

編號：CCMP97-RD-043

紅麴加上益生菌對降血脂作用之評估

李建瑩、魏正宗

中山醫學大學附設醫院

摘要

研究目的：

本研究將使用抑制肝臟合成膽固醇(cholesterol)的紅麴與乳酸菌桿菌屬中的 *Lactobacillus casei* 經由胃腸道作用，兩者合併使用，觀察同時抑制肝臟合成膽固醇的合成與經由胃腸道作用降低膽固醇的機制與協同效果。

研究方法：

收集原發性高血脂症患者共 60 位。納入條件：(1) 18 歲以上之成年人 (2) 病人低密度脂蛋白 (LDL) 大於 160mg/dl 或三酸甘油酯 (TG) >200mg/dl。排除條件：(1) 懷孕或正授乳的婦女 (2) 進入篩選期前需 Washout 30 day：如 HMG-CoA 還原酵素抑制劑(HMG-CoA reductase inhibitor)、膽酸結合劑(bile acid binding resins)、菸鹼酸(nicotinic acid 或 niacin)、Fibrate 類衍生物(fibrate derivatives) 或膽固醇吸收抑制劑(cholesterol absorption inhibitor) (3) 進入篩選期前 30 天內有改變西藥降血糖之用藥：如有服用 α -glucosidase inhibitor、Sulfonylurea、Biguanide、Meglitinide 或 PPAR agonists (4) 進入篩選期前 30 天內有服用其他保健食品 (5) 生化值異常：血清肌肝酸 ≥ 3.0 mg/dl；GPT 超過正常數值 5 倍。

符合收案條件之受試者於簽署同意書後，隨機分派為治療組(壽美降脂一號加 *Lactobacillus casei*)或對照組壽美降脂一號加安慰劑，治療期 8 週，延伸追蹤期 4 週受試者於第 0、4、8、12 週回診接受低密度脂蛋白(LDL-cholesterol)、高密度脂蛋白(HDL-cholesterol)、血中總膽固醇值(total cholesterol)、三酸甘油酯(TG)、血糖(glucose)、尿酸(uric acid)、高敏感性 C 反應蛋白(Hs-CRP)。

結果與討論：

共 60 位受試者被納入於研究，並隨機分派於治療組(n=30)與控制組(n=30)。受試者第 0 週之人口學基本特徵，未達到統計上之顯著差異。第八週時兩組之低

密度脂蛋白均較第 0 週降低，治療組降低 33.9 ± 26.7 mg/dl，控制組降低 38.1 ± 30.6 mg/dl，但兩組之間未達統計上差異 ($p=0.58$)。兩組之總膽固醇均較第 0 週降低，但兩組之間未達統計上差異。 (-46.6 ± 31.1 vs -44.5 ± 27.5 mg/dl, $p=0.79$) 兩組之指標達統計上顯著差異者為第十二週治療組平均舒張壓降低 2.7、安慰劑組平均舒張壓增加 4.4 mmHg ($p=0.021$)。

結論：紅麴膠囊壽美降脂一號可有效降低總膽固醇及低密度脂蛋白。但加上益生菌 *Lactobacillus casei* 並無加乘作用。

關鍵詞：紅麴、益生菌、降血脂

Number: CCMP97-RD-043

The Cholesterol-Lowering Effect of LipoCol Forte Combined Lactobacillus Casei

Chien-Ying Lee, James Cheng-Chung Wei
Chung Shan Medical University Hospital

ABSTRACT

Aim:

To compare the cholesterol-lowering effect of red yeast rice (LipoCol Forte) plus probiotic (Lactobacillus casei) and red yeast rice (LipoCol Forte) plus placebo.

Method:

The study was a 12-weeks' double-blinded placebo-controlled study. After at least 4-week washout /diet control period, sixty patients with primary dyslipidemia defined by LDL more than 160 mg/dl or triglyceride more than 200 were randomized to a 8-week treatment of red yeast rice plus probiotic or red yeast rice plus placebo, then shifted to the second 4-week washout /diet control period. Lipid parameters and safety assessments were done at week 0, 4 and 8. The primary endpoint was the mean percent change of LDL-cholesterol from baseline to week 8. The secondary endpoints were the mean percent changes from baseline in total cholesterol, triglycerides and safety issues.

In year 2, we'll investigate the pathogenesis of red yeast rice plus probiotic by testing biomarkers including fibrinogen, platelet aggregation function, hs-CRP, cytokines, homocysteine.

Results & Discussion:

The is a 2-years study. At the end of year 1 (Nov., 2009), we had enrolled and randomized 60 subjects. The baseline characteristics were comparable between two groups. At week 8, both groups achieved significant reduction of serum LDL (33.9 ± 26.7 vs 38.1 ± 30.6 mg/dl, $p=0.58$) and total cholesterol (46.6 ± 31.1 vs -44.5 ± 27.5 mg/dl, $p=0.79$) compared to baseline. There were no statistical significance between two groups regarding reduction of LDL and total cholesterol.

Conclusions: Red yeast rice capsule (ipoCol Forte) can reduce LDL and total cholesterol in patients with hyperlipidemia. But the add-on of probiotic (Lactobacillus casei) had no additional effect.

Keywords: Red yeast rice, Probiotic, Hyperlipidemia

壹、前言

由於高膽固醇血症剛開始通常沒有症狀，而治療上卻又需要長時間服藥，患者的順應性便是一項很大的挑戰。原發性高血脂症患者若因使用此試驗用藥方法得到適當的控制，病患能預防疾病產生，降低醫療費用支出，減少因原發性高血脂症的併發症，提升患者生活品質及身體心像，亦可提升高血壓、腎臟病、糖尿病、心臟冠狀動脈等疾病預防保健工作之成效，進而降低醫療費用的支出，讓國內的衛生政策邁向另一新的里程碑。

一、政策或法令依據

中藥之療效雖有數千年歷史為依據，由於其理論基礎與西方醫學不同，又缺乏明確的評估指標(End-point)與科學化數據之支持，使得中草藥至今仍無法獲得國際醫藥主流市場的認可；雖然我國中藥製藥技術已向科學化邁進，但如何結合科學實證方法，確認固有典籍中藥處方之新療效，以及利用天然中藥材開發新藥，關鍵在於嚴謹可信的臨床試驗。

二、問題狀況或發展需求

目前全球有一半的人口仰賴傳統醫學的醫療，而歐美近年來對於「傳統醫學」的態度逐漸開放，世界衛生組織(WHO)估計全球的傳統醫藥每年產值達六百億美元，而且仍不斷增加。中醫藥為我國醫藥文化重要資源，歷經數千年而不衰，無論在臨床實際應用經驗或典籍文獻均累積豐富的成果，這是其他國家研究中草藥者所不能及的，也是我國發展中草藥產業最大的優勢。

近年來，中草藥養生與自然保健蔚為風潮，根據經濟部技術處中草藥產業技術推動辦公室統計 1999 年全球草藥市場產值達 194 億美元，預估在公元 2005 年全球市場將擴大到 267 億美元。究其原因，主要是在追求自然的世界潮流及人口逐漸老化的影響下，對於藥性溫和的中草藥及天然物的需求日漸增加，生物科技是繼資訊產業之後未來的主要潮流，生技製藥產業成為二十一世紀的明星產業。

但中藥之療效雖有數千年歷史為依據，由於其理論基礎與西方醫學不同，又缺乏明確的評估指標(End-point)與科學化數據之支持，使得中草藥至今仍無法獲得國際醫藥主流市場的認可；雖然我國中藥製藥技術已向科學化邁進，但如何結合科學實證方法，確認固有典籍中藥處方之新療效，以及利用天然中藥材開發新藥，關鍵在於嚴謹可信的臨床試驗。但中藥臨床試驗過程，尚包括重要的人體試驗及臨床療效評估，須有嚴謹的中醫人才及中醫研究相互配合（例如：建立中醫診斷量化指標、各科臨床治療指引及證型資料庫），為因應此問題，應儘速協助中醫藥界建立臨床試驗環境。

國內的中藥臨床試驗不論在法規、臨床試驗環境及相關人才都還處於建立和培育階段，許多法規及臨床試驗，目前皆為參考西藥的模式來建立。但是，中醫的理論、中藥的實際應用都與西醫不同，若完全套用西藥的方法及模式來驗證中藥的療效，恐怕窒礙難行。況且許多中藥都有人類長期的人體使用經驗，甚至於日常食物難以劃分，對其毒性方面的考量，應有別於西藥開發時的要求其中，建立完善臨床試驗環境，進行中藥製劑臨床應用之評估，藉以建立中藥臨床試驗機制，提供法規制定之參考，並持續培育執行臨床試驗所需之中西醫師及相關人才，進而能與中草藥品質管制及業界發展接軌，創造臺灣中草藥第二春，實為國內未來發展應首要努力之目標²³。

隨著人口的老化，慢性病已成為國人主要的死亡原因，心血管病變相關疾病更是名列前茅，而高脂血症便是導致心血管疾病的一個重要因素。由於高膽固醇血症剛開始通常沒有症狀，而治療上卻又需要長時間服藥，患者的順應性便是一項很大的挑戰。最近幾年來，由於國人飲食習慣改變，使得心臟血管病變，如中風、冠狀動脈硬化性心臟病、高血壓，造成之死亡率有逐漸增加的趨勢，而主要病因為高膽固醇血症(hypercholesteremia)。由於高膽固醇易導致動脈血管硬化(atherosclerosis)及心血管疾病(coronary heart disease)等疾病，因此如何預防以及治療高血脂症將是首要。

三、國內外相關研究之文獻探討

研究指出，血中低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)濃度與冠狀動脈粥狀硬化症有正性相關外，可能也和 LDL 被氧化有關¹。大部分的 LDL 由極低密度脂蛋白(VLDL)轉變而來，少部分由肝臟合成。當血中含有高濃度的 LDL 時，LDL 容易穿透細胞膜而進入內皮下空隙並受內皮細胞、平滑肌細胞及巨噬細胞氧化修飾成氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL)。氧化型低密度脂蛋白不斷被巨噬細胞(macrophage)吞噬，繼而轉變成泡沫細胞(formed cells)累積於動脈管內膜，最後導致動脈管內皮細胞受傷，造成血小板的吸附而釋放 PDGF (platelet-derived growth factor)，於是細胞增生而使動脈粥瘤增厚，最後形成動脈粥狀硬塊，即為動脈粥狀硬化(atherosclerosis)。

許多科學家乃致力尋找能減少人體內膽固醇的方法和物質，其中之一即是抑制人體內合成膽固醇的能力。如能以天然健康食品，融入患者的生活，作為預防及早期治療的替代方案，以預防心血管疾病的發生，不失為可行之法。

過去使用降血脂藥物的經驗顯示，降低血脂可以改善冠狀動脈及周邊血管的內皮功能失調，許多臨床研究發現使用降血脂藥物無論是從事初級或次級預防，對於降低心血管疾病的罹病率及死亡率皆具有正面療效結果。

紅麴在我國食用上已有千年的歷史，被廣泛的用於食品及醫藥上，明代李時珍所著〈本草綱目〉對紅麴有以下描述：「紅麴主治消食活血，健脾燥胃」。而其中活血部分，與近來研究發現紅麴其二次代謝物中有 monacolin K 具有降血脂之功能、 γ -氨基酪酸(γ -amino-n-butyric acid; GABA) 為中樞神經系統中主要抑制神經傳導之物質，擁有降血壓之功效²。因此在人類罹患心血管疾病日益嚴重的趨勢下，紅麴成為一項極被矚目之機能性食品。

紅麴(Anka; Red mold rice; Red rice)是中國傳統食品添加物與中藥，其功效有促進血液循環及加速代謝之功能，紅麴是由紅麴菌與米發酵而成，先前有研究指出紅麴菌的二次代謝產物 monacolin (K, J, M, X and dihydromonacolin L) 是 HMG-CoA reductase 的抑制劑，可以抑制膽固醇(cholesterol)的合成³，其中 monacolin K (lovastatin) 已是廣泛被使用的臨床用藥^{4,5}。因此我們利用動物實驗來瞭解紅麴降血脂的功效。結果顯示，紅麴(2%)無論在有否引發高血脂老鼠的實驗中，皆可降低血中三酸甘油脂(triglyceride)、總膽固醇(total cholesterol)、非常低密度脂蛋白-C (VLDL-C)、低密度脂蛋白-C (LDL-C)。另外，紅麴亦能抑制已有高三酸甘油脂症(hypertriglyceridemia)的老鼠血中三酸甘油脂濃度的持續增加。這些實驗結果顯示紅麴有抑制高三酸甘油脂血症(hypertriglyceridemia)和高血脂症(hyperlipidemia)的效果。

Monacolin K 之商品名為 lovastatin。Endo 學者於 1979 年，從紅麴培養液中分離萃取得到膽固醇抑制劑 monacolin K 此種物質，之後於 *Aspergillus terreus* 分離出相同的化學物質。又進一步發現紅麴可以產生 monacolin J、L、X、M 以及 dihydromonacolin K、L 等物質，這些物質皆為膽固醇抑制劑，而其中 monacolin J 是由 monacolin L 經過 monooxygenase 加一個氧分子後所得，Monacolin k 則是由 monacolin J 轉變而來⁶。

美國 Merck Sharp & Dohme 藥廠的 mevacor 藥劑所含有有效成分 lovastatin 即是以 monacolin K 為主的降低血膽固醇製劑產品。日本三共藥廠的 mevalotin 為 1994 年全日本第一大暢銷藥品，其中所含有有效成分 pravastatin 即是 monacolin K 的構造類似物。

益生菌是指具有改善宿主體內內生性微生物相平衡，並有益於宿主健康的單一或數種微生物。一般而言，益生菌被認定為活菌本身，但是，近年發現某類益生菌所衍生之活性物質，也具有促進宿主健康的功效，因此目前已把活菌體、死菌體、菌體的萃取物，甚至其代謝產物等，都歸屬於益生菌的範疇。乳酸菌的「益生」形象已為一般消費者所接納。近年有關乳酸菌的應用研究更是突飛猛進且多元化，其健康訴求除了整腸和抑制致病菌外，還有降低膽固醇、活化免疫系統、抑制腫瘤、調節血壓、減緩過

敏反應等功效，對於許多文明病的預防與醫療輔助均有顯著的效果。

Prebiotics-益生質，不能消化的食物原料，幾乎 100%通過上消化道，直到消化道後段才被選擇性發酵。可選擇性刺激腸道內一種或數種益菌的生長及活性，進而對宿主產生有力的效用，以改善宿主健康。對存在腸道內之一種或數種益菌為一選擇性受質，可刺激生長或活化代謝。目前為果寡糖、異麥芽寡糖、異構乳糖 lactulose 屬之。

Synbiotics：故需同時符合 probiotics 及 prebiotics 之要件才可算作 Synbiotics。

乳酸菌是相當龐雜的菌群，一般指為能利用碳水化合物進行發酵，產生多量乳酸之細菌均稱為乳酸菌，通常需碳水化合物、氨基酸、核酸衍生物、維生素及多種生長素等養分方可生長。

乳酸菌菌種簡介：

目前已知有二百多種乳酸菌菌株，最有名的是保加利亞乳酸菌 (*Lactobacillus bulgaricus*)、比菲德氏菌 *Lactobacillus bifidus*、*Bifidobacterium bifidum*、嗜酸乳桿菌 (*Lactobacillus acidophilus*)、嗜熱鏈球菌 (*Streptococcus thermophilus*)，四種乳酸菌都是培養優酪乳的主要菌種，其他對人體有益的乳酸菌尚有 *Lactobacillus fermentum*、*Lactobacillus casei*、*Lactobacillus salivores*、*Lactobacillus plantarum* 等。

乳酸菌具有降低膽固醇的功效：乳酸菌降膽固醇的可能機制有多種方式，一方面是為乳酸菌本身具有的膽鹽水解酵素活性，使膽固醇在代謝過程中產生去結合型態的膽鹽，若乳酸菌體對膽鹽共軛活性的增加，使膽固醇與去結合型膽鹽產生共同沉澱作用，從而有更多的膽固醇量被沉澱下來，達到降低膽固醇的效果。另一方面，乳酸菌細胞膜可鍵結膽固醇，甚至可將吸附的膽固醇進行同化作用，而代謝成細胞所需物質，其中以乳酸桿菌的降膽固醇的能力較佳^{7,8}。

Lactobacillus casei 在實驗室培養基生長時可移除膽固醇⁹，*Lactobacillus acidophilus* 及 *Lactobacillus casei* 在生長時可藉由產生 bile acid hydrolase 將膽酸去結合 (deconjugate)^{10,11}。

Lactobacillus casei 在改善肝功能，抗膽固醇血症的特性和保護受感染的腸道上，比 *Lactobacillus acidophilus* 佳。

HMG-CoA 還原酵素抑制劑 (HMG-CoA reductase inhibitor)：

這類藥物主要是 statin 類藥品，其主要的的作用機轉是抑制膽固醇合成的最後一個酵素 HMG-CoA 還原酵素的合成¹²，作用機轉：(1)抑制 HMG-CoA 還原酵素而降低膽固醇，(2)增加肝臟 LDL 受器的數目而促進 LDL、IDL 及 VLDL remnant 之移除，(3)抑制脂蛋白之合成而降低 TG。Statin 類藥物是現

今常用之降血脂藥物，適用於原發性膽固醇血症患者，不僅能有效降低 LDL-C，且可稍微降低 TG，並增加 HDL-C。

Statin 類藥物的降血脂肪的效能和劑量之間的關係，並未呈現直線關係，而是曲線關係¹³。

最常見的副作用有腸胃不適、肌肉痛及肝炎，比較少見的副作用是肌肉病變(myopathy)，曾有病人(<1%)於高劑量時出現肝毒性。且當 lovastatin 與 nicotinic acid 或纖維鹽類衍生物(fibric acid derivatives)併用時，有大約 1% 的病人會發生肌炎或肌肉病變¹⁴。

Ezetimibe 為新一類之降血脂藥物-膽固醇吸收抑制劑(cholesterol absorption inhibitor)，選擇性抑制食物及膽汁排出之膽固醇在小腸絨毛之吸收，不影響三酸甘油脂、膽鹽及脂溶性維生素的吸收¹⁵，單一使用 ezetimibe，每天服用一次，一次服用 10mg，可降低 LDL-C 約 16-20%；與 statin 類藥物併用，可提供更強的 LDL-C 下降率約 25%，且可降低三酸甘油酯(TG) 10-15%及增加 HDL-C 2-3%。

目前，血管內皮功能的失調一般認為是動脈粥狀硬化的先驅病變。如能以天然健康食品，融入患者的生活，作為預防及早期治療的替代方案，以預防心血管疾病的發生，不失為可行之法。以通過我國臨床試驗確認療效的中藥新藥「壽美降脂一號」，其主成份是紅麴。Lactobacillus casei 則使用由法國進口之 Antibiohilus 250mg/cap，主成分為 Lactobacillus casei Variety rhamnosus。

四、本計畫與醫療保健之相關性等

由於高膽固醇血症剛開始通常沒有症狀，而治療上卻又需要長時間服藥，患者的順應性便是一項很大的挑戰。原發性高血脂症患者若因使用此試驗用藥方法得到適當的控制，病患能預防疾病產生，降低醫療費用支出，減少因原發性高血脂症的併發症，提升患者生活品質及身體心像，亦可提升高血壓、腎臟病、糖尿病、心臟冠狀動脈等疾病預防保健工作之成效，進而降低醫療費用的支出，讓國內的衛生政策邁向另一新的里程碑。

貳、材料與方法

一、收案條件

本研究將收集原發性高血脂症患者共60位。

(一)納入條件：

1. 18歲以上之成年人。
2. 病人低密度脂蛋白（LDL）大於160mg/dl或三酸甘油脂（TG）大於200mg/dl。

(二)排除條件：

1. 懷孕或正授乳的婦女。
2. 進入篩選期前需Washout 30 day：如HMG-CoA還原酵素抑制劑(HMG-CoA reductase inhibitor)、膽酸結合劑(bile acid binding resins)、菸鹼酸(nicotinic acid或niacin)、Fibrate 類衍生物(fibrate derivatives)或膽固醇吸收抑制劑(cholesterol absorption inhibitor)。
3. 進入篩選期前30天內有改變西藥降血糖之用藥：如有服用 α -glucosidase inhibitor、Sulfonylurea、Biguanide、Meglitinide或PPAR agonists。
4. 進入篩選期前30天內有服用其他保健食品。
5. 生化值異常：血清肌肝酸 ≥ 3.0 mg/dl；GPT超過正常數值5倍。

二、試驗藥品：

(一)研究用藥及對照劑（Placebo）之製備：由GMP藥廠專門製造。

(二)研究用藥：

1. 「壽美降脂一號」使用由原製造此藥品之中藥廠商產品。
臺灣第一個通過臨床試驗的中藥新藥「壽美降脂一號」已上市，衛生署認可的適應症是「降低高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症」，效能為「消食活血、健脾燥胃」。衛生署中醫藥委員會表示，「壽美降脂一號」主成份是紅麴，對於心血管患者具有功效，是臺灣第一個依照西藥研發原則，通過臨床試驗確認療效的中藥新藥，代表中藥研發進入新領域。「壽美降脂一號」衛署藥製第047152號。

Lactobacillus casei則使用由一成藥品股份有限公司代理進口法國Antibiophilus 250mg/cap，主成分為Lactobacillus casei Variety rhamnosus，衛署藥輸字第015456號。

2. 對照組用藥（Lactobacillus casei安慰劑）：以澱粉代替。

3. 劑量、劑型：

3.1 「壽美降脂一號」膠囊：每天2次（早晚飯後30分鐘內服用各一次），每次各1顆。

3.2 「Lactobacillus casei」膠囊：每天2次（早晚飯後30分鐘內服用各一次），每次各2顆。

4. 服用方法：配溫開水口服。

5. 治療期：8週。

6. 延伸追蹤期：4週。

三、步驟：

符合收案條件之60位受試者於簽署同意書後，隨機分派為治療組(30名)或對照組(30名)，受試者需於第0、4、8、12週返回門診追蹤。

在第0、4、8、12週的回診，除身體例行性檢查（血壓、身高、體重）外，還需要接受生活品質量表(short form [SF-36])、排便功能之評估。亦需進行肝腎功能安全(creatinine、GPT)、低密度脂蛋白(LDL-cholesterol)、高密度脂蛋白(HDL-cholesterol)血中總膽固醇值(total cholesterol)、三酸甘油脂(TG)、血糖(glucose)、尿酸(uric acid)、高敏感性C反應蛋白(Hs-CRP)評估，在第0及8週的回診，還需接受血小板聚集功能試驗(platelet aggregation function tes)及中醫溼熱證問卷評估。

因此，受試者於三個月的試驗中，總共需抽血4次，每次抽血約20 c.c. (包含5c.c.的stock serum研究用血)。以及評估副作用及不良事件(Adverse Event, AE)、嚴重不良事件(Serious Adverse Event, SAE)。

四、樣本數評估及統計分析：

本研究的分析族群將採intend-to-treat analysis，因此，分析族群的定義以隨機分配之治療為主(based on their assigned treatment)，而不論其醫囑性(compliance)，此方法的優點為較不會有高估療效的情形，較無未遵醫囑的誤差(non-compliance bias)。未遵醫囑通常為非隨機的，其發生情況通常在研究進行中，病人因獲得介入有效的訊息而改採用介入之治療，若將此類病人排除，將導致無法偵測有效介入之療效，若以實際接受治療(actual treatment)為分析的分組，則將高估療效。而採用intend-to-treat analysis的方式下，若能偵測介入的療效，表示此介入至少有此研究所偵測到的效應，此方法亦為臨床試驗分析中最常被使用的。

(一)評估各組病人研究起始點疾病相關變項的可比較性(baseline characteristics comparison)，當療效指標變項為連續時，如症狀量表分數，將採 t 檢定或 Wilcoxon rank-sum 檢定(將視變項的分布情形)，若療效指標為類別變項，則將採用卡方檢定或 Fisher's exact

test (當沒有超過百分之二十格子的期望值小於 5 時將採用卡方檢定，但當有超過百分之二十格子的期望值小於 5 時將採用 Fisher's exact test)。

- (二)評估不同時間點各組療效指標的差異，當療效指標變項為連續時，將採共變數分析或複回歸(當只有一個連續的干擾因子時使用共變數分析)。
- (三)樣本數之估算(Samples size estimation):本研究之第一誤差設定為 0.05，第二誤差設定為 0.1，即本研究之檢力為 0.8，主要療效指標為低密度膽固醇(LDL)，治療組($\mu 1$)預期由 200mg/dl 降至 160mg/dl，對照組($\mu 2$)預期由 200mg/dl 降至 190mg/dl，標準差 (SD) 設定為 35mg/dl，則 $(\mu 1 - \mu 2)/SD$ + 預估退出率 25% 的樣本數，計算出所需的總樣本數為 60 人。本研究預定收集 60 位病人，第一年底期中分析再評估第二年之樣本數，樣本數應有充分的統計檢力來偵測此效應。

上述評估資料以 SPSS 10.0 套裝軟體計算 p 值，p 值小於 0.05 者為具統計學上意義。

參、結果

圖 1 為研究收案流程圖，在試驗期間中，總共篩選了 60 位受試者，因此總共有 60 位受試者被納入於研究，並隨機分派於治療組(n = 30)與安慰劑組(n = 30)。經過 12 週後，完成全部試驗程序(completed study)者，治療組為 25 位，安慰劑組為 24 位。治療組因故退出試驗者為 5 位，原因分別為：3 位因不良事件(Adverse Event, AE; 3 位 GI-upset)及 2 位撤回同意(withdrew consent)而退出試驗；安慰劑組方面因故退出試驗者為 6 位，原因分別為：3 位因不良事件(Adverse Event, AE; GI-upset、Hepatitis、Palpitations)、2 位撤回同意(withdrew consent)及 1 位因失去追蹤，而退出試驗。經採用 LOCF 法(使用最後一筆測量值替代; last observation carried forward)插補遺漏值，最後本研究實際分析人數為 55 位。

表一為所有受試者第 0 週之人口學基本特徵、身體測量值、生化檢驗值、排便功能評估與 SF-36 生活品質量表之分佈情形。在人口學基本特徵部分，治療組平均年齡為 48.8 歲，安慰劑組平均年齡為 45.6 歲，未達到統計上之顯著差異($p = 0.287$)。兩組男性比例為治療組 22 位，安慰劑組 19 位，未達到統計上顯著之差異(81.5% versus 67.9%, χ^2 test, $p = 0.246$)。在身體測量值部分，治療組平均體重為 72.5 公斤、BMI 為 27.7、平均收縮壓為 141.9 mmHg、平均舒張壓 85.6 mmHg、平均血壓 104.3 mmHg；而安慰劑組平均體重為 70.3 公斤、BMI 為 27.6、平均收縮壓為 134.1 mmHg、平均舒張壓 79.1 mmHg、平均血壓 97.5 mmHg，兩組在以上數值部分皆未達統計上顯著差異($p = 0.536$ 、 0.956 、 0.189 、 0.101 、 0.114)。治療組低密度脂蛋白為 152.7 mg/dl、高密度脂蛋白為 41.0 mg/dl、三酸甘油酯 228.0 mg/dl；而安慰劑組低密度脂蛋白為 147.8 mg/dl、高密度脂蛋白為 40.5 mg/dl、三酸甘油酯 221.0 mg/dl，兩組在以上數值部分皆未達統計上顯著差異 ($p = 0.535$ 、 0.860 、 0.706)。其他實驗室生化值檢驗數值如表一呈現。

表二加入試驗前(第 0 週)與接受試驗第 4 週後二組差異比較，以第 4 週分別減去第 0 週之平均差異顯示，正值代表相較於第 0 週數據為增加，負值代表相較於第 0 週數據為減少；低密度脂蛋白(LDL-cholesterol)、總膽固醇值(total cholesterol)及三酸甘油酯(TG)均有降低，但無顯著差異；其治療組之指標相較於安慰劑組可見其分數降低之趨勢，兩組之指標皆未達統計上之顯著差異。

表三加入試驗前(第 0 週)與接受試驗第 8 週後二組差異比較，以第 8 週分別減去第 0 週之平均差異顯示，正值代表相較於第 0 週數據為增加，負值代表相較於第 0 週數據為減少；總膽固醇值(total cholesterol)及三酸甘油

脂(TG)均有降低，雖無顯著差異，但可見其趨勢；其治療組之指標相較於安慰劑組可見其分數降低之趨勢，兩組之指標皆未達統計上之顯著差異。

表四為加入試驗前(第 0 週)與接受試驗第 12 週後二組差異比較，以第 12 週分別減去第 0 週之平均差異顯示，正值代表相較於第 0 週數據為增加，負值代表相較於第 0 週數據為減少；治療組之指標相較於安慰劑組可見其分數降低之趨勢。兩組之指標達統計上顯著差異者為第十二週治療組平均舒張壓降低 2.7 mmHg、安慰劑組平均舒張壓增加 4.4 mmHg，在二組統計上達顯著差異 ($p = 0.021$)。其他實驗室生化值檢驗如表二呈現；在二組中皆無顯著增加或降低之差異存在。

肆、討論

將進入試驗前分析結果呈現如表一及表二，治療組與安慰劑兩組之指標達統計上顯著差異者為第十二週治療組平均舒張壓降低 2.7 mmHg、安慰劑組平均舒張壓增加 4.4 mmHg，在二組統計上達顯著差異 ($p = 0.021$)。

伍、結論與建議

此計畫為二年期之連續性計畫，表一至表四呈現試驗前後分析結果，治療組與安慰劑組於降血脂皆無顯著差異，待進一步分析其機轉作用將於第二年做分析，目前試驗皆在進行統計分析，將於期末成果報告審查會議中詳細說明。

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會計畫編號 CCMP97-RD-043 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. Steinberg D. Lipoprotein and atherosclerosis: a look back and a look ahead. *Arteriosclerosis*. 1983;3:283-301.
2. Santosh, K. and Narayan, S. P. 1997. The metabolism of γ -amino-butyrates(GABA) in fungi. *Mycological Res*. 1997;101: 403-409.
3. Endo A., Komagata D., Shimada H. Monacolin M, a new inhibitor of cholesterol biosynthesis. *J. Antibiotics* 1986, 39, 1670-1673.
4. Endo A., Hasumi K., Nakamura T., Kunishima M., Masuda M. Dihydromonacolin L and monacolin Y new metabolites those inhibit cholesterol biosynthesis. *J. Antibiotics* 1985a, 38, 321-327.
5. Endo A., Hasumi K., Negishi S. Monacolins J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*. *J. Antibiotics* 1985b, 38, 420-422.
6. Endo, A., Nigishi, S. Monacolins J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus rubber*. *J. Antibiot*. 1985;38:420-422.
7. Parvez¹ S., Malik K.A., S. Kang Ah , et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*. 2006;100:1171-1185.
8. Ouwehand, A.C., Salminen, S., Isolauri, E. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2002;82:279–289.
9. Nielson, J. W., and S. E. Gilliland. Variations in cholesterol assimilation by individual strains of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* from human intestines. *J.Dairy Sci*. 1985;68(Suppl. 1):83.
10. Kobashi, K., I. Nishizawa, T. Yamada, and J. Hase. . A new hydrolase specific for taurine conjugates of bile acids. *J.Biochem*.1978 ;84:495–497.
11. Lipid Research Clinics Program. 1984. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–374.
12. Davignon J, Montigny M, Dufour R. HMG-CoA reductase inhibitors: a look back and a look ahead. *Can J Cardiol* 1992; 8:843-64.
13. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia . *Arch Intern Med* 1993; 153:1321-9.
14. Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA

- reductase inhibitors. *Clin ther* 1994; 16:366-85.
15. Van Heek M, Farley C, Compton DS, et.al: Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. *Br J Pharm*. 2000; 129:1748 –1754.
 16. Decrease in fibrinogen and LDL-cholesterol levels upon supplementation of diet with *Lactobacillus plantarum* in subjects with moderately elevated cholesterol.
Atherosclerosis. 1998 Apr;137(2):437-8. No abstract available.
 17. Effect of fermented milk (yogurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Nutr*. 1999 Feb;18(1):43-50.
 18. Effects of dietary arabinogalactan on gastrointestinal and blood parameters in healthy human subjects. *J Am Coll Nutr*. 2001 Aug;20(4):279-85.
 19. Effects of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy adult male volunteers.
J Dairy Sci. 2003 Jul;86(7):2452-61.
 20. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids.
Eur J Clin Nutr. 2005 Jun;59(6):776-80.
 21. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006 Dec;16(8):531-5. Epub 2006 Jan 18.
 22. Probiotic capsules do not lower plasma lipids in young women and men. *Eur J Clin Nutr*. 2008 Feb;62(2):232-7. Epub 2007 Mar 14.
 23. 林宜信，2005，行政院衛生署中醫藥委員會委託研究成果分析（1996-2005），中醫藥發展系列叢書一九十三年度委辦研究計畫成果發表會暨中醫藥科技研討會專書，頁 7-15。

柒、圖、表

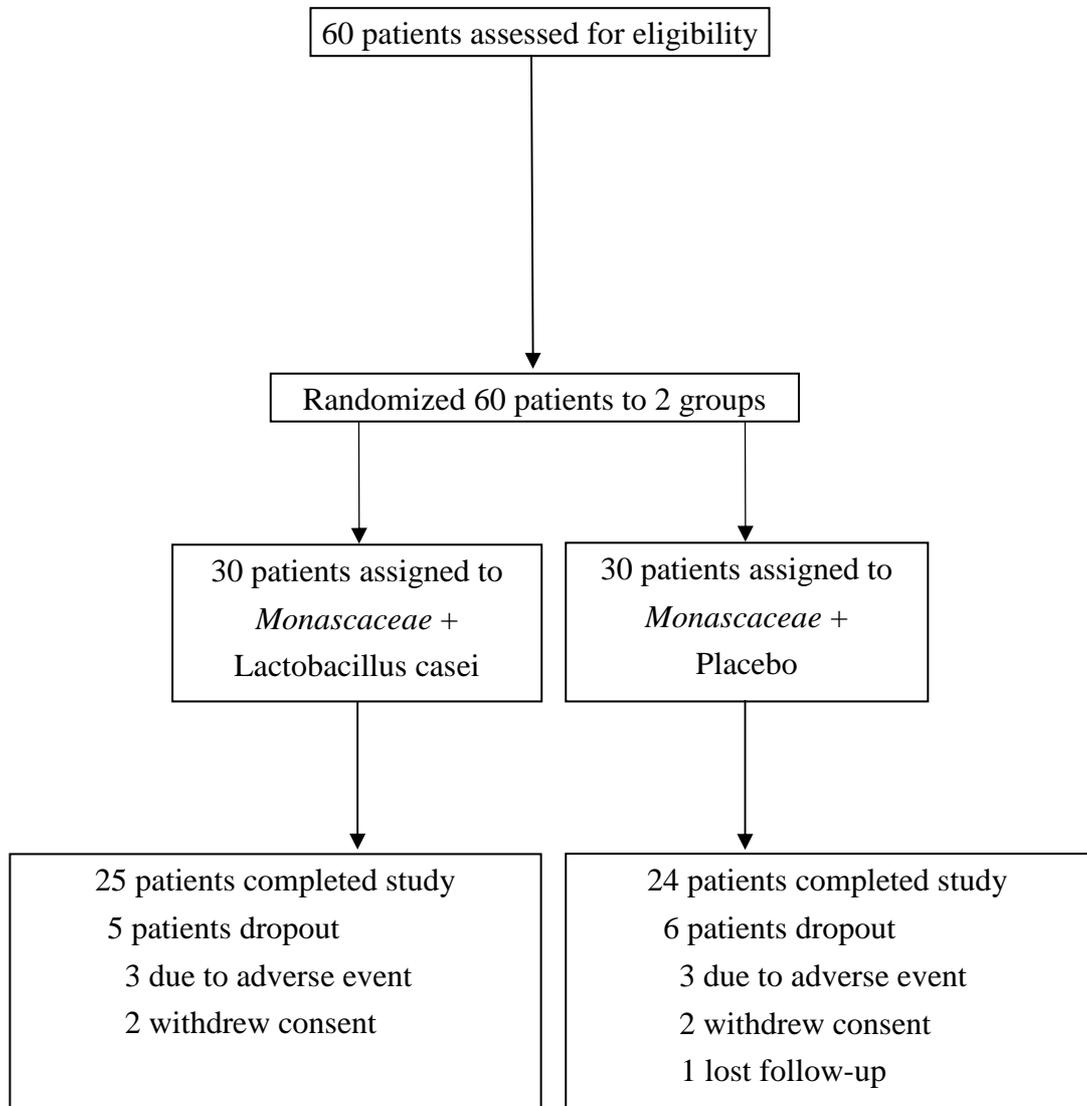


Figure 1 、Flow chart of participants.

Table 1、Baseline demographics characteristics.

	<i>Monascaceae</i> + Lactobacillus casei (n = 30)	<i>Monascaceae</i> + Placebo (n = 30)	p value
Age (years) ^a	48.8 ± 9.2	45.6 ± 12.6	0.287
Gender (male %)	22 (81.5%)	19 (67.9%)	0.246
Weight (kg) ^b	72.5 (17.0)	70.3 (17.5)	0.536
Height (cm) ^a	165.5 ± 6.0	164.6 ± 9.6	0.687
BMI (kg/m ²) ^a	27.7 ± 3.6	27.6 ± 4.1	0.956
Systolic blood pressure (mmHg) ^a	141.9 ± 24.2	134.1 ± 18.9	0.189
Diastolic blood pressure (mmHg) ^a	85.6 ± 15.6	79.1 ± 12.7	0.101
Mean blood pressure (mmHg) ^a	104.3 ± 17.4	97.5 ± 14.2	0.114
WBC (mm ³) ^{a,c}	7358.2 ± 1805.2	7340.0 ± 2099.4	0.973
RBC (mm) ^b	503.0 (75.0)	513.5 (96.0)	0.987
Hb (gm/dL) ^a	15.1 ± 1.6	14.9 ± 1.4	0.501
Ht (%) ^a	45.4 ± 4.3	44.8 ± 3.7	0.557
MCV (fl) ^b	89.0 (4.7)	89.3 (8.5)	0.821
MCH (g/dL) ^b	29.7 (1.4)	29.6 (2.8)	0.536
MCHC (g/dL) ^b	33.4 (1.8)	33.3 (1.1)	1.000
Platelet (mm ³) ^{b,c}	250.0 (82.0)	258.5 (58.0)	0.604
GPT (IU/l) ^b	30.0 (26.0)	34.5 (43.0)	0.503
Creatinine (mg/dl) ^a	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.147
Glucose ac (mg/dl) ^b	103.0 (11.0)	100.5 (13.0)	0.286
Uric acid (mg/dl) ^a	6.5 ± 1.3	6.6 ± 1.5	0.794
LDL-C (mg/dl) ^a	152.7 ± 28.9	147.8 ± 29.4	0.535
HDL-C (mg/dl) ^b	41.0 (13.0)	40.5 (9.0)	0.860
Total cholesterol (mg/dl) ^a	243.1 ± 37.9	231.2 ± 29.4	0.197
TG (mg/dl) ^b	228.0 (178.0)	221.0 (151.0)	0.706
Hs-CRP (mg/mL ³) ^b	0.2 (0.4)	0.3 (0.4)	0.808
Col/Epi (sec) ^b	104.0 (43.0)	106.0 (37.5)	0.834
Col/ADP (sec) ^b	78.0 (30.0)	78.5 (28.0)	0.953

^a mean ± SD, ^b median (IQR), ^c*10³.

Table 2、Endpoints at week 4.

	<i>Monascaceae</i> + Lactobacillus casei (n = 27)	<i>Monascaceae</i> + Placebo (n = 28)	<i>p</i> value
Demographics			
Diastolic blood pressure (mmHg) ^a	-1.3 ± 12.8	-2.0 ± 12.3	0.836
LDL-C (mg/dl) ^a	-39.0 ± 19.4	-39.3 ± 27.2	0.965
HDL-C (mg/dl) ^b	1.0 (4.0)	0.0 (5.0)	0.847
Total cholesterol (mg/dl) ^a	-48.7 ± 22.8	-45.3 ± 30.5	0.647
TG (mg/dl) ^b	-19.0 (70.0)	-1.5 (96.5)	0.530

Difference between week 4-0 in ^a mean ± SD, ^b *p* value.

Table 3、Endpoints at week 8.

	<i>Monascaceae</i> + Lactobacillus casei (n = 27)	<i>Monascaceae</i> + Placebo (n = 28)	<i>p</i> value
Demographics			
Diastolic blood pressure (mmHg) ^a	-4.0 ± 11.9	-0.4 ± 9.9	0.217
LDL-C (mg/dl) ^a	-33.9 ± 26.7	-38.1 ± 30.9	0.587
HDL-C (mg/dl) ^b	0.0 (5.0)	-1.0 (7.5)	0.421
Total cholesterol (mg/dl) ^a	-46.6 ± 31.1	-44.5 ± 27.5	0.796
TG (mg/dl) ^b	-19.0 (109.0)	-2.0 (79.5)	0.694

Difference between week 8-0 in ^a mean ± SD, ^b *p* value.

Table 4、Endpoints at week 12.

	<i>Monascaceae</i> + Lactobacillus casei (n = 27)	<i>Monascaceae</i> + Placebo (n = 28)	<i>p</i> value
Weight (kg) ^b	-1.0 (2.5)	-0.8 (2.5)	0.699
BMI (kg/m ²) ^a	-0.3 ± 0.6	-0.3 ± 0.7	0.980
Systolic blood pressure (mmHg) ^a	-5.0 ± 15.8	-1.8 ± 14.2	0.425
Diastolic blood pressure (mmHg) ^a	-2.7 ± 9.3	4.4 ± 12.4	0.021*
Mean blood pressure (mmHg) ^a	-10.3 ± 11.8	-6.8 ± 11.0	0.263
WBC (mm ³) ^{a,c}	3.9 ± 20.1	-0.3 ± 1.6	0.273
RBC (mm) ^b	-1.0 (40.0)	-12.0 (30.0)	0.321
Hb (gm/dL) ^a	0.1 ± 0.9	-0.2 ± 0.7	0.265
Ht (%) ^a	-0.0 ± 2.7	-0.8 ± 2.1	0.235
MCV (fl) ^b	0.8 (1.5)	0.1 (2.0)	0.096
MCH (g/dL) ^b	0.3 (0.5)	0.3 (0.7)	0.597
MCHC (g/dL) ^b	0.3 (0.9)	0.2 (0.7)	0.763
Platelet (mm ³) ^{b,c}	2.0 (30.0)	-5.0 (24.0)	0.333
GPT (IU/l) ^b	0.0 (20.0)	0.5 (16.0)	0.854
Creatinine (mg/dl) ^a	0.0 ± 0.1	-0.0 ± 0.1	0.535
Glucose ac (mg/dl) ^b	0.0 (9.0)	1.5 (6.0)	0.940
Uric acid (mg/dl) ^a	0.3 ± 1.6	-0.1 ± 1.6	0.320
LDL-C (mg/dl) ^a	-10.0 ± 27.9	-9.0 ± 27.9	0.895
HDL-C (mg/dl) ^b	-1.0 (8.0)	-2.5 (7.0)	0.223
Total cholesterol (mg/dl) ^a	-11.2 ± 27.1	-14.6 ± 26.0	0.635
TG (mg/dl) ^b	-2.0 (108.0)	-2.0 (67.0)	0.598
Hs-CRP (mg/mL ³) ^b	0.0 (0.1)	-0.0 (0.1)	0.301

Difference between week 12-0 in ^a mean ± SD, ^b *p* value from *Chi-square test*, ^c*10³.