

中药“曲剂”发酵的物质和功能变化及机制研究进展

张欢, 高胜美, 王跃飞, 杨静, 柴欣*

天津中医药大学 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 中药曲剂起源甚早, 由中药材经微生物发酵而成, 是中药中极具特色的一类药用形式。曲剂发酵是微生物-酶-化学成分-药效的动态变化过程, 中药经发酵后可缓和药性、增强或改变药效、降低毒性, 扩大了曲剂的临床用药范围。由于曲剂发酵过程复杂难以控制、物质基础未阐明和发酵机制不明确等因素, 导致曲剂质量标准缺乏科学性, 严重影响其临床应用的安全性及有效性。通过对曲剂制备工艺、发酵过程中物质及功能变化、发酵机制等方面的研究进行综述, 为进一步优化曲剂制备工艺, 阐明其发酵机制, 完善其质量标准提供理论依据, 以期对曲剂的深入研究与应用奠定基础。

关键词: 中药; 曲剂; 物质变化; 功能变化; 发酵机制

中图分类号: R286 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)08-2473-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.033

Research progress on material and functional changes and fermentation mechanism of “fermented preparation” of traditional Chinese medicine

ZHANG Huan, GAO Sheng-mei, WANG Yue-fei, YANG Jing, CHAI Xin

State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Fermented medicine has a very early origin, which is produced by microbial fermentation of Chinese materia medica. It is a special medicinal form in traditional Chinese medicine. The fermentation of fermented medicine is a dynamic change process of microorganism-enzyme-chemical composition-drug effect. After fermentation, Chinese materia medica can alleviate drug properties, enhance or change drug effects, reduce toxicity, and expand the clinical application range of fermented medicine. Due to the complicated fermentation process, unclear material basis and fermentation mechanism, the quality standard does not display the characteristic of fermented medicine, which seriously affects the safety and effectiveness of its clinical application. Therefore, this paper reviewed the preparation process, the changes of components and functions in the fermentation process, and the fermentation mechanism of fermented medicine, so as to provide scientific basis for further optimizing the preparation process, clarifying its fermentation mechanism, and perfecting the quality standard of fermented medicine. It will lay a foundation for the in-depth research and application of fermented medicine.

Key words: Chinese materia medica; fermented medicine; material change; functional change; fermentation mechanism

中药曲剂历史悠久, 最初始于酿酒、酿醋, 《尚书·说命下》中商君武丁曰: “若作酒醴, 尔惟曲蘖”^[1]。“蘖, 牙米也”, 意指发霉或发芽的谷物^[2]。明代《医学入门》中记载: “神, 按六神而造; 曲, 朽也, 郁之使生衣朽败也”^[3]。其规范名称最早出现于1956年出版的《中药方剂配制经验介绍》中, “曲剂, 将面粉与药料混合, 并保持适当的温度与湿度, 使其自然发酵, 产生酵母。这一类制剂, 称为‘曲剂’, 常见

有神曲、建曲、半夏曲、沉香曲和红曲等”^[4]。根据中药所采用的发酵方式可将曲剂分为2大类: 一类为药料与辅料混合发酵, 如神曲、建曲、半夏曲、沉香曲等; 另一类为药料直接进行发酵, 如淡豆豉、百药煎等^[5]。

曲剂发酵不同于其他炮制方法, 保持在一定的温度和湿度条件下即可进行, 不需要其他材料; 发酵产品直接干燥即可作为药物, 避免药材浪费, 优

收稿日期: 2020-09-06

基金项目: 天津市高等学校科技发展基金计划重点项目(2018ZD02); 天津中医药大学研究生科研创新项目(YJSKC-20191028)

作者简介: 张欢(1995—), 女, 硕士, 主要从事中药药效物质及质量控制研究。Tel: (022)59596366 E-mail: zhangh0108@126.com

*通信作者: 柴欣, 女, 副研究员, 主要从事中药药效物质及质量控制研究。Tel: (022)59596366 E-mail: chaix0622@tjutc.edu.cn

于煎、煮、熬、焙、蒸、浸的传统工艺；曲剂发酵原料如面粉、麦麸、大米等富含营养物质，价格低廉且容易获得，在一定程度上降低了发酵成本^[6]。曲剂在制备过程中产生霉菌、酵母菌等多种微生物，微生物在发酵过程中可分泌多种酶，如淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、木聚糖酶、糖化酶、果胶酶、纤维素酶等^[7-9]。酶将原料中的药物成分分解或合成产生新的药用成分，发挥新的疗效，这也是发酵的神奇之处。中药发酵是现代中药研究的热点，也是中药迈上现代化的必经之路。

曲剂作为传统的发酵制剂，是一类极具特色的传统中药。缪希雍在《本草经疏》中记载：“古人用曲，即造酒之曲，其气味甘温，性专消导，行脾胃滞气，散腑风冷”，体现了健脾消食是曲类中药共有的性质，已广泛应用于临床消化类疾病的治疗^[10]。但由于曲剂制备工艺复杂繁琐，发酵原理不够清晰，缺乏地方及国家质量标准，使曲剂长期处于“修合无人见”的状态。目前仅胆南星、淡豆豉收录于《中国药典》2015年版^[11]，但仅收录性状和鉴别项等，并未建立含量测定项。曲剂发酵过程复杂且难以控制，发酵机理不明确，应加强对曲剂的研究，进一步完善质量标准，从而提高曲剂在临床应用的安全性与有效性。本文通过系统综述曲剂的制备工艺、发酵过程中成分与功能的变化、发酵过程中微生物-酶-化学成分的变化规律，以期探究其发酵机制，为曲剂的发展与应用奠定基础。

1 曲剂的制备工艺

曲类中药不同于常见中药，具有独特的制备工艺。通常要经过微生物发酵处理，即净制或处理后的药物，保持在一定的温度和湿度条件下，借助微生物和酶的催化分解作用，使药物发泡，产生黄白色霉衣^[12-14]，也称曲法^[15]。但目前曲剂制备工艺落后，各地区的处方组成以及各药材配比不尽相同，造成市面上曲剂的颜色、形状、大小不统一，这也是市售价格不一致的原因之一。传统制备工艺主要以固态发酵为主，具有底物价格低廉、无菌控制要求低，但耗时费力、生长缓慢等特点^[16-17]。曲剂发酵影响因素较多，其不同温度、湿度、原料配比、发酵时间等条件下的发酵程度不尽相同。发酵终点的不一致性也是影响曲剂质量的重要因素之一，有研究报道神曲的最佳发酵周期为4 d左右^[18]，也有研究报道为7 d左右^[19]，对于其最佳发酵时间的判断标准尚未统一，需开展进一步研究。

传统发酵工艺中影响发酵质量的因素颇多，且自然发酵杂菌多，甚至会产生黄曲霉毒素，严重影响药物的安全性与有效性。针对传统工艺中存在的问题，有学者对发酵工艺进行革新，如液态发酵和纯菌种发酵可提高发酵的稳定性，安全高效，在曲剂制备过程中具有广阔前景。液态发酵具有易于控制、发酵充分、菌群繁殖快等优点，更适应市场大规模的需求，但也有能量消耗大的缺点^[16-17]。在优化红曲液态发酵条件下，代谢产物洛伐他丁的产量可达615.3 mg/L，为大规模生产提供保障^[20]。现代纯菌种发酵严格控制筛选菌种、接种量、发酵pH值、发酵初期含水量等多方面条件，使发酵在可控范围内顺利进行。高慧等^[21]将神曲的传统杂菌发酵改为现代纯种发酵，以其中一种毛霉属的霉菌作为发酵菌种，所得到的神曲最接近传统发酵样品，并能缩短发酵周期，解决杂菌污染，确保新工艺生产的神曲质量和用药安全。

2 中药发酵过程中物质与功能变化的研究

曲剂是中药材经微生物发酵而制成的一类常见的传统制剂，利用微生物对中药材原有的化学成分进行改造、加工和结构修饰，改变药物原有的性能，增强疗效，获得活性更好的成分^[22]。中药材经发酵后可缓和药性、增强或改变药效、降低毒性，进一步提高曲剂临床应用的安全性与有效性^[23]，如图1所示。

2.1 缓和药性

部分中药材生品药性过强，经发酵后可缓和其药性。胆南星为生天南星细粉与牛、羊或猪胆汁混合后经发酵加工而成^[11]。胆汁性苦、味寒，生天南星辛温燥烈，其经苦寒的胆汁发酵炮制后可缓解其燥烈之性，即以寒制热。发酵后药性由温转凉，味由辛苦苦，功能也由温化寒痰转为清化热痰^[24]。生天南星具有的燥性导致小鼠的饮水量、耗氧量、肝脏组织总蛋白含量增加；而胆南星药性转凉后，可使上述指标降低，证明经胆汁发酵后其药性缓和^[25]。胆汁具有清热解毒、润燥通便、止咳平喘的功效，与胆南星功效相符合^[26]。胆汁酸是胆汁的主要成分，目前胆南星研究主要集中于胆汁酸类成分的分析。生天南星经猪、牛、羊胆汁发酵后，胆汁酸含量均增加，且经猪、牛胆汁发酵所含胆汁酸的含量更高，治疗效果更显著^[27-28]。当胆汁占原料比大于1:1时，胆汁酸含量差异明显^[29]，因此胆汁酸含量可为胆南星质量标准的制定提供可靠依据。

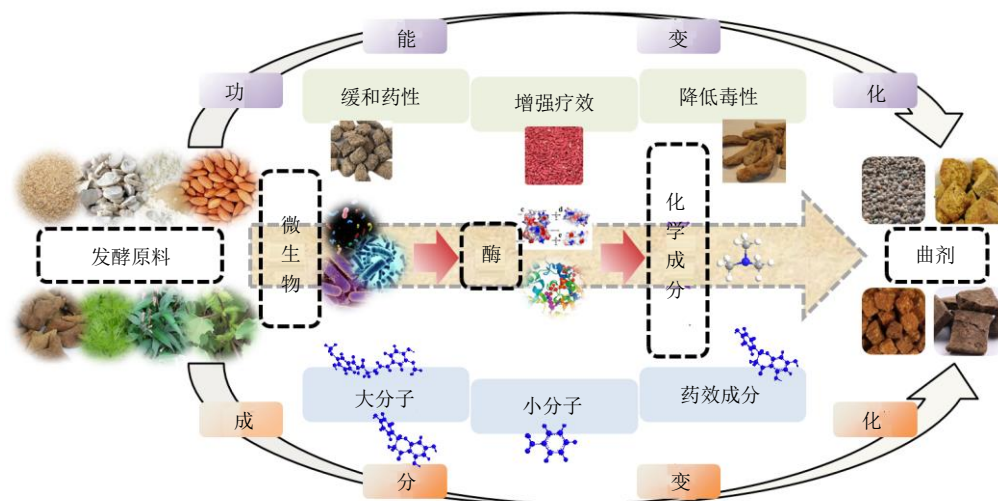


图1 曲剂发酵过程中“物质-功能”的变化过程

Fig. 1 Variation of “substance-function” during fermentation process of fermented medicine

2.2 增强或改变药效

曲剂在发酵过程中会产生多种次级代谢产物，从而增强或改变药效。红曲作为药食两用的中药，是大米保持在一定温度和湿度条件下加入红曲霉菌发酵而成的曲剂，发酵过程中产生的代谢产物洛伐他丁与莫纳可林 K 均是调血脂的有效成分^[30-33]。以红曲的提取物为原料生产了一些新的药物制剂（血脂康胶囊^[34]、山楂红曲胶囊^[35]、脂必泰胶囊^[36]、脂必妥胶囊^[37]等）与保健食品（珍奥红曲茶多酚胶囊^[38]），均具有调血脂的功效，进一步证明中药材经发酵后可产生新的药效。半夏曲为清半夏与生姜汁、白矾、面粉和神曲经发酵而成的曲剂，是中药发酵制剂中常见的炮制品之一^[39]。半夏发酵制曲法最早源自宋代，始有半夏合生姜制曲法^[40]。将生半夏、制半夏及半夏曲的功效进行对比发现，半夏经发酵成曲后，增加了健脾温胃消食的功效，原有的燥湿化痰功能也有所增强^[41]。孙佳彬等^[42]以小鼠胃肠道激素胃泌素、神经递质胆碱酯酶和一氧化氮为指标，发现半夏曲发酵后较发酵前对小鼠胃肠道促进作用更强，同时显著改善小鼠的消化功能，证明半夏曲可以用于治疗脾虚积滞证。

2.3 降低毒性

中药材经发酵后不仅可缓和药性、增强或改变药效，对降低其毒副作用也具有重要意义。半夏曲所使用的清半夏味辛、温，有毒，具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效，古人认为将半夏与其他辅料发酵制曲后可缓和半夏的毒性。现代学者认

为半夏的主要刺激性是由草酸钙针晶和蛋白组成的特殊晶体引起的，且半夏中的凝集素蛋白可增强针晶引起的刺激性^[43-44]。半夏发酵后较发酵前对家兔眼结膜的刺激性明显减弱，草酸钙针晶含量相对减少，表明发酵成曲后可缓和半夏的刺激性^[45]。百药煎的主要成分五倍子中富含鞣质，容易与蛋白质结合形成大分子沉淀物，对胃肠道具有刺激作用。经发酵后产生的没食子酸具有抗炎、抑菌、抗氧化等作用，且发酵后形成的大量赖氨酸能够有效避免鞣质与蛋白质的结合，从而缓解服用后食欲减退的不良反应，提高其收敛效果^[46-48]。

3 中药曲剂的发酵机制研究

曲剂发酵是微生物、酶、药效成分的动态变化过程，加强其动态性、整体性研究，可对探寻曲剂的组方意义、发酵机制及质量控制等发挥重要作用，其可能的发酵机制如图 2 所示。

3.1 曲剂发酵过程中微生物的相互促进与抑制

曲剂在发酵过程中产生的微生物种类繁多、功能多样，微生物之间相互作用^[49]。微生物菌群具有氧化、脂化、甲基化等生物转化能力，可通过培养基培养菌落进行检测鉴定，但仅限于单株或几株菌落，并不能体现曲剂发酵过程中微生物的多样性。曲剂在发酵过程中，微生物的种类与数量多样，如神曲主要含有细菌、真菌和放线菌等^[50]。随着技术的进步与发展，聚合酶链反应等技术逐渐应用于生物多样性的检测。陈娟等^[51]采用传统分离方法结合聚合酶链反应-单链构象多态性（PCR-SSCP）

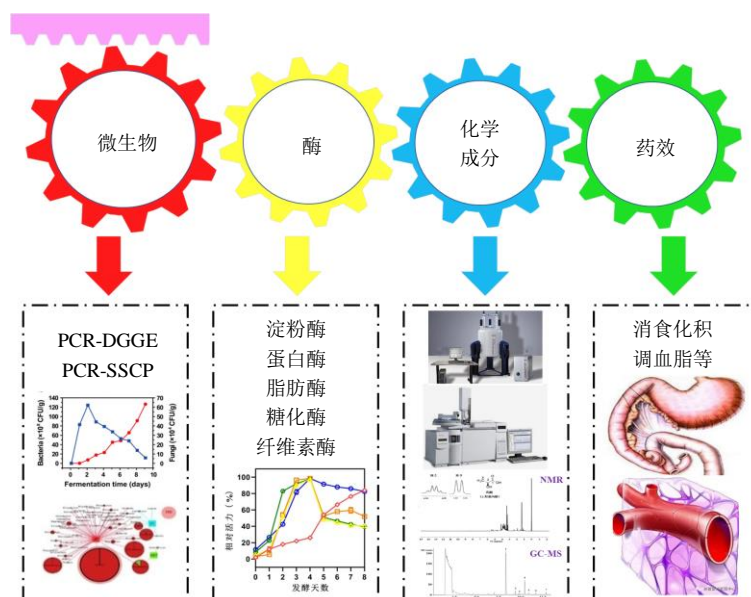


图2 曲剂的发酵机制研究

Fig. 2 Mechanism happened during fermentation process of fermented medicine

技术分析神曲的真菌类群,证明 PCR-SSCP 技术可从 DNA 水平上发现传统分离培养方法无法获得的真菌种类,结合 2 种方法能更全面解析发酵的功能真菌。Liu 等^[52]采用聚合酶链反应-变性梯度凝胶电泳 (PCR-DGGE) 技术分别对神曲不同发酵时间微生物的多样性进行检测,发现酸性乳酸杆菌是神曲发酵过程中的优势菌,且乳酸菌在调整肠道微生态方面被广泛应用,与神曲的消食化积功能相呼应。在发酵过程中,微生物的种类及数量随着发酵程度变化而改变,菌种之间存在相互促进或抑制的现象。郭佳佳等^[53]对半夏曲发酵不同时间点样品中的细菌、霉菌、酵母菌进行检测,结果表明半夏曲在发酵过程中细菌数量少、变化平缓,而酵母菌和霉菌数量发酵至 54 h 时迅速增加后趋于稳定,表明多种微生物协同参与促使发酵顺利进行,也为发酵终点判断提供参考依据。朱海针等^[54]采用 PCR-DGGE 技术结合非加权组平均法聚类分析淡豆豉炮制不同时间的菌类多样性变化,结果发现淡豆豉发酵至“黄衣上遍”过程中细菌种类丰富,真菌以曲霉菌为主;再闷过程中细菌以乳杆菌为主,真菌以隐球菌为主,从微生物角度证明了淡豆豉发酵再闷的重要性。作为复杂发酵的有机体,微生物菌种的变化可导致多种消化酶活力的变化,也必然导致组方药物中药效组分的动态变化。因此,研究曲剂发酵过程中的优势菌种可为曲剂的发酵程度与发酵机制提供科学论点。

3.2 曲剂发酵过程与酶活力紧密相关

曲剂在制备过程中产生霉菌等微生物,其在新陈代谢过程中会分泌多种酶。酶是一类具有高度催化效率的生物催化剂,它可以使复杂的生化反应在常温常压下迅速完成,发酵后产生的各种消化酶也是曲剂具有健脾消食作用的重要因素之一。目前对于曲剂中消化酶的研究主要集中于神曲,已检测的酶类包括蛋白酶、淀粉酶、脂肪酶、糖化酶、纤维素酶等。邬吉野等^[55]研究证明神曲的发酵原料并不具有消食作用,但经发酵后可产生纤维素酶、脂肪酶等多种消化酶,且蛋白酶和淀粉酶可作为衡量神曲质量的指标之一,黄国能^[56]进一步以这两种消化酶为指标来衡量神曲质量。徐云等^[57]系统分析神曲发酵过程中淀粉酶、蛋白酶、脂肪酶、糖化酶和纤维素酶的酶活力变化,结果发现在发酵过程中不同消化酶的酶活力呈现不同的变化规律,最终确定神曲的最佳发酵时间为 4~6 d,为神曲的发酵工艺和质量控制提供依据。然而神曲的发酵程度与质量高低不能仅依据酶活力的高低进行片面的评判,王寅等^[58]通过研究不同产地神曲生品和炒制品中消化酶活力变化,发现神曲经炒、焦等炮制后酶活力均比生品显著降低,但炮制品仍具有消食和胃的功效,以此证明神曲中不仅酶类起着消化的作用,炒制后可能产生了直接或是间接促进消化的焦香物质。因此,神曲质量评价标准不仅要关注酶活力的评估,关于其发酵后化学成分的变化也有待于进一步研究。

3.3 曲剂发酵过程中化学成分复杂多样

曲剂在发酵过程中化学成分的变化是其药效转变的根本原因,因此阐明曲剂中化学成分的变化形式及规律是揭示曲剂发酵机制的基础。曲剂化学成分的变化主要包括3方面:首先,中药中的原型成分经酶解或消耗分解转化,形成新的化合物,产生新的疗效^[59];其次,不易被人体消化吸收的大分子可分解转化成易被人体消化吸收的小分子,从而更好的发挥药效^[60];此外,微生物在发酵过程中也会产生丰富的次级代谢产物^[61]。Xu等^[62]研究神曲发酵过程中化学成分的变化规律,发现次生代谢产物如芦丁、苦杏仁苷的含量在发酵过程中显著降低,证明芦丁等糖苷类成分不是神曲的药效成分。神曲的药效成分可能为其他降解后的小分子或生成的新化合物,但目前其消食化积的有效成分尚未报道,有待于深入研究。中药曲剂组方复杂多样,如漳州神曲为广藿香、赤小豆、苍术等92味中药发酵而成^[63],其化学成分复杂,药效难辨,应结合现代分析技术鉴定曲剂中的化学成分,为曲剂的质量标准提供理论依据。高效液相色谱法是对化学成分进行定性与定量分析的常见手段,王瑞生等^[64-65]采用反相高效液相色谱法测定百药煎中没食子酸和鞣花酸的含量,其结果为百药煎的药用研究和产品开发提供了依据。陈岑等^[66]采用加速溶剂萃取-高效液相色谱-电喷雾离子阱质谱联用技术,从淡豆豉中共鉴定出9种结合型糖苷类大豆异黄酮化合物,证明该方法高效、灵敏度高、准确度高,优势明显。柴川等^[67]采用超高速液相-三重四极杆飞行时间串联质谱仪对安徽、江苏、河南3个产区共8个批次淡豆豉药材进行检测分析,在正离子模式下鉴定出6种差异化合物,负离子模式下鉴定出12种差异化合物,在一定程度上弥补了淡豆豉在药材产地研究的缺陷。张庆庆等^[68]采用毛细管电泳法测定红曲胶囊中内酯型洛伐他汀的含量,解决了目前报道中采用毛细管区带电泳^[69]或者胶束电动毛细管电泳^[70]仅测定酸型洛伐他汀含量的弊端。张钰祺等^[71]采用自动电位滴定法测定不同工艺配方生产的半夏曲中总有机酸含量,该方法简便、快捷、准确、重现性好,可作为半夏曲药材中总有机酸含量的检测方法。

3.4 曲剂发酵过程是“微生物-酶-化学成分-药效”的动态级联变化过程

曲剂是一个复杂的发酵整体,微生物菌种的变

化可导致多种消化酶活力的变化,进一步导致组方药物中药效组分的动态变化,这体现微生物、酶、化学成分在曲剂发酵过程中的整体性与动态性。中药化学成分在微生物的作用下进行生物转化,产生新的化合物或引起中药中某些成分含量的变化,加之微生物自身所产生的及微生物与底物相互作用而形成的次生代谢产物,将是种类繁多的复杂体。曲剂通过发酵这一特色环节实现了药效物质基础成分的改变,实现了药性的转变,进而达到药效的改变。加深曲剂在发酵过程中微生物-酶-化学成分-药效的动态变化规律研究,阐明其药效物质基础,才能真正揭示其发酵机制。

4 结语与展望

曲剂是一类传统的发酵制剂,具有中药炮制的特色和优势,但目前缺乏深入的发酵机制研究,无法聚焦影响其质量的关键因素,是限制曲类中药深入研究及临床应用的瓶颈问题。曲剂传统制备大多依据主观经验和感官评价判断发酵终点,且在自然发酵过程中易产生杂菌,严重危害曲剂临床应用的安全性及有效性。在曲剂的处方和制备工艺方面,应优选并统一处方,确定发酵过程的具体条件,如时间、温湿度等,进一步改进、优化和规范曲剂的制备工艺,保障曲剂质量安全有效。目前大多侧重于对曲剂中辅料及原药材所含化学成分的研究,但相关研究表明大多数中药原型成分在发酵过程中含量显著降低,因此应把研究重点转移到发酵后新生成的化学成分,加强药效成分的鉴定与含量测定,筛选科学合理的指标成分,为曲剂质量标准中含量测定项的建立提供科学依据。目前曲剂质量标准主要集中于性状与鉴别项,质量评价并无统一可量化的指标,难以全面评价曲类中药的质量,应进一步增加水分、灰分、浸出物、有害物质检查等项目,多方面保障曲剂的安全性。曲剂作为独特的发酵制剂,微生物、酶在发酵过程中具有关键性作用,因此,曲剂质量标准应联合微生物构成、酶活力和化学成分含量的测定,进一步建立曲剂独有的质量评价标准和体系,为曲剂的发展奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周秉钧. 春秋·孔子. 尚书 [M]. 长沙: 岳麓书社, 2001: 95.
- [2] 汉·许慎. 说文解字(注音版) [M]. 长沙: 岳麓书社,

- 2006: 147.
- [3] 刘熙撰. 释名 [M]. 新1版. 北京: 中华书局, 1985: 63.
- [4] 中华人民共和国轻工业部医药工业管理局. 中药成药配制经验介绍 [M]. 北京: 轻工业出版社, 1956: 115.
- [5] 南淑玲. “曲剂”名词源流考 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3949-3951.
- [6] 孟凡涛, 刘冬菊. 研究中药发酵炮制法 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(10): 8-9.
- [7] 朱强, 王瑞鑫, 吴铨迪, 等. 黑曲霉 SP7-2 固态发酵产生淀粉糖化酶工艺优化 [J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(8): 98-102.
- [8] 张超凤, 汪雨晨, 陈卫平, 等. 柚子皮黑曲霉的分离鉴定及产酶特性研究 [J]. 微生物学杂志, 2017, 37(3): 22-27.
- [9] 张熙, 韩双艳. 黑曲霉发酵产酶研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2016, 33(1): 13-16.
- [10] 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.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 273, 342.
- [12] 叶定江, 原思通. 中药炮制学辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [13] 蔡宝昌. 中药炮制学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 126.
- [14] 龚千锋. 中药炮制学 [M]. 第3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 236.
- [15] 乔延江, 王延年, 史新元. 中药发酵炮制学 [M]. 北京: 科学出版社, 2013: 36.
- [16] 尹晓楠. 细说“固态发酵技术” [J]. 国外畜牧学: 猪与禽, 2018, 38(9): 78-80.
- [17] 吴恩凯, 王秋萍, 龚加顺, 等. 发酵方法对普洱茶茶褐素样品组成的影响 [J]. 食品科学, 2019, 40(4): 215-221.
- [18] 张红玲, 孙佳彬, 覃艺, 等. 六神曲最佳发酵周期研究 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4): 31-34.
- [19] 高慧, 陈秀媛, 贾天柱. 神曲的发酵工艺研究 [J]. 辽宁中医学院学报, 2004, 6(3): 221-222.
- [20] 陈景智, 王力超, 李亮, 等. 红曲霉洛伐他汀的液态发酵及其分离纯化研究 [J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(2): 31-38.
- [21] 高慧, 贾天柱. 神曲纯种发酵工艺研究 [A] // 中华中医药学会第四届中药炮制分会学术会议论文集 [C]. 南昌: 中华中医药学会, 2004: 93-95.
- [22] 张丽霞, 高文远, 王海洋. 微生物技术在中药炮制中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(24): 3695-3700.
- [23] 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): 179-181, 184.
- [24] 贾天柱. 中药炮制学 [M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013.
- [25] 王薇, 王珊, 刘超, 等. 基于小鼠生理生化指标的天南星与胆南星的寒热药性探讨 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(12): 3037-3038.
- [26] 游元元, 万德光. 动物胆汁药用研究进展 [J]. 贵阳中医学院学报, 2007, 29(4): 58-61.
- [27] 陈江宁, 单国顺, 赵启苗, 等. 不同胆汁制胆南星中胆酸类成分及其解热作用比较 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(4): 567-571.
- [28] 刘晓峰, 崔亚晨, 单国顺, 等. 胆南星中胆酸类成分含量测定及发酵前后含量比较 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 375-379.
- [29] 李泽煜, 潘多, 单国顺, 等. 原料配比对胆南星成分及药效影响 [J]. 中成药, 2020, 42(2): 386-391.
- [30] 邢旺兴, 宓鹤鸣, 贺祥, 等. 红曲考证 [J]. 中药材, 2000, 23(3): 175-177.
- [31] Marič A, Skočaj M, Likar M, et al. Comparison of lovastatin, citrinin and pigment production of different *Monascus purpureus* strains grown on rice and millet [J]. *J Food Sci Technol*, 2019, 56(7): 3364-3373.
- [32] 汪静. HPLC法同时测定红曲中两种构型洛伐他汀的含量 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(3): 273-274.
- [33] 杜珊. 高效液相色谱法测定红曲中洛伐他汀的含量 [J]. 天津化工, 2010, 24(3): 53-54.
- [34] 韦娟. HPLC法测定血脂康胶囊的有关物质 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(9): 125-126.
- [35] 牛向伟, 崔琳, 张菁菁, 等. HPLC法测定山楂红曲胶囊中洛伐他汀 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(4): 668-670.
- [36] 刘源, 李东, 谢静, 等. 高效液相色谱法测定脂必泰胶囊中洛伐他汀含量 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 1002-1004.
- [37] 程杰, 刘姣, 陈品英, 等. 高效液相色谱法测定脂必妥胶囊中洛伐他汀含量 [J]. 中国药业, 2011, 20(8): 36-37.
- [38] 张树丹, 李海涛. 以红曲为原料保健食品中洛伐他汀的含量测定 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(29): 5-7.
- [39] 张超, 赵重博, 胥敏, 等. 半夏曲炮制历史沿革及现代研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(9): 1893-1898.
- [40] 邵家德. 半夏曲疑考 [J]. 中药材, 1999, 22(9): 479-480.
- [41] 刘涛, 齐更红, 张艳霞, 等. 半夏造曲的临床应用 [J]. 吉林中医药, 2001, 21(6): 30.
- [42] 孙佳彬, 张红玲, 覃艺, 等. 半夏曲对小鼠胃肠运动的影响 [J]. 亚太传统医药, 2018, 14(5): 13-16.
- [43] 吴皓, 李伟, 韩洪滔, 等. 半夏刺激性成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 678-685.
- [44] 刘先琼, 吴皓, 郁红礼, 等. 半夏、掌叶半夏及禹白附

- 凝集素蛋白的刺激性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 244-247.
- [45] 孙佳彬, 覃艺, 张红玲, 等. 发酵对半夏毒性和刺激性的影响 [J]. 中药与临床, 2017, 8(6): 30-33.
- [46] 郑利华, 焦素珍. 五倍子发酵炮制简介 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(1): 25-36.
- [47] 郑雪花, 杨君, 杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 94-98.
- [48] 高雅, 李骅, 王四旺, 等. 没食子酸的药理作用及其药物代谢动力学研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2014, 29(4): 435-438.
- [49] 姚尚杰, 金焱, 周荣清, 等. 传统发酵食品中微生物间相互作用及应用 [J]. 生物产业技术, 2019(4): 48-54.
- [50] 胡静, 杨旭东, 夏清平, 等. 中药“神曲”中微生物的研究 [J]. 牡丹江医学院学报, 2004, 25(2): 19-20.
- [51] 陈娟, 焦晓林, 杨春勇, 等. 分离培养方法结合 PCR-SSCP 技术分析六神曲中的真菌类群 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(21): 4169-4173.
- [52] Liu T F, Jia T Z, Chen J N, *et al.* Analysis of microbial diversity in Shenqu with different fermentation times by PCR-DGGE [J]. *Publ Braz Soc Microbiol*, 2017, 48(2): 246-250.
- [53] 郭佳佳, 苏明声, 王立元, 等. 半夏曲炮制过程中优势微生物的鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3027-3031.
- [54] 朱海针, 谢卫华, 龙凯, 等. PCR-DGGE 技术研究淡豆豉炮制过程中微生物菌群的动态变化 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1757-1765.
- [55] 郭吉野, 李莹, 王德馨, 等. 六神曲的发酵菌种分离及纯种发酵考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 12-14.
- [56] 黄国能. 神曲等药曲中消化酶的检测与质量标准的探讨 [J]. 中成药研究, 1981, 3(5): 18-20.
- [57] 徐云, 郑璐, 相宏宇, 等. 六神曲发酵过程中 5 种消化酶的动态分析 [J]. 中国酿造, 2012, 31(10): 43-45.
- [58] 王寅, 李吉. 不同产地六神曲消化酶活力测定 [J]. 中草药, 2003, 26(7): 517-518.
- [59] Pang X, Cong Y, Yu H S, *et al.* Spirostanol saponins derived from the seeds of *Trigonella foenum-graecum* by β -glucosidase hydrolysis and their inhibitory effects on rat platelet aggregation [J]. *Planta Med*, 2012, 78(3): 276-285.
- [60] Priyanka B S, Rastogi N K. Encapsulation of β -amylase in water-oil-water enzyme emulsion liquid membrane (EELM) bioreactor for enzymatic conversion of starch to maltose [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2020, 50(2): 172-180.
- [61] 刘姣, 周有祥, 徐琪, 等. 不同红曲菌中红曲色素与橘霉素的比较分析 [J]. 食品科学, 2018, 39(18): 94-99.
- [62] Xu M S, Fu Q, Baxter A. The components and amylase activity of *Massa Medicata Fermentata* during the process of fermentation [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2019, 91: 653-661.
- [63] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂. 第九册 [S]. 1994: 236.
- [64] 王瑞生, 史莲莲, 张振凌, 等. HPLC 指纹图谱研究五倍子发酵百药煎化学成分变化 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3734-3740.
- [65] 王瑞生, 张振凌, 王胜超, 等. HPLC 法同时测定五倍子发酵百药煎中没食子酸及鞣花酸含量 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(7): 831-836, 845.
- [66] 陈岑, 宋粉云, 范国荣, 等. ASE-HPLC-ESI-IT/MS 法分析淡豆豉中大豆异黄酮类化合物 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(2): 164-168.
- [67] 柴川, 崔小兵, 单晨啸, 等. 基于 UFLC/Q-TOF-MS 对不同产区淡豆豉药材的差异研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 590-593.
- [68] 张庆庆, 危勤涛, 汤斌, 等. 毛细管电泳法测定红曲胶囊中洛伐他汀含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(11): 4-6.
- [69] Li M, Fan L Y, Zhang W, *et al.* Quantitative analysis of lovastatin in capsule of Chinese medicine *Monascus* by capillary zone electrophoresis with UV-vis detector [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 43(1): 387-392.
- [70] Srinivasu M K, Raju A N, Reddy G O. Determination of lovastatin and simvastatin in pharmaceutical dosage forms by MEKC [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 29(4): 715-721.
- [71] 张钰祺, 易徐航, 颜干明, 等. 电位滴定法测定不同半夏曲中总有机酸的含量 [J]. 江西中医药, 2019, 50(10): 64-65.

[责任编辑 时圣明]