

紅麴——臨牀醫學價值研究

· 蕭 宏 林潤明 王鐵軍 陳 瑩

摘要：紅麴又稱紅麴米，是中國獨特的傳統食品及中藥材，史載具有活血化癥、健脾消食之功效。近年研究發現紅麴中除紅麴色素外，還含有多種藥理活性成分，其次級代謝產物 Monacolin K(即 Lovastatin 洛伐他汀)是一種有效的膽固醇合成抑制劑，有廣闊的開發前景。本文追溯了紅麴的歷史起源，綜述了其製備、化學成分、應用價值、安全性/毒性、產品及市場等近代研究成果，並重點闡述了他汀類藥物的降膽固醇作用機理。此外，還以紅麴的成功之路為鑒，對現代中藥研究及其國際化提出了建議。

關鍵詞：紅麴(米) 紅麴黴 莫那可林K 洛伐他汀 膽固醇

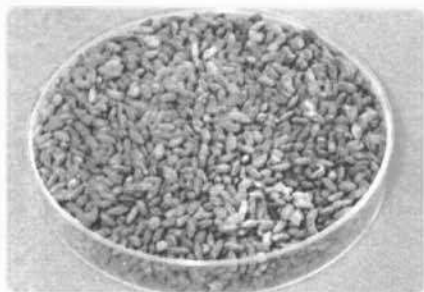
“藥食同源”在中國已有至少四千年的歷史，紅麴自古到今就是一個具有藥用與食用雙重價值的典型代表，舉凡釀酒、釀醋、紅糟肉、紅豆腐乳、乃至於醫療用途，都顯示出紅麴具有很高的經濟價值。但長期以來，紅麴以其能產生大量天然紅色素的特性而著稱於世，國內外微生物工作者亦主要集中在傳統的釀酒、製醋、着色劑以及產生琥珀酸、檸檬酸等的探討和研究，而其藥用價值，並沒有受到應有的重視。80年代初期，國內外微生物學家開始對紅麴藥用生理價值進行探討；並利用現代生物化學技術提取、分離、分析其有效生理活性物質。近年來，國內外掀起了利用紅麴開發保健食品的熱潮，對紅麴黴中功能因子的分子結構和安全性等方面展開了廣泛而深入的研究。在全世界都開始提倡以食品促進健康，以廚房代替藥房的今天，紅麴的保健療效及治療功能格外受到世人的關注。

一、紅麴起源

紅麴(anka, ang-kak, ang-lhak)在日本稱為“beni koji”或“aka koji”，歐美也以“中國紅米”(red Chinese rice)著稱。紅麴的起源已甚難稽考，在我國最早的藥書——後漢的《神農本草經》已有提及紅麴，但無詳細的敘述。數千年前，中國先民在十世紀的唐、

- 蕭宏，澳門大學中華醫藥研究所碩士研究生，鏡湖醫院內科醫生。
- 林潤明，澳門大學中華醫藥研究所碩士研究生，鏡湖醫院內科醫生。
- 王鐵軍，澳門大學中華醫藥研究所碩士研究生，北京大學藥學院副研究員。
- 陳瑩，澳門大學中華醫藥研究所研究生，南京生命能科技開發有限公司副研究員。

宋時期就已經將紅麴菌應用於食品及藥物上。即用於釀酒和烹調食物，調製紅糟魚和紅糟肉外，又利用一群紅麴屬(*Monascus species*)真菌在室溫發酵製造各種產品，除了包括我國在內的東亞諸國的人民視為是用途廣泛的美食珍品外，也被國人當做是神奇的藥材。我國古代明確記載紅麴醫療功效的藥書，可以追溯至元朝吳瑞《日用本草》所敘之“紅麴釀酒，破血行藥勢”，約在同時代的飲膳太醫忽思慧在《飲膳正要》中則說，紅麴“健脾、益氣、溫中”。其後的藥書如《本草衍義補遺》、《本草備要》及《醫林纂要》等均有紅麴藥效之記載。而現代《中藥大辭典》則將紅麴的主要藥效歸納為“活血化瘀，健脾消食，治產後惡露不淨，瘀滯腹痛，食積飽脹，赤白下痢及跌打損傷”。換言之：紅麴傳統的醫食面貌是“活血化瘀、健脾消食”與美食珍品的調味品兼有之。



二、紅麴的製法及紅麴菌培養方式

1、古代製法

紅麴又稱紅麴米，係用粳米醃製，製造方法是選擇適當紅土，挖一深坑，在坑的上下周圍均鋪上篾席，然後將粳米倒於其中，上壓重石，再加麴母(紅麴菌)於粳米中發酵至粳米顏色轉為紫紅，即紅麴米，再收集作為食品添加用或藥用成分。

2、現代製法

將冷凍保存之紅麴菌做斜面石花菜膠作小量培養，然後用三角錐瓶培養液大量培養，培養成的菌種接種到糯米上，經過兩次投水後再乾燥粉碎，每一個步驟都經過品質管制及精確計算，最後做成成品。

3、紅麴菌培養方式

紅麴菌的生長速度極緩慢，培育紅麴菌的過程稍有不慎即很容易被繁殖迅速的其他雜菌污染，在依靠自然培菌的古代，人們若無長期的耐心觀察和仔細的反覆試驗並充分掌握特殊訣竅的經驗，是很難培育出紅麴菌佔優勢的紅麴。因此，明代李時珍讚美紅麴的培養“乃窺造化之巧者”。

目前利用最新的微生物培養及生物科技技術進行標準化製程，研發出紅麴液體培養法，與傳統的固體培養法相比，雖然液體培養所需的生產設備投資成本較高，對製程參數的控制需較嚴密，但卻可以經由對製程參數的多變化控制而充分掌握代謝途徑的進行方向，大幅提高主要特定代謝產物之產量。



顯微鏡下的紅麴菌

三、近代創新內容及有效成分

隨崇尚自然、返璞歸真的大趨勢，人們開始重視及發掘古代的飲食功效。在尋找較經濟又有效的取代物過程中，近代從發現到對紅麴產品最著名的研究，就是20世紀70年代東京農工大學遠騰章教授的報告，他是首位從泰國紅麴食品純化出紅麴菌的科學家，同時也是發現紅麴菌可能抑制膽固醇合成的研究學者，1985年美國Goldstein及Brown教授更進一步實驗，找出Monacolin抑制膽固醇合成的作用機制，並因此獲得諾貝爾獎，紅麴從此聲名遠噪。

1、紅麴的主要成分及功效

傳統認為紅麴作為中藥有性溫、味甘、具有活血化瘀、健脾消食之功效，主治淤滯腹痛、食積飽脹、跌打損傷等症。近代認為紅麴主要分為紅麴黴、色素類物質、酶類三類成分，除上述藥用外又發掘了其食品功用。近30年來，人們對紅麴藥用的有效成分及主要生理活性物質的研究更加深入。目前紅麴菌的二級代謝產物是近年來在國外很受重視的研究熱點，較明確的生理活性物質有Glucosamine、 γ -GABA、Monacolin、Lecithin、Flavonoids等等，其作用如下：

1) Glucosamine(葡萄糖氨)：是合成結締組織基質所必須成分，在提供關節及關節軟骨營養、促進關節代謝正常化同時可改善滑液的黏多醣體，恢復滑液的潤滑功能，因此可用於治療退化性關節炎及風濕性關節炎。

2) γ -GABA(Gamma-Aminobutyric Acid g-氨基丁酸)：為大腦的化學傳遞物質，可調節大腦的興奮及抑制，除了治療各種癲癇外亦具有降血壓、降血糖作用。

3) Monacolin: 包括Monacolin J, K, L, M, X和Dihydromonacolin L，其中Monacolin K(即Lovastatin 洛伐他汀)，HMG-Co A 還原酶抑制劑，在抑制膽固醇合成同時降低低密度脂蛋白(LDL)，升高高密度脂蛋白(HDL)。最新發現Monacolin K有阻止各種信號蛋白質(例如Ras Rho)添加15碳或20碳脂肪鏈的作用，能抑制致癌基因(Oncogenes)Ras蛋白質添加15碳的作用(fanesylation)，故可用來治療蛋白質所誘導的各類固型瘤病變；其閉環型(lactonform)則會提高癌細胞內的Cyclin-dependent Kinase inhibitors(CKLS)含量，也具有抑制癌細胞生長的功效。

4) Lecithin(卵磷脂)：可以增強腦神經代謝，提昇腦力。

5) Flavonoids(黃酮酚)：紅麴多種天然抗氧化劑如黃酮酚及dimerumic acid均具有保護肝臟的作用。

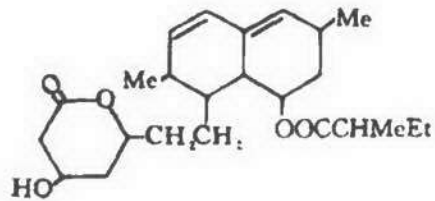
功效	成分	作用機制
促進關節正常	Glucosamine	供應關節及軟骨營養
降血壓，降血糖	γ -GABA	調節大腦興奮與抑制
降膽固醇，防癌	Monocolin K	抑制 HMG-CoA 還原酶活性等
預防血管硬化	Lecithin	促進 HDL 產生
護肝，防癌	Flavonoids Dimerumic acid	抗氧化

由於近年來社會生活水平提高，飲食結構的改變，疾病譜也發生了改變，冠心病、高血壓及糖尿病等成為現代社會盛行的富貴病。導致這類疾病的發生都有一個共同的危險因素即高脂血症。而紅麴因有上述的有效成分及其功效而成為進年來國內外學者的研究熱點，其中紅麴的次生代謝產物Monacolin K則是重中之重。有研究表明：膽固醇過高者每降低 1% 膽固醇，便可降低 2% 心血管疾病的罹患風險。

2、Monacolin K 的特點

由於紅麴主要成分Monacolin K(Lovastatin)(見結構圖)及其降低膽固醇功效，近年來多項在中國的臨床實驗以及在美國UCLA醫學院的研究均證實，紅麴能對人體產生正面效益。這些實驗涉及的1,000餘位血膽固醇過高患者，連續8週每天服用0.6-2.4g劑量的紅麴營養成分，結果顯示患者的膽固醇降低了 28-68 mg/dL；換言之，也就是降幅達 11.2% ~ 32.8%。上述臨床實驗表明，紅麴作為營養補充品確有降膽固醇的效益。

中國醫學科學院北京阜外心血管病醫院等四所醫院對446位高膽固醇的病患，進行服用保健紅麴粉的第二期臨床研究。結果證明，服用保健紅麴粉8週後，平均可使血膽固醇下降 23%，甘油三酯下降 36.5%，低密度脂蛋白下降28.5%，動脈粥樣硬化指數下降34.2%，而對人體有益的高密度脂蛋白則上升了19.6%，總有效率高達93.2%，總顯著效率為79.7%。而且，服用 20 天後，胸悶、胸痛、頭暈、頭痛、氣短、腹脹、肢體麻痺與困倦等心腦血管疾病之症狀均獲得明顯緩解。保健紅麴已被中國列為“冠心病二級防治”的國家臨床用藥。



monacolin K 的結構

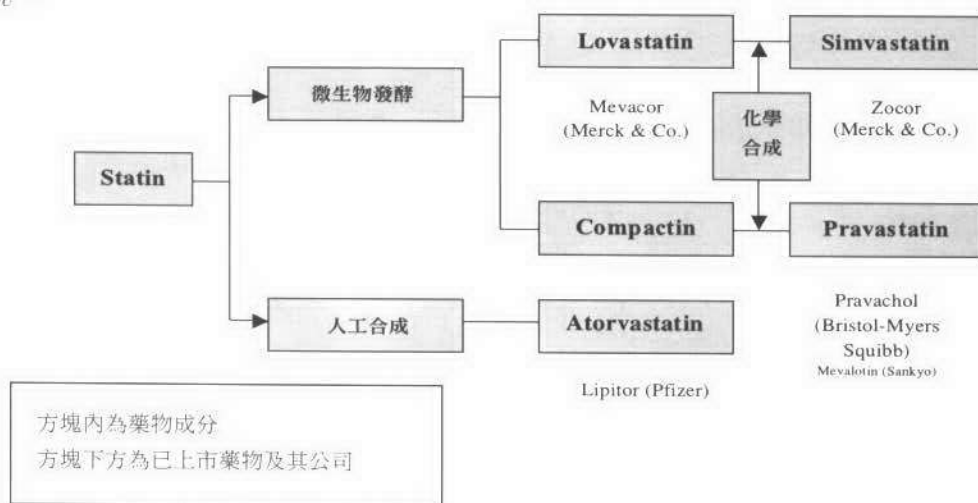
四、Statin 藥物的類別及降血脂藥理機制

HMG-CoA 還原酶(3-甲基-3-羥基戊二酰輔酶A 還原酶)抑制劑是近十幾年來開發的新型調血脂藥。1976年日本學者 Endo 等人首次發現真菌代謝產物 Compactin 能降低雞和狗的血清膽固醇水平，其他的學者亦證明它在動物和高膽固醇血症病人中都有明顯的降低血清膽固醇水平的作用。然而由於在日本謠傳它能使狗的小腸發生形態學上的改變而停止臨床應用。其後在美國從土壤土曲黴菌培養基中提取了洛伐他汀(lovastatin)，在北美、西歐、澳大利亞及日本進行了廣泛研究，證實它是一種HMG-CoA還原酶抑制藥，能安全有效地降低高膽固醇血症患者血清膽固醇水平，並在1987年獲得美國FDA批准，首次在美國上市。

繼遠騰章等發現紅麴中主要成分 Monacolin K 及其降低膽固醇功效後，許多科學家還對 Monacolin K 進行了化學修飾，以增強其使用效果，或者為達到相同的目的而減少使用量，尤其是新問世的藥品阿托伐他汀(Atorvastatin)，藥效尤為顯著。遠騰章等還對該類物質間的轉化作了深入和研究，從而為進一步的藥品開發奠定了基礎。日本和美國的一些大型製藥公司已經開發出一系列的他汀類降脂藥物(Statin)，其主要有效成分就是 Monacolin K、J 或衍生物。現市面上這類藥物包括六種，到目前為止，除洛伐他汀

(lovastatin)外，投入臨床使用的HMG-CoA還原酶抑制藥還有辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、氟伐他汀(Fluvasatin)、阿伐他汀(Atorvastatin)、西立伐他汀(cerivasatin)等。其中辛伐他汀、普伐他汀是化學改造洛伐他汀的產物，氟伐他汀、阿伐他汀和西立伐他汀是完全的人工合成製品。

據臨床資料報導：這類藥物平均可降低總膽固醇 22% 和 LDL-C 30%。因此平均可降低心血管疾病死亡率 29%、中風風險 29%、中風死亡率 29% 和所有病因死亡率 25%。



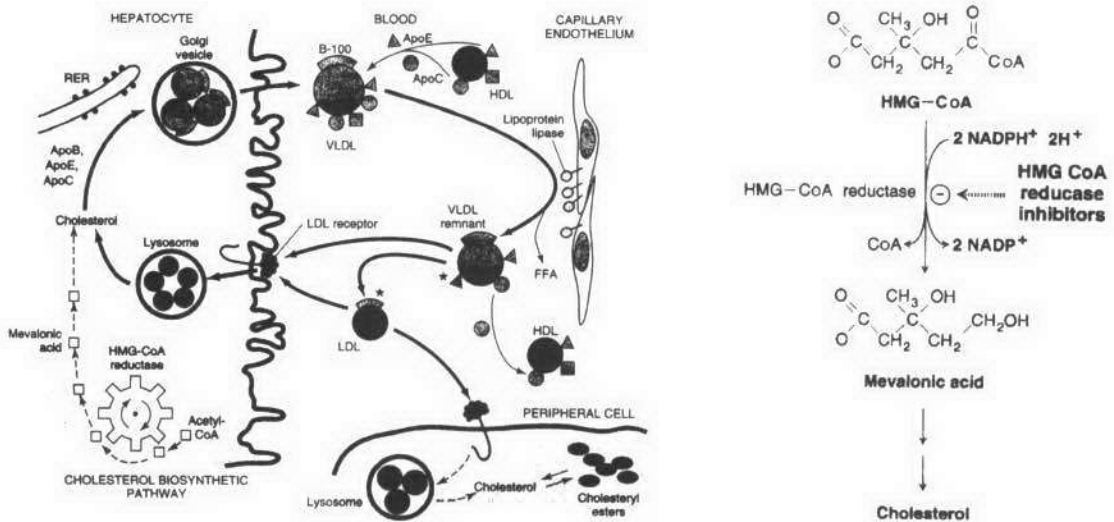
常用名	別名	特點
洛伐他汀 Lovastatin	美降之(Mevacor)， 美降脂，洛之達，洛特， 樂瓦停，Mevinolin， Monacolin。	本品為真菌代謝產物，需要在體內 激活後才有活性。
辛伐他汀 Simvastatin	舒降之(Zocor)，塞瓦停， Denan，Sgnvinlin， Velastatin，Zocord。	本品是由土曲黴菌酵解產物合成的 降固醇藥物，需要在體內激活後膽 才有活性。
普伐他汀 Pravastatin	普拉固(Pravchol)， 美百樂鎮，帕瓦停， Elisor，Eptastatin， Mevalotin，Pravachol， Pravacol，Selection。	本品為真菌代謝產物，口服吸收後 既有活性。
氟伐他汀 Fluvasatin	來適可(Lescol)， SRI-62320。	本品為完全的人工合成製劑，具活 性。
阿伐他汀 Atorvastatin	Lipitor，CI-981。	本品為完全的人工合成製劑，口服 吸收後既有活性。
西立伐他汀 Cerivasatin	拜斯停，Lipobay， Boycol。	本品為完全的人工合成製劑，具活 性。
德伐他汀 Dalvastatin		本品是一種新型的完全人工合成製 劑，是一種前體藥物，在體內轉化 為具有活性的二羧酸。
美伐他汀 Mevastatin		本品又名 Compactin，是由青黴素 提取的 HMG-CoA 還原酶抑制藥。 藥理作用同洛伐他汀。

1、血脂及其代謝

A) 膽固醇：食物中的膽固醇(外源性)主要為自由膽固醇，在小腸腔內與磷脂、膽酸結合成微粒，在腸粘膜吸收後與長鏈脂肪酸結合形成膽固醇酯。大部分膽固醇酯形成乳糜微粒，少量組成 VLDL，經淋巴系統進入體循環。食物中的膽固醇約 40% 被小腸吸收。內源性膽固醇在肝和小腸粘膜由乙酸合成而來，從碳水化合物、氨基酸、脂肪酸代謝產生的乙酰輔酶 A 是合成膽固醇的基質，合成過程受羧甲基戊二酸單酰輔酶 A(HMG-CoA)還原酶催化。未被吸收的膽固醇在小腸下段轉化為類固醇隨糞便排出。排入腸腔的膽固醇和膽酸鹽可再吸收經腸肝循環回收肝內再利用。膽固醇形成膽固醇酯是以血漿中的 HDL 為底物在磷脂酰膽鹼膽固醇轉酰酶(LCAT)催化下進行，LCAT 又受 ApoA I 和 ApoC I 啟動。

B) 甘油三酯：外源性甘油三酯來自食物，消化、吸收後成為乳糜微粒(chylomicron, CM)的主要成分。內源性甘油三酯主要由小腸(利用吸收的脂肪酸)和肝(利用乙酸和脂肪酸)合成，構成脂蛋白後(主要是極低密度脂蛋白—VLDL)進入血漿。血漿中的甘油三酯是機體恆定的供給能量來源，甘油三酯在脂蛋白酯酶(LPL)作用下分解為游離脂肪酸(FAA)供肌肉細胞氧化或儲存於脂肪組織。在脂肪動員過程中，脂肪被組織細胞內的組織脂肪酶水解為游離脂肪酸和甘油，進入循環後供其他組織利用。組織脂肪酶受激素調節，故又稱為激素敏感性酯酶。進食後 LPL 活性增高，血中乳糜微粒和 VLDL 向肌肉組織供應能量並在脂肪組織貯存，使血漿甘油三酯下降。空腹時激素敏感性酯酶活性增高，使脂肪中甘油三酯分解成游離脂肪酸及甘油向血循環、肝和肌肉供給能量。

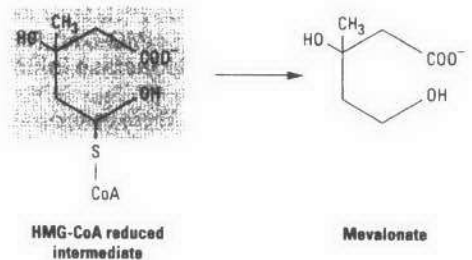
C) 游離脂肪酸(free fatty acids, FFA): FFA 由長鏈脂肪酸與白蛋白結合而成。FFA 也是機體的1個主要供給能量的來源。儲存於脂肪組織細胞中的甘油三酯經脂肪分解可提供大量 FFA。神經內分泌機制通過腺苷酸環化酶對這些細胞中的脂肪分解酶起調控作用。其代謝途徑一是供肌肉細胞利用，二是被肝攝取，再合成為甘油三酯，組成 VLDL 或氧化為乙酰輔酶 A。



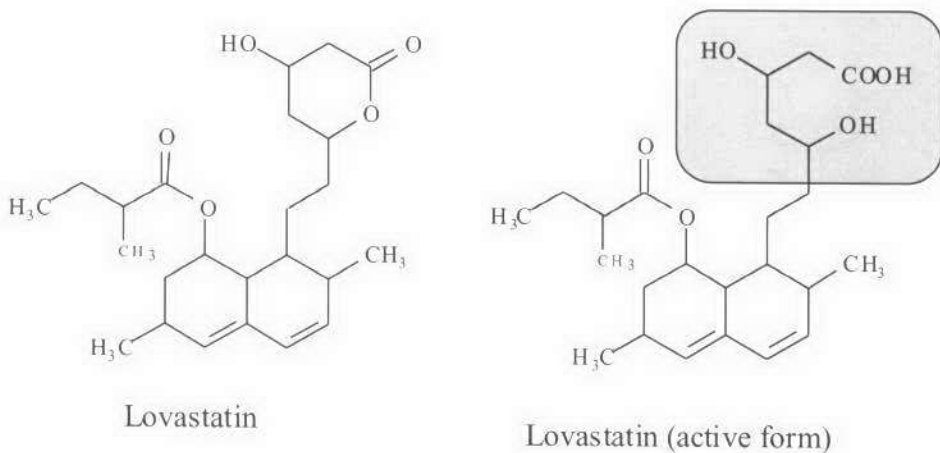
臨床和病理學研究證明，高膽固醇血症是動脈粥樣硬化和冠心病形成的主要原因。人體中約 70% 膽固醇由體內合成，其中 50% 以上在肝臟合成。因此，抑制體內過多的膽固醇合成是防止心血管病的一種有效途徑。

2、他汀類降血脂藥的作用機理

他汀類藥物作用機制主要是抑制膽固醇的生物合成，促進機體清除 LDL-C。膽固醇在體內的合成途徑是 HMG-CoA 在 HMG-CoA 還原酶作用下轉變成為甲基二羥戊酸，這是膽固醇生物合成中的一個限速步驟。HMG-CoA 還原酶抑制藥結構式中的開環酸部分，與 HMG-CoA 還原酶極為相似，對膽固醇生物合成限速酶即 HMG-CoA 還原酶有特異的競爭性抑制作用，能有效地抑制膽固醇在體內的生物合成。血漿 LDL-C 濃度受肝從血漿中攝取和降解 LDL-C 的速度所影響，而這又受肝細胞 LDL 受體的影響。因此，肝細胞表面的 LDL 受體，構成循環中 LDL-C 被清除的主要途徑。而 LDL 受體合成速度與細胞內膽固醇量成反比。HMG-CoA 還原酶抑制能使細胞內膽固醇含量下降，從而刺激細胞表面 LDL 受體合成加速，增加細胞膜 LDL 受體表達的數目。此外，通過抑制膽固醇的形成，干擾了脂蛋白的生成，也降低了血漿 LDL-C 水平。HMG-CoA 還原酶抑制藥還能使血漿 HDL-C 水平升高，有利於冠心病的預防，但使 HDL-C 升高的機制還不清楚。



HMG-CoA 還原酶作用底物的結構



Albets 和 Endo 等研究證明，Compactin 和 Lovastatin 等是 HMG-CoA 還原酶的競爭性抑制劑。

3. 他汀類降血脂藥的副作用

HMG-CoA還原酶抑制藥是治療高膽固醇血症的一線藥物，也是冠心病和心肌梗死後二級預防的重要藥物。就目前觀察，本類藥副作用輕微且短暫，用藥安全性良好。長期用藥的安全性有待進一步証實。最嚴重的不良反應如骨骼肌溶解可能將威脅到患者性命。在美國，至少有10%患者因骨骼肌溶解引起腎衰竭而入院。其主要症狀包括骨骼肌嚴重損傷及溶解，造成myoglobin大量釋出。骨骼肌溶解會併發電解質不平衡、腎衰竭、酸中毒及心臟毒性。Lovastatin單獨用於治療高血脂症時，藥物引起之骨骼肌方面毒性並不常見，其發生率約為0.1-0.2%。HMG-CoA還原酶抑制引起肌肉病變之機轉仍不明。HMG-CoA還原酶抑制藥應盡量避免同纖維酸衍生物類降脂藥、煙酸等合用，以減少發生嚴重不良反應的機會。

同時使用某些藥物時可能增強其不良反應。有一項理論指出這些藥物 lovastatin 與 itraconazole 間的交互作用，由於 itraconazole 為一強效 Cyt p450 抑制劑，且已知 lovastatin 是經由 CYP3A4 代謝，而被認為 itraconazole 阻礙了 lovastatin 的代謝，進而加強了 lovastatin 的肌肉毒性。經藥物動力學方面的研究證實，每 100 或 200 mg itraconazole，服用四天後，併用單一劑量 40mg lovastatin，可使 lovastatin 的最高血中濃度及 AUC (area under the curve 曲線下面積) 增加 15-20 倍；且使得 lovastatic acid 之最高血中濃度增加 12-13 倍，AUC 增加 15-20 倍；但 itraconazole 及其代謝物的濃度卻不受 lovastatin 的影響。由於 lovastatic acid 的代謝反應被認為是與 CYP3A4 有關，所以在研究中，lovastatin 及 lovastatic acid 之半衰期亦延長了 2-3 倍。此外，AUC 的增加則認為是 itraconazole 對肝酶的抑制，而反應在 lovastatin 的首次代謝 (first-pass metabolism) 所致。因為 lovastatin 的肌毒性與其血中濃度相關，故 itraconazole 與 lovastatin 的併用，明顯地增加了 lovastatin 及 lovastatic acid 的血中濃度，相對地增加了 lovastatin 引起肌毒性發生的可能。

已知可能加重 statins 肌肉毒性之藥物

CYP 3A4 inhibitors
cyclosporine
delavirdine
fluvoxamine
itraconazole
ketoconazole
macrolides (clarithromycin, erythromycin)
nefazodone
protease inhibitors (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
tacrolimus
Other fibrates niacin

五、紅麴的安全性及毒性試驗

在急性毒性測試方面：大鼠口服紅麴24g/kg的劑量(此劑量相當於人體每日量0.49g/kg的600倍)，連續觀察七天，並無不良反應出現。顯示紅麴對這些動物用相當於600倍人體劑量時，其結果是安全的。另外小鼠使用紅麴濃縮物，相當於533倍於人體的標準劑量，以小鼠體重、行為及器官組織病理來評估時，也未發現毒性反應。

在慢性毒性測試方面：以38.5、69.5和125倍於正常人標準劑量的紅麴濃縮物給予大鼠服用90天，不論是血液成分、肝功能測試及器官組織病理檢驗，都未顯示肝或腎臟毒性反應及副作用。

美國臨床營養學期刊上在1999年2月發表一篇在加州大學洛杉磯分校醫學中心，針對83位34歲至78歲高血脂症的美國人，以最精確可靠之隨機雙盲對照控制法所進行的12週臨床研究。結果發現在每人每天吃2.4克紅麴粉的試驗組中，第8週就發現LDL降低22%，HDL平均增加7~14%，總膽固醇降低17%，甘油三酯也下降了11%；其肝臟和腎臟功能都無任何不良反應，實驗組之肝指數，與實驗前並無差異，充分顯示出紅麴對肝腎無任何副作用。附表如下

肝功能指數	實驗組		對照組	
	實驗前	實驗後	實驗前	實驗後
GOT(U/L)	22 ± 9	20 ± 8	21 ± 9	21 ± 11
GPT(U/L)	24 ± 5	23 ± 6	22 ± 6	22 ± 6
尿素氮(mmol/L)	6 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1
γ -GT(U/L)	27 ± 18	23 ± 19	23 ± 13	21 ± 11
乳酸去氫酶(U/L)	155 ± 25	152 ± 23	158 ± 28	152 ± 19

同樣在美國UCLA醫學院完成，於1998年發表在FASEB雜誌上之實驗亦顯示，受試的83人，實驗組每日食用紅麴2.4g，8週後總膽固醇平均值從254 ± 36mg/dL降低至208 ± 31mg/dL(下降18%)，而且腎功能並無任何不良反應。

六、上市樣品及附圖

台灣

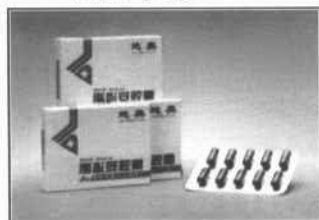
- 1 HF003 紅麴幾丁聚醣 康之泉生化科技股份有限公司
- 2 Cholestin 紅麴清醇膠囊 美商如新股份有限公司臺灣分公司
- 3 H03 健生康醇紅麴 生達製藥生物科技部



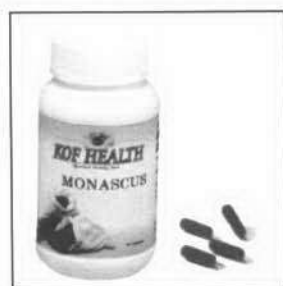
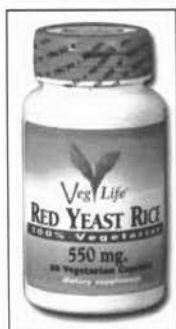
中國大陸

- 1 血脂康膠囊
- 2 脂必妥

北大維信生物科技公司
成都地奧



美國(美國時代健康公司等)



七、從紅麴開發得到的啟示

紅麴作為美味佳釀的原料、食品着色劑、中藥材等在民間已經應用了幾千年，而被成功的開發為保健食品乃至成為目前全球暢銷的降血脂藥物經過了二十多年的歷程。借鑒這一成功的之例，對中藥的開發、並如何闖入國際大市場有很好的啟示。

1、開發中藥的方向——國際化

中藥國際化的特點：

- 1) 主要有效成分明確，作用機制清楚；
- 2) 以主要有效成分的含量作為質控指標，確保質量和療效的穩定；
- 3) 多種有效成分並存，保留了中藥綜合治療的特點；
- 4) 保留了傳統中藥純天然本質，使藥物毒副作用小；
- 5) 運用先進生產工藝，採用衛生、安全、方便的劑型。

早在20世紀70年代日本三共製藥的遠藤章已自土壤中的Monascus屬真菌提煉出九個能抑制HMG-CoA reductase的成分(簡稱為statin)，能降低血液膽固醇濃度，其中的一個成分命名為Monacolin K，在第二期人體試驗中，顯示毒性大，沒有繼續進行研究。

1991年，中國北京大學技術物理系張茂良教授等人開始了對紅麴的研究，發現紅麴黴菌株的發酵產物中含有lovastatin，通過改造工藝，使其中的lovastatin含量得以提高，從而增強了降脂功能及開發價值。藥用成分找到之後，有幾種藥物設計方法可供選擇：1) 完全遵循傳統中藥的做法，僅根據歷代本草的記載，以一般市售紅麴為原料開發

新藥，或添加其他幾味中藥製成複合製劑，並以生產工藝為質控標準；2) 跟從他人的後面，再分離純化代謝產物lovastatin，開發類似舒降之(simvastatin)的西藥；3) 根據傳統紅麴的藥用記載，用現代科技手段，開發一種降脂藥物。顯然，走第三條路，北大維信生物科技公司開發的天然調脂藥物——血脂康(Cholestin TM)誕生了。

1995年，由新加坡維信公司投資4080多萬人民幣，並認可血脂康以2920多萬元的價值作為技術入股(佔總投資金額的36.5%)，註冊成立了北大維信生物科技公司。並於同年10月血脂康獲國家衛生部批准新藥證書。

1996年9月，在歐美擁有強大銷售網路的時代健康公司與北大維信簽署了長期貿易協定。根據這項協定，從1996年起的20年內，血脂康以CholestinTM為名稱的膠囊，作為飲食補充劑進入美國三萬餘家連鎖店，將以逐年增量的形式持續出口歐美，出口總額最終將超過20億美元。

2、把握中藥的特色——安全性和保健功效

自20世紀70年代日本三共製藥的遠藤章發現了有降血脂作用但毒性大的Monacolin K成分後，經美國的默克藥廠修改其化學構造式，研發成功即第一個上市銷售的lovastatin(商品名Mevacor)，並由此開發出系列Statins，均應被歸類為現代藥品。近年來已有動物實驗及臨床資料証實其不良反應(特別是聯合用藥時的致畸性、肝毒性、骨骼肌崩死和免疫抑制作用等)，因而引發了一場Cholestin屬飲食補充劑，或屬藥品的官司。

1997年有藥師向美國聯邦FDA檢舉紅麴米(血脂康原料)含有美國默克藥廠的降膽固醇藥lovastatin，經FDA調查檢驗，證實含有lovastatin約0.4%，因此按照美國FDA法案，判定Cholestin屬未經批准的藥，不是飲食補充劑，要求於1998年5月停止進口，並且禁止Cholestin以飲食補充劑的名義出售。

其後美國時代健康公司(Pharmanex)辯稱Cholestin是一個以專有製造方法、符合科學標準化、均取自Monascus purpureus Went真菌的發酵米，是一種傳統的中國健康食品因而向猶他州地方法提出訴訟。FDA指出血脂康原料是來自於傳統的中國紅麴米，由一群紅麴屬真菌發酵而成，紅麴米內lovastatin的含量極少，且和紅色素的含量成反比例關係。聯邦食物藥品管理局檢驗卅三個Cholestin樣本，其中三個不含lovastatin，其餘卅個樣本的lovastatin含量是3%。美國時代健康公司在北大維信的大力支持下，與FDA進行了整整一年的辯論。

事實上，紅麴中的lovastatin是採取中國傳統工藝自然發酵形成的，非人為添加物。根據美國有關法律規定，食品添加劑中的食品可以包括維他命、礦物質、草藥和氨基酸，也可以包括酶、器官組織、代謝產物、提取物和濃縮物。終於1998年6月勝訴，確認Cholestin為符合聯邦法律定義的飲食補充劑，並於1998年底恢復血脂康原料對美國的出口。

從紅麴為原料開發出的系列藥物，包括紅麴類保健食品及他汀類降脂藥物引出的一場辯論雖然結束了，但從中可發現：

- 在中國中藥之“藥食同源”的保健食品特色有廣闊的開發前景，從保健食品到

提取單一的有效藥用生理活性物質均已成為全世界研究熱點；

- 臨床資料証實他汀類藥物的不良反應(肝、腎、骨骼肌等)在紅麴類保健食品的應用中未曾發現。是紅麴類保健食品中他汀類成分的含量甚少，還是紅麴含多種有效活性成分相互作用的結果？而從上述資料可推測出兩者皆有的初步結論。

隨著社會的發展，人們生活水平的提高，全球人口老化問題日趨明顯，促使人們對個人及家庭健康之態度發生改變，並有了進一步提高生活質素的要求，因而中醫中藥，特別是保健食品也日益受到重視；隨著中藥的國際化，使得中藥逐漸被各國家不同程度認可。而有資料顯示目前全球有近八成人口使用中草藥作保健治療。有如此龐大的市場，本著科學的態度、方法挖掘和發展祖國醫藥，將會更好的造福於人類，改善人類健康。

參考文獻

1. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe: "Lippincott's illustrated reviews", *Pharmacology*, 2nd edition 2002.
2. Bertram G. Katzung: *Basic & Clinical Pharmacology*, eighth edition 2001.
3. 馬虹、黃潔夫主編，《臨床醫生用藥大全》，廣州：廣東科技出版社，2000.3: 625~630。
4. 洪智勇、毛寧，“紅麴黴降膽固醇有效成分的研究”，*Strait Pharmaceutical Journal* Vol. 14 No. 1 2002: 33~35。
5. 傅金泉，“紅麴的醫療功效”，《中國釀造》2002(5): 10~12。
6. 文鏡、常平、顧曉玲等，“紅麴及洛伐他汀的生理活性和測定方法研究進展”，《中國食品添加劑》2001(1): 12~19。
7. 代春華、謝東揚等，“紅麴代謝產物及其藥用功能”，《中草藥》1999年第30卷第10期: 797~800.
8. 宋洪濤、宓鶴鳴、郭濤，“中藥紅麴的研究進展”，*The Journal of Pharmaceutical Practice* Vol. 17 1999 No.3: 172~174。
9. 邢旺興、程榮珍、宓鶴鳴、林培英、陳士景、吳玉田，“幾種常見紅麴黴的生理學特性研究”，《藥學實踐雜誌》2001年第19卷第4期: 231~234。
10. *Drug: Facts and Comparisons*, 1999 and 2000.
11. Antonio M. Gotto, Jr. and Lionel H. Opie. *Lipid-Lowering and Anti-atherosclerotic Drugs*, 2000.
12. G. William Pogson, Lynn H. Kindred and Bradford G. Carper. "Rhabdo-myolysis and Renal Failure Associated with Cerivastatin-Gemfibrozil Combination Therapy", *American Journal of Cardiology*. 83 (7): 1146, 1999.
13. Maria L. Rodriguez, Carmen Mora and Juan F. Navarro. "Cerivastatin-Induced Rhabdomyolysis", *Annals of Internal Medicine*. 132(7): 598, 2000.
14. E. Garcia-Valdecasas-Campelo, E. Gonzalez-Reimers, A. Lopez-Lirola, E. Rodriguez- Rodriguez and F. Santolaria-Fernandez. "Acute Rhabdomyolysis Associated with Cerivastatin Therapy". *Archives of Internal Medicine*. 161 (6): 893, 2001.
15. Audrey J Lee and Daniel S Maddix. "Rhabdomyolysis Secondary to a Drug Interaction Between Simvastatin and Clarithromycin". *The Annals of Pharmacotherapy*. 35 (1): 26-31, 2001.
16. Pan JP, Chou CY, Chen WL, et al: "Analysis of lipids in non-diabetic patients with acute myocardial infarction". *Chin Med J* 2000; 63: 270-8.
17. 蕭壁容、辛錫璋，Mutations of LDL-receptor gene in one family of familial hypercholesterolemia。"中華民國"內分泌暨糖尿病學會 2001年03月10日大會學術研討會大會會刊第102頁。

18. 葉任高, 陸再英主編, 《內科學》第五版, 北京: 人民衛生出版社, 2000; 830~840。
19. 陳敏章主編, 《中華內科學》, 北京: 人民衛生出版社, 1999; 3258~3272。

Anka— A Study of Its Clinical Value

Xiao Hong, Lam Ion Meng, Wang Tie Jun, Chen Ying

Abstract:

Red yeast rice is a traditional Chinese medicine and food known for centuries to improve blood circulation. Modern studies have discovered various activities and related natural constituents in addition to pigments. The presence of a group of metabolites belonging to the monacolin family may explain in part the cholesterol-lowering ability associated with this traditional Chinese food. This article investigates the origin, preparation, chemical constituents, values, safety/toxicity, products and markets of red yeast rice and focuses on the pharmacological mechanism of statins. Safety and toxicity were also evaluated. Finally, enlightenment is given on research and development of traditional Chinese medicine with the aim of internationalization.

Key Words: Anka, Monascus, Monacolin K, Lovastatin, cholesterol