

- ture [J] Prostate, 1998, 34(2): 75791
- [25] Peterson G, Barnes S Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation [J] Prostate, 1993, 22(4): 3323451
- [26] Coral A, Michelle S, Wanyne A Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate [A] Fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease [C] Vol 132 San Diego, 2001
- [27] Rozema J, Broekman R A, Blokker P, et al UV2B absorption and UV2B absorbing compounds (para-coumaric acid) in pollen and sporopollenin: the perspective to track historic UV2B levels [J] J Photochem Photobiol B, 2001, 62 (22): 1082117
- [28] Fazary A E, Ju Y H Feruloyl esterases as biotechnological tools: current and future perspectives [J] Acta Biochim Biophys Sin, 2007, 39(11): 8128281
- [29] Rosenberg R S, Grass L, Jenkins D J, et al Modulation of androgen and progesterone receptors by phytochemicals in breast cancer cell lines [J] Biochem Biophys Res Commun, 1998, 248(3): 9352939
- [30] Almaraz Abarca N, Campos M Antioxidant activity of polyphenolic extract of monofloral honeybee collected pollen from mesquite (Prosopis juliflora, Leguminosae) [J] J Food Comp Anal, 2007, 20: 1192124
- [31] Paola Naranjo R, Sanchez S Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of anthocyanin composition of dark blue bee pollen from Echinum plantagineum [J] J Chromatogr A, 2004, 1054: 2052210
- [32] Dauguet J, Dolle B Methoxykaempferol and neohesperidose and other flavonoids from bee pollen of Crataegus monogyna [J] Phytochemistry, 1993, 33(6): 15021505
- [33] Maria S T, Amorim C Chemical composition and free radical scavenging activity of pollen loads from stingless bee Melipona subnitida Ducke [J] J Food Comp Anal, 2006, 19: 5072511
- [34] Nagai T, Inoue R, Suzuki N Antihypertensive activities of enzymatic hydrolysates from honeybee collected pollen of Cistus ladaniferus [J] J Food Agric Env, 2007, 5(3): 86289
- [35] Wu Y D, Liu Y J A steroid fraction of chloroform extract from bee pollen of Brassica campestris induces apoptosis in human prostate cancer PC23 cells [J] Phytother Res, 2007, 21(11): 10821091
- [36] Michael D G, Spencer G Feruloyl brassinolide, a plant growth promoting steroid isolated from Brassica napus pollen [J] Nature, 1979, 281: 212217
- [37] Wu Y D, Lou Y J Brassinolide, a plant sterol from pollen of Brassica napus L., induces apoptosis in human prostate cancer PC23 cells [J] Pharmazie, 2007, 62(5): 3923951
- [38] Temime S, Manai M, Methenni K Sterolic composition of Chetoui virgin olive oil: Influence of geographical origin [J] Food Chem, 2008, 110: 3682374
- [39] Klippel K F, Hiltl D A multicentric, placebo controlled, double-blind clinical trial of sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J] British J Urol, 1997, 80: 4272432
- [40] Chalev P, Duirat S Isolation and characterization of brassinolide and castasterone in the pollen of pumpkin [J] Chiang Mai J Sci, 2006, 33(1): 921011
- [41] Lusby W, Buchmann S, Feldlaufer M Pollen sterols from three species of Sonoran Cacti [J] Lipids, 1993, 28(5): 4692473
- [42] Takatsuto S Analysis of phytosterol in the pollen of Vicia faba L. by gas chromatography-mass spectrometry [J] Agric Biol Chem, 1989, 53(1): 25922611
- [43] Takatsuto S Composition of phytosterols in the pollen of Robinia pseudoacacia L. [J] Yukagaku, 1997, 46: 4124261
- [44] Takatsuto S phytosterol composition of the pollen of Buckwheat, Fagopyrum esculentum Moench [J] Agric Biol Chem, 1989, 53(8): 22722278
- [45] Zhang X, Habib F K, Ross M, et al Isolation and characterization of a cyclic hydroxamic acid from a pollen extract, which inhibits cancerous cell growth in vitro [J] J Med Chem, 1995, 38(4): 7352738
- [46] Roberts K P, Iyer R A, Prasad G, et al Cyclic hydroxamic acid inhibitors of prostate cancer cell growth: selectivity and structure activity relationships [J] Prostate, 1998, 34(2): 92299
- [47] Nakase K, Kimura I, Kimura M Effects of pollen extract components, diamines and derivatives of feruloylputrescine on isolated bladder and urethral smooth muscles of mice [J] Jpn J Pharmacol, 1990, 53(2): 152164
- [48] Jaton J C, Roulin K, Rose K, et al The secalosides, novel tumor cell growth inhibitory glycosides from a pollen extract [J] J Nat Prod, 1997, 60(4): 3562360
- [49] Bikern M Trisubstituted hydroxycinnamic acid spermidines from Quercus dentata pollen [J] Phytochemistry, 1995, 39(6): 13721375
- [50] Keister D, Neal R Managing BPH: When to consider surgery [J] Am Fam Physician, 2008, 77(10): 13721377
- [51] MacDonald R, Ishani A, Rutks I, et al A systematic review of cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia [J] BJU Int, 2000, 85(7): 832841
- [52] Onodera S, yoshinaga M, Takenaga K, et al Effects of cernitin pollen extract (CN2009) on the isolated bladder smooth muscles and the intravesical pressure [J] Nippon Yakurugaku Zasshi, 1991, 97(5): 2622761

## 微生物在中药生物转化中的应用

阮晓东<sup>1,2</sup>, 张惠文<sup>1</sup>, 蔡颖慧<sup>1,2</sup>, 王艺纯<sup>3</sup>, 孙冬雪<sup>3</sup>, 黄婷<sup>3</sup>

(1. 中国科学院沈阳应用生态研究所, 辽宁 沈阳 110016; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100049;

3. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016)

**摘要:** 微生物转化中药是指利用微生物产生的酶系作用于中药底物, 以期产生新的活性成分, 提高中药药效, 降低中药不良反应, 去除中药中的大分子杂质和将其作为研究药物代谢机制的辅助手段。综述了微生物在中药生物转化中的应用及研究概况, 并对其发展前景进行了展望。利用微生物对中药进行转化是中药高效利用的一条新思路, 也符合中药生产现代化和产品国际化的发展要求。

**关键词:** 微生物; 中药; 生物转化; 中药现代化

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 025322670(2009)02014204

收稿日期: 200820213

基金项目: 中科院知识创新工程重要方向项目(KSCX22YW2G037); 国家科技基础条件平台建设项目(2005DKA2120604)

作者简介: 阮晓东(1982), 男, 内蒙古赤峰市人, 硕士研究生, 研究方向为中药微生物转化与污水治理。

Tel: (024)83970380 E-mail: ruxid@163.com

\* 通讯作者 张惠文 Tel: (024)83970377 E-mail: huiwen\_zhang@yahoo.com.cn

## Application in biotransformation of Chinese materia medica by microorganisms

RUAN Xiaodong<sup>1,2</sup>, ZHANG Huizhen<sup>1</sup>, CAI Yinghui<sup>1,2</sup>, WANG Yizhun<sup>3</sup>,  
SUN Dongxue<sup>3</sup>, HUANG Ting<sup>3</sup>

(1. Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110016, China; 2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**Key words:** microorganism; Chinese materia medica (CMM); biotransformation; modernization of CMM

中药是我国的民族瑰宝,也是世界传统医学中重要的组成部分,正受到各国人民和研究人员的关注和重视。目前各国都在从中药等天然产物中寻找有效药源。但由于传统中医理论与现代科学技术脱节及中药研究手段相对落后等原因,中药资源的开发受到很大限制。

中药天然化合物一般都结构复杂,用化学方法进行结构改造会遇到种种困难。而应用生物转化的方法处理中药中的化学成分,修饰它们的结构或活性位点,可以获得更多新的活性化合物用于新药开发。微生物转化法是目前对中药进行生物转化最主要的方法。

### 1 微生物对中药的生物转化

微生物转化中药的本质是利用微生物体系产生的酶对外源性中药底物进行结构转化的生物化学过程<sup>[1]</sup>。微生物转化中药具有以下特点:(1)微生物转化酶系广泛。微生物在生长过程中会产生多样的酶系,如纤维素酶、木质素酶、淀粉酶、蛋白酶、脂酶等,目前已发现了 3 000 余种能催化各种化学反应的酶<sup>[2]</sup>。微生物丰富而强大的酶系构成了高效生物催化体系的核心,且微生物的酶系所催化的反应很多是一些化学合成难以进行的反应。(2)反应选择性强。具体来讲主要包括化学选择性、非对映异构体选择性、区域选择性、面选择性、对映异构体选择性以及立体选择性<sup>[3]</sup>,同时微生物转化修饰中药底物某一基团时对不需要转化的基团无需保护,显示出极高的选择性。(3)反应条件温和。由微生物所介导的转化反应一般都在常温、常压下进行,运行操作的设备也比较简便,产生的公害少,一般不造成环境污染,后处理也很简单。中药底物在转化过程中可以最大限度地保护中药中活性成分免遭破坏,可有效解决中药在煎、煮、蒸、浸等传统工艺中活性成分难以最大限度提取的难题。(4)优化条件可使转化率提高。微生物转化中药底物的过程中易受到底物溶解度低,底物和产物抑制微生物酶活性和产物进一步降解等影响。为了提高转化率,可以从诱导物和底物的添加,表面活性剂的添加,碳源、氮源、无机盐,微量元素和酶的抑制剂以及微生物细胞和酶的固定化,反应体系等方面进行选择优化。

此外,微生物转化中药的反应可以被看作微生物发酵过程,所以可以连续进行。同时由于设备和原料简单易得,生产成本较低,可进行工业化规模生产。随着当代生物技术的发展,溶剂工程、原生质体及其融合、诱变和基因重组等新技术也引入了中药的微生物转化研究中,这不仅增加了合成中药衍生物的多样性,也为发现新的生理活性物质提供更多的可能性<sup>[3]</sup>。

### 2 微生物在中药生物转化中的应用

应用微生物来转化中药的研究开始于 20 世纪 80 年代,经过多年的研究,目前该项技术在中药炮制、中药前体化合物的转化、去除中药中杂质和中药天然化合物代谢研究等诸多领域都取得了可喜的进展,同时也为中药现代化的研究提供了基础。

2.1 提高中药药效:对中药进行微生物转化可在几个方面提高中药药效,如提高活性成分的量,改变中药活性成分的比例,生物转化体系产生的次级代谢产物以及中药的有效成分发生复方协同作用等。薛慧玲等<sup>[4]</sup>用筛选获得的 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶产生菌 HQ10 对黄芩中的主要前体物质黄芩苷进行发酵转化,转化后黄芩素得率是原药材中的 5.3 倍,有效成分得到浓缩。而陈永强等<sup>[5]</sup>通过筛分到的一株产 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶的黄曲霉 HG12 对甘草进行液体发酵炮制,发现甘草经黄曲霉 HG12 转化作用后,甘草中的甘草酸水解为甘草次酸。动物药效学实验证明发酵后甘草的抗炎、镇痛活性较未发酵甘草有显著性提高,并且起效迅速。杨红亚等<sup>[6]</sup>用筛选到的米根霉对薏苡仁进行了生物转化,发现通过转化能明显提高其甲醇总提取物对 A549 肺癌细胞的细胞毒作用,说明薏苡仁经微生物转化处理后,可以提高其药用价值。在中药炮制过程中微生物转化也得到了越来越多的应用,任莉颖等<sup>[7]</sup>通过微生物转化反应炮制红花,使红花有效成分的酚羟基的数目大幅度提高,进一步提高了红花抗氧化性和生物利用率。

2.2 产生新的活性成分:中药活性成分一般结构复杂,常有多个不对称碳原子,利用化学合成来进行结构修饰存在着得率低、反应专一性差、副产物多等缺点。而利用微生物进行转化往往易于生成新颖的化学结构,很多转化产物往往具有新的活性,从而为新药开发提供了难得的先导化合物<sup>[8]</sup>。王永宏等<sup>[9]</sup>筛选了一株高产 $\beta$ 葡萄糖苷酶的青霉菌株,对栀子进行发酵转化,发酵条件优化后 $\beta$ 葡萄糖苷酶酶活可达到 8.2 L/mL,栀子中主要成分京尼平苷转化成药效更强的京尼平,且京尼平苷的转化率达到 95% 以上。吴秀丽等<sup>[10]</sup>发现真菌菌株 EST2I 与 EST2II 能产生特异性水解 C26 位葡萄糖的 $\beta$ 葡萄糖苷酶可以将人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 定向转化为稀有的人参皂苷 F<sub>1</sub>。而张卉等<sup>[11]</sup>使用微紫青霉对莪术醇进行了转化,发现微紫青霉将莪术醇转化为 15 $\alpha$ 羟基莪术醇,转化率达到 24%,且转化产物为未见文献报道的新化合物,体外试验表明其对副流感病毒、呼吸道合孢病毒和单纯疱疹病毒 I 型有较好的抑制作用。

2.3 降低中药不良反应: 微生物在转化过程中可以通过对中药有毒物质进行分解, 或对中药有毒活性成分进行结构修饰从而降低药物的不良反应<sup>[12]</sup>。五倍子的主要成分为五倍子鞣质、没食子酸等, 具有收敛止泻、止血的作用, 但鞣酸在肠道内会结合食物中的蛋白质, 可引起部分患者服用后食欲不振的不良反应。研究人员采用含有根霉菌的酵母发酵五倍子, 发酵后能显著提高五倍子的收敛作用, 并降低或消除了由于鞣酸引起的不良反应<sup>[13]</sup>。由于马钱子也是一味剧毒药, 因此限制了其临床应用。目前马钱子主要用砂烫法和油炸法降低毒性。潘扬等<sup>[14]</sup>通过真菌对马钱子进行双向发酵, 结果发现发酵后马钱子类生物碱成分发生了质和量的明显变化, 揭示了此项技术在马钱子的减毒增效研究中的重要意义。喜树碱具有较强的抗肿瘤活性, 但会引起严重的不良反应, 如胃肠毒性、骨髓抑制和出血性膀胱炎等, 制约了临床上的应用。朱关平<sup>[15]</sup>采用无毒黄曲霉菌, 可将喜树碱转化为毒性很低、对多种癌症具有显著疗效的 10 $\alpha$ -羟基喜树碱, 且转化率达 50% 以上。

2.4 去除中药中的大分子杂质: 中药中除有效成分外还含有许多杂质成分, 除去中药中的杂质对减小制剂使用量、降低制剂吸湿性和提高药品稳定性等具有重要意义<sup>[16]</sup>。在中药制剂的前处理研究中, 有些大分子杂质较难剔除, 而利用微生物来进行大分子杂质的除杂有较好的特异性。如在中药多糖类物质的研发中常会遇到蛋白质杂质的干扰, 为此通过利用产水解酶和蛋白酶的菌株, 能较好地除去这类杂质, 使多糖得率大大提高。而利用产糖苷水解酶的菌株除去多肽、蛋白类药物中的糖类杂质, 使小分子活性物质由于其更易通过血脑屏障而与人体细胞蛋白结合, 大大提高中药的药效<sup>[17]</sup>。对中药进行微生物转化还在于转化过程具有保留更多有效成分以及部分脱色的特点, 且有效成分损失少、工艺流程缩短。

2.5 作为研究药物代谢机制的辅助手段: 很多药物在微生物体内的转化与在人体的代谢机制相类似, 且转化产物的分离则相对简单, 因此微生物转化可用于辅助分析中药代谢的微量甚至痕量产物<sup>[18]</sup>, 以便充分了解药物在体内的转化过程。郭永超等<sup>[19]</sup>用小克银汉霉菌对马兜铃酸 A (aristolochic acid A) 进行了代谢转化研究, 发现微生物转化产物和哺乳动物体内的代谢产物马兜铃酸 A 的氧去甲基化物非常相似, 小克银汉霉菌可以作为研究马兜铃酸 A 代谢物的一个体外模型。Ma 等<sup>[20]</sup>用短刺小克银汉霉对美托洛尔 (Metoprolol) 进行了代谢转化研究, 通过液相色谱-质谱串联法检测发现短刺小克银汉霉转化产物和哺乳动物体内的代谢产物非常相似, 美托洛尔被转化为 7 种代谢产物, 其中 5 种与哺乳动物体内的代谢产物相同, 另外 2 种是新的代谢产物。李丽等<sup>[21]</sup>利用紫微青霉对左旋四氢巴马汀进行了转化研究, 分离并鉴定了 3 个转化产物, 并利用该模型对左旋四氢巴马汀在大鼠体内的代谢产物进行了研究, 初步鉴定了其中 6 个代谢产物。该研究进一步表明利用微生物模型研究中药活性化合物的体内代谢的优势。

### 3 微生物转化中药的发展趋势

微生物转化中药具有独特的优势, 用微生物来进行中药生物转化的研究在很大程度上加快了中药新药的开发和中药现代化的进程, 特别是在提高中药治疗效果、中药剂型改进、创制新药等方面提供了新的技术手段。但目前绝大部分研究工作仍处在实验阶段, 缺乏工业化生产的实例。为了更好地利用微生物来转化中药, 为人类的健康做出更大的贡献, 许多问题有待进一步研究。

3.1 新型生物转化菌种的筛选: 优良菌种的选育是微生物转化中药生产的关键和基础。目前应用于中药转化的菌种主要是从自然环境中分离得到的细菌及真菌, 其中真菌由于营养要求低, 适应环境能力和繁殖能力较强, 培养和保藏条件也很简单, 在中药生物转化上的应用越来越广泛<sup>[22]</sup>。但就所应用微生物的种类而言, 也只是占目前已知的微生物种类的很小一部分, 还有大量的可利用菌种有待去发现并加以利用。此外, 微生物菌种在转化中还多是以单一菌种进行发酵应用, 而多菌种混合发酵有更强的生物转化能力<sup>[23]</sup>。但筛选能够混合发酵的菌种难度也更大, 所以也要加强对混合发酵转化菌种的筛选和研究。除了在自然环境中分离筛选具有优良转化性能的菌株外, 利用物理化学诱变技术、原生质体融合技术或基因工程技术进行优良菌种的选育也是未来发展的方向。

3.2 生物转化机制研究: 中药成分复杂, 目前转化的研究对象包括中药中的醌类、苯丙素类、黄酮类、萜类、三萜类、甾体及生物碱类等几乎所有类型的中药成分<sup>[24]</sup>。在中药的微生物转化过程中, 微生物丰富而强大的酶系是使中药成分发生化学反应的物质基础, 但在确定了中药活性成分和转化产物的对应关系的基础上, 如何从细胞和分子水平阐明转化的反应机制是更深层次的问题之一。这不仅需要鉴定反应的中间代谢产物, 还需要推测可能的反应历程, 确定生物转化反应的关键酶及其基因序列, 进行关键酶的分离以及酶在组织和亚细胞中的定位等。所以生物转化机制的研究进行具有多学科性特征, 因此在对现有微生物转化反应的机制探索过程中需要微生物学、中药学、分子生物学和代谢工程等学科的协同研究, 努力探索生物转化规律, 为中药的生物转化的进一步发展开辟空间<sup>[25]</sup>。

3.3 微生物转化过程的优化与放大: 中药的微生物转化与常规的发酵过程相比有一定的差异。在转化过程之中很多因素都能够影响微生物进行生物转化的效果, 如中药底物的溶解性、微生物细胞通透性、关键酶的酶量、关键酶的存在位置、副反应的存在、酶的诱导作用、转化过程中培养基的 pH 值变化等<sup>[26]</sup>。特别是中药底物在水相的低溶解性使传质成为影响转化率的重要因素。为了提高菌种转化反应的专一性, 获得更多的目的产物, 除了选育优良的菌种外, 还应微生物转化过程进行优化与放大。这一方面需要加强对转化微生物生长繁殖和新陈代谢规律的研究, 优化培养条件, 提高对转化过程动态监控的水平; 另一方面也要在发酵工艺上采用一些新技术, 如固定化细胞转化技术、原生质体转化技

术、双水相转化技术、静息细胞转化技术、超临界流体技术、有机介质转化技术和磁化水处理等,这些技术在增加底物溶解性、强化传质、提高过程转化率方面取得了一定的效果<sup>[27]</sup>。但要真正使微生物转化中药达到工业化生产,还需要发酵工程、生化工程、化学工程以及酶工程等技术的综合运用。

3.4 微生物对中药全成分的生物转化:微生物对中药全成分的生物转化是将中药中的多种成分加入到微生物转化体系中,利用微生物产生的酶对所加入的多种成分同时进行生物转化<sup>[28]</sup>。微生物对中药全成分的生物转化有很长的应用历史,如传统中药神曲、半夏曲、淡豆豉、六味地黄丸等,这些药物经微生物全成分生物转化后均提高了药效或产生了新的药理活性<sup>[29]</sup>。微生物对中药全成分的生物转化适合于对有效成分还不十分清楚的中药和一些靠复合成分起作用的中药进行研究,以期提高中药已有的活性,降低不良反应,发挥传统中药中多成分整体协调作用和为中药深加工提供有效的方法。其中建立快速、高效、廉价的药物筛选模型是微生物对中药全成分转化能否成功的重要因素,而是否基于微生物对中药全成分转化过程中中医药理论中是决定转化物能否应用于治疗实践的重要环节。

3.5 微生物生物转化模型的研究:将微生物转化模型引入中药及其活性成分的体内代谢研究是一个重要的研究方向。在很多情况下,微生物转化与哺乳类动物代谢途径相平行,特别是丝状真菌,具有与哺乳动物药物代谢酶功能非常相似的细胞色素 P450 酶系和葡萄糖苷酸酶等<sup>[30]</sup>。因此根据母体药物的化学结构和微生物转化实验的结果,可部分地预测哺乳动物体内药物代谢反应的类型及转化顺序,故微生物转化体系可作为预测药物代谢与毒理学方面的体外模型。利用微生物转化体系作为药物代谢的模型具有很多优势,如成本低、易于控制、易调节,可激活菌体内其他单羟化同工酶,可以较大规模地制备某种产物纯品,可以使用较高的底物浓度等。目前利用高效液相色谱-二极管阵列检测技术(HPLC-DAD)和 LC-MS,将转化结果与体内代谢结果进行对比,利用/微生物转化模型模拟中药活性成分在哺乳动物体内的代谢已取得一定的进展<sup>[31]</sup>。微生物转化模型的研究也能为阐明中药体内发挥作用的物质基础提供有益的探索。

#### 4 结语

我国有悠久的中药使用历史,开展中药成分的微生物转化研究可以发挥我国传统中医药的理论和生物资源丰富的优势,为中药新药研究开发开辟新的道路,对形成具有自主知识产权的新药具有极其广阔的前景。中药的微生物转化需要微生物学、中药学乃至药物代谢工程学等多学科参与进行,涉及到多学科多领域的交叉发展,这为科研工作带来了新的机遇与挑战。我国对于中药微生物转化的系统研究起步较晚,与国外相比存在着一定的差距。但随着相关学科的发展和科研成果的不断涌现,这一技术必将会拓展广阔的发展空间,并在中药新药研究开发中占有越来越重要的地位,为推进中药现代化和国际化进程和提高我国中药行业的国

际竞争力发挥更加重要的作用。

#### 参考文献:

- [1] 杨红亚, 吴少华, 王兴红, 等<sup>1</sup> 开展中药生物转化研究意义深远 [J] 中草药, 2004, 35(12): 132121324
- [2] Urlacher V, Schmid R D Biotransformations using prokaryotic P450 monooxygenases [J] Curr Opin Biotechnol, 2002, 13(6): 5572564
- [3] Ro D K, Paradise E M, Ouellet M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast [J] Nature, 2006, 440(7086): 9409431
- [4] 薛慧玲, 徐萌萌, 阳泰, 等<sup>1</sup> 黄芩微生物发酵产物的分离提取 [J] 天然产物分离, 2005, 3(5): 27
- [5] 陈永强, 徐春, 徐凯, 等<sup>1</sup> 微生物发酵转化甘草提高其药效的研究 [J] 四川大学学报, 2007, 44(5): 114721150
- [6] 杨红亚, 王兴红, 彭谦<sup>1</sup> 薏苡仁生物转化条件优化及其抗肿瘤活性研究 [J] 成都中医药大学学报, 2007, 30(1): 582601
- [7] 任莉颖, 刘康, 李宏婧<sup>1</sup> 发酵炮制对红花抗氧化活性的影响 [J] 中华临床医学杂志, 2005, 6(8): 4249
- [8] 胡海峰, 朱宝泉<sup>1</sup> 微生物在药物开发中的应用 [J] 中国天然药物, 2006, 4(3): 16821711
- [9] 王永宏, 苏建, 王建芳, 等<sup>1</sup> 栀子中京尼平苷的微生物转化研究 [J] 时珍国医国药, 2007, 18(12): 300323004
- [10] 吴秀丽, 张怡轩, 赵文倩, 等<sup>1</sup> 真菌 EST2I 及 EST2II 对人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 定向转化为人参皂苷 F<sub>1</sub> 的研究 [J] 沈阳药科大学学报, 2008, 25(1): 732761
- [11] 张卉, 邱峰, 曲戈霞, 等<sup>1</sup> 微紫青霉对莪术醇的定向转化 [J] 中国药物化学杂志, 2005, 15(5): 302306
- [12] 杨海龙, 陈高洪, 章克昌<sup>1</sup> 利用药用真菌深层发酵加工中药 [J] 中国中药杂志, 2005, 30(21): 171721720
- [13] 郑利华, 焦素珍<sup>1</sup> 五倍子发酵炮制 [J] 中国中药杂志, 1998, 23(1): 261
- [14] 潘扬, 张弦, 蒋亚平, 等<sup>1</sup> 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): 3622365
- [15] 朱关平<sup>1</sup> 用生物转化生产 102 羟基喜树碱的方法 [P] 中国专利: CN85100520, 1985204011
- [16] 姚新生<sup>1</sup> 中药天然药物活性成分的研究方法 [J] 药学服务与研究, 2003, 3(4): 20522091
- [17] 余伯阳<sup>1</sup> 中药与天然药物生物技术研究进展与展望 [J] 中国药科大学学报, 2002, 33(5): 3523631
- [18] Rao G P, Davis P J Microbial models of mammalian metabolism. biotransformation of HP 749 (besipirdine) using *Cun2 ninghamella elegans* [J] Drug Metab Dispos, 1997, 25(8): 7027151
- [19] 郭永超, 林哲绚, 罗文鸿<sup>1</sup> 短刺小克银汉霉菌对马兜铃酸 A 的代谢转化 [J] 药物生物技术, 2006, 13(6): 45124551
- [20] Ma B, Huang H H, Chen X Y Biotransformation of metoprolol by the fungus *Cunninghamella blakesleeana* [J] Acta Pharmacol Sin, 2007, 28(7): 106721074
- [21] Li L, Ye M, B K S, et al Liquid chromatography tandem mass spectrometry for the identification of 12 tetrahydropalmatine metabolites in *Penicillium janthinellum* and rats [J] Biomed Chromatogr, 2006, 20(1): 921001
- [22] 张怡轩<sup>1</sup> 真菌在中药成分转化中的应用 [J] 菌物研究, 2006, 4(4): 72811
- [23] Lorenz P, Liebeton K, Niehaus F, et al. Screening for novel enzymes for biocatalytic process [J] Curr Opin Biotechnol, 2002, 13(6): 5725771
- [24] 吴炳新, 牛纪江, 孙筱林, 等<sup>1</sup> 中药发酵制药技术 [J] 山东中医杂志, 2001, 20(3): 1791
- [25] 于荣敏<sup>1</sup> 天然药物活性成分的生物合成与生物转化 [J] 中草药, 2006, 37(9): 1281212881
- [26] 马晓驰, 果德安<sup>1</sup> 中药活性成分生物转化的研究思路与方法 [J] 中国天然药物, 2007, 5(3): 16221681
- [27] 吴薛明, 何冰芳<sup>1</sup> 耐有机溶剂极端嗜盐菌及酶类与天然产物的生物转化 [J] 中国天然药物, 2007, 5(4): 24522501
- [28] 徐萌萌, 王建芳, 徐春, 等<sup>1</sup> 微生物转化苷类中药的机理及应用 [J] 世界科学与技术, 2006, 8(2): 242271
- [29] 汤亚杰, 徐小玲, 李艳, 等<sup>1</sup> 中药全成分生物转化 [J] 中国天然药物, 2007, 5(4): 24122441
- [30] 张宾, 张临通<sup>1</sup> 近年中药对 CYP450 酶系影响的研究进展 [J] 中药药理与临床, 2005, 21(6): 922931
- [31] Ma X C, Zheng J, Guo D A Highly selective isomerization and dehydrogenation of three major bufadienolides at 3OH by *Fusarium solani* [J] Enzyme Microb Technol, 2007, 40(3): 1585215911