

ISSN 1004-9231

CN 31-1635/R

SHANGHAI YUFANG YIXUE

上海预防医学

SHANGHAI JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE

2013年9月 第25卷 第9期

Volume 25 Number 9

September 2013

ISSN 1004-9231



9 771004 923138

上海市预防医学会主办



2013

上海预防医学

1989年10月创刊 月刊 第25卷 第9期 2013年9月20日出版

[期刊基本参数] CN 31-1635/R * 1989 * m * A4 * 56 * zh * P * ¥10.00 * 5 000 * 23 * 2013 - 09

主管单位

上海市卫生局
200040,上海市北京西路1477号

主办单位

上海市预防医学会
200052,上海市延安西路1326号22楼

编辑

上海预防医学杂志编辑委员会
200052,上海市延安西路1326号22楼
电话:(021)62788894

出版单位

上海预防医学杂志编辑部
200052,上海市延安西路1326号22楼
电话:(021)61957522,61957521
传真:(021)62788894
Email:zazhi@sdc.sh.cn
http://shyi.cbpt.cnki.net

主编

彭靖

副主编

张胜年 俞顺章 施榕

编辑部副主任

姚正鸣

印刷单位

常熟市第四印刷厂

发行范围

国内外公开发行

发行订购

上海预防医学杂志编辑部
200052,上海市延安西路1326号22楼
电话:(021)61957520

广告经营许可证号

3100520080022

定价

每册:10.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1004-9231
CN 31-1635/R

目次

述评

浅谈开展功能毒理学研究..... 姜允申(489)

论著

70对母婴麻疹野病毒中和抗体检测结果分析
..... 李淑华,龚向真,钱晓华,等(490)

河南省首例人感染H7N9禽流感病例的流行病学调查
..... 刘英,申运动,李燕婷(493)

三种水质检测方法对浑浊度和总氯检测结果的相关性研究
..... 张怡琼,毛洁,应亮,等(497)

红曲对中度血脂升高美国人调节血脂作用的临床研究
..... 陆继红, Kermit Bonovich, Harry Colfer, 等(501)

感染病防治

杭州市余杭区2000—2012年猩红热流行特征分析
..... 宗旭余,韩荣荣,孟祥杰(507)

临海市沿江镇肾综合征出血热疫源地调查... 唐宇明,徐建人,张美玲(509)

上海市虹口区居民急性胃肠炎发生状况分析..... 刘敏玲,马丽雅(511)

某院产科医护人员洗手依从性分析..... 陈哲,朱晓微,徐艳艳,等(513)

慢性病防治

上海市某社区糖尿病眼病综合干预效果观察
..... 徐枫,傅人娇,朱剑峰,等(515)

如东县某镇2008—2012年居民恶性肿瘤死亡流行病学分析
..... 缪辉荣(519)

伤害防制

上海市某医院职工儿童乘车安全知识、行为调查
..... 王志钢,王黎静,沈云华,等(521)

文章编号:1004-9231(2013)09-0501-06

· 论 著 ·

红曲对中度血脂升高美国人调节血脂作用的临床研究

陆继红¹, Kermit Bonovich², Harry Colfer³, Michael Davidson⁴, Carlos A. Dujovne⁵, David L. Fried⁶, Mitchell Greenspan⁷, Ronald P. Karlsberg⁸, Stephen P. King⁹, Craig F. LaForce¹⁰, Marc Litt¹¹, J. Robert McGhee¹², 曾润海¹³, 朱佳石^{1,13,14}, 谈宁芝¹

(1. 华茂北京临床药理研究中心, 北京 100088; 2. Healthy Options, Bel Air, MD 21014, USA; 3. Burns Clinic, Petoskey, MI 49770, USA; 4. Rush - Presbyterian - St. Luke's Medical Center, Chicago, IL 60612, USA; 5. Kansas University Medical Center and Kansas Foundation for Clinical Pharmacology, Overland Park, KS 66160, USA; 6. Omega Medical Research, Providence, RI 02886, USA; 7. Lifemark Medical Center, Sellerville, PA 18960, USA; 8. Cardiovascular Research Institute of So. CA, Beverly Hills, CA 90210, USA; 9. Future Scripts, Spokane, WA 99201, USA; 10. North Carolina Clinical Research, Raleigh, NC 29607, USA; 11. Jacksonville Heart Center, Jacksonville Beach, FL 32250, USA; 12. Mediquest Research Group, Ocala, FL 34471, USA; 13. Nu Skin Center for Anti - aging Research, Provo, UT 84601, USA; 14. 香港理工大学, 香港)

摘要: [目的] 评价在饮食控制的情况下红曲(RYR Cholestin)对美国高血脂人群的降脂作用和安全性。

[方法] 开放标记,自身对照,多中心临床试验。187名美国高血脂人群入选(血清低密度脂蛋白胆固醇3.50~4.92 mmol/L,总胆固醇5.18~7.25 mmol/L;男116人,女71人),162人完成试验。在整个试验中受试者遵照美国国家胆固醇教育计划的饮食要求。试验的前4周仅控制饮食,第5周至第12周连续服用8周RYR Cholestin(每日2.4 g)。

[结果] 经前4周饮食控制,血清脂质各指标无显著变化。口服RYR Cholestin 8周后,血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油分别降低16.6%,24.0%和25.2%,高密度脂蛋白胆固醇升高14.3%($P < 0.001$)。显效率为79.0%,有效率为97.5%。停药14 d(2周)后,血脂各指标回到试验前水平。试验中共发现可能与服用产品相关的、轻度的29项不良反应。[结论] RYR Cholestin的耐受性良好,它可降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和三酰甘油,升高血清高密度脂蛋白胆固醇。停药2周后受试者的血脂各项指标均恢复到试验前水平。

关键词: 红曲; 高脂血症; 低密度脂蛋白胆固醇; 三酰甘油; 高密度脂蛋白胆固醇

中图分类号: R 598.2 **文献标志码:** A

Clinical study on cholesterol - lowering effect of RYR Cholestin among Americans with moderate hypercholesterolemia

LU Ji - hong¹, Kermit Bonovich², Harry Colfer³, Michael Davidson⁴, Carlos A. Dujovne⁵, David L. Fried⁶, Mitchell Greenspan⁷, Ronald P. Karlsberg⁸, Stephen P. King⁹, Craig F. LaForce¹⁰, Marc Litt¹¹, J. Robert McGhee¹², ZENG Run - hai¹³, ZHU Jia - Shi^{1,13,14}, TAN Ning - zhi¹ (1. Pharmanex Beijing Clinical Pharmacology Center, Beijing 100088, China; 2. Healthy Options, Bel Air, MD 21014, USA; 3. Burns Clinic, Petoskey, MI 49770, USA; 4. Rush - Presbyterian - St. Luke's Medical Center, Chicago, IL 60612, USA; 5. Kansas University Medical Center and Kansas Foundation for Clinical Pharmacology, Overland Park, KS 66160, USA; 6. Omega Medical Research, Providence, RI 02886, USA; 7. Lifemark Medical Center, Sellerville, PA 18960, USA; 8. Cardiovascular Research Institute of So. CA, Beverly Hills, CA 90210, USA; 9. Future Scripts, Spokane, WA 99201, USA; 10. North Carolina Clinical Research, Raleigh, NC 29607, USA; 11. Jacksonville Heart Center, Jacksonville Beach, FL 32250, USA; 12. Mediquest Research Group, Ocala, FL 34471, USA; 13. Nu Skin Center for Anti - aging Research, Provo, UT 84601, USA; 14. Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China)

作者简介:陆继红(1965—),女,博士。

通信作者:谈宁芝,硕士。Email:lindatan@cn.nuskin.com。

Abstract: [Objective] To evaluate lipid-lowering efficacy and safety of RYR Cholestin, or *Monascus purpureus* (Red Yeast) Rice, in Americans with moderate hypercholesterolemia. [Methods] This study was an open-label, self-control, and multi-center clinical trial. A total of 187 subjects were entered into this trial (serum LDL-Cholesterol 3.50~4.92 mmol/L, total cholesterol 5.18~7.25 mmol/L, male:female = 116:71), of whom 162 completed the study. Subjects were placed on the NCEP Step I Diet throughout the study and RYR Cholestin (2.4 g/day) was administered for 8 weeks following initial 4-week diet control. [Results] Being on the diet alone for 4 weeks resulted in no significant changes in serum lipids. RYR Cholestin treatment for 8 weeks reduced serum total cholesterol, LDL-Cholesterol and triglycerides by 16.6%, 24.0%, and 25.2%, respectively, and increased HDL-Cholesterol by 14.3% (all $P < 0.001$). There were 97.5% of patients having $\geq 10\%$ improvement in at least one of lipid risk factors, and 79.0% having $\geq 20\%$ improvement. Discontinuation of RYR Cholestin intervention for 14 d led to a return of serum lipids to baseline of pre-study. And 29 possible product-related mild adverse reactions were reported. [Conclusion] RYR Cholestin is well tolerated and effective in reducing total and LDL-Cholesterol, and triglycerides, as well as in increasing HDL-Cholesterol in hypercholesterolemic patients, but those indicators return to the beginning baseline when the treatment is discontinued.

Key words: *Monascus purpureus* (Red Yeast) rice (RYR Cholestin); Hyperlipidemia; LDL-Cholesterol; Triglycerides; HDL-Cholesterol

血清胆固醇升高是动脉粥样硬化的危险因素之一,而降低胆固醇可有效降低心脑血管疾病导致的死亡率。在目前的降脂药物中,3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂他汀类药物具有降低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用。然而,这类药物对肝脏和肌肉的不良反应,如肝脏谷草转氨酶(AST)增高及横纹肌溶解等,限制了其在严重高脂血症患者中的应用^[1-2]。动物实验提示,红曲治疗高脂血症安全有效^[3-8]。在中国人群中,红曲可以使血清TC降低11%~32%,三酰甘油(TG)降低16%~48%^[9-14],在美国进行的随机双盲安慰剂对照的临床试验同样肯定了这一结果^[15]。化学成分分析显示,红曲含有莫纳可林(Monacolin) J、K、和L化合物及其衍生物^[16-17],而这一组化合物可以抑制胆固醇合成的限速酶HMG-CoA还原酶,从而减少胆固醇的合成^[9]。此外,红曲还含有2%~6%的脂肪酸,主要为不饱和脂肪酸,如棕榈酸、亚油酸、油酸和硬脂酸等,同样具有一定的辅助降血脂作用^[18]。

对于高胆固醇血症者,生活和饮食习惯是不可忽略的因素。如用单不饱和脂肪代替饱和脂肪可以显著降低餐后血浆TG浓度^[19]。对同一群门诊就诊者,采用富含植物固醇、大豆蛋白、可溶性纤维素和杏仁的饮食与他汀类药物治疗(低饱和脂肪饮食)相比较,两者降低LDL-C的作用相当^[20]。美国国家胆固醇教育计划(national cholesterol education program,

NCEP)的目的就是减少高胆固醇血症的发生,降低美国冠心病(CHD)的发生率和死亡率。Yu-Poth等^[21]报道,应用NCEP步骤I(Step I)和步骤II(Step II)饮食干预计划可以显著降低血脂和脂蛋白水平。

本研究以多中心、自身对照、开放临床研究方案,评价以标准化的固体发酵工艺生产的红曲(RYR Cholestin)配合NCEP Step I饮食控制,对轻中度高血脂美国人降血脂的作用。

1 材料与方法

1.1 受试者

入选标准:18岁以上的轻中度高血脂者,空腹血清LDL-C为3.50~4.92 mmol/L,TC为5.18~7.25 mmol/L。排除标准:临床上有明显肾脏、肝脏、内分泌和心脏疾病者(包括但是不限于血清肌酐 $> 132.62 \mu\text{mol/L}$,尿蛋白2+,血清AST大于正常上限的2倍,以及总胆红素 $> 51.3 \mu\text{mol/L}$,心肌梗死或3个月内有不稳定心绞痛,纽约心脏病学会标准II至IV级充血性心衰,动脉硬化性心血管疾病史或2个以上的动脉硬化危险因素);被诊断为III型高脂蛋白血症的受试者;有潜在受孕可能的妇女或接受激素替代疗法者;每周摄入酒精 > 14 单位者;服用不能中断的被列入本研究禁止服用的药物者;体重高于或低于1983年版大城市标准体重表30%或20%者;在本研究筛选30日内参加过其他临床试验者。

1.2 试验方法

符合条件的受试者先接受4周的饮食控制,采用NCEP Step I的饮食标准,即总脂肪等于或少于总热量的30%(其中饱和脂肪酸7%~10%,多聚不饱和脂肪酸最多不超过10%,单一不饱和脂肪酸最多不超过15%);碳水化合物55%或更多;蛋白质约为15%;胆固醇摄入量每天低于300 mg;总热量以维持正常体重为宜。饮食控制4周后,受试者服用RYR Cholestin(由美国NUSKIN公司生产),每次1.2 g(2粒胶囊),每日2次共2.4 g,连续服用8周,实验期间仍采用NCEP Step I的饮食标准;受试者停用RYR Cholestin后继续之前的饮食控制2周。本研究在12个临床研究中心进行,所有受试者均签署了知情同意书。于试验结束时计算顺应性:(发放的胶囊粒数-退回瓶中剩余的胶囊粒数)/(4粒×56)×100%。

1.3 评价指标

入选时(试验第0周)测定2次血脂指标,取2次的平均值作为血脂基础值,在开始服用RYR Cholestin前(试验第4周末)、服用RYR Cholestin 4周末(试验第8周末)和服用RYR Cholestin 8周末(试验第12周末)、服用结束后2周末(试验第14周末)分别对血脂进行监测。同时于试验第0周和第12周监测安全性指标。疗效判断标准:TC、LDL-C、TG、TC/HDL-C值4项指标中,至少有1项下降≥20%,或HDL-C上升≥20%为显效。TC、LDL-C、TG、TC/HDL-C值4项指标中,至少有1项下降≥10%,或HDL-C上升≥10%为有效。

1.4 实验室检测

血脂测定和其他实验室检查均在同一临床检测中心进行(Covance Classic Laboratory Services Inc, Indianapolis, Indiana)。血脂测定指标包括:TC、LDL-C、HDL-C、TG。其他实验室血液检查指标包括:红细胞计数(RBC)、血小板计数、红细胞压积、血红蛋白、白细胞计数及分类、总胆红素、谷丙转氨酶(ALT)、AST、血浆尿素氮(BUN)、肌酐、总蛋白、白蛋白、血钙、血镁、血钾、血二氧化碳和氯离子浓度。尿液检查指标包括酸碱度(pH)、比重、白蛋白、尿糖、酮、糖尿和镜下红细胞、白细胞及细菌检查。

1.5 安全性

受试者于试验第0、12周进行基础体检,包括身高、体重、体温、呼吸率、心率、卧位血压测量和全套实

实验室检测。每次门诊回访都进行不良反应监测。

1.6 试验中其他药物

在入选前至少6周及整个试验期间,禁止服用任何其他降脂药、糖皮质激素或激素类治疗药物、利尿药、β-受体阻断剂以及抗生素类药物。绝经期妇女所用的持续雌激素替代药物以及含固醇类的滴眼剂和滴鼻剂可以使用。受试者可以使用如甲状腺素、地高辛、血管紧张素转化酶抑制剂和钙离子通道阻断剂,但入选前至少1个月及试验期间需保持稳定剂量。在不影响血脂检测的情况下,允许偶尔服用如对乙酰氨基酚一类的非处方药。

1.7 统计学分析

试验数据分析根据需要采用配对t检验或卡方检验,数据以均值±标准差表示。统计学分析采用双侧检验和95%可信限。

2 结果

2.1 受试者一般状况

共187例受试者入选,包括白种人174人(占93.0%),非裔美国人8人(占4.4%),亚太地区美国人3人(占1.6%),西班牙裔和其他族裔各1人(各占0.5%),年龄25~77岁,受试者基本情况见表1。所有受试者中,完成试验的162例(占86.6%),受试者的顺应性为93.8%。25例(占13.4%)退出试验,其中因不良事件15例(8.0%),因个人原因10例(占5.3%)。完成试验的162例中的14例(占7.5%)以及25例中途退出者中的13例(占7.0%)的顺应性小于90%,这些病例数据均未计入最终统计。剩余的148例受试者的平均顺应性为97.8%。

表1 受试者基本情况

项目	例数	年龄(岁)	体重(kg)
男性	116	51.5±10.0	84.7±11.3
女性	71	58.0±9.8	67.1±9.5
合计	187	54.0±10.4	78.0±13.7

2.2 血脂指标变化情况

口服RYR Cholestin 8周后,受试者的TC、LDL-C、HDL-C、TG、TC/HDL-C值中至少有1项指标的改善≥5%的占99.4%,改善≥30%的占53.1%(表2)。

表2 口服 RYR Cholestin 8 周后血脂不同改善程度
的受试者比例 (%)¹⁾

血脂变化情况	血脂改善程度			
	≥30%	≥20%	≥10%	≥5%
TC 降低	5.9	29.4	71.2	81.7
LDL-C 降低	30.0	64.7	88.0	92.7
HDL-C 升高	13.6	27.3	54.5	68.2
TG 降低	52.1	64.6	70.8	79.2
TC/HDL-C 值降低	14.2	42.6	75.9	85.8
合计 ²⁾	53.1	79.0	97.5	99.4

1) TC、LDL-C、TC/HDL-C 值数据统计以所有受试者的反应计算；HDL-C、TG 数据只计入基础值异常的受试者；2) 至少有 1 项指标的变化在相应的变化百分率以内的受试者比例

2.2.1 TC 和 LDL-C 经过 4 周饮食控制后, 受试者血清 TC 和 LDL-C 与基础值相比没有明显变化。在试验第 8 周和第 12 周末, 与基础值比较, 血清 TC 分别降低 14.8% 和 16.6% (-0.93 mmol/L 和 -1.04 mmol/L), 血清 LDL-C 分别降低 21.4% 和 24.0% (-0.88 mmol/L 和 -0.99 mmol/L)。在停用 RYR Cholestin 2 周后(第 14 周), 血清 TC 和 LDL-C 又恢复到基础值水平(表 3)。

表3 饮食干预及口服 RYR Cholestin 后血脂变化情况

血脂指标	第 0 周	第 4 周末	第 8 周末	第 12 周末	第 14 周末
TC (mmol/L)	6.27 ± 0.44	6.27 ± 0.47	5.34 ± 0.65	5.23 ± 0.60	6.24 ± 0.67
例数	187	187	161	148	148
P 值(与第 0 周比)		0.51	<0.01	<0.01	0.50
LDL-C (mmol/L)	4.12 ± 0.39	4.09 ± 0.41	3.24 ± 0.52	3.13 ± 0.54	4.07 ± 0.65
例数	182	182	161	148	148
P 值(与第 0 周比)		0.47	<0.01	<0.01	0.53
HDL-C (mmol/L)	0.91 ± 0.12	0.93 ± 0.16	1.01 ± 0.17	1.04 ± 0.19	0.95 ± 0.18
例数	54	54	44	44	44
P 值(与第 0 周比)		0.37	<0.01	<0.01	0.06
TG (mmol/L)	3.06 ± 0.76	2.87 ± 0.80	2.35 ± 0.94	2.29 ± 0.86	2.83 ± 1.04
例数	51	51	48	48	47
P 值(与第 0 周比)		0.06	<0.01	<0.01	0.08
TC/HDL-C 值	5.16 ± 1.36	5.14 ± 1.41	4.42 ± 1.41	4.23 ± 1.14	5.15 ± 1.56
例数	187	187	161	148	148
P 值(与第 0 周比)		0.73	<0.01	<0.01	0.51

2.2.2 HDL-C 由于入选时没有设置血清 HDL-C 的入选值范围, 本组受试者的平均血清 HDL-C 为 1.30 mmol/L, 处于正常值范围, 试验第 4 周末和第 8 周末没有明显变化。我们对血清 HDL-C 基础值进行筛选, 对血清 HDL-C 基础值低于正常值的受试者进行了进一步分析。在入选病例中, 有 54 例血清 HDL-C 基础值 ≤ 1.04 mmol/L (男性) 或 ≤ 1.17 mmol/L (女性)。在进行了 4 周饮食控制后, 血清 HDL-C 没有明显变化。但在试验第 8 周末和第 12 周末, 与基础值比较, 血清 HDL-C 值分别升高 11.0% 和 14.3% (0.10 mmol/L 和 0.13 mmol/L)。试验第 14 周末, 血清 HDL-C 又基本恢复到基础值水平(表 3)。

2.2.3 血清 TG 受试者试验前血清 TG 浓度为 1.92 mmol/L。血清 TG 的变化趋势与 TC 及 LDL-C 相似, 但是更和缓。4 周的饮食控制对血清 TG 没有影响(1.89 mmol/L, P = 0.42)。口服 RYR Cholestin 4 周(第 8 周末)和 8 周(第 12 周末)后, 血清 TG 分别降低了 9.4% 和 10.9% (-0.18 mmol/L 和 -0.21 mmol/L, P < 0.01)。停用 RYR Cholestin 2 周(第 14

周末)后, 血清 TG 又恢复到基础值(1.89 mmol/L, P = 0.32)。受试者入选时没有设置血清 TG 的特定入选浓度值范围, 因而多数受试者的血清 TG 在正常值范围内或接近正常值。有 51 例血清 TG 基础值在 2.26 ~ 4.52 mmol/L, 4 周的饮食控制后, 这些受试者的血清 TG 没有明显变化。口服 RYR Cholestin 后, 血清 TG 在第 8 周和第 12 周末分别降低了 23.2% 和 25.2% (-0.71 mmol/L 和 -0.77 mmol/L, P 均 < 0.01), 在第 14 周末恢复到基础值(表 3)。

2.2.4 TC/HDL-C 值 与第 0 周相比, 4 周饮食控制后 TC/HDL-C 值没有明显变化。口服 RYR Cholestin 后, 第 8 周末和第 12 周末的比值分别降低 14.3% 和 18.0% (-0.74 和 -0.93, P 均 < 0.01), 第 14 周末又恢复到基础值(表 3)。

2.3 安全性

试验中有 15 例受试者因不良反应退出试验, 包括头痛和腹部胀气等。15 例受试者报告的 29 项不良反应事件被认为可能与服用产品相关。所有不良反应事件均为轻度, 没有发现严重不良反应(表 4)。

11 例受试者的 ALT 基础值有轻度升高(不超过

临床参考值的2倍),其中4例在试验结束时恢复正常。10例受试者ALT基础值正常而口服RYR Cholestin后有轻度升高(不超过临床参考值的2倍)。未发现其他与安全性评价相关的变化,包括血压、心电图、BUN、肌酐、总蛋白、白蛋白、总胆红素、尿检等。

表4 口服RYR Cholestin 8周后不良反应发生情况

不良反应	发生例次数	发生率(%)
疲劳	2	1.1
头痛	2	1.1
轻度头重	1	0.5
体重增加	1	0.5
心悸	1	0.5
夜间悲伤	1	0.5
烧心	1	0.5
口干	1	0.5
食物返流	1	0.5
恶心、食欲不振	1	0.5
腹部胀气	14	7.4
腹泻	3	1.6
合计	29	15.5

3 讨论

关于RYR Cholestin的降低胆固醇作用在之前的双盲安慰剂对照的临床试验中已经报道^[15]。本文针对美国人群的临床试验结果证实了上述文献报道。口服RYR Cholestin 8周使轻中度胆固醇血症者血清TC和LDL-C分别降低16.6%和24.0%,使TC/HDL-C值降低18.0%,使LDL-C和TG基础值都高于正常参考值的受试者血清TG降低25.2%,HDL-C基础值降低的受试者HDL-C升高14.3%。Wang等^[10]曾经报道,红曲对血清TG和HDL-C的效果取决于其服药前的水平。上述的双盲试验中^[15],治疗前血清TG和HDL-C均在正常范围,导致试验结果TG只有很少变化而HDL-C没有变化。本试验结果也显示,对试验前TG和HDL-C平均值在正常值范围或接近正常值的受试者,口服RYR Cholestin后血清TG和HDL-C水平未发现显著变化。然而,对试验前基础值数据进行分层分析后,同时有高胆固醇血症和高TG血症的受试者,试验后血清TG显著性降低25.2%;而试验前HDL-C明显降低的受试者,试验后血清HDL-C显著升高14.3%。这一在美国人群中获得的结果进一步证实了之前在中国人群中得到的结果^[10-14]。

红曲降低血脂的机制还没有完全揭示。除了已经确定的一组HMG-CoA还原酶抑制剂外,红曲还含有多种营养物质,包括不饱和脂肪酸、固醇类、蛋白质、多糖、异黄酮及其配基、皂苷和皂苷配基,以及微

量元素,如硒和锌等^[16]。由于这一天然产品中HMG-CoA还原酶抑制剂的含量相当低(每2.4g中含有9.6mg Monacolins),红曲的降血脂作用不能完全归结为这一组化合物。红曲总体降脂作用应该包括如抑制胆固醇合成通路中某些催化反应,降低外源性胆固醇吸收,降低极低密度脂蛋白胆固醇(vLDL-C),促进vLDL-C的清除,以及载脂蛋白生物合成和HDL-C的蛋白装配。陈运中等^[22]报道从红曲中提取的有效成分洛伐他汀可增加高脂模型小鼠肝脏脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL) mRNA的表达,从而增加了vLDL和乳糜微粒的水解,提高血浆HDL-C的水平,他们的实验证实了LPL mRNA的表达与肝脏LPL的活性增加以及血清HDL-C的增加和TG、TC、LDL-C的降低呈正相关。丁素菊等^[23]亦报道红曲制剂血脂康对高脂血症合并脑梗死患者的血卵磷脂-胆固醇脂酰转移酶(Lecithin cholesterol acyl-transferase, LCAT)具有上调作用,揭示了红曲降脂作用的另一种可能机理。本研究应用另一种红曲制剂RYR Cholestin进行试验,进一步证实了红曲的降血脂作用。然而,在本研究中,当停止口服RYR Cholestin而单独采用NCEP Step I饮食控制时,血清TC、TG、LDL-C及HDL-C又恢复到受试前的基础值。结合红曲的作用机理,同时由于停用RYR Cholestin后依然采用标准饮食控制,排除了饮食因素的影响。考虑这一现象的发生可能与红曲中的有效成分对酶的抑制或激活是可逆的有关。这一结果提示红曲或其他汀类降血脂药物或保健品的使用应该是长期的。

虽然在这一开放试验中发生的不良反应与口服RYR Cholestin的相关性无法明确证实,总体来讲RYR Cholestin具有良好的耐受性。本研究中报告的不良反应程度多数为轻度,而且无需治疗,血清ALT升高轻微不超过正常参考值的2倍而且是可逆的。文献报道,他汀类药物最严重最常见的不良反应是肝脏损害^[24]。本研究中,187例受试者中有10例应用RYR Cholestin后出现血清ALT升高,而试验前有ALT升高的11名受试者,在口服RYR Cholestin后有4例恢复到正常水平,7例保持不变。从本研究结果来看,RYR Cholestin是否引起肝脏损害尚不明确,还有必要在更大的病例群体中进行长期观察。

在本研究实施期间采用NCEP Step I规定的饮食标准以控制胆固醇和能量的摄入。Yu-Poth等^[21]总结了1981—1997年在Medline中登载的37个研究中应用NCEP Step I和Step II的标准进行饮食干预对血脂的影响,统计结果显示,经过NCEP Step I的饮

食干预后,血清 TC、LDL - C、TG 和 TC/HDL - C 分别显著性降低 10%、12%、8% 和 10%, HDL - C 没有显著性变化。而在本研究中,经过 4 周的 NCEP Step 1 饮食调控后,与基础值相比各项血脂指标,包括 TC、LDL - C、HDL - C 和 TG 均未发现变化。结果表明 4 周单一的饮食控制对血脂没有影响,这一结果与上述的研究有所不同。但 Yu - Poth 等的统计中大部分试验研究的饮食干预都持续 6 个月以上,说明短期的饮食干预不足以引起 TC、LDL - C、HDL - C、TG 的变化。而本研究采用统一饮食标准的目的在于排除受试者之间因不同饮食习惯造成的个体差异,对试验过程进行标准化,使试验结果更好地反映 RYR Cholestin 的效果。

综上所述,对美国人群的临床研究结果提示,RYR Cholestin 是一有效的具有良好耐受性的营养补充品。可以用于轻中度血脂升高者,使其血脂维持在健康范围内,但中断服用,血脂指标会反弹。

4 参考文献

- [1]董亚琳,董卫华. 他汀类药物的研究进展[J]. 中国新药杂志,2003,12(3):175-178.
- [2]李东宝,华琦. 他汀类药物的安全性[J]. 中华内科杂志,2002,41(5):350-352.
- [3]李长龄,李雅芳,侯中林,等. 血脂康毒性试验研究[J]. 中国药理学会通讯,1995,12(4):12-13.
- [4]Li CL, Zhu Y, Wang Y, et al. Monascus purpureus - fermented rice (red yeast rice): A natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia [J]. Nutrition Research,1998,18(1):71-81.
- [5]Tan NZ, Wu ZM, Yin WT, et al. The effects of Monacolin 8000F on serum cholesterol in hypercholesterolemic rabbits and HMG - CoA reductase activity in vitro [J]. FASEB J, 2003,17(4):453.
- [6]陈雁虹,张广平,叶祖光. 复方红曲提取物对高脂血症大鼠的降脂作用研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(4):504-507.
- [7]王虎根,周淡宜,徐水祥,等. 复方红曲制剂调节血脂作用的实验研究[J]. 中国卫生检验杂志,2005,15(5):540-541.
- [8]金炜,杨红,张承,等. 血脂康胶囊和美百乐镇对照治疗原发性高脂血症[J]. 中国新药杂志,1997,6(4):265-268.
- [9]于普林,沈志卫,孙美珍,等. 血脂康治疗原发性高脂血症的临床研究[J]. 中国循环杂志,1997,12(1):16-19.
- [10]Wang JX, Lu ZL, Chi JM, et al. Multicenter clinical trial of the serum lipid - lowering effects of a Monascus purpureus (red yeast) rice preparation from traditional Chinese medicine [J]. Current Therapeutic Res,1997,58(12):964-978.
- [11]吴永健,俞虹,秦学文,等. 不同类型高脂血症小而密低密度脂蛋白的水平及调血脂治疗对其影响[J]. 中国循环杂志,2002,17(6):430-433.
- [12]崔春黎,周珂杨,罗明,等. 复方红曲胶囊治疗高脂血症 45 例临床观察[J]. 中成药,2002,24(2):107-110.
- [13]戴伟,周景洋,陈学习,等. 红曲胶囊调节血脂作用的人体试食研究[J]. 预防医学文献信息,2003,9(5):563-564.
- [14]陈晓惠. 血脂康胶囊中医临床再评价研究[J]. 中国临床研究,2011,24(12):1155-1156.
- [15]Heber D, Yip I, Ashley JM, et al. Cholesterol - lowering effects of a proprietary Chinese red - yeast - rice dietary supplement [J]. Am J Clin Nutr,1999,69(2):231-236.
- [16]谢申猛,段震文. 高效调脂药物血脂康胶囊的制备及药效、毒性和临床试验结果综述[J]. 中华医学信息导报,1996,10:17.
- [17]张茂良,段震文,谢申猛,等. 血脂康有效成份研究[J]. 中国新药杂志,1998,7(3):213-214.
- [18]Katan MB, Zock PL, Mensink RP. Effects of fats and fatty acids on blood lipids in humans; an overview [J]. Am J Clin Nutr,1994,60(Suppl 6):1017s-1022s.
- [19]Lopez S, Bermudez B, Ortega A, et al. Effects of meals rich in either monounsaturated or saturated fat on lipid concentrations and on insulin secretion and action in subjects with high fasting triglyceride concentrations [J]. Am J Clin Nutr,2011,93(3):494-499.
- [20]Gigleux I, Jenkins DJA, Kendall CWC, et al. Comparison of a dietary portfolio diet of cholesterol - lowering foods and a statin on LDL particle size phenotype in hypercholesterolaemic participants [J]. Br J Nutr,2007,98(6):1229-1236.
- [21]Yu - Poth S, Zhao G, Etherton T, et al. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta - analysis [J]. Am J Clin Nutr,1999,69(4):632-646.
- [22]陈运中,陈春艳,张声华,等. 红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢及脂蛋白脂酶 mRNA 表达的作用[J]. 中草药,2005,36(5):713-717.
- [23]丁素菊,毕晓莹,邓本强,等. 血脂康对高脂血症合并脑梗死患者血脂及 LCAT 活性的影响[J]. 中国微循环,2006,10(3):208-209.
- [24]赵杰. 他汀类药物临床不良反应[J]. 哈尔滨医药,2009,29(6):46-47.

(收稿日期:2013-03-04)