

真菌转化中药活性成分研究进展

张志龙, 郜玉钢*, 臧 埔, 赵 岩, 何忠梅, 祝洪艳

吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

摘 要: 中药活性成分是其发挥药效的物质基础, 是实现中药现代化的关键。如何提高中药活性成分含量, 已成为研究的热点, 微生物转化是其关键技术之一。实践证明, 菌株不同, 中药种类不同, 转化效果不同。因此, 就真菌转化萜类、生物碱类、苯丙素类、醌类、甾体类、有机酸类等中药活性成分研究进展进行综述。

关键词: 中药; 真菌; 微生物转化; 萜类; 生物碱类; 苯丙素类; 醌类; 甾体类; 有机酸类

中图分类号: R284; R282.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)11-2736-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.034

Research progress on active components of fungi transforming Chinese materia medica

ZHANG Zhi-long, GAO Yu-gang, ZANG Pu, ZHAO Yan, HE Zhong-mei, ZHU Hong-yan

College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: Active components of Chinese materia medica (CMM) are the material basis of its efficacy and the keys to realize modernization of CMM. How to improve the content of active ingredients of CMM has become a research hotspot, and microbial transformation is one of its key technologies. The practice has proved that the strains are different, the types of CMM are different, and the transformation effects are different. Therefore, the research on fungal transformation of CMM active ingredients such as terpenes, alkaloids, phenylpropanoids, quinones, steroids, organic acids, etc. is reviewed in this study.

Key words: Chinese materia medica; fungi; microbial transformation; terpenes; alkaloids; phenylpropanoids; quinones; steroids; organic acids

微生物转化研究始于 20 世纪, 通过不同微生物细胞群及其代谢产生的多种活性胞内(外)酶和外源底物共培养, 获得有价值的产物^[1]。因微生物转化法菌株培养简单、繁殖力强、酶系种类丰富、成本低, 目前主要用于中药成分的转化, 转化途径是中药→外源底物→菌群细胞(或代谢酶)→产物, 通过羟基化、脱氢、糖基化、选择性水解糖基残基对结构进行修饰^[2-3], 使产物含量高、活性强、结构新颖、毒性小, 是获得中药成分的重要方法之一。近年来, 科研人员通过构建微生物转化体系, 对中药活性成分转化进行大量研究, 本文对真菌转化萜类、生物碱类、苯丙素类、醌类、甾体类、有机酸类 6 种中药活性成分的研究进展进行综述, 为中药活性成分的深入研究和开发利用提供依据和参考。

1 真菌转化萜类成分

中药含多种活性成分, 是防病治病的重要利器, 其中, 萜类成分广泛存在动、植物中, 是由异戊二烯或异戊烷连接的一类天然化合物。由表 1 可知, 真菌微生物对萜类皂苷、内酯类成分转化率高、专一性强, 转化产物抗肿瘤、抑菌效果显著, 同时, 真菌转化可提高药材中微量活性成分的含量, 如稀有人参皂苷 Rg₃、CK 等。

2 真菌转化生物碱类成分

生物碱是一类含氮有机化合物, 主要存在于植物中, 有多种药理作用, 如小檗碱具有抗菌、抗炎作用, 喜树碱具有抗肿瘤等, 但直接从植物中提取生物碱产量低、浪费资源。研究证实, 真菌(青霉、曲霉、内生真菌等)转化生物碱能力强, 陈磊等^[12]利用小克银

收稿日期: 2019-02-01

基金项目: 吉林省科技发展战略项目(20170204017YY); 吉林省科技发展战略项目(20190301079NY); 国家重点研发计划项目(2016YFC0500300)

作者简介: 张志龙(1993—), 男, 汉族, 硕士, 研究方向为药理学。Tel: 15943153846 E-mail: zhilong113715@163.com

*通信作者 郜玉钢(1969—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为生药学。Tel: 13504467539 E-mail: gaoyugang_2006@163.com

表 1 真菌转化萜类成分的研究

Table 1 Studies on transformation of terpenoids by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
筒青霉 <i>Penicillium simplicissimum</i> GS33	红参	人参皂苷 Rg ₃ 、CK、F ₂ 、Rh ₁ 、F ₁	GS33 真菌将红参中人参皂苷 Rb ₁ 、Rc 和 Rd→Rg ₃ 、CK; Rb ₂ →F ₂ ; Rg ₁ →Rh ₁ 、F ₁ ; 获得高产量抗肿瘤活性稀有皂苷 Rg ₃ 等	4
华根霉 <i>Rhizopus chinensis</i> CICC3043	20(R)-人参二醇 (1)	oxo-15a-hydroxy-20(R)-panaxadiol (2)、24-oxo-7b, 16b-dihydroxy-20(R)-panaxadiol (3)、24-oxo-7b-hydroxy-20(R)-panaxadiol (4)、24b,29-dihydroxy-20(R)-panaxadiol (5)、15a,24b-dihydroxy-20(R)-panaxadiol (6)、15b,24b-dihydroxy-20(R)-panaxadiol (7)、15a,24a-dihydroxy-20(R)-panaxadiol (8)	CICC3043 对 1 转化效果好、可使 C-24 位羟基化、脱氢, 化学法难实现; 抗肿瘤作用强, 1、2、6 对肝癌细胞抑制率为 40%, 1、2、7 对结肠癌细胞抑制率为 30%; 转化途径有待研究	5
伞枝梨头霉 <i>Absidiacorymbifera</i>	原人参二醇	7β-羟基-20(S)-人参三醇、7-氧-20(S)-人参三醇	该菌通过水解原人参二醇糖苷键得到 2 种人参三醇类新化合物, 抑菌作用强; 转化过程中皂苷对菌体生长有抑制作用	6
短刺小克银汉霉 <i>Cunninghamella blakesleeana</i> AS3.910	芍药苷	芍药苷、芍药内酯苷	建立高效微生物转化体系, 芍药苷产率从 11.39% 提高到 43.00%; 但芍药内酯苷产率仅 9.29%, 需对转化关键酶做进一步研究	7
短刺小克银汉霉 AS3.2004	脱氧穿心莲内酯	O-17,19-二羟基-7,13-E-半日花二烯-15,16-内酯、3-O-19-羟基-1,3-E-半日花二烯-15,16-内酯、3-O-1β-羟基-14-去氧穿心莲酯、3-O-2β-羟基-14-去氧穿心莲酯	AS 3.2004 转化得 4 种新产物, 条件温和、后处理简单, 提高二萜类转化产物抗癌、抗炎活性; 转化途径需进一步探究	8
食用真菌 <i>Coprinus comatus</i>	银杏内酯	银杏内酯 B	该菌转化率近 90%, 产物对血管疾病有特效, 是血小板活化因子最强拮抗剂, 用药安全性高; 对糖酵解 (EMP)、磷酸戊糖 (HMP)、三羧酸循环 (TCA) 途径研究较弱, 工业化生产不成熟	9
哈茨木霉 <i>Trichoderma harzianum</i> CGMCC 2979	栀子苷	京尼平	β-葡萄糖苷酶是获得京尼平关键酶, 50 °C、pH 4.0~5.0 有最佳活性, 发酵 48 h 后转化率 97.8%, 京尼平治疗肝硬化效果好; 但自然界含量少, 价格贵, 微生物转化是很好的解决办法之一	10
黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	青蒿素	3β-羟基-4,12-环氧-1-脱氧青蒿素 (9)、青蒿素 G (10)、3,13-环氧青蒿素 (11)、4α-羟基-1-脱氧青蒿素 (12)	该菌转化后获得 4 种产物, 9、11 首次发现, 结构修饰仅在双氢青蒿素的羟基上取代, 微生物转化法可对其他 C 位结构修饰, 为提高药物抗疟活性提供新途径	11

汉霉通过羟基化修饰转化合成活性高的青藤碱衍生物。也有研究发现, 真菌转化可使生物碱的毒性降低、药效增强, 如毒性大的乌头碱、马钱子碱等, 这可能与真菌释放的多种活性酶有重要关系, 见表 2。

3 真菌转化苯丙素类成分

苯丙素由苯环和 3 个直链碳 (C₆-C₃ 基团) 连接构成, 如黄酮类、香豆素类化合物广泛存在于豆 (蓼) 科植物中, 抗癌、抗氧化作用强。其中, 白藜芦醇是从虎杖中获取的黄酮类化合物之一, 但在其

干燥根茎中的含量极低, 仅为 0.1%~0.2%, 其化学法合成耗时长、安全性低、污染环境, 酶法制备成本高, 限制其应用, 后续研究发现真菌转化技术是解决该问题的有效方法^[20]。

研究表明融粘帚霉真菌转化力强, 能大幅度提高产物 3'-羟基葛根素含量及在水中的溶解性^[21], 酶系统种类丰富约 3 000 余种, 能产生果胶酶、纤维素酶、葡萄糖苷酶^[22]等, 被公认为理想的生物转化载体, 见表 3。

表 2 真菌转化生物碱类成分的研究

Table 2 Studies on transformation of alkaloids by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
内生真菌 <i>Coelomycetes</i> AFKR-3	小檗碱	小檗碱 7- <i>N</i> -氧化物	AFKR-3 转化产物专一性强, 与小檗碱有相同的抗菌活性; 分离菌株困难, 易使菌株不纯而影响转化率	13
罗杰斯无性穗霉 <i>Clonostachys</i> <i>rogersoniana</i>	卟啉生物碱	4 <i>R</i> -羟基卟啉生物碱	产物抗肿瘤效果好, 水溶性强, 为研发水溶性乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂提供新途径, 液体发酵耗时短 (7 d), 转化率高; 固态发酵周期长 (30 d), 菌丝体易老化	14
短刺小克银汉霉 AS3.0970	马钱子碱硫酸盐、番木鳖碱硝酸盐	马钱子碱、番木鳖碱 (平均转化率为 77.75% 和 77.10%)	通过对转化工艺优化, 底物转化率 3 d 比 5 d 的各提高 15%、17%, 该法减毒增效作用强	15
青霉属 <i>Penicillium</i> sp. F1105	喜树碱	10-羟基喜树碱	产物毒性更小, 肿瘤抑制效果强, 克服了以往合成时间长、成本高的缺点; 产率低仅 7.37%, 有胃肠毒性	16
短刺小克银汉霉 AS3.0970	苦参碱	羟基苦参碱、13,14-二羟基苦参碱、羟基苦参碱、13-羧基苦参碱、12-羧基苦参碱	转化得到 3 种新产物及 2 种已知苦参碱衍生物, 细胞毒活性测试表明有抗肿瘤活性 ($IC_{50} = 4.6 \sim 25.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 该法为苦参碱抗肿瘤新药研发提供技术支持	17
青霉 <i>Penicillium</i> <i>janthinellum</i> AS3.510	吴茱萸碱	10-羟基吴茱萸碱、11-羟基吴茱萸碱	通过该法得到 2 种新产物, 细胞毒活性均增强, 证明了微生物与小鼠有相似的代谢途径, 可作为药物代谢模型为哺乳动物药物代谢研究提供新思路	18
黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	附子粉 (乌头碱)	双酯型生物碱、苯甲酰乌头原碱	该菌转化效果比细菌好, 双酯型生物碱含量高, 苯甲酰乌头原碱产量大、毒性更小, 为附子减毒增效炮制研究提供有利依据	19

表 3 真菌转化苯丙素类成分的研究

Table 3 Studies on transformation of phenylpropanoids by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
昆虫病原真菌 <i>Isaria fumosorosea</i> KCH J2	6-甲基黄酮	6-甲基黄酮 8- <i>O</i> - β - <i>D</i> -(4''- <i>O</i> -甲基)-吡喃葡萄糖苷、6-甲基黄酮 4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -(4''- <i>O</i> -甲基)-吡喃葡萄糖苷	KCH J2 放大生物转化培养利于底物发生糖基化反应, 产物水溶性增强, 为黄酮类物质商业化生产提供可行方法	23
灵芝 <i>Ganoderma lucidum</i>	大豆异黄酮	大豆苷元、染料木素	该食用真菌转化率高 (96.63% 和 87.82%); 抗癌活性好, 可上调 Bax、Caspase-3、Caspase-8、Cyto-c 和 p53, 下调生存素 (survivin)、核转录因子- κ B (NF- κ B)	24
哈茨木霉	葛根素	3'-羟基葛根素	最佳转化条件下转化率 $0.6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$; 溶解性和去自由基能力各提高 1.3 倍、20 倍, 是制备 3'-羟基葛根素有效途径之一	25
海洋毛霉属菌 <i>Mucor</i> sp. MNP801	6,7-二甲氧基香豆素	2-乙酰-4-乙酰氨基-2-基-5-硝基苯	首次成功用海洋真菌转化天然香豆素获得新产物, 较陆生真菌活性强, 次级代谢物丰富, 抗氧化效果好; 但对海洋真菌的转化机制有待考察	26
黑曲霉菌株 AN-2436	虎杖粗体液	白藜芦醇	最优转化条件下 36 h 获得高纯度白藜芦醇 (转化率 95%), 此法简单、省时、高效, 该菌产酶活力强; 但白藜芦醇水溶性差限制其放大生产	27

4 真菌转化醌类成分

醌类化合物广泛存在于蓼科等植物中,有调血脂、缓泻、利尿、抗肿瘤、保肝等功效,其中大黄、芦荟中蒽醌含量不超过 0.5%,化学合成率低,利用疣状毛癣菌、白腐蜜环菌、蓝色犁头霉

等真菌通过糖苷化、羟基化可有效提高醌类成分含量,使结合型蒽醌向游离型蒽醌高效转化,产物活性强、毒性低^[28-29]。目前,药学工作者研究重点在蒽(萘)醌类化合物,其他醌类物质研究相对较少,见表 4。

表 4 真菌转化醌类成分的研究

Table 4 Studies on transformation of quinines by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
木霉菌 <i>Trichoderma</i> sp.、棒束孢菌 <i>Isaria</i> sp.、葡萄孢菌 <i>Botrytis cinerea</i> 、燕麦镰孢菌 <i>Fusarium avenaceum</i> 、尖抱镰刀菌 <i>Fusarium oxysporum</i> 、玉米小斑病菌 <i>Helminthosporium maydis</i> 、疣状毛癣菌 <i>Trichophyton verrucosum</i> 、岛青霉菌 <i>Penicillium islandicum</i> 、稻瘟病菌 <i>Tyricularia grisea</i>	大黄	游离蒽醌类成分	疣状毛癣菌转化产物抗菌活性最高,使游离蒽醌和大黄酚含量各增加 3、5 倍,大黄素含量也显著提高,可实现蒽醌类化合物的富集;固体发酵指控标准不完善,不能确定发酵终点	30
黑曲霉	芦荟苷	芦荟大黄素	43 ℃ 反应 4 h,产生高活性重组葡萄糖苷酶 (50 U·mL ⁻¹),有效水解 C-C 糖苷键转化率 92.18%,为工业化生物法制备芦荟大黄素奠定基础	31
白腐真菌蜜环菌属 F022	蒽醌	二氨基蒽醌苯甲酸、2-羟基-3-萘甲酸香豆素	F022 培养条件温和、存活力强、可修复生物多环芳烃;底物毒副作用强,影响产物得率	32
蓝色犁头霉 <i>Absidia coerulea</i>	大黄酚、大黄素、大黄素甲醚、芦荟大黄素	大黄酚 8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素 8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素 6-O-β-D-葡萄糖苷、芦荟大黄素 1-O-β-D-葡萄糖苷	4 种转化产物抑菌、抗炎、抗肿瘤效果显著,产率为 10%、6%、14%和 8%;泻下作用强对胃肠黏膜刺激大	33
短刺小克银汉霉 AS	β-拉帕醌(蒽醌)	羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-甲基酚 [1,2-b]-吡喃-5-O-β-D-糖苷、5-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-甲基酚 [1,2-b]-吡喃-6-O-β-D-糖苷	该菌转化获得 2 种新糖基化衍生物,抗肿瘤效果好、细胞毒性明显降低,现已用于 I 期、II 期临床试验;抗乳腺癌细胞活性不如原底物	34

5 真菌转化甾体类成分

甾体类化合物广泛存在于动、植物中,含有环戊烷骈多氢菲的甾体母核,生理活性强,包括抗炎、抗过敏等。化学合成法价格昂贵、效率低、化学试剂毒性大、母核对其敏感易被破坏,微生物转化法可解决这一难题,转化过程中保持母核结构完整,有效转化甾体类底物,在甾体结构不同位点引入羟基而化学法无法完成^[35],且毒害作用小、产率高、成本低、绿色环保,见表 5。

6 真菌转化有机酸类成分

有机酸类化合物作为中药有效成分可作用于中

枢神经,有抗菌、升高白细胞等作用。化学合成法合成的活性异构体含量低,易产生其他异构混合物,难分离、工艺繁琐,微生物转化法培养灵活,工艺简单,通常只专一合成具有特定生理活性异构体,酶活力持久^[41],见表 6。

7 结语与展望

微生物法转化中药活性成分是中医药领域最具特色的研究之一,相比其他菌种而言,真菌微生物来源广、种类多,易于培养,转化能力强,是理想的生物转化载体之一。本文以中药活性成分为出发点,通过真菌转化,不仅能够原底物基础上获得

表 5 真菌转化甾体类成分的研究

Table 5 Studies on transformation of steroids by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
泡盛曲霉 <i>Aspergillus awamori</i>	薯蓣皂苷	薯蓣皂苷元	转化产率 74.26 mg·g ⁻¹ , 质量分数 96.92%, 废水产生少、无酸碱生成; COD 含量低, 微生物转化是一种环保方法	36
赭曲霉 <i>Aspergillus ochraceus</i> Rn 405	洋地黄毒苷	11 α -羟基洋地黄毒苷元、洋地黄毒苷元	条件优化后底物转化率和 11 α -羟基洋地黄毒苷元的生成率提高 33.1% 和 14.5%, 产物可增强心肌细胞收缩率; 水溶性差、底物浓度高易对菌体造成毒害	37-38
刺盘孢属内生菌株 <i>Colletotrichum</i> sp. MT02、 <i>Phomopsis euphorbiae</i> K12	α -倒捻子素	MT02 菌产物: 17,18-二羟基雄甾烷、环雄甾烷; K12 菌产物: 12,13,20-三羟基雄甾烷、12,13,19-三羟基雄甾烷、20-羟基雄甾烷	获得 5 种新产物, 产物 3 发生骨架重排, 是自然界黄原烯的罕见特征; 对转化途径尚不明确, 需进一步研究	39
链格孢菌 <i>Alternata</i> AS 3.4578	沙蟾毒精、华蟾毒它灵	3-羰基-杀蟾毒精、3-羰基-异沙蟾毒精、异沙蟾毒精、羰基- Δ^4 -华蟾毒它灵、羰基-华蟾毒它灵、12 β -羰基-华蟾毒它灵、去乙酰华蟾毒它灵	AS 3.4578 转化力强, 通过羟基氧化、脱乙酰基反应得新化合物, 细胞毒活性强, 为蟾蜍甾烯类抗肿瘤新药研发提供先导化合物	40

表 6 真菌转化有机酸类成分的研究

Table 6 Studies on transformation of organic acids by fungi

真菌	外源底物	转化产物	特点	文献
禾谷镰刀菌 <i>Fusarium graminearum</i>	迷迭香酸	丹酚酸 B	利用生物转化结合微球树脂色谱建立有效去除产物中小分子杂质方法, 提高丹酚酸 B 产率 (85%), 质量分数达 95% 以上, 为制备丹酚酸 B 提供可行方法	42
球毛壳 <i>C. globosum</i> IFFI 02445	土荆皮乙酸	土荆皮乙酸 18-酰-甘氨酸、土荆皮壬酸 18-酰-L-丙氨酸、土荆皮乙酸 18-酰-L-丙氨酸、土荆皮壬酸、土荆皮己酸、土荆皮乙酸-18-酰-丝氨酸	通过预试验选出转化力强的 IFFI 02445 且成功进行放大转化试验, 得到已知 2 种产物和 4 种新化合物, 为土荆皮乙酸的代谢研究奠定基础; 但抑菌能力差	40
土曲霉 <i>Aspergillus terreus</i> I	甘草酸	甘草次酸 3-O-单- β -D-葡萄糖苷酸	该菌产生 β -D-葡萄糖醛酸糖苷酶耐久性强, 产率可达 51.5%	43
梅林青霉 <i>Penicillium melinii</i> AS 3.4474	熊果酸	3-羰基熊果酸、28-O- β -D-吡喃葡萄糖熊果酸酯、3-O- β -D-吡喃葡萄糖熊果酸酯	利用 AS 3.4474 使熊果酸 C-3 和 C-28 位糖苷化, 选择性强、专一, 产物质量分数高达 90%、88%、92%, 是天然产物实现糖苷化产物制备的关键技术, 但体内吸收差	44
尖孢炭疽菌 <i>Colletotrichum acutatum</i>	阿魏酸	4-乙炔基愈创木酚、香荚兰乙酮、香草醛、乙基愈创木酚	尖孢炭疽菌专属性强、转化率高、污染小, 该法成本低是制备香兰素及天然原料最佳途径	45

更多有价值的新化合物, 还能对中药活性成分大规模生产和定向合成提供新途径。真菌转化中药活性成分促进了中药现代化的广泛应用, 但在转化过程中某些真菌释放的酶极易失活而影响转化含量, 为此如何获得高产菌株并高效产出活性酶是解决该问题的关键, 同时, 转化过程中菌株易污染、产生杂菌, 是转化制备过程中需克服的困难。

微生物转化相比化学法污染小、高效、专一, 能更好解决某些中药成分医用短缺问题, 有效提高中药活性成分含量, 虽比酶法产率低, 但工序简单、成本低、适合规模化生产。由表 1~6 可知, 真菌转化中药活性成分, 多数是陆地上的单一菌种转化中药单体成分, 对海洋真菌转化中药活性成分仍处于探索阶段, 且对于药用或食用的复合真菌通过固体、

液体发酵能否转化多种中药活性成分,提高药效、含量,以及在转化过程中如何保证酶的高活性,将是今后研究的重点,这对我国自主研发新型药物、推进中药现代化进程具有重大意义。

参考文献

- [1] 李学,臧埔,张连学,等.微生物转化法制备人参皂苷 compound K 的研究进展 [J]. 食品科学, 2012, 33(11): 323-327.
- [2] Yue R C, Shan L, Zhao J, *et al.* Biotransformation of Chinese herbs and their ingredients [J]. *World Sci Technol*, 2010, 12(4): 502-510.
- [3] 朱立俏. 中药化学成分的微生物转化研究概述 [J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(1): 79-82.
- [4] Yu F, Zhen H Y, Lun P W, *et al.* Fermentation of Ginseng extracts by *Penicillium simplicissimum* GS33 and anti-ovarian cancer activity of fermented products [J]. *World J Microb Biot*, 2014, 30(3): 1019-1025.
- [5] Lin X H, Cao M N, He W N, *et al.* Biotransformation of 20(R)-panaxadiol by the fungus *Rhizopus chinensis* [J]. *Phytochemistry*, 2014, 105: 129-134.
- [6] Guang T C, Min Y, Shao J N, *et al.* Microbial transformation of 20(S)-protopanaxadiol by *Absidia corymbifera*. Cytotoxic activity of the metabolites against human prostate cancer cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84(9): 6-10.
- [7] 施敏,马晓彤,曹学丽,等.基于短刺小克银汉霉的芍药苷转化芍药内酯苷研究 [J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(2): 178-184.
- [8] Sa D, Bao J Z, Chang Y W, *et al.* Microbial transformation of deoxyandrographolide and their inhibitory activity on LPS-induced NO production in RAW 264.7 macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(4): 1615-1618.
- [9] Ding H X, Zhang Z C, Cao S N, *et al.* Transformation of multi-component ginkgolide into ginkgolide B by *Coprinus comatus* [J]. *Bmc Biotechnol*, 2015, 15: 17.
- [10] Yue S D, Le P L, Yong M B, *et al.* Biotransformation of geniposide in *Gardenia jasminoides* to genipin by *Trichoderma harzianum* CGMCC 2979 [J]. *Chin J Catal*, 2014, 35(9): 1534-1546.
- [11] Yu L Z, Hua L, Yun S W, *et al.* Biotransformation of artemisinin by *Aspergillus niger* [J]. *Appl Microbiol Biot*, 2015, 99(8): 3443-3446.
- [12] 陈磊,刘怡,卢建秋,等.微生物转化合成羟基化青藤碱及其条件优化 [J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(10): 702-704.
- [13] Andria A, Dewi W, Praptiwi, *et al.* Biotransformation of Protoberberine alkaloids by the endophytic fungus *Coelomycetes* AFKR-3 isolated from yellow moonseed plant (*Archangelisia flava* (L.) Merr.) [J]. *Procedia Chem*, 2014, 13: 38-43.
- [14] Le C, Jian W D, Li X Z, *et al.* An improved water-soluble/stereospecific biotransformation of aporphine alkaloids in *Stephania epigaea* to 4R-hydroxyaporphine alkaloids by *Clonostachys rogersoniana* [J]. *Process Biochem*, 2016, 51(8): 933-940.
- [15] 潘自皓,金苗,潘扬.短刺小克银汉霉对马钱子生物碱盐转化工艺的研究 [J]. 中草药, 2013, 44(23): 3309-3315.
- [16] 王磊,龙秀锋,肖青,等.一株10-羟基喜树碱转化内生菌的筛选及鉴定 [J]. 生物技术, 2014, 24(1): 80-85.
- [17] 孙莉,钱生勇,冒小平,等.苦参碱衍生物的生物转化制备及其抗肿瘤活性研究 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(1): 24-26.
- [18] Li L, Rong X L, Min Y, *et al.* Microbial metabolism of evodiamine by *Penicillium janthinellum* and its application for metabolite identification in rat urine [J]. *Enzyme Microb Tech*, 2006, 39(4): 561-567.
- [19] 吴丽. 基于生物转化技术进行附子减毒增效的研究 [D]. 成都: 西华大学, 2012.
- [20] 贾丹丹,闵涛玲,胡海峰.真菌在中药活性成分转化中的应用 [J]. 世界临床药物, 2016, 37(1): 50-53.
- [21] 杨莉萍,崔志超,高芳,等.融粘帚霉对葛根素的生物转化研究 [J]. 工业微生物, 2011, 41(2): 47-50.
- [22] Anbu P, Gopinath S C B, Cihan A C, *et al.* Microbial enzymes and their applications in industries and medicine [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 204014.
- [23] Monika D, Jakub G, Monika U, *et al.* Glycosylation of 6-methylflavone by the strain *Isaria fumosorosea* KCH J2 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): 1-14.
- [24] Mei L C, Huan Y Y, Guo Q H. Apoptosis induction of colorectal cancer cells HTL-9 *in vitro* by the transformed products of soybean isoflavones by *Ganoderma lucidum* [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2017, 18(12): 1101-1112.
- [25] Ye H, Yuan S, Cong X D. Biotransformation of puerarin into 3'-hydroxypuerarin by *Trichoderma harzianum* NJ01 [J]. *Enzyme Microb Tech*, 2007, 40(4): 594-597.
- [26] 王鸿,倪建良,曹小吉,等.海洋毛霉属真菌 *Mucor* sp. MNP801 转化天然香豆素后的挥发性成分研究 [J]. 中国海洋药物, 2010, 29(5): 6-9.
- [27] Yang C, Ai X Y, Xiao Y Y, *et al.* An optimum fermentation model established by genetic algorithm for biotransformation from crude polydatin to resveratrol [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2012, 166(2): 446-457.

- [28] 张齐雄, 曹 蓓. 蒽醌类化合物生物活性研究现状与展望 [J]. 北方药学, 2012, 9(3): 40-42.
- [29] 张怡轩. 真菌在中药成分转化中的应用 [J]. 菌物研究, 2006, 4(4): 77-81.
- [30] 段维和. 大黄和辛夷的微生物发酵改性研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2016.
- [31] 钟桂芳, 樊 攀, 崔改泵. 生物法制备芦荟大黄素的研究 [J]. 郑州轻工业学院学报: 自然科学版, 2015, 30(2): 26-29.
- [32] Hadibarata T, Zubir M M, Rubiyatno, *et al.* Degradation and transformation of anthracene by whiterot fungus *Armillaria* sp. F022 [J]. *Folia Microbiol*, 2013, 58(5): 385-391.
- [33] Zhang W, Ye M, Zhan J, *et al.* Microbial glycosylation of four free anthraquinones by *Absidia coerulea* [J]. *Biotechnol Lett*, 2004, 26(2): 127-131.
- [34] Camila R P, Eduardo A S, Raquel A S, *et al.* Microbial transformation of β -blapachone to its glycosides by *Cunninghamella elegans* ATCC 10028b [J]. *Phytochem Lett*, 2013, 6(4): 657-661.
- [35] 秦梦菲. 不同微生物转化 9-氟甾体激素中间体 C_{1,2} 位脱氢的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2017.
- [36] Yu C, Yi D, Yuan L C, *et al.* Eco-friendly microbial production of diosgenin from saponins in *Dioscorea zingiberensis* tubers in the presence of *Aspergillus awamori* [J]. *Steroids*, 2018, 136: 40-46.
- [37] 骆健美, 宋 霆, 朱凤芝, 等. 赭曲霉转化洋地黄毒苷的工艺优化和产物活性分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(3): 398-403.
- [38] Yu W F, Hua S, Yan J S, *et al.* Biotransformation of digitoxin by *Aspergillus ochraceus* [J]. *Adv Mater Res*, 2012, 343/344: 1281-1284.
- [39] Panarat A, Nuttika S, Thammarat A, *et al.* Biotransformation of α -mangostin by *Colletotrichum* sp. MT02 and *Phomopsis euphorbiae* K12 [J]. *J Mol Catal B-enzym*, 2014, 102: 174-179.
- [40] 张 星. 三类活性天然产物-蟾蜍甙烯、姜黄素、土荆皮乙酸类化合物的生物转化研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2011.
- [41] 李 垚, 徐尔尼, 杨 欣, 等. 微生物合成共轭亚油酸机理和方法的研究进展 [J]. 食品科学, 2014, 35(1): 271-276.
- [42] Kan S, Li J, Huang W, *et al.* Microsphere resin chromatography combined with microbial biotransformation for the separation and purification of salvianolic acid B in aqueous extract of roots of *Salvia multiorrhiza* Bunge [J]. *J Chromatogr A*, 2009(1216): 3881-3886.
- [43] Salam Amin H A, El-Menoufy H A, El-Mehalawy A, *et al.* Biosynthesis of glycyrrhetic acid 3-O-mono- β -D-glucuronide by free and immobilized *Aspergillus terreus* β -D-glucuronidase [J]. *J Mol Catal B-enzym*, 2011, 69(1/2): 54-59.
- [44] 朱铁梁, 延慧君, 郝素云, 等. 梅林青霉对熊果酸的微生物转化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(4): 476-479.
- [45] Manuel A N, Jesus H G G, Diego L D R. Biotransformation of ferulic acid by the phytopathogenic fungi *Colletotrichum acutatum* and *Lasiodiplodia theobromae* [J]. *Rev Facul Nacion Agronom Med*, 2016, 69(1): 7835-7844.