

原著

壽美降脂一號於高血脂症的療效與安全性評估

Efficacy and Safety of LipoCol Forte in Hyperlipidemia

黃微瑄¹ 劉錦鳳² 李純真² 蕭惠娟^{1,*}

Wei-Hsuan Huang¹, Chin-Feng Liu², Chun-Chen Lee², Hui-Chuan Hsiao^{1,*}

¹ 高雄市立大同醫院藥學科

² 高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥學部

¹ Department of Pharmacy, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital

² Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital

* 通訊作者：蕭惠娟，801735 高雄市前金區中華三路 68 號，高雄市立大同醫院藥學科，(07)2911101 ext. 8378，h930103@gmail.com

摘要

目的：壽美降脂一號 (LipoCol Forte) 源自於紅麴菌 (*Monascus purpureus* Went) 發酵而來，紅麴常用於他汀類替代選擇治療高脂血症。本研究將評估壽美降脂一號於高血脂症患者的臨床療效與安全性。

方法：本研究為回溯性病歷回顧研究，研究族群為某醫學中心中醫部病患資料，觀察時間為 2015 年 2 月至 2017 年 12 月。研究對象為研究期間初次使用壽美降脂一號的病患，連續服用每日 1.2 g，治療 12 週後，評估總膽固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酸甘油酯 (triglyceride, TG) 為療效指標；麩草酸轉胺酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、麩丙酮轉胺酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、肌酸激酶 (creatine phosphokinase, CPK) 為安全性指標。

結果：於研究期間共收入 117 位初次使用壽美降脂一號病患，口服壽美降脂一號 12 週後，血清 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 分別下降 26.89 ± 42.44 mg/dL ($n = 88, p < 0.01$)、 22.07 ± 35.56 mg/dL ($n = 81, p < 0.01$)、 2.29 ± 8.95 mg/dL ($n = 80, p = 0.03$)、 0.86 ± 107.50 mg/dL ($n = 88, p = 0.94$)。GOT 和 GPT 分別上升 0.67 ± 6.61 IU/L ($n = 73, p = 0.39$)、 0.40 ± 10.57 IU/L ($n = 81, p = 0.73$) 上升，CPK 下降 4.28 ± 37.43 IU/L ($n = 7, p = 0.77$)。

結論：壽美降脂一號可降低血清 TC 和 LDL-C，在高血脂治療耐受性良好且安全、有效。

關鍵詞：壽美降脂一號，高脂血症，紅麴

ABSTRACT

Objective: The LipoCol Forte is derived from the fermentation of *Monascus purpureus* Went, which is often used in statin alternative therapy for hyperlipidemia. This study will evaluate the clinical efficacy and safety of LipoCol Forte in patients with hyperlipidemia.

Methods: This study is a retrospective review of medical records. The study population is the data of patients from the Chinese Medical Department of a medical center. The observation time was from February 2015 to December 2017. The subjects were the patients who used the LipoCol Forte for the first time during the study period, taking 1.2 g daily for 12 weeks, and evaluated total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG), which were effective indicators; glutamic-oxaloacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT), and creatine phosphokinase (CPK) were safety indicators.

Results: During the study period, a total of 117 patients with the LipoCol Forte were used for the first time. After 12 weeks of oral administration of the LipoCol Forte, serum TC, LDL-C, HDL-C, and TG decreased by 26.89 ± 42.44 mg/dL ($n = 88$, $p < 0.01$), 22.07 ± 35.56 mg/dL ($n = 81$, $p < 0.01$), 2.29 ± 8.95 mg/dL ($n = 80$, $p = 0.03$), 0.86 ± 107.50 mg/dL ($n = 88$, $p = 0.94$). GOT and GPT increased by 0.67 ± 6.61 IU/L ($n = 73$, $p = 0.39$), 0.40 ± 10.57 IU/L ($n = 81$, $p = 0.73$), and CPK decreased by 4.28 ± 37.43 IU/L ($n = 7$, $p = 0.77$).

Conclusions: The LipoCol Forte can reduce serum TC and LDL-C, and is well tolerated, safe and effective in hyperlipidemia treatment.

Key words: LipoCol Forte, Hyperlipidemia, Red Yeast Rice

引言

根據衛生福利部統計結果顯示，心血管疾病仍列於臺灣十大死因名單中，而增加低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 會使得心血管疾病像是心臟病發作、中風、其他血管疾病風險上升。他汀類 (statins) 是最常用來治療高膽固醇血症的藥物，常見副作用為肌肉痛、肝功能異常。紅麴製劑常用於替代他汀類治療高膽固醇血症 [1-3]。明代《本草綱目》

記載了紅麴米具有「活血、健脾燥胃」的功效。而研究發現紅麴發酵過程中產生的代謝產物中有一種還原酵素抑制劑——紅麴菌素 (monacolin K)，可抑制膽固醇合成的羥甲基戊二酸單醯輔酶 A 還原酶 (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HMG-CoA)，進而減少膽固醇合成。壽美降脂一號 (LipoCol Forte) 源自於紅麴菌 (*Monascus purpureus* Went) 發酵而來，尚含有不飽和脂肪酸 (unsaturated fatty acid)、 γ -胺基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、植物固醇

(ergosterol)、異黃酮 (isoflavones) 等有助於降低膽固醇作用的成份 [4]。

本研究以高血脂症病患的血脂變化與安全性，來評估紅麴製劑「壽美降脂一號」的療效。

方法

本研究為回溯性病歷回顧研究，收集某醫學中心中醫部自 2015 年 2 月至 2017 年 12 月期間初次使用壽美降脂一號的病患，透過電子病歷系統逐一查詢資料。研究對象為研究期間初次使用壽美降脂一號的病患，連續服用每日 1.2 g，治療 12 週後進行收案，納入過程會觀察病歷紀錄是否有回診開藥記錄，同時以此假設病患於此段期間皆有服用藥品；查詢營養師門診記錄排除飲食、運動改變的介入。分析使用者的特性，追蹤評估總膽固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酸甘油脂 (triglyceride, TG) 為療效指標；麩草酸轉胺酶 (glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、麩丙酮轉胺酶 (glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、肌酸激酶 (creatinine phosphokinase, CPK) 為安全性指標。

在結果分析面，本研究採用 SPSS 統計軟體第 22 版 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) 進行統計分析，以成對 t 檢定 (paired t test) 比較使用壽美降脂一號前後 TC、LDL-C、HDL-C、TG、GOT、GPT、CPK 值下降差異。p < 0.01 具有統計學上顯著差異。其他如性別、年齡、共病症則以敘述性統計方式呈現。

結果

於研究期間共收入 117 位初次使用壽美降脂一號病患，男性 25 位、女性 92 位，年齡為 22 ~ 77 歲，平均 58 歲。心血管相關疾病的合併症：13 位高血壓、7 位糖尿病、3 位心律不整、1 位中風；有使用相關治療藥物，高血壓患者多服用鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers, CCB) + 血管張力素轉化酶抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) / 血管張力素受體阻斷

劑 (Angiotensin II receptor blockers, ARB)、糖尿病的 metformin 或 sulfonylurea、心律不整的乙型阻斷劑 (β -blocker)、中風抗血小板製劑。口服壽美降脂一號 12 週後，血清 TC、LDL-C、HDL-C 和 TG 分別下降 26.89 ± 42.44 (n = 88, p < 0.01)、 22.07 ± 35.56 mg/dL (n = 81, p < 0.01)、 2.29 ± 8.95 mg/dL (n = 80, p = 0.03)、 0.86 ± 107.50 mg/dL (n = 88, p = 0.94) (Table 1)。GOT 和 GPT 分別上升 0.67 ± 6.61 IU/L (n = 73, p = 0.39)、 0.40 ± 10.57 IU/L (n = 81, p = 0.73)，CPK 下降 4.28 ± 37.43 IU/L (n = 7, p = 0.77) (Table 2)。收入的 117 人其中 5 位有併用其他降血脂的西藥，包含 1 位 rosuvastatin 10 mg、1 位 atorvastatin 40 mg、1 位 vytorin (ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg) + fenofibrate 200 mg、1 位 vytorin (ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg)、1 位 fenofibrate 200 mg，血脂與肝功能變化 (Table 3)。針對有併用其他降血脂藥，並無發現潛在的交互作用。根據文獻指出需特別注意 gemfibrozil 的併用，研究中無人使用此藥品。

討論

壽美降脂一號降血脂作用為 HMG-CoA 還原酶抑制劑 lovastatin 的成分，HMG-CoA 還原酶在體內膽固醇的初步合成中扮演著重要的角色。每顆膠囊含有 600 mg 發酵紅麴 (*Monascus purpureus* Went)，內含指標成分 lovastatin 5.76 mg，一般建議劑量為 1,200 mg/day，故 1,200 mg/day 壽美降脂一號相當 11.4 mg/day lovastatin，具降血脂功效。依效能「消食活血、健脾燥胃」；依適應症「高膽固醇血症、高三酸甘油脂血症」。過去有諸多研究，針對壽美降脂一號於高脂血症病人血脂的影響，皆有正向的結果。Lin 等人的研究顯示，新藥三期、雙盲、隨機與安慰劑對照試驗，第 8 週後可觀察到服用壽美降脂一號降低 LDL-C 27.7%、TC 21.5%、TG 15.8% 和去輔基脂蛋白 (apolipoprotein B, Apo-B) 26.0%；耐受性極佳，無人因不良反應而中止 [5]。Apo-B 是 LDL 中的主要結構蛋白，它在脂肪的代謝及運送上扮演者重要的角色。血中 Apo-B 濃度上升會明顯增加冠狀動脈硬化的危險機率。因此 Apo-B 值下降可使血液循環中的 LDL-C 濃度降低，助

Table 1. Change from baseline in serum lipid variable

Item	Patient, n	Mean (SD)	p
Total Cholesterol level	88		
Baseline (mg/dL)		230.97 (39.08)	
Week 12		204.08 (30.26)	
Change (baseline to week 12)		-26.89 (42.44)	< 0.01
Triglyceride level	88		
Baseline (mg/dL)		142.75 (113.73)	
Week 12		141.89 (120.05)	
Change (baseline to week 12)		-0.86 (107.50)	0.94
High-density lipoprotein cholesterol level	80		
Baseline (mg/dL)		60.47 (16.71)	
Week 12		58.18 (16.00)	
Change (baseline to week 12)		-2.29 (8.95)	0.03
Low-density lipoprotein cholesterol level	81		
Baseline (mg/dL)		141.01 (36.16)	
Week 12		118.94 (30.13)	
Change (baseline to week 12)		-22.07 (35.56)	< 0.01

SD: standard deviation.

Table 2. Change from baseline in glutamic-oxaloacetic transaminase/glutamic-pyruvic transaminase/creatine phosphokinase variable

Item	Patient, n	Mean (SD)	p
GOT	73		
Baseline (IU/L)		27.12 (7.00)	
Week 12		27.80 (6.32)	
Change (baseline to week 12)		+ 0.67 (6.61)	0.39
GPT	81		
Baseline (IU/L)		28.54 (13.94)	
Week 12		28.95 (12.80)	
Change (baseline to week 12)		+ 0.40 (10.57)	0.73
CPK	7		
Baseline (IU/L)		123.29 (69.56)	
Week 12		119.00 (96.38)	
Change (baseline to week 12)		-4.28 (37.43)	0.77

GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase; GPT: glutamic-pyruvic transaminase; CPK: creatine phosphokinase; SD: standard deviation.

於預防心血管疾病的發生。Huang 等人評估壽美降脂一號對高血脂症病患降低血脂肪變化率的療效，接受壽美降脂一號組的治療，在第 8 週明顯地比接受安慰劑組降低了 LDL-C 26.3%、TC 20.4%、TG 15%、Apo-B 24.7% [6]。藥物動力學研究方面，Chen 等人針對壽美降脂一號內含

lovastatin 與細胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) / P- 醣蛋白 (P-glycoprotein) 交互作用研究，結果顯示對生體內 CYP450，無合併用藥效應，唯須注意 gemfibrozil 的使用 [7]。

本研究透過回溯性病歷回顧探討壽美降脂一號對於高血脂症患者的臨床療效與安全性。過去

Table 3. Results of combination other antihyperlipidemic agents

No	Age/Sex	LipoCol Forte dosage	Combination antihyperlipidemic agents	TC (mg/dL)		TG (mg/dL)		HDL-C (mg/dL)		LDL-C (mg/dL)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)	
				before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after	before/after		
CASE 1	69/F	1200 mg/d	rosuvastatin 10 mg	262/283	70/50	74.4/97.5	165.5/159	29/—	17/22						
CASE 2	45/M	1200 mg/d	ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg	202/239	189/103	41.5/—	135/173.7	30/31	44/40						
CASE 3	60/F	1200 mg/d	atorvastatin 40 mg	246/149	302/186	39.2/—	125.9/68.3	25/22	27/12						
CASE 4	57/M	1200 mg/d	ezetimibe 10 mg/simvastatin 20 mg + fenofibrate 200 mg	213/—	938/510	35/—	56.5/—								
CASE 5	64/M	1200 mg/d	fenofibrate 200 mg	183/175	153/123	35.5/45.2	112.5/96.6	24/22	21/16						

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; GOT: glutamic-oxaloacetic transaminase; GPT: glutamic-pyruvic transaminase.

的整合分析資料顯示，使用紅麴 4 ~ 12 週可以顯著改善血脂肪異常包含 TC (10.7 ~ 21.1%)、LDL-C (22 ~ 29%)[8]。另一篇整合分析，發現除降低 TC (-0.97 mmol/L; 95% confidence interval [CI] = -1.13 ~ -0.80)、LDL-C (-0.87 mmol/L; 95% CI = -1.03 ~ -0.71) 外，也具有降 TG (-0.23 mmol/L; 95% CI = -0.31 ~ -0.14) 作用 [9]。在本研究中，使用壽美降脂一號於血脂異常患者的 TC 和 LDL-C 都有顯著的改善。TG 無顯著差異，細看也許因納入病患本身三酸甘油脂正常，無法看出壽美降脂一號效果。

副作用方面，肝指數異常與肌肉不良事件的發生是使用壽美降脂一號之後較常見的不良反應。機轉的推測可能與粒線體功能障礙和藥物代謝有關 [10]；危險因子包括：女性、年紀 > 80 歲長者、藥物劑量高。Peng 等人的整合分析中發現，使用紅麴後，肝功能指數與 CPK 皆不受影響 [8]。本研究結果與文獻一致。

針對本研究收案族群分析結果多屬一般抽血後發現血脂值偏高者，多數本身無慢性疾病史（如高血壓、糖尿病等），使用壽美降脂一號能獲得相當的療效且並無明顯副作用發生。收入 117 人中雖有 13 人有高血壓診斷、7 人糖尿病、3 人心律不整、1 人中風，其中某些疾病合併發生為同一人，實際上有心血管疾病只有 19 位，治療藥物相對單純，由統計處理結果無法看出顯著的影響。收案過程亦發現有 5 位有併用其他降血脂的西藥，因個案數少，只能看出個別某些人具有加成的降血脂效果，且無增加肝指數負擔。未來需針對有心血管疾病或併用其他降血脂藥物進行更深入的研究。

本研究尚有以下限制：一、本研究採回溯病歷的方式取得資料數據，而監測的檢驗項目、抽血時間因醫師決定而異，所以無法全數病人皆能獲得可預期的資料分析。二、安全性部分，僅以抽血數據評估，因關於副作用或不良反應的敘述資料有限。三、飲食與生活習慣可能會影響監測的數據，納入試驗無法控制。四、分析的結果為替代的指標，無法完整呈現嚴格的臨床結果。雖然觀察過程受限於資料的獲取有限、研究設計的嚴謹度，但結果顯示與文獻的報告有一致的結果，未來需要有更完善的研究設計、更長的追蹤時間，以獲得更完整的資訊。未來研究方向擴

充，有學者提出不同產品紅麴菌素含量不同，潛在的風險與長期使用安全性仍未知 [11]；另有學者提出使用壽美降脂一號於即將進行手術患者，術後可降低出血、肺炎、中風的風險和 30 天內住院死亡率 [12]。根據這些問題的討論，值得繼續收集更多使用壽美降脂一號患者與觀察更長的時間，印證壽美降脂一號更多的療效與安全性。

結論

由本研究分析結果壽美降脂一號用於一般健檢或抽血檢查後發現血脂偏高，無多重共病症、心血管疾病相對較輕微，治療藥物相對單純者，使用壽美降脂一號 600 mg 一天兩次，治療 12 週可有效降低 TC 與 LDL-C，且不影響肝功能與肌肉酵素的變化。文獻也指出對於已使用他汀類治療血脂異常患無法耐受者，可考慮使用壽美降脂一號使血脂維持在健康範圍內 [9]。

誌謝

感謝高雄醫學大學附設中和紀念醫院院內專題研究計畫（編號 KMUH103-M310）經費資助，使本研究順利完成。

參考文獻

1. Dujovne CA. Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins? *Am J Med* 2017;130:1148-50. doi:10.1016/j.amjmed.2017.05.013
2. Gordon RY, Becker DJ. The role of red yeast rice for the physician. *Curr Atheroscler Rep* 2011;13:73-80. doi:10.1007/s11883-010-0145-0
3. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:830-9. doi:10.7326/0003-4819-150-12-200906160-00006
4. Nguyen T, Karl M, Santini A. Red Yeast Rice. *Foods* 2017;6:19. doi:10.3390/foods6030019
5. Lin CC, Li TC, Lai MM. Efficacy and safety of *Monascus purpureus* Went rice in subjects with hyperlipidemia. *Eur J Endocrinol* 2005;153:679-86. doi:10.1530/eje.1.02012
6. Huang CF, Li TC, Lin CC, et al. Efficacy of *Monascus purpureus* Went rice on lowering lipid ratios in hypercholesterolemic patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:438-40. doi:10.1097/HJR.0b013e32801da137
7. Chen CH, Uang YS, Wang ST, et al. Interaction between red yeast rice and CYP450 enzymes/P-glycoprotein and its implication for the clinical pharmacokinetics of lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012;2012:127043. doi:10.1155/2012/127043
8. Peng D, Fong A, van Pelt A. Original research: the effects of red yeast rice supplementation on cholesterol levels in adults. *Am J Nurs* 2017;117:46-54. doi:10.1097/01.NAJ.0000521973.38717.2e
9. Li Y, Jiang L, Jia Z, et al. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One* 2014;9:e98611. doi:10.1371/journal.pone.0098611
10. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373-418. doi:10.2165/0129784-200808060-00004
11. Farkouh A, Baumgärtel C. Mini-review: medication safety of red yeast rice products. *Int J Gen Med* 2019;12:167-71. doi:10.2147/ijgm.S202446
12. Chen TL, Yeh CC, Lin CS, et al. Effects of red yeast rice prescription (LipoCol Forte) on adverse outcomes of surgery. *QJM* 2019;112:253-9. doi:10.1093/qjmed/hcy278