

微生物红色素的提取、纯化与生物活性研究现状

王进军^{1,2} 李诗钰² 苗旺² 鲍飞²

(1. 农业农村部耕地质量监测与评价重点实验室(扬州大学), 江苏 扬州 225009; 2. 扬州大学环境科学与工程学院, 江苏 扬州 225127)

摘要: 红色素因具备抗癌、抗氧化等生物活性, 在医药、食品等领域受到广泛关注。由于微生物具有原料廉价、产量稳定等特性, 近年来利用微生物生产红色素逐渐成为研究热点。作者综述了重要微生物红色素, 系统总结了微生物红色素的提取和纯化方法, 并比较不同提取方法的差异。同时归纳阐述微生物红色素的活性, 探讨微生物红色素在资源开发和生产等方面的局限性, 并对其未来发展趋势进行展望, 为深入研究微生物红色素提供参考。

关键词: 微生物; 红色素; 天然色素; 色素提取; 生物活性

Current Status of Microbial Red Pigments Extraction, Purification, and Bioactivity Research

WANG Jinjun^{1,2} LI Shiyu² MIAO Wang² BAO Fei²

(1. Key Laboratory of Arable Land Quality Monitoring and Evaluation, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China; 2. College of Environmental Science and Engineering, Yangzhou University, Yangzhou 225127, China)

Abstract: Red pigments have attracted extensive attention in the fields of medicine and food because of the anti-cancer, antioxidant and other biological activities. Using microorganisms to produce red pigments has gradually become a research hotspot in recent years because of the low costs of raw materials and the stable yield. The author reviewed the key microbial red pigments and systematically summarized and compared the extraction methods of microbial red pigments. Furthermore, this article expounded the activities of microbial red pigments, discussed the limitations of microbial red pigments in resource development and production, and then proposed the future development prospects, providing reference for the subsequent in-depth research on microbial red pigments.

Keywords: microorganisms; red pigments; natural pigments; pigment extraction; bioactivity

随着科技进步与社会发展, 色素逐渐成为生活中不可或缺的部分。色素是吸收特定波长光而反射其他波长光的物质^[1], 它能使物质附着相应的颜色, 如红色、黄色、蓝色等。红色属于三原色, 能作为基础色合成各种不同的颜色, 因此红色素不仅被广泛应用于食品加工, 也在化妆品、医药以

及其他化工产业发挥着重要作用^[2]。红色素按照来源可以大致分为合成红色素和天然红色素。在化学加工及保存的过程中, 天然物质的颜色容易因酸碱度、光照、温度等影响因素导致褪色、变色等^[3], 因此为改善物质的颜色, 通常加入合成色素以保证颜色的稳定和持久^[4]。合成色素主要指通

基金项目: 国家自然科学基金项目(81873877); 教育部留学回国人员科研启动基金项目(20151098); 扬州大学“青蓝工程”项目(201906)。

作者简介: 王进军(1979—), 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事环境微生物学研究。E-mail: wangjinjun@yzu.edu.cn

收稿日期: 2024-01-14 **修回日期:** 2024-03-08

过人工化学合成方法制得的有机色素^[5],如胭脂红、赤藓红等。然而,伴随着工业化水平不断提高,合成色素应用范围不断扩大,其危害也随之显现^[6]。合成色素的化学组成及结构使其难以被降解,因此合成色素对环境造成了一定的污染^[7]。研究表明,大部分合成色素不仅不能为人体提供营养物质,其加工过程中残留的重金属、苯酚、苯胺类物质、氯化物等也有致癌和引起过敏的风险^[8]。

合成色素因其安全性饱受争议,公众对天然色素的需求日益增长^[9]。相比于合成红色素,天然红色素更为健康,同时在医疗方面也具有一定作用^[10]。因此当前红色素研究的重点已从合成色素转移至天然色素。天然色素是来源于天然物质的色素,大多数从自然界中获取,主要来源于植物,如蔬菜中的辣椒红素、甜菜红素以及来源于花卉的玫瑰红素等^[11],也有一部分从动物和微生物中获取。植物色素的原料来源不稳定,且植物生长周期较长^[11]。而动物色素存在着资源有限、生产工艺复杂、成本较高等限制因素^[12],因此二者在大规模生产应用中都十分受限。微生物凭借其生长速度快、生产成本低的特性具有广阔的应用前景^[13],且相比于其他微生物色素,微生物红色素的种类繁多,开发应用更为广泛。作者探讨了主要的微生物红色素种类,同时针对微生物红色素的提取、纯化方法及生物活性进行阐述,并分析微生物红色素在开发、生产方面的局限性,以期微生物红色素的发展与应用提供参考。

1 主要的微生物红色素

红色素是微生物生长过程中分泌的一种次级代谢产物^[4]。无论是处于极端环境还是正常环境中的微生物,大多数都能分离出色素,同时其加工生产受环境资源等因素的限制较少,产量较高,易于工业化生产^[13]。分泌红色素的微生物种类众多,如红曲霉菌^[15]、黏质沙雷氏菌^[16]、藻类^[17]、赤红球菌^[18]等。研究表明,以微生物为产源的红色素也具有抗菌、抗氧化等潜在生物活性^[1]。微生物红色素资源较为丰富,如红曲色素、灵菌红素、藻红蛋白^[19]等。目前针对红曲色素、灵菌红素和类胡萝卜素的研究较为深入,且其来源丰富,并在不同应用领域具有多种功能活性^[13],因此有更好的发展前景。

1.1 红曲色素

红曲色素是一种由红曲霉属的丝状真菌发酵产生的天然色素,主要以红色和黄色的聚酮类化合物组成,由于红曲色素中的红色含量更高,约占 95%,因此该色素最终呈现红色^[20]。通过对红曲色素进行结构鉴定与分析得出 10 种已知结构,其中具有较高应用价值的有 6 种,且都具有较好的醇溶性。与其他天然色素相比,红曲色素具有耐酸碱、耐光照、受金属离子影响小等特点^[21],因此广泛应用于食品加工领域。

红曲色素的生物合成过程大致可由 3 个部分组成:原料合成、前体物质合成、色素合成。首先是红曲霉经过糖酵解的过程生成丙酮酸,继而在酶的作用下生成乙酰辅酶 A,之后又生成丙二酰辅酶 A^[22],二者作为红曲色素的合成单位,在酶的作用下以不同的比例反应,其反应物又结合生成红曲色素的前体物质^[23]。在红曲色素的合成过程中,橙色素通过氧化还原反应生成黄色素,最后再生成红色素^[24]。红曲色素的生产主要依赖红曲菌种的发酵,现有的发酵工艺主要包括固态发酵、液态发酵和少数的液固结合发酵^[25],红曲固态发酵与液态发酵工艺的对比见表 1。Zeng 等^[26]优化了固态发酵和液态发酵红曲色素的工艺,发现两种工艺下菌株 HBSD 08 色素的最大产量存在差异。

表 1 红曲固态发酵与液态发酵的对比

Table 1 Comparison between solid fermentation and liquid fermentation of *Monascus*

发酵类型	优点	缺点
固态发酵	产量较高,发酵基质种类较多	产品质量不稳定,操作工艺烦琐
液态发酵	发酵周期短,操作简便,不易污染,产品品质好	产品热稳定性差

液固结合发酵是将固态发酵和液态发酵的优点相结合,使红曲菌株便于管理,也缩短了育种的周期^[27]。此外,为提高发酵过程中红曲色素的产量,可采用培养条件优化或基因工程育种等措施。Liu 等^[28]比较了氯化铵与蛋白胨作为氮源培养红曲霉的差异,证明了以氯化铵为氮源时能显著提高红曲色素的产量。黎青华等^[29]为提高红曲色素产量,利用常温常压等离子诱变技术使红曲霉 LBBE 正向突变率降低至 3.8%,优化发酵条件后红曲红色价也显著提高。

1.2 灵菌红素

灵菌红素是一类天然色素的统称,主要是由一些放线菌、沙雷氏菌以及某些特殊海洋细菌产生的次生代谢产物^[30],大多数存在于微生物的细胞壁中。灵菌红素是1929年Shieh等^[31]在研究沙雷氏菌时发现的,因此对灵菌红素的研究大多以黏质沙雷氏菌为研究对象。从结构式上看,灵菌红素是一种具有三吡咯环的线性环状化合物,属于灵菌素大类。自然界中的灵菌素种类复杂,主要分为线性和环状2种三吡咯结构^[32]。灵菌红素易溶于乙醇、乙醚等有机溶剂,但不易溶于水,并且具有一定的光敏性^[33]。研究表明,灵菌红素的颜色会随着其溶液体系中pH的变化而发生改变,如在碱性条件下呈现黄色,而在酸性条件下则会呈现出红色^[34]。

灵菌红素主要通过化学和生物方法合成,其中有关生物合成的研究更多,即利用微生物生产灵菌红素。以黏质沙雷氏菌合成灵菌红素为例,需先通过两个途径分别合成灵菌红素的前体物质,即2-甲基-3-戊基吡咯(MAP)和4-甲氧基-2,2-二吡咯-5-羧甲基乙醛(MBC),之后二者通过进一步缩合产生灵菌红素。控制灵菌红素合成的基因簇因微生物种类的不同也有所区别^[33],其中基因*PigC*是催化灵菌红素合成的关键因子。传统工艺中影响灵菌红素产量的因素较多,所采用的发酵方法以及营养物质均会对其产量造成一定的影响。因此在优化灵菌红素的生产工艺时,主要关注培养基和培养条件两个方面,从而达到提高色素产量的效果。此外,近年来利用富含营养物质的工业副产品生产灵菌红素也颇受关注,这种方法不仅能生产具有优良品质的灵菌红素,同时也更契合环保的要求,提高资源的回收利用率。

1.3 微生物生产的类胡萝卜素

类胡萝卜素是一类重要的天然色素,广泛存在于动植物与微生物中。类胡萝卜素由类异戊烯聚合物组成,是四萜化合物及其衍生物的总称,一般由8个类异戊二烯单位构成^[35]。部分类胡萝卜素的化学结构式见图1^[36]。研究表明类胡萝卜素的颜色会根据其共轭双键的数目发生变化^[37],呈现为黄色、橙色或者红色。类胡萝卜素中的共轭双键数目越多,其显现出来的颜色越红^[38]。自然界中已发现的类胡萝卜素种类繁多,将这些类胡萝卜

素根据结构式可分为胡萝卜素和叶黄素两大类^[39]。类胡萝卜素的相对分子质量较大,在大多数有机溶剂中的溶解性较强,而通常情况下在水中的溶解度较差。在特殊双键和官能团的作用下,类胡萝卜素吸光性强,但在酸性和高温等条件下稳定性差。

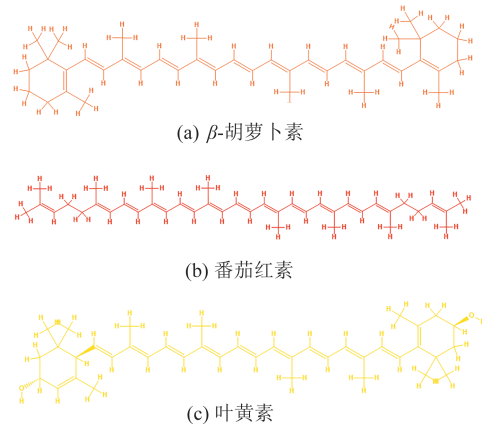


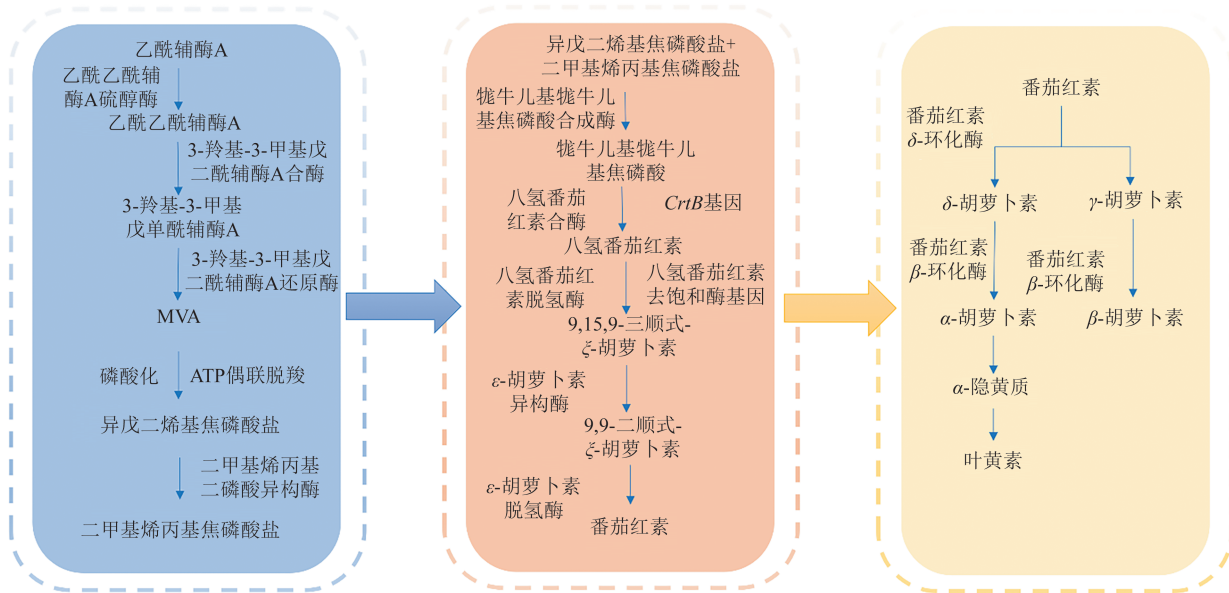
图1 部分类胡萝卜素的化学结构式

Fig. 1 Structural formulas of some carotenoids

类胡萝卜素有多种获取途径,主要通过植物提取与化学合成,但安全性与持续性难以保证^[40]。因此通过微生物发酵生产类胡萝卜素成为最具有发展潜力的方法之一。类胡萝卜素普遍存在于真菌和细菌中,在不同微生物体内的分布位置也不同,如类胡萝卜素可存在于向光性细菌的光合器官内。利用微生物生产天然类胡萝卜素能克服生产原料在时间和条件上的限制,在降低生产成本的同时提高产量。类胡萝卜素的生物合成途径较为复杂,其生物合成阶段和中间产物等差异大多取决于生物体^[41]。以甲羟戊酸(MVA)途径为例,其合成番茄红素以及番茄红素合成 β -胡萝卜素、叶黄素的途径见图2^[17]。

2 微生物红色素的提取

红色素的提取是进行微生物红色素分析的第一步,也是推广应用的重要环节之一。随着对微生物红色素研究的不断深入,现阶段微生物红色素的提取方法越来越多,提取工艺、色素溶剂等的选择都与其产量及品质息息相关。不同类型红色素的理化性质有所区别^[33],因此提取时使用合适的方法至关重要^[42]。较为常用的红色素提取方法包括:有机溶剂浸提法、超声波辅助提取法、超临

图2 MVA途径合成番茄红素及番茄红素合成 β -胡萝卜素、叶黄素的途径Fig. 2 MVA pathway to synthesize lycopene and pathway to synthesize β -carotene and lutein from lycopene

界 CO_2 萃取法以及微波萃取法,都具有操作简单、提取产量高、耗时短等特点^[3]。

2.1 有机溶剂浸提法

有机溶剂浸提法是现阶段最常见的一种从微生物中提取色素的方法,利用不同有机溶剂中各物质溶解度的差异,将色素溶解并分离^[5]。左勇等^[43]发现,在 70°C 的提取温度下,以体积分数为 95% 的乙醇对细菌 XF105 浸提 2.05 h,可有效提取红色素。何欢聚等^[44]研究了溶剂种类对异养小球藻 USTB-01 细胞中叶黄素提取量的影响,结果表明当甲醇与正辛烷作为叶黄素的提取溶剂时具有较好的提取效果。

2.2 超声波辅助提取法

超声波辅助提取法是利用超声波产生高速且强烈的空化效应和搅拌作用,使微生物细胞破损,进而使其内容物更好地分散在提取溶剂中,从而缩短提取时间,提高色素的提取效率^[45]。超声波辅助提取法提取色素不会对其有效成分的结构和性质产生影响,因此它是大多数有效化学成分的提取方法^[46]。Urnau 等^[47]将超声辅助提取法和化学细胞破碎法结合,破裂树状黄霉菌细胞,并从中提取类胡萝卜素,结果表明超声辅助提取法能在成本更低、时间更短的情况下,使类胡萝卜素的提取率保持在 90% 左右。

2.3 超临界 CO_2 萃取法

超临界流体萃取技术是一门新兴技术,主要原理是当流体的温度与压力处于临界点时对色素进行抽提^[48]。利用超临界 CO_2 作为色素提取溶剂具有安全环保、可循环利用和化学性质较稳定的特点^[49],且该提取工艺较简单、能耗低,所提取的色素纯度较高,因此应用广泛。隋晓^[50]以盐藻中的 β -胡萝卜素为研究对象,探究了超临界 CO_2 萃取法对 β -胡萝卜素提取率的影响,结果表明在该方法下 β -胡萝卜素的提取率达到了 95%。乐超银等^[51]也采用超临界 CO_2 萃取法对红曲色素的提取工艺进行了优化,优化后萃取物的色价达到 1 628.6 U/mL。

2.4 微波萃取法

微波萃取法是用微波加热样品溶剂,再将色素从样品提取至溶剂中。微波提高了色素的萃取速度与萃取效率,因此微波萃取法是一门具有发展潜力的新兴技术^[52]。随着科技的不断发展,微波萃取法已广泛应用于多糖、黄酮等天然化合物的提取^[49]。张永芳等^[53]采用微波萃取法优化了小米黄色素提取工艺,使类胡萝卜素得率提高至 10.23%。针对微生物色素的萃取,明红梅等^[54]用一定体积分数的乙醇溶剂在 70°C 、微波功率 600 W 的条件下处理破碎红曲霉细胞,结果表明红曲色素的提取效率提高了 72.2%。

以上 4 种提取微生物红色素的方法各有优劣,

在提取不同种类及性质的微生物红色素时,应结合提取方法的优缺点进行综合考量,从而最大化地提取微生物红色素。4种提取方法的对比见表2。

表2 微生物红色素提取方法的对比

Table 2 Comparison of methods for extracting microbial red pigment

提取方法	优点	缺点
有机溶剂浸提法	操作简便、成本低廉	有机溶剂性质存在一定限制
超声波辅助提取法	提取时间短、色素性质及结构稳定	超声有效作用区域有限、对设备要求高
超临界CO ₂ 萃取法	安全环保、能耗较低、色素纯度高	设备成本较高、所需物料与溶剂较多
微波萃取法	萃取效率较高、溶剂消耗量较低	可能存在一定的微波辐射

3 微生物红色素的分离与纯化

将红色素从微生物中提取后,经过分离与纯化才能对其进行更深入的鉴定和分析,有利于确定红色素的结构和性质,同时也为微生物红色素的开发与应用创造条件。微生物红色素的分离与纯化有多种方法,根据红色素理化性质的不同,所采用的方法主要包括纸层析法、薄层色谱分析法和高效液相色谱法。

3.1 纸层析法

纸层析法即纸色谱法,是天然色素分离方法中最简单的方法。该分离方法的载体以滤纸为主,固定相为滤纸上吸附的水,有机溶剂作为流动相。利用相似相溶的原理,随着流动相的移动,实现色素的分离,因此具有分离迅速、精密度高、易于操作等优点^[49]。朱秀灵等^[55]比较了几种用于分离纯化 β -胡萝卜素的方法,得出纸层析法能排除其他色素的干扰,较为准确地分离、纯化 β -胡萝卜素。

3.2 薄层色谱分析法

薄层色谱分析法即薄层层析法,是将物质涂布在支持板上作为固定相,选取相应的溶剂作为流动相,从而对样品进行分离与鉴定的一种层析分离技术^[56]。使用薄层色谱分析法分离色素时效果较好,同时其检测灵敏度也较高,因此应用范围十分广泛。Mukherjee等^[57]以薄层色谱分析法作为辅助方法,分离纯化了浸没式发酵的紫红曲菌中的红色素,为后续的化学特征分析提供了高纯度的红色素。容杰等^[58]通过薄层色谱法分离了沙雷氏菌中的红色素,初步表明该色素的提取液成分中可能含有灵菌红素。

3.3 高效液相色谱法

20世纪60年代后期逐渐发展起来的高效液

相色谱法是现阶段常用的分析方法之一,该方法是以液相色谱为基础,将高压下的液体作为流动相的分离纯化过程。现阶段高效液相色谱法广泛应用于食品、医药成分分析以及环境监测等方面,具有灵敏度高、分离效率高和适应范围广等优点。李祖明等^[59]利用高效液相色谱法分离了类球红细菌中的红色素,并与质谱联用,可初步分离出一种属于类胡萝卜素的组分。李霞等^[60]优化了高效液相色谱法的条件,同时采用分光光度法对天蓝色链霉菌中的色素进行分离,结果表明高效液相色谱法能更精准测定十一烷基灵菌红素的质量浓度,灵敏度与重现性均较高。

4 微生物红色素的生物活性

红色素作为着色剂,在纺织、食品加工和化妆品领域都具有重要作用^[61]。除了传统用途,微生物红色素在许多领域都具有应用潜力,如医学、环境等领域。不同微生物来源的红色素因作用机制不同具有不同的生物活性^[42]。例如红曲色素作为一类聚酮类化合物,是由羰基、醚键等官能团与环己烯等结构组成的,在与以共轭双键结构为单位的特殊共轭结构的结合下,表现出降血脂、抗炎等生物活性^[62]。研究表明,大多数微生物红色素都具有抗癌、抗菌以及抗氧化等生物活性^[63]。

4.1 抗癌活性

尽管市面上存在众多抗癌药物,癌症仍然是世界上最致命的疾病之一。此外,不良反应概率的提升与耐药性的增强对癌症的治疗造成了一定阻碍^[64],因此微生物红色素具有的抗癌活性能为治疗癌症提供帮助。相关研究表明红曲色素在抗癌等方面具有一定效果,Zheng等^[65]研究了红曲色素中的红斑素对HeLa细胞的毒性作用,发现在光照条件下红斑素可通过线粒体途径诱导细胞凋

亡,从而在癌症化疗方面发挥一定作用。郑允权等^[66]研究发现红曲橙色素对人胃癌细胞的增殖抑制效果较好。此外,灵菌红素在抗癌方面也具有良好性能^[67],Soto-cerrato 等^[68]研究了灵菌红素在人乳腺癌细胞中的作用,发现细胞尽管存在多重耐药性,灵菌红素仍能通过线粒体途径介导癌细胞的凋亡,同时对非恶性细胞没有明显毒性。

4.2 抗菌活性

据报道,在全球范围内出现了越来越多的多重耐药细菌,然而针对此类病原体的抗生素却十分缺乏^[69]。以灵菌红素为主,由不同微生物产生的不同类型灵菌红素均被证实具有较好的抗菌活性^[70]。Suryawanshi 等^[71]研究了由黏质沙雷氏菌生产灵菌红素的生物活性,基于生产条件优化后的灵菌红素产量为 4.8 g/L,并且对不同的致病菌及真菌均具有抗菌活性。Alzahrani 等^[72]将 2 株链霉菌属的菌株融合,获得了新高产重组菌株 ALAA-R20,其生产的十一烷基灵菌红素对多种多重耐药细菌和真菌菌株均表现出很强的抗菌活性。

4.3 抗氧化活性

自由基是正常细胞代谢的产物,但是在较高浓度下自由基将会对人体造成一定伤害,增加患病风险^[73]。类胡萝卜素作为一类微生物红色素,具有较强的抗氧化性^[74]。李南楠等^[75]利用沼泽红假单胞菌生产类胡萝卜素,研究不同培养条件对类胡萝卜素产量及抗氧化活性的影响。结果表明在高盐浓度和较强光照条件下,类胡萝卜素中的 3,4-脱氢玫瑰红品合成较多,抗氧化能力最强。而从海洋微生物中提取的虾青素因具有以极性离子环和非极性共轭 C—C 键为主要特征的特殊分子结构,使其抗氧化活性较其他类胡萝卜素高约 10 倍^[76]。除了类胡萝卜素,Chaudhary 等^[77]利用 LNCaP 细胞探究红曲色素的治疗潜力,得出红曲色素可抑制脂质过氧化,具有一定的抗氧化能力。

5 展望

目前,微生物红色素种类不断增长,然而与合成色素相比,微生物红色素作为天然色素仍然存在一些缺点。尽管微生物红色素的种类繁多,但其在提取加工和应用过程中容易受到物理、化学等多方面因素的影响。此外,在开发微生物色素

资源的过程中,许多产红色素的菌株都分布在海洋和极地等极端气候地区,为红色素资源的开发利用带来了挑战。与此同时,野生菌株的红色素产量一般较低,高产的优良菌株较为缺乏。

红色素是由微生物的次级代谢产物产生的,因此导致在微生物生产红色素的同时也会伴随有毒物质的分泌,使分泌物成分复杂化。为获得更纯的色素往往需要更有效的色素分离提纯工艺,研究并排除微生物红色素自身存在的不利因素。此外,微生物红色素作为天然色素开发中的新种类,其安全性也得到了较多关注,相较于更常用的植物色素,微生物红色素产品较难得到认可。且微生物红色素的生产成本较高,比其他天然色素所占市场份额小,规模化生产与应用受到一定阻碍^[1]。

现阶段合成色素凭借廉价、稳定等优势在色素应用领域颇受重视,但近年来由于生活水平的提高,人们逐渐将关注点转移至天然色素的开发与利用。自然界中可生产色素的微生物种类众多,研究微生物色素的生产与应用可以改善依赖动植物生产色素的局限性,具有广阔的工业化应用前景。微生物红色素在医学、食品加工、纺织、环境等领域的应用潜能推动了红色素研究的持续发展,如研究红曲色素、类胡萝卜素和灵菌红素的抗癌、抗氧化活性等。近年来针对微生物红色素的研究屡见不鲜,除了对已知微生物红色素资源的持续开发研究,还采用物理和化学等方法选育优势菌种或构建新菌种。采用基因工程技术改良优势菌株用于红色素生产,如利用辐射^[78]与激光进行诱变,改变微生物相关基因从而使其突变^[79];利用新型技术改进现有工艺,优化生产条件^[80];通过改善培养基成分、调整最佳发酵条件等措施,不断优化微生物红色素的生产加工条件,改善微生物红色素的开发与应用中产生的诸多不利因素。在红色素产量不断增加的同时,降低生产成本,提高生产效率。这些都为微生物红色素的广泛应用创造了条件,是推动红色素产业的发展动力,也为解决色素资源短缺等问题提供了措施。以期微生物红色素成为可持续开发的生态资源之一,为天然色素的发展提供支撑。

参考文献

[1] 于雪,张威,吴玉洁,等. 微生物产色素机制及其生物活

- 性[J]. 微生物学报, 2022, 62(4): 1231-1246.
- YU X, ZHANG W, WU Y J, et al. Production mechanism and biological activity of microbial pigments[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2022, 62(4): 1231-1246. (in Chinese)
- [2] SINGH T, PANDEY V K, DASH K K, et al. Natural bio-colorant and pigments: sources and applications in food processing[J]. Journal of Agriculture and Food Research, 2023, 12: 100628.
- [3] PAUL T, BANDYOPADHYAY T K, MONDAL A, et al. A comprehensive review on recent trends in production, purification, and applications of prodigiosin[J]. Biomass Conversion and Biorefinery, 2022, 12: 1409-1431.
- [4] IBRAHIM A E, SHAF AA M W, KHEDR M H, et al. Comparative study between lutein and its liposomal form on cisplatin-induced retinal injury in rabbits [J]. Cutaneous and Ocular Toxicology, 2019, 38(3): 279-285.
- [5] 李云萍, 张美化, 付学文. 天然色素的提取及应用研究进展[J]. 天津化工, 2022, 36(5): 5-8.
- LI Y P, ZHANG M H, FU X W. Research progress on extraction and application of natural pigments[J]. Tianjin Chemical Industry, 2022, 36(5): 5-8. (in Chinese)
- [6] CHEN Z X, WU W H, WEN Y X, et al. Recent advances of natural pigments from algae [J]. Food Production, Processing and Nutrition, 2023, 5: 39.
- [7] OSMAN M Y, SHARAF I A, OSMAN H M, et al. Synthetic organic food colouring agents and their degraded products: effects on human and rat cholinesterases[J]. British Journal of Biomedical Science, 2004, 61(3): 128-132.
- [8] 周幸知, 曹婷婷, 吴嘉玺, 等. 天然色素的研究进展概述[J]. 农技服务, 2015, 32(9): 10-13.
- ZHOU X Z, CAO T T, WU J X, et al. A review of natural pigment research [J]. Agricultural Technology Service, 2015, 32(9): 10-13. (in Chinese)
- [9] AGARWAL H, BAJPAI S, MISHRA A, et al. Bacterial pigments and their multifaceted roles in contemporary biotechnology and pharmacological applications [J]. Microorganisms, 2023, 11(3): 614.
- [10] 苗璇. 食用天然色素研究应用现状及其发展前景展望[J]. 化工管理, 2013(5): 5-7, 9.
- MIAO X. Research and application status and development prospect of edible natural pigments [J]. Chemical Enterprise Management, 2013(5): 5-7, 9. (in Chinese)
- [11] 王慧英. 玫瑰红色素的理化性质、生物活性及提取应用研究进展[J]. 食品与机械, 2018, 34(11): 174-177.
- WANG H Y. Research advances on property, extraction and application of red pigment from rose [J]. Food & Machinery, 2018, 34(11): 174-177. (in Chinese)
- [12] ARULDASS C A, DUFOSSÉ L, AHMAD W A. Current perspective of yellowish-orange pigments from microorganisms: a review [J]. Journal of Cleaner Production, 2018, 180: 168-182.
- [13] RATHER L J, MIR S S, ALI GANIE S, et al. Research progress, challenges, and perspectives in microbial pigment production for industrial applications: a review [J]. Dyes and Pigments, 2023, 210: 110989.
- [14] WANG Q, LIU D, YANG Q X, et al. Enhancing carotenoid production in *Rhodotorula mucilaginosa* KC8 by combining mutation and metabolic engineering [J]. Annals of Microbiology, 2017, 67: 425-431.
- [15] 殷倩倩, 左勇. 红曲发酵工艺及相关生物活性物质研究[J]. 粮食与油脂, 2023, 36(9): 32-35.
- YIN Q Q, ZUO Y. Study on fermentation technology of red kojic and related bioactive substances [J]. Cereals & Oils, 2023, 36(9): 32-35. (in Chinese)
- [16] 杨乐, 兰海英, 张卉. 黏质沙雷氏菌产红色素的理化性质及抗氧化活性研究[J]. 中国食品添加剂, 2022, 33(3): 66-72.
- YANG L, LAN H Y, ZHANG H. Studies on physicochemical properties and antioxidant activity of red pigment produced by *Serratia marcescens* [J]. China Food Additives, 2022, 33(3): 66-72. (in Chinese)
- [17] YAO R, FU W, DU M, et al. Carotenoids biosynthesis, accumulation, and applications of a model microalga *Euglena gracilis* [J]. Marine Drugs, 2022, 20(8): 496.
- [18] 于淼, 侯莉, 黄娟, 等. 产红色素赤红球菌的筛选鉴定和产色素条件的优化 [J]. 食品科技, 2017, 42(2): 2-8.
- YU M, HOU L, HUANG J, et al. Screening, identification of *Rhodococcus ruber* strain for high yield of red pigment and optimization of its cultivation [J]. Food Science and Technology, 2017, 42(2): 2-8. (in Chinese)
- [19] RAJAGOPAL L, SUNDARI C S, BALASUBRAMANIAN D, et al. The bacterial pigment xanthomonadin offers protection against photodamage [J]. FEBS Letters, 1997, 415(2): 125-128.
- [20] 王昌禄, 王莹, 陈勉华, 等. 红曲色素不同成分的光稳定性研究 [J]. 食品研究与开发, 2008, 29(10): 189-192.
- WANG C L, WANG Y, CHEN M H, et al. Photostability evaluation of the different components of *Monascus* pigment [J]. Food Research and Development, 2008, 29(10): 189-192. (in Chinese)
- [21] 丘振宇, 王亚琴, 许喜林. 红曲霉的特点及应用研究 [J]. 食品工业科技, 2006(12): 186-188.
- QIU Z Y, WANG Y Q, XU X L. The biological characteristics and the application of *Monascus* [J]. Science and Technology of Food Industry, 2006(12): 186-188. (in Chinese)

- [22] CHAUDHARY V, KATYAL P, POONIA A K, et al. Natural pigment from *Monascus*: the production and therapeutic significance [J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2022, 133(1):18-38.
- [23] HE J T, JIA M X, LI W, et al. Toward improvements for enhancement the productivity and color value of *Monascus* pigments: a critical review with recent updates [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(26):7139-7153.
- [24] LIU L J, ZHAO J X, HUANG Y L, et al. Diversifying of chemical structure of native *Monascus* pigments [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9:3143.
- [25] 姜冰洁. 红曲菌固态发酵高产 Monacolin K 的研究 [D]. 无锡:江南大学, 2015.
- [26] ZENG H W, QIAO J, ZENG X, et al. Optimization of submerged and solid state culture conditions for *Monascus* pigment production and characterization of its composition and antioxidant activity [J]. *Pigment & Resin Technology*, 2019, 48(2):108-118.
- [27] 刘洋. 红色素产生菌株的分离鉴定及红色素性质研究 [D]. 黄石:湖北师范大学, 2020.
- [28] LIU H H, ZHANG J, LU G G, et al. Comparative metabolomics analysis reveals the metabolic regulation mechanism of yellow pigment overproduction by *Monascus* using ammonium chloride as a nitrogen source [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2021, 105:6369-6379.
- [29] 黎青华, 堵国成, 李江华, 等. 红曲色素高产菌的诱变选育与发酵优化 [J]. *食品与生物技术学报*, 2020, 39(11):18-24.
- [30] CELEDÓN R S, DÍAZ L B. Natural pigments of bacterial origin and their possible biomedical applications [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(4):739.
- [31] SHIEH W Y, CHEN Y W, CHAW S M, et al. *Vibrio ruber* sp. nov., a red, facultatively anaerobic, marine bacterium isolated from sea water [J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2003, 53(2):479-484.
- [32] WANG S L, NGUYEN V B, DOAN C T, et al. Production and potential applications of bioconversion of chitin and protein-containing fishery byproducts into prodigiosin: a review [J]. *Molecules*, 2020, 25(12):2744.
- [33] 冯苗, 朱坤福, 田延军, 等. 灵菌红素的研究进展 [J]. *中国酿造*, 2021, 40(10):19-28.
- [34] 刘同军, 杨海龙, 唐华. 灵菌红素的研究进展 [J]. *食品与药品*, 2007, 9(8):47-51.
- [35] 李福枝, 刘飞, 曾晓希, 等. 天然类胡萝卜素的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2007, 28(9):227-232.
- [36] 郑力铭, 王鹏超. 微生物合成四萜类化合物研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43(10):96-108.
- [37] MARTÍNEZ-CÁMARA S, IBAÑEZ A, RUBIO S, et al. Main carotenoids produced by microorganisms [J]. *Encyclopedia*, 2021, 1(4):1223-1245.
- [38] 张加蓉, 杨季芳, 陈福生. 一株分离自北极海水红球菌 (*Rhodococcus* sp.) B7740 的生长条件及其粗类胡萝卜素提取方法的优化 [J]. *极地研究*, 2012, 24(2):168-177.
- [39] STAHL W, SIES H. Bioactivity and protective effects of natural carotenoids [J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 2005, 1740(2):101-107.
- [40] SIZIYA I N, HWANG C Y, SEO M J. Antioxidant potential and capacity of microorganism-sourced C₃₀ carotenoids: a review [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10):1963.
- [41] 李美芽. 原壳小球藻叶黄素合成关键基因的功能分析 [D]. 上海:上海交通大学, 2014.
- [42] RAJENDRAN P, SOMASUNDARAM P, DUFOSSÉ L. Microbial pigments: eco-friendly extraction techniques and some industrial applications [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2023, 1290:135958.
- [43] 左勇, 傅彬, 杨小龙, 等. 一株细菌产红色素提取条件的优化 [J]. *中国食品添加剂*, 2016(6):96-101.
- [44] 何欢聚, 许倩倩, 杨帅, 等. 高效提取小球藻 USTB-01 细胞中叶黄素研究 [J]. *科技创新导报*, 2009(13):6-7.
- [44] HE H J, XU Q Q, YANG S, et al. Study on efficient extraction of lutein from *Chlorella* UTB-01 cells [J]. (in Chinese)

- Science and Technology Innovation Herald, 2009(13):6-7.
(in Chinese)
- [45] SYAHIR A, SULAIMAN S, MEL M, et al. An Overview: analysis of ultrasonic-assisted extraction's parameters and its process[J]. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, 2020, 778:012165.
- [46] 廖维良, 赵美顺, 杨红. 超声波辅助提取技术研究进展[J]. 广东药学院学报, 2012, 28(3):347-350.
LIAO W L, ZHAO M S, YANG H. Research progress on ultrasonic-assisted extraction technology [J]. Journal of Guangdong Pharmaceutical University, 2012, 28(3):347-350. (in Chinese)
- [47] URNAU L, COLET R, SOARES V F, et al. Extraction of carotenoids from *Xanthophyllomyces dendrorhous* using ultrasound-assisted and chemical cell disruption methods [J]. The Canadian Journal of Chemical Engineering, 2018, 96(6):1377-1381.
- [48] 冯文池, 张维维. 浅谈超临界 CO₂ 萃取技术[J]. 山东化工, 2022, 51(10):80-82.
FENG W C, ZHANG W W. Discussion on supercritical CO₂ extraction technology [J]. Shandong Chemical Industry, 2022, 51(10):80-82. (in Chinese)
- [49] 张琦忻, 吕丹, 于佳慧. 天然植物色素的提取、分离及纯化方法研究进展[J]. 广州化工, 2022, 50(24):15-17.
ZHANG Q X, LYU D, YU J H. Research progress on extraction, separation and purification methods of natural plant pigments[J]. Guangzhou Chemical Industry, 2022, 50(24):15-17. (in Chinese)
- [50] 隋晓. 盐藻中 β -胡萝卜素及多糖的研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2005.
- [51] 乐超银, 唐明, 陈菽, 等. 超临界 CO₂ 萃取红曲色素的工艺优化研究[J]. 中国酿造, 2009(12):81-83.
YUE C Y, Tang M, Chen S, et al. Study on the optimization for extraction of pigment from red kojic rice with supercritical CO₂[J]. China Brewing, 2009(12):81-83. (in Chinese)
- [52] 谢明勇, 陈奕. 微波辅助萃取技术研究进展[J]. 食品与生物技术学报, 2006, 25(1):105-114.
XIE M Y, CHEN Y. The research progress of microwave-assisted extracting technology[J]. Journal of Food Science and Biotechnology, 2006, 25(1):105-114. (in Chinese)
- [53] 张永芳, 李富恒, 王润梅, 等. 微波辅助萃取小米黄色素的响应面法优化[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2018, 34(4):60-65.
ZHANG Y F, LI F H, WANG R M, et al. Optimization of microwave-assisted extraction of millet yellow pigment by response surface methodology[J]. Journal of Shanxi Datong University(Natural Science), 2018, 34(4):60-65. (in Chinese)
- [54] 明红梅, 方春玉, 周健, 等. MAE法在胞内红曲色素提取中的应用[J]. 食品研究与开发, 2010, 31(8):170-173.
MING H M, FANG C Y, ZHOU J, et al. Study on disrupting *Monascus* cell by MAE method to extraction of *Monascus* pigment [J]. Food Research and Development, 2010, 31(8):170-173. (in Chinese)
- [55] 朱秀灵, 车振明, 唐洁, 等. 几种 β -胡萝卜素测定方法比较研究[J]. 食品研究与开发, 2004(5):126-128.
ZHU X L, CHE Z M, TANG J, et al. Studied on several methods for determination of β -carotene [J]. Food Research and Development, 2004(5):126-128. (in Chinese)
- [56] 李瑾瑾. 食品中合成着色剂分析方法研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2011.
- [57] MUKHERJEE G, SINGH S K. Purification and characterization of a new red pigment from *Monascus purpureus* in submerged fermentation [J]. Process Biochemistry, 2011, 46(1):188-192.
- [58] 容杰, 吴琦, 刘文龙, 等. 一株沙雷氏菌红色素的理化性质研究[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(1):10-12, 18.
RONG J, WU Q, LIU W L, et al. Study on physicochemical properties of red pigment produced by a strain of *Serratia* sp. [J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2010, 38(1):10-12, 18. (in Chinese)
- [59] 李祖明, 李健, 惠伯棣, 等. 高效液相色谱-串联质谱法分离鉴定类球红细菌红色素[J]. 东北农业大学学报, 2013, 44(8):76-80.
LI Z M, LI J, HUI B D, et al. High performance liquid chromatography-mass spectrometry for analysis of red pigment from *Rhodobacter sphaeroides* [J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2013, 44(8):76-80. (in Chinese)
- [60] 李霞, 岑能凯, 刘璐, 等. 十一烷基灵菌红素检测方法的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(10):938-944.
LI X, CEN N K, LIU L, et al. Determination method of undecylprodigiosin [J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2021, 46(10):938-944. (in Chinese)
- [61] VENIL C K, ZAKARIA Z A, AHMAD W A. Bacterial pigments and their applications[J]. Process Biochemistry, 2013, 48(7):1065-1079.
- [62] 玛合沙提·努尔江, 包天雨, 张添琪, 等. 红曲色素的生物活性及其作用机制研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(6):347-356.
NUERJIANG M, BAO T Y, ZHANG T Q, et al. Advances in research on the biological activity and action mechanism of *Monascus* pigments [J]. Food and Fermentation Industries, 2023, 49(6):347-356. (in Chinese)

- Chinese)
- [63] RAMESH C, VINITHKUMAR N V, KIRUBAGARAN R, et al. Multifaceted applications of microbial pigments: current knowledge, challenges and future directions for public health implications [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(7):186.
- [64] FOO J, MICHOR F. Evolution of acquired resistance to anti-cancer therapy [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2014, 355:10-20.
- [65] ZHENG Y Q, ZHANG Y, CHEN D S, et al. *Monascus* pigment rubropunctatin: a potential dual agent for cancer chemotherapy and phototherapy [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(12): 2541-2548.
- [66] 郑允权, 信亚文, 石贤爱, 等. 红曲橙色素对人胃腺癌细胞 AGS 诱导凋亡的作用 [J]. *福州大学学报(自然科学版)*, 2010, 38(6):922-926.
- ZHENG Y Q, XIN Y W, Shi X A, et al. An orange *Monascus* pigment induces apoptosis on human gastric adenocarcinoma AGS cells [J]. *Journal of Fuzhou University (Natural Science)*, 2010, 38(6): 922-926. (in Chinese)
- [67] 李子武, 张显, 徐美娟, 等. 一株产灵菌红素粘质沙雷氏菌的筛选、鉴定及发酵条件 [J]. *食品与生物技术学报*, 2012, 31(10):1018-1024.
- LI Z W, ZHANG X, XU M J, et al. Screening and identification a *Serratia marcescens* strain producing red-pigment and preliminary study of the fermentation conditions [J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2012, 31(10):1018-1024. (in Chinese)
- [68] SOTO-CERRATO V, LLAGOSTERA E, MONTANER B, et al. Mitochondria-mediated apoptosis operating irrespective of multidrug resistance in breast cancer cells by the anticancer agent prodigiosin [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2004, 68(7):1345-1352.
- [69] VAN DUIN D, PATERSON D L. Multidrug-resistant bacteria in the community: an update [J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2020, 34(4):709-722.
- [70] STANKOVIC N, SENEROVIC L, ILIC-TOMIC T, et al. Properties and applications of undecylprodigiosin and other bacterial prodigiosins [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2014, 98:3841-3858.
- [71] SURYAWANSHI R K, PATIL C D, BORASE H P, et al. Studies on production and biological potential of prodigiosin by *Serratia marcescens* [J]. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 2014, 173:1209-1221.
- [72] ALZHRANI N H, EL-BONDKLY A A M, EL-GENDY M M A A, et al. Enhancement of undecylprodigiosin production from marine endophytic recombinant strain *Streptomyces* sp. ALAA-R20 through low-cost induction strategy [J]. *Journal of Applied Genetics*, 2021, 62:165-182.
- [73] PHANIENDRA A, JESTADI D B, PERIYASAMY L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases [J]. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2015, 30:11-26.
- [74] TULI H S, CHAUDHARY P, BENIWAL V, et al. Microbial pigments as natural color sources: current trends and future perspectives [J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2015, 52:4669-4678.
- [75] 李南楠, 彭思雨, 闫海, 等. 沼泽红假单胞菌产类胡萝卜素及抗氧化性 [J]. *化工进展*, 2023, 42(11):5891-5899.
- LI N N, PENG S Y, YAN H, et al. Production and antioxidant activities of carotenoids from *Rhodospseudomonas palustris* [J]. *Chemical Industry and Engineering Progress*, 2023, 42(11):5891-5899. (in Chinese)
- [76] GAMMONE M A, RICCIONI G, D'ORAZIO N. Marine carotenoids against oxidative stress: effects on human health [J]. *Marine Drugs*, 2015, 13(10):6226-6246.
- [77] 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.
- [78] ELKENAWY N M, YASSIN A S, ELHIFNAWY H N, et al. Optimization of prodigiosin production by *Serratia marcescens* using crude glycerol and enhancing production using gamma radiation [J]. *Biotechnology Reports*, 2017, 14:47-53.
- [79] SUN Y, WANG L J, PAN X W, et al. Improved prodigiosin production by relieving CpxR temperature-sensitive inhibition [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8:344.
- [80] GALASSO C, CORINALDESI C, SANSONE C. Carotenoids from marine organisms: biological functions and industrial applications [J]. *Antioxidants*, 2017, 6(4):96.

(责任编辑:闫林红)