

# 红曲中的 Monacolin K 及其在黄酒中的应用

方晓弟,白卫东

(1.仲恺农业工程学院轻工食品学院,广东 广州 510225;2.华南农业大学食品学院,广东 广州 510642)

**摘要:** 主要介绍了 Monacolin K 的研究历史、理化性质、功能特性、检测方法及其在黄酒生产上的应用与产品开发概况,同时对它的应用前景进行了展望。

**关键词:** 综述报告; 红曲; Monacolin K; 功能特性; 黄酒; 应用

中图分类号:TQ920.7;TS261.1;TS262.4;TS261.4 文献标识码:A 文章编号:1001-9286(2011)12-0094-04

## Introduction to the Application of Monacolin K from *Monascus* in Yellow Rice Wine Production

FANG Xiaodi<sup>1</sup> and BAI Weidong<sup>2</sup>

(1. College of Light Industry and Food, Zhongkai College of Agriculture and Engineering, Guangzhou, Guangdong 510225;

2. College of Food Science, South China Agriculture University, Guangzhou, Guangdong 510642, China)

**Abstract:** In this paper, the research history of Monacolin K, its physiochemical properties, its functional characteristics, its detection methods, its application in yellow rice wine production, and the development of its products were introduced. Meanwhile, its application prospects were described.

**Key words:** Comprehensive report; *Monascus*; Monacolin K; functional characteristics; yellow rice wine; application

红曲也被称作“丹曲”、“神曲”,是以红曲霉为主发酵菌所生产的一种独特米曲,其具有耐酸、耐高温的特性<sup>[1]</sup>。红曲始用于唐代,主要用于红酒酿造、食品发酵、色素生产、中医中药等方面。众多专家学者利用现代生物化学和药理学技术对其药效活性物质进行研究,证实了红曲是一种能够调节人体血脂和治疗高血压的特殊食品辅助剂<sup>[2]</sup>。红曲霉产生的次生代谢产物——Monocolin K,因其具有高效降脂功能且在保健方面有着较大的药用潜在价值而引起研究热潮,同时也取得令人瞩目的成果。

### 1 Monacolin K

#### 1.1 Monacolin K 的研究历史

1979年,日本远藤章教授从红曲霉 *Monascus ruber* 中分离出胆固醇合成抑制剂——Monacolin K<sup>[3]</sup>。此后,日本、美国的许多学者对其进行了大量的动物试验,证实该物质对动物是安全的,并阐述了它的生理功能是抑制了胆固醇合成酶系统中的 3-羟基-3-甲基-戊二酸单酰 CoA 还原酶(HMG-CoA 还原酶)的活性<sup>[4]</sup>。1985年,远藤章教授还从红曲霉中发现了 M-K 的类似物,命名为 Monacolin L, X, J 等,但仍以 M-K 的药效最好<sup>[5]</sup>。

1980年,Alberts 等从土霉素发酵液中分离得到 Mevionlin。后经证实 Mevionlin 和 Monacolin K 是同一物质,即洛伐他汀(Lovastatin),它能减少或降低体内胆固醇的合成<sup>[6]</sup>,并在 1987年由美国的默克(Merk)公司推出了它的纯品药洛伐他汀。随后日本三井公司推出了经结构修饰而成的普伐它丁(Pravastatin)。这两种抑制剂用于临床后,都取得了十分明显的疗效,并认为这种新型药物的诞生对治疗高血脂症是一场革命。于是,红曲霉中胆固醇活性物质洛伐他汀成为人们探讨的热点,得到了广泛而深入的研究,取得了令人瞩目的成果<sup>[7]</sup>。

#### 1.2 Monacolin K 的理化性质

M-K 分子式  $C_{24}H_{36}O_5$ , 相对分子量为 404, 熔点为 157~159℃。在常态下为透明白色针状晶体, 不易溶于水、正己烷、石油醚, 易溶于甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、苯等有机溶剂<sup>[8]</sup>。在甲醇中紫外线光谱显示较大的吸收波长为 229 nm、237 nm、246 nm; KBr 中红外线光谱吸收波长为 3550  $cm^{-1}$ 、2970  $cm^{-1}$ 、1696  $cm^{-1}$ 、1220  $cm^{-1}$ 。在酸性条件下有酸型(Monacolin)和内酯型(Lovastatin)2种形态, 结构式如图 1, 两者在分子式、结构以及分子量上均

基金项目:省部产学研结合项目(2009B090200020)。

收稿日期:2011-07-22

作者简介:方晓弟(1987-),女,广东汕头人,硕士研究生,主要从事农产品加工及贮藏的研究。

通讯作者:白卫东(1967-),男,河南郑州人,教授,主要从事食品添加剂、农产品加工与贮藏的研究,Email:whitebai2002@yahoo.com.cn。

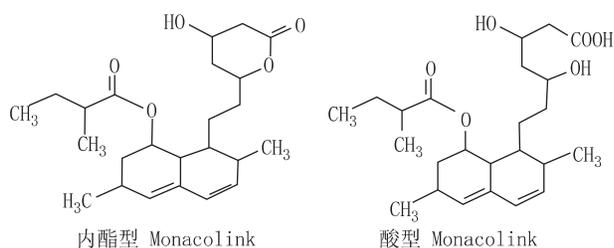


图1 Monacolin K 的结构式

不相同。

## 2 Monacolin K 的功能特性

### 2.1 降血脂作用

M-K 的降脂机理:HMG-CoA 还原酶是人体内胆固醇合成反应的限速酶,对胆固醇合成的调节主要是通过影响 HMG-CoA 还原酶的活性来实现的。M-K 的酸式结构和 HMG-CoA 的空间结构非常相似,且对 HMG-CoA 还原酶的亲和力是 HMG-CoA 的 10000 倍,所以它能竞争性地与 HMG-CoA 还原酶进行结合使该酶活性降低,从而抑制胆固醇的合成。M-K 通过增高 apoB.E (载脂蛋白)受体活性而降低血浆中 LDL(低密度蛋白)、IDL(中密度蛋白)及 VLDL(极低密度蛋白)的浓度,代偿性地增高 LDL 受体的活性,结果促进血浆中 LDL 的清除,并增加抗动脉粥样硬化的 HDL(高密度蛋白),从而达到降低血浆中胆固醇浓度的目的<sup>[9]</sup>。

经临床试验证实,M-K 在血液中的浓度只要达到 0.001~0.005  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时,胆固醇生物合成就受阻。

红曲中的 M-K 是医学界公认的降低人体胆固醇的理想药剂,具有高效、低毒、安全的特点。韩梅<sup>[10]</sup>等用含 M-K 56 mg/L 的红曲米的提取液喂食高血脂症大白鼠(180~220 g/只)3 周,血清总胆固醇开始降低 ( $P < 0.05$ ),而高密度脂蛋白胆固醇略有升高;傅剑云<sup>[11]</sup>等用含 M-K 56 mg/L 的红曲米饭提取液喂食高血脂大鼠或红曲溶液灌胃高血脂大鼠 2~3 周,均能使其血清胆固醇明显下降。王慧颖<sup>[12]</sup>等通过诱变育种和大量动物实验,筛选到 1 株红曲 No.4,其降血清和甘油三酯均在 20% ( $P < 0.05$ ) 以上,经热稳定性实验表明,其降低胆固醇率为 42.5% ( $P < 0.001$ )。

### 2.2 预防多种心脑血管疾病<sup>[13]</sup>

功能红曲因其抑制胆固醇(Tc)合成过程而导致类异戊二烯水平降低,影响细胞内信号传导而显示多种非降脂效应。例如,M-K 具有可抑制内皮细胞增殖和迁移,稳定斑块、改善内皮功能,抗血栓,抑制炎症反应等功效。

### 2.3 抗肿瘤作用

M-K 可直接抑制参与多种细胞内影响生长和传导

蛋白异戊烯化的异戊二烯水平,会阻止各种信号蛋白质添加 15 碳或 20 碳脂肪链的作用,能抑制致癌基因 Ras 蛋白质添加 15 碳作用。故可用于治疗蛋白质所诱导的各类固型瘤病变,也可调整糖尿病人免疫紊乱,减少肾脏和眼的并发症<sup>[13]</sup>。

### 2.4 其他作用

远藤章教授通过对 M-K 的酸构型弱碱化,形成了它的碱金属盐和土族金属盐等,并对它们的药用价值进行研究,发现它们分别具有预防和治疗胆结石、前列腺肥大及肿瘤的作用<sup>[14-16]</sup>;能够使胆结石形成指数下降,改善前列腺肥大程度使排尿恢复正常,还能使肿瘤增殖率降低,延长患者的寿命,并在研究报告中指出,以 Monacolin  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  盐的效果最佳<sup>[17]</sup>。

此外,科学家在后来的研究中还发现了多种 Monacolin 物质的有益作用,如对呼吸道合胞体病毒的抑制,降低骨质疏松和减少骨折几率,预防老年痴呆和降低中风风险以及对肾脏免疫调节等作用<sup>[18]</sup>。陈运中等<sup>[19]</sup>的动物试验证明了 M-K 具有抗疲劳作用。另外,M-K 也可作为植物除草剂和杀虫剂<sup>[20]</sup>。

## 3 Monacolin K 检测方法

M-K 的检测方法主要有紫外分光光度法、薄层层析法、HPLC 法和超临界流体色谱法等。其主要原理是依据 Monacolin K 在 231 nm、237 nm、247 nm 附近有最大吸收值,从而对它进行测定。其中,紫外分光光度法的灵敏度和准确度较差,最低检测量为 40  $\mu\text{g}$ ;薄层层析法比较简便灵敏,最低检出量为 4.0  $\mu\text{g}$ ,但是单向薄层层析法的分离效果不是很理想;HPLC 法的灵敏度和准确度最好,最低检出量为 0.4  $\mu\text{g}$ <sup>[21]</sup>。

### 3.1 紫外分光光度法

红曲霉的发酵滤液经 752 型紫外分光光度计测定,将红曲霉发酵液 3000 r/min 离心 10 min 后,取上清液检测。在 237 nm 处有明显的紫外吸收高峰,在 229 nm 和 247 nm 处有紫外吸收小峰。这样可以判断该菌株发酵液中是否含有活性物质 Monacolin K,而不必经复杂抽提后再进行紫外吸收测定,在大量初筛产 Monacolin K 菌株工作中具有节约时间和物力以及简化操作步骤等优点<sup>[22]</sup>。汤卫华<sup>[23]</sup>等用 752 型紫外光栅分光光度计在 236 nm 处检测 Monacolin K 的含量,回收率较好,稳定性也较高。

### 3.2 薄层层析法

根据常规方法<sup>[24]</sup>制板,用毛细玻璃管自然吸取一定量的待层析样品,点样在已活化的层析板上,置于有展开剂(苯:甲醇:氯仿=5:1:1)的缸中,层析结束后,薄板用吹风机吹干,用紫外分析仪照射检测,计算  $R_f$  值。

胡晓清<sup>[25]</sup>等采用双向薄层层析法,对红曲产品中 M-K 的提取方法以及第 1 展开剂和第 2 展开剂分别进行了研究。结果表明,采用乙酸乙酯为提取剂,以正己烷:乙酸乙酯:无水乙醚:甲酸(20:1:5:0.5)为第 1 展开剂,以正己烷:氯仿:无水乙醚(30:1:5)为第 2 展开剂,红曲产品提取液的 M-K 能很好地被分离和检测。在此基础上对 22 个红曲样品进行了分析,结果显示,其中 12 个样品均高低不一地含有 M-K。毛宁<sup>[22]</sup>等研究发现,用发酵液粗提物、M-K 提取物的滤液、M-K 的结晶物进行薄板层析检测,结果几乎是一致的。杨丽<sup>[26]</sup>等采用 TLC 法,以 60%乙腈溶液作为提取剂,V(氯仿):V(甲醇):V(氨水)=25:3:1 作为展开剂,以 10%硫酸-乙醇溶液显色,紫外检测波长为 365 nm,可同步检测酸型和内酯型 M-K,且适用于任何 M-K 的样品检测,特别适用于大批量经常性的定性或半定量检测。

### 3.3 高效液相色谱法

该法具有较高的精度,且没有太繁琐的操作程序,是实验室中最常用的检测方法。不足之处是需要购买昂贵的标准品,且测样用的流动相价格较高。

选用 C<sub>18</sub> 反向柱,可在室温或 28℃ 条件下进行检测。实验室普遍使用甲醇或乙腈以一定比例搭配磷酸水溶液作为流动相。紫外检测波长为 237 或 238 nm。体积流量从 0.6~1.2 mL/min 均有使用,以能分开目标峰为准则,一般多选用 1.0 mL/min 的流速。

贾波<sup>[27]</sup>等用 HPIC 法对红曲霉发酵样品中 M-K 的测定方法进行研究,以 V(甲醇):V(0.18% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)=77:23 为流动相,流速为 0.6 mL/min,检测波长为 237 nm,用外标法定量,其相对标准偏差和平均回收率分别为 0.27% 和 98.92%。朱华<sup>[28]</sup>等采用 HPIC 法,以 V(乙腈):V(0.1 g/dL 磷酸水溶液)=65:35 为流动相,紫外检测器波长为 238 nm,可同时对酸型和内酯型的 M-K 进行定量检测,线性关系和重复性均满足要求。张俊杰<sup>[29]</sup>等对 HPLC 法测定发酵液中 M-K 的含量进行了研究,得出的最佳条件为:流速:1.2 mL/min;流动相:乙腈-磷酸水溶液(65:35)。此方法的重现性与回收率均较好。谌欣<sup>[30]</sup>等采用 HPIC 法测定红曲米中 Monacolin K 的含量。流动相为甲醇:水:磷酸(395:105:0.14,体积比),流速为 1.0 mL/min,检测波长为 238 nm,柱温为 20℃,进样量为 20 μL。结果表明,M-K(内酯)对照品的线性范围为 0.02~0.8 μg,平均回收率为 98.9%(RSD 为 1.26%)。

## 4 Monacolin K 在黄酒生产中的应用

M-K 在黄酒生产中的应用主要是将高产 M-K 的麦曲或红曲加入传统酒曲中酿出含有 M-K 的功能性黄酒。目前,针对 M-K 的研究主要集中在提高 M-K 含量

及高产 M-K 酒曲的研究这两方面。国内外主要通过以下几种途径来提高 M-K 的含量:菌种诱变、对发酵条件进行优化、使用超声波处理技术、添加诱导剂等。王伟平等<sup>[31]</sup>以 1 株紫色红曲霉为出发菌株,对该菌株进行紫外诱变并对其固态发酵条件进行摸索,得最佳发酵条件为:物料厚度为 4 cm,初始含水量为 50%,温度为 28℃,发酵 12 d,M-K 含量达 2.186 mg/g 红曲干粉。魏培莲<sup>[32]</sup>等对 1 株红色红曲霉固态发酵产 M-K 的培养条件进行研究,发现以粳米作为基质,向其中加入葡萄糖和有机氮源能显著提高发酵产物中 M-K 含量。

以红曲霉纯种制备用于黄酒生产的麦曲不但可利用菌种本身的糖化酶,而且为生产含有 M-K 的黄酒提供基础。许建生<sup>[33-34]</sup>利用内含 M-K 的麦曲进行含有 M-K 黄酒的酿造,确定黄酒的酿造配方,并对产品成分进行分析,其中 M-K 含量为 0.080 mg/mL。夏艳秋<sup>[35]</sup>等以红曲为糖化发酵剂研制出了一种功能性红曲保健黄酒。

## 5 国内外 Monacolin K 产品开发概况

Monacolin 类物质因其降脂功能及较高的安全性,在药品、保健品和功能食品等方面得到开发和应用。

### 5.1 国外 M-K 产品开发状况

1980~1982 年,美国默沙东(MERCK)公司从曲霉属中分离出 M-K 及其内酯型 Lovastatin,并申请专利。1987 年该公司开发出新一代降胆固醇药物——美降脂投放市场,1990 年进入中国。随后开发出一系列的他汀类药物,其主要成分是 M-K、M-J 或其衍生物。日本也投入了大量的人力、物力开发红曲活性物质,开发了种类繁多的保健食品和药品,有各种红曲胶囊、红曲口服液等,其中功能性食品受到消费者追捧,如添加了红曲的香肠和火腿的年销售额就高达 40 亿日元,红曲清酒的年产量也在 15000 打以上<sup>[18]</sup>。

### 5.2 国内 M-K 产品开发状况

20 世纪 90 年代以后,我国陆续开发 Monacolin 类活性物质产品。1995 年,北京大学等单位开发出以洛伐他汀为主要有效成分的血脂康和中国科学院成都地奥制药公司生产的脂必妥等中药;1996 年,我国 M-K 类产品生产实现产业化,并首次获准生产原料药及片剂;1997 年,首次获准生产洛伐他汀胶囊;1998 年,洛伐他汀胶囊片剂被列入国家基本药物目录。目前,我国开发 M-K 产品的厂家有广东兰宝、浙江海正、浙江瑞邦大药厂、北京生化制药厂、扬子江药业、华北制药厂、杭州默沙东(合资)等多家厂。其中,以广东兰宝公司的发酵水平较高,在 5000 μg/mL 左右,接近美国默沙东公司水平,但生产成本较高;浙江海正药业的成本最低(7000 元/以下),提取率较高,产量较大<sup>[36]</sup>。

另外,我国将红曲广泛应用于传统的食品加工领域,尤其是在功能性食品方面更是将其应用发挥得淋漓尽致,如浙江、福建等生产的含有降脂功效的红曲米粉、红曲酱油、红曲腐乳、红曲清酒等。

## 6 前景及展望

近年来,心血管疾病的发病率和死亡率在全球均已跃居首位,主要是因为血液中积聚了过多的胆固醇。而 M-K 作为降低胆固醇的有效成分,其研究与开发具有重大意义。因此,世界各国相继以红曲发酵产物开发各种治疗药物和保健食品。

然而,Monacolin 类物质的产量一直难以大幅度提高,并且,红曲霉缓慢的生长速度和较少的产孢量,给红曲霉的工业化生产造成了极大的障碍。为了改善这一现状,在今后很长时间内,研究者的研究焦点必须聚焦在提高 Monacolin 类物质的含量上。除此之外,还要加强其生理生化研究,弄清 Monacolin 类物质合成代谢途径和调节机制,以便进一步控制和利用。在临床上,将 Monacolin K 与其他药物结合起来,降低其副效应,借以拓宽其应用范围,生产出新型的红曲保健食品、饮品和药品。

## 参考文献:

- [1] 雷帮星,杨国彬,税小波,等.红曲及其活性物质的研究进展[J].贵州化工,2004,29(5):12-15.
- [2] 康钰,左嘉伟.红曲霉及红曲的功能特性[J].加工与贮藏,2011(1):41-43.
- [3] Endo A. Monacolin K, A new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species[J].Antibiotics, 1979, 32:852-854.
- [4] Endo, A, Monacolin K a new hypoholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase[J].The journal of Antibiotics,1980,33(3):334-336.
- [5] Endo, A, Hasumi, K, Nglchi, S et al.Moimcolin J and L, new inhibitors of cholesterol biosynthesis produced by *Monascus ruber*[J]. The Journal of Antibiotisc, 1985,38(3):420-422.
- [6] Alberts A W, Chen J, Kuron G, et al. Mevionlin, a highly potent competitive inhibitor of HMG-CoA reductase and cholesterol-lowering agent[J]. Pro Natl Acad Sci, 1980(77):3957-3961.
- [7] 陈代杰,朱宝泉.微生物药物研究与新进展(续一)[J].中国微生物学会通讯,1998(1):1-5.
- [8] 曹岚,杨旭.红曲及其生理活性物质 Monacolink 的功能性研究[J].肉类工业,2010(6):39-41.
- [9] 付海平,林亲录,何煜波.红曲霉中 MonacolinK 的研究进展[J].中国食品添加剂,2003(6):50-54.
- [10] 韩梅,李秉慧.红色红曲霉菌发酵提取液降低胆固醇作用的研究[J].微生物学通报,1994,21(5):279-280.
- [11] 博剑云,夏勇,孟佳.红曲对试验性高血脂症大鼠体重及血脂水平的影响[J].中国临床康复,2002,6(1):57.
- [12] 王慧颖,等.降脂红曲的研究与应用[M].生物技术,1992(2):5-9.
- [13] 张惠芳,黄之训.功能红曲生理活性作用机制和治疗保健功效[J].中华医学与健康,2007,3(2):77-79.
- [14] 远藤章.特开昭 56-138116.113-115,1981.
- [15] 远藤章.特开昭 56-138117.101-104,1981.
- [16] 远藤章.特开昭 56-150013.91-94,1981.
- [17] 洪智勇,毛宁.红曲霉降胆固醇有效成分的研究[J].中国调味品,2002(6):6-8.
- [18] 丘振宇,王亚琴,许喜林.红曲霉中 Monacolin K 的应用研究[J].中国酿造,2007(5):4-6.
- [19] 陈运中,张声华,陈春燕.红曲米提取物的抗疲劳作用动物实验[J].营养学报,2005,27(5):433-434.
- [20] 洪智勇,毛宁.红曲霉降胆固醇有效成分的研究[J].中国调味品,2002(6):6-8.
- [21] 张庆庆,危勤涛,汤斌,等.红曲霉发酵生产 Monacolin K 的研究进展[J].生物学杂志,2008,25(1):51-54.
- [22] 毛宁,陈细香,等.红曲霉产生 Monacolin K 的研究 [J].福建师范大学学报:自然科学版,1997,13(4):80-84.
- [23] 汤卫华,乔长晟,许春英.紫外分光光度法检测 Monacolin K 的含量[J].食品工业科技,2004,25(5):129-130.
- [24] 北京师范大学生物系化学教研室.基础生物化学实验[M].北京:高等教育出版社,1982.
- [25] 胡晓清,袁梦仙,陈福生,等.双向薄层层析测定红曲中 Monacolin K[J].中国酿造,2004(2):30-33.
- [26] 杨丽,张水华,王启军.TLC 薄层色谱法同步检测功能红曲中酸型和内酯型莫那呵琳 K(Monacolin K)[J].食品研究与开发,2006,27(2):113-114.
- [27] 贾波,孙佰申,周立平.HPLC 法测定红曲霉发酵样品中 Monacolin K 的含量[M].食品与发酵工业,2003,29(1):70-72.
- [28] 朱华,许贇荣,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):46-51.
- [29] 张俊杰,段蕊.Monacolin K 的高效液相色谱法研究[J].淮海工学院学报,1998,7(1):60-62.
- [30] 谌欣,赵静国.高效液相色谱法测定红曲米中 Monacolin K[J].化学与生物工程,2007,24(12):74-78.
- [31] 王伟平,王莉平,彭其安,等.红曲霉菌种选育及固态发酵法生产 Monacolin K 研究[J].中国酿造,2006(8):21-23.
- [32] 魏培莲,周立平,岑沛霖.红曲霉固态发酵产 Lovastain 的培养条件[J].食品与发酵工业,2004,30(4):32-35.
- [33] 许建生.含 Monacolin K 黄酒的酿造及成分分析[J].食品科技,2008,33(12):120-124.
- [34] 许建生.含 Monacolin K 的黄酒的研制[D].南京农业大学,2004.
- [35] 夏艳秋,汪志君,朱强,等.红曲黄酒的研制[J].食品与发酵工业,2010,36(6):103-106.
- [36] 姚菁华,王珏,肖雷.红曲霉中降脂活性物质的研究进展[J].安徽农业科学,2008,36(24):10524-10526.