

朱映黎, 谷洪顺, 张建军, 等. 一测多评法同时测定红曲茯苓片中洛伐他汀和洛伐他汀酸含量 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(14): 290–295. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022080322

ZHU Yingli, GU Hongshun, ZHANG Jianjun, et al. Simultaneous Determination of Lovastatin and Lovastatin Acid in Hongqu Fuling Tablets by on Quantitative Analysis of Multi—Components by Single Marker(QAMS)[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(14): 290–295. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022080322

· 分析检测 ·

一测多评法同时测定红曲茯苓片中洛伐他汀和洛伐他汀酸含量

朱映黎¹, 谷洪顺^{2,*}, 张建军¹, 王祥山¹, 梁唯灿¹, 邵盈欣¹, 赵凡¹, 李杨³, 张丽梅³, 王林元^{1,*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029;

2. 北京采瑞医药科技研究院, 北京 100094;

3. 北大维信生物科技有限公司, 北京 100094)

摘要:目的: 建立适于红曲茯苓片质量控制的洛伐他汀和洛伐他汀酸的一测多评含量测定方法。方法: 采用高效液相色谱法, 以洛伐他汀为对照, 建立与其开环产物洛伐他汀酸的校正因子关系, 同时对产品中洛伐他汀和洛伐他汀酸两种成分同时进行定量检测的一测多评方法。结果: 阴性样品无干扰, 样品检测方法的专属性良好, 洛伐他汀和洛伐他汀酸在相应的线性范围内线性关系良好, $R^2 > 0.9999$, 精密度和重复性 RSD 值均小于 3%, 加标回收率在 98.43%~103.18% 之间。洛伐他汀对洛伐他汀酸的相对校正因子为 0.9000; 一测多评法测定三批红曲茯苓片中洛伐他汀酸的平均含量为 0.3563 mg/g, 外标法测定洛伐他汀酸的平均含量为 0.3668 mg/g; 洛伐他汀的平均含量为 1.1113 mg/g, 表明所构建的一测多评法可用于红曲茯苓片的多成分质量评价研究。结论: 本研究建立的产品中洛伐他汀定量方法稳定准确, 专属性强, 为以红曲为原料的红曲茯苓片的质量控制和深度开发提供了科学依据。

关键词: 红曲, 红曲茯苓片, 洛伐他汀, 洛伐他汀酸, 一测多评法

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)14-0290-06

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022080322



本文网刊:

Simultaneous Determination of Lovastatin and Lovastatin Acid in Hongqu Fuling Tablets by on Quantitative Analysis of Multi—Components by Single Marker(QAMS)

ZHU Yingli¹, GU Hongshun^{2,*}, ZHANG Jianjun¹, WANG Xiangshan¹, LIANG Weican¹, SHAO Yingxin¹, ZHAO Fan¹, LI Yang³, ZHANG Limei³, WANG Linyuan^{1,*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Beijing Cairui Institute of Pharmaceutical Science and Technology, Beijing 100094, China;

3. Beijing WBL Peking University Biotech Co., Ltd., Beijing 100094, China)

Abstract: Objective: To establish a quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS) method for the determination of lovastatin and lovastatin acid for the quality control of Hongqu Fuling tablets. Methods: Lovastatin as a control, the RP-HPLC method was used to establish the relationship between the correction factor of lovastatin and lovastatin acid, and to simultaneously quantify both lovastatin and lovastatin acid in the Hongqu Fuling tablets by QAMS. Results: The negative sample had no interference, the specificity of the sample detection method was good, the linear relationship between lovastatin and lovastatin acid was good within the corresponding linear range, $R^2 > 0.9999$, the precision and repeatability RSD values were less than 3%, and the recovery was 98.43%~103.18%. The relative correction

收稿日期: 2022-08-31

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项 (2018YFC1706800)。

作者简介: 朱映黎 (1989.04-), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 中药药性机制内涵与功能因子研究, E-mail: zhuyingli1989@bucm.edu.cn。

* 通信作者: 谷洪顺 (1986-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 中医药大健康产品研究与开发, E-mail: guhongshun@bjcry.com。

王林元 (1961-), 男, 本科, 教授, 研究方向: 中药基本理论与中药新技术, E-mail: wangly@bucm.edu.cn。

factor of lovastatin acid and lovastatin was 0.9000, and the repeatability was good. The average content of lovastatin acid was 0.3563 mg/g determined by QAMS, and the average content of lovastatin acid determined by external standard method was 0.3668 mg/g, and the average content of lovastatin was 1.1113 mg/g, which indicated that the constructed QAMS method could be used for the multi-component quality evaluation research of Hongqu Fuling Tablets. Conclusion: The QAMS method established in this study was stable, accurate and specific, and would provide a scientific basis for the quality control and in-depth development of Hongqu Fuling tablets.

Key words: fermentum rubrum; hongqu fuling tablets; lovastatin; lovastatin acid; quantitative analysis of multi-components by single marker (QAMS)

红曲茯苓片是针对高脂血症并脾虚湿盛证的降血脂产品,由红曲、白术、茯苓、葛根、山楂五味药组成^[1]。红曲为君药,是将紫色红曲霉菌菌株接种于稻米上经人工培养制成的一种食药双效发酵制品,具有良好的降胆固醇活性^[2],临床用于高脂血症、动脉粥样硬化等症的治疗^[3-4]。洛伐他汀类物质是其主要活性成分^[5],包括闭环的内酯式洛伐他汀^[6]和开环的酸式洛伐他汀酸^[7],二者在体内同时存在,并相互转化。研究表明,洛伐他汀酸具有更强的生物学活性及安全性^[8]。但目前在相关品种的现行质量标准中,仅以洛伐他汀作为唯一的指标成分^[9],对洛伐他汀酸的测定关注不多。如果仅检测产品中洛伐他汀的含量,而忽略洛伐他汀酸的含量,就必然会影响到对含有红曲相关产品降血脂作用的物质基础的认识和研究。因此,非常有必要针对红曲茯苓片中两种形式的洛伐他汀同时进行含量测定。

目前,针对红曲及其制品中两种不同形式洛伐他汀含量测定的方法,包括了以洛伐他汀为对照,根据洛伐他汀酸及洛伐他汀的峰面积之和与洛伐他汀对照的峰面积比值进行测定的方法^[10]以及以洛伐他汀和洛伐他汀酸为对照,在同一色谱条件下分别测定二者含量的方法^[11]。但前者未考虑两者的响应因子差异带来的误差,后者受制于洛伐他汀酸对照品的化学稳定性较差,价格昂贵,不易获得和保存等问题,均限制了应用。同时,亦有文献报道可采用一测多评法以化学性质稳定、价廉易得的洛伐他汀为内标物^[12],测定红曲及其制剂中两个成分的含量^[9]。但仍存在如洛伐他汀酸标准品不能准确定量制备容易产生误差等问题。

因此,本研究旨在建立一个更加完善、简便、稳定地检测红曲茯苓片中洛伐他汀含量的一测多评的方法,降低检测成本和时间,提高方法的实用性,也为进一步以红曲为原料的降血脂产品的开发和中药复方产品研发评价体系的建立提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

红曲茯苓片 中试样品,批号:210101、210102、210103;洛伐他汀对照品 HPLC $\geq$ 98%,上海源叶生物科技有限公司,批号:AS0421LA14、Y18J11C116004;磷酸 色谱纯,上海阿拉丁生化科技股份有

限公司,批号:K1912183;乙腈 色谱纯,上海星可离纯溶剂有限公司,批号:0114220309;纯化水 杭州娃哈哈集团有限公司;无水乙醇(99.7%)、氢氧化钠(95%,批号 RH292944)、盐酸(95%) 分析纯,罗恩试剂。

FA2004 型电子天平 万分之一,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;FA305N 型电子天平 十万分之一,上海菁海仪器有限公司;BT125D 型电子天平 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;KQ250DE 型数控超声波清洗器、KQ5200DE 型数控超声波清洗器 昆山市超声仪器有限公司;FB20 型实验室 pH 计 奥豪斯仪器(常州)有限公司;TG16-WS 型高速离心机 湖南湘鑫仪器仪表有限公司;Sorvall ST 8R 型高速冷冻离心机 赛默飞世尔科技(中国)有限公司;LC-20AT 型高效液相色谱仪 日本岛津株式会社;Haier BCD-258WBCS H 型冰箱 青岛海尔股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 色谱条件 Dimonsil-C₁₈(2)色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);以乙腈-0.1% 磷酸水(65:35, V/V)为流动相等度洗脱,柱温为 25 $^{\circ}$ C,检测波长为 238 nm,流速为 1.0 mL/min,进样量为 10 μ L,理论塔板数以洛伐他汀计不低于 4000^[5,7]。

1.2.2 标准溶液制备

1.2.2.1 洛伐他汀和洛伐他汀酸标准储备溶液制备 精密称取洛伐他汀对照品 16.00 mg,以 75% 乙醇定容至 10 mL,配制浓度为 1.600 mg/mL 的洛伐他汀标准储备溶液。精密吸取储备液 2.5 mL,置于 5 mL 容量瓶中,用 0.2 mol/L 氢氧化钠溶液定容至 5 mL,于 50 $^{\circ}$ C 下 40 kHz 超声转化 1 h,放置至室温后再放置 1 h,转入 25 mL 烧杯中,加入 0.2 mol/L 盐酸调节 pH 至中性(7.0~7.7),用体积分数 75% 乙醇定容至 10 mL,制备浓度为 400 μ g/mL 的洛伐他汀酸标准储备溶液。

1.2.2.2 洛伐他汀及洛伐他汀酸线性关系溶液制备

按洛伐他汀:洛伐他汀酸=1:1 比例,分别精密吸取上述洛伐他汀和洛伐他汀酸标准储备溶液,制备总浓度为 320、160、80、40、20、10 μ g/mL 的(洛伐他汀:洛伐他汀酸=1:1)。

1.2.2.3 混合标准溶液制备 按洛伐他汀:洛伐他汀

酸=1:1 比例,分别适量精密吸取上述洛伐他汀和洛伐他汀酸标准储备溶液,用 75% 乙醇制备浓度为 40 $\mu\text{g/mL}$ 的洛伐他汀及 40 $\mu\text{g/mL}$ 的洛伐他汀酸混合标准溶液。

1.2.3 供试品溶液制备方法考察 红曲茯苓片研细,精密称取粉末(过 3 号筛)1.2 g 于塞锥形瓶中,加入 50 mL 75% 乙醇,密塞,称定重量,分别超声提取 30、60 min,平行两份,放冷,再称定重量,用 75% 乙醇补足减失的重量,摇匀,以 3500 r/min 的转速离心 10 min,取上清液,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤,制备供试品溶液。

1.2.4 一测多评的方法学考察

1.2.4.1 专属性考察 按照红曲茯苓片的配方工艺称取白术、茯苓、葛根和山楂加水浸泡、煎煮、滤过、浓缩、干燥、粉碎得到干膏粉,与辅料经混合、制粒、总混、压片制备不含红曲的阴性样品,按 1.2.3 项下供试品溶液制备方法,制备阴性样品溶液,注入液相色谱仪,记录色谱图。

1.2.4.2 线性关系考察 分别精密吸取 1.2.2 项下线性关系溶液各 10 μL 进样,记录色谱图。以峰面积积分为纵坐标(Y),标准品浓度为横坐标(X)进行线性回归,计算回归方程。

1.2.4.3 洛伐他汀酸校正因子的测定 取混合标准溶液按 1.2.1 项下色谱条件,连续进样测定 3 次,测定洛伐他汀和洛伐他汀酸峰面积,以洛伐他汀为参照物,计算洛伐他汀酸的相对校正因子(RCF) $f = (A_s \times C_i) / (A_i \times C_s)$ (A_s 为洛伐他汀对照溶液峰面积, C_s 为洛伐他汀对照溶液浓度, A_i 为洛伐他汀酸对照溶液峰面积, C_i 为洛伐他汀酸对照溶液浓度 A)。

1.2.4.4 精密度试验 吸取浓度为 40 $\mu\text{g/mL}$ 的洛伐他汀标准溶液 10 μL ,按 1.2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,记录色谱峰面积,并计算 RSD 值。

1.2.4.5 稳定性试验 洛伐他汀酸具有不稳定性,按照 1.2.3 项下方法制备供试品溶液,分别在 0、2、4、8、12、24 h 对洛伐他汀和洛伐他汀酸含量进行了稳定性考察,计算洛伐他汀和洛伐他汀酸含量的 RSD 值。

1.2.4.6 重复性试验 按照 1.2.3 项下方法平行制备 6 份供试品溶液,进行 HPLC 测定,计算洛伐他汀的含量值及 RSD 值,并分别利用外标法和校正因子计算洛伐他汀酸含量和 RSD 值。

1.2.4.7 加标回收率试验 取样品(洛伐他汀含量以重复性试验平均值计)适量,共 9 份,精密称量,分别加入洛伐他汀储备液,使得加入洛伐他汀对照品的量与供试品中洛伐他汀的量之比约为 0.8:1、1:1、1:1.2,按照 1.2.3 项下供试品溶液方法制备,每个比例的样品平行三次,进行色谱测定,计算加样回收率及 RSD。

$$\text{回收率}(\%) = \frac{\text{加标试样测定量} - \text{样品量}}{\text{加标量}} \times 100$$

1.2.4.8 样品含量测定 按照 1.2.3 项下供试品溶液制备方法制备三批红曲茯苓片中供试品溶液,计算洛伐他汀的含量值,并分别采用外标法以及一测多评法计算洛伐他汀酸的含量。

2 结果与分析

2.1 供试品溶液制备方法考察

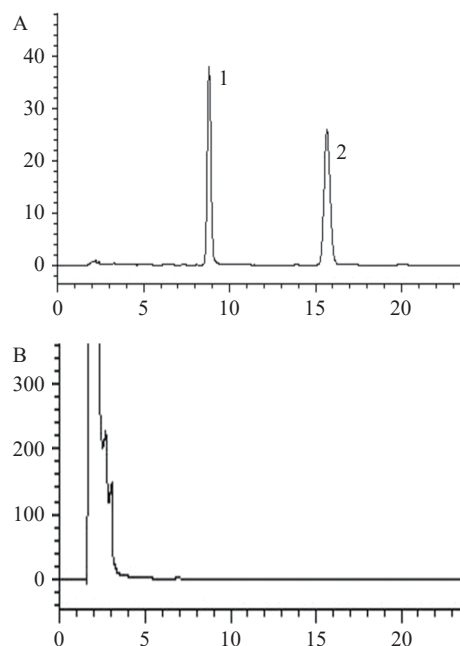
按照 1.2.3 供试品溶液制备方法,考察样品经超声提取 30、60 min 后所洛伐他汀、洛伐他汀酸和总洛伐他汀含量,结果见表 1,样品经超声提取 30、60 min 后所测得的洛伐他汀、洛伐他汀酸和总洛伐他汀含量均相差不大,从节约成本以及检测方法更加简便、快捷的因素,确定样品的超声提取时间为 30 min。

表 1 供试品溶液制备方法考察结果

Table 1	Results of preparation method of sample solution		
提取时间 (min)	洛伐他汀含量 (mg/g)	洛伐他汀酸含量 (mg/g)	总洛伐他汀含量 (mg/g)
30	1.0063	0.3223	1.3286
	1.0175	0.3283	1.3458
60	1.0208	0.3266	1.3474
	1.0205	0.3655	1.3860

2.2 一测多评的方法学考察结果

2.2.1 专属性试验 取混合标准溶液、供试品溶液及阴性样品溶液,按 1.2.1 项下色谱条件分别进样测定。结果如图 1 所示,洛伐他汀酸的保留时间为 8.425 min,洛伐他汀保留时间为 15.570 min,色谱峰峰形良好,分离度良好,不受其他杂质峰干扰。阴性样品在两个目标峰的出峰位置上均未出峰,供试品在相应位置则均有出峰,表明该方法的专属性高,可用于红曲茯苓片中洛伐他汀和洛伐他汀酸的测定。



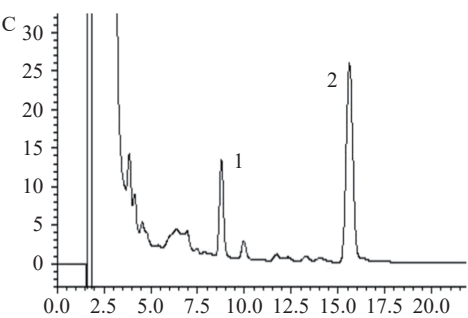


图 1 专属性考察 HPLC 色谱图

Fig.1 HPLC chromatogram of specificity

注: A: 洛伐他汀酸和洛伐他汀混合标准溶液; B: 阴性样品溶液; C: 供试品溶液; 1: 洛伐他汀酸; 2: 洛伐他汀。

2.2.2 线性关系考察 按照 1.2.4.2 项下进行试验, 结果表明, 洛伐他汀和洛伐他汀酸在 5~160 μg/mL 范围内线性关系良好, 其中洛伐他汀线性方程为 $Y=29138.34X+27264.74(R^2=0.9999)$, 洛伐他汀酸线性方程为 $Y=27011.87X+18408.09(R^2=0.9999)$, 表明在该浓度区间内具有良好的线性关系。

2.2.3 洛伐他汀酸校正因子的测定 按 1.2.4.3 项下进行试验, 结果如表 2 所示, 洛伐他汀对洛伐他汀酸的相对校正因子(RCF)的平均值为 0.9000, RSD 值分别为 0.16%。

2.2.4 精密度考察 按 1.2.4.4 项下进行试验, 洛伐他汀和洛伐他汀酸峰面积的 RSD 值分别为 0.65% 和 0.29%, 表明仪器精密度良好。

2.2.5 稳定性考察 按 1.2.4.5 项下进行试验, 结果

表 2 洛伐他汀酸的相对校正因子

Table 2 Relative correction factors for lovastatin acid

编号	1	2	3
A _s	567484	566411	566196
A _i	631425	629418	628090
RCF	0.8987	0.8999	0.9015
平均RCF	0.9000		
RSD(%)	0.16		

如表 3, 供试品溶液中洛伐他汀、洛伐他汀酸在 24 h 内的色谱峰峰面积的 RSD 值分别为 1.12%、0.37%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.6 重复性考察 按 1.2.4.6 项下进行试验, 结果见表 4, 测得样品中洛伐他汀的平均含量值为 1.0322 mg/g, RSD 值为 0.51%。外标法和校正因子法计算洛伐他汀酸含量值分别为 0.3582 和 0.3562 mg/g, RSD 值分别为 0.61% 和 0.58%, 表明该方法重复性良好。

2.2.7 加标回收率试验 按 1.2.4.7 项下进行试验, 结果见表 5, 红曲茯苓片中洛伐他汀的加标回收率在 98.43%~103.18% 之间, RSD 值为 1.51%, 表明各组成回收率良好。

2.2.8 样品含量测定 三批样品检测结果见表 6, 测得洛伐他汀的含量为 1.1113 mg/g, 外标法测得洛伐他汀酸的平均含量为 0.3668 mg/g, 一测多评法测定洛伐他汀酸的平均含量为 0.3563 mg/g, 表明所构建的一测多评法可用于红曲茯苓片的多成分质量评价研究。

表 3 红曲茯苓片中洛伐他汀、洛伐他汀酸的稳定性试验结果

Table 3 Stability results of lovastatin and lovastatin acid in Hongqu Fuling tablets

时间(h)	0	2	4	6	8	12	24
洛伐他汀	含量(mg/g)	1.0122	1.0416	1.0418	1.0426	1.0436	1.0439
	平均含量(mg/g)				1.0384		1.0433
	RSD(%)				1.12		
洛伐他汀酸	含量(mg/g)	0.3233	0.3244	0.3228	0.3218	0.3235	0.3247
	平均含量(mg/g)				0.3237		
	RSD(%)				0.37		

表 4 重复性试验结果

Table 4 Repeatability test results

编号	1	2	3	4	5	6
外标法计算	取样量(g)	1.2001	1.2005	1.2004	1.2005	1.2002
	洛伐他汀含量(mg/g)	1.0259	1.0338	1.0352	1.0379	1.0253
	平均含量(mg/g)			1.0322		1.0350
	RSD(%)			0.51		
	洛伐他汀酸含量(mg/g)	0.3550	0.3570	0.3578	0.3610	0.3582
	平均含量(mg/g)			0.3582		0.3603
	RSD(%)			0.61		
一测多评法计算	洛伐他汀酸含量(mg/g)	0.3532	0.3551	0.3559	0.3589	0.3562
	平均含量(mg/g)			0.3562		0.3581
	RSD(%)			0.58		

表5 洛伐他汀加标回收率试验结果
Table 5 Results of recovery test of lovastatin

编号	称样量(g)	样品中含量(mg)	对照品加入量(mg)	对照品加入量与 样品中含量之比	实测含量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD (%)
1	0.6004	0.6197	0.500	0.8:1	1.1086	102.28	101.26	1.51
2	0.6003	0.6196	0.500		1.1107	101.82		
3	0.6002	0.6195	0.500		1.1085	102.26		
4	0.6003	0.6196	0.625	1:1	1.2347	101.61		
5	0.6001	0.6194	0.625		1.2318	102.07		
6	0.6002	0.6195	0.625		1.2253	103.18		
7	0.6005	0.6198	0.750	1:1.2	1.3697	100.01		
8	0.6003	0.6196	0.750		1.3718	99.71		
9	0.6004	0.6197	0.750		1.3817	98.43		

表6 红曲茯苓片中洛伐他汀、洛伐他汀酸含量测定结果

Table 6 Determination of lovastatin and lovastatin acid in
Hongqu Fuling tablets

批号	洛伐他汀(mg/g)	洛伐他汀酸(mg/g)	
		外标法计算	一测多评法计算
210101	1.0670	0.3186	0.3095
210102	1.0796	0.3875	0.3764
210103	1.1872	0.3942	0.3829
平均值	1.1113±0.066	0.3668±0.042	0.3563±0.041

3 讨论与结论

洛伐他汀和洛伐他汀酸是目前市售的以红曲为原料的降血脂作用产品的主要活性成分^[13-14],但对二者含量的检测方法仍有不足,这必然会影响到产品疗效。本研究采用一测多评和高效液相色谱法(HPLC)对洛伐他汀和洛伐他汀酸的混合标准溶液的相对校正因子(RCF)进行测定和确立^[15-16],并对样品进行 HPLC 分析,利用已经得到的 RCF 对样品中的洛伐他汀、洛伐他汀酸进行定量分析,从而测定红曲茯苓片中洛伐他汀和洛伐他汀酸的含量。

本研究所建立的一测多评法同时测定红曲茯苓片中洛伐他汀和洛伐他汀酸的含量,不仅减小了洛伐他汀酸标准品不能准确定量制备而产生的误差;而且针对洛伐他汀酸在酸性条件下不稳定,随时间会转化为洛伐他汀等问题^[17],通过采用碱处理配制供试液来进行调整解决,同时还对产品供试液的制备方法进行考察。在本研究中,洛伐他汀和洛伐他汀酸的分离度大于 1.5;精密度 RSD% 为 0.32%、稳定性 RSD% 为 0.44%、0.36% 及 0.55%、重复性 RSD% 为 0.58% 及 0.49%、加样回收率 RSD% 为 1.04%,均符合《药典(2020 版)》^[18]的要求,说明建立的方法线性良好、专属性高、精密准确、稳定快速,可同时测定红曲茯苓片中洛伐他汀、洛伐他汀酸含量。通过该方法计算出红曲茯苓片中洛伐他汀的含量为 1.1113 mg/g,洛伐他汀酸的含量为 0.3563 mg/g,表明该方法不仅可以用于红曲茯苓片等以红曲为原料的产品中洛伐他汀和洛伐他汀酸的同时测定,并且可以进一步计算红曲茯苓片等产品中洛伐他汀和洛伐他汀酸的比例,从而更好的保证了产品功效。

综上所述,本研究建立的方法不仅可以用于红

曲茯苓片中洛伐他汀及洛伐他汀酸的含量测定,还可用于其他含红曲的其他制剂,能够为以红曲为原料的降血脂产品的深度开发、中药复方产品研发评价体系的建立提供科学依据。

参考文献

- [1] 刘金莲, 张建军, 刘曦, 等. 基于辨证保健理论探讨红曲茯苓片对脾虚湿盛型高脂血症大鼠的影响[J]. 环球中医药, 2020, 13(11): 1837-1845. [LIU Jinlian, ZHANG Jianjun, LIU Xi, et al. Discussion on effects of Hongqu Fuling tablets on hyperlipidemia rats with overabundant dampness due to spleen deficiency based on the theory of syndrome differentiation and health care[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2020, 13(11): 1837-1845.]
- [2] 刘轶. DFT 探究红曲色素的光化学特性以及降胆固醇活性[D]. 新乡: 河南师范大学, 2016. [LIU Yi. Det study on the photochemical features and the cholesterol lowering actives of monascus pigments[D]. Xinxiang: the Graduate School of Henan Normal University, 2016.]
- [3] JONES P, KAFONEK S, LAURORA I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study)[J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81(5): 582-587.
- [4] FENG S S, LI W, HU Y J, et al. The biological activity and application of Monascus pigments: A mini review[J]. *Int J Food Eng*, 2022, 18(4): 253-266.
- [5] LIANG J X, ZHANG Q Q, HUANG Y F, et al. Comprehensive chemical profiling of monascus-fermented rice product and screening of lipid-lowering compounds other than monacolins[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111879.
- [6] ZHANG Y R, CHEN Z T, WEN Q Y, et al. An overview on the biosynthesis and metabolic regulation of monacolin K/lovastatin[J]. *Food & Function*, 2020, 11(7): 5738-5748.
- [7] FENG Y, SHAO Y, ZHOU Y, et al. Effects of glycerol on pigments and monacolin K production by the high-monacolin K-producing but citrinin-free strain, *Monascus pilosus* MS-1[J]. *Eur Food Res Technol*, 2015, 240(3): 635-643.
- [8] MA J, LI Y, YE Q, et al. Constituents of red yeast rice, a traditional Chinese food and medicine[J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(11): 5220-5225.
- [9] 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. [HAO Shengyuan, WANG Lei, LI Hong, et al. Simultaneous determination of lovastatin and lovastatin acid in fermentum rubrum and zhibituo tablets by QAMS[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2017, 23(5): 74-78.]
- [10] 于文斌, 孟青青, 张松玲, 等. 高效液相法测定琦红丸中酸式

及内酯洛伐他汀含量[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(5): 848-849. [YU Wenbin, MENG Qingqing, ZHANG songlin, et al. The content of acid form and lactone lovastatin in Qihong pill was determined by high performance liquid chromatography[J]. Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 27(5): 848-849.]

[11] 杨艳, 郑仁锦, 华永有, 等. 高效液相色谱法同时测定保健红曲中酸式与内酯式洛伐他汀含量[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(12): 1714-1717. [YANG Yan, ZHENG Renjin, HUA Yongyou, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of lovastatin (lactone) and lovastatin acid in red yeast rice[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2014, 24(12): 1714-1717.]

[12] 王云, 陈影, 黄琪, 等. 基于一测多评法研究黄芩酒炙前后 12 个黄酮类成分的含量变化[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1233-1239, 1245. [WANG Yun, CHEN Ying, HUANG Qi, et al. Simultaneous determination of 12 flavonoids in crude and wine-processed radix scutellariae based on quantitative analysis of multi-components by single marker (qams)[J]. World Chinese Medicine, 2022, 17(9): 1233-1239, 1245.]

[13] 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, 393. [WANG Ling, WU Junlin, WU Qingping. Research and application progress of red yeast rice for lowering the blood cholesterol level[J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(8): 387-389, 393.]

[14] FUKAMI H, HIGA Y, HISANO T, et al. A review of red

yeast rice, a traditional fermented food in Japan and east Asia: Its characteristic ingredients and application in the maintenance and improvement of health in lipid metabolism and the circulatory system[J]. Molecules, 2021(266): 1619.

[15] 王智民, 钱忠直, 张启伟, 等. 一测多评法建立的技术指南[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 657-658. [WANG Zhimin, QIAN Zhongzhi, ZHANG Qiwei, et al. Technical guidelines for the establishment of a multiple-score one-test approach[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 36(6): 657-658.]

[16] 于世林. 高效液相色谱方法及应用 (第三版) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2018. [YU Shilin. High Performance liquid chromatography method and application[M]. Third Edition. Beijing: Chemical Industry Press, 2018.]

[17] 王颖, 黄琪, 龙敏. 一测多评法测定含红曲产品中的洛伐他汀和洛伐他汀酸[J]. 华西药学杂志, 2020, 35(6): 664-667.

[WANG Ying, HUANG Yin, LONG Min. Simultaneous determination of lovastatin and lovastatin acid in health foods containing red koji by QAMS[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, 35(6): 664-667.]

[18] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020): 二部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1023. [Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China(2020): Part II [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 1023.]