

微生物发酵中药的盲区与挑战：从菌种选择到质量控制

武小琪¹, 宫文静¹, 李国玉², 李昂³, 王继华^{4*}, 崔迪^{1*}

1.哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076;

2.哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076;

3.哈尔滨工业大学环境学院, 哈尔滨 150090;

4.哈尔滨师范大学生命科学与技术学院, 哈尔滨 150025

摘要: 微生物发酵中药材属于传统中药炮制中一种获得新药的重要技术方法。目前,现代生物技术的发展逐渐对微生物发酵中药的机制和工艺进行了解析,然而,难以找到合适的发酵菌种、微生物发酵中药的机制不明晰、中药发酵的终点不易判定、缺乏质控指标、发酵工艺规范不统一等问题依然凸显。因此,从微生物发酵中药的种类与功能、微生物发酵中药材机制及微生物发酵中药工艺三个方面对现有的研究进展进行了综述,总结了微生物在中药发酵过程中的具体发酵机制,并对微生物发酵中药的发展远景进行展望,为中药发酵菌种的选择、发酵终点的判定、质量标准的制定、工艺的进一步规范及中药产业链新药物的研发和升级提供理论依据和技术参考。

关键词: 微生物;发酵;中药炮制

DOI:10.19586/j.2095-2341.2024.0205

中图分类号:Q939.93, R943.1

文献标志码:A

Knowledge Gaps and Challenges in Microbial Fermentation of Traditional Chinese Medicine: From Strain Selection to Quality Control

WU Xiaoqi¹, GONG Wenjing¹, LI Guoyu², LI Ang³, WANG Jihua^{4*}, CUI Di^{1*}

1.Pharmaceutical Engineering Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2.School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

3.School of Environment, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, China;

4.College of Life Sciences and Technology, Harbin Normal University, Harbin 150025, China

Abstract: Microbial fermentation of traditional Chinese medicinal materials serves as a pivotal technique for novel drug discovery in traditional Chinese medicine (TCM) processing. While contemporary biotechnology advancements have progressively clarified the mechanisms and processes underlying TCM fermentation, persisting challenges include the selection of appropriate microbial strains, elucidation of fermentation mechanisms, determination of relationships between fermentation endpoints and quality control markers, and standardization of fermentation protocols. This review systematically summarized the specific microbial mechanisms involved in TCM fermentation and evaluated current research through three critical dimensions: functional diversity of fermentative microorganisms, biochemical mechanisms of fermentation, and process optimization strategies. Furthermore, it prospected future developmental trajectories in this field. The review aimed to provide theoretical foundations and technological references for defining fermentation endpoints, establishing quality standards, optimizing standardized processes, and advancing drug innovation within the TCM industry chain.

Key words: microorganisms; fermentation; traditional Chinese medicine processing

收稿日期:2024-12-25; 接受日期:2025-02-27

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(LH2021E091);黑龙江省中医药管理局青年中医药科研项目(ZHY2024-285);黑龙江省“双一流”学科协同创新成果项目(LJGXCG2024-P30);黑龙江省省属高等学校基本科研业务费科研项目(2024);黑龙江省中医药管理局中医药科研课题(ZHY2024-106)。

联系方式: 武小琪 E-mail: wxq20220051@163.com

*通信作者 崔迪 E-mail: jscz_dd@hotmail.com;王继华 E-mail: wangjihua@hrbnu.edu.cn

微生物发酵是我国独特的中药制药技术常用方法之一,具备生长周期短、酶系丰富且适应力与繁殖力强等特性^[1]。从《神农本草经》到《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)^[2],微生物发酵中药的技术方法一直延续至今,如六神曲、半夏曲、淡豆豉等中药的制作过程。近年来,微生物发酵中药机制研究逐渐受到重视,主要集中在成分转化机理、代谢机制、基因调控机制、信号通路调控机制、单一有效成分非靶向性代谢调控机制等方面^[3-4]。然而,《中国药典》中记载的微生物发酵中药材定性和定量评判依据仍需进一步完善,尚存在微生物发酵菌种不明确,发酵机制不清晰,发酵终点不确定,药品质量参差不齐,质控标准和工艺规范难统一等问题^[5]。基于此,本文系统梳理了微生物发酵中药过程中的微生物种类、发酵机制及工艺的研究发展情况,为后续建立有效的微生物发酵菌种库及工艺的升级改造提供理论依据,为中药发酵产业链的延伸和升级提供参考。

1 微生物发酵中药的种类及功能

微生物是中药材发酵过程中的关键。传统发酵中药是多种自然微生物协同作用的结果,随着现代科学技术的发展,人们将部分自然界中的混合菌种进行分离培养,并根据中草药的特点选择真菌、细菌或多菌种复配进行发酵^[6]。目前,大约四百多种有药用价值的微生物菌种^[7]为中药发酵提供了选择。

1.1 真菌类发酵中药材的研究

目前,对真菌炮制植物药材已有大量文献报道,曲霉菌、酵母菌、内生真菌是中药发酵的常见真菌菌种^[8-9]。其中,内生菌能够通过与植物间的互利共生关系发展出多种生物合成的能力,其代谢产物具有多样的结构与生物活性,可作为一种新的药用成分来源^[10],因此吸引了越来越多的科研工作者。如利用赭石青霉菌 SWUKD4.1850 发酵狭叶南五味子,能够将黑五味子酸进行生物转化获得新的三萜类化合物^[10],部分化合物可能具备抗艾滋病和抗癌的功能^[11],研究结果显示出内生真菌在发酵植物类中药领域具备的潜在功能和发展力。对真菌发酵中药材的研究主要集中在发酵机制、生物活性等方面,其中对真菌发酵中药的机制在“化学成分-菌株-功效”的相互作用^[12]、代

谢物变化过程^[13]、“发酵物-肠道菌群-疾病”的关系^[14]、“群落-化学成分-药效学”轴^[15]等方面的研究均有一定进展,各研究重在揭示真菌发酵中药的化学成分具有一定的抗炎、抗氧化、抗痤疮、抗肿瘤、降脂、免疫调节等生物活性作用^[16-17],部分中药利用单菌种发酵效果好于多菌种混合发酵,如伞枝犁头霉发酵豆豉过程中,磷脂酰胆碱、磷脂酰肌醇和磷脂酰乙醇胺的含量均显著高于传统自然发酵淡豆豉^[18]。此外,真菌也可应用于动物类中药的发酵,如蝉拟青霉发酵壁虎^[19]、灵芝发酵蛭螬^[20]、球孢白僵菌发酵土鳖虫及全蝎^[21]的研究已有相应报道,且发酵后的药物抗肿瘤或抗病毒活性均有一定的提高。

即使目前关于真菌发酵中药的研究得到了一些积极进展,但依旧不够深入,特别是关于“菌种-有效成分-质量”的研究报道相对匮乏。

1.2 细菌类发酵中药材的研究

目前,细菌发酵中药的研究范围较真菌更广泛,在“菌株-中药-活性成分”和“菌株-宿主-肠道菌群”的基础上对机制进行深入探究,如“菌株-信号通路-肠道菌群-疾病”“菌株-活性成分-肠道菌群-疾病”等^[22],同时对“菌株-活性成分-基因-疾病治疗”^[23]方面也有相关报道。益生菌由于安全、可改善肠道健康、提高生长性能等优势成为细菌发酵中药的优选菌种^[1, 24],常用主要益生菌有乳酸杆菌与芽孢杆菌等。大量研究表明,乳酸杆菌可改变中药中多糖、黄酮、多酚、苯丙素、有机酸等活性成分^[25],使其具有抗氧化、促抗炎、调节机体免疫的功效^[26],被广泛用于黄芪、诃子、刺五加、葛根、半枝莲等中草药的单一发酵,同时也应用于黄允海德汤、补中益气汤、滋阴降火汤等中药复方制剂的发酵,发酵的中药种类多达数百种,其发酵产物对于神经退行性疾病、糖尿病勃起功能障碍等具有潜在治疗作用^[27],但其机制需进一步研究。芽孢杆菌是乳酸杆菌之外的又一大类益生菌,不仅能产生大量酶降解大分子物质、实现化学成分的转化,还能够抵御外界的不利条件,抗逆性较强,在动物肠道内的复活率高^[28],能够增加抗菌肽基因的表达量,在提高动物的生长性能与免疫性能方面具有较好的作用^[29],且王伟明课题组证明利用单一菌种枯草芽孢杆菌发酵淡豆豉能够提高其纤溶酶活性,比混合菌种发酵效果更好^[30]。

细菌发酵中药研究目前正处于上升阶段,深

入挖掘益生菌发酵中药的机制问题,把“菌株-化学成分-质量-工艺”相结合,将为生产应用提供标准化参考。

1.3 多菌种复配发酵中药材的研究

多菌种复配能够模拟人体环境对中药成分进行转化,与单菌种发酵相比部分中药更适合利用混合菌种进行发酵,如Kang等^[31]证明利用 *Saccharomyces cerevisiae* IFO 0309、*Kluyveromyces fragilis* ATCC 8585、*Lactobacillus plantarum* 299V、*Lactobacillus casei* 和 *Bifidobacterium longum* BB536 发酵红参,可有效抑制 p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的表达,降低小鼠皮肤过敏反应中的白细胞介素 IL-4 和 IL-10,减轻小鼠的皮肤损伤,改善皮肤过敏性炎症。张红艳等^[32]证明 *Candida utilis* CICC31126、*Saccharomyces cerevisiae* Hansen GIM2.137、*Lactobacillus plantarum* CICC20265、*Lactobacillus paracasei* CGMCC1.574 和 *Lactobacillus paracasei* CGMCC1.574 复配对药食同源中药方剂 JGZF 进行多级发酵,发酵后的微量元素含量得到提高,尤其牛膝皂苷、柠檬酸等有效成分的含量明显增多,显著提高了药物中有效成分的利用率。因此,多菌种复配发酵过程中微生物的丰富度、彼此之间的协同作用等因素皆是多菌种复配发酵中药的关键因素。

目前,对于微生物发酵中药菌种本身的研究

不够深入,受多菌种复配控制与调节过程复杂^[1] 的影响,关于多菌种复配发酵的研究有限,多菌种发酵微生物之间的联系、同种中药菌种横向对比研究有所缺失,因此多菌种复配联合发酵中药的机制有待深入研究。

2 微生物发酵中药材的机制研究进展

在微生物发酵过程中,菌种的选择、菌群的生理生化特性、动态变化及代谢功能等不确定性问题,皆是阐明微生物发酵中药作用机制的关键,继而影响了发酵终点的判定、质量标准制定及工艺参数的调整及统一。如图1所示,目前关于微生物发酵中药机制的研究主要集中在发酵产物对肺部疾病(如肺纤维化、肺部炎症和肺癌)的干预效果,以及其对肠道菌群的调控作用。微生物发酵可能促进中药中活性成分的合成,从而对某些疾病表现出抑制作用。科研人员利用分子对接技术解析发酵产物与靶点之间的相互作用,揭示其潜在的作用机制。由共现聚类分析可知微生物与中药之间的发酵机制研究尚不完善,笔者以微生物发酵后中药的功效作用为轴,对微生物发酵中药的机制进行梳理,以为微生物发酵中药的研究及应用拓展提供指导依据。

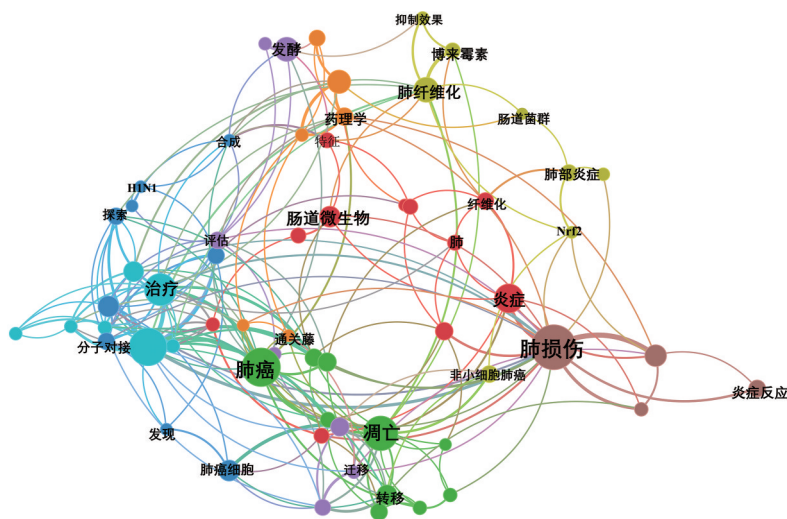


图1 微生物发酵中药材机制的共现聚类分析

Fig. 1 Co-occurrence cluster analysis of the mechanism of microbial fermentation of TCM

2.1 微生物发酵中药材增强药效的机制研究

研究表明,微生物发酵中药产生的代谢产物能将有效成分降解成小分子活性物质,不仅能提高人体吸收药物的速度,还能拓宽微生物的代谢途径^[33],达到增强抗氧化、抗炎、抗神经退化、抗肥胖等^[34-35]药用效果。王继华课题组利用鼠李糖乳酸杆菌对中药灵芝进行发酵,发现发酵液活性成分灵芝酸 C2(ganoderic acid C2,GAC)与 STAT3 和 TNF 蛋白结合良好,且能通过上调 STAT3 和 TNF 基因的表达,提高免疫功能^[23]。Li 等^[36]利用药用真菌灵芝对通关藤(*Marsdenia tenacissima*, MT)进行发酵,可使 MT 中的 C₂₁甙体皂苷在多种酶的作用下被转化为更易于吸收和具有更高生物活性的苷元(tenacigenin A 和 tenacigenin B),从而提高了 MT 的抗肺癌作用。研究表明,*Lactobacillus brevis* 和 *Leuconostoc mesenteroides* DC102 分别发酵人参产生的 β -葡萄糖苷酶能将人参皂苷 Rb2 上的糖基团^[37]、Rb1 分子中 C-3 位置 β -(1 $\rightarrow$ 2)葡萄糖苷以及 C-20 位置 β -(1 $\rightarrow$ 6)葡萄糖苷水解,并转化为次级代谢产物(人参皂苷 XVII、人参皂苷 Rd、人参皂苷 F2)^[38],最终生成化合物 K,提高其抗炎活性^[39]。

2.2 微生物发酵中药材降低中药毒性的机制研究

微生物作为自然界的庞大分解者,具有降低中药毒性的天然优势。已有报道指出,经过微生物发酵后的中药在增强中药药理作用的同时能够降低中药的毒副作用,这是微生物在发酵过程中对中药有毒成分进行分解或修饰达到的效果^[40]。Long 等^[41]发现红曲菌 H1102 能够将番泻叶中的结合蒽醌转化为游离蒽醌,减少蒽醌含量的同时减轻了中药对胃肠道的刺激,进一步抑制了 HK-2 和 L-02 细胞的凋亡和坏死。Sobremisana 等^[42]通过房室模型、宏基因组以及分子对接技术对最佳发酵周期、微生物群落变化和蒽醌类化合物的转化效率进行预测,发现 *Klebsiella* spp. 在发酵过程中具有较高的 β -葡萄糖苷酶亲和力,能够将大黄中的蒽醌类化合物的糖苷转化为苷元,增强其电子穿梭能力,达到降低毒性的目的。此外,研究表明乌头在发酵中的 3 种主要的剧毒双酯-二萜生物碱,即乌头碱、中乌头碱和次乌头碱的含量明显降低,16 个细菌属与 7 个真菌属微生物中有毒生物碱的变化呈显著相关^[43],发酵过程中双酯-二萜生物碱失去一个乙酸分子水解,成为低毒的单酯-二萜生物碱^[44],川乌毒性大幅降低,有可能进一步

水解失去苯甲酸分子生成无毒的未酯化-二萜生物碱^[45],酯水解、羟基化和去甲基化是乌头发酵减毒过程中的主要转化途径^[46]。

提高中药药效,降低中药毒性,长期以来都是中药研究领域的重要内容。截至目前,2020 版《中国药典》收录的有毒中药就有 83 种。然而,现有报道对于微生物发酵中药的机制研究仍有欠缺,特别是对传统自然发酵中药(如胆南星、半夏曲等)发生的减毒机制研究应更加深入。

2.3 微生物发酵中药材合成新物质的机制研究

中药发酵过程中微生物自身生长代谢产生的初级和次级代谢产物可与中药中的某些成分发生反应,生成新的前体化合物^[1, 33]。Li 等^[47]利用罗杰斯无性穗霉 20H15 和 828H2 发酵蒙自青藤,发现在发酵过程中该霉菌能使中药原始生物碱(S)-actinodaphnine 的 C-4 区域发生区域选择性与立体选择性羟基化,转化为新的阿朴菲生物碱,提高了乙酰胆碱酯酶抑制活性。Luo 等^[48]利用 *Aspergillus niger* CICC 2487 对青蒿素进行生物转化,进行环重排和降解,借助酯酶和甲基转移酶的催化作用,经过甲基化和水解反应将青蒿素 G 转化为新化合物 4-methoxy-9, 10-dimethyloctahydrofuro-(3, 2-i)-isochromen-11(4H)-one。Lorenz 等^[49]利用乳酸菌(*Leuconostoc mesenteroides* DC102)发酵山靛(*Mercurialis perennis* L.),将生物碱 hermidin 氧化形成半醌阴离子自由基 cyanohermidin,进一步通过自由基二聚化形成 chrysohermidin,在微生物酯酶、脱氢酶、脱羧酶等酶系的催化下该化合物通过脱羧和脱氧等多个复杂的生物化学反应后形成具有不同生物活性的新 N-代谢物。目前对新化合物的研究主要集中在药理学、毒性、细胞凋亡等方面,对化合物本身合成机制报道较少。

2.4 微生物发酵中药材提高有效成分利用的机制研究

中药植物的细胞壁是药物与人体吸收之间的屏障,限制了中药的利用率^[33],阻碍了药效的发挥。然而,微生物分泌的多种氧化酶(如漆酶)^[50]、碳水化合物水解酶(如木聚糖酶、羟甲基纤维素酶、 β -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶)^[51]、消化酶(如蛋白酶、脂肪酶)^[52]、酯键水解酶^[53]、胞外酶^[54]等在中药发酵过程中的活性显著增加,可促进中药细胞壁中不溶性结合酚类水解的同时对底物进行生物转化^[55],进而达到提高三萜、氨基酸、总黄酮、总多

酚等活性成分含量的目的。利用曲霉菌对桑叶进行固态发酵,酶促反应水解细胞壁和不溶性结合的酚类物质之间的共价键,破坏类黄酮的糖苷键,释放出类黄酮糖苷配基,促进与细胞壁结合的多酚和黄酮类化合物的释放,提高了桑叶中总黄酮类化合物的含量,并增强抗氧化和 α -葡萄糖苷酶抑制活性^[51]。此外,利用曲霉菌和木霉菌对牛蒡子进行发酵,能够将木脂素类化合物牛蒡苷转化为主要活性成分牛蒡子苷元,显著提高了牛蒡子苷元的产量和纯度^[56]。目前,相关研究主要聚焦于通过胞外酶降解细胞壁以促进有效成分的溶出。例如,利用 *Aspergillus niger* 分别对黄芪^[57]和青蒿^[54]进行发酵处理,其分泌的胞外酶能够有效破坏中药材的细胞壁结构,从而提高多糖类有效成分的溶出率。研究表明,经发酵处理后的提取物表现出显著的抗氧化活性,对 DPPH 自由基的清除能力有所增强。然而,关于底物生物转化机制的研究仍存在不足,需要进一步深入探讨。

2.5 微生物发酵中药材调节肠道微生物的机制研究

现有报道指出,发酵后的中药具有提高肠道抗氧化防御能力、改善肠道菌群失调、预防乙醇引起的肠道菌群紊乱、缓解脾虚综合征等^[58-59]功能,在改善肠道屏障功能^[60]、调节肠道代谢^[61](短链脂肪酸代谢、胆汁酸代谢、氨基酸代谢等)方面均有一定的研究进展。Lee 等^[62]证明韩国传统大豆砖 (*Meju*) 发酵过程中真菌 *Mucor* 能够参与降解大豆膳食纤维,产生单糖和低聚糖,为 *Weissella* 细菌提供发酵能源的同时作为益生元促进肠道健康。Lu 等^[63]证明利用植物乳杆菌 LZU-J-TSL6 和 LZU-S-ZCJ 混合发酵当归能够通过激活 Nrf2 信号,增加 HO-1、NQO1、GCLC、GCLM、GSS 抗氧化基因表

达,调节由衰老引起的肠道微生物菌群失衡,增加肠道中与组蛋白乙酰化酶激活 Nrf2 信号相关的关键微生物 *Lactobacillus* 丰度,影响嘌呤代谢,通过肠-肝轴改善 D-gal 诱导的肝脏氧化应激损伤。王继华课题组研究证明肠道益生菌 *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) 发酵灵芝水提物能够产生大量短链脂肪酸与多种具有生理功能的代谢产物,同时灵芝水提物能够促进 LGG 的生长,不仅增强了 LGG 在碳源利用方面的代谢活动,还诱导 LGG 合成相应的酶系统,从而提高多糖利用率^[64]。研究结果充分证明了“微生物-发酵-中药”的双向调节作用。

目前,关于“菌种发酵中药机制-调节肠道菌群”之间的关系研究尚未见深入报道。因此,深入挖掘微生物提高药效物质、降低中药毒性、合成新物质等生物转化过程对阐明微生物发酵中药机制,优化发酵工艺,拓展菌种资源,推动微生物和中药相关产业链的延伸,提高中药在国际医药领域的应用地位至关重要。

3 微生物发酵中药工艺的发展及应用

3.1 传统发酵工艺的应用

发酵技术始于商朝,随着时代发展逐渐被用于中药炮制,微生物发酵药物如曲类、胆南星、百药煎等中药的工艺均有记载,并在临床上得到应用^[65],但记载的发酵方法描述通常较为简单(图2)。此外,近代部分临床药物也是利用传统生物发酵法制备的,如由黄连根与梔子果实自然发酵而成的“连梔矾溶液”已有 100 年的临床应用历史^[66],对肛周脓肿疾病的治疗效果显著。这一中药需按照传统自然发酵工艺进行生产,当发酵液体发生

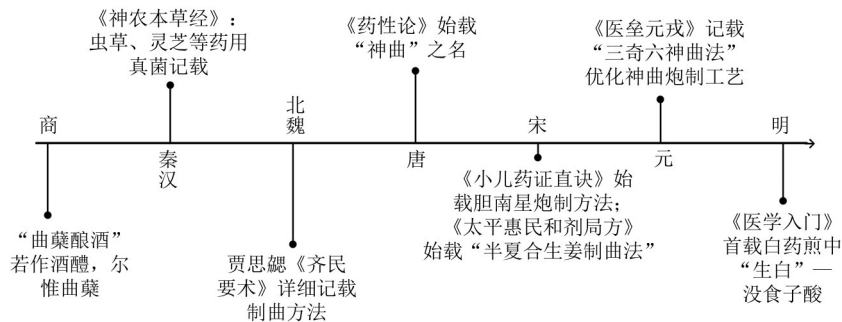


图2 微生物发酵在中药古籍中的记载

Fig. 2 Microbial fermentation of TCM recorded in ancient books

颜色变化及图案变化时说明到达发酵终点。然而,发酵的终点有季节性变化,无法保证“连翘矾溶液”的发酵质量,存在安全风险^[15, 67]。此外,自然发酵的淡豆豉需待黄衣上遍时判定前发酵结束,可进行后发酵处理,有研究指出不同发酵批次的淡豆豉饮片普遍存在杂菌污染严重的安全隐患^[68]。传统发酵中药材工艺除需依靠老药工经验之外,还存在工艺繁琐、周期长、发酵终点判定缺少定性定量依据、质量难以控制等问题^[69],因此从微生物发酵的菌种功能研究到发酵机制的解析对于传统发酵中药方法的延续起到至关重要的作用。

3.2 现代微生物中药发酵工艺的进展与应用

现代生物技术的发展可有效弥补传统发酵工艺的不足(表1),通过优化传统工艺提升中药品质。研究人员依据中药发酵的技术和形式将现代

的发酵工艺划分为固体发酵、液体发酵及双相固体发酵(图3)。基于固体发酵技术,王峰等^[70]证明利用红曲对三七进行固体发酵,与传统炮制方法相比能够缩短发酵时间至70 h,且保证有效成分分析出率。基于液体发酵技术,王继华课题组提出灵芝菌粉新的发酵工艺,利用鼠李糖乳酸杆菌对灵芝菌粉进行液体发酵,精确控制接种量、粉碎粒度、菌种培养和灵芝菌粉发酵过程中的温度、pH、发酵时间,在提高了灵芝多糖与三萜类化合物的生物利用率的同时保证了产品安全性^[71]。基于双向固体发酵技术,Chen等^[72]以黄芪和九州虫草为原料进行发酵,发现了1种新型异黄酮与3种新型异黄酮,且其中一种异黄酮对A549肺癌细胞具有显著抑制作用。然而,固体发酵过程由制曲工艺发展优化而来,环境发酵参数易于控制,成本

表1 发酵中药的种类及特点

Table 1 Types and characteristics of fermented Chinese medicines

发酵工艺	药物	菌种	发酵方式	发酵特点	文献
传统发酵	曲类中药				
	胆南星	自然发酵	固体发酵	工艺繁琐、发酵效率低、易污染、发酵终点难以控制、无确切质量评价标准	[2]
	百药煎				
	淡豆豉				
现代发酵	三七	<i>Aspergillus cristatus</i> Cosmax-GF	固体发酵	工艺简单,显著降低传统固态发酵过程的杂菌污染,并确定了抗氧化活性的潜在标志物	[8]
	人参	<i>Monascus ruber</i>	液体发酵	成本低,能够显著提高发酵效率与药物降脂活性	[17]
	葛根	<i>L. plantarum</i> 和 <i>Bacillus</i> sp. DU-106 (1:1)	液体发酵	发酵液具有保肝作用,能够预防乙醇引起的肠道菌群紊乱,恢复肝脏的抗氧化能力和炎症参数到正常水平	[22]
	黄芪	<i>Lactobacillus plantarum</i>	液体发酵	发酵液能够恢复葡聚糖硫酸钠引起的肠道菌群紊乱,修复肠黏膜结构损伤	[26]
	淡豆豉	<i>Bacillus subtilis</i>	固体发酵	纤溶酶活性高于伞枝犁头霉和米曲霉单独发酵与混合发酵	[30]
	当归	<i>Lactobacillus plantarum</i> LZU-J-TSL 6 和 LZU-S-ZCJ (1:3)	液体发酵	发酵液能够调节肠道微生物群的组成和代谢,提高抗氧化能力,有效减弱D-半乳糖诱导的肝脏衰老	[64]
	玉米	<i>Ganoderma lucidum</i> Karst.	双向固体发酵	发酵后能够提高营养物质利用率,灵芝三萜、灵芝酸、蛋白质和碳水化合物的含量均得到显著提高	[73]

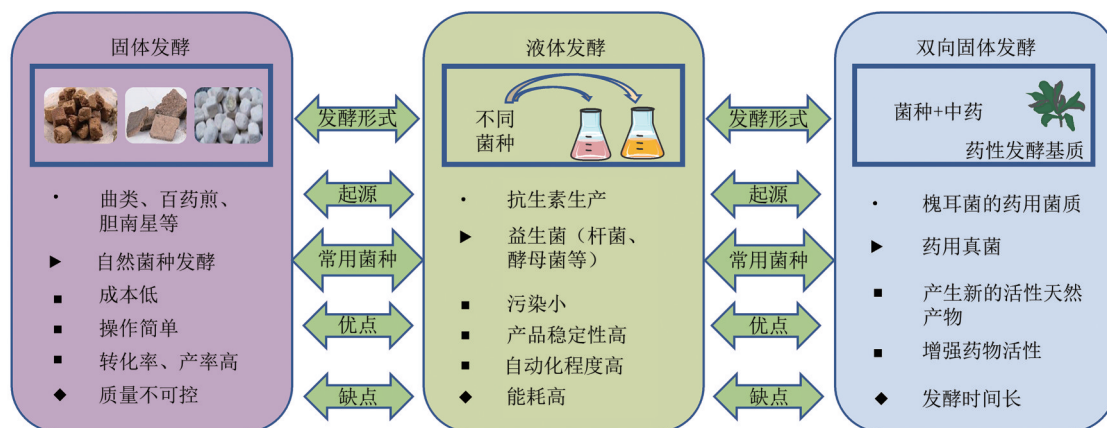


图3 现代发酵形式

Fig. 3 Modern forms of fermentation

低,但发酵时间长,易受控制菌污染,无严格质量标准,导致产品差异性较大^[55, 68-69];液体发酵过程源自抗生素的生产,发酵时间短,条件易控,但大部分中药没有类似于抗生素的直接抗菌作用,其发酵过程需要灭菌,否则易受杂菌污染,且有效成分转化率较低,易造成药材浪费^[33, 65];双相固体发酵以中药材或药渣作为基质,药用真菌作为发酵菌株,具有提高有效成分利用率、降低污染风险、低毒高效等优势^[73],但发酵时间较长,且机制尚不清晰^[1, 33]。总体来说,每种发酵工艺都存在优势和缺点。因此,明晰菌种生理生态特性、优化发酵工艺条件、确定发酵方式和流程是推动微生物发酵中药工艺优化的基础。

Xie等^[15]利用“连翘砵溶液”发酵液中分离得到的假单胞菌YY-46与黑曲霉菌YY-9优势菌种分别进行单菌种发酵,与传统发酵制剂相比其药效几乎等同。基于此研究结果,连翘砵溶液的发酵工艺可以不再依赖于传统发酵方式,而采取单一菌种发酵的工艺方式大量生产,从而推动了微生物发酵中药工艺的改进。施宇等^[74]证明利用肠球菌属和铅黄肠球菌两种优势菌种发酵制备胆南星,与传统自然发酵相比在缩短发酵周期的同时能够保证发酵品质。

微生物的抗菌活性及产生的活性物质能够在中药发酵过程中抑制霉菌生长,降低真菌毒素的生成^[75-76],延长贮藏时间。如Sun等^[77]利用乳酸菌Lp-2d对中药黑木耳的发酵工艺进行优化,确定接种量3%、温度37℃、发酵周期24h为最佳发酵条件,提高了发酵液中酮、酸类化合物的含量,抗氧化活性增加了28倍,储存期延长至28d,在提

高发酵中药的品质、应用价值的同时延长了保质期。

现代发酵技术能够严格控制发酵条件,有效克服了传统工艺发酵前后及贮藏过程中产生的杂菌污染、效率低等问题,为提高中药品质的稳定性及安全性夯实了技术基础^[65]。

3.3 现代微生物中药发酵质量控制策略

中药质量控制是一项系统性、复杂性且长期性的工程,需要从源头到终端全产业链的协同努力。在当前社会快速发展的背景下,将现代化生产与加工技术引入中药产业,并结合智能制造等先进技术手段,是实现中药质量控制水平提升的重要途径。①建立中药规范化种植基地,选择道地产区,严格控制种植过程中各个环节,确保中药原材料质量的可控性与稳定性。依照《中药标准管理专门规定》基本要求第十一条中“应当对中药材基源进行鉴定或者追溯,保证基源准确”,可利用区块链等现代化技术建立中药材从种植、加工、储存到流通的全过程追溯体系^[78],实现来源可查、去向可追、责任可究。②采用智能化控制系统等,实现中药提取、浓缩等关键工序的自动化控制和在线监测^[79],还可利用近光谱技术、电子传感技术、生物传感等快速检测技术^[80]对生产过程中的关键质量指标进行实时监测和反馈控制,实现生产过程质量的动态调控。③可利用人工智能、机器学习等技术,构建中药质量评价模型,实现中药质量的数字化、智能化评价。基于质量评价模型开发中药质量控制智能系统,实现中药质量的分析和控制,为中药生产提供科学决策支持^[79]。

4 展望

目前,微生物发酵中药在临床用药中占有一定的比例,虽然其关于微生物发酵机理机制方面有不少研究报道,但依旧存在菌种优选难、发酵终点不明、质控指标不确定、工艺流程不统一等问题,影响药品品质及安全。因此,应建立“菌种-中药有效成分-质量-工艺”的研究机制,全面评价微生物发酵中药的质效和安全。

首先,筛选“功能微生物”。微生物发酵的主体是不同种类的单一菌种或复合菌种,基于中药材有效成分的理化特性,结合现代生物研究方法,筛选对中药有效成分有响应机制的功能微生物,建立功能菌种资源库。

其次,建立“菌种-有效成分-质量”研究机制。目前,关于中药多成分与多靶点之间关系的作用机制的研究较多,而关于“菌种-有效成分”间合成代谢机制的研究则受到中药有效成分种类多且繁杂的因素限制。因此,需要借助微生物学、组学、机器学习、生物化学分析、生物信息学等多学科技术的综合应用,定向解析微生物合成代谢途径、确定发酵质效的限制因素,筛选发酵终点综合指标。

最后,夯实“菌种-有效成分-质量”基础,建立现代化发酵工艺,通过融合现代工业化生产与智能制造技术,构建覆盖全产业链的质量控制体系。以筛选的“功能微生物”为核心,以“菌种-有效成分-质量”研究机制为导向,调整发酵终点指标参数,定性中药品质,完善微生物发酵中药质量评价体系,实现发酵全流程的质控,确保中药产品质量安全、有效、可控,推动中药产业高质量发展。

参 考 文 献

- [1] ZHANG X, MIAO Q, PAN C, *et al.*. Research advances in probiotic fermentation of Chinese herbal medicines[J/OL]. *iMeta*, 2023, 2(2): e93[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1002/imt2.93>.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·三部: 2020年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 273-342.
- [3] LIU Z, HU Y, TAO X, *et al.*. Metabolites of sea cucumber sulfated polysaccharides fermented by *Parabacteroides distasonis* and their effects on cross-feeding[J/OL]. *Food Res. Int.*, 2023, 167: 112633[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112633>.
- [4] GUO X, YAN Z, WANG J, *et al.*. Effect of traditional Chinese medicine (TCM) and its fermentation using *Lactobacillus plantarum* on ceftriaxone sodium-induced dysbacteriotic diarrhea in mice[J/OL]. *Chin. Med.*, 2022, 17(1): 20[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00575-x>.
- [5] 李振国, 张红伟. 中药饮片炮制规范制订的历史、现状与思考[J]. *中国药品标准*, 2023, 24(3): 217-223.
LI Z G, ZHANG H W. Historical evolution, current situation and thinking of the formulation and revision of the processing specification for Chinese prepared slices[J]. *Drug Stand. China*, 2023, 24(3): 217-223.
- [6] CUI R, ZHANG C, PAN Z H, *et al.*. Probiotic-fermented edible herbs as functional foods: a review of current status, challenges, and strategies[J/OL]. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 2024, 23(2): e13305[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.13305>.
- [7] 王作平. 中药炮制中微生物技术的应用[J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(10): 99-100.
WANG Z P. Application of microbial technology in traditional Chinese medicine processing[J]. *Yunnan J. Tradit. Chin. Med. Mater. Med.*, 2017, 38(10): 99-100.
- [8] LEE S, REDDY C K, RYU J J, *et al.*. Solid-state fermentation with *Aspergillus cristatus* enhances the protopanaxadiol- and protopanaxatriol-associated skin anti-aging activity of *Panax notoginseng*[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2021, 12: 602135[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.602135>.
- [9] WANG Z, SUN Q, FANG J, *et al.*. The anti-aging activity of *Lycium barbarum* polysaccharide extracted by yeast fermentation: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, 209(Pt B): 2032-2041.
- [10] QIN D, SHEN W, GAO T, *et al.*. Kadangulactones A-E, further oxygenated terpenoids from *Kadsura angustifolia* fermented by a symbiotic endophytic fungus, *Penicillium ochrochloron* SWUKD4.1850[J/OL]. *Phytochemistry*, 2020, 174: 112335 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112335>.
- [11] 沈玮芸. 狭叶南五味子内生真菌三萜类次生代谢产物的研究[D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [12] LIU Y, LIU W, FAN S, *et al.*. Processing mechanism of massa medicata fermentata based on the correlation analysis of strains, chemical compositions and anti-inflammatory activity[J/OL]. *Chem. Biodivers.*, 2023, 20(1): e202200822[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202200822>.
- [13] WANG T, SHENG K, ZHANG Y, *et al.*. Metabolomics analysis reveals the effect of fermentation on the chemical composition and antioxidant activity of *Paeonia lactiflora* root[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28450[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28450>.
- [14] ZHOU Q, YANG F, LI Z X, *et al.*. *Paecilomyces cicadae*-fermented *Radix astragali* ameliorate diabetic nephropathy in mice by modulating the gut microbiota[J/OL]. *J. Med. Microbiol.*, 2022, 71(5): 1535 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001535>.
- [15] XIE J, YE Y, WU Z, *et al.*. Screening of key fungal strains in the fermentation process of the Chinese medicinal preparation “lianzhifan solution” based on metabolic profiling and high-throughput sequencing technology[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2021, 12: 727968[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.727968>.

- [16] LI X, SHAO Y, HAO L, *et al.* The metabolic profiling of Chinese yam fermented by *Saccharomyces boulardii* and the biological activities of its ethanol extract *in vitro*[J]. Food Sci. Hum. Wellness, 2024, 13(5): 2718-2726.
- [17] ZHAO C, YANG F, LIN F, *et al.* Process optimization in ginseng fermentation by *Monascus ruber* and study on bile acid-binding ability of fermentation products *in vitro*[J]. Prep. Biochem. Biotechnol., 2021, 51(2): 120-126.
- [18] 孙家正, 王伟明, 郑宏宇, 等. 高脂肪酶活性菌株的选育及其发酵制备豆豉中磷脂类物质含量的变化[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48: 43-49.
- SUN J Z, WANG W M, ZHENG H Y, *et al.* High lipase activity strain breeding and content of phospholipids during Douchi fermentation[J]. Food Ferment. Ind., 2022, 48: 43-49.
- [19] 杨芳, 赵崇妍, 屈青松, 等. 壁虎/蟾拟青霉发酵菌质粗提物抗肿瘤研究[J]. 中国现代中药, 2019, 21(12): 1616-1619.
- YANG F, ZHAO C Y, QU Q S, *et al.* Study on antitumor effect of crude extract of *Gekko swinhonis*/Paeilomyces *cicadae*[J]. Mod. Chin. Med., 2019, 21(12): 1616-1619.
- [20] LIU G Q, DING C /Z/Y, ZHANG K C. Effects of medicinal ossified *Catharsius molossus* on *in vitro* anti-tumor activity of *Ganoderma lucidum* fermented products[J]. Mycosystema, 2008, 27(6): 964-972.
- [21] 王彦多, 王立娜, 桑晓, 等. 基于生物转化作用球孢白僵菌发酵土鳖虫抗肿瘤的研究[J]. 药学研究, 2017, 36(12): 693-695+728.
- WANG Y D, WANG L N, SANG X, *et al.* Research on the antitumor activity of the fermented *Eupolyphaga sinensis* Walker by *Beauveria bassiana* based on the biotransformation[J]. J. Pharm. Res., 2017, 36(12): 693-695+728.
- [22] ZHAO W, PENG D, LI W, *et al.* Probiotic-fermented *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi alleviates alcoholic liver injury by enhancing antioxidant defense and modulating gut microbiota[J]. J. Sci. Food Agric., 2022, 102(15): 6877-6888.
- [23] LIU Y, TAN D, CUI H, *et al.* Ganoderic acid C2 exerts the pharmacological effects against cyclophosphamide-induced immunosuppression: a study involving molecular docking and experimental validation[J/OL]. Sci. Rep., 2023, 13(1): 17745 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44394-y>.
- [24] 李宇邦, 吴军林, 李曼莎. 微生物发酵处理药食同源植物研究进展[J]. 生物技术进展, 2019, 9(5): 461-466.
- LI Y B, WU J L, LI M S. Progress on microbial fermentation of medicinal and edible plants[J]. Curr. Biotechnol., 2019, 9(5): 461-466.
- [25] 王紫菱, 劳嘉, 钟灿, 等. 食疗中草药乳酸菌发酵与生物转化研究进展与展望[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(8): 318-324+334.
- WANG Z L, LAO J, ZHONG C, *et al.* Research progress and prospects of lactic acid bacteria fermentation and biotransformation in Chinese dietary herbal medicine[J]. Food Ferment. Ind., 2023, 49(8): 318-324+334.
- [26] LI J, MA Y, LI X, *et al.* Fermented *Astragalus* and its metabolites regulate inflammatory status and gut microbiota to repair intestinal barrier damage in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis[J/OL]. Front Nutr., 2022, 9: 1035912 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1035912>.
- [27] LIU S, LI K F, ZHAO Y F, *et al.* Fermented *Gynochthodes of ficinalis* (F.C.How) Razafim. & B. bremer alleviates diabetic erectile dysfunction by attenuating oxidative stress and regulating PI3K/Akt/eNOS pathway[J/OL]. J. Ethnopharmacol., 2023, 307: 116249. [2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116249>.
- [28] DAI C, HOU Y, XU H, *et al.* Effect of solid-state fermentation by three different *Bacillus* species on composition and protein structure of soybean meal[J]. J. Sci. Food Agric., 2022, 102(2): 557-566.
- [29] WANG Y, LIU X, SU C, *et al.* Process optimization for fermented Siwu decoction by multi-index-response surface method and exploration of the effects of fermented Siwu decoction on the growth, immune response and resistance to *Vibrio harveyi* of Pacific white shrimp (*Litopenaeus vannamei*)[J]. Fish Shellfish. Immunol., 2022, 120: 633-647.
- [30] 王萍, 陈丽艳, 孙银玲, 等. 单、双菌发酵淡豆豉不同发酵期纤溶酶活性[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(9): 999-1003.
- WANG P, CHEN L Y, SUN Y L, *et al.* Activity of fibrinolysin in different stages of single/double-strain fermentation of sojae *Semen praeparatum*[J]. Chin. J. Microecol., 2018, 30(9): 999-1003.
- [31] KANG S C, LEE S R, HADIWIDJAJA M, *et al.* Mitigating effect of fermented Korean red ginseng extract with yeast and probiotics in 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene-induced skin allergic inflammation[J]. Mol. Cell. Toxicol., 2019, 15(2): 111-121.
- [32] 张红艳, 冉淦桥, 韩姗姗, 等. 微生物多级发酵对中药方剂功能活性及有效组分的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2021, 40(11): 90-96.
- ZHANG H Y, RAN G Q, HAN S S, *et al.* Effect of microbial multistage fermentation on functional activity and effective components of traditional Chinese medicine prescription[J]. J. Food Sci. Biotechnol., 2021, 40(11): 90-96.
- [33] LI L, WANG L, FAN W, *et al.* The application of fermentation technology in traditional Chinese medicine: a review[J]. Am. J. Chin. Med., 2020, 48(4): 899-921.
- [34] TANG N, XU X, GUO Z, *et al.* Preparation of safflower fermentation solution and study on its biological activity[J/OL]. Front. Microbiol., 2024, 15: 1472992 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1472992>.
- [35] LEE Y R, CHA Y J, JEONG S, *et al.* A novel sophorolipids extraction method by yeast fermentation process for enhanced skin efficacy[J/OL]. Skin Res. Technol., 2023, 29(11): e13518 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.1111/srt.13518>.
- [36] LI R T, ZHANG Z G, WANG S Q, *et al.* Co-Fermentation of *Marsdenia tenacissima* with *Ganoderma lucidum* and anti-lung cancer effect of the fermentation products[J/OL]. Bioengineering., 2022, 190(190): e64687 [2024-10-30]. <https://doi.org/10.3791/64687>.
- [37] YOO J-M, LEE J Y, LEE Y G, *et al.* Enhanced production of compound K in fermented ginseng extracts by *Lactobacillus brevis*[J]. Food Sci. Biotechnol., 2019, 28(3): 823-829.
- [38] QUAN L H, PIAO J Y, MIN J W, *et al.* Biotransformation of ginsenoside Rb1 to prosapogenins, gypenoside XVII, ginsenoside rd, ginsenoside F₂, and compound K by *Leuconostoc mesenteroides* DC102[J]. J. Ginseng Res., 2011, 35(3): 344-351.

- [39] LEE J Y, YOO J M, BAEK S Y, *et al.* Anti-dermatitic effect of fermented ginseng extract including rich compound K through inhibiting activation of macrophage[J]. *Food Sci. Biotechnol.*, 2019, 28(6): 1845-1852.
- [40] 江青东, 聂芙蓉. 中药发酵的特点及研究现状[J]. *现代牧业*, 2021, 5(4): 47-50+56.
JIANG Q D, NIE F R. Chinese medicine fermentation characteristics and latest research current status[J]. *Mod. Anim. Husbandry*, 2021, 5(4): 47-50+56.
- [41] LONG M, PEI X, LU Z, *et al.* Effective degradation of anthraquinones in *Folium sennae* with *Monascus* fermentation for toxicity reduce and efficacy enhancement[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(8): e18735[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18735>.
- [42] SOBREMISANA G, FERRER R, CARPIO A R, *et al.* Exploring characteristics of value-added production of anthraquinones in rhubarb *via* fermentation: compartmental modelling and molecular docking analysis[J/OL]. *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, 2023, 150: 105076[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2023.105076>.
- [43] CAO G, MA F, XU J, *et al.* Microbial community succession and toxic alkaloids change during fermentation of Huafeng Dan Yaomu[J]. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2020, 70(4): 318-325.
- [44] SINGHUBER J, ZHU M, PRINZ S, *et al.* *Aconitum* in traditional Chinese medicine: a valuable drug or an unpredictable risk?[J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2009, 126(1): 18-30.
- [45] LIU S, LI F, LI Y, *et al.* A review of traditional and current methods used to potentially reduce toxicity of *Aconitum* roots in Traditional Chinese Medicine[J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2017, 207: 237-250.
- [46] LIU Z, LI X, LUO Q, *et al.* Structural feature-based strategy for the identification of diterpene alkaloids in *Aconitum carmichaeli* Debeaux[J/OL]. *Fitoterapia*, 2024, 172: 105761[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105761>.
- [47] LI X J, DONG J W, CAI L, *et al.* Improving the acetylcholinesterase inhibitory effect of *Illigera henryi* by solid-state fermentation with *Clonostachys rogersoniana*[J]. *J. Biosci. Bioeng.*, 2017, 124(5): 493-497.
- [48] LUO J, MOBLEY R, WOODFINE S, *et al.* Biotransformation of artemisinin to a novel derivative *via* ring rearrangement by *Aspergillus niger*[J]. *Appl Microbiol. Biotechnol.*, 2022, 106(7): 2433-2444.
- [49] LORENZ P, CONRAD J, STINTZING F C. Metabolic fate of depsides and alkaloid constituents in aqueous extracts from *Mercurialis perennis* L. during fermentation[J]. *Chem. Biodivers.*, 2013, 10(9): 1706-1723.
- [50] RODRIGUES E M, KARP S G, MALUCELLI L C, *et al.* Evaluation of laccase production by *Ganoderma lucidum* in submerged and solid-state fermentation using different inducers[J]. *J. Basic Microbiol.*, 2019, 59(8): 784-791.
- [51] ZHAO Q, YAN X, YUE Y, *et al.* Improved flavonoid content in mulberry leaves by solid-state fermentation: metabolic profile, activity, and mechanism[J/OL]. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, 2023, 84: 103308[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2023.103308>.
- [52] WANG Z, OKUTSU K, FUTAGAMI T, *et al.* Microbial community structure and chemical constituents in shinkiku, a fermented crude drug used in kampo medicine[J/OL]. *Front. Nutr.*, 2020, 7: 115[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00115>.
- [53] SHAN L, YANG J, SHI Y, *et al.* Metabolism and release of characteristic components and profiles of enzymatic activities during fermentation of *Massa Medicata Fermentata*[J/OL]. *LWT*, 2024, 209: 116793[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2024.116793>.
- [54] TAO A, FENG X, SHENG Y, *et al.* Optimization of the *Artemisia* polysaccharide fermentation process by *Aspergillus niger*[J/OL]. *Front. Nutr.*, 2022, 9: 842766[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.842766>.
- [55] 李艳凤, 翟梦颖, 李雨昕, 等. 发酵法在中药研究中的应用[J]. *医学综述*, 2020, 26(4): 753-757.
LI Y F, ZHAI M Y, LI Y X, *et al.* Application of fermentation method in study of traditional Chinese medicine[J]. *Med. Recapitul.*, 2020, 26(4): 753-757.
- [56] LU Z, HE B, CHEN J, *et al.* Optimisation of the conversion and extraction of arctigenin from *Fructus arctii* into arctiin using fungi[J/OL]. *Front. Microbiol.*, 2021, 12: 663116[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.663116>.
- [57] 宋予震, 史洪涛, 范明夏, 等. 黑曲霉固体发酵黄芪工艺及其在蛋鸡上的应用研究[J]. *家畜生态学报*, 2021, 42(10): 43-50.
SONG Y Z, SHI H T, FAN M X, *et al.* The solid state fermentation technology of *Astragalus* using *Aspergillus niger* and its application in laying hens[J]. *J. Domest. Anim. Ecol.*, 2021, 42(10): 43-50.
- [58] CHENG Y, HUANG X, LI L, *et al.* Effects of solid fermentation on *Polygonatum cyrtoneura* polysaccharides: isolation, characterization and bioactivities[J/OL]. *Molecules*, 2023, 28(14): 5498[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3390/molecules28145498>.
- [59] YAO L, LV J, DUAN C, *et al.* *Armillaria mellea* fermentation liquor ameliorates p-chlorophenylalanine-induced insomnia associated with the modulation of serotonergic system and gut microbiota in rats[J/OL]. *J. Food Biochem.*, 2022, 46(2): e14075[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14075>.
- [60] BOSE S, SONG M Y, NAM J K, *et al.* *In vitro* and *in vivo* protective effects of fermented preparations of dietary herbs against lipopolysaccharide insult[J]. *Food Chem.*, 2012, 134(2): 758-765.
- [61] JI J, ZHANG S, YUAN M, *et al.* Fermented *Rosa roxburghii* tratt juice alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia in rats by modulating gut microbiota and metabolites[J/OL]. *Front. Pharmacol.*, 2022, 13: 883629[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.883629>.
- [62] LEE H, JO E, SONG J, *et al.* Correlation between monosaccharide, oligosaccharide, and microbial community profile changes in traditional soybean brick (meju) fermentation[J/OL]. *Food Res. Int.*, 2024, 184: 114233[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114233>.
- [63] LU X, LI J, MA Y, *et al.* Fermented *Angelica sinensis* activates Nrf2 signaling and modulates the gut microbiota composition and metabolism to attenuate D-gal induced liver aging[J]. *Food Funct.*, 2023, 14(1): 215-230.
- [64] LIU Y, ZHANG D, NING Q, *et al.* Growth characteristics and

- metabonomics analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG in *Ganoderma lucidum* aqueous extract medium[J/OL]. Food Biosci., 2023, 53: 102486[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102486>.
- [65] 江云,任玉珍,高慧. 中药发酵技术[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020: 137-633.
- [66] 袁学刚,王战,邹亮,等. 连翘溶液促进大鼠肛周脓肿创面愈合作用研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(1): 39-43. YUAN X G, WANG Z G, ZOU L, *et al.*. Study on lianzhifan solution promoting wound healing after rat's perianal abscess[J]. J. Chengdu Univ. Tradit. Chin. Med., 2016, 39(1): 39-43.
- [67] 袁学刚,叶羊,赵甲元,等. 基于高通量测序分析连翘溶液发酵过程中真菌菌群多样性变化[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4259-4268. YUAN X G, YE Y, ZHAO J Y, *et al.*. Fungal community diversity changes of Lianzhifan solution during fermentation process by high-throughput sequence technology[J]. Chin. Tradit. Herb. Drugs, 2018, 49(18): 4259-4268.
- [68] 石柳,丁纯洁,陈丽艳,等. 发酵类中药饮片淡豆豉和六神曲微生物污染情况及耐热菌考察[J]. 中国医药导报, 2021, 18(7): 39-42. SHI L, DING C J, CHEN L Y, *et al.*. Investigation of microbial contamination and thermotolerant bacteria in fermented traditional Chinese medicine decoction pieces contained Sojae Semen Praeparatum and Massa Medicata Fermentata[J]. China Med. Her., 2021, 18(7): 39-42.
- [69] 王伟明,董坤,霍金海,等. 发酵中药淡豆豉概述及新型食用豆豉应用研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(11): 2073-2080. WANG W M, DONG K, HUO J H, *et al.*. Sojae Semen praeparatum and new types of fermented soybean: a review[J]. Mod. Chin. Med., 2022, 24(11): 2073-2080.
- [70] 王峰. 一种三七的炮制工艺: CN113041274A[P]. 2021-06-29.
- [71] 王继华,刘禹辰,张娣,等. 一种鼠李糖乳杆菌发酵灵芝菌粉的制备方法: CN118319008A[P]. 2024-07-12.
- [72] CHENG H, DU Y, HU J, *et al.*. New flavonoid and their anti-A549 cell activity from the bi-directional solid fermentation products of *Astragalus membranaceus* and *Cordyceps kyushuensis*[J/OL]. Fitoterapia, 2024, 176: 106013[2024-10-30]. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106013>.
- [73] 雷彤彤,王丽花,吴元元,等. 玉米灵芝菌粮营养成分及加工特性变化研究[J]. 生物技术进展, 2021, 11(3): 322-329. LEI T T, WANG L H, WU Y Y, *et al.*. Study on changes of nutritional components and processing characteristics of *Ganoderma lucidum* fermented corn[J]. Curr. Biotechnol., 2021, 11(3): 322-329.
- [74] 施宇,刘晓峰,单丽倩,等. 胆南星发酵菌种的分离鉴定与复合菌种发酵初探[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28 (17): 150-156. SHI Y, LIU X F, SHAN L Q, *et al.*. Isolation and identification of *Arisaema cum Bile* fermentation strain and preliminary investigation on its compound strain fermentation[J]. Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae, 2022, 28 (17): 150-156.
- [75] BORREMANS A, SMETS R, VAN CAMPENHOUT L. Fermentation versus meat preservatives to extend the shelf life of mealworm (*Tenebrio molitor*) paste for feed and food applications[J/OL]. Front. Microbiol., 2020, 11: 1510[2024-10-30]. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01510>.
- [76] KIM M-J, LEE H-W, LEE M-E, *et al.*. Mixed starter of *Lactococcus lactis* and *Leuconostoc citreum* for extending kimchi shelf-life[J]. J. Microbiol., 2019, 57(6): 479-484.
- [77] SUN Z, CONG Y, LI T, *et al.*. Enhancement of nutritional, sensory and storage stability by lactic fermentation of *Auricularia auricula*[J]. J. Sci. Food Agric., 2022, 102(12): 5172-5180.
- [78] 邹浩,刘浩,施明毅,等. 基于区块链技术的中药膳食质量追溯系统的设计[J]. 信息与电脑, 2022(14): 133-135. ZOU H, LIU H, SHI M Y, *et al.*. Design of A blockchain technology-based quality traceability system for Chinese medicine meals[J]. Inf. Comput., 2022(14): 133-135.
- [79] 程宇康,于洋,张发星,等. 中药智能制造的变革: 动态矩阵控制在中药制药过程控制中的应用策略与案例分析[J]. 上海中医药杂志, 2025, 59: 1-7. CHENG Y K, YU Y, ZHANG F X, *et al.*. Transformation of intelligent manufacturing in traditional Chinese medicine: application strategies and case analysis of dynamic matrix control in pharmaceutical process of traditional Chinese medicine[J]. Shanghai J. Traditional Chin. Med., 2025, 59: 1-7.
- [80] 史亚博,李铭轩,傅饶,等. 在线检测技术在中药饮片智能化生产与质量控制中的研究现状与展望[J]. 中国现代中药, 2024, 26(5): 881-888. SHI Y B, LI M X, FU R, *et al.*. Research status and prospect of online detection technologies in intelligent production and quality control of Chinese herbal pieces[J]. Mod. Chin. Med., 2024, 26(5): 881-888.