

疑似中藥何首烏引起急性肝炎： 病例報告

楊清鎮¹ 陳俊欽^{1,2}

光田綜合醫院¹ 內科部² 肝膽腸胃科

摘要

何首烏在傳統中醫應用於潤腸軟便、烏髮、滋肝補腎及抗老化，向來被認為低毒性，其引起急性肝炎的案例在台灣文獻並不常見，偶見於新聞雜誌報導，但其致病的機轉不甚清楚。本篇報告一名59歲男性長期飲用何首烏引發倦怠、食慾不振、皮膚或尿液變黃等症狀後停止服用，經就醫住院治療後急性肝炎及黃疸漸有改善，三個月後完全恢復。我們使用RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 量表去評估確認何首烏及急性肝炎因果關係。何首烏引起急性肝炎是其中毒性成份與許多機轉協同反應的結果。案例只發生在少數易感受體質人群，大多數人在停止服用後是可逆性，積極治療後肝功能可恢復到正常，但仍有少數人造成肝衰竭，甚至死亡。

關鍵詞：何首烏 (Polygonum multiflorum Thunb., He Shou Wu)
急性肝炎 (acute hepatitis)
RUCAM 量表 (Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

前言

中藥何首烏在中國幾千年來是被認為是滋補藥物，低毒性，但服用何首烏引起急性肝炎的案例時有所聞。藥物引起肝損傷的診斷是不易且具挑戰性，需審視使用藥物及肝損傷之間關聯性，徹底檢查其他可能的原因，算是排除性的診斷，病毒感染、自體免疫肝炎、膽道系統疾病及惡性腫瘤需要去排除。如何判定何首烏與案例的急性肝炎有密切關聯性，文獻最常使用RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 量表於評估藥物引起肝損傷因果關係及其臨床案例的討論。我們報告一名長期飲用何

首烏引發急性肝炎，停止服用且經治療後，急性肝炎及黃疸於三個月後完全恢復。

病例報告

59歲男性患者A先生，既往病史有慢性B型肝炎帶原，父母及兄姊亦是，母親因肝癌病逝。他每半年定期追蹤胎兒蛋白 (AFP)，肝功能ALT (GPT)、AST (GOT) 及腹部超音波，都在正常範圍。另還有第二型糖尿病及高血壓病史，按時門診追蹤服藥 (glimepiride/ metformin 及 amlodipine/olmesartan) 控制良好。平常無抽菸、喝酒、熬夜及生食生飲等習慣，也未服用其他藥物，無婚姻外性行為，五年內無出國旅遊。

2023 年 12 月下旬朋友送他自行栽培未炮製過生何首烏切片，外觀無發霉等腐敗情形。原本他長期泡茶（台灣茶）習慣，改泡何首烏，每天以 4-6 塊切片（總重量 17-27 g）（如圖一 A 及 B）於 2,000 cc 容量鋁製水壺煮沸飲用而不間斷。2024 年 2 月中旬，A 先生開始食慾變差，腸胃不適，倦怠，軟便。本以為為工作壓力引起的，當時即停止飲用何首烏約二星期，之後症狀漸有改善。3 月初，如之前泡同數量何首烏飲用。不料於中旬時食慾變差，倦怠，噁心，大便溏泄，尿黃，微燒（37.3℃），體重下降（一星期 72 Kg → 68 Kg），無感冒症狀，家人或接觸者沒有相同症狀。3 月 24 日之後就停止飲用何首烏。26 日因極度倦怠，皮膚明顯變黃，到本院內科門診就醫抽血檢查為：ALT: 1,266 (5-40) iu/l, AST: 717 (13-39) iu/l, total bilirubin (Bil (T)): 10.3 (0.3-1.0) mg/dl, Alkaline-P (ALP): 77 (34-104) iu/l, CBC WBC: 2930/ul, neutrophil: 60.0%, Hemoglobin (Hb): 15.1g/dl, Platelet: 111K/ul。因有急性肝炎合併黃疸情況，該醫師轉介至本院肝膽腸胃

科 28 日門診，收住院治療及評估。檢查項目結果為：HBsAg (+), HBeAg (-), HBV-DNA: not detect, Anti-HCV (-), Anti-HAV IgM (-). TSH: 0.605 (0.34-5.6) μ iu/ml, free T4: 0.80 (0.54-1.4) ng/dl, AFP: 8.47 ($\leq$ 9.0) ng/ml, CEA: 3.9 (<5.0) ng/ml, Albumin: 4.5 (3.5-5.7) g/dl, Ammonia: 71 (31-123) μ g/dl, Prothrombin time (PT): 13.0 sec (control, 10.5), INR (international normalized ratio): 1.24, ac sugar: 308 mg/dl, HbA1C: 8.2%, AMA (anti-smooth-muscle antibody): (-), ANA (antinuclear antibody): (-). 腹部超音波發現 gall bladder wall thickening 及 gall bladder florid sludge & polyp (5 mm)，無 Murphy's sign，符合急性肝炎。胸部 X 光無明顯肺部異常。住院期間（3 月 29 日至 4 月 1 日）患者意識清醒，入院時血壓 135/63 mmHg，脈搏 87 bpm，呼吸速率 18/min，體溫 35.3℃，血氧量維持 95% 以上。身體檢查除了皮膚及鞏膜明顯黃疸，並無腹痛或出血傾向。治療除了點滴及降血壓藥、血糖藥外，並開立 silymarin (150 mg) 1# tid po、



(A) 患者服用何首烏完整外觀



(B) 其中 6 塊切片（總重量 23 g）

圖一：已經過中國醫藥大學中醫學院顏宏融院長確認是何首烏無誤，為未炮製過的生何首烏；顏宏融院長亦為現任的台灣中藥典編修委員

ursodeoxycholic acid (100 mg) 1# tid po、solu-cortef 100 mg ivd q6h、SNMC (aminoacetic acid + cysteine + glycyrrhizin) 20 ml ivd q8h。因使用較大量類固醇 solu-cortef，考慮造成 B 肝病毒再活化之虞，開立 Vemlidy (tenofovir alafenamide, TAF) (25 mg) 1# qd po 做預防。住院期間食慾及體力氣色有較改善，且 ALT、AST 及 Bil (T) 有下降情形，我們並未建議做肝臟切片檢查。出院後，食慾雖有改善但二星期內體重驟降 (68 Kg → 63 Kg)，小便黃色，大便仍有溏泄，但沒有發燒、噁心腸胃不適、失眠等情形。他定期至肝膽腸胃科門診抽血追蹤及服藥。白血球、血小板、PT 於出院一星期後恢復正常，一個月後，食慾漸恢復，皮膚及鞏膜無黃疸，無黃尿。出院二個月後，食慾及行動正常，精神氣色佳，體重上升 (63 Kg → 68 Kg)。有關肝膽指數有漸漸改善至正常，如表一 (A)。此患者臨床事件發生時間順序，以個案時間線呈現，如表一 (B)。

討論

一、藥物引起肝損傷 (drug-induced liver injury; DILI)

DILI 的診斷是不易且具挑戰性。需審視使用藥物及肝損傷之間關聯性，徹底檢查其他可能的原因。在臨床及病理上表現多變化，與許多不同原因肝病變是類似，也欠缺特定的 biomarkers (生物標記)。DILI 算是排除性的診斷，病毒感染、自體免疫肝炎、膽道系統疾病及惡性腫瘤需要去排除。DILI 可歸類為內生型 (intrinsic) 及特異體質型 (idiosyncratic)：引起內生型 DILI 的藥物通常是親脂性，能通過肝細胞雙層脂質層，會造成氧化壓力及活化細胞訊號傳遞途徑而引發粒線體功能異常及干擾 bile acid 體內平衡；而特異體質型 DILI (idiosyncratic DILI; IDILI) 通常是無法事先預測其過程，潛在性病發可從數週至數月，少見 (<0.01%) 且缺乏明確劑量相關性，可依肝功能異常分為 hepatocellular (肝細胞)、cholestatic (膽汁鬱積) 及 mixed (混合) 三型：Hepatocellular 型定義為 ALT $\geq$ ULN (upper limit of normal; 正常值上

限) 5 倍 及 ALT/ALP ULN 5 倍；Cholestatic 型為 ALP $\geq$ ULN 2 倍 及 ALT/ALP $\leq$ ULN 2 倍；Mixed 型為 ALT $\geq$ ULN 3 倍，ALP $\geq$ ULN 2 倍 及 ALT/ALP ULN <5 倍或 >2 倍¹。文獻最常使用 RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) 量表於評估 DILI 因果關係及其臨床案例的討論。RUCAM 最早於 1992 年提出，其代表著結構性、標準化、確認性及肝毒性特別診斷方法，而於個人重要項目提供最後因果關係的量化分級。本文案例評估則採用 2019 年更新版²。使用 RUCAM 量表評分前，需計算 R 值去評估是 DILI 前述三型中是那一類型。R 值計算為 (ALT 值 / ALT ULN) / (ALP 值 / ALP ULN)，若 R 值 ≥ 5 ，選用肝細胞損害型量表；而 R 值 ≤ 2 ，為膽汁鬱積型；R 值 <5 或 >2 為混合型，後兩者則選用膽汁鬱積型 / 混合型肝損害量表。A 先生的 R 值計算為 42.75 (>5)，故選用肝細胞損害型量表評估何首烏是否為可能引起肝損害，其總分為 7 分，在解讀為極有可能 (如表二 (A))。但 RUCAM 仍存在三大問題：(1) 含糊的操作指示及過於主觀導致低信賴性及可用性，(2) 缺少可被接受的標準工具導致可信性不明確，(3) 項目規範並無實證。在 2022 年由 DILI Network (DILIN) 提出 RECAM (Revised electronic causality assessment method)³，與 RUCAM 相比有專家全體一致同意及對偵測極有可能案例有較佳的敏感性。所以我們也同時做 RECAM 量表評估，其總分為 1 分，在解讀為可能 (如表二 (B))。

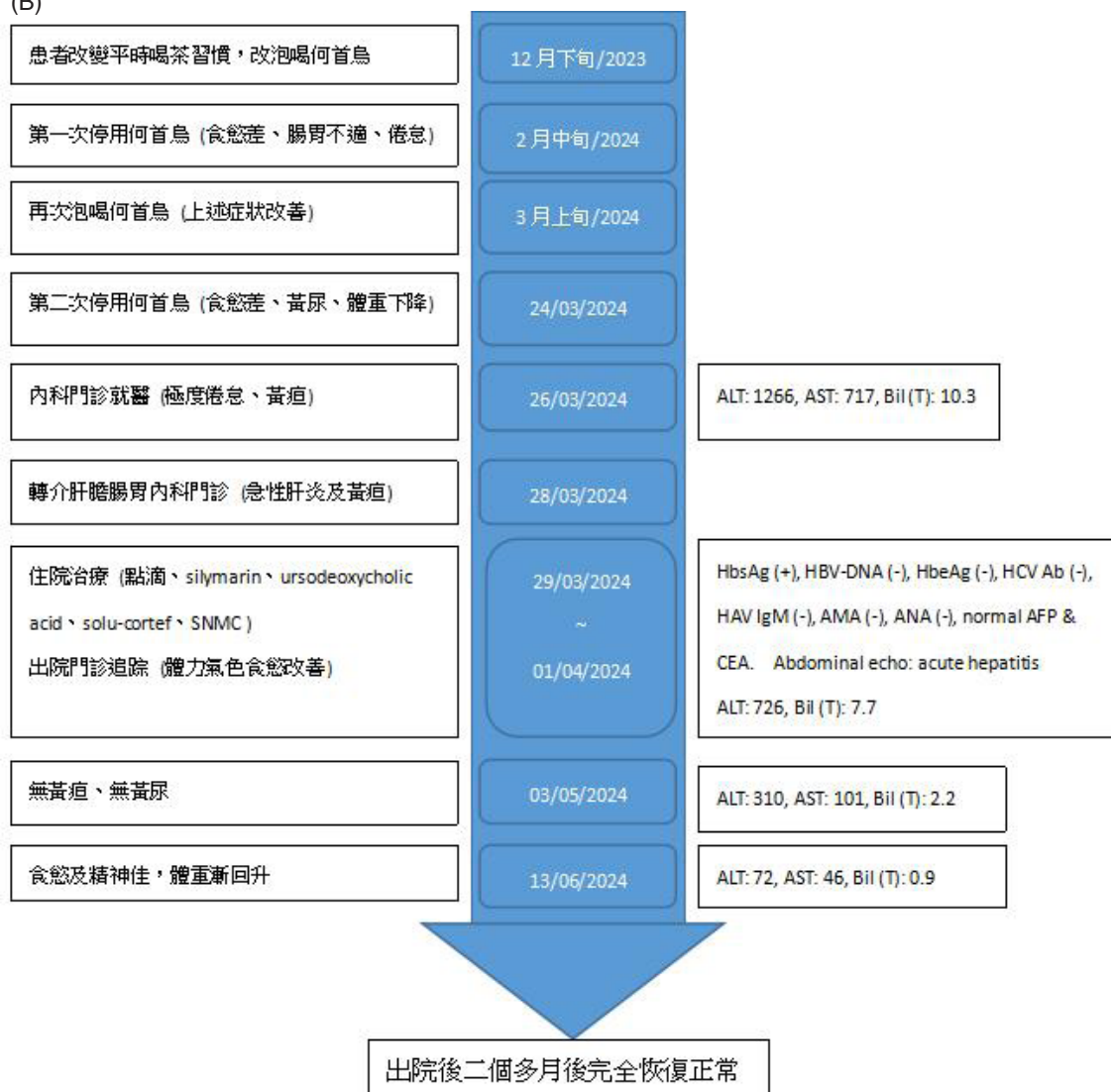
二、何首烏引起急性肝炎原因及機轉

何首烏有生、製 (煉製加工) 兩種，生首烏在傳統中醫是用來解毒、潤腸軟便，製何首烏是用來烏髮、滋肝補腎、抗老化，向來被認為低毒性。在近代中醫臨床應用被認為在治療高血脂症、癌症、發炎、學習記憶障礙、粥狀動脈硬化及免疫失調有所裨益。不過何首烏也具有肝、腎、胚胎毒性，通常藉由煉製加工後減少毒性⁴。然而，在 1996 年香港發表第一例何首烏引起肝損害 (以下簡稱 PM-DILI) 的報告後⁵，在中國、澳洲、英國、日本及加拿大對

表一：(A) 抽血檢查數據結果 及 (B) 個案時間線

(A)	日期	ALT (5-40 iu/l)	AST (13-39 iu/l)	Bil (T) (0.3-1 mg/dl)	Bil (D) (0-0.4 mg/dl)	ALP (34-104 iu/l)	r-GT (9-64 iu/l)
	03/26	1,266	717	10.3		77	
	03/28	1,410	930				
	03/29	1,270		13.3			
	03/31	726		7.7			
	04/08	658	172	5.1	2.96	68	278
	04/26	508	172	2.9	1.51		
	05/03	310	101	2.2	1.04		169
	05/10	227	81	2.0	0.84		
	05/24	165	90	1.6	0.6		
	05/31	141	82	1.4	0.49		80
	06/13	72	46	0.9	0.33		58
	06/20	46	35				
	09/11	19	19				

(B)



表二：(A) RUCAM 肝細胞損傷型量表 (U.S. National Library of Medicine Update: May 4, 2019)² (B) Revised electronic causality assessment method (RECAM, 2022)³

(A)

可疑藥物名稱：何首烏 Hepatocellular injury	患者 A 先生	得分
1. 開使用藥到不良反應發生時間？	時間為 61-90 天 (再重新服用此藥後超過 15 天)	+1
2. 停藥後 ALT 恢復過程？ * 下降 % = 100% x (ALT peak – ALT value) / (ALT peak – ULN)	在 8 天內下降 ≥ 50%	+3
3. 危險因子 (喝酒，懷孕，年齡)	年齡 ≥ 55	+1
4. 同時併用的藥物 / 中草藥	併用藥物與不良反應發生的時序不相符	0
5. 排除其他非藥物的原因 * 第一組 6 項 (急性 A, B, C 肝炎，膽道阻塞，酗酒，缺血性肝炎) * 第二組 2 項 (潛伏性疾病的併發症，如自體免疫肝炎、敗血症、慢性 B, C 肝、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎。或 CMV, EBV, HSV 臨床症狀或血清 / PCR 檢查)	第一組排除；第二組患者為慢性 B 肝且 CMV, EBV, HSV 未檢測	+1
6. 有關該藥物肝毒性的資訊	曾有案例報告但仿單未標註	+1
7. 再次使用藥物之後的反應 (ALT 的變化評估)	再次使用是在就醫檢查前 3 星期	0
總分：7 分		
總分解讀 ≤ 0 分：排除，1-2 分：不太可能，3-5 分：可能，6-8 分：極有可能，≥ 9 分：非常極有可能		

(B)

Domain (區域)	患者 A 先生	得分
Domain 1a (Latency from drug start 開始用藥後潛在時間)	時間為 61-90 天	+2
Domain 1b (Latency from drug stop 停藥後潛在時間)	≤ 30 天	0
Domain 2 (Dechallenge or washout 停藥或消退)	R 值 > 5，看 ALT 消退時間 小於 50% 的時間：19 天 (ALT: 1410 à 687) (1-30 天)	--
Domain 3 (Literature supporting liver injury 文獻支持肝損害)	何首烏 Liver Tox category: A	+3
Domain 4 (Exclusion of competing diagnosis 排除抵觸的診斷)	HbsAg (+) 未測 HEV IgM	-1 -3
Domain 5 (additional data 附加資料)	以前未服用過何首烏或其不良反應 無再服用何首烏前的肝指數資料 無肝臟切片，未檢測 CMV、EBV、HSV 無嚴重皮膚反應	0
總分：1 分		
總分解讀 ≤ -4 分：不可能 / 排除，-3~3 分：可能，4-7 分：很可能，≥ 8 分：很像 / 極有可能		

在服用何首烏發出警語。通常其發生率及嚴重程度與患者性別、年齡無明顯相關性，生、製首烏皆可能引發肝損害。中國大陸中華藥典標準劑量上限為生首烏 3-6 g/day，製首烏 6-12 g/day⁶，大部分文獻報告的病人每日服用劑量是低於此建議量，可見兩者每日服用過量可能不是引起肝損害的主要危險因素。引起肝損害的

發病時間從 1 到 240 天都有，平均潛在時間在 30-45 天，意謂著是遲發性肝中毒。病人從上次 PM-DILI 恢復後，很容易因再服用何首烏（稱為 rechallenge）而引起快速及更嚴重的肝損害，從第一次平均潛在時間 39 天降至 18 天^{6,7}。有肝病家族史或免疫疾病（如紅斑性狼瘡）的患者有較高的機率，這意謂著宿主因素關聯性也很重

要⁸。

何首烏的西方學名為 *Polygonum multiflorum* Thunb. (以下簡稱 PM)，超過 100 種化學成分被分離出，主要有 stilbenes (二苯基乙烯)、anthraquinones (蒽醌) 及 flavonoids (類黃酮)。2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -glucoside (TSG) 及 anthraquinones 複合物 (如 emodin-8-O- β -D-glucoside (EMG) 及 physcion-8-O- β -D-glucoside) 在生何首烏中較多。而 TSG、emodin (大黃素) 及 physcion (大黃素甲酚) 在製何首烏中較多⁴。值得一提，因臨床實務其有與“黃藥子”因飲片切片形態混淆誤食產生急性肝炎之案例發生，根據衛服部中醫藥司的“台灣市售混淆中藥鑑別圖鑑”內兩者辨認敘述：何首烏為乾燥塊根，外形為紡錘狀或團塊狀，表面紅棕至紅褐色，皺縮不平有縱溝及皺紋；生何首烏飲片切面淺黃棕色至淡紅棕色，粉性，有異型維管束形成之“雲錦紋”。黃藥子為乾燥塊莖，外形為卵圓形至長圓形，表皮棕黑色，有眾多白色，點狀突起的鬚根痕或有彎曲殘留的細根；飲片切面黃棕色，凹凸不平，顆粒狀，散佈橙黃色麻點。而本案例患者 A 先生所飲用的中藥，已經過中國醫藥大學中醫學院顏宏融院長確認為何首烏無誤，其為未炮製過的生何首烏。

PM 毒性主要有內生型及特異體質型，兩者主要毒性成份為 TSG 及 emodin，在傳統中藥界其毒性較少被認知。內生型毒性是 PM-DILI 最普遍，因原有毒性成份引起，特性為與藥物劑量有直接相關，可預測可避免。特異體質型毒性是發生在特定易感族群，與個人免疫反應，代謝過程及基因因素有關，不會表現劑量治療效果關聯性，所以無法預測，因此其病理及生理變化較為撲朔迷離⁹。

HLA (human leukocyte antigen) 分子的多態性 (polymorphisms) 與許多藥物有關而造成 IDILI，意謂著後天免疫系統占有一席之地。PM 中 TSG 可以活化 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 細胞，正向調控 cytokines 影響肝細胞的數量。由 lipopolysaccharide (LPS) 引發 PM-IDILI 與發炎沒有劑量依賴的關聯性，其會加強 cytokines (tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-

1 β , IL-6, vascular endothelial growth factor (VEGF)) 表現，活化發炎細胞¹⁰，抑制 PPAR- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ) 路徑，刺激 TLR (Toll-like receptor)-NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells) 路徑，意謂 PM-IDILI 涵蓋著內生型的免疫反應¹¹。PM-DILI 的主要機轉有代謝酶缺乏，包括 CYP450 酶及 UGTs 酶 (uridine diphosphate glucuronosyltransferases)，可見於帶有 HLA-B*35:01 基因的患者。PM 藥物代謝路徑可分為 phase I 代謝 (CYP450 酶) 及 phase II 代謝 (UGTs 酶)⁹。Phase I 代謝路徑：CYP450 在藥物引起肝毒性是很重要，在 PM-DILI 病人的 CYP1A2 基因多態性是與正常人不同，PM 對 CYP1A2 抑制，導致毒性成份堆積，可能是 PM-DILI 的機轉。Phase II 代謝路徑：UGTs 在 Phase II 代謝反應是主要代謝催化酶，可以轉化 UDPGA (uridine diphosphate glucuronic acid) glucuronic 的 acid group 為藥物分子 hydroxyl group，使其成為水溶性，有助於從尿液或膽汁排泄。UGT1A1 (UDP-glucuronosyltransferase) 為肝內的 phase II 代謝酶，轉化未鍵結膽色素 (unbound bilirubin, UCB) 為水溶性膽色素 glucuronic acid 結合，所以 UCB 可以分泌至膽汁而排除。PM 主要成分 emodin 透過抑制 CYP1A2 及 CYP2C9 活性及競爭，抑制 UGT1A1 活性，破壞 UCB 轉化為水溶性，使其堆積造成肝毒性。PPAR- γ ，扮演著調解發炎及抗發炎訊號路徑，PPAR- γ 會抑制 NF- κ B 及 STAT (signal transduction and transcription) 路徑，抑制發炎細胞，阻止肝毒性。所以 PPAR- γ 不正常減少，及發炎因子過度表現，可能導致肝毒性。毒性成份在肝臟代謝後，代謝物可以被樹突細胞 (dendritic cells; DCs) 所吸收，形成共價合成物，在內質網加工，可觸發 DCs 的成熟。HLA-B*35:01 基因在 DCs 的表面呈現這合成物，等待與 T 細胞接受體交互作用活化 CD8⁺T 細胞，造成病理性損害及肝細胞凋亡¹² (如圖二)。

PM-DILI 的致病機轉是多態性，其發病是因藥物及病人因素交互作用所決定¹³。PM 的 anthraquinones (如 emodin、physcion) 及其他代

高於無此基因的中國漢人的 PM-DILI 頻率 2.7%；整體而言，有 HLA-B*35:01 基因帶原者的 PM-DILI 發生率是無帶原者的 8 倍¹⁴。另一篇研究成功地辨識三個單核苷酸多態性 (single-nucleotide polymorphisms; SNP) 與 PM-DILI 有關，分別為在 HLA-A 基因的 rs111686806、在 HLA-B 基因的 rs1055348、在 HLA-DRB1 基因的 rs202047044。其中 rs1055348 與 PM-DILI 的關聯性最密切，而 rs1055348 與 HLA-B*35:01 的關聯性為 100% 的敏感性及 >95% 的專一性，由此可見 rs1055348 是 PM-DILI 的專一危險因子，HLA-B*35:01 可確定與 PM-DILI 有相關聯¹⁵。而中國大陸北京大學第一醫院於 2019 年向其國家知識產權局申請與 PM-DILI 檢測的發明專利，名稱為何首烏所致肝損傷 SNP 位點 (rs1055348) 以及在疾病預測與診斷中的應用，於 2022 年九月獲得授權公告。我們請患者自費做血液 HLA-A/B/C 基因檢測，外送至台中榮總，基因檢測結果為 HLA-B*35 (含 HLA-B*35:01) 陽性反應，表示與 PM-DILI 有強烈關連性。

三、何首烏引起急性肝炎檢查處置及預後

PM-DILI 臨床表現與病毒性肝炎類似，很多患者有反覆服用 PM (及其製品) 與反覆發作的經歷。大部分 PM-DILI 在停止服用或治療是完全恢復，然而少數會導致肝衰竭、肝硬化，甚至死亡。連續服用 4-8 週，於較高劑量是造成急性肝衰竭及肝臟移植的主因，建議連續服用生首烏不應超過 2 週，而製首烏不應超過 4 週¹⁶。有些文章提及使用類固醇¹⁷及含 glycyrrhizin 複方¹⁸主要是抑制發炎而達到保肝作用。但根據 2019 年 EASL (歐洲肝臟研究學會) clinical practice guidelines: drug-induced liver injury，目前對 DILI 治療不論是類固醇或是 ursodeoxycholic acid 都沒有很強的證據 (無對照組研究)。該準則提及最重要的處置是先停止可能相關的藥物服用，同時有黃疸症狀時需積極定期追蹤肝功能生化檢查，出現急性肝衰竭的徵兆如凝血病變及 / 或肝腦病變時，必須住院。一般 PM-DILI 的評估需要依據組織病理

學及血清 biomarkers，如 AST、ALT、ALP、r-GT 及 Bil (T)。PM-DILI 在病理上的特徵，hepatocellular 型肝損害是最常見的一型，其病理表現為肝細胞局部壞死及免疫細胞的浸潤及活化，cholestatic 型則為肝小葉壞死發炎及膽汁鬱積¹⁴。然而肝臟切片在 RUCAM 評量準則中並未列入，其適用時機為 autoimmune hepatitis (AIH) 造成免疫抑制，或肝損害持續 180 天沒改善，或診斷無法確定，或停藥後臨床及抽血檢查無明顯改善¹⁹。但臨床只要停藥後未有改善，或是診斷不明懷疑其他病因，都應考慮肝臟切片。急性肝衰竭診斷要點為：有腹水或其他肝門脈高壓表徵、有肝腦病變、Bil (T) 升高、albumin 明顯降低、凝血功能障礙 (PT 延長及 INR ≥ 1.5)。其臨床治療為內科支持療法、人工肝支持治療 (如血漿置換) 及肝臟移植治療；在前兩項治療下，仍出現不可逆的急性肝衰竭患者，則應即及早進行肝臟移植。早期轉至醫學中心，對移植患者進行式當評估，並提供環境及足夠專業技能，可提高肝移植患者的生存機會²⁰。

四、文獻回顧

韓國慶尚大學醫院於 2007-2009 年收集 PM-DILI 共 25 人。年齡中位數 48 歲 (24-65)，男女比 18:7。所有患者的 RUCAM 量表分數皆在 6-10 分。其中黃疸 19 人 (76%)，hepatocellular 型肝損害 18 人 (72%)，1 人換肝 (因廣泛性肝細胞壞死)，1 人死亡 (因急性肝衰竭，有酒精性肝硬化病史)。服用平均時間 30 天 (1-180)，症狀發作平均時間 31 天 (1-120)，住院平均時間 20 天²¹。

Lei 等人⁶收集回顧 PM-DILI 有 76 篇文獻，共 450 例 (1996-2013 年 59 篇案例報告，2000-2014 年 17 篇案例序列)。服用型式為生、製、煎煮、粉劑或複方。450 例中 (224 位男性，226 位女性)，2 位接受肝臟移植，7 位死亡。其餘 441 例在停止服用 PM 及保守治療，肝功能完全恢復，大部分案例與長期及過量服用有關。在 59 篇案例報告有 72 位，年齡中位數 36.5 歲 (5-78)，影響年齡層較多於 18-44 歲 (37/72，

51.4%) 及 45-59 歲 (24/72, 33.3%)。72 位全部恢復，住院天數為 6-120 天 (中位數 29.5 天)，住院 15-60 天占 70.8%。最初服用後到發病天數 10-30 天為 37.50%，31-60 天為 26.39%。在 17 篇案例序列中有 9 篇做肝損害型式分析，59.7% (132/221) 為 hepatocellular type，15.4% (34/221) 為 cholestatic type，24.9% (55/221) 為 mixed type。從服用 PM 至肝損害天數，在每日劑量 <12 g 情形其中位數為 60 天，而在每日劑量 >12 g 情形其中位數為 30 天，這意謂著 PM 與肝損害有 dose-time-toxicity 關聯性。

Jing 等人²² 一篇案例對照研究 (2007 二月 -2017 年元月) 共有 193,714 位肝病住院患者，其中 5,703 位符合 DILI 規範，再從中收集 145 位 PM-DILI 住院患者，其中 33 位 (22.8%) 之前有慢性肝疾病 (pre-existing CLD)：包括 17 位酒精性肝病 (ALD)，8 位非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)，5 位慢性病毒性肝炎，3 位自體免疫性肝病。指出有 pre-existing CLD 比沒有者有較高死亡率 (9.1% vs 0.9%, $p=0.037$) 及較高比例的慢性長期性狀態 (chronicity，定義為自發生的六個月後 ALT、AST、Bil (T) 或 ALP 仍 >1 ULN 或肝影像或組織學仍未改善) (30.3% vs 12.5%, $p=0.016$)。另從有 pre-existing CLD 但無 PM-DILI 組 (153,241 位) 之中篩選出 136 位 ALD 及 64 位 NAFLD 與有 PM-DILI 組配對比較，發現 PM-DILI 組 ALD 者有較高 chronicity 的比率 (35.3% vs 11.8%, $p=0.019$)，用多元邏輯迴歸分析發現 PM-DILI 組同時有 pre-existing CLD 對於 chronicity 及死亡率兩項是一項單獨的危險因子且預後差 (OR 3.966, 95% CI 1.501-10.477, $p=0.005$)，尤其是 chronicity (OR 3.035, 95% CI 1.115-8.259, $p=0.030$)。

結論

PM-DILI 的各種可能原因為 (1) 與藥物有關的特異體質 (免疫性肝損害及肝代謝酶基因多態性)，(2) 不適當的加工技術，(3) 偽冒及劣等藥物，(4) 原本存在的有毒成分，(5) 不適當的劑量及使用時間 (藥物過量及服用時間過久)。A 先生為飲用何首烏每日劑量超標且時間過長，其

間也有 rechallenge 的情形。PM-DILI 只發生在少數易感受體質人群，其有不同程度的傷害，大多數人在停止服用後是可逆性，積極治療後肝功能是可恢復到正常，但仍有少數人造成肝衰竭，甚至死亡。建議 PM 製品需要在中醫師或中藥師指導下服用，避免長時間或高劑量服用。如果有倦怠、食慾不振、皮膚或尿液變黃等症狀，病人應立即停用及就醫治療。製造藥商須重視製造品管及注意藥物的保存期限，以確保其安全性。

本文撰寫未接受任何資金贊助，本文作者均無相關利益衝突 (conflict of interest)。

參考文獻

1. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16: 17562848231163410.
2. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-.
3. Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology* 2022;76(1):18-31.
4. Lin L, Ni B, Lin H, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a review. *J Ethnopharmacol* 2015;159:158-83.
5. Park GJ, Mann SP, Ngu MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(1):115-7.
6. Lei X, Chen J, Ren J, et al. Liver damage associated with *Polygonum multiflorum* Thunb.: A Systematic review of case reports and case series. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:459749.
7. Shao YL, Zhang SC, Wu JM, Guo FC, Huang ZY, Liu LG. [Clinical features of drug-induced liver injury rechallenge with *polygonum multiflorum*]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018;26(9):686-9.
8. Wang J, Li C, Zhu Y, et al. Integrated evidence chain-based identification of Chinese herbal medicine-induced hepatotoxicity and rational usage: exemplification by *Polygonum multiflorum* (He shou wu). *Chin Sci Bull* 2016;61(9):971-80.
9. Qian J, Feng C, Wu Z, et al. Phytochemistry, pharmacology, toxicology and detoxification of *Polygonum multiflorum* Thunb.: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2024;15:1427019.
10. Zhai XR, Zou ZS, Wang JB, Xiao XH. Herb-induced liver injury related to *Reynoutria multiflora* (Thunb.) Moldenke: Risk factors, molecular and mechanistic specifics. *Front Pharmacol* 2021;12:738577.

11. Jaeschke H, Naisbitt DJ. Immune mechanisms in drug-induced liver injury. In: *Drug-Induced Liver Toxicity*. Springer; 2018; 511-31.
12. Megherbi R, Kiorpelidou E, Foster B, et al. Role of protein haptation in triggering maturation events in the dendritic cell surrogate cell line THP-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;238(2):120-32.
13. Rao T, Liu YT, Zeng XC, Li CP, Qu-Yang DS. The hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum*: The emerging role of the immune-mediated liver injury. *Acta Pharmacol Sin* 2021;42(1):27-35.
14. Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35:01 Allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in humans. *Hepatology* 2019;70(1):346-57.
15. Yang WN, Pang LL, Zhou JY, et al. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in the Han Chinese population. *World J Gastroenterol* 2020;26(12):1329-39.
16. Wei Y, Liu M, Liu J, Li H. Influence factors on the hepatotoxicity of *Polygoni multiflori radix*. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019;2019:5482896.
17. Björnsson ES, Vucic V, Stirnimann G, Robles-Díaz M. Role of corticosteroids in drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol* 2022;13:820724.
18. Yao L, Zhang J, Jin J, et al. An analysis of the efficacy and safety of compound glycyrrhizin injections in the treatment of drug-induced liver injury using a nationwide database. *Int J Clin Pharm* 2022;44(3):731-40.
19. Ahmed T, Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. *World J Hepatol* 2024;16(2):186-92.
20. 蔡崇榮、陳宗賢、李明陽。急性肝衰竭之診斷與處置。內科學誌 2018；29：292-304。
21. Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury: Twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of *Polygonum multiflorum* Thunb. *Gut Liver* 2011;5(4):493-9.
22. Jing J, Wang RL, Zhao XY, et al. Association between the concurrence of pre-existing chronic liver disease and worse prognosis in patients with an herb- *Polygonum multiflorum* thunb. induced liver injury: a case-control study from a specialised liver disease center in China. *BMJ Open* 2019;9(1):e023567.

Suspected Acute Hepatitis Caused by the Chinese Herb *Polygonum Multiflorum* Thunb. (He Shou Wu): A Case Report

Ching-Cheng Yang¹, Chun-Chin Chen^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Gastroenterology and Hepatology,
Kuang Tien General Hospital, Taichung, Taiwan

Polygonum multiflorum Thunb. (PM), commonly referred to as He Shou Wu, is a traditional Chinese herbal medicine extensively used for its purported benefits in alleviating constipation, promoting hair blackening, anti-aging, and enhancing liver and kidney functions. While historically regarded as a low-toxicity remedy, the incidence of PM-induced acute hepatitis is exceedingly rare in Taiwanese medical literature, with most mentions limited to anecdotal reports in the media. The exact pathophysiological mechanisms underlying PM-related hepatotoxicity remain obscure. This case report presents a 59-year-old male who developed acute hepatitis following prolonged consumption of PM. Clinical manifestations included lethargy, anorexia, jaundice, and tea-colored urine. After discontinuing PM and undergoing hospital treatment, the patient's hepatic function gradually improved, achieving full recovery within three months. The causative relationship between PM intake and acute hepatitis was assessed using the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), thereby confirming PM as the likely hepatotoxin. The development of acute hepatitis induced by PM is hypothesized to involve the toxic constituents of the herb and their synergistic interaction across various mechanisms. These adverse effects primarily manifest in a small subset of genetically susceptible individuals and are generally reversible upon cessation of PM. Although most patients experience full recovery with timely medical intervention, a minority may progress to severe liver failure, with some cases resulting in fatal outcomes.