

ISSN 1460-2725 (PRINT)
ISSN 1460-2393 (ONLINE)

QJM

AN INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICINE

VOLUME 111 NUMBER 11 NOVEMBER 2018

<https://academic.oup.com/qjmed>



OXFORD
UNIVERSITY PRESS

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

期刊: QJM: An International Journal of Medicine 卷期頁數: 28 November 2018

前言

中醫療法在亞洲族群中相當普遍，也被認為是能替代或補償西醫不足的療法，且中醫在西方國家也逐漸形成趨勢。許多設計完整的實驗雖然探究過中醫在例如：中風、癌症、疼痛或過敏等疾病上的療效，但仍沒有足夠資訊佐證中醫能協助經歷手術的病人改善術後結果。

紅麴米，亦指學名為*Monascus purpureus* Went的米，為一種在臨床上經常被中醫師用來做為處方藥的草本藥物。儘管具有使用限制，紅麴降低高血脂症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白、三酸甘油脂，與脂質的效果仍備受肯定。前人研究指出，對服用抗精神病藥物患者投以每日至少200mg的紅麴30天後，能有效預防或治療病人的高血脂症。研究也發現紅麴的抗發炎效果對減少心血管疾病發生有幫助。此外，有些研究顯示服用紅麴的人罹患癌症的風險較沒有服用的患者低。越來越多證據提出紅麴除了能改善血脂問題，還能增進整體的健康狀況。

在66個國家呈現出的外科資料計算後發現，在2012年共發生312900000台手術，代表在8年間手術執行率上升了33.6%。調查也發現在中國發生血脂異常的人口數有提高的趨勢，且使用紅麴在中國也相當普遍。然而，紅麴對外科病患手術前後結果的影響仍未知。我們使用台灣健保計畫中宣稱的資料，執行以人口數為基礎的研究，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。

材料與方法

資料來源

台灣的健康保險計畫於1995年開始實施，現在於2300萬人口中更超過99%的居民享有這項周詳的健康福利。關於健保資料庫細節與相關可取得的資訊在之前的研究中多有描述。為了保護個人隱私，電子資料庫解碼，且有打亂病患的身分證號碼以利之後研究能公開取用。根據相關的規定，資料解鎖與打亂病患的身分證號碼不需經過同意。本研究也有經過台北醫學大學聯合審查機構的評估和認可。

研究設計

在2008-2013年間，全台360萬個經歷重大外科手術病人中，我們調查了健保給付資料，並鎖定2581個年紀大於20歲，且得到醫師處方藥，在手術前服用24個月紅麴的患者。每個經歷手術並且服用紅麴處方藥的患者都隨機與一位沒有服用紅麴的外科手術病患配對做傾向評分匹配法，依據社會人口統計學、醫療狀態、先前的訪談內容、以及

手術和麻醉的型態做調整。

定義與標準

本研究中為了適當的確認服用紅麴的患者，我們選定拜訪中醫，並在健保給付條件下取得紅麴處方藥的患者為定義人選。在此研究中，紅麴處方藥主要使用中國草本藥物：壽美降脂一號。壽美降脂一號為天然草本藥物，有別於一般生化藥劑。每一錠內有600毫克紫紅菌株紅麴米，包含有5.7毫克的lovastatin成分。罹患高血脂症($TC \geq 200$ mg / dl，或 $LDL \geq 130$ mg/dl，或 $TG \geq 200$ mg/dl)的患者，經由標準醫師處方藥，每日服用2顆，為期至少一個月。本研究中，我們定義重大住院手術為經標準流程，有硬膜外穿刺或脊髓麻醉，和一般住院超過一天以上的手術。低收資格的定義(醫療費用減免)為手術前兩年內收入低，此定義通過衛福部核可。

根據國際疾病與相關健康問題統計分類，第九次修訂版，臨床修訂管理代碼和醫師診斷能確認外科病患的病史和術後併發症。這些醫療狀態和術後併發症依據24個月內是否有關於高血壓、精神障礙、糖尿病、缺血性心臟病、慢性阻塞性肺病、肝硬化、心衰竭、洗腎、術後出血、肺炎、敗血症、尿道感染、深層傷口感染、急性心肌梗塞、急性腎衰竭、及肺栓塞等健保給付紀錄來判斷。服用紅麴及未服用紅麴的患者間也會比較密集照護的需求、住院天數、和手術期間醫療花費。

統計分析

我們使用傾向評分匹配法來分析服用紅麴處方藥與術後結果的關聯。使用多變量邏輯斯迴歸模型來計算服用紅麴外科患者的傾向評分。平衡服用及未服用紅麴外科手術患者結果的共變方包含年紀、性別、低收入戶、高血壓、精神障礙、糖尿病、缺血性心臟病、急性肺阻塞、肝硬化、心衰竭、洗腎、急性照護史、住院照護史、手術及麻醉形態。

依照頻率作為類別變數，並且以卡方分析來比較服用及未服用紅麴處方藥的患者。以平均跟標準差作為連續變數，並且以t檢定來分析。用多變量邏輯斯迴歸計算服用紅麴處方藥與術後併發症跟患者死亡率的關係，並調整勝算比和95%信賴區間。額外的分析以年齡、性別來分級，醫療狀態、跟緊急及住院照護的狀況也有被加入做手術結果與服用紅麴處方藥之間關聯的分析。

結果

表一在傾向評分匹配法的結果中顯示服用紅麴與否的外科患者以年齡及性別分別的比較結果。服用紅麴處方藥的患者中發現有神經外科、全身麻醉、高血壓、精神障礙、糖尿病、缺血性心臟病、急性肺阻塞、肝硬化、和洗腎等狀況的比例高於控制組($p < 0.05$)。

在經過多變量邏輯斯迴歸分析後(表二)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。

表三顯示分層分析結果，在女性、男性與性別大於50歲的患者分群中，使用紅麴處方藥降低出現術後不良事件(包含術後出血、肺炎、中風、密集照護需求、和死亡)的風險。

服用紅麴跟術後不良事件風險在無住院治療、大於兩次住院治療、無急診室拜訪、一次急診室拜訪、大於兩次急診室拜訪、一次醫療紀錄、和大於兩次醫療紀錄等的患者類群中顯著降低。

患者以累積服用顆數 1-90、91-180、和大於181分群，與未服用紅麴的病患在術後出現不良事件的勝算比分別為0.7、0.63、和0.65 (表四)。

討論

在這個以多變量迴歸分析的研究中，我們發現使用紅麴處方藥的患者出現術後併發症、密集照護需求、死亡率、住院天數、和醫療費用都比未服用紅麴處方藥患者的低。從許多分組比較中都可以觀察到服用紅麴處方藥與術後不良事件發生風險降低的顯著相關性。

為了去除年齡與性別造成的混亂偏差，我們使用年齡與性別做頻率配對分析來調查服用紅麴與未服用患者的手術結果。先前報導的資訊提出經濟狀態、病史、共存的醫療狀態、手術型態、和麻醉型態都是影響手術結果的因素。有高血壓、糖尿病、和心臟病的人通常是降血脂藥劑的潛在服用者。為了計算服用紅麴處方藥的病患術後併發症和死亡率的適當風險，我們使用多變量邏輯斯迴歸來控制這些高潛力干擾因子。

有關服用紅麴處方藥對手術結果的有利影響，我們提出一些可能的解釋。首先，紅麴已知能降低高血脂病患的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、和脂質率。由於高血脂是中風的重要危險因子，服用紅麴也被合理認為對中風有預防效果，此證據能解釋為什麼我們觀察到服用紅麴處方藥的患者在術後中風的風險降低。再來，紅麴含有一個成份(monacolin K)為lovastatin能抑制HMG-CoA還原酶。實驗室和臨床研究提出statins含有抗發炎活性能降低肺炎和一些相關的後果。這種活性或許能夠幫我們解釋為什麼本研究中服用紅麴處方藥的患者顯著的降低術後肺炎的風險。第三，紅麴萃取在遵循劑量依賴性的狀態下能抑制高葡萄糖誘發的beta-半乳糖苷酶活化，並減少高葡萄糖誘發促進血管生成細胞的氧化壓力。紅麴-橄欖萃取的營養品也能顯著降低與脂蛋白有關的磷脂質 A2，也能明顯下降氧化血漿低密度脂蛋白膽固醇，進而能降低新血管疾病的風險。紅麴的抗氧化作用也能幫我們解釋在本研究中服用紅麴處方藥的患者手術後併發症與死亡率降低的原因。

在臨床上，中醫師會告誡他們的病患在服用紅麴處方藥的療程內不要使用statin類藥物。Statin治療在臨床實例上常因為有肌肉不適症狀而受到挑戰，然而，我們發現極少患者(3.5%)在服用紅麴處方的療程間有使用 statin。在排除了同時服用statin的患者後，服用紅麴處方藥與患者術後不良事件的風險降低仍舊有相關性。因為紅麴處方藥與術後不良事件減少的相關性在某些分類群中沒有達到顯著，我們建議未來臨床試驗

需要解決這個問題。

紅麴產生二次代謝產物的複合物增加了研究人員了解其作用機制的困難度。由於紅麴製品在monacolin K含量上可有相當大的變異，要預期或了解紅麴劑量依賴性的效益跟副作用的風險很不容易。一份前人研究也發現，在所有12種紅麴產品中，monacolin的含量有驚人的差異。一篇回顧文章中也明白建議在食品和藥物管理單位決定要查核所有販售紅麴製品的含量和純度，及提供嚴格的商品製造品質管控、法規、和萃取物及成分標準前，要反對紅麴的銷售或食用。雖然紅麴可能為替代的降低血脂藥物，但還是強烈建議紅麴產品需要改善品管、標準化流程、和確切的標示。在這之前，醫師需要慎用推薦給治療高血脂症和預防初級及次級心血管疾病患者的紅麴。根據現有文獻累積的證據指出，在主流零售店中販售的紅麴營養品成分和功效都未知，顯示需要更多法規來進行約束。

服用紅麴能降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、及三酸甘油脂、或可作為對statin療程耐受性差的血脂異常患者另一個治療選擇。然而，需要特別注意服用紅麴後造成的副作用和不良反應。一份文獻發現，在所有12種紅麴產品中，共有1/3的成分中被檢驗出含有麴霉毒素。近期一份報導也提出在評估紅麴產品安全性時應搜尋多個資料庫，且資料庫應該由肌肉及肝臟專門的臨床醫師來監控，並迫切呼籲政府制定監控標準。許多具備完整方法學的研究評估安全性後，確認只有少數較溫和的不良反應，也就是說，服用紅麴能作為不耐statin且血脂異常的患者，降低心血管風險的一個安全有效之治療選擇。

在呈現我們的發現之前，有些研究限制必須先說明。首先，保險資料庫缺乏社會人口和生活型態因素的細節資訊，例如教育程度、居住地點、是否抽菸飲酒、和運動的資訊。因此，本研究不能評估它們對手術整體結果的影響。其次，有些醫師在給藥時並未將紅麴處方藥加入健保給付，而是採用自費，因此，有些在控制組的患者也許有使用非健保給付的紅麴處方藥，這種分類上的錯誤可能會導致紅麴處方藥的效益影響在處理組中被低估。也就是說，如果有發生分類錯誤，這種差異可能造成本研究結果虛無假說的結果產生偏差。第三，本研究中雖然使用頻率配對和多變量邏輯斯迴歸進行干擾因子調整，可能會是有殘差混亂的狀況。另外，我們必須強調，醫師處方劑量並不同於患者服用的量，因為患者在非臨床環境中通常會違反醫囑。最後，本研究為一個觀察型研究，不能提供紅麴處方藥與降低術後不良反應風險關聯的因果論斷。

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。

Table 1. Characteristics of surgical patients with and without use of red yeast rice prescription

Baseline characteristics	No RYR prescription (N=25810)		RYR prescription (N=2581)		p-value
	n	(%)	n	(%)	
Sex					1.0000
Female	15500	(60.1)	1550	(60.1)	
Male	10310	(39.9)	1031	(39.9)	
Age, years					1.0000
20-29	750	(2.9)	75	(2.9)	
30-39	2870	(11.1)	287	(11.1)	
40-49	5570	(21.6)	557	(21.6)	
50-59	8130	(31.5)	813	(31.5)	
60-69	5630	(21.8)	563	(21.8)	
70-79	2450	(9.5)	245	(9.5)	
≥80	410	(1.6)	41	(1.6)	
Low income					0.7290
No	25159	(97.5)	2513	(97.4)	
Yes	651	(2.5)	68	(2.6)	
Types of surgery					<0.0001
Skin	435	(1.7)	23	(0.9)	
Breast	626	(2.4)	76	(2.9)	
Musculoskeletal	7244	(28.1)	663	(25.7)	
Respiratory	1122	(4.4)	148	(5.7)	
Cardiovascular	721	(2.8)	60	(2.3)	
Digestive	5229	(20.3)	524	(20.3)	
Kidney, ureter, bladder	2110	(8.2)	253	(9.8)	
Delivery, CS, abortion	1272	(4.9)	87	(3.4)	
Neurosurgery	2672	(10.4)	312	(12.1)	
Eye	337	(1.3)	31	(1.2)	
Others	4042	(15.7)	404	(15.7)	
Types of anesthesia					0.0140
General	19241	(74.6)	1981	(76.8)	
Epidural or Spinal	6569	(25.4)	600	(23.2)	
Number of hospitalizations					0.1026
0	18859	(73.1)	1937	(75.1)	
1	4349	(16.9)	419	(16.2)	
2	1280	(5.0)	112	(4.3)	
≥3	1322	(5.1)	113	(4.4)	
Number of emergency visits					0.6529
0	16336	(63.3)	1633	(63.3)	
1	5495	(21.3)	570	(22.1)	
2	2119	(8.2)	203	(7.9)	
≥3	1860	(7.2)	175	(6.8)	
Medical conditions					
Hypertension	6022	(23.3)	890	(34.5)	<0.0001
Mental disorders	4128	(16.0)	671	(26.0)	<0.0001
Diabetes	3456	(13.4)	415	(16.1)	0.0001
Ischemic heart disease	1785	(6.9)	283	(11.0)	<0.0001
COPD	925	(3.6)	108	(4.2)	0.1203
Liver cirrhosis	704	(2.7)	88	(3.4)	0.0449
Heart failure	417	(1.6)	49	(1.9)	0.2809
Renal dialysis	559	(2.2)	17	(0.7)	<0.0001

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; RYR, red yeast rice.

Table 2. Risk of postoperative complications and mortality in surgical patients with and without use of red yeast rice prescription

Postoperative outcomes	No RYR prescription (N=25810)		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	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	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)	
Postoperative bleeding	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)	
Postoperative 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.

^b Adverse events included with 30-day in-hospital mortality, pneumonia, stroke, postoperative bleeding, and admitted to intensive care unit; After excluding those used statin within preoperative 24-months in RYR group (n=2491), the adjusted OR of RYR associated with postoperative 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.

Table 3. The stratified analysis for the association between red yeast rice prescription and postoperative adverse events

		Adverse events ^a			
		n	Events	Rate, %	OR (95% CI) ^b
Female	No RYR	15500	1363	8.8	1.00 (reference)
	RYR	1550	87	5.6	0.57 (0.44-0.72)
Male	No RYR	10310	1620	15.7	1.00 (reference)
	RYR	1031	119	11.5	0.69 (0.55-0.86)
Age 20-39 years	No RYR	3620	149	4.1	1.00 (reference)
	RYR	362	12	3.3	0.73 (0.38-1.41)
Age 40-49 years	No RYR	5570	445	8.0	1.00 (reference)
	RYR	557	41	7.4	0.80 (0.55-1.15)
Age 50-59 years	No RYR	8130	872	10.7	1.00 (reference)
	RYR	813	55	6.8	0.63 (0.47-0.85)
Age 60-69 years	No RYR	5630	852	15.1	1.00 (reference)
	RYR	563	57	10.1	0.57 (0.41-0.78)
Age ≥70 years	No RYR	2860	665	23.3	1.00 (reference)
	RYR	286	41	14.3	0.59 (0.41-0.85)
0 hospitalization	No RYR	18859	1560	8.3	1.00 (reference)
	RYR	1937	119	6.1	0.63 (0.52-0.78)
1 hospitalization	No RYR	4349	724	16.7	1.00 (reference)
	RYR	419	57	13.6	0.76 (0.55-1.06)
≥2 hospitalizations	No RYR	2602	699	26.9	1.00 (reference)
	RYR	225	30	13.3	0.44 (0.28-0.67)
0 emergency visit	No RYR	16336	1462	9.0	1.00 (reference)
	RYR	1633	118	7.2	0.68 (0.55-0.84)
1 emergency visit	No RYR	5495	699	12.7	1.00 (reference)
	RYR	570	45	7.9	0.60 (0.43-0.85)
≥2 emergency visits	No RYR	3979	822	20.7	1.00 (reference)
	RYR	378	43	11.4	0.55 (0.38-0.79)
0 medical condition	No RYR	13535	1042	7.7	1.00 (reference)
	RYR	951	63	6.6	0.80 (0.60-1.06)
1 medical condition	No RYR	8048	1061	13.2	1.00 (reference)
	RYR	970	73	7.5	0.56 (0.43-0.74)
≥2 medical conditions	No RYR	4227	880	20.8	1.00 (reference)
	RYR	660	70	10.6	0.53 (0.39-0.70)

CI, confidence interval; OR, odds ratio; RYR, red yeast rice.

^aAdverse events included with 30-day in-hospital mortality, pneumonia, stroke, postoperative bleeding, and admitted to intensive care unit.

^bAdjusted for all covariates listed in Table 1.

Table 4 Risk of postoperative adverse events associated with cumulative consumption of RYR capsules^a

Cumulative consumption of RYR, capsules	Adverse events after surgery			
	n	Events	Incidence, %	OR (95% CI) ^b
0-90	1618	136	8.4	0.70 (0.57-0.85)
91-180	385	26	6.8	0.63 (0.41-0.97)
≥181	578	44	7.6	0.65 (0.47-0.91)

CI, confidence interval; OR, odds ratio; RYR, Red Yeast Rice

^aDaily recommended dose is 2 capsules and per capsule included RYR 600 mg; adverse events included with 30-day in-hospital mortality, pneumonia, stroke, postoperative bleeding, and admitted to intensive care unit.

^bAdjusted for all covariates listed in Table 1.