

功能红曲米中的吡啶类色素化合物

刘冰语, 郑晓明, 刘安安, 徐 飞, 魏 茜, 胡友财*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 对功能性红曲米中的微量化学成分进行研究, 以探索潜在的生物活性物质。运用MCI柱色谱、Sephadex LH-20凝胶柱色谱、制备液相色谱等多种色谱方法, 对其乙酸乙酯提取物部分进行分离, 应用质谱 (mass spectrometry, MS)、红外 (infrared radiation, IR)、核磁共振 (nuclear magnetic resonance, NMR) 等波谱学方法对分离得到的天然产物进行鉴定。从中分离并鉴定了两个新颖的吡啶类红曲红色素成分, 分别为 monascopyridine G (**1**) 和 monascopyridine H (**2**)。通过 CDocker 分子对接实验探究其过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor-gamma, PPAR γ) 激动活性, 发现其与受体蛋白有较好的结合力。并进一步对该类化合物的生物合成途径进行了推测, 为选择性生产该类潜在活性物质提供参考。

关键词: 红曲米; 色素; 分子对接; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂; 生物合成

中图分类号: R931 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)08-2442-06

Pyridine pigments from functional *Monascus* rice

LIU Bing-yu, ZHENG Xiao-ming, LIU An-an, XU Fei, WEI Qian, HU You-cai*

(Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: The trace chemical components in functional *Monascus* rice were studied to explore the potential bioactive substances. MCI column, Sephadex LH-20 gel, and preparative liquid chromatography were used to purified the ethyl acetate extract from functional *Monascus* rice. Two novel pyridine *Monascus* pigments were isolated and identified, named monascopyridine G (**1**) and monascopyridine H (**2**), respectively based on extensive mass spectrometry (MS), infrared radiation (IR), and nuclear magnetic resonance (NMR) analysis. The molecular docking experiments between compounds **1** and **2** and peroxisome proliferators-activated receptor-gamma (PPAR γ) showed that they exhibited obvious binding force with the receptor protein. Besides, the biosynthetic pathways of the two compounds were proposed, which provide a valuable reference for the selective production of these potential bioactive substances.

Key words: *Monascus* rice; pigment; molecular docking; peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist; biosynthesis

红曲发酵产物作为药食两用的中药在我国已有一千多年的使用历史, 能产生莫纳可林类 (即他汀类)、红曲色素、甾醇类等多种代谢产物^[1,2], 其制品目前在美国和多个亚洲国家用作保健食品^[3]。许多研究表明红

曲的代谢产物能产生很高的商业价值, 如食用色素、降脂药物和抗生素等, 为确保市场红曲药材的质量可控, 有研究探索通过次生代谢物指纹图谱法区分不同用途的红曲^[4]。红曲色素作为一种天然食用色素, 在世界食品工业中得到了广泛应用^[5]。此外, 红曲色素还具有有一系列生物活性, 如抗突变、抗癌、抗菌、潜在的抗肥胖等^[6-8]。随着人民生活水平提高、生活模式的变化, 无论是发达国家或发展中国家, 糖尿病的发病率都在

收稿日期: 2022-11-07; 修回日期: 2022-11-28.

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目 (82225042).

*通讯作者 Tel: 86-10-50927869, E-mail: huyoucai@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1191

逐年增加; 而其中 95% 以上为非胰岛素依赖型糖尿病, 即 2 型糖尿病, 继肿瘤、心血管疾病之后其死亡率已上升至第三位^[9,10]。因此, 防治糖尿病尤其是 2 型糖尿病是一个迫在眉睫的重大需求。自 20 世纪末以来, 以治疗 2 型糖尿病为目的的各种过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR γ) 激动剂不断被研究开发出来^[11-14], 且有研究表明从红曲发酵产物中分离得到的吡啶类色素 monasnicotinate A~D 具有增加 PPAR γ 活性的作用^[15], 为红曲发酵提取物可用于预防或治疗与胰岛素抵抗相关的疾病提供了依据。本课题组前期从功能红曲米中发现了 13 个洛伐他汀类化合物及 4 个酚酸类化合物^[16,17]。本研究在前期基础上, 分离得到两个结构新颖的具有吡啶母核的红曲红色素类成分 monascopyridine G (**1**) 和 monascopyridine H (**2**) (图 1), 结合吡啶类生物碱具有增加 PPAR γ 活性作用的报道^[15], 本研究对这两个化合物与 PPAR γ 的分子对接进行了模拟研究, 通过分析关键氨基酸, 提示化合物 **1** 和 **2** 与受体蛋白有较好的结合力, 为潜在的 PPAR γ 激动剂。

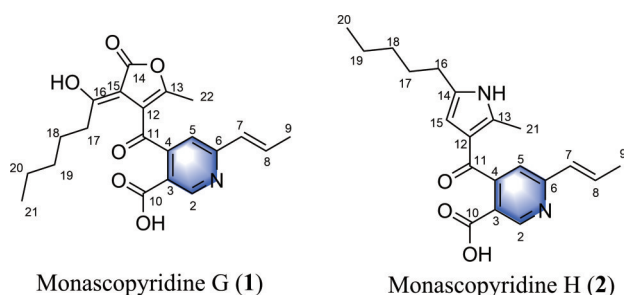


Figure 1 Chemical structures of compounds **1** and **2**

结果与讨论

1 结构鉴定

化合物 **1**, 红色油状物, HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 386.159 58 $[M+H]^+$ (计算值 $C_{21}H_{24}O_6N$, 386.159 81), 提示其分子式为 $C_{21}H_{23}O_6N$, 不饱和度为 11。¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) 显示有 3 个甲基信号 δ_H 0.85 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, 21- CH_3), 1.91 (3H, dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 9- CH_3), 2.24 (3H, s, 22- CH_3); 4 个烯氢信号 δ_H 6.60 (1H, dd, $J = 15.6, 1.6$ Hz, H-7), 6.93 (1H, dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, H-8), 7.33 (1H, s, H-5), 8.85 (H, s, H-2) (表 1)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO- d_6) 显示有 21 个碳信号, 其中有 3 个甲基碳信号 δ_C 13.4 (C-22), 13.8 (C-21) 和 18.3 (C-9)。同时可看到 3 个羰基信号, 分别为酯羰基 δ_C 163.8 (C-14)、羧基 δ_C 166.2 (C-10) 和 α, β 不饱和酮羰基 δ_C 190.1 (C-11), 11 个烯碳信号 δ_C 150.2

(C-2), 123.1 (C-3), 149.3 (C-4), 118.5 (C-5), 158.1 (C-6), 130.2 (C-7), 134.0 (C-8), 120.2 (C-12), 157.4 (C-13), 114.1 (C-15), 158.6 (C-16)。此外, 结合碳信号 δ_C 120.2 (C-12), 157.4 (C-13), 163.8 (C-14), 114.1 (C-15) 和 13.4 (C-22) 及文献^[18]报道的化合物 malleilactone 中五元内酯环片段的核磁数据, 推断化合物中可能也存在甲基取代的五元内酯环片段。而综合碳信号 δ_C 150.2 (C-2), 123.1 (C-3), 149.3 (C-4), 118.5 (C-5), 158.1 (C-6) 及文献^[19,20]报道的化合物 monasnicotinate A~D 及 monascopyridine E、F 中含有的吡啶结构片段的核磁数据, 推断化合物 **1** 中可能存在一个类似的吡啶片段。¹H-¹H COSY 谱中, δ_H 1.57 (2H, m, H-18) 与 2.78 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H-17), 1.24 (2H, m, H-19) 相关, δ_H 1.27 (2H, m, H-20) 与 1.24 (2H, m, H-19), 1.24, 0.87 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, H-21) 相关, 确定 $-(CH_2)_4-CH_3$ 的结构片段; δ_H 6.93 (1H, dd, $J = 15.6, 6.9$ Hz, H-8) 与 6.60 (1H, dd, $J = 15.6, 1.6$ Hz, H-7), 1.91 (3H, dd, $J = 6.9, 1.6$ Hz, H-9) 相关, 确定 $-CH=CH-CH_3$ 的结构片段 (图 2)。

HMBC 谱中 H-22 (δ_H 2.24) 与 157.4 (C-13), 120.2 (C-12) 之间存在相关, 确定了甲基的连接位置; 结合碳谱数据进一步确证了五元内酯环的存在。通过 H-21 (δ_H 0.85) 与 21.7 (C-20), 30.6 (C-19) 之间的相关, H-18 (δ_H 1.57) 与 158.6 (C-16), 26.22 (C-17), 30.6 (C-19) 之间的相关, H-17 (δ_H 2.78) 与 114.1 (C-15) 之间的相关可确定己基片段的连接位置。通过 H-2 (δ_H 8.85) 与 123.1 (C-3), 149.3 (C-4), 158.1 (C-6), 166.2 (C-10) 之间的相关可确定羧基的连接位置, 并进一步确证了吡啶片段的连接位置; 通过 H-9 (δ_H 1.91) 与 130.2 (C-7), 134.0 (C-8) 之间的相关, H-7 (δ_H 6.60) 与 158.1 (C-6) 之间的相关和 H-5 (δ_H 7.33) 与 130.2 (C-7) 之间的相关可确定丙烯基的连接位置。通过 H-22 (δ_H 2.24), H-5 (δ_H 7.33), H-2 (δ_H 8.85) 与 190.1 (C-11) 之间的相关可确定五元内酯环与吡啶片段是通过 α, β 不饱和酮基连接, 从而最终确定了化合物 **1** 的结构 (图 1)。首次发现五元内酯环片段通过 α, β 不饱和酮基与吡啶片段连接的吡啶色素类化合物, 经 SciFinder 数据库查询确定化合物 **1** 为新化合物, 命名为 monascopyridine G。

化合物 **2**, 红色油状物, HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z 341.185 76 $[M+H]^+$ (计算值 $C_{20}H_{25}O_3N_2$, 341.185 97), 提示化合物 **2** 分子式为 $C_{20}H_{24}O_3N_2$, 不饱和度为 10。¹H-NMR 和 ¹³C-NMR 数据显示, 化合物 **2** 与化合物 **1** 有相同的丙烯基及羧基取代的吡啶片段 (表 1)。结合碳信号 δ_C 120.3 (C-12), 133.2 (C-13), 130.1 (C-14), 106.9 (C-15), 13.1 (C-21) 推断化合物 **2** 中可能存在一个甲基取代的吡咯环片段。通过 HMBC 谱中

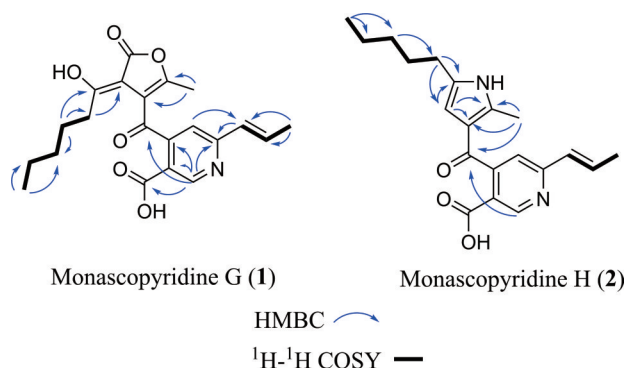


Figure 2 ^1H - ^1H correlation spectroscopy (^1H - ^1H COSY) and key heteronuclear multiple-bond correlations (HMBC) of compounds **1** and **2**

H-15 (δ_{H} 5.58)、NH (δ_{H} 10.93) 与 120.3 (C-12)、133.2 (C-13)、130.1 (C-14) 之间的相关, 以及 H-21 (δ_{H} 2.12) 与 120.3 (C-12)、133.2 (C-13) 之间的相关进一步确定了甲基取代的吡咯环片段的连接位点。通过 H-20 (δ_{H} 0.83) 与 21.9 (C-19)、31.0 (C-18) 之间的 HMBC 相关, H-18 (δ_{H} 1.21) 与 26.7 (C-16) 之间的相关, H-16 (δ_{H} 2.34) 与 130.1 (C-14)、106.9 (C-15)、120.3 (C-12) 之间的相关确定了戊基片段的连接位点。通过 H-21 (δ_{H} 2.12)、H-5 (δ_{H} 6.91)、H-2 (δ_{H} 8.83) 与 191.6 (C-11) 之间的相关可确定甲基取代的吡咯环片段与吡啶片段是通过 α,β 不饱和酮基连接, 从而最终确定了化合物 **2** 的结构 (图 1)。经 SciFinder 数据库查询确定化合物 **2** 为新化合物, 命名为 monascopyridine H。

2 化合物 **1** 和 **2** 与 PPAR γ 的分子对接研究

利用 PPAR γ 的原配体 (halofenic acid) 与晶体结构通过 CDocker 方法进行对接并定义活性口袋, 其活性口袋信息及计算结果见表 2。Ge 等^[21]的研究中发现氨基酸 CYS285、ARG288 和 ILE341 是 PPAR γ 与激动剂相互作用的关键氨基酸。故以与氨基酸 CYS285、ARG288 和 ILE341 形成相互作用建立筛选标准, 将具有类药性质的 2 个潜在化合物 **1** 和 **2** 对接到活性口袋中, 打分值分别是 24.59 及 35.80。分析两个化合物与 PPAR γ 相互作用, 发现化合物 **1** 羧基氢键特征的位置与 LEU340 形成氢键相互作用, 形成芳环特征的苯环与 ILE341、ARG288 形成疏水相互作用, 疏水特征处的五元内酯环与 CYS285、LEU330、ARG288 形成疏水相互作用。化合物 **1** 与受体的相互作用见图 3A。化合物 **2** 羧基氢键特征的位置与 LEU340 形成氢键相互作用, 形成芳环特征的苯环与 ILE341、ARG288、GLY284 形成疏水相互作用, 疏水特征处的吡咯环与 CYS285、LEU330、ARG288 形成疏水相互作用。化合物 **2** 与受体的相互作用见图 3B。化合物 **1** 和 **2** 均与关

Table 1 Nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic data of compounds **1** and **2** in DMSO- d_6 : ^a: 600 MHz for ^1H -NMR and 150 MHz for ^{13}C -NMR; ^b: 500 MHz for ^1H -NMR and 125 MHz for ^{13}C -NMR

No.	1 ^a		2 ^b	
	δ_{H} mult (J in Hz)	δ_{C}	δ_{H} mult (J in Hz)	δ_{C}
2	8.85 s	150.2	8.83 s	151.02
3		123.1		130.7
4		149.3		151.0
5	7.33 s	118.5	6.91 s	117.2
6		158.1		154.7
7	6.60 dd (15.6, 1.6)	130.2	6.47 dd (15.6, 1.3)	130.9
8	6.93 dd (15.6, 6.9)	134.0	6.73 dd (15.6, 7.0)	130.3
9	1.91 dd (6.9, 1.6)	18.3	1.84 d (7.0)	18.2
10		166.2		167.9
11		190.1		191.6
12		120.2		120.3
13		157.4		133.2
14		163.8		130.1
15		114.1	5.58 s	106.9
16		158.6	2.34 t (7.7)	26.7
17	2.78 t (7.5)	26.2	1.45 m	28.7
18	1.57 m	27.2	1.21 overlap	31.0
19	1.24 m	30.6	1.25 overlap	21.9
20	1.27 m	21.7	0.83 t (7.0)	13.9
21	0.85 t (7.0)	13.8	2.12 s	13.1
22	2.24 s	13.4		

键氨基酸 CYS285、ARG288 和 ILE341 形成疏水相互作用, 提示它们可能是 PPAR γ 激动剂, 具有潜在抗糖尿病活性。

Table 2 Active pocket of peroxisome proliferators-activated receptor-gamma (PPAR γ). RMSD: Root-mean-square deviation

Target	Radius/ Å	Coordinate	RMSD	Scoring value
PPAR γ	5.927	36.165 1, -10.379, 40.431 6	1.818 52	28.204 2

3 生物合成途径推测

红曲色素主要由红、橙、黄 3 类色素组成, 其中水溶性色素红色红曲色素受到越来越多的关注。多数红色红曲色素是氨基酸衍生物, 包括含有二氢吡啶片段的红斑胺素 (rubropunctamine)、monascorubramine 类成分及含有吡啶结构片段的 monascopyridine 类成分等。Chen 等^[22]对红曲代谢产物 azaphilone 类色素成分进行了生物合成途径研究, 表明红曲色素通常以乙酰辅酶 A 为起始单元, 与丙二酰辅酶 A 经克莱森缩合反应发生 5 次链延伸, 再经脱水、还原、氧化等一系列反应过程得到具有二氢吡啶骨架的化合物 rubropunctamine。在此基础上, 本研究根据具有吡啶骨架的红曲红色色素类成分化合物 **1** 和 **2** 的结构特点, 推测其生物合成途径 (图 4) 是以化合物 rubropunctamine^[22] 为关键中间体, 其经羟化、氧化开环等生成目标分子 **1**。化合物 **1**

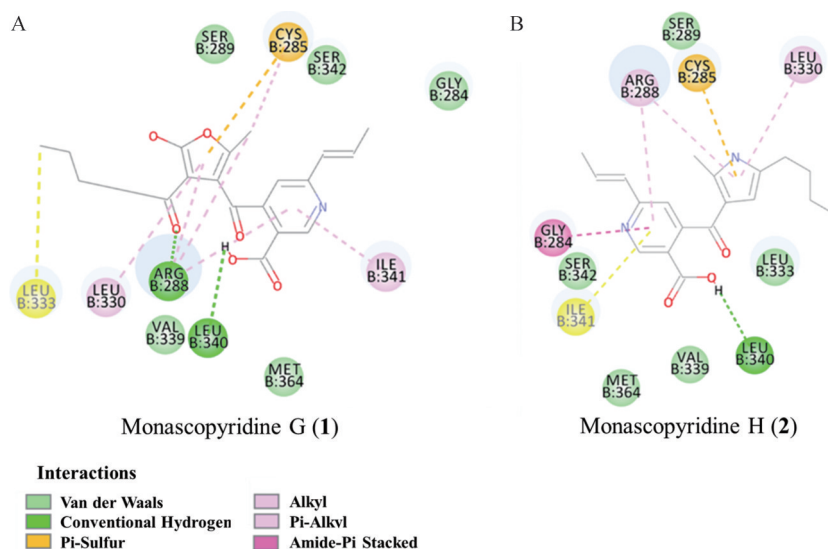


Figure 3 Interaction of compounds 1 (A) and 2 (B) with PPAR γ

再经水解、脱羧、脱水等一系列反应生成中间体 **iii**, 最后经氨基取代将五元内酯环转化为吡咯环生成目标分子 **2**。

4 结论

本研究从功能红曲米中分离并鉴定了两个新颖的吡啶类红曲色素化合物 **1** 和 **2**, 分子对接实验提示其为潜在的 PPAR γ 激动剂, 生物合成途径分析为该潜在活性物质的化学酶法合成提供了参考。

实验部分

JASCO V-650 紫外-可见光谱仪 (Jasco 日本分光公司); Nicolet 6700 型傅里叶变换红外光谱仪 (赛默飞世尔公司); Bruker AV-III-500、Bruker AV-III-600 HD 型核磁共振谱仪 (德国布鲁克公司); Agilent Technologies 6520 Accurate Mass Q-TOF LC/MS 型质谱仪 (美

国安捷伦公司); SSI 半制备高效液相色谱仪 (DAD 检测器, 美国科学系统公司); YMC-Pack ODS-A 半制备色谱柱 (10 mm \times 250 mm, 5 μ m, 日本 YMC 公司); Waters ACQUITY H-Class-QDA 超高效液相质谱联用仪、ACQUITY UPLC BEH 色谱柱 (2.1 mm \times 50 mm, 1.7 μ m) (美国沃特世公司); TELEDYNE ISCO Combiflash Rf+ 型中压液相色谱仪 [环球 (香港) 科技有限公司]; 羟丙基葡聚糖 Sephadex LH-20 (GE Healthcare Bio-Sciences AB 公司); MCI gel CHP 20P/P120 (日本三菱化学株式会社); 硅胶薄层色谱 GF254 (青岛海洋化工厂)。红曲米为市售的功能红曲 (浙江三禾生物工程股份有限公司, 批号: SH2015051502)。

1 提取分离

取红曲米粉末 5 kg, 用乙酸乙酯 (15 L) 过夜浸泡, 而后放于超声波清洗机中超声提取 2 h, 重复上述步骤

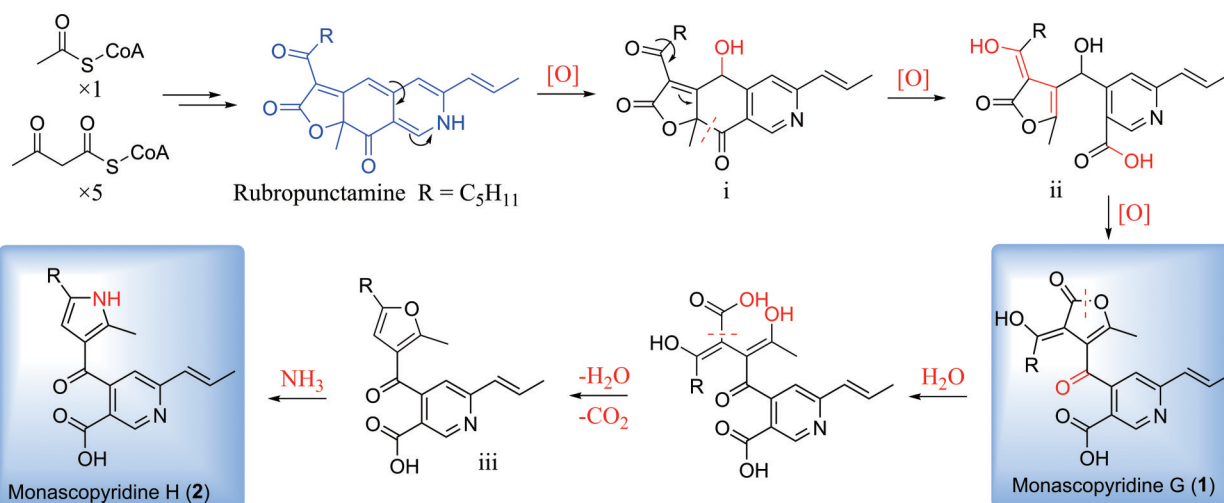


Figure 4 The proposed biosynthetic pathway of compounds 1 and 2

3次,提取液减压蒸馏浓缩得到浸膏总量为105.9 g。粗膏溶于适量甲醇中分散,加入石油醚进行萃取,甲醇溶解部分和石油醚溶解部分分别进行减压浓缩,得到甲醇萃取物(68.5 g)和石油醚萃取物(34.7 g)。甲醇部分(68.5 g)样品经MCI(柱体积为1.8 L)柱层析,用20%-50%-90%-100%甲醇体系梯度洗脱,每个梯度4个柱体积,最后用丙酮将色谱柱残留部分冲洗干净,全部接收完毕并使用旋转蒸发仪将其旋干,得到Fr. A~E共5个组分,组分Fr. B(4.94 g)经中低压制备液相色谱(甲醇-水梯度洗脱,20%~75%)得到8个组分Fr.B1~B8,组分Fr. B6(0.99 g)经Sephadex LH-20凝胶柱色谱(CH₃OH:H₂O, 1:1)和半制备高效液相色谱(乙腈-水, 56:44, 0.1% TFA, v/v)分离纯化,得到化合物monascopyridine G ($t_R = 34.0$ min, 0.7 mg); 组分Fr. B7(1.27 g)经Sephadex LH-20凝胶柱色谱(CH₃OH:H₂O, 1:1)得到7个馏分Fr.B7a~g,其中Fr.B7e(34.9 mg)再次经Sephadex LH-20凝胶柱色谱,以甲醇作为流动相洗脱得到化合物monascopyridine H(0.9 mg)。

2 结构鉴定

化合物1: 红色油状物, UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 202.6, 257.2, 294.8 nm; IR (microscope) ν_{max} 3 381, 2 921, 2 854, 1 655, 1 388 cm⁻¹; HR-ESI-MS m/z 386.159 58 [M+H]⁺ (计算值 C₂₁H₂₄O₆N, 386.159 81); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) 数据和¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) 数据见表1。

化合物2: 红色油状物, UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ): 211.8, 276.3, 302.4 nm; IR (microscope) ν_{max} 2 955, 2 928, 2 854, 1 611, 1 582, 1 393 cm⁻¹; HR-ESI-MS m/z 341.185 76 [M+H]⁺ (计算值 C₂₀H₂₅O₃N₂, 341.185 97); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz) 和¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz) 数据见表1。

3 化合物1和2与PPAR γ 的分子对接研究

从PDB数据库中下载PPAR γ 靶点的蛋白三维结构,选择PDB代码为4PUV^[23]的蛋白晶体用于分子对接研究。对蛋白晶体结构进行删除多余蛋白质构象、删去水分子、补全不完整残基、加氢及分配相关电荷等处理,处理后的蛋白用于分子对接研究。

基于晶体结构中复合的原配体定义活性口袋,随后将原配体取出,采用CDOCKER方法将原配体重新对接到定义的活性口袋中。计算初始配体分子构象和对接后分子构象的均方根偏差(root-mean-square deviation, RMSD),若RMSD ≤ 2.0 ,认为可重现初始配体分子与受体的结合模式,说明所选择的对接方法及参数设置具有合理性^[23]。将化合物1和2对接到设定的活性口

袋中,与对接后原配体打分值进行比较且与原配体-受体相互作用模式相似的作为潜在激动剂^[24]。

作者贡献: 刘冰语和徐飞主要负责化合物分离纯化鉴定工作; 郑晓明负责分子对接模拟工作; 刘安安、魏茜负责文献调研、整理及文章修改; 胡友财为该文章的主要负责人,负责文章的选题、思路和框架的提出,全程指导实验设计、结构解析和论文撰写。

利益冲突: 文中没有任何利益冲突。

References

- [1] Jůzlová P, Martínková L, Křen V. Secondary metabolites of the fungus *Monascus*: a review [J]. J Ind Microbiol Biot, 1996, 16: 163-170.
- [2] Jiang YQ, Dong YJ, Zhou DJ, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological action and clinical application of *Fermentum Rubrum* [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2021, 52: 7379-7388.
- [3] Wang TH, Lin TF. *Monascus* rice products [J]. Adv Food Nutr Res, 2007, 53: 123-159.
- [4] Wang MJ, Kang S, Liu X, et al. Feasibility exploration of discriminating red yeast rice for different applications by secondary metabolite fingerprints [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2019, 54: 354-359.
- [5] Feng YL, Shao YC, Chen FS. *Monascus* pigments [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2012, 96: 1421-1440.
- [6] Kim D, Ku S. Beneficial effects of *Monascus* sp. KCCM 10093 pigments and derivatives: a mini review [J]. Molecules, 2018, 23: 98.
- [7] Vendruscolo F, Buhler RMM, Carvalho JC, et al. *Monascus*: a reality on the production and application of microbial pigments [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2016, 178: 211-223.
- [8] Shabab S, Gholamnezhad Z, Mahmoudaby M. Protective effects of medicinal plant against diabetes induced cardiac disorder: a review [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 265: 113328.
- [9] El-Tantawy WH. Nutrition in the management of type 2 diabetes mellitus: review [J]. Arch Physiol Biochem, 2021, 127: 509-526.
- [10] Kato ET, Das SR, McGuire DK. Antihyperglycemic therapies and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus: state of the art and future directions [J]. Trends Cardiovas Med, 2021, 31: 101-108.
- [11] Hsieh MS, Hung PS, Hsieh VCR, et al. Association between thiazolidinedione use and rheumatoid arthritis risk in patients with type II diabetes, a population-based, case-control study [J]. Int J Clin Pract, 2021, 75: e13804.
- [12] DePaula K, Santos JC, Mafud AC, et al. Tetrazoles as PPAR γ ligands: a structural and computational investigation [J]. J Mol Graph Model, 2021, 106: 107932.
- [13] Hasegawa H, Yatomi K, Mitome M, et al. Pioglitazone prevents

- hemorrhagic infarction after transient focal ischemia in type 2 diabetes [J]. *Neurosci Res*, 2021, 170: 314-321.
- [14] Zhou JP, Yang XN, Song Y, et al. Rosiglitazone alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells *via* inhibition of NF- κ B and in a PPAR γ -dependent manner [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 743.
- [15] Wu MD, Cheng MJ, Chen CH, et al. Novel pyridine alkaloids, preparation process thereof, and the uses of the pyridine alkaloids: US, 0165186 [P]. 2011-07-07.
- [16] Liu BY, Xu F, Bai J, et al. Six new monacolin analogs from red yeast rice [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17: 394-400.
- [17] Ji YB, Xu F, Liu BY, et al. Trace phenolic compounds from red yeast rice [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2018, 43: 755-759.
- [18] Biggins JB, Ternei MA, Brady SF. Malleilactone, a polyketide synthase-derived virulence factor encoded by the cryptic secondary metabolome of *Burkholderia pseudomallei* group pathogens [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 13192-13195.
- [19] Wu MD, Cheng MJ, Yech YJ, et al. Monasnicotines A-D, four new pyridine alkaloids from the fungal strain *Monascus pilosus* BCRC 38093 [J]. *Molecules*, 2011, 16: 4719-4727.
- [20] Ferse I, Langlitz M, Kleigrew K, et al. Isolation and structure elucidation of two new cytotoxic metabolites from red yeast rice [J]. *Nat Prod Res*, 2012, 26: 1914-1921.
- [21] Gee VM, Wong FS, Ramachandran L, et al. Identification of novel peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR γ) agonists using molecular modeling method [J]. *J Comput Aided Mol Des*, 2014, 28: 1143-1151.
- [22] Chen WP, Chen RF, Liu QP, et al. Orange, red, yellow: biosynthesis of azaphilone pigments in *Monascus* fungi [J]. *Chem Sci*, 2017, 8: 4917-4925.
- [23] Laghezza A, Montanari R, Lavecchia A, et al. On the metabolically active form of metaglidase: improved synthesis and investigation of its peculiar activity on peroxisome proliferator-activated receptors and skeletal muscles [J]. *ChemMedChem*, 2015, 10: 555-565.
- [24] Jiang LD, He YS, Chen X, et al. Study on anti-hyperlipidemia mechanism of high frequency herb pairs by molecular docking method [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2015, 40: 2413-2419.