

中藥厚朴萃取物外用製劑治療異位性皮膚炎 臨床療效評估：前驅性研究

王品涵^{1, #}、魏禎瑩^{2, #}、陳俊良^{1,3}、方嘉佑³、胡倩婷^{4,5}、楊賢鴻^{1,3,6,*}

¹ 林口長庚紀念醫院中醫部中醫內兒科，桃園，臺灣

² 桃園長庚紀念醫院中醫部中醫內兒科，桃園，臺灣

³ 長庚大學中醫學系，桃園，臺灣

⁴ 長庚大學醫學系，桃園，臺灣

⁵ 林口長庚紀念醫院皮膚科，桃園，臺灣

⁶ 長庚科技大學中草藥研究中心，桃園，臺灣

目的：探討中藥厚朴萃取物外用製劑治療異位性皮膚炎的臨床療效。**方法：**本試驗設計為一雙盲、隨機分派、具有安慰劑組的前驅性研究。於某醫院多中心之皮膚科與中醫門診，收治診斷為異位性皮膚炎之大於 20 歲至 65 歲患者，以厚朴萃取物軟膏早晚各一次薄塗抹於患處皮膚，治療三個月，觀察其對皮膚症狀、生活品質的改善，並追蹤至治療停止後一個月。**結果：**共完成收治 16 人。結果發現，實驗組與對照組 SCOring Atopic Dermatitis (SCORAD) 總分和 Dermatology Life Quality Index (DLQI) 分數比較，在試驗第 6 週、試驗第 12 週（試驗結束）以及試驗結束後一個月比較，均有顯著改善（ p value < 0.05）。**結論：**中藥厚朴萃取物軟膏外用可改善患者皮膚的症狀及生活品質，且臨床療效可持續至用藥結束後一個月。厚朴萃取物外用治療異位性皮膚炎值得未來更大規模的臨床研究。

關鍵字：異位性皮膚炎、厚朴酚、和厚朴酚、異位性皮膚炎評分量表、皮膚生活品質量表

* 通訊作者：楊賢鴻，林口長庚紀念醫院中醫部中醫內兒科，地址：桃園市 333 龜山區復興街 5 號，電話：03-3281200，傳真：03-3285060，E-mail: dryang@ms1.hinet.net

#：共同第一作者

111 年 4 月 21 日受理，111 年 5 月 18 日接受刊載

前言

異位性皮膚炎為一重要的過敏性疾病，發病年齡常在兩歲以下，40% 的患者年齡小於 20 歲，在台灣之盛行率約為 6.7 % [1]。其表現在急性期局部皮膚鮮紅起水泡丘疹（濕疹），慢性期則皮膚乾粗、增厚、脫屑（苔癬化）。此疾病對患者的日常生活品質，甚至學習、工作、睡眠影響甚大 [2, 3]。

西醫治療異位性皮膚炎的方法，於急性期使用外用類固醇、外用鈣調神經磷酸酶抑制劑（topical calcineurin inhibitors）[4, 5]；更嚴重則使用全身性免疫抑制、短期口服類固醇、照光治療，以及感染時使用抗生素治療 [6, 7]。其中重要的是平時維持皮膚的保濕，利用潤膚劑（emollients）、乳液來修補患者皮膚喪失的屏障功能 [8]。口服抗組織胺雖能暫時止癢，但止癢效果最好的第一代抗組織胺卻容易產生疲累、嗜睡、口乾、排尿困難的副作用，影響患者白天的生活、工作與學習 [9]。外用類固醇藥膏的使用，雖可有效改善局部皮膚發炎症狀，卻仍有造成局部皮膚萎縮、皮紋、微血管擴張、類固醇性酒糟與痤瘡，以及全身性吸收造成腎上腺抑制的風險 [10]。

厚朴（Houpu, *Magnolia officinalis*）為木蘭屬的落葉喬木（*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.）。其主要藥用部位為樹皮，傳統的中藥劑型使用方式為內服，主要用以治療腸胃積滯、腹脹腹痛、嘔吐腹瀉、喘嗽痰多 [11]。現代藥理學發現厚朴其主要成分含有厚朴酚（magnolol）、和厚朴酚（honokiol）、桉葉油（eucalyptus oil）及其異構體與厚朴鹼（magnocurarine）等 [12]。之前已有研究發表活體小鼠外用 magnolol 預防紫外線所引發

的皮膚癌是有效的 [13]。也有研究發表以外用濃度為 0.25% 的 magnolol 塗劑塗於活體小鼠之裸鼠皮膚，可顯著減少紫外線造成皺紋的平均長度及深度 [14]。體外實驗之研究顯示 honokiol 可造成皮膚黑色素瘤（melanoma）細胞凋亡 [15]；動物實驗則證實 honokiol 具有抗腫瘤、抗微生物、鎮靜等功效 [16]。近年的研究發現 magnolol 與 honokiol 能抑制與發炎因子相關的 NO 以及 TNF- α 產生，為一值得開發之天然抗發炎活性成分 [17]。上述發現均顯示厚朴萃取物治療皮膚發炎性疾病值得進一步臨床研究。

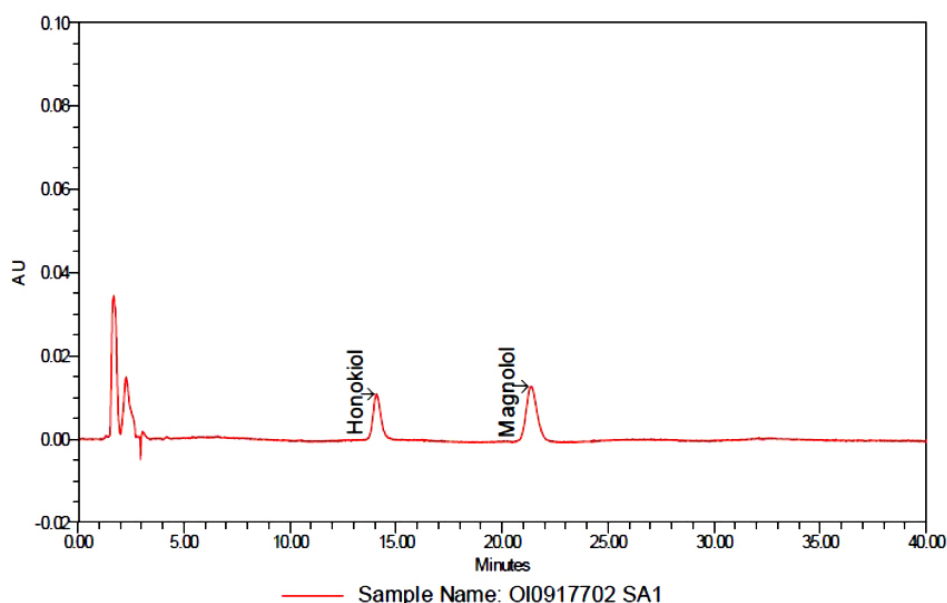
異位性皮膚炎不論是外用、內服、甚或是針劑的西醫治療，均有療效或副作用上的侷限；由於此病的病程長且反覆，患者及其家屬往往想尋求一個副作用最低且有療效的治療方法，因此許多患者轉而尋求中醫治療或中西醫合併治療。本研究擬探討厚朴其活性成分以外用軟膏方式塗抹於人體局部異位性皮膚炎患處之療效。

材料與方法

1. 藥物製備

本研究委託 GMP 藥廠（莊松榮藥廠）製作本試驗欲實驗之外用製劑。其製備方式為 30g 厚朴以 95% 酒精萃取濃縮後，加蜜蠟 5g、凡士林 50g、橄欖油 45g，製成 100g 左右之黃棕色軟膏，批號為 OI0917-702。成品之 magnolol 與 honokiol 含量，經分析為 4.39mg/g。並以 high performance liquid chromatography（HPLC）檢測活性成分 magnolol 和 honokiol（如圖一）。

對照組藥膏則以蜜蠟 5g，凡士林 50g，橄欖油 45g，食用黃色四號 83.3mg，食用藍



圖一 厚朴軟膏 HPLC 圖譜

色一號 6.3mg，食用紅色七號 10.4mg，製成 100g 之黃棕色軟膏。其外表、色澤、氣味均與實驗組軟膏相似，無法由外觀做出明顯之區別。

2. 試驗設計與分組

本研究設計為雙盲、隨機分派、具有安慰劑組的前瞻性試驗。實驗組與對照組人數採取 2:1 之比例，於某醫院多中心之皮膚科與中醫門診，收治有意願參加且經皮膚科專科醫師確診為異位性皮膚炎之患者，經說明並符合本試驗條件者納入為受試者；患者於收案前一個月均未使用口服或注射西藥如類固醇、白三烯素拮抗劑及其他免疫抑制劑，以及照光治療、免疫治療、減敏療法、或中草藥；皮膚症狀僅以口服抗組織胺、外用類固醇藥膏或抗生素藥膏治療。開始試驗起，每日早晚各一次、塗抹厚朴軟膏或安慰劑軟膏持續 12 週；試驗期間以此試驗藥膏外用為主要治療藥物，僅依照試驗規定於症狀加重時

可短暫使用口服抗組織胺、外用類固醇或抗生素藥膏並記錄。並持續追蹤記錄停藥後一個月之皮膚症狀，於停止試驗後一個月期間也僅於症狀加重時短暫使用口服抗組織胺、外用類固醇或抗生素藥膏並記錄。於試驗開始後第 6 週、第 12 週、第 16 週回診時回報上述用藥與症狀紀錄情況。本試驗經人體試驗倫理委員會審核通過，計畫編號為 104-3994A，案號為 104-3994A、106-4346C、107-2999C。

2.1 收案條件

- 2.1.1 受試者年齡須大於 20 歲至 65 歲，男女均可參加。
- 2.1.2 受試者必須經說明本研究後自願參加本試驗，並簽署受試者同意書。
- 2.1.3 由皮膚科專科醫師判定症狀表現須符合異位性皮膚炎診斷標準，即除局部皮膚癢之外，尚需合併有以下五項符合三項以上 [18]：
 - a. 有影響到皮膚皺摺處，例如肘窩、腘

窩、足踝前側、頸部、或眼睛四周皮膚的病史。

- b. 有氣喘或花粉熱等過敏病史。
- c. 過去一年有全身皮膚乾的病史。
- d. 皮膚有明顯搔抓痕跡發生於兩歲之前。
- e. 於體表關節曲側有皮膚炎。

2.1.4 收案時肝腎功能於正常合理範圍。

2.2 排除標準：

2.2.1 非異位性皮膚炎的其它可能造成搔癢的皮膚疾病，如接觸性皮炎、脂漏性皮炎、藥物反應等等，由皮膚科專科醫師判定。

2.2.2 伴隨有其它可能造成搔癢的皮膚疾病，由皮膚科專科醫師判定。

2.2.3 正在使用口服或注射西藥如類固醇、白三烯素節抗劑及其他免疫抑制劑；以及使用照光治療、免疫治療、減敏療法或中草藥等；以及停藥或停止上述治療未滿一個月者。

2.2.4 無法配合按時擦藥者。

2.2.5 無法配合填寫問卷及抽血者。

2.2.6 發作嚴重感染疾病需接受住院治療，例如肺炎、蜂窩性組織炎、敗血症等，由臨床醫師判定。

2.2.7 臨床醫師判定器官功能嚴重失常者，例如：心衰竭、肝衰竭、肝硬化、慢性腎臟病第三期以上（ $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）者。

2.2.8 懷孕或哺乳中婦女。

2.2.9 服藥中出現肝腎功能惡化者。

2.2.10 因病情中間過程需口服或注射類固醇或增加口服抗組織胺以外的其他所有治療者。

2.3 試驗進行方法

治療組以厚朴製備軟膏成品包裝於黑色軟管，每條 35g+10%。每 6 週發予受試者 3 條，每日於異位性皮膚炎患部塗藥 2 次（早晚各一次、薄層塗抹，塗抹厚度 $< 1\text{mm}$ ），共持續塗抹 12 週。對照組受試者給予同樣外觀、重量、與數量的安慰劑外用軟膏，及要求以相同的塗藥頻率與方式進行，亦持續塗抹 12 週。試驗結束停藥後，繼續追蹤其停藥後症狀一個月。

3. 療效評估

以 SCOring Atopic Dermatitis (SCORAD) [19, 20] 進行皮膚症狀評估、以繁體中文版皮膚生活品質問卷 Dermatology Life Quality Index (DLQI) [21-23] (附錄一) 進行生活品質評估。試驗開始前，參與試驗收案及評估之 1 位皮膚科主治醫師、3 位中醫主治醫師、以及 4 位研究助理共同參與共識會議，醫師與助理對 SCORAD 之各項評分建立共識，並訓練研究助理如何協助受試者填寫 SCORAD 之主觀症狀評分及皮膚生活品質問卷。評估時間共計四次，分別於試驗開始日、試驗開始日後第 6 週、試驗完成（試驗開始日後第 12 週）、與試驗結束滿一個月（第 16 週），進行 SCORAD 評分及繁體中文版皮膚生活品質量表填寫。

3.1 皮膚症狀評估：以 SCORAD 評估臨床皮膚症狀。

3.1.1 範圍：由主治醫師評估受濕疹影響的部位，在身體圖上塗上陰影（附錄二）。使用“9 的規則”計算受影響區域佔全身的百分比：頭頸部 9%、上肢左右各 9%、下肢左右各 18%、胸腹部 18%、背部 18%，生殖器、每隻手掌和每隻手背各佔 1%，最大

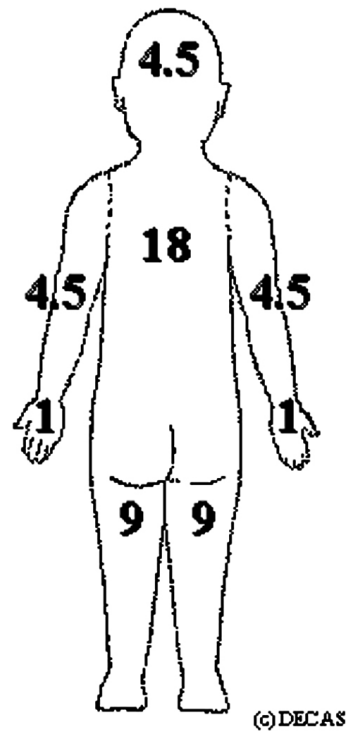
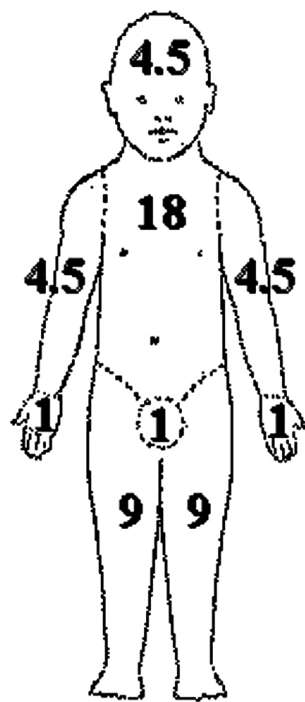
皮膚學生活品質問卷

此份問卷的目的是要測量過去一星期內，您皮膚的問題對您的生活所造成的影響程度。請針對每一個題目，在一個方格 □ 中打 ✓。

- | | | | | |
|-----|--|-------------------------|--|--------------------------------|
| 1. | 過去一星期內，您的皮膚有多癢、疼痛或灼熱？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | |
| 2. | 過去一星期內，您因為皮膚的問題而感到多尷尬或不自在？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | |
| 3. | 過去一星期內，您皮膚的問題干擾您出外購物、照顧家庭或庭院的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 4. | 過去一星期內，您皮膚的問題影響您所穿著的衣物的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 5. | 過去一星期內，您皮膚的問題影響您社交或休閒活動的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 6. | 過去一星期內，您皮膚的問題在您做任何運動時造成困擾的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 7. | 過去一星期內，您皮膚的問題曾讓您無法工作或讀書嗎？ | 有
沒有 | ☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| | 如果是「沒有」，過去一星期內在工作或讀書時，您皮膚的問題有多少？ | 多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐ | |
| 8. | 過去一星期內，您皮膚的問題困擾您與伴侶或親朋好友的關係的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 9. | 過去一星期內，您皮膚的問題造成任何性方面困擾的程度有多少？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |
| 10. | 過去一星期內，您因為治療皮膚問題而有的困擾程度有多少（例如：使您的家裡變得髒亂或佔用時間）？ | 非常多
多
有一點
完全沒有 | ☐
☐
☐
☐ | 不適用於我 ☐ |

請檢查您是否已經回答每一個問題。謝謝您。

©AY Finlay, GK Khan, April 1992, 西元一九九二年四月。未經作者同意，不得翻印。



附錄二 SCORAD 面積計分圖

值為 100%；計分為“A”。

3.1.2 嚴重度：由受訓過的研究助理協助受試者填寫。選擇濕疹的代表性區域。在該區域中，評估下列症狀：紅（紅斑）、腫（水腫/丘疹）、滲出/結痂、搔抓痕跡（表皮脫落/傷口）、加深的皮膚皺折/折痕（苔癬化）、乾燥情況（沒有發炎的部位），每項症狀依程度給予下列分數：無（0），輕度（1），中度（2），或嚴重（3）。計分為“B”。

3.1.3 主觀症狀：即搔癢和失眠。由患者使用視覺模擬評分（Visual Analogue Scale, VAS）進行評分，其中 0 表示沒有搔癢（或沒有失眠），10 表示最嚴重的搔癢（或失眠）。搔癢最嚴重 10 分、失眠最嚴重 10 分；兩者加總為分數“C”（最多 20）。

3.1.4 SCORAD 總分：計為 $A/5 + 7B/2 + C$ 。

3.2 皮膚生活品質評估

使用評估皮膚疾患影響生活品質之量表 DLQI，並經作者授權同意（Licence ID: CUQoL3486）。此量表由受試者自行填寫。

3.3 用藥安全性監測

用藥之安全性以監測肝腎功能包含天門冬氨酸轉氨酶 Aspartate aminotransferase (AST)、丙胺酸轉氨酶 Alanine aminotransferase (ALT)、和肌酐酸 Creatinine (Cr) 之抽血變化評估。抽血時間共 3 次，於試驗開始日、試驗完成（第 12 週）、與試驗結束滿一個月時（第 16 週）進行。

4. 統計方法

連續變項使用無母數分析的獨立樣本曼惠內檢定（Mann-Whitney test）比較治療前後實驗組與對照組有無差異。名目變項如男女

比，則以費氏精確檢定（Fisher's exact test）來檢測治療組及對照組之間有無差異。以 p value < 0.05 視為有統計學上之顯著差異。

結果

1. 基本資料

本研究於 2017 年 12 月初至 2018 年 11 月底，在北部某醫院之中醫及皮膚科門診，共有 25 位患者願意參加本試驗，經考量收案條件及排除條件後，有 7 人不符本本研究條件而排除，計有 18 名患者依 2:1 之比例接受隨機分派至實驗組及對照組。研究過程中，實驗組有 2 位受試者退出，其中一位因為未能依時間回診而主動退出，另一位則因自覺症狀未改善不願繼續參加試驗而退出。最終完成試驗之人數共 16 人，收案流程圖如圖二。基本資料則如表一所示，實驗組及對照

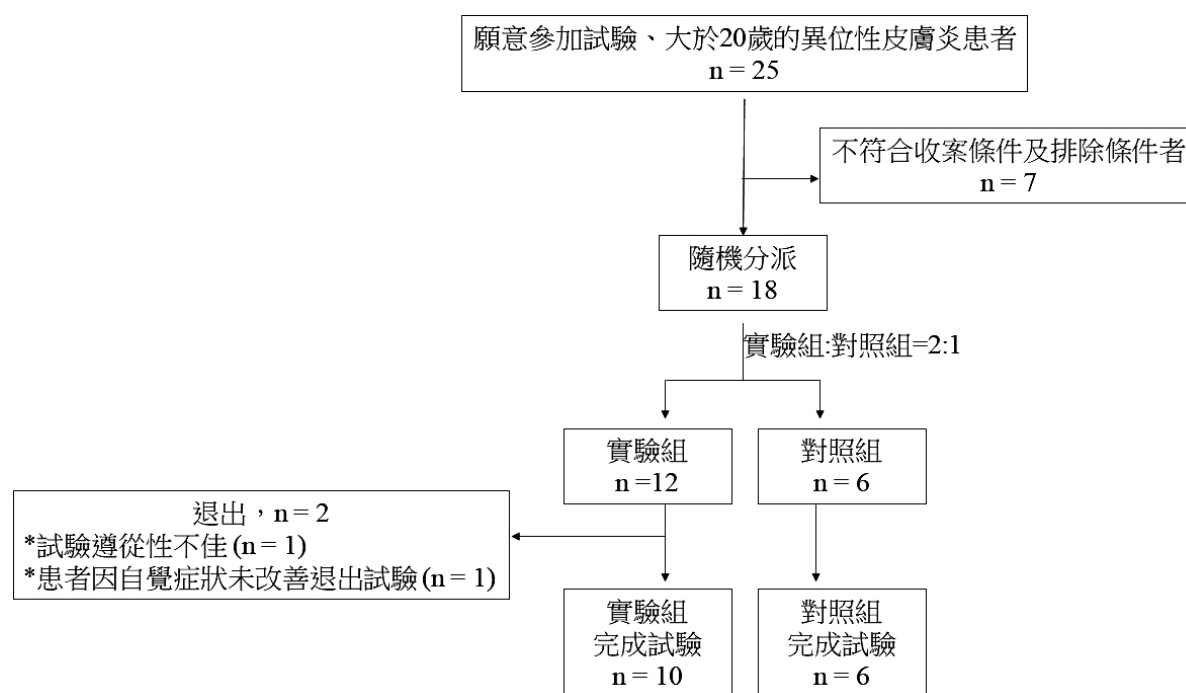
組之受試者男女比、年齡、起始 SCORAD 分數與 DLQI 分數、肝腎功能，皆無統計上之差異。

2. 治療前後 SCORAD 整體分數變化

SCORAD 分數在研究開始時，實驗組與對照組間之比較為沒有顯著差異。在治療至第六週時，兩組 SCORAD 分數相比即有顯著的差異 ($p=0.01$)，在研究結束（第十二週）時也有顯著差異 ($p=0.02$)，而在試驗的第十六週，即停藥後第四週時，兩組 SCORAD 分數相比也持續有顯著差異 ($p=0.02$)（表一）。

3. 治療前後 SCORAD 細項分數變化

如表二所示，治療前實驗組及對照組相比，各細項分數均無顯著差異。在治療第六週時，「病灶面積」、「腫」、「搔抓痕跡」



圖二 收案流程圖

表一 參加本試驗之基本資料表及治療前後 SCORAD 分數、DLQI 分數與肝腎功能數值

	實驗組 (10 人)	對照組 (6 人)	<i>p</i> value
性別 (人)			0.61
男	3	3	
女	7	3	
年齡 (歲)	36.40 ± 12.35	37.33 ± 16.05	0.96
SCORAD 分數			
Week 0	40.67 ± 15.88	51.40 ± 20.99	0.33
Week 6	24.55 ± 18.54	53.19 ± 15.69	0.01*
Week 12	24.28 ± 23.54	53.92 ± 24.25	0.02*
Week 16	23.40 ± 24.49	48.84 ± 21.57	0.02*
DLQI 分數			
Week 0	14.20 ± 6.03	13.00 ± 4.00	0.51
Week 6	9.20 ± 6.34	13.50 ± 5.75	0.09
Week 12	5.10 ± 5.70	14.17 ± 7.73	0.01*
Week 16	5.90 ± 6.59	14.50 ± 7.06	0.02*
Cr (mg/dl)			
Week 0	0.66 ± 0.14	0.70 ± 0.10	0.48
Week 12	0.68 ± 0.16	0.67 ± 0.12	1.00
Week 16	0.67 ± 0.16	0.71 ± 0.10	0.45
AST (U/L)			
Week 0	32.70 ± 22.90	25.83 ± 4.02	0.83
Week 12	27.90 ± 6.33	27.17 ± 3.82	0.79
Week 16	26.10 ± 6.98	38.50 ± 23.82	0.17
ALT (U/L)			
Week 0	32.30 ± 47.55	20.83 ± 6.62	0.55
Week 12	26.50 ± 15.20	17.83 ± 5.6	0.42
Week 16	20.20 ± 15.41	38.50 ± 46.80	0.33

註 1. 年齡、SCORAD 分數、DLQI 分數、Cr、AST、ALT 數值為平均數 ± 標準差

註 2. * 表 $p < 0.05$

表二 治療前後 SCORAD 細項分數變化

SCORAD 細項		實驗組 (10 人)	對照組 (6 人)	<i>p</i> value
病灶所佔體表面積	Week 0	17.23 ± 22.15	37.17 ± 35.84	0.21
	Week 6	13.05 ± 19.18	44.08 ± 31.15	0.02*
	Week 12	12.78 ± 23.03	46.00 ± 33.86	0.03*
	Week 16	15.70 ± 32.38	39.33 ± 27.90	0.03*
紅 (紅斑)	Week 0	1.50 ± 0.53	2.00 ± 0.63	0.12
	Week 6	1.10 ± 0.74	1.75 ± 0.42	0.07
	Week 12	1.20 ± 0.63	1.92 ± 0.66	0.05
	Week 16	0.90 ± 0.61	1.33 ± 0.52	0.19
腫 (水腫 / 丘疹)	Week 0	1.25 ± 0.42	1.17 ± 0.41	0.62
	Week 6	0.60 ± 0.52	1.42 ± 0.49	0.01*
	Week 12	0.70 ± 0.82	1.67 ± 1.03	0.07
	Week 16	0.70 ± 0.67	1.17 ± 0.41	0.13
滲出 / 結痂	Week 0	1.00 ± 0.47	1.00 ± 0.00	1.00
	Week 6	0.60 ± 0.52	1.17 ± 0.41	0.05
	Week 12	0.75 ± 0.98	1.17 ± 0.41	0.18
	Week 16	0.50 ± 0.71	1.17 ± 0.41	0.04*
搔抓痕跡				
(表皮脫落 / 傷口)	Week 0	1.30 ± 0.82	1.67 ± 0.82	0.22
	Week 6	0.70 ± 1.06	2.00 ± 0.63	0.02*
	Week 12	1.00 ± 1.33	1.67 ± 0.88	0.22
	Week 16	0.65 ± 0.88	1.83 ± 0.75	0.02*
加深的皮膚皺褶 /				
摺痕 (苔癬化)	Week 0	1.00 ± 0.94	2.00 ± 1.55	0.21
	Week 6	0.65 ± 0.94	1.67 ± 1.21	0.08
	Week 12	0.80 ± 0.92	1.58 ± 1.43	0.33
	Week 16	0.70 ± 0.71	1.67 ± 1.08	0.07

表二 治療前後 SCORAD 細項分數變化（續）

乾燥情形	Week 0	0.70 ± 0.48	1.00 ± 1.26	0.91
	Week 6	0.35 ± 0.67	1.25 ± 0.61	0.01*
	Week 12	0.25 ± 0.42	1.50 ± 0.84	<0.01*
	Week 16	0.50 ± 0.97	1.08 ± 1.02	0.10
主觀搔癢症狀	Week 0	7.21 ± 1.89	7.03 ± 1.47	0.48
	Week 6	4.14 ± 2.67	6.23 ± 2.17	0.13
	Week 12	3.14 ± 2.97	5.65 ± 1.47	0.10
	Week 16	3.59 ± 3.10	6.23 ± 2.64	0.06
主觀失眠症狀	Week 0	6.39 ± 2.91	6.02 ± 3.27	0.75
	Week 6	3.80 ± 2.88	5.77 ± 3.12	0.19
	Week 12	2.13 ± 2.87	5.82 ± 3.48	0.10
	Week 16	2.84 ± 2.99	5.87 ± 3.19	0.10

註 1. 分數數值為平均數 ± 標準差

註 2. * 表 $p < 0.05$

及「乾燥情形」之兩組分數相比有顯著差異（依次為 $p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.02$, $p=0.01$ ）。於治療第十二週時，僅「病灶面積」與「乾燥情形」之評分仍持續有顯著差異（依次為 $p=0.03$, $p<0.01$ ）。在停藥一個月後，「病灶面積」、「滲出/結痂」及「搔抓痕跡」之兩組分數相比有顯著差異（依次為 $p=0.03$, $p=0.04$, $p=0.02$ ）。

4. 治療前後 DLQI 分數變化

DLQI 分數在開始時，實驗組與對照組間之比較為沒有顯著差異。在治療第六週也未有差異，在治療結束（第十二週）時有顯著差異（ $p=0.01$ ），而在治療的第十六週，即停藥後第四週時，兩組 DLQI 分數相比也

持續有顯著差異（ $p=0.02$ ）（表一）。

5. 用藥安全性評估

試驗前、後及停藥後一個月，均抽血追蹤肝、腎功能，如表一，實驗組及對照組試驗前後各時間點的肝腎功能檢驗數值均落在正常範圍，且兩組比較均無顯著差異。在皮膚症狀方面，兩組病患於試驗過程中，均無新出現或考慮為副作用之皮膚症狀。

討論

異位性皮膚炎為一盛行率很高的慢性發炎性皮膚疾病 [1]，其局部治療，除了急性發作外的局部類固醇短期使用，近來亦有許多

新型非類固醇局部藥物獲得研究證實可以緩解異位性皮膚炎的症狀，例如局部的免疫抑制劑或外用磷酸二酯酶 4 型抑制劑 [24]，但其相關副作用例如局部灼熱、刺痛，卻限制患者的使用意願或者對於較大範圍的皮膚病灶使用有困擾之處 [25]。在台灣，異位性皮膚炎的患者常尋求中醫藥的治療 [26]。關於中草藥外用製劑研究並不多見，僅發現以甘草膠及貫葉連翹製作的外用乳霜有較顯著的改善效果 [27, 28]。

近年，厚朴在動物實驗研究中發現其活性成分厚朴酚與和厚朴酚在治療發炎及外用治療皮膚疾病具正面成效 [29]。厚朴酚能降低 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 誘導的小鼠皮膚發炎模型中 iNOS 和 COX-2 基因的表達 [30]，而和厚朴酚則可顯著減少二硝基氯苯誘導之異位性皮膚炎老鼠模型中白細胞介素 (IL-4、IL-13、IL-17) 和干擾素 γ 的濃度及肥大細胞聚集，並抑制發炎反應 [31]。在 2018 年的一篇回顧性研究指出，在動物試驗中給予厚朴萃取物大於 240 mg/kg bw/d，不論是口服、注射或體外用於組織，均無致突變性或基因毒性 [32]。本研究是目前首次將厚朴以外用劑型塗抹於人體皮膚，希望在異位性皮膚炎患者的臨床照護上，除了西藥口服與外用藥物的同時使用中，評估加上外用厚朴萃取物軟膏的治療效果。

Thander 等人在 2017 年之系統性回顧中草藥外用製劑研究中，共收錄了八篇研究，這些研究多數只採用簡易 SCORAD 量表或自製評分量表，且試驗時間最長為 8 週，無停藥後的追蹤 [33]。本研究則採用兩個量表作為評估疾病對於病患影響的程度，第一為歐洲皮膚醫學會建議最適合用來評估疾病活動度，其中包含客觀體徵及主觀症狀的綜合評

分量表 SCORAD [19, 20, 34]。另外，由於異位性皮膚炎除了對於自身生活品質的影響很大外，更涉及家庭及工作，故以皮膚病生活質量量表 (DLQI) 為另一重要評估量表 [2, 21]，相比其它過去的中草藥外用製劑臨床試驗，本研究有更完備的多面向評估。在研究時間方面，我們將試驗時間拉長至 12 週，同時增加停藥後的療效追蹤時間，使療效評估更為完善。本研究之厚朴萃取物軟膏外用 12 週及停藥後一個月，皆取得皮膚學症狀及生活品質評估的改善，顯示其效果可維持至停藥後一個月。

在此次研究資料分析過程中，注意到 SCORAD 的九項細項評分中，病灶面積是唯一在試驗的第六週、第十二週及停藥後一個月與實驗組相比皆有顯著差異的項目。異位性皮膚炎病灶的面積大小常影響病患社交狀況、心理健康並與憂鬱發生相關 [35, 36]，推測此細項之顯著改善可能為生活品質進步之一重要因子，與本研究實驗組 DLQI 分數的進步可相呼應。另外，紅、腫、滲出/結痂、搔抓痕跡的四個 SCORAD 細項為異位性皮膚炎急性發作之表現，本研究發現可在治療第六週時顯著改善腫及搔抓，其中搔抓的減緩在停藥後一個月也持續減緩，顯示厚朴萃取物軟膏能降低異位性皮膚炎急性發炎反應，與厚朴酚及和厚朴酚在動物實驗中之抗發炎效果相符。雖然病患主觀自覺癢的症狀在實驗組有顯著之改善（由起始之 7.21 ± 1.89 降至停藥後一個月 3.59 ± 3.10 ），而對照組則無顯著差異（由起始之 7.03 ± 1.47 降至停藥後一個月 6.23 ± 2.64 ），可惜因受試人數過少，未能造成兩組比較上之統計差異 ($p=0.06$)；但在皮膚症狀搔抓程度則有顯著改善，揭示厚朴萃取物軟膏在打破搔抓循環 (Itch-Scratch

Cycle) [37] 的治療中有其角色，並值得更長時間的研究及觀察。

本試驗的限制之處為收案人數較少，試驗時間仍只有 12 週，且病患同時有使用西藥口服及外用藥物，不能同時排除其他治療之影響因素。由於本實驗為一前驅性之研究，基於此次試驗對厚朴萃取物軟膏的了解，在未來研究設計中，可進一步將試驗過程中使用口服或外用西藥一同納入評估分析；同時可擴增為更多人數規模的研究，將可更進一步確定厚朴萃取物軟膏之療效。

結論

本研究結果顯示，使用厚朴萃取物軟膏治療異位性皮膚炎患者，在試驗中及停藥後一個月可改善患者皮膚的症狀及生活品質。厚朴萃取物外用治療異位性皮膚炎值得未來更大規模的臨床研究。

誌謝

本研究由長庚醫學研究計畫案號 MRPG1G0091-3, CMRPG1H0041, CMRPG3D1191-3, CORPG1H0051, CORPG1H0041 補助，特此致謝。

參考文獻

1. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW, et al. Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta. Derm. Venereol.* 2010; 90(6): 589-594.
2. Ali F, Vyas J, Finlay AY. Counting the Burden: Atopic Dermatitis and Health-related Quality of Life. *Acta. Derm. Venereol.* 2020; 100(12): adv00161.
3. Hsieh BJ, Shen D, Hsu CJ, et al. The impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 2022; 121(1 Pt 2): 269-277.
4. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, et al. New insights into atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.* 2004; 113(5): 651-657.
5. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, et al. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8(1): 91-101.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32(5): 657-682.
7. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32(6): 850-878.
8. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am. Fam. Physician.* 2020; 101(10): 590-598.
9. Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C, et al. Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171(1): 148-154.
10. Van Velsen SG, De Roos MP, Haeck IM, et al. The potency of clobetasol propionate: serum levels of clobetasol propionate and adrenal function

- during therapy with 0.05% clobetasol propionate in patients with severe atopic dermatitis. *J. Dermatolog. Treat.* 2012; 23: 16-20.
11. 凌一揆，中藥學，知音出版社，台北，pp. 116-117，2004。
 12. 衛生福利部臺灣中藥典編修委員會，臺灣中藥典第四版，衛生福利部，台北，pp. 200-202，2021。
 13. Chilampalli C, Guillermo R, Zhang X, et al. Effects of magnolol on UVB-induced skin cancer development in mice and its possible mechanism of action. *BMC Cancer.* 2011; 11: 456.
 14. Im AR, Song JH, Lee MY, et al. Magnolol reduces UVB-induced photodamage by regulating matrix metalloproteinase activity. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015; 39(1): 417-423.
 15. Kaushik G, Kwatra D, Subramaniam D, et al. Honokiol affects melanoma cell growth by targeting the AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Am. J. Surg.* 2014; 208(6): 995-1002.
 16. Rauf A, Olatunde A, Imran M, et al. Honokiol: A review of its pharmacological potential and therapeutic insights. *Phytomedicine.* 2021; 90: 153647.
 17. Zhang J, Chen Z, Huang X, et al. Insights on the Multifunctional Activities of Magnolol. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 1847130.
 18. Treloar V. Atopic dermatitis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 1069-1070.
 19. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993; 186(1): 23-31.
 20. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, et al. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1997; 195(1): 10-19.
 21. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp. Dermatol.* 1994; 19(3): 210-216.
 22. Basra MK, Fenech R, Gatt RM, et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(5): 997-1035.
 23. Wang XL, Zhao TE, Zhang XQ. Assessment on the reliability and validity of the Dermatology Life Quality Index in Chinese version. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2004; 25(9): 791-793.
 24. Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71(1): 116-132.
 25. Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (3 Suppl 1): s43-s52.
 26. 林敬凡、劉碧華、黃子坪、連心瑜、陳俊良、顏宏融，異位性皮膚炎患者使用中醫藥型態分析研究。中醫藥雜誌。2013；24(2)：293-301。
 27. Saeedi M, Morteza-Semnani K, Ghoreishi MR. The treatment of atopic dermatitis with licorice gel. *J. Dermatolog. Treat.* 2003; 14(3): 153-157.
 28. Schempp CM, Windeck T, Hezel S, et al. Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream--a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine.* 2003; 10 Suppl 4: 31-37.

29. Park J, Lee J, Jung E, et al. In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium* sp. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 496(1-3): 189-195.
30. Kuo DH, Lai YS, Lo CY, et al. Inhibitory effect of magnolol on TPA-induced skin inflammation and tumor promotion in mice. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58 (9): 5777-5783.
31. Lee JH, Im DS. Honokiol suppresses 2,6-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2022; 289: 115023.
32. Sarrica A, Kirika N, Romeo M, et al. Safety and toxicology of magnolol and honokiol. *Planta medica.* 2018; 84(16): 1151-1164.
33. Thandar Y, Gray A, Botha J, et al. Topical herbal medicines for atopic eczema: a systematic review of randomized controlled trials. *Br. J. Dermatol.* 2017; 176(2): 330-343.
34. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2016; 30(5): 729-747.
35. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 80(2): 402-410.
36. Guo F, Yu Q, Liu Z, et al. Evaluation of life quality, anxiety, and depression in patients with skin diseases. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(44): e22983.
37. Mahtani R, Parekh N, Mangat I, et al. Alleviating the itch-scratch cycle in atopic dermatitis. *Psychosomatics.* 2005; 46(4): 373-374.

Original Article

Evaluation of the Clinical Efficacy on Topical Application of the *Magnolia officinalis* Extract for Atopic Dermatitis: A Pilot Study

Pin-Han Wang^{1, #}, Chen-Ying Wei^{2, #}, Jiun-Liang Chen^{1, 3}, Jia-You Fang³,
Sindy Hu^{4, 5}, Sien-Hung Yang^{1, 3, 6, *}

¹Division of Chinese Internal Medicine, Department for Traditional Chinese Medicine, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

²Division of Chinese Internal Medicine, Department for Traditional Chinese Medicine, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

³School of Traditional Chinese Medicine, College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

⁴College of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan

⁵Department of Dermatology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taoyuan, Taiwan

⁶Research Center for Chinese Herbal Medicine, Chang Gung University of Science and Technology, Taoyuan, Taiwan

Purpose: To investigate the clinical efficacy of *Magnolia officinalis* extract's topical applications in treating atopic dermatitis. **Method:** This trial was designed as a double-blind, randomized, pilot study with a placebo arm. In a multi-center dermatology and traditional Chinese medicine clinic associated with a hospital, patients aged 20 to 65 years old diagnosed with atopic dermatitis were recruited. *M. officinalis* ointment was applied to patients' affected skin once every morning and evening for 3 months. Improvements in skin symptoms and quality of life were followed up to one month after the trial. **Result:** The sample size was 16 patients. The SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) total score and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score between the experimental group and the control group were compared at the 6th week of the trial, the 12th week of the trial (the end of the trial) and one month after the trial concluded. The result showed significant improvement (p -value < 0.05). **Conclusion:** The topical application of *M. officinalis* extract ointment can improve patients' skin symptoms and quality of life, and the clinical effect can last up to one month after the end of the trial.

*Correspondence author: Sien-Hung Yang, Division of Chinese Internal Medicine, Department of Traditional Chinese Medicine, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, No. 5, Fuxing St., Guishan Dist., Taoyuan City 333, Taiwan, Taiwan, Tel: +886-3-3281200, Fax: +886-3-3285060, Email: dryang@ms1.hinet.net

: These authors contributed equally to this work

Received 21th April 2022, accepted 18th May 2022

The topical treatment of atopic dermatitis with *M. officinalis* extract should be further studied in larger-scale clinical research in the future.

Key words: atopic dermatitis, magnolol, honokiol, SCOring Atopic Dermatitis (SCORAD), dermatology Life Quality Index (DLQI)