

中药发酵技术研究进展

孙 静, 马 琳*, 吕斯琦, 李好好
天津中医药大学, 天津 300073

摘 要: 现代生物技术与中药传统发酵制药技术的有机结合为中药发酵技术的迅速发展提供了广阔的空间, 与传统发酵工艺技术相比, 现代中药发酵技术有了长足的进步。对现代中药发酵技术进行初步概述、总结, 着重介绍当前发酵技术中的热点——药用真菌双向性固体发酵技术, 而后对现代中药发酵技术的优势及前景进行探讨, 为进一步的探索研究奠定基础。

关键词: 中药; 发酵; 双向性发酵

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2011)01-0049-04

Research survey on fermentation of Chinese materia medica

SUN Jing, MA Lin, LV Si-qi, LI Hao-hao
Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The combination of the modern biotechnology and traditional fermentation technology of Chinese materia medica (CMM) provides a broad space for the rapid development of fermentation technology of CMM. Compared with the traditional fermentation technology, the modern fermentation technology has made considerable progress, this paper attempts to preliminarily summarize the modern medicine fermentation technology for CMM, and emphasizes the hotspot in the current fermentation technology—medicinal fungi bidirectional solid-state fermentation technology, then discusses the advantages and prospect of fermentation technology in order to lay the foundation for the further study.

Key words: Chinese materia medica; fermentation; bidirectional fermentation

中医中药作为中华民族的瑰宝, 在预防和治疗疾病方面做出了突出贡献。近年来, 随着人们对健康的日益关注, 国际市场对天然药物以及传统药物的需求正迅速上升^[1-2]。我国拥有极为丰富的中药资源, 但是中药成分结构复杂, 有效成分的量低, 且人工不易合成, 而中药的人工培植又面临成本高、周期长的问题, 因而难以达到工业化生产的要求, 无法满足日益增长的市场需求^[3]。究其根本原因, 在于我国中药现代化技术水平较低, 无法满足中药现代化发展的需要。而随着现代生物技术的日益发展, 其与中药发酵技术的有机结合为解决这一矛盾提供了广阔的空间^[4]。

1 中药发酵技术的分类

中药发酵技术是在继承中药炮制学中发酵法的基础上, 吸取微生态学研究成果, 结合现代微生物工程而形成的高科技中药制药新技术, 按照发酵形式分为液体发酵和固体发酵, 然后在固体发酵基础

上, 又拓展出了药用真菌双向性固体发酵技术。

1.1 液体发酵

液体发酵又称为液体深层发酵, 是在借鉴抗生素生产工艺基础上发展起来的, 主要是把菌丝体加入培养基中, 与药材混合后在一定温度条件下进行发酵, 其发酵产品包括菌丝体和发酵液。液体发酵具有生产的机械化、自动化程度高, 具有较高的物质传递效率, 所以有利于实现大规模工业化生产^[5-6]。然而由于多数中药不具备抗生素的抗菌能力, 因而中药液体发酵较易为杂菌污染, 因此其工艺有待进一步提高, 新型发酵罐的设计研制也显得尤为重要。

1.2 固体发酵

固体发酵源自古代的制曲工艺, 以富含多种营养成分的农副产品作为发酵营养基质, 用一种或多种真菌作为发酵菌种, 其发酵自然开放, 基质不灭菌, 其工艺主要分为去渣型工艺和无渣型工艺 2 种。

收稿日期: 2010-10-11

作者简介: 孙 静 (1986—), 女, 河北秦皇岛人, 在读硕士研究生。研究方向为中药生物工程。Tel: 15922095492 E-mail: sj860501@126.com

*通讯作者 马 琳, 女, 天津中医药大学教授, 硕士生导师。E-mail: malin7983@yahoo.com.cn

在当前条件下, 虽然多种菌体发酵的制剂疗效并不亚于深层发酵, 但是其工艺还存在一定的局限性, 如机械化程度低、难以大规模生产、速度慢、产品有限, 且工艺上多用经验指标, 缺乏科学的发酵终点与质量控制指标和合理的产品后处理工艺等, 这些都限制了固体发酵技术的应用^[7-8]。

1.3 药用真菌双向性固体发酵技术

20 世纪 90 年代, 庄毅等^[9-11]为了研究扩大槐耳菌质对慢性乙型肝炎 (HBV) 等病毒性疾病的临床适应症, 依据中药被空气中曲霉 *Aspergillus sp.*、青霉 *Penicillium sp.* 等杂菌污染后发生霉变 (发酵) 而导致药性发生变化的原理, 独创了药用真菌新型 (双向型) 固体发酵工程。其关键是采用具有一定活性成分的中药材或药渣作为药性基质来代替传统的营养型基质与发酵菌种构成发酵组合, 其产品称药用菌质。药性基质在提供真菌所需营养的同时, 还受到真菌的酶影响而改变自身的组织、成分, 产生新的性味功能, 因此具有双向性^[12-14]。双向性固体发酵工程体现了药用真菌与中药材之间的有机结合, 而已知的中药材近万种, 可用药用真菌近 50 种, 二者交叉可形成大量的不同性质的发酵组合, 从而有可能产生大量的新药, 故而双向性固体发酵技术展现了极为美好的前景^[8,15]。

与传统营养型基质固体发酵工程相比, 双向性固体发酵工程主要有增效、扩用和解毒等优势^[16-17]。雷公藤被广泛用于类风湿性关节炎、各种肾病、癌症及系统性红斑狼疮等病症的治疗且疗效显著, 然而其不良反应较大, 限制了它的应用, 张普照等^[18-20]运用双向性固体发酵技术, 采用多种药用真菌与雷公藤组成发酵组合, 对其发酵前后的毒性进行了研究, 发现发酵后雷公藤的主要毒性成分雷公藤甲素的量大幅降低, 而其生物碱的量变化不大, 即降低了雷公藤毒性的同时也保持了雷公藤的药效。张李阳等^[21-22]对于药用真菌及其发酵产物对 AA 肉鸡的免疫功能的影响进行了研究, 发现药用真菌与中药结合的发酵产物能明显提高肉鸡的免疫能力, 后期又对发酵工艺中菌质中化学成分的变化进行了研究, 为相关菌质新药的开发奠定了基础。潘扬等^[23]对马钱子双向固体发酵前后的生物碱的量及 HPLC 指纹谱的变化进行了研究, 也证明双向发酵前后其类生物碱的质和量均发生了明显的变化, 为马钱子的减毒增效物质基础的研究做了一定的研究工作。尽管药用真菌的固体发酵技术相比于传统固体发酵

有多种明显的优势, 但仍有一系列问题亟待解决, 比如如何运用中医学或生物学等学科相关理论指导发酵组合的筛选, 如何确定药用真菌的哪种酶影响了药性基质, 其影响药性基质的机制如何等等, 均有待于进一步的研究探索。

2 现代微生物中药发酵技术的优势

现代中药发酵工程研究始于 20 世纪 80 年代, 其本质是将微生物技术与中药技术相结合, 在中药炮制学发酵技术基础上, 通过微生物发酵促使中药中复杂的化学成分与微生物中的酶发生反应, 从而生产出所需的有效中药成分^[24-25]。与传统中药加工方式相比, 现代中药发酵技术具有极高的优越性。

2.1 增加有效成分利用率, 提高药效

中草药中以植物类药材为主, 其有效成分多存在于细胞的胞浆中, 而植物细胞的细胞壁是由纤维素、半纤维素等构成的, 其结构致密, 因而有效成分被人体吸收利用时所遇到的阻力较大。同时, 中药的有效成分的相对分子量一般比较大, 不易突破人体血脑屏障, 且传统中草药给药方式多采用口服, 因而导致中药有效成分的生物利用度较低。通过微生物发酵处理后, 微生物在代谢过程中产生的纤维素酶、果胶酶等多种胞外酶进入培养基, 从而引起中药材细胞破裂, 其有效成分得以暴露出来, 而且研究表明, 发酵过程中, 微生物产生的各种酶能将不易为人体吸收的大分子有效物质降解为易为人体吸收的小分子有效物质, 同时能去除多种大分子杂质, 从而增强药效^[26]。王尊生等^[27]对冬虫夏草菌丝体固体发酵粉中的化学成分与冬虫夏草子实体进行了对比分析, 结果证明发酵后菌丝体发酵粉中的 3'-脱氧腺苷及甘露醇的量明显高于冬虫夏草子实体中相应成分的量, 而其他成分的量保持一致, 由此证明了发酵在提高冬虫夏草药效方面的有效性。

2.2 降低药物的不良反应

中草药中有很多具有较强的毒性, 尽管中药学中有“以毒攻毒”的疗法, 但如果不经处理也无法在临床应用。而微生物的分解作用可将有毒物质分解, 或者对药材中有毒物质的毒性成分进行修饰使其毒性降低或者消失, 从而扩大药材的应用范围^[28]。大量研究表明, 中草药经发酵处理后, 与未发酵时相比大部分毒性降低而其有效成分作用不变甚至增强。陈俊荣等^[29]研究了联合作用下发酵型黄芪制剂“芪醇粉”(FAP) 对抗肿瘤药物环磷酰胺的影响,

证明二者的联合应用能明显地减轻环磷酰胺的不良反应。

2.3 为中药活性成分结构修饰提供新途径, 开发新药

微生物的生命过程中会产生多种酶类以及其他初级、次级代谢产物, 在发酵过程中, 这些酶及代谢产物会以药材中的有效成分或者非有效成分甚至有害成分为前体, 进行生化反应, 对这些物质进行分解、转化等, 从而产生新的活性物质, 为解决中药药效成分人工合成难以及新药开发提供了新的途径^[30]。王身艳等^[31]研究了白芍双向发酵后芍药苷及芍药内酯苷量的变化及 HPLC 指纹图谱的差异, 结果证明了双向发酵后白芍“药性菌质”中芍药苷及芍药内酯苷量都明显降低了, 且有未知的成分出现。

2.4 节省药源

中药有效物质提取后, 其废渣通常直接倒掉, 不仅可能造成对环境的污染, 同时会造成资源浪费。中药虽然提取过有效物质, 但药渣一般仍富含蛋白质及其他碳水化合物, 仍可作为微生物发酵所需的氮源、碳源的营养来源, 甚至经微生物的发酵作用产生新的活性物质。因而微生物发酵对中药的综合利用具有重要意义, 不但能使企业效益更大化, 还能实现企业与环境的双效可持续发展^[32]。王兵等^[33]利用白腐菌对中药渣进行固态发酵, 发现中药渣纤维素质量分数降低, 并且能显著提高蛋白质和氨基酸的质量分数。

3 展望

现代科学技术的高速发展, 各种先进技术特别是现代生物技术的产生、建立, 与中药研究的深入联系和交叉融合, 为中药新药的研制开发提供了广阔的发展空间。但由于现代中药发酵技术仍处于起步阶段, 因而仍有大量问题有待进一步研究解决。

中药材本身的复杂性加上现代发酵技术的复杂性, 二者的结合必然更趋复杂。如何在纷繁复杂的条件中找到关键的切入点, 从而为中药发酵研究带来进一步的发展, 需要进行大量的基础理论研究提供指导。目前中药发酵菌主要是从自然界中分离得到的少量发酵菌和细菌, 与自然界中存在的巨量微生物种类相比, 只占很少的一部分, 还有大量的菌种有待进一步的发现利用, 同时对于新发现和已经发现的菌种如何利用现代微生物及理化诱变技术进行优良菌种的选育, 仍有待进一步的研究。此外, 现代中药发酵中的热点——多菌种混合发酵以及新

型培养基诸如双向性发酵中的药性基质等新型发酵技术的兴起, 也对现代生物技术以及发酵技术的基础理论指导提出了要求, 即如何利用现代生物以及现代中医学中的相关基础理论进行指导, 都还有待进一步的研究探索。

参考文献

- [1] 傅超美, 冷静. 中药发酵的概况与关键技术 [J]. 药学专论, 2008, 17(15): 1-3.
- [2] 李红珠. 2009年美国植物提取物市场继续增长 中国植物提取物出口形势喜人 [J]. 现代药物与临床, 2010, 25(5): 394-396.
- [3] 陆欣缓, 刘松梅, 郑春英, 等. 中药发酵研究概况 [J]. 黑龙江医药, 2006, 19(6): 469-470.
- [4] 吴炳新, 牛纪江, 孙筱林, 等. 中药发酵制药技术 [J]. 山东中医杂志, 2001, 20(3): 179-180.
- [5] 庄毅. 中国药用真菌的现状与展望 [J]. 中国食用菌, 2005, 24(5): 3-5.
- [6] 刘亮镜, 潘扬. 中药的发酵炮制初探 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(1): 72-76.
- [7] 周选围, 陈文强, 邓百, 等. 生物技术在药用真菌资源开发与保护中的应用 [J]. 中草药, 2005, 36(3): 451-455.
- [8] 庄毅. 中国药用真菌概况 [J]. 中国食用菌, 2001, 20(2): 3-8.
- [9] 庄毅, 潘扬, 谢小梅, 等. 药用真菌“双向发酵”的起源、发展及其优势与潜力 [J]. 中国食用菌, 2007, 26(2): 3-6.
- [10] 庄毅. 药用真菌新型(双向型)固体发酵工程 [J]. 中国食用菌, 2002, 21(4): 3-6.
- [11] 庄毅. 应用药用真菌新型固体发酵工程技术研制中药一类新药的提议 [J]. 中药新药与临床药理, 1995, 6(4): 41-42.
- [12] 张李阳, 周业飞, 虞蔚岩, 等. 药用真菌发酵产物调控肉鸡内分泌及免疫力的研究 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2005, 26(4): 16-38.
- [13] 庄毅, 洪净. 药用真菌双向性固体发酵工程与中成药药渣再开发 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(22): 1918-1919.
- [14] 庄毅, 池玉梅, 陈慎宝, 等. 药用真菌新型固体发酵工程与槐芪菌质的研制 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(3): 175-178.
- [15] 庄毅. 中国药用真菌的现状与展望 [J]. 吉林农业大学学报, 1998, 20(增刊): 40-42.
- [16] 苏明声, 谢小梅, 罗闵丹, 等. 雷公藤解毒持效双向发酵工艺的建立 [J]. 菌物学报, 2010, 29(2): 294-299.
- [17] 谢小梅, 贺婧, 罗闵丹, 等. 灵芝双向发酵雷公藤的解毒持效作用 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1925-1929.

- [18] 张普照, 杨丽娟, 侯志帆, 等. 雷公藤双向固体发酵过程中的化学成分变化研究 [J]. 中国食用菌, 2010, 16(10): 59-62.
- [19] 王卫倩, 戴丹丹, 罗阔丹, 等. 灵雷菌质的急性毒性实验研究 [J]. 中国食用菌, 2008, 27(3): 36-38.
- [20] 马伟光, 毕云, 黄之镨, 等. 雷公藤固态生物转化产物减毒增效作用的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 927-930.
- [21] 张李阳, 周业飞, 张敦林. 药用真菌发酵及其产物对AA肉鸡免疫功能及生长的影响 [J]. 畜牧与兽医, 2005, 37(6): 9-12.
- [22] 阮鸣, 张李阳, 陈玉胜, 等. 芝芪菌质中化学成分的动态变化 [J]. 安徽农业科学, 2008, 36(28): 12313-12314.
- [23] 潘扬, 张弦, 蒋亚平, 等. 双向发酵前后马钱子生物碱含量及其HPLC指纹谱的比较 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(6): 362-365.
- [24] 杜道辉, 刘亚明. 发酵技术在中药配伍中的应用概述 [J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(1): 55-57.
- [25] 杨海龙, 陈高洪, 章克昌. 利用药用真菌深层发酵加工中药 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(21): 1717-1720.
- [26] 葛喜珍. 发酵在中药研究中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 386-387.
- [27] 王尊生, 顾宇翔, 周丽, 等. 冬虫夏草 (*Cordyceps sinensis*) 菌丝体固体发酵粉化学成分的分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(3): 331-336.
- [28] 张冬青, 揭广川. 现代发酵技术在提高中药药用效能方面的作用 [J]. 广东轻工职业技术学院学报, 2005, 4(1): 34-37.
- [29] 陈俊荣, 张永健, 王梅. 发酵型黄芪制剂“芪醇粉”对CTX模型鼠减毒作用的实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(10): 43-45.
- [30] 赵雯玮, 陈祥贵, 李鑫. 微生物发酵在中药研究中的应用 [J]. 生命科学仪器, 2008, 6(10): 3-5.
- [31] 王身艳, 陈建伟, 张蔚学, 等. 双向发酵对白芍HPLC指纹图谱及芍药苷含量的影响 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(2): 6-9.
- [32] 李羿, 刘忠荣, 吴洽庆, 等. 发酵中药——拓展中药新药研究开发的新空间 [J]. 天然产物研究与开发, 2004, 16(2): 179-184.
- [33] 王兵, 王向东, 秦岭, 等. 中药渣固态发酵生产蛋白饲料 [J]. 食品与生物技术学报, 2007, 26(4): 77-82.

《中草药》杂志2011年征订启事

《中草药》杂志是由中国药学会和天津药物研究院共同主办的国家级期刊, 月刊, 国内外公开发行。

本刊创刊于1970年1月, 1992年荣获首届全国优秀科技期刊评比一等奖; 2001年荣获中国期刊方阵“双奖期刊”; 2003年荣获第二届国家期刊奖; 2005年荣获第三届国家期刊奖提名奖; 2005—2010年连续6年荣获“百种中国杰出学术期刊”; 2008年度荣获“中国精品科技期刊”; 2009年荣获“新中国60年有影响力的期刊”。本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊。多年来一直入选“CA千刊表”, 并被美国《国际药学文摘》(IPA)、美国《医学索引》(IM/MEDLINE)、荷兰《医学文摘》(EM)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《质谱学通报(增补)》(MSB-S)、荷兰《斯高帕斯数据库》(Scopus)、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JST)、《英国皇家化学学会系列文摘》(RSC)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich PD)等国际著名检索系统收录。

本刊主要报道中草药化学成分; 药剂工艺、生药炮制、产品质量、检验方法; 药理实验和临床观察; 药用动、植物的饲养、栽培、药材资源调查等方面的研究论文, 并辟有中药现代化论坛、综述、短文、新产品、企业介绍、学术动态和信息等栏目。

承蒙广大作者、读者的厚爱和大力支持, 本刊稿源十分丰富。为了缩短出版周期, 增加信息量, 2011年本刊由A4开本每期168页扩版为208页, 定价35.00元。国内邮发代号: 6—77, 国外代号: M221。请到当地邮局订阅。

欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者订阅, 欢迎与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告(包括处方药品广告)。

为提高稿件处理效率, 更好地为广大读者和作者服务, 从2010年1月开始, 中草药杂志社开通网上在线投稿系统。在线投稿请登陆天津中草药杂志社网站: <http://www.中草药杂志社.中国>或 www.tiprpress.com 点击进入4刊网页, 在页面左侧有“作者登录”链接, 第一次登陆按操作说明注册后进行在线投稿; 作者可通过点击“作者登录”进行稿件查询。

原则上不再采用电子邮件、纸质投稿。

《中草药》杂志编辑部

编辑部地址: 天津市南开区鞍山西道308号(300193)

电话: (022) 27474913 23006821

传真: (022) 23006821

E-mail: zcy@tiprpress.com

网址: www.中草药杂志社.中国, www.tiprpress.com