

## 草藥引起急性肝炎——兩例報告

陳志州 許銘仁 江銘酌\* 郭世芳\*

奇美醫學中心 胃腸肝膽科 \*中醫部

### 摘 要

使用中藥或是草藥於華人社會是一個普遍的現象，歷久而不衰。許多患者深信自然物質的中草藥是無害的，然而病人服用中草藥因而導致肝傷害近年逐漸的被發現。本文報告兩例因同時服用相同草藥減肥而導致急性肝炎的病例。四十五歲與四十八歲婦女兩人為鄰居，平素健康狀況良好，兩人同時服用相同草藥（內含白筴菜，白鶴靈芝，及混雜有猴板凳 *Fomes pinicola*，野生靈芝等成份高山靈芝）減肥，於服用草藥後兩週同時發病，症狀同為腹脹，右上腹悶痛食慾不振與發燒的情形，於病發之第四、五天雙雙至本院求診，住院檢查發現 AST，ALT 升高與黃疸等類似急性肝炎現象，且合併有發燒與嗜伊紅性白血球增多情形，因兩人病史與病程相似，且病毒性肝炎標記皆為陰性，故認為極可能是草藥引起的急性肝炎。經保守治療及中藥解毒劑治療，於病發後兩週病情改善，於六週後恢復正常。兩人同時發病可能是草藥成分中含有直接肝毒性成分，但病程中有過敏反應症狀，特殊體質引起急性肝炎也是可能的原因。由於草藥醫療為一種另類醫療，病人常有隱瞞或因醫師警覺不足，導致副作用產生時診斷延遲的情形，茲提出本病歷報告以供參考。急性肝炎發生時，草藥的副作用必須列入考慮。

關鍵詞：中草藥 (Herbal medicine)  
急性肝炎 (Acute hepatitis)

### 前言

使用中藥或是草藥於華人社會是一個普遍的現象，歷久而不衰。於西方世界使用整株植物作為藥用的歷史可追溯到紀元前 1500 年的埃及時代，而於 16、17 世紀間達到高峰，然後逐漸衰退直到 20 世紀，於今又逐漸興起<sup>1</sup>。目前於世界上所謂的替代療法 (alternative medicine) 或是輔助療法 (complementary medicine) 也是逐漸的興起<sup>2</sup>。1997 年於澳洲的報告中顯示約有 57% 的澳洲人使用輔助療法<sup>3</sup>，美國的研究也發現有 42% 美國人使用另類醫療<sup>4-6</sup>。在美國，有報告指出肝膽科門診有 20-30% 的病人使用草藥<sup>7</sup>。作者本人的胃腸肝膽科門診肝病病人中亦有 60% 病人於求診時仍服用中草藥的情形，可見於患有肝膽病的病人中服用中草藥的情形是很普遍的。

大部分的草藥療法植基於片段的報導或是治療者的信譽，更多的是以訛傳訛<sup>2</sup>，

而許多患者深信自然物質的中草藥是無害的。關於草藥的療效雖然有少數的臨床試驗，某些草藥於實驗性的肝傷害中有保護肝的作用，也有許多含有抗氧化，抗纖維化，免疫調解的作用，但是對人類肝病的效用仍有待證實 8。而中草藥導致的肝傷害於西方工業化國家是近年逐漸的被發現 4。但有關草藥的副作用也是只有少數的病例報告或是文獻的回顧，僅有少數的前瞻式研究報告 9-12。因此現有的資料便無法突顯這些藥物的副作用。

本文報告兩例因服用草藥減肥而導致急性肝炎的病例，急性肝炎發生時，草藥的副作用必須列入考慮。

#### 病例報告

##### 病例一：

四十五歲婦女平素健康狀況良好，僅有輕微的高血壓，但並無規則的控制，因為聽信一位自稱大學教授的人介紹一帖中藥可以健身、去除毒素、減肥，因而與他的鄰居一起服用這帖中藥，兩人於兩星期內服用這帖中藥兩次，於開始服用藥物後之第十八天發生腹脹，右上腹悶痛食慾不振與發燒的情形，病人與其鄰居四處求診，初期被診斷為胃炎、或右腎結石，因未見症狀改善，於病發之第四、五天雙雙至本院求診，並分別住入肝膽科病房。病人無飲酒，服用其他藥物、輸血病史，無家族性肝病或肝炎病史。住院後之理學檢查：患者身高 167 公分體重 87 公斤，生命徵象：血壓：180/90 mmHg，脈搏：95/min，體溫：38.8°C，呼吸每分鐘 20 次。其餘的檢查除右上腹輕微壓痛與敲擊痛之外並無特殊的發現。實驗室檢查結果為：WBC 4200/ $\mu$ l，白血球分類除 eosinophil 7.3% 外餘正常。RBC 4.47 x 10<sup>6</sup>/ $\mu$ l，Hb 11.5 g/dl，Hct 35.4%。prothrombin time 15.2 秒/11.3 秒，BUN 10.2 mg/dL，creatinine 1.06 mg/dL，glucose 141.5 mg/dL，AST 413.1 IU/L，ALT 368.8 IU/L，Bilirubin (D/T) 0.38/0.77 mg/dL，Alk-P 452 IU/L。病毒性肝炎血清標記檢查：HBsAg：陰性，Anti-HCV：陰性，IgM-antiHBc：陰性，IgM-antiHAV：陰性，EBV-IgM：陰性，CMV-IgM：陰性。Widal test 亦為陰性。胸部 X 光無異常，住院第一天之腹部超音波發現脂肪肝與膽囊壁腫大，併有類似小結石的高超音波小點於膽囊內部。因而懷疑膽囊炎而給於抗生素治療（cephazolin 和 gentamicin）。住院後第三天之 AST 502 IU/L，ALT 653 IU/L，Bilirubin (D/T) 0.58/1.73 mg/dL，r-GT 262 IU/L（表一），住院第三天時血液細菌培養顯現 *Pseudomonas aeruginosa*（住院當日所做）且病人持續下午與晚間發燒但無畏寒現象。住院第四天之電腦斷層顯現輕微腹水但無膽囊發炎的現象，且病人聲稱其鄰居亦有同樣症狀而且也住於本院同科病房，經比對兩人病歷確實有雷同的現象，但另一病例之血液細菌培養為陰性，因而高度懷疑兩者同為藥物引起的急性肝炎，經本院中醫部主治醫師鑑定病人服用的草藥內含白筴菜，白鶴靈芝，高山靈芝（混雜有猴板蕨 *Fomes pinicola*，野生靈芝等成份），因而給予綿茵陳、柴胡、金銀花、生甘草、黑豆、藿香與綠豆粉熬湯 1000ml 每日分三次服用，共服用三日。本病歷合併有菌血症，另一病例則無菌血症。曾建議做肝切片檢查，但被家屬拒絕。隨後的肝功能變化：第五天之 AST 529 IU/L，ALT 694 IU/L。第八

天之 albumin 2.8 g/dL, AST 830 IU/L, ALT 726 IU/L, Bilirubin ( D/T ) 2.73/3.55 mg/dL, r-GT 285 IU/L, ALT 仍逐漸上升, 病人持續下午與晚間發燒但無畏寒現象。第九天病人燒退, 停用抗生素。第十天之 AST 430 IU/L, ALT 517 IU/L, Bilirubin ( D/T ) 1.49/2.16 mg/dL。病人於第十一天病情穩定出院。出院後六週之肝功能完全恢復正常。出院後四個月再追蹤肝功能仍在正常範圍內, Anti-HCV 仍然為陰性反應, 並檢驗 IgG anti-HEV 與 IgM anti-HEV 也是陰性反應。

病例二：

四十八歲婦女平素健康狀況良好, 無任何系統性疾病, 與病例一同時服用相同中藥, 也同時發病, 症狀為腹脹痛, 食慾不振與發燒的情形, 於病發之第五天至本院求診, 並住入肝膽科病房。病人無飲酒, 服用其他藥物、輸血病史, 無家族性肝病或肝炎病史。住院後之理學檢查：患者身高 160 公分體重 72 公斤, 生命徵象：血壓：130/70 mmHg, 脈搏：90/min, 體溫：37.4°C, 呼吸每分鐘 20 次。其餘的檢查除右上腹輕微壓痛之外並無特殊的發現。實驗室檢查結果為：WBC 7600/ $\mu$ l, 白血球分類除 eosinophil 5% 外餘正常。RBC 4.26 x 10<sup>6</sup>/ $\mu$ l, Hb 12.6 g/dl, Hct 37.7%。prothrombin time 18.2 秒/11.1 秒, BUN 6.3 mg/dL, creatinine 0.72 mg/dL, glucose 89.1 mg/dL, AST 407.4 IU/L, ALT 610.2 IU/L, Bilirubin ( D/T ) 2.18/3.89 mg/dL, Alk-P 581 IU/L, r-GT 178.7 IU/L。病毒性肝炎血清標記檢查：HBsAg：陰性, Anti-HCV：陰性, IgM-antiHBc：陰性, IgM-antiHAV：陰性, EBV-IgM：陰性, CMV-IgM：陰性。IgE 70.7IU/mL ( 正常 )。胸部 X 光無異常, 住院第一天之腹部超音波發現膽囊壁腫大。因而懷疑膽囊炎而給於抗生素治療 ( Zinacef 和 gentamycin )。住院第三天時血液細菌培養為陰性( 住院當日所做 ) 但病人持續下午與晚間發燒但無畏寒現象。住院第四天之電腦斷層顯現輕微腹水與兩側肋膜積水但無膽囊發炎的現象, 因與病例一確實有雷同的現象, 因而懷疑兩者同為藥物引起的急性肝炎。故考慮做肝切片, 但因腹水與家屬拒絕, 故未進行此項檢查。患者也接受與病例一同樣的中醫治療。住院後第七天之 albumin 3.0 g/dL, AST 350.9 IU/L, ALT 357.2 IU/L, Bilirubin ( T ) 8.15 mg/dL, r-GT 193 IU/L, WBC 10500/ $\mu$ l, 白血球分類 eosinophil 9% ( 表一 ), 第八天病人燒退, 停用抗生素。病人於第十天病情穩定出院。出院後六週之肝功能完全恢復正常。出院後四個月再追蹤肝功能仍在正常範圍內, Anti-HCV 仍然為陰性反應。並檢驗 IgG anti-HEV 與 IgM anti-HEV 也是陰性反應。

討論

自我醫療是一種普遍的行為, 一般而言約有 60-70% 的病人不會向他的醫師透露使用草藥的情形, 且相信草藥為安全而有效的療法 13,4, 作者於調查病人服用中草藥情形時, 病人也常先否認有服用中草藥的情形, 得於說明服用中草藥的病史有助於病情的判斷時才吐露實情。這代表著傳統醫療與正統醫療之間的衝突。實際上, 中草藥就如同西藥一樣帶有潛在的副作用, 因為肝臟是藥物生化轉換的地方, 因此更有其潛在的高危險性 4。

中草藥發生肝傷害的發生率並不清楚。據估計約為 0.2-1% 14。大多數病例出現

於 45 至 58 歲之間 4。大部分藥物引起的肝損傷都發生在少部分病人身上，因此個別的差異可能存在於環境上或基因的差異上 15。

西方文獻上可見的草藥導致肝傷害的有：Aristolochia ( 馬兜鈴 )，八角蓮 ( bajaolaoan )，Cascara sagrada ( 美鼠李皮 )，celandine ( 博落回 )，Chaparral ( 小檫樹 )，Germander ( 石蠶 )，Jin Bu Huan ( 金不換 )，Kava ( 卡法椒 )，Ma-huang ( 麻黃 )，pennyroyal ( 胡薄荷 )，Pyrrolizidine ( 口比咯烷生物鹼 )，Senna，Skullcap ( 美黃芩 )，複方中藥如 Shou-Wu-Pian, Kambo ( Dai-saiko-to, Sai-rei-to, Bukuryo-in-go-hange-koboku-to, Syo-saiko-to, Xiao-chai-hu-tang 小柴胡湯, and TJ9 )，Kombucha "mushroom", margosa oil, oil of cloves, prostate, sassafras, venencapsan, Zulu remedy

( Callilepis laureola, Atractylis gummifera ) 4,17,21。白筴菜，白鶴靈芝並無文獻報告曾經引起肝炎，猴板蕨是 fomitopsis 屬的靈芝，一般認為具有免疫增強效果，以往並無發生肝臟毒性的報告。靈芝也無發生肝臟毒性的報告。但混雜的野生靈芝可能具有肝毒性。

弔詭的是，部分用來治療肝病的中草藥卻會導致肝傷害，例如在日本廣泛用於治療慢性病毒性肝炎的小柴胡湯也有引起肝病的報告 21。部份藥物本身不至於導致肝病，但可能影響到肝病的治療，例如甘草 ( licorice ) 會拮抗 spironolactone 的作用，Ginkgo 會影響血小板的功能導致出血，Echinacea 會刺激免疫功能干擾免疫抑制劑的效用 21。

中草藥發生肝傷害的危險因子因大多數的報告為病例報告與小系列的報告，因此無法確立，但有一大概的趨勢存在。似乎女性較容易因草藥而導致肝傷害，例如，金不換、chaparral, germander, greater celandine 引起的肝傷害 80-100% 出現於女性 4。至於是否因女性較常服用中草藥造成女性病例偏多，於美國的報告並不一致 5,6，這現象有待更多的研究來澄清。

中草藥造成副作用的其他可能的因素包含有收集時認錯植物、收集的時間與地點不同、用錯植物的部位、錯誤的儲存方式而致藥性出現誤差，製作時污染到其他有毒物質，藥名不一致、或標籤的錯誤等。部份則是添加了其他藥物，例如 corticosteroid 就是常見的添加物 16。此外中草藥又常是複方混合物，這增加了確認致病藥物及致病機轉的困難 4。然而這卻是我們面對中草藥發生肝傷害的病人時必須加以考慮辨明的因素。本報告兩病例皆為女性，而介紹她們服用藥物的朋友為男性，該友人多次服用同樣藥物並無肝炎副作用，因此是因藥物的製作不同，錯誤的儲存方式或製作時污染到其他有毒物質，或是女性較容易引起肝的損傷是很難辨明的。

中草藥造成肝傷害可能的致病機轉有多種，如直接肝毒性，自體免疫與毒性代謝物等。例如 pyrrolizidine alkaloids 造成直接肝毒性，長期使用形成 veno-occlusive disease、肝硬化 4。金不換，Celandine ( 博落回 ) 引起的免疫的反應造成急性肝炎 4，而自體免疫型肝炎則會被麻黃與大柴胡湯激發。而誘發 cytochrome P4503A4 與酒精會增加 pyrrolizidine alkaloids、scutellaria ( skullcap, germander, teucrium

spp.) 毒性代謝物的產生，誘發 cytochrome P4502E1 會增加 pennyroyal 毒性代謝物 (pulegone) 的產生，這些都會增加發生肝傷害的危險性 4,18-20。本病例有發燒與嗜伊紅性白血球增多情形，有可能是過敏反應，然而兩例同時發生且嗜伊紅性白血球增多並不是很高，似乎屬於直接毒性的可能較大。

確定診斷中草藥肝毒性常是依賴於服用藥物之後發生肝臟異常，而於停藥之後肝異常消失，並於排除其他引起肝臟疾病的原因之後來診斷。但因病人的隱瞞時常會造成診斷上的延誤 4。因為倫理上的關係，再處方同樣藥物來誘發肝病變的做法並未採用 2。但本病例一於初期病人家屬已提出草藥病史，但因合併菌血症而未受醫師所採納，後因病情演變與相同病例的出現才得正確的判斷，因此醫師也須提高警覺。

在肝組織切片有一些少見的病變需懷疑是因中草藥引起者，例如帶狀壞死 (zonal necrosis)，壞死組織合併脂肪浸潤或膽管損傷，或是血管損傷 21。由於中草藥引起的肝傷害很少有肝組織檢查的研究，因此確實的情形並不是很明瞭。從已報告的文獻有急性肝炎、慢性肝炎病纖維化、肝硬化至急性肝衰竭需進行肝移植者 21。文獻上肝切片的發現常為細胞凋亡、zone 3 消失、局部橋連壞死等非特異性或是免疫性反應的急性肝炎樣病變 2，這些可見於 bee pollen, skullcap, valerian 等引起的肝炎。另一種肝炎變化為不同於細胞凋亡的融合性壞死，可能是毒性反應而非免疫性反應的情形，可見於 chaparral 與 germander 引起的肝炎 2。由於使用中草藥是個普遍性的行為，這些藥品的使用量快速的增加，因藥物的相互作用而生的危險性便增加。因此醫師須提高警覺，並且例行的詢問病人服用中草藥的情形，並教育病人所謂的天然食品或藥物非純然無副作用。此外醫師本身也得提高警覺，了解中草藥對於肝傷害的知識。

#### 參考文獻

1. Shad LJ, Chinn CCG, Brann COS. Acute hepatitis after ingestion of herbs. *Southern Med J* 1999; 92: 1095-7.
2. Whiting PW, Clouston A, Kertin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust* 2002; 177: 432-5.
3. Bensoussan A. Complementary medicine --- where lies its appeal? *Med J Aust* 1999; 170: 247-8.
4. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22, 195-206.
5. Kessler RC, Davis RB, Foster DF, et al. Long-term trends in the use of complementary and alternative medical therapies in the United States. *Ann Intern Med* 2001; 135:262-8.
6. Seef LB, Lindsay KL, Bacon BR, et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. *Hepatology* 2001; 34: 595-603.
7. Berk BS, Chaya C, Benner KC, Flora KD. Comparison of herbal therapy for liver disease: 1996 versus 1999. *Hepatology* 1999; 30: 478A.
8. Schuppan D, Jia J-D, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver disease: a

- therapeutic challenge for the new millennium. *Hepatology* 1999; 30: 1099-104.
9. Ernst E. Harmless herbs? a review of the recent literature. *Am J Med* 1998; 104: 171-8.
  10. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol* 1997; 26: 47-51.
  11. D'Arcy PF. Adverse reactions and interactions with herbal medicines. *Adv Drug React Toxicol Rev* 1991; 10: 189-208.
  12. Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195-206.
  13. Eisenberg DM, Kessler RD, Van Rompay MI, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med* 2001; 135: 344-51.
  14. Chitturi S, Farrell G. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1093-9.
  15. Kaplowits N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002; 22, 137-44.
  16. Huxtable RJ. The harmful potential of herbal and other plant products. *Drug Safety* 1990; 5: 126-36.
  17. Pittler MH, Ernst E. Hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 451-71.
  18. Fau D, Lekehal M, Farrel G, et al. Diterpenoids from germander, an herbal medicine, induce apoptosis in isolated rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1997; 113: 1334-6.
  19. Kaplowits N. Hepatotoxicity of herbal remedies: insights into the intricacies of plant-animal warfare and cell death. *Gastroenterology* 1997; 113: 1408-9.
  20. Haouzi D, Lekehal M, Moreau A, et al. Cytochrome P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition, caspase activation, and apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology* 2000; 32: 303-11.
  21. Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1093-9.

表一：病人生化學檢查變化

	病例一				病例二			
	第一天	第三天	第八天	第六週	第一天	第四天	第七天	第七週
AST (8-40 IU/L)	413	502	830	29	287	407	350	43

ALT (8-39 IU/L)	368	653	726	31	502	610	357	36
r-GT (4-63 IU/L)	NA	262	285	122	NA	NA	NA	56.9
Total bilirubin (<1.2)	0.77	1.73	3.5	0.45	3.8	10.7	8.15	1.11
Albumin	NA	NA	2.8	NA	NA	NA	3.0	NA
Prothrombin time	15.2/11.3	NA	14.1/11.0	NA	NA	NA	18.2/11.1	NA
WBC	4200	9600	9700	NA	7600	8600	10500	5300
Eosinophil	7.3%	5%	6%	NA	5%	3%	9%	5.5%

---

NA : 未檢測。

### Acute Hepatitis After Herbal Medicine

Jyh-Jou Chen, Ming-Jen Sheu, Ming-Cho Chiang\*, and Shih-Fang Kuo\*

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,  
\*Department of Chinese Medicine, Chi-Mei Medical Center

Herbal medicine is very popular in Chinese for thousands years. Herbal medications are widely accepted as harmless remedies by patients. However, in the last 5 years, Chinese herbal medicines have become the leading cause of hepatotoxicity from herbs in Western countries. We reported two cases that were found to have acute hepatitis after taking the same herbal remedy (included *Fomes pinicola* and *Ganoderma*) for body weight control. A 45 years old and another 48 years old women suffered from the same symptoms with anorexia, nausea, right upper quadrant abdominal pain and fever two weeks after taking herbal medicine. Both patients showed abnormal liver function tests with elevation of transaminase and hyperbilirubinemia which was compatible with acute hepatitis. Eosinophilia was also found during hospitalization. Because they had the same clinical changes and took the same herbal remedy, drug-induced acute hepatitis had been diagnosed. Their symptoms was improved after two weeks conservative therapy. The liver function tests became normal 6 weeks later. Direct liver toxicity from the component of herbal remedy is highly suspected. However, persisted fever with eosinophilia suggested hypersensitivity reaction

involved. Herbal medicine is an alternative medicine and patients usually do not mention it which delays the diagnosis when side effects occur. Hepatotoxicity of herbal medicine is one of the causes of acute hepatitis. (J Intern Med Taiwan 2003; 14: 295- 300 )