

纳豆红曲复合物的降脂作用及药代动力学分析

齐明明¹, 张文萌², 印书霞³, 孙建博^{1*}

(1. 中国药科大学中药学院, 江苏南京 210009) (2. 临沂市检验检测中心, 山东临沂 276000)

(3. 康道生物(南通)有限公司, 江苏南通 226000)

摘要: 该研究旨在考察纳豆红曲复合物(NMC)的降脂作用, 及其成分洛伐他汀的药物代谢动力学特征。SD大鼠分为正常组、模型组、NMC低、中、高剂量组和阳性药洛伐他汀组, 除正常组外, 其余各组大鼠采用高脂饮食诱导高脂血症模型。连续灌胃给药4周后检测各组大鼠血清中总胆固醇(TC)、总甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量, 并对肝组织切片进行染色分析。该研究还采用LC-MS法检测比格犬灌胃NMC后血浆中洛伐他汀的含量变化。结果显示, 低、中、高剂量给药均可显著降低($p<0.01$)高脂饮食诱导大鼠的LDL-C和TG水平, 高剂量给药还可显著降低($p<0.01$)TC水平。中、高剂量给药还可改善高脂饮食诱导大鼠的肝脏细胞脂质蓄积程度。此外, NMC单次口服给药后, 洛伐他汀在比格犬体内的达峰时间为1.17 h, 最大血药浓度为62.33 mg/mL, 消除半衰期为5.95 h, 体内滞留时间为7.83 h。该研究证明NMC可降低高脂饮食诱导大鼠的血脂水平, 并分析了洛伐他汀在比格犬体内的代谢动力学特征, 结果可为纳豆、红曲类食品的研发提供依据。

关键词: 纳豆红曲复合物; 高脂血症; 药物代谢动力学

文章编号: 1673-9078(2021)12-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.12.0278

Lipid-lowering Effect and Pharmacokinetic Analysis of Natto-monascus Complex

QI Mingming¹, ZHANG Wenmeng², YIN Shuxia³, SUN Jianbo^{1*}

(1. School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China) (2. Linyi Inspection and Testing Center, Linyi 276000, China) (3. Kangdao Biology (Nantong) Co. Ltd., Nantong 226000, China)

Abstract: The lipid-lowering effect of natto-monascus complex (NMC) and the pharmacokinetic characteristics of its component lovastatin was investigated. SD rats were divided into normal group, model group, NMC low-, medium- and high-dose groups, and positive drug lovastatin group. Except for the normal group, the rats in the other groups were fed a high-fat diet to induce hyperlipidemia. The contents of total cholesterol (TC), total triglycerides (TGs), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the sera of rats in each group were measured after 4 weeks of continuous intragastric administration, and the liver tissue sections were stained with hematoxylin-eosin for analysis. In this study, the changes in the content of lovastatin in plasma of beagle dogs after oral administration of NMC were measured by LC-MS. The results showed that the administration of low-, medium- and high-doses of NMC decreased significantly ($p<0.01$) the levels of LDL-C and TG in high fat diet-induced rats, and the level of TC decreased significantly ($p<0.01$) in the high-dose group. Moreover, medium- and high-doses of NMC could ameliorate lipid accumulation in the livers by high fat diet in rats. In addition, after a single oral administration of NMC, the time for lovastatin in beagle dogs to reach the peak amount was 1.17 h, with the maximum plasma concentration being 62.33 mg/mL, the elimination half-life being 5.95 h, and the retention time being 7.83 h. This study proves that NMC can reduce the level of blood lipids in rats induced by the high-fat diet, and provides a preliminary analysis of the pharmacokinetic characteristics of

引文格式:

齐明明, 张文萌, 印书霞, 等. 纳豆红曲复合物的降脂作用及药代动力学分析[J]. 现代食品科技, 2021, 37(12): 1-6

QI Mingming, ZHANG Wenmeng, YIN Shuxia, et al. Lipid-lowering effect and pharmacokinetic analysis of natto-monascus complex [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(12): 1-6

收稿日期: 2021-03-16

基金项目: 科技部“重大新药创制”重大科技专项(2011ZX09307-002)

作者简介: 齐明明(1994-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药与天然产物的活性成分, E-mail: cpuqmm@163.com

通讯作者: 孙建博(1986-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中药与天然产物的活性成分, E-mail: sunjianbo@cpu.edu.cn

lovastatin in beagle dogs. The research results can provide abasis for the research and development of natto-monascus foods.

Key words: natto-monascus complex; hyperlipidemia; pharmacokinetics

红曲是传统的曲类中药,在我国有近千年的历史^[1],是以粳米为原料由曲霉科真菌红曲霉的菌丝体发酵而形成的红米曲^[2],用于食物色素、酒和肉类储存已有数百年历史^[3]。红曲中的药用成分主要有洛伐他汀、红曲色素、甾醇类、十氢化萘、 γ -氨基丁酸和不饱和脂肪酸等^[4-5]。洛伐他汀是 β -羟基-甲戊二酸单酰辅酶A还原酶的竞争性抑制剂^[6],可抑制胆固醇的合成,增加低密度脂蛋白受体合成,临床上主要用于高血脂的治疗^[7]。此外,红曲还有降低血糖、血压等作用^[8-9]。纳豆冻干粉中含有一种水溶性的单链多肽丝氨酸蛋白酶,即纳豆激酶(NK),其对血栓、急性心肌梗死、脑血栓中风、脉管栓塞等血栓性疾病的预防和治疗具有一定意义^[10]。有研究表明NK具有溶解纤维蛋白的活性^[11],每天补充一定量的NK,持续两个月,可降低健康受试者体内的纤维蛋白原和凝血因子含量^[12],且NK的纤溶活性作用效果快、安全性高^[13]。纳豆红曲复合物(Natto monascus complex, NMC)是由红曲、植物甾醇、纳豆冻干粉为主要原料制成的一种保健食品,研究显示其具有辅助降血脂的效果^[14-17]。

目前市面上含有红曲、纳豆等成分的保健食品种类众多,虽然已有研究显示这类保健食品具有一定的降脂溶栓药理作用,但相关实验数据仍相对较少,且缺乏相关的药物代谢动力学研究。因此,本实验旨在研究NMC对高脂饮食(High fat diet, HFD)诱导大鼠模型血脂水平的影响。此外,由于之前的研究^[18]显示NMC中主要的降脂药效成分是洛伐他汀,因而本研究选用洛伐他汀作为指标性成分,考察了其在比格犬体内的药物代谢动力学过程,以期能为纳豆、红曲类保健食品的研发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

纳豆红曲复合物(批号:20181123)购自康道生物(南通)有限公司;低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)测定试剂盒(货号:A113-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)测定试剂盒(货号:A112-1-1)、总甘油三酯(Total triglyceride, TG)测定试剂盒(货号:A110-1-1)以及总胆固醇(Total cholesterol, TC)测定试剂盒(货号:A111-1-1)购自南京建成生物工程研究所;洛伐他汀胶囊(批号

19021211)购自南京森贝伽生物科技有限公司。

1.2 仪器与设备

Spectra Max iD5 多功能酶标仪,美谷分子仪器(上海)有限公司;Agilent LC-MS6420 质谱检测仪,安捷伦科技有限公司;高效液相色谱检测仪,岛津企业管理(中国)有限公司;Eclipse Plus C₁₈ RRHD 色谱柱,安捷伦科技有限公司。

1.3 药物与主要试剂配制

0.5%羧甲基纤维素钠溶液(0.5% CMC-Na)的配制:精密称取CMC-Na粉末5.0 g,加入至1000 mL加热至60 °C后的三蒸水中,均匀铺撒于液面,80 °C加热搅拌,现用现配。

NMC混悬液的配制:将NMC粉碎为粉末,过筛。精密称取16.2 g、32.4 g和64.8 g粉末,分别加入100 mL的0.5% CMC-Na溶液中混悬,配制成浓度分别为16.2 g/100 mL、32.4 g/100 mL以及64.8 g/100 mL的NMC混悬液。

洛伐他汀混悬液的配制:精密称取洛伐他汀180 mg,加入100 mL的0.5% CMC-Na溶液中混悬,现用现配。

10%水合氯醛溶液的配制:称取10.0 g的水合氯醛粉末,加入生理盐水100 mL溶解,配制成4%的溶液,现用现配,使用前冷藏。

1.4 实验动物与饲料

180~220 g SD大鼠,SPF级,雌雄各半,购自南京青龙山动物繁殖场,许可证号:SCXK(沪)2018-0004。6~8月龄比格犬(普通级),体重约10 kg,6只,雌雄各半,购自南京青龙山动物繁殖场,许可证号:SCXK(沪)2018-0007。大鼠高脂饲料(货号:TP25540)由南通特洛菲饲料科技有限公司提供。比格犬饲料购自南京青龙山动物繁殖场。饲养条件:室温22~25 °C,相对湿度:60%±10%,自然光线,自由饮水进食,适应性饲养7 d。本实验已获得中国药科大学实验动物伦理委员会批准。

1.5 动物模型的建立及分组

SD大鼠随机分为正常组和实验组。正常组大鼠给予普通饲料,实验组给予高脂饲料,连续喂养4 w后,于眼眶静脉丛取血1.5 mL,分别测定LDL-C、

HDL-C、TG 以及 TC 的水平。若实验组大鼠的血脂水平与正常组相比出现显著性差异,即为造模成功。

将造模成功的大鼠随机分为 5 组,即模型组、阳性药洛伐他汀组 (1.8 mg/kg)、NMC 低剂量组 (162 mg/kg)、NMC 中剂量组 (324 mg/kg)、和 NMC 高剂量组 (648 mg/kg),每组各 8 只。随后,正常组大鼠给与普通饲料,而其余各组大鼠则继续给予高脂饲料,并开始灌胃给药,每天一次,连续给药 4 w,正常组和模型组则给予等量的 0.5% CMC-Na 溶液。

1.6 大鼠血清血脂检测

给药结束后,大鼠禁食 12 h,然后于眼眶静脉丛取血 1.5 mL,4 °C 静置 2 h 后于 4000 r/min 条件下离心 20 min,取上层血清,分别使用 TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒测定血脂相关指标。

1.7 色谱条件和质谱检测参数

色谱柱: EclipsePlus C₁₈ RRHD (1.8 μm, 2.1×50 mm),流动相由乙腈:水=65:35 (V/V) 组成,进样体积 3 μL,流速 0.2 mL/min,柱温 30 °C,离子源温度 350 °C,去簇电压 170 V,碰撞电压 27 V。

质谱离子化方式:电喷雾离子化 (ESI),正离子模式;多反应监测 (MRM)。洛伐他汀[M+Na]⁺ m/z: 427.2→325.2,辛伐他汀[M+Na]⁺ m/z: 441.2→325.2。

在此条件下测得的洛伐他汀有较好的分离度。

血浆样品的处理:取 500 μL 血浆置于抗凝离心管中,精密加入内标溶液 1500 μL,于 5 °C、10000 r/min 条件下离心 10 min,连续两次,随后吸取上层血浆移入聚丙烯管中密封,置于-80 °C 冰箱中冷冻保存备用。

1.8 内标对照品溶液的制备

精密称取辛伐他汀和甲苯磺丁脲各 1.00 mg,加入乙腈定容至 10 mL,即得 0.1 mg/mL 的辛伐他汀和甲苯磺丁脲的混合溶液。随后用乙腈稀释至 10

ng/mL,即得内标溶液。

1.9 比格犬给药方案

取 6 只健康比格犬,口服给予 8 片 NMC。分别于给药前 (0 h) 和给药后 0.5、1、2、3、4、5、6、8、12 h 和 24 h 采集腿静脉血 2 mL,置于抗凝的离心管中。

1.10 数据统计学处理

所有的数据结果均以 mean±SEM 表示,采用单因素方差分析进行统计学分析,若 $p<0.05$ 则表示存在显著性差异,若 $p<0.01$ 则表示存在极显著性差异。

2 结果与讨论

2.1 NMC 对 HFD 诱导大鼠血脂水平的影响

2.1.1 大鼠一般情况

适应性喂养一周后,SD 大鼠饮食正常,毛色光亮,精神状态良好,敏捷度良好,活动反应能力正常。分组喂养 4 w 后,正常组大鼠无明显变化,而 HFD 诱导大鼠食欲降低,毛色发黄无光泽,粪便稀溏,血液黏稠。

2.1.2 高脂血症大鼠模型的建立

如表 1 所示,造模 4 w 后,与正常组相比,HFD 诱导大鼠的血清中 LDL-C 与 TC 水平均显著升高 ($p<0.01$),TG 水平明显升高 ($p<0.05$),证明大鼠高脂血症模型造模成功。

表 1 正常组大鼠与 HFD 诱导大鼠血脂情况

Table 1 The blood fat data of normal and HFD-induced rats (mmol/L, mean±SEM)

组别	LDL-C	HDL-C	TC	TG
正常组	0.59±0.02	0.75±0.01	2.10±0.65	0.63±0.04
高脂组	6.06±0.03 ^{###}	0.58±0.01	10.40±0.50 ^{###}	1.16±0.10 [#]

注: [#] $p<0.05$, ^{###} $p<0.01$ 与正常组相比。

2.1.3 NMC 对 HFD 诱导大鼠血脂的影响

表 2 NMC 对 HFD 诱导大鼠血脂的影响

Table 2 The effects of NMC on the blood fat of HFD-induced rats (mmol/L, mean±SEM)

组别	LDL-C	HDL-C	TC	TG
空白组	0.28±0.06	1.04±0.09	1.57±0.16	0.32±0.03
模型组	10.35±0.39 ^{###}	1.03±0.13	15.29±0.99 ^{###}	0.44±0.04 ^{###}
NMC 低剂量组	8.04±0.31 ^{**}	0.63±0.02	12.83±0.73	0.22±0.01 ^{**}
NMC 中剂量组	8.11±0.44 ^{**}	0.81±0.24	13.37±0.70	0.23±0.01 ^{**}
NMC 高剂量组	6.53±0.57 ^{**}	0.59±0.10	10.53±1.00 ^{**}	0.28±0.02 ^{**}
洛伐他汀组	7.93±0.62 ^{**}	0.63±0.01	11.86±0.80 [*]	0.25±0.03 ^{**}

注: [#] $p<0.05$, ^{###} $p<0.01$ 与空白组相比。^{*} $p<0.05$, ^{**} $p<0.01$ 与模型组相比。

给药 4 w 后, 采用相应试剂盒测定各组大鼠血清中 LDL-C、HDL-C、TC 和 TG 水平, 结果如表 2 所示。各组大鼠血清中的 HDL-C 无显著性差异。与空白组相比, 模型组大鼠血清中 LDL-C(10.35 vs. 0.28)、TC (15.29 vs. 1.57) 以及 TG (0.44 vs. 0.32) 水平均显著升高 ($p<0.01$)。与模型组相比, NMC 低、中剂量组大鼠血清中 LDL-C (8.04, 8.11) 以及 TG (0.22, 0.23) 水平显著降低 ($p<0.01$), 且 NMC 高剂量组大鼠血清中 LDL-C (6.53)、TC (10.53) 以及 TG (0.28) 水平均显著降低 ($p<0.01$)。此外, 洛伐他汀也可显著降低 HFD 诱导大鼠血清中的 LDL-C (7.93)、TC (11.86) 以及 TG (0.25) 水平, 但与 NMC 高剂量组无显著性差异 ($p>0.05$)。这些结果表明, NMC 灌胃给药可降低 HFD 诱导大鼠的血脂水平, 其作用具有剂量依赖性, 且高剂量的作用效果与洛伐他汀相当。

2.1.4 NMC 对 HFD 诱导大鼠肝脏病理学的影响

如图 1 所示, 给药 4 w 后, 正常组大鼠肝脏外观呈深红色, 表面光滑细腻, 断面无颗粒, 质地柔软坚韧。模型组大鼠肝脏颜色变浅, 呈淡黄色, 质地变硬且易碎, 断面呈颗粒状, 体积变化不明显。NMC 低、中、高剂量组大鼠肝脏颜色逐渐加深, 有颗粒状斑点, 肝脏断面呈颗粒状, 洛伐他汀组大鼠肝脏颜色则偏淡红色。

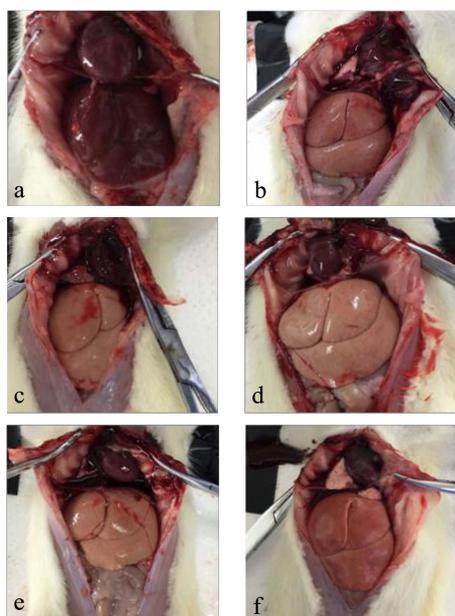


图 1 各组具有代表性的大鼠肝脏外观照片

Fig.1 The representative liver photographs of rats from different groups

注: a: 正常组; b: 模型组; c: NMC 低剂量组; d: NMC 中剂量组; e: NMC 高剂量组; f: 洛伐他汀组。图 2 同。

随后, 本研究运用苏木精-伊红染色法检测了

NMC 对 HFD 诱导大鼠肝脏组织病理学的影响。染色结果如图 2 所示, 正常组大鼠肝细胞形态正常, 细胞边界及细胞核清晰, 胞浆呈粉红色(图 2a)。与正常组相比, 模型组大鼠肝脏组织出现炎性细胞浸润, 肝细胞体积显著增大且肿胀, 核颜色加深, 细胞间界限不清, 胞浆中出现较大的脂肪滴, 将细胞核挤向一侧, 呈重度脂肪样变化(图 2b)。而与模型组相比, NMC 中、高剂量组大鼠肝脏组织炎性细胞浸润以及脂肪样变性减轻, 细胞形态明显改善, 细胞间界限较为清晰, 且作用效果与洛伐他汀相当(图 2d-f)。

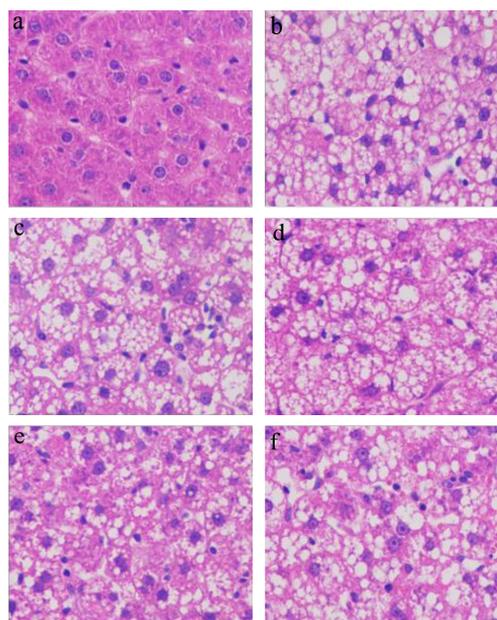


图 2 NMC 对 HFD 诱导大鼠肝脏组织病理学的影响 (400×)

Fig.2 The effects of NMC on the liver histopathology of HFD-induced rats (400×)

2.2 NMC 药物代谢动力学研究

2.2.1 NMC 在比格犬体内的浓度-时间曲线

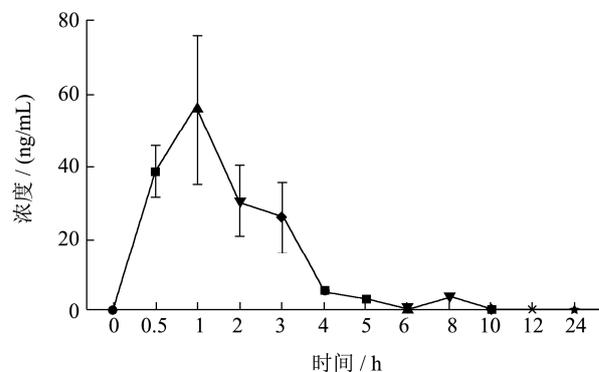


图 3 比格犬口服 NMC 后血浆中洛伐他汀的药物浓度-时间曲线

Fig.3 The concentration-time curve of lovastatin in the plasma from beagle dogs after oral administration of NMC

(Mean±SEM, n=6)

本研究通过 HPLC 法检测, 精密称定洛伐他汀标

准品 12.50 mg, 梯度稀释, 在 238 nm 下测得吸光度, 以峰面积积分值为纵坐标 Y, 进样浓度 X (mg) 为横坐标, 进行线性回归, 得标准曲线 $Y=2685.3X+83128$, $r=1$ 。精密称定纳豆红曲复合物 20.00 mg, 加入乙腈溶液定容至 10 mL 容量瓶中, 在 238 nm 处测吸光度, 代入标准曲线方程, 计算得每 20 mg NMC 复合物中含有洛伐他汀 0.355 mg。

本实验运用 LC-MS 技术检测比格犬给与 NMC 后, 其血浆中洛伐他汀的浓度变化, 得到的血药浓度-时间曲线如图 3 所示, 在比格犬体内, NMC 给药后洛伐他汀的达峰时间 T_{max} 为 1.17 h, 峰浓度 C_{max} 为 62.33 ng/mL。

2.2.2 NMC 在比格犬体内的药代动力学参数

随后本研究根据前面的药物浓度-时间曲线, 用统计矩法计算了 NMC 中洛伐他汀在比格犬血浆中的药代动力学参数, 主要包括末端相消除半衰期 $T_{1/2}$ 、血药浓度-时间曲线下面积 AUC、体内滞留时间 MRT, 以及 T_{max} 和 C_{max} 实测值等, 具体数据如表 3 所示。

本采用 LC-MS 技术测定了 NMC 给药后比格犬血

浆中洛伐他汀的浓度变化, 并进行了药代动力学分析。实验结果显示, NMC 口服给药后, 其成分洛伐他汀在比格犬体内的消除半衰期 $T_{1/2}$ 为 5.95 h, 以梯形法计算得的血药浓度-时间曲线下面积 $AUC_{(0-24)}$ 为 137.40 mg/L×h, $AUC_{(0-\infty)}$ 为 165.99 mg/L×h, 平均体内滞留时间 MRT 为 7.83 h。

洛伐他汀可以通过多种方法进行检测, 其中主要以 HPLC 和 LC-MS/MS 为主^[16]。HPLC-UV 紫外检测法灵敏度较低, 最低检测限较高, 难以准确测定洛伐他汀的血药浓度, 且 LC-MS 中的选择性离子检测 (SIM) 模式准确度也较低, 误差较大。而本实验使用的 Agilent 6420 三重四极杆质谱检测仪, 其多反应监测 (MRM) 模式可以同时准确定量样品中待测物和内标物的含量, 具有高效、特异性强、灵敏高等特点, 被广泛用于研究药物的代谢动力学特征。辛伐他汀为洛伐他汀的同系物, 常被用作内标物, 以解决质谱检测器信号相对不稳定的问题^[19,20]。此外, 此实验条件下洛伐他汀和辛伐他汀的 $[M+Na]^+$ 均比 $[M+H]^+$ 峰响应值高, 且更为稳定, 因此本实验选择 $[M+Na]^+$ 峰为定量峰。

表 3 NMC 单次给药后比格犬血浆中洛伐他汀的药代动力学参数

Table 3 The pharmacokinetic parameters of lovastatin in the plasma of beagle dogs after a single dose of NMC

参数	单位	1	2	3	4	5	6	Mean	SD
$AUC_{(0-24)}$	mg/L×h	57.09	266.31	79.65	58.94	250.72	111.69	137.40	95.98
$AUC_{(0-\infty)}$	mg/L×h	62.81	284.25	90.41	116.59	290.65	151.21	165.99	98.53
$AUMC_{(0-24)}$		92.51	510.91	241.86	146.54	624.68	227.84	307.39	212.02
$AUMC_{(0-\infty)}$		132.79	728.10	398.11	1785.70	1187.70	1146.60	896.50	599.67
$MRT_{(0-24)}$	h	1.62	1.92	3.04	2.49	2.49	2.04	2.27	0.51
$MRT_{(0-\infty)}$	h	2.11	2.56	4.40	15.32	4.09	7.58	6.01	4.95
$VRT_{(0-24)}$	h^2	1.32	1.86	4.18	7.70	4.61	2.74	3.73	2.33
$VRT_{(0-\infty)}$	h^2	3.97	9.01	12.10	361.80	34.90	149.97	95.29	141.68
$t_{1/2z}$	h	1.38	2.88	1.88	13.34	5.65	10.59	5.95	4.96
T_{max}	h	0.50	1.00	3.00	0.50	1.00	1.00	1.17	0.93
$CL_{z/F}$	L/h/kg	0.22	0.05	0.16	0.12	0.05	0.09	0.12	0.07
$V_{z/F}$	L/kg	0.44	0.21	0.42	2.31	0.39	1.42	0.87	0.83
C_{max}	mg/L	31.27	129.33	30.92	30.05	94.88	57.55	62.33	41.39

之前的药物代谢动力学研究表明, 洛伐他汀在人和比格犬血浆中的达峰时间和半衰期等数据相近^[19-21], 此外也有文献对洛伐他汀缓释制剂进行研究^[22,23], 但尚无有关红曲或 NMC 的药物代谢动力学研究。洛伐他汀作为红曲中降脂的主要有效成分, 其体内检测方法较为成熟, 因此, 本研究选用洛伐他汀作为红曲降脂的指标性成分, 考察其在比格犬体内的药物代谢动力学过程, 以期对红曲的安全性评价提供参考。本实验结果显示, 比格犬单次口服 NMC 后, 洛伐他汀血药浓度达峰时间约为 1.17 h, 半衰期约为 5.95

h, 体内滞留时间为 7.83 h, 这与之前的文献报道基本相同, 但峰浓度 (30.05~129.33 mg/L) 个体间差异较大, 可能是因为实验动物存在个体差异。

3 结论

本研究表明 NMC 灌胃给药可降低 HFD 诱导大鼠的 LDL-C、TG 和 TC 等血脂水平, 并可减轻肝脏细胞脂肪变性, 且作用效果与洛伐他汀相当。而且, 药代动力学实验结果表明, NMC 的有效成分洛伐他汀在比格犬体内可被正常吸收、代谢, 并在 12 h 之内代

谢完全。本研究成果可为纳豆、红曲类保健食品的研发提供实验依据。

参考文献

- [1] 陈春艳.功能红曲与红曲色素的研究进展[J].湖南科技学院学报,2007,9:40-42
CHEN Chunyan. Research progress of functional *Monascus* and *Monascus* pigment [J]. Journal of Hunan University of Science and Technology, 2007, 9: 40-42
- [2] Liu J P, Zhang J, Shi Y, et al. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Chinese Medicine, 2006, 1(1): 4-5
- [3] 雷萍,金宗濂.红曲中生物活性物质研究进展[J].食品工业科技,2003,9:86-89
LEI Ping, JIN Zonglian. Red kojic rice in the biological activity material is reviewed [J]. Science and Technology of Food Industry, 2003, 9: 86-89
- [4] 刘永华.红曲研究的现状与进展[J].食品发酵工业,1997,23(5):69-72
LIU Yonghua. The present situation and progress in the study of red kojic rice [J]. Food Fermentation Industry, 1997, 23(5): 69-72
- [5] 王文凤,袁兵兵,徐玲.红曲的研究现状[J].发酵科技通讯,2014,43(1):39-44,50
WANG Wenfeng, YUAN Bingbing, XU Ling. The current research status of red kojic rice [J]. Fermentation Technology Communication, 2014, 43(1): 39-44, 50
- [6] Endo A, Komagata D, Shimada H. Monacolin M, a new inhibitor of cholesterol biosynthesis [J]. Journal of Antibiotics, 1986, 39(3): 1670-1673
- [7] Goldstein M R. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis [J]. The American Journal of Medicine, 2000, 109(1): 72-73
- [8] 常华,王元太.红曲霉的生理活性物质及其应用前景的分析[J].山西食品工业,2001,2:16-18,34
CHANG Hua, WANG Yuantai. Physiological active substances of *Monascus* and their application prospects [J]. Shanxi Food Industry, 2001, 2: 16-18, 34
- [9] 孙明,李悠悠,严卫星.红曲降血压作用的研究[J].卫生研究,2001,4:206-208
SUN Ming, LI Youhui, YAN Weixing. Study on the antihypertensive effect of *Monascus* [J]. Institute of Health, 2001, 4: 206-208
- [10] 段智变,江汉湖,张书霞,等.纳豆激酶粗制液对家兔溶血栓作用及其机制研究[J].营养学报,2003,1(5):46-51
DUAN Zhibian, JIANG Hanhu, ZHANG Shuxia, et al. Studies on fibrinolytic function of nattokinase and its mechanism [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2003, 1(5): 46-51
- [11] Sumi H. A novel fibrinolytic enzyme in the vegetable cheese natto: a typical and popular soybean food in the Japanese diet [J]. Experientia, 1987, 43(1): 1110-1111
- [12] Hsia C H, Shen M C, Lin J S, et al. Nattokinase decreases plasma levels of fibrinogen, factor VII, and factor VIII in human subjects [J]. Nutrition Research, 2009, 29(3): 190-196
- [13] Wang J M, Chen H Y, Cheng S M, et al. Nattokinase reduces brain infarction, fibrinogen and activated partial thromboplastin time against cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Journal of Food & Drug Analysis, 2012, 20(3): 686-691
- [14] 王素贞,黄占旺,黄永平,等.纳豆粉与红曲粉组合对高脂小鼠的降脂效果[J].食品工业科技,2018,39(14):292-296
WANG Suzhen, HUANG Zhanwang, HUANG Yongping, et al. Lipid-lowering effect of natto and *Monascus* mixture in hyperlipidemic mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2018, 39(14): 292-296
- [15] 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
MU Qi, XIANG Ling-yun, ZHAO Yan-ling, et al. The active constituents and health function of natto *Monascus* capsules [J]. Henan Science, 2018, 36(10): 1562-1568
- [16] 王玲,吴军林,吴清平,等.红曲降血脂功能的研究及应用概况[J].食品工业科技,2014,35(8):387-389,393
WANG Ling, WU Junlin, WU Qingping, et al. Research and application progress of red yeast rice for lowering the blood cholesterol level [J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(8): 387-389, 393
- [17] 杨晓惠,廖秋红.三七纳豆红曲复配对高脂血症模型大鼠血脂的影响[J].现代食品,2018,10:79-82
YANG Xiaohui, LIAO QiuHong. Effect of the *Panax pseudoginseng* natto *Monascus* capsule on blood lipid in hyperlipidemia model rats [J]. Modern Food, 2018, 10: 79-82
- [18] 沈士秀.红曲的研究、生产及应用[J].食品工业科技,2001,1:85-87
SHEN Shi-xiu. Research, production and application of *Monascus* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2001, 1: 85-87

(下转第 56 页)