

光合细菌生物转化技术在中药研究中的应用进展

牛红军¹, 李邦东², 李军³, 李建文³, 杨官娥^{3*}

1. 天津现代职业技术学院, 天津 300350

2. 哈药集团生物工程有限公司, 黑龙江 哈尔滨 150025

3. 山西医科大学药学院, 山西 太原 030001

摘要: 微生物转化技术在中药研究中的应用越来越广泛, 利用光合细菌对中药进行生物转化处理已成为微生物转化领域的研究热点之一。搜集光合细菌生物转化中药相关研究文献, 综述了光合细菌转化中药的药理药效学、药效物质基础和转化机制, 并指出有待进一步研究的问题。

关键词: 光合细菌; 生物转化; 中药; 药效物质基础; 微生物转化

中图分类号: R282.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)13-1966-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.13.026

Application of photosynthetic bacteria biotransformation in research of Chinese materia medica

NIU Hong-jun¹, LI Bang-dong², LI Jun³, LI Jian-wen³, YANG Guan-e³

1. Tianjin Modern Vocational Technology College, Tianjin 300350, China

2. Pharmaceutical Group Bioengineering Co., Ltd., Harbin 150025, China

3. School of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Abstract: Microbial transformation technology has been applied in the study of Chinese materia medica (CMM) widely. Photosynthetic bacteria biotransformation in the research of Chinese medicine pharmaceuticals has become one of the focuses in the field of microbial transformation technology. In this paper, we summarized the pharmacological activity and pharmacodynamic material bases of CMM metabolized by photosynthetic bacteria, in addition, summarized the mechanism of photosynthetic bacteria biotransformation. We also pointed out the problems needed to be studied in the future.

Key words: photosynthetic bacteria; biotransformation; Chinese materia medica; material bases of efficacy; microbial transformation

生物转化又称生物催化, 是利用动物细胞、植物细胞和微生物中的酶对外源性化合物进行改造和结构修饰, 从而获得有价值产物的生理生化反应, 其实质为酶催化反应^[1]。生物转化反应条件温和、反应种类多、催化效率高、环境污染小、专一性强, 并且能够催化发生一些化学催化难以完成的反应, 生物转化技术拥有广阔的应用前景。微生物具有生长周期短、繁殖速度快、适应能力强、酶系发达等特点, 是生物转化技术中常用的生物体^[2]。以中药全成分、部分成分或单体成分为前体物底物, 采用微生物对中药成分进行生物转化是人类获得结构独

特、新颖、高活性、低毒性和低成本药物的重要途径之一^[3-4]。

光合细菌(photosynthetic bacteria, PSB)是一类以光作为能源进行光合作用的菌, 种类繁多, 生长繁殖速度快, 生命力强, 酶系丰富。PSB生物转化中药可获取结构新颖的化合物, 为新药研制提供有价值的先导化合物, 已成为微生物转化领域的研究热点之一^[5]。近年来, 各国学者对PSB在中药转化领域的应用展开了广泛、深入的研究。为推动PSB转化技术在中药领域的进一步应用, 本文就PSB在中药转化领域的研究现状进行综述。

收稿日期: 2014-01-27

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30672621, 81173473); 山西省自然科学基金资助项目(2010011048-2); 山西医科大学青年基金资助项目(02201124, 02201128); 天津现代职业技术学院科研课题(201417)

作者简介: 牛红军(1981—), 男, 硕士, 讲师、工程师, 研究方向生物制药。E-mail: hayaoshengwu@126.com

*通信作者 杨官娥(1967—), 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师。E-mail: yangguane@aliyun.com

1 光合细菌生物转化单味中药

1.1 槲寄生

1.1.1 药理药效学研究 槲寄生是具有补肝肾、强筋骨、祛风湿、安胎等功效的传统中药，研究表明其具有抑制肿瘤细胞生长和诱导肿瘤细胞凋亡作用。槲寄生已在临床用于肿瘤治疗，但槲寄生含有的毒肽等有害物质限制了其应用。利用 PSB 转化槲寄生成分既能降低槲寄生毒性，又能明显提高槲寄生在体内、外的抗肿瘤活性。PSB 转化槲寄生制剂在小鼠体内对 S₁₈₀ 肉瘤、Lewis 肺癌和 H₂₂ 肝癌，在体外对 A2780、BGC-803 和 KB 肿瘤均有明显抑制作用，并且呈剂量-效应关系。动物实验后剥离小鼠瘤组织发现，PSB 转化槲寄生制剂能有效抑制实体瘤浸润，饲喂该制剂荷瘤小鼠的皮下实体瘤不与内皮粘连，而对照组小鼠中实体瘤会不同程度地与内皮发生粘连^[6-7]。

1.1.2 药效物质基础研究 经 PSB 生物转化后，槲寄生提取液中成分的组成和部分成分的量发生了明显变化。侯晓峰等^[8]发现，添加半量常规培养基的槲寄生 75%乙醇提取液经游离球形红细菌细胞转化后，总三萜的量增加 141%；未添加常规培养基的

槲寄生 75%乙醇提取液经固定化球形红细菌细胞转化后，总三萜的量增加 147%。李建文等^[9]发现槲寄生 75%乙醇提取液经球形红细菌、沼泽红假单胞菌转化后，总三萜类化合物的量分别提高 36.0%、14.7%，齐墩果酸量分别提高 880.0%、260.0%。结果表明，PSB 能有效提高槲寄生乙醇提取物中总三萜和齐墩果酸的量。槲寄生提取物经球形红细菌转化后总黄酮类化合物的量会显著增加，75%乙醇提取物中量增加 129%，水提取物中量增加 65%^[10]。

从球形红细菌转化槲寄生培养液正丁醇萃取部位分离得到 8 个化合物，其中的鼠李素-3-*O*-β-*D*-芹糖基-(1→2)-β-*D*-[6''-(3-羟基-3-甲基戊二酸甲酯)]-葡萄糖苷是新化合物，槲皮素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷尚未从槲寄生属植物中分离得到过，它们可能是转化所得新成分。从球形红细菌生物转化槲寄生培养液石油醚萃取部位中分离、鉴定出 4 个化合物，分别为古柯二醇 (erythrodilol)、β-乙酰香树脂醇 (β-amyrin acetate)、β-谷甾醇 (β-sitosterol) 及 β-胡萝卜苷 (daucosterol)，其中古柯二醇尚未从槲寄生中分离得到过，可能为转化生成的新成分，见图 1^[11-12]。

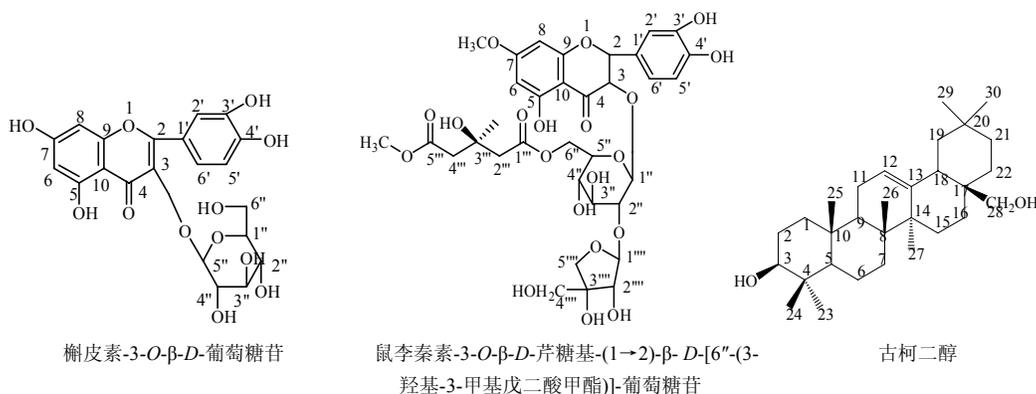


图 1 光合细菌生物转化槲寄生培养液中分离得到的新成分

Fig. 1 New components isolated from mistletoe medium for PSB biotransforming

1.1.3 转化机制研究 采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法 (PAGE) 对沼泽红假单胞菌和球形红细菌生物转化槲寄生培养液中菌体进行研究，结果表明，PSB 生物转化槲寄生过程中，2 种 PSB 的蛋白质、酯酶同工酶和过氧化物酶同工酶均发生改变，有新的蛋白质、酯酶和过氧化物酶生成，超氧化物歧化酶未发生明显改变。由此推断，槲寄生成分对 PSB 中酯酶和过氧化物酶等有诱导或抑制作用，这些同工酶可能参与了生物转化槲寄生的反应，PSB 中诱导酶与槲寄生组分的变化存在一定关系^[13]。

1.2 斑蝥

斑蝥为黄黑小斑蝥 *Mylabris cichorii* Linnaeus 或南方大斑蝥 *Mylabris phalerata* Pallas 的干燥体，其性味辛热，有大毒。现代医学研究发现，斑蝥中斑蝥素对多种肿瘤具有独特疗效，但是斑蝥素毒性强烈，限制了其临床应用^[14]。用 PSB 菌液发酵斑蝥，制得斑蝥光合菌代谢液，测得该代谢液中斑蝥素量较经光合菌代谢前减少 23.20%，PSB 对斑蝥素的代谢作用符合一级动力学方程 $Y = -0.1861X + 2.2575$ 。MTT 实验表明，斑蝥的 PSB 代谢液能抑制多种肿

瘤细胞生长, 虽然代谢液体外抑制肿瘤作用弱于未代谢液, 但是斑蝥 PSB 代谢液的毒性得到明显降低, 提供了临床应用价值^[15]。

2 光合细菌生物转化复方制剂

2.1 复方丹参制剂

2.1.1 药理药效学研究 复方丹参制剂为丹参等 5 味中药的混合制剂, 研究表明, 球形红细菌转化复方丹参制剂具有调血脂和抗氧化功能, 并且活性比丹参提取液和球形红细菌培养液均高^[16]。球形红细菌转化复方丹参制剂能显著降低高脂血症大鼠低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、血清总胆固醇和丙二醛水平, 降低不同切变率下血浆黏度、全血黏度和红细胞压积; 显著提高高脂血症大鼠的谷胱甘肽过氧化物酶活力、超氧化物歧化酶活力和高密度脂蛋白胆固醇水平。

2.1.2 药效物质基础研究 秦娟等^[17]测定了经过 PSB 转化后复方丹参制剂中总蒽醌、总三萜和辅酶 Q₁₀ 的量。实验中采用紫外可见分光光度法测得该复方制剂中游离蒽醌量为 5.77 μg/mL, 结合蒽醌量为 5.70 μg/mL, 总三萜量为 9.45 μg/mL。而 PSB 转化后复方丹参制剂中辅酶 Q₁₀ 的量为 17.29 μg/mL, 较转化前量低, 辅酶 Q₁₀ 量变化可能与 PSB 参与转化药材的成分有关。

2.1.3 转化机制研究 丹参对 PSB 生长有促进作用, 并影响 PSB 体内的酶; 同时, PSB 体内的酶参与了生物转化丹参^[18]。采用 PAGE 技术分析经 PSB 转化后的各种丹参转化液中的菌体, 发现转化后球形红细菌的蛋白质、酯酶、细胞色素氧化酶、超氧化物歧化酶、过氧化物酶谱带的位置、谱带的颜色、谱带的数目及分布均发生了较大改变。研究表明, 丹参能诱导球形红细菌生成新的蛋白质及酶, 亦可抑制某些蛋白质和酶合成, 这些酶可能参与了生物转化丹参的化学组分。

2.2 六味地黄汤

2.2.1 药理药效学研究 六味地黄汤由熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、泽泻和茯苓 6 味中药按比例配伍组成, 六味地黄汤生物制剂是六味地黄汤经 PSB 发酵代谢处理后的制剂, 有调节免疫和抗衰老等功效, 并具有耐寒、耐缺氧、抗疲劳等作用^[19]。陈艳芬等^[20]发现六味地黄汤生物制剂能明显提高免疫力低下小鼠的吞噬指数和脾指数, 增强迟发型变态反应。胡旭光等^[21]和王德秀等^[22]观察了六味地黄汤生物制剂对肾虚小鼠模型的影响, 发现该制

剂能显著调节小鼠 T 淋巴细胞亚群的比例, 使 T 淋巴细胞亚群的 CD4/CD8 比值升高, 该制剂对肾虚模型小鼠 HPA 轴也有明显的调节作用。六味地黄汤生物制剂对机体的细胞免疫功能调节作用优于六味地黄汤。

六味地黄汤生物制剂对衰老小鼠的保护作用可能与其能显著提高脑组织中超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的活性, 降低氧化产物丙二醛的水平, 促进脑海马区神经元 Bcl-2 mRNA 表达, 抑制 Bax mRNA 表达, 保护脾淋巴细胞有关^[23-25]。六味地黄生物制剂能延缓果蝇衰老, 提高果蝇生命活力, 喂饲不同质量分数 (0.1%、0.2%) 六味地黄生物制剂的残疾果蝇的寿命较喂饲普通培养基的残疾果蝇的寿命长 10.3%~44.8%, 该活性可能与其能提高果蝇体内一些抗氧化酶活性有关^[26-27]。

2.2.2 药效物质基础研究 六味地黄汤经 PSB 发酵后, 大部分成分发生变化^[28]。HPLC 分析表明, 六味地黄生物制剂中山药、泽泻、茯苓的药材色谱峰面积减小, 梓醇、没食子酸、马钱素、芍药苷、熊果酸等组分未检测到。六味地黄生物制剂中较大面积的紫外检测色谱峰数减少, 六味地黄汤中面积大于 2% 的色谱峰多达 15 个, 而六味地黄生物制剂中仅有 10 个。HPLC-MS 实验表明, 经 PSB 发酵后, 六味地黄汤中原成分能保留下来的不多, 且有很多相对分子质量更小的新物质出现, 可能是难以在体内吸收的较大分子已被降解为易被人体吸收的小分子, 这可能是疗效得到提高的原因之一。多糖是六味地黄生物制剂发挥抗衰老、延长果蝇寿命等活性的主要物质之一; 六味地黄生物制剂正丁醇提取物能提高谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性和总抗氧化能力, 降低 MDA 水平, 延长果蝇寿命, 增加果蝇子代成虫数量^[29]。

2.3 康强硒胶囊

康强硒胶囊是在天花粉、人参和龟板等十几味中药提取液中添加亚硒酸钠和培养基后, 经 PSB 发酵, 喷雾干燥制成的胶囊剂。康强硒胶囊具有保护细胞膜免受伤害, 清除自由基, 增强机体免疫力, 抑制肿瘤生长, 增强化疗效果, 以及辅助降糖和稳定血糖等功效^[30]。

康强硒胶囊对小鼠体内 S₁₈₀ 肉瘤的抑瘤率达 34.5%, 对 Heps 肝癌抑瘤率达 42.0%; 与环磷酰胺合用时表现出显著的化疗增效作用; 康强硒胶囊能有效保护小鼠免受放疗损伤, 服用康强硒胶囊后受

到辐射小鼠的生存率达 83.3%，而对照组小鼠照射后生存率仅为 33.3%。另外，该胶囊与抗癌化疗药物合用，能明显提高病人的免疫功能，提高淋转和 NK 细胞活性，提高血硒浓度，减轻肿瘤化疗过程中的造血抑制，改善病人食欲及精神状况^[31]。

2.4 其他

经 PSB 生物转化的复方决明子口服液（决明子、山楂等 5 味中药）具有抗氧化、提高免疫力、调血脂作用^[32]。安泰 369 口服液是利用 PSB 作为母液发酵制成的微生态保健饮品，含丰富的营养成分，有保健和增重功能。毒理试验表明，该产品作为保健饮品用于人体是安全的^[33]。

3 光合细菌生物转化中药单体成分

由于中药成分复杂，微生物生物转化中药研究处于初级阶段和新药审批要求苛刻等原因，中药全成分和部分成分生物转化制剂短期内尚难以药品的形式上市。因此，在中药全成分和部分成分生物转化研究的基础上开展中药单体成分生物转化研究将会促进生物转化技术在医药生产领域的应用。已有学者开展了 PSB 生物转化中药单体成分的研究。 β -香树脂醇乙酸酯 (β -amyrin acetate) 是一种三萜类物质，常见于大蓟、地梢瓜、茯苓和香加皮等药用植物中。Yang 等^[34]在研究 PSB 生物转化槲寄生时发现，经球形红细菌转化后的槲寄生提取液中 β -香树脂醇乙酸酯的量明显地降低，于是进一步开展了球形红细菌生物转化 β -香树脂醇乙酸酯的研究。将从槲寄生中分离纯化得到的 β -香树脂醇乙酸酯添加到培养液中，加入球形红细菌进行生物转化。经 15 d 转化后， β -香树脂醇乙酸酯的质量浓度由最初的 100 mg/L 降低至约 30 mg/L，同时，培养液中出现了 3 种新物质：3 β -齐墩果-12-烯-3, 23-二醇 (3 β -olean-12-ene-3, 23-diol)、古柯二醇 (erythrodiol) 和 β -香树脂醇 (β -amyrin)。以上 3 种新物质为球形红细菌生物转化 β -香树脂醇乙酸酯的产物，据推断，脱乙酰酶、23-羟化酶和 28-羟化酶参与了生物转化反应。MTT 实验显示，古柯二醇对 HO-8910、SMMC 7721、T24、SHG 肿瘤细胞系的细胞毒活性，以及 3 β -齐墩果-12-烯-3, 23-二醇对 HO-8910、HepG2、SHG 肿瘤细胞系的细胞毒活性均比 β -香树脂醇乙酸酯的活性强。研究表明，球形红细菌能将 β -香树脂醇乙酸酯生物转化成活性更强的产物，值得深入研究。

4 结语

PSB 与中药有协同作用，中药可促进 PSB 生

长^[35]，PSB 能改变中药组分，发挥减毒增效作用，PSB 生物转化中药技术在医药保健领域已得到一定程度的应用^[36]。但是，由于 PSB 酶系丰富、PSB 转化中药效率不高、中药成分复杂多样等原因，PSB 转化技术在中药领域的应用大多停留在药效学和初级的转化机制研究阶段，尚未应用于药品的大规模生产。

广泛开展 PSB 生物转化中药研究，在 PSB 生物转化中药中筛选高活性物质，并找到活性物质的前体底物，可指导开展 PSB 针对该中药部分成分或单体成分的转化研究。选育或构建高产菌株，以及开展 PSB 转化中药部分成分或单体成分研究是将 PSB 生物转化中药技术应用于医药生产，获取有临床价值创新药的必由之路。深入研究 PSB 生物转化中药机制，寻找中药组分的转化途径，找到参与生物转化反应的酶，尤其是找到限速酶基因，将为今后获取高产的基因工程菌打下坚实的基础。对 PSB 转化中药制剂的药理药效学活性、药效物质基础和转化机制深入研究，将有助于推动 PSB 生物转化技术在中药领域的进一步应用。

参考文献

- [1] Loughlin W A. Biotransformations in organic synthesis [J]. *Bioresource Technol*, 2000, 74(1): 49-62.
- [2] Bastos D Z L, Pimentel I C, De Jesus D A, et al. Biotransformation of betulinic and betulonic acids by fungi [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68: 834-839.
- [3] Smanski M J, Peterson R M, Huang S X, et al. Bacterial diterpene synthases: new opportunities for mechanistic enzymology and engineered biosynthesis [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2012, 16(1/2): 132-141.
- [4] 牛红军, 王 芑, 杨官娥. 微生物转化技术在中药研究中的应用 [J]. *中国实验方剂学*, 2013, 19(18): 346-349.
- [5] Choi H P, Hong J W, Rhee K H, et al. Cloning, expression, and characterization of 5-aminolevulinic acid synthase from *Rhodospseudomonas palustris* KUGB306 [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2004, 236: 175-181.
- [6] Yang G E, Chen B N, Zhang Z M, et al. Cytotoxic activities of extracts and compounds from *Viscum coloratum* and its transformation products by *Rhodobacter sphaeroides* [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2009, 152: 353-365.
- [7] 杨官娥, 张肇铭. 光合细菌转化槲寄生制剂抗肿瘤活性初步研究 [J]. *微生物学通报*, 2006, 33(2): 40-43.
- [8] 侯晓峰, 郑庆红, 漆小梅, 等. 球形红细菌生物转化槲寄生中总三萜类化合物的测定 [J]. *中国医药导报*,

- 2011, 8(35): 29-31.
- [9] 李建文, 张忠鹏, 牛红军, 等. 槲寄生与光合细菌转化槲寄生培养液中总三萜类化合物与齐墩果酸的含量测定 [J]. 中国药房, 2011, 25(22): 1385-1387.
- [10] 郑庆红, 张忠鹏, 耿子颖, 等. 球形红细菌生物转化槲寄生中总黄酮类化合物的测定 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(8): 981-983.
- [11] Li R J, Yang G E, Bai H J, *et al.* A new flavonoid glycoside from mistletoe transformed *Rhodobacter sphaeroides* [J]. *Chem Nat Compd*, 2012, 48(5): 761-764.
- [12] 李利华, 张 婧, 许艳丽, 等. 球形红细菌生物转化槲寄生培养液石油醚萃取部位化学成分的研究 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(8): 713-716.
- [13] 牛红军, 李建文, 张 栋, 等. 两种光合细菌生物转化槲寄生培养液菌体中几种同工酶的变化 [J]. 微生物学通报, 2011, 38(7): 1043-1050.
- [14] 王 正. 光合细菌生物代谢斑蝥的制备工艺研究及动力学初析 [D]. 广州: 广东药学院, 2009.
- [15] 安中原. 光合细菌生物代谢斑蝥抗癌组分的药效初步研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2009.
- [16] 秦 娟, 杨 飞, 赵建滨, 等. 简化混合光合细菌转化复方丹参制剂处方 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 184-186.
- [17] 秦 娟. 光合细菌成分的研究及光合细菌制剂降血脂药效学初步筛选 [D]. 太原: 山西医科大学, 2009.
- [18] 张守元, 薛强强, 许宁宁, 等. 丹参提取液对球形红细菌菌体蛋白及几种酶的影响 [J]. 应用与环境生物学报, 2012, 18(4): 623-629.
- [19] 宋 涛, 吴亚军, 赵 越. 减压干燥和冷冻干燥对六味地黄生物制剂中丹皮酚和没食子酸含量的影响 [J]. 中成药, 2009, 31(12): 1948-1950.
- [20] 陈艳芬, 臧建伟, 唐春萍, 等. 六味地黄汤生物制剂对氢化可的松模型的药理作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1035-1036.
- [21] 胡旭光, 臧建伟, 唐春萍, 等. 六味地黄汤生物制剂对肾阴虚小鼠脾 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(5): 1033-1034.
- [22] 王德秀, 胡旭光, 臧建伟, 等. 六味地黄汤生物制剂对肾阴虚小鼠 HPA 轴的调节作用研究 [J]. 陕西中医, 2008, 9(3): 374-375.
- [23] 臧建伟, 胡旭光, 唐春萍, 等. 六味地黄汤生物制剂的抗衰老作用 [J]. 中草药, 2007, 38(1): 99-100.
- [24] 丘 婷, 李天河, 吴 思, 等. 六味地黄生物制剂对衰老模型小鼠脑海马区神经元 Bcl-2 和 Bax mRNA 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 196-199.
- [25] 李天河, 丘 婷, 杨 霞, 等. 六味地黄生物制剂对衰老小鼠脾淋巴细胞 DNA 损伤的保护作用 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(6): 1-3.
- [26] 朱 颖, 夏少秋, 吴亚军, 等. 六味地黄生物制剂对果蝇寿命和繁殖力的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2473-2474.
- [27] 朱 颖, 夏少秋, 吴亚军, 等. 六味地黄生物制剂抗衰老活性部位的筛选研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(10): 1997-1999.
- [28] 曾常青, 曾 宇, 黄应起. 经光合细菌作用的六味地黄汤成分变化的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(8): 598-600.
- [29] 陈 朋, 吴 思, 李天河. 六味地黄生物制剂多糖对果蝇寿命及繁殖力的影响 [J]. 广东药学院学报, 2012, 28(4): 427-429.
- [30] 刘桂敏, 赵秀梅, 张肖洪. HPLC 法测定康强胶囊中人参皂苷 Rg₁ 的含量 [J]. 中草药, 2001, 32(9): 800-801.
- [31] 史国富, 张肖洪. 光合细菌与中药制药结合 (康强胶囊) 的应用研究 [J]. 山西中医学院学报, 2003, 4(3): 15-16.
- [32] 秦 娟, 李利华, 杨官娥. 光合细菌转化复方决明子口服液液中蒽醌类成分的含量测定 [J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(3): 254-256.
- [33] 贾继峰, 陈俊文, 席小平, 等. 安泰 369 光合液的毒性实验 [J]. 卫生毒理学杂志, 1999, 13(2): 129.
- [34] Yang G E, Zhang Z M, Bai H J, *et al.* Biotransformation of β -amyrin acetate by *Rhodobacter sphaeroides* [J]. *J Biosci Bioeng*, 2008, 105(5): 558-561.
- [35] 张 辉, 李建文, 宋艳红, 等. 丹参提取液对球形红细菌生长的影响 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 171-174.
- [36] 牛红军. 光合细菌生物转化槲寄生转化机理及其抗肿瘤作用物质基础初步研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2010.