DOI:10.12441/spyswjs.20240429002 [文章编号] 1673-1689(2024)11-0011-12

红曲霉菌降血脂功能活性及应用研究进展

阿卜力米提·阿尔祖古丽[1] 王海蛟[1] 王聪聪[1] 孙 晴[1] 董慧君[1]
张 婵[1,2*] 王 蓓[1,2] 王成涛[1,2]

(1. 北京工商大学食品与健康学院,北京 100048; 2. 北京市食品添加剂工程技术研究中心,北京 100048)

摘要:近年来心脑血管疾病发病率显著上升,已经成为全球公共卫生的重大挑战,严重威胁了人类健康。红曲霉菌(*Monascus*)能够通过代谢过程产生他汀类、红曲色素、γ-氨基丁酸等多种生物活性成分,这些成分可以降低血脂、血压、血糖,同时也可预防或治疗肿瘤、炎症、骨质疏松等疾病。因此,红曲霉菌在医疗、食品增补剂、酿造食品、生物催化等多个领域得到广泛应用,且基于红曲霉菌研发的降脂制剂正逐渐成为人们的新选择。作者对红曲霉菌及其代谢产物的降血脂作用以及用红曲霉菌制作的降血脂补充剂的应用现状进行了综述,为红曲霉菌相关功能性食品的研发和应用提供参考。

关键词:红曲霉菌;Monacolin K;红曲色素;降血脂;制剂

Research Progress in the Blood Lipid-Lowering Activity and Application Status of *Monascus*

ABLIMIT Arzugul[1] *WANG Haijiao*[1] *WANG Congcong*[1] *SUN Qing*[1] *DONG Huijun*[1]
ZHANG Chan[1,2*] *WANG Bei*[1,2] *WANG Chengtao*[1,2]

(1. School of Food and Health, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China; 2. Beijing Engineering and Technology Research Center of Food Additives, Beijing 100048, China)

Abstract: Cardiovascular and cerebrovascular diseases with increasing incidence rates in recent decades have become a great challenge to public health on a global scale, posing a threat to human health. *Monascus* can produce various bioactive components such as statins, *Monascus* pigment, and γ-aminobutyric acid through metabolic processes. These components can help decrease the levels of blood lipid, blood pressure, and blood glucose while preventing and treating diseases such as tumors, inflammation, and osteoporosis. Therefore, *Monascus* has been widely used in multiple fields such as medical treatment, food supplements, brewing foods, and biocatalysis. Especially, blood lipid-lowering preparations based on *Monascus* are gradually becoming a new choice for people's health management. The author provides an overview of the blood lipid-lowering effects of *Monascus* and its metabolites, as well as the current application status of blood lipid-lowering supplements produced from *Monascus*, providing reference for the research and application of functional foods related to *Monascus*.

Keywords: *Monascus*; Monacolin K; *Monascus* pigment; lowering blood lipid; preparation

当前,我国心血管疾病的防治工作正面临重大挑战。根据《中国心血管健康与疾病报告2022》中的数据,我国心血管疾病患者数量约3.3亿,占总人口的23.3%。近年来,我国心血管疾病患者数量持

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32172185,32072345)。
通信作者:张婵(1984—),女,博士,教授,博士研究生导师,主要从事食品生物技术研究。E-mail: zhangchan@th.btbu.edu.cn
收稿日期:2024-04-29 **修回日期:**2024-05-20

续上升，其中高脂血症是诱发多种心血管疾病的重要因素。据统计，在我国18岁及以上居民中，高脂血症的总体患病率高达35.6%。高脂血症是一种全身性代谢疾病，其特征是血液中的脂质含量异常偏高，表现为血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的浓度偏高或高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）的浓度偏低[1-3]。高脂血症会导致一些严重的心血管疾病，如冠心病和动脉粥样硬化等，这些疾病导致每年全球有数百万人死亡。尽管高脂血症的治疗已经取得了相当大的进展，但其相关并发症的发病率和风险仍未降低，因此，预防和治疗高脂血症极其重要。目前，高脂血症主要通过化学药物进行治疗，但长期使用化学药物可能引起一些潜在副作用[4-5]。

研究表明，一些药食两用的微生物代谢产生的天然活性成分在治疗高脂血症和预防心血管疾病方面具有独特优势。红曲霉菌是一种药食两用的丝状真菌，能产生有益的次级代谢产物，如表1所示。常见的红曲霉菌株有4类，分别是安卡红曲霉（*Monascus anka*，*M. anka*），其颜色鲜明；丛毛红曲霉（*Monascus pilosus*，*M. pilosus*），其以独特的菌丝形态著称；紫色红曲霉（*Monascus purpureus*，*M. purpureus*），其耐高温、稳定性强；红色红曲霉（*Monascus ruber*，*M. ruber*）[11]。红曲霉菌代谢产物可降血脂、降血压、抗氧化、降血糖、预防和治疗骨质疏松等[12-17]，广泛应用于食品发酵、食品防腐、食品添加剂和中药等领域[18]（见图1）。作者主要总结了红曲霉菌及其代谢产物降血脂作用的研究进展以及用红曲霉菌制作的降血脂补充剂的应用现状。通过强调红曲霉菌及其代谢产物的降血脂特性，阐明其在血脂管理方面的有益作用，为进一步开发具有降血脂潜力的功能性食品提供参考。

1 红曲霉菌次级代谢产物的降血脂作用

1.1 MK的降血脂作用

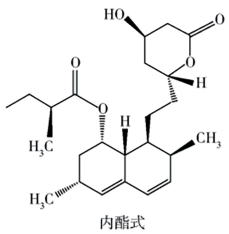
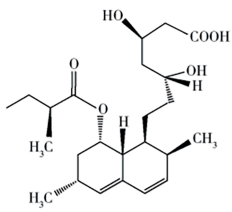
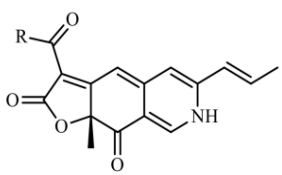
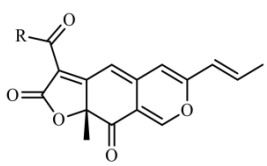
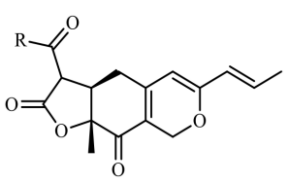
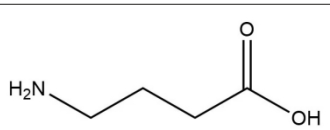
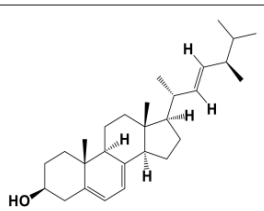
在红曲霉菌丰富的代谢产物中，MK占据着重要的地位，这一关键化合物最初于1979年由日本著名学者在深入探索红曲霉菌发酵过程时发现并命名[19]。MK为白色结晶形态，物理性质独特，不溶于水、汽油和正己烷等溶剂，但能够溶解于一系列有机溶剂（如乙醇、氯仿、丙酮和乙酸乙酯等），具有显著的降血脂作用。MK在化学结构上与3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A，HMG-CoA）有相似性，这一特性使得MK能够作为HMG-CoA还原酶的竞争性抑制剂发挥作用。通过结合并抑制HMG-CoA还原酶活性，MK有效减少了胆固醇等内源性脂质的合成和外源性脂质的吸收。同时，它还能够促进脂质的转运与排泄过程，从而降低血脂水平[20-21]（见图2）。Zou等[22]研究了含MK的*M. purpureus*对小鼠非酒精性脂肪性肝病的影响，发现5.1 g/kg的红曲霉菌能够降低小鼠体质量和食物摄入量，并降低血液及肝脏中TC和TG水平。赵建美等[23]让高脂血症患者以中药红曲代茶饮用3个月后，发现中药红曲中的MK可降低高脂血症患者的TC、TG、LDL-C水平，升高HDL-C水平，因此，中药红曲在调节高脂血症伴随肝功能异常患者的血脂水平方面有显著功效。Ma等[24]也证明了这一研究结果，用*M. purpureus*发酵而成的质量分数为0.1%和0.3%的红曲米（含质量分数0.88% MK）作为膳食，降低了血液中的TC水平。利用小鼠模型进行的研究表明，长期服用*M. purpureus*发酵而成的红曲米，其中的MK可降低循环胰岛素水平、肥胖相关炎症标志物和肝脏脂肪沉积，从而减缓非酒精性脂肪性肝病向非酒精性脂肪性肝炎转移[25]。Porto等[26]测试了*M. purpureus*代谢产生的MK对非酒精性脂肪性肝病和轻度高胆固醇血症患者的血脂和血浆氧化应激标志物的影响，结果表明，使用10 mg/d的MK持续26周显著改善了这些患者的血脂水平、胰岛素敏感性和生化脂肪变性。赵翠珠[27]的研究表明，含有MK的*M. purpureus*对高脂、高果糖和高胆固醇饲料诱导的金黄地鼠非酒精性脂肪肝有治疗效果，经过连续4周给药后，*M. purpureus*能够影响肝脏中脂质代谢物变化，主要是通过增加脂肪酸氧化、减少脂肪酸合成以及促进胆固醇代谢等途径发挥作用。

1.2 红曲色素的降血脂作用

红曲色素是红曲霉菌产生的另一种次生代谢产物，具有一个高氧吡诺醌双环核心和一个季碳中心[28-29]。红曲色素是由红、橙、黄3类色素组成的聚酮类化合物，具有化学稳定性高、在水和乙醇中溶解度好、安全性高等优点，因而得到了

表1　红曲霉菌主要次级代谢产物

Table 1　Main secondary metabolites of *Monascus*

产物名称	分子式	结构式	主要功能	菌种	参考文献
Monacolin K（MK）	$C_{24}H_{36}O_5$	 内酯式  酸式	抗肿瘤、降血脂、降血压、抑菌、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗痴呆、保护大鼠脑神经	紫色红曲霉（*M. purpureus*）	［6］
红曲色素	（红） $C_{21}H_{26}NO_4$ $C_{23}H_{27}NO_4$	 $R=C_5H_{11}$ $R=C_7H_{15}$	降血脂、降血压、抗肿瘤、抑菌、抗炎、抗氧化、抗阿尔茨海默病、减轻肝脏损伤、抗动脉粥样硬化、刺激脂肪酸氧化	红色红曲霉（*M. ruber*） 紫色红曲霉（*M. purpureus*）	［7-8］
	（橙） $C_{21}H_{22}O_5$ $C_{23}H_{26}O_5$	 $R=C_5H_{11}$ $R=C_7H_{15}$			
	（黄） $C_{21}H_{26}O_5$ $C_{23}H_{30}O_5$	 $R=C_5H_{11}$ $R=C_7H_{15}$			
γ-氨基丁酸	$C_4H_9NO_2$		抗肿瘤、降血糖、降血压、抗疲劳、保护中枢神经元	紫色红曲霉（*M. purpureus*）	［9］
麦角甾醇	$C_{28}H_{44}O$		抗肿瘤、降血脂、抗炎、抗氧化、预防骨质疏松	紫色红曲霉（*M. purpureus*）	［10］

广泛关注[30]。红曲色素在亚洲国家，特别是在中国、印度尼西亚、菲律宾、日本和泰国，被广泛用作天然食用色素。红曲色素通常在烹饪或制作肉、鱼、香肠、豆腐和红米酒时使用，此外，红曲色素还在染料、化妆品、纺织、化学和医药等领域使用[31]。

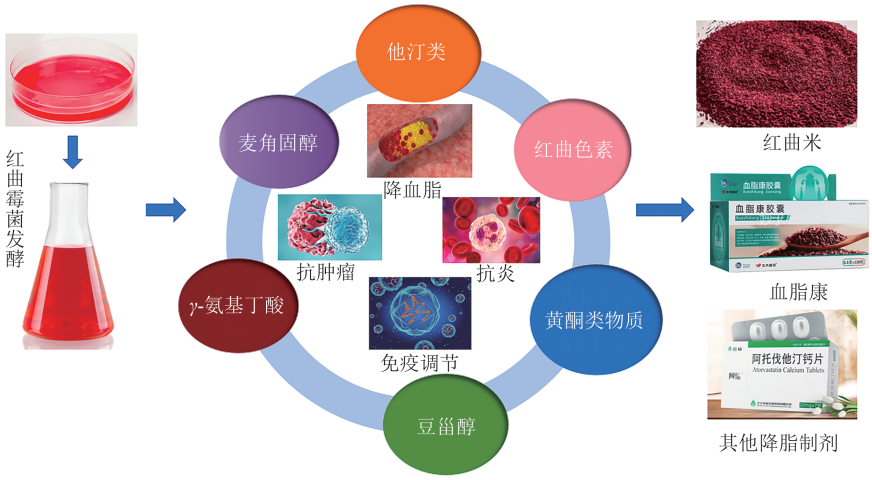


图 1　红曲霉菌代谢产物的活性及应用

Fig. 1　Activity and applications of *Monascus* metabolites

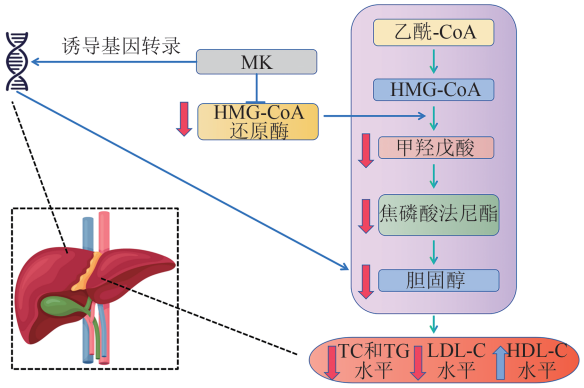


图 2　MK 的降血脂机制

Fig. 2　Mechanisms of the blood lipid-lowering effect of MK

在前期研究中，红曲霉菌的脂质调节特性都归因于 MK。而最近的研究表明，作为一种功能性食品添加剂，红曲色素具有调节血脂、抑制脂肪生成、降低胆固醇等功能，可以改善非酒精性脂肪性肝炎并且抑制动脉粥样硬化等心血管疾病[32-34]，因此被广泛用于各种功能性食品中，如调脂茶、红曲米等[35-38]。王小璐[39]建立了油酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞脂肪积累模型，研究了不同浓度的 *M. purpureus* 产生的黄色素 monascin 和 ankaflavin 对调节肝细胞脂质蓄积的功效，发现红曲黄色素可以有效缓解 HepG2 细胞中 TG 堆积，减少 TG 吸收。Hsu 等[40]研究表明，黄色素 monascin 和 ankaflavin 通过抑制脂肪酸吸收及脂肪生成，并且激活过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR-α）和 amp 活化激酶（AMPK）介导的反应，促进脂肪酸 β 氧化，阻止脂肪酸在肝细胞中的积累。此外，红曲色素可显著降低血浆中 TC、TG、游离脂肪酸（FFA）和 LDL-C 水平。Lai 等[41]研究表明，黄色素 monascin 和 ankaflavin 通过抑制炎症因子分泌、上调 farnesoid X 受体（FXR）表达、促进 AMPK 磷酸化、下调与脂肪变性相关的基因表达、增加脂肪酸的氧化，从而抑制高脂饮食诱导的小鼠肝脏内脂肪酸的积累。Lin 等[42]研究了 *M. purpureus* 产生的黄色素 monascin 和 ankaflavin 对长期高脂和高果糖饮食引起的代谢紊乱的影响，发现 monascin 具有抗氧化、降低 TG 和 TC 水平以及抑制非酒精性脂肪性肝病的能力；此外，ankaflavin 具有抗炎特性，可降低 TG 和 TC 水平，并抑制非酒精性脂肪性肝病，可以降低患心血管疾病的风险。Lee 等[43]研究表明，黄色素 monascin 和 ankaflavin 具有降胆固醇的作用，其作用机制在于提升高密度脂蛋白的数量，促使体内的胆固醇有效转运至肝脏。随后，这些胆固醇在肝脏内经历一系列复杂的代谢过程，最终被安全排出体外，通过这样的循环机制，胆固醇水平显著降低。这种机制与洛伐他汀等降胆固醇药物

的作用机理不同，但都有助于降低胆固醇水平。该课题组在之后的研究中证明monascin可通过抑制CCAAT/增强子结合蛋白β（C/EBPβ）通路调节脂肪组织分化，还能抑制与肠道脂质吸收相关的NPC1L1蛋白的表达[44]。

*M. purpureus*产生的色素通过调节SREBPs蛋白和PPARs这种关键酶和转录因子参与脂质合成，从而减少肝细胞中的脂质积累[45-46]（见图3）。Yang等[47]报道了一种由*M. pilosus* SWM-008发酵的红曲米产生的新型黄色素Msol，其结构与红曲色素相似，且具有潜在的脂质调节特性。Msol能够通过抑制肝脏内脂肪酸合酶的表达并下调甾醇调节元件结合蛋白2的水平，有效降低TC和TG的生成。此外，Msol在调节TG水平和减轻炎症方面比红曲色素更有效，为调节脂质代谢提供了新策略。此外，*M. purpureus*产生的色素具有强大的抗氧化特性，能够清除自由基和减少氧化应激，这有助于缓解非酒精性脂肪性肝病[48]。Nguyen等[36]研究了*M. purpureus*菌株CBS 109.07在体外的胆固醇同化能力，发现活跃的生长菌株可显著吸收胆固醇，静止或死亡的菌株则没有去除胆固醇。胆固醇没有作为碳源被分解代谢，将静息培养物转移到生长培养基中会被重新激活，使胆固醇同化程度加大，促进菌株生长。这些研究表明，红曲霉菌具有降低胆固醇的潜力，适于开发益生菌制剂等功能性食品。Mohankumari等[37]评估了从*M. purpureus*发酵大米中提取的红曲色素的体外抗氧化作用，发现喂养发酵大米的大鼠动脉粥样硬化指数降低，证实了红曲色素具有抗动脉粥样硬化作用。

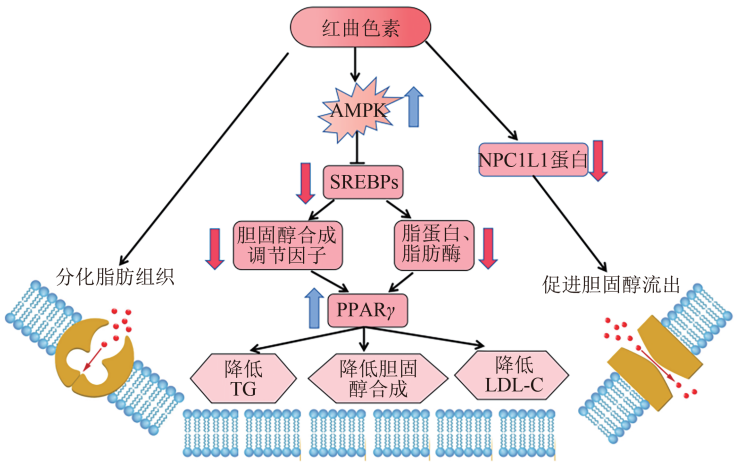


图3　红曲色素的降血脂机制

Fig. 3　Mechanisms of the blood lipid-lowering effect of *Monascus* pigment

除了作为着色剂和抗菌剂外，红曲色素还具有治疗非酒精性脂肪性肝病特性[46]、抗癌作用[49]、抗氧化活性[50]、抗炎作用[38]。此外，红曲色素在降低胆固醇水平和对抗氧化应激相关疾病（如动脉粥样硬化）等方面具有潜力。红曲色素的多功能性使其在医学、功能性食品和营养保健领域具有较高的潜在应用价值。

2　红曲应用现状

我国红曲产区主要集中在福建、江西、湖南、四川等地，福建产量最高，约占全国总产量的60%，被誉为“红曲之乡”。红曲霉菌及其提取物已被开发为单独或与其他生物活性物质组合的食品补充剂，用于治疗人类的慢性代谢疾病，如血脂异常和高胆固醇血症等。

2.1　降脂药物

他汀类药物作为降胆固醇药物可以降低患心血管疾病的风险。天然降脂剂血脂康是红曲米的提取物，是治疗动脉粥样硬化等心血管疾病的天然降脂药物，对肝脏也有积极作用。中国冠心病二级预防研究中比较了血脂康与安慰剂调节心血管疾病的作用，对820例轻度至中度肝脏检查异常的患者进行了分析。在4~5年的随访中，证明血脂康改善了肝脏检查异常患者的脂质和肝脏状况，长期使用血脂康降低了肝脏检查异常患者的心血管疾病风险[51]。此外，中国冠心病二级预防

研究的另一项分析中探究了RYR对591例2型糖尿病和既往心肌梗死患者的冠状动脉患病率和死亡率的影响。结果显示，采用血脂康治疗可显著降低人群冠状动脉事件发生率，且安全可靠[52]。Moriarty等[53]研究发现，接受血脂康治疗的患者与使用安慰剂的患者相比，LDL-C浓度降低了27%，其他致动脉粥样硬化脂蛋白也显著降低。Hsueh等[54]对红曲米与他汀类药物在降低高脂血症患者血脂水平及减少相关疾病风险方面进行了比较研究。红曲米和他汀类药物均能有效降低TC和TG水平，除了一些特定指标如肝功能（谷草转氨酶）和糖化血红蛋白水平的微小差异，两者在多数生化指标上无显著差异。对于合并糖尿病、高血压、肾脏或肝脏疾病的患者，单独使用红曲米或他汀类药物在预防中风和心肌梗死方面的效果相似。当两者联合使用时，显著降低了糖尿病、高血压和肾脏疾病患者因中风住院的次数，以及高血压和肾脏疾病患者因心肌梗死住院的次数，甚至可降低肾脏疾病患者的全因死亡率。

2.2 红曲保健品

目前，有很多具有降脂作用的营养保健品，其中由于红曲米具有抑制内源性胆固醇生成的能力，引起了人们极大的研究兴趣。红曲米是由白米与*M. purpureus*发酵而成的天然产物，红曲米制剂具有显著降低胆固醇的作用，越来越多的研究证明了红曲米制剂的安全性和有效性。2011年，欧洲食品安全局发表了一份科学意见，是关于服用红曲米与降低血浆LDL-C和TC水平之间存在因果关系的健康声明，指出含有3~10 mg MK的红曲米具有潜在降胆固醇的优势[55]。2022年，一项涉及近7 000名参与者的Meta分析表明，红曲米制剂在不影响安全性的情况下降低了死亡率、不良心血管事件和代谢综合征等多种危险因素[56]。Gerards等[57]进行了一项涉及6 000余名参与者的Meta分析，对比了含有已知活性成分MK的红曲米与安慰剂或他汀类药物的治疗效果。研究结果显示，与安慰剂相比，接受红曲米治疗的患者在2~24个月间的LDL-C浓度平均降低了1.02 mmol/L；红曲米的干预效果与他汀类药物并无显著差异。另外，与安慰剂相比，高密度脂蛋白略有增加，TG下降可忽略不计。红曲米还表现出抗动脉粥样硬化的作用，一方面是通过其对血浆脂质、炎症和内皮功能的有益作用，另一方面是通过降低小鼠模型中ICAM-1、VCAM-1、MMP-2水平和减少巨噬细胞浸润到主动脉壁来降低斑块破裂的风险和预防血栓形成[58]。Yang等[13]发现红曲米可以通过调节类固醇激素生物合成、甘油脂质代谢、花生四烯酸代谢等途径改善大鼠脂质代谢。不同红曲发酵产物降脂机制的差异可能是由于使用的发酵底物不同，导致发酵产物中活性物质及其降脂机制的变化。Russo等[59]评估了一种含有红曲米的复合营养制剂的有效性，招募了一批对饮食和体育活动无反应的血脂异常患者。在开始治疗前进行临床评估和实验室分析，包括脂质状况、肝功能和肌酸磷酸激酶水平，并在服用复合营养制剂后的12周时再次评估。结果表明，纳入的60名患者在连续12周的随访中，TC和LDL-C水平在统计学上显著降低，肝脏和肌肉功能保持稳定，治疗依从性为99%。

红曲醋是中国传统的功能性食品，可以改善慢性疾病的临床症状，包括代谢综合征。利用红曲米作为发酵剂和液态发酵是红曲醋的显著特点，可产生多种初级和次级代谢产物，其调节脂质代谢的功能引起了人们的广泛关注。Pyo等[60]比较了醋酸和含多种生物活性化合物的红曲霉发酵谷物醋对3T3L1细胞和C57BL/KsJ-db/db小鼠（db）的降血糖作用，醋酸和红曲发酵谷物醋均可抑制小鼠3T3L1细胞的脂肪细胞分化，降低肝脏TG水平和小鼠体质量，刺激肝糖原合成，增加骨骼肌葡萄糖摄取，从而改善高血糖和高脂血症。Meng等[61]研究了红曲醋对高脂血症大鼠脂质代谢紊乱的改善潜力，分析了红曲醋对高脂血症大鼠血脂、肝脏病理和肝脏炎症因子的影响。结果表明，红曲醋可通过降低血清和肝脏中TG、TC水平来缓解血脂异常，抑制肝脏脂质积累和脂肪变性。张娇娇[62]利用高脂饲料诱导建立慢性高脂血症大鼠模型，连续8周给予不同剂量的红曲米醋，结果显示高脂血症大鼠血浆中的TC、TG、LDL-C水平降低，HDL-C水平升高，表明红曲米醋有一定的降血脂作用。孟换美[63]采用红曲米醋预防高脂饮食大鼠脂质代谢失调的研究表明，红曲米醋可以通过调节脂质合成酶和脂质分解酶的活性参与脂质代谢。同时，红曲米醋可有效预防高脂饮食诱导的肝脏损伤和脂质过氧化反应，表现出对脂质代谢失调的预防作用。

2.3 红曲复配应用

研究者还探究了红曲与其他生物活性物质复配的效果[64-65]。黄彦通等[66]评估了红曲蜂胶片的辅助降血脂功能，采用向大鼠喂养特定配比的高脂模型饲料的方法，成功构建了混合型高脂血症动物模型，连续6周每天口服0.17、0.33、1.00 g/kg的受试物，发现红曲蜂胶片可降低大鼠血清中TG、LDL-C水平。梁慧莉等[67]研究表明，红曲、三七和姜黄复配能够降低高脂模型大鼠血清中TC、TG水平，同时提高HDL-C水平，这表明红曲三七姜黄复合胶囊具有辅助降血脂的效果。在另一项体内研究中，陈垚等[68]研究了葛根、山楂、绞股蓝提取物与红曲米的复配物对高脂大鼠模型的降血脂作用，饲养大鼠30 d后，TG、TC、LDL-C水平下降。吴勇等[69]通过HepG2细胞试验探讨了*M. purpureus*所产色素与药食同源降脂中药联用的降血脂效果，结果发现，细胞TC水平降低62%、TG水平降低66%，显示出红曲色素和中药联用在降血脂上的协同作用。傅思瑞[70]建立了高血脂动物模型，对小鼠体质量、脏器质量比、血清脂质水平及肝脏脂质含量进行多维度监测，评估木耳红曲作为辅助疗法对高脂血症小鼠健康状况的改善效果。研究表明，木耳红曲能够有效调节血脂水平，展现出显著的降血脂特性。Huang等[71]揭示了荞麦红曲在调节小鼠血脂水平方面可能的多重代谢机制，荞麦红曲能够影响多个关键的生物代谢过程，包括但不限于初级胆汁酸的生物合成路径、嘧啶核苷酸的代谢循环、醚类脂质的代谢调控以及谷胱甘肽代谢的调节。这些代谢途径的微妙调整共同构成了荞麦红曲调节血脂水平的复杂网络，展示了其在促进健康、调节血脂异常方面的潜在应用价值。张文菱子[72]研究了山楂、甾醇酯及功能红曲等天然产物复配后的降血脂作用，发现复配物能通过降低雄性高脂仓鼠血清中TC、TG水平、提高HDL-C水平、减少TC和TG在肝脏中的积累等改善血脂异常。路子佳等[64]采用红曲、绿茶提取物及富硒酵母研制出红曲绿茶提取物硒复合制剂，使受试者体内TC水平降低11.09%、TG水平降低16.20%、LDL-C水平降低12.42%，说明红曲绿茶提取物硒复合制剂能有效辅助降血脂且无健康损害。Dong等[73]探索了药食同源山楂复合物与*M. ruber*生物转化对降脂功能的增强作用，结果发现发酵促进了酚类化合物等生物活性化合物的释放。胰腺脂肪酶测定结果表明，发酵食品中游离酚类化合物对胰腺脂肪酶的抑制率和IC_{50}分别为(70.51±2.59)%和1.34 mg/mL。在体外，发酵食品中游离酚类化合物与胆酸钠、甘氨酸钠和牛酸钠的结合率分别为(84.99±6.59)%、(80.29±6.23)%和(79.68±6.18)%。此外，*M. ruber*发酵山楂复合物显著抑制了油酸诱导的HepG2细胞中脂质的积累，TG和TC的清除率分别为(24.31±1.81)%和(73.88±2.72)%。

3 红曲的安全性

红曲霉菌在发酵过程中可能会产生一种具有潜在危险的副产品——桔霉素[74]。桔霉素在人类和动物中具有肾毒性、肝毒性、免疫抑制和致癌作用[75]。使用这种霉菌毒素对小鼠进行治疗，发现其主要会造成骨骼和内脏异常，具有杀灭胚胎、致畸性和胎儿毒性的危害[76]。饮食中摄入的桔霉素也与巴尔干地方性肾病(BEN)的发病机制相关[77]。在人的单核细胞系中，桔霉素可导致抗炎因子(如IL-10)水平降低，从而造成原抗炎因子之间的不平衡，增加炎症反应的风险。由于这些原因，欧洲食品安全局对其制定了一个限量标准，设定为每天0.2 mg/kg(以体质量计)，以确保良好的安全性和避免产生肾毒性[78]。然而，市场上已经发现了桔霉素水平超出安全限量的红曲补充剂。因此，强烈建议只考虑使用批准的不含桔霉素的红曲产品。

许多策略已被用于降低红曲产品中的桔霉素，同时，采用合适的分析技术测定桔霉素也是降低其含量的前提。有研究者开发了一种简单灵敏的分析方法[79]用于测定红曲米和基于红曲米的食品补充剂中的桔霉素。首先进行QuEChERS提取，然后用UHPLC-MS/MS测定桔霉素含量，并验证了该方法的线性、精密度和准确度，该过程不需要使用免疫亲和吸附剂，减少了检测时间和成本。红曲霉菌产生红曲色素和桔霉素的过程很容易受环境因素的影响，最常用的方法是优化红曲霉菌的发酵条件，例如优化碳源、氮源、培养基或基质pH、氧气供应、光、磁场等因素来抑制桔霉素产生[80]。高浓度的NH_4Cl可加速碳源的消耗，这一过程主要是通过激活脂肪酸分解代谢中的两个核

心环节——糖酵解途径以及β-氧化过程的关键酶活性来实现。这种激活作用促进了乙酰辅酶A的大量生成，乙酰辅酶A作为代谢过程中的关键中间产物，对能量转换和生物合成具有至关重要的作用。此外，研究表明氮源可影响发酵液的最终pH，从而调节红曲色素和桔霉素的生成[81]。虽然优化培养条件是降低桔霉素产生的常见方法，但很难完全阻止桔霉素的生物合成。

影响红曲色素和桔霉素合成的基因主要包括位于红曲色素和桔霉素生物合成基因簇中的基因、全局调控基因、与G蛋白信号通路相关的基因、与表观遗传学相关的基因和其他基因。目前，有许多基因工程方法可以增加红曲色素生成和减少桔霉素的产生，包括增加前体通量、过度表达全局调控基因、过度表达合成途径中的关键酶以及抑制竞争途径。影响红曲色素和桔霉素产生的相关基因主要包括 *MptriA*、*mrpigE*、*mrpigH* 和 *mrpigB*。其中，*MptriA* 的缺失可促使桔霉素的减少或检测不到，这可能是由于没有结构基因就无法合成桔霉素的一级结构。全局调控基因不仅影响真菌菌丝的生长和分化，而且是无性发育的中心调控因子，参与分生孢子、子囊孢子和桔霉素产生的相关因子的调节。此外，次级代谢可由全局调控基因调节，这主要是因为其参与了聚酮合酶基因以及NADH、NADPH的辅因子的调控，这些全局调控基因的缺失可引起桔霉素产量的减少。光敏色素（Phy）作为一种独特的光感受器，能够敏锐地捕捉并响应红光与远红光信号，其分子结构中融合了组氨酸的复合特性。展现出混合组氨酸的独特性质。ΔMpPhy能够比野生型菌株产生更多的气生菌丝，这归因于 *MpPhy* 基因参与了菌丝发育的调控。有研究者敲除 *MpPhy* 基因后分析究了低频磁场和光照对ΔMpPhy次生代谢产物的影响，结果表明，ΔMpPhy的桔霉素产量降低，但生物量几乎不受影响[82]。

红曲应用的核心问题在于必须遵循GMP原则来规范生产流程，确保每一批产品中的MK剂量保持一致，彻底清除有害毒素，并且强化进入市场后的监测工作。这些措施不仅对处方药至关重要，同样适用于保健品，这是确保高质量红曲产品供应的基础。其次，化学合成药物他汀类和MK的副作用也有所不同。他汀类药物的副作用主要是肝脏功能损害、肌肉疼痛和消化系统不适等，而MK的副作用主要是胃肠道反应、肝脏功能损害和过敏反应等。因此，仍然需要进一步研究红曲对主要心血管疾病治疗的影响，以保证其长期有效性和安全性。

4 展望

与传统药物相比，患者往往更倾向于接受天然来源的营养保健品。红曲作为一种传统发酵食品和中药，其降血脂作用备受关注。随着研究的深入，发现其具有良好的长期疗效和较高的安全性。含有红曲霉菌及其代谢产物的产品单独或与其他生物活性化合物复配使用都能有效降低胆固醇和LDL-C。红曲霉菌及其代谢产物的降血脂作用将有望应用于临床，为高血脂患者提供一种天然、有效的治疗手段。作者总结了红曲相关的研究进展，为开发安全有效的红曲产品提供了依据。

未来还需进一步探讨红曲霉菌降血脂的作用机制，进一步评估红曲霉菌及其代谢产物在人体中的降血脂作用。首先，通过先进的分析技术对红曲霉菌中的活性成分进行全面分析，挖掘除MK、红曲色素外的其他潜在降血脂成分。采用先进的分子生物学技术和细胞生物学体系，深入研究这些活性成分如何影响脂质代谢途径，包括胆固醇合成、脂蛋白的摄取和转运等。其次，通过开展大规模的临床试验，确定红曲产品的最佳使用剂量，以实现最佳的降血脂效果，并且减少副作用；同时研究不同的给药途径，如口服、注射以及开发缓释制剂等，以提高药品的吸收效率。最后，应该制定标准化的红曲产品描述文件，提出控制桔霉素的有效策略，开发更多对心血管疾病有益的红曲产品。总之，虽然红曲霉菌有很大的开发前景，但需要进一步的科学研究，以确定其功效、安全性以及在食品和制药行业的最佳用途。

参考文献

[1] BODEN W E，BHATT D L，TOTH P P，et al. Profound reductions in first and total cardiovascular events with icosapent ethyl in the REDUCE-IT trial：why these results usher in a new era in dyslipidaemia therapeutics[J]. European Heart Journal，2020，41(24)：2304-2312.

[2] NELSON R H. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovas-

cular disease[J]. Clinics in Perinatology, 2013, 40(1): 195-211.

[3] NESTO R W. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome[J]. American Journal of Cardiovascular Drugs, 2005, 5(6): 379-387.

[4] BOUTARI C, KARAGIANNIS A, ATHYROS V G. Rosuvastatin and ezetimibe for the treatment of dyslipidemia and hypercholesterolemia[J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2021, 19(7): 575-580.

[5] ZHANG Q J, DONG J L, YU Z. Pleiotropic use of statins as non-lipid-lowering drugs[J]. International Journal of Biological Sciences, 2020, 16(14): 2704-2711.

[6] SUN Q W, HONG H S. Research progress on gene synthesis and anticancer and lipid-lowering mechanism of Monacolin K[J]. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2023, 23(11): 1234-1241.

[7] 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.
SU D X, ZHANG R F, ZHANG M W, et al. Biological activities of *Monascus* pigments: a review[J]. Journal of Henan University of Technology (Natural Science Edition), 2017, 38(2): 129-135. (in Chinese)

[8] 刘燕玲，吴美玲，胡莹，等. 红曲黄素对高脂血症小鼠血脂及肝脏AMPKα、ACC、PPAR-α、CPT1蛋白表达的影响[J]. 中国中医药科技，2019，26(3)：351-356.
LIU Y L, WU M L, HU Y, et al. Effects of ankaflavin on blood lipid and expressions of AMPKα, ACC, PPAR-α and CPT1 protein in livers of hyperlipidemic mice[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2019, 26(3): 351-356. (in Chinese)

[9] 徐世圣，韶月，吴涛. 从红曲提取的抗肿瘤有效成分的研究概述[J]. 环球中医药，2018，11(6)：973-978.
XU S S, SHAO Y, WU T. Summary on the research of the antitumor active ingredients extracted from red yeast rice[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2018, 11(6): 973-978. (in Chinese)

[10] 徐飞. 红曲*Monascus*化学成分的研究[D]. 哈尔滨：哈尔滨商业大学，2018.

[11] 徐晓飞，何瑞琪，宗敏华，等. 红曲霉代谢产物的调控及在酿酒中的应用研究进展[J]. 中国酿造，2023，42(4)：8-13.
XU X F, HE R Q, ZONG M H, et al. Research progress on metabolites regulation and application of *Monascus* in alcoholic drink production[J]. China Brewing, 2023, 42(4): 8-13. (in Chinese)

[12] GONG P F, SHI R Y, LIU Y T, et al. Recent advances in *Monascus* pigments produced by *Monascus purpureus*: biosynthesis, fermentation, function, and application[J]. LWT-Food Science and Technology, 2023, 185: 115162.

[13] YANG H, PAN R H, WANG J, et al. Modulation of the gut microbiota and liver transcriptome by red yeast rice and *Monascus* pigment fermented by purple *Monascus* SHM1105 in rats fed with a high-fat diet[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 599760.

[14] LEE J E, MIN S G, HONG S W, et al. Anti-obesity effects of kimchi with red yeast rice in 3T3-L1 adipocytes and high-fat diet-induced obese mice[J]. Journal of Functional Foods, 2023, 106: 105594.

[15] LIU K, XIE L, GU H, et al. Ultrasonic extraction, structural characterization, and antioxidant activity of oligosaccharides from red yeast rice[J]. Food Science & Nutrition, 2022, 10(1): 204-217.

[16] WU S F, DONG C Y, ZHANG M H, et al. Revealing the hypoglycemic effect of red yeast rice: perspectives from the inhibition of α-glucosidase and the anti-glycation capability by ankaflavin and monascin[J]. Foods, 2024, 13(10): 1573.

[17] 曾海英. 红曲发酵薏米生理活性物质量效变化及机理研究[D]. 贵阳：贵州大学，2021.

[18] 潘荣华，方章昀，唐心怡，等. 红曲霉二次代谢产物及其药理作用的研究进展[J]. 华西药学杂志，2023，38(3)：345-351.
PAN R H, FANG Z Y, TANG X Y, et al. Research progress on secondary metabolites of *Monascus* spp. and their pharmacological activities[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2023, 38(3): 345-351. (in Chinese)

[19] ENDO A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species[J]. Journal of Antibiotics, 1979, 32(8): 852-854.

[20] XIONG Z X, CAO X H, WEN Q Y, et al. An overview of the bioactivity of Monacolin K/lovastatin[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 131: 110585.

[21] CHEN X, CHEN Q, WANG S, et al. Physicochemical properties and HMG-CoA reductase inhibitor activity of red yeast extruded rice[J]. Journal of Cereal Science, 2024, 116: 103859.

[22] ZOU J, YAN C Y, WAN J B. Red yeast rice ameliorates non-alcoholic fatty liver disease through inhibiting lipid synthesis and NF-κB/NLRP3 inflammasome-mediated hepatic inflammation in mice[J]. Chinese Medicine, 2022, 17(1): 17.

[23] 赵建美，费玉玲，邵岩. 中药红曲对高脂血症伴肝功能异常患者血脂和肝功能的影响[J]. 医学理论与实践，2018，31(21)：3226-3228.
ZHAO J M, FEI Y L, SHAO Y. Effect of Chinese traditional medicine *Monascus* on blood lipid and liver

function in patients with hyperlipidemia and abnormal liver function[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2018,31(21):3226-3228.(in Chinese)

[24] MA K Y, ZHANG Z S, ZHAO S X, et al. Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters [J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2009, 22(4): 269-277.

[25] FUJIMOTO M, TSUNEYAMA K, CHEN S Y, et al. Study of the effects of Monacolin K and other constituents of red yeast rice on obesity, insulin-resistance, hyperlipidemia, and nonalcoholic steatohepatitis using a mouse model of metabolic syndrome [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012(1): 892697.

[26] PORTO A, DONNINI D, VANIN F, et al. Effects of Monacolin K in nondiabetic patients with NAFLD: a pilot study[J]. Nutrients, 2023, 15(8): 1887.

[27] 赵翠珠. 藏红曲抗非酒精性脂肪肝作用及机制研究[D]. 南昌:江西中医药大学, 2023.

[28] 黄涛. 环境因子对红曲霉发酵水溶性黄色素代谢调控机制[D]. 广州:华南理工大学, 2018.

[29] CHEN C M, TAO H M, CHEN W H, et al. Recent advances in the chemistry and biology of azaphilones[J]. RSC Advances, 2020, 10(17): 10197-10220.

[30] 张群. 红曲发酵产天然黄色素的关键技术研究[J]. 食品与生物技术学报, 2021, 40(9): 112.
ZHANG Q. Research on the key technology of fermentation of red yeast rice to produce natural yellow pigment [J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2021, 40(9): 112.(in Chinese)

[31] HE J, RENARD E, LORD P, et al. Root cause determination of intraperitoneal catheter obstructions: insulin amyloid aggregates *vs* foreign body reaction [J]. Journal of Controlled Release, 2021, 336: 1-15.

[32] LEE B H, HSU W H, HUANG T, et al. Monascin improves diabetes and dyslipidemia by regulating PPAR-γ and inhibiting lipogenesis in fructose-rich diet-induced C57BL/6 mice [J]. Food & Function, 2013, 4(6): 950-959.

[33] LEE B H, HSU W H, HUANG T, et al. Effects of monascin on anti-inflammation mediated by Nrf2 activation in advanced glycation end product-treated THP-1 monocytes and methylglyoxal-treated wistar rats[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(6): 1288-1298.

[34] JOU P C, HO B Y, HSU Y W, et al. The effect of *Monascus* secondary polyketide metabolites, monascin and ankaflavin, on adipogenesis and lipolysis activity in 3T3-L1[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(24): 12703-12709.

[35] CHOE D, SONG S M, SHIN C S, et al. Production and characterization of anti-inflammatory *Monascus* pigment derivatives[J]. Foods, 2020, 9(7): 858.

[36] NGUYEN T P T, GARRAHAN M A, NANCE S A, et al. Assimilation of cholesterol by *Monascus purpureus*[J]. Journal of Fungi, 2020, 6(4): 352.

[37] MOHANKUMARI H P, NAIDU K A, NARASIMHAMURTHY K, et al. Bioactive pigments of *Monascus purpureus* attributed to antioxidant, HMG-CoA reductase inhibition and anti-atherogenic functions[J]. Frontiers in Sustainable Food Systems, 2021, 5: 590427.

[38] WU H C, CHEN Y F, CHENG M J, et al. Different types of components obtained from *Monascus purpureus* with neuroprotective and anti-inflammatory potentials [J]. Food & Function, 2021, 12(18): 8694-8703.

[39] 王小璐. 红曲黄色素对油酸诱导HepG2细胞脂质蓄积的影响[D]. 天津:天津科技大学, 2020.

[40] HSU W H, CHEN T H, LEE B H, et al. Monascin and ankaflavin act as natural AMPK activators with PPAR-α agonist activity to down-regulate nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed C57BL/6 mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 64: 94-103.

[41] LAI J R, HSU Y W, PAN T M, et al. Monascin and ankaflavin of *Monascus purpureus* prevent alcoholic liver disease through regulating AMPK-mediated lipid metabolism and enhancing both anti-inflammatory and anti-oxidative systems[J]. Molecules, 2021, 26(20): 6301.

[42] LIN C W, LIN C H, HSU Y W, et al. Monascin and ankaflavin prevents metabolic disorder by blood glucose regulatory, hypolipidemic, and anti-inflammatory effects in high fructose and high fat diet-induced hyperglycemic rat[J]. Journal of Functional Foods, 2023, 104: 105537.

[43] LEE C L, KUNG Y H, WU C L, et al. Monascin and ankaflavin act as novel hypolipidemic and high-density lipoprotein cholesterol-raising agents in red mold *Dioscorea* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(16): 9013-9019.

[44] LEE C L, WEN J Y, HSU Y W, et al. *Monascus*-fermented yellow pigments monascin and ankaflavin showed antiobesity effect *via* the suppression of differentiation and lipogenesis in obese rats fed a high-fat diet[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(7): 1493-1500.

[45] ZHAO C Z, JIANG W, ZHU Y Y, et al. Highland barley *Monascus purpureus* went extract ameliorates high-fat, high-fructose, high-cholesterol diet induced nonalcoholic fatty liver disease by regulating lipid metabolism in golden hamsters [J]. Journal of Ethnopharmacology,

2022，286：114922.

[46] ZHU M N，WU G，CHEN J，et al. Ethnopharmacology，phytochemistry，and pharmacology of highland barley *Monascus purpureus* went：a comprehensive review[J]. Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening，2023，26(6)：1083-1092.

[47] YANG P X，HSU Y W，PAN T M，et al. Monascinol from *Monascus pilosus*-fermented rice exhibits hypolipidemic effects by regulating cholesterol and lipid metabolism[J]. Journal of Functional Foods，2024，119：106285.

[48] WU H C，CHEN Y F，CHENG M J，et al. Investigations into chemical components from *Monascus purpureus* with photoprotective and anti-melanogenic activities [J]. Journal of Fungi，2021，7(8)：619.

[49] KUROKAWA H，TANINAKA A，SHIGEKAWA H，et al. The cytotoxicity of cyclophosphamide is enhanced in combination with *Monascus* pigment [J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition，2021，69 (2)：131-136.

[50] CHAUDHARY V，KATYAL P，PANWAR H，et al. Antioxidative，anti-inflammatory，and anticancer properties of the red biopigment extract from *Monascus purpureus* (MTCC 369) [J]. Journal of Food Biochemistry，2022，46(9)：e14249.

[51] BUZZELLI L，SEGRETI A，DIGIOIA D，et al. Alternative lipid lowering strategies：state-of-the-art review of red yeast rice [J]. Fitoterapia，2024，172：105719.

[52] ZHAO S P，LU Z L，DU B M，et al. Xuezhikang，an extract of cholestin，reduces cardiovascular events in type 2 diabetes patients with coronary heart disease：subgroup analysis of patients with type 2 diabetes from China coronary secondary prevention study (CCSPS) [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology，2007，49 (2)：81-84.

[53] MORIARTY P M，ROTH E M，KARNS A，et al. Effects of Xuezhikang in patients with dyslipidemia：a multicenter，randomized，placebo-controlled study [J]. Journal of Clinical Lipidology，2014，8(6)：568-575.

[54] HSUEH T P，LIN W L，HU W L，et al. Red yeast rice and statin therapy in patients with hypercholesterolemia and the comorbidities：a retrospective cohort study on lipid-lowering effects and cardiovascular outcomes [J]. The American Journal of Chinese Medicine，2024，52(2)：417-432.

[55] EFSA Panel on Dietetic Products，Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to Monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL cholesterol concentrations (ID 1648，1700) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No1924/2006[J]. EFSA Journal，2011，9(7)：1-16.

[56] YUAN R，YUAN Y H，WANG L D，et al. Red yeast rice preparations reduce mortality，major cardiovascular adverse events，and risk factors for metabolic syndrome：a systematic review and meta-analysis [J]. Frontiers in Pharmacology，2022，13：744928.

[57] GERARDS M C，TERLOU R J，YU H X，et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain：a systematic review and meta-analysis [J]. Atherosclerosis，2015，240(2)：415-423.

[58] HU J，WANG J，GAN Q X，et al. Impact of red yeast rice on metabolic diseases：a review of possible mechanisms of action[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry，2020，68(39)：10441-10455.

[59] RUSSO V，NAPOLITANO N，ASCRIZZI A，et al. The lipid-lowering efficacy of a nutraceutical combination including leucoselect phytosome，red yeast rice，policosanol and folic acid in dyslipidaemia patients：real-world insights[J]. Pharmaceuticals，2024，17(4)：447.

[60] PYO Y H，LEE D B，LEE Y W，et al. Hypoglycemic and hypolipogenic action of acetic acid and *Monascus*-fermented grain vinegar：a comparative study[J]. Journal of Medicinal Food，2022，25(4)：418-425.

[61] MENG H M，SONG J，FAN B Q，et al. *Monascus* vinegar alleviates high-fat-diet-induced inflammation in rats by regulating the NF-κB and PI3K/AKT/mTOR pathways[J]. Food Science and Human Wellness，2022，11(4)：943-953.

[62] 张娇娇. 红曲米醋调节血脂及肠道微生物的研究[D]. 天津：天津科技大学，2020.

[63] 孟换美. 红曲米醋对高脂膳食大鼠脂质代谢调节作用及机制研究[D]. 天津：天津科技大学，2024.

[64] 路子佳，张志飞，谢瑶. 红曲绿茶提取物硒复合制剂降血脂作用的研究[J]. 现代食品，2023，29(19)：216-221. LU Z J，ZHANG Z F，XIE Y. Blood lipid lowering effect of the complex preparation contain red yeast rice，green tea extract and selenium [J]. Modern Food，2023，29 (19)：216-221.(in Chinese)

[65] CHEN G，CHEN W B，XU J H，et al. The current trend and challenges of developing red yeast rice-based food supplements for hypercholesterolemia [J]. Journal of Future Foods，2023，3(4)：312-329.

[66] 黄彦通，周丹英，余琪. 红曲蜂胶片辅助降血脂功能的

研究[J]. 食品研究与开发,2019,40(8):195-199.
HUANG Y T, ZHOU D Y, YU Q. Research on hypolipidemic effect of *Monascus* and propolis tablet[J]. Food Research and Development, 2019, 40(8): 195-199. (in Chinese)

[67] 梁慧莉,覃辉艳,傅伟忠,等. 红曲三七姜黄复配对高脂血症模型饮食大鼠血脂的影响[J]. 广西医科大学学报,2019,36(9):1403-1405.
LIANG H L, QIN H Y, FU W Z, et al. The effect of *Monascus* Sanqi turmeric compound on blood lipid level in hyperlipidemic rats[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2019, 36(9): 1403-1405. (in Chinese)

[68] 陈垚,卢连华,高景芳,等. 葛根、山楂、绞股蓝的提取物与红曲米合用降血脂作用研究[J]. 预防医学论坛,2018,24(7):556-559.
CHEN Y, LU L H, GAO J F, et al. Study on reducing blood lipid effect of extracts from hawthom, gynostemma pentaphyllum, radix puerariae, and red yeast rice in combination[J]. Preventive Medicine Tribune, 2018, 24(7): 556-559. (in Chinese)

[69] 吴勇,李文馨,杨华昊,等. 紫色红曲霉色素与食药同源中药联合降脂作用[J]. 应用与环境生物学报,2022,28(5):1297-1303.
WU Y, LI W X, YANG H H, et al. Synergistic lipid-lowering of *Monascus purpureus* pigments and traditional Chinese medicine with food and drug homology[J]. Chinese Journal of Applied and Environmental Biology, 2022, 28(5): 1297-1303. (in Chinese)

[70] 傅思瑞. 木耳红曲降血脂产品研发[D]. 成都:成都大学,2020.

[71] HUANG Z R, CHEN M, GUO W L, et al. *Monascus purpureus*-fermented common buckwheat protects against dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of liver metabolome and intestinal microbiome[J]. Food Research International, 2020, 136: 109511.

[72] 张文菱子. 山楂复配甾醇酯及功能红曲对仓鼠降血脂活性的研究[D]. 天津:天津科技大学,2019.

[73] DONG X, CAI Y C, LIAO H, et al. Biological transformation of medicine and food homology hawthorn with *Monascus ruber* to enhance lipid-lowering function[J]. Food Bioscience, 2024, 58: 103825.

[74] DUAN Z H, LIN Z S, YAO H R, et al. Preparation of artificial antigen and egg yolk-derived immunoglobulin (IgY) of citrinin for enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2009, 22(3): 237-243.

[75] ZHANG H Y, AHIMA J, YANG Q Y, et al. A review on citrinin: its occurrence, risk implications, analytical techniques, biosynthesis, physiochemical properties and control[J]. Food Research International, 2021, 141: 110075.

[76] SINGH N D, SHARMA A K, DWIVEDI P, et al. Citrinin and endosulfan induced teratogenic effects in Wistar rats[J]. Journal of Applied Toxicology, 2007, 27(2): 143-151.

[77] VRABCHEVA T, USLEBER E, DIETRICH R, et al. Co-occurrence of ochratoxin A and citrinin in cereals from Bulgarian villages with a history of Balkan endemic nephropathy[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(6): 2483-2488.

[78] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of chromium in food and drinking water[J]. EFSA Journal, 2014, 12(3): 3595.

[79] PONZ-PERELLÓ P, ESTEVE-TURRILLAS F A, CORTÉS M Á, et al. Development and validation of an analytical method for determination of citrinin in red rice and red yeast rice-based food supplements by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Food Chemistry, 2024, 455: 139941.

[80] ADIN S N, GUPTA I, PANDA B P, et al. Monascin and ankaflavin-biosynthesis from *Monascus purpureus*, production methods, pharmacological properties: a review[J]. Biotechnology and Applied Biochemistry, 2023, 70(1): 137-147.

[81] KANG B Y, ZHANG X H, WU Z Q, et al. Production of citrinin-free *Monascus* pigments by submerged culture at low pH[J]. Enzyme and Microbial Technology, 2014, 55: 50-57.

[82] XIONG X Q, LIU Y B, ZHANG J L, et al. Mutational analysis of *MpPhy* reveals magnetoreception and photosensitivity involvement in secondary metabolites biosynthesis in *Monascus purpureus*[J]. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2021, 217: 112164.

(责任编辑:史润东东)