

真菌降脂素治疗脂质代谢紊乱的临床研究

林求诚¹ 叶 盈¹ 方素钦¹ 王耀华² 沈宗国³

内容提要 140 例患者随机分为真菌降脂素治疗组与山楂精降脂片对照组各 70 例,另设真菌降脂素扩大治疗组 90 例。结果:治疗组与对照组胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)含量均明显下降,但治疗组下降的幅度大于对照组($P < 0.05$); HDL-C 含量两组皆有上升,但治疗组上升的幅度大于对照组($P < 0.05$),提示本品的调脂疗效优于对照药物。治疗组高 TC 血症 38 例,显效 16 例,有效 16 例,总有效率 84%;高 TG 血症 56 例,显效 23 例,有效 24 例,总有效率 84%;低 HDL-C 血症 26 例,显效 12 例,有效 6 例,总有效率 69%。治疗组的血液流变学指标得到明显改善。中医证候疗效表明,真菌降脂素有健脾祛湿、滋养肝肾的功效。结合安全性观测,表明该药是有效而安全的调脂药物。

关键词 真菌降脂素 脂质代谢紊乱 高胆固醇血症 高甘油三酯血症 低高密度脂蛋白胆固醇血症

Clinical Study on Fungus Lipid-Reducing Capsule in Regulating Lipometabolic Disorder Lin Qiu-cheng, Ye Ying, Fang Su-qin, et al *Fujian Academy of TCM, Fuzhou(350003)*

The patients with lipometabolic disorder were randomly divided into control group(70 cases), Fungus Lipid-reducing Capsule (FLC) treated group(70 cases), augmented treated group (90 cases). The results shown that: (1) TC and TG were reduced markedly in all three groups. The reducing extent in the treated group was greater than that in the control group ($P < 0.01$). HDL-C was increased markedly in all three group. The increasing extent in the treated group was greater than that in the control group ($P < 0.05$). These results indicated that the effectiveness of FLC was higher than that of control drug in the treatment of hyperlipidemia. (2) FLC had obvious effect in improving hemorheology indexes. (3) The therapeutic effect of TCM Syndrome-type indicated that FLC could activate the Spleen, remove Dampness and nourish the Liver and Kidney.

Key words fungus lipid-reducing capsule, lipometabolic disorder, hypercholesteremia, hypertriglyceridemia, low-high density lipoprotein cholesterolemia

真菌降脂素是福建师范大学生物系、福建天神微生物工程有限公司共同研制的一种新型调脂药物,现将临床研究结果报告于下。

临 床 资 料

1 诊断标准及病例选择

1.1 脂质代谢紊乱的诊断标准⁽¹⁾ 血清胆固醇(TC) ≥ 6.5 mmol/L(250 mg/dl),或甘油三酯(TG) ≥ 1.6 mmol/L(140 mg/dl),或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)值男性 $\leq$

1.04 mmol/L(≤ 40 mg/dl),女性 ≤ 1.17 mmol/L(≤ 45 mg/dl)者。

1.2 中医辨证标准 (1)脾虚湿阻证:胃纳减少或食欲差,大便不正常(溏、先硬后溏、时溏时硬),食后腹胀或午后腹胀,神疲懒言,肢体倦怠,头重如裹,眩晕,浮肿,舌质淡,舌体胖或有齿印,苔薄白或腻,脉细弱或细滑。(2)肝肾阴虚证:头晕耳鸣,腰酸腿软,咽干口渴,颧红潮热,五心烦热,盗汗,舌红、少津、少苔,脉细数。

1.3 纳入病例标准 (1)凡符合以上脂质代谢紊乱诊断及中医辨证标准者。(2)年龄

1. 福建省中医药研究院(福州 350003); 2. 福建医学院附属第一医院; 3. 福建省人民医院

35~65岁。(3)服用本品1个疗程,停用其他影响脂质代谢药物,保持平日生活饮食习惯。

1.4 排除病例标准 (1)0.5年内曾患急性心肌梗塞,脑血管意外,严重创伤或重大手术者。(2)孕妇及哺乳期妇女。(3)肾病综合征,甲状腺机能减退,急性或慢性肝胆疾病及糖尿病患者。(4)由药物(如吩噻嗪类, β -阻滞剂,肾上腺皮质类固醇及某类避孕药等)引起的高脂血症及纯合子型高胆固醇血症患者。(5)正在使用肝素,甲状腺素和影响血脂代谢药物患者以及近2周内曾采用其他降血脂措施者。

2 资料 符合上述标准者140例随机分为治疗组与对照组各70例;另扩大治疗(扩大组)90例。治疗组70例中,男42例,女28例,年龄38~65岁,平均 54.8 ± 6.8 岁,中医辨证脾虚湿阻49例,肝肾阴虚21例;高TC血症38例,高TG血症56例,低HDL-C血症26例。对照组70例中,男41例,女29例,年龄35~65岁,平均 53.6 ± 8.5 岁,中医辨证脾虚湿阻48例,肝肾阴虚22例;高TC血症38例,高TG血症56例,低HDL-C血症26例。两组的性别、年龄、中医辨证分型均无明显差异($P > 0.1$),有可比性。扩大组90例中,男46例,女44例,年龄36~65岁,平均 54.8 ± 8.5 岁;中医辨证脾虚湿阻60例,肝肾阴虚30例;高TC血症57例,高TG血症70例,低HDL-C血症32例。

治 疗 方 法

1 治疗组 真菌降脂素胶囊为真菌M-018的干燥菌体,菌株经中国科学院微生物研究所鉴定为深黄被孢霉(*Mortierella isabellina* oudem),属无毒性的丝状真菌,批号931025,每粒0.4g,每次4粒,早、晚饭后各服1次,疗程1个月。

2 对照组 山楂精降脂片,福建三明制药厂,闽卫药准字(86)20079号,批号930803,每片60mg,每次2片,每日3次,

疗程1个月。

3 扩大治疗组 为了增加治疗组的总例数而增设,服药品种及方法同治疗组。

4 观察项目 (1)疗效性观察:中医证候,血TC、TG、HDL-C(采用酶法,上海化学试剂研究所测定盒)。30例用药前后加测血液流变学指标(采用日产TOKYO OKEIKI-BRL1000型自动生物流变仪检测)。(2)安全性观察:临床不良反应症状,血常规,尿常规,血GPT,血BUN,心电图等。

5 统计方法 治疗前后及组间比较采用t检验法;计数资料采用 χ^2 检验法;等级资料采用Ridit检验法。

结 果

1 疗效评定标准

1.1 血脂疗效 (1)显效:达以下任一项者:TC下降 $\geq 20\%$ 或下降 $\geq 10\%$ 以上并恢复到正常水平;TG下降 $\geq 40\%$ 或下降20%以上并恢复到正常水平;HDL-C上升 ≥ 0.26 mmol/L。(2)有效:达以下任一项者:TC下降 $\geq 10\% \sim < 20\%$;TG下降20%~<40%;HDL-C升高0.104~<0.26 mmol/L。(3)无效:未达到有效标准者。(4)恶化:达以下任一项者:TC上升 $\geq 10\%$;TG上升 $\geq 10\%$;HDL-C下降 ≥ 0.104 mmol/L;TC/HDL-C增高 $\geq 10\%$ 。

1.2 中医证候疗效 每项证候按轻、中、重评1、2、3分(偶而出现的症状为轻度,评1分;经常出现的症状为中度,评2分;主动诉说的症状为重度,评3分),累计分数为积分。(1)显效:治后积分比治前减少2/3及以上。(2)有效:积分减少1/3以上但不及2/3。(3)无效:积分减少不及1/3。

2 结果

2.1 中医证候疗效 见附表。经Ridit检验,脾虚湿阻的疗效治疗组高于对照组($P < 0.01$);肝肾阴虚的疗效亦是治疗组较高,但与对照组比较无显著性差异($P > 0.05$),可能是例数太少的关系。

附表 中医证候疗效比较 (例)

组别	证型	例数	显效	有效	无效	R 值
治疗	脾虚湿阻	49	24	19	6	0.5797*
	肝肾阴虚	21	7	13	1	0.5830
对照	脾虚湿阻	48	10	25	13	0.4184
	肝肾阴虚	22	4	11	7	0.4206
扩大	脾虚湿阻	60	14	36	10	—
	肝肾阴虚	30	10	14	6	—

注: 与对照组同证型比较, * $P < 0.01$

治疗组加扩大组脾虚湿阻共 109 例, 显效 38 例(35%), 有效 55 例(50%), 无效 16 例(15%), 总有效率 85%; 肝肾阴虚 51 例, 显效 17 例(33%), 有效 27 例(53%) 无效 7 例(14%), 总有效率 86%。

2.2 调整血脂疗效

2.2.1 对高 TC 血症的疗效 治疗组 38 例, 显效 16 例, 有效 16 例, 无效 6 例, 总有效率 84%; 对照组 38 例, 显效 5 例, 有效 13 例, 无效 20 例, 总有效率 47%; 扩大组 57 例显效 22 例, 有效 18 例, 无效 17 例, 总有效率 70%。治疗组、扩大组分别与对照组比较, 均有显著性差异(P 均 < 0.01)。血 TC 治疗组平均下降 1.07 ± 0.33 mmol/L, 对照组平均下降 0.51 ± 0.57 mmol/L, 治疗组下降的幅度大于对照组($P < 0.01$)。

2.2.2 对高 TG 血症的疗效 治疗组 56 例显效 23 例, 有效 24 例, 无效 9 例, 总有效率 84%; 对照组 56 例显效 15 例, 有效 15 例, 无效 26 例, 总有效率 54%; 扩大组 70 例, 显效 31 例, 有效 21 例, 无效 18 例, 总有效率 74%。经 Ridit 检验, 治疗组、扩大组分别与对照组比较, 均有显著性差异($P < 0.01$ 、 0.05)。血 TG 治疗组平均下降 0.60 ± 0.56 mmol/L, 对照组平均下降 0.37 ± 0.54 mmol/L, 治疗组下降的幅度大于对照组($P < 0.05$)。

2.2.3 对低 HDL-C 的疗效 治疗组 26 例显效 12 例, 有效 6 例, 无效 8 例, 总有效率 69%; 对照组 26 例显效 7 例, 有效 8 例, 无效 11 例, 总有效率 58%; 扩大组 32 例显效 13 例, 有效 7 例, 无效 12 例, 总有效率 63%。经 Ridit 检验, 治疗组的 R 值高于对照组, 但未达到显著水平。HDL-C 治疗组平均上升 0.27 ± 0.13

mmol/L, 对照组平均上升 0.19 ± 0.14 mmol/L, 上升幅度治疗组高于对照组($P < 0.05$)。

2.2.4 治疗组 30 例治疗前后血液流变学的变化 数据经成对 t 检验结果示: 治疗后全血粘度(mPa/s): 高切变降低 0.145 ± 0.298 ($P < 0.01$), 低切变降低 0.479 ± 0.641 ($P < 0.01$); 血浆粘度(比)降低 0.074 ± 0.069 ($P < 0.01$); 红细胞压积(%)降低 1.7 ± 2.215 ($P < 0.01$); 红细胞电泳时间(s)缩短 0.963 ± 1.087 ($P < 0.01$); 纤维蛋白原(mg%)降低 62.5 ± 69.216 ($P < 0.01$); 血小板 1 min 聚集率(%)降低 3.127 ± 3.98 ($P < 0.01$); 最大聚集率(%)降低 5.7 ± 5.706 ($P < 0.01$); 5 min 解聚率(%)升高 6.534 ± 9.354 ($P < 0.01$)。

2.3 不良反应 真菌降脂素在治疗过程中未发现不良反应, 血常规、尿常规、尿糖、血 GPT、血 BUN、心电图等检测治疗前后均在正常范围内。

讨 论

经多种生化手段对真菌降脂素进行理化分析, 表明真菌降脂素含较丰富的不饱和脂肪酸酯(亚油酸、 γ -亚麻酸)、蛋白质及维生素 E 等有效成分。各批次产品的化验分析结果显示, 真菌降脂素不饱和脂肪酸含量均高于 40%, 蛋白质高于 20%, 维生素 E 20 mg/kg。本研究说明本品既能降低过高的 TC 和 TG, 又能提高过低的 HDL-C, 是调节脂质代谢的有效药物, 对预防动脉粥样硬化有重要意义, 其对脾虚湿阻、高 TC 血症、高 TG 血症和低 HDL-C 血症的疗效, 均优于对照药物。提示本品有健脾祛湿、滋养肝肾的功效; 在改善血液流变学的浓、粘、聚方面也有较为明显的作用; 对血小板聚集有明显的抑制作用。这些作用对改善器官血流灌注及防治血栓形成有重要意义。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部药政局. 新药(西药)临床研究指导原则汇编, 1993: 49--50.

(收稿: 1995-01-11 修回: 1995-02-20)