

红曲米：抗癌作用及其分子机制的新进展

唐艳琴, 胡作民, 刘芳, 李梦圆, 罗非君*, 林亲录*

(中南林业科技大学食品科学与工程学院, 粮油深加工与品质控制湖南省重点实验室, 林产可食资源安全与加工利用实验室湖南省重点实验室, 湖南长沙 410004)

摘要: 红曲米是一种由红曲霉在大米上培养发酵而成的传统保健食品。其富含多种活性成分, 如红曲色素、红曲多糖、洛伐他汀、 γ -氨基丁酸和麦角甾醇等, 使得红曲米具有多样的生物学功能。以往的研究发现: 红曲米具有降脂、降压和抑菌等功效。近年来的研究发现红曲米及其主要活性成分具有潜在的抗癌效应, 能够影响细胞凋亡、细胞周期、细胞侵袭以及逆转癌细胞耐药性。该研究系统总结了国内外研究现状, 主要综述了红曲米及其主要活性成分发挥抗癌效应的研究进展, 并对其相应分子机制进行了详细阐述归纳。红曲米作为一种具有重大市场价值的传统食品, 深入研究其抗癌功效及其分子机理将有助于其产业价值的提升, 并为将红曲米加工开发成具有化学预防癌症的功能性食品提供理论基础。

关键词: 红曲米; 抗癌; 洛伐他汀; 分子机制

文章编号: 1673-9078(2023)07-344-351

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2023.7.0888

Red Yeast Rice: New Progress in Its Anti-cancer Functions and Molecular Mechanisms

TANG Yanqin, HU Zuomin, LIU Fang, LI Mengyuan, LUO Feijun*, LIN Qinlu*

(Hunan Provincial Key Laboratory of Grain and Oil Deep Processing and Quality Control, Hunan Provincial Key Laboratory of Forest Edible Resources Safety and Processing, College of Food Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha 410004, China)

Abstract: Red yeast rice is a kind of traditional health foods, which is made through fermenting rice with red yeast mold. It is rich in a variety of active ingredients, such as red yeast pigment, red yeast polysaccharides, lovastatin, γ -aminobutyric acid and ergosterol, which endows the rice with various biological functions. Previous studies have found that red yeast rice has lipid-lowering, antihypertensive and antibacterial effects. Recent studies revealed that red yeast rice and its main active ingredients potentially have anticancer effects, which can affect apoptosis, cell cycle and cell invasion as well as reverse drug resistance of cancer cells. In this paper, the status of domestic and international research, is systematically summarized, the research progress on the anti-cancer effects of red yeast rice and its main active ingredients is reviewed, and the corresponding molecular mechanisms are described and classified in detail. As a traditional food with a high market value, in-depth studies of its anticancer effect and associated molecular mechanisms will help the improvement of its industrial value and provide a theoretical basis for the processing and development of red yeast rice into functional foods with chemopreventive effects against cancer.

Key words: red yeast rice; anti-cancer; lovastatin; molecular mechanisms

引文格式:

唐艳琴, 胡作民, 刘芳, 等. 红曲米: 抗癌作用及其分子机制的新进展[J]. 现代食品科技, 2023, 39(7): 344-351.

TANG Yanqin, HU Zuomin, LIU Fang, et al. Red yeast rice: New progress in its anti-cancer functions and molecular mechanisms [J]. Modern Food Science and Technology, 2023, 39(7): 344-351.

收稿日期: 2022-07-15

基金项目: 湖南省科技创新平台项目(2019TP1029); 湖南省研究生科研创新项目(20183010; CX20210862)

作者简介: 唐艳琴(1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: 1187155278qq.com

通讯作者: 罗非君(1968-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 食品分子营养, E-mail: T2012148@csuft.edu.cn; 共同通讯作者: 林亲录(1966-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 粮食、油脂及植物蛋白工程, E-mail: T20081475@csuft.edu.cn

随着人类社会的发展,人们生活水平不断提升,人均寿命也逐渐延长,恶性肿瘤已经成为了严重威胁人类健康的主要因素之一^[1]。如今,肿瘤有多种治疗手段,包括手术、放疗、化疗、靶向治疗等^[2]。手术治疗可作为肿瘤治疗的主要方案,但存在一定风险;放疗和化疗虽然可以显著减缓癌症的发展,但也有明显的副作用;靶向治疗作为新型治疗手段,但费用较高。科学的饮食方式和良好的生活习惯可以预防癌症的发生与发展。比如,对癌症患者进行一定的饮食干预可以增强化疗的效果并减少化疗药物的用量,进而起到辅助治疗癌症的效果^[3]。因此,食用具有抗癌效应的功能性食品逐渐成为人们关注的热点。

红曲米,又被称为红米或者红曲,是一种独特的大米发酵产品,距今已有一千多年的历史,其以籼米、粳米和糯米等为原料,利用红曲霉菌发酵而成^[4]。红曲米具有诸如降脂、抗癌、降血压、抗骨质疏松、改善胃肠功能和增强人体免疫等多种生物学功能。因此,红曲米有较为广泛的应用^[5,6]。现代研究发现,红曲米的多种生物学功能可能源于其含有丰富的生物活性物质,如多糖、麦角甾醇、 γ -氨基丁酸、不饱和脂肪酸和洛伐他汀等^[7]。其中,洛伐他汀是红曲米中的重要活性成分,它能够有效降低血液中的胆固醇和脂蛋白水平,目前在降脂功效方面有较为深入的研究^[8]。而在近年来的研究中,洛伐他汀被发现具有潜在的抗癌效应,可通过调节多种信号通路促进癌细胞凋亡,阻滞细胞周期,以及抑制癌细胞的浸润和侵袭从而阻碍癌症的发展^[9]。

本文综述了红曲米中的主要成分及其生理功能,重点探讨了红曲米及其主要成分对癌细胞的抑制作用及其所影响的分子信号传导机制。以增加红曲米的商业附加值,更好的开发以红曲米为主的防癌功能性食品提供理论支持。

1 红曲米的主要活性成分及其生理功能

红曲米是一种经过大米发酵的产品,其中发酵方式和红曲霉菌株的不同对红曲米的品质和产量都有极为重要的影响。红曲米在红曲霉菌发酵过程中会产生多种对人体健康有益的代谢产物,主要包括红曲色素、红曲多糖、 γ -氨基丁酸、洛伐他汀等。

1.1 红曲色素

红曲米发酵过程中所产生的红曲色素是一种天然来源的微生物着色剂,与合成色素相比,红曲色素具有更好的稳定性^[10]。它主要包括红色色素、黄色色素以及橙色色素三大类^[11]。红曲色素被用作食品添加剂

已经有很长的历史,并且还被发现具有潜在的生物活性。它在食品中不仅可用作着色剂使用,还具有抑菌、降血脂、抗氧化和降血糖等功能特性^[11-15]。例如,屈炯等^[11]研究发现,红曲色素在 20~100 mg/L 范围下对大多数革兰氏阳性菌有显著抑制作用。60 mg/L 红曲色素对李斯特菌的抑制率可达到 34.37%~38.49%,但对革兰氏阴性菌志贺菌的抑制率仅为 9.20%~15.66%。红曲色素也能降低血清中的总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平,增加高密度脂蛋白胆固醇含量从而达到缓解动脉粥样硬化的作用^[13]。红曲色素还能有效的清除氢氧根离子、氧离子等自由基,并增加抗氧化酶活性来降低活性氧含量,抑制脂质过氧化程度,减少丙二醛形成从而起到抗氧化等功效^[12,14]。由于红曲色素具有多种生物学功效,在食品添加剂中不仅能作为稳定性好、安全性高的天然着色剂,还能发挥多种功能的潜在价值。

1.2 红曲多糖

红曲米中含有大量的红曲多糖,其具有复杂的生物活性。作为一种真菌多糖,免疫调节活性是红曲多糖极为重要的功能。因红曲多糖可能以免疫干预的方式减缓肿瘤的发展,并且对机体的副作用小,已成为近年的研究热点^[16-19]。例如,张建峰等^[17]研究结果提示,红曲多糖组与对照组相比,小鼠体重、脏器指数均无显著差异,血糖含量及谷草转氨酶、谷丙转氨酶活性无显著变化,说明红曲多糖对小鼠无毒副作用,可能对免疫系统有潜在的激活效应。丁红梅^[18]的动物试验结果表明,建立昆明种小鼠荷瘤 S180 肉瘤模型,用不同浓度的红曲多糖(100、400 和 800 mg/kg)灌胃 2 周后,摘取瘤体和脾脏,计算抑瘤率和脾指数。结果提示,不同浓度下红曲多糖的抑瘤率分别达到 24.70%、31.03%和 39.82%,高浓度组脾指数质量显著增加,表明红曲多糖对 S180 肉瘤生长有明显的抑制作用并可能是通过提高免疫效应来发挥抗癌效应。因此,红曲多糖作为一种极具潜力的功能性真菌多糖,不仅具有改善小鼠免疫功能的能力,还可能因此抑制肿瘤的发展,这使其具有较大的开发利用价值。

1.3 γ -氨基丁酸

红曲米发酵过程中还能产生 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid, GABA),它广泛存在于自然界中。在哺乳动物中,GABA 是一种重要的中枢神经系统抑制性神经递质,其拥有良好的水溶性与热稳定性。它作为一种广泛存在的氨基酸,还具有改

善睡眠和降血压等生理功效^[20]。例如, Hong 等^[21]实验表明, 对 ICR 小鼠灌胃 60 mg/kg 的 GABA 和 5-羟色氨酸 (5-Hydroxytryptophan, 5-HTP) (6 mg/次) 后, 能极显著缩短 ICR 小鼠入睡时间, 并延长小鼠的睡眠时长 ($P < 0.01$)。通过定量逆转录 PCR (Quantitative Reverse Transcription PCR, RT-qPCR) 检测分析, 发现灌胃后的小鼠大脑皮层 GABA_A 受体转录水平高于对照组 1.37 倍。这可能提示外源摄入 GABA 可通过肠-脑轴中的迷走神经途径, 干预其受体表达进而发挥其改善睡眠等功能^[22]。另外, 谢芳等^[23]用患有自发性高血压的大鼠 (Spontaneously Hypertensive Rats, SHR) 作为动物模型实验组, Wistar-Kyoto 大鼠作为正常对照组, 将富含 GABA 的牛乳酸奶对小鼠连续灌胃 6 周后, 结果发现 SHR 组中大鼠收缩压、舒张压和平均动脉压显著下降, 并且能够不同程度地降低大鼠的血清甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白和总胆固醇水平, 证明 GABA 可能具有降血压与降血脂的作用。所以, GABA 是一种具有潜力的活性成分^[24], 值得进一步的开发利用。

1.4 洛伐他汀

洛伐他汀, 又称莫那可林 K, 是红曲米中一类重要的活性成分, 其产量和品质由红曲霉菌的菌种以及红曲米发酵工艺决定。在酸性的发酵条件下, 红曲米提取物中会产生酸型和脂型两种结构的洛伐他汀^[25]。在降脂过程中, 酸型洛伐他汀比脂型洛伐他汀具有更高的生物利用度, 但是在抗癌活性中, 有研究指出洛伐他汀脂型比酸型效果更好^[26]。

目前洛伐他汀已经被广泛用作降脂药物, Cicero 等^[27]的研究指出, 高血脂症患者每天服用洛伐他汀, 在 6~8 周内可将血浆中低密度脂蛋白水平降低 15%~25%。其降脂机制主要是通过高度竞争抑制胆固醇合成途径中的限速酶 3-羟基-3-甲戊二酸单酰辅酶 A 还原酶的活性, 来减少内源性脂质合成、外源性脂质吸收并促进其运输和排泄。此外, 洛伐他汀除了能降血脂, 还具有抗菌、抗炎、神经保护和抗癌等作用^[28,29]。近年来, 洛伐他汀的抗癌作用受到了人们的关注。多项体外研究证实, 洛伐他汀对结直肠癌、乳腺癌、胃癌和肺癌的癌细胞活力具有显著的抑制作用, 同时, 洛伐他汀和抗肿瘤药物联用还可以增加某些类型癌细胞对化疗药物的敏感性, 增强其治疗效果^[30-32]。许多报告强调了洛伐他汀的积极影响, 证明了洛伐他汀在癌症和神经系统疾病的辅助治疗方面发挥了重要作用, 如今, 筛选高洛伐他汀产量的红曲菌是一个热门

研究方向, 可以提高其制品的生物学活性。

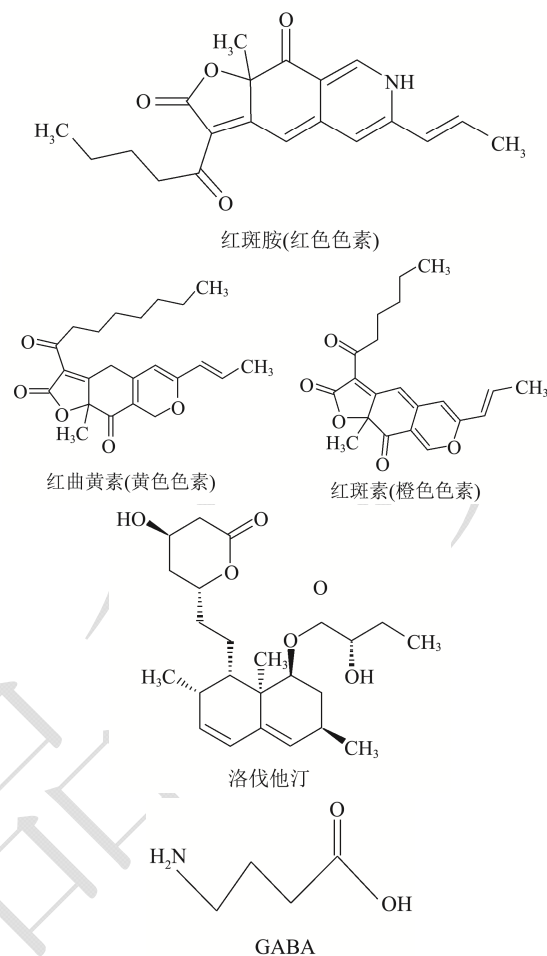


图 1 红曲米中代表性活性成分结构式

Fig.1 Structural formula of representative active ingredients in red yeast rice

2 红曲米及其主要活性成分的抗癌功效和分子机制

由于癌症的发展较为迅速隐秘, 患者发现自身病情时可能已经错过了最佳治疗时间, 导致治疗效果不佳。而越来越多的天然活性成分被发现具有抗癌活性, 通过富含抗癌活性成分的食物改善饮食习惯来预防或辅助治疗癌症是如今的研究热点。红曲米不仅有降血压、降血脂、抗炎的功效, 还具有较强的抗癌潜力^[32]。这种抗癌功效可能与其含有多种活性成分有关, 如红曲色素能选择性抑制人胃癌细胞 AGS 的增殖^[11]; 红曲多糖对小鼠 S180 肉瘤细胞生长有明显的抑制作用^[16]; 洛伐他汀对多种癌细胞有明显的促进凋亡和抑制增殖的效果等^[32,33]。下面将总结近些年红曲米及其主要活性成分的抗癌功效及其分子机制。

2.1 癌细胞的凋亡

细胞凋亡是一种程序性细胞死亡,具有重要的生物学意义和复杂的分子生物学机制,在正常细胞中,凋亡过程平衡被破坏将会导致疾病或者癌症的发生。在癌细胞中,促进细胞凋亡能抑制肿瘤的生长^[34]。目前已经有证据表明,红曲米提取物及其重要活性成分洛伐他汀不仅能抑制乳腺癌、结肠癌、肺癌等癌细胞的生长,还能诱导癌细胞凋亡^[32-37]。

红曲米提取物能抑制人结肠癌细胞生长并促进其凋亡^[35]。Rezaei 等^[36]发现,在 HT29 人结肠癌细胞中使用不同浓度的洛伐他汀(10、20、40 和 100 mmol/L) 48 h 和 72 h 培养后,细胞线粒体膜电位失衡,并且细胞色素 C 在胞浆中的浓度呈现显著的升高。这表明红曲米对结肠癌细胞的抑制作用可能是由其中的洛伐他汀主导,并且影响了线粒体相关信号靶点。而红曲米提取物对人肝癌细胞 HepG2 和乳腺癌细胞 MCF-7 也具有显著的促凋亡作用^[37,38]。这可能同样由洛伐他汀主导,因为其可以激活线粒体途径从而诱使 Caspase 家族相关蛋白(Caspase-3 与 Caspase-9)活化,最终导致 HepG2 细胞和 MCF-7 细胞凋亡。线粒体细胞凋亡途径在调节细胞死亡中起着重要作用,受到外界刺激后,Bcl-2 家族相关基因受到影响并使线粒体膜电位改变,释放凋亡传导介质(如细胞色素 C)于细胞质中,激活 Caspase 相关蛋白执行细胞凋亡程序^[39]。Survivin 作为一种原癌基因,被广泛发现在多种肿瘤中异常活化,抑制 Caspase 相关基因的表达从而促进癌细胞的生长,并与 Bcl-2 存在潜在联系^[40,41]。Huang 等^[38]的研究发现洛伐他汀能够促进 p53 的活化,导致 Survivin 沉默使得 MCF-7 细胞凋亡率增加。这表明洛伐他汀可能是调控 p53-Survivin 轴从而影响线粒体依赖的凋亡途径,而红曲米提取物可能也是靶向该信号轴从而促进各种癌细胞的凋亡,需要进一步的实验论证。虽然上述证据都提示洛伐他汀可能是红曲米中诱导癌细胞凋亡的主要活性成分,但却并不是唯一的。Hong 等^[35]发现,甲酸钠干预可以显著性解除洛伐他汀对结肠癌细胞的促调作用。然而,红曲米提取物对结肠癌细胞的促调作用并没有被甲酸钠显著性逆转。这表明红曲米提取物中除主要抗癌活性成分洛伐他汀外,还有其他成分(可能是色素、多糖等组分)能够发挥促进癌细胞凋亡的功效。

红曲米诱导癌细胞凋亡的主要机制可能是通过以洛伐他汀为主的多种成分的联合作用于癌细胞,激活了以 p53-Survivin 轴为代表的响应信号。其调节了 Bcl-2 家族相关基因在蛋白水平上的表达,使线粒体膜

电位发生改变,释放凋亡酶激活因子激活 Caspase 家族相关基因,从而引起蛋白质降解使癌细胞发生凋亡。

2.2 阻滞细胞周期

细胞无限增殖是癌细胞的重要特征,而细胞周期运转的失控是其主要原因之一。癌细胞无法像正常细胞一样周期性的增殖和分化^[42],因此,通过阻滞细胞周期来抑制癌细胞的增殖是治疗肿瘤的重要途径之一。

大量研究表明,红曲米提取物具有抑制多种癌细胞增殖的能力。例如,Zheng 等^[43]的研究表明,红曲米中提取的赭红曲素能抑制人胃腺癌 BGC-823 细胞的增殖,抑制浓度(IC₅₀)为 12.57 μmol/L,在相同浓度下对正常胃上皮细胞 GES-1 无明显毒性;而对负荷 BGC-823 的裸鼠采用静脉注射赭红曲素也显著减少了实体瘤体积。Huang 等^[38]的研究表明,红曲米中的洛伐他汀也具有抑制癌细胞增殖的能力,用洛伐他汀处理 MCF-7 乳腺癌细胞后,癌细胞的增殖能力减弱,这种现象可能是由于 LKB1-AMPK 信号通路被激活所导致。LKB1 被认为是一种抑癌基因,其编码产物 LKB1 蛋白是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,它的表达与癌症的生长呈负相关,LKB1-AMPK 激酶通路在乳腺癌发生发展中通常处于失活状态^[44]。红曲米提取物中活性成分洛伐他汀则能够显著提高 LKB1 与 AMPK 的磷酸化水平,并在蛋白水平上提高下游 p53 与 p21 的表达,强化细胞 G1 期的监测^[45]。p21 和 p53 异常高表达能促使细胞周期被阻滞,洛伐他汀在 MCF-7 乳腺癌细胞中可能通过 LKB1-AMPK-p53-p21 信号级联,参与癌细胞周期调控,抑制细胞增殖。洛伐他汀还能抑制人肺癌细胞的增殖,在胡芑等^[46]的研究中,洛伐他汀通过抑制 mTOR 信号通路,浓度依赖性的激活了 AKT、mTOR 和 p70S6k 的磷酸化。除此之外,洛伐他汀还能通过靶向抑制 MCM2 的蛋白表达来减弱非小细胞肺癌细胞 NSCLC 的细胞增殖 p53-Survivin^[47]。MCM2 作为真核生物中调控细胞分裂的重要靶点,与 DNA 复制的启动密切相关。在 A549 和 GLC-82 细胞中 MCM2 的沉默会导致癌细胞 G1/S 期阻滞,而在视网膜母细胞中敲除 MCM2 可以抑制 Cyclin D1 和 CDK4 的蛋白表达,增加 p21 和 p53 的蛋白表达,充分说明 MCM2 的失活会引起了细胞周期阻滞^[47]。可以推断 MCM2 是洛伐他汀调控细胞周期的潜在靶点,但 MCM 家族基因的激活通常以磷酸化的方式实现^[48]。需要更多的证据证明洛伐他汀以及红曲米中的其他活性成分能够抑制 MCM2 的磷酸化水平。

红曲米的主要提取物可能是通过调控 LKB1-AMPK 或是 MCM2 信号,干预下游细胞周期相

关基因的蛋白表达,从而增强了细胞周期的检查,延缓DNA复制的启动,最终实现抑制癌细胞增殖的功效。

2.3 癌细胞的转移与侵袭

癌细胞的转移与侵袭是癌症致死的主要原因,癌细胞的转移是指癌细胞从原发性部位向远端器官扩散的过程,而癌细胞侵袭是癌细胞从原发性或继发性部位向邻近的宿主组织侵犯或占领的过程^[49]。

运用天然产物预防癌细胞的转移与侵袭对改善癌症患者的预后具有重要意义。根据流行的癌症干细胞(Cancer Stem Cell, CSC)假说,提出CSC参与了肿瘤迁移、侵袭和转移等的重要过程^[50]。已有研究表明,上皮-间充质转化(Epithelial-to-Mesenchymal Transition, EMT)参与了CSCs的生成^[51]。红曲米提取物中的洛伐他汀在前文中已经有大量证据表明其有较强的防癌潜力。Zheng等^[52]的研究发现,采用0.3 mmol/L洛伐他汀处理MDA-MB-231 CSCs后,控制EMT的关键因子Vimentin和Twist蛋白水平出现下降,癌细胞骨架也受到破坏,表明洛伐他汀可通过抑制EMT和影响细胞骨架从而抑制三阴性乳腺癌干细胞的转移。此外,有证据提示洛伐他汀能够逆转肿瘤细胞耐药性,增强化疗药物敏感性,从而抑制肿瘤细胞的转移侵袭。Chin等^[53]实验表明,洛伐他汀联合小剂量曲格列酮可有效抑制人间变性甲状腺癌细胞迁移。曲格列酮和洛

伐他汀联合治疗使E-cadherin表达升高,Vimentin表达降低,还能显著抑制表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)诱导的富半胱氨酸61(Cysteine-rich61, Cyr61)mRNA和蛋白的表达。此外,在曲格列酮和洛伐他汀共处理的细胞中,EGF诱导Cyr61表达的2个关键信号分子,cAMP应答元件(cAMP Response Element, CRE)和细胞外调节蛋白激酶的磷酸化水平降低。EGF是一种低分子多肽,其与EGF受体特异性结合后能促进细胞的DNA合成及有丝分裂^[54]。在癌细胞中EGF及其受体异常表达,而Cyr61作为其下游因子也同样发生伴随性高表达,但是洛伐他汀和曲格列酮联合使用能抑制EGF和Cyr61表达,并进一步抑制癌细胞的转移。在动物实验中,灌胃红曲米提取物[20 mg/(kg·day)]能使荷瘤小鼠继发性肿瘤减小,肺组织HE染色也提示处理组中癌细胞的肺部转移减少,表明红曲米提取物具有抑制小鼠肺癌细胞转移扩散的潜力,这可能是由于红曲米提取物能降低血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)mRNA和蛋白水平所导致^[55]。肿瘤的转移通常伴随着血管异常新生,从而为癌细胞的定植提供充足的养分^[56]。VEGF是一种引发血管与淋巴管生成的诱导因子,其信号转导涉及到细胞增殖,迁移和新血管的形成,在肿瘤生长过程中通常呈现高表达状态。

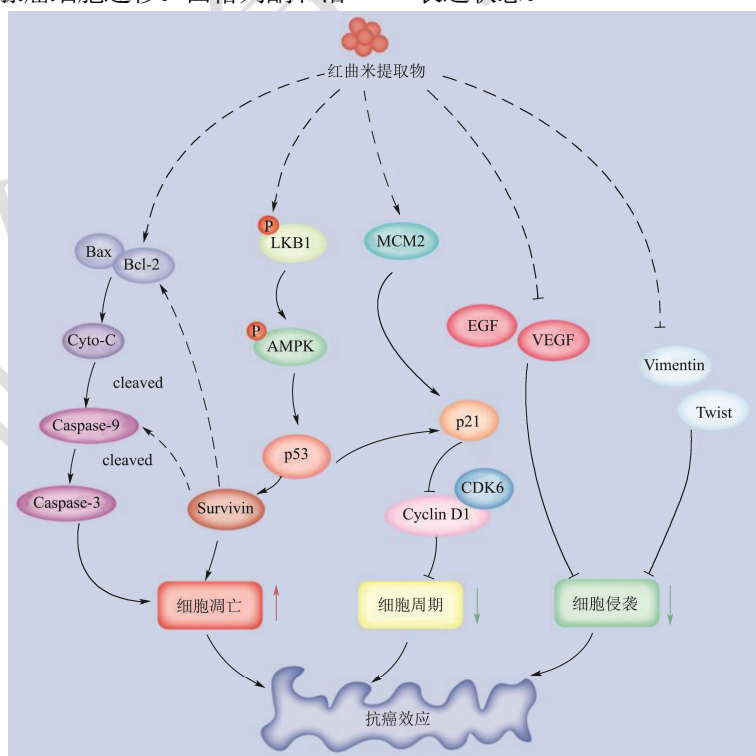


图2 红曲米提取物抗癌的分子机制

Fig.2 Anticancer molecular mechanism of red yeast rice extract

注: 实线为直接作用, 虚线有可能或猜测的机制, 箭头线为促进作用, 垂直线为抑制作用。

通过上述证据发现,红曲米提取物能够有效抑制癌细胞的转移与侵袭,洛伐他汀可能是其中的重要作用成分。并且洛伐他汀能够与化疗药物联用从而达到更好的抑癌效果,这为红曲米在肿瘤患者治疗中的应用提供了潜在的指导方向。然而,在癌细胞转移与侵袭中对红曲米提取物及洛伐他汀的研究主要集中表征方面,更进一步的探索红曲米活性成分在对抗肿瘤转移与侵袭中依赖的分子机制有助于提高红曲米的经济利用价值。

3 总结与展望

红曲米是一种有益于人体健康的传统保健食品。其含有如多糖、麦角甾醇、 γ -氨基丁酸、不饱和脂肪酸和洛伐他汀等生物活性物质。红曲米不仅有降血压、降血脂、抗炎的功效,还具有较强的抗癌潜力。越来越多的研究表明,红曲米具有良好的抗肿瘤效果,其提取物对腺癌、鳞癌和未分化癌都有明显的抑制作用。大量研究表明,在红曲米中内脂型洛伐他汀发挥了主要的抗癌功效,能直接对癌细胞的生长起抑制作用,低剂量的洛伐他汀对癌细胞也有明显的杀伤作用,对正常细胞没有明显的损伤。洛伐他汀主要通过干预凋亡基因促使癌细胞发生凋亡,通过阻滞细胞周期相关蛋白抑制癌细胞增殖,也能通过抑制癌细胞的 EMT、CSC 特性以及血管生成,抑制其迁移与侵袭。功能性食品与药物联用是现在研究的一个热点,红曲米中的活性成分洛伐他汀也能与多种药物联用对治疗癌症具有协同作用,既能减少药物和洛伐他汀的使用剂量,还能增强对癌细胞的损伤和凋亡作用,抑制生长、增殖和迁移能力。运用红曲米及其提取物辅助治疗肿瘤是一种潜在的治疗方法。目前,对于红曲米及其主要活性成分抗肿瘤的研究主要停留在细胞和动物试验阶段,依然缺乏临床试验,无法直接体现红曲米及其主要成分在辅助治疗肿瘤中发挥的效果。未来,对涉及其作用机制、有效剂量与其他抗肿瘤药物联合应用的进一步研究将扩大红曲米的综合利用价值。

参考文献

- [1] McGuire S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015 [J]. Advances in Nutrition, 2016, 7(2): 418-419.
- [2] Zaimy M A, Saffarzadeh N, Mohammadi A, et al. New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles [J]. Cancer Gene Therapy, 2017, 24(6): 233-243.
- [3] Tiffon C. The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3425-3444.
- [4] Fukami H, Higa Y, Hisano T, et al. A review of red yeast rice, a traditional fermented food in japan and East Asia: Its characteristic ingredients and application in the maintenance and improvement of health in lipid metabolism and the circulatory system [J]. Molecules, 2021, 26(6): 1619-1629.
- [5] Lee Y T, Tan Y J, Oon C E. Molecular targeted therapy: treating cancer with specificity [J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 834: 188-196.
- [6] 周容,王奕芳,李良,等.红曲在酿酒行业中的应用进展[J].酿酒,2018,45(5):23-28.
- [7] 沈珺珺,曾柏全,王卫,等.红曲米的代谢功能及其应用研究进展[J].食品与机械,2014,5:294-298.
- [8] Mohd Nazri M, Samat F D, Kavanagh P V, et al. Nature's cholesterol-lowering drug: Isolation and structure elucidation of lovastatin from red yeast rice-containing dietary supplements [J]. Journal of Chemical Education, 2012, 89(1): 138-140.
- [9] Xie L, Zhu G, Shang J, et al. An overview on the biological activity and anti-cancer mechanism of lovastatin [J]. Cellular Signalling, 2021, 87: 110122-110131.
- [10] 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.
- [11] 屈炯.红曲色素组分分离及其功能的初步研究[D].武汉:华中农业大学,2008.
- [12] Jeun J, Jung H, Kim J H, et al. Effect of the monascus pigment threonine derivative on regulation of the cholesterol level in mice [J]. Food Chemistry, 2008, 107(3): 1078-1085.
- [13] 成晓霞,陈泽雄.红曲抗肿瘤活性研究进展[J].中国现代中药,2011,13(3):43-45.
- [14] Tan H, Xing Z, Chen G, et al. Evaluating antitumor and antioxidant activities of yellow *Monascus* pigments from *Monascus ruber* fermentation [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3242-3254.
- [15] 玛合沙提·努尔江,包天雨,张添琪,等.红曲色素的生物活性及其作用机制研究进展[J].食品与发酵工业,2023,6:347-356.
- [16] 田军,李兆兰,沈晓云,等.红曲多糖的化学结构分析[J].南京中医药大学学报,1998,14(4):217-218.
- [17] 张建峰,吕友权,陈光,等.红曲多糖的免疫活性研究[J].食品科学,2008,2:391-393.
- [18] 丁红梅.红曲多糖抑瘤作用初步研究[J].菌物研究,2007, 5(3):171-173.
- [19] Wang N, Jia G, Wang C, et al. Structural characterisation and

- immunomodulatory activity of exopolysaccharides from liquid fermentation of *Monascus purpureus* (Hong Qu) [J]. Food Hydrocolloids, 2020, 103: 105636-105647.
- [20] Myers J F M, Nutt D J, Lingford-Hughes A R. γ -aminobutyric acid as a metabolite: Interpreting magnetic resonance spectroscopy experiments [J]. Journal of Psychopharmacology, 2016, 30(5): 422-427.
- [21] Hong K B, Park Y, Suh H J. Sleep-promoting effects of the GABA/5-HTP mixture in vertebrate models [J]. Behav Brain Res, 2016, 310: 36-41.
- [22] 李科,俞兰秀,刘小雨,等. γ -氨基丁酸改善睡眠作用机制的研究进展[J].食品工业科技,2019,40(14):353-358.
- [23] 谢芳,杨承剑,唐艳,等.含 γ -氨基丁酸水牛酸奶对 SHR 大鼠血压、血脂及小鼠醉酒的影响[J].中国酿造,2015,34(9):97-100.
- [24] 蒋彤,徐慧,贾丽娜. γ -氨基丁酸的生理功能及其在食品中的应用研究进展[J].粮食与油脂,2020,33(4):23-25.
- [25] Wen Q, Cao X, Chen Z, et al. An overview of *Monascus* fermentation processes for monacolin K production [J]. Open Chemistry, 2020, 18(1): 10-21.
- [26] Zhang Y, Chen Z, Wen Q, et al. An overview on the biosynthesis and metabolic regulation of monacolin K/lovastatin [J]. Food & Function, 2020, 11(7): 5738-5748.
- [27] Cicero A F G, Fogacci F, Zamboni A. Red yeast rice for hypercholesterolemia: JACC focus seminar [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2021, 77(5): 620-628.
- [28] Choi H W, Shin P G, Lee J H, et al. Anti-inflammatory effect of lovastatin is mediated via the modulation of NF- κ B and inhibition of HDAC1 and the PI3K/Akt/mTOR pathway in RAW264.7 macrophages [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 41(2): 1103-1109.
- [29] Abdanipour A, Deheshjo F, Sohrabi D, et al. Neuroprotective effect of lovastatin through down-regulation of pro-apoptotic Mst1 gene expression in rat model pilocarpine epilepsy [J]. Neurological Research, 2018, 40(10): 874-882.
- [30] 王天莹,姜瑶,褚慧,等.洛伐他汀肿瘤治疗的研究进展[J].中国药理学杂志,2019,17(6):260-265.
- [31] Wang T, Jiang Y, Chu H, et al. Doxorubicin and lovastatin co-delivery liposomes for synergistic therapy of liver cancer [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019, 52: 452-459.
- [32] Zhang K L, Zhu W W, Wang S H, et al. Organ-specific cholesterol metabolic aberration fuels liver metastasis of colorectal cancer [J]. Theranostics, 2021, 11(13): 6560-6572.
- [33] Wei N, Mi M T, Zhou Y. Influences of lovastatin on membrane ion flow and intracellular signaling in breast cancer cells [J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2007, 12(1): 1-15.
- [34] Kaczanowski S. Apoptosis: its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging [J]. Physical Biology, 2016, 13(3): 31001-31016.
- [35] Hong M, Y Seeram N P, Zhang Y, et al. Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells [J]. Nutr Biochem, 2008, 19(7): 448-458.
- [36] Rezaei M, Zeidooni L, Hashemitabar M, et al. Gamma-tocopherol enhances apoptotic effects of lovastatin in human colorectal carcinoma cell line (HT29) [J]. Nutr Cancer, 2014, 66(8): 1386-1479.
- [37] Ma Z J, Lu L, Yang J J, et al. Lariciresinol induces apoptosis in HepG2 cells via mitochondrial-mediated apoptosis pathway [J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 821: 1-10.
- [38] Huang S W, Chyuan I T, Shiue C, et al. Lovastatin-mediated MCF-7 cancer cell death involves LKB1-AMPK-p38MAPK-p53-survivin signalling cascade [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(2): 1822-1836.
- [39] Evan G I, Vousden K H. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer [J]. Nature, 2001, 411(6835): 342-348.
- [40] Ku J H, Seo S Y, Kwak C, et al. The role of survivin and Bcl-2 in zinc-induced apoptosis in prostate cancer cells [C]// Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier, 2012, 30(5): 562-568.
- [41] Cheung C H A, Chang Y C, Lin T Y, et al. Anti-apoptotic proteins in the autophagic world: an update on functions of XIAP, Survivin and Bruce [J]. Journal of Biomedical Science, 2020, 27(1): 1-10.
- [42] Phan T G, Croucher P I. The dormant cancer cell life cycle [J]. Nature Reviews Cancer, 2020, 20(7): 398-411.
- [43] Zheng Y, Xin Y, Shi X, et al. Anti-cancer effect of rubropunctatin against human gastric carcinoma cells BGC-823 [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2010, 88(5): 1169-1177.
- [44] Li N, Wang Y, Neri S, et al. Tankyrase disrupts metabolic homeostasis and promotes tumorigenesis by inhibiting LKB1-AMPK signaling [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 1-14.
- [45] El-Deiry W S. p21 (WAF1) mediates cell-cycle inhibition, relevant to cancer suppression and therapy [J]. Cancer Research, 2016, 76(18): 5189-5191.

- [46] 胡芑,郑艺,赵于飞,等.洛伐他汀通过 TAZ 抑制人肺癌细胞增殖[J].山西医科大学学报,2021,52(4):391-397.
- [47] Zhang X, Teng Y, Yang F, et al. MCM2 is a therapeutic target of lovastatin in human non-small cell lung carcinomas [J]. *Oncology Reports*, 2015, 33(5): 2599-2605.
- [48] Ishimi Y. Regulation of MCM2-7 function [J]. *Genes & Genetic Systems*, 2018, 93(4): 125-133.
- [49] Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited [J]. *Nature Medicine*, 2017, 23(10): 1124-1134.
- [50] Nassar D, Blanpain C. Cancer stem cells: basic concepts and therapeutic implications [J]. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2016, 11: 47-76.
- [51] Mani S A, Guo W, Liao M J, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-715.
- [52] Zheng C, Yan S, Lu L, et al. Lovastatin inhibits EMT and metastasis of triple-negative breast cancer stem cells through dysregulation of cytoskeleton-associated proteins [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 1-12.
- [53] Chin I H, Hsu S P, Zhong W B, et al. Correction: Combined treatment with troglitazone and lovastatin inhibited epidermal growth factor-induced migration through the downregulation of cysteine-rich protein 61 in human anaplastic thyroid cancer cells [J]. *Plos One*, 2017, 12(5): 1-17.
- [54] Runnim C, Rungrotmongkol T, Kungwan N, et al. Protein-protein interactions between SWCNT/chitosan/EGF and EGF receptor: A model of drug delivery system [J]. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2016, 34(9): 1919-1929.
- [55] Ho B Y, Pan T M. The *Monascus* metabolite monacolin K reduces tumor progression and metastasis of Lewis lung carcinoma cells [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2009, 57(18): 8258-8265.
- [56] Li M, Dai N, Wang D, et al. Distinct APE1 activities affect the regulation of VEGF transcription under hypoxic conditions [J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2019, 17: 324-332.