

红曲降脂成分他汀类物质检测方法的研究进展

马祖兵, 孙强, 李小芳, 吴纯洁, 罗佳*

(成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川省中药资源系统研究与开发利用重点实验室——省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 红曲为传统曲类中药,在我国有近千年的使用史。近年来因红曲的降脂作用使得红曲的药用价值和保健功效日益引人关注,其中他汀类成分作为红曲主要的调脂成分成为科研热点和红曲产业发展的重点。然而2015年版《中国药典》等目前国内现有的红曲质量标准大多只以内酯式洛伐他汀作为指标成分并规定其检测方法。红曲降脂成分复杂,起主要降脂作用的是酸式洛伐他汀,其他的他汀类成分也起协同降脂作用,仅以内酯式洛伐他汀作为降脂作用的指标成分,存在一定的片面性。红曲降脂指标成分规定的不科学性导致其质量参差不齐,不利于红曲的质量监控,并影响其临床使用的安全性和有效性。更严重的是红曲质量标准的不合理性为红曲中非法添加外源性洛伐他汀的检测带来了不便。为此,笔者在前人的研究基础上,通过查阅近年国内外红曲的文献报道,对红曲降脂成分他汀类物质的检测方法进行了分析和归纳,并提出了增加质量控制指标成分的设想,以期红曲内在质量的综合评价及标准完善提供参考。

[关键词] 红曲; 降脂成分; 内酯式洛伐他汀; 酸式洛伐他汀; 他汀类物质; 检测方法

[中图分类号] R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0228-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017230228

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1125.026.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:25

Detection Methods of Lipid-reducing Statins Ingredients from *Fermentum Rubrum*

MA Zu-bing, SUN Qiang, LI Xiao-fang, WU Chun-jie, LUO Jia*

(School of Pharmacy, Chengdu University of Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine Under Ministry of Education, Key Laboratory of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources in Sichuan Province-Key Laboratory Breeding Base Co-constructed by Sichuan Province and Ministry of Science and Technology, Chengdu 611137, China)

[Abstract] *Fermentum Rubrum* is a traditional Chinese fermented medicine and has been used for nearly 1 000 years in China. In recent years, its lipid-reducing effect has attracted attentions to its medicinal value and health care effect. In particular, its statins ingredients with the main lipid-reducing effect have become the focus of science research and development of *Fermentum Rubrum* industry. At present, only lactone-type lovastatin is recognized as an index component in the most of current domestic quality standards of *Fermentum Rubrum*. Lipid-reducing ingredients in *Fermentum Rubrum* are complex. Its acid-type lovastatin has the main lipid-reducing effect, and other statins also have a synergistic lipid-reducing effect. It is unreasonable to regard lactone-type lovastatin as the only index component, which leads to varying qualities and impacts quality monitoring, safety and effectiveness of clinical medication. More seriously, it is difficult to detect the adulteration of lovastatin in *Fermentum Rubrum*, because of the unreasonable quality standard. Based on the previous studies, the authors collected, analyzed and summarized the literatures for *Fermentum Rubrum* at home and abroad in recent years, and systemically reviewed

[收稿日期] 20170505(013)

[基金项目] 国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507004);四川省科技厅苗子工程项目(2016RZ0037)

[第一作者] 马祖兵,在读硕士,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究,Tel:18280322839,E-mail:1025096649@qq.com

[通讯作者] *罗佳,讲师,在读博士,从事中药制剂及炮制研究,Tel:13558666610,E-mail:303509194@qq.com

the research advances in detection methods of lipid-reducing ingredients of *Fermentum Rubrum*. This paper puts forward the suggestion of adding the quality control index components, in the hope of providing a theoretical reference for the comprehensive quality evaluation and standard improvement of *Fermentum Rubrum*.

[**Key words**] *Fermentum Rubrum*; lipid-reducing ingredient; lactone-type lovastatin; acid-type lovastatin; statins ingredient; detection method

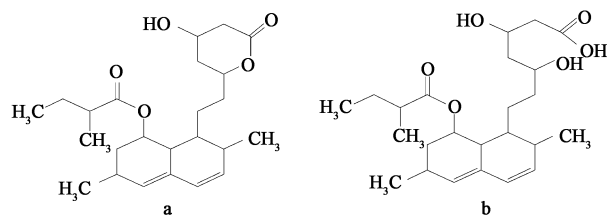
红曲 (*Fermentum Rubrum*) 为曲霉科真菌紫色红曲霉接种于稻米 (去皮种仁) 上, 经人工培养制成, 始载于《饮膳正要》, 在我国有近千年的应用历史。红曲在《日用本草》, 《天工开物》, 《本草纲目》中均有记载, 是我国传统的具有活血化痰、健脾消食等功效的药食两用中药^[1-2]。1970 年代, 日本学者 Endo^[3] 首次从红曲霉中分离出活性物质洛伐他汀 (monacolin K) 并发现其有降脂作用, 后续各国学者对红曲降脂作用进行了广泛而深入地研究。红曲有功能红曲和普通红曲之分, 功能红曲的降脂成分洛伐他汀含量较高; 普通红曲不含有明显降脂成分他汀类物质, 更多地应用于酿酒和食品染色行业^[2]。

目前用于治疗高脂血症的西药主要为土霉素等的代谢产物洛伐他汀, 或根据其化学结构改进的他汀类药物如辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀等。但西药他汀类药物对人体都有不同程度的毒副作用, 如肝功能损伤、肌肉毒性、胃肠不适和可能的神经系统损害或肿瘤的增加等反应^[4]。以红曲为原料的降脂中成药血脂康和脂必妥等因疗效好且副作用小, 受到消费者青睐。目前如 2015 年版《中国药典》等国内大部分的功能红曲的质量标准都仅以内酯式洛伐他汀作为指标成分进行检测, 忽视了红曲成分多样性的特点, 存在不合理性。功能红曲质量标准的不合理性导致其市场混乱, 产品质量良莠不齐; 更严重的是在巨大的利益驱使下, 有不法商人以普通的色素红曲米添加西药洛伐他汀冒充功能红曲^[5]。因此, 笔者在多指标成分质量控制思想的指导下, 总结了近年来红曲降脂成分的检测方法, 提出了增加质量控制指标成分的设想, 以期对红曲内在质量的综合评价及标准完善提供参考。

1 红曲降血脂作用

1.1 红曲的降脂机制 在胆固醇的合成途径中, HMG-CoA 还原酶是控制体内胆固醇合成速度的关键酶。研究表明红曲降脂成分酸式洛伐他汀含有羟甲基戊二酸的活性结构与 HMG-CoA 还原酶结构相似^[6], 因此酸式洛伐他汀为 HMG-CoA 还原酶竞争抑制剂, 酸式洛伐他汀的竞争抑制作用可有效减少或阻断内源性胆固醇的合成^[7]。红曲中的洛伐他汀

存在 2 种形式, 开环的酸式洛伐他汀和闭环内酯式洛伐他汀, 酸式洛伐他汀含量较大。酸式洛伐他汀较内酯式洛伐他汀具有更强的生物学活性, 据文献报道^[8] 酸式洛伐他汀的功效是内酯结构的 2 倍, 内酯式洛伐他汀在体内发挥作用时, 需要羟基酯酶参与并水解成酸式, 长期服用富含内酯式洛伐他汀的制品会过度加重对肝脏和肾脏的负担, 伴随着引起呕吐、恶心和其他副作用^[9], 两种形式的洛伐他汀见图 1。



a. 酸式洛伐他汀; b. 内酯式洛伐他汀

图 1 两种形式的洛伐他汀

Fig. 1 Structure of lovastatin acid and lovastatin

1.2 红曲的降脂作用较西药洛伐他汀更好 功能红曲他汀类成分丰富, 除了含有洛伐他汀外还含有其他他汀类成分。同洛伐他汀结构类似, 红曲中其他他汀类成分都含有羟甲基戊二酸活性结构, 只是不同种类的他汀成分疏水性环状结构环上取代基不同, 同为 HMG-CoA 还原酶的竞争性抑制剂^[10]。学者在对红曲的成分分析中陆续地分离出 monacolin L, monacolin J, dehydromonacolin K 等 10 多种他汀类化合物, 其中 monacolin L, monacolin J, dehydromonacolin K, dihydromonacolin MV 等已经被证明有降脂作用^[11-12]。Becker 等^[13] 研究发现每天服用含洛伐他汀 5 ~ 6 mg 的红曲与每天服用西药洛伐他汀 20 ~ 40 mg 的作用效果等同, 表明红曲中可能有成分起到协同降脂作用。CHEN 等^[14] 对 3 个红曲产品 (血脂康, Lipocol Forte, Cholestin) 中洛伐他汀的溶解度和口服生物利用度进行了研究, 研究中发现红曲的 3 个产品中洛伐他汀较化药洛伐他汀溶解度高并且结晶少因而具有更好的口服生物利用度。Lee 等^[15] 通过对洛伐他汀和红曲作用的比较发现红曲还具有洛伐他汀不具有的增强高密度脂蛋

白胆固醇浓度的作用。

2 红曲中洛伐他汀的检测方法

2.1 内酯式洛伐他汀的检测方法

2.1.1 薄层色谱法(TLC) TLC 是一种快速、操作简便、高效、经济、应用广泛的色谱分析方法,此方法适合于红曲中内酯式洛伐他汀的定性、半定量检测。胡晓清等^[16]采用双向薄层色谱法,对红曲产品中内酯式洛伐他汀的提取方法以及第 1 展开剂和第 2 展开剂分别进行了研究。实验结果表明,采用乙酸乙酯为提取剂,以正己烷-乙酸乙酯-无水乙醇-甲酸(20:1:5:0.5)为第 1 展开剂,以正己烷-三氯甲烷-无水乙醇(30:1:5)为第 2 展开剂,红曲产品提取液的内酯式洛伐他汀能很好地分离和检测。谭友莉等^[17]对青稞红曲中的洛伐他汀进行了 TLC 鉴别,以三氯甲烷-丙酮(5:1)为展开剂,喷以 5% 香草醛硫酸溶液,在 105 °C 加热下显色。

2.1.2 紫外分光光度法(UV) UV 在内酯式洛伐他汀含量的测定中使用较早,该方法简便易操作,无需对检测物进行复杂的处理。文静等^[18]采用双波长紫外分光光度测定红曲中内酯式洛伐他汀的含量,该实验先采用氧化铝柱洗脱红曲中的色素,防止色素对测定结果的干扰。同时由于内酯式洛伐他汀在 246,254 nm 两个波长下吸光度 A 之差 ($A_{246} - A_{254}$) 正好能够代表一个特征吸收峰的峰高,而红曲色素在此波长下吸光度差极小,采用双波长紫外分光光度法最大限度地排除残余色素的干扰。此方法的准确度较高,操作简单快捷,具有良好的实用性,适用于中小企业对洛伐他汀产品的科研开发及产品质量控制。

2.1.3 高效液相色谱法(HPLC) 目前,HPLC 是红曲中内酯式洛伐他汀检测常用的方法,该方法快速精确,张小茜等^[19]就采用 HPLC 测定血脂康中内酯式洛伐他汀的含量,试验中为了排除色素对结果的影响,用中性氧化铝预处理柱对样品进行了预处理。刘源等^[20]采用 HPLC 测定脂必泰胶囊中洛伐他汀含量,流动相为甲醇-水(75:25),流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 22 °C,检测波长 236 nm。该方法没有使用中性氧化柱对样品进行预处理,分离效果仍较好,并且基线平稳,谱峰尖锐。黄祖新等^[21]利用 HPLC 法对固态发酵福建红曲中内酯式洛伐他汀的含量进行测定,发现内酯式洛伐他汀不稳定,易转化为酸式洛伐他汀,所以后期有研究者在甲醇-水的流动相中添加适量的磷酸,洛伐他汀保持内酯型,减少检测的误差^[22-23]。

2.1.4 液质联用(LC-MS) SONG 等^[24]用 LC-MS 对红曲保健品中内酯式洛伐他汀进行了分析,相较于使用 HPLC 所需的 20 ~ 40 min,使用该方法的检测时间仅需要 1 min,大大缩短了检测时间并且检测的灵敏度更加的高。HUANG 等^[25]采用 LC-MS 检测福建省各地区和其他地区产的红曲中内酯式洛伐他汀含量,在流动相的选择时甲醇-水组成的流动相比乙腈-磷酸水组成的流动相的分离效果更好,流动相为甲醇-水(75:25)时能达到最好的分离效果。

2.1.5 毛细管电泳法(GC) GC 是一种分析速度快,灵敏度高,分离效率高、环保、样品用量少的检测方法。张庆庆等^[26]采用 GC 测定红曲胶囊中内酯式洛伐他汀的含量,考察了缓冲剂的种类与浓度,有机溶剂的表观 pH,分离电压和温度对测定结果的影响。发现采用浓度为 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris 非水缓冲体系,添加 0.03% 的氨水,分离电压 27 kV,柱温 20 °C 时,分离时间短峰型窄,分离效果好,有较好的基线,使用该方法 8 min 内可检测出红曲中内酯式洛伐他汀的含量。ZHANG 等^[27]在采用胶束电动毛细管色谱法检测红曲米中的内酯式洛伐他汀,采用 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 硼砂溶液(含 10% 乙醇 $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ SDS)作为电泳缓冲液。该方法能解决色素干扰问题,检出限达到了 $0.13 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,能解决由于红曲样品中内酯式洛伐他汀含量低而检测困难的问题。

2.1.6 其他方法 随着检测方法的进步,越来越多新的、快速的、灵敏度高的检测方法用到了红曲中内酯式洛伐他汀的检测上。Nigoviá 等^[28]采用伏安法快速简便地检测红曲中的内酯式洛伐他汀的含量;Eren 等^[29]提出一种敏感分子印迹石英晶体微量测量器(QCM)用于测定红曲中的内酯式洛伐他汀的含量。汪元符^[30]采用 QuEChERS-超高效液相色谱-MRM 扫描(多重反应监测)-IDA Criteria-增强离子扫描(EPI)测定红曲米中的洛伐他汀,检出限质量浓度可达 $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.2 酸式洛伐他汀的检测方法 单独检测酸式洛伐他汀的方法目前很少见,目前常采用的是将内酯式的洛伐他汀加碱水解,然后再检测酸式的洛伐他汀。文镜等^[31-32]用 NaOH 溶液将内酯式的洛伐他汀全部转化成酸式洛伐他汀,采用 HPLC 和紫外分光光度法测定酸式洛伐他汀的含量并记作洛伐他汀总量。LI 等^[33]调节缓冲液的 pH 为 10.5,将红曲制剂中内酯式洛伐他汀完全转化为酸式结构,再用毛细管电泳法检测酸式洛伐他汀,电泳条件: $51 \text{ cm} \times$

75 μm 毛细管,浓度为 60 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 硼砂缓冲溶液,设置电压 16 kV,紫外检测波长 238 nm。

2.3 酸式和内酯式洛伐他汀同时检测的方法 目前 2015 年版《中国药典》、部颁标准及地方标准大

多是以内酯式洛伐他汀作为红曲的指标成分,并规定了检测方法与含量要求,只有轻工业部和浙江省等少数标准需要同时对酸式和内酯式的洛伐他汀进行检测,具体情况见表 1。

表 1 我国部分红曲质量标准及检测方法

Table 1 Lipid-reducing Monascus related standards and methods for determination in Chinese mainland

标准名称	类型	检测方法	指标成分及含量要求
2015 年版《中国药典》 ^[34]	饮片红曲	薄层色谱法及高效液相色谱法	内酯式洛伐他汀量 $\geq 0.22\%$
	中成药血脂康片	薄层色谱法、紫外分光光度法,高效液相色谱法	每粒(装 0.3 g)内酯式洛伐他汀不得少于 2.5 mg。
功能性红曲米 QB/T 2847-2007 ^[35]	功能食品	高效液相色谱法	需同时测定洛伐他汀的两种结构,洛伐他汀含量以内酯式洛伐他汀计 $\geq 0.40\%$
上海市中药饮片炮制规范(2008 版) ^[36]	饮片红曲	未见检测方法	未对指标成分及含量作出要求
湖南省中药饮片炮制规范(2010 版) ^[37]	饮片红曲	未见检测方法	未对指标成分及含量作出要求
黑龙江省中药饮片炮制规范(2012 版) ^[38]	饮片红曲	未见检测方法	未对指标成分及含量作出要求
四川省饮片炮制规范(2015 版) ^[39]	饮片红曲	薄层色谱法及高效液相色谱法	内酯式洛伐他汀量 $\geq 0.40\%$
浙江省中药炮制规范(2015 版) ^[40]	饮片红曲	高效液相色谱法	含内酯式洛伐他汀和酸式洛伐他汀的总 0.30%,酸式洛伐他汀的峰面积不低于内酯式洛伐他汀峰面积的 5%

然而洛伐他汀的两种构型中酸式洛伐他汀起主要的降脂作用,因此在测定红曲中的有效降脂成分含量时应该同时测定酸式和内酯式洛伐他汀的含量及比例,这样才能更好地反映红曲的品质。

2.3.1 TLC 杨丽等^[41]采用 TLC,以 60% 乙腈溶液作为提取剂,三氯甲烷-甲醇-氨水(25:3:1)作为展开剂,以 10% 硫酸-乙醇溶液显色,紫外检测波长为 365 nm,可同步检测酸式和内酯式洛伐他汀,该方法特别适用于大批量定性或半定量检测洛伐他汀。

2.3.2 HPLC 目前 HPLC 同时检测内酯式和酸式洛伐他汀已比较成熟。总结近年的研究成果以乙腈-磷酸水溶液^[42-43]或以甲醇-磷酸水溶液组成^[44-45]的流动相,都对洛伐他汀的 2 种构型有很好的分离效果。Ajdari 等^[46]采用 HPLC 梯度洗脱法测定不同的菌种所产的红曲中酸式和内酯式洛伐他汀的比例和含量,酸式洛伐他汀在第 17 min 出峰,内酯式洛伐他汀在 21 min 出峰。陈发贵等^[47]采用 HPLC 同时测定青稞红曲中内酯式和酸式洛伐他汀的含量,方法中采用将内酯式洛伐他汀对照品水解为酸式洛伐他汀对照品,使用该方法 2 种形式的洛伐他汀分

离良好,该方法在测定红曲药材中内酯和酸式洛伐他汀的含量时简便、快捷、结果准确。为了解决酸式洛伐他汀对照品的化学稳定性较差,价格昂贵,不易获得和保存的问题,郝盛源等^[48]采用一测多评法(quantitative analysis of multi-components by single marker, QAMS)测定红曲及脂必妥片中两种形式的洛伐他汀的含量,该方法中采用 RP-HPLC 法,以内酯式洛伐他汀为内标物,色谱条件为流动相为乙腈-0.01% 磷酸水(60:40),流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 238 nm,进样量 20 μL 。采用该方法得到内酯式洛伐他汀对酸式洛伐他汀的相对校正因子(RCF)约为 1.9,建立了可同时定量检测 2 种形式洛伐他汀含量的一测多评方法。

但又有研究表明内酯式洛伐他汀的样品在待测时是不稳定的,以醇类等机溶剂提取红曲样品制备供试液,供试液中除了酸式与内酯式洛伐他汀外,还含有醇与酸式洛伐他汀酯化的形式,造成检测结果不准确。内酯式的洛伐他汀只在 100% 甲醇中才稳定,在水-甲醇溶液中酸式洛伐他汀更加稳定^[49-50]。HUANG 等^[51]研究了用于分离洛伐他汀及其衍生物的 HPLC。该实验研究了洛伐他汀及其衍生物在不

同储存时间在碱性或酸性溶液中的转化率。结果表明,洛伐他汀存在酸式和内酯式,以及在酸性条件下生成的甲酯。使用乙腈-水(77:23)作为流动相,pH 3.0, C₁₈ 色谱柱,3 种化合物能有效地分离。缙三虎等^[52]在对红曲中洛伐他汀的分离鉴定和稳定性评价的研究中采用柱层析分析 2 种形式的洛伐他汀,并采用 HPLC 检测了洛伐他汀的含量。该研究中还发现红曲中内酯式洛伐他汀易被分离,吸湿性强;高温或强光照射下可使酸式结构向内酯式结构转化,其中高温条件下更为明显,该研究为红曲产品的储存提供了参考。

2.3.3 毛细管电泳法 Nigovic 等^[53]利用胶束电动毛细管色谱对红曲制剂中洛伐他汀的两种构型进行检测,电泳测定的条件为:配制 20 mmol·L⁻¹磷酸盐缓冲剂,pH 7.0,选用 30 mmol·L⁻¹十二烷基硫酸钠作为阴离子表面活性剂,设置分离电压为 25 kV,检测波长 237 nm。

3 他汀类成分的检测方法

红曲在发酵过程中会产生多种他汀类成分,这些他汀类物质由于具有羟甲基戊二酸的活性结构而具有降脂作用^[54]。李艳课题组^[2,55]建立了 HPLC 测定红曲产品脂必妥片和红曲药材中他汀类成分的方法,采用 C₁₈ 色谱柱,流动相为甲醇-0.05% 磷酸(78:22),检测波长 238 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹柱温 35 ℃。课题组在研究中发现他汀类成分中 monacolin K, monacolin L, dehydromonacolin K 3 种成分的含量相比其他他汀类成分而言更具有代表性,故选用这 3 种成分作为测定指标。李永国课题组^[56-57]建立了高效液相色谱法利用光电二极管阵列检测器串联质谱同时测定红曲中具降血脂活性的 12 种他汀类成分的方法。此方法不仅可以反映红曲多个降脂他汀类成分的变化情况,还可以表征其相互转化。冯艳丽等^[58]改进现有行业标准(QB/T 2847-2007)对红曲中洛伐他汀的测定方法,可在准确测定洛伐他汀含量的基础上有效分离他汀类物质,且检测时长可控制在 30 min 内,可为红曲样品中他汀类物质的指纹图谱建立及其快速鉴别提供新思路。

4 思考及展望

国家食品药品监督管理局(CFDA)“国食药监许[2010]2 号文件”规定功能红曲产品中洛伐他汀应当来源于红曲。然而,目前的大部分功能红曲的质量标准仅以内酯式洛伐他汀作为指标成分,按照这些质量标准的检测方法很难检测出非法添加的洛

伐他汀,李艳等^[2]通过对全国 20 多份功能红曲样品检测发现大部分样品除了洛伐他汀外再无其他他汀类物质,现有文献报道的对红曲中非法添加洛伐他汀的检测方法还存在不足^[59]。建立和完善功能红曲非法添加洛伐他汀的检测方法对于保证其质量也具有十分重要的作用。因外源性添加的洛伐他汀为内酯式的洛伐他汀,故建议在功能红曲的含量测定和质量标准完善时应该同时检测内酯式和酸式洛伐他汀的含量和比例,并建立红曲他汀类成分的指纹图谱。

研究表明,红曲中除了他汀类物质具有降血脂的作用外,红曲色素也有降脂作用。红曲黄素能显著降低血浆中胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇的水平,并且红曲黄素能升高高密度脂蛋白水平,而洛伐他汀不具备此功能^[60-61]。功能红曲有效成分种类众多含量复杂,仅降脂作用就可能是多种成分的协同作用结果,而仅通过理化分析方法检测个别化学成分的含量进行质量控制存在片面性。因此,应加强红曲降脂成分的多指标质量控制的研究,实现对多指标成分的质量控制,并开展药效学实验,建立谱效内在联系,为传统中药红曲的现代化研究和开发奠定实验基础。

[参考文献]

- [1] 黄孝闻,陈平华,陈莉君,等. HPLC 法测定水溶性红曲中 Monacolin K 的含量[J]. 浙江中医杂志,2014,49(9): 685-686.
- [2] 李艳,张现涛,秦民坚. HPLC 法测定功能红曲中红曲可林 K、红曲可林 L 和脱水红曲可林 K [J]. 中草药,2010,41(8): 1286-1288.
- [3] Endo A. Monacolin K a new hypocholesterolemic agent produced by a monascus species [J]. J Antibiot,1979,32(8): 852-854.
- [4] 王华光,冯文利,王鹤尧. “拜斯亭”撤市事件对他汀类药物临床应用的启示[J]. 药物流行病学杂志,2012,21(7): 343-345.
- [5] 姜冰洁,许赣荣,张薄博,等. 功能红曲产品质量标准的探讨[J]. 中草药,2015,46(3): 453-456.
- [6] Patakova P. Monascus secondary metabolites: production and biological activity [J]. J Ind Microbiol Biotech,2013,40(2): 169-181.
- [7] 王玲,吴军林,吴清平. 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.
- [8] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase [J]. J Antibiot, 1980, 33(3): 334-336.

- [9] MA J, LI Y, YE Q, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine [J]. *J Ag Food Chem*, 2000, 48(11): 5220-5225.
- [10] 赵秀举, 刘志国. 红曲洛伐他汀发酵条件优化及降脂功能[J]. *中国酿造*, 2014, 33(1): 32-35.
- [11] Dhale M A, Divakar S, Kumar S U, et al. Isolation and characterization of dihydromonacolin-MV from *Monascus purpureus* for antioxidant properties [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2007, 73(5): 1197-1202.
- [12] 李雪梅, 沈兴海, 段震文, 等. 红曲霉代谢产物的研究进展[J]. *中草药*, 2011, 42(5): 1018-1025.
- [13] Becker D J, Gordon R Y, Halbert S C, et al. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(12): 830-839.
- [14] CHEN C H, YANG J C, Uang Y S, et al. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products [J]. *Int J Pharm*, 2013, 444(1/2): 18-24.
- [15] Lee C L, Hung Y P, Hsu Y W, et al. Monascin and ankaflavin have more anti-atherosclerosis effect and less side effect involving increasing creatinine phosphokinase activity than monacolin K under the same dosages [J]. *Int J Pharm*, 2013, 61(1): 143-150.
- [16] 胡晓清, 袁梦仙, 陈福生, 等. 双向薄层析测定红曲中 Monacolin K [J]. *中国酿造*, 2004, 23(2): 30-33.
- [17] 谭友莉, 马云桐, 刘奇, 等. 青稞红曲的质量标准研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(3): 614-619.
- [18] 文镜, 顾晓玲. 双波长紫外分光光度法测定红曲中洛伐他汀 (Lovastatin) 的含量 [J]. *中国食品添加剂*, 2000(4): 11-17.
- [19] 张小茜, 石济民. 高效液相色谱法测血脂康胶囊及红曲中洛伐他汀的含量 [J]. *中国中药杂志*, 1997, 22(4): 222-224.
- [20] 刘源, 李东, 谢静, 等. 高效液相色谱法测定脂必泰胶囊中洛伐他汀含量 [J]. *中药材*, 2010, 33(6): 1002-1004.
- [21] 黄祖新, 林应椿, 郑广乐. 固态发酵福建红曲中 Monacolin K 的检测 [J]. *福建分析测试*, 2003, 12(3): 1806-1809.
- [22] 杜珊. 高效液相色谱法测定红曲中洛伐他汀的含量 [J]. *天津化工*, 2010, 24(3): 53-54.
- [23] 李燕, 孙艳君, 胡中泽, 等. 高效液相色谱法检测红曲固态发酵中 Monacolin K [J]. *中国调味品*, 2011, 36(4): 78-80.
- [24] SONG F, Eldemerdash A, Lee S J, et al. Fast screening of lovastatin in red yeast rice products by flow injection tandem mass spectrometry [J]. *J Pharmaceut Biomed Analysis*, 2011, 57(1): 76-81.
- [25] HUANG H N, HUA Y Y, BAO G R, et al. The quantification of monacolin K in some red yeast rice from Fujian province and the comparison of the other product [J]. *Chem Pharmaceut Bull*, 2006, 54(5): 687-689.
- [26] 张庆庆, 危勤涛, 汤斌, 等. 毛细管电泳法测定红曲胶囊中洛伐他汀含量 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2008, 14(11): 4-6.
- [27] ZHANG L, XU Y, LI Y. Determination of monacolin K in red fermented rice by micellar electrokinetic capillary chromatography [J]. *Chin J Chromatogr*, 2010, 28(4): 393-396.
- [28] Nigović B, Završki M, Sertić M, et al. Simple and fast voltammetric method for assaying monacolin K in red yeast rice formulated products [J]. *Food Anal Method*, 2015, 8(1): 180-188.
- [29] Eren T, Atar N, Yola M L, et al. A sensitive molecularly imprinted polymer based quartz crystal microbalance nanosensor for selective determination of lovastatin in red yeast rice [J]. *Food Chem*, 2015, 185: 430-436.
- [30] 汪元符. QuEChERS-UPLC-MRM-IDACriteria-EPI 测定红曲米中洛伐他汀 [J]. *中国执业药师*, 2016, 13(10): 21-24.
- [31] 文镜, 罗琳. 紫外分光光度法测定红曲中酸式 Lovastatin 的含量 [J]. *中国食品添加剂*, 2002(1): 69-74.
- [32] 张秋燕, 王家龙, 白鸽, 等. 红曲药材中活性成分洛伐他汀和毒性成分桔霉素的 HPLC-DAD/FLD 测定 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(4): 816-819.
- [33] LI M, FAN L Y, ZHANG W, et al. Quantitative analysis of lovastatin in capsule of Chinese medicine monascus by capillary zone electrophoresis with UV-vis detector [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2007, 43(1): 387-392.
- [34] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 859-861.
- [35] QB/T 2847-2007. 功能性红曲米(粉) [S]. 2007.
- [36] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 183.
- [37] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2010: 502.
- [38] 黑龙江省食品药品监督管理局. 黑龙江省中药饮片炮制规范及标准 [M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 2012: 149.
- [39] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2016: 175-177.

- [40] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药炮制规范 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 127-128.
- [41] 杨丽, 张水华, 王启军. TLC薄层色谱法同步检测功能红曲中酸型和内酯型莫那呵啉 K (Monacolin K) [J]. 食品研究与开发, 2006, 27(2): 113-114.
- [42] 朱华, 许赣荣, 陈蕴. HPLC法测定红曲中酸型与内酯型 Monacolin K [J]. 食品与生物技术学报, 2003, 22(3): 46-52.
- [43] 汪静. HPLC法同时测定红曲中两种构型洛伐他汀的含量 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(3): 273-274.
- [44] 姜楠, 马壮飞, 刘思洁, 等. 红曲类保健食品中洛伐他汀检测的方法研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(1): 73-74.
- [45] 张树丹, 李海涛. 以红曲为原料保健食品中洛伐他汀的含量测定 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(29): 5-7.
- [46] Ajdari Z, Ebrahimpour A, Abdul M M, et al. Assessment of monacolin in the fermented products using *Monascus purpureus* FTC5391 [J]. J Biomed Biotechnol, 2011(1): 1-9.
- [47] 陈发贵, 张丹, 刘敏, 等. 高效液相色谱法测定青稞红曲中内酯式和酸式洛伐他汀的含量 [J]. 中国酿造, 2016, 35(10): 162-165.
- [48] 郝盛源, 王磊, 李红, 等. 一测多评法测定红曲及脂必妥片中洛伐他汀和洛伐他汀酸 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 74-78.
- [49] 范雯. 高效液相色谱法测定红曲药材中洛伐他汀的含量 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(16): 2417-2419.
- [50] 黄孝闻, 陈平华, 陈莉君, 等. HPLC法测定水溶性红曲中 Monacolin K 的含量 [J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(9): 685-686.
- [51] HUANG Z, XU Y, LI Y, et al. Conversion investigation for lovastatin and its derivatives by HPLC [J]. J Chromatogr Sci, 2010, 48(8): 631-636.
- [52] 缙三虎, 刘杰, 何苗, 等. 红曲中洛伐他汀的分离鉴定和稳定性评价 [J]. 中成药, 2016, 38(5): 1184-1187.
- [53] Nigović B, Sertić M, Mornar A. Simultaneous determination of lovastatin and citrinin in red yeast rice supplements by micellar electrokinetic capillary chromatography [J]. Food Chem, 2013, 138(1): 531-538.
- [54] Patel S. Functional food red yeast rice (RYP) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons [J]. World J Microb Biotechnol, 2016, 32(5): 1-12.
- [55] 李艳, 刘素娟, 张雷红, 等. HPLC法同时测定脂必妥片中3种 Monacolin类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(2): 270-273.
- [56] LI Y G, ZHANG F, WANG Z T, et al. Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry [J]. J Pharmaceut Biomed Anal, 2004, 35(5): 1101-1112.
- [57] LI Y G, LIU H, WANG Z T. A validated stability-indicating HPLC with photodiode array detector (PDA) method for the stress tests of *Monascus purpureus*-fermented rice, red yeast rice [J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 39(1/2): 82-90.
- [58] 冯艳丽, 朱丽萍, 赵薇, 等. 改进的高效液相色谱法快速检测红曲中莫纳可林 K [J]. 食品工业, 2017, 38(1): 276-280.
- [59] 余立雁, 潘荣华, 王倩倩, 等. LC-TOF/MS检测功能性红曲中非法添加异源洛伐他汀的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(2): 266-268.
- [60] Lee C L, PAN T M. Development of monascus, fermentation technology for high hypolipidemic effect [J]. Appl Microbiol Biot, 2012, 94(6): 1449-1459.
- [61] FENG Y, SHAO Y, CHEN F. Monascus pigment [J]. Appl Microbiol Biot, 2012, 96(6): 1421-1440.

[责任编辑 顾雪竹]