

参考文献

1 徐志南,等. 中医研究,1993,(4):13

2 项平. 辽宁中医杂志,1982,(3):44

3 陈淑清,等. 中药药理与临床,1990,6(3):28

4 朱瑾波,等. 中国中医药科技,1994,1(6):31

5 谈恒山,等. 中草药,1989,20(11):36

6 曾庆华,等. 成都中医学院学报,1988,11(1):30

7 睢大员,等. 白求恩医科大学学报,1996,22(6):606

8 李岩,等. 吉林中医药,1996,(2):38

9 薄芯,等. 中医研究,1997,10(3):20

10 刘中申,等. 中医药学报,1990,(3):44

11 加藤笃,等. 国外医学-中医中药分册,1992,14(2):53

12 张融瑞,等. 江苏中医,1988,(7):41

13 丁安荣,等. 中成药,1990,(9):28

14 冯敬群,等. 陕西中医学院学报,1991,14(4):35

(1999-01-15 收稿)

红曲代谢产物及其药用功能

福建农业大学生物技术中心(福州 350002) 代春华* 谢东杨 甘纯玟

摘要 综述对具有降胆固醇作用的红曲代谢产物 monacolin K、monacolin J 和 monacolin L 的生成与分离,新的生理活性物质 monacolin M 的制备,以及具有降血压作用、降血氨作用的红曲代谢产物和抗生素物质的生成与分离的研究进展,以利深入探讨红曲菌代谢产物的药用价值。

关键词 红曲 代谢产物 药用

红曲是具有我国特色的自然资源。从古代开始,红曲在酿酒、发酵食品、食品着色料、中药等方面已经被广泛利用。近年来,红曲代谢产物的药用价值已经开始引起国内外研究人员的重视,有关这一方面的研究正在不断深入。

1 降胆固醇作用

1.1 monacolin K 的生成与分离:monacolin K 是一种由红曲菌属 *Monascus* 代谢过程中产生的新的抗胆固醇剂,其组成和结构已由 UV,IR,MS 和 NMR 所表征,结构如图 1^[1]。

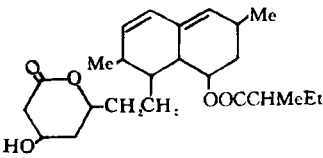


图 1 monacolin K 的结构

monacolin K 是通过培养红色红曲 *M. ruber* 得到的。例如,将红色红曲 FIRM4822 接种到 5 L 含有 6%葡萄糖、

2.5%蛋白胨、0.5%玉米浸出液、0.5%氯化铵的介质中,于 28℃下通气培养 10 d,将培养液的 pH 调至 3,用乙酸乙酯提取,将提取液蒸发,再溶于 100 mL 苯中,用 100 mL 0.2 mol/L 氢氧化钠洗涤、提取,再将含水的提取液酸化,用乙酸乙酯提取,将乙酸乙酯提取液蒸发到生成一种油状物,将此油状物溶于苯,用丙酮水溶液结晶,得 87 mg monacolin K。经动物实验表明,monacolin K 具有抗胆碱及降血脂的作用^[2]。

从 *Monascus* FA00 的液层培养基中可以分离出降胆固醇剂。光谱数据及其生物活性表明,这种降胆固醇剂曾被确定为 lovastatin^[3]的物质就是 monacolin K^[4],其降胆固醇的作用是能够抑制胆固醇的合成。

胆固醇合成过程中的限速酶是 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA (HMG-CoA) 还原酶,其活性酶量直接影响到胆固醇的合成量^[5]。

monacolin K 即 lovastatin 的作用是作为

* Address: Dai Chunhua, Biotechnological Center, Fujian Agricultural University, Fuzhou
代春华 1996 年齐齐哈尔轻工学院制糖专业毕业,学士,现为福建农业大学食品科学系硕士研究生,主要从事天然食用色素的研究。

HMG-CoA 还原酶活性抑制剂。通过对具有高脂血的 5 个男性病人用 lovastatin 进行治疗的试验,探讨 lovastatin 对于降低新胆固醇的合成速度,以及极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)及低密度脂蛋白(LDL)中的脱辅基脂蛋白(apo)B 的合成的影响。让 5 位病人每天服用 lovastatin 2 次,且持续 6 周。在实验结束时,给病人口服重氢氧化剂,根据结合到胆固醇中的重氢的量来估计降低新胆固醇的合成量,进而表示其分级合成速率(C-FSR)及生成速率(C-PR)。同时,在口服 lovastatin 的状态下,使用预氧化的亮氨酸来测定 VLDL,IDL 及 LDL 中的 apo B 的分级分解速率(FCR)及生成速率(PR)的动力学研究表明,药物处理导致胆固醇总量大幅度减少(29%),VLDL 胆固醇降低 40%,LDL 胆固醇降低 27%,apo B 降低 16%;HDL 胆固醇各项升高 13%,apo A-I 升高 11%。与此相对应,血浆脂蛋白大幅度降低,脱新 C-FSR 降低 40%,C-PR 降低 42%。用 lovastatin 处理病人,对于 VLDL,IDL 及 LDL 中的 apo B-100 的 FCR 无明显影响,但却使 IDL 及 LDL 中的 apo B-100 的 PR 有很大程度的降低。将这些病人的动力学数据与其它 10 位正常人对比表明,lovastatin 使 IDL 及 LDL 中 apo B-100 的 PR 正常化。研究结果还表明,高脂病人血浆中类脂化合物水平在用 lovastatin 处理后得到降低,是由于新胆固醇的 C-FSR 及 C-PR,以及含有脂蛋白的 apo B-100 的 PR 得到抑制^[6]。monacolin K 的盐类及酯类可由 monacolin K 衍生得到。例如,将 *Monascus* sp. 产生的 monacolin K 溶于 0.1 mol/L 氢氧化钠中,将此溶液冻干,得到 monacolin K 钠盐。monacolin K 及其衍生物都具有降胆固醇活性^[7]。

1.2 monacolin J 的生成分离:monacolin J 是另一种降胆固醇剂。它可由培养红色红曲 1005 得到,它的培养方式与制备 monacolin K 相同。将培养液用 6 mol/L HCl 调至 pH3,再用等体积的乙酸乙酯提取,提取液蒸发至干,

残留物溶于 100 mL 苯中,过滤,滤液用 100 mL 5% NaHCO₃ 洗涤,苯层再用 100 mL 0.2 mol/L NaOH 提取,得到 43 mg monacolin J (C 71.45%,H 8.65%,O 19.90%;相对分子量:320)^[8]。虽然 monacolin J 可抑制 3-羟-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶,但是作用不如 monacolin K 那么显著^[9],由 MS,NMR,IR 及 UV 分析结果推测,monacolin J 的结构如图 2。

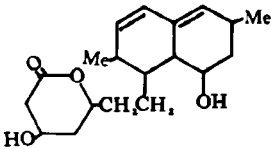


图 2 monacolin J 的结构

通过培养红色红曲及拟青霉属 *Pae-cilomyces viridis*, monacolin J 将转化成 monacolin K,其转化的可能机制文献^[10]曾作过探讨。

1.3 monacolin L 的生成与分离:monacolin L 也是一种降胆固醇剂。它是在上述 monacolin K 的培养介质中,于 28 ℃ 培养红色红曲 1005 10 d,然后将培养液过滤,滤液(5 L)调至 pH3,用乙酸乙酯提取,提取液溶于苯,用 NaHCO₃ 水溶液洗涤,加入 0.2 mol/L NaOH 振荡,分离水层,将水层调至 pH3,再用乙酸乙酯提取,提取物纯化,得到 24 mg 的 monacolin L,其分子式为 C₁₉H₂₈O₃^[11]。经 IR 及 UV 测定推测,其结构可能如图 3^[9]。

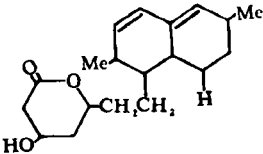


图 3 monacolin L 的结构

monacolin L 向 monacolin J 的转变是通过红色红曲产生的单加氧酶来完成的。红色红曲 M4681 可将外泊的 monacolin L 转化成 monacolin J。在这个羟基化反应中,采用¹⁸O₂ 标记法示踪,因为红色红曲的定量的胞外提取物在将 monacolin L 羟基化成 monacolin J 时,O₂ 对于这个反应是必需的。该反应的酶存

在于微粒体部分,并且对于 NADPH 是特异的,酶的活性可被甲吡酮、一氧化碳、巯基试剂及细胞色素 C 抑制。实验结果表明,monacolin L 是 monacolin J 的前体,并且与一个单加氧酶有关^[12]。

对于来自红色红曲的代谢物的降胆固醇剂的实验结果表明,红色红曲的发酵培养液中含有抑制胆固醇形成的物质 mevinolin,它可抑制 HMG-CoA 的酶活性,含有 mevinolin 的培养液减少了小鼠血清的高脂血中的胆固醇,而且只能略微提高分解的脂酰的数量^[13]。现已确定 mevinolin 即为 monacolin K。

3 α -羟基-3,5-二氢 monacolin L 酸是一种新的、与 monacolin K 有关的化合物,它可以由 4A,5-二氢化 monacolin L 通过红色红曲的无细胞抽提物及在有氧存在的情况下转化得到^[14]。二氢化 monacolin L 及 monacolin X 也是抑制胆固醇生物合成的新的代谢物。二氢化 monacolin L 及 monacolin X 在结构上与 monacolin K 相关。这两种物质均可作为羟甲基戊二醛-CoA 还原酶及在 vitro 中的胆固醇合成的抑制剂。其结构分别如图 4,5^[15]。

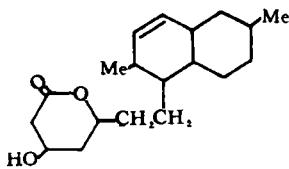


图 4 二氢化 monacolin L 的结构

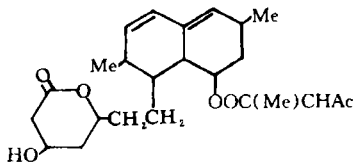


图 5 monacolin X 的结构

以上这些 monacolin 活性物质经临床验证,均属有效低毒并具有治疗高胆固醇血症功能的药剂。它们有很强的降低胆固醇作用,对合成胆固醇的限速酶 HMG-CoA 还原酶具有特异性的抑制作用^[16]。

1.4 新的生理活性物质 monacolin M 的制备:通过培养 *Monascus* sp. 产生具有新的生

理活性物质 monacolin M。例如,红色红曲 1005 于通气下,在含有葡萄糖、蛋白胨、牛肉提取汁、甘油及盐类的介质中培养,于 25 ℃ 培养 10 d,可得到 monacolin M^[17]。

2 降血压作用

在红曲米中曾分离出生理活性物质 A-3 和 B-1,它们具有降血压作用,可以从红曲米的乙醇提取液中纯化得到。经与真实样品比较,A-3 被确定为乙酰胆碱氯化物,而 B-1 为无色针状,熔点 203 ℃~205 ℃,与 γ -氨基丁酸相似,碘值分别为:A-3 0.5 $\mu\text{g/kg}$,B-1 250 $\mu\text{g/kg}$,与相应的真实样品相似。在降血压的小鼠试验中,它们能有效地降低动脉血压^[18]。由 *M. pilosus* 制得的 10 kg 酒曲,用乙醇及乙酸乙酯提取,分层分离,冷冻干燥,可以得到 230 mg 降血压组分^[19]。

3 降血氨作用

由 *Monascus* 产生的红斑素(rubropunctatin)和红曲红素(monascorubrin)可有效地用于动物的高氨血及其它与氨有关的不正常疾病。在检查口服色素 12 h 后的动物时发现,雄性小鼠口服 0.25 g/kg 色素,血氨水平将会从 7.11 γ/mL 降低到控制的 6.58 γ/mL ^[20]。

4 抗生素物质的生成与分离

据文献报道,由 *Monascus* 属产生的红曲黄素(ankaflavin)对金黄色葡萄球菌表现了抗生活性。其抗生活性的能力可伴随着色素产率的提高而增强^[21]。然而,另有研究认为,含有酵母提取液(0.8%)、葡萄糖(10%)的介质适于制备一种抗生素。色素可在菌丝中积累,而抗生素则溶解在培养介质中,用硅胶柱吸附分离,可从具有生物活性的组分中分离大部分色素,再用硅胶薄层分离,可进一步将活性组分分离成两种组分,一种为荧光黄色素,另一种为淡黄色抗生素。这一抗生素对于枯草芽孢杆菌的剂量为:最小剂量~1.5 $\mu\text{g}/6\text{ mm}$ 纸验证盘^[22]。

经实验结果表明,红曲色素对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌具有较强的抑制作用,对大肠杆菌、灰色链霉菌的抑制作用较弱,而对

酵母、霉菌、黄色八叠球菌无抑制作用^[23]。此外,红曲色素对肉毒梭状芽孢杆菌也有抑制作用,因而在肉制品加工过程中,红曲色素与乳链球菌素、山梨酸钾联合使用,可以替代对人体有害的亚硝酸盐来抑制肉毒梭状芽孢杆菌^[24]。

在对于由 *Monascus* 产生红色素与 monacidin 研究发现,抗生素 monacidin A 是以橘霉素的形态存在。使用定量的方法、MS 及 NMR 得出的数据表明,橘霉素为一种肾毒性(nephrotoxic)物质。在紫红曲及红色红曲的深层培养介质中,分别含有 270 及 340 mg/L 这种物质;在固体培养介质中分别含有 100 及 300 mg/L 干物质。由于橘霉素是一种有毒的产物,所以从 *Monascus* spp. 制备红色素时,应避免橘霉素的产生^[25]。

紫红曲 721 菌株不仅能够产生红色素,而且也产生麦角甾醇。麦角甾醇为一类具有生理活性的物质,100 g 干菌体能够产生 1 g 麦角甾醇。培养的最佳介质是大米粉,发酵周期为 96 h。由紫红曲 721 产生的麦角甾醇的紫外吸收峰为 281 nm^[26]。

高血压、冠心病是危害人类健康的主要疾病,在发达国家已成为导致死亡的主要病因之一。利用红曲代谢产物所具有的降血压和降胆固醇作用,有可能开发出一系列有效的保健品,并有可能成为这类药物的一种来源。另外,麦角甾醇是维生素 D₂ 的前体,当它受到紫外线照射后,即可转化成维生素 D₂,可以成为预

防儿童佝偻病药剂的一个来源。

随着人们对红曲菌代谢产物研究的深入,它的药用价值将不断为人类所认识,有可能使这一古老的资源重新被开发和广泛利用。

参考文献

- 1 Akira E,*et al.* J Antibiot,1979,32(8);852
- 2 Akira E. Ger Offen, 3,006,216(1980)
- 3 楼志贤,等. 中国抗生素杂志,1992,17(4);262
- 4 苏学海,等. 中国抗生素杂志,1992,17(4);259
- 5 张俊杰,等. 食品研究与开发,1998,(2);14
- 6 Marina C,*et al.* Arterioscler Thromb Vase Biol,1997,17(10);1910
- 7 Yoshio T,*et al.* Ger Offen, 3,028,284(1981)
- 8 Akira E,*et al.* Jpn Kokai 80,139,396(1980)
- 9 Akira E,*et al.* J Antibiot,1985,38(3);420
- 10 Keisuke K,*et al.* J Antibiot,1990,43(12);1621
- 11 Akira E. Jpn Kokai, 81 57,798(1981)
- 12 Daisuke K,*et al.* J Antibiot,1989,42(3);407
- 13 韩 梅,等. 微生物通报,1994,21(5);279
- 14 Teiichi N,*et al.* J Antibiot,1990,43(12);1597
- 15 Akira E,*et al.* J Antibiot,1985,38(3);321
- 16 毛 宁,等. 中国酿造,1997,(1);9
- 17 Akira E,*et al.* Jpn Kokai 87,132,878(1987)
- 18 Yasuhiro K,*et al.* Chem Pharm Bull, 1987, 35 (6), 2484
- 19 Shoichi T,*et al.* Jpn Kokai 87,298,598(1987)
- 20 Hiromitsu O,*et al.* Jpn Kokai, 76,128,415(1976)
- 21 Ahad R B H,*et al.* Proc Malays Biochem Soc Conf, 1993,18;171
- 22 Wong Hin-chung,*et al.* J Food Sci,1981,46(2);589
- 23 童群义,等. 食品工业科技,1997,(5);5
- 24 杨洁彬,等. 食品与发酵工业,1995,(6);29
- 25 Blanc P J,*et al.* Int J Food Microbiol,1995,27(2-3);201
- 26 陈松生,等. 福建师范大学学报(自然科学版),1995,11(11);79

(1999-04-20 收稿)

邮发代号:28 — 238

科学大众化 大众科学化
科学大众——影响几代人的科普杂志

科学大众 1937 年创刊,是面向国内外发行的名牌科普杂志。科学大众融科学性、知识性、新颖性、普及性于一体,深受广大青少年、科技爱好者和科普工作者喜爱。科学大众为月刊,全年订价 36 元。订户可直接与本刊办理订阅手续。

科学大众杂志社地址:南京板仓街 55 号 邮编:210042
电话:(025)5413295 传真:(025)5407549
联系人:何承业 蔡 峰 孟丽行