

中藥勻采茶對高膽固醇血症動物模型 降低膽固醇之功能評估

黃國欽¹ 李誌雄² 賴呈委² 游明謙³ 許清祥⁴

¹中國醫藥大學 中西醫結合研究所

台中

² 景岳生物科技股份有限公司

台南

中國醫藥大學附設醫院 ³中西合作醫療中心 ⁴小兒部

台中

(2003年10月24日受理，2004年2月10日接受刊載)

隨著人口的老化，慢性病已成為國人主要的死亡原因，心血管病變相關疾病更是名列前茅，而高膽固醇血症便是導致心血管疾病的一個重要因素。本研究以紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆、赤小豆、洛神花等六味藥食同源的藥材製成勻采茶，針對倉鼠的高膽固醇血症動物模型進行實驗。在造症成功後隨機分配倉鼠為勻采茶低劑量組、勻采茶高劑量組與安慰劑組相比較，各餵食四週。實驗前後測定血中三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白 (High density lipoprotein; HDL)、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein; LDL) 作為療效評估指標，結果發現血清 LDL 含量、總膽固醇上升率、LDL 上升率、LDL/HDL 上升率均較安慰劑組低，而 HDL 上升率較安慰劑組為高。其中血清 LDL 含量、LDL 上升率、LDL/HDL 上升率均具統計上顯著意義，顯示中藥勻采茶具有降低低密度脂蛋白膽固醇的作用及提升高密度脂蛋白膽固醇的趨勢，而高劑量組的效果更優於低劑量組。但對於三酸甘油酯，低劑量組反呈上升趨勢。勻采茶是否將來可以做為高膽固醇血症預防心血管疾病之參考，則仍需要進一步的臨床實驗加以證實。

關鍵字：高脂血症，高密度脂蛋白，低密度脂蛋白。

前 言

自民國八十五年，臺灣地區六十五歲以上的人口比例達百分之七以上，正式進入高齡化社會。隨著

人口的老化、營養的提升及衛生醫療的改善，慢性病已成為國人主要的死亡原因。根據行政院衛生署九十年的統計資料顯示，腦血管疾病、心臟疾病及高血壓性疾病分居國人十大死亡原因的第二、三及第十位，而高膽固醇血症便是導致心血管疾病的­一個重要因素。據統計，血中膽固醇濃度大於 181 mg/dl 以上時，血中膽固醇濃度與心血管疾病死亡率呈線性正相關¹；而每減少一個百分點的血中膽固醇濃度約可減少二個百分點的心血管疾病死亡率²。根據行政院衛生署九十一年度台灣地區高血脂盛行率調查，高膽固醇血症之盛行率達 10.9 %，其中 65 歲以上更高達 21.5 %。因此，高膽固醇血症的預防及治療對國人的健康與社會醫療成本是相當重要的。目前常用的西藥如 hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors，膽酸交換樹脂 (Bile acid-binding resins)，纖維酸衍生物 (Fibric acid derivatives)，存在著價格昂貴、順應性差及毒副反應等問題。因此，愈來愈多具有預防醫學觀念的患者，尋求以中藥、魚油等天然食品，作為預防及治療的替代方案。傳統中醫學認為高膽固醇血症屬於“痰濁”、“血瘀”^{3,4,5}，以健脾化痰、活血祛瘀為主要治療方式。在中藥方面，也有許多學者對紫蘇⁶、山楂^{7,8}、澤瀉⁹、丹參¹⁰、何首烏¹¹等多味藥材之單複方進行降血脂研究。但由於降血脂藥物需要長期服用，藥補不如食補，我們選取了紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆、赤小豆、洛神花等六味藥食同源的藥材，組合成為勻采茶，以研發較無毒性的降膽固醇中藥，提供高膽固醇血症患者不同的選擇。

研究以倉鼠¹²為實驗動物，餵食含膽固醇飼料誘導成為高膽固醇血症動物模型，並使用不同濃度中藥勻采茶餵倉鼠，評估中藥勻采茶對高膽固醇血症動物模型之膽固醇調節能力。

材料與方法

一、實驗動物：

由國家實驗動物繁殖及研究中心購得之雄性倉鼠 (Hamsters)，體重 120-140 克，飼養於光照、黑暗各 12 小時，室溫維持在 25 ± 1 °C，濕度維持在 60 ± 5 %，水分與飼料充分供給之獨立空調的動物房內。本研究中对實驗動物之處理及一切實驗過程，均依據實驗動物委員會之標準章程規範進行。

二、實驗中藥之配製：

中藥勻采茶之組成為紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆、赤小豆、洛神花等六味中藥，依等體積比例組合而成，重量比例紫蘇：山楂：烏梅：白扁豆：赤小豆：洛神花為 6：10：2：4：4：5，用水煮濃縮後冷凍乾燥。

勻采茶 1 倍液：取勻采茶乾燥粉末 7.886 毫克溶於 1 毫升水中即為勻采茶 1 倍液。

勻采茶 10 倍濃縮液：取勻采茶粉末 78.86 毫克溶於 1 毫升水中即為 10 倍濃縮液。

三、實驗方法：

實驗前先將雄性倉鼠隨機分為控制組、安慰劑組、低劑量組及高劑量組 (每組 6 隻小鼠)。控制組餵食正常飼料，其餘三組餵食高膽固醇飼料 (添加 2 %膽固醇)，每鼠每日定量餵食 6.3 ± 0.1 gm 飼料，2 週後

表 1 各組於實驗各週餵食飼料及藥物時程表

	實驗前 2 週	實驗前 1 週	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
控制組	ND	ND	ND/NS	ND/NS	ND/NS	ND/NS
安慰劑組	HD	HD	HD/NS	HD/NS	HD/NS	HD/NS
低劑量組	HD	HD	HD/YCT1X	HD/YCT1X	HD/YCT1X	HD/YCT1X
高劑量組	HD	HD	HD/YCT10X	HD/YCT10X	HD/YCT10X	HD/YCT10X

低劑量組：勻采茶 1 倍組；高劑量組：勻采茶 10 倍濃縮液組；ND：正常飼料；HD：高膽固醇飼料；NS：生理食鹽水；YCT1X：勻采茶 1 倍液；YCT10X：勻采茶 10 倍液

以眼窩採血 1.5 mL 測定三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白 (High density lipoprotein；HDL)、低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein；LDL)。確定造症成功後，才開始正式實驗。

1. 控制組：仍持續給予正常飼料，並以餵食管餵食生理食鹽水，每天 2 次，每次 1 毫升，連續 4 週。
2. 安慰劑組：仍持續給予高膽固醇飼料，並以餵食管餵食生理食鹽水，每天 2 次，每次 1 毫升，連續 4 週。
3. 低劑量組：仍持續給予高膽固醇飼料，並以餵食管餵食 1 倍濃度勻采茶，每天 2 次，每次 1 毫升，連續 4 週。
4. 高劑量組：仍持續給予高膽固醇飼料，並以餵食管餵食 10 倍濃度勻采茶，每天 2 次，每次 1 毫升，連續 4 週。

各組於實驗各週餵食飼料及藥物時程如附表 1。

四、療效評估

實驗 4 週後再以眼窩採血 1.5 mL 測量三酸甘油酯、總膽固醇、HDL、LDL 等血清脂質指標。

五、血清脂質指標測定

三酸甘油酯、總膽固醇、HDL、LDL 等血清脂質指標均以 HITAICHI 7050 生化分析儀測定。

六、統計方法

本研究資料利用統計軟體 SPSS 10.0 版進行統計分析，採用無母數統計 Kruskal-Wallis H Test 及 Dunnett Test 作為事後檢定法，藉以檢定血清中三酸甘油酯、總膽固醇、HDL、LDL 兩組及兩組以上之差異情形，凡 p 值小於 0.05 者為具有統計學顯著差異。

結 果

一、高膽固醇血症之動物模型造症

經過為期兩週餵食含高膽固醇飼料後，以眼窩採血收集血清測其脂質指標。結果顯示控制組血清中三

表 2 正式實驗前，各分組血清中三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白、及低密度脂蛋白的含量

	控制組 (mg/dl)	安慰劑組 (mg/dl)	低劑量組 (mg/dl)	高劑量組 (mg/dl)	P value
HDL	70.5 ± 3.6*	117.6 ± 10.8	109.7 ± 8.8	111.9 ± 4.2	0.001
LDL	23.5 ± 1.3*	105.4 ± 8.4	132.0 ± 29.5	137.3 ± 20.2	0.020
TC	104.0 ± 4.1*	398.8 ± 31.2	444.8 ± 62.7	465.57 ± 36.8	< 0.001
TG	224.0 ± 23.1*	421.0 ± 59.9	409.8 ± 53.2	621.5 ± 56.3*	0.008

實驗數據以平均值 ± 標準誤差表示

低劑量組：勻采茶 1 倍組；高劑量組：勻采茶 10 倍濃縮液組；*：與安慰劑組比較具統計上顯著意義 ($p < 0.05$)；
HDL：高密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；TC：總膽固醇；TG：三酸甘油酯

表 3 餵食勻采茶前後，倉鼠血清中高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、總膽固醇、及三酸甘油酯的含量及變化率

	安慰劑組 (mg/dl)	低劑量組 (mg/dl)	高劑量組 (mg/dl)
HDL 實驗前	117.6 ± 10.8	109.7 ± 8.8	111.9 ± 4.2
HDL 實驗後	119.5 ± 11.5	124.7 ± 9.9	132.2 ± 11.9
ΔHDL (%)	5.9 ± 8.3	17.9 ± 12.8	22.2 ± 9.8
LDL 實驗前	105.4 ± 8.4	132.0 ± 29.5	123.7 ± 15.1
LDL 實驗後	243.6 ± 25.2	142.5 ± 26.6*	122.9 ± 30.8*
ΔLDL (%)	148.6 ± 42.2	13.5 ± 13.2*	-3.1 ± 14.8*
TC 實驗前	398.8 ± 31.2	444.8 ± 62.7	461.3 ± 33.3
TC 實驗後	485.5 ± 70.4	469.5 ± 42.7	452.7 ± 97.0
ΔTC (%)	18.9 ± 10.7	9.2 ± 7.2	-14.7 ± 13.5*
TG 實驗前	421.0 ± 59.9	409.8 ± 53.2	621.5 ± 56.3
TG 實驗後	365.8 ± 65.9	574.5 ± 20.6	539.0 ± 100.5
ΔTG (%)	-10.5 ± 14.7	47.2 ± 13.6*	-12.8 ± 13.3

實驗數據以平均值 ± 標準誤差表示

低劑量組：勻采茶 1 倍組；高劑量組：勻采茶 10 倍濃縮液組；*：與安慰劑組比較具統計上顯著意義 ($p < 0.05$)；
HDL：高密度脂蛋白；LDL：低密度脂蛋白；TC：總膽固醇；TG：三酸甘油酯；ΔHDL：實驗前後高密度脂蛋白改變率[(HDL 實驗後 - HDL 實驗前) / HDL 實驗前 × 100 %]；ΔLDL：實驗前後低密度脂蛋白改變率[(LDL 實驗後 - LDL 實驗前) / LDL 實驗前 × 100 %]；ΔTC：實驗前後總膽固醇改變率[(TC 實驗後 - TC 實驗前) / TC 實驗前 × 100 %]；ΔTG：實驗前後三酸甘油酯改變率[(TG 實驗後 - TG 實驗前) / TG 實驗前 × 100 %]

酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)，明顯低於安慰劑組，高劑量組三酸甘油酯高於安慰劑組 (表 2, $p < 0.05$)。總膽固醇、HDL、LDL 於各實驗組間並無統計上顯著差異，顯示本實驗動物模型造症成功。

二、中藥勻采茶對高膽固醇血症動物模型血清脂質濃度的影響

實驗四週後，低劑量組、高劑量組和安慰劑組比較，LDL 較安慰劑組低，且具統計上顯著意義 (表 3)。HDL 呈上升趨勢，但尚未達統計上顯著差異。總膽固醇、及三酸甘油酯無顯著差異。

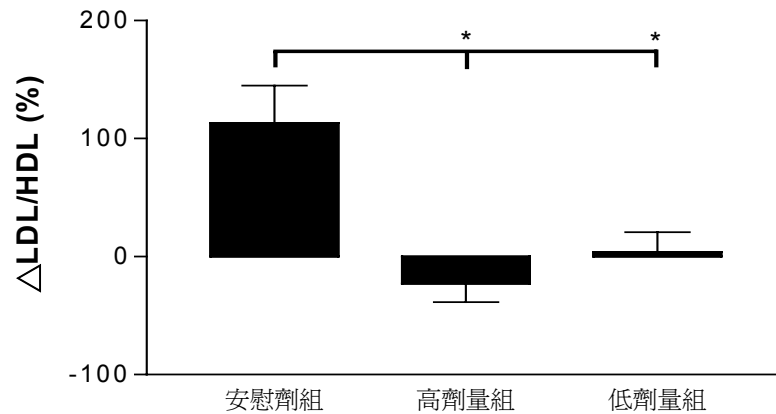


圖 1. 實驗前後倉鼠血清 LDL/HDL 比值改變情形

低劑量組：勻采茶 1 倍組；高劑量組：勻采茶 10 倍濃縮液組；*：與安慰劑組比較具統計上顯著意義 ($p < 0.05$)；HDL: High density lipoprotein；LDL: Low density lipoprotein； $\Delta\text{LDL}/\text{HDL}$ ：(實驗後 LDL/HDL - 實驗前 LDL/HDL) / (實驗前 LDL/HDL) $\times 100\%$

實驗前後差異比較，低劑量組和高劑量組 LDL 上升率均較安慰劑組為低，且具有統計上顯著差異（表 3）；HDL 上升率均較安慰劑組為高（安慰劑組 5.9 %；低劑量組 17.9 %；高劑量組 22.2 %）；總膽固醇在高劑量組下降達 14.7 %，且與安慰劑組相較具有統計上顯著差異（表 3）；LDL/HDL 上升率均低於安慰劑組，且具有統計上顯著差異（圖 1）。但低劑量組三酸甘油脂反呈上升趨勢（表 3）。

三、不同濃度中藥對對高膽固醇血症動物模型血中膽固醇濃度的影響

比較低劑量組與高劑量組，高劑量組之 LDL 上升率小於低量組，而 HDL 之上升率高於低劑量組。低劑量組總膽固醇上升率低於安慰劑組，高劑量組更下降達 14.7 %。低劑量組 LDL/HDL 上升率低於安慰劑組，而高劑量組 LDL/HDL 則呈現下降趨勢（圖 1）。

討 論

過高的血中膽固醇濃度，是造成動脈粥樣硬化的重要條件，並與心血管疾病死亡率密切相關¹³。過氧化的低密度脂蛋白（LDL）會與巨噬細胞上的清道夫接受器結合，巨噬細胞吞噬低密度脂蛋白後形成泡沫細胞沈積於血管內皮下層，為動脈粥樣硬化形成的主要原因，血清中 LDL 濃度的增加，與動脈粥樣硬化及冠狀心臟疾病的發生率呈現正相關¹⁴。血中的高密度脂蛋白（HDL），主要是將週邊組織的膽固醇帶回肝臟代謝，血中 HDL 濃度越高，罹患冠狀動脈心臟疾病之機率越低¹⁴，血中高密度脂蛋白膽固醇高於 60 mg/dl 是冠狀動脈心臟疾病之負向危險因子¹⁵。因此 LDL/HDL 比率的高低可用來作為動脈粥樣硬化發生率的指標¹⁶。

從傳統中醫學的角度，一般都認為高膽固醇血症是屬於“痰濁”、“血瘀”的範疇^{3,4,5}，認為是因為過食膏粱厚味，損傷脾胃，致使脾胃運化不利，清濁不分，水穀精微變化而為“痰濁”，久之瘀阻於脈絡而成“血

痧”^{17,18}，故治療上以健脾化痰、活血祛瘀為主。

勻采茶由紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆、赤小豆、洛神花等六味中藥所組成，暨是藥食同源的中藥藥材，也是傳統膳食上經常使用的食材。紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆、赤小豆等於神農本草經讀¹⁹及重修政和經史證類備用本草²⁰上，均有“無毒”之記載。洛神花又名洛神葵，為錦葵科一年生木質狀草本植物，民間常取用其花之萃取液為清涼飲料。

勻采茶中紫蘇、山楂、烏梅、白扁豆，能健脾消食，散瘀化痰；赤小豆能利水除濕通利血脈。不少學者更對紫蘇⁶、山楂^{7,8}等藥物，以單味藥或抽出成份作深入的研究，咸能肯定其對高膽固醇血症之療效。洛神花萃取物含天然抗氧化成份，民間食品也常用它來降血脂。

本實驗以倉鼠為模型¹²研究中藥勻采茶其調節血脂之功效。倉鼠接受血脂調節後，達成新平衡點至少需要四週的時間²¹，故療程選擇為四週。餵食勻采茶四週後，低劑量組、高劑量組和安慰劑組比較，LDL、總膽固醇上升率、LDL 上升率、LDL/HDL 上升率均較安慰劑組低，而 HDL 上升率較安慰劑組為高。其中 LDL、LDL 上升率、LDL/HDL 上升率均具統計上顯著意義，顯示中藥勻采茶具有降低低密度脂蛋白膽固醇的作用及提升高密度脂蛋白膽固醇的趨勢，可能可以預防心血管疾病的發生。而高劑量組在抑制總膽固醇上升、促進 HDL 的上升及抑制 LDL 上升，表現均優於低劑量組，其中總膽固醇及 LDL/HDL 變化率更呈現下降趨勢，顯示高劑量組的效果優於低劑量組。

由於高膽固醇血症剛開始通常沒有症狀，而治療上卻又需要長時間服藥，患者的順應性便是一項很大的挑戰。如能以天然健康食品，溶入患者的生活，作為預防及早期治療的替代方案，以預防心血管疾病的發生，不失為可行之法。本實驗之勻采茶具有降低低密度脂蛋白膽固醇的作用及提升高密度脂蛋白膽固醇的趨勢，可能可以預防心血管疾病的發生，而高劑量組的效果優於低劑量組。但對於三酸甘油酯，低劑量組反呈上升趨勢，而高劑量組在實驗前高於安慰劑組，雖然實驗結果呈下降趨勢，無法與安慰劑組作比較，推測勻采茶對於三酸甘油酯之調降效果不佳。勻采茶是否將來可以做為邊緣性高膽固醇血症預防心血管疾之參考，仍需要進一步的臨床實驗加以證實。

參考資料

1. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361662 men. *Lancet* 2: 933-939, 1986.
2. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984.
3. 王亞紅、郭維琴，高脂血症中醫臨床研究述評，中國中醫基礎醫學雜誌 7：71-73，2001。
4. 周文朱、方醉，高脂血症中西結合研究進展，中醫雜誌 33：52，1992。
5. 林來勝，中醫對高脂血症的認識及治療探討，陝西中醫 22：94-95，2001。
6. 郭英、蔡秀成、李華娟、隋志仁，紫蘇油和菜籽油對大鼠機體脂類和脂質過氧化的影響，營養學報，18：268-273，1996。
7. 林秋實、陳吉棣，山楂及山楂黃酮預防大鼠脂質代謝紊亂的分子機制研究，營養學報 22：131-136，2000。

8. 王月剛、陳素云，山楂對心血管系統的藥理作用研究，中醫藥信息 6：29-30，2000。
9. 施洪飛、項平、楊立坤、陳健、楊玉明，澤瀉香菇調節血脂和抗氧化作用實驗研究，南京中醫藥大學學報（自然科學版）16：93-95，2000。
10. 劉肖林、王臨海、張汝敏，丹參酮對絕經后婦女冠心病過氧化物及脂質代謝的影響，心血管康復醫學雜誌 9：28-30，2000。
11. 吳惠珍，首烏降脂湯治療高脂血症 32 例，湖北中醫雜誌 23：18，2001。
12. Kris-Etherton PM, Dietschy JM. Design criteria for studies examining individual fatty acid effects on cardiovascular disease risk factors: human and animal studies. *Am. J. Clin. Nutr.* 65: 1590-1596, 1997.
13. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and longterm coronary heart disease mortality in different cultures: twenty five year follow up of the seven countries study. *JAMA* 274: 131-136, 1995.
14. Wayne TF, Alaupovic P, Curry MD, Lee ET, Anderson PS, Schechter E. Plasma apolipoprotein B and VLDL-, LDL-, and HDL-cholesterol as risk factors in the development of coronary artery disease in male patients examined by angiography. *Atherosclerosis* 39: 411-424, 1981.
15. Anonymous. National Cholesterol Education Program: Second Report of the Expert Panel on: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 89: 1331-1363, 1994.
16. Gordon DJ, Probsfield L, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jakobs DR, Bangdiwala S, and Tyroler A. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. *Circulation* 79: 8-15, 1989.
17. 尹柱漢、丁書文，高脂血症的病因及証治淺談，山東中醫雜誌 20：73-75，2001。
18. 錢衛東、庄德成、朱學云、錢小奇，高脂血症中醫病因病機探討，湖北中醫雜誌 23：5-6，2001。
19. 陳修園，神農草經讀，志遠書局，台北，pp.49-111，1987。
20. 唐慎微，重修政和經史證類備用本草，南天書局有限公司，台北，p.487，1976。
21. Hassel, CA. Animal models: new cholesterol raising and lowering nutrients. *Curr. Opin. Lipidol.* 9: 7-10, 199.

THE CHOLESTEROL-LOWERING EFFECT OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE “YUN-CAI-TEA” IN HYPERCHOLESTEROLEMIA ANIMAL MODEL

Guo-Qin Huang¹, Chih-Hsiung Lee², Cheng-Wei Lai²,
Min-Chien Yu³, and Ching-Hsaing Hsu⁴

¹*Institute of Integration Chinese and Western Medicine, China Medical University
Taichung, Taiwan*

²*GenMont Biotechnology Incorporation
Tainan, Taiwan*

³*Institute for Integration Traditional Chinese and Western Medicine,*

⁴*Departments of Pediatric,
China Medical University Hospital
Taichung, Taiwan*

(Received 24th October 2003, accepted 10th February 2004)

As the population ages, chronic illness has become a major cause of death in elders in Taiwan. Hypercholesterolemia is an important factor that could lead to cardiovascular disease. In this study, we used the hypercholesterolemia animal model to evaluate the cholesterol-lowering effect of Yun-Cai-Tea (YCT), which consists of *Folium Perilla*, *Fructus Crataegi*, *Fructus Mume*, *Semen Dolichoris*, *Semen Phaseoli*, and *Hibiscus sabdariffa* L., ingredients that have been taken as medication and as food by Chinese for centuries. Hamsters with hypercholesterolemia were randomized into three groups: placebo group that receives normal saline, low-dose group that receives low dose of YCT, and high-dose group that receives high dose of YCT. Each group was fed with designated medication for four weeks. Blood samplings were performed before and after the experiment for triacylglyceride, total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) to measure the effectiveness of the YCT.

Our findings indicated that the two study groups showed a lower level of LDL in serum, in addition, the elevation ratio of total cholesterol, the elevation ratio of LDL, and the of elevation ratio of LDL/HDL were all lower than that of the placebo group, whereas the elevation of HDL level was higher than that of the placebo group. Among our findings, the serum LDL level, elevation ratio of LDL, and the elevation ratio of LDL/HDL are of statistical significance. Such results suggest that YCT could decrease the serum LDL level while increase serum HDL level. Moreover, the high- dose group showed better efficacy.

However, we also found that the low dose group showed an increase of triacylglyceride level in the serum. Therefore, it still requires further clinical study on YCT to evaluate its value in helping patients with hypercholesterolemia prevent cardiovascular disease.

Key words: Hyperlipidemia, HDL, LDL.