癌症西醫治療輔以中藥，其肝毒性發生率的研究

Research on the liver toxicity occurrence rate as a result of cancer treatment by Western medicine in conjunction with Chinese medicine

周晞晴[1]，唐海倩[1]，蘇子謙[2]　*ZHOU Xiqing, TANG Haiqian, SU Ziqian*

（1.香港大學李嘉誠醫學院，2. 香港大學瑪麗醫院臨床腫瘤學系）

[摘要]　目的　肝毒性一直是中醫草藥使用的主要阻礙。因此，是次研究的目的為解決中醫草藥使用引致的肝毒性問題。我們針對接受全身治療的癌症患者，對比有同時接受中藥治療以及沒有接受中藥治療患者的肝毒性發病率。數據採集：我們於瑪麗醫院臨床腫瘤科招募了187名患者並通過問卷調查和臨床管理系統（CMS）進行為期三個月的跟進，檢索他們當前的西方全身治療。期間我們記錄/追溯病患所接受的西式全身治療，中醫草藥治療以及肝功能檢查結果（膽紅素，ALT，AST，ALP）。我們將病患分成兩組，其中一組除接受西式全身治療外，還接受了中藥治療，另一組則沒有接受中藥治療。分析資料使用培生的卡方檢驗 （Pearson's chi square test）和曼-惠特尼秩和）Mann-Whitney U tests）檢驗 以找出中藥治療組及非中藥治療組之間的差異。通過Cox比例風險模型（Cox proportional hazard models）進行多變量分析，以確定中草藥治療的預後因素。 **結果**　中藥治療組與非中藥治療組肝毒性發生率無顯著差異（P = 0.577）。無法確定中醫草藥治療覆蓋率的預後因素（年齡和性別）。**結論**　我們的初步研究結果顯示，癌症患者同時輔以中藥療法並不會增加肝毒性的風險。我們的結果值得使用前瞻性研究進一步了解。

[關鍵詞]　肝毒性；癌症；聯合療法

1　概述

儘管中西醫學在方法和體系上有所不同，但都在香港受到廣泛接受。根據香港浸會大學於2009年對香港癌症患者進行的一項調查[1]，有57%的癌症患者使用了至少一種中藥療法。在接受化療的患者中，有60%正在同時接受中藥草藥治療。

隨着香港的癌症發病率以每年3% 的比例增長，以及中醫草藥於社區日益普及，我們預計同時接受西式全新療法（包括化學療法，靶向療法，免疫療法）以及中藥草藥療法的患者會逐漸增加。病患同時接受中藥療法的理由包括減少西式療法的副作用和「增強」病患自身的總體狀況。由於缺乏臨床證據，很多腫瘤科醫生並不鼓勵患者於治療時同時使用中藥草藥療法。此外，中藥與西藥之間或存在藥草相互作用的風險。

肝毒性是聯合療法中最令人擔憂的副作用。由於肝臟是一些化療藥物（例如蒽環類和紫杉烷類）的主要代謝器官，因此肝功能異常會導致化療藥物的劑量減少，化療延遲，甚至停止。因此，在化療過程中保持足夠的肝功能至關重要。

一直以來，中醫草藥療法會引致肝毒性有不少傳聞。 於2015年的文獻評論發現，有77例肝毒性病例或病例係列可能與57種不同的草藥和草藥湯有關[2]。

其中只有大約一半的草藥（57種草藥產品中的28種）曾被報導與肝毒性有因果關係。常用的中草藥，例如黃芩和何首烏也有被報導。需要謹慎研究這些報告，因為肝毒性也可能由草藥的污染物，其他藥物和患者的潛在疾病引起。值得注意的另一點是，香港的慢性乙型肝炎感染率很高，約有7.8%[3]。眾所周知，乙肝再激活在接受化療的患者中極為常見。因此，我們值得進一步研究在這些患者中同時使用西藥和中草藥對乙型肝炎再激活的風險。

因此，我們進行了前橫斷面研究，以評估接受全身治療的癌症患者中，中藥療法組與非中藥療法組的肝毒性發生率的差異。這項研究旨在解決中草藥治療中的肝毒性問題，這是中西醫學在腫瘤學應用中的主要障礙。

香港中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved

2 數據採集

2.1 招募患者

這是一項前瞻性橫斷面研究。是次研究招募了癌症患者以反映實際臨床實踐。是次研究得到當地機構審查委員會的批准。招募於2019年1月至2月香港瑪麗醫院臨床腫瘤學系化療診所的癌症患者，並徵得其知情同意。

標準如下：1，年齡≥18歲； 2，獲得知情同意； 3，正接受至少一種形式的全身療法（即化學療法，靶向療法，免疫療法或激素療法）。排除在全身治療前有肝毒性的患者或不能遵守研究方案的患者。

2.2 數據採集

派發調查問卷給癌症患者，了解他們的疾病診斷，臨床腫瘤學系提供的全身治療類型以及在治療過程中是否接受中草藥治療。了解患者接受的中醫草藥療法的細節，包括草藥處方及攝入的頻率。

獲得訪問患者的授權檢索瑪麗醫院的在線臨床管理系統（CMS），以了解訪問患者的病歷和實驗室檢查結果。無需額外干預，因為在診所的常規隨訪中均採集了包括鹼性磷酸酶（ALP），天冬氨酸轉氨酶（AST），丙氨酸轉氨酶（ALT）和膽紅素（Bil）在內的肝功能測試數據，並可通過CMS獲得。

收集的基線數據包括：人口統計學數據（年齡，性別，行為狀態，乙型肝炎病毒表面抗原（HbsAg）狀態，原發癌診斷，疾病分期，轉移部位（如果有），同時進行西方抗癌症治療和中藥草藥治療的處方 （中藥草藥治療組）。記錄開始全身治療的日期。肝功能檢查數據包括ALP，AST，ALT和膽紅素 （Bil）均在基線和所有常規隨訪血液檢查中獲取。我們進行了大約3個月的隨訪，直到：

1）數據庫鎖定日期（2019年4月30日），或

2）治療結束的日期（如果治療在2019年4月30日之前結束），或

3）如果患者在2019年4月30日之前死亡，則死亡日期。

在隨訪期間還追踪並記錄了全身療法的變化和中草藥的使用。

3 肝毒性評估

根據4.0版不良事件常用術語標準（CTCAE v4.0），將每個參數中肝功能異常的發生率（ALT，AST，ALP和膽紅素）分類。肝毒性定義為ALT，AST或膽紅素水平達到2級或比CTCAE v4.0高。骨轉移可以令ALP的水平升高。因此，只有當ALP水平達到2級或更高等級，同時在其他3個指標中達到1級才會被歸類為肝毒性。

將經歷肝毒性的癌症患者採用的中藥草藥療法的成分與文獻中發現的已知的肝毒性中藥草藥療法進行比較[2，4]。

4 統計分析

使用描述性統計。適當時，通過卡方檢驗 （Chi Square Test）或Fisher精確檢驗（Fisher’s Exact tests）比較離散的分類變量。連續變量通過曼-惠特尼秩和（Mann-Whitney U）檢驗進行比較。通過Cox比例風險模型（Cox proportional hazard models）進行多變量分析，以了解在不同年齡，性別和癌症類型時使用中醫草藥治療的預後因素。

所有測試均為雙面測試，P值<0.05為差異有統計學意義。統計分析均使用SPSS25.0軟件進行。

5 結果

是次前瞻性研究共招募了187位患者，並顯示了其基線特徵（表1）。他們的年齡中位數為63歲（範圍為24至93）。這些患者的隨訪時間中位數為5.9個月（範圍1.6-124.3）。女性佔53.5%。大腸癌是最常見的原發癌（25.7%），其次是乳腺癌（24.1%）和肺癌（17.1%）。55名患者（29.4%）同時接受了中藥草藥治療。根據中藥

香港醫學會 版權所有 Copyright HKBCMS All Rights Reserved

治療的覆蓋範圍將患者進一步分為兩組（同期中藥治療組，n = 55和非同期中藥治療組，n = 132）。

表1. 癌症患者的基線特徵

變數	患者，人數（%）			P值
	總數(N=187)	中草藥治療組(n = 55)	非中藥治療組(n = 132)	
隨訪中位數（月）（範圍）	5.9 (1.6-124.3)	5.8 (1.6-29.1)	6.00 (2.8-124.3)	0.998
年齡中位數（範圍）	63 (24-93)	61 (36-82)	63.5 (24-93)	0.111
女性/男性	100 (53.5) /87 (46.5)	31 (56.4) / 24 (43.6)	69 (52.3) / 63 (47.4)	0.609
日常體能狀態ECOG	187	55	132	0.109
0 to 1	172 (92.0)	51 (92.7)	121 (91.7)	
2 to 3	15 (8.0)	4 (7.3)	11 (8.3)	
原發癌				0.161
肺	32 (17.1)	10 (18.2)	22 (16.7)	
結直腸	48 (25.7)	8 (14.5)	40 (30.3)	
肝	3 (1.6)	2 (3.6)	1 (0.8)	
胰腺	4 (2.1)	0 (0)	4 (3.0)	
胃	5 (2.7)	3 (5.5)	2 (1.5)	
乳房	45 (24.1)	16 (29.1)	29 (22.0)	
前列腺	9 (4.8)	1 (1.8)	8 (6.1)	
鼻咽	7 (3.7)	4 (7.3)	3 (2.3)	
食管	9 (4.8)	2 (3.6)	7 (5.3)	

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

其他	25 (13.4)	9 (16.4)	16 (12.1)	
HbsAg				0.034
陰性	169 (90.4)	46 (83.6)	123(93.2)	
陽性	16 (8.6)	7 (12.7)	9 (6.8)	
未知	2 (1.1)	2 (3.6)	0 (0)	

中醫草藥治療和非中藥草藥治療組就隨訪時間，年齡，性別，性能評分（ECOG），原發癌以及原發性或繼發性肝癌的存在而言，是同質的。只有HbsAg狀態變量在統計上有顯著的結果（P = 0.034）。

鑑於所採用的中藥治療方法有差別，我們將中藥治療方法進一步分為4組，以便於分析。我們將同時進行的TCM草藥治療組（TCM草藥治療組）的55例患者（29.4%）和不同時進行的TCM草藥治療組（非TCM草藥治療組）的132例患者進行分類。 （表2）

表2中醫草藥療法在癌症患者中的分佈

組別	描述	數量（百分比）
非中藥治療組	沒有採用中藥草藥治療	132 (70.6)
1中草藥治療組	自行採用中草藥療法：服用1至2種單一藥物 例如：紅棗，花生衣，人參，花旗參， 冬蟲夏草， 靈芝， 雲芝	34 (18.2)
2中草藥治療組	服用中成藥，例如: 雲芝丸	2 (1.1)
3中草藥治療組	自行採用中草藥療法：服至少3種單一藥物	5 (2.7)
4中草藥治療組	採用中醫處方的中草藥療法	14 (7.5)
	總額：	187

我們研究的主要結果是找出接受全身療法患者中，同時或不同時進行中藥草藥療法的癌症患者的肝毒性發生率的差異。我們的研究發現，中藥組與非中藥組之間的差異不顯著（表3）。

表3. 中草藥治療組與非中藥治療組的癌症患者的肝毒性發生率

肝功能紊亂	Patients, No. (%)			P值
	總數 (N=187)	中草藥治療組 (n = 55)	非中藥治療組(n = 132)	

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

等級0-1	170 (%)	49 (89.1)	121 (91.7)	
等級 >=2 (肝毒性)	17	6 (10.9)	11 (8.3)	0.577
有肝轉移/肝癌	44 (23.5)	10 (18.2)	34 (25.8)	
有肝功能毒性	8 (18.2)	4 (40.0)	6 (17.6)	0.138
沒有肝轉移/肝癌	143 (76.5)	45 (81.8)	98 (74.2)	
有肝毒性	7 (4.9)	2 (4.4)	5 (5.1)	0.866

進一步透過了皮爾遜卡方檢驗 （Pearson’s chi square test），以比較非中藥治療組，中藥治療組1至3和中藥治療組4的肝毒性發生率。我們的結果再次顯示，它們並沒有重大差異。補充材料中列出了詳細資料。

通過Cox比例風險模型 （Cox proportional hazard models）在多變量分析中進一步評估了中醫草藥治療覆蓋率之間的差異（表4）。多變量分析顯示，只有癌症類型與中醫草藥治療覆蓋率在統計學上有顯著關係。大腸癌患者較少機會接受中草藥治療（回歸係數0.39，95%CI 0.17-0.91，P = 0.029）。

表4. 進行多變量分析以鑑定中草藥治療的預後因素

特徵	毛百分比	中藥覆蓋率	P 值	回歸係數	95%置信區間	P 值
男（與女）	87 (46.5%)/ 100 (53.5%)	24 (35.9%)/ 31(31.0%)	0.609	1.108	0.560-2.193	0.768
60歲或以下（與> 60）	74 (39.6%)/ 113 (60.4%)	27 (36.5%)/ 28 (24.8%)	0.086	0.575	0.301-1.098	0.094
CRC（非CRC）	48 (25.7%)/ 139 (74.3%)	8 (16.7%)/ 47 (33.8%)	0.025	0.393	0.169-0.911	0.029

補充材料中列出了患有肝毒性的癌症患者服用的中藥草藥療法的成分。我們的小組還從文獻廣泛地審查中草藥的肝毒性。我們將所有草藥與綜述中發現的已知肝毒性中藥草藥療法進行了比較[5]。我們只發現了兩種與現有文獻相符的草藥，即首烏藤—證實有因果關係，人參—懷疑有肝毒性。

6 討論

與西方社會不同，中西醫學均在香港扮演重要的角色。香港市民普遍會向中，西醫尋求醫療服務[6]。在香港，中醫療法廣泛用於癌症治療。常用的治療方式為中醫草藥療法。但是，腫瘤科醫生通常對中草藥療法持保

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

留態度，因為他們對中藥草藥療法的有效性，它潛在的藥草相互作用和草藥誘導的毒性有所質疑。安全是一個主要問題。但是，文獻中缺乏有關安全性和藥草相互作用的信息。這是首個探索結合西藥和中醫腫瘤治療方法會否增加肝臟毒性的研究。

隨着中醫在香港的日益普及以及政府促進中西醫結合的措施，我們預計會有更多的癌症患者使用中醫草藥療法[7]。但是，我們的研究發現，只有大約30％接受調查的癌症患者在接受西藥抗癌治療的同時接受了某種形式的中藥草藥療法。與之前的研究中顯示的57％相比有很大差異[8]。我們假設這個差異可能是我們在瑪麗醫院（QMH）抽取樣本所致。 瑪麗醫院的大多數腫瘤科醫生和藥劑師並不建議患者同時使用中藥草藥療法。這可能阻止了患者使用中藥草藥療法。此外，患者可能會擔心草藥在加工的過程受到污染[9]。

另一項研究發現，中年患者更大機會同時接受中醫療法和西藥療法[10]。相比之下，我們的研究並未發現中醫草藥療法和非中藥草藥療法在年齡和性別上有顯著差異。此外，進行多變量分析，以年齡，性別和癌症類型作為協變量來確定中醫草藥治療覆蓋率的預後因素。我們的結果僅發現某些癌症類型(結直腸癌與非結直腸癌）具有統計學意義。但是，我們並不確定該發現背後的原因，因此有必要進行更多的研究以進一步了解其臨床意義。

中草藥治療組和非中藥治療組的HbsAg狀態在統計學上有不同，前者的陽性HbsAg癌症患者的百分比明顯更高。在香港的一項研究中，有七名HbsAg陽性患者由於攝入中草藥而出現肝臟疾病[11]，研究更提及中草藥可能含有類固醇和免疫抑製劑，這些物質會增強HBV的複製，導致嚴重的HBV發作。但是，在我們的研究中招募的陽性HbsAg患者較少。因此，我們的研究無法證實慢性乙型肝炎患者在採用中藥草藥療法時是否更容易發生肝功能異常。

將患有肝毒性的癌症患者的中草藥治療清單與我們審查的肝毒性草藥進行比較後,僅發現一種確認的肝毒性中草藥—首烏藤。服用這種草藥的患者患有轉移性肝癌，而肝毒性在患者死亡之前只發生過一次。因此，我們無法確定何首烏與肝毒性之間的因果關係。

文獻未將其他有經歷肝毒性的癌症患者採取的草藥歸類為肝毒性，提出肝毒性可以是中草藥或者其他原因引致的。肝毒性可能是中草藥污染引致的，但也可能是化學療法，靶向治療或其他醫療條件引起的副作用。

我們研究的主要目的是評估同時進行中藥草藥療法與全身療法的癌症患者的肝毒性發生率是否更高。肝臟是許多抗癌療法的主要代謝器官。卡培他濱[12]是最常用的口服化學治療藥物，它有22-49％機會引起高膽紅素血症，因此肝酶升高的可能性很大（鹼性磷酸酶ALP為29％，天冬氨酸轉氨酶AST為26％，丙氨酸轉氨酶ALT 15％）。此外，Nivolumab[13]是一種可以治療多種癌症的最新免疫療法藥物，其導致肝酶升高的風險為25％。腫瘤學家在癌症治療期間對於保持足夠的肝功能持謹慎態度，因此通常並不建議對肝功能施加任何額外負擔，例如使用可能導致肝毒性的中藥草藥療法。

我們的結果發現，中藥治療組和非中藥治療組之間的肝毒性發生率無統計學差異。特別是當我們將中藥治療第4組（採用處方）與其餘中藥草藥治療組分開，並將它與非中藥草藥治療組比較時，結果也是陰性。但是，我們的研究並無統計功效（statistical power）將處方中藥治療組（第4組）與其他中藥治療組進行比較。

我們的初步研究表明，使用中藥草藥療法並不會增加肝毒性的發生率。我們的小組目前正在對該主題進行更大規模的研究，希望最終結果對癌症患者的聯合治療有幫助。

7　局限性

我們的研究有幾種局限性。首先，中藥草藥療法的使用存在異質性。儘管我們詳細記錄，但中草藥治療組在中草藥治療方面的使用範圍很廣，從每兩周在湯中添加一種草藥到每天服用處方藥不等。在隨訪期間，中醫草藥療法的使用頻率也有所不同。

由於使用的中醫草藥療法的類型和頻率存在描述性和多樣性，我們無法進行廣泛的分析。本研究採用的評分方案按所用中藥草藥療法的類型對患者進行了分類，但並未考慮中藥草藥療法的使用頻率。我們應該設計一

香港浸會大學 版權所有 Copyright HKBU All Rights Reserved

個更好的中藥草藥療法分級方案。

另一個限制是反應誤差。最後，我們的中草藥治療組的樣本量少於以前的報告。由於本研究為橫斷面研究，而且隨訪期較短，我們並無足夠的證據確定肝毒性發生的原因。因此，我們將來應該在多家醫院和中醫診所進行配對，並進行大規模的前瞻性研究。

8 結論

我們的研究發現，香港約有30%的癌症患者正在同時接受中藥草藥療法和西方抗癌藥物的治療。在同時接受中藥草藥療法和全身療法（化學療法，靶向療法，免疫療法或激素療法）的癌症患者和只接受全新療法的癌症患者之間，肝毒性的發生率在統計學上並無顯著差異。我們的發現值得進一步的大規模研究。

參考文獻：

[1] Lam Y-c, Cheng C-w, Peng H, Law C-k, Huang X, Bian Z. Cancer patients' attitudes towards Chinese medicine: a Hong Kong survey. Chinese medicine. 2009;4:25-.

[2] Teschke R, Zhang L, Long H, Schwarzenboeck A, Schmidt-Taenzer W, Genthner A, et al. Traditional Chinese Medicine and herbal hepatotoxicity: a tabular compilation of reported cases. Annals of hepatology. 2015;14(1):7-19.

[3] Liu KSH, Seto WK, Lau EHY, Wong DK, Lam YF, Cheung KS, et al. A Territorywide Prevalence Study on Blood-Borne and Enteric Viral Hepatitis in Hong Kong. The Journal of infectious diseases. 2019;219(12):1924-33.

[4] Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. International journal of molecular sciences. 2016;17(5).

[5] Chow HC, So TH, Choi CW, Lam KO. Literature Review of Traditional Chinese Medicine Herbs- Induced Liver Injury from an Oncological Perspective with RUCAM. Integrative Cancer Therapies. 2019.

[6] So TH, Chan SK, Lee VH, Chen BZ, Kong FM, Lao LX. Chinese Medicine in Cancer Treatment - How is it Practised in the East and the West? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2019.

[7] Bureau FaH. Legislative Council Panel on Health Services 2016 Policy Address Policy Initiatives of the Food and Health Bureau 2016 [cited Legislative Council. Available from: https://www.fhb.gov.hk/en/committees/cmdc/extract_2016_3.html.

[8] Ting A, Chow Y, Tan W. Microbial and heavy metal contamination in commonly consumed traditional Chinese herbal medicines. Journal of Traditional Chinese Medicine. 2013;33(1):119-24.

[9] Rochelle TL, Yim KH. Factors associated with utilisation of traditional Chinese medicine among Hong Kong Chinese. Psychology, health & medicine. 2014;19(4):453-62.

[10] Chung VC, Lau CH, Yeoh EK, Griffiths SM. Age, chronic non-communicable disease and choice of traditional Chinese and western medicine outpatient services in a Chinese population. BMC Health Serv Res. 2009;9:207-.

[11] YUEN M-F, TAM S, FUNG J, WONG DK-H, WONG BC-Y, LAI C-L. Traditional Chinese medicine causing hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis B infection: a 1-year prospective study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2006;24(8):1179-86.

[12] Manual BCCD. Capecitabine 2018 [19/6/2019]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Capecitabine_monograph_1Sep2015.pdf.

[13] Manual BCCD. Nivolumab 2018 [19/6/2019]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nivolumab_monograph.pdf.

（編委：王冠明審校2021.03.24）

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