

黄连素胶囊治疗轻度高脂血症疗效观察

王 利¹ 彭龙云² 卫国红³ 葛 辉¹

摘要 目的 观察黄连素胶囊治疗轻度高脂血症的临床疗效。**方法** 选择 102 例轻度高脂血症患者。设 1 个月导入期,期间患者采用饮食调节和体育活动做为基础治疗。97 例完成导入期,将患者随机分为黄连素组(治疗组,49 例)和安慰剂组(对照组,48 例)。治疗组和对照组分别口服黄连素胶囊 300 mg 和安慰剂 300 mg,三餐时各服 1 次。3 个月后,中断安慰剂和黄连素 2 个月(洗脱期),此期间所有受试者仅饮食控制和体育活动。洗脱期后,再次分别给予黄连素和安慰剂 3 个月,方法同上。评估导入期后、洗脱期后及两次治疗 1~3 个月后 BMI、FPG、TG、TC、LDL-C 和 HDL-C。**结果** 与本组导入期后比较,治疗组首次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。与本组首次治疗 3 个月后比较,治疗组洗脱期后 TG、TC、LDL-C 均升高($P < 0.05$),HDL-C 降低($P < 0.05$)。与本组洗脱期后比较,治疗组再次治疗 2 个月后 TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),再次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组再次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。**结论** 黄连素胶囊可有效改善轻度高脂血症患者血脂水平。

关键词 黄连素胶囊;饮食;体育活动;高脂血症

Therapeutic Effects of Berberine Capsule on Patients with Mild Hyperlipidemia WANG Li¹, PENG Long-yun², WEI Guo-hong³, and GE Hui¹ 1 Department of Healthcare, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080); 2 Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080); 3 Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510080)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effects of Berberine Capsule (BC) on patients with mild hyperlipidemia. **Methods** Totally 102 mild hyperlipidemia patients were recruited. All patients were suggested to have proper diet and physical activity as basic therapy for 1 month of run-in period. Totally 97 patients completed it. Then they were randomly assigned to the berberine group (the treatment group, 49 cases) and the placebo group (the control group, 48 cases). Patients in the treatment group took BC 300 mg, while those in the control group took placebo 300 mg, thrice per day for 3 successive months. Then placebos and BC were interrupted for 2 months (as washout period). All subjects received only diet control and physical activity during washout period. After washout period, placebos and BC were re-administered to all patients in the same way for 3 months. Body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), TG, TC, LDL-C, and HDL-C were assessed after run-in period, washout period, at month 1, 2, 3 after the first therapy, at month 1, 2, 3 after second treatment, respectively. **Results** Compared with the end of run-in period, TG, TC, and LDL-C decreased, and HDL-C increased in the treatment group ($P < 0.05$) after first 3 months of treatment. Compared with 3 months after the first therapy, TG, TC, and LDL-C increased and HDL-C decreased in the treatment group after washout period ($P < 0.05$). Compared with the end of washout period, TC and LDL-C decreased in the treatment group at month 2 after second treatment ($P < 0.05$); TG, TC, and LDL-C decreased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and HDL-C increased ($P < 0.05$) at month 3 after second treatment. Compared with the control group at month 3 after second treatment, TG, TC, and LDL-C all

作者单位:1 中山大学附属第一医院保健科(广州 510080);2.中山大学附属第一医院心内科(广州 510080);3.中山大学附属第一医院内分泌科(广州 510080)

通讯作者:葛 辉, Tel:13925119112, E-mail:gehui2009gh@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.06.0681

decreased, and HDL-C increased in the treatment group (all $P < 0.05$). Conclusion BC was effective in improving blood lipid level in mild hyperlipidemia patients.

KEYWORDS Berberine Capsule; diet; physical activity; hyperlipidemia

高脂血症是心脑血管疾病和外周动脉疾病的危险因素。研究表明,高脂血症在动脉粥样硬化的发展过程中起着重要作用,LDL-C 每降低 1 mmol/L 可使心脑血管并发症(心肌梗死、中风、外周阻塞性动脉疾病)风险降低 20%^[1]。他汀类药物对心脑血管疾病的二级预防起重要作用。但对于一级预防,其高昂的费用及肝病、肌病等不良反应降低了患者的依从性。研究发现,富含小檗类植物根和茎的黄连素,其价格低廉且不良反应少,亦有降脂作用^[2]。对于轻度高脂血症的低危心血管病患者,其降脂疗效如何目前尚无定论。本研究通过观察黄连素治疗轻度高脂血症患者,评估黄连素降脂的疗效及其安全性。

资料与方法

1 诊断标准 轻度高脂血症诊断标准按照美国胆固醇教育计划委员会(National Cholesterol Education Program, NCEP)关于成人高脂血症诊断、评估及治疗的第三次报告(ATP III)标准^[3],患者血清 TC 含量为 5.20~6.24 mmol/L (200~240 mg/dL),且 TG 含量 <2.21 mmol/L (200 mg/dL)。

2 纳入、排除及脱落标准 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁, BMI 24.7~28.9 kg/m², 血压正常;非吸烟者;甲状腺功能正常;签署书面知情同意书。排除标准:正在服用利尿剂或 β 受体阻滞剂;肝功能异常[血浆转氨酶和(或)γ 谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transpeptidase, γ-GT)水平高于正常范围的上限];肾功能异常(血清肌酐水平高于正常范围上限);内分泌疾病(包括糖尿病)或胃肠道功能紊乱;既往缺血性心脏病、心力衰竭或中风病史;近 3 个月体重变化 >3 kg;恶性肿瘤;明显神经或精神功能障碍,包括嗜酒、吸毒;近 3 个月服用过减肥药、腹泻药、β 受体激动剂(除外吸入剂)及抗精神病药;葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者;孕妇、哺乳期及备孕妇女。脱落标准:违背协议、失访或自动退出。

3 一般资料 本研究为随机双盲安慰剂对照试验,通过本院伦理委员会批准。从中山大学附属第一医院 2013 年 1—6 月保健门诊、心内科门诊及内分泌门诊就诊的患者中,筛选出 102 例轻度高脂血症患者。设 1 个月导入期,期间患者采用饮食调节和体育活动做为基础治疗。根据 NCEP-ATP III 推荐控制饮食热量(每日 <600 kcal),50% 热量来自碳水化合物,30% 来自脂肪(饱和脂肪酸 <7%,多不饱和脂肪酸 <10%,单不饱和脂肪酸 <20%)以及 20% 来自蛋白质,每日 TC 摄入不超过 300 mg,纤维素摄入不超过 35 g^[3]。为进行规范的行为矫正方案,门诊医师给予标准的饮食建议,指导受试者规范记录饮食日志,2 周后根据日志开展咨询服务。同时,鼓励受试者增加体育活动,制定有氧运动方案,即每周 3~4 次慢跑运动,每次 30~40 min。导入期前后针对依从性差的患者进行减肥行为矫正指导。其中 97 例完成导入期,导入期前后一般资料比较(表 1),患者体重和 BMI 较前减轻($P < 0.05$)。按随机数字法将患者分为黄连素组(治疗组,49 例)和安慰剂组(对照组,48 例)。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 导入期后,开始 3 个月的随机双盲安慰剂对照试验。治疗组 and 对照组分别口服黄连素胶囊(每粒含盐酸小檗碱 300 mg,赤峰蒙欣药业有限公司生产,批号:140111)300 mg 和安慰剂(每粒含维生素 C 300 mg,赤峰蒙欣药业有限公司生产,口感、外形与黄连素胶囊一致)300 mg,三餐时各服 1 次。由同一外形的白色非透明胶囊携带安慰剂和黄连素,同一护士操作置于编码瓶中,随机编码由统计科工作人员按随机数字法提供,盲底存入电脑,确保医生和患者双盲研究。3 个月后,中断安慰剂和黄连素 2 个月(洗脱期),此期所有受试者仅采用饮食控制和体育活动。洗脱期后,再次分别给予黄连素和安慰剂 3 个月,方法同上。洗脱期前后对患者进行减肥行为矫正指导。

表 1 受试者导入期前后一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	身高(m)	体重(kg)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
导入期前	102	49/53	56 ± 9	1.64 ± 0.3	68 ± 7	25.5 ± 2.0	5.3 ± 0.3	1.06 ± 0.30	5.75 ± 0.36	4.16 ± 0.26	1.04 ± 0.08
导入期后	97	46/51	56 ± 9	1.64 ± 0.3	65 ± 6*	24.3 ± 1.6*	5.2 ± 0.5	0.98 ± 0.25	5.67 ± 0.29	4.06 ± 0.23	1.04 ± 0.03

注:与导入期前比较, * $P < 0.05$

5 观察指标及方法 研究开始之前,所有受试者进行初步筛查评估,包括疾病史、体格检查、生命体征(血压和心率)、12 导联心电图、身高、体重、BMI、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、TG、TC、LDL-C、HDL-C。评估导入期后、洗脱期后及两次治疗 1~3 个月后 BMI、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C。所有受试者采血前空腹至少 8 h,早晨 8:00—9:00 由特定护士采肘静脉血 5 mL,中心实验室采用全自动生化分析仪检测。BMI 由特定人员测量。

6 安全性检测 受试者每次随诊时,研究者经过详细问诊,根据临床和实验室指标与基线对比,评估患者治疗耐受性。安全性检测包括体格检查、生命体征、体重、心电图、不良事件。根据 AST 和 ALT 评估肝功能,根据肌酸磷酸激酶(creatinine phosphate kinase, CPK)评估肌肉功能,记录所有不良事件。

7 统计学方法 受试者接受≥1 次的试验药物且有相应的治疗效果,进行意向性治疗(intention-to-treat,ITT)分析。如果受试者随机化后接受≥1 次的试验药物,且能接受耐受性观察,纳入耐受性分析。治疗前后的变量比较使用单样本 t 检验,两组间均数比较使用双样本 t 检验。各期变量的比较以及与对照组的比较采用 ANOVA 和 ANCOVA。所有的统计分析采用 SPSS 13.0 软件,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例脱落情况 89 例完成本研究,脱落 8 例

(5 男,3 女),原因包括违背协议、失访和自动退出,其中 5 例(2 男,3 女)发生在首次治疗组,3 例(3 男)为首次治疗对照组。

2 两组各时间点 BMI、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C 比较(表 2) 与本组导入期后比较,治疗组首次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。与本组首次治疗 3 个月后会比较,治疗组洗脱期后 TG、TC、LDL-C 均升高($P < 0.05$),HDL-C 降低($P < 0.05$)。与本组洗脱期后比较,治疗组再次治疗 2 个月后 TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),再次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。与对照组同期比较,治疗组再次治疗 3 个月后 TG、TC、LDL-C 均降低($P < 0.05$),HDL-C 升高($P < 0.05$)。

3 安全性结果 研究期间,受试者未发生严重不良事件;1 例发生短暂性头痛(首次治疗期,持续 1 天),2 例发生短暂性腹胀(首次治疗期和洗脱期各 1 例,持续 2 天)。受试者未发生肌病等肌肉骨骼系统障碍或肝功能障碍。

讨 论

随着人民生活水平的提高和生活方式的变化,我国人群的血脂水平正逐步升高,与之相关的心脑血管疾病和代谢性疾病的患病率亦明显增加,国民的医疗负担愈发加重。近些年,为了减少心血管病的风险,流行使用草药和营养替代品。曾有研究显示,单一制剂

表 2 两组各时间点 BMI、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照	导入期后	48	24.3±1.5	5.15±0.45	1.03±0.30	5.80±0.36	4.03±0.23	1.07±0.13
	首次治疗 1 个月后	47	24.1±1.5	5.21±0.34	0.97±0.25	5.64±0.31	3.95±0.29	1.04±0.18
	2 个月后	47	23.8±1.6	5.26±0.34	0.99±0.29	5.59±0.29	3.82±0.21	1.09±0.18
	3 个月后	45	23.6±1.7	5.21±0.39	0.95±0.24	5.36±0.23	3.74±0.26	1.07±0.16
	洗脱期后	45	23.8±1.5	5.26±0.28	1.02±0.31	5.51±0.34	3.80±0.29	1.04±0.23
	再次治疗 1 个月后	45	23.9±1.7	5.21±0.39	1.08±0.22	5.33±0.26	3.61±0.23	1.01±0.21
	2 个月后	45	23.7±1.4	5.26±0.34	0.97±0.25	5.30±0.29	3.59±0.21	1.01±0.16
	3 个月后	45	23.6±1.6	5.21±0.39	1.07±0.31	5.38±0.29	3.74±0.26	1.04±0.21
	导入期后	49	24.3±1.5	5.15±0.45	0.98±0.25	5.62±0.29	4.00±0.23	1.04±0.03
	首次治疗 1 个月后	48	24.1±1.5	5.21±0.34	0.91±0.28	5.38±0.34	3.72±0.18	1.09±0.13
治疗	2 个月后	47	23.8±1.6	5.26±0.34	0.86±0.29	5.28±2.29	3.64±0.18	1.12±0.18
	3 个月后	44	23.6±1.7	5.21±0.39	0.80±0.23*	5.02±0.21* [○]	3.38±0.16* [○]	1.14±0.21*
	洗脱期后	44	23.8±1.5	5.26±0.28	1.01±0.32 [△]	5.98±0.39 ^{△○}	4.13±0.34 ^{△○}	1.04±0.10 [△]
	再次治疗 1 个月后	44	23.9±1.7	5.21±0.39	1.00±0.25	5.77±0.23	3.93±0.31	1.07±0.16
	2 个月后	44	23.7±1.4	5.26±0.34	0.97±0.28	5.36±0.31 [▲]	3.61±0.23 [▲]	1.12±0.18
	3 个月后	44	23.6±1.6	5.21±0.39	0.87±0.22 ^{▲○}	5.04±0.44 ^{▲▲○}	3.46±0.31 ^{▲▲○}	1.14±0.18 ^{▲○}

注:与本组导入期后比较,* $P < 0.05$;与本组首次治疗 3 个月后比较, $^{\Delta}P < 0.05$;与本组洗脱期后比较, $^{\Delta\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta\Delta}P < 0.01$;与对照组同期比较, $^{\circ}P < 0.05$

和复合制剂的营养品对于降低胆固醇和心血管病风险有效、安全及经济实用^[4,5]。

黄连素又称小檗碱,性味苦寒,是从黄连、黄柏、三棵草等植物中提取的季胺类化合物,其作为抗菌药在临床上已应用多年。近年研究发现,黄连素在心血管疾病方面具有一些新用途,如抗心律失常、降低血脂等。黄连素对血脂的影响,可能通过以下机制:(1)黄连素苦寒,可增加肠管蠕动,减少胆固醇的吸收;(2)黄连素有良好的利胆作用,促进胆固醇的排泄;(3)黄连素的吞噬能力,可干扰体内胆固醇的合成,通过磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)途径抑制肝细胞内脂质的合成,显著减少肝脏的脂质储存^[6]。

本研究选择了 102 例轻度高脂血症患者,使用黄连素和安慰剂进行降脂疗效比较。发现导入期后,两组受试者其体重和 BMI 明显降低;两次治疗后,仅治疗组血脂谱改善;洗脱期后治疗组血脂水平较前变差;对照组均无明显变化。此与 Affuso F 等^[7]研究结果相似,他们使用复合的营养品包括 500 mg 黄连素、200 mg 红曲米、小剂量洛伐他汀和 10 mg 甘蔗脂肪醇,与安慰剂组相比,复合营养品组 TC 和 LDL-C 明显降低。还有研究显示,1 日 3 次 500 mg 黄连素可使糖尿病患者血糖指标明显改善,FPG 降低 44%^[8],而本研究结果 FPG 无明显变化,可能与入选患者血糖正常有关。

黄连素可引起恶心、呕吐、便秘、高血压、呼吸衰竭和感觉异常等不良反应,但临床中这些不良反应并不常见,曾有报道其罕见的不良反应,如头痛、皮肤刺激、面部潮红、心动过缓^[9]。本研究未发现黄连素的严重不良事件,仅有个别短暂性头痛和腹胀。他汀类药物的昂贵费用是治疗高脂血症和预防心血管病的主要障碍之一,黄连素在此方面对于低危人群具有较好的性价比。此研究的主要限制为,入选的轻度高脂血症可能影响黄连素降脂幅度的治疗效果。

总之,黄连素对于一般人群具有较好的性价比,轻度高脂血症患者使用黄连素降脂是安全有效的,可推荐使用。

参 考 文 献

- [1] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Choles-

terol Treatment Trialists (CTT) collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomized trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366(9493): 1267-1278.

- [2] 魏敬,蒋建东,吴锦丹,等. 盐酸小檗碱的调脂作用的研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(1): 49-51.
- [3] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III)[J]. *JAMA*, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [4] Derosa G, Cicero AF, Fogari E, et al. Effects of n-3 PUFAs on postprandial variation of metalloproteinases, inflammatory and insulin resistance parameters in dyslipidemic patients: evaluation with euglycemic clamp and oral fat load[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(6): 553-564.
- [5] Cicero AF, Derosa G, Borghi C. Red yeast rice and statin-intolerant patients[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(10): 1504.
- [6] Brusq JM, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. *Lipid Res*, 2006, 47(6): 1281-1288.
- [7] Affuso F, Ruvalo A, Micillo F, et al. Effects of a nutraceutical combination (berberine, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(9): 656-661.
- [8] Liu L, Yu YL, Yang JS, et al. Berberine suppresses intestinal disaccharides with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from *in vivo* and *in vitro* study[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2010, 381(4): 371-381.
- [9] Derosa G, Maffioli P, Cicero AF. Berberine on metabolic and cardiovascular risk factors: an analysis from preclinical evidences to clinical trials[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(8): 1113-1124.

(收稿:2014-08-07 修回:2016-03-20)