含何首烏和補骨脂的中成藥顆粒劑與藥物性肝損傷的關聯性分析：一例可疑病例報告

Analysis on a probable case of Chinese herbal granules-induced hepatotoxicity

*謝昆良[1,2]　徐錫漢[2]　*CHIA Kwan Leung, TSUI Shek Hon*

（1香港註冊中醫師 2瑪麗醫院急症部門辦公室　*通訊作者）

〔摘要〕近年服用中藥或中成藥導致不良反應的臨床報導日益增多。藥物性肝損傷的懷疑病例在香港並不罕見；其中有些病例與服用某些中藥或中成藥製劑的關聯性尤應引起警惕。本文報導和分析了一例服用含何首烏和補骨脂的中成藥顆粒劑後發生藥物性肝損傷的病例，以期有助於提高對中醫臨床安全用藥的意識，對診斷藥物性肝損傷相關標準的瞭解，以及對臨床毒理學分析結果向中醫界反饋機制的重視。

〔關鍵詞〕中藥顆粒劑；不良反應；肝損傷

〔Abstract〕 In Hong Kong, Chinese herb-associated adverse events, especially the cases with herb-associated hepatotoxicity are not uncommon. A probable case of concentrated Chinese medicine granules-associated hepatotoxicity was reported and analysed. Discussions were made regarding safe Chinese medicine practice, diagnostic criteria of drug-induced hepatotoxicity, and clinical toxicology feedback mechanism.

〔Keywords〕 Chinese medicine; adverse event; hepatotoxicity

1　引言

盡管醫學界和外界普遍認為服用中藥的安全性較高，值得關注的是由中藥或中成藥導致不良反應的報導日益增多。根據香港中毒諮詢中心的資料顯示，香港居民服用中藥或中成藥後引起的不良反應是最常見的五種中毒原因之一。2014年香港中毒諮詢中心共收到275宗呈報懷疑病例，佔中毒病例總數7.6%；相比2009年的4.59%上升了2.01%[1,2]。筆者在瑪麗醫院急症部門工作期間，曾於6星期內接觸了3個服用中藥後發生藥物性肝損傷的懷疑病例。有鑑於此，本文報導和分析了一例服用含何首烏和補骨脂的中成藥顆粒劑後發生藥物性肝損傷的病例，以期有助於提高對中醫臨床安全用藥的意識，對診斷藥物性肝損傷相關標準的瞭解，以及對臨床毒理學分析結果向中醫界反饋機制的重視。

2　病例

74歲女性患者，因睡眠障礙和其它身體衰弱表現等向中醫流動診所求診。自2015年11月25日起每天服用濃縮中藥顆粒。於2016年1月11日覆診，調整處方後繼續服用濃縮中藥顆粒（處方見表1）。患者於2016年1月14日到長者健康中心進行檢查時發現肝酵素異常升高，繼而轉來瑪麗醫院急症部門求診。初診時患者述排茶色尿液和灰色大便10天，其它無明顯不適症狀。患者既往有抑鬱症、濕疹和白內障病史，無煙酒嗜好，無藥物過敏等病史。體格檢查未見明顯黃膽或肝膽疾病的體徵。超聲波檢查肝臟和膽管均正常。血液檢查提示有混合型肝病，除肝功能異常外其餘指標正常。患者被接收入院進一步觀察，並於當天起停服濃縮中藥顆粒。患者停藥後情況穩定。肝功能檢查於入院後第2天後好轉，於停藥後第33天已回復正常（肝功能檢查結果見表2）。

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMA All Rights Reserved

表1. 中藥處方

2015年11月25日 濃縮中藥顆粒，日服兩次		2016年01月11日 濃縮中藥顆粒，日服兩次	
七寶美髯丹	5克	七寶美髯丹	5克
甘麥大棗湯	5克	補中益氣湯	6克
黨參	1克	黨參	2克
佛手	2克	茯苓	2克
茯神	2克		
女貞子	1克		
酸棗仁	1克		
合歡花	1克		

表2. 肝功能檢查結果

項目 / 時間	14/01/2016	15/01/2016	16/01/2016	20/01/2016	16/02/2016
ALT (8-45 U/L)	684	702	645	271	20
AST (15-37 U/L)	331	368	289	82	23
ALP (47-124 U/L)	81	84	82	71	58
GGT (≤35U/L)	131	140	137	104	32
Albumin (39-50 g/L)	38	40	41	37	41
Total bilirubin (4-23 umol/L)	13	17	13	8	5

3 討論

3.1 中藥何首烏和補骨脂與藥物性肝損傷的關聯性

患者從2015年11月25日至2016年1月11日共服用濃縮中藥顆粒51日。處方中七寶美髯丹有滋腎水和益肝血等功效，常用於肝腎不足證的治療。該方的組成有製何首烏、補骨脂、菟絲子、枸杞子、茯苓、當歸、牛膝等中藥。近年有關中藥研究的證據提示，何首烏和補骨脂含有的成分有引起藥物性肝損傷的可能性。

何首烏：含有的蒽醌類衍生物（anthraquinone）會在大腸形成具有肝毒性的蒽酮（anthrone）[3][14]。何首烏毒性大小與炮製方法關系密切。雖然製何首烏的毒性經過炮製後已降低，但過量或長期服用仍然有肝損傷的風險[4]。另外，何首烏的肝毒性可能與肝臟代謝酶的遺傳性缺陷有關。已有臨床報導這類患者可具有家族史，

Reserved

其中涉及患者的父親、兄長和姑媽等家族成員[5-8]。一項系統性回顧研究共收錄了450名患者的資料加以分析，大部份個案在連續服藥10-60天後發病（63.89%）。在450名患者當中，7名患者死亡，2名患者接受了肝臟移植手術，其餘441名患者的肝功能在停藥後出現不同程度好轉[9]。由此可見，何首烏引起的藥物性肝損傷後果不容忽視。

補骨脂：含有的補骨脂素（psoralen）及異補骨脂素（isopsoralen）可能有肝毒性。有動物實驗發現使用高劑量和高純度的補骨脂素及異補骨脂素能引發肝臟病理損害[10,11]。在韓國，曾經有絕經後婦女使用含有10倍以上超常劑量的補骨脂制劑而引起急性膽汁鬱積型肝炎[12]。香港至今亦有3宗「非常可能」（probable）的懷疑病例報告[13]。另外，補骨脂中補骨脂酚（psoralen）等成分還會引發其它如腎臟和皮膚等毒副作用[14]。因此，臨床長期大劑量服用補骨脂的安全性，特別是對肝臟的影響值得高度關注。

本病例提示，一些在本港普遍使用的中成藥顆粒制劑，服用不當仍可引起不良反應。對已知含有肝毒性成分的中藥或中成藥制劑，中醫師更不應掉以輕心。中醫師應辨證論治用藥，緊密跟進服藥患者的情況，避免長期連續大劑量服用處方固定，而成分無法依病情變化進行調整的中成藥制劑。

3.2 藥物性肝損傷的診斷標準

藥物性肝損傷的臨床診斷常用「RUCAM肝損傷評分系統」[15]。此系統將藥物性肝損傷分為肝細胞型、膽汁鬱積型和混合型肝病三種臨床類型；主要評估患者服用中西藥物與發生各型藥物性肝損傷之間的因果關係。此系統的評估內容包括患者的病史，服藥史，停藥後的變化，相關風險因素（年齡、酒精、懷孕等），合併用藥情況，以及當前對潛在的肝毒性藥物的認識水準和試驗結果等。同時，須嚴格排除其它有可能導致肝損傷的因素。為了獲得更多的臨床證據，患者需進行肝功能檢查（除肝酵素外，還包括凝血功能等），病毒性肝炎指標測試（包括甲型、乙型、丙型、丁型和戊型肝炎），自身免疫性肝炎指標測試（包括抗核抗體（ANA）和抗平滑肌抗體（Anti-Sm）），肝膽超聲波檢查等。通過上述調查分析，按該系統可對懷疑病例作出計分評估：≤0：無可能（relationship with the drug excluded）；1-2：不太可能（unlikely）；3-5：可能（possible）；6-8：非常可能（probable）；> 8：極之可能（highly probable）。

根據「RUCAM肝損傷評分系統」，本例患者服藥51天，時間在5至90天以內，獲得2分；總膽紅素量在180天內由13 μmol/L下降60%至5 μmol/L，獲得2分；年齡≥55歲，獲得1分；由於患者的抗平滑肌抗體（Anti-Sm）陽性，即使其它常規檢查正常，亦只獲1分；已有文獻報導何首烏和補骨脂的潛在肝毒性，獲得1分。本例患者總共獲得7分，應屬於「非常可能」（probable）的懷疑病例。

3.3 臨床毒理學分析結果向中醫界的反饋機制

現在，香港醫院等機構發現中藥引起藥物性肝損傷的懷疑病例，會報告香港中毒諮詢中心記錄在案，甚至把中藥送到香港醫院管理局設於瑪嘉烈醫院的毒理學參考化驗室檢驗。但由於這些機構不會將事件向中醫界反饋，臨床中醫師無從知曉。香港需要建立一個對應《中醫藥條例》附表2之中所列藥材的反饋機制，從而提升中醫界臨床使用中藥的安全性。位於基督教聯合醫院急症部門的香港中毒諮詢中心，在香港臨床毒理學會的推動下於2005年7月成立。中心每天24小時接受醫護人員的電話諮詢，提供中毒資料和處理方法，幫助救治中毒病人。中心亦提供不同程度的臨床毒理學培訓和推動公眾教育。因此，中醫師若遇到懷疑中藥引起不良反應的病例，亦可以聯絡中心查詢。

4 小結

香港目前沒有將臨床毒理學分析結果向中醫界反饋的機制，因此中醫界不易知悉中藥導致藥物性肝損傷的懷疑病例。中醫師應加強臨床安全用藥的意識，應避免在缺乏緊密跟進的情況下，讓患者長期大劑量服用中藥，特別是已有報導可能會引起肝毒性的中藥或中成藥製劑。

參考文獻

〔1〕Chan YC, Tse ML, Lau FL. Hong Kong Poison Information Centre: Annual Report 2014〔J〕. Hong Kong Journal of Emergency Medicine. 2015;22(6):376-387.

〔2〕Chan YC, Tse ML, Lau FL. Hong Kong Poison Information Centre: Annual Report 2009〔J〕. Hong Kong Journal of Emergency Medicine. 2011;18(4):221-331.

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

〔3〕 Ma J, Zhang L, He YS, Li HJ. Hepatotoxic assessment of PolygoniMultiflori Radix extract and toxicokinetic study of stilbene glucoside and antraquinones in rates〔J〕. Journal of Ethnopharmacology. 2015;16:261-268.
〔4〕 衞生署. 曾與香港不良事件有關的中藥材參考資料〔G〕. 香港: 衞生署. 2013:23-24.
〔5〕 衛培峰, 胡錫琴, 嚴蕘娟. 何首烏所致不良反應概況〔J〕.陝西中醫. 2004;25(2):170-171.
〔6〕 Leng M. One case of acute severe liver injury caused by conventional dose Polygonummultiflorum〔J〕. Journal of Henan Medical College for Staff and Workers. 2002;14(3):277.
〔7〕 Sheng JQ. Familial acute liver injury caused by Polygonummultiflorum〔J〕. Chinese Journal of Hepatology. 1998;6(1):59.
〔8〕 Ye QH. One case of acute toxic liver disease caused by Polygonummultiflorum〔J〕.Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine. 1996;16(12):732.
〔9〕 Lei X, Chen J, Ren J, Li Y, Zhai J, Mu W, Zhang L, Zheng W, Tian G, Shang H. Liver damage associated with Polygonummultiflorumthunb.: a systematic review of case reports and case series〔J〕. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.2015; (2015), Article ID 459749, 9 pages.
〔10〕鄧平香, 徐敏. 補骨脂單味應用和復方應用對大鼠肝臟毒性的比較〔J〕. 廣西中醫藥. 2005;(2):49-50.
〔11〕Wang J, Jiang Z, Ji J, Li Y, Chen M, Wang Y, Zhang Y, Tai T, Wang T, Zhang L. Evaluation of hepatotoxicity and cholestasis in rats treated with EtOH extract of FructusPsoraleae〔J〕. Journal of Ethnopharmacology. 2012;144(1):73-81.
〔12〕Nam SW, Baek JT, Lee DS, Kang SB, Ahn BM, Chung KW. A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of Psoraleacorylifolia (Boh-Gol-Zhee)〔J〕. Clinical Toxicology. 2005;43(6):589-591.
〔13〕Cheung WI, Tse ML, Ngan T, Lin J, Lee WK, Poon WT, Mak TW, Leung VK, Chau TN. Liver injury associated with the use of FructusPsoraleae (Bol-gol-zhee or Bu-gu-zhi) and its related proprietary medicine〔J〕. Clinical Toxicology. 2009;47(7):683-685.
〔14〕馮奕斌. 基礎與臨床中藥毒理學〔M〕. 香港: 商務印書館, 2009:315-416.
〔15〕Chau TN, Cheung WI, Ngan T, Lin J, Lee KW, Poon WT, Leung VK, Mak TWL, Tse ML. Causality assessment of herb-induced liver injury using multidisciplinary approach and RousselUclaf Causality Assessment Method (RUCAM)〔J〕. Clinical Toxicology 2011;49(1):34-39.

（編委：徐敏審校2016.07.04）

香港註冊中醫學會 版權所有
Copyright HKRCMP All Rights Reserved