影響，角膜，結膜出現局部地區淚液膜分佈不均，乾枯之現象，表皮細胞因唇亡齒寒之原理，接著開始受損，這些乾燥點天下之角膜神經因此受到刺激，發出痛感訊息。

## 二、乾眼症在一般眼科的療法大致如下：

(一) 補充人工淚液：淚水與一般生理食鹽水不同，其內之成份含蛋

白質，細胞生長激素，抗體等。目前各大藥廠均有生產人工淚液，且以不含防腐劑，一天一瓶之小瓶裝，並添加有適度之黏彫物質（Viscoelastic material）為佳，市面上販售之人工淚液尚不盡理想。

（二）潤滑劑之淚水於晚上睡眠時，因生理代謝減少，會降至更低，因此病人症狀會在早上起床時最嚴重，是以晚上給予潤滑之藥膏如 Duratear eye ointment，可讓病人睡前使用，減少第二天早上張眼時之痛苦為異物感。

（三）節流之方式：淚水主要由上下淚小管經鼻淚管排出一小部份經蒸發流失，因此可利用手術、電燒、或栓塞等方式，達到保水作用。蒸發方面，氣溫與濕度是其主要影響之因子。

（四）眼表面之治療，角膜及結膜細胞之生長、分化，與女性荷爾蒙（Estrogen）及維生素 A 有關，如停經女性能接受 hormone replacement therapy，會對乾眼症有幫助。維生素 A 方面可使用含維生素 A 之藥膏，可加速結膜角膜表皮細胞之正常分化，減少眼皮表面之不規則性，較不易形成乾燥點。

（五）瞼板腺炎之治療：一天數次之熱敷眼部，有助瞼板腺之分泌。四環素藥膏（Aureomycin oint）可減少瞼板腺體之細菌增生，減少細菌所產生之促脂肪分解酵素（Lipase）作用，減少脂肪酸（Free fatty acid）之形成，減輕脂肪酸對眼部之刺激。

乾眼症其實是一種症狀，在一般眼科的療法如上述。為了了解中醫藥中是否有對乾眼症根本解決的辦法，中國醫藥學院附設醫院中醫部與眼科擬以進行『中藥方劑對乾眼症治療』之研究，由於杞菊地黃丸尚未有改善乾眼症之療效報告，本年度計劃擬收集滿 90 個大於 20 歲至 72 歲願意簽立「同意書」之符合乾眼症診斷的病人，隨機分為二組，二組皆接受人工淚液，但實驗組接受中藥（杞菊地黃丸），對照組接受安慰劑。實驗組接受每次 4 克，每日服用 3 次，共 12 公克，連續服用四週；對照組給予服用每次 4 公克安慰劑，每日服用 3 次，共 12 公克，連續服用四週，並鼓勵其服用至八週再探討其效果。針對對照組及實驗組兩者對於乾眼症（Dry eye）之療效作觀察與比較，觀察三個月。

本院這次選擇中藥固有方劑「杞菊地黃丸對乾眼症療效評估」做為中醫藥臨床試驗的第一步，主要是因為中醫藥之療效在我國雖有數千年的使用歷史記載，但需要科學性驗證及科學化數據之支持。本院目前已成立『中藥臨床試驗中心』，可將常用之中藥處方有系統地進行符合優良臨床試驗規範（GCP）的中藥臨床試驗，以印證醫藥典籍對中醫藥處方療效的記載。

探討杞菊地黃丸對乾眼症的療效中，是否有年齡層的差別，此外，對三層淚液各別的問題所造成的乾眼症是否有不同的效果。中醫藥之療效在我國雖有數千年的使用歷史記載，但更需要科學性驗證及科學化數據之支持，配合國家成立中藥臨床試驗中心，應對常用之中藥處方有系統地進行符合優良臨床試驗規範（GCP）的中藥臨床試驗，以印證醫藥典籍對中醫藥處方療效的記載。中藥固有複方之臨床試驗是可以科學方法提供療效證明之方式，應注重安全性（Safety）、有效性（Efficacy）與一致性（Consistency）。

乾眼症是現代人眼科最常見的疾病之一，由於環境品質的惡化，大部分的生活空間均由空調系統來取代對新鮮空氣的攝取，現代人長期待在有中央空調的空間當中，空氣乾燥、濕度降低、淚液蒸發快，室外空氣污染嚴重，易導致眼瞼及結膜發炎。眼睛便常常容易感到乾澀，再加上資訊時代的來臨，現代人對電腦的使用與依賴日深，對視力的維護更是一層負擔，過度的使用再加上不當的環境，包括人口的老化，藥物的濫用，電腦終端機的普及，隱形眼鏡的風行等等，的確讓乾眼症成為一種現代人的流行文明病。

所謂的乾眼症是指眼睛的淚液出了問題，不能均勻的濕潤眼睛表面所造成的種種症狀。這個淚液的問題可能是分泌量的不足，也可能是質的改變，或是眨眼不正常及眼睛表面的結膜或角膜出了問題，正常的眼睛淚液分泌後，隨著眨眼會在眼睛角膜和結膜之前形成一層很薄的淚液膜，平時我們不會感覺它的存在，但是一旦這層淚液膜出了問題，所產生的症狀可能會讓您的日常生活大受影響，煩不勝煩。

中國傳統醫學對乾眼症的記載古有明文，通常是指兩目乾燥少津，滯澀不爽，易感疲勞而言。【靈樞】記載：命之曰「奪睛」；【諸病源候論，目澀候】記載：「液竭者目澀」；【證治準繩】則稱「乾澀昏花」；【審視瑤函】則有白澀症的名稱。

一般症狀以眼睛微紅、乾澀疲勞、熱癢痠脹、怕光畏風、視力不穩定、少淚或流淚、常見眼屎及眼瞼移動困動為主。病因是淚腺本身疾患、分泌神經麻痺或其他不同原因，造成淚液分泌不足、蒸散過多或成分不對而產生；臟腑違和而引起。中醫治療常用「杞菊地黃丸」治之。

杞菊地黃丸出自《小兒藥證直訣》的六味地黃丸，滋陰補腎的基礎方，用熟地黃滋陰補腎，益精髓而生血；山茱萸溫補肝腎，收澀精氣；山藥健脾，兼治遺精、遺尿，是本方的“三補”。丹皮涼血清熱而瀉肝腎火，澤瀉、茯苓利水滲濕，是本方的三瀉。由於本方以補為主，故三種瀉藥的

用量較輕。在《醫級》加枸杞子、菊花、名杞菊地黃丸，能滋補肝腎，治療肝腎不足，頭暈目眩，視力減退。杞菊地黃丸也見於清醫書，汪訥庵《湯頭歌訣》及《中國醫學大辭典》均有收載，功能滋腎補血，益肝腎，主治目赤腫痛，久視昏暗，迎風流淚，怕日羞明，頭暈，盜汗，潮熱，足軟等證，本方為衛生署之中藥基準方 337 方之一。

中醫藥床上乾眼症多為腎陰虛，因此本研究採用滋養肝腎的杞菊地黃丸作為治療的方劑。

### 三、眼與肝的關係

(一) 肝開竅於目：《素問金匱真言論》在論述五臟應四時，同氣相求，各有所歸時說：「東方青色，入通于肝，開竅于目，藏精于肝」。所以肝所受藏的精微物質能源源不斷地輸送至眼，使眼受到滋養，從而維持其視覺功能。

(二) 肝脈上連目系：《靈樞經脈篇》指出“足厥陰肝之脈連目系”，在十二經脈中，唯有肝脈是本經直接上連目系。

(三) 肝受血而能視：肝主藏血，具有儲藏血液，調節血量的功能。雖然五臟六腑之精氣皆上注于目，但目為肝之竅，故在臟腑精氣之中，尤以肝血滋養更為重要，因此，《素問五臟生成篇》指出“肝受血而能視”。

(四) 肝氣通于目：肝司疏泄，具有調節人體氣機的功能，氣能生血，又能行血，凡供養眼部血液，無不依賴氣的推動。《靈樞脈度篇》說“肝氣通于目，肝和則目能辨五色矣”。這就強調了只有肝氣沖和條達，眼才能明視萬物，辨別顏色。

(五) 肝陰不足或肝血不足，陰血虧虛，陰不制陽，可見肝陽上亢或肝陽化風之症。

### 四、眼與腎的關係

腎精充足，目視精明，《素問脈要精微論》說“夫精明者，所以明視物，別黑白，審長短，以長為短，以白為黑，如是則精衰矣”，說明目之能視，有賴腎精之滋養。眼視覺正常與否，與腎的精氣充足與否，關係至為密切，腎精充足，目視精明，腎精虧虛，視物昏花，《証治准繩七竅門》所說“真精者，乃先后天之氣所化，精汁起于腎，施于膽，而后及瞳神也”。

本年度擬就固有方劑「杞菊地黃丸」對乾眼症的臨床療效評估進行研究，祈能由符合 GCP 精神的中藥臨床試驗，驗證古代醫家創製方劑的智慧。

由上面的典籍中我們可以知道眼睛和中醫理論的肝、腎有莫大的關聯，乾眼症在西醫多因為淚水分泌不足或淚水蒸發太快造成，造成的原因包括自體免疫疾病及眼球發炎等，但最多的是不明原因引起的，中醫療床上乾眼症多為腎陰虛，因此本研究採用滋養肝、腎益精髓，瀉肝腎火的杞菊地黃丸作為治療的方劑。

## 貳、材料與方法

### 一、受試者數目

90 名經診斷確定為乾眼症患者，依照隨機分組二組，一為對照組，一為實驗組，採用雙盲方法作此研究，即受試者和試驗者均不知受試者服用 placebo 或是實驗藥物。

Sample size 的計算根據下列公式

$$N = 2 \left[ \frac{\left( Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right) \sigma}{(\mu_1 - \mu_2)} \right]^2$$

N：為每組樣本數

$\mu_1$ ：對照組淚水平均高度

$\mu_2$ ：實驗組淚水平均高度

$\mu_1 - \mu_2 = 2\text{mm}$  兩組差別，即治療療效

$\sigma$ ：兩組數據的標準均差，定為 2 mm，或 3 mm，Power 均很大，可行，但 4 mm，Power 太小。(由 computer 結果， $\sigma = S_1 = S_2$ )

$\alpha = 0.05$ ，type I error

$1 - \beta = \text{Power} = 0.99686$ ，如果  $\sigma = 2 \text{ mm} = S_1 = S_2$ ， $N = 45$ 。

$1 - \beta = 0.87868$ ，如果  $\sigma = 3 \text{ mm}$ ， $N = 45$ 。

但  $1 - \beta = 0.6504$ ，如果  $\sigma = 4 \text{ mm}$ ， $N = 45$ 。

以上為雙尾試驗的 Sample size 計算，故對照組為 45 人，實驗組也為 45 人，合計共 90 人。目前已完成 40 人(實驗組和對照組各 20 人)。

### 二、納入標準

(一) 年齡需  $\geq 20$  歲且  $\leq 72$  歲。

(二) 經診斷確定為原發性乾眼症患者，作 schirmer's test 5 分鐘小於 5 mm，且有明顯眼睛乾澀或灼熱的症狀，至少一個月才收案。

(三) 另 fluorescein test 角膜表皮有缺損，作 Rose bengal test 有染色出細胞變性，作 Tear break up time (BUT) 有乾點 (Dry spots) 出現小於 10

秒者。

(四) 目前未接受其他中藥療法者。

(五) 經說明願意簽立同意書，且願意全程至少 12 週參與計劃，接受各項評估者。

(六) 二眼均有乾眼症的病人，則取較嚴重的一眼作為實驗的對象。

### 三、排除條件

(一) 排除目前有懷孕、糖尿病、洗腎的病人及三個月內有眼瞼炎或其它眼發炎、眼受傷、或於 3 個月內接受過眼睛手術者。

(二) 若病人合併使用其它眼藥，未免藥物影響淚水分泌，也將之排除。

(三) 若病人的 fluorescein stain 分數大於 7 分且 rose bengal test 分數大於 7 分，又 tear break time 的分數也大於 7 分者，或 3 種檢查的分數總合大於或等於 21 分者。

(四) 罹患重大疾病者。

### 四、診斷標準及評估指標

乾眼的症狀以下面 4 種情況評估：(於治療前及治療後二週、四週和三個月，共四次評估)

(一) 主要指標：

Schirmer's test：將 filter paper 放在眼睛外 1/3 的下眼穹窿處觀察五分鐘淚水 (測量前點麻醉藥)。從折疊處算起，淚水浸潤高度以 mm 計算，以較嚴重一眼納入本計劃。

(二) 次要指標：

1. Rose bengal test：(用以定位變性的角膜表皮細胞)。用裂隙顯微燈觀察內側眼球結膜、外側眼球細膜及角膜，rose bengal 染色的強度，依染色的強度每一部位有 3 分 (最高是 9 分)，分數愈高，表示細胞變性愈多。

2. Fluorescein Stain (螢光染色)：測角膜表皮的缺損部位。只測角膜部分，並依輕到重將之分成 0 到 9 分，(0 是完全正常，9 分是嚴重的角膜表皮缺損)。

3. Tear break up time (BUT)：以測量淚液的動力學 (tear dynamics)，將 fluorescein strip 以無菌的生理食鹽水潤濕後，沾病人的下結狀結膜處 (

palpebral conjunctiva)，之後請病人眨動眼睛幾下之後停止眨動，再以細隙燈的 cobal blue 光線去檢查，當第一個乾點 (Dry spot) 出現時記錄下來，以出現的秒數當作 X，病人的分數為 (10-X)，即愈早出現乾點分數愈高。

4.問卷調查：問卷調查是設計一份問卷 (如下頁表格)，問卷的分數，每一題分為 0 到 4 分，0 是指不曾，1 指有時後會，2 指一半的時間會，3 指大部份的時間會，4 指所有時間均會，共 25 題，總共是 100 分。(附錄)

5.作各項檢測時，會稍微休息一下，避免檢查的試劑相互干擾。

## 五、研究方法

(一) 研究設計：本研究將研究對象使用亂數隨機分組方法 (Random Assignment)，分為對照及實驗二組，研究過程中將採雙盲之研究設計，觀測時間為三個月。

對照組：給予人工淚液及安慰劑。

實驗組：給予人工淚液及中藥 (杞菊地黃丸)。

(二) 試驗用藥：

1.杞菊地黃丸：濃縮散劑型，由台灣勝昌製藥廠股份有限公司提供，為鋁箔袋包裝，每包 4 公克，每日量為 12 公克，連續服用四週。許可證字號：衛署藥製字第 016994 號。每 12 公克中含有：

枸杞子：2.0 公克；甘菊花：2.0 公克；熟地黃：8.0 公克；

山茱萸：4.0 公克；山藥：4.0 公克；茯苓：3.0 公克；

牡丹皮：3.0 公克；澤瀉：3.0 公克

以上生藥製成浸膏 6.8 公克 (生藥與浸膏比例 29 : 6.8 = 4.3 : 1) 澱粉 5.2 公克

2.人工淚液：給予 Altelac 四小時一次 (Dr. Gerhard Mann Chem-Pharm, Fabrik GmbH Berlin Germany / Alemania) 及睡前 Duratear eye ointment (愛爾康，比利時)。

3.給藥方法：

實驗組每日給予杞菊地黃丸三次，每次口服給藥 4 公克，飯前 30 分鐘用溫開水伴服或沖服，連續服用四週。

對照組給予安慰劑，也是每次口服 4 公克，每日三日。

4.不良反應之檢測：

在病人服藥前我們作診斷標準所有 4 項的檢測，並抽取病人的血液，測量血液一般檢查，GOT、GPT、BUN 及 Creatinine 及尿液檢查 (包括 pH



值、蛋白及潛血反應測試)。投於藥物之後，於二星期及四星期再測量所有4項檢查一次，並在投予四星期藥物後再測量一次血液一般檢查，及作尿液檢查，以偵測病人在給予藥物後肝、腎功能是否受到影響。

病人的角膜、視力或身體狀況若有變差也停止用藥。

#### 5.不良事件 (Adverse events) 記錄：

確定不良事件與藥物是否存在因果關係。用藥與出現不良事件的時間關係及是否具有量效關係，停藥後不良事件是否有所緩解。對於試驗中出現的不良事件作分析及處理，在試驗中出現任何異常症狀、體徵，實驗室檢查結果，並作記錄，依照輕度、中度與重度作處理。重度則立即終止試驗用藥，並接受相關治療，甚至住院。有嚴重不良反應，病人有一支電話專線 (04) 2205-9265 可先通知本院眼科。研究小組會在 24 小時內通知人體試驗委員會 (本院人體試驗委員會；(04) 2205-2121 ext 4298)，由人體試驗委員會通知衛生署。

## 六、統計分析

(一) 所有受試者均採用 Random Assignment (隨機分組方法)，被分配到對照組或實驗組，首先 90 位受試者被編號由 01-90 號，再由電腦 (computer) 軟體產生 45 個 Random Numbers (亂數) (兩位數數字)，依此 45 個數目從 01-90 號中抽 45 位受試者分配到實驗組，其餘 45 位受試者則分配到對照組。

(二) 由 Schirmer's test 得來的 outcome data (結果數據) 為 continuous variable (連續性變數)，分析方法採用兩組獨立樣本  $t$  檢驗 (two independent sample  $t$  test)，檢定實驗組族群淚水浸潤高度是否大於對照組族群淚水浸潤高度。

(三) 先作的統計是 change from the baseline，待研究完成時會再作 % change from the baseline 的探討。初步的結果是“total” change from the baseline 的數值作比較，我們將再探討“個別”的 change from the baseline 的數值作比較。2 組的 time point 是一致的，均在病患接受治療前及治療後 2 星期、1 個月、及 3 個月時作測試。

(四) 由問卷調查來的 data，我們以 100 分滿分為最嚴重，亦以 two independent samples  $t$  test 分析檢定兩組。

(五) 本次測試目前得到血液檢查在服藥後四個月均無明顯的改變，且目前無不良反應事件出現。

## 參、結果

在組內的比較上，我們用有母數分析法，在主要指標 schirmer's test 中，由 Table 1 和 Table 2 可見到服藥二星期、四星期後，二個月及三個月，二組病人，schirmer's test 的值比起服藥前均有增加 (change from baseline 的數值是正值)，表示淚液的分泌均有改善，這是因為二組病人除了口服的藥物 (中藥或安慰劑) 外，還加入人工淚液治療。但除了對照組在第四星期的數值有統計學上的意義 ( $p=0.02$ )，此外其他均無統計學上的意義。表示服用一個月杞菊地黃丸對於乾眼症並無在淚水測試有所變化。

在 rose bengal test 上，由 Table 3 和 Table 4 可見到實驗組及對照組的數值均比實驗組前數值要小 (change from baseline 的數值是負值)，表示二組均有進步，而且實驗組在第二週及第二個月改善最明顯， $p$  值分別為 0.01 及 0.03。至於對照組，不管在服安慰劑後二週或四週的各項檢查中均無統計學上的意義。但這並不是本研究之主要指標。

在 fluorescein test 上，由 Table 5 和 Table 6 可見，實驗組在第二個星期，第四星期及第二個月時，數值均比實驗前小 (change from baseline 的數值是負值)，表示症狀有所改善，但尚未達到統計學上的意義，對照組沒有改善 (change from baseline 的數值是正值)，也沒有統計學上的意義。

在 tear break up time 的測試上，由 Table 7 和 Table 8 我們可以看到實驗組的數值在每一個時間點均有下降，病人有改善的趨勢，但仍無統計學上的意義。而對照組則無明顯的數值下降，無改善的趨勢，也無統計學上的意義。

問卷調查的數值，我們以 100 分滿分為最嚴重，由 Table 9 和 Table 10 可見。對照組及實驗組的值的均比實驗前小 (change from baseline 的數值是負值)，表示兩組均有改善，但是實驗組的  $p$  值在每一個時間點均有意義且明顯小於對照組。表示對於乾眼症在二週、四週、二個月及三個月有生活品質之改善，而杞菊地黃丸組雖有較佳之改善，但兩組間無統計意義。

在實驗組及對照組之間的比較若以 change from baseline 以 t-test 來計算由 Table 2, 4, 6, 8, 10 得知，rose bengal test 在服藥二星期及在 tear break up time 在服藥後四星期表現上顯示出有統計學上的意義 ( $p$  值分別為 0.04, 0.04)，其它檢測在服藥後兩組之間無明顯的差異。

若以 % change from baseline 以 t-test 來計算 (Table 11-15)，可見到 rose bengal test 在服藥後二個月時  $p$  值為 0.04 有統計學上的意義，而 tear

break up time 在服藥後四個星期及三個月  $p$  值均小於 0.05，有統計學上的意義，其它檢測在服藥後兩組之間無明顯的差異。

## 肆、討論

本研究杞菊地黃丸在療效主要指標 – Schirmer's test 的結果上，並無明顯的淚水改善療效，可能原因包括下面三點：第一是中藥的服用時間不足，本篇是在病人服用一個月後，停用藥物，就中醫臨床上看來，乾眼症的病人常見到“腎陰虛”，要調養體質需要較長的時間，因此一個月的服用期，可能並無法達到明顯的改善效果。第二點是乾眼症測試數值單位分別為 mm 及秒，但乾眼症的改變很細微，難有明顯的差異，因此以後的測試有必要以更微小的單位作準確的紀錄，以得到精確結果。第三，本研究兩組皆使用人工淚液，兩組都可能進步，因此無法看出杞菊地黃丸組對淚液改善之結果，將來的研究，兩組應該不再使用人工淚液。

從初步研究結果顯示，杞菊地黃丸在對 tear break up time, rose bengal test 及 schirmer's test 的改變上，在前二者的表現優於後者。而我們知道淚液分成三層，最外面一層是油脂層，與淚液蒸發有很大的關係，而淚液的最內一層是 muscin layer 與淚液的穩定很有關，這兩層深深的影響 tear break up time, 由此可知杞菊地黃丸應該在對 lipid layer 及 muscin layer 的保護作用較大，對 aqueous layer 的改善較有限，要確定這樣的結論當然需要再作其它的測試進一步探討。而 rose bengal test 主要在檢查眼球表面變性的細胞，這對角膜表皮的完整性表現會較 schirmer's test 及 fluorescein test 敏感，而這也對探討淚液的整個動力學(包括眼球表皮穩定性及淚液的穩定等的探討)扮演著重要的角色，因此 rose bengal test 的改變對乾眼症的患者也很有意義的變化。

在作生活品質 (Quality of Life) 的問卷調查上，二組均有改善，這是因為二組均有點人工淚液。而實驗組的結果優於對照組，由此可知實驗組在生活品質上有改善。乾眼症對患者最大的困擾是在眼睛乾澀，眨眼頻繁等生活品質的影響，因此這方面的改善，對病人有很大的助益。

病人服藥之前及服藥一個月之後作抽血檢查及驗尿檢查，結果病人的肝和腎功能指數正常，尿液檢查正常，服藥前均無明顯的差異，至目前無也無不良反應事件出現。

## 伍、結論與建議

許多病人多年為乾眼症所苦，本研究以中西醫合併治療乾眼症，建立中藥對乾眼症之研究模式及方法。由本研究結果顯示，服用中藥方劑，應增加服用中藥的療程，並以不採用人工淚液，直接觀察，或許會有其結果。

## 陸、参考文献

1. Selek H, Unlu N, Orhan M, Irkec-M. Evaluation of retinoic acid ophthalmic emulsion in dry eye. *Eur J Ophthalmol.* 2000; 10(2): 121-7.
2. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(9): 1264-8
3. Yagyu H, Kitamine T, Osuga J, et al. Absence of acat-1 attenuates atherosclerosis but causes dry eye and cutaneous xanthomatosis in mice with congenital hyperlipidemia. *J Biol Chem.* 2000; 275(28):21324-30.
4. Geerling G, Honnicke K, Schroder C, et al. Quality of salivary tears following autologous submandibular gland transplantation for severe dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000 ; 238(1): 45-52.
5. Begley CG, Caffery B, Nichols KK, et al. Responses of contact lens wearers to a dry eye survey. *Optom Vis Sci.* 2000 Jan; 77(1): 40-6.
6. Fukuda M, Wang HF. Dry eye and closed eye tears. *Cornea.* 2000; 19(3 Suppl): S44-8.
7. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, et al. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea.* 2000; 19(3 Suppl): S37-43.
8. Nichols KK, Begley CG, Caffery B, et al. Symptoms of ocular irritation in patients diagnosed with dry eye. *Optom Vis Sci.* 1999; 76(12): 838-44.
9. Tsubota K, Monden Y, Yagi Y, et al. New treatment of dry eye: the effect of calcium ointment through eyelid skin delivery. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(7): 767-70.
10. Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br-J-Ophthalmol.* 1999; 83(10): 1125-30.
11. Condon PI, McEwen CG, Wright M, et al. Double blind, randomized, placebo controlled, crossover, multicentre study to determine the efficacy of a 0.1% (w/v) sodium hyaluronate solution (Fermavisc) in the treatment of dry eye syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999; 83(10):1121-4.
12. Lemp MA. The 1998 Castroviejo Lecture. New strategies in the treatment of dry-eye states. *Cornea.* 1999; 18(6): 625-32.
13. Kirk RN, Andrew JWH, David GH et al. Basic and clinical science course. San Francisco-American Academy of Ophthalmology, 2000;20:59-60.
14. Hulley SB, Cummings SR., Browner WS, et al. Designing Clinical

- Research. 2<sup>nd</sup>, Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
15. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. Arch Ophthalmol 2000; 118:615-21.
  16. Walt JG, Rowe MM, Stern KL. Evaluating the functional impact of dry eye: the ocular surface disease index. Drug Inf J. 1997(31):1436.
  17. Dara Stevenson, Joseph Tauber, Brenda L Reis. Efficacy and safety of cyclosporin A ophthalmic emulsion in the treatment of moderate-to-severe dry eye disease. The American Academy of Ophthalmology. 2000,107(5):967-974.
  18. 謝鳴：中醫方劑現代研究（上卷），學苑出版社，北京，pp.724-726，1997。
  19. 李巧鳳：中西醫臨床眼科學，中國中醫藥出版社，北京，pp.1-6，1998。
  20. 鄧文朝、張瑞蘭：杞菊地黃丸與阿托品合用治療假性近視，陝西中醫函授，3:33，1994。
  21. 李慧曼：杞菊地黃丸治療椎-基底動脈供血不足性眩暈症 31 例，貴陽醫學院學報，21：136，1996。
  22. 謝觀：中國醫學大辭典，商務印書館，台北，p.1285，1974。
  23. 王綿之，許濟群：方劑學，台北知音出版社，pp.269-275，1996。
  24. 彭懷仁：中醫方劑大辭典，人民衛生出版社，(5)95，1993。
  25. 許鴻源，許照信：常用漢方方劑圖解，新醫藥出版社，p.488，1984。
  26. 李世滄：臨床常用中藥方劑手冊，弘祥出版社，p.5，1991。
  27. 廖品正、陸綿綿：中醫眼科學，知音出版社，1993。
  28. 清，汪詡庵：湯頭歌訣，武陵出版社，pp.47-50，1987。
  29. 李永春等：實用中醫辭典，知音出版社，p.307，1992。

## 柒、圖表

Table 1: 淚水測試的原始資料 (Raw data of Schirmer's test)

	服藥前	二星期	四星期	二個月	三個月
Control N=20	2.18±1.70	2.92±2.13	3.18±2.13	2.41±1.90	3.43±3.09
Study N=20	2.14±1.99	3.07±3.10	3.14±3.0	2.96±3.58	3.28±2.57

Table 2. Change from the baseline in schirmer's test

Group					<i>P value</i> <sup>#</sup>			
	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	Mean±SD 0.74±2.32	Mean±SD 1±2.56	Mean±SD 0.23±2.41	Mean±SD 1.25±4.00	0.06	0.02*	0.66	0.11
Study n=20	0.93±3.62	1±3.36	0.82±2.52	1.14±3.32	0.13	0.08	0.14	0.82
					0.79	1.0	0.43	0.27

\* p<0.05    \*\*p<0.01    \*\*\*p<0.005

# *p value* in row 1 and row 2 : *p value* inter-group

*p value* in row 3 : *p value* between groups



Table 3. Rose Bengal 測試的原始資料 (Raw data of rose bengal test)

	服藥前	二星期	四星期	二個月	三個月
Control n=20	2.27±1.82	2.24±1.89	1.86±1.33	1.95±1.30	1.88±1.20
Study n=20	2.70±2.15	1.73±1.45	1.95±1.09	1.79±1.25	2.02±1.17

Table 4. Change from the baseline in rose bengal test

Group					<i>p value</i> <sup>#</sup>			
	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD				
Control n=20	-0.03±1.67	-0.41±1.99	-0.32±1.94	-0.39±1.71	0.92	0.22	0.45	0.23
Study n=20	-0.97±2.19	-0.76±2.30	-0.91±1.87	-0.68±2.09	0.01*	0.05	0.03*	0.10
					0.04*	0.49	0.31	0.58

\* p<0.05    \*\*p<0.01    \*\*\*p<0.005

# *p value* in row 1 and row 2 : *p value* inter-group

*p value* in row 3 : *p value* between groups

Table 5. 角膜表皮螢光染色測試的原始資料 (Raw data of fluorescein stain)

	服藥前	二星期	四星期	二個月	三個月
Control n=20	0.78±1.22	0.97±1.45	0.97±0.93	1.12±1.14	0.96±0.88
Study n=20	1.27±1.50	0.89±1.02	1.08±1.21	0.95±0.77	1.66±1.71

Table 6. Change from the baseline in fluorescein stain

Group					<i>p value</i> <sup>#</sup>			
	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD				
Control n=20	0.19±1.78	0.19±1.39	0.32±1.70	0.18±1.56	0.52	0.41	0.39	0.55
Study n=20	-0.38±1.23	-0.19±1.51	-0.32±1.52	0.39±1.79	0.07	0.45	0.34	0.26
					0.12	0.27	0.20	0.64

\*  $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.005$

#  $p$  value in row 1 and row 2 :  $p$  value inter-group

$p$  value in row 3 :  $p$  value between groups

Table 7. 淚液去除時間測試的原始資料 (Raw data of tear break up time)

	服藥前	二星期	四星期	二個月	三個月
Control n=20	3.38±2.34	3.46±2.31	3.86±2.19	3.83±1.91	4.52±4.88
Study n=20	3.65±2.62	2.73±1.79	2.78±2.0	2.92±1.87	3.04±1.91

Table 8. Change from the baseline in tear break up time test

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p value</i> <sup>#</sup>			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	0.08±2.75	0.49±2.69	0.45±3.31	1.14±5.40	0.86	0.28	0.53	0.27
Study n=20	-0.92±2.98	-0.86±2.99	-0.73±3.53	-0.61±2.44	0.07	0.09	0.35	0.20
					0.14	0.04*	0.26	0.13

\*  $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  \*\*\* $p < 0.005$

#  $p$  value in row 1 and row 2 :  $p$  value inter-group

$p$  value in row 3 :  $p$  value between groups

Table 9. 問卷調查結果的原始資料 (Raw data of questionnaires)

	服藥前	二星期	四星期	二個月	三個月
Control n=20	36.24±14.57	33.57±16.70	30.05±17.42	42.74±55.06	28.88±16.46
Study n=20	35.03±15.52	27.08±14.20	26.00±16.61	22.17±17.33	22.67±15.67

Table 10 Change from the baseline in questionnaires

Group					<i>p value</i> <sup>#</sup>			
	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD				
Control n=20	-2.68±10.66	-6.19±9.45	-6.5±9.67	-7.36±8.20	0.14	0.003***	0.0021***	0.0001***
Study n=20	-7.95±16.17	-9.03±16.44	-12.86±18.45	-12.36±16.73	0.005**	0.0020***	0.0037***	0.0006***
					0.10	0.37	0.16	0.17

\* p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.005

# *p value* in row 1 and row 2 : *p value* inter-group

*p value* in row 3 : *p value* between groups

Table 11 % change from the baseline in schirmer's test

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p value</i>			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	29.76±97.99	16.37±95.48	-4.38±126.44	20.75±143.36				
Study n=20	-18.93±58.8 3	-3.10±73.48	23.67±85.41	-19.12±74.04	0.03*	0.41	0.48	0.28

\* p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.005

Table 12 % change from the baseline in rose bengal test

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p value</i>			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	3.41±70.16	-12.72±64.29	6.92±72.41	-13.82±55.91				
Study n=20	-22.36±82.22	-14.15±66.31	-39.54±60.58	-9.71±72.64	0.19	0.93	0.04*	0.83

\* p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.005

Table 13 % change from the baseline in fluorescein stain test

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p value</i>			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	2.50±99.31	-6.79±66.46	14.94±75.76	-9.69±61.10				
					0.12	0.53	0.11	0.29
Study n=20	-35.52±41.04	-18.71±59.41	-33.53±64.53	19.47±83.57				
* p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005								

Table 14 % change from the baseline in tear break up time

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p value</i>			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	42.16±144.89	68.85±177.40	49.92±154.64	78.43±202.17				
					0.14	0.02*	0.34	0.03*
Study n=20	-6.45±107.03	-14.84±86.19	2.71±127.41	-20.20±69.47				
* p<0.05 **p<0.01 ***p<0.005								

Table 15 % change from the base line in questionnaires

Group	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months	<i>p</i> 值			
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	2 weeks	4 weeks	2 months	3 months
Control n=20	-5.47±32.74	-19.05±28.29	-21.04±27.32	-24.31±27.83				
Study n=20	-7.95±16.17	-9.03±16.44	-12.86±18.45	-27.74±56.87	0.48	0.90	0.50	0.78

\* p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.005

## 捌、附錄

	0 不會	1 很少會	2 偶而會	3 常會	4 一直都會
1.眼睛乾澀					
2.眼睛畏光					
3.眼睛有異物感					
4.眼睛疼痛					
5.會有分泌物					
6.眼睛覺得粘					
7.眼睛怕風吹					
8.眼睛一直眨動					
9.眼睛酸澀					
10.眼睛紅					
11.眼睛腫漲					
12.附加乾眼症藥物使用					
13.眼睛疲勞					
14.眼睛腫					
15.眼睛灼熱感					
16.白天視力變差					
17.晚上視力變差					
18.眼睛張不開					
19.眼睛吹風流淚					
20.眼睛癢					
21.眼睛有膜狀物的感覺					
22.其他眼睛不適					
23.服藥後胃部不舒服					
24.服藥後排便習慣改變					
25.其他身體不適					