

# 中药红曲的研究进展

宋洪涛 宓鹤鸣<sup>1</sup> 郭涛(沈阳军区总医院药剂科 沈阳 110015; <sup>1</sup>第二军医大学药学院 上海 200433)

**摘要** 本文综述了中药红曲的真菌基原、化学成分、药理作用、食品功用及红曲的生产、加工与炮制研究概况,并对红曲的研究开发前景进行了展望。

**关键词** 红曲;真菌基原;化学成分;药理作用;Monacolin 类化合物

红曲是一味传统中药,始载于元朝的《饮膳正要》<sup>[1]</sup>,《本草纲目》、《本草从新》等亦都有记载。本品性温、味甘,具有活血化瘀、健脾消食之功效,主治产后恶露不净、瘀滞腹痛、食积饱胀、赤白下痢、跌打损伤等症<sup>[2]</sup>。随着在红曲的发酵产物中筛选出强效降血脂成分洛伐他汀(Monacolin K)之后,红曲的研究正引起国内外学者的极大关注。本文就红曲的研究进展概述如下。

## 1 红曲的基原

红曲为红曲霉属真菌接种于蒸熟的大米上发酵而成,其色赤红,故又名赤曲、红米、红大米、红曲米、红糟,又因主产于福建等地,故又名福曲、福米等<sup>[2~5]</sup>。红曲霉属 *Monascus* Van Tieghem 为 Van Tieghem 于 1884 年建立的属,百余年来文献中曾记述过 20 种,其中已报道过制备红曲的菌种有 6 种:紫红曲霉 *Monascus purpureus* Went、红曲霉 *M. anka* Nokazawa et Sato、巴克红曲霉 *M. barkeri* Dangerd、红色红曲霉 *M. ruber* Van Tieghem、变红红曲霉 *M. rubropunctatus* Sato、烟色红曲霉 *M. fuliginosus* Sato 等,但习惯上供药用的大多为紫红曲霉 *M. purpureus* Went<sup>[2]</sup>。

紫红曲霉在麦芽汁琼脂上,菌落成膜状的蔓延生长物,表面有皱纹和气生菌丝。菌丝体初白色或粉色,老熟后红紫色或葡萄酱紫色。菌落背面紫红色。显微镜下观察:菌丝分枝、有隔、多核,含橙红色颗粒,直径 3~7 $\mu\text{m}$ 。分生孢子单生或成链,球形或梨形,直径 6~9 $\mu\text{m}$ ,或 9~11 $\mu\text{m}$  × 6~9 $\mu\text{m}$ 。孢囊壳橙红色,球形,

直径 25~75 $\mu\text{m}$ 。子囊球形,含 8 个子囊孢子,成熟后即消失。子囊孢子卵圆形、光滑、无色或淡红色,5~6.5 $\mu\text{m}$  × 3.5~5 $\mu\text{m}$ <sup>[6]</sup>。

关于红曲霉属的分类地位,刘波(1978)、戴芳澜(1987)均采用了 Martin 分类系统,将红曲霉属归于真菌门(Fungi),子囊菌纲(Ascomycetes),真子囊菌亚纲(Euascmycetes)、曲霉目即散囊菌目(Eurotiales)、曲霉科即散囊菌科(Eurotiaceae);而俞大绂(1985)、张纪忠(1990)等采用了 Ainsworth 分类系统,这也是目前多数真菌学者趋向参照的分类系统,将红曲霉属归于真菌界(The Fungi)、真菌门(Eu-mycota)、子囊菌亚门(Ascomycotina)、不整囊菌纲(Plectomycetes)、散囊菌目(Eurotiales)、红曲科(Monascaceae)。在此,于散囊菌目下建立红曲科,从而与散囊菌科分开,红曲科下仅一属即为红曲霉属<sup>[3,7~9]</sup>。陈驹声(1982)将红曲霉属归于半子囊菌纲(Hemiascomycetes)下<sup>[10]</sup>,与大多数学者的分类归属不一致,可见是不妥当的。

## 2 化学成分

### 2.1 酶类

主要有糊精化酶、 $\alpha$ -淀粉酶、淀粉 1-4 葡萄糖苷酶、麦芽糖酶、蛋白酶、羧肽酶等,其中,红曲霉葡萄糖淀粉酶有五种类型,分别为: E1、E2、E3、E4 和 E5,主要成分为 E3 和 E4<sup>[6,11~13]</sup>。

### 2.2 色素

已分离得到潘红(rubropunctatin)、梦那玉红(mona-scorubrin)等 2 种红色色素;梦那玉

(monascin)、安卡黄素(ankafalvin)等2种黄色色素;潘红胺(rubropunctamine)、梦那天红胺(monascorubramine)等2种紫色色素<sup>[10]</sup>;还有2种红色色素,但尚未命名,结构式待定,它们的分子式为 $C_{25}H_{31}NO_5$ 、 $C_{23}H_{27}NO_5$ <sup>[14]</sup>。

### 2.3 Monacolin 类化合物

80年代,日本人Negishi等对红曲霉属18个菌种1个亚种共124菌株进行筛选,从*M. ruber*, *M. purpureus*, *M. pilosus*, *M. vitreus*和*M. pubigerus*五个红曲霉属菌种中,得到了强效降血脂成分Monacolin K(即Lovastatin,洛伐他汀)。接下去又分别得到了Monacolin J, L, X, M, Dihydropyrenol 及 Dihydropyrenol L等降血脂成分<sup>[15]</sup>。

我们从由紫红曲霉诱变菌株*M. purpureus* MS18接种于大米发酵制备的红曲药材中分离得到无色针晶化合物,经鉴定确证为洛伐他汀(Lovastatin),收率0.0022%<sup>[30]</sup>,并建立了红曲药材中洛伐他汀的HPLC定量分析方法。

### 2.4 其它

红曲霉素的发酵产物中尚含有:麦角甾醇、乙醇、硬脂酸、柠檬酸、琥珀酸、乳酸、草酸、醋酸、核苷酸,微量的乙醛、蚁酸、杂醇油、丙酮、3-羟基丁酮等<sup>[10, 11, 13, 16, 17]</sup>。

## 3 药理作用

### 3.1 降血脂

Monacolin K及其类似物是特异性的HMG-CoA还原酶抑制剂,其对血清胆固醇降低作用显著,并有降低甘油三酯及低密度脂蛋白的作用<sup>[18]</sup>。与其它降血脂药比较,Monacolin K的降脂效果优于氯贝丁酯、考来烯胺、普罗布考、烟酸等<sup>[19]</sup>。

### 3.2 降高血压

日本有人从*M. pilosus* IFO 4520和*M. anka* IFO 6540的发酵产物中分离得到一分子量<3000的茶色组分,具有降高血压作用<sup>[20]</sup>。

### 3.3 抑菌

红曲能产生抗菌活性物质,对芽孢杆菌属(*Bacillus*)、链球菌属(*Streptococcus*)、假单胞菌

属(*Pseudomonas*)等有抑菌活性,其抗菌活性是由梦那天玉红(monascopurbin),潘红胺(rubropunctamine)

二种色素产生的。红曲不抑制大肠杆菌(*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)等菌<sup>[21, 22]</sup>。

## 4 食品功用

4.1 红曲中含有葡萄糖淀粉酶能将淀粉几乎百分之百地水解成葡萄糖,工业上利用红曲霉这一特性代替了酸水解法生产葡萄糖,具有很多优点:水解率高,能节约粮食,降低成本,提高产品质量。我国福建、台湾、浙江等东南沿海诸省一向利用红曲酿制红酒,俗称老酒,闻名于世,红曲还能制醋,制作豆腐乳等乳制品<sup>[11]</sup>。

4.2 日本人将鱼仔浸入红曲霉菌发酵液中,用于制备低胆固醇鱼仔<sup>[23]</sup>;食醋中混入红曲霉菌发酵液作为高血脂病人的食疗用品<sup>[24]</sup>。

4.3 由于红曲易培养,产色素能力强,安全性高。国外,特别是日本已广泛用于肉类、鱼、豆、面、糖果酱、果汁等食品着色<sup>[25]</sup>。另外,红曲也可作头发染料<sup>[26]</sup>。

4.4 红曲能防止杂菌污染而避免肉和鱼类腐败<sup>[27]</sup>,这方面我国的《饮膳正要》、《天工开物》等历代文献就有记载<sup>[1]</sup>。但在防腐这一点上,红曲并不能完全替代硝酸盐<sup>[22]</sup>。

## 5 生产、加工与炮制

千余年来,红曲一直靠自然发酵和曲母法生产<sup>[2]</sup>。工艺落后,成品率低,生产周期长,使其产量、质量得不到保证。

近年来,红曲的生产转入了人工控制发酵,发酵场地由土坑转入了发酵室,生产周期明显缩短,提高了生产效率,降低了成本,保证了质量<sup>[28]</sup>。关于接种用大米的品种,文献报道主要有两种:粳米与籼米。经本草考证,我们认为用粳米才为正源<sup>[1, 29]</sup>。

## 6 展望

红曲霉菌发酵产物中Monacolin类化合物有显著的血脂调节作用,特别是Monacolin K,被认为是目前最佳的血脂调节药物。但是,经检测发现,红曲中Monacolin K的含量非常低,仅有千万分之几,如何利用现有对聚酮体代谢

途径的研究成果及有关发酵调控技术来提高活性成分的含量,或者,能否通过物理、化学诱变或基因重组技术获得高产菌株,以及进一步能否利用限制性内切酶酶切片段长度多态性(RELP)及随机扩增的多态性分析技术(RAPD)等,找出产生 Monacolin K 及其类似物的特定 DNA 片段,通过转基因技术或反义技术,而使活性成分含量提高等等都可能有着重要的现实意义,预期这些工作的深入展开将会使红曲的研究和生产进入一个崭新的阶段。

#### 参考文献

- 1 冉先德. 中华药海(上册) 哈尔滨: 哈尔滨出版社, 1993. 774
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海人民出版社, 1977. 991
- 3 刘波. 中国药用真菌. 太原: 山西人民出版社, 1978. 4
- 4 凌关庭, 王亦云, 唐述潮. 食品添加剂手册. 上册. 北京: 化学工业出版社, 1989. 244
- 5 河南省革命委员会卫生局. 中药材炮制规范. 郑州: 河南人民出版社, 1974. 429
- 6 中国科学院微生物研究所. 常见与常用真菌. 北京: 科学出版社, 1978. 22, 97
- 7 张纪忠. 微生物分类学. 上海: 复旦大学出版社, 1990. 189, 244
- 8 戴芳澜. 真菌的形态和分类. 北京: 科学技术出版社, 1987. 78, 89
- 9 俞大纶, 季季伦. 微生物学. 北京: 科学出版社, 1985. 293, 297
- 10 陈驹声. 近代工业微生物学(下册) 上海: 上海科学技术出版社, 1982. 553
- 11 郑善良. 微生物学基础. 北京: 化学工业出版社, 1992. 81
- 12 Yasuhiro K, Shinobu G, Shigeo H. Novel and carboxypeptidase manufacture with *Monascus*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho. Jp 62, 158, 452(87, 158, 482) 1987- 6- 14
- 13 无锡工业学院. 微生物学. 第二版. 北京: 轻工业出版社, 1990. 151

- 14 郭东川, 吴诚华, 李钟庆. 红曲色素的两种新结构. 真菌学报, 1993, 12(1): 65
- 15 Shigenori N, Zheng Cai H, Keiji H, et al. Productivity of monacolin K (mevinolin) in the genu *Monascus*, 1986. 64 (6): 509
- 16 丁恒山. 中国药用孢子植物. 上海: 上海科学出版社, 1982, 152
- 17 应建新. 中国药用真菌图鉴. 北京: 科学出版社, 1987. 9
- 18 Endo A, Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3- hydroxy- 3- methylglutaryl coenzyme A reductase. J Antibiotics, 1980, 33: 334
- 19 张风芝, 王祥义. 降脂新药洛司他丁与其它降脂药物的疗效比较. 新药与临床, 1990, 9(5): 271
- 20 Shoichi T, Nobukazu T, Ayumi Y. An antihypertensive fraction and its manufacture from *Monascus*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 298, 598(8807, 795) 1987- 12- 25
- 21 Johanna FG, Juergen D, Lothar L. *Monascus* extracts as an alternative to nitrite in meat products. Fleischwirts chaft, 1991, 71(10): 1184
- 22 Peter O, Benno K. Effect on bacteria of the metabolic products of *monascus purpureus*. Fleischwirts chaft, 1989, 69(1): 123
- 23 Kenzo S, minoru T. Cholesterol- lowering fish egg pickles containing monacolin K and their manufacturing method. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP63, 269, 967[ 88, 269, 967] 1988- 11- 08
- 25 Matsunaga 日(特许公报)[ 90, 3. 3, 477]
- 25 戈大庆. 食品科学. 1986, 12: 13
- 26 Mizumaki, Katsumi. Hair dyes containing natural pigments. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02, 160, 716[ 90, 160, 716] 1990- 06- 20
- 27 Kiyoshi K. Preservation of meat and fish. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62, 58, 944[ 87, 58, 944] 1987- 03- 14
- 28 宋从桂, 乔炎合, 乔乐慧. 药用红曲生产新工艺. 中国中药杂志, 1994, 19(3): 161
- 29 张文治, 沈梅生. 实用食品微生物. 北京: 中国轻工业出版社, 1993. 230

(收稿: 1998- 09- 28)

(上接第 168 页)

- 18 泽田康文, 川上纯一, 山田安彦他. 药物にする中枢神経系. 精神障害ニユキノロン剤とけいれん. 药局, 1992, 43(7): 1011; (8): 1175
- 19 横田 健. 第 29, 30, 31, 32, 33 回インタサイエ化学疗法会议から, 感染症 1990, 20(1): 18; 1991(21)1: 13; 1992, 22(1): 18; 1993, 23(1)16; 1994, 24(1): 17
- 20 孙小军. 氧氟沙星治疗 59 例难治性结核. 中国新药杂志, 1994, 3(3): 42

- 21 河原 伸, 永礼 旬. 新抗结核药の检讨ニユキノロン系薬剤にニりいて结核 1992, 67(6): 679
- 22 中江一郎, 中谷光一, 井上修平他. 难治肺结核症例に対する Ofloxacin の臨床効果並びに耐药性获得について. 结核, 1991, 66(2): 299
- 23 黄 跃, 许鲁宁. 环丙沙星一周疗法根除幽门螺杆菌. 中国新药杂志, 1994, 3(2): 34

(收稿: 1998- 08- 25)