

中藥實證醫學案例

台北市藥師公會 中藥發展委員會

主委 林堃成

中草藥運用現況

- 每個中醫師的配方都或多或少有所不同 - 「偏方」醫學？
- 一邊進行臨床試驗，另一方面卻又以「舊瓶裝新酒」的方式，以「食品」名義上架販賣。
- 中草藥的複雜性及不確定性：土壤化學，濕度，甚至是植物收割的日期都會影響其指標成份

華陽複方

天仙液

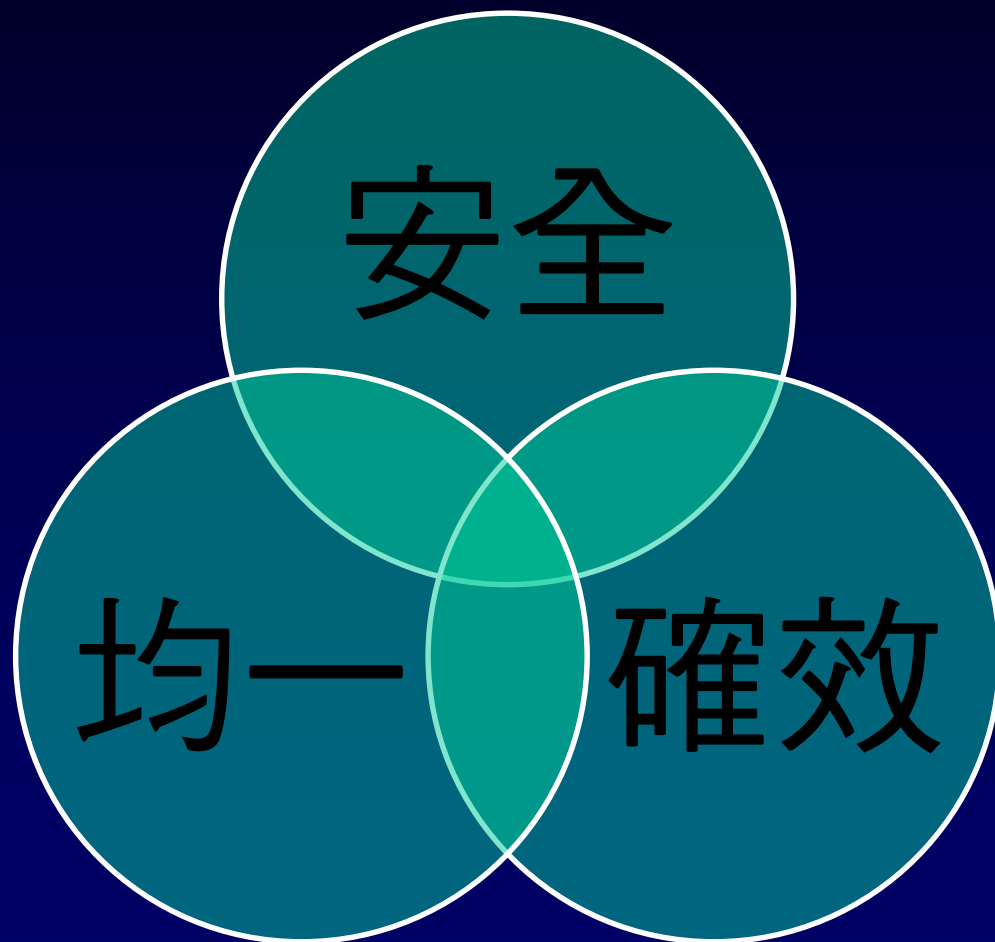
龜鹿二仙

轉大人..... 確切療效？劑量？安全性？

中藥應用研究應鼓勵

但 不宜過度渲染或誇大！

藥品核心價值



The Registration Requirements of New TCM Drugs

- 中藥新藥查驗登記須知
 - Published on June 29,1998;
 - revised October 20,1999
- 植物抽取新藥臨床試驗基準
 - Published on March 21,2000

中藥新藥

- 中藥新藥臨床試驗基準。
 - 中藥新藥係指不包含業經高度純化，或經化學合成或修飾之下列各款藥品：
 - （一）典籍記載之傳統中藥。
 - （二）民間使用或其他國家使用之草藥，經傳統或現代抽提方法獲得之藥品。
 - 符合中藥新藥定義，須檢附國內臨床試驗報告及中央主管機關公告規定之技術性資料-先完成臨床試驗。

美國FDA通過之植物新藥

藥物名稱	核准日期	申請商	劑型	主要成分來源	適應症
Veregen	2006/10	MediGene (德國)	藥膏	Kunecatechins (綠茶萃取之 混合物)	治療人類乳突病毒 (Human Papilloma Virus, HPV) 所引起之 生殖器疣
Fulyzaq	2012/12	Salix Pharmaceuti cals (美國)	錠劑	Crofelemer (巴豆屬植物 Croton lechleri 汁液萃取物)	用於緩解 HIV/AIDS患者接 受抗反轉錄病毒 (ART) 療法時出 現的非感染性腹 瀉症狀

自行研發新藥在臺獲准上市 (植物相關)

新藥類別	許可年度	產品名	公司	適應症
中藥新藥	2005/06	壽美降脂一號	彥臣	治療高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症
植物新藥	2010/04	血寶	懷特	治療癌症病情進展所併發且無法恢復的中重度疲憊症
中藥新藥	2011/12	化療漾	中天	改善癌症病患因化療所造成之疲倦感、食慾減低 (OTC上市)
植物新藥	2013/03	賀必容	中天	治療缺鐵性貧血

中藥新藥

- 壽美降脂一號（衛署藥製047152）
 - －效能：消食活血，健脾燥胃。
 - －適應症：高膽固醇血症，高三酸甘油脂血症。
 - －成分：特選紅麴 600 mg
- 中天生技化療漾內服液（衛署成製015926）
 - －適應症：改善化學藥物治療之癌症病患的疲勞及食慾不振。
 - －成分：有機大豆2.7公克之發酵液



中藥紅麴

- 壽美降脂一號 (LipoCol Forte Capsules)
 - 衛署藥製047152 (依本署88年10月20日衛署中會字第88057924號公告核定為新藥)
 - 效能：消食活血，健脾燥胃。
 - 適應症：高膽固醇血症，高三酸甘油脂血症。
 - 成分：紅麴 600 mg



中醫藥實證醫學

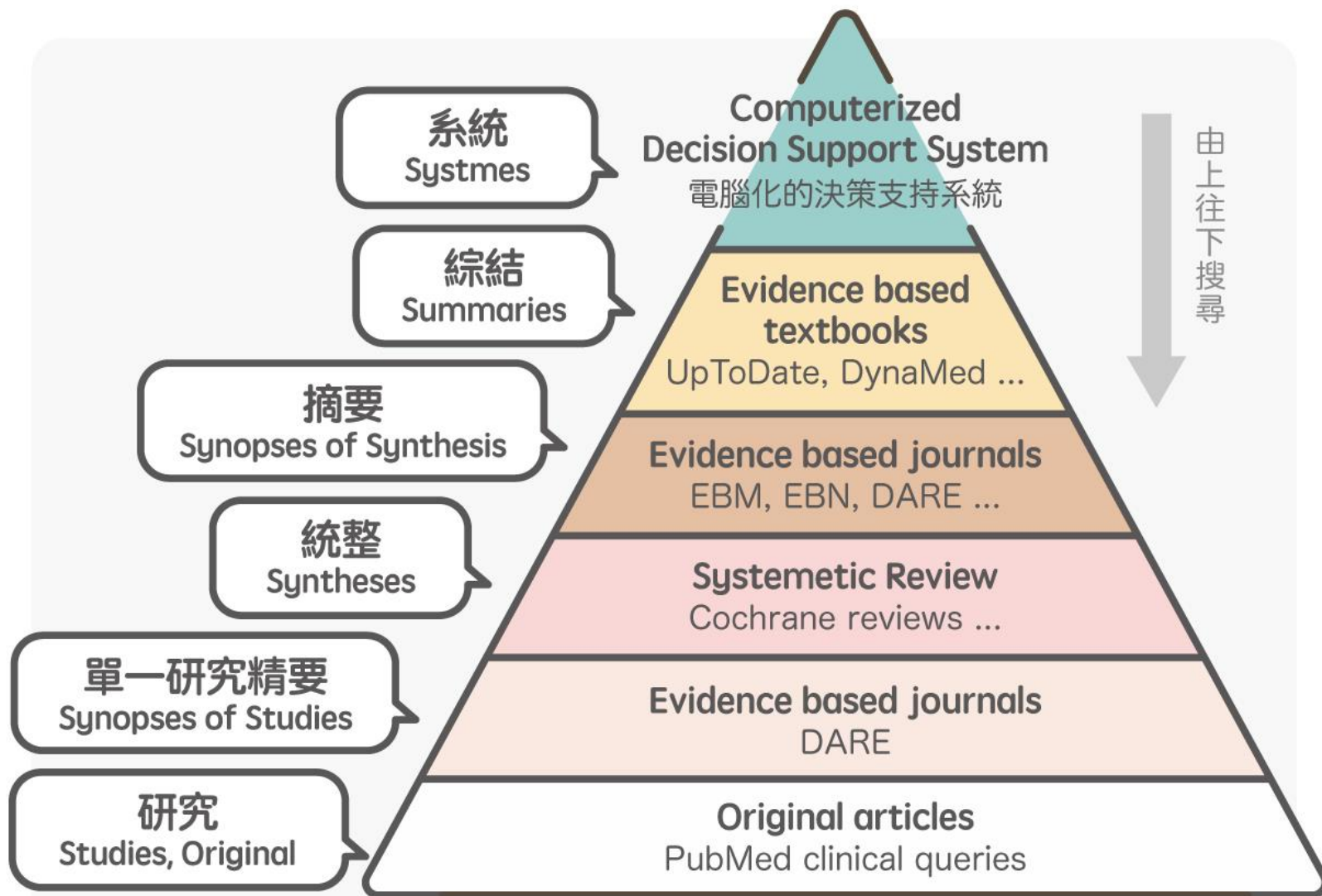
- 唸paper要幹嘛？中藥Paper又不多，中醫藥實證有什麼用？
- 運用科學證據，解決臨床問題
 - 藉由分析臨床問題，搜尋適當研究，以及評讀研究結果，
- 讓用藥更精準，治療更有效

使用紅麴治療高血脂 實證醫學案例

Evidence-based Medicine
Hyperlipidemia in Traditional
Chinese Medicine (Red Yeast rice)

應用實證醫學的步驟

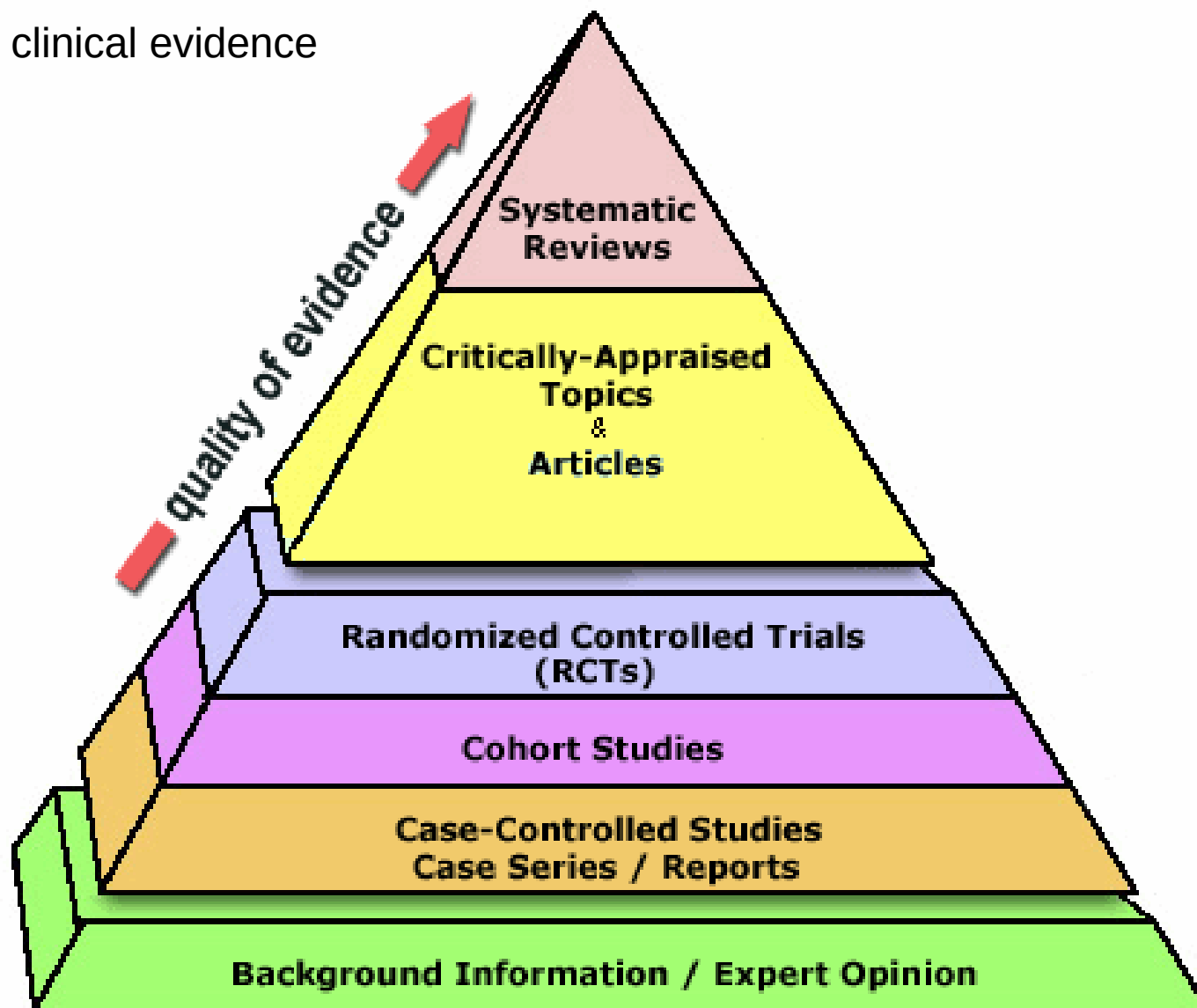
- 建構問題 Frame Question
- 發現證據 Find Evidence
- 評估證據 Evaluate it
- 整合證據 Integrate it
- 應用證據 Apply it



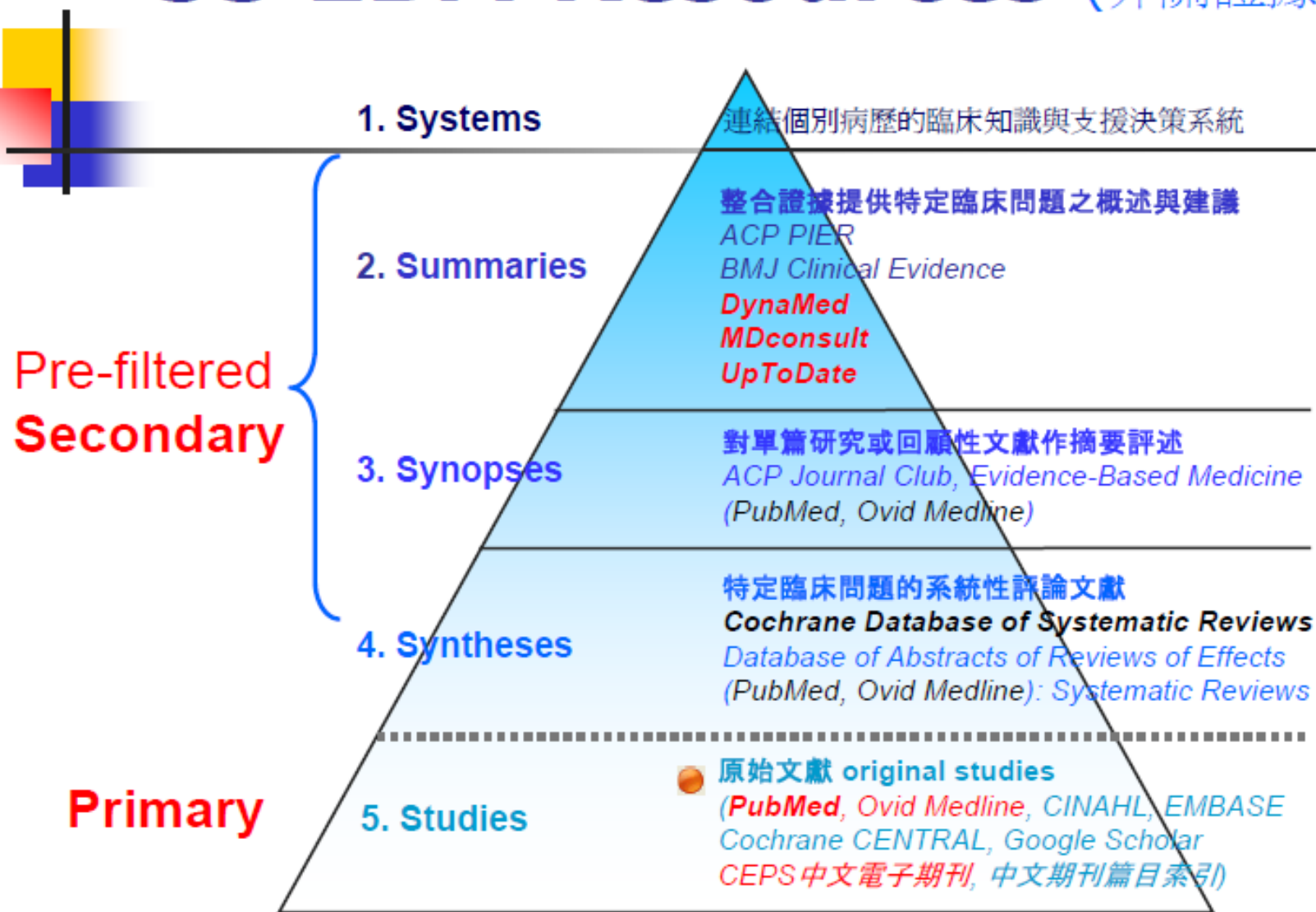
實證醫學金字塔

DiCenso A, Haynes, RB. ACP J Club. 2009; 151: JC3-2.

Levels of clinical evidence



5S EBM Resources (非關證據強弱!)



Model from: Haynes, R. B. (2006). Of studies, syntheses, synopsis, summaries, and systems: the "5S" evolution of information services for evidence-based health care decisions. ACP Journal Club, 145(3), A8.

Oxford Center for Evidence-based Medicine

Levels of Evidence (May 2001)

Level	Therapy
1a	系統性回顧 Systematic review (分析數個隨機臨床對照試驗, 其結果均類似)
1b	設計良好, 結果精確 之隨機臨床對照試驗
1c	All or none
2a	系統性回顧 (分析數個世代研究, 其結果均類似)
2b	世代研究 Cohort study; 設計粗糙之隨機臨床對照試驗
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3a	系統性回顧 (分析數個病例-對照研究, 其結果均類似)
3b	病例 - 對照研究 Case-control study
4	某家醫院的十年經驗; 設計不良之世代研究 及病例 - 對照研究
5	未經考證之專家個人意見, 基礎研究, 細胞實驗, 生理實驗, 動物實驗...的結果

證據的強度

Strength of Recommendation

- A : Good evidence to support for use.
- B : Moderate evidence to support for use.
- C : Poor evidence to support for use .
- D : Moderate evidence to support against use .
- E : Good evidence to support against use .

近代發現

- 近代藥理研究亦發現，紅麴的二次代謝產物具多項有益於人體的藥理活性。
- 於是近幾年，市面上紛紛推出標榜具有保健功效的紅麴產品

紅麴二次代謝產物及藥理作用

二次代謝物	藥理作用
紅色素：monascorubramine、rubropunctamine 橙色素：monascorubrin、rubropunctatin 黃色素： <u>ankaflavin</u> 、 <u>monascin</u> 、xanthomonascin A	食用色素
Monascidin A（麴霉毒素）	防腐抗菌
Monacolin J, K, L, M, X	膽固醇合成抑制
GABA	穩定血壓
Dimerumic acid, Flavonoid	抗氧化

紅麴 膽固醇合成抑制

- 紅麴菌培養液分離出的monacolin K成分具有膽固醇合成抑制作用。而monacolin K與Merck藥廠自Aspergillus terreus二次代謝產物分離出的lovastatin具有相同化學結構與作用機轉，具有抑制HMG-CoA reductase的活性。目前自紅麴分離出的多種monacolin成分中，以monacolin K效果最佳。
- Monacolin K、Mevinolin、Lovastatin均為相同物質，只是在來源與製程上有所不同。
- 目前已發展出Mevacor (lovastatin)，Zocor(simvastatin)，Mevalotin (pravastatin)，Lipitor(Atorvastatin)，Crestor(rosuvastatin)等Statin類藥物。

紅麴產品規範

- 由於紅麴的保健功效成分與citrinin的含量會因為菌株、發酵方法、培養環境而有所不同。故衛生署自96年底開始實施的「紅麴健康食品規格標準」即明定：
 - 產品所使用的菌株必須為可供食品原料的菌種，並應備有菌種鑑定報告。
 - 於規格與成分方面，亦應符合每日攝取量所含之monacolin K至少應達4.8 mg，但不得超過15 mg
 - 而citrinin含量濃度則應低於2ppm的規範。



- 唯一能有效提升好的膽固醇
- 【娘家大紅麴】 娘家大紅麴30粒
- 品號：4641836
- 唯一不含Monacolin K
- 榮獲美國FDA
- 授予新膳食成分同意上市
- 【娘家大紅麴】 30粒x1 入組 2,580 元

EBM

- 第一級隨機對照試驗 (Randomized Controlled Trial, RCT)是目前證據力最高，最能減少各種實驗偏差的研究方法，通常還會加上雙盲設計，讓受試者與試驗者都不知道進行何種治療，可以進一步的減少安慰劑效應，達到最準確的研究效果。
- 綜合多個隨機對照試驗的系統性回顧分析，更可以減少個別研究的偏差，了解治療的真實成效。中醫實證研究雖然起步較晚，目前也有些隨機雙盲對照試驗在進行，以驗證中藥療效並形成臨床共識。

- 雖然大家都知道大型隨機對照試驗很好、很準確。但現實世界中並不是所有的問題都可以用這種方式研
 - 這類研究需要耗費巨大資源與人力，並非一般研究機構可以執行，通常只用於驗證已經被其他研究證實有效的治療，如果每種都要作一次大型隨機雙盲試驗，任何研究機構都無法承擔如此巨大的消耗。
 - 顧及研究倫理，安全性的研究極少能用隨機雙盲對照試驗研究，畢竟我們不可能讓受試者服用可能會造成傷害的藥品，只為了達成研究目的，研究倫理審查也不會允許這種研究進行。

- 第二級世代追蹤研究 (Cohort Study) 是受試者依照治療或疾病分為兩組後，經過一段時間的追蹤看結果是否有差距，可以評估長期的治療成效、或是服藥後長期的副作用與風險，同時也可以作為篩選的方法，通過此研究證實有效的方藥才值得投入大量資源作第一級的隨機對照試驗。

EBM

- 【Key words】

Red yeast rice; Xuezhikang capsules;
Dyslipidemia; Atherosclerotic;
Cardiovascular diseases

Format: Abstract

Send to

See 1 citation found by title matching your search:

J Clin Lipidol. 2014 Nov-Dec;8(6):568-75. doi: 10.1016/j.jacl.2014.09.002. Epub 2014 Sep 16.

Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled study.

Moriarty PM¹, Roth EM², Karns A³, Ye P⁴, Zhao SP⁵, Liao Y⁶, Capuzzi DM⁷, Bays HE⁸, Zhang F⁹, Liu S¹⁰, Reichman AJ¹¹, Brusco OA¹², Lu G¹³, Lerman S¹⁴, Duan Z¹⁵, Guo S¹⁵, Liu PL¹⁵, Zhao J¹⁵, Zhang Y¹⁵, Li S¹⁶.

Author information

- 1 Department of Medicine, University of Kansas, Kansas City, KS, USA.
- 2 Sterling Research Group, Ltd, Cincinnati, OH, USA.
- 3 Karns Medical Corporation, Los Angeles, CA, USA.
- 4 Chinese PLA General Hospital, Beijing, China.
- 5 The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, China.
- 6 Wuhan Union Hospital, Wuhan, Hubei, China.
- 7 Thomas Jefferson University, Haverford, PA, USA.
- 8 L-MARC Research Center, Louisville, KY, USA.
- 9 Jiangsu Province Hospital, Nanjing, Jiangsu, China.
- 10 Shanghai First People's Hospital, Shanghai, China.
- 11 Clinical Trial Network, Houston, TX, USA.
- 12 Texas A&M School of Medicine, Corpus Christi, TX, USA.
- 13 Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, China.
- 14 Memorial Regional Hospital, Hollywood, FL, USA.
- 15 Beijing Peking University WBL Biotech Co. Ltd. (WPU), Luye Pharma Group, Beijing, China.
- 16 Luye America Pharmaceuticals, Ltd., Luye Pharma Group, Princeton, NJ, USA. Electronic address: simonli@luce.cn.

Abstract

BACKGROUND: Xuezhikang (XZK) is an extract of fermented red yeast rice that has lipid-lowering properties.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of XZK on lipids in subjects with dyslipidemia but no coronary heart disease.

Full text links



Save items

Add to Favorites

Similar articles

Evaluation of efficacy and safety of pitavastatin and niacin in patients with dyslipidemia [Vasc Health Risk Manag.]

Effect of Xuezhikang, an extract of fermented red yeast rice, on coronary artery disease [Chin Med J (Engl Ed)]

Effects of withdrawal of Xuezhikang on lipid metabolism in patients with hyperlipidemia [Cardiovasc Med (Lond Engl)]

Review Pitavastatin: novel effects on lipid metabolism and cardiovascular parameters. [Atherosclerosis]

Review Pitavastatin: clinical effects and safety in the LIVES Study. [Atherosclerosis]

Cited by 10 PubMed Central

Association of atorvastatin with hepatotoxicity: a pilot study [Ther Clin Exp Med]

Review Quality and Authenticity of Functional Red Yeast Rice: A Review [J Agric Food Chem]

血脂康（胶囊）临床应用中国专家共识 （2017修订版）

中华内科杂志2018 年2月第57 卷第2期Chin J Intern Med ,
February 2018, Vol. 57, No. 2

中国老年学和老年医学学会心脑血管病专业委员会
血脂康（胶囊）临床应用中国专家共识组

- 血脂康由粳米接种特殊红曲菌，采用现代生物制药工艺发酵、精制而成。主要成分为无晶型结构的洛伐他汀等13种同系物，含有8%的不饱和脂肪酸、甾醇和少量黄酮类物质等[4]。每粒血脂康胶囊中洛伐他汀含量为2.5 mg，日治疗剂量（1 200 mg）中含有10 mg洛伐他汀，主要抑制内源性胆固醇合成，可抑制甘油三酯（TG）合成。

Chinese expert consensus on the use of Xuezhikang (2017 revised edition)

- Xuezhikang, a Chinese traditional medicine, contains natural statin and is effective on dyslipidemia by inhibiting cholesterol synthesis. Xuezhikang therapy for 8 weeks in patients with hyperlipidemia reduced total cholesterol (TC) by 23%, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) by 28.5% and triglyceride (TG) by 36.5%, and increased high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 19.6%, respectively. Data from China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS) showed that treatment with Xuezhikang lowered the risks of major coronary events, death from coronary heart disease, and all cause death in patients with myocardial infarction, indicating that Xuezhikang can be used in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.

血脂康可作为中等强度的调脂治疗药物

- 对血脂康临床应用的推荐如下：

(一) 适应证

1. ASCVD的二级预防。
 2. ASCVD 的一级预防（ASCVD 危险评估见图1）。
 3. 轻、中度胆固醇升高。
 4. 胆固醇升高为主的混合性血脂异常。
 5. 其他他汀类药物不能耐受或引起肝酶和肌酶升高的血脂异常
- 若单用血脂康治疗不达标，可更换为其他他汀类药物或联合使用依折麦布。

血脂康可作为中等强度的调脂治疗药物

(二) 用法用量

1. 每次2粒(600 mg)，每日2次，餐后服用。
2. 建议长期服用，如无特殊理由不应停药。

(三) 禁忌证

活动性肝病、不明原因转氨酶持续升高、肝酶升高超过3倍正常上限、失代偿性肝硬化、急性肝衰竭[24]；妊娠及哺乳期；对血脂康过敏者。

(四) 监测

服药期间监测患者有无消化道不适、肌肉疼痛和乏力症状。建议首次服用血脂康4~8周后复查肝功能及肌酶，若肝功能及肌酶正常可6~12个月复查。ALT和/或门冬氨酸转氨酶（AST）升高>正常值上限3倍、合并总胆红素升高时应减量或停药。CPK升高>正常值上限5倍时，应减少血脂康剂量或停药观察。

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Eur J Endocrinol](#). 2005 Nov;153(5):679-86.

Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia.

[Lin CC](#)¹, [Li TC](#), [Lai MM](#).

Author information

1 Department of Family Medicine, China Medical University Hospital, Taichung 40447, Taiwan.

Abstract

OBJECTIVE: The purpose of this study was to assess the lipid-lowering effect of *Monascus purpureus* Went rice on serum lipids in patients with hyperlipidemia, and to assess its safety by reporting adverse events and clinical laboratory measurements.

DESIGN AND METHODS: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled study. In all, 79 patients (aged 23-65 years) with a mean baseline low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level of 5.28 mmol/l (203.9 mg/dl) received a twice daily dose of placebo or *Monascus purpureus* Went rice (600 mg) for 8 weeks.

RESULTS: At week 8, *Monascus purpureus* Went rice therapy reduced LDL-C by 27.7%, total cholesterol by 21.5%, triglycerides by 15.8% and apolipoprotein B by 26.0%. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels were increased by 0.9 and 3.4% respectively (not significant). No patient in the *Monascus purpureus* Went rice treatment group had an alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) or creatine phosphokinase (CPK) measurement that was > or = 3 times the upper limit of normal at week 4 and week 8.

CONCLUSION: *Monascus purpureus* Went rice significantly reduced LDL-C, total cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B levels, and was well tolerated in patients with hyperlipidemia. However, this study only provides data from an 8-week trial and long-term safety and efficacy data are needed.

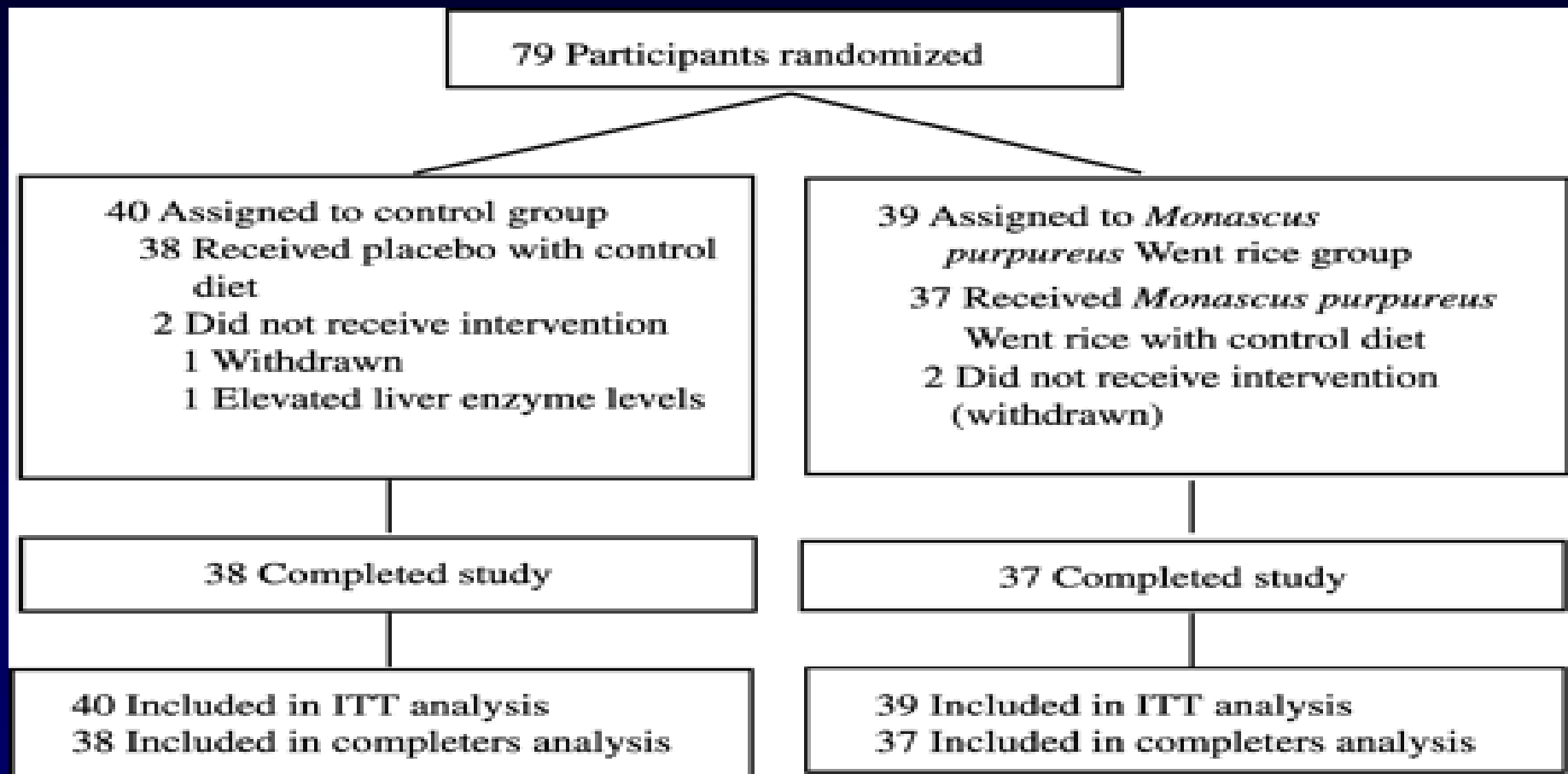
紫紅菌株紅麴對高血脂病人 血脂之影響

- 執行期間：90年12月25日至92年01月16日
- 執行機構：林正介、高尚德、賴明美、李彩娟，
中國醫藥大學附設醫院
- 試驗規範：藥品優良臨床試驗規範 (GCP Guideline)
- 試驗方法：雙盲，隨機，安慰劑對照
- 試驗等級：新藥三期人體臨床試驗（署核）
- 刊登：*Eur.J Endocrinology.2005 Nov;153(5):679-86.*
Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice
in subjects with hyperlipidemia

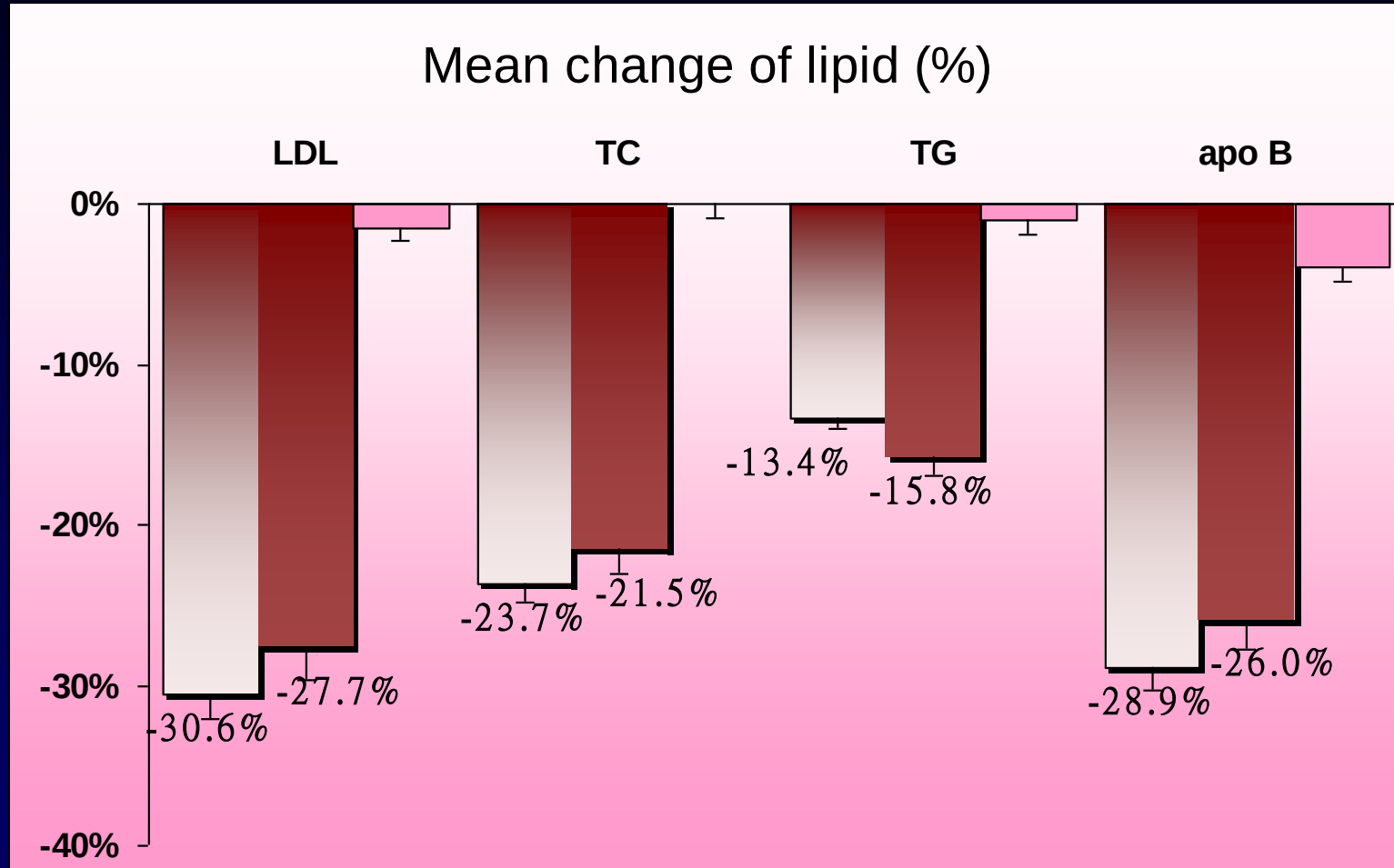
實驗設計

	中藥紅麴膠囊	安慰劑
劑型	膠囊	膠囊
給藥方式	口服	口服
劑量	600 mg	600 mg
服用模式*	一次一顆 每天二次	一次一顆 每天二次
*: 早晚飯後30分鐘，持續8周		

Flow of patients through the trial



臨床試驗結果



- Treatment 4 wks ■ Treatment 8 wks ■ placebo

療效比較

Table 7 Percent Change in LDL-C From Baseline to Week 6 (LS Mean*) by Treatment Group (sample sizes ranging from 156–167 patients per group)

	Treatment Daily Dose			
Treatment	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
CRESTOR	-46 [†]	-52 [‡]	-55 [§]	---
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	---

From the FDA
approved
label for
Crestor

LipoCol: -30.6

Format: Abstract ▾

Send to ▾

[Eur J Cardiovasc Prev Rehabil](#). 2007 Jun;14(3):438-40.

Efficacy of *Monascus purpureus* Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients.

[Huang CF](#)¹, [Li TC](#), [Lin CC](#), [Liu CS](#), [Shih HC](#), [Lai MM](#).

Author information

1 Department of Family Medicine, China Medical University Hospital, Taichung, Taiwan, Republic of China.

Abstract

BACKGROUND: Several lipid ratios may be predictors of coronary artery disease risk. We assessed the efficacy of *Monascus purpureus* Went rice (red yeast rice) on lowering lipid ratios.

METHOD AND RESULTS: We evaluated 79 hypercholesterolemic patients (aged 23-65 years) who received a twice-daily dose of either red yeast rice or a placebo at 600 mg for 8 weeks. The 8-week treatment with red yeast rice showed significantly greater reduction than the placebo treatment in low-density lipoprotein cholesterol levels, total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratios.

CONCLUSIONS: Red yeast rice can reduce lipid ratios in hypercholesterolemic patients.

PMID: 17568245 DOI: [10.1097/HJR.0b013e32801da137](#)

[Indexed for MEDLINE]



Publication type, MeSH terms, Substances



LinkOut - more resources



Efficacy of Monascus purpureus Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients

- 題目：評估發酵紅麴梗米對高血脂症病患降低血脂肪變化率的療效
- 摘要
 - 血脂肪變化率都被認為可能是引起冠狀動脈疾病的危險因子，接受紅麴組的治療，在第8週很明顯地比接受安慰劑組的大大降低了
 - 低密度脂蛋白膽固醇
 - 總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇 (TC/HDL-C) 比值
 - 低密度脂蛋白膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C/HDL-C) 比值
 - apoB/apoA-1比值
- 結論：「中藥紅麴膠囊」可以降低高血脂症病患血脂肪的變化率
- 刊登：
 - European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2007 Jun;14(3):438-40.
 - 作者：黃千芳，李采娟，林正介，劉秋松，施泓彰，賴明美。

生體可用率試驗

- 在健康對象,以 600mg 中藥紅膠囊,比較 20 mg Mevacor® (Lovastatin Tablet) 及其活性物 (β -hydroxy acid form) 之生體可用率試驗
- 執行機構：劉興璟,汪佑襄 市立萬芳醫院，台北醫學大學
- 結果
- $T_{\max} = 1.62 \pm 1.00 \text{ hour}$, $T_{1/2} = 2.22 \pm 0.94 \text{ hour}$, $C_{\max} = 6.999 \pm 4.667 \text{ ng/ml}$ for lovastatin from four LipoCol Forte® capsules
- $T_{\max} = 2.54 \pm 0.80 \text{ hour}$, $T_{1/2} = 2.21 \pm 0.74 \text{ hour}$, $C_{\max} = 30.504 \pm 11.385 \text{ ng/ml}$ for β -hydroxy acid of lovastatin from four LipoCol Forte® capsules
- 吸收速率 (absorption rate) - 降脂成分 (lovastatin) 或其活性化物 (β -hydroxy acid form), 「中藥紅麴膠囊」均快於西藥(Mevacor®)
- 吸收程度(absorption extent) - 降脂成分 (lovastatin) 或其活性化物 (β -hydroxy acid form), 「中藥紅麴膠囊」均高於西藥(Mevacor®)

中西藥物交互作用試驗

- 題目：觀察「壽美降脂一號膠囊」併用單一劑量Nifedipine的藥物動力學變化。
- 執行機構：蘇裕謀,汪佑襄M.D., 市立萬芳醫院，台北醫學大學
- 結果
 - 二組的藥物動力學參數(PK parameter)並無明顯差異
 - 試驗中未發現不良事件。
 - 未發現任何生理監測指標問題(血壓，心跳，速率體溫)
- 結論
 - 「中藥紅麴膠囊」併服 nifedipine，應無藥物交互作用的可能性。
 - 服用「中藥紅麴膠囊」後，lovstatin 和其 β -hydroxy acid的相關生體可用率增強應非抑制 CYP3A4 活性，而應是其天然組成成分協同作用影響。

藥物動力學研究

NSC 99-3114-B-002-001

- Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products
 - International Journal of Pharmaceutics 444 (2013) 18– 24
 - 陳佳豪，林君榮等 – 國立台灣大學醫學院藥理所

◆ Summary

- 投予「中藥紅麴膠囊」所得活性成份 -hydroxy acid of Lovastatin達最高血中濃度時間比 Mevacor 短。
- 此點應與劑型有關， Lovastatin為晶型，而「中藥紅麴膠囊」為fermentation 的產物，其晶型應屬 amorphous (無固定晶格)，溶離速度應較快。因此，使得 LipoCol Forte活性成份 -hydroxy acid of Lovastatin達最高血中濃度時間比 Mevacor短。
- 「中藥紅麴膠囊」活性成份-hydroxy acid of Lovastatin 的半衰期 亦比Mevacor 短。
- 此點應來自 Lovastatin 為一難溶性藥物，因此，投予Mevacor 後，因崩散後的粒子大小不一，相對地溶解速度亦不會一致；故隨著胃排空及腸道蠕動，Lovastatin 的吸收會呈現多重吸收峰(multiple absorption site)的現象。因此，估算投予 Mevacor 後，所得 -hydroxy acid of Lovastatin半衰期有較長的現象。

藥物動力學研究

NSC 99-3114-B-002-001

- Interaction between Red Yeast Rice and CYP450 Enzymes/P-Glycoprotein and Its Implication for the Clinical Pharmacokinetics of Lovastatin (紅麴內含Lovastatin與CYP450,PG交互作用研究)

陳佳豪·林君榮等 – 國立台灣大學醫學院藥理所

- Hindawi Publishing Corporation/Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine/Volume 2012, Article ID 127043, 10 pages/doi:10.1155/2012/127043

- ◆ Summary

- Although extracts of RYR products are more effective than pure lovastatin in inhibiting the activities of CYP450 enzymes and P-gp in vitro, the use of RYR products may not have significant effects on the pharmacokinetics of concomitant medications in vivo. (對生體內CYP450·無合併用藥效應)
- The concomitant use of RYR products with gemfibrozil should be cautious given that gemfibrozil may increase the plasma concentrations of lovastatin acid. (注意Lopid併用)

Red Yeast Rice for a patient with olanzapine-induced dyslipidemia: a test-and-retest case report

- 題目：
「壽美降脂一號」可治療抗精神分裂藥引起的高血脂症與肝損傷的副作用
- 摘要：
Report on a patient with schizophrenia with olanzapine-induced dyslipidemia, whose lipid profile responded well to Red Yeast Rice treatment in a test-and-retest treatment trial.
- 結論：
Red Yeast Rice might be a safe alternative in the treatment of patients with antipsychotics-induced dyslipidemia.
- 刊登：
Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2008/03 蘇冠賓，張永賢等。

「壽美降脂一號」

治療抗精神分裂藥引起的高血脂症與肝損傷

TC mg/dL	TG mg/dL	HDL mg/dL	LDL mg/dL	ALT Iu/L	AST Iu/L
217	241	30.5	129.6	40	29
↓ olanzapine x 3 months					
211	414	25.7	101	100	46
↓ 6 months					
208	324	27.7	129.5		
↓ 4 wks LipCol Forte 1200mg/day					
146	161	24	94.3	64	35
↓ stop for 5 wks					
193	338	27	134.7	45	28
↓ 4wks LipoCol Forte					
159	207	23.6	97.6	normal	normal

紅麴加上益生菌對降血脂作用之評估

- 機構：中山醫學大學附設醫院中藥臨床試驗中心
- 計畫來源：CCMP97-RD-043
- 藥物：「壽美降脂一號膠囊」，*Lactobacillus casei*
- 結果：兩組未達統計上差異
 - LDL：治療組降低 33.9 ± 26.7 mg/dl, 控制組降低 38.1 ± 30.6 mg/dl.
 - TC：治療組降低 46.6 ± 31.1 mg/dl, 控制組降低 44.5 ± 27.5 mg/dl.
- 結論：
 - 「中藥紅麴膠囊」可有效降低總膽固醇及低密度脂蛋白，但加上益生菌 (*Lactobacillus casei*) 並無加成作用。

紅麴併用乳酸菌對高血脂患者之 生化指標評估

- 機構：中山醫學大學附設醫院中藥臨床試驗中心
- 計畫來源：CCMP99-RD-102
- 目的：
 - 探討紅麴在血脂異常與血脂正常的患者以紅麴治療後，對血漿中生化指標的影響，包含Fibrinogen、platelet aggregation function test、Homocysteine、Adiponectin濃度、發炎指數hs-CRP、免疫反應(TNF- α)、Leptin濃度及骨代謝生化指標之相關性。
- 結論：
 - 未能看出Lactobacillus casei對生化指標的影響，但有發現原發性高血脂患者的生化指標於試驗期間均有顯著改變，但停止服藥後均回復到原有數值。
 - 加入益生菌，反而有抵銷紅麴抗血功能。

雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖 患者的療效評估

- 題目：雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖患者的療效評估
- 目的：評估紅麴對糖尿病合併肥胖患者在代謝症候群比率、血脂、胰島素抵抗和肥胖相關賀爾蒙的影響，同時建立台灣地區糖尿病患合併肥胖的證型分布。
- 主持人：許中華、陳怡如、劉佳祐、邱榮鵬
- 機構：臺北市立聯合醫院中醫院區，國立陽明大學傳統醫藥研究所
- 方法：隨機雙盲交叉對照實驗，評估指標包括(1)代謝症候群改善比率(3)抽血檢驗與糖尿病和肥胖相關的血液檢查 (2)身體質量指數、腰圍、腰臀比(4)病患生活品質，同時以肝腎功能、肌酸酶評估其安全性。希望透過此研究評估紅麴在糖尿病合併肥胖病患降低代謝症候群之比率及血脂、改善胰島素抵抗的療效
- 藥物：
 - A組：先給予壽美降脂一號膠囊600mg，每日早晚服用，共服用四周後，再給予安慰劑以同樣劑量及服法給予四周，共計八周。
 - B組：先給予安慰劑600mg，每日早晚服用四周，再給予壽美降脂一號膠囊600mg，以同樣劑量及服法再給予四周，共計八周。

收案之患者，符合年齡 20 歲至 65 歲，第二型糖尿病病患 > 半年，且接受穩定 (total daily dose 未變更 > 3 個月) 的血糖藥物治療且 BMI ≥ 27 ，男性腰圍 ≥ 90 公分，女性 ≥ 80 公分，符合納入排除條件 70 位

填寫：基本資料、肥胖中醫證型體質量表、MOS-SF12，WHOQOL

測量：身體質量指數 (BMI)、腰圍 (WC)、腰臀比 (Waist-Hip-Ratio, WHR)

抽血：AC sugar, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TG, Chol, insulin, leptin, ghrelin, adiponectin, apoB100、apoA1、glucagon like peptide-1(7-36)、HSCRP、肝腎功能 (ALT、AST、Cr)、CPK

隨機分組

A 組 (壽美降脂一號紅麴膠囊-安慰劑組) (35)

先給予紅麴膠囊 600mg，每日早晚服用，共服用四周後，抽血及填寫問卷並接受測量，再給予安慰劑以同樣劑量及服法給予四周，共計八周。

B 組 (安慰劑組-壽美降脂一號紅麴膠囊) (35)

先給予安慰劑 600mg，每日早晚服用四周後，抽血及填寫問卷並接受測量，再給予紅麴膠囊 600mg，以同樣劑量及服法再給予四周，共計八周。

measurments	stage	days	Group A n=29 mean (SD)	Group B n=27 mean (SD)	p-value
Fasting blood sugar , mg/dL	1	0	130.5(43.2)	144.9(57.2)	0.29
	2	-	136.2(45.1)	146.4(54.9)	0.45
	p-value for pair t-test		0.23	0.71	
	2	-	136.2(45.1)	146.4(54.9)	0.45
	3	-	128.0(30.9)	151.2(59.8)	0.08
p-value for pair t-test			0.09	0.32	
Total cholesterol, mg/dL	1	0	195.2(33.3)	187.1(33.8)	0.37
	2	-	167.7(24.8)	190.5(32.2)	0.004*
	p-value for pair t-test		<0.001**	0.35	
	2	-	167.7(24.8)	190.5(32.2)	0.004
	3	-	208.5(31.3)	164.9 (32.6)	<0.001**
p-value for pair t-test			<0.001**	<0.001**	
Triglyceride, mg/dL	1	0	170.2(74.2)	220.6(239.6)	0.29
	2	-	156.7(63.3)	247.3(346.6)	0.17
	p-value for pair t-test		0.17	0.32	
	2	-	156.7(63.3)	247.3(346.6)	0.17
	3	-	168.0(77.7)	188.9(206.0)	0.62
p-value for pair t-test			0.29	0.06	
High density lipoprotein, mg/dL	1	0	50.0(9.7)	45.9(15.0)	0.23
	2	-	51.0(8.2)	46.9(16.1)	0.24
	p-value for pair t-test		0.43	0.37	
	2	-	51.0(8.2)	46.9(16.1)	0.24
	3	-	52.5(10.4)	47.0(13.5)	0.10
p-value for pair t-test			0.47	0.92	
Low density lipoprotein, mg/dL	1	0	134.2(33.6)	123.6(29.2)	0.21
	2	-	107.8(26.3)	126.5(31.9)	0.02*
	p-value for pair t-test		<0.001**	0.43	
	2	-	107.8(26.3)	126.5(31.9)	0.02
	3	-	151.2(32.3)	106.8(30.4)	<0.001**
p-value for pair t-test			<0.001**	<0.001**	

雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖患者的療效評估

- 結論：因此在這個實驗中我們證實了
 - 紅麴製劑可顯著改善糖尿病合併肥胖患者的腰臀圍比、總膽固醇、三酸甘油脂、及低密度脂蛋白血中濃度，以降低他們發展為代謝症候群的機率，同時也達到保護心血管的作用。
 - 其機制可能一部分透過降低ghrelin濃度以及改善leptin resistance的作用；另一部分可能透過降低apo-B100的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。其詳細機轉仍尚待更大規模的臨床試驗結果加以佐證，並追蹤其停藥後的血糖血脂變化。
 - 經過紅麴治療後apo-A1的濃度有顯著的升高，而apo-B濃度有顯著的降低，因此可合理推測紅麴製劑一部份也透過降低apo-B100的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用。
 - 在副作用方面，目前治療高血脂的西醫藥物所產生的副作用如肝功能上升或肌肉發炎導致CPK上升屢屢發生，而在我們試驗當中，並無患者有產生顯著的不良藥物反應，在肝功能跟CPK也都在正常範圍內，
 - 從以上結果，我們也可確定紅麴製劑對於糖尿病和病肥胖患者來說是一個安全且有效降低血脂，保護心血管的替代藥物

雙盲隨機紅麴對糖尿病合併肥胖 患者的療效評估

- 血脂：服用紅麴一個月後顯著使得膽固醇、三酸甘油脂及低密度膽固醇降低，可證實紅麴也可透過降低低密度膽固醇，改善糖尿病患者的代謝症候群。
- 肥胖賀爾蒙：紅麴或許也可透過改善糖尿病患者的ghrelin濃度，以降低其發展為代謝症候群機率。
- 透過降低apo-B100的濃度來達到保護糖尿病患者血管病變的作用
- 副作用：試驗當中，並無患者有產生顯著的不良藥物反應，在肝功能跟CPK也都在正常範圍內
 - 西醫藥物常產生的副作用如肝功能上升或肌肉發炎導致CPK上升

消食活血治療6歲高血脂病童的 案例報告

- 吳瀚德陳柏霖黃紹源 高雄市立中醫醫院 建興中醫診所 慈恩中醫診所 2016.02.26
- 6歲高血脂確診病童，「壽美降脂一號」每日服用一顆，施以衛教控制，3個月後降至正常值，療效明確，無副作用產生。

	Cholesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
103/11/29	512	186	50	46	28	15
104/04/02	208	122	75	63	29	17
104/07/12	230	138	81	53	27	13
104/11/17	222	122	88	52	32	17

發酵紅麴膠囊於臨床上對於高膽固醇血症病患療效和副作用之評估

- 目的：以一南部醫學中心服用壽美降脂的高膽固醇血症病人為例，觀察每天服藥1#BID,且連續服用3個月，待藥物在體內濃度穩定後對總膽固醇、三酸甘油脂、低密度脂蛋白膽固醇和其副作用對於肝功能、CPK影響的觀察
- 方法：院內資料庫收集，研究目標為高膽固醇血症的患者(TC>200)，且曾於中醫部連續服用3個月壽美降脂1# BID的病人。服用藥物前和服用藥物3個月後，抽血做血脂的評估。並檢測肝功能、CPK來做為服藥後副作用的評估。當 $p<0.05$ 時表示有顯著差異。
- 結論：在此研究中，高膽固醇血症患者在服用壽美降脂1# BID，三個月後總膽固醇(232.1 ± 28.82 to 204.25 ± 25.56)和低密度脂蛋白膽固醇(142.56 ± 28.84 to 122.18 ± 26.38)的下降達統計學的意義($P<0.0001$)；GOT、GPT和CPK有些微上升的趨勢但未達統計學差異。

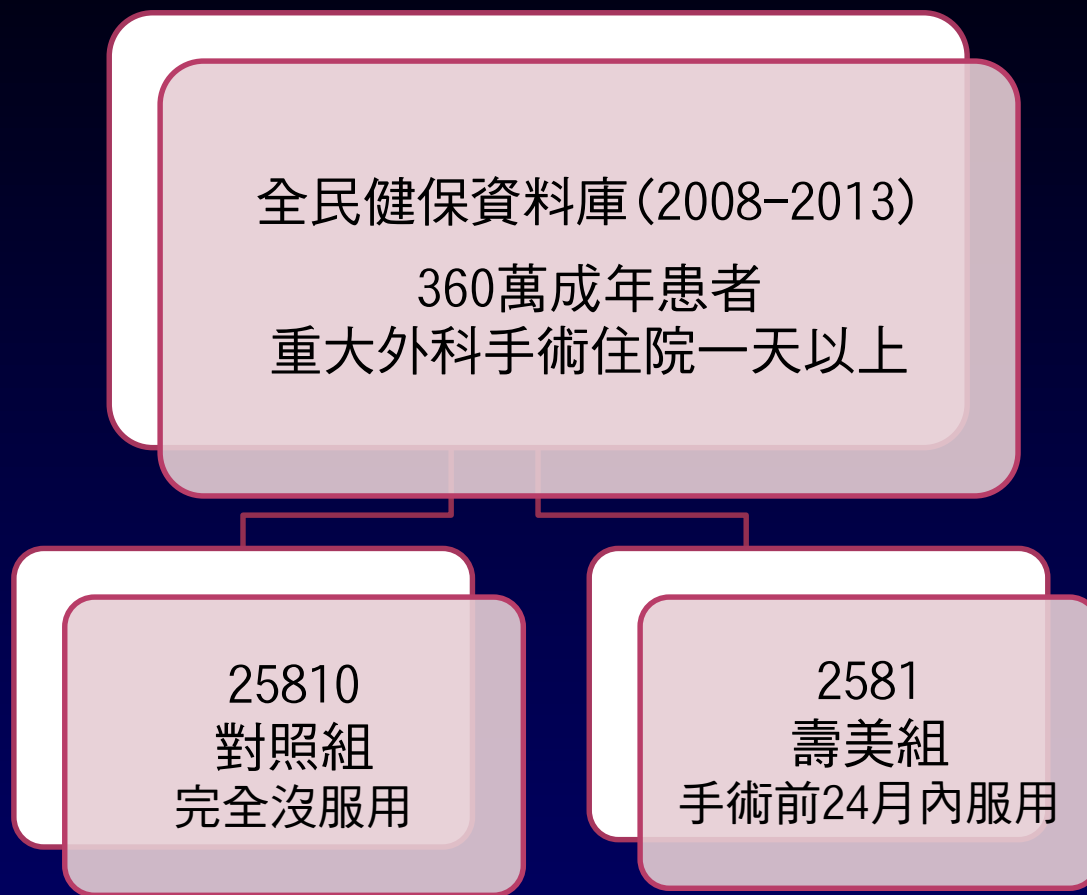
紅麴處方藥（壽美降脂一號）對術後結果的影響

Effects of red yeast rice prescription (LipoCol Fort) on adverse outcomes of surgery

台北醫學大學 廖建彰，義守大學 施純全

QJM: An International Journal of Medicine, 2019,
253–259

- 前言：紅麴對外科病患手術前後結果的影響仍未知
- 目的：比較服用紅麴處方藥與否，病患在經歷重大手術後發生併發症與死亡的風險。
- 設計：使用台灣健保資料，執行以人口數為基礎的研究，在2008-2013年間，全台360萬個重大外科手術病人中，2581位手術前服用紅麴處方藥的患者，比較25810位沒有使用紅麴的病患
- 方法：by calculating adjusted odds ratios (ORs,勝算比) and 95% confidence intervals (Cis,變數間的線性因果關係) by multiple logistic regression. (多元邏輯迴歸分析)
- 結果：在經過多變量邏輯斯迴歸分析後顯示服用紅麴處方藥的病患出現術後出血、肺炎、中風、和術後30天死亡的風險低於控制組。使用紅麴處方藥能降低術後密集照護的風險。相關記載也發現接受紅麴處方藥的患者住院天數較短，醫療花費也比控制組低。
- 討論：總結本研究，我們發現經歷手術且接受紅麴處方藥的患者比之術前未服用的患者，能夠避免術後出血、肺炎、中風及重大手術後院內死亡。然而，紅麴處方藥確切生化機轉還需要未來更多研究提供堅定的證據。



多變量邏輯迴歸分析-變數間的線性因果關係

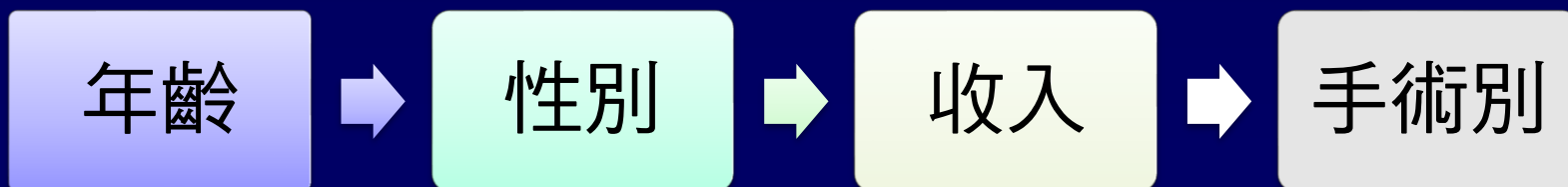


Table 2. Risk of post-operative complications and mortality in surgical patients with and without use of RYR prescription

Post-operative outcomes	No RYR prescription (N = 25 810)		RYR prescription (N = 2581)		Outcome risk
	Events	%	Events	%	OR (95% CI) ^a
30-day in-hospital mortality	135	0.5	5	0.2	0.37 (0.15–0.92)
Complications					
Pneumonia 肺炎	452	1.8	24	0.9	0.54 (0.36–0.83)
Septicemia	876	3.4	73	2.8	0.89 (0.70–1.14)
Pulmonary embolism	17	0.1	5	0.2	3.30 (1.18–9.20)
Acute renal failure	142	0.6	14	0.5	0.96 (0.55–1.69)
Stroke 中風	552	2.1	39	1.5	0.66 (0.47–0.92)
Urinary tract infection	1129	4.4	130	5.0	1.09 (0.90–1.33)
Deep wound infection	121	0.5	9	0.4	0.76 (0.38–1.51)
AMI	63	0.2	3	0.1	0.48 (0.15–1.59)
Post-operative bleeding 術後出血	138	0.5	5	0.2	0.36 (0.15–0.89)
ICU stay	2468	9.6	171	6.6	0.64 (0.54–0.77)
Post-operative adverse events ^b	2983	11.6	206	8.0	0.63 (0.54–0.74)
Medical expenditure, USD ^c	2709 ± 3795		2480 ± 3271		P = 0.0008
Length of hospital stay, days ^c	7.6 ± 9.7		6.1 ± 7.1		P < 0.0001

AMI, acute myocardial infarction; CI, confidence interval; OR, odds ratio; RYR, red yeast rice.
^aAdjusted for all covariates listed in Table 1. ^bAdverse events included with 30-day in-hospital mortality, pneumonia, stroke, post-operative bleeding and admitted to intensive care unit; After excluding those used statin within pre-operative 24-months in RYR group (n = 2491), the adjusted OR of RYR associated with post-operative adverse events was 0.62 (95% CI = 0.53–0.73). ^cMean ± SD; RYR prescription was associated with length of hospital stays (beta = -1.4, P < 0.0001) and medical expenditure (beta = -247.9, P = 0.0007) after adjusted all covariates listed in Table 1 in the multiple linear regressions.

14:03 2019/03/10 中時 林周義

服用紅麴處方藥者 術後30天內死亡率少6成3



中醫師公會全聯會舉辦第11屆台北國際中醫藥學術論壇，邀請中醫師分享實證研究、臨床治療等成果。(中醫師公會全聯會提供)

紅麴處方藥可降低術後死亡率！根據國內一項研究，服用紅麴處方藥的外科手術病患，術後30天內死亡率較未服用該處方藥者少6成3、術後大出血機率少6成4。另在肺炎及中風的機率，也分別減少4成5及3成4。該研究已獲國際期刊《QJM》接受，預計將在近期刊登。該研究由中醫師公會全聯會常務監事、義守大學學士後中醫學系教授 施純全進行，以健保資料庫中接受半麻、全麻手術者為對象。由360萬名手術者中，找出2581名術前2年進行紅麴處方藥治療的患者，另以25810名未接受該處方者為對照組，藉由多變項羅吉斯迴歸計算矯正後危險比 (odd ratios) 及95%信賴區間 (confidence intervals)，分析術後併發症、死亡率與紅麴處方藥的關係。進行手術的患者，因在過程中經歷出血、血管損傷，術後發生栓塞、心血管疾病的風險較高。該研究發現，服用紅麴處方藥者，術後30天內死亡率較未服用者少6成3，術後大出血機率少6成4、肺炎機率少4成5、中風機率少3成4、術後住進加護病房的風險少3成6。另一方面，住院天數、醫療花費較低，且具顯著差異 ($p < 0.001$, $p = 0.0008$)。這項研究目前已獲國際期刊《QJM》接受，預計將在近期刊登。

施純全表示，紅麴具有降膽固醇、降血脂、抗發炎、抗氧化的作用。而紅麴處方藥、紅麴食品的主要成分，紅麴菌素 (Monacolin K)，與降血脂西藥statin類藥物結構類似，提醒民眾切勿同時服用，以免超出劑量，產生全身痠痛的副作用。另因紅麴的發酵過程可能產生毒素，提醒民眾勿自行發酵食用。如有治療需求，應尋求醫師協助。

食藥署提醒民眾，服用降血脂藥品的患者，在使用紅麴產品前，應先與醫師溝通；正在使用紅麴產品的患者，就醫時也應告知醫師正在使用紅麴產品，以利醫師評估適當的治療方式。

Red Yeast Rice for Dyslipidemia in Statin-Intolerant Patients

A Randomized Trial

David J. Becker, MD; Ram Y. Gordon, MD; Steven C. Halbert, MD; Benjamin French, PhD; Patti B. Morris, RD; and Daniel J. Rader, MD

Background: Red yeast rice is an herbal supplement that decreases low-density lipoprotein (LDL) cholesterol level.

Objective: To evaluate the effectiveness and tolerability of red yeast rice and therapeutic lifestyle change to treat dyslipidemia in patients who cannot tolerate statin therapy.

Design: Randomized, controlled trial.

Setting: Community-based cardiology practice.

Patients: 62 patients with dyslipidemia and history of discontinuation of statin therapy due to myalgias.

Intervention: Patients were assigned by random allocation software to receive red yeast rice, 1800 mg (31 patients), or placebo (31 patients) twice daily for 24 weeks. All patients were concomitantly enrolled in a 12-week therapeutic lifestyle change program.

Measurements: Primary outcome was LDL cholesterol level, measured at baseline, week 12, and week 24. Secondary outcomes included total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglyceride, liver enzyme, and creatinine phosphokinase (CPK) levels; weight; and Brief Pain Inventory score.

Results: In the red yeast rice group, LDL cholesterol decreased by 1.11 mmol/L (43 mg/dL) from baseline at week 12 and by 0.90

mmol/L (35 mg/dL) at week 24. In the placebo group, LDL cholesterol decreased by 0.28 mmol/L (11 mg/dL) at week 12 and by 0.39 mmol/L (15 mg/dL) at week 24. Low-density lipoprotein cholesterol level was significantly lower in the red yeast rice group than in the placebo group at both weeks 12 ($P < 0.001$) and 24 ($P = 0.011$). Significant treatment effects were also observed for total cholesterol level at weeks 12 ($P < 0.001$) and 24 ($P = 0.016$). Levels of HDL cholesterol, triglyceride, liver enzyme, or CPK; weight loss; and pain severity scores did not significantly differ between groups at either week 12 or week 24.

Limitation: The study was small, was single-site, was of short duration, and focused on laboratory measures.

Conclusion: Red yeast rice and therapeutic lifestyle change decrease LDL cholesterol level without increasing CPK or pain levels and may be a treatment option for dyslipidemic patients who cannot tolerate statin therapy.

Primary Funding Source: Commonwealth of Pennsylvania.

Ann Intern Med. 2009;150:830-839.

For author affiliations, see end of text.

ClinicalTrials.gov registration number: NCT00405769.

www.annals.org

中醫藥實證醫學困境

- 傳統醫學教育缺乏臨床流行病學的訓練
 - 對於研究方法及研究對象的選擇、統計分析的過程較為薄弱
- 面對實證分級的焦慮
- 資金...，實驗規模偏小
- 不夠國際化，侷限於華人世界

結論

- 中醫藥基本理論與現代科學實驗數據做為基礎、搭配中藥藥效活性理論做為指引
 - 中藥生物及化學質量品質指標做為評估標準
 - 功效性、安全性、安定性之評估方式，做為研究基石
- 中草藥→具有潛力發展的臨床藥物
- 固有方濟更應重視研發，發展具有實證基礎之中藥