

降脂红曲产品质量标准的探讨

姜冰洁¹, 许赣荣^{1*}, 张薄博¹, 何祖新², 林小平², 黄慧凯²

1. 江南大学 工业生物技术教育部重点实验室, 江苏 无锡 214122

2. 四川省得恩德药业有限公司, 四川 绵阳 612000

摘要: 简要介绍了降脂红曲产品国内现有的产品质量标准现状。重点对涉及我国几种降脂红曲产品的标准中有关技术内容进行探讨。现有的有些标准中对发酵菌种、发酵原料规定得过于具体, 缺乏包容性及合理性; 有的标准中对莫纳可林 K 的结构和检测方法规定的不够科学; 有的标准中对桔霉素的限定指标过于苛刻, 超过现有检测仪器的灵敏度, 缺乏可操作性等。降脂红曲要走向国际市场, 应根据现有的菌种、原料及生产技术, 并参照国内外有关标准制定更为科学合理的产品标准。

关键词: 红曲菌; 降脂红曲; 产品标准; 莫纳可林 K; 桔霉素

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)03-0453-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.03.027

Discussion on quality standards of lipid-reducing *Monascus* product

JIANG Bing-jie¹, XU Gan-rong¹, ZHANG Bo-bo¹, HE Zu-xin², LIN Xiao-ping², HUANG Hui-kai²

1. Key Laboratory of Industrial Biotechnology, Ministry of Education, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

2. Sichuan Deende Pharmaceutical Co., Ltd., Mianyang 612000, China

Abstract: The status related to the quality standards of lipid-reducing *Monascus* product was introduced in this paper. The contents of several existing standards involved with lipid-reducing *Monascus* product in China were mainly discussed. Some of the standards lack inclusiveness and rationality, which makes too specific regulations on the fermentation strains and raw materials. Some of the standards lack scientificity in structure and test method of monacolin K. In some standards, the restricted concentration of citrinin is too harsh, which is out of the sensitivity of the existing instrument and also lacks operability. It is suggested that more scientific and reasonable standards should be established to promote the development of lipid-reducing *Monascus* product.

Key words: *Monascus*; lipid-reducing *Monascus*; product standards; monacolin K; citrinin

以谷物等为原料, 用红曲菌发酵生产的含有莫纳可林 K (monacolin K, 或称洛伐他汀 Lovastatin) 等生理活性物质的红曲为降脂红曲。此类产品的降脂功能, 严格来说是抑制体内胆固醇的生物合成。20 世纪 70 年代末, 从红曲产物中分离到胆固醇生物合成抑制剂莫纳可林 K^[1], 后来又在红曲产物中陆续发现了其他几种具有生理活性的物质^[2], 如麦角甾醇、 γ -氨基丁酸等红曲菌的代谢产物。30 多年来, 国内外开发了各种形式的降脂红曲产品, 包括中成药类红曲产品、中药饮片类红曲产品、保健品类红曲产品。

由于降脂红曲市场需求量较大, 但市场的不健全、质量标准的不统一, 市场上红曲产品良莠不齐, 甚至有不法商人以普通的色素红曲米冒充降脂红

曲, 因此建立并健全体现时代特色的合理、可行的降脂红曲产品标准是十分必要的。目前降脂红曲产品, 如功能性红曲、中药饮片红曲及中成药红曲产品都有相应的国家标准、行业标准或地方标准。这些标准是集中了多年来的研究成果制定出来的, 总体上说是严谨、规范和合理的, 但有些标准中的某些内容或指标值得商榷。标准应与时俱进, 随着时代的发展, 标准中的某些规定也会显示其不足之处。本文就现有降脂红曲产品标准的一些技术性内容提出一些看法, 以供参考。

1 降脂红曲产品的标准

目前中国大陆有关降脂红曲产品及其相关标准见表 1。

收稿日期: 2014-08-07

作者简介: 姜冰洁(1989—), 在读硕士, 主要研究方向为固态发酵高产莫纳可林 K 的研究。Tel: 18352512391 E-mail: bingjiejiang0927@163.com

*通信作者 许赣荣, 教授, 硕士生导师, 主要研究方向为功能性红曲及微生物发酵法生产天然色素。

Tel: (0510)85918202 E-mail: grxu123@126.com

表 1 中国大陆有关降脂红曲产品及其相关标准

Table 1 Lipid-reducing *Monascus* products and related standards in Chinese mainland

名称	类型	执行标准	标准的主要指标及要求
功能性红曲米	功能食品	QB/T 2847-2007 功能性红曲米(粉) ^[3]	洛伐他汀量 $\geq 0.4\%$; 桔霉素量 $\leq 50 \mu\text{g}/\text{kg}$
中成药血脂康	药品	国家药品标准 YBZ01592004-2011Z ^[4]	发酵菌种为紫色红曲菌, 且规定了相应的指纹图谱; 洛伐他汀量 $\geq 0.2\%$
中药饮片	药品	以《中国药典》为指导, 云南、湖南、福建等省各定有饮片类的红曲标准	每个标准中的质量指标不尽相同, 如云南红曲饮片标准规定洛伐他汀不得少于 0.4%, 但湖南、福建的标准, 并未提出洛伐他汀量的要求
色素红曲米	食品添加剂	GB 4926-2008 红曲米(粉) ^[5]	只规定色价 $\geq 1\ 000 \text{ U}/\text{g}$

另外, 中国台湾在 2007 年也颁布了红曲健康食品标准(台湾卫署食字第 0960406448 号)。

关于红曲安全性指标桔青霉素的检测方法标准则有国家标准(GB T5009.222-2008)“红曲类产品中桔青霉素的测定”^[6]。

2 现有降脂红曲标准有关问题及商榷

2.1 关于降脂红曲生产用红曲菌种的商榷

红曲菌是生产降脂红曲的特征性微生物。根据国外学者的分类, 红曲菌属下分为 3 个种^[7], 中国科学院微生物研究所李钟庆等^[8]则将红曲菌属下分为 12 个种。

红曲菌在以前称为“红曲霉”。但我国红曲菌分类专家李钟庆等^[8]认为, 因为红曲菌中已观察到有性世代, 因而不属于霉菌, 故称为红曲菌。目前仍有大量的文献仍然采用旧名称。因此建议在今后的标准制定或修改时, 应注意名称这一问题。

2001 年“卫生部关于印发真菌类和益生菌类保健食品评审规定的通知”中的《真菌类保健食品评审规定》, 列出了可用于保健食品的真菌菌种名单, 其中涉及到红曲菌的规定是只能使用“紫色红曲霉”*Monascus purpureus* Went, 其理由和依据不明(至少没有官方的正式材料)。这种规定可能主要是担心食用菌的安全性, 但对此有些问题值得商榷。

古代并没有微生物的概念, 更没有红曲菌分类学的概念; 古代文献中的红曲产品统称为红曲。但红曲菌及其产品在中国约有千年的应用历史, 从未发现过有关食用红曲菌而导致危害的安全性方面的记载。

紫色红曲菌在食品工业中主要用于色素类红曲产品的生产, 原因是这种菌色素生产能力强。但紫色红曲菌也是产桔青霉素最高的红曲菌种之一。故用紫色红曲菌生产的色素红曲米, 桔青霉素量也较高。最关键的一点是, 紫色红曲菌产莫纳可林 K 能力较差, 因此将“紫色红曲霉”列入可用于保健食

品的真菌菌种名单值得商榷, 因为在这样的规定下, 其他非紫色红曲菌的菌种在保健食品、药品中使用的合法性就有问题了。

降脂红曲菌种除了对其安全性考虑以外其关键指标就是产莫纳可林 K 的能力, 最早发现红曲菌产莫纳可林 K 所用的红曲菌种为红色红曲菌 *M. rubber* Tieghem。据研究, 丛毛红曲菌 *M. pilosus* Sato ex Hawksworth & Pitt 产莫纳可林 K 的能力明显高于紫色红曲菌。

轻工行业的功能性红曲米(粉)标准中, 生产菌种规定红曲霉, 不规定种名。中国台湾红曲健康食品标准中也是如此。最早申请降脂红曲专利^[9]的是北京大学, 当时也仅注明是红曲菌, 没有具体到种名。

但是, 中成药血脂康红曲米原料的标准中对红曲生产用菌种规定为紫色红曲菌(CGMCC NO. 0272); 现在的保健食品中也是规定必须采用紫色红曲菌。这些标准中的相关规定可能是基于药品申请上市时的研究确定的, 如当时以紫色红曲菌为研究对象进行了药效、毒理及临床试验, 在此基础上认定紫色红曲菌发酵所得产品是安全、有效的。但这并不能将紫色红曲菌作为降脂红曲产品生产的唯一菌种, 如果其他菌种的发酵产物比其更安全、有效, 通过相应程序提出其合法使用权利也应是可行的。

因此, 采用紫色红曲菌作为降脂红曲产品生产的唯一菌种是不是科学, 有待商榷, 建议在标准及规定中对红曲菌只定性到“属”, 而不必到“种”。

2.2 关于降脂红曲生产原料的探讨

在所有涉及到降脂红曲的标准里, 均以大米为生产原料, 有的标准如福建红曲标准和中成药红曲标准里甚至规定以粳米作为生产原料。市场上流通的各种形式的降脂红曲产品也大部分以大米为原料发酵而成的。

采用何种谷物原料生产降脂红曲,从不同的角度会有不同的结论。考虑到原料对发酵产物中所含成分及量的影响,为保证同一产品不同批次间质量的稳定均一,中药标准和中药饮片中规定原料必须使用大米。但是从高产功能性成分莫纳可林 K 的角度看,有文献报道在生产莫纳可林 K 的原料中,籼米明显优于粳米,目前功能性红曲多以籼米为原料。所以,在有关药用降脂红曲产品的标准中,对原料的要求规定到具体的大米品种,值得商榷。另外,保健品类的降脂红曲标准中,其他的谷物为原料,如小米、玉米、小麦等是否合法?也同样值得商榷。

现行标准之所以会规定大米为原料,均源自于历史上色素红曲的生产技术。因为在众多的谷物原料中,用大米为原料生产色素红曲,色素产量最高,生产成本最低,因而经济效益最好。但是作为降脂红曲来说,大米并不是最佳的生产原料。反而是其他谷物原料更有利于降脂红曲中主要活性成分莫纳可林 K 的生物合成。

近年来,许多文献报道除大米以外的固态基质被用于莫纳可林 K 的生产研究。陈晔^[10]利用小米为原料,测得莫纳可林 K 的产量达到 11 mg/g 左右。Lee 等^[11]以甘薯、土豆、木薯和山药为固态基质,利用红曲菌 NTU301 发酵产莫纳可林 K,其中以山药为固态基质的发酵产物中莫纳可林 K 产量为 2.584 mg/g,是相同条件下红曲米中莫纳可林 K 量的 5.37 倍。唐建忠等^[12]以黑米为发酵原料所生产的功能红曲莫纳可林 K 量达到 2%。本实验室近几年利用红曲菌尝试发酵小米、玉米、大麦等固态基质,均取得了较好的发酵结果。其中,在谷物原料为培养基上额外添加碳源、氮源等营养物质固态发酵莫纳可林 K 的产量可达到 20 mg/g。

因此,硬性规定大米为保健品类降脂红曲生产原料值得讨论,如果其他原料的发酵产物比其更安全、有效,通过相应程序获得合法使用权也是合理的。从红曲生产工艺的革新及生产成本的降低方面考虑,可以尝试以玉米、小米等谷物作为固态发酵基质。这样不仅可以降低发酵基质的黏性,减少发酵工艺中拌料的需求,还能大大降低生产成本。

相反,从桔青霉素的角度来说,以大米为原料生产的功能性红曲,因为色素量高,反而有可能桔青霉素的量超标。

2.3 关于降脂红曲莫纳可林 K 存在形式及检测方法

降脂红曲中降脂成分莫纳可林 K 有 2 种存在形

式,即开环结构和闭环结构。而且微生物发酵生物合成的莫纳可林 K 都是开环结构的,但在后续的烘干贮存过程中,开环结构的莫纳可林 K 部分会转变成闭环结构。据文献报道^[13],开环结构的莫纳可林 K 的功效是闭环结构的 2 倍。在人体内,闭环结构的莫纳可林 K 要转变为开环的才能发挥作用。人体内会产生一种羧基酯酶可将闭环莫纳可林 K 水解成开环结构。但不同人产生羧基酯酶的能力不同,服用闭环式莫纳可林 K 量高的降脂产品,会造成人体肝、肾负担加重。因此,红曲产品中开环的莫纳可林 K 比例应作为衡量其安全性能和产品质量的指标之一。

早在 2003 年,朱华等^[14]已经发表文献利用高效液相(HPLC)法同时检测开环式和闭环式莫纳可林 K。轻工行业颁布的“功能性红曲米(粉)”标准中有关莫纳可林 K 检测方法中也是同时检测 2 种结构。

但是,在中成药血脂康红曲质量标准中,只涉及到闭环莫纳可林 K 的检测。在该标准的 HPLC 指纹图谱中,只显示闭环莫纳可林 K 的相关图谱,即使产品中本来存在有开环莫纳可林 K,但却在检测时通过化学反应要将其完全转化成闭环结构。这种做法从检测的角度来讲,值得商榷。因为除了检测时带来不必要的麻烦之外,更为重要的是采用这种检测方法,降脂红曲中最重要的活性成分莫纳可林 K 2 种结构并存的特点被抹杀掉了。因而检测结果无法体现该药品中实际存在莫纳可林 K 的开环和闭环 2 种结构。若标准中只规定闭环莫纳可林 K 的量,不规定莫纳可林 K 开环和闭环 2 种结构的量的比例,就可用色素红曲米添加化学原料药莫纳可林 K 制成降脂红曲产品。开环莫纳可林 K 的稳定性较差,而且在产品贮存期间,开环结构易被破坏及转变成闭环结构。这在制定莫纳可林 K 开环和闭环 2 种结构量的比例时也是应当要注意的问题。

2.4 关于降脂红曲产品中莫纳可林 K 量指标的商榷

降脂红曲产品中,最主要的功能性物质是莫纳可林 K,该物质是降胆固醇、降血脂的关键活性成分。所以降脂红曲中莫纳可林 K 的量应是产品标准中最重要的指标之一^[15]。

中成药血脂康要求原料红曲米的莫纳可林 K 的量不得少于 0.2%;云南红曲饮片标准^[16]规定莫纳可林 K 不得少于 0.4%;轻工行业颁布的“功能性红曲米(粉)”的标准中规定莫纳可林 K 的量同样是

不得低于 0.4%。但有部分地方中药饮片红曲标准,如湖南^[17]、福建^[18]的标准,对莫纳可林 K 的量并未作出要求。

如果降脂红曲没有对莫纳可林 K 的量作出要求,虽然符合中药饮片的质量标准,但这种红曲的降胆固醇的效果显然不能得到保证。因为莫纳可林 K 是降脂红曲中唯一被阐明具有降胆固醇活性的成分。从另一个角度看,这种红曲存在着被普通的红曲,甚至色素红曲米以假乱真的可能性。

降脂红曲莫纳可林 K 的量是多少才能确保质量?这显然与服用量有关。据文献报道^[19],莫纳可林类物质在血液中其浓度只要达到 0.001~0.005 μg/mL,体内胆固醇的合成就会受阻。医药上规定,成人每人每天摄取莫纳可林 K 的量应在 5~20 mg。中国台湾健康食品标准规定每日摄取量所含莫纳可林 K 至少应达 4~8 mg。

对于中药饮片类型的降脂红曲,如果用量规定在每人每天 6~12 g,则红曲中莫纳可林 K 的量为 0.15%~0.3%就基本上满足降脂的要求。如果中药饮片降脂红曲中莫纳可林 K 量较高,也可考虑在标准中相应降低该产品的使用量。此外,为了规范降脂红曲产品的在市场上的流通,相关部门应严格把关,杜绝有的产品实际含量和标识含量不相符,并在产品质量标准中规定莫纳可林 K 最低量的要求,以此杜绝不法厂商以不含莫纳可林 K 的色素用红曲米冒充中药饮片红曲的行为,以保证降脂红曲的质量和疗效。

2.5 关于降脂红曲产品中桔霉素限量指标的探讨

红曲产品中的桔霉素是必须控制的。由于降脂红曲中桔霉素的量一般都很低,因此,一般采用灵敏度较高的 HPLC 来检测桔霉素。但任何一种检测方法都有检测极限。国家标准“红曲类产品中桔青霉素的测定”中对固态样品中桔霉素的检测定量限是 1 mg/kg。这是经过实践证明可行的。但轻工行业制定的“功能性红曲米(粉)的行业标准里,对桔霉素的限量指标是 50 μg/kg;在实际操作中,该限量指标已经超过现有仪器的灵敏度,定量上可能较为困难。

3 结语

根据我国降脂红曲产品的现状,建议国家标准

中可根据不同降脂红曲产品(如保健品、中成药等)设定不同的标准。另外,降脂红曲产品应根据现有的菌种、原料及生产技术,并参照国内外有关标准制定更为科学合理的产品标准,以适应国际化市场的需求。

参考文献

- [1] Endo A. Monacolin k, a new hypocholesterolemic agent produced by a monascus species [J]. *Antibiotics*, 1979, 32(8): 852-856.
- [2] 黄艳,李从发,姚广龙,等.红曲及其安全性研究进展[J].*食品研究与开发*,2006,27(8):852-856.
- [3] 功能性红曲米(粉)[S].QB/T 2847-2007.2007.
- [4] 中成药红曲标准[S].YBZ01592004-2011Z.2011.
- [5] 红曲米(粉)[S].GB 4926-2008.2008.
- [6] 红曲类产品中桔青霉素的测定[S].GBT5009.222-2008.2008.
- [7] Hawksworth D L, Pitt J I. A new taxonomy for *Monascus* species based on the cultural and microscopical characters [J]. *Aust J Bot*, 1983, 31(1): 51-61.
- [8] 李钟庆,郭芳.红曲菌的形态与分类学[M].北京市:中国轻工业出版社,2003.
- [9] 张茂良.降脂红曲及其制备方法:中国,CN97116744.3[P].1997-8-13.
- [10] 陈晔.红曲菌固态发酵法生产 Monacolin K 的研究[D].无锡:江南大学,2004.
- [11] Lee C L, Ming T. Monascus fermentation of dioscorea for increasing the production of cholesterol-lowering agent-monacolin K and antiinflammation agent-monascin [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72(6): 1254-1262.
- [12] 唐建忠,郑传宝,杨清山,等.黑米功能红曲的开发[J].*食品研究与开发*,2013,34(6):45-47.
- [13] Endo A. Monacolin K a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase [J]. *Antibiotics*, 1980, 33(3): 334-336.
- [14] 朱华,许赣荣,陈蕴.HPLC 法测定红曲中酸型与内酯型 Monacolin K [J].*无锡轻工大学学报*,2003,22(3):46-52.
- [15] 江利香,葛锋,刘畅.红曲洛伐他汀的高产策略[J].*中草药*,2011,42(7):1446-1452.
- [16] 云南省中药材标准[S].2007.
- [17] 湖南省中药材标准[S].2010.
- [18] 福建省中药材标准[S].2006.
- [19] Shen Z, Yu P, Su M. A prospective study on Zhitai capsul in the treatment of primary hyperlipidemia [J]. *Net Med*, 1996, 26(5): 156-157.