

# 功能红曲的研究现状及前景预测

杨萌, 吴振强, 梁世中

(华南理工大学生物科学与工程学院, 广东 广州 510640)

**摘要:** 综述了近年来红曲及其活性物质在食品、药品等方面的应用研究状况, 及其工业化生产现状, 并阐述了桔霉素问题目前的研究进展, 最后对红曲的研发方向提出了几点建议。

**关键词:** 红曲; 功能; 食品安全; 前景

**中图分类号:** TS261.1<sup>+</sup>1; **文献标识码:** A; **文章篇号:** 1673-9078(2007)03-0095-04

## Researches and Development Prospect of Functional Red Kojic Rice

YANG Meng, WU Zhen-qiang, LIANG Shi-zhong

(School of Bioscience and Bioengineering; South China University of Technology; Guangzhou 510640, China)

**Abstract:** This paper introduces research advance of red kojic rice and the application of its bioactive substances in food and medicine. The identification methods of the main bioactive substance, Monacolin K, and its present industry production were also summarized. Furthermore, the recent research progress of citrinin and the prospect of development of red kojic rice were forecasted.

**Key words:** red kojic rice; function; Monacolin K; identification methods; citrinin; development prospect

红曲是红曲霉繁殖于大米或其它粮食作物上的制品, 可作药用和食品着色剂之用, 中国早在六百多年前就已作为食品而生产, 历史悠久。将红曲用于食品中, 既可改善食品色泽, 又赋予食品特有的风味, 因而被广泛应用于食品工业, 尤其在日本, 红曲食品十分流行。而其药用功能在《本草纲目》和《中国医学大辞典》中早有记载: 红曲甘温无毒, 主治: 消食活血、健脾燥胃、治赤白痢下水谷; 红曲酒能破血行药力, 治妇人血气病及产后恶血不尽, 疗跌打损伤等。

1979年日本远藤章教授从红曲霉培养物中分离出一种叫莫纳可林K (monacolin K)<sup>[1]</sup>的生理活性物质后, 引起了全世界科学家的关注, 经研究发现红曲中含多种有效活性物质, 具有抑菌、防腐、保健等多种功能。日本、美国、欧洲国家的众多学者专家对红曲的功能性、安全性、药用价值以及作用机理, 分子结构等进行广泛而深入的研究, 并取得了令人瞩目的成果, 最近几年, 我国学者也开展了一些研究, 并取得了一些成果, 功能红曲就是一种含有丰富的生物活性酶和多种生理活性物质, Monacolin-K、麦角固醇、 $\gamma$ -氨基丁酸、天然植物激素等红曲菌的代谢产物, 具有极高的营养、保健、药用价值, 无任何毒副作用, 天然、安全、有效的保健食品、药品原料。本文就功能性红曲的研究进展进行介绍。

收稿日期: 2006-11-15

作者简介: 杨萌, 在读硕士

## 1 红曲的功能

### 1.1 天然红色素

红曲色素长期作为食品着色剂, 它与合成色素相比具有性质稳定, 耐热性强(100℃色调保持不变), 耐光性和对蛋白质着色性极好等特点<sup>[2]</sup>。而且红曲色素通过急性、亚急性、慢性毒性试验和致畸性试验, 证明红曲色素没有毒性和致畸作用, 安全性极高<sup>[3]</sup>。红曲易培养, 产色素能力强, 安全性高, 国外尤其是日本已广泛将其作为肉类、鱼、面、糖、果酱、果汁等食品着色剂。目前我国红曲主要应用于红曲酒配制、发酵食品(红曲腐乳、酱油、红曲糟制品等)、食品色素等。

### 1.2 降胆固醇及降血脂

在胆固醇的合成途径中, HMG-CoA的还原酶是控制体内胆固醇合成速度的关键酶<sup>[4]</sup>, 而Monacolin类化合物是HMG-CoA还原酶的竞争性抑制剂, 所以它可以有效减少或阻断内源性胆固醇的合成, 其中以Monacolin K的活性最为显著, 药理学研究和临床试验表明红曲能有效降低体内总胆固醇以及甘油三酯、低密度脂蛋白水平, 同时升高高密度脂蛋白水平, 从而具有显著的降胆固醇及降血脂的作用<sup>[5]</sup>。天然红曲中的Monacolin K多为酸式, 其空间结构与体内HMG-CoA更为接近, 无需水解, 直接发挥抑制体内胆固醇合成的作用, 其活性较内酯式高约一倍<sup>[6]</sup>。

红曲降血脂的机理可理解为: 载脂蛋白质是脂蛋白的组成部分, 当载脂蛋白质APO AI和APO B水平异常时, 脂代谢过程的关键酶就失去活性, 从而导致脂代谢紊乱。实验表明Monacolin类化合物可降低高脂血症患者的APO AI水平, 升高其APO B水平, 纠正脂代谢紊乱, 从而起到调节血脂的作用。

### 1.3 抑菌抗菌

在古籍“天工开物”中就有炎夏时用红曲煮肉, 十日不腐的记载。说明红曲中有抗菌物质存在。用红曲霉菌固体和液体培养物对14种微生物进行抑菌试验: 结果发现<sup>[7]</sup>其对蜡状芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、荧光假单胞杆菌有较强的抑制作用; 对绿脓杆菌、鸡白痢杆菌、大肠杆菌有一定的抑制作用; 对八叠球菌、啤酒酵母、草莓酵母、产黄青霉不抑制; 对黑曲霉分生孢子形成有强烈抑制作用。并且红曲色素还可明显抑制发酵香肠中肉毒梭状芽孢杆菌<sup>[8]</sup>。实验证明红曲霉在生长代谢过程中能产生一定杀菌和抑菌的活性物质。

### 1.4 提供多类活性酶

红曲霉在生长过程中能产生多种酶类, 如淀粉酶、糖化酶、糊精化酶、蛋白酶等。红曲用于淀粉类食品或肉类制品, 其淀粉酶、糖化酶等能将淀粉水解形成糊精、低聚糖和葡萄糖等低分子物质, 改善制品的风味; 蛋白酶能将蛋白质分解成多肽、氨基酸等小分子化合物, 使制品组织细腻、口感滑爽、香味浓郁、色泽红润。

### 1.5 防治佝偻病

红曲霉属中的许多菌株能不同程度地产生麦角固醇, 有的菌株产量可高达2%以上。麦角固醇是维生素D2的前体, 经紫外线照射后, 即转化为维生素D2, 可防治婴儿佝偻病, 对促进孕妇和老年人钙磷的吸收也有明显的生理作用, 是一种重要的药品。

### 1.6 抗氧化

2000年, 日本人从*Monascus.anka*中分离得到抗氧化剂 dimerumic acid, 能清除 DPPH (1, 1-diphenyl-2-picrylhydrazyl), 减轻CCl4引起的肝损害, 保护肝脏<sup>[9]</sup>。

### 1.7 治疗胆结石、前列腺肥大

Monacolin K的酯构型弱碱化形成它的碱金属盐, 土族金属盐等分别有预防和治疗胆结石、前列腺肥大的作用, 能使胆结石形成指数下降, 改善前列腺肥大程度, 使排尿正常<sup>[10]</sup>。

### 1.8 其它功能

红曲霉产生潘红 (Rubropunctation) 和梦那玉红

(Monascorubrine) 可有效治疗动物高血氨症, 及其它与氨有关疾病; 梦那玉红也可以对抗炎症反应起到抑制肿瘤的作用。1996年, 又发现口服红曲霉红曲色素能抑制肿瘤。

研究发现红曲霉的某些种类还可产生降低血糖值的生理活性物质, 能有效预防和治疗糖尿病等。

由于红曲霉的保健作用, 自古以来, 我国民间就有了将红曲添加到酿酒中制成红糟, 用于浸渍和腌制加工红糟猪肉、鱼肉和蔬菜食品等的习惯, 其食品颜色鲜红, 香味和风味良好, 久藏不坏。在日本应用红曲的食品还有清酒、红烧肉、红曲面包等。在现代, 红曲可以用于食醋, 酱油, 豆腐, 豆腐乳的生产<sup>[2]</sup>。在香肠及肉类制品中添加适量红曲色素替代亚硝酸盐作着色剂, 其产品色泽红润、口感细腻、风味独特、安全耐藏。

## 2 功能红曲的安全问题研究

法国学者Blanc于1995年首次在红曲霉的培养物中检测出了一种对人畜有害的真菌毒素—桔霉素 (citrinin)<sup>[11]</sup>, 引起了国内外一些专家学者的关注并对红曲霉产桔霉素的问题进行了深入的研究。

桔霉素是一种具有神经毒性的次级代谢产物, 它是一种肾毒素物质, 与日本黄变米中毒有关。肾脏是桔霉素作用的靶器官, 它能引起肾毒性, 导致肾脏肿大, 肾小管扩张以及上皮细胞坏死。红曲色素的提取采用有机溶剂, 而桔霉素能溶于有机溶剂, 故采用目前工艺得到的红曲色素可能含有桔霉素。至于目前所报道的桔霉素的最低检测浓度 (双向板层析法) 为 10 ng<sup>[12]</sup>

采用薄层色谱法可检测红曲色素中的桔霉素<sup>[13]</sup>。

对于红曲中桔霉素问题的解决, 我们应从抑制合成及在色素合成过程中将其分解为无害物质等方面加以考虑, 也可对含有桔霉素的物质进行去毒处理。

具体方法一般为:

(1) 抑制中间产物的形成: 已经证实tetraketide为生成色素和citrinin共同前体物质, 因此可以从关键点tetraketide处的两种酶处着手; 在citrinin合成支路中, 缩合、氧化、碱基化、环氧键的形成成为关键步骤, 可对其中的缩合酶、氧化还原酶、碱基化等酶的生化特性加以研究, 找到有效抑制剂。目前已找到citrinin的一些有效抑制剂, 但却影响了色素产量。

(2) 桔霉素的降解: Madsem等报道<sup>[14]</sup>, 在含有桔霉素的大麦中加入0.5% NaOH同时将其加热至100~110 °C, 可以完全去除桔霉素的毒性; 也有人提

出<sup>[15]</sup>, 桔霉素与0.05%的过氧化氢在室温下接触30 min可彻底去除桔霉素的毒性, 但采用上述方法去除桔霉素时, 不同程度地影响了色素品质, 因此效果并不十分理想。

另外其它研究表明采用碱处理的方法可以在短时间内去除红曲色素中的桔霉素<sup>[16]</sup>。

(3) 与其它微生物混合发酵: 研究表明红曲霉与酵母菌或其他真菌混合培养与红曲霉纯培养相比, 不但有利于提高红曲色素产量, 而且这些生长条件与红曲霉相近的真菌, 还能代谢桔霉素或能生成抑制桔霉素的生成的中间产物, 从根本上防止桔霉素的形成。

(4) 加入甲基酮类物质: 以法国Blanc教授为首的课题小组研究显示<sup>[17]</sup>: 脂肪酸和甲基酮会影响桔霉素的产生, 由此可以加入少量脂肪酸和甲基酮类物质达到抑制桔霉素生成的目的。

### 3 国内外工业化生产状况

中国、日本、韩国、新加坡、泰国、法国、美国、德国、比利时、英国、捷克等许多国家都开展了红曲霉的研究工作。

1987年美国开发新一代降胆固醇药物—美降之投放市场, 并于1989年进入中国, 随后美国开发了vastatin系列降胆固醇药物, 主要成分是Monacolin K或J, 他们生产的lovostatin药物, 年销售额高达20亿美元。

日本也投入了大量的人力物力进行红曲活性物质的开发, 开发的保健食品种类繁多, 包括红曲及添加红曲提取物的胶囊, 红曲口服液等。

受日本、美国研究工作和中国历代对红曲药用功效的启示, 1991年, 张茂良等开始对红曲研究<sup>[18]</sup>。1995年开发出新型天然降血脂药物—血脂康, 该药利用红曲发酵后的综合提取物制成, 未对发酵产物进行提纯, 除含有降胆固醇物质Monacolin K外, 还保留其他多种有效成分<sup>[19]</sup>。同年, 中国科学院成都地奥制药公司生产的脂必妥片, 是一种新型中成药, 主要成分是红米曲<sup>[20]</sup>。对含Monacolin K类药物目前我国刚开始生产, 在产率和提取得率上与发达国家有较大差距, 且副作用普遍发应较大, 此类药品主要靠进口, 价格较贵, 因此对Monacolin K的研究开发具有重要现实意义。

我国根据传统的中医中药理论, 以含Monacolin K的红曲为原料, 直接制成胶囊、片剂、冲剂的降脂药物, 其疗效比纯品的洛伐他汀更有效, 而副作用更小。其原因可能在红曲中的Monacolin K及其结构类似物和不饱和脂肪酸共同作用的结果。我国在不饱和脂肪酸等成分也未见报道。我们也曾用红曲Monacolin K含

量较低的红曲与几种中药混合制成冲剂, 医疗效果也十分明显。说明降脂除Monacolin K外还有其他成分共同作用, 这应该是我国科学家研究的课题。我国也曾应用红曲发酵液治疗慢性肠炎、痢疾等, 也有特效, 值得探讨。

红曲脂化曲是近年来我国白酒专家吴衍庸教授从浓香型大曲中分离出来一株烟灰色红曲霉, 并发现这类红曲在浓香型白酒发酵过程中对香味物质产生起着重要作用。可利用红曲霉制成酯化曲和酯化液, 以提高浓香型白酒质量和产量。为红曲在大曲白酒生产应用开拓新途径, 是我国白酒工业一项重大创新<sup>[21]</sup>。目前许多酒厂均采用这一技术, 如五粮液、沱牌等。

### 4 红曲的前景

红曲自古至今就是一个具有药食两用的典型代表。在全世界都在提倡以食品保健, 以厨房代药房的今天, 红曲的保健疗效正在格外收到国际关注。随着对红曲有效生理活性物质的深入研究, 发现越来越多的生理活性物质。红曲产业正处于勃兴的阶段, 其前途未可限量。然而, 在这勃勃发展的时代, 充满着疑问也面临着挑战, 以下几个问题可以做进一步研究:

(1) 提高红曲红的质量, 深化红曲黄的研究, 使红曲色素稳定性进一步提高。

(2) 对红曲色素进行改性, 研究开发其衍生品, 拓宽红曲色素的应用范围。

(3) 在已有的红曲抑菌物质研究的基础上, 与其他抑菌物合理配合, 求得协同增效的抑菌作用, 将红曲用于食品保鲜。

(4) 开发降血压、抗氧化等特定功能的红曲产品, 进一步研究红曲的莫纳可林同系物, 生产富硒、富锌等特殊红曲, 增强红曲的保健作用。

(5) 研究采用简捷的方法解决红曲生产企业桔霉素测定、控制等问题, 不断提高产品的质量。

(6) 红曲酯化菌不仅用于白酒增香, 而且可以用作强化曲生产黄酒, 籍此提高酒品之质量, 可以对此进行深入研究。

(7) 研究不同红曲菌株所产不饱和脂肪酸的组分, 以利于增强红曲monacolins有效降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的功能。

(8) 进一步研究红曲霉的深层发酵工艺, 提高功能性红曲的活性成分的含量, 使之大幅度降低生产成本, 同时产品安全可靠。

(9) 功能红曲保健饮料作为食品和药品的一个新领域, 将会为人类的健康事业做出更大的贡献<sup>[22]</sup>。

## 参考文献

- [1] Endo, A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1979, 32:852-854
- [2] 马力安, 江涛. 红曲的功能及其应用[J]. *中国酿造*, 2001, (4): 14-15
- [3] 刘永华, 徐文生, 万绍斌, 等. 国内外红曲研究的现状和进展[J]. *酿酒科技*, 1997, (4):29-30
- [4] Endo, A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1980, 33(3):334-336
- [5] 傅剑云, 夏勇, 孟佳. 红曲对实验性高脂血症大鼠体重及血脂水平的影响[J]. *中国临床康复*, 2002, 5(1): 57-59
- [6] Ma YJ, LI YG, Ye Q, et al. Constituents of red yeast rice: A traditional Chinese food and medicine[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48(11):5220-5228
- [7] 马美荣, 王正祥, 诸葛健. 红曲有效生理活性物质的研究现状及进展[J]. *酿酒科技*, 1999, (5):29-28
- [8] 王柏琴, 杨洁彬, 刘克等. 红曲色素、乳酸链球菌素、山梨酸钾对肉毒梭状芽孢杆菌的影响[J]. *食品与发酵工业*, 1995, 21(6):29-31
- [9] Aniya Y, et al. Dimeric acid as an antioxidant of the mold, *Monascus anka* [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 28(6): 999-1004
- [10] 刘永华等. 红曲研究的现状与进展[J]. *食品与发酵工业*, 1997, 23(5):69-72.
- [11] P.J.Blanc et al. *International Journal of Food Microbiology*, 1995, 27: 201-213.
- [12] 许赣荣. 浅谈红曲霉桔霉素[J]. *酿酒科技*, 1993, (3):20-22
- [13] 邹海燕, 赵树欣, 宫慧梅. 用双向薄层层析检测红曲中的桔霉素[J]. *酿酒科技*, 2002, (2):83-84
- [14] Madsen A. *Acta Agric Scand*, 1983, 33: 171-175
- [15] Fouler, S. Detoxification of citrinin and ochratoxin A by hydrogen peroxide. *JAOAC Int*, 1994, 77: 631-637
- [16] 谢晓琼, 张国山等. 碱处理法脱除红曲色素中桔霉素[J]. *广东化工*, 2004, (2):25-26
- [17] Hassan Hajjaj. Medium-Chain Fatty Acid Affect Citrinin Production in the Filamentous Fungus *Monascus ruber*. *Applied and Environmental Microbiology* 2000, 66:1120-1125
- [18] 蒋明, 刘之柳. 在继承中发展, 在借鉴中创新——从血脂康的成功探讨现代中药的开发[J]. *中国新药杂志*, 1999, 8(7):436-438
- [19] 张茂良. 血脂康有效成分研究[J]. *中国新药杂志*, 1998, 7(3): 213-214
- [20] 赵文生. 脂必妥和降脂宁治疗高脂血症的疗效比较[J]. *温州医学院学报*, 1999, 29(2):141-142
- [21] 傅金泉. 谈红曲生产与应用的几个问题[J]. *酿酒科技*, 2002, (1): 99-101
- [22] 杨丽, 张水华, 王启军. 功能红曲在降血脂保健饮料中的应用展望[J]. *综述与述评*. 2006, 9(3):11-13
- (上接第 104 页)
- [13] Britta Leverentz, William S. Conway, Mary J. Camp, Wojciech J. Janisiewicz, Tamuna Abuladze, Ming Yang, Robert Saftner, Alexander Sulakvelidze. Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatment with Lytic Bacteriophages and a Bacteriocin [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2003, 69(8):4519-4526.
- [14] Laura D. Reina, Fred Breidt JR, Henry P. Fleming, Sophia Kathariou. Isolation and Selection of Lactic Acid Bacteria as Biocontrol Agents for Non-acidified, Refrigerated Pickles [J]. *Journal of Food Science*, 2005, 70(1):7-11.
- [15] Judy McBride. Turning the phage on produce pathogens [J]. *Agricultural research*, 2001, 49(7):12.
- [16] Leverentz B, Conway WS, Alavidze, Z, Janisiewicz WJ, Fuchs Y, Camp MJ, Chighladze E, Sulakvelidze A. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for salmonella on fresh-cut fruit: a model study[J]. 2001, 64(8):1116-1121.
- [17] Ukuku DO, Bari ML, Kawamoto S, Isshiki K. Use of hydrogen peroxide in combination with nisin, sodium lactate and citric acid for reducing transfer of bacterial pathogens from whole melon surfaces to fresh-cut pieces [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2005, 104(2): 225-233.
- [18] Ukuku Do, Fett WF. Effect of nisin in combination with EDTA, sodium lactate, and potassium sorbate for reducing *Salmonella* on whole and fresh-cut cantaloupe [J]. *Journal of food protection*, 2004, 67(10):2143-2150.
- [19] Ukuku Do, Fett WF. Effectiveness of chlorine and nisin-EDTA treatments of whole melons and fresh-cut pieces for reducing native microflora and extending shelf-life [J]. *Journal of food safety*, 2002, 22(4):231-253.
- [20] Wells JM, Liao ChingHsing, Hotchkiss AT, Liao CH. In vitro inhibition of soft-rotting bacteria by EDTA and nisin and in vivo response on inoculated fresh cut carrots [J]. *Plant Disease*, 1998, 82(5):491-495.