

編號：CCMP90-CT-17

六味地黃丸對高脂血症及血管內皮功能 異常之療效及機轉探討

李啟明

台大醫學院附設醫院

摘 要

心血管疾病目前佔國人死亡原因第一位。許多研究發現降低血脂可減低心血管疾病的罹病率及死亡率，此種療效甚至在血管粥狀硬化尚未改善前即為顯著，暗示此療效並非藉由改善動脈粥狀硬化病變而得。許多證據顯示此一現象可能來自血管內皮功能的改善。Fenofibrate 為纖維類降血脂藥物，在臨床上可以降低三酸甘油酯，膽固醇，低密度脂蛋白，及提高高密度脂蛋白。其作用機轉包括加快血脂代謝，抑制膽固醇在肝臟的合成，改善胰島素敏感度，使血小板功能正常化及降低纖維酶原，使得動脈粥狀硬化減緩。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，至於此藥物是否能改善人體血管內皮功能，則不清楚。而在中藥的典籍中，六味地黃丸（熟地黃，山茱萸，山藥，澤瀉，丹皮及茯苓）具降壓、去脂、利尿、降血糖及改善腎功能之作用。至於針對治療高血脂的效果及評估可能的機轉，則並不清楚。本研究之目的在評估六味地黃丸改善血管內皮功能及血脂之臨床療效並探討其可能機轉。

研究方法：本研究將收集高脂血症患者共 40 例，其未治療前血漿膽固醇（T-CHO）大於等於 200mg/dl，或低密度脂蛋白（LDL）大於等於 130mg/dl，或三酸甘油酯（TG）大於等於 200mg/dl 且總膽固醇對高密度脂蛋白（T-CHO/HDL）之比值大於 5 或高密度脂蛋白（HDL）小於 35mg/dl。所有受試者，無論是否接受降血脂治療，均需停藥至少八週以上（wash-out）。受試個體分成兩組，每組二十人。第一組先接受 fenofibrate 每日 200 mg。第二組則先

接受六味地黃丸（熟地黃 8 兩，山茱萸 4 兩，山藥 4 兩，澤瀉 3 兩，丹皮 3 兩及茯苓 3 兩，煎熬後煉製成丸狀，一日二次，每次約 2 至 4 錢）治療。12 週後二組皆停藥 8 週（wash-out），兩組交換（cross-over），接受另一種治療 12 週。所有受試者將於第 0，4，12，20，24，32 週收集血液檢體進行 lipid profile、血漿中 NOx、Monocyte chemotactic protein-1，VCAM-1 濃度，以及 LDL 氧化難易程度。並以杜卜勒超音波於第 0，4，12，20，24，32 週進行前臂動脈反應性充血（reactive hyperemia）試驗，以評估其血管內皮細胞功能之變化。同時統計所有受試者在接受研究期間的副作用。

關鍵詞：六味地黃丸、高脂血症、血管內皮功能

編號：CCMP90-CT-17

The efficacy and mechanisms of Liuwei Dihuang Wan on hyperlipidemia and endothelial dysfunction

Chii-Ming Lee

National Taiwan University Hospital

ABSTRACT

Cardiovascular disease is the leading cause of death in Taiwan. Hyperlipidemia is a risk factor for cardiovascular disease, and recent studies have indicated that lipid reduction is associated with decreased cardiovascular morbidity and mortality. In other studies, clinical improvements has been documented in response to lipid-lowering therapy despite relatively minor angiographic changes, suggesting that benefits are not causally related only to regression of atherosclerosis. It has been proposed that improvement of endothelial function might contribute to the improvement in clinical status. Fenofibrate, a fibric acid derivative, is recommended in the treatment of hyperlipidemia. Some studies show that it could improve the lipid metabolism, decrease cholesterol synthesis in the liver, improve platelet function and insulin sensitivity, and decrease plasma fibrinogen. However, the clinical response of endothelial function is not known although some in vitro studies suggest it might improve the endothelial dysfunction through different mechanisms. In Chinese medicine, Liuwei Dihuang Wan (Radix Rehmanian Preparata, Rhizoma Dioscoreae (Chinese yam), Fructus Corin, Poria, Rhizoma Alismatis, and Cortex Montan) plays roles in anti-hypertension, lipid-lowering,

diuresis, glucose reducing, and improvement of renal function. As the mechanism of lipid lowering effect is still unknown, the objectives of this proposal are to evaluate the efficacy of Liuwei Dihuang Wan on endothelial function and to elucidate the related mechanisms.

Method: Forty cases of dyslipoproteinemia will be recruited in this proposal. All cases will have wash-out for 8 weeks. Group A will have fenofibrate 200 mg Q.D. and group B will have Liuwei Dihuang Wan 6g BID. After medication for 12 weeks, both groups will have another wash-out for 8 weeks, then cross-over and will take medication for additional 12 weeks. All subjects will have blood sampling at week 0, 4, 12, 20, 24, and 32 for liver function, lipid profile, plasma Nox concentration, MCP-1 and VCAM-1 level, and the lag-time of LDL oxidation. At week 0, 4, 12, 20, 24, and 32 endothelial function will be assessed by measuring Doppler flow of brachial artery in response to reactive hyperemia. All adverse effects will also be analyzed in this study.

Keywords: Hyperlipidemia, endothelial function, nitric oxide

壹、前言

心血管疾病目前佔國人死亡原因第一位。近年來對於高血脂症在心血管疾 病中所佔角色之研究有許多的進步，近期研究發現降低血脂可改善心血管疾 病的罹病率及死亡率¹。目前認為血管內皮功能失調是動脈粥狀硬化的先驅病 變。一些降低血脂的藥物甚至在血管攝影變化尚不明顯時即可減低心血管疾 病罹病及死亡率，暗示其臨床效應並非單純改善動脈粥狀硬化病變²⁻¹⁴。許多證 據顯示此一現象可能來自血管內皮功能的改善¹⁵⁻¹⁸。血管內皮舒張因子 (endothelial derived relaxing factor, EDRF) 為一氧化氮 (NO) 或其衍生物。 內皮細胞產生的一氧化氮 (NO)，除了可以放鬆血管平滑肌，抑制白血球及血 小板附著於內皮細胞，阻止血管平滑肌細胞的移行及增生，同時可以減少誘發 粥狀硬化的脂蛋白 (atherogenic lipoprotein)^{19,20}。

臨床上內皮細胞依存性之血管擴張反應 (endothelium-dependent vasodilatation) 的缺損可以作為血管內皮功能失調的指標。高血脂症患者和血 管內皮功能的失調的關係已被建立，同時其受損程度和膽固醇濃度成正相關。 過去使用降血脂藥物的經驗顯示，降低血脂可以逆轉冠狀血管及周邊血管的內 皮功能失調^{3,5-10}。

六味地黃丸為中醫滋補腎陰的代表方劑，主治肝腎陰虛之症。在中藥的典 籍中，六味地黃丸 (熟地黃 8 兩，山茱萸 4 兩，山藥 4 兩，澤瀉 3 兩，丹皮 3 兩及茯苓 3 兩，煎熬後煉製成丸狀，一日二次，每次約 2 至 4 錢) 具降壓、去 脂、利尿、降血糖、免疫調節、治療神經衰弱、抗衰老及改善腎功能之療效。 在動物及人類的經驗之中，顯示六味地黃丸對於第二型的糖尿病患者其胰島素 耐受性之改善有助益，其他對於輕中度的高血壓，冠心症或心肌缺氧、心衰竭， 高血脂，腦梗塞，及抗癌等都有正面的療效報告。經大陸學者研究，本方可以 降低高血脂動物的血中膽固醇濃度，其中澤瀉、丹皮、山藥的成分已在動物實 驗中證明有降低膽固醇的功效。臨床上針對治療高血脂的效果及評估可能的機 轉，則仍缺乏確實的臨床數據。至於六味地黃丸可能的作用機轉，是否來自抗 衰老、氧化損傷，對自由基的清除，TNF 的誘生，紅血球凝集，血液循環的改 善，或由降低血脂及提升胰島素敏感度以改善血管內皮功能則有待進一步研究²¹⁻⁴⁶。

Fenofibrate (Lipanthyl, micronized) 屬於纖維類降血脂藥物，在臨床上可以 降低三酸甘油酯，膽固醇。其作用機轉包括增加脂蛋白酶 (lipoprotein lipase) 活性，改變 apoprotein A-1, A-II, B, C-1, C-II 等 coenzymes 以加快血脂代

謝。另外，fenofibrate 亦可能藉由膽酸 (bile acid) 減少以抑制膽固醇在肝臟的合成。亦有研究發現 fenofibrate 可以降低尿酸，改善胰島素敏感度，使血小板功能正常化及降低纖維酶原，減緩動脈粥狀硬化⁴⁷⁻⁶⁵。近年研究顯示 fenofibrate 可透過活化 peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) 以減少內皮細胞吸附分子 (adhesion molecules) 的表現，抑制發炎反應，而減少粥狀塊形成⁶⁶⁻⁶⁹。至於 fenofibrate 是否能改善人體血管內皮功能，則不清楚。服用 fenofibrate 之副作用包括皮膚疹或搔癢，腸胃不適，肝功能異常，凝血功能異常，肌肉痛或肌炎，甚或橫紋肌溶解。一般而言，嚴重的副作用都十分罕見⁶⁵。

本研究之目的在評估六味地黃丸對改善血管內皮功能及血脂之臨床療效，和現今降血脂藥物 Fenofibrate 做一比較，並探討其可能機轉。

貳、材料與方法

一、研究對象：

納入條件

本研究將收集原發性高血脂症患者共 40 例

1. 18 至 75 歲之男性或未懷孕、未授乳之婦女
2. 病人經說明及解釋試驗過程後同意參加試驗
3. 病人在進入藥物治療之前願意接受至少八週的飲食控制。
4. 病人未治療前血漿總膽固醇 (T-CHO) 大於 240 (200*) mg/dl，或低密度脂蛋白 (LDL) 大於 160 (130*) mg/dl，或三酸甘油脂 (TG) 大於 200mg/dl 且總膽固醇對高密度脂蛋白 (T-CHO/HDL) 之比值大於 5 或高密度脂蛋白 (HDL) 少於 35mg/dl。所有受試者，無論是否接受降血脂治療，均需停藥至少八週以上 (wash-out) 接受飲食控制治療。
5. 病人願配合回診

[*具有二個或二個以上危險因子，包括：高血壓，糖尿病，男性>45 歲，女性>55 歲或停經且無雌性激素治療者，有早發性冠心病家族史，吸煙。]

排除條件

- 1.同合子型家族性高血脂症；世界衛生組織分類的第二、三、四、五型高
血脂症
- 2.懷孕或正授乳的婦女
- 3.由於其他病症引起的高血脂。這些包含了，但不限於嗜酒、自體免疫疾
病、腎病症後群、病毒或病毒性肝炎（臨床上在 12 個月內有活性）、阻
塞性肝膽疾病、控制不佳的甲狀腺功能不足、第一類型及控制不佳的第
二類型糖尿病、慢性胰臟炎等。
- 4.病人接受過手術或患有病症而導致影響藥物動力學（吸收、分佈、代謝、
排泄），例如腸胃手術或疾病，慢性胰臟炎，潰瘍，胃腸出血，轉胺酶
（AST，ALT）血漿濃度大於 1.5 倍正常值上限，血漿 creatinine 濃度大
於 1.5 倍正常值上限。
- 5.血漿肌肝酸激酶（CPK）濃度大於 2 倍正常值上限
- 6.在開始服藥前 3 個月以來有任何急症或嚴重創傷
- 7.嚴重的鬱血性心衰竭或不穩定型心絞痛
- 8.在開始服藥前 3 個月以來有心肌梗塞、重大手術、或接受心導管
- 9.病人高血壓控制不佳
- 10.先前或現在有任何類型的肌肉疾病
- 11.在過去兩年間有藥物濫用或嗜酒之病史。
- 12.在進入篩選期前 30 天內有接受任何研究用藥或在進入篩選期前 12 週內
有接受任何會造成主要器官系統病變之藥物。
在進入服藥前 8 週內有接受任何降血脂藥或魚油衍生物。
- 13.對降血脂藥物產生抗藥性、過敏、或無法忍受之病人。
- 15.過於肥胖之病人。（Body mass index \geq 35 Kg/m²）
- 16.甲狀腺功能指數不在正常範圍內。

二、研究設計：

本研究為一開放性（open labeled），具活性對照組（active-controlled），隨機分派的交叉試驗（randomized, cross-over designed），為期 40 週。

受試個體分成兩組，每組二十人。第一組先接受 fenofibrate（學名：Lipanthyl，micronized）每日 200 mg。第二組則先接受六味地黃丸一日二次，每次約 6 公克，治療 12 週。其後二組皆停藥 8 週（wash-out）並交叉（cross-over）接受另一種治療 12 週。

圖一為臨床試驗流程圖。

所有受試個體均需於第-8, 0, 4, 12, 20, 24, 32 週收集空腹時血液檢體 (venous blood 10ml)。包括血液及生化檢查 (CBC/DC, GOT, GPT, Alk-P, G-GT, CPK, BUN, Cre, TG, T-CHO, HDL, LDLblood sugar 等。) 及於第-8, 0, 4, 12, 20, 24, 32 週作尿液檢查。所有受試個體均需於第 0, 12, 20, 32 週接受 ECG 檢測。所有受試者將於第 0, 4, 12, 20, 24, 32 週收集血液檢體進行血漿中 NO_x、單核球趨化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 濃度, 血管細胞黏著分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 等濃度定量以及 LDL 氧化試驗以評估抗氧化能力。並以杜卜勒超音波分別於第 0, 4, 12, 20, 24, 32 週進行前臂動脈反應性充血 (reactive hyperemia) 試驗, 以評估其血管內皮細胞功能之變化。所有受試者在接受研究期間的副作用及心血管疾病事件發生率將列入統計。

所有檢查項目及流程圖見於表一。

三、療效評估：

主要指標

低密度脂蛋白 (LDL-cholesterol) 的降低程度, 以百分比計算。

次要指標

- (一) 三酸甘油脂 (TG), 血漿總膽固醇 (T-CHO), 高密度脂蛋白 (HDL) 等脂質參數的變化。
- (二) 統計所有受試者在接受研究期間的副作用及心肌梗塞, 中風等心血管事件發生率。

四、作用機轉評估：

所有受試個體均需於第 0, 4, 12, 20, 24, 32 週收集血液檢體 (venous blood, EDTA tube), 於第 0, 4, 12, 20, 24, 32 週接受 2-D 超音波影像及流速測定法以測定血管內皮功能, 以進行以下檢測：

- (一) 利用 Nitric Oxide Analyzer (SIEVERS INSTRUMENTS, INC, Liquid Program) 測定血漿中 NO_x (NO, NO₂⁻, NO₃⁻)。內皮細胞合成的 NO 在冠狀動脈疾病扮演了相當特殊的角色, 故本實驗欲探究降脂藥物對於血管內皮功能之影響是否透過 NO 作用而達成。
- (二) 利用 EIA 測定血漿中 monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 值。

MCP-1 為發炎及免疫調控之組織介素 (cytokine) 之一員，可作為血管內皮發炎及免疫調控之指標。故本實驗同時欲探究降血脂藥物或六味地黃丸對於血管內皮功能之影響是否透過減少單核球 (monocyte) 的趨化性 (chemotaxis) 及免疫調控等而達成。

(三) 利用 EIA 測定血漿中 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 值：VCAM-1 為血管內皮細胞表面的一種吸附分子 (adhesion molecule)，可吸引發炎細胞形成粥狀硬化塊。目前有研究顯示，PPARalpha (peroxisome proliferator-activated receptor- α) 受 fenofibrate 類藥物調控，活化後抑制 TNF-alpha 誘發的 VCAM-1 表現，進而減少內皮發炎反應。利用 EIA 測定血漿中 VCAM-1 濃度以探究降血脂藥物或六味地黃丸對於血管內皮功能之影響是否透過 VCAM-1 表現減少達成。

(四) LDL 氧化試驗。血漿中 LDL 經氧化修飾後能影響血管內皮功能。氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 較 LDL 對於血管內皮細胞功能更具抑制作用，是以血漿中 LDL 之濃度絕對值變化未必能充分反應藥物之結果，故測定血漿中低密度脂蛋白的氧化難易程度將有助於評估降血脂藥物或六味地黃丸對於血管內皮功能之影響。

(五) 血管內皮功能改善：利用超音波比較治療前後，受試者臂動脈對於反應性充血 (reactive hyperemia) 之血管擴張反應，是否有改善。

方法如下：平躺測量血壓心跳後，

1. 先測定右上臂動脈之直徑及血流速為基礎值，
2. 以血壓計之壓力帶加壓至 220 mmHg，維持 4.5 分鐘後放開，連續測量臂動脈直徑及血流速，並記錄變化之最大值，
3. 休息 15 分鐘後再測定血管直徑及血流速，
4. 服用舌下三硝甘油含片 (nitroglycerin, 0.6mg/tab) 後，約 3 分鐘後再測定血管直徑及血流速變化之最大值。

血管內皮舒張因子 (endothelial derived relaxing factor, EDRF) 為一氧化氮 (NO) 或其衍生物，除可放鬆血管平滑肌，抑制白血球及血小板附著於內皮細胞，阻止血管平滑肌細胞的移行及增生，同時可以抑制誘發粥狀硬化的脂蛋白 (atherogenic lipoprotein)。NO 為一不穩定的物質，會迅速在體內代謝成 NO_2^- ， NO_3^- 。我們可以藉測定血漿中 NO_x (NO ， NO_2^- ， NO_3^-) 以探究六味地黃丸及 fenofibrate 等藥物是否透過 NO 作用而改善血管內皮功能及預防動脈硬化之發生。

Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) 為組織介素 (cytokine) 之一，能增強單核球之趨化性 (chemotaxis) 而引起動脈粥狀硬化。本研究將利用酵

素連結免疫測定血漿中 MCP-1 濃度以探究 fenofibrate 或六味地黃丸等降血脂藥物是否透過減少單核球的趨化性而改善血管內皮功能及預防動脈硬化之發生。

Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) 為血管內皮細胞表面的一種吸附分子，可吸引發炎細胞附著於血管內壁而形成粥狀硬化塊。目前有研究顯示，PPAR- α 受 fenofibrate 類藥物調控，能抑制 TNF- α 所誘發的 VCAM-1 表現，進而減少內皮發炎反應。本研究將利用酵素連結免疫測定組定量血漿中 VCAM-1 濃度以探究六味地黃丸及 fenofibrate 等藥物是否經調控 VCAM-1 之表現以改善血管內皮功能及預防動脈硬化。

血漿中 LDL 在受到氧化修飾後會影響血管內皮功能；氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 較 LDL 對於血管內皮細胞功能更具抑制作用。本研究將測定血漿中低密度脂蛋白的氧化難易度以評估六味地黃丸及 fenofibrate 等藥物是否透過防止 LDL 氧化以改善血管內皮功能及預防動脈硬化。

五、藥物劑型及服用方式：

1. 六味地黃丸濃縮散：

每一鋁箔包裝 3 克

一天兩回（早晚餐前服用），一回 6 克，一天共 12 克

2. Fenofibrate (micronized form)：

每一膠囊 200 公克，晚餐後或睡前服用。

服藥順服度 (Medication compliance)

在臨床試驗期間「每 12 週給予一種研究用藥，活性對照組 (active control group)，交叉試驗」，每回受試者訪視時檢查其服用藥物的順服度：

1. 不順服：在 12 週內服用少於 50% 的藥物

2. 順服度不佳：在 12 週內服用 50~80% 的藥物

3. 順服度良好：在 12 週內服用大於 80% 的藥物

不順服的受試者應排除於試驗之外；順服度不佳的受試者應給予指導，增加其順服度。

六、不良事件處置：

不良事件 (adverse event) 是指受試驗者在整個臨床試驗過程中，不論是

否與所接受的臨床處置 (treatment) 相關，其所產生的臨床症狀改變或實驗室檢驗數值的不正常，或與參與試驗前相較下身體狀況的惡化等情形稱之。其中「臨床處置 (treatment)」包含在研究期間中所有的研究用藥以及安慰劑。

當實驗室檢驗數值的改變具有臨床重要性時，必須當成不良事件處理之。例如以受試者個體 (不考慮其醫療狀況) 考量之，當實驗室檢驗數值的改變而使得試驗主持人做進一步診斷，開始新的治療，或是受試者必須提早退出試驗時，此時必須以不良事件發生而處理之。在本試驗中例外的是一些實驗室檢驗值，如肝功能指數、肌肝酸激酶血中濃度的改變是有關於研究用藥的脂質療效評估，不需當成不良事件記錄。

不良事件嚴重度評估的分級如下：

1. 輕度 (Mild)：受試者難以覺察出症狀；日常行為或功能並不被影響；並不一定需要藥物治療。
2. 中度 (Moderate)：症狀有相當的嚴重性令受試者感到不舒服；日常活動受到影響；受試者可繼續參與試驗；可能必須接受治療以減輕症狀。
3. 重度 (Severe)：引起嚴重不舒服的症狀；受試者可能無法繼續參與試驗，其嚴重度可能導致終止研究用藥，並接受相關治療，甚至住院。

嚴重不良事件 (Severe Adverse Events)

嚴重不良事件是指具有以下性質的不良事件：

1. 致命或危及生命
2. 導致住院或延長住院時間
3. 造成重大或永久性殘疾
4. 引發先天性缺陷危害

肝功能指數上升 (Liver enzyme elevations)

AST (GOT) 和/或 ALT (GPT) 之連續兩次實驗室檢驗值都大於正常範圍上限的 3 倍則視為顯著的上升。但若不是連續兩次測得的實驗室檢驗值大於正常範圍上限的 3 倍則不具有顯著的意義。

受試者肝功能指數 AST, ALT 在試驗過程中上升，必須進行以下評估：

1. 在歸因於研究用藥引起的肝毒性之前，必須檢查並排除其他潛在性原因。
2. 有任何臨床上或生化檢查的證據顯示肝臟損傷都必須立刻停止研究

用藥（除了轉胺酶 AST，ALT 等指數高以外）

- 3.若轉胺酶（AST、ALT）不大於正常範圍上限的 3 倍，則不需做特別處置。
- 4.若轉胺酶（AST、ALT）大於正常範圍上限的 3 倍，則必須每週檢視，直至轉胺酶濃度回到正常範圍。如果 AST（GOT）和/或 ALT（GPT）之連續兩次實驗室檢驗值大於正常範圍上限的 3 倍，受試者必須停止服用研究用藥並退出本試驗。

肌肝酸激酶上升/肌肉酸痛（Creatinine kinase elevation/muscle pain）

降血脂藥物臨床上曾有肌肉病變（myopathy），包含肌炎（myositis）和橫紋肌溶解症（rhabdomyolysis）的藥品不良反應事件發生。若肌肝酸激酶（CK）的血中濃度大於正常範圍上限的 2 倍，則視為顯著上升。若受試者在試驗過程中，有肌肉病變相關症狀和/或肌肝酸激酶指數上升，都必須進行以下評估：

- 1.在歸因於研究用藥引起的肌肉病變等毒性之前，必須檢查並排除其他潛在性原因。
- 2.當產生肌肉病變的症狀時，必須檢查受試者的肌肝酸激酶的濃度，以及詢問以便排除其他也可能引起肌肉傷害的原因：例如過度運動，重創，喝酒等。
- 3.CK 濃度大於 2 倍正常範圍上限：應檢驗 CK-MB 比率
CK 濃度介於 2~5 倍正常範圍上限：應每週檢查 CK 濃度直到回到正常範圍。受試者仍可繼續留在試驗中。
CK 濃度大於 5 倍正常範圍上限：受試者必須停止試驗，並持續追蹤其醫療狀況直至回復正常。

任何臨床上試驗主持人認為顯著的肌肝酸激酶（CK）血中濃度的上升，或是因肌肝酸激酶濃度上升而導致受試者必須終止本試驗的不良事件，都必須記錄在個案報告表中

七、資料分析

（一）試驗樣本數的決定（Sample size determination）

本試驗受試人數訂定為 40 人（治療組 20 人，活性對照組 20 人，進行交叉試驗）

（二）統計檢定假設（Hypotheses and level of significance）

虛無假設：兩組間的治療無統計學上的差異，進行雙尾分析， $\alpha=0.05$ 。

（三）試驗族群分析（Analysis of population）

所有隨機分派的受試驗者的基底及基底後療效分析是依照「意圖治

療」(intent-to -treat) 的原則。所有接受試驗用藥的受試者都必須進行安全性

分析。

(四) 受試驗者基底特性之比較 (Baseline comparability)

進行兩組間人口學資料以及受試者基底特質之比較。

連續變數 (continuous variables) 以 ANOVA 分析；分項變數 (categorical variables) 以 Cochran-Mantel-Haenszel test 分析。

(五) 療效分析 (Efficacy analysis) 對於每一個脂質分析參數而言,受試者的基底值是指隨機分派前最近一次測量的實驗室檢驗值。

療效評估方面

主要指標

低密度脂蛋白 (LDL-cholesterol) 的降低程度，以百分比計算。

次要指標

1. 三酸甘油脂 (TG)，血漿總膽固醇 (T-CHO)，高密度脂蛋白 (HDL) 等脂質參數的變化。
2. 統計所有受試者在接受研究期間的副作用及心肌梗塞，中風等心血管事件發生率。

(六) 安全性分析 (Safety analysis)

統計兩組間不良事件的發生率並比較之。

參、結果

試驗進行進度

本研究計畫自授受許可書後開始進行，截至 90 年 11 月 30 日，篩選了 77 位原發性高血脂病人，其中有 35 位受試者經接受兩個月飲食控制後，符合受試條件且簽署過受試者同意書後已陸續納入用藥。目前正陸續篩選原發性高血脂的病人。表二及圖二說明了收納受試者的進度。

在 35 位受試者中，有 18 位先服用六味地黃丸，有 17 位先服用 Fenofibrate，待服藥三個月期滿，飲食控制兩個月後再進行交叉試驗。其年齡與性別分佈列於表三及圖三。其中有 3 位受試者中途退出：

1. 編號 1038，患有冠狀動脈疾病且病況穩定之 70 歲男性受試者，於服 Fenofibrate 三天後，因自稱牙痛而自行退出，但未返診。於停藥後第 21 天發生急性心肌梗塞送至本院，經作冠狀動脈繞道手術後順利出院，目前於外科門診追蹤治療。
2. 編號 1011 之 48 歲女性受試者於服用 Fenofibrate 一個月後因肝功能指數上升大於 3 倍正常值上限 (AST=102, ALT=150 > 3*ULN) 而停藥退出。經每星期持續追蹤，三個星期後其肝功能指數已下降至 3 倍以下 (AST=29, ALT=59)，並於 1 個月後做完最終安全性檢查 (AST=18, ALT=21)。由於此病人原先肝功能指數正常且無肝臟方面的疾病史，且停藥後肝功能指數慢慢恢復正常：根據臨床試驗研究以及相關的藥物資訊，Fenofibrate 有造成肝轉胺酶上升的副作用，並需定期追蹤監測，因此本例應與藥物可能產生的不良反應相關。
3. 編號 1027，原本腎功能不佳 (Scr = 1.7) 但符合納入條件 (Scr ≤ 1.8) 的 67 歲男性受試者，於服用六味地黃丸一個月後因腎功能指數上升 (Scr = 1.8, 一星期後為 1.9)，停藥而退出試驗。經持續追蹤檢查，腎功能正回復中。根據六味地黃丸相關副作用報告，並無損害腎功能的相關報導，而且此受試者原本腎功能長期處於不佳的狀態，但仍在收納範圍內。因此本例和藥物的相關性並不大，可能是受試者本身腎功能的變化。病人的服藥順服度 (以每次回診清點剩藥計算) 均佳。

目前尚無受試者進入交叉試驗的第二階段。截至 90 年 12 月 31 日止，共有 16 位受試者完成第一階段試驗。

實驗室檢測如一氧化氮 (NO)、吸附分子 (VCAM-1)、單核球趨化蛋白 (MCP-1) 則進行檢體收集當中。氧化低密度脂蛋白實驗則正建立受試者服用藥物前後 LDL 氧化程度及氧化時間之曲線圖當中；血管超音波檢查則正進行建立受試者服用藥物前後血管舒張功能之都卜勒超音波偵測模式。

資料分析

以 Microsoft Access 2000 建立資料鍵入檔，所有資料皆在鍵入後檢查一次，以確保鍵入無誤。資料正陸續鍵入中。未來統計分析將會將交叉設計的特性納入模式中。

肆、討論

本計畫結果尚未研究完成，未來將以臨床試驗結果以及機轉探討做討論。

伍、結論與建議

本計畫結果尚未研究完成，現無結論。

建議中草藥的複方劑型能加強研發及改進，例如萃取出活性成分或減少體積，以期能達成雙盲試驗的進行。

陸、參考文獻

- 1.Hvizdos KM, Goa KL. Management of dyslipidemia: the role of simastatin. *Dis Manaf Health Outcomes* 2000;7: 84-109.
- 2.Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arteroscler Thromt.* 1994;5:753-9.
- 3.Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension.* 1995;26:327-31.
- 4.Petri JR, Ueda S, Webb DJ, Elliott HL, Connell JM. Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity: a physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation.* 1996;93:1331-3.
- 5.Zeithner AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation.*1991;83:391-401.
- 6.Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340:1111-15.
- 7.Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Flow mediated, endothelium-dependent dilatation of the brachial arteries is impaired in patients with coronary spastic angina. *Am Heart J.* 1997;133:263-7.
- 8.Hayashi T, Yamada K, Esaki T et al. Endothelium-dependent relaxation of rabbit atherosclerotic aorta was not restored by control of hyperlipidemia: the possible role of peroxynitrite (ONOO(-)). *Atherosclerosis.* 1999;147:349-63.
- 9.Chen L, Liang B, Froese DE, Liu S, Wong JT, Tran K,et al. Oxidative modification of low density lipoprotein in normal and hyperlipidemic patients: effect of lysophosphatidylcholine composition on vascular relaxation. *J Lipid Res.*1997;38:546-53.
- 10.AndersonTJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of

- cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med.* 1995;332:488-93.
11. Tomiyama H, Kimura Y, Okazaki R, et al. Close relationship of abnormal glucose tolerance with endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertension.* 2000;36:245-9.
 12. Quumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998;105:32S-39S.
 13. Elliot HL. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: risk factors, risk markers, or surrogate end point? *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32:S74-77.
 14. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31:61-74.
 15. Reddy KG, Nair R, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:833-843.
 16. Luscher TF, Tanner FC, Noll G. Lipids and endothelial function: effects of lipid-lowering and other therapeutic interventions. *Current Opinion in Lipidology.* 1996; 7:234-40.
 17. Rubba P, Mancini M. Lipid-lowering treatment: effects on endothelial dysfunction. *Current Opinion in Lipidology.* 1995;6:348-53.
 18. Brown BG, Zhao XQ. Importance of endothelial function in mediating the benefits of lipid-lowering therapy. *Am J Cardiol.* 1998;82:49T-52T.
 19. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS, Chaudhuri G. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation. *J Pharmacol & Exp Ther.* 244:181-9, 1988.
 20. Quumi AA, Dakak N, Andres NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest.* 1995;95:1747-55.
 21. 孫學海等. 六味地黃丸增強免疫功能的實驗研究. *天津中醫.* 1994; 94: 40

- 22.趙夢華，于乃芳等. 六味地黃丸對冠心病患者血液流變學的影響.中成藥.1993；15：45
- 23.侯士良，朱新成等. 十年來六味地黃丸（湯）藥理研究綜述.中成藥.1993；15：36-7
- 24.六味地黃丸可防癌.江蘇中醫.1992；13：45
- 25.鍾磊等.六味地黃丸加味治療非胰島素依賴性糖尿病 65 例.湖北中醫雜誌.1992；014：20
- 26.侯公林等.四君子湯合六味地黃丸抗氧化損傷的實驗研究.浙江中醫雜誌.1992；26：555
- 27.王立琴. 六味地黃丸臨床運用舉隅. 陝西中醫.1996；17：367
- 28.李玲. 六味地黃丸（湯）研究新進展.中國中藥雜誌.1995；20：310-2
- 29.賈泰元. 六味地黃丸的免疫調節作用.中成藥.1994；16：34
- 30.何若蘋. 六味地黃丸運用探微.中國醫藥學報.1994；9：32
- 31.張詩平等. 六味地黃丸研究進展. 中國藥房.1994；5：41
- 32.孫淑英. 六味地黃丸抗衰老作用機理探討綜述. 北京中醫學院學報.1994；17：：48
- 33.王壽生等. 通療Ⅱ號片治療Ⅱ型糖尿病的臨床觀察.上海中醫藥雜誌.1994;94:29
- 34.胡龍寶,馬海燕等. 六味地黃丸與硝苯啶聯合治療陰虛陽亢型原發性高血壓的臨術. 新鄉醫學院學報. 1994；11：279-282
- 35.於樹臣,劉吉平.六味地黃丸的臨床應用.吉林中醫藥.1997；17：43-4
- 36.寧晚英.六味地黃丸和復方丹參片治療輕中度高血壓 22 例療效觀察. 湖南中醫雜誌.1997；13
- 37.於英洲，江輝. 六味地黃丸治療腎陰虧虛型糖尿病 48 例. 實用中西醫結合雜誌 1995；8：601：
- 38.胡廣利，王姝華. 六味地黃丸抗衰老作用探微.中醫函授通訊.1995；14；45-6
- 39.謝明村。六味地黃丸增加學習記憶之藥理學研究。行政院衛生署中醫藥年

- 報 2000 ; 18 (1) : 399-430.
- 40.陳榮福編，顏焜熒校審。中藥藥理學。國立中國醫藥研究所出版。1991 年版
- 41.陳忠川。六味地黃丸之藥理及臨床應用。明通醫藥 1994 ; 216 : 13-5.
- 42.楊雪媚。六味地黃丸 (湯) 研究進展。明通醫藥 1996 ; 236 : 6-10.
- 43.Tang W, Eisenbrand G. Chinese drugs of plant origin: chemistry, pharmacology, and use in traditional and modern medicine. Berlin Heiderberg:Springer-Verlag; 1992.
- 44.高木敬次郎等人編，何志鋒譯。和漢藥物學。國立中國醫藥研究所出版。1982 年版
- 45.馬伯良，王振宇等人。六味地黃片 (丸) 的降血脂研究。中成藥研究 1986 ; 12 : 41.
- 46.王秋娟，后德輝等人。六味地黃煎劑研究：全方及拆方對小鼠耐缺氧與降血脂的作用。中國藥科大學學報 1990 ; 21 (4) : 241-3.
- 47.Adkins JC & Faulds D: Micronised fenofibrate; a review of its pharmacodynamic propertie and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia (Adis Drug Evaluation). Drugs 1997; 54:615-633.
- 48.Avogaro P, Bittolo Bon G, Belussi F et al: VaEIAtions in lipids and proteins of lipoproteins by fenofibrate in some hyperlipoproteinaemic states. Atherosclerosis 1983; 47:95-100.
- 49.Bard JM, Parra HJ, Camare R et al: A multicenter comparison of the effects of simvastatin and fenofibrate therapy in severe primary hypercholesterolemia, with particular emphasis on lipoproteins defined by their apolipoprotein composition. Metabolism 1992; 41:498-503.
- 50.Bard JM, Parra HJ, Luc G et al: Lipoprotein particle analysis comparing simvastatin and fenofibrate. Atherosclerosis 1991; 91(suppl):s29-s34.
- 51.Bastow MD, Durrington PN & Ishola M: Hypertriglyceridemia and hyperuricemia: effects of two fibric acid derivatives (bezafibrate and fenofibrate) in a double-blind, placebo-controlled tEIAI. Metabolism 1988; 37:217-220.
- 52.Branchi A, Rovellini A, Sommariva D et al: Effect of three fibrate derivatives

- and of two HMG-CoA reductase inhibitors on plasma fibrinogen level in patients with primary hypercholesterolemia. *Thromb Haemostasis* 1993; 70(2):241-243.
53. Brown WV: Potential use of fenofibrate and other fibric acid derivatives in the clinic. *Am J Med* 1987; 83(suppl 5B):85-89.
54. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A et al: Fenofibrate and LDL Metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13:702-711.
55. De la Serna G & Cadarso C: Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(2):166-172.
56. Dierkes J, Westphal S & Luley C: Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate (letter). *Lancet* 1999; 354:219-220.
57. Edgar AD: Fenofibrate and reduction of coronary heart disease. *Curr Ther Res* 1990. 47:952-961.
58. Feher MD, Caslake M, Foxton J et al: Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronised fenofibrate. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:395-399.
59. Hahmann HW, Bunte T, Hellwig N et al: Progression and regression of minor coronary artery narrowings by quantitative angiography after fenofibrate therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67:957-961.
60. Heller F & Harvengt C: Effects of clofibrate, bezafibrate, fenofibrate and probucol on plasma lipolytic enzymes in normolipemic subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:57-63.
61. Heller FR, Desager JP & Harvengt C: Changes in plasma activities of lipolytic enzymes and lipids of normolipemic subjects given phenobarbital, a strong microsomal inducer, alone or in combination with fenofibrate. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26:138-142.
62. Superko HR: A review of combined hyperlipidaemia and its treatment with fenofibrate. *J Int Med Res* 1989; 17:99-112.
63. Packard CJ: LDL subfractions and atherogenicity: an hypothesis from the University of Glasgow. *Curr Med Res Opin* 1996;13:379-90
64. Idzior-Walus B, Sieradzki J, Rostworowski W et al: Effects of micronised

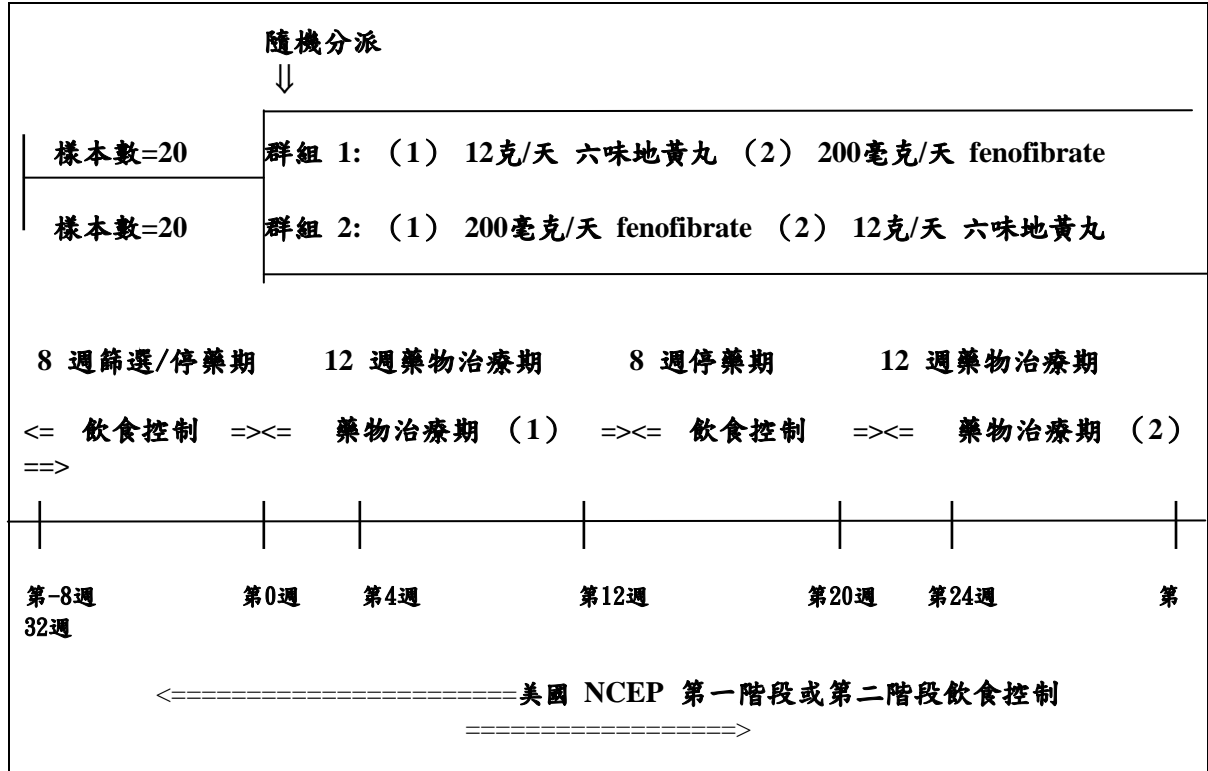
- fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest* 2000; 30:871-8.
- 65.Lee C-M, Liu C-C, Hsu H-C, Lee Y-T.Effects of fenofibrate and genfibriril on Chinese patients of type II b dyslipidemia. *J. Intern. Med. Taiwan.* 2000 12:230-239.
- 66.Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky J: PPARAlpha activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhsion molecule-1 expression in human endothelial cells. *Circulation* 1999;99:3125-31.
- 67.Nilsson L, Takemura T, Eriksson P, Hamsten A: Effects of fibrate compounds on expression of plasminogen activator inhibitor-1 by cultured endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1577-81.
- 68.Hourton D, Delerive P, Stankova J, Staels B, Chapman MJ, Ninio E: Oxidized low-density lipoprotein and peroxisome proliferator activated receptor alpha down regulate platelet-activating receptor expression in human macrophages. *Biochem J* 2000;354:225-232.
- 69.Gurre-Millo M, Gervois P, Raspe E, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators improve insulin sensitivity and reduce adiposity. *J Biol Chem* 2000;275:16638-42.
- 70.Rader DJ, Dugi KA. The endothelium and lipoproteins: insight from recent cell biology and animal study. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2000; 26(5): 521-8.
- 71.Landmesser ULF, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importaqcncem and therapeutic interventions. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* 2000; 26(5): 529-37.
- 72.Hackman A, Abe Y, Insull W, Pownall H, Smith L, Dunn K, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia. *Circulation* 1996; 93:1134-8.
- 73.Kowalski J,Okopien B, Madej A, Makowiecka K, Zielinski M, Kalina Z, et al. Levels of sICAM-1, sVCAM-1 and MCP-1 in patients with hyperlipoproteinemia IIa and -IIb. *International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics*

2001; 39(2): 48-52.

74. Simona M, Graziana L, Donatella S, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovascular Pharmacol* 2000; 36(5): 617-21.
75. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95:1126-31.
76. Evans M, Anderson RA, Graham J, Ellis GR, Morris K, Davies S, et al. Ciprofibrate therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 101(15): 1773-9.
77. Kovacs I, Tarjan J, Csaszar A. Effect of ciprofibrate on the endothelial dysfunction of patients with combined dyslipidemia. [Hungarian] *orvosi Hetilap* [abstract] 2001; 142(15): 775-9.

柒、圖、表

圖一、臨床試驗流程圖



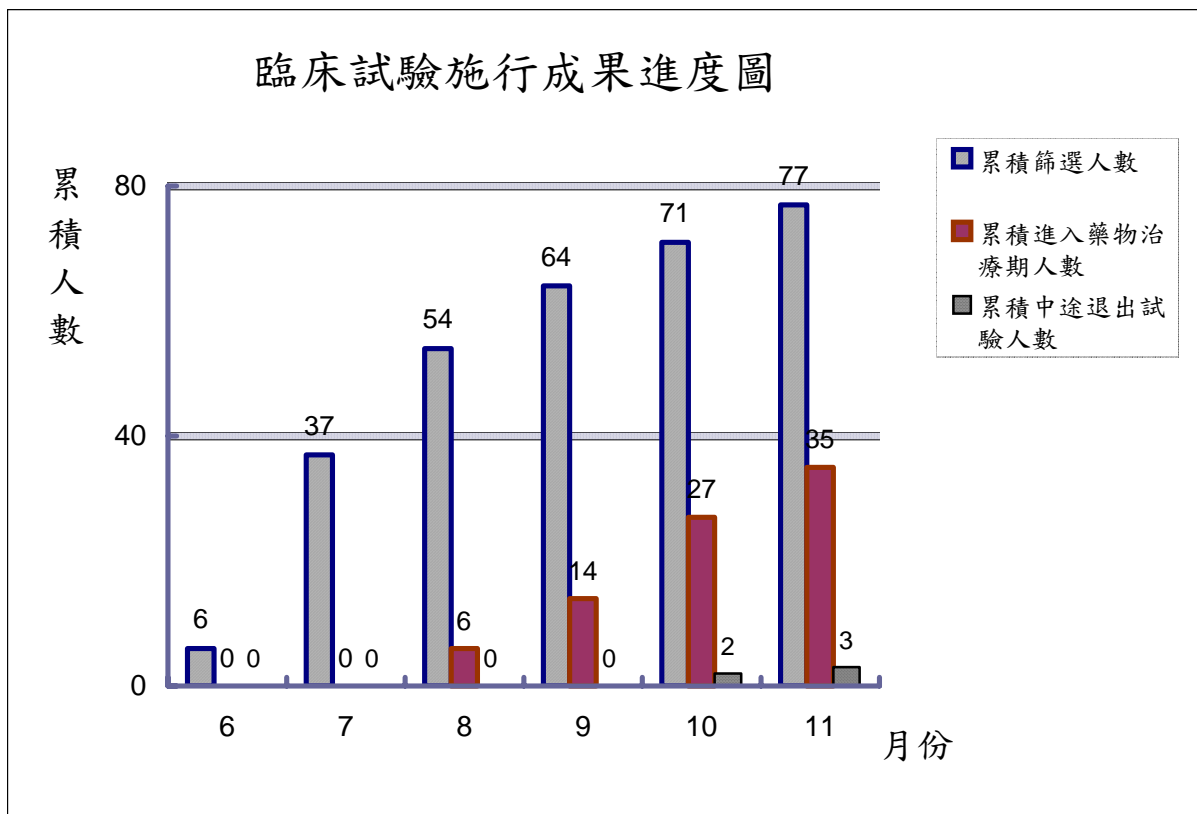
表一、受試者檢查項目及時程圖

評估或測試	進行評估的定期檢查
生命表徵檢查	每次檢查
身體檢查	每次檢查
實驗室檢查 (血常規和尿檢)	每次檢查
血脂檢查	每次檢查
心電圖 (ECG)	第 0, 12, 20 和 32 週
受孕篩選	第 0, 12, 20 和 32 週
一氧化氮血中濃度檢測	第 0, 4, 12, 20, 24 和 32 週
單核球趨化蛋白定量	第 0, 4, 12, 20, 24 和 32 週
血管細胞黏滯分子定量	第 0, 4, 12, 20, 24 和 32 週
低密度脂蛋白氧化程度測定	第 0, 4, 12, 20, 24 和 32 週
內皮功能檢測	第 0, 4, 12, 20, 24 和 32 週
甲狀腺功能檢測	第-8 週
皮質醇血中濃度檢測 (Cortisol)	服用六味地黃丸的第 0 週和第 12 週

表二、臨床試驗施行成果累積進度表

月 份	累積篩選人數	累積進入藥物治療期 人數	累積中途退出試驗 人數
6	6	0	0
7	37	0	0
8	54	6	0
9	64	14	0
10	71	27	2
11	77	35	3

圖二、臨床試驗施行成果累積進度圖



表三、進入試驗之 35 位受試者之年齡與性別分佈表

年齡	Group1 (先服六味地黃丸)		Group2 (先服 Fenofibrate)		合計
	男性	女性	男性	女性	
	<40	0	0	2	
41-44	0	0	1	0	1
45-49	1	0	4	1	6
50-54	0	2	0	1	3
55-59	0	4	1	2	7
60-64	0	3	0	1	4
65-69	3	2	0	0	5
70-75	1	2	3	1	7
合計	5	13	11	6	35
平均	62.17±7.14		54.59±11.85		

圖三、進入試驗之 35 位受試者之年齡與性別分佈圖

