

· 述评 ·

小柴胡汤诱发的间质性肺炎

孙明瑜 谢 鸣

(北京中医药大学 北京 100029)

在日本,小柴胡汤广泛用于治疗慢性肝炎、肝硬化和肝癌。1989 年筑山邦规等人首次报道了 1 例患者因服用小柴胡汤引起肺炎^[1],1990 年~1993 年 6 月,又相继发现了 35 例中药引起的药物性肺炎,其中 28 例为小柴胡汤所致^[2]。1996 年 3 月,日本厚生省在紧急安全情报中发出了关于小柴胡汤严重副作用的警告:以改善慢性肝炎的肝功能损害为目的的小柴胡汤在治疗中,会出现间质性肺炎甚至导致预后不良。笔者通过 PUBMED 查阅 1989 年~2001 年 9 月关于小柴胡汤的文章共 166 篇,其中关于小柴胡汤引起间质性肺炎的报道就有 15 篇。小柴胡汤致间质性肺炎已引起临床的广泛关注。

1 典型病例报道

一位 66 岁的妇女应用小柴胡汤治疗丙型肝炎和肝硬化 3 年后,出现咳嗽、发热、呼吸困难,X 线摄片可见渗透性阴影,诊断为小柴胡汤诱导的肺炎。类固醇治疗后暂时改善,复发间质性肺炎,最后死于呼吸衰竭和肝功能障碍。尸检发现弥漫性肺泡损伤和蜂窝状改变。应用反转录酶聚合酶链反应技术检测出纤维化肺标本中有 HCV-RNA,但在 4 例 HCV 抗体阳性而无间质性肺炎的肺组织样品中则为阴性。推测该例间质性肺炎的进展可能是 HCV 与小柴胡汤联合引起的肺损伤^[3]。

对 72 例典型的小柴胡汤诱导肺炎(其中男 52 例,女 20 例,平均年龄 63.7 岁)的分析表明,在服用柴胡汤的丙型肝炎病毒感染引起的慢性肝病患者中,大部分在发病前应用小柴胡汤 42.1~50.2 天,发病表现为咳嗽、呼吸困难、急性发热;胸部 X 线摄片可见弥漫性的毛玻璃状阴影和浸润;反常的 C 反应蛋白、乳酸脱氢酶和谷氨酸-草酰乙酸转氨酶水平增高;支气管肺泡灌注液显示淋巴细胞和中性粒细胞百分比增高,CD₄/CD₈ 比值降低。停用小柴胡汤或结合类固醇治疗后,有 64 例患者康复;另外 8 例虽经高剂量的激素治疗,最后仍死于呼吸衰竭。这些患者原来就有肺病,且在肺炎发病前服用小柴胡汤的时间更长,有更严重的低氧血症^[4]。

2 特点

临床观察发现,小柴胡汤引起的间质性肺炎的主要特点有:①患者多为中老年(50~70 岁)或少年(最小 7 岁),青壮年少见^[5];②患者多有肝脏疾患,常见于丙型肝炎病毒感染的慢性肝炎或肝纤维化、肝癌;③一些病例已连续服用小柴胡汤多年;④肺炎发生在连续服药 2~3 个月之后;⑤初发症状为发烧,干咳,呼吸困难;⑥胸部 X 线检查有间质性肺炎的弥漫

性阴影(微细结节形或毛玻璃状阴影,中下野多见),听诊可闻及细湿罗音;⑦小柴胡汤或干扰素的淋巴细胞刺激实验(DLST)多出现阳性反应;⑧支气管肺泡灌注液可见肺泡炎,淋巴细胞、中性粒细胞或嗜酸性粒细胞浸润,肺活检见肺泡炎、肺间隔过度增生,尸体解剖发现弥漫性肺泡损伤和蜂窝状改变;⑨停用小柴胡汤后肺炎好转,激素治疗有效,再次用小柴胡汤又复发^[6];⑩患者多死于呼吸衰竭和肝功能障碍。

3 机制

3.1 直接毒性

肝脏是药物代谢的主要器官,肝微粒体酶是代谢药物的主要酶系。当慢性活动性肝炎、脂肪肝、肝硬化等肝脏疾病影响肝脏的超微结构时,均可影响药物在肝脏中的代谢。慢性肝病严重程度不同,对肝脏药物代谢酶的损伤程度也不同。微粒体酶最易受损,因而可明显影响药物的清除,导致药物代谢较正常人慢得多,清除率也明显减低,半衰期延长,作用增强且持久,这时普通剂量的药物也可能导致毒副作用。

慢性肝病时血窦周围的内皮细胞失去通透性,基底层增厚,大分子化合物在肝淋巴间隙内沉积,从而使肝血窦中的血流速率变缓,周围内皮细胞血液供应显著降低,逐渐造成肝细胞功能失调,形成肝血窦毛细管化,药物肝代谢的限速机制将发生变化。即从原来的血流限速,变为细胞膜被动扩散限速,一些药物的生物利用度也会因而升高,而且老年人的肝血流量仅为青年人的 40%~50%。此外,老年人功能性肝细胞数量的减少对药物代谢也有一定影响。由于肝硬化和肝癌患者的胶原纤维交联紧密,难于降解,导致小柴胡汤用药时间延长和总用药剂量增加。长期重复使用一种药物通过促进酶合成速率或抑制酶降解速率从而诱导或刺激肝微粒体酶,酶诱导的结果可导致药物活性或毒性的增加,长期重复用药还影响药物对靶位的作用。小柴胡汤抑制肝脏中胶原纤维合成并促进其降解的同时,势必影响到其他器官胶原纤维的合成和降解。肺间质中胶原纤维成分合成和降解障碍,细胞外基质的屏障作用破坏,造成了易于形成间质性肺炎的组织学环境^[7]。

3.2 机体免疫功能异常是诱因之一

小柴胡汤可以调节免疫应答。有研究表明,尽管小柴胡汤对灌注脂多糖(LPS)或 IL-1 引起的急性肺损伤小鼠的肿瘤坏死因子(TNF- α)和 IL-1 β 水平没有明显影响,但可升高 IL-6 水平;小柴胡汤中的多种成分与诱导 IL-6 活性有关。小柴胡

汤可以抑制LPS诱导的肺损伤后期的肺漏渗出,但对初期模型中性粒细胞隔离液形成时无效^[8]。结果表明,小柴胡汤本身可通过对肺的双向作用来实现对各种肺疾病和间质性肺炎的治疗。然而,慢性肝病引起机体的免疫功能紊乱,导致小柴胡汤对肺的双向调节作用消失,并以一种粗暴干预方式使炎症因子表达紊乱,从而引起药物性肺炎。

3.3 小柴胡汤与干扰素合用增加了间质性肺炎的发生率

干扰素(IFN)是目前治疗病毒性肝炎和肝纤维化最常用的药物,其不良反应包括引起间质性肺炎。据报道,31例IFN所致的肺炎中,有20例合并服用了小柴胡汤,2例并用了柴苓汤^[9]。调查表明,慢性肝炎或肝硬化患者单独应用小柴胡汤引起肺炎的发生率是0.7%,单独应用干扰素为0.5%,而小柴胡汤与干扰素合用的发生率为4.0%^[10]。目前,已知干扰素能够引起中性粒细胞的肺内积聚,积聚的中性粒细胞可被一些细胞因子(如TNF- α 和IL-1 β)激活,活化的中性粒细胞是肺纤维化的重要介质。单独注射干扰素可显著提高肺白细胞过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的活性,单独应用小柴胡汤虽不改变肺MPO的含量,但与干扰素联用则显著提高肺MPO含量,尤其是小柴胡汤预处理后再注射干扰素, MPO升高更为显著。另外,小柴胡汤还可增加粒细胞激活因子TNF- α 的产生。因此,推测小柴胡汤单独应用可能并不损伤肺组织,但它可以加强干扰素的副作用。当机体受到一些抗原刺激时,小柴胡汤可能过度刺激中性粒细胞,激活的中性粒细胞释放粒细胞弹性蛋白酶和氧自由基损伤肺组织,而纤维母细胞修复损伤的组织就增加了肺纤维化的危险^[11]。

4 防治措施

小柴胡汤诱导的间质性肺炎通常是有条件的,如患者年老体衰、正气本虚、较长时间用药、不按辨证使用,以及与干扰素合用等。应避免上述因素。急性间质性肺炎是一种有潜在可能逆转的急性肺损伤,早期诊断和治疗能降低死亡率。以前对小柴胡汤引起的间质性肺炎认识不足,容易误诊,使一些患者失去最佳治疗时机。在患者应用小柴胡汤治疗过程中(尤其有慢性肝病的中老年患者长期服用小柴胡汤时),若出现发热、干咳、呼吸困难等感冒症状,应高度怀疑为小柴胡汤引起的间质性肺炎,立即停止使用小柴胡汤,并进行胸部X线检查确认;重症患者应及时给予类固醇冲击疗法,对严重呼吸困难者立即气管切开、吸氧。

5 结语

5.1 辨证用方的重要性

小柴胡汤在我国的应用已有几千年的历史,未见有引起间质性肺炎的报道。而在日本常作为专门治疗肝病的成药在市场上出售,不加辨证地使用。这种完全脱离中医理论而唯病投药的模式化用药是导致小柴胡汤毒副作用的重要原因。按照中医学理论,小柴胡汤是为少阳病证而设的方剂,只适用于肝病中表现为少阳病证的患者,并非肝病专药。

5.2 个体化治疗中方剂加减应用的必要性

从方证的高度相关性来看,一个中药复方适用的病证是有限的,而且还要随个体及病情的变化不同而要灵活加减变化,否则就失去了中药方剂减毒增效的优势。如不随证加减变化,长期使用一个固定方,有可能对机体的免疫和代谢机能产生不良影响,并降低机体的应激能力,改变机体平衡状态,从而降低对药物的耐受性。

5.3 中西药合用的安全性问题

由小柴胡汤和干扰素合用增加间质性肺炎的发病率,引发我们对中西药合用安全性的思考。目前,中西药合用较为普遍,其中不少缺乏安全用药经验;而且已经发现不少药物可诱导肝药酶的活性,影响其他药物作用的时间和药理活性。

5.4 应加强对中药及复方毒副作用的观察和报告

从日本对小柴胡汤诱发间质性肺炎的认识、关注、重视过程来看,只有充分认识到中药潜在的副作用,才可能及时发现中毒病例。目前国内对中药副作用报道不多可能与对中药副作用的认识和监测强度不够有关。为保证中药使用的安全,医药工作者应重视对药物不良反应的观察,医疗卫生部门应建立中药毒副作用的报告制度,做到及时发现和及时报告。

参考文献

- 1 筑山邦规,田坂佳千,中岛正光,等.小柴胡汤による药剂性肺炎の1例.日本胸部疾患学会杂志,1989,27(12):1556
- 2 村田朗,工藤翔二.注目される间质性肺疾患と治疗の实际-药物性肺炎.日本内科学杂志,1994,83(5):768
- 3 Tomioka H, Hashimoto K, Ohnishi H, et al. An autopsy case of interstitial pneumonia probably induced by Sho-saiko-to. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 1999, 37(12):1013
- 4 Sato A, Toyoshima M, Kondo A, et al. Pneumonitis induced by the herbal medicine Sho-saiko-to in Japan. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1997, 35(4):391
- 5 Wada Y, Kubo M. Acute lymphoblastic leukemia complicated by type C hepatitis during treatment and further by acute interstitial pneumonia due to sho-saiko-to in 7-year-old. Arerugi, 1997, 46(11):1148
- 6 Nakajima M, Manabe T, Mitekura H, et al. Levels of serum KL-6 in a patient with drug-induced pneumonitis. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1997, 35(7):813
- 7 蒙一纯,丁霞,贲长恩,等.从肝损伤与修复机制探讨小柴胡汤副作用.北京中医药大学学报,2001,24(1):39
- 8 Ohtake N, Suzuki R, Daikuhara H, et al. Modulation of lung local immune responses by oral administration of a herbal medicine. Int J Immunopharmacol, 2000, 22(6):419
- 9 厚生省药局.インターフェン- α 制剂及び小柴胡汤と间质性肺炎.日本东洋医学杂志,1994,45:173
- 10 Nakagawa A, Yamaguchi T, Takao T, et al. Five cases of drug-induced pneumonitis due to Sho-saiko-to or interferon-alpha or both. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995, 33(12):1361
- 11 Murakami K, Okajima K, Sakata K, et al. A possible mechanism of interstitial pneumonia during interferon therapy with sho-saiko-to. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi, 1995, 33(4):389

(收稿日期:2002-03-01)