

红曲的化学成分、药理作用及临床应用研究进展

蒋沅岐¹, 董玉洁¹, 周福军^{2,3,4}, 陈金鹏^{2,3,4}, 周钰通^{2,3,4}, 田成旺^{2,3,4*}, 陈常青^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 红曲为大米接种红曲菌发酵而成, 能产生莫纳可林类、甾醇类、红曲色素等多种代谢产物, 具有调脂、抗肿瘤、抗氧化、抗糖尿病等生物活性, 广泛应用于医药、食品添加剂、发酵食品、生物催化等领域。主要综述了国内外红曲的化学成分、药理作用及临床应用的研究进展, 以期红曲进一步的应用与开发提供参考。

关键词: 红曲; 莫纳可林 K; 麦角甾醇; 豆甾醇; 红曲色素; 调脂; 抗肿瘤; 抗氧化

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)23-7379-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.034

Research progress on chemical constituents, pharmacological action and clinical application of *Fermentum Rubrum*

JIANG Yuan-qi¹, DONG Yu-jie¹, ZHOU Fu-jun^{2,3,4}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, ZHOU Yu-tong^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}, CHEN Chang-qing^{2,3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300462, China

Abstract: Hongqu (*Fermentum Rubrum*) is fermented from rice inoculated with monascus fungus, and it can produce many kinds of metabolites such as monacolins, sterols and monascus pigment. It has lipid-regulating, antitumor, antioxidant, antidiabetic effects and other biological activities, and is widely used in medicine, food additives, fermented food, biocatalysis and other fields. Research progress on chemical constituents, pharmacological action and clinical application of *Fermentum Rubrum* were summarized in this paper, in order to provide reference for further application and development of *Fermentum Rubrum*.

Key words: *Fermentum Rubrum*; monacolin K; ergosterol; stigmaterol; monascus pigment; lipid-regulating; antitumor; antioxidant

红曲菌 *Monascus* spp. 隶属真菌门子囊菌亚门不整囊菌纲散囊菌目红曲科红曲属, 以菌丝体及孢子入药, 菌株大致可分为3种: 安卡红曲霉 *Monascus anka* sp.、丛毛红曲霉 *Monascus pilosus* Sato 及紫色红曲霉 *Monascus purpureus* Went。其培养物大多呈现紫红色, 古代称丹曲, 又称红曲, 主要以大米为原料, 接种红曲菌发酵而成。红曲在我国的使用历史已有 1000 余年之久, 广泛用于中药、酿酒、食品

着色等方面。红曲味甘, 性温, 归肝、脾、胃、大肠经, 具有消食和胃、活血止痛、健脾燥胃之功效。现代研究表明, 其含有的他汀类、脂肪酸、甾醇、色素等成分具有调节血脂、抗炎、抗肿瘤、抗氧化等药理作用。20 世纪 70 年代, 日本学者从红曲中分离筛选出了具有调节血脂作用的生理活性物质莫纳可林 K, 掀起了对红曲研究的热潮, 至今已取得了斐然成果。本文主要对红曲的化学成分、药理作

收稿日期: 2021-05-18

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2019ZX09201005-001-002); 国家中医药管理局中药国际化专项 (0610-2040NF020928)

作者简介: 蒋沅岐, 女, 硕士研究生, 研究方向为制剂研究与开发。Tel: 15128169386 E-mail: yuanqi_jiang@163.com

*通信作者: 陈常青 E-mail: chencq@tjipr.com

田成旺 E-mail: tiancw@tjipr.com

用及临床应用的研究进展进行综述。

1 化学成分

1.1 莫纳可林类

1976年, Endo等^[1]首次从桔青霉菌的培养液中分离出了其代谢产物 ML-236A (1)、ML-236B (2) 和 ML-236C (3), 并且提出以上代谢产物为新型胆固醇生成抑制剂, 其中 ML-236B 的抑制作用最强。1979年, Endo^[2]又从红曲菌培养液中提取出 1 种特异性更强的物质, 并将其命名为莫纳可林 K (4)。1980年, 美国学者发现了与莫纳可林 K 具有相似结构的物质, 并将其命名为洛伐他汀。1987年, 洛伐他汀在美国上市, 成为首个上市的调脂药, 其能够显著降低胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 是他汀类调脂的代表药。近年来, 洛伐他汀的抗肿瘤作用也成为了研究的热点, 研究发现其对肺癌、胃癌、鼻咽癌、宫颈癌等多种常见恶性肿瘤都有明显的抑制作用。

在红曲霉的发酵产物中, 莫纳可林 K 以开环的酸型和闭环的内酯型 2 种形态存在。一般情况下, 内酯型莫纳可林 K 比酸型的稳定性高, 在酸性环境下, 莫纳可林 K 会由酸型转变为内酯型。莫纳可林 K 在

水溶液中的饱和质量浓度可达 553.6 mg/mL, 且以酸型莫纳可林 K 为主, 内酯型莫纳可林 K 在水中溶解性较差, 易生成结晶或沉淀。加热会导致莫纳可林 K 降解, 并且酸型和内酯型莫纳可林 K 的降解作用相差不大; 光照可促进莫纳可林 K 的分解^[3]。酸型莫纳可林 K 的结构与人体内的 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA) 还原酶最相似, 在体内与其产生竞争性抑制作用, 能有效抑制胆固醇合成; 而内酯型莫纳可林 K 则需要人体内羟基酯酶的参与才能抑制胆固醇合成, 不同个体之间存在差异, 产生羟基酯酶的能力不同, 所以酸型莫纳可林 K 对人体的作用效果优于内酯型莫纳可林 K, 有文献指出, 开环结构莫纳可林 K 的功效是闭环结构的 2 倍, 且闭环莫纳可林 K 会造成人体肝、肾负担加重^[4-5]。

近年来, 随着研究的不断深入, 人们发现红曲中还有更多莫纳可林类化合物。目前, 共从红曲中分离得到了 39 个莫纳可林类化合物, 见表 1 和图 1。其中化合物 11 和 12 为非对映异构体, 其立体结构有待于进一步研究。

表 1 红曲中的莫纳可林类化合物

Table 1 Monacolin compounds in *Fermentum Rubrum*

编号	化合物名称	文献	编号	化合物名称	文献
1	ML-236A	1	22	脱氢莫纳可林 L	14
2	ML-236B	1	23	脱氢莫纳可林 N	14
3	ML-236C	1	24	二氢莫纳可林 K	6,15
4	莫纳可林 K	2	25	二氢莫纳可林 L	9
5	莫纳可林 L	6	26	二氢莫纳可林-MV	16
6	莫纳可林 M	7	27	脱氢莫纳可林-MV2	16
7	莫纳可林 N1	8	28	莫纳可林 K 乙酯	13
8	莫纳可林 N2	8	29	methyl ester of the hydroxyl acid form of monacolin K	6,13
9	莫纳可林 N3	8	30	methyl ester of the hydroxy acid form of monacolin L	6
10	莫纳可林 N4	8	31	α,β -脱氢莫纳可林 S	9
11	莫纳可林 N5	8	32	α,β -氢化莫纳可林 Q	9
12	莫纳可林 N6	8	33	3 α -羟基-3,5-二氢莫纳可林 L	9
13	莫纳可林 Q	9	34	3 β -羟基-3,5-二氢莫纳可林 L	9
14	莫纳可林 R	9	35	α,β -脱氢二氢莫纳可林 K	13
15	莫纳可林 S	9	36	α,β -脱氢二氢莫纳可林 L	13
16	莫纳可林 T	10	37	6 α -O-甲基-4,6-二氢莫纳可林 L	10
17	莫纳可林 U	10	38	6 α -O-乙基-4,6-二氢莫纳可林 L	10
18	莫纳可林 X	11	39	(1S,2S,4 α R,6S,8S,8 α S,3'S,5'R,2''S)-methyl-1,2,4 α ,5,6,7,8,8 α -octahydro-13	
19	monascusic acid A	12		3',5'-dihydroxy-2,6-dimethyl-8-[(2-methyl-1-oxobutyl)oxy]-1-naphthaleneheptanoate	
20	脱氢莫纳可林 J	13			
21	脱氢莫纳可林 K	6			

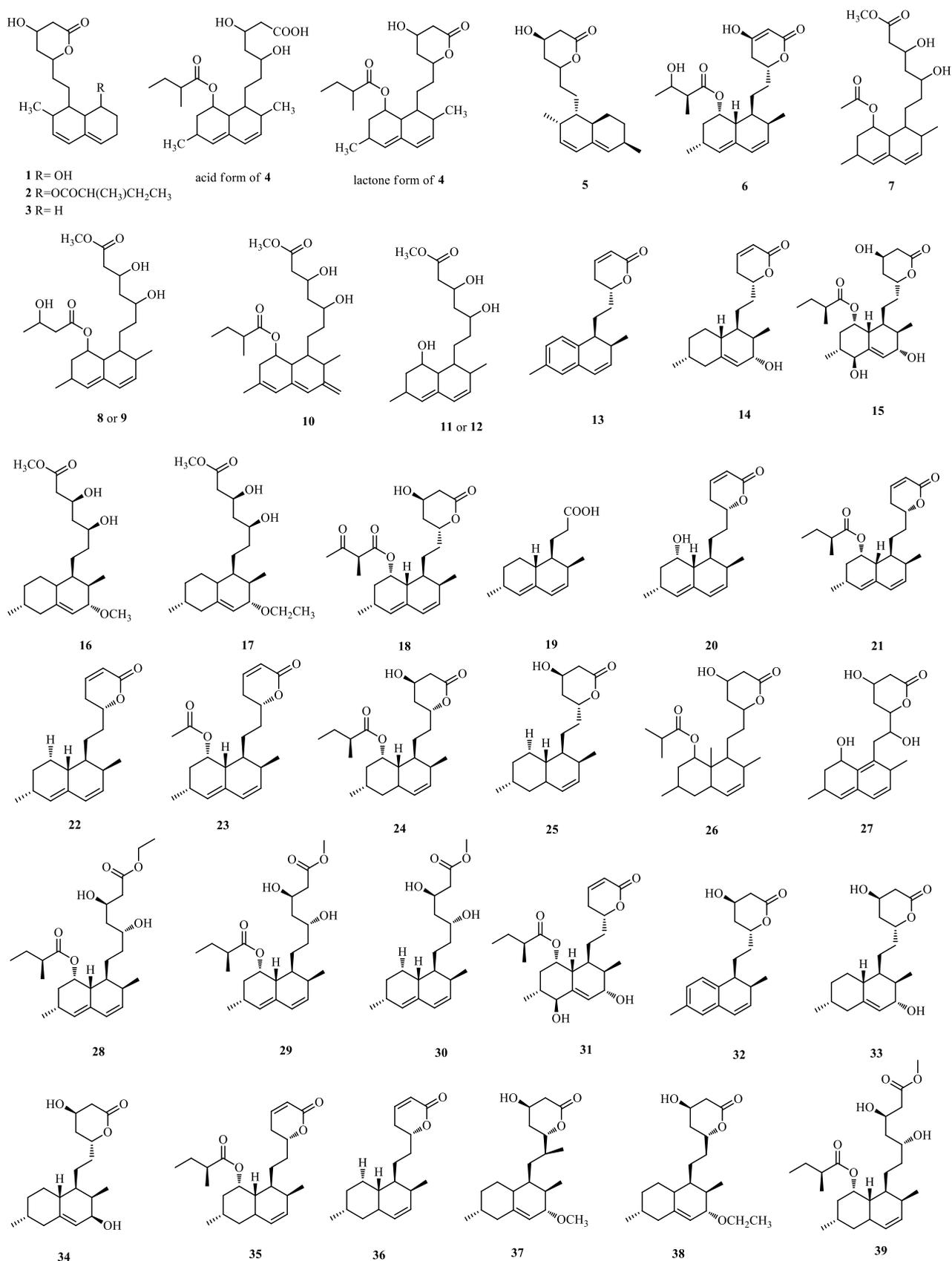


图1 红曲中莫纳可林类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of monacolin compounds in *Fermentum Rubrum*

1.2 甾醇类

麦角甾醇(40)又称麦角固醇,是红曲发酵过程中产生的主要维生素类化合物,也是微生物细胞膜的主要成分之一^[17]。麦角甾醇为维生素D₂的前体物质之一,经紫外线照射发生结构转化生成维生素D₂,参与人体内钙和磷的代谢,并影响细胞增殖分化。研究发现,维生素D₂还和癌症、骨质疏松症、自发性免疫疾病、心血管疾病等多种疾病有关^[18]。麦角甾醇可显著降低糖尿病肾病模型小鼠的血糖水平,为麦角甾醇用于糖尿病肾病的临床治疗提供了理论依据^[19]。

豆甾醇(41)又称豆固醇,是一种植物甾醇,广泛存在于多种植物种子中。2012年,葛锋等^[20]首次从红曲中分离得到了豆甾醇。研究表明,豆甾醇具有多种药理活性如抗肿瘤、抗氧化、抗炎等^[21]。豆甾醇还是天然的免疫调节剂,对脂多糖诱导的潜在有害的先天性免疫反应有抑制作用^[22],可通过减少氧化应激和炎症来保护大脑免受脑缺血/再灌注的损害^[23]。豆甾醇有多方面的药理作用,且其通过多途径、多靶点作用于机体。豆甾醇的药理活性研究还处于初级阶段,其抗炎和抗肿瘤的作用机制及完整的信号通路模型还有待于进一步研究^[24]。麦角甾醇和豆甾醇的化学结构见图2。

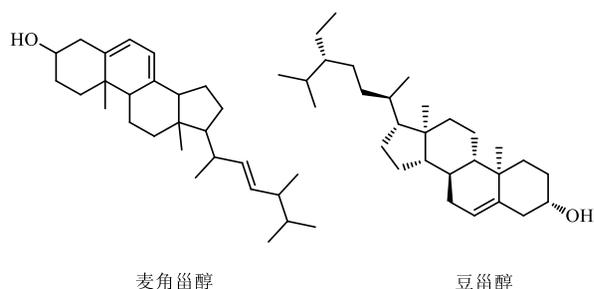


图2 红曲中麦角甾醇和豆甾醇的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of ergosterol and stigmasterol in *Fermentum Rubrum*

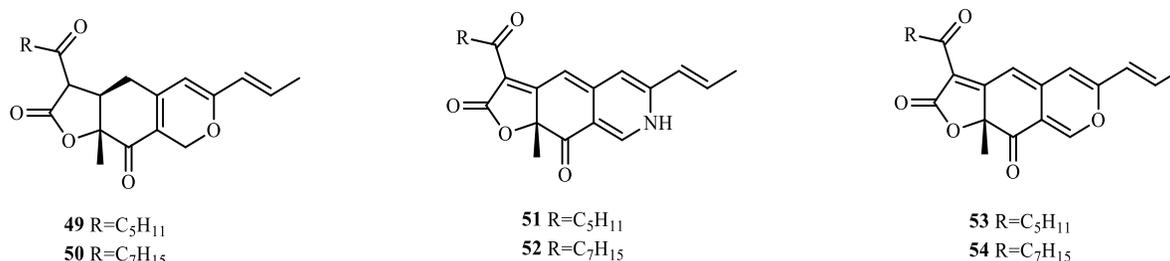


图3 6种红曲色素的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of six monascus pigments in *Fermentum Rubrum*

除麦角甾醇和豆甾醇外,研究者们还从红曲中分离得到了β-谷甾醇(42)、3-羟基豆甾醇-5-烯-7-酮(43)、3-羟基豆甾醇-5,22-二烯-7-酮(44)、6-羟基豆甾醇-4-烯-3-酮(45)、6-β-羟基豆甾醇-4,22-二烯-3-酮(46)、胡萝卜苷(daucosterol, 47)和β-谷甾醇棕榈酸酯(48)等化合物^[25]。

1.3 红曲色素

红曲色素是红曲霉的次级代谢产物,其本质是聚酮类化合物^[26],主要由红、橙、黄3类色素组成^[27]。至今被发现红曲色素已达54种,红曲色素的研究主要集中在6种成分,即黄色的红曲素(49)和安卡红曲黄素(50)、红色的红斑红曲胺(51)和红曲玉红胺(52)、橙色的红斑红曲素(53)和红曲玉红素(54),化学结构见图3。红色色素占红曲色素含量的大部分,所以红曲在视觉上呈现深红色^[28]。近年来黄色素与橙色素的抗肿瘤作用成为研究热点之一,其对多种恶性肿瘤细胞均具有抑制作用^[26]。刘燕玲等^[29]实验证明红曲黄色素对高脂血症小鼠具有显著的肝脏保护作用,并能有效调节血脂,作用机制可能与脂代谢调节和激活腺苷酸活化蛋白激酶途径刺激脂肪酸氧化有关。

红曲中的化学成分十分丰富,目前已从红曲中分离得到了上百种化合物,包括莫纳可林类、甾醇类、色素、有机酸类、氨基酸类、黄酮类、香豆素类、萜类等化合物,其中以莫纳可林类和色素化合物的种类最丰富,生物活性最强,研究也最广泛。但这并不代表其他化合物的研究意义不大,未来红曲的研究要着眼于阐明其所含化合物的种类及作用,发现不同类别化合物的潜在活性,将成分与药效对应起来。

2 红曲的质量控制

《中国药典》建议采用形态学、紫外-可见分光光度法、薄层色谱和高效液相色谱(HPLC)等方法来评价和控制红曲的质量。宋洪涛等^[30]采用薄层色

谱法对红曲进行了定性鉴别, 并采用 HPLC 对红曲中洛伐他汀进行含量测定, 该方法灵敏度高, 重复性好, 为红曲的质量评价和质量控制奠定了基础。李永生等^[31]采用 HPLC 测定了红曲中 7 种核苷类成分的含量, 结果显示, 在一定浓度范围内, 7 种核苷类成分与其峰面积的线性关系良好 ($r \geq 0.9995$), 方法学考察提示该方法适用于红曲中核苷类成分检测, 为今后红曲的质量分析提供了一定的参考依据和理论实践。王明娟等^[32]将红曲的活性次生代谢物作为重点探针, 首次探索建立了能区分不同用途红曲的超高效液相色谱法, 为规范并提高红曲药材的质量提供了可行的方法。谭友莉等^[33]采用显微、薄层色谱法建立定性鉴别, 用 HPLC 法测定了酸型莫纳可林 K 和内酯型莫纳可林 K 的含量, 并参照《中国药典》测定了其水分、总灰分、酸不溶性灰分和浸出物的含量, 建立了一套操作简单、准确可靠、重复性好的青稞红曲质量控制方法。红曲霉产生的桔霉素对脊椎动物有肝肾毒性和致癌性, 引发了人们对红曲安全性的担忧, 限制了红曲的应用, 因此, 在保证红曲霉目标代谢产物产量的前提下, 寻找适于工业生产的低桔霉素菌株、完善桔霉素的检测方法以及限量指标十分必要。

3 药理作用

3.1 调脂

红曲中分离得到的莫纳可林类化合物是主要的调脂活性物质, 具有安全、低毒、高效的特点。其结构与人体内的 HMG-CoA 还原酶非常相似, 而该酶是胆固醇合成过程中的限速酶。莫纳可林类化合物可与 HMG-CoA 还原酶产生竞争性抑制, 从而阻止或减少内源性胆固醇的合成, 达到调血脂的目的^[34]。与精制洛伐他汀相比, 红曲提取物中的莫纳可林 K 生物利用度更高, 降胆固醇作用更有效^[35]。研究显示, 部分患者在服用他汀类药物时会产生肌肉损伤等不良反应^[36], 而以红曲作为高胆固醇患者的食物补充剂时, 可显著减轻不良反应^[37]。葛锋等^[20]研究发现在洛伐他汀同等剂量下, 红曲的调脂效果明显优于洛伐他汀。由此认为红曲中还存在其他物质可以调节血脂, 并从红曲中分离得到了调脂活性成分豆甾醇, 证明红曲中的调脂成分并非只有莫纳可林类物质。实验表明, 红曲能有效降低大鼠胆固醇, 有一定的调血脂作用^[38]。杨俊慧等^[39]将红曲微粉化并填充胶囊, 观察其对颈动脉粥样硬化患者血清单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1,

MCP-1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平的影响。结果显示, 红曲微粉胶囊可减小颈动脉粥样硬化斑块, 明显降低颈动脉粥样硬化患者血清 MCP-1、MMP-9 水平, 起到保护血管内皮的作用。

3.2 抗氧化

张红林等^[40]对古田红曲甲醇提取物进行分离纯化和结构鉴定, 得到了具有抗氧化活性的亚油酸和 α -亚麻酸, 印证了红曲的抗氧化活性。吴坤等^[41]采用薄膜分散法制备了红曲黄色素脂质体, 抗氧化性实验表明该脂质体可有效清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基。陆方菊等^[42]发现红曲是红曲酒中多酚类物质的重要来源, 且红曲酒的抗氧化活性随着红曲添加量的增多而增强。研究显示, 天然红色红曲色素的抗氧化活性明显高于橙色和黄色红曲色素, 但其疏水性限制了其在医药及食品等领域的应用, 有待于进一步开发^[43]。

3.3 抗肿瘤

红曲中的多种物质都具有抗肿瘤活性, 如红曲色素、红曲多糖、莫纳可林 K、麦角甾醇等^[34]。在 *p53* 基因突变的小鼠肝癌模型中, 他汀类药物可通过抑制甲羟戊酸途径相关基因的表达来抑制胆固醇合成, 从而显著抑制肿瘤生长^[44]。Tan 等^[43]研究了红曲霉 CGMCC 10910 水溶性聚甲基纤维素酶的抗氧化作用。通过研究还原红曲素对人乳腺癌 MCF-7 细胞迁移和侵袭的影响, 确定了其抗肿瘤活性。陈成群等^[45]合成了 3 种红曲色素的衍生物, 其抗癌及毒性测试结果表明, 三者均具有较好的体外抗癌活性, 与紫杉醇相比, 红曲色素类物质的代谢产物毒性更小, 价格便宜, 是一种潜在的抗癌新药物。

3.4 治疗糖尿病

Rajasekaran 等^[46]采用链脲佐菌素诱导的糖尿病模型大鼠对红曲的糖尿病治疗作用进行研究, 经红曲治疗后, 糖尿病大鼠升高的生化指标明显降低, 血脂恢复到正常水平, 血糖显著降低, 体质量下降, 肾脏抗氧化水平提高。红曲不仅有抗糖尿病活性, 还能预防由糖尿病引起的高胆固醇血症和肾病。Yoshizaki 等^[47]采用红曲喂食高脂饮食的小鼠 4 周后, 红曲组小鼠血糖水平明显降低, 体质量、附睾白色脂肪组织和脂肪组织总质量均显著低于普通大米组, 证明红曲具有减肥和治疗糖尿病的作用。

3.5 抗骨质疏松

研究指出, 红曲中的麦角甾醇及他汀类成分为

抗骨质疏松的活性物质, 红曲醇提取物可明显增加骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein-4, *BMP-4*) 基因在骨质疏松大鼠骨痂组织中的表达, 且低剂量 (含生药 0.1 mg/mL) 时作用最明显, 可增加骨量和骨小梁数量, 降低骨小梁分离度, 提高骨密度, 有效预防骨质疏松^[34,48-50]。卢建华等^[51]发现, 红曲与结合雌激素相似, 均能提高成骨细胞活性, 降低破骨细胞活性, 提高骨密度, 其作用机制与细胞核因子 κ B 受体活化因子配体/核因子 κ B 受体激活剂/骨保护素信号通路相关。

3.6 抑菌

除药用外, 红曲在我国作为食品着色剂和防腐剂已有 1000 余年历史, 自元代以来, 我国劳动人民就利用红曲霉发酵产物的抗菌活性腌制鱼、肉制品防腐, 红曲一直是国内外天然食用色素的优良选择。红曲中的桔霉素、红曲内酯、红曲色素及其衍生物等均具有抑菌活性^[27]。红曲橙色素对金黄色葡萄球菌等革兰阳性菌的抑制效果较显著, 对大肠杆菌、志贺氏菌和沙门氏菌等革兰阴性菌也有一定的抑制作用^[52]。Zhao 等^[53]研究了红曲霉色素中橙色素对大肠杆菌的抑菌活性, 其可以破坏细菌的细胞质膜, 从而导致细胞死亡, 其最低抑菌浓度为 2.5 mg/mL。陈翠贤等^[54]在红曲中发现了一种新型抗菌多肽 hqp1, 对幽门螺杆菌和大肠杆菌均有较好的杀伤作用, 且不易产生耐药菌。

3.7 其他

红曲具有抗炎作用, 红曲中的洛伐他汀等成分对急性和慢性炎症均有较强的抑制作用, 应用较小剂量即可达到较理想的抗炎效果, 其抗炎机制与消除自由基、抑制炎症因子渗出及脂质过氧化有关。此外, 红曲还具有降血压、抗疲劳、抗抑郁等作用^[34]。

目前对红曲药理作用的研究大多集中于其化浊调脂方面, 且研究还不够深入, 作用机制及通路尚不完全明确; 另外, 对其消食健脾、温中止痢等作用的研究较少, 未来的研究可围绕这些方面展开, 将红曲的药用价值充分激发出来, 使其更好地为人类健康事业服务。

4 安全性

1931 年, 桔青霉素 (又称桔霉素) 被作为抗生素首次从青霉属中分离出来并加以研究, 是红曲属真菌和多种青霉产生的次级代谢产物, 属于真菌毒素。桔青霉素具有抗菌活性, 但其具有强烈的肾脏毒性, 可引起肾脏肿大、肾小管扩张以及上皮细胞

坏死。毒理实验表明, 桔青霉素具有神经毒性、肝毒性和肾毒性, 还可诱发细胞突变, 导致恶性肿瘤, 对人体伤害极大^[55]。目前, 许多国家对红曲发酵产品中的桔霉素含量做出了限量规定: 以单位色价计, 红曲红色素的限量标准为 40 μ g/kg, 红曲黄色素的限量标准为 1000 μ g/kg, 功能性红曲的限量标准为 50 μ g/kg^[56]。因此, 寻找高产低毒菌株、改进发酵方法成为红曲行业的研究热点。

5 临床应用

5.1 在古籍经方中的应用

古代医籍记载, 红曲可通过与不同的中药配伍, 治疗湿热泻痢、跌打损伤、食积呕逆等疾病。红曲与山楂、神曲、藿香、白头翁等中药配伍可治疗细菌性痢疾、慢性结肠炎等消化系统疾病, 与荷叶、绞股蓝、桑叶、泽泻配伍可治疗高脂血症、糖尿病、高血压等代谢性疾病, 与大黄、黄连、水蛭等配伍可治疗糖尿病肾病, 与丹参、三七、姜黄、山楂、红花等配伍, 消膏调脂, 可用于治疗冠心病、脑供血不足, 且在历代临床应用中以汤剂和散剂为主^[57]。宋代紫神汤由红曲、藿香叶、水银、硫黄、滑石、丁香组成, 方中红曲配伍藿香, 可祛湿化痰, 用于治疗小儿阴阳不和、中脘痞闷、涎盛呕逆、惊吐不定^[58]。家秘消积散中红曲配伍神曲、山楂、鲜麦芽, 用于治疗饮食伤脾, 积痢不止^[59]。神曲煎由神曲、青皮、葛根、枳实、红曲、芫荽根组成, 方中红曲入肝脾, 消食化积, 青皮、枳实行气导滞止痛, 神曲健脾和胃, 消食调中, 主治瘟疫由食积而发者^[60]。黄连红曲汤中黄芩、黄连清热燥湿, 红曲燥胃, 橘红燥湿理气, 共奏行气止痢之效^[61]。火腿红曲散以陈火腿骨 (煨存性, 研末)、红曲、松花各等分, 研细末, 砂糖调, 陈酒送下, 用以治疗脾泄^[62]。

5.2 在现代中成药中的应用

5.2.1 血脂康胶囊 (片) 血脂康成分以洛伐他汀为主, 另外还含有 13 种他汀同系物、甾醇、异黄酮、氨基酸、不饱和脂肪酸等天然成分, 其在药物的转运和消除等方面均优于洛伐他汀^[63]。血脂康应用于临床多年, 有确切的调脂效果, 此外, 血脂康还可用于高血压、冠心病、糖尿病、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的辅助治疗^[64]。血脂康的调脂作用机制与他汀类药物类似, 随着的血脂康研究的不断深入, 其在临床上的心血管保护作用已远超过调脂作用, 主要由于其主要成分为 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 且其与多成分发挥协同作用。血脂康调脂的

作用机制可概括为保护内皮祖细胞、提高内皮活性、改善氧化应激及减轻炎症反应^[65]。

高血压是心脑血管疾病的重要危险因素，高血压合并血脂异常可使心血管疾病患病风险增加 3~4 倍^[66]，同时死亡风险也显著上升。研究指出，血脂康与降压药物联用可发挥协同作用，做到调脂和保护心血管双管齐下，可有效降低心血管疾病发生风险^[67]。糖尿病患者较非糖尿病患者而言更易发生血脂异常，糖尿病合并血脂异常会大大增加患者发生大血管和微血管并发症风险。每粒血脂康胶囊中约含 6 mg 他汀同系物，血脂康可以对血脂进行全面调节，显著降低糖尿病合并血脂异常患者心血管事件风险，适于糖尿病患者的调脂治疗^[68]。张海川^[69]以 80 例高血脂症患者为研究对象，比较氟伐他汀和血脂康胶囊的临床效果和安全性。结果显示，二者治疗有效率、血清血脂下降情况以及 C 反应蛋白检测指标均相似，血脂康胶囊在调节 LDL-C 异常方面作用优于氟伐他汀，同时，血脂康的不良反​​应发生率明显低于氟伐他汀组；另有文献指出，血脂康减少心血管事件的作用优于普伐他汀^[70]。由此可见，血脂康胶囊可作为他汀类药物的替代药物，且有效率高、安全性强、价格经济，值得推广使用。

5.2.2 脂必妥片 1994 年，地奥集团推出了首个红曲天然调脂药脂必妥片，再次掀起了洛伐他汀调脂药及红曲研究的热潮。脂必妥主要组分为茯苓、红曲发酵物，调脂效果好且不易发生不良反应，现已成为临床常用的调脂药物。台红祥^[71]对 35 个临床随机对照试验进行分析研究得出，脂必妥可有效降低高脂血症患者总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglyceride, TG）、LDL-C 水平，升高高密度脂蛋白胆固醇水平，且治疗效果与他汀类及贝特类药物相似。郭瑞芝^[72]对比脂必妥和洛伐他汀治疗早发冠心病急性心肌梗死的效果，发现 2 组药物均对血脂水平有较好的调节作用，但脂必妥组的不良反应率明显低于洛伐他汀组，安全性更高。脂必妥对冠心病合并高血脂患者也具有较好的治疗作用^[73]。

6 在保健品中的应用

红曲虽然可作为保健品原料，但由于其含有洛伐他汀等显著调脂成分，国家食品药品监督管理局对其食用量、不适宜人群等作出明确规定：红曲推荐量暂定不超过 2 g/d。产品中洛伐他汀应当来源于红曲，总洛伐他汀推荐量暂定不超过 10 mg/d，且不适宜在少年儿童、孕妇、哺乳人群使用。

目前开发出来的红曲制剂大多是基于红曲中他汀类成分具有调脂作用的产品，除脂必妥、血脂康等药品外，大多为保健品，如红曲胶囊、黄金血康胶囊、红曲灵芝丹参胶囊、沙棘红曲胶囊。吕思敏等^[74]研究了红曲胶囊对老年性骨质疏松大鼠的作用。每粒红曲胶囊含有 1.31 mg 洛伐他汀和 6.28 μg 辅酶 Q10，他汀类成分有抗骨丢失的作用，而辅酶 Q10 可调节成骨细胞和破骨细胞的分化并调节骨密度。结果显示，大鼠骨丢失情况和骨微结构均得到改善，说明红曲胶囊具有良好的抗骨质疏松作用。黄金血康胶囊主要组分为红曲粉、丹参提取物及银杏叶提取物，具有调节血脂、降血压的保健功能^[75]。红曲灵芝丹参胶囊以灵芝、红曲、丹参为主要原料，灵芝中的灵芝多糖、红曲中的洛伐他汀以及丹参中的丹参素钠、丹酚酸 B 和丹参酮 II_A 均有调血脂的作用^[76]。研究证实，红曲灵芝丹参胶囊有显著的辅助调血脂功能^[77]。纳豆红曲胶囊以纳豆和红曲为主要原料制成，含有洛伐他汀、红曲色素、纳豆激酶、纳豆菌、异黄酮等多种活性物质，具有红曲和纳豆的双重生物活性，调血脂作用显著。王宗玲^[78]发现红曲纳豆联合干预物对酒精暴露肝损伤大鼠有明显的保护作用，其作用机制可能与纳豆红曲修复肠黏膜屏障，减少内毒素肠渗漏，下调肝组织中炎症相关蛋白表达水平有关。沙棘红曲胶囊由沙棘提取物和红曲提取物按 1:1 比例配制而成，沙棘具有活血散瘀、止咳祛痰、消食化滞的功效，红曲具有活血化瘀、健脾消食的作用。周欣等^[79]研究了沙棘红曲胶囊对高脂血症家兔的影响，结果显示，沙棘红曲胶囊能升高家兔血浆中超氧化物歧化酶的活性，降低血清 TC、TG、LDL-C 水平，说明其具有良好的抗氧化作用，并能调节家兔血脂代谢，抑制 TC 在肝脏中的沉积。

7 结语与展望

红曲作为一种传统的药食两用中药，在我国的应用历史十分悠久，古籍中记载红曲常用于化浊、活血化瘀，其提取物及分离出的化合物具有调节血脂、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗氧化等广泛的生物活性。中外学者对红曲霉及其代谢产物的分离分析方法、生物活性等进行了较广泛的研究，并开发出了相关药品及保健食品，但红曲的研究中仍存在以下问题。

(1) 基原与资源评估问题：不同来源红曲制品中红曲霉菌株具有丰富的遗传多样性，红曲霉种类

的鉴定、不同种类红曲霉代谢产物的分析及构建红曲霉菌株资源库对红曲霉资源的开发与利用具有重要意义。

(2) 红曲成分-药效关联性问题: 红曲的现代药理研究多集中于活血化瘀功能和成分的某些方面, 而对消食健脾、温中止痢等作用的活性物质及机制研究较少, 且目前红曲的药理作用研究中, 除调血脂成分及其机制外, 其他药理作用多停留在动物实验阶段, 缺乏临床研究证据支持, 作用机制尚不明确; 其主要药理活性物质的毒理学及药物相互作用还有待于进一步的研究。

(3) 药材及产品安全、质量控制问题: 古代没有微生物及红曲霉分类学的概念, 而将红曲产品统称为红曲, 但红曲霉种类丰富, 现行的国家食品、药品标准对红曲霉产生菌种规定不同, 导致存在较大争议, 因此完善红曲的相关标准, 加强红曲标准的系统性、科学性、一致性研究十分必要。同时, 功能性红曲生产原料的质量控制问题、桔霉素的限量检测问题、莫纳可林 K 开环和闭环 2 种结构的比例问题也不容忽视。

综上所述, 未来的研究应着眼于红曲药效物质和作用机制及药物相互作用上, 特别是要围绕红曲消食健脾、温中止痢等功效; 还应改进发酵工艺, 筛选高产菌株, 完善质量标准, 深度开发红曲的药用价值, 使其更好地为人类健康事业服务。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterol synthesis produced by *Penicillium citrinum* [J]. *J Antibiot*, 1976, 29(12): 1346-1348.
- [2] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species [J]. *J Antibiot*, 1979, 32(8): 852-854.
- [3] 王铁军, 许赣荣. 水溶性红曲中 Monacolin K 的稳定性 [J]. *生物加工过程*, 2009, 7(1): 64-68.
- [4] 陆磊, 李耀, 刘秀河. 功能红曲固态发酵工艺对莫纳可林 K 形态影响的研究 [J]. *山东食品发酵*, 2014(2): 3-6.
- [5] 姜冰洁, 许赣荣, 张薄博, 等. 降脂红曲产品质量标准的探讨 [J]. *中草药*, 2015, 46(3): 453-456.
- [6] 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(11): 5220-5225.
- [7] Endo A, Komagata D, Shimada H. Monacolin M, a new inhibitor of cholesterol biosynthesis [J]. *J Antibiot*, 1986, 39(12): 1670-1673.
- [8] 徐飞. 红曲 *Monascus* 化学成分的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2018.
- [9] Zhang Z, Ali Z, Khan S I, et al. Cytotoxic monacolins from red yeast rice, a Chinese medicine and food [J]. *Food Chem*, 2016, 202: 262-268.
- [10] Zhang B, Liu T X, Wang A, et al. Four new monacolin analogs from *Monascus purpureus*-fermented rice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(3): 209-216.
- [11] Endo A, Hasumi K, Nakamura T, et al. Dihydromonacolin L and monacolin X, new metabolites which inhibit cholesterol biosynthesis [J]. *J Antibiot*, 1985, 38(3): 321-327.
- [12] 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.
- [13] Zhu L, Yau L F, Lu J G, et al. Cytotoxic dehydromonacolins from red yeast rice [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(4): 934-939.
- [14] Zhu L, Lu J G, Li T, et al. Immunosuppressive decalin derivatives from red yeast rice [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(4): 567-571.
- [15] Suraiya S, Jang W J, Cho H J, et al. Immunomodulatory effects of *Monascus* spp.-fermented saccharina *Japonica* extracts on the cytokine gene expression of THP-1 cells [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2019, 188(2): 498-513.
- [16] Dhale M A, Divakar S, Kumar S U, et al. Isolation and characterization of dihydromonacolin-MV from *Monascus purpureus* for antioxidant properties [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 73(5): 1197-1202.
- [17] 程洋洋, 惠靖茹, 郝竞霄, 等. 食用菌中麦角甾醇的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(10): 349-354.
- [18] 杨开, 李坤, 孙培龙. 紫外光与脉冲强光照射麦角甾醇转化 VD₂ 研究 [J]. *核农学报*, 2019, 33(3): 498-508.
- [19] Liu C, Zhao S, Zhu C, et al. Ergosterol ameliorates renal inflammatory responses in mice model of diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 128: 110252.
- [20] 葛锋, 王艳, 王剑平, 等. 红曲中主要活性成分的研究 [J]. *昆明理工大学学报: 自然科学版*, 2012, 37(2): 61-64.
- [21] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述 [J]. *中国药业*, 2019, 28(23): 96-98.
- [22] Antwi A O, Obiri D D, Osafo N, et al. Stigmasterol inhibits lipopolysaccharide-induced innate immune responses in murine models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 105-113.
- [23] Liang Q L, Yang J, He J J, et al. Stigmasterol alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating

- inflammation and improving antioxidant defenses in rats [J]. *Biosci Rep*, 2020, doi:10.1042/bsr20192133.
- [24] 周志远, 卢群, 刘洋, 等. 豆甾醇的研究及开发进展 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(24): 15-17.
- [25] Zhu B, Qi F Y, Wu J J, *et al.* Red yeast rice: A systematic review of the traditional uses, chemistry, pharmacology, and quality control of an important Chinese folk medicine [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1449.
- [26] 徐世圣, 韶月, 吴涛. 从红曲提取的抗肿瘤有效成分的研究概述 [J]. 环球中医药, 2018, 11(6): 973-978.
- [27] 苏东晓, 张瑞芬, 张名位, 等. 红曲色素生物活性研究进展 [J]. 河南工业大学学报: 自然科学版, 2017, 38(2): 129-135.
- [28] 周文斌, 贾瑞博, 李燕, 等. 红曲色素组分、功效活性及其应用研究进展 [J]. 中国酿造, 2016, 35(7): 6-10.
- [29] 刘燕玲, 吴美玲, 胡莹, 等. 红曲黄素对高脂血症小鼠血脂及肝脏 AMPK α ACC、PPAR- α 、CPT1 蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2019, 26(3): 351-356.
- [30] 宋洪涛, 郭涛, 张跃新, 等. 中药红曲的生药学及质量控制标准的研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(5): 3-5.
- [31] 李永生, 张春玲, 杨媛媛, 等. HPLC 测定红曲中 7 种核苷类成分的含量 [J]. 中国医药导报, 2019, 16(12): 101-104.
- [32] 王明娟, 康帅, 刘璇, 等. 用次生代谢物指纹图谱法区分不同用途红曲的可行性探索 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 354-359.
- [33] 谭友莉, 马云桐, 刘奇, 等. 青稞红曲的质量标准研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3): 614-619.
- [34] 周香珍, 林书发, 何书华. 红曲药理学评价研究进展 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 936-941.
- [35] Xiong Z X, Cao X H, Wen Q Y, *et al.* An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 131: 110585.
- [36] Hoppstädter J, Valbuena Perez J V, Linnenberger R, *et al.* The glucocorticoid-induced leucine zipper mediates statin-induced muscle damage [J]. *Faseb J*, 2020, 34(3): 4684-4701.
- [37] Anagnostis P, Paschou S A, Goulis D G, *et al.* Dietary management of dyslipidaemias. Is there any evidence for cardiovascular benefit? [J]. *Maturitas*, 2018, 108: 45-52.
- [38] 王岚. 红曲对高脂大鼠降脂作用的实验研究 [J]. 心血管外科杂志: 电子版, 2019, 8(4): 50-51.
- [39] 杨俊慧, 何玉涛, 袁艾丽, 等. 降脂红曲微粉对颈动脉粥样硬化患者血清 MCP-1、MMP-9 水平的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(1): 77-78.
- [40] 张红林, 李桂玲, 苏国成, 等. 古田红曲米抗氧化活性物质的分离纯化 [J]. 现代食品科技, 2018, 34(5): 136-142.
- [41] 吴坤, 凌春, 经来, 等. 红曲黄色素脂质体制备工艺及稳定性考察 [J]. 安徽农业通报, 2019, 25(20): 118-123.
- [42] 陆方菊, 彭斌, 何松贵, 等. 红曲米添加量对红曲酒多酚成分及其抗氧化活性的影响 [J]. 中国酿造, 2019, 38(5): 113-118.
- [43] Tan H L, Xing Z Y, Chen G, *et al.* Evaluating antitumor and antioxidant activities of yellow *Monascus* pigments from *Monascus ruber* fermentation [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): E3242.
- [44] Moon S H, Huang C H, Houlihan S L, *et al.* p53 represses the mevalonate pathway to mediate tumor suppression [J]. *Cell*, 2019, 176(3): 564-580.e19.
- [45] 陈成群, 熊倩, 魏杰. 红曲素衍生物的合成及体外抗癌活性研究 [J]. 化工技术与开发, 2019, 48(1): 9-12.
- [46] Rajasekaran A, Kalaivani M. Protective effect of *Monascus* fermented rice against STZ-induced diabetic oxidative stress in kidney of rats [J]. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(3): 1434-1443.
- [47] Yoshizaki Y, Kawasaki C, Cheng K C, *et al.* Rice koji reduced body weight gain, fat accumulation, and blood glucose level in high-fat diet-induced obese mice [J]. *PeerJ*, 2014, 2: e540.
- [48] 吕思敏, 于琼, 司徒永立, 等. 含辅酶 Q10 和洛伐他汀的红曲提取物对大鼠胫骨形态的骨计量学观察 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(11): 1469-1476.
- [49] 钱素瑛, 汪翼凡, 叶杨. 醇提红曲对骨质疏松大鼠骨折愈合过程中 BMP-4 mRNA 和蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(3): 284-286.
- [50] Wang Y F, Liu W T, Chen C Y, *et al.* Anti-osteoporosis activity of red yeast rice extract on ovariectomy-induced bone loss in rats [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(3): 8137-8146.
- [51] 卢建华, 卢焯超, 金红婷, 等. 红曲对去卵巢大鼠骨质疏松模型血清 ALP, TRAP 及骨组织 TNF- α , RANK 表达的影响 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(9): 5-8.
- [52] 慕琦, 向凌云, 赵艳岭, 等. 纳豆红曲胶囊活性成分及其保健功能研究进展 [J]. 河南科学, 2018, 36(10): 1562-1568.
- [53] Zhao G P, Li Y Q, Yang J, *et al.* Antibacterial characteristics of orange pigment extracted from *Monascus* pigments against *Escherichia coli* [J]. *Czech J Food Sci*, 2016, 34(3): 197-203.
- [54] 陈翠贤, 王思捷. 红曲抗菌肽 hqP1 及其应用: 中国, CN110563824 A [P]. 2019-12-13.
- [55] de Oliveira Filho J W G, Islam M T, Ali E S, *et al.* A comprehensive review on biological properties of citrinin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 110: 130-141.
- [56] 李志强, 刘颖, 林凤, 等. 两种红曲菌固态发酵产莫纳

- 可林 K 和桔霉素的比较 [J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(17): 94-98.
- [57] 马晨欢, 邵建柱, 王青, 等. 红曲的临床应用及其用量探究 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(10): 1368-1371.
- [58] 宋·杨尚撰, 陈仁寿. 杨氏家藏方 [M]. 杨亚龙, 校注. 上海: 上海科学技术出版社, 2014.
- [59] 明·秦昌遇. 症因脉治 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998.
- [60] 刘奎. 松峰说疫 [M]. 北京: 学苑出版社, 2003.
- [61] 竹林寺僧人. 竹林寺女科 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1992.
- [62] 陈修园. 医学从众录 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1987.
- [63] 杜佳丽, 刘梅林. 血脂康在临床应用的安全性 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(8): 830-832.
- [64] 夏玲红, 孙黎, 王玉洪, 等. 血脂康临床应用研究进展 [J]. 医药导报, 2018, 37(S1): 56-58.
- [65] 奉淑君, 唐欣颖, 王瑛, 等. 血脂康降脂以外的心血管保护作用及机制研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(10): 1192-1196.
- [66] 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华心血管病杂志编辑委员会血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 中华医学会心血管病学分会流行病学组. 高血压患者降胆固醇治疗一级预防中国专家共识 [J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(6): 604-607.
- [67] 李勇. 血脂康在高血压人群中的临床应用 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(8): 823-825.
- [68] 刘铭, 安丰双. 糖尿病人群应用血脂康的调脂进展 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35(8): 826-829.
- [69] 张海川. 血脂康胶囊治疗高脂血症有效性和安全性分析 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(11): 1375-1377.
- [70] 胡敏, 郭树仁, 孙晓波. 血脂康心血管保护作用临床研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(1): 66-69.
- [71] 台红祥. 脂必妥治疗高脂血症的系统评价 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.
- [72] 邬瑞芝. 不同他汀类药物治疗早发冠心病急性心肌梗死患者的近期疗效对比 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(A1): 109.
- [73] 米玛次仁. 脂必妥治疗冠心病合并高脂血症患者的临床效果观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(48): 109.
- [74] 吕思敏, 于琼, 司徒永立, 等. 含辅酶 Q10 和洛伐他汀的红曲胶囊对老年骨质疏松大鼠腰椎骨丢失的改善作用 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(31): 31-35.
- [75] 张连龙, 刁春霞, 周华生, 等. 黄金血康胶囊主要功效成分鉴别及总黄酮含量的测定 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(8): 2621-2629.
- [76] 曾敏, 王雨萌, 贾璞, 等. HPLC 法测定红曲灵芝丹参胶囊中 4 种成分的含量 [J]. 西北药学杂志, 2017, 32(6): 679-682.
- [77] 宋愿智, 陈芳, 牟霄, 等. 汉莲牌红曲灵芝丹参胶囊的配方论证及标志性成分和功能学研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2015, 6(9): 3734-3740.
- [78] 王宗玲. 纳豆联合红曲对大鼠酒精性肝损伤保护作用研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [79] 周欣, 王梅, 罗文佳, 等. 沙棘红曲胶囊降血脂的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 116-118.

[责任编辑 崔艳丽]