



寶圓膏與金盞花乳膏於預防頭頸癌病人

急性放射性皮膚炎之療效評估：隨機對照試驗

顏錚浩^{a1}, 葉信顯^{b,c1}, 田蕙茹^{d,e1}, 徐晨雄^{d,f}, 周三芳^h, 謝忱希^{d,h,2}, 熊佩韋^{d,h,2*}^a 寶吉祥集團, 台北市, 台灣^b 國防醫學院醫學系, 台北市, 台灣^c 國立陽明交通大學腦科學中心, 台北市, 台灣^d 亞東紀念醫院放射部放射腫瘤科, 新北市, 台灣^e 國立陽明交通大學生物醫學影像暨放射科學系, 台北市, 台灣^f 元智大學資訊工程學系, 桃園市, 台灣^g 亞東紀念醫院醫學研究部, 新北市, 台灣^h 國立陽明交通大學醫學系, 台北市, 台灣

關鍵詞：

放射性皮膚炎、
寶圓膏、金盞花乳膏、
頭頸癌、放療相關皮膚
反應

摘要

背景與目的：放射性皮膚炎是頭頸癌患者接受放射治療期間常見的不良反應，對其生活品質造成顯著衝擊。臨床上雖廣泛使用外用製劑作為處置手段，但多數產品缺乏堅實的療效證據支持。

研究方法：本研究為一項隨機對照試驗，旨在比較傳統中藥膏劑「寶圓膏」與無類固醇製劑「金盞花乳膏」在預防頭頸癌患者嚴重急性放射性皮膚炎方面的成效。共納入 55 位接受放射治療（總劑量 60–70 Gy），合併或不合併化學治療之病人，隨機分派使用寶圓膏或金盞花乳膏，每日三次，自放療開始持續至療程結束後兩週。皮膚反應嚴重度依照美國國家癌症研究院《不良事件通用術語標準》第四版（CTCAE v4.0）每週評估，並於療程中每兩週監測皮膚狀況變化。

結果：55 位受試者中，共有 50 位完成研究。儘管兩組在第二級以上皮膚炎的整體發生率無顯著差異，寶圓膏組於第 3 週可顯著減輕紅斑，並有效提升皮膚濕潤度（ $p = 0.02$ ）。此外，皮膚敏感度、黑色素沉積、疼痛感及營養補充需求等指標，亦呈現有利趨勢。

結論：寶圓膏展現可量化之皮膚保護作用，在緩解放射性皮膚損傷方面具潛在優勢，療效可能優於金盞花乳膏。其表現與其草藥成分的抗發炎特性相符，建議未來進行更大規模、放射治療劑量嚴謹之臨床試驗，以進一步驗證其臨床價值。

*通訊作者：熊佩韋（電子郵件：shuengsir@gmail.com），通訊地址：亞東紀念醫院放射部放射腫瘤科；新北市板橋區南雅路二段 21 號。

¹ 此三位作者對本研究貢獻相同，並列第一作者。

² 此二位作者對本研究貢獻相同，並列通訊作者。

本文電子連結：<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2025.110976> 文章審查歷程：文章投稿-9/26/2024；審查修訂-5/21/2025；文章接受-6/1/2025

線上下載 6/4/2025

研究背景

頭頸癌 (head and neck cancer, HNC) 的治療方式主要涵蓋手術、放射治療 (radiotherapy) 與化學治療 (chemotherapy)，而後兩者常伴隨顯著的不良反應，其中以放射性皮膚炎 (radiation dermatitis, RD) 與口腔黏膜炎 (oral mucositis) 最為常見 [1]。放射性皮膚炎的危險因子可分為兩大類：其一為治療相關因素，包括放射劑量與照射部位 [2]；其二為患者本身的特徵，如共病症 (comorbidities) [3]、肥胖、年齡、性別、日曬史與吸菸習慣等 [4]。此外，某些化學治療藥物與表皮生長因子受體抑制劑 (epidermal growth factor receptor inhibitors, EGFR inhibitors)，例如蒽環類 (anthracyclines) 或紫杉醇類 (taxanes)，亦可能顯著提高嚴重放射性皮膚炎的風險 [5]。

放射性皮膚炎的處置原則涵蓋預防性照護與藥物治療兩大面向。日常預防措施包括：保持照射部位乾淨與乾燥，以溫水與溫和肥皂清洗、避免刺激物、穿著寬鬆衣物，並減少皮膚擦傷與摩擦 [6]。臨床常用的外用製劑包括：類固醇藥膏 (glucocorticoids)、凡士林 (Vaseline)、橄欖油 (olive oil)、抗壞血酸 (ascorbic acid) 及磺胺嘧啶銀 (sulfadiazine)，以緩解症狀並促進癒合 [6]。癌症支持照護多國協會 (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) 近期發布一項以德爾菲共識為基礎的國際臨床建議，指出目前臨床上對非侵入性、非類固醇治療的需求尚未被滿足，並建議優先使用矽膠敷膜 (silicone-based film)、水膠敷料 (hydrofilm) 及橄欖油作為防治之選擇 [7]。

部分特定的中草藥與天然化合物，如蘆 (aloe)、燙傷濕潤藥膏 (moist burn ointment) 以及康復新液 (Kangfuxin liquid)，皆具有促進組織再生與提升傷口周圍血液循環的作用 [8–10]。此外，薑黃中的薑黃素 (curcumin, derived from turmeric) [11]與複方潰瘍油 (compound ulcer oil) 亦可透過調節多種細胞激素 (cytokines) 與生長因子 (growth factors) 來抑制發炎反應、加速傷口癒合，進而改善皮膚炎的復原速率 [12]。

寶圓膏 (Bao Yuan Gao) 源自傳統中藥方劑「生肌玉紅膏」 (Shengji Yuhong Gao)，為一經典的外用膏劑，具活血化瘀、清熱解毒、促進肌膚與肌肉再生之功效。此方最早記載於《外科正宗》，原為治療癰腫潰爛與皮膚感染而設計，其主要成分包括：白芷 (Angelica dahurica)、甘草 (Glycyrrhiza)、當歸 (Angelica sinensis)、紫草根 (Arnebiae Radix) 等 [13]。臨床上，寶圓膏常用於活血祛瘀、清除腐肉、消腫解毒與促進肉芽生成，特別適用於瘡瘍潰瘍、癰疽腫毒等感染性皮膚病灶 [14–16]。

金盞花 (Calendula officinalis) 為一種天然且不含類固醇的外用乳膏，其安全性良好，並能有效維持皮膚濕潤。在一項第三期隨機對照試驗中，金盞花乳膏與市售特羅拉敏乳膏 (trolamine) 相比，可顯著降低急性放射性皮膚炎的發生率 [17]。

本研究目標為探討寶圓膏作為外用藥物於放射性皮膚炎的應用，特別聚焦於其預防性功效。研究結果顯示，寶圓膏在臨床操作上能符合預防性照護的理念，並提供具實證依據的支持，證實其對放射治療所致皮膚反應具有潛在治療價值。

研究材料與方法

研究設計

本研究為單一中心、隨機分派、對照設計之臨床試驗，於亞東紀念醫院進行，採取「非劣性試驗」（non-inferiority trial）架構，假設寶圓膏在預防第二級以上放射性皮膚炎方面，不亞於金盞花乳膏。本試驗並未進行正式的非劣性樣本數推估，樣本數係基於臨床可行性而務實決定，故對於檢測細微差異的統計力可能有限。

隨機分派以電腦亂數產生，採用編號順序之不透明密封信封進行分組隱藏。兩組受試藥膏皆裝於外觀一致的不透明容器中，標示僅含受試者代碼。雖然兩種膏劑在外觀、質地與氣味上略有不同，但參與者與與其互動之研究人員皆不知分組結果。雖然此設計無法完全排除參與者依據感官特徵進行猜測的可能性，然而其本人及研究人員均無接觸解碼資訊的權限。唯有資料分析人員於統計階段才得以查閱分組表。

因此，本試驗採取「雙盲分析設計」（blinded analysis design），使參與者與第一線研究人員皆不知實際分組意義，並確保結果評估者與統計分析人員在資料庫鎖定與最終統計前保持盲態。

受試者族群

納入本研究的受試者須年齡介於 20 至 80 歲之間，經診斷為頭頸癌（head and neck cancer, HNC），並預定接受根治性放射治療（總劑量 70 Gy）或輔助性放療（60–66 Gy），可合併或不合併化學治療。排除條件包括：既有之皮膚疾病、對金盞花乳膏（Calendula cream）過敏、使用類固醇（glucocorticoids）、免疫抑制劑（immunosuppressants）或亞米福汀（amifostine）、曾接受頭頸部放射治療（但不包含放射性碘治療）、懷孕、哺乳中，或同時合併其他原發性惡性腫瘤者。

倫理考量

本研究經亞東紀念醫院人體研究倫理審查委員會（Institutional Review Board, Far Eastern Memorial Hospital；審查編號：FEMHIRB, 108114-F）核准。寶圓膏由臺灣台北寶吉祥集團（Glorious Jewel Group）提供；金盞花乳膏（Pommade au Calendula par Digestion）則由法國 Boiron 公司（Boiron Ltd., Levallois-Perret, France）供應。所有受試者皆簽署知情同意書，整體試驗流程依循倫理原則與相關規範執行。

隨機分派

受試者經隨機分派至寶圓膏組或金盞花乳膏組，於整個放射治療（radiotherapy, RT）期間以及治療結束後兩週內，每日三次塗抹指定藥膏。此試驗採雙盲設計（double-blinded），所有療效評估均由未知分組情形之臨床醫師執行。

放射治療與化學治療

所有受試者皆接受體外放射線治療，使用之技術為弧形強度調控放射線治療（volumetric modulated arc therapy, VMAT）或螺旋斷層放射治療（helical tomotherapy, HT），兩者皆採用 6 百萬電子伏特（6-MV）之光子射束。VMAT 以 Versa HD 線性加速器（Elekta Oncology Systems, Crawley, UK）執行，採雙全弧照射；HT 則於 TomoTherapy 系統（Accuray, Sunnyvale, CA）進行，設定場寬為 2.5 公分、螺距（pitch）0.287、調變因子（modulation factor, MF）為 3.0。放射劑量範圍為 60 至 70 Gy，分 33 至 35 個療程完成 [18,19]。若合併化學治療，則採每週一次順鉑（cisplatin, 30 mg/m²）併用氟尿嘧啶（fluorouracil）與亞葉酸（leucovorin）之方案 [20]（見表二）。

研究評估指標

本研究依據美國國家癌症研究院《不良事件

通用術語標準》第 4 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v4.0) · 每週評估放射性皮膚炎之嚴重程度，並記錄每位受試者的最高等級。兩組之間第二級以上 (≥ 2) 與第三級以上 (≥ 3) 放射性皮膚炎的發生率亦進行比較。皮膚狀況變化 (如紅斑、敏感度、濕潤度、油脂分泌與色素沉著) 則每兩週使用 API 手持式皮膚分析儀監測。生活品質則以歐洲癌症研究與治療組織頭頸癌專屬問卷 (EORTC QLQ-H&N35) 進行評估。

本研究之主要評估指標為第二級以上放射性皮膚炎的發生率；次要指標包括生活品質相關項目與皮膚反應之嚴重程度。所有皮膚指標皆經基準值 (baseline) 校正後，以「變化比例」 (ratio of change) 呈現，公式為：

變化比例 = (第 X 週皮膚測量指標值 $\div$ 基準週皮膚測量指標值)。

此法可量化皮膚狀態相較於初始狀況之變化幅度，並隨時間進行動態追蹤。

統計方法

資料以百分比、中位數或平均值 $\pm$ 標準誤 (standard error of measurement, SEM) 呈現。類別變項採用卡方檢定 (chi-square test) 或費雪確切檢定 (Fisher' s exact test) 進行比較；連續變項則以曼-惠特尼 U 檢定 (Mann-Whitney U test) 分析。以 Kaplan-Meier 分析法估計發生第二級以上放射性皮膚炎之時間，組間差異則透過對數秩檢定 (log-rank test) 進行比較。統計顯著性設定為 p 值小於 0.05。

所有統計分析皆於資料中心使用 SPSS 統計軟體 (版本 20.0 · IBM Corporation · Armonk, NY, USA) 或 Prism 10 軟體 (GraphPad Software · Boston, MA, USA) 進行。

研究結果

於 2019 年 11 月至 2022 年 1 月期間，共有 55 位受試者依隨機分派原則納入本研究，分別分配至寶圓膏組 (30 位) 與金盞花乳膏組 (25 位)，如圖一所示。經排除條件審核後，最終共有 50 位受試者完成試驗並納入統計分析；其中有 2 位因治療期間失聯而未完成療程，故予以排除。

受試者基本訊息與臨床特徵

受試者與臨床特徵彙整如表一所示。兩組在基本臨床特性方面整體平衡。寶圓膏組的年齡中位數為 52.5 歲 (範圍 27–68 歲)，金盞花乳膏組為 49.0 歲 (範圍 36–74 歲)。在性別分布上，兩組間有統計學上顯著差異 ($p = 0.003$)：寶圓膏組全數為男性，而金盞花乳膏組男性比例為 70.8%。

兩組最常見的腫瘤發生部位皆為口腔，分別占寶圓膏組之 50.0% 與金盞花組之 57.7%；其次為鼻咽部 (nasopharynx)，分別為 23.1% 與 41.7%；其他部位則分別占 19.1% 與 8.4%。兩組在美國癌症聯合委員會分期 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 上分布大致相當：第四期患者在寶圓膏組有 20 位，在金盞花組有 17 位；第二與第三期患者則分別為 6 位與 5 位。在腫瘤分期之群組分布未達統計上顯著差異 ($p = 0.084$)。

生活習慣方面，寶圓膏組吸菸、飲酒與嚼食檳榔之比例分別為 76.9%、50%、11%；金盞花乳膏組則為 54.2%、33.3%、33.3%。

治療依從性與治療方式

所有受試者皆完成指定之放射治療療程。寶圓膏組之受試者 100% 使用合併化學治療，而金盞花乳膏組則為 87.5%，兩組差異未達統計顯著 ($p = 0.063$)。兩組受試者使用之放射治療處方

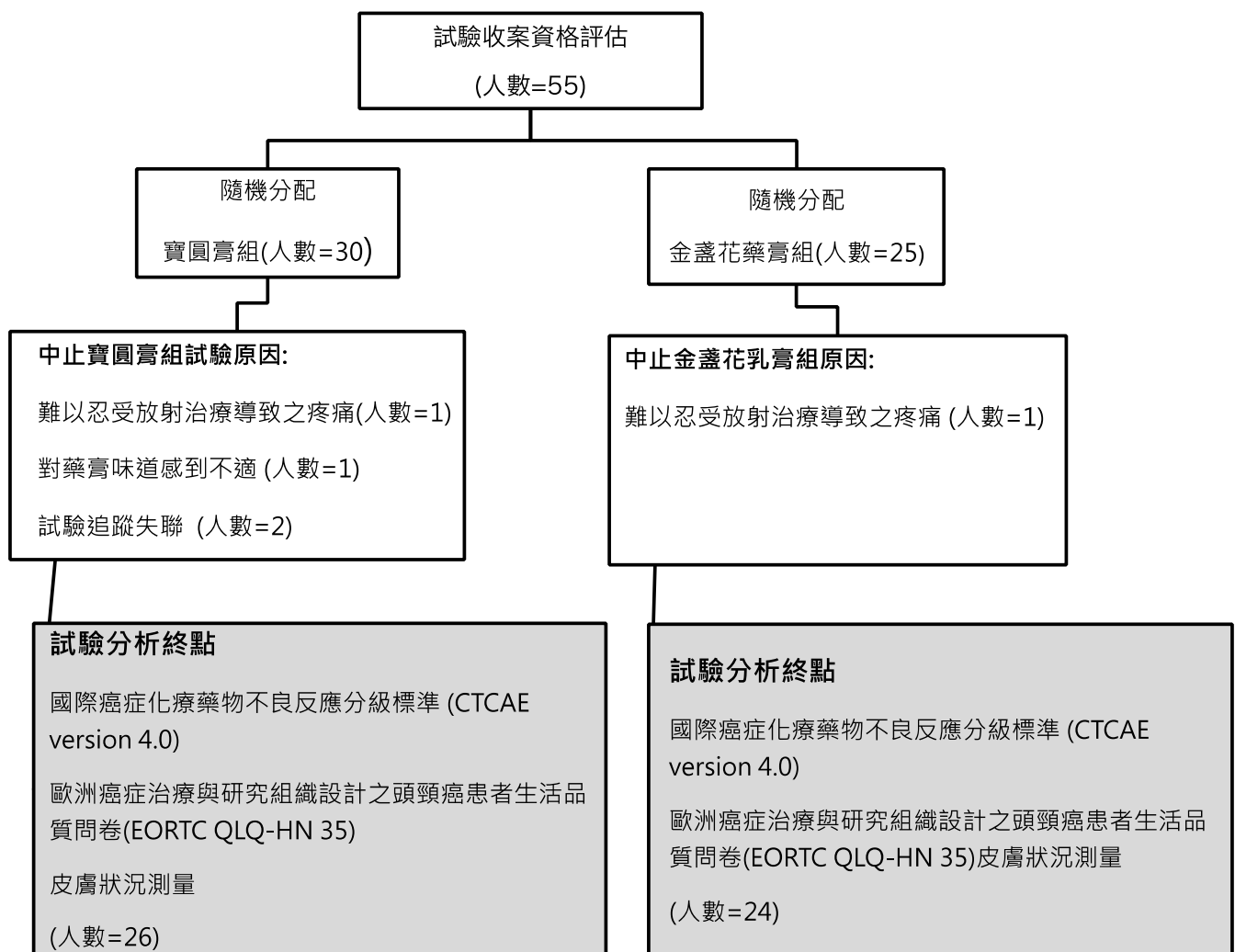
劑量中位數皆為 70 Gy，範圍介於 60 至 70 Gy 之間。所有治療計畫均符合劑量標準，即 95% 的計畫靶體積（planning target volume, PTV）被治療劑量 100% 覆蓋。

在放射治療技術方面，寶圓膏組中有 53.8% 採用弧形強度調控放射線治療（volumetric modulated arc therapy, VMAT），金盞花組則為 37.5%；而使用螺旋斷層放療（helical tomotherapy, HT）者，寶圓膏組為 46.2%，金盞花組為 62.5%。此差異亦未達統計顯著水準（ $p = 0.247$ ）（詳見補充表一）。

放射性皮膚炎之發生率

第二級以上放射性皮膚炎的發生率，在寶圓膏組為 69.2%，金盞花乳膏組為 56.0%，兩者差異未達統計顯著（ $p = 0.207$ ）。至於第三級以上放射性皮膚炎，寶圓膏組為 42.3%，金盞花組為 36.0%（ $p = 0.332$ ）（見補充表二）。

在兩組中，第二級以上與第三級以上皮膚炎的中位數發生時間分別落在放療第 5 週與第 7 週（見補充表二）。累積發生率分析顯示，兩組在第二級與第三級放射性皮膚炎的整體發生風險上，無顯著差異（見圖 2A–B）。



圖一 CONSORT 流程圖，顯示受試者分派至研究組與對照組之隨機化過程。受試者以近乎 1:1 比例隨機分配至接受寶圓膏或金盞花乳膏合併基本護理。共有兩名受試者退出研究，分別因為撤回受試主同意、與非治療相關之不良事件。

表一 研究對象之人口學與臨床特徵

受試者臨床特徵	寶圓膏	金盞花萃取物	統計 P 值
	n=26	n=24	
年齡			0.281
中位數 (範圍), 年	52.5 (27-68)	49.0 (36-74)	
性別			0.003
男性, 人數 (%)	26 (100%)	17 (70.8%)	
女性, 數量 (%)	0 (0%)	7 (29.2%)	
腫瘤部位, 數量 (%)			0.609
口腔	15 (50.0%)	12 (57.7%)	
頭頸癌	6 (23.1%)	10 (41.7%)	
鼻咽部	1 (3.8%)	1 (4.2%)	
口咽癌	2 (7.7%)	1 (4.2%)	
鼻咽癌	1 (3.8%)	0 (0%)	
喉癌	1 (3.8%)	0 (0%)	
惡性腫瘤TNM 分期			
T			0.059
T1	2 (7.7%)	7 (29.2%)	
T2	5 (19.2%)	7 (29.2%)	
T3	10 (38.5%)	3 (12.5%)	
T4a	4 (15.4%)	3 (12.5%)	
T4b	3 (11.5%)	0 (0%)	
T4	2 (7.7%)	4 (16.7%)	
N			0.407
N0	6 (23.1%)	6 (25.0%)	
N1	3 (11.5%)	2 (8.3%)	
N2	8 (30.8%)	12 (50.0%)	
N3	9 (34.6%)	4 (16.7%)	
M			N.A.
M0	26 (100%)	24 (100%)	
M1	0 (0%)	0 (0%)	
美國癌症聯合委員會腫瘤分期標準			0.084
I	0 (0%)	2 (8.3%)	
II	1(3.8%)	4 (16.7%)	
III	5 (19.2%)	1 (4.2%)	
IV	20 (76.9%)	17 (70.8%)	
教育程度			0.647
小學	3 (11.5%)	2 (8.3%)	
國中	8 (30.8%)	8 (33.3%)	
高中	10 (38.5%)	8 (33.3%)	
大專	3 (11.5%)	2 (8.3%)	
大學	1 (3.8%)	4 (16.7%)	
研究所	1 (3.8%)	0 (0%)	
婚姻狀態			0.363
單身	6 (23.1%)	2 (8.3%)	
已婚	18 (69.2%)	20 (83.3%)	
離婚	2 (7.7%)	2 (8.3%)	
吸煙歷史			0.09
是	20 (76.9%)	13 (54.2%)	
否	6 (23.1%)	11 (45.8%)	
飲酒歷史			0.233
是	13 (50%)	8 (33.3%)	
否	13 (50%)	16 (66.7%)	
檳榔使用歷史			0.514
是	11 (42.3%)	8 (33.3%)	
否	15 (57.7%)	16 (66.7%)	

本研究以 EORTC QLQ-H&N35 問卷分數方式，分別評估放射治療前（第 0 週）、及放療期間、與治療後之各時間點（第 1 至第 11 週）寶圓膏對放射性皮膚炎防護作用、與對生活品質的影響。治療週期內放射治療誘發的急性皮膚反應以平均值 ± 標準差（mean ± SD）表示，詳列於表二。整體而言，兩組的皮膚反應呈現類似變化趨勢：皮膚發炎反應於放療結束後第一週達高峰，之後症狀逐步加劇，於第五至第七週達到最大變化，並於治療結束後四週開始回復（見圖 3A–H）。

在左側頸部，寶圓膏於放療期間的第 3 週與放療結束後第 11 週出現顯著降低紅斑 / 敏

感度反應。從第 1 週至第 11 週，寶圓膏組在紅斑與敏感度評分上整體低於金盞花組，雖未達統計顯著（p < 0.074），仍呈現趨勢性優勢（圖 3A）。而右側頸部在此指標上則未觀察到明顯差異（圖 3B）。

關於皮膚濕潤度，第 3 週在左側頸部顯示兩組具統計意義的差異，右側頸部則呈現相似變化趨勢（圖 3C–D）。相對地，在皮膚油脂分泌方面則出現反向趨勢，即當濕潤度下降（乾性脫屑加劇）時，油脂分泌指數反而升高（圖 3E–F）。

此外，寶圓膏在第 1 週即開始於左側頸部呈現較高之皮膚黑色素沉積指數，且此現象持續至第 11 週，具統計顯著差異（p = 0.03）（圖 3G）。右側頸部則未見兩組之間有顯著差異（圖 3H）。

病患自述結果

本研究亦透過 EORTC QLQ-H&N35 問卷分數問卷，分別在放射治療前、放療期間每兩週、以及放療結束後第 2 週與第 4 週，評估寶圓膏與金盞花乳膏對患者生活品質之影響，詳見補充表三。

整體而言，寶圓膏組在疼痛評分上普遍優於金盞花組，尤其在第 3 週（p = 0.07）與第 5 週呈現統計上的差異趨勢（見圖 4）。至於吞嚥困難、牙齒問題、張口受限與感官功能等症狀，兩組間未呈現顯著差異（見補充圖 1A–D）。語言表達、社交進食、社交互動、性功能、自覺病情認知與止痛藥使用等方面亦無顯著差異（見補充圖 2A–F），惟第 1 週在性功能項目出現統計顯著差異（補充圖 2D）。

在營養補充方面，寶圓膏組整體使用頻率明顯較低（p < 0.013），其中第 5 週與第 7 週出現明顯差異（補充圖 3A）。至於鼻胃管使用、體重減輕與增加等項目，兩組之間則無顯著差異（補充圖 3B–D）。

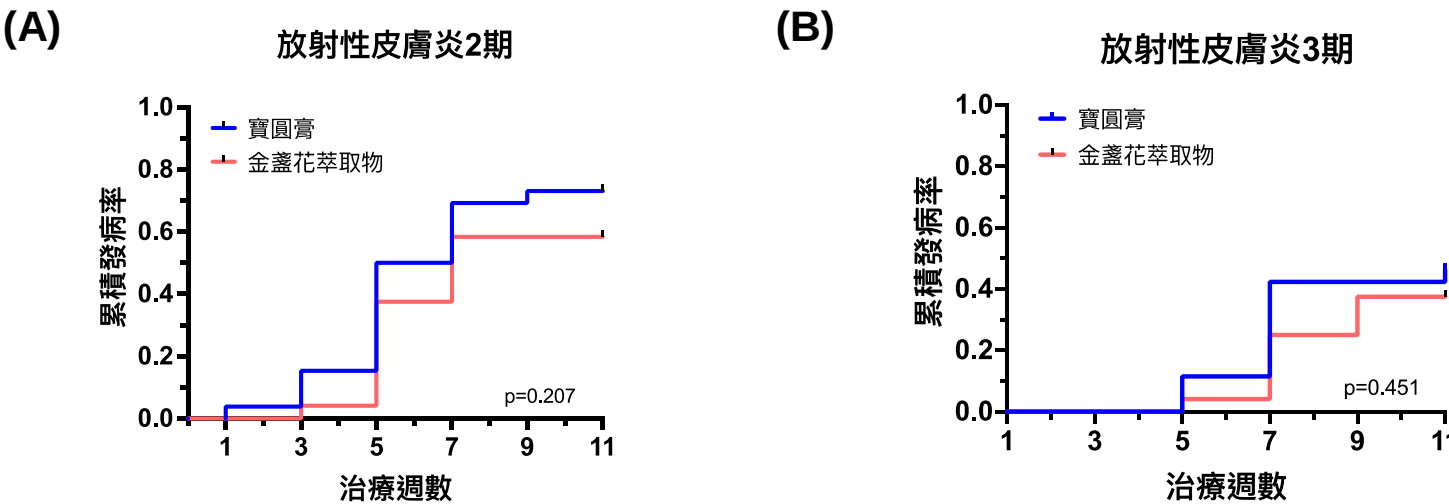
研究討論

本隨機對照試驗目的在於評估寶圓膏放射治療之頭頸癌患者預防急性放射性皮膚炎 (acute radiation dermatitis, ARD) 的療效。儘管寶圓膏組與金盞花乳膏組在第二級以上放射性皮膚炎的總體發生率上無顯著差異，然而寶圓膏在多項臨床指標上展現可量化之優勢，包括：於放療第 3 週在左側頸部顯著減輕紅斑反應並提升皮膚濕潤度 (兩者皆達統計顯著, $p = 0.02$), 並在整個治療期間持續呈現降低皮膚敏感度之趨勢。此外，左側紅斑評分在寶圓膏組中具有更穩定且持久的改善表現。雖然本研究樣本數不高，仍須謹慎解讀上述結果，但整體趨勢顯示，寶圓膏在症狀緩解與皮膚屏障保護方面，可能優於金盞花乳膏。

寶圓膏 (Bao Yuan Gao) 為源自傳統方劑生肌玉紅膏 (Shengji Yuhong Gao) 之中藥外用製劑，其主要成分包括白芷 (*Angelica dahurica*)、當歸 (*Angelica sinensis*)、紫草根 (*Arnebiae Radix*)、血竭 (*Resina Draconis*) 與芝麻油 (*sesame oil*)。這些成分已在文獻中證實其抗發炎、抗氧化與促進傷口癒合的藥理作用。當歸多醣體 (polysaccharides from

Angelica sinensis) 已被證實能促進造血與組織修復 [21,24]；白芷則可調節發炎反應中的關鍵訊息傳導路徑，如 NF- κ B 與 COX-2 [22,25]。來自紫草根的紫草素 (shikonin) 有助於肉芽形成與新生血管生成 [23,26]；而血竭則透過提升真皮組織之抗拉強度與血管密度，強化皮膚修復 [24,31]。芝麻油則可進一步維持皮膚濕潤度並緩解疼痛 [25,26,33,35]。這些草本成分的生物活性，可能正是寶圓膏在紅斑減緩與皮膚結構完整性改善中所觀察到臨床效益的主要機制。

放射誘發性皮膚反應 (radiation-induced skin reactions, RISRs) 的發生機轉，牽涉發炎反應與氧化壓力 (oxidative stress, OS) 之間複雜且交互增強的正回饋作用 [27,22]。這兩個路徑互為因果，形成一惡性循環，加劇放射線所造成的皮膚損傷。當細胞受到輻射損傷時，常經由有絲分裂性死亡 (mitotic death) 而凋亡，進而引發局部發炎與持續性氧化壓力。在反應後期，這種慢性炎症與氧化壓力會進一步改變細胞激素 (cytokines) 表現、干擾細胞週期機制，甚至造成 DNA 損傷，導致放射性皮膚反應的延遲惡化。此一持續性的分子連鎖反應，是理解放射性皮膚損傷進程與治療對策的關鍵。



圖二 (A) 第二級以上放射性皮膚炎的累積發生率 (B) 第三級以上放射性皮膚炎的累積發生率

表二 研究期間皮膚反應之發生與進展情形

皮膚反應量測

放射治療結束後 第1週-第11周 (平均值± 標準差)	寶圓膏	金盞花萃取物	統計P值	
			第1週-第11週	特定時間點 (週數)
皮膚保濕度				
左側	0.80 ± 0.18	0.67 ± 0.16	無顯著差異	3 (<i>p</i> =0.02)
右側	0.82 ± 0.05	0.98 ± 0.06	無顯著差異	無顯著差異
油脂分泌程度				
Left	4.84 ± 1.72	4.78 ± 2.07	無顯著差異	5 (<i>p</i> =0.07)
Right	3.79 ± 0.97	7.74 ± 3.55	無顯著差異	無顯著差異
紅斑/敏感性				
左側	17.47 ± 5.38	30.95 ± 6.68	0.0742	3 (<i>p</i> =0.03) , 5 (<i>p</i> =0.08), 11 (<i>p</i> =0.02)
右側	22.76 ± 5.54	23.31 ± 6.97	無顯著差異	無顯著差異
麥拉寧色素沉澱				
左側	1.40 ± 0.04	1.21 ± 0.04	0.0022	1 (<i>p</i> =0.03)
右側	1.11 ± 0.03	1.03 ± 0.06	無顯著差異	無顯著差異

乾性脫屑（dry desquamation）常見於照射劑量達 20 Gy 以上者，通常出現於放療第 4 週左右；而更嚴重的濕性脫屑（moist desquamation）則多發生於劑量超過 50 Gy 時，常見於第 5 至第 6 週 [21,28]。我們先前的研究亦證實：當皮膚接受放射劑量介於 46 至 70 Gy 時，其發生第三級急性放射性皮膚炎（acute radiation dermatitis, ARD）的風險，顯著高於接受 46 Gy 以下劑量者 ($p < 0.001$) [20]。

放射性皮膚損傷的處置策略中，維持傷口區域的濕潤環境被視為加速癒合的重要關鍵之一。在本研究中，我們觀察到寶圓膏在保濕能力上表現不亞於對照組，並於治療第 3 週顯著減少紅斑與敏感度反應，同時有效抑制皮膚濕潤度的流失。

更進一步地，我們的數據指出皮膚濕潤度與紅斑 / 敏感度指數及油脂分泌之間呈現反向關

油脂分泌增加。此一關聯與放療時程的相對關係，提供對放射性皮膚變化機轉更進一步的理解。

關於金盞花乳膏（topical Calendula）於放射治療相關皮膚反應之應用，既有文獻多指出其可能具有一定益處，惟臨床試驗結果仍存在高度不一致性。一些研究顯示其療效顯著，然而亦有研究未能證實其顯著優勢，使得金盞花在預防放射性皮膚毒性方面的有效性仍存爭議 [23,29]。金盞花中所含的抗氧化物質，特別是多酚類化合物（polyphenolic compounds），被認為可能有助於緩解輻射所致的皮膚損傷；然而，這些推論在臨床實證上的支持仍不穩定，凸顯出進一步高品質研究的必要性，以釐清其真實療效 [23,29]。在本研究中，寶圓膏於紅斑控制與皮膚保濕方面表現出與金盞花乳膏相當甚至更佳的效果，顯示其作為放射性皮膚反應處理選項，或許更具穩定性與臨床應用價值。

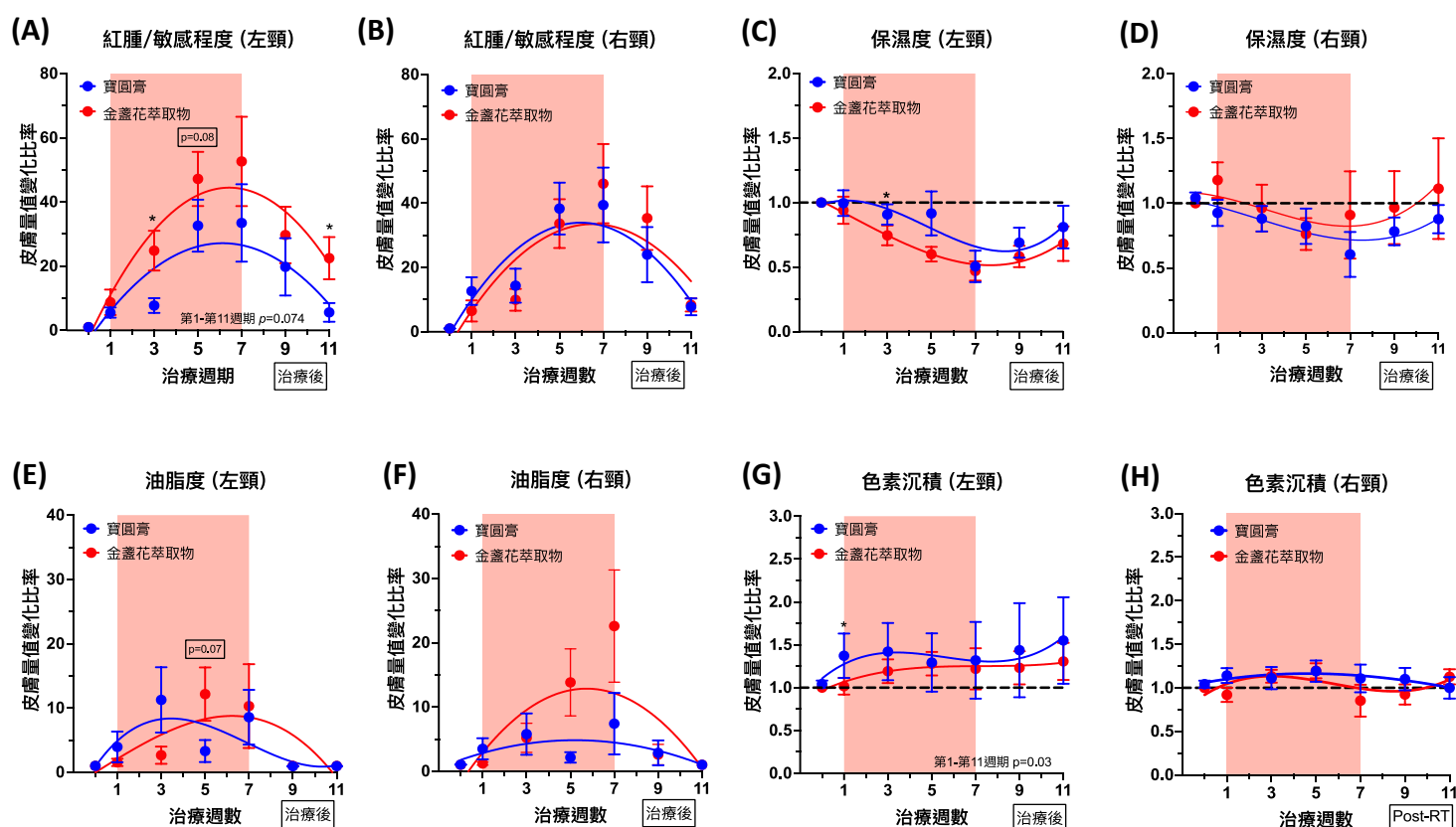
我們亦觀察到皮膚反應具有側邊差異（laterality），左側頸部相較於右側表現出相對

較輕微的症狀。此現象可能與放射治療期間病人擺位或解剖構造上的細微差異有關，值得注意的是，寶圓膏最顯著的療效亦集中表現在左側頸部。此一觀察結果或可推測，寶圓膏在發炎程度較輕或組織狀態相對穩定的區域，其療效更為明顯；又或者在中度放射壓力之下，寶圓膏具較佳維持表皮完整性的能力。雖此結論仍屬推論性質，然對於局部治療效應與劑量分布交互關係之探討，實值得進一步深入研究。

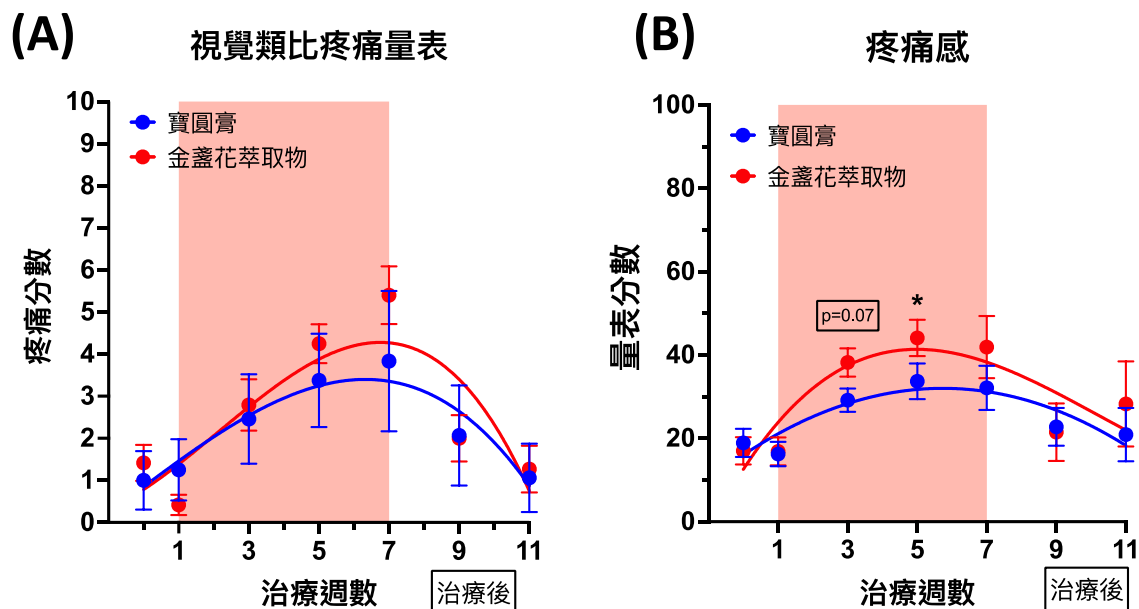
雖然寶圓膏組患者在整體研究期間使用營養補充品的頻率較低，且體重變化趨於穩定，但

這些結果未達統計顯著，因而保守解讀數據。儘管如此，此類趨勢仍與該組觀察到的皮膚狀況改善與患者主觀舒適度提升相符。此外，寶圓膏組在疼痛減輕與補充營養品需求降低方面亦呈現正向趨勢，然而這些差異多出現在特定週期，可能受到時間變異或病患自述偏差的影響。

本研究在設計上存有部分限制，其中一項是本研究未進行皮膚表層劑量的直接量測。不同的放射治療技術，例如弧形強度調控放射線治療 (volumetric modulated arc therapy, VMAT) 與螺旋斷層放療 (helical tomotherapy, HT)。



圖三 顯示各組皮膚反應指數隨時間之變化，評估時間點包括放療前 (第 0 週)、放療期間 (第 1~7 週) 與放療後 (第 9 與第 11 週)。兩組皮膚反應走勢相似，通常於放療後第一週達高峰，約於第 5 至第 7 週出現最大變化，放療結束後第 4 週恢復。(A) – (B): 紅斑 / 敏感度 (C) – (D): 皮膚濕潤度 (E) – (F): 皮膚油脂分泌 (G) – (H): 皮膚黑色素沉澱 資料以平均值 $\pm$ 標準誤 (SEM) 呈現；* 表示 $p < 0.05$ 。



圖四 病患自述疼痛症狀之評估，包括視覺類比量表 (visual analogue scale, VAS) (A) 與 HN35 疼痛項目分數 (B)。HN35 指歐洲癌症研究與治療組織之頭頸癌 35 項量表。* 表示 $p < 0.05$ 具統計意義。

其射束調控方式與入射劑量特性不同，可能對表層皮膚劑量造成影響。特別是 HT，由於採連續旋轉照射並產生多重入射與出口重疊，表層劑量可能相對偏高。

另外，本研究並未針對個體進行淺層劑量量測（例如 2 mm 深度），我們認為這是本研究在劑量反應關聯性評估的限制。未來研究應納入皮膚劑量體積直方圖（dose-volume histogram, DVH）分析或直接的測量表層劑量，以更精確掌握放射性皮膚炎之劑量效應關係。此外，本研究為單一中心研究與樣本數偏少，可能影響結果之推廣性與統計檢定力。儘管試驗設計為雙盲，但兩種外用藥膏在質地與外觀上仍有差異，或許在某程度上對盲態造成潛在影響。

結論

總結而言，與金盞花乳膏相比，寶圓膏在降低第二級以上急性放射性皮膚炎（acute radiation dermatitis, ARD）之整體發生率上未達統計上

之顯著性差異，但在特定治療時間點，其減緩紅斑與維持皮膚保濕度的表現上，展現出臨床與統計意義的改善效果。此穩定而一致的試驗結果，加上其草藥成分所具備的藥理特性，共同支持寶圓膏作為放療期間皮膚保護劑之可行性。

相較於金盞花乳膏，寶圓膏或許能在放療初期至中期階段，提供更佳的症狀緩解與皮膚狀態維持。未來研究可擴大樣本數，且納入皮膚劑量資訊之臨床試驗，以更明確釐清其治療價值與應用潛力。

誌謝

我們謹此感謝亞東紀念醫院醫學研究部於本研究統計分析過程中提供之寶貴協助與技術支持。其專業參與對本研究之順利完成貢獻良多，特此致謝。

作者貢獻聲明(CRediT 作者職責分類):

顏錚浩: 原始草稿撰寫、資源提供、研究構想。
葉信顯: 原始草稿撰寫、審閱與修訂、經費取得、統計分析。
田蕙茹: 資料整理與管理。
徐晨雄: 資料整理與管理。
周三芳: 統計分析。
謝忱希: 研究方法設計、資料整理與管理、審閱與修訂。
熊佩韋: 資源提供、經費取得、資料整理與管理、審閱與修訂。

數據可用性聲明

本研究之原始資料已經去識別化 (de-identified)。如有正當研究用途，得向通訊作者提出申請。資料提供將依合理請求審核後進行。

經費來源

本研究由以下單位提供經費支持：
寶吉祥集團 (Glorious Jewel Group; 計畫編號: YM108C016)、亞東紀念醫院 (Far Eastern Memorial Hospital ; 計畫編號: FEMH-2021-C-023)、以及國家科學及技術委員會 (National Science and Technology Council, NSTC ; 計畫編號: 112-2314-B-016-060 與 113-2314-B-016-028)。

利益衝突聲明

顏錚浩先生為寶吉祥集團 (Glorious Jewel Group) 總裁，亦參與寶圓膏的現代製劑重製；該藥膏為源自明代經典處方，並由順天堂製藥股份有限公司依優良製藥規範 (GMP) 製造。顏先生提供本研究所需之經費與後勤支持，但未參與受試者招募、資料收集、統計分析，亦未涉入研究結果之詮釋。其餘作者皆聲明無任何利益衝突。

參考文獻

1. Chan, R.J., et al., Prevention and treatment of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cancer, 2014. 14: p. 53.
2. Xie, Y., et al., Risk Factors Related to Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients After Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol, 2021. 11: p. 738851.
3. Bray, F.N., et al., Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. Dermatol Ther (Heidelb), 2016. 6(2): p. 185-206.
4. Liu, L., et al., Comparing hypofractionated to conventional fractionated radiotherapy in postmastectomy breast cancer: a meta-analysis and systematic review. Radiat Oncol, 2020. 15(1): p. 17.
5. Tejwani, A., et al., Increased risk of high-grade dermatologic toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. Cancer, 2009. 115(6): p. 1286-99.
6. Finkelstein, S., et al., Comparison of clinical practice guidelines on radiation dermatitis: a narrative review. Support Care Cancer, 2022. 30(6): p. 4663-4674.
7. Behroozian, T., et al., Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) clinical practice guidelines for the prevention and management of acute radiation dermatitis: international Delphi consensus-based recommendations. Lancet Oncol, 2023. 24(4): p. e172-e185.
8. Wu, S., Bai, H., Chen, J., Zhang, C., and Bai, S., Efficacy of Kangfuxin Liquid in the Treatment of 60 Cases with Esophagitis. Jilin Med. J., 2010. 31(32): p. 5730-5731.
9. Wei, Y., Clinical Observation of Meibao Burn

- Ointment Topical Use in Preventing Children with Radiodermatitis. *Shandong Med. J.*, 2012. 52(26): p. 81–82.
10. Zhu, X., Liao, H., Chen, L., Chen, B., and Qin, Q., Clinical Observation on the Effect of Self-Made Compound Aloe Liquid on Preventing Radiation Dermatitis in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *J. Nursing(China)*, 2013. 20(16): p. 67–68.
11. Huang, Z., Zeng, Y., Jia, Z., and Zhang, L., Research Progress of Antioxygenation in Curcumin and its Derivants. *J. Prev. Med. Inf.*, 2016. 32(11): p. 1237–1240.
12. Zhao, R., Shen, H., Zhang, M., Zhou, Y., and Ruan, Y., Effect of Compound Ulcer Oil on Blood Cytokines in Patients with Radiation Dermatitis. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae*, 2016. 22(09): p. 153–157.
13. Sun GF, Z.X., Li HC, Pan LY, Chen YF, Xu K, FEng DX., Effect and mechanism study of Shengjiyuhong cream on transdifferentiation and collagen production of normal human dermal fibroblasts. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*, 2016. 32: p. 365–372.
14. Feng, W.Z., Tan, C. X., and Li, Y. B., Effect of Shengjiyuhong Ointment on pH Value of Wound after Anal Fistula Operation. *J. Gansu Coll. Traditional Chin. Med.*, 2008. 25: p. 24–25.
15. Hsiao, C.Y., et al., A Study of the Wound Healing Mechanism of a Traditional Chinese Medicine, *Angelica sinensis*, Using a Proteomic Approach. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. 2012: p. 467531.
16. Dong, Q.C., and Liu, F., Recent Research Situation of Shengjiyuhong Ointment. *J. External Treat. Traditional Chin. Med.*, 2015. 24: p. 53–54.
17. Pommier, P., et al., Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol*, 2004. 22(8): p. 1447–53.
18. Hsieh, C.H., et al., Image-guided intensity modulated radiotherapy with helical tomotherapy for postoperative treatment of high-risk oral cavity cancer. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 37.
19. Hsieh, C.H., et al., Impact of postoperative daily image-guided intensity-modulated radiotherapy on overall and local progression-free survival in patients with oral cavity cancer. *BMC Cancer*, 2016. 16: p. 139.
20. Chou, H.L., et al., Prophylactic NS-21 maintains the skin moisture but does not reduce the severity of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer: a randomized control trial. *Radiat Oncol*, 2019. 14(1): p. 90.
21. Yin, H., et al., Untargeted metabolomics coupled with chemometric analysis deducing robust markers for discrimination of processing procedures: Wine-processed *Angelica sinensis* as a case study. *J Sep Sci*, 2021. 44(22): p. 4092–4110.
22. Lee, K., et al., Investigation of the mechanisms of *Angelica dahurica* root extract-induced vasorelaxation in isolated rat aortic rings. *BMC Complement Altern Med*, 2015. 15: p. 395.
23. Song, Y., et al., Pharmacological Effects of Shikonin and Its Potential in Skin Repair: A Review. *Molecules*, 2023. 28(24).
24. Liu, H., et al., Evaluation of the Wound Healing Potential of *Resina Draconis* (*Dracaena cochinchinensis*) in Animal Models. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. 2013: p. 709865.
25. Mullany, L.C., et al., Traditional massage of newborns in Nepal: implications for trials of

- improved practice. J Trop Pediatr, 2005. 51(2): p. 82-6.
26. Bigdeli Shamloo M.B., N.M., Dabirian A., Bakhtiyari A., Mojab F., Alavi Majd H. , The Effects of Topical Sesame (Sesamum indicum) Oil on Pain Severity and Amount of Received Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs in Patients with Upper or Lower Extremities Trauma. Anesthesiol. Pain Med., 2015. 5: p. e25085.
27. Najafi, M., et al., Mechanisms of inflammatory responses to radiation and normal tissues toxicity: clinical implications. Int J Radiat Biol, 2018. 94(4): p. 335-356.
28. Mendelsohn, F.A., et al., Wound care after radiation therapy. Adv Skin Wound Care, 2002. 15(5): p. 216-24.
29. Kodiyan, J. and K.T. Amber, A Review of the Use of Topical Calendula in the Prevention and Treatment of Radiotherapy-Induced Skin Reactions. Antioxidants (Basel), 2015. 4(2): p. 293-303.

補充資料

補充表一 各研究對象於試驗期間之放射治療計畫與執行細節

癌症治療策略

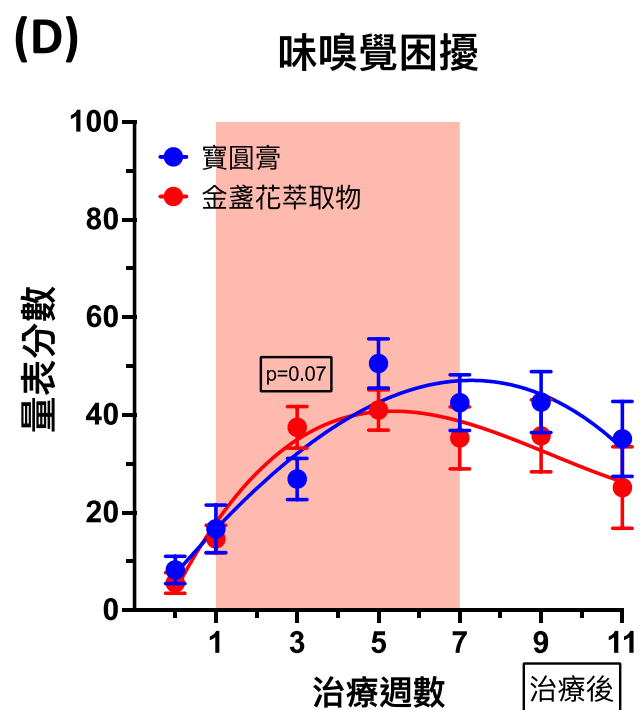
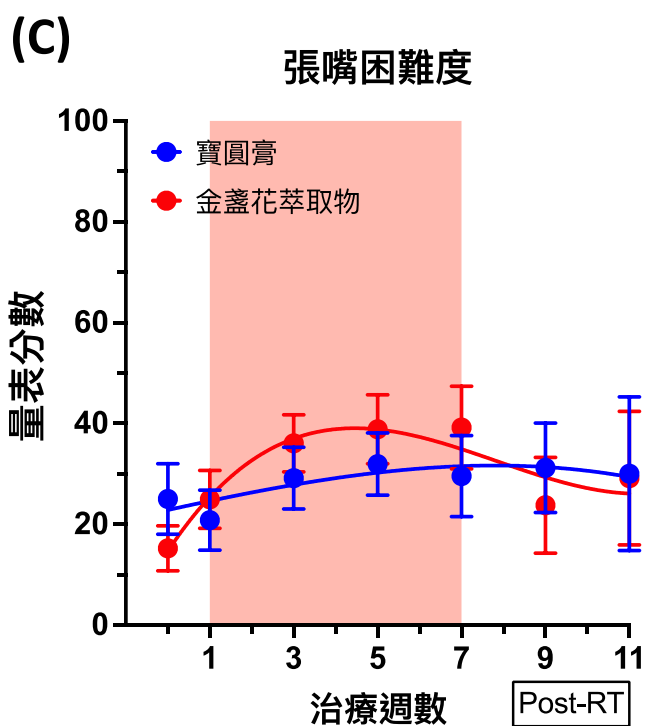
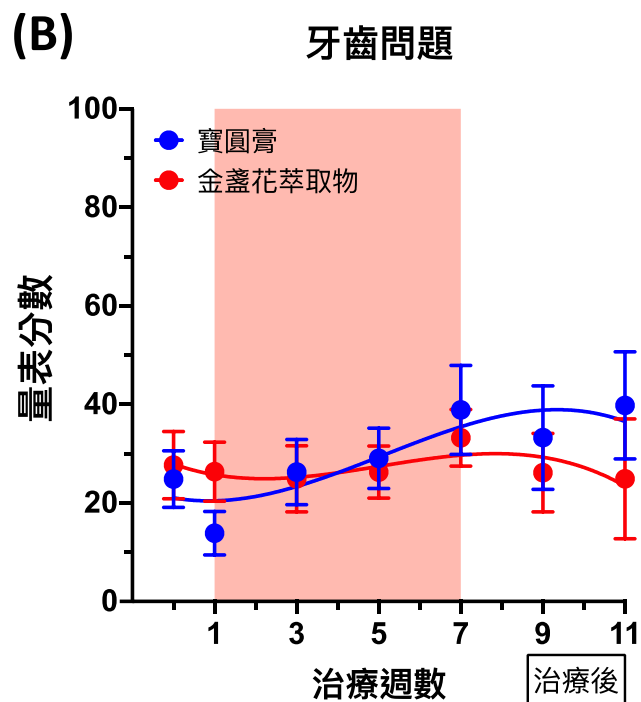
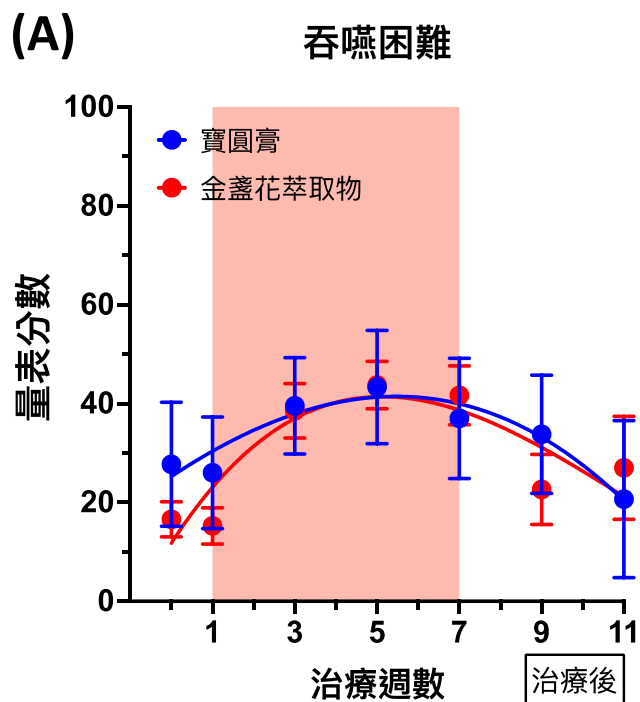
	寶圓膏 n=26	金盞花萃取物 n=24	統計 P 值
化學療法			0.063
是, 人數 (%)	26 (100%)	21 (87.5%)	
否, 人數 (%)	0 (0%)	3 (12.5%)	
放設治療應用技術			0.247
弧形強度調控放射線治療, 人數 (%)	14 (53.8%)	9 (37.5%)	
螺旋斷層放療, 人數 (%)	12 (46.2%)	15 (62.5%)	
放射治療劑量			
總劑量, (中位數, 最小值-最大值), 戈雷Gy	70, 60-70 Gy	70, 60-70 Gy	0.841
分次劑量, 戈雷Gy	200 Gy	200Gy	1.000
分次 (中位數, 最小值-最大值)	35, 30-35	35, 30-35	0.841

補充表二 放射性皮膚炎預防效果之統計結果與療效指標分析

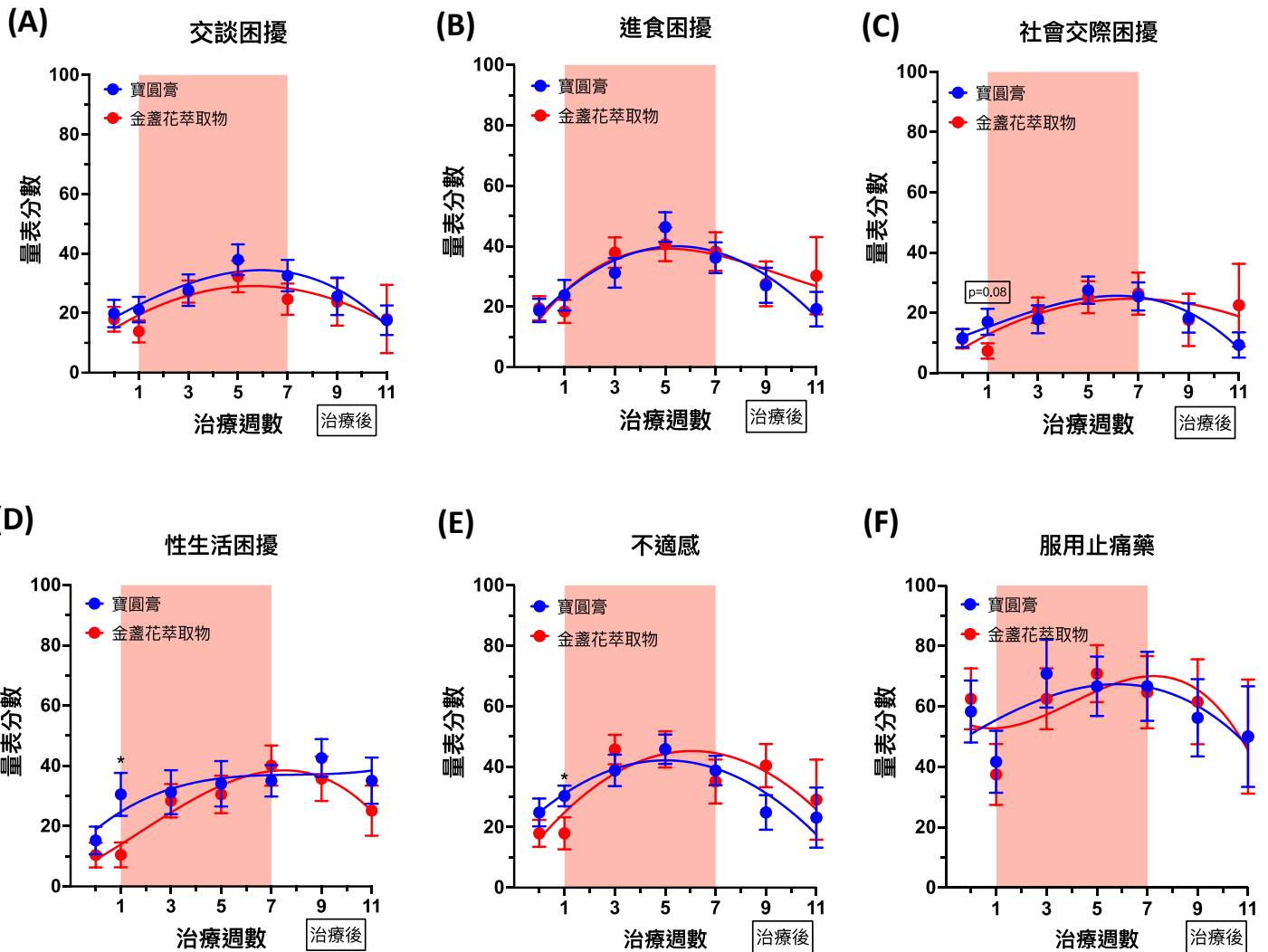
癌症治療策略	寶圓膏	金盞花萃取物	統計 <i>P</i> 值
	n=26	n=24	
化學療法			0.063
是, 人數 (%)	26 (100%)	21 (87.5%)	
否, 人數 (%)	0 (0%)	3 (12.5%)	
放設治療應用技術			0.247
弧形強度調控放射線治療, 人數 (%)	14 (53.8%)	9 (37.5%)	
螺旋斷層放療, 人數 (%)	12 (46.2%)	15 (62.5%)	
放射治療劑量			
總劑量, (中位數, 最小值-最大值), 戈雷Gy	70, 60-70 Gy	70, 60-70 Gy	0.841
分次劑量, 戈雷Gy	200 Gy	200Gy	1.000
分次 (中位數, 最小值-最大值)	35, 30-35	35, 30-35	0.841

補充表三 以 EORTC QLQ-H&N35 問卷評估各受試者生活品質之詳細結果

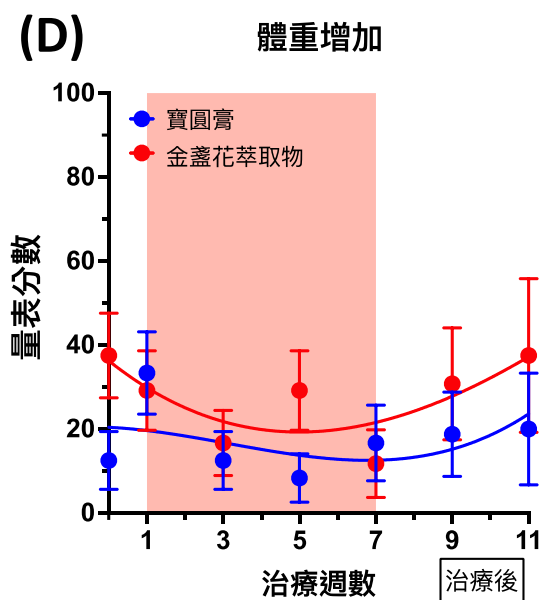
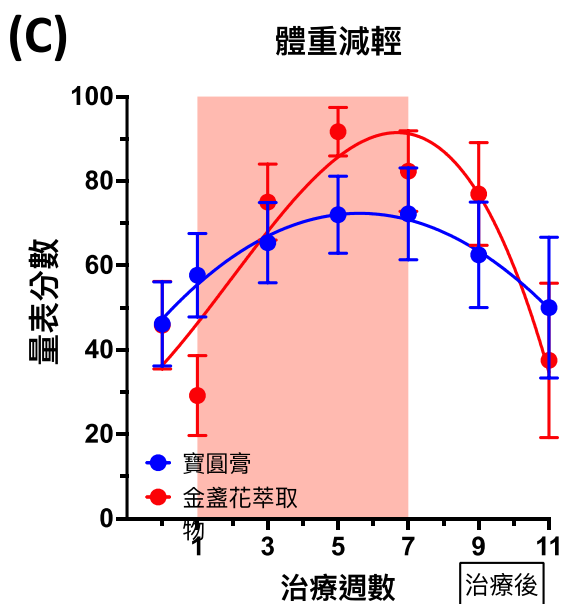
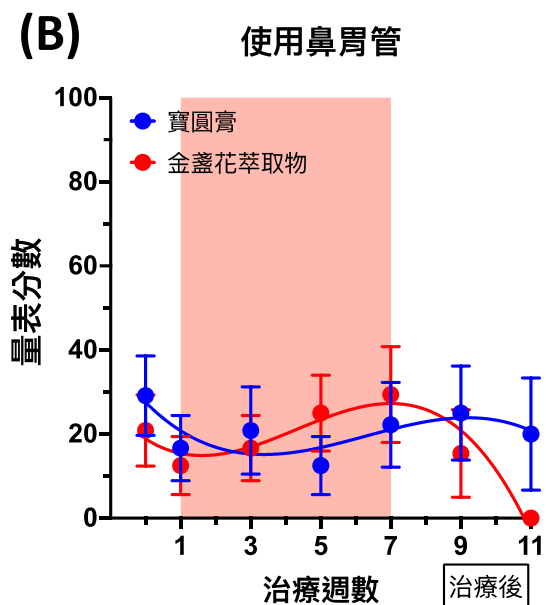
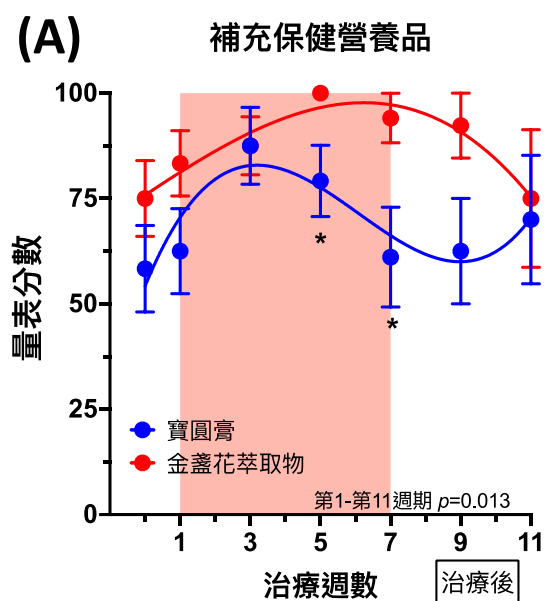
頭頸癌患者治療後生活品質量表(EORTC QLQ-H&N35)							
	放射治療開始前		統計P值	放射治療結束後		統計P值	
	寶圓膏	金盞花萃取物		第0週	寶圓膏	金盞花萃取物	第1週- 第 11週
			(週數)				
							3 (p=0.07), 5 (p=0.04)
疼痛感	18.9 ± 17.11	17.0 ± 16.39	NS	26.3 ± 18.99	31.9 ± 23.99	無統計差異	
吞嚥困難	27.7 ± 29.75	16.6 ± 17.47	NS	31.9 ± 24.05	32.5 ± 26.59	無統計差異	
牙齒問題	24.8 ± 28.18	27.7 ± 33.57	NS	35.1 ± 25.97	32.6 ± 26.07	無統計差異	
張嘴困難	25.0 ± 34.46	15.2 ± 21.92	NS	28.4 ± 33.27	26.1 ± 28.44	無統計差異	
嗅覺、味覺困擾	8.3 ± 14.21	5.6 ± 10.60	NS	28.4 ± 32.72	32.7 ± 31.84	無統計差異	3 (p=0.07)
說話或交談困擾	19.8 ± 22.53	17.9 ± 20.62	NS	34.7 ± 26.71	31.8 ± 23.3	無統計差異	
進食困擾	18.8 ± 18.50	19.5 ± 19.77	NS	28.1 ± 24.03	23.9 ± 23.8	無統計差異	
社會交際困擾	11.6 ± 15.05	11.4 ± 15.77	NS	20.2 ± 21.05	19.4 ± 25.57	無統計差異	
性生活困擾	15.3 ± 22.49	10.4 ± 20.04	NS	34.2 ± 31.49	27.5 ± 27.77	無統計差異	1 (p=0.03)
不適感	24.9 ± 22.54	18.0 ± 21.91	NS	35.2 ± 23.9	36.2 ± 29.39	無統計差異	
是否服用止痛藥	58.3 ± 50.36	62.5 ± 49.45	NS	59.3 ± 50.74	59.0 ± 49.38	無統計差異	
							5 (p=0.05), 7 (p=0.04)
是否進行營養保健品補充	58.3 ± 50.36	75.0 ± 44.23	NS	71.6 ± 47.19	88.9 ± 31.56	0.0128	
是否使用鼻胃管進食	29.2 ± 46.43	20.8 ± 41.49	NS	19.0 ± 41.52	18.2 ± 38.75	無統計差異	
是否體重減輕	46.2 ± 50.84	45.8 ± 50.90	NS	64.5 ± 48.06	67.3 ± 47.14	無統計差異	
是否體重增加	12.5 ± 33.78	37.5 ± 49.45	NS	18.1 ± 38.67	24.6 ± 43.23	無統計差異	



補充圖一 病患自述症狀，依 HN35 分量表呈現：(A) 吞嚥困難 (Swallowing) (B) 牙齒問題 (Problems with Teeth) (C) 張口困難 (Problems Opening Mouth) (D) 感官異常 (Senses) 此圖反映與頭頸部功能相關之多面向病患經驗。



補充圖二 HN35 問卷中與社會與情緒功能相關之症狀評估：(A) 語言表達困難 (Speech) (B) 在他人面前進食的困難 (Difficulties with Eating in Company) (C) 社交互動障礙 (Difficulties with Social Contacts) (D) 性功能 (Sexuality) (E) 疾病意識 (Awareness of the Disease) (F) 止痛藥使用頻率 (Use of Pain Medications)



補充圖三 病患自述營養相關狀況 (以 HN35 評分): (A) 營養補充品使用情形 (Nutrition Supplements) (B) 鼻胃管使用 (Feeding Tube) (C) 體重減輕 (Weight Loss) (D) 體重增加 (Weight Gain) 本圖所示項目皆屬與營養狀態與治療支持密切相關之症狀指標。