

中药红曲的药理作用研究进展

邢旺兴^{1,2}, 张梅², 方琅², 邹晓华², 郑筱祥¹ (1. 浙江大学生物医学工程与仪器科学学院, 浙江 杭州 310027; 2. 中国人民解放军第117医院药剂科, 浙江 杭州 310013)

摘要 目的: 介绍国内外对中药红曲研究的最新动态。方法: 查阅国内外相关文献, 进行归纳分析。结果: 中药红曲除具有降血脂作用外, 还具有降血压、降血糖、抗肿瘤、抗疲劳、预防骨质疏松、增强免疫力等广泛的药理作用。结论: 中药红曲作用广泛, 值得进一步研究开发。

关键词 红曲; 红曲霉; 药理作用

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)01-0001-03

红曲在中国的应用源远流长, 是我国先人巧夺天工的伟大发明, 是祖国宝贵的科学文化遗产, 自古至今就是一个具有药用和食用价值的典型代表。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^[1,2]。红曲的传统制法主要有自然发酵法和曲母法; 历代诸家对红曲的功效看法一致。自日本于1979年在土曲霉和红色红曲霉的发酵产物中筛选出强效降血脂成分酸式洛伐他汀(monacolin K)^[3]并被美国开发为治疗高胆固醇血症的降血脂新药之后, 红曲的保健疗效和治疗功能正引起国内外学者的极大关注, monacolin K及其类似物是体内胆固醇合成酶HMG-CoA还原酶的专一性抑制剂, 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胆固醇和升高高密度脂蛋白胆固醇的作用。进一步研究发现红曲中除含有monacolin类化合物外, 还含有麦角甾醇、生物黄酮、皂苷、膳食纤维、氨基多糖等丰富的生理活性物质^[4], 具有降血脂、降血压、降血糖、抗肿瘤、抗疲劳、增强免疫力等广泛的药理作用, 本文对中药红曲除降血脂以外的药理作用研究进展作一概述。

1 降血压作用

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的降血压作用在以前的研究中早有报道, 1986年Tsuji等报道了长期服用用*M. pilosus* IFO4520生产的红曲可减少先天性高血压老鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)血压的升高。1987年, Kohamat等自红曲中分离出GABA及乙酰胆碱, 由此认为红曲中所含的降血压有效成分为GABA或某种缩氨基

酸。1992年, 日本国立健康食品研究所的Keisuke等在进行饲料添加“红曲培养物”的动物试验中, 发现添加0.2%~0.3%红曲培养物的饲料, 可使SHR血压由超过26.26kPa下降至24.0kPa以下, 其有效成分与降低胆固醇的成分不同, 为GABA及glucosamine(或红曲菌的其它细胞壁成分)。1995年Inoue等研究表明, 每日摄入一定量的用*M. pilosus* IFO4520生产的红曲作为一种用于保护健康食品有治疗高血压的作用, 从*M. pilosus* IFO4520和*M. anka* IFO6540的发酵产物中分离得到一分子量<3000的茶色组分^[5]。日本的“八重垣”公司已申请了调节血压“特”字食品, 主要原料就是红曲提取物。在高血压维持期, 黄曲、红曲均有明显降血压作用。尤以红曲为强, 不但有很强的抑制作用, 还能使血压下降。焦柏忠(中国专利99113192)^[4]发明了含菊花、红曲各25~2500份, 决明子25~10000份、山楂30~15000份的菊龙饮, 是防治心脑血管疾病的降压减肥饮品, 具有疗效好、无毒副作用、服用方便、价格低廉的优点。

2 降血糖作用

山内等^[4]在进行红曲菌培养物降低动物血清胆固醇试验的同时, 发现所有试验兔子服用后0.5h内血糖降低23%~33%, 而在1h后血糖仍比对照组下降19%~29%, 其机制有待进一步研究。经中国医学科学院阜外医院、北京医院、北京中医药大学北京东直门医院、哈尔滨医科大学临床药理基地等单位用药8周324例临床疗效观察证明: 血脂康具有疗效确切的降脂作用同时, 对于非胰岛素依赖性糖尿病患者也有肯定的疗效^[6]。

3 预防冠心病

由中国医学科学院阜外心血管病医院等66家

作者简介: 邢旺兴(1966-), 男, 博士后, 副主任药师, Tel: (0571) 87348914; E-mail: xwx117@sina.com.

医疗机构共同承担了国家九五攻关课题“血脂康调整血脂对冠心病二级预防的研究(China coronary secondary prevention study, CCSPS)”,入选样本4 870例,平均随访时间4年,最长7年零2个月,结果表明,与对照组相比,血脂康组使冠心病患者再次发生心肌梗死的相对危险降低60.8%;发生冠心病死亡的相对危险降低31.0%;因各种原因导致的总死亡相对危险降低32.9%,使需要进行经皮冠脉腔介入治疗和冠脉旁路移植术的患者减少33.3%,取得了理想的效果^[7]。

4 治疗脂肪肝

刘娅等^[8]对276例经B超诊断的脂肪肝患者(28例经肝穿刺活检和22例经肝组织病理检查证实),给予血脂康0.6g, bid,治疗半年。结果肝功能指标与治疗前相比明显下降($P < 0.01$),其中129例B超图像基本恢复正常(13例同时经肝穿刺活检证实)。无明显的不良反应发生,提示红曲作为有效治疗脂肪肝的药物,值得推广。

5 治疗局部软组织炎痛

顾家富^[4](中国专利98101780)一种治疗局部软组织炎痛的纯中草药制剂炎痛平膏及其制备方法。主要成分是紫草、白芷、红曲、杜仲等多种中草药。具有软坚散结,通经活络,消肿止痛及杀菌抗病毒的作用。用于治疗肌肉注射引起的局部感染、硬结、急性慢性乳腺炎、腮腺炎、软组织创伤后肿痛瘀血,用药1~5次,有效率95%、治愈率90%,对腱鞘囊肿、肱骨外上髁炎、刺上韧带炎、滑囊炎和各种局部痛疼也有较好的疗效。

6 治疗或预防骨质疏松症

麦角甾醇是维生素D的前体,受紫外线照射后即转化成维生素D,对防治婴幼儿佝偻病、促进孕妇和老年人钙磷的吸收有明显的生理作用。叶文才^[4](中国专利00112033)发明了红曲及其提取物预防或治疗病理性或生理性的骨质细胞减少或不足及骨密度降低,并促进和恢复骨质细胞生长的作用,可用于制备治疗或预防骨质疏松症及促进儿童骨骼生长的药品或保健食品。杨孟君^[4]以纳米精制壮骨酒清膏120~300份,纳米红曲50~120份等为原料(中国专利01102635),采用微波萃取、减压浓缩、超音速射流技术喷雾干燥等步骤制成了一种纳米壮骨制剂药物,该药物生物利用度高,治疗效果显著。以纳米木瓜35~60份、纳米红曲120~300份等为原料(中国专利01102511)制备成一种纳米舒筋活

络制剂药物。以纳米红曲、纳米乌梢蛇、纳米草乌、纳米人参等为原料(中国专利01102148)制备成一种纳米风湿关节制剂药物。以纳米当归、纳米羌活、纳米红曲等为原料(中国专利01102168)制备成一种纳米国公制剂药物。以纳米大黄400~900份,纳米红曲30~60份等为原料(中国专利01102582)制备成一种纳米大黄化瘀制剂药物。

7 抗肿瘤作用

Maltese等发现红曲霉的发酵产物具有抑制肿瘤生长的直接作用。红曲橙色素 momascorubin 及 rubropunctatin 具有活泼的羟基,容易与氨基起作用,因此可以治疗胺血症,且可以防治癌症。CCSPS首次显示血脂康能够降低肿瘤死亡危险,与安慰剂组相比,肿瘤发生及因肿瘤死亡的危险性分别降低36%和55%。美国加州大学 David Geffen 医药学院的研究人员发现,不仅洛伐他汀及血脂康对结肠癌的原位癌及转移癌细胞有抑制作用,血脂康中去除洛伐他汀后的产物对结肠癌的原位癌及转移癌细胞也有良好的抑制作用,说明血脂康中除洛伐他汀外有其他抑制肿瘤细胞的有益成分^[4];韩国大学的教授发现红曲提取物能诱导肿瘤细胞凋亡。

8 抗疲劳作用

红曲具有抗氧化作用最早是于1999年 Aniyat 等^[9]提出,并指出主要的抗氧化物质为 dimerumic acid,其为天然的 siderphore,与 Fe^{3+} 有高度的亲和力,发挥抗氧化的功效。在低浓度时具有较佳的清除 α, α -diphenyl- β -picrylhydrazyl (DDPH) 自由基的能力,并减低活性氧(reactive oxygen species, ROS),如超氧阴离子自由基(superoxide anion radical, $\cdot O_2^-$)、过氧化氢(hydrogen peroxide)、氢氧自由基(hydroxyl radical, $\cdot OH$)及脂质过氧化自由基(lipid peroxy radical),故红曲的抗氧化功效逐渐受到重视。台湾的王志杰等^[10]利用小鼠游泳耐力试验发现红曲组比对照组有较长的游泳时间及较高的血糖浓度,较低的血乳糖、血尿素氮及血红蛋白水平,提示红曲可延长小鼠的游泳时间,有效延缓血液中葡萄糖的降低及血液中乳酸及尿素氮浓度的增加,可以减缓运动后所造成脂质过氧化的情形并对于耐久性之运动具有改善生理功能之作用。

9 抑菌作用

红曲能防止杂菌污染而避免肉和鱼类腐败,这方面我国的《饮膳正要》、《天工开物》等历代文献就有记载^[2]。但在防腐这一点上,红曲并不能完全替

代硝酸盐。据《天工开物》记载：“世间鱼肉最朽腐物，而此物薄施涂抹，能固其于炎暑之中，经历旬月，蛆蝇不敢近，色味不离初，盖奇药也”。1977年，科学工作者 Wong HC 和 Bau YS, 首次发现 *M. purpureus* 培养物有抗菌活性，近来文献中又报道了其抗菌活性是由梦那玉红 (monascopubrin), 潘红胺 (rubropunctamine) 二种色素产生的，对芽孢杆菌属 (*Bacillus*)、链球菌属 (*Streptococcus*)、假单孢菌属 (*Pseudomonas*) 等有抑菌活性，红曲不抑制大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei*) 等菌^[2]。另外，有机酸主要是乳酸 (占 88.6%)，还有琥珀酸少量草酸等也有抑菌作用，这一发现与《天工开物》中的记载恰好吻合。

10 其它

此外红曲还可以预防和治疗胆结石、前列腺肥大、慢性肠炎、痢疾等^[4]。

11 食品功用

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^[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；食醋中混入红曲霉菌发酵液中作为高血脂病人的食疗用品。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，另外，红曲也可作头发染料^[4]。

12 安全性

小鼠口服急性实验结果表明，大剂量口服连续 14d 未发现中毒症状及死亡。LD₅₀ 大于 21 500 mg/kg BW^[2]。北京医科大学药学院李长龄等^[7]通过对动物模型进行的相当于临床用药量 500 倍的急性毒性试验，和相当于临床用药量 30、60 倍的长期毒性试验，证明血脂康几乎没有毒副作用。1979 年 Hin-Chung Wang 等人从红曲中分离出一种对革兰阳性菌具有抗性作用的化合物 monascidin A (红曲杀菌物 A)，并于 1995 年由 Blanc 等证明 monascidin A 就是 citrinin (桔霉素)。citrinin 是一个有肾毒性的真菌毒素，也被称为肾毒素 (nephrotoxin)，同时有致畸性，导致国际上对红曲产品安全性产生怀疑。美国

FDA 对红曲色素的安全性评价中特别要求对 citrinin 进行评价。日本厚生省于 1999 年规定了红曲中的 citrinin 限制剂量为 0.2 μg/g (200ppb)，这一剂量是当时能够检出的最低剂量。德国的研究机构发现洛伐他汀 (lovastatin)、辛伐他汀 (simvastatin) 和 pravastatin 等他汀类降脂药物都有存在 citrinin 的可能^[4]。鉴于红曲和其他微生物来源的他汀类降脂药物中存在 citrinin 的可能，建议应在红曲和其他微生物来源的降脂药物中尽快建立严格的 citrinin 控制标准，保障这类降脂药物的用药安全。

上述研究表明，红曲除了对高脂血症有确切的疗效外，还可以治疗高血压病、糖尿病、动脉粥样硬化引起的冠心病、脂肪肝、局部软组织炎痛、治疗或预防骨质疏松症及抗肿瘤、抗疲劳等。然而目前我们对红曲的研究还不足以充分解释其独到的综合临床疗效，也正是这一点，吸引着我们更加投入地致力于红曲研究工作。以上，仅就红曲和红曲菌的历史和最新研究动向，结合我们自己的工作做了介绍。我们相信，红曲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贡献。

参考文献：

- [1] 邢旺兴, 宓鹤鸣, 贺祥, 等. 红曲考证[J]. 中药材, 2000, 23(3): 175.
- [2] 邢旺兴. 中药红曲的生药学及其基原真菌的分类学研究[D]. 上海: 第二军医大学, 1999: 4.
- [3] Endo A. Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase[J]. J Antibiot, 1980, 33(3): 334.
- [4] 邢旺兴, 郑筱祥, 陈士景. 红曲的传统与现代研究[A]. 见: 周立平, Blanc PJ, 孙佰申, 等. 2004 东方红曲国际学术研讨会论文集[C]. 浙江工业大学, 2004: 287.
- [5] Tsuji K, Ichikawa T, Tanabe N, et al. Antihypertensive activities of *beni-koji* extracts and in spontaneously hypertensive rats[J]. Jpn J Nutr, 1992, 50: 285.
- [6] 孙美珍, 田林华, 迟家敏. 血脂康对 II 型糖尿病糖、脂代谢的影响[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(6): 374.
- [7] 叶平. 血脂康调整血脂——对冠心病二级预防研究 (CCSPS) 的启示[J]. 中华医学信息导报, 2004, 19(21): 14.
- [8] 刘娅, 赵经川, 刘虹. 血脂康治疗 276 例脂肪肝 B 超声像图变化[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(8): 554.
- [9] Aniy Y, Yokomakura T, Yonamine M, et al. Screening of antioxidant action of various molds and protection of *Monascus anka* against experimentally induced liver injury of rats[J]. Gen Pharmacol, 1999, 32(2): 225.
- [10] 王志杰, 许纯真, 李俊霖. 红曲对耐久性运动之抗疲劳及运动引起脂质过氧化影响之研究[A]. 见: 周立平, Blanc PJ, 孙佰申, 等. 2004 东方红曲国际学术研讨会论文集[C]. 浙江工业大学, 2004: 239.

收稿日期: 2005-06-17