

红曲霉代谢产物的研究进展

李雪梅^{1,2}, 沈兴海¹, 段震文^{1,2}, 郭树仁^{1,2*}

1. 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

2. 北京北大维信生物科技有限公司, 北京 100080

摘要: 红曲霉能产生令人瞩目的许多聚酮类次级代谢产物, 主要包括红曲色素、monacolins 类化合物、桔霉素及其他聚酮类化合物, 其中最主要的生物活性代谢产物是 HMG-CoA 还原酶抑制剂红曲可林 K (monacolin K)。综述了近年来有关红曲霉代谢产物的研究进展, 重点阐述了红曲色素、monacolins 类代谢产物及萜类代谢产物的分离、化学结构及其生物活性等方面的研究概况, 以及真菌毒素——桔霉素的安全性问题。

关键词: 红曲霉属; 代谢产物; 生物活性; 红曲色素; 聚酮

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2011)05-1018-08

Advances in studies on secondary metabolites from *Monascus*

LI Xue-mei^{1,2}, SHEN Xing-hai¹, DUAN Zhen-wen^{1,2}, GUO Shu-ren^{1,2}

1. Institute of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

2. Beijing WBL Peking University Biotechnology Co., Ltd., Beijing 100080, China

Key words: *Monascus van Tieghem*; metabolites; bioactivity; *Monascus* pigment; polyketone

红曲霉是目前世界上能产食用色素的重要微生物之一。在我国已有 1 000 多年药食两用的历史。法国学者 van Tieghem 在 1884 年建立了红曲霉属的分类。在分类上, 红曲霉属真菌界、子囊菌门、子囊菌纲、散囊菌目、红曲菌科、红曲霉属 (*Monascus van Tieghem*)。目前, 美国培养物物种保藏中心 (ATCC) 已有 58 个红曲菌株。根据 1983 年 Hawksworth 和 Pitt 的分类系统, 大部分红曲菌株属于 3 种: 丛毛红曲霉 *M. pilosus* K. Satô ex D. Hawksw. & Pitt、紫色红曲霉 *M. purpureus* Went 及安卡红曲霉 *M. anka* Nakazawa et Satô^[1]。

20 世纪 70 年代, 日本 Endo^[2]首次从红色红曲霉 *M. rubber van Tieghem* 中分离出活性物质红曲可林 (monacolin K) 以来, 日本、美国、韩国、中国等众多专家学者对红曲进行了广泛而深入的研究, 取得了令人瞩目的成果。尤其是通过红曲霉代谢产物的成分分析及其活性研究^[3-4], 不断挖掘出生物活性物质及新化合物。红曲霉的代谢产物主要有红曲色素、monacolins 类化合物、桔霉素及其他代谢产

物等。关于红曲化学成分及活性研究的报道较多, 本文对其研究进展进行综述。

1 红曲色素

红曲色素是红曲霉在生长代谢过程中产生的天然色素。红曲色素是多种色素成分的混合物, 以颜色的不同可分为黄色素、橘黄色素及红色素 3 类; 以溶解性不同可分为水溶性色素和脂溶性色素两类。红曲色素作为一种天然色素, 安全性高, 经急慢性毒性实验及致畸、突变实验都证明其无毒, 故红曲色素已广泛应用于各种食品和化妆品中^[5-7]。

1932 年, Nishikawa 首次从紫色红曲霉等培养物中分离了黄色和橘黄色晶体。随后将红曲色素用有机溶剂提取分离, 经元素定性、熔点测定, 紫外、红外和可见光吸收光谱以及核磁共振谱分析, 认为红曲色素是由化学结构不同、性质相近的红、黄、橘黄 3 类不同色素组成的混合色素^[5-6]。红曲色素属于聚酮类 (polyketide) 色素, 主要由 6 种结构相近的成分组成, 其中, monascin (1) 与 ankaflavin (2) 为黄色素, rubropunctatin (3) 与 monascorubrin (4)

收稿日期: 2010-11-11

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2008ZX09202-007)

作者简介: 李雪梅, 女, 博士, 研究方向为天然产物活性成分研究及新药研发。

*通讯作者 郭树仁 Tel: (010)51557550 E-mail: guosrku@263.net

为橘黄色素, rubropunctamine (5) 与 monascorubramine (6) 为红色素^[8]。

药理研究表明, 红曲色素具有广泛的生物活性。Yasukawa 等^[9]研究表明, 安卡红曲霉代谢的色素对 12-*O*-十四酰佛波-13-乙酸酯 (TPA) 诱发的小鼠癌变有抑制作用, 而这些红曲色素中 monascorubrin 是最有效的。Akihisa 等^[10]发现 monascin 对过氧亚硝酸盐或紫外光照引发的并通过 TPA 作为促发剂而诱发的小鼠皮肤癌变有抑制作用。Su 等^[11]研究发现, ankaflavin 对肝癌 HepG2 和肺腺癌 A549 细胞具有细胞毒性, 其 IC₅₀ 为 15 μg/mL 左右, 而对正常纤维细胞 MRC-5 和 WI-38 并没有毒性。Martinkova 等^[12-13]研究表明, 橘黄色素 rubropuntatin 和 monascorubrin 对细菌、酵母和丝状真菌具有抗菌活性, 而且可抑制枯草杆菌 *Bacillus subtilis* 和热带念珠菌 *Candida pseudotropicalis* 的生长。黄色素 monascin 和 ankaflavin 对小鼠脾脏 T 细胞具有免疫抑制活性。

除了上述 6 种主要色素以外, 近年来科学家们从红曲代谢产物中陆续分离得到了许多其他色素类化合物。1992 年, Sato 等^[14]首次从红曲霉诱变株中分离了具有 furanoisophthalide 新骨架的黄色素类化合物 xanthomonasin A (7) 和 xanthomonasin B (8)。Akihisa 等^[15]发现 xanthomonasins A、B 具有较强的 NO 清除活性。Izawa 等^[16]研究表明, xanthomonasin A 与 B (3:2) 的混合物对诱变剂 Trp-P-2 (NHOH) 具有较强的抗突变功能。

1996 年, Hossain 等^[17]从紫色红曲霉 IFO30878 液体培养液中分离了具有新型共轭吡喃-香豆素 (conjugated pyrano-coumarin) 骨架的一系列黄色素 monankarins A~F (9~14), 其中 monankarins A~D 对单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 具有抑制活性。活性检测结果表明, monankarin C 和 monankarin A 抑制作用较强, 其 IC₅₀ 分别为 10.7 μmol/L 和 15.5 μmol/L。进而对 monankarin C 进行小鼠大脑和肝脏中 MAO-A 和 MAO-B 选择性抑制活性检测, 结果表明 monankarin C 对小鼠大脑中 MAO-B 的抑制作用具有较高的选择性, 但对肝脏中 MAO 并没有选择性。

Jongrungruangchok 等^[18]从 *M. kaoliang* Iizuka H. & Lin C. F. 二次诱变株发酵的大米中, 分离得到了黄色素 monascusone A (15)、monascusone B (16) 及已知化合物 FK17-P2b2 (17)。

Campoy 等^[19]利用添加己酸的培养液, 液体培养高产色素诱变株紫色红曲霉 IB1, 其代谢产物中分离得到了一个黄色素 4-[2, 4-dihydroxy-6-(3-hydroxybutanethioxyloxy)-3-methylphenyl]-3,4-dihydroxy-3, 6-dimethylheptanoic acid (18) 和一个深红色素 9-hexanoyl-3-(2-hydroxypropyl)-6a-methyl-9,9a-dihydro-6aH-furo[2, 3-h]isochromene-6, 8-dione (19)。

2010 年, Loret 等^[20]从市售红曲粉的提取物中分离得到了 2 个新黄色素 monarubrin (20) 和 rubropunctin (21)。该代谢产物具有一个丙烯基的吡喃环, 一个烷基侧链, 但没有 γ-内酯环; 而且在 340 nm 下, 有很强的蓝色荧光。

Mapari 等^[21]筛选不产桔霉素菌株时, 从红色红曲霉 IBT 7904 和 9655 及紫色红曲霉 IBT 9644 菌株的代谢产物中发现了红曲红色素 monascorubramine 的同系物 PP-V (22)。

由于非水溶性及对光照的敏感性而导致的褪色等特点, 红曲色素在饮料及糖果等食品工业上的应用受到限制。改变红曲色素的溶解性, 成为红曲色素深入开发的关键。1994 年, Blanc 等^[22]利用谷氨酸为氮源的化学限定培养基发酵红色红曲霉和紫色红曲霉, 从两个菌株发酵液中首次分离并纯化得到了 2 个单体色素的谷氨酸衍生物 *N*-glutaryl rubropunctamine (23) 和 *N*-glutaryl monascorubramine (24), 从而提高了色素的水溶性。通过 IR、UV、NMR 及 MS 等进一步分析, 证实了该色素的化学结构, 并证明是谷氨酸的氮原子取代了吡喃环中氧原子。

1997 年, Sato 等^[23]从市售的 2 种红曲色素中, 纯化得到了 8 个含氨基酸单元的红色素 (25~32)。利用半合成确定了这些氨基酸是 *L/D*-丙氨酸和 *L/D*-天冬氨酸。同年, Hajjaj 等^[24]通过液体培养红色红曲霉, 从其代谢产物中分离得到了 4 个水溶性红色素, 分别为 *N*-glucosyl rubropunctamine (33)、*N*-glucosyl monascorubramine (34) 以及化合物 23 和 24。

2003 年, Jung 等^[25]研究发现, 在培养过程中添加不同氨基酸时, 红曲霉可代谢产生相应氨基酸衍生的色素。利用高产色素的红曲菌株 *Monascus* sp. KCCM 10093, 在培养液中添加 20 种不同氨基酸, 得到了一系列氨基酸衍生的色素。实验结果表明代谢产物中的黄色素和橘黄色素成分并不受培养液中氨基酸的影响, 而红色素则取决于添加的氨基酸。对这些色素衍生物进行紫外检测, 结果表明它们的

最大紫外吸收波长为 417~427 nm 和 498~525 nm。

2007 年, Kim 等^[26]为了得到氨基酸色素衍生物, 在 *Monascus* sp. J101 的培养液中添加 0.7% 的 *L/D*-氨基酸、乙酰化 *L*-氨基酸或二肽, 培养 48 h 后得到了一系列的色素衍生物, 并对其进行了一系列脂肪酶抑制活性检测。 *L*-tryptophane 和 *L*-tyrosine 色素衍生物的脂肪酶抑制活性较高, IC_{50} 分别为 61.2、103 $\mu\text{mol/L}$ 。为了提高活性, 对氨基酸进行了二次修饰之后添加到培养液中, 得到了一系列的色素衍生物, 其中 *L*-Tyo-OEt 和 *L*-Leu-OEt 色素衍生物活性最高, IC_{50} 分别为 (13.8 ± 0.3) 、 (12.2 ± 0.2) $\mu\text{mol/L}$ 。通过以上活性检测得出如下结论: 1) 色素衍生物是非竞争性地抑制脂肪酶; 2) 具有芳香环和乙氧基的色素衍生物的脂肪酶抑制活性较高; 3) *L*-Leu-OEt 色素衍生物特异性地抑制胰脂肪酶活

性。同年, Lian 等^[27]从红曲高产色素菌株红色红曲霉 102w 培养液中分离得到了一个赖氨酸衍生的红色色素 (35)。

2008 年, Jeun 等^[28]在 *Monascus* sp. KCCM10093 的培养过程中, 添加了 13 种氨基酸并得到了相应的氨基酸衍生物, 对其进行 HMG-CoA 还原酶抑制活性检测, 结果表明苏氨酸和亮氨酸色素衍生物的 HMG-CoA 还原酶抑制活性最高, 分别为 38%、35%。这些色素衍生物均可降低 23%~27% 的动脉硬化指数 (atherogenic index)。以上红曲色素的结构式见图 1。

2 Monacolins 类化合物

1979 年, 日本的 Endo 教授^[2]首次从红色红曲霉 No. 1005 的代谢产物中分离了能够抑制胆固醇合成的物质红曲可林 K (36), 进一步研究表明^[29], 红

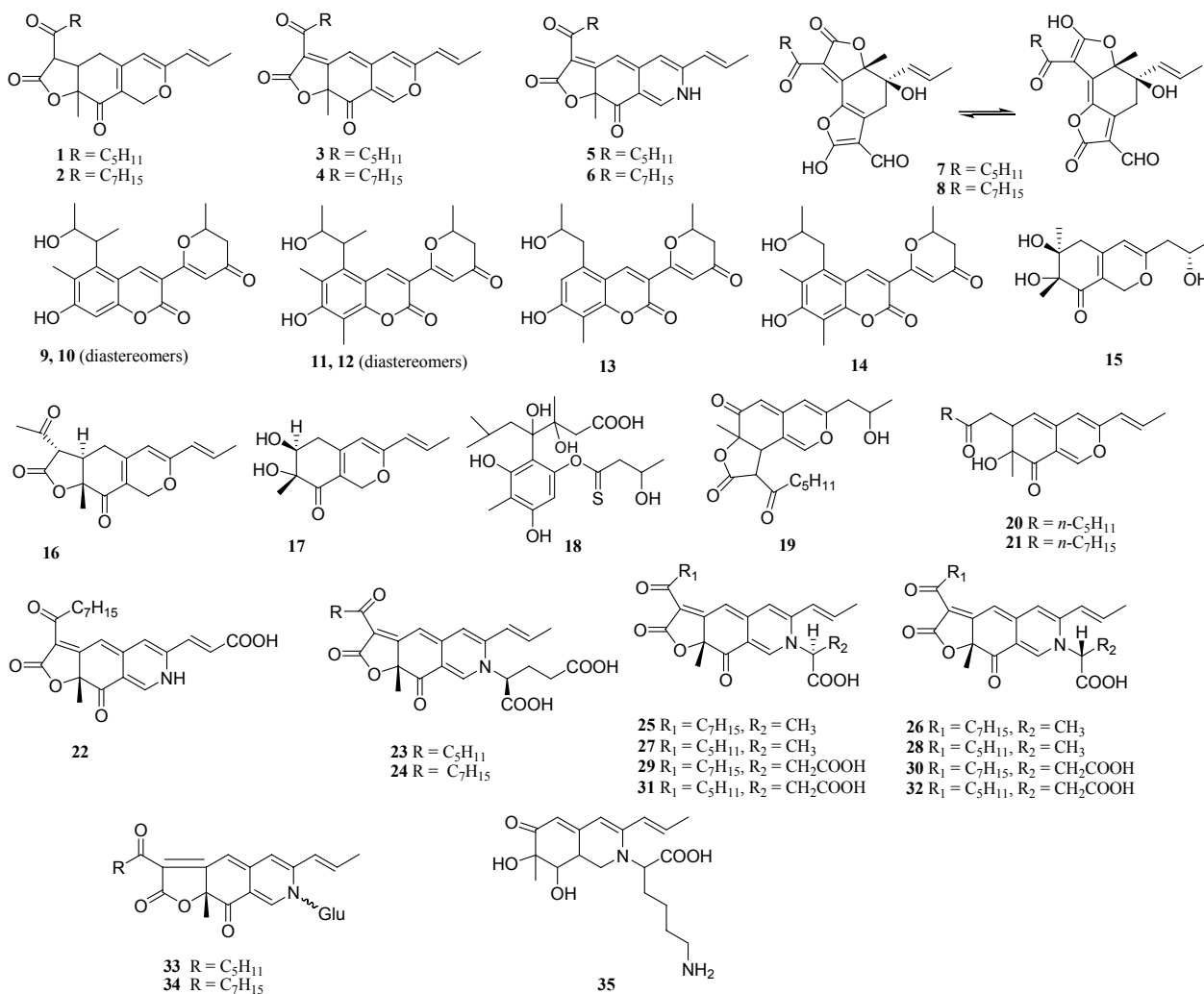


图 1 红曲色素的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of *Monascus* pigments

曲可林 K 是 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制剂，而 HMG-CoA 还原酶是控制胆固醇合成速度的限速酶。莫纳克林 K 的 β -羟基- δ -内酯环的开环结构（洛伐他汀酸）与 HMG-CoA 的结构更为接近，且开环结构的 HMG-CoA 还原酶抑制活性约是内酯闭环结构的 2 倍。Endo 研究团队^[30-33]陆续从红色红曲霉 No. 1005 及其诱变株 M82121 的代谢产物中分离得到了莫纳克林 K 的类似物 monacolin J (37)、monacolin L (38)、dihydromonacolin L (39) 和 monacolin X (40)，又从红色红曲霉 M4681 代谢产物中分离得到了 monacolin M (41)。1990 年，从红色红曲霉 J-199 菌株的液体培养液中分离得到了 3 α -hydroxy-3, 5-dihydromonacolin L (42)。该化合物没有共轭双键的紫外吸收，而且很不稳定并较容易转换成 monacolin L (38)。

Ma 等^[32]从红曲粉中首次提取分离了除上述 monacolins 以外的 5 个 monacolin 类化合物。这些化合物是 dihydromonacolin K (43)、dehydromonacolin K (44)、monacolin 3 (45)、monacolin 4 (46) 和 monacolin 6 (47)，其质量分数分别为痕量、0.03%、0.02%、0.02%、0.01%。

Mohan 等^[35]发现紫色红曲霉发酵红曲米的甲醇提取物有很强的 DPPH (2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) 自由基清除活性，通过生物活性筛选分离得到了 dihydromonacolin-MV (48)，并进行一系列的活性评价。结果表明，dihydromonacolin-MV 有较强的 DPPH 自由基清除活性，其 IC₅₀ 为 (20 \pm 1) μ g/mL；脂质过氧化抑制活性，其 IC₅₀ 为 (5.71 \pm 0.38) μ g/mL，及超氧化物自由基清除活性，其 IC₅₀ 为 (163.97 \pm 2.68) μ g/mL。

Dhale 等^[36]从高产色素的诱变株紫色红曲霉 CFR 410-11 的代谢产物中分离得到了 dehydromonacolin-MV2 (49)。对固体发酵产物氯仿提取物及 dehydromonacolin-MV2 进行了生物活性评价，结果表明氯仿提取物具有较强的脂质过氧化抑制活性、羟自由基清除活性和抗菌活性，而 dehydromonacolin-MV2 的活性较微弱。Monacolins 类化合物的结构见图 2。

3 其他代谢产物

3.1 Ankalactone

Nozaki 等^[37]从安卡红曲霉的培养液中分离了 α 、 β -不饱和和 γ -内酯结构的化合物 ankalactone (50)，

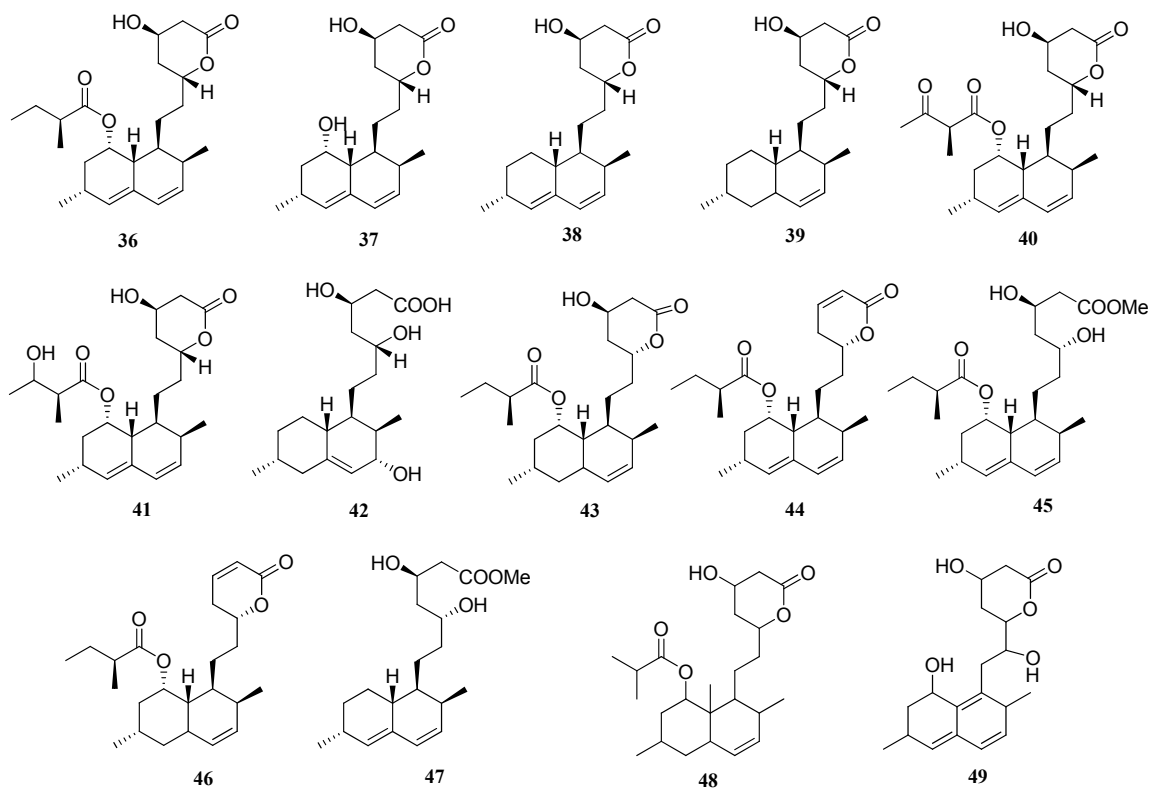


图 2 Monacolins 类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of monacolins compounds

并对其进行了抗菌活性检测,结果表明其对大肠杆菌和枯草杆菌的生长有抑制作用,但比红曲色素 monascorubrin 和 rubropunctatin 的抗菌作用稍显微弱。

3.2 γ -氨基丁酸和氯化乙酰胆碱

根据红曲米的粗提物可缓解大鼠高血压症状的动物实验, Kohama 等^[38]对红曲米中具有降压作用的物质进行了系统地研究。通过生物活性跟踪分离法,从丛毛红曲霉 IFO 4520 发酵米中分离得到了2个具有降压作用的化合物 γ -氨基丁酸和氯化乙酰胆碱,所得量分别为 300 mg 和 0.15 mg。继而利用自发性高血压大鼠进行了降压活性检测,结果表明二者均表现出降压活性。

3.3 Dimerumic acid

Aniya 等^[39]从安卡红曲霉发酵米的 50% 甲醇提取物中分离得到了抗氧化活性较强的代谢产物 dimerumic acid (51)。Dimerumic acid 具有较强的 DPPH 自由基清除活性,对小鼠四氯化碳诱发的肝损伤具有抗氧化及肝保护作用。Taira 等^[40]进一步研究表明, dimerumic acid (20、200 $\mu\text{mol/L}$) 对 NADPH 氧化酶介导的脂质过氧化及 iron (II) 介导的脂质过氧化有抑制作用,并阐明了 dimerumic acid 的抗氧化作用是因为羟肟酸部分供电子给氧化剂。

3.4 Monascodilone 和 monascopyridines

Wild 等^[41]从紫色红曲霉 DSM1379 发酵的红曲米中分离了 monascodilone (52), 质量分数约为 0.3 mg/g。当发酵米与水混合 (1:2) 加热 (90 $^{\circ}\text{C}$) 30 min 后, monascodilone 的量增加到 5 mg/g。通过进一步的分析研究^[42], 纯化得到了 monascopyridine A (53) 和 monascopyridine B (54)。

Knecht 等^[43]从紫色红曲霉 DSM1603 发酵的红曲米中分离得到了 monascopyridine C (55) 和 monascopyridine D (56), 并利用永生生化人胚肾上皮细胞, 对 monascopyridines C、D 进行细胞毒性检测, 结果表明这两个化合物均有细胞毒性, 其 IC_{50} 分别为 20.7、43.2 $\mu\text{mol/L}$ 。作用机制研究表明, 这些化合物是通过阻滞细胞分裂于中期而发挥细胞毒性。

3.5 (+)/(-)-Monascumic acids 和 monasfluores

Akihisa 等^[15,44]从 *Monascus pilosus* IFO 4520 发酵的红曲米中分离得到了2种对映异构体氮杂环丁烷型氨基酸, 分别为 (+)-monascumic acid (57) 和 (-)-monascumic acid (58)。对这2个化合物的活性检测结果表明, (-)-monascumic acid 对 TPA 诱导的炎症和 Epstein-Barr 病毒早期抗原 (EBV-EA) 均有

抑制作用, 但 (+)-monascumic acid 只对 EBV-EA 有抑制作用。

Huang 等^[45]从 *Monascus* AS3.4444 发酵红曲米的乙醇提取物中分离出2个具蓝色荧光的化合物 monasfluore A (59) 和 monasfluore B (60)。

3.6 Monaspilosin、monaspiloindole 和 monaspyranoindole

Cheng 等^[46]从 *Monascus pilosus* BCRC 38072 的菌丝体中分离了 monaspilosin (61)、monaspiloindole (62)、monaspyranoindole (63) 及一些已知化合物对羟基苯甲酸、5-(hydroxymethyl)furfural、对羟基苯甲酸甲酯、(Z)-pulchellactam、(4R, 5S)-5-hydroxyhexan-4-olide、反式咖啡酸、麦角固醇、 β -谷甾醇、豆甾醇、 β -sitosteryl stearate、亚油酸、cyclo-(L-Pro-L-Tyr)。对分离的化合物进行抗氧化活性检测, 结果表明, monaspilosin、对羟基苯甲酸及反式咖啡酸具有较好的 DPPH 自由基清除活性, 50 $\mu\text{mol/L}$ 时的清除率分别为 40%、65%、87%。

3.7 Decalin 衍生物及 monapurones

2009年, Zhang 等^[47]从红曲米的醋酸乙酯提取部分分离得到2个 decalin 衍生物 monascumic acid A (64) 和化合物 2 (未命名, 65)。

2010年, Li 等^[48]从红曲的石油醚部分, 通过活性跟踪分离方法, 分离出3个新化合物 monapurones A~C (66~68)。细胞毒性检测结果表明, monapurones A~C 对人肺腺癌细胞 A549 有较高的细胞毒性, 其 IC_{50} 分别为 3.8、2.8、2.4 $\mu\text{mol/L}$ 。

3.8 Peroxymonascuspyrone 及萜类化合物

Cheng 等^[49]从诱变株紫色红曲霉发酵的红曲米 95% 乙醇提取物正丁醇部分, 分离得到了一个新化合物 peroxymonascuspyrone (69) 和7个已知化合物 3-表桦木酸、3-表桦木酸乙酸酯、friedelan-3-one、斯巴醇、 α -tocospiro A、 α -杜松醇及 anticopalol。对分离的化合物进行细胞毒性检测, 结果均无活性。

Cheng 等^[50]从 *Monascus pilosus* BCRC 38072 发酵的红曲米正丁醇提取部分分离得到了一个新倍半萜化合物 monaspilosin (70) 及5个已知化合物 3 β -hydroxystigmast-5-en-7-one、 β -sitostenone、N-反式阿魏酰酰胺、香草酸及 α -生育醌。在进行 DPPH 抗氧化活性检测时发现, monaspilosin 浓度为 50 $\mu\text{mol/L}$ 时, 抑制率为 88%。

3.9 桔霉素

桔霉素 (citrinin, 71) 为红曲霉产生的真菌毒

素，为酸性柠檬黄晶体，熔点为 172 °C，在甲醇溶液中的紫外最大吸收波长为 250 nm 和 333 nm。桔霉素难溶于水（桔霉素的钠盐易溶于水），而易溶于甲醇、乙腈、乙醇及其他大部分极性有机溶剂^[51]。

桔霉素具有肾毒性，可引起实验动物的肾脏肿大、尿量增多、肾小管扩张和上皮细胞变性坏死等；还可以诱发肿瘤，致畸、突变，小鼠口服半致死量为 110 mg/kg^[52]。桔霉素的不良反应严重制约了红曲的广泛应用，已成为红曲产品走向国际的最大障碍，在国外，桔霉素已作为相关食品污染程度的重要指标。红曲产品中的桔霉素问题已经引起相关行业的普遍重视。桔霉素的检测可以采用液相或气相色谱-质谱联用法、高效液相色谱法、薄层色谱法、酶联免疫法、高效毛细管电泳法和抑菌圈法等。红

曲中色素量高，而桔霉素量偏低是准确检测桔霉素的主要不利因素。所以建立一种简便、快速、灵敏度高的桔霉素检测方法极为重要^[52-53]。

为了控制红曲产品中的桔霉素，国内外学者已从诱变、筛选、改造菌株，改良生产工艺、优化发酵条件及物理、化学法去除桔霉素等方面进行了大量的工作。从工业化大生产的可操作性来看，选育不产桔霉素的优良菌株从源头上杜绝桔霉素显得更为重要^[54]。其他代谢产物的结构见图 3。

4 结语

红曲霉是具有我国传统特色的丝状真菌，以生产天然色素而著称。随着生活水平的提高，人们对合成食品添加剂和化学药物对人体不良反应的逐步认识，世界各国掀起了食用绿色食品和使用天然药

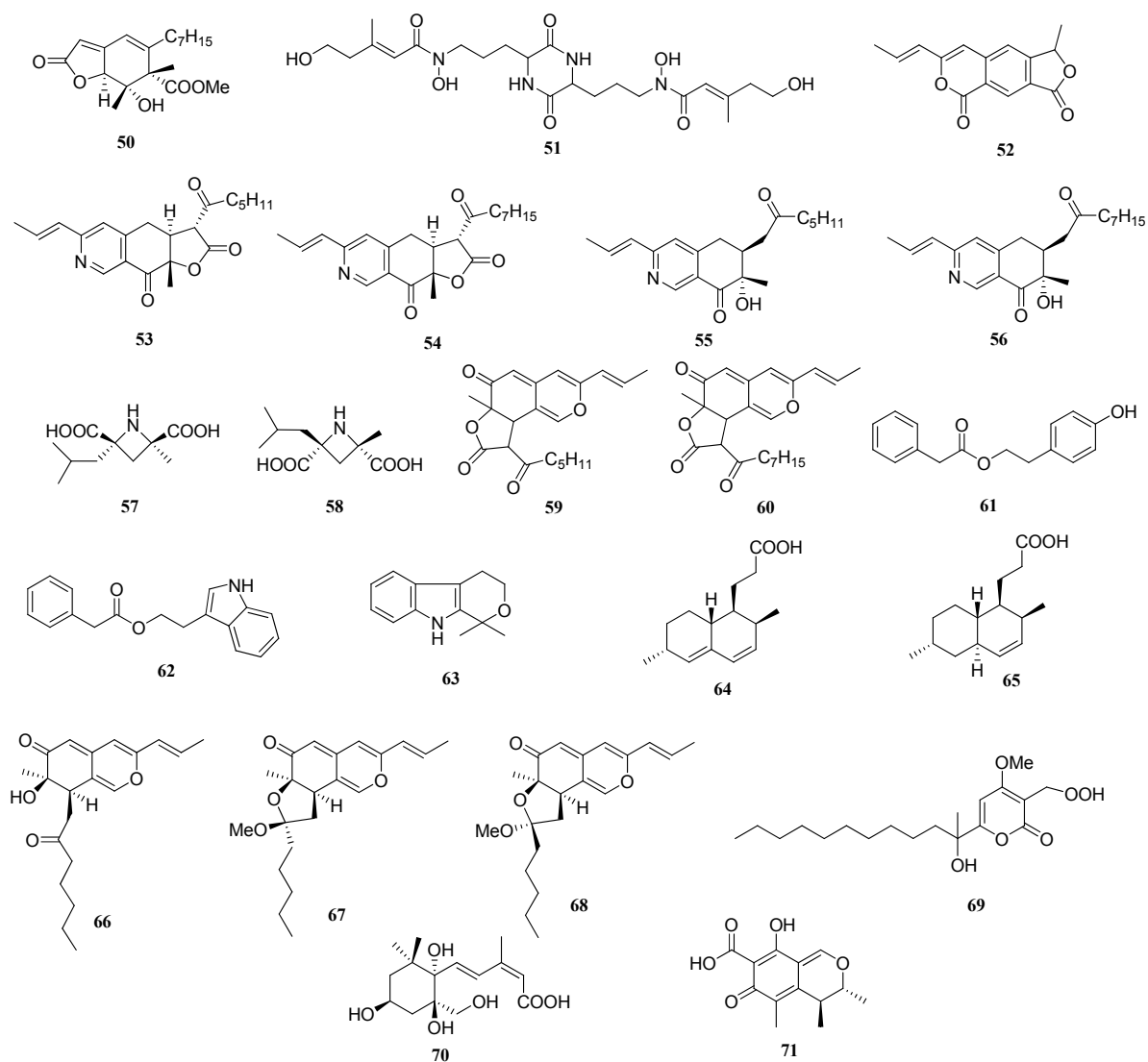


图 3 其他代谢产物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of other metabolites

物的热潮。红曲作为历史悠久的药食兼用的天然制品,更加受到人们的青睐。越来越多的科学研究不断揭示红曲功能特性及其物质基础,红曲逐渐被食品、医药、保健品等行业所认可,其应用前景十分广阔。因此普及红曲相关知识,让人们了解红曲的功效及其物质基础,有利于红曲产品的推广。

参考文献

- [1] Lin Y L, Wang T H, Lee M H, *et al.* Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 77: 965-973.
- [2] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species [J]. *J. Antibiotics*, 1979, 32: 852-854.
- [3] 李 艳, 张现涛, 秦民坚. HPLC 法测定功能红曲中红曲可林 K、红曲可林 L 和脱水红曲可林 K [J]. *中草药*, 2010, 41(8): 1286-1288.
- [4] 陈运中, 陈春艳, 张声华. 红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢及脂蛋白脂酶 mRNA 表达的作用 [J]. *中草药*, 2005, 36(5): 713-717.
- [5] 马美荣, 王正祥, 诸葛健. 红曲有效生理活性物质的研究现状与进展 [J]. *酿酒科技*, 1999, 5: 26-28.
- [6] 雷 萍, 金宗濂. 红曲中生物活性物质研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2003, 9: 90-93.
- [7] 常 华, 王元太. 红曲霉的生理活性物质及其应用前景的分析 [J]. *山西食品工业*, 2001, 2: 16-18.
- [8] Juzlova P, Martinkova L, Kren V. Secondary metabolites of the fungus *Monascus*: a review [J]. *J Ind Microbiol*, 1996, 16: 163-170.
- [9] Yasukawa K, Takahashi M, Natori S, *et al.* Azaphilones inhibit tumor promotion by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mice [J]. *Oncology*, 1994, 51: 108-112.
- [10] Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, *et al.* Antitumor-initiating effects of monascin, an azaphilonoid pigment from the extract of *Monascus pilosus* fermented rice (red-mold rice) [J]. *Chem Biodivers*, 2005, 2: 1305-1309.
- [11] Su N W, Lin Y L, Lee M H, *et al.* Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on HepG2 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 1949-1954.
- [12] Martinokova L, Juzlova P, Vesely D. Biological-activity of polyketide pigments produced by the fungus *Monascus* [J]. *J Appl Bacteriol*, 1995, 79: 609-616.
- [13] Martinokova L, Juzlova P, Kren V, *et al.* Biological activities of oligoketide pigments of *Monascus purpureus* [J]. *Food Addit Contam*, 1999, 16: 15-24.
- [14] Sato K, Iwakami S, Goda Y, *et al.* Novel natural colorants from *Monascus anka* U-1 [J]. *Heterocycles*, 1992, 34: 2057-2060.
- [15] Akihisa T, Tokuda H, Yasukawa K, *et al.* Azaphilones, furanoisophthalides, amino acids from the extracts of *Monascus pilosus*-fermented rice (red-mold rice) and their chemopreventive effects [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53: 562-565.
- [16] Izawa S, Harada N, Watanabe T, *et al.* Inhibitory effects of food-coloring agents derived from *Monascus* on the mutagenicity of heterocyclic amines [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45: 3980-3984.
- [17] Hossain C F, Okuyama E, Yamazaki M. A new series of coumarin derivatives having monoamine oxidase inhibitory activity from *Monascus anka* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1996, 44(8): 1535-1539.
- [18] Jongrungruangchok S, Kittakoop P, Yongsmith B, *et al.* Azaphilone pigments from a yellow mutant of the fungus *Monascus kaoliang* [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65: 2569-2575.
- [19] Campoy S, Rumbero A, Martin J F, *et al.* Characterization of an hyperpigmenting mutant of *Monascus purpureus* IB1: Identification of two novel pigment chemical structures [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 70: 488-496.
- [20] Loret M O, Morel S. Isolation and structural characterization of two new metabolites from *Monascus* [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58: 1800-1803.
- [21] Maphari S A S, Hansen M E, Meyer A S, *et al.* Computerized screening for novel producers of *Monascus*-like food pigments in *Penicillium* species [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 9981-9989.
- [22] Blanc P J, Loret M O, Santerre A L, *et al.* Pigments of *Monascus* [J]. *J Food Sci*, 1994, 59(4): 862-865.
- [23] Sato K, Goda Y, Sakamoto S S, *et al.* Identification of major pigments containing *D*-amino acid units in commercial *Monascus* pigments [J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, 45: 227-229.
- [24] Hajjaj H, Klaébé A, Loret M O, *et al.* Production and identification of *N*-glucosylrubropuntamine and *N*-glucosylmonascorubramine from *Monascus ruber* and occurrence of electron donor-acceptor complexes in these red pigments [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1997, 63: 2671-2678.
- [25] Jung H, Kim C, Kim K, *et al.* Color characteristics of *Monascus* pigments derived by fermentation with various amino acids [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 1302-1306.
- [26] Kim J H, Kim H J, Kim C, *et al.* Development of lipase inhibitors from various derivatives of *Monascus* pigment produced by *Monascus* fermentation [J]. *Food Chem*, 2007, 101: 357-364.
- [27] Lian X, Wang C, Guo K. Identification of new red

- pigments produced by *Monascus ruber* [J]. *Dyes Pigments*, 2007, 73: 121-125.
- [28] Jeun J, Jung H, Kim J H, *et al.* Effect of the *Monascus* pigment threonine derivative on regulation of the cholesterol level in mince [J]. *Food Chem*, 2008, 107: 1078-1085.
- [29] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase [J]. *J Antibiot*, 1980, 33: 334-336.
- [30] Endo A, Hasumi K, Nakamura T, *et al.* Dihydromonacolin L and monacolin X, new metabolites those inhibit cholesterol biosynthesis [J]. *J Antibiot*, 1985, 38: 321-327.
- [31] Endo A, Hasumi K, Negishi S. Monacolins J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber* [J]. *J Antibiot*, 1985, 38: 420-422.
- [32] Endo A, Komagata D, Shimada H. Monacolin M, a new inhibitor of cholesterol biosynthesis [J]. *J Antibiot*, 1986, 39: 1670-1673.
- [33] Nakamura T, Komagata D, Murakawa S, *et al.* Isolation and biosynthesis of 3 α -hydroxy-3, 5-dihydromonacolin L [J]. *J Antibiot*, 1990, 43: 1597-1600.
- [34] Ma J, Li Y, Ye Q, *et al.* Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48: 5220-5225.
- [35] Mohan A, Dhale S, Divakar S, *et al.* Isolation and characterization of dihydromonacolin-MV from *Monascus purpureus* for antioxidant properties [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 73: 1197-1202.
- [36] Dhale M A, Divakar S, Umesh-Kumar S, *et al.* Characterization of dehydromonacolin-MV2 from *Monascus purpureus* mutant [J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103: 2168-2173.
- [37] Nozaki H, Date S, Kondo H, *et al.* Ankalactone, a new α , β -unsaturated γ -lactone from *Monascus anka* [J]. *Agric Biol Chem*, 1991, 55(3): 899-900.
- [38] Kohama Y, Matsumoto S, Mimura T, *et al.* Isolation and identification of hypotensive principles in red-mold rice [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(6): 2484-2489.
- [39] Aniya Y, Ohtani II, Higa T, *et al.* Dimerumic acid as an antioxidant of the mold, *Monascus anka* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28: 999-1004.
- [40] Taira J, Miyagi C, Aniya Y. Dimerumic acid as an antioxidant from the mold, *Monascus anka*: the inhibition mechanisms against lipid peroxidation and hemeprotein-mediated oxidation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63: 1019-1026.
- [41] Wild D, Tóth G, Humpf H U. New *Monascus* metabolite isolated from red yeastrice (Angkak, Red Koji) [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 3999-4002.
- [42] Wild D, Tóth G, Humpf H U. New *Monascus* metabolites with a pyridine structure in red fermented rice [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51: 5493-5496.
- [43] Knecht A, Cramer B, Humpf H U. New *Monascus* metabolites: structure elucidation and toxicological properties studied with immortalized human kidney epithelial cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2006, 50: 314-321.
- [44] Akihisa T, Mafune S, Ukiya M, *et al.* (+)-and (-)-syn-2-isobutyl-4-methylazetidene-2, 4-dicarboxylic acids from the extract of *Monascus pilosus*-fermented rice (Red-Mold Rice) [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 479-480.
- [45] Huang Z, Xu Y, Li L, *et al.* Two new *Monascus* metabolites with strong blue fluorescence isolated from red yeast rice [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56: 112-118.
- [46] Cheng M J, Wu M D, Chen I S, *et al.* Secondary metabolites from the mycelia of the fungus *Monascus pilosus* BCRC 38072 [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 56(3): 394-397.
- [47] Zhang Y T, Wang Y, Zhang X T, *et al.* A new decalin derivative from red yeast rice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(9): 792-795.
- [48] Li J J, Shang X Y, Li L L, *et al.* New cytotoxic azaphilones from *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice) [J]. *Molecules*, 2010, 15: 1958-1966.
- [49] Cheng M J, Chen J J, Wu M D, *et al.* Isolation and structure determination of one new metabolite isolated from the red fermented rice of *Monascus purpureus* [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(10): 979-988.
- [50] Cheng M J, Wu M D, Chen I S, *et al.* A new sesquiterpene isolated from the extracts of the fungus *Monascus pilosus*-fermented rice [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(8): 750-758.
- [51] Xu B, Jia X, Gu L, *et al.* Review on the qualitative and quantitative analysis of the mycotoxin citrinin [J]. *Food Control*, 2006, 17: 271-285.
- [52] 连喜军, 鲁晓翔, 刘勤生, 等. 桔霉素的定性及定量测定方法研究进展 [J]. 环境与健康杂志, 2007, 24(11): 935-937.
- [53] 班昭, 王昌禄, 陈勉华, 等. 红曲霉发酵液中桔霉素快速检测方法的优化 [J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(2): 70-73.
- [54] 唐僖, 宋航. 红曲中桔霉素的检测控制及无桔霉素红曲产业化 [J]. 中国酿造, 2009, 9: 1-6.