

## 紅麴粉末產品對高血脂倉鼠降血脂之研究

李俊霖<sup>1</sup> 蔡宗佑<sup>1</sup> 巖顯達<sup>2</sup>  
施介人<sup>2</sup> 鍾美玉<sup>2</sup> 潘子明<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 國立台灣大學微生物與生化學研究所  
<sup>2</sup> 味全食品工業股份有限公司生技中心

(接受刊載日期：中華民國九十四年四月二十五日)

紅麴是中國傳統幾千年來的食品發酵菌種，無論是飲食或色素之應用均極頻繁。紅麴次級代謝物 monacolin K 可抑制膽固醇合成過程中關鍵酵素 HMG-CoA reductase 的活性，而達到降低膽固醇的效果。本研究以倉鼠作為試驗動物，並以味全股份有限公司生技中心所提供之紅麴產品進行體內動物試驗，評估對於血液中之總膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白膽固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 與低密度脂蛋白膽固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的影響。研究結果顯示，本研究所使用之紅麴產品確實具有降低血液中總膽固醇、三酸甘油酯與低密度脂蛋白膽固醇的效果。其中餵食一倍劑量之紅麴試驗組 (HChol-M1 組) 於第四週與第八週時總膽固醇濃度分別較餵食高膽固醇飲食組顯著降低 39.0% 與 21.4%，三酸甘油酯也可顯著下降 25.8% 與 38.3%；而 LDL-C 的降低效果可達 45.3% 與 21.6%，亦具有顯著性；另試驗組之 HDL-C 的含量均無顯著下降，且 LDL-C 濃度亦有明顯下降，紅麴粉末試驗組的 LDL-C/HDL-C 的比值與高膽固醇飲食對照組 (HChol 組) 比較皆具有顯著下降。紅麴產品對於肝臟中總膽固醇與三酸甘油酯的濃度亦有明顯降低效果。此外，因紅麴中的另一次級代謝物—citrinin 為肝腎毒素，使紅麴產品的安全性受到質疑，故本研究亦對試驗動物進行肝指數分析，包含血液中 GOT (glutamic-oxaloacetic transaminase) 與 GPT (glutamic-pyruvic transaminase) 的分析，並進行肝組織切片檢查，以瞭解紅麴產品的安全性。研究結果顯示，紅麴試驗組動物的 GOT 與 GPT 的濃度並無顯著提高，另肝臟切片經病理檢查結果試驗組與對照組並無差異，此結果說明本研究所採用之紅麴產品並不會造成肝臟的危害。

關鍵字：紅麴，降血脂，健康食品，monacolin K，肝臟切片。

## Study on Hypolipidemic Effects of *Monascus* Powder in a Hamster Model of Hyperlipidemia

Chun-Lin Lee<sup>1</sup>, Tsung-Yu Tsai<sup>1</sup>, Shein-Da Gong<sup>2</sup>, Chieh-Jen Shih<sup>2</sup>,  
Mei-Yuh Chung<sup>2</sup> and Tzu-Ming Pan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Institute of Microbiology and Biochemistry, National Taiwan University  
<sup>2</sup> Wei Chuan Foods Corp. Biotech Center

(Accepted for publication: April 25, 2005)

*Monascus* species are a Chinese traditional fermentation fungus used on food for over thousands of years in China. Monacolin K, secondary metabolite of *Monascus*, was proven could be used as antihypercholesterolemic agent. This research focuses on the effect of the addition of *Monascus* powder of Wei-Chuan Foods Corporation to hamster diet on cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in serum. In the result, *Monascus* powder diet was proven could decrease cholesterol, triglyceride, and LDL-C in serum. The cholesterol level in serum by 1 X *Monascus* experimental group (HChol-M1 group) on four weeks and eight weeks would significantly lower 39.0% and 21.4% than that of high cholesterol group (HChol group). The triglyceride (25.8% and 38.3%) and LDL-C level (25.8% and 38.3%) were also significantly lowered in 1 X *Monascus* experimental group (HChol-M1 group) on four weeks and eight weeks. Because HDL-C level was not decreased and LDL-C level was significantly lowered, LDL-C/HDL-C ratio of *Monascus* experimental groups would significantly lower than that of high cholesterol group (HChol group). However, the cholesterol and triglyceride level in liver would significantly decrease in *Monascus* experimental groups. Since citrinin was a mycotoxin and possessed nephrotoxic and hepatotoxic effect, it had negative impact on the safety of red mold rice by people.

\* Corresponding author.

This study would examine liver somatic index (GOT and GPT level in serum) and liver biopsy in order to investigate the liver damage by *Monascus* powder. In these results, GOT and GPT level in serum by *Monascus* experimental group were not significantly increased. There was no difference in the results of liver biopsy between monascus experimental groups and control group. Therefore, *Monascus* powder in this study would not cause liver damage.

**Key words:** *Monascus*, Hypolipidemic effect, Healthy food, Monacolin K, Liver biopsy.

## 前　　言

根據民國九十一年行政院衛生署公佈的國人十大死因中，腦心血管疾病高居第二及第三位，第二位為腦血管疾病，第三位為心臟疾病，為奪走國人健康的兩大殺手。血液中的膽固醇含量與腦心血管疾病的發生機率息息相關，根據研究顯示血脂肪異常在心臟血管疾病發展中扮演重要角色，血液中膽固醇濃度可作為一個很好的預測指標。當血清膽固醇濃度大於 200 mg/dL 時，因冠狀動脈心臟疾病死亡的機率急遽上升。膽固醇值高者冠狀動脈心臟疾病的罹病率和死亡率亦高，若經過非藥物或藥物的治療降低膽固醇值，確實可以明顯降低冠狀動脈硬化造成腦心血管疾病的罹患率<sup>(1)</sup>。

在亞洲地區紅麴菌 (*Monascus* species) 於飲食、醫藥上的應用，已有千年歷史。紅麴菌重要二級代謝產物包含下列四種：(1) 色素 (紅色：rubropuctamine、monascorubramine，黃色：ankafavin, monascin，橘色：rubropunctanin、monascorubrin)<sup>(2)</sup>；(2) 具降膽固醇物質 - monacolin K (又被稱為 lovastatin, mevinolin 或 mevacor) 及降血壓物質 -γ- 胺基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA)；(3) 具抗氧化物質：包括 dimerumic acid<sup>(3)</sup> 及 3-hydroxy-4-methoxybenzoic acid<sup>(4)</sup>；(4) 抗菌活性物質：包括色素或 citrinin (又被稱為 monascidin)<sup>(2,5)</sup>。而近年來也由於保健食品逐漸受到大家重視，使紅麴的研究發展日益增進。

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG-CoA reductase) 為膽固醇合成的速率限制酵素。由於紅麴之次級代謝物 monacolin K 的結構與 HMG-CoA 類似，因此，會與 HMG-CoA reductase 競爭而抑制此酵素，使 mevalonic acid 無法生成，因而間接無法合成膽固醇，使細胞內膽固醇的含量下降，而促使 LDL (low density lipoprotein) receptor 的增加，提高 LDL 的代謝，進而降低罹患腦心血管疾病之風險<sup>(6)</sup>。

紅麴是我國的傳統產品，藥用或作為食品添加劑或用於釀酒等在我國及日本都已有規範。但在西方國家卻有些爭議，其中以紅麴中

所含有的 citrinin 意見最多。Blanc 等人<sup>(5)</sup>指出，*Monascus purpureus* 和 *Monascus ruber* 會產生一種抗菌物質 - citrinin，該物質對腎臟有毒害作用，無論固態培養或液態培養物中都可能發現這種物質的存在。荷蘭學者 Monica 等人<sup>(7)</sup> 從市售的紅麴產品中分析 citrinin 的含量約在 0.2–17.1 µg/g。但也發現有些紅麴米產品中沒有檢測到 citrinin。此一研究引起各國家有關方面高度重視。許多學者亦認為紅麴產品是一種混合物，不能因為其中存在 citrinin 就否定紅麴的正常作用，紅麴中可能存在著某些物質可抵消 citrinin 對人體的毒害作用。也有人認為雖然紅麴產品中有 citrinin 存在，但其在紅麴中的劑量甚低，在一定的範圍內，人體食用仍是安全的<sup>(8)</sup>。

由於近年來保健食品蓬勃發展，使這種具有多功效的機能性發酵製品紅麴逐漸受到重視，本研究以味全股份有限公司生技中心所提供之紅麴產品進行動物試驗，以評估對於血液與肝臟中的膽固醇、三酸甘油酯與 LDL-C 的降低功效。此外，因紅麴中的另一次級代謝物 - citrinin 為肝腎毒素，使紅麴產品的安全性受到質疑，故本研究亦對試驗動物進行肝指數分析，包含血液中 GOT 與 GPT 的分析，並進行肝組織切片檢查，以瞭解紅麴產品的安全性。

## 材　　料　　與　　方　　法

### 一、試驗動物之飼養

- 試驗動物飼養與管理：動物試驗方法參考 Usman 與 Hosono<sup>(9)</sup> 之模式加以修改。本研究中所使用動物為 Syrian 系雄性倉鼠購自行政院國家科學委員會實驗動物中心，共 104 隻，四週齡。飼養前先分別犧牲八隻倉鼠，取其血液與肝組織，剩餘的 96 隻倉鼠分別隨機分成六組，每組 16 隻。在飼養期達四週與八週時，各組取八隻犧牲。飼養時控制相對溼度 60%，溫度控制於 25±2 °C，光照時間為 8:00–20:00 之 12 小時光照循環。每週測定飼料攝取量與體重。

依規定控制動物室溫度、清潔及燈光調節，並保持安靜。適時補充飲水(逆滲透水)；每二天換墊料一次；飼料需保持充足。餵食係採用管餵法供給固定量的樣品餵飼倉鼠。

## 2. 飼食劑量之計算

以 FDA 所提供之體表面積換算公式計算 (<http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>)。

### (a) 以體表面積方式換算

- i. 人體表面積以身高 170 cm，體重 65 kg 為基準，代入 Boyd 公式， $BSA (m^2) = 0.003207 \times Height (cm)^{0.3} \times Weight (grams)^{(0.07285 - (0.0188 \times log (grams)))}$ ，求出人體表面積約為  $1.762 m^2$ 。
- ii. 倉鼠體表面積則依 FDA 提供之公式換算 (<http://www.fda.gov/cder/cancer/animalframe.htm>)，以體重 0.10 kg 為基準， $BSA (m^2) = 8.99 \times weight (kg)^{(0.689)} / 100$ ，求出倉鼠表面積約為  $0.019 m^2$ 。
- iii. 由人體每平方公尺表面積所需劑量，求出倉鼠每公斤體重所需劑量。

### (b) 試驗物質

- i. 試驗物質為味全股份有限公司生技中心所提供之天然紅麴產品，生產批號為 Lot 040023；其組成如表一所示。依味全股份有限公司生技中心提供文獻資料指出，天然紅麴產品建議攝取量為每人(體重 65 kg)每天 0.8 g (相當於服用二粒膠囊產品，其中總數 HMG-CoA reductase inhibitors 含量為 9.6 mg)，則每平方公尺所需劑量為  $800 mg / 1.762 m^2 = 454.03 mg/m^2$ 。

- ii. 倉鼠每公斤體重所需劑量則為  $(454.03 mg/m^2 \times 0.019 m^2) / 0.10 kg$ ，可得 86.266 mg/kg bw。此為本試驗倉鼠之一倍劑量，故 0.1 kg 之倉鼠每日每隻紅麴攝取量為  $86.266 mg/kg bw \times 0.1 kg = 8.63 mg/day$ 。

## 3. 飼料配方配製與投予途徑：將 AIN-76 飼料配方加以修正。八週期間之食用正常飲食飼料之組別為 control 組，食用高膽固醇飲食之組別如下：HChol 組為高膽固醇飲食組、HChol-probucol 組為食用含一倍劑量降膽固醇藥物 probucol (100 mg/kg bw) 之正對照

表一 味全天然紅麴粉末之組成分<sup>1</sup>

Table 1. Composition of Wei-Chuan natural monascus powder<sup>1</sup>

Sample	Natural monascus powder
Catalog number	Lot 040023
Water (g/100 g)	5.36
Ash (g/100 g)	10.71
Fat (g/100 g)	4.69
Protein (g/100 g)	23.51
Carbohydrate (g/100 g)	55.73
Calorie (kcal/100 g)	359.2
Sodium (mg/100 g)	216.2
Arsenic (mg/kg)	< 2
Lead (mg/kg)	< 20
Monacolin K (mg/g)	12.31
Total plate count (CFU/g)	Non detectable
Coliform	Non detectable
Salmonella enterica	Non detectable
Staphylococcus aureus	Non detectable

<sup>1</sup> The report of assay was offered by Wei-Chuan corporation.

組、HChol-M1 組為食用一倍劑量之紅麴試驗組 (1X, 8.63 mg/day 紅麴粉末)、HChol-M2 組為食用二倍劑量之紅麴試驗組 (2X, 17.26 mg/day 紅麴粉末)、HChol-M5 組為食用五倍劑量之紅麴試驗組 (5X, 43.15 mg/day 紅麴粉末)。飼料配方成分如表二所示<sup>(10, 11)</sup>。因天然紅麴產品顆粒可能會阻塞管灌餵食針，試驗前先以乾淨研鉢磨碎，再依不同劑量組合稱取所需之量，以無菌

表二 各組之飼料配方組成<sup>1</sup> (g/kg 飼料)

Table 2. Composition of the experimental diet<sup>1</sup> (g/kg diet)

Composition	Normal diet <sup>2</sup>	High chol. diet <sup>3</sup>
Casein	200	140
Corn starch	650	680
Cel1ulose	50	50
Soybean oil	50	80
Mineral	35	35
Vitamin	10	10
L-cysteine	3	1
Choline bitartrate	2	2
Cholesterol	-	1
Cholic acid	-	1

<sup>1</sup> Based on AIN-76 formula<sup>(21, 22)</sup>.

<sup>2</sup> The daily diet of control group.

<sup>3</sup> The daily diet of HChol group, HChol-probucol group, HChol-M1 group, HChol-M2 group and HChol-M5 group.

蒸餾水配製成懸浮樣品溶液。每日以 1.0 mL 無菌塑膠針筒套上不鏽鋼餵食針餵食各組所需之劑量。不鏽鋼餵食針平時浸泡在絕對酒精溶液中，使用前再以無菌蒸餾水潤溼。天然紅麴產品每日研磨配製。各組老鼠每週經口投予七天，試驗執行時間共投予八週。

## 二、動物犧牲、採血及肝臟病理切片鏡檢

### 1. 動物犧牲(sacrifice)法

禁食 12 小時後以二氧化碳窒息犧牲老鼠。確定老鼠無呼吸心跳開始準備解剖、抽血。

### 2. 抽血法：以針筒自鼠體腹腔大靜脈抽血。

使鼠體仰臥腹面朝上，自下(近尿道出口處附近)沿中線向上剪開皮毛層，剪至肋骨下方。再剪開肌肉層，於肋骨下方向左右各剪一刀，使腹腔整個暴露。勿剪破橫隔膜，以保持胸腔完整。將腸等翻開並推向右側，使下腔靜脈露出，以鈍頭鑷子小心撕扯(或以棉花輕拭)，除去包覆下腔靜脈血管之結締組織。將抽血管推到底後與下腔靜脈血管約成 20-30° 角，針頭插入血管中緩緩抽出血液，放入未加抗凝血劑之真空管靜置，待有明顯分層出現時，以 1,750 × g，離心 15 min，取其上層血清分裝入 eppendorf tube，於-20 °C 冷凍庫冷凍儲存，待日後分析。

### 3. 肝臟病理切片鏡檢：犧牲老鼠後，試驗劑量組(HChol-M1、HChol-M2 與 HChol-M5 組)、對照組(control、HChol 與 HChol-probucol 組)之標的臟器(肝臟)進行組織切片、染色及組織病理鏡檢。

## 三、血液與肝組織脂質分析

### 1. 血液與肝組織總膽固醇測定

使用市售生化試劑(Part no. MP2-35, Jonhson and Jonhson, NJ, USA)分析血液與肝組織總膽固醇含量，操作方法如套組說明書所示。

### 2. 血液中 HDL-cholesterol 含量分析

使用市售生化試劑(Cat. no. 1.14992.0001, Merck Co., Darmstadt, Germany)分析血液中 HDL-cholesterol 之含量，操作方法如套組說明書所示。

原理為以 CHOD-PAP 法測定血中 HDL-cholesterol 含量：添加沈澱試劑(內含 1.4

$mmol/L$  phosphotungstic acid, 8.6  $mmol/L$  magnesium chloride)在室溫下反應 15 min 後，取 10  $\mu L$  血清加入呈色劑在 37 °C 水浴 5 min，加入測總膽固醇之試劑，測其 500 nm 波長下之吸光值，再與標準溶液之吸光值對照換算得知原樣品中 HDL-cholesterol 含量<sup>(12)</sup>。

### 3. 血液中 LDL-cholesterol 含量分析

使用市售生化試劑(Cat. No. 1.14992.0001, Merck Co.)分析血液 LDL-cholesterol 之含量，操作方法如套組說明書所示。

原理是以 CHOD-PAP 法測定血中 LDL-cholesterol 含量：添加沈澱試劑(內含 0.68 g/L heparin, 64  $mmol/L$  sodium citrate, stabilizer)在室溫下反應 15 min 後，取 10  $\mu L$  血清加入呈色劑於 37 °C 水浴五分鐘，加入測量血膽固醇試劑，測其 500 nm 波長下之吸光值，再與標準溶液之吸光值對照換算得知原樣品中 LDL-cholesterol 之含量<sup>(12)</sup>。

### 4. 血液與肝組織中三酸甘油酯含量分析

使用市售生化試劑(Part No. MP2-19, Jonhson and Jonhson)分析血液與肝組織中三酸甘油酯含量，操作方法如套組說明書所示。

## 四、血液肝指數分析

### 1. GOT (AST, aspartate aminotransferase) 分析

使用市售生化試劑(Part No. MP2-113, Jonhson and Jonhson)進行血液肝指數 GOT 之分析，操作方法如套組說明書所示。

### 2. GPT (ALT, alanine aminotransferase) 分析

使用市售生化試劑(Part No. MP2-36, Jonhson and Jonhson)進行血液肝指數 GPT 之分析，操作方法如套組說明書所示。

## 五、生物統計分析方法

所有試驗皆進行三重複。以 SAS 系統之單因子變方分析(one-way ANOVA)進行統計處理，再以 Duncan's Multiple Range Test 作組間的差異性比較， $p < 0.05$  表示具有顯著性差異。

## 結果與討論

### 一、試驗動物體重與攝食量之變化

本研究以倉鼠做為降血脂之試驗動物模

式，試驗動物經由連續四週之正常飲食的預養後進行八週之正式動物試驗。試驗期間之體重與攝食量分別如表三所示，由結果可知各組試驗動物在正式試驗過程中其體重與攝食量均隨著時間的增加而正常提高，且試驗期間各組試驗動物之外觀與健康情況均相當良好。各組分別於第四週與第八週時以二氣化碳窒息法進行犧牲，並進行血液與肝臟中之脂質分析，以評估味全天然紅麴產品降血脂的效果。

## 二、試驗動物之血液中總膽固醇與三酸甘油酯濃度變化

本研究以味全所提供的天然紅麴產品進行動物試驗，血液中總膽固醇與三酸甘油酯之變

化如表四所示。第四週血液中總膽固醇濃度control 組為  $91.8 \text{ mg/dL}$ ，餵食高膽固醇之 HChol 組會顯著提高至  $164 \text{ mg/dL}$ ，HChol 組於第八週亦有相類似的顯著提高情形，證明餵食高膽固醇飲食的 HChol 組其血液中總膽固醇濃度顯著提高，可做為高膽固醇的試驗動物模式。HChol-probucol 組為含降膽固醇藥物 probucol 的飲食組，於第四週與八週之試驗結果可顯著降低血液中的膽固醇。

在第四週與第八週之試驗結果中，發現紅麴試驗組：HChol-M1 組、HChol-M2 組、HChol-M5 組之血液中膽固醇濃度均顯著低於餵食高膽固醇飲食的 HChol 組，證明紅麴產品確實具有降低血液膽固醇的效果。其中 HChol-M1 組於第四週與第八週時總膽固醇濃度分別為  $100 \text{ mg/dL}$

表三 各組試驗動物之平均體重與每日平均飼料攝食量

Table 3. The body weight and daily feed intake of experimental hamster

Group <sup>1</sup>	Body weight (g)			Daily feed intake (g/day)	
	0th week	4th week	8th week	4th week	8th week
Control	$82.1 \pm 8.12$	$93.6 \pm 9.50$	$107 \pm 8.48$	$6.78 \pm 0.50$	$7.73 \pm 0.78$
HChol	$79.5 \pm 8.15$	$87.0 \pm 7.43$	$99.4 \pm 9.32$	$6.64 \pm 0.45$	$7.23 \pm 0.92$
HChol-probucol	$82.3 \pm 7.52$	$87.1 \pm 7.50$	$99.2 \pm 7.80$	$6.75 \pm 0.69$	$7.52 \pm 1.03$
HChol-M1	$77.1 \pm 8.84$	$89.6 \pm 8.31$	$102 \pm 7.77$	$6.46 \pm 0.83$	$7.78 \pm 0.84$
HChol-M2	$79.9 \pm 9.57$	$89.7 \pm 9.10$	$101 \pm 11.3$	$6.75 \pm 0.45$	$7.32 \pm 0.59$
HChol-M5	$82.3 \pm 9.65$	$92.7 \pm 8.15$	$104 \pm 9.32$	$6.91 \pm 0.59$	$7.29 \pm 0.77$

1 Control: normal diet (0% chol.); HChol: high cholesterol diet; HChol-probucol: probucol and high cholesterol diet; HChol-M1: *Monascus* powder (1X, 8.63 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M2: *Monascus* powder (2X, 17.26 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M5: *Monascus* powder (5X, 43.15 mg/day) and high cholesterol diet.

2 Data are presented as means  $\pm$  SD.

表四 餵食不同量紅麴對於倉鼠血液中總膽固醇與三酸甘油酯濃度之影響

Table 4. Effect of *Monascus* powder on experimental hamster performance serum cholesterol and triglyceride

Group <sup>1</sup>	0th week		4th week		8th week	
	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Control	$89.7 \pm 13.7$	$98.5 \pm 10.5$	$91.8 \pm 5.37^{\text{d}2}$	$104 \pm 7.06^{\text{c}}$	$89.2 \pm 9.36^{\text{d}}$	$120 \pm 17.7^{\text{b}}$
HChol	-	-	$164 \pm 21.9^{\text{a}}$	$186 \pm 47.8^{\text{a}}$	$173 \pm 14.1^{\text{a}}$	$193 \pm 63.4^{\text{a}}$
HChol-probucol	-	-	$107 \pm 20.0^{\text{c}}$	$160 \pm 32.6^{\text{ab}}$	$124 \pm 17.6^{\text{c}}$	$114 \pm 22.4^{\text{b}}$
HChol-M1	-	-	$100 \pm 9.19^{\text{c}}$	$138 \pm 21.6^{\text{b}}$	$136 \pm 19.8^{\text{bc}}$	$119 \pm 18.8^{\text{b}}$
HChol-M2	-	-	$134 \pm 11.8^{\text{b}}$	$126 \pm 35.1^{\text{bc}}$	$138 \pm 26.2^{\text{bc}}$	$130 \pm 41.2^{\text{b}}$
HChol-M5	-	-	$140 \pm 10.2^{\text{b}}$	$144 \pm 38.2^{\text{ab}}$	$152 \pm 13.5^{\text{b}}$	$112 \pm 17.9^{\text{b}}$

1 Control: normal diet (0% chol.); HChol: high cholesterol diet; HChol-probucol: probucol and high cholesterol diet; HChol-M1: *Monascus* powder (1X, 8.63 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M2: *Monascus* powder (2X, 17.26 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M5: *Monascus* powder (5X, 43.15 mg/day) and high cholesterol diet.

2 Data are presented as means  $\pm$  SD. Mean values within each column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

與  $136 \text{ mg/dL}$ ，其較高膽固醇飲食組(HChol 組)顯著降低 39.0%與 21.4%。雖然 HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組分別是一倍、二倍與五倍之紅麴攝食量，理論上降血脂的效果應與紅麴的攝食量呈正相關；表四之結果顯示當提高紅麴攝食量時並無法顯著對血液膽固醇濃度抑制有劑量效應關係。由於第四週與第八週的數據中皆有相同的趨勢。因此，此結果應不是試驗誤差。四週試驗之總膽固醇濃度，HChol-M2 組與 HChol-M5 組結果無顯著差異，而在八週之結果中，HChol-M1、HChol-M2 與 HChol-M5 組間膽固醇濃度亦無顯著提高之結果。在謝等人<sup>(11)</sup>之研究指出，餵食紅麴粉末之高劑量組與低劑量組之結果亦無顯著差異，無顯著劑量效應關係。紅麴降低膽固醇的主要有效成分为 monacolin K，其為 HMG CoA reductase inhibitor，可抑制膽固醇之合成途徑。但膽固醇亦可由飲食中直接獲得。因此，紅麴中的 monacolin K 抑制膽固醇之濃度有一定限度，不至於完全除去血液中的膽固醇，此外，體內對紅麴中的 monacolin K 的吸收效果亦須考慮，紅麴進入體內後所能被吸收的 monacolin K 含量可能有一定限量，故提高紅麴粉末劑量時並無法有顯著的劑量效應關係。

血液中三酸甘油酯分析結果顯示，HChol 組其三酸甘油酯較 control 組顯著提高，血液中三酸甘油酯高達  $186 \text{ mg/dL}$  (第四週)與  $193 \text{ mg/dL}$  (第八週)。HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組經由連續四週與八週的紅麴餵食後，血液中三酸甘油酯濃度均顯著低於 HChol

組。其中 HChol-M1 組於第四週與第八週時三酸甘油酯濃度分別為  $138 \text{ mg/dL}$  與  $119 \text{ mg/dL}$ ，分別較 HChol 組顯著降低 25.8%與 38.3%。由上述結果可知，紅麴產品確實具有降低血液中三酸甘油酯之功效，而以正控制組 probucol 藥物餵食高膽固醇倉鼠於四週時並未達顯著下降效果，須餵食達八週時始具有顯著效果，probucol 在前人研究中主要被應用於降膽固醇，且降膽固醇的機制目前至今尚未明確，因此，可能無法直接的降低三酸甘油酯，且下降效果可能較差。

### 三、試驗動物血液中 HDL-C、LDL-C 之變化

紅麴對高膽固醇倉鼠之 HDL-C 之影響如表五所示。由結果可知，HChol 組於第八週之 HDL-C 會顯著高於 control 組。這是因為 HDL-C 與 LDL-C 皆屬於膽固醇，故高膽固醇飲食之倉鼠血液中 HDL-C 與 LDL-C 均較正常飲食組有顯著地提高。表四之結果證實 HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組確實具有降低血液中總膽固醇與三酸甘油酯的效果。由表五可知紅麴試驗組主要降低的膽固醇為 LDL-C，於第四週與第八週之 HDL-C 並未因為總膽固醇的降低而減少；相反地，第四週與第八週的 HChol-M2 組之 HDL-C 濃度顯著高於 HChol 組。

HChol 組於第四週與第八週之 LDL-C 濃度均顯著高於正常飲食組 (control 組)。所有紅麴試驗組之 LDL-C 濃度皆顯著低於 HChol 組。由結果可證明，HChol-M1 組餵食一倍紅麴攝食量於第

表五 餵食不同量紅麴對於倉鼠血液中 HDL-C 與 LDL-C 濃度之影響

Table 5. Effect of *Monascus* powder on experimental hamster performance serum HDL and LDL

Group <sup>1</sup>	0th week			4th week			8th week		
	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	LDL-C/ HDL-C	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	LDL-C/ HDL-C	HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	LDL-C/ HDL-C
Control	$58.8 \pm 6.76$	$30.15 \pm 5.61$	$0.51 \pm 0.084$	$61.8 \pm 2.24^{\text{d}2}$	$31.7 \pm 1.83^{\text{c}}$	$0.51 \pm 0.042^{\text{bc}}$	$59.3 \pm 6.16^{\text{c}}$	$30.9 \pm 3.67^{\text{d}}$	$0.52 \pm 0.059^{\text{c}}$
HChol	-	--	-	$74.8 \pm 8.95^{\text{bc}}$	$59.8 \pm 9.96^{\text{a}}$	$0.76 \pm 0.094^{\text{a}}$	$76.2 \pm 18.6^{\text{b}}$	$60.2 \pm 6.24^{\text{a}}$	$0.86 \pm 0.263^{\text{a}}$
HChol-probucol	-	-	-	$71.9 \pm 11.95^{\text{c}}$	$36.0 \pm 8.10^{\text{c}}$	$0.51 \pm 0.129^{\text{bc}}$	$68.9 \pm 25.3^{\text{bc}}$	$44.4 \pm 7.03^{\text{c}}$	$0.73 \pm 0.294^{\text{abc}}$
HChol-M1	-	-	-	$86.0 \pm 11.2^{\text{ab}}$	$32.7 \pm 3.72^{\text{c}}$	$0.39 \pm 0.071^{\text{d}}$	$80.1 \pm 8.15^{\text{ab}}$	$47.2 \pm 5.02^{\text{bc}}$	$0.61 \pm 0.083^{\text{b}}$
HChol-M2	-	-	-	$92.7 \pm 8.90^{\text{a}}$	$46.2 \pm 4.45^{\text{b}}$	$0.50 \pm 0.039^{\text{c}}$	$91.0 \pm 13.0^{\text{a}}$	$49.2 \pm 10.4^{\text{bc}}$	$0.55 \pm 0.136^{\text{c}}$
HChol-M5	-	-	-	$88.5 \pm 11.0^{\text{ab}}$	$49.3 \pm 3.64^{\text{b}}$	$0.56 \pm 0.071^{\text{b}}$	$81.0 \pm 5.92^{\text{ab}}$	$54.7 \pm 5.34^{\text{b}}$	$0.68 \pm 0.058^{\text{b}}$

1. Control: normal diet (0% chol.); HChol: high cholesterol diet; HChol-probucol: probucol and high cholesterol diet; HChol-M1: *Monascus* powder (1X, 8.63 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M2: *Monascus* powder (2X, 17.26 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M5: *Monascus* powder (5X, 43.15 mg/day) and high cholesterol diet.

2. Data are presented as means  $\pm$  SD. Mean values within each column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

表六 飼食不同量紅麴對於倉鼠肝臟中總膽固醇與三酸甘油酯濃度之影響

Table 6. Effect of *Monascus* powder on experimental hamster performance liver cholesterol and triglyceride

Group <sup>1</sup>	0th week		4th week		8th week	
	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)
Control	108 ± 20.5	50.0 ± 9.22	103 ± 12.8 <sup>d2</sup>	52.7 ± 5.27 <sup>c</sup>	96.3 ± 15.1 <sup>c</sup>	55.1 ± 7.18 <sup>c</sup>
HChol	-	-	227 ± 27.7 <sup>a</sup>	66.8 ± 5.25 <sup>a</sup>	222 ± 12.8 <sup>a</sup>	67.7 ± 5.80 <sup>a</sup>
HChol-probucol	-	-	148 ± 29.2 <sup>c</sup>	51.7 ± 6.52 <sup>c</sup>	189 ± 28.3 <sup>b</sup>	58.6 ± 10.1 <sup>b</sup>
HChol-M1	-	-	150 ± 30.9 <sup>c</sup>	56.1 ± 6.69 <sup>bc</sup>	163 ± 19.5 <sup>c</sup>	60.3 ± 5.83 <sup>b</sup>
HChol-M2	-	-	183 ± 27.4 <sup>b</sup>	57.4 ± 6.20 <sup>bc</sup>	140 ± 22.4 <sup>d</sup>	59.2 ± 5.10 <sup>b</sup>
HChol-M5	-	-	175 ± 35.8 <sup>bc</sup>	59.6 ± 4.27 <sup>b</sup>	156 ± 31.2 <sup>c</sup>	57.8 ± 4.32 <sup>b</sup>

1 Control: normal diet (0% chol.); HChol: high cholesterol diet; HChol-probucol: probucol and high cholesterol diet; HChol-M1: *Monascus* powder (1X, 8.63 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M2: *Monascus* powder (2X, 17.26 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M5: *Monascus* powder (5X, 43.15 mg/day) and high cholesterol diet.

2 Data are presented as means ± SD. Mean values within each column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

表七 飼食不同量紅麴對於倉鼠血液中 GPT 與 GOT 之影響

Table 7. Effect of *Monascus* powder on experimental hamster performance serum GPT and GOT

Group <sup>1</sup>	0th week		4th week		8th week	
	GPT (U/dL)	GOT (U/dL)	GPT (U/dL)	GOT (U/dL)	GPT (U/dL)	GOT (U/dL)
Control	70.1 ± 12.9	66.4 ± 17.6	68.3 ± 13.6 <sup>b2</sup>	58.3 ± 18.1 <sup>b</sup>	96.0 ± 27.0	92.9 ± 65.8
HChol	-	-	114 ± 28.4 <sup>a</sup>	85.4 ± 22.3 <sup>a</sup>	74.4 ± 11.2	90.5 ± 65.2
HChol-probucol	-	-	107 ± 47.0 <sup>ab</sup>	66.2 ± 23.6 <sup>ab</sup>	94.4 ± 35.9	64.8 ± 24.4
HChol-M1	-	-	93.3 ± 30.7 <sup>ab</sup>	67.3 ± 15.4 <sup>ab</sup>	84.1 ± 10.1	60.8 ± 3.37
HChol-M2	-	-	105 ± 51.5 <sup>ab</sup>	70.1 ± 16.3 <sup>ab</sup>	95.0 ± 35.0	77.1 ± 48.8
HChol-M5	-	-	97.8 ± 26.4 <sup>ab</sup>	68.5 ± 19.7 <sup>ab</sup>	99.3 ± 33.6	64.0 ± 15.5

1 Control: normal diet (0% chol.); HChol: high cholesterol diet; HChol-probucol: probucol and high cholesterol diet; HChol-M1: *Monascus* powder (1X, 8.63 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M2: *Monascus* powder (2X, 17.26 mg/day) and high cholesterol diet; HChol-M5: *Monascus* powder (5X, 43.15 mg/day) and high cholesterol diet.

2 Data are presented as means ± SD. Mean values within each column with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

四週時即具有顯著降低 LDL-C 的效果，且降幅可達 45.3%，第八週也有 21.6% 的減低。LDL-C 為造成動脈粥狀硬化等心血管疾病的主要危險因子，紅麴可有效降低血液中 LDL-C 濃度以減低心血管疾病的發生率。

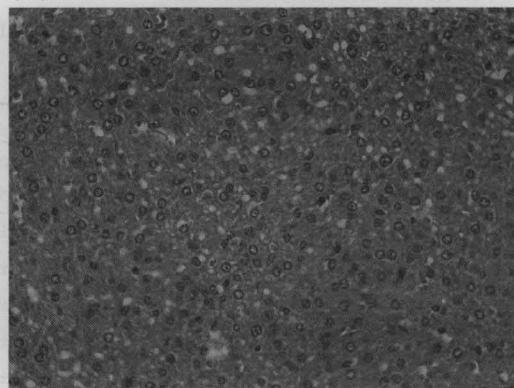
LDL-C/HDL-C 的比值為另一評估降血脂功效性的指數，當比值愈低時則表示 HDL-C 的含量在總膽固醇中所含的比例較高，可能易形成心血管疾病的 LDL-C 的含量則較低。由表五的結果發現 HChol 組於第四週時 LDL-C/HDL-C 的比值會提高至 0.76，而餵養持續到第八週時則會提高至 0.86。由於餵食紅麴粉末的 HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組的 HDL-C 的含量皆有增加的趨勢，且 LDL-C 濃度亦有明顯地下降，

由統計結果可發現紅麴試驗組 (HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組) 其 LDL-C/HDL-C 的比值與 HChol 比較皆有顯著下降。

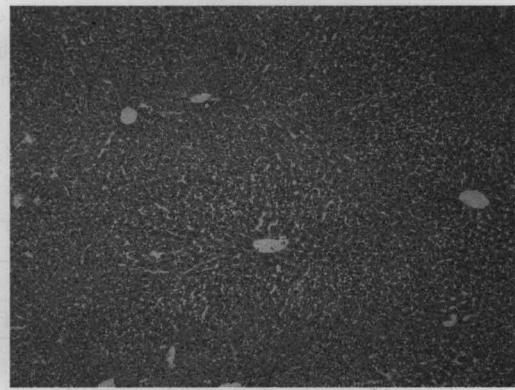
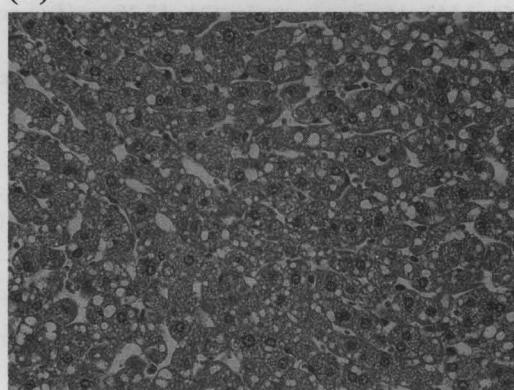
#### 四、試驗動物肝臟中總膽固醇與三酸甘油酯濃度之變化

試驗動物肝臟中總膽固醇與三酸甘油酯濃度如表六所示。HChol 組於第四週與第八週時，總膽固醇與三酸甘油酯濃度顯著高於 control 組。而紅麴試驗組 (HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組) 皆可使肝臟中總膽固醇與三酸甘油酯濃度顯著下降。

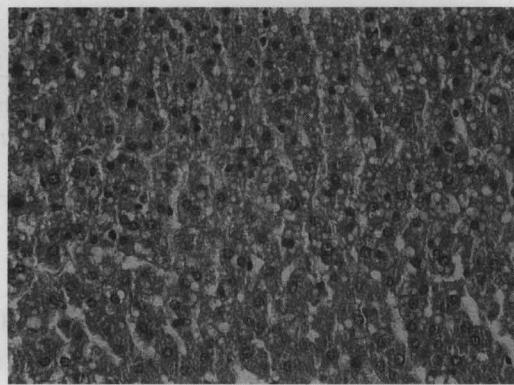
(A)



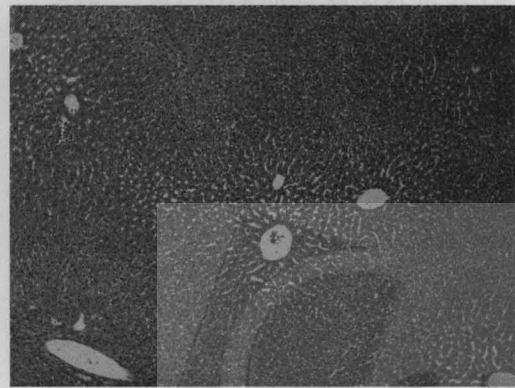
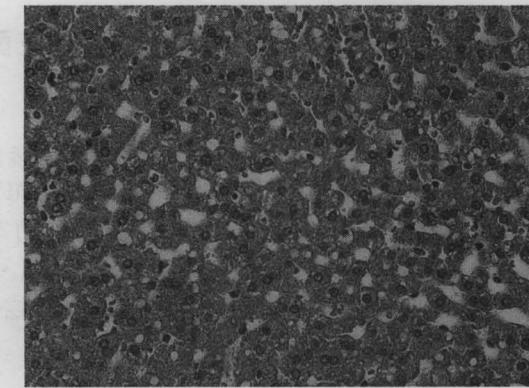
(B)



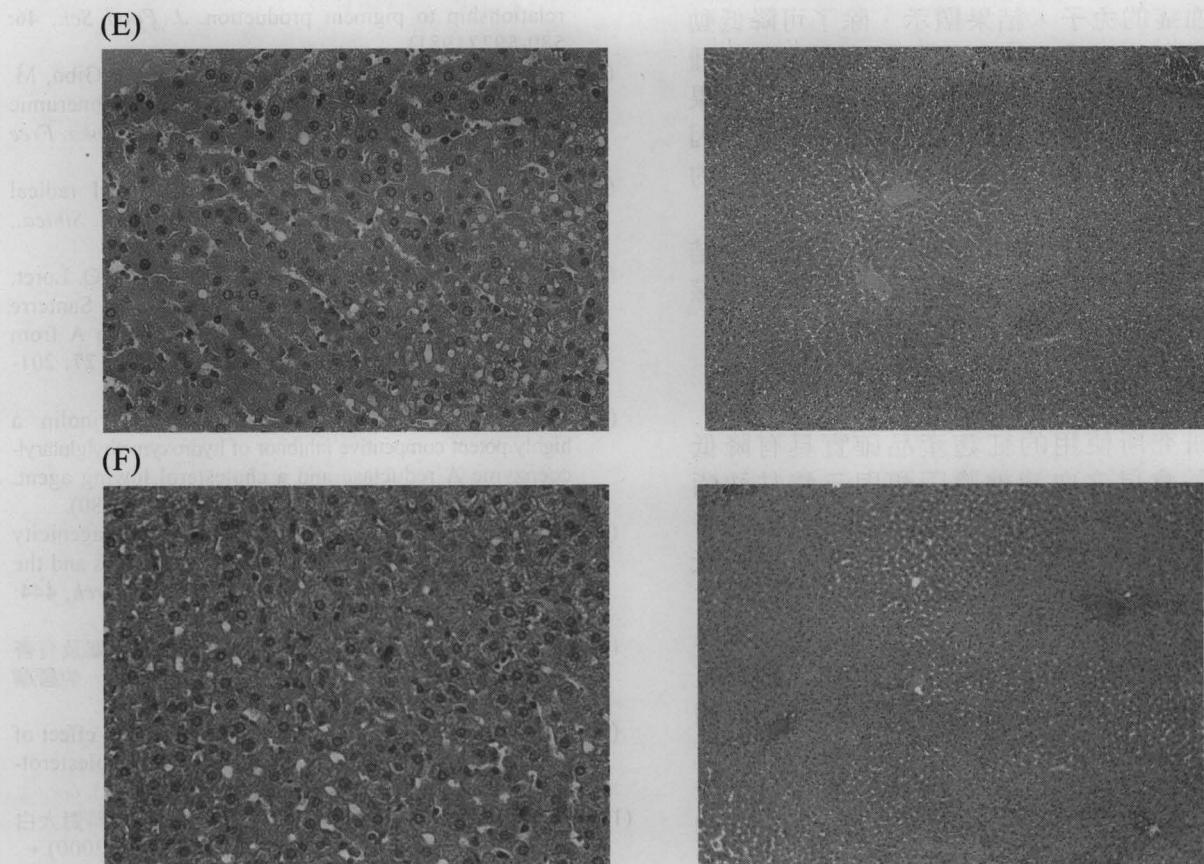
(C)



(D)



e.P.S.



圖一 試驗動物肝臟切片鏡檢結果(400 X 與 100 X)

- (A) 對照組(Control 組)：正常飲食
- (B) 對照組(HChol 組)：高膽固醇飲食
- (C) 正對照組(HChol-probucol 組)：Probucol 與高膽固醇飲食
- (D) 試驗組(HChol-M1 組)：1 倍量紅麴粉末與高膽固醇飲食
- (E) 試驗組(HChol-M2 組)：2 倍量紅麴粉末與高膽固醇飲食
- (F) 試驗組(HChol-M5 組)：5 倍量紅麴粉末與高膽固醇飲食

Fig. 1. The microscopic examination (400 X and 100 X) of liver biopsy on experimental hamster.

- (A) Control group: normal diet (Control group).
- (B) Control group: High cholesterol diet (HChol group).
- (C) Positive control group: Probucol and high cholesterol diet (HChol-probucol group).
- (D) Experimental group: *Monascus* powder (1X) and high cholesterol diet (HChol-M1 group).
- (E) Experimental group: *Monascus* powder (2X) and high cholesterol diet (HChol-M2 group).
- (F) Experimental group: *Monascus* powder (5X) and high cholesterol diet (HChol-M5 group).

## 五、試驗動物血液肝指數變化及肝臟切片 鏡檢

由於大多數市售紅麴產品中都含有 citrinin，而 citrinin 又為肝腎毒素，會造成人體肝腎損傷。基於紅麴產品的食用安全，以血液肝指數 (GOT 與 GPT) 評估紅麴產品之食用安全性。GOT、GPT 存在於肝細胞中，肝細胞壞死時，才會釋放至血液中。表七結果顯示，餵食紅麴之試驗組並未使 GOT 與 GPT 值顯著增加。於第四週時餵食高膽固醇的 HChol 組其 GOT 與 GPT 有顯著的提高，探究其原因可能是因為高膽固醇飲食引起了肝臟代謝的負擔，而使 GOT 與 GPT 的濃度

提高。

肝臟切片鏡檢結果(圖一)，經送國立台灣大學獸醫學系專業病理檢驗人員判讀，對照組 (control 組、HChol 組與 HChol-probucol 組) 及 試驗組 (HChol-M1 組、HChol-M2 組與 HChol-M5 組) 之肝臟切片鏡檢結果皆為正常無明顯病變現象。

有研究曾指出紅麴發酵產物具有護肝的效果。Aniya 等人<sup>(3)</sup> 發現某些 *M. anka* 菌株可增加 glutathione-s-transferase 及 aspartate aminotransferase 活性，降低化學藥劑引起之肝損傷，具有保護肝臟的效果。此外，亦有研究指出以 0.2-0.8 g 的紅麴餵食經誘導而引起高

膽固醇血症的兔子，結果顯示，除了可降低動脈粥狀硬化的形成，亦可改善肝臟硬化與肝腫大(hepatomegaly)的程度<sup>(13)</sup>。由於本研究之結果中紅麴試驗組並無法顯著降低 GOT 的濃度，因此，無法有效證明本研究之紅麴產品有護肝的效果。

綜合上述血液肝指數及肝臟切片鏡檢結果，本研究所使用之紅麴樣品對試驗動物肝臟並無病變發生，且對其機能並無影響。

### 結論

本研究所使用的紅麴產品確實具有降低高膽固醇倉鼠之血液總膽固醇與三酸甘油酯的效果。其中 HChol-M1 組於第四週與第八週時總膽固醇濃度分別較高膽固醇飲食組顯著降低 39.0% 與 21.4%，且對於三酸甘油酯也可顯著下降 25.8% 與 38.3%。HChol-M1 組於四週與八週降低 LDL-C 的效果亦可達 45.3% 與 21.6%，所有紅麴粉末試驗組之 LDL-C/HDL-C 的比值與 HChol 組相較皆具有顯著下降。此外，餵食紅麴亦可使肝臟總膽固醇與三酸甘油酯濃度有顯著下降的效果。在紅麴對於肝組織之安全性上，紅麴試驗組之 GOT 與 GPT 的濃度並無顯著的變化，肝臟切片經病理檢查結果試驗組與對照組並無差異，這也表示本研究所採用之紅麴產品並不至於造成肝臟的危害。

### 參考文獻

- (1) 鄭惠信、謝瀛華：高膽固醇血症之相關分析。內科學誌，8: 78-83 (1997)。
- (2) H. C. Wong and P. E. Koehler: Production and isolation of an antibiotic from *Monascus purpureus* and its relationship to pigment production. *J. Food Sci.*, **46**: 589-592 (1981).
- (3) Y. Aniya, Ii. Ohtani, T. Higa, C. Miyagi, H. Gibo, M. Shimabukuro, H. Nakanish and J. Taira: Dimerumic acid as an antioxidant of the mold *Monascus anka*. *Free Radi. Biol. Medic.*, **286**: 999-1004 (1999).
- (4) G. F. Wu and X. C. Wu: Screening DPPH radical scavengers from *Monascus* sp. *Acta Microbiol. Sinica*, **40**: 394-399 (2000).
- (5) P. J. Blanc, J. P. Laussac, B. J. Le, B. P. Le, M.O. Loret, A. Pareilleux, D. Prome, J. C. Prome, A. L. Santerre and G. Goma: Characterization of monascidin A from *Monascus* as citrinin. *Int. J. Food Microbiol.*, **27**: 201-213 (1995).
- (6) A. W. Albert, J. Chen and J. Springer: Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol lowing agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**: 3957-3961 (1980).
- (7) S. Monica, F. M. Roel and F. G. Johanna: Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutation Research*, **444**: 7-16 (1999).
- (8) 許贛榮、傅金泉：紅麴產品的合法化與菌種分離及有害物質橘黃素-當今歐洲紅麴生產及應用的焦點。中國釀造，5: 6-10 (1998)。
- (9) A. Usman and T. Hosono: Hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus gasseri* SBT0270 in rats fed a cholesterol-enriched diet. *J. Dairy Res.*, **68**: 617-624 (2001).
- (10) 莊愛玲、潘子明、洪慧萍、黃青真：含寡糖飲料對大白鼠腸道菌相之影響。中華營誌，25: 232-242 (2000)。
- (11) 謝孟志、黃士懿、錢信、楊惠婷、劉佩媖、謝明哲：高膽固醇飲食添加紅麴粉末對倉鼠體內脂質代謝之影響。中華營誌，25: 243-253 (2000)。
- (12) W. Richmond: Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin. Chem.*, **19**: 1350-1356 (1973).
- (13) C. L. Li, Y. Zhu, Y. Y. Wang, J. S. Zhu, J. Chang and D. Kritchevsky: *Monascus purpureus*-fermented rice (red yeast rice): a natural food product that lowers blood cholesterol in animal models of hypercholesterolemia. *Nutr. Res.*, **18**: 71-81 (1998).