

• 综 述 •

发酵中药的研究进展及其“发酵配伍”理论探索

屈青松¹, 李智勋¹, 周 晴², 杨翠婷², 史新元^{1,3*}, 乔延江^{1,3*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 北京中医药大学生命科学院, 北京 102488

3. 北京市科委中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029

摘 要: 中药发酵技术是传统中药炮制方法之一。目前发酵中药研究多集中在发酵菌种筛选、发酵体系优化、化学成分分析和药理功能的证明上, 尚缺乏对中药发酵理论的深入探讨。通过对传统发酵中药的炮制及功效、现代发酵中药的工艺和“减毒、增效”的研究进展进行综述, 在此基础上提出了发酵中药的“发酵配伍”理论, 并对其理论内涵、论证方法和未来发展方向进行讨论。该理论可弥补发酵中药领域中理论的缺失, 为发酵中药的实验和理论研究提供思路, 为阐明中药发酵的科学内涵提供理论基础。

关键词: 发酵配伍; 中药发酵; 微生物; 发酵; 生物转化

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2262-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.027

Research progress on fermented traditional Chinese medicine and its theoretical exploration of “fermentation compatibility”

QU Qing-song¹, LI Zhi-xun¹, ZHOU Qing², YANG Cui-ting², SHI Xin-yuan^{1,3}, QIAO Yan-jiang^{1,3}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. School of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

3. Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China

Abstract: Traditional Chinese medicine fermentation technology is one of the traditional Chinese medicine (TCM) processing methods. At present, the research on fermented TCM mostly focuses on the selection of fermentation strains, the optimization of fermentation system, the analysis of chemical composition, and the proof of pharmacological functions, but there is still a lack of in-depth discussion on the fermentation theory of TCM. Through the preparation and efficacy of traditional fermented TCMs, the technological progress of modern fermented TCMs and the research progress of “toxicity reducing and efficacy enhancing” were summarized, and on this basis, the theory of “fermentation compatibility” of fermented TCMs was proposed, and its theoretical connotation, demonstration methods, and future development direction were discussed. This theory can make up for the lack of theory in field of fermented TCM, provide ideas for the experimental and theoretical research of fermented TCM, and provide a theoretical basis for clarifying the scientific connotation of fermentation in TCM.

Key words: fermentation compatibility; traditional Chinese medicine fermentation; microorganism; fermentation; biotransformation

中药发酵是传统中药的常用炮制方法之一, 通常是将发酵基质净制、蒸煮或捣碎处理后置于适宜发酵环境下, 借助微生物的生物活性, 使药物“发泡、生衣”的过程^[1]。随着发酵技术的使用, 历代医

收稿日期: 2022-08-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174093)

作者简介: 屈青松, 博士研究生, 研究方向为中药发酵现代化技术。E-mail: quqingsong@bucm.edu.cn

*通信作者: 史新元, 博士生导师, 教授, 从事中药发酵现代化技术研究。E-mail: xyshi@126.com

乔延江, 博士生导师, 教授, 从事中药信息学研究。E-mail: yjqiao@263.net

家已对发酵类中药有了系统的认识，曲类中药是最常用的发酵类中药之一，《本草纲目》对曲类发酵中药的“消导”的功效、性味进行记载：“曲有麦、面、米造者不一，皆酒醋所须，俱能消导，功不甚远。”《本草经疏》中也有类似记载：“古人用曲，即造酒之曲，其气味甘温，性专消导，行脾胃滞气，散脏腑风冷。神曲乃后人专造，以供药用，力倍于酒曲。”表明古人已初步掌握发酵的技术特点，并能将其灵活运用应用于中药制备中。

传统发酵中药在临床的治疗中具有重要的作用，但由于对发酵中药认识的不足和制备工艺的落后，使得传统发酵中药的推广应用受到限制。随着现代科学技术的发展，发酵中药的制备工艺得以进步，发酵中药的种类随之扩展，出现了益生菌发酵、双向发酵中药等新型发酵中药^[2]。随着研究的深入，发酵中药的发酵机制和药理学功能也逐渐被揭示，但相关研究多集中于发酵菌种的筛选、发酵体系优化、化学成分分析和药理功能的证明上，目前尚缺乏系统的发酵中药相关的理论体系，使得新型发酵中药的开发及其在现代中医治疗体系中的应用受到制约。针对这一问题，笔者提出发酵中药的“发酵配伍”理论，构建以配伍理论为核心、以实验论证为支撑的发酵中药评价体系，以期将发酵中药与发酵工程学、生物学、药理学等相关学科进行有机结合。该理论从发酵中药的特性和研究模式中挖掘中医药理论的潜在价值，为中药发酵的科学内涵、理论研究的阐明提供理论基础和理论范式，促进发酵中药的理论发展和技术进步，提升发酵中药的理论创新性，为新型发酵中药的产品开发及其应用提供理论基础。不仅有利于弘扬中医药文化，也有助于进一步发挥中医药对人民健康的服务和保障作用。

基于文献调研，本文将从传统发酵中药的炮制及功效、现代发酵中药的工艺发展、减毒和增效的研究进展进行综述，在此基础上对发酵中药的“发酵配伍”理论进行论述，并从理论内涵、论证方法和未来发展方向进行讨论。

1 传统发酵中药的炮制及功效

传统发酵技术已有数千年的应用，发酵所制白酒、酱油、食醋、豆瓣酱、豆豉等农副产品至今仍在广泛使用，成为人类饮食的重要组成部分^[3]。通过发酵制得的具有一定功能的发酵中药，拓宽了中药类型，成为独具特色的中药类型之一^[4]。

根据发酵微生物来源，可将传统发酵中药分为曲类发酵和自然发酵中药；根据发酵基质（为微生物提供生长环境和营养支持的成分）组成的不同将其分为单一基质发酵中药和复方基质发酵中药，见图 1。曲类发酵中药通常是将发酵基质蒸煮、净制或捣碎处理后接种酒曲或其他曲类，后置于温暖湿润环境下，借助曲类中的微生物使药物“发泡、生衣”；自然发酵中药则是借助自然环境中的多种菌株，对发酵基质进行发酵。单一基质发酵中药以某些单一物质作为发酵基质，经净制处理后进行发酵，如红曲等；复方基质发酵中药的发酵基质通常为多种物质配伍后经处理再进行发酵，如六神曲、建神曲、淡豆豉等，见表 1。

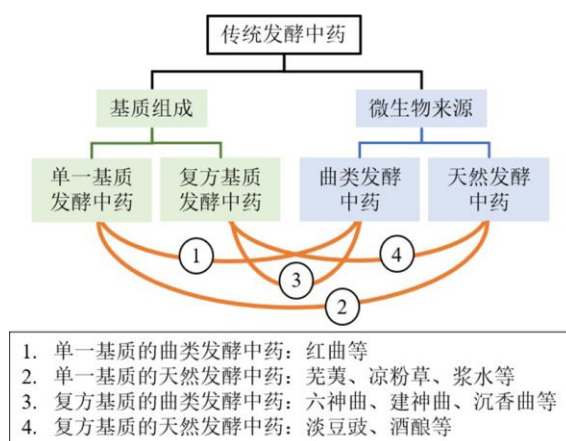


图 1 传统发酵中药的分类

Fig. 1 Classification of traditional fermented traditional Chinese medicine

在发酵中药中，其性味功效会因为发酵基质的不同而产生差异。曲类中药通常均具备“消导”的功能，但不同曲类中药会因其发酵基质的组成差异从而产生功效的区分。如六神曲以辣蓼、青蒿、杏仁等 6 味中药发酵制得，其味甘辛，温，无毒，入脾、胃二经^[5-6]。主治饮食停滞、胸痞腹胀、呕吐泻痢、产后瘀血腹痛、小儿腹大坚积等。建神曲是在六神曲的基础上增加防风、厚朴、白术、枳实等 40 多种中药制成，其具有六神曲不具有的治风寒暑湿、头眩发热、表汗的功效。发酵中药的功能通常还与发酵过程中的化学成分变化有关，如浆水是以米为发酵基质经发酵所得，其味甘酸而性凉^[7]，说明发酵过程中产生的生物有机酸与其功效的发挥可能有关。

传统发酵中药在疾病治疗中具有重要作用，但

表 1 不同类型传统发酵中药的炮制方式及功效

Table 1 Processing methods and efficacy of different types of traditional fermented traditional Chinese medicine			
中药	炮制方式	功能主治	文献
六神曲	鲜青蒿、鲜苍耳、鲜辣蓼各 6 kg，切碎；赤小豆碾末、杏仁去皮研各 3 kg，混合拌匀，入麦麸 50 kg，白面 30 kg，加水适量，揉成团块，压平后用稻草或麻袋覆盖，使之发酵，至外表长出黄色菌丝时取出，切成约 3 cm 的小块，晒干即得	化水谷宿食、症结积滞、健脾暖胃	8-9
建神曲	枳壳、枳实、杭白芍、法白曲等 34 种中药混合，磨成细末，过筛，加入赤小豆、小麦、麦皮、麦粉混合拌匀；另取青蒿草、赤柱草、苍耳草切碎煎汤，与上药混和，反复揉匀，入印模内压成小块，稍凉后用稻草覆盖，使充分发酵至外表长出黄色菌丝时，取出晒干，然后再用适当的火力烘烤，储藏 4 个月后，取出再晒，刷去露毛即得	治风寒暑湿、头眩发热、表汗；能消积开胸、理膈调胃健脾及四时未定之气；兼能止泻消肿及饮食不进等症。又能止霍乱吐泻、咳嗽、赤白痢疾、小儿伤饥失饱一切症；不服水土、瘴气肚痛	9-10
沉香曲	沉香、广木香各 2 两，广藿香、檀香、降香、羌活各 3 两，葛根、前胡、桔梗、枳壳、槟榔、炒谷芽、炒麦芽等各 1 两，生甘草 1 两 5 钱，乌药 10 两；将以上各药分别研成细粉，除沉香外，将其他各药料混合均匀；另取六神曲 20 两做成稀薄浆糊，和上列之混合粉末搀合均匀，做成软材，压入已用沉香粉荡过的模型中，然后取出干燥即可应用	理脾胃气、止痛泻、消胀满	10
半夏曲	半夏研末，以姜汁、白矾汤和作饼，楮叶包置篮中，待生黄衣，晒干用	化痰止咳、消食积、治泄泻	5,10
百药煎	五倍子 5 kg，水渍春细，用瓷缸盛贮，稻草盖，7 日夜；取出再捣，入桔梗、甘草末每仍，满 7 次；取出捏饼晒干，即为百药煎	润肺化痰、生津止渴，治久咳痰多、咽痛、便血、久痢脱肛、口疮、牙疳、痈肿疮疡	11-12
红曲	用白粳米一石五斗，水淘浸一宿作饭，分作 15 处，入曲母 1.5 kg，搓揉令匀；并作一处，以帛密覆，热即去帛摊开，觉温急堆起，又密覆，次日日中，又作 3 堆……若尽浮则成矣，取出，日干收之	入营而破血、燥胃消食、活血和血，治赤白下痢、跌打损伤	5,13
茺莢	夏季果实成熟采下，晒干，搓去膜翅取出种子，取种子 27.5 kg 浸入温水中，待发酵后，加入榆树皮面 5 kg，红土 15 kg，菊花末 2.5 kg，加适量温开水混合均匀，如糊状，摊平约 4 分厚，切约 2 寸方块，晒干，即为成品	主五内邪气，散皮肤骨节中淫温行毒，去三虫，化食	9,14
凉粉草	夏季收割地上部分，晒干，或晒至半干，堆叠焖之使发酵变黑，晒至足干	清暑热、解藏府结热毒，治酒风	15-16
浆水	取炊熟粟米，浸冷水中，待 5~6 d 生白色泡沫时，滤出待用	主调中引气、宣和强力、通关开胃、止渴、霍乱泄痢、消宿食、宜作粥、薄暮啜之、解烦去睡、调理腑脏、煎令酸、止呕啰	9,17
淡豆豉	取桑叶、青蒿各 70~100 g，加水煎煮，滤过，煎液拌入净大豆 1000 g 中，俟吸尽后，蒸透，取出，稍凉，再置容器内，用煎过的桑叶、青蒿渣覆盖，闷使发酵至黄衣上遍时，取出，除去药渣，洗净，置容器内再闷 15~20 d，至充分发酵、香气溢出时，取出，略蒸，干燥，即得	解表、除烦、宣发郁热，用于感冒、寒热头痛，烦燥胸闷，虚烦不眠	18
酒酿	为糯米和酒曲酿制而成的醪米	佐药发痘浆、行血益髓脉、生津浓	15

随着社会的进步和需求的提升，传统发酵中药逐渐暴露出诸多问题，包括工艺效率低下、产品质量稳定性差等问题。自然发酵中药中所参与的微生物会受到外界环境变化的影响，导致产品质量不稳定；发酵过程的判断主要依靠传统经验，发酵工艺难以规范；发酵中药的药理机制阐述不明，发酵过程带来的药效学价值缺乏科学的认知。因此，采用科学的方法对传统发酵中药进行研究和改进

是提升发酵中药理论认识、促进发酵中药广泛应用的关键。

2 现代发酵中药的工艺改进及功效

2.1 现代发酵中药的工艺改进

随着现代科学技术的进步，传统发酵中药被注入新的动力，中药的发酵工艺得以进步，发酵效率和产品稳定性得以提升，同时发酵中药的种类及应用得以扩展。现代研究认为，发酵主要依赖微生物

的生命活动,发酵微生物种类决定了发酵产品的质量,直接添加主要微生物菌种可缩短发酵时间,提高发酵中药质量的稳定性^[19-20]。因此,单一菌株发酵和多菌种协同发酵以其发酵微生物明确、稳定性强、安全性高的优势,逐渐被应用于中药的发酵。

2.1.1 中药的单一菌株发酵 单一菌株发酵是目前科研和生产中常用的发酵形式。该发酵方式是在无菌条件下向发酵基质中接种单一菌株,借助其生命活动对中药进行转化,常用的菌株有乳酸菌、双歧杆菌、酵母菌等^[21]。Zhang 等^[22]以醋酸菌发酵枸杞,经过发酵后抗氧化能力增强,超氧化物歧化酶和纤维素酶活性提高,气相色谱-质谱联用分析发现发酵过程香气化合物的种类增加。Liu 等^[23]以植物乳杆菌发酵山楂葛根方,经过发酵后,其抗氧化能力升高,总黄酮、没食子酸含量升高。Huang 等^[24]以枯草芽孢杆菌发酵中药组方健鸡散,发现发酵后中药可促进肉鸡的生长,且具有更好的肠道菌群调节能力。Guo 等^[25]以植物乳杆菌发酵中药复方(补中益气汤、四君子汤、参苓白术汤),相比于原始中药复方,发酵复方可缓解抗生素引起的小鼠腹泻和菌群失调,可恢复肠道屏障损伤。

菌类中药(如灵芝、茯苓、槐耳、竹黄等)自身具有一定的药用功能,可作为发酵菌种用于发酵中药的制备^[26]。庄毅等^[27-28]提出“药用真菌新型(双向性)固体发酵”(简称“双向发酵”)的技术,形成一整套理论体系,并提出“三层优选法”“基质、菌质成分、药效动态比较法”等科学验证方法;并通过构建雷公藤-灵芝发酵体系,发现雷公藤经灵芝发酵后具有减毒特征。何栾樱等^[29]利用液相色谱-质谱联用技术分析发酵雷公藤减毒的物质基础,发现经灵芝菌发酵后雷公藤甲素、雷公藤红素、雷酚内酯的含量增加,雷公藤内酯甲的含量减少。在灵芝-黄芪发酵体系中,经灵芝发酵后的黄芪粗多糖含量升高,且对巨噬细胞的保护作用 and 肿瘤细胞增殖的抑制作用升高^[30]。李慧星等^[31]通过分析山药-蛹虫草双向发酵物的抗氧化活性,发现发酵后山药中多糖、纤维素等糖类物质被转化成多酚类、皂苷类物质,同时抗氧化活性增强。刘自尧等^[32]通过分析槐耳-板蓝根双向发酵过程的物质成分变化及发酵菌质的抗炎活性,发现经过发酵后多糖和肌苷含量升高,且发酵菌质具备良好的抗炎活性。

单一菌株发酵具有稳定可控的优势,不仅提升了传统发酵中药产品质量的稳定性,为发酵中药的

现代化生产提供了可行性手段,还可根据需求选择功能性微生物作为发酵菌株^[33]。此外,双向发酵的出现也为现代发酵中药提供了新的研究思路,未来可采用多组学联用技术对发酵过程和发酵前后的药理学变化进行探究,以对发酵中药的科学性提供更充分的理论支持。

2.1.2 中药多菌种协同发酵 随着对微生物发酵认知的提升,多种菌株混合协同发酵也逐渐成为中药发酵的形式之一。多菌种协同发酵具有发酵体系稳定,不易引入杂菌等优势,同时还可借助不同微生物的生长代谢丰富发酵产物的类型^[34]。以多菌种进行发酵从而实现中药改性是值得深入研究的领域^[35]。

靳双星等^[36-37]采用枯草芽孢杆菌、产朊假丝酵母菌、嗜酸乳杆菌 3 种混合菌种对加减四君子汤进行固态发酵,经发酵后可显著提高其营养价值和粗多糖的得率。Niu 等^[38]采用产朊假丝酵母和黑曲霉对银杏叶进行发酵,发酵后的银杏叶可提高肉仔鸡营养物质利用率、肠道消化功能和抗氧化活性。Su 等^[39]以枯草芽孢杆菌、酵母菌、乳杆菌和双歧杆菌混合发酵地黄、山楂、陈皮、大麦、甘草等中药残渣,所得发酵物可改善断奶仔猪的肠道环境,影响肠道屏障功能相关基因的表达。Qiao 等^[40]以屎肠球菌和植物乳杆菌对黄芪进行发酵,并通过 PacBio 单分子实时测序技术构建了混菌发酵的质控平台。

多菌种协同发酵符合传统中药发酵模式,具有发酵速度快、营养利用充分等优点。目前,多菌种协同发酵模式常被用于中药药渣的再利用,其功能性及安全性尚需深入研究。然而,由于多菌种协同发酵的发酵体系复杂,发酵过程的控制存在难度,各菌种之间的互作关系及发酵机制仍需深入探讨,未来可应用实时监测控制技术对发酵过程中菌群的生长状态进行动态分析,从而为多菌种协同发酵提供更多科学依据。

2.1.3 发酵中药的工程化 发酵工程是将微生物发酵有效应用到工业生产过程的一种技术,主要涉及微生物育种、发酵工艺优化、发酵过程控制等方面^[41]。发酵工程可提升传统发酵产品的生产效率和产品稳定性,促进发酵工业向规模化、标准化、功能化发展,发酵中药的产业化离不开发酵工程相关技术的应用^[42]。20 世纪 90 年代,利用深层发酵技术实现了虫草菌的工业深层发酵,主要包括种子液制备、发酵罐发酵、滤过、烘干等操作,所得实

验数据可用于指导虫草菌粉的工业化生产^[43]。王坤丽^[44]以乳酸菌对清瘟败毒散提取液进行发酵，并开展了发酵罐扩大培养和优化试验，构建了相关发酵工艺。

智能制造是未来制造业的核心趋势，随着现代生物技术的迅速发展，发酵工程技术的一些核心内涵也发生了变化^[42]。如传统发酵技术中的发酵工艺优化等操作，逐渐被发酵过程优化和动态控制所替代，通过在线监测和实时控制技术使得发酵工程实

现更为高效、稳定的产出。目前，中药发酵的生产链条智能化程度仍然较低，未来可引入现代发酵工程的管理理念，进行实时数据采集和监控，以实现中药发酵过程的统计分析以及科学决策^[42]。

2.2 现代发酵中药的“增效、减毒”

正确认识中药发酵的作用，对于该领域长期发展具有重要意义。随着发酵中药的深入研究，发酵的作用逐渐被揭示，研究发现微生物发酵可对中药起到增效和减毒 2 方面作用，见图 2。

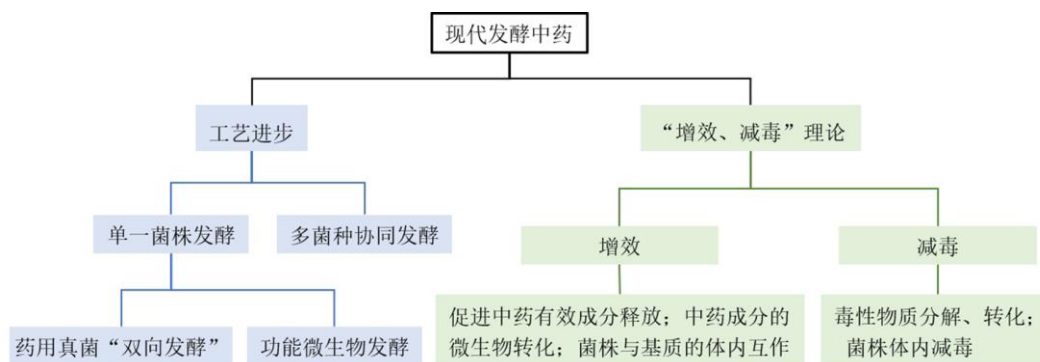


图 2 现代发酵中药的工艺进步及“增效、减毒”现象

Fig. 2 Technological progress of modern fermented traditional Chinese medicine and phenomenon of “efficiency enhancing and toxicity reducing”

2.2.1 增效 发酵中药的增效机制可分为以下 3 个方面：发酵菌株促进中药中有效成分释放、发酵菌株对中药成分进行微生物转化、发酵菌株与中药基质的体内互作。

(1) 发酵菌株促进中药中有效成分释放：植物细胞壁会阻碍中药有效成分的溶出，影响有效成分在体内吸收。某些中药发酵菌株可产生纤维素酶，降解植物细胞壁的纤维素，提高药材有效成分溶出率，从而增强药物疗效。Zhang 等^[45]以红茶菌（含醋酸菌、酵母菌、乳酸菌等）对玫瑰和枣仁进行发酵，所得发酵物中具有抗氧化能力的没食子酸和酸枣仁苷的含量均明显升高。刘洋等^[46]通过分析益生菌发酵王不留行和益母草后总黄酮、总生物碱、粗多糖和总皂苷的含量，发现发酵后其可溶性活性成分含量均有显著升高，推测其与发酵过程中的酶解作用有关。Wang 等^[47]发现经红曲霉和芽孢杆菌发酵后，番石榴叶中总多酚和可溶性多酚含量发生显著升高，同时抗氧化能力增强。赵崇妍等^[48]通过分析黄芪药渣发酵前后总黄酮、总皂苷的含量，发现蝉拟青霉发酵可导致黄酮、总皂苷含量增加。郭舒臣等^[49]通过分析植物乳杆菌发酵柴胡的成分变

化，发现异槲皮苷、芦丁、槲皮素-3-*O*- β -L-阿拉伯糖苷、DL-3-苯基-2-羟丙酸的含量增加，并且抗菌活性有所增加。

(2) 发酵菌株对中药成分进行微生物转化：发酵过程中，中药中的大分子物质会被微生物产生的酶所催化酶解，在一定条件下可发生成分的转化，从而生成新的化合物，使其更易被机体吸收，药理功能得到更大程度的发挥^[20]，见表 2。Moon 等^[50]通过分析米曲霉发酵后丹参的中酚类和黄酮的变化情况，发现在发酵过程中发生了二氢呋喃-2(3*H*)-酮的酰化和 4-甲基苯-1,2-二醇的酯化反应，发酵产物表现出一定的抗菌生物活性。许文迪等^[51]分析了冬虫夏草菌对人参皂苷 Rb₁ 的转化，发现冬虫夏草菌可以特异性将人参皂苷 Rb₁ 转化生成人参皂苷 F₂，转化效率高，过程稳定。笔者前期研究了发酵乳杆菌发酵人参的成分变化情况，根据指纹图谱分析发现经过乳酸菌发酵后人参皂苷可发生转化^[52]。

中药发酵过程中成分转化的情况广泛存在，表 2 总结了几种常见的成分转化情况，其中多数研究聚焦于黄酮类、皂苷类、生物碱类等中药大分子成分中的酯基、糖苷键的酶解作用，通常发酵微生物

表 2 发酵中药的成分转化

Table 2 Changes transformation of fermented traditional Chinese medicine

发酵基质	发酵菌株	发酵后的成分变化	文献
丹参	米曲霉菌	二氢呋喃-2(3H)-酮的酰化和 4-甲基苯-1,2-二醇发生酯化	50
黄芩	纳豆菌	黄芩苷、汉黄芩苷转化为黄芩素、汉黄芩素	53
灵芝菌	雷公藤	雷公藤甲素、雷公藤红素、雷酚内酯的含量增加, 雷公藤内酯甲的含量减少	29
灵芝菌	青木香	马兜铃酸类成分的含量下降, 产生未知的极性成分离子峰	54
牛蒡子	黑曲霉、木霉菌	牛蒡子苷转化合成牛蒡子苷元	55
黄芪	蝉拟青霉	甲氧基黄酮转化为羟基黄酮, 黄酮苷被水解成黄酮苷元、黄芪皂苷 II, 黄芪皂苷转化为黄 芪皂苷 IV	56
葛根	肠道细菌	大豆苷转化为 S-雌马酚	57
葛根芩连汤	酿酒酵母	O-糖苷等相关成分被转化为异黄酮 O-糖苷、黄酮 O-葡萄糖醛酸、黄酮聚糖	58
参苏饮	乳酸菌	异黄酮苷转化为三羟基异黄酮苷	59
滋阴降火汤	酸乳杆菌	发酵后羟甲基糠醛、甘草酸苷、紫花前胡苷、紫花前胡苷元、小檗碱、巴马汀含量增加, 芍药苷和橙皮苷含量下降	60
人参皂苷 Rb ₁	冬虫夏草菌	人参皂苷 Rb ₁ 转化为人参皂苷 F ₂	51

可将中药成分转化为更易吸收、药效更好的次级物质或降解中药中的毒性成分, 从而起到“减毒”的效果。在这些研究中其转化机制的论证多是基于化学变化的反向推论, 发酵过程中功能酶的分离与发现, 是揭示中药发酵科学性的关键点, 也是未来发酵中药研究的关键研究方向。

(3) 发酵菌株与中药基质的体内互作: 某些发酵中药所用的菌株(如灵芝、牛樟芝、乳酸菌等)本身就具有药用功能, 菌株和药物经过发酵后, 二者可在体内共同发挥药效作用。在以药用功能菌和中药基质构成的“药-药”发酵体系中, 发酵菌株与中药基质可在体内发生互作。在服用发酵中药后, 发酵菌株与中药基质可共同影响机体代谢, 调整机体健康状态, 二者互相促进彼此药效的发挥, 在体内发挥增效的功能。Huang 等^[24]通过分析益生菌发酵前后的中药饲料对肉鸡肠道菌群组成的影响, 发现发酵中药中的益生菌可通过调节肠道菌群从而促进肉鸡生长速度。Chen 等^[61]发现益生菌发酵后当归补血汤的肠道菌群调节能力升高, 推测发酵后的中药可通过调节肠道菌提高其药效。Zhao 等^[62]分析了红曲霉发酵人参的调脂功能, 比较发现发酵后人参调脂功能得以升高, 其调脂功能的发挥与肠道菌群的调节和红曲霉产生的洛伐他汀的体内双重调节有关。笔者前期通过将乳酸菌和人参进行发酵研究, 发现乳酸菌可调节肠道菌群, 人参多糖可发挥益生元活性, 乳酸菌发酵人参可共同恢复肠道菌群紊乱、改善肠道炎症, 从而恢复腹泻对机体产

生的影响^[63-64]。

然而, 由于体内代谢的复杂性, 发酵菌株与中药基质的体内互作增效目前尚缺乏系统的研究, 后续研究可结合代谢组学、蛋白组学等对中药发酵体内增效的科学性进行深入探索。

2.2.2 减毒 部分中药存在毒性和刺激性^[65-66], 经过微生物发酵后, 其毒性和刺激性成分可发生分解或转化, 从而降低或消除不良反应, 改善药物的口感^[1,67]。江南等^[68]以灵芝对川乌进行发酵, 发酵后总生物碱和酯型生物碱成分减少, 说明发酵过程可降低川乌的毒性。彭薇等^[69]通过急性毒性试验分析“栓钱菌质”在发酵过程中毒性的变化情况, 发现在合适的发酵时间点, 红栓菌的发酵可显著降低马钱子的毒性。谢小梅等^[70]研究了灵芝双向发酵雷公藤的解毒功效, 发现“灵雷菌质”可在降低雷公藤毒性的同时保持免疫抑制作用。

在饲料添加剂中, 适口性的差异会影响药效的发挥, 中药类饲料添加剂因单宁和芥子酸等成分的存在而常具有苦涩味道, 从而影响动物的进食^[66]。在中药发酵饲料的应用中, 相比于未发酵药材, 发酵中药饲料的适口性更好^[71-75]。张治家^[76]以发酵中药作为饲料添加剂, 表明发酵过程可提高改善原始药渣的口感, 提高适口性, 提高猪的日采食量和饲料转化率, 降低腹泻率。

某些发酵所用的菌株在体内也可发挥减毒功能, Mohd Redzwan 等^[77]通过临床分析摄入益生菌后的黄曲霉毒素代谢差异, 发现持续服用益生菌对

预防饮食中黄曲霉毒素的暴露有显著效果。然而其减毒机制尚不清楚，仍需进一步研究其内在机制。

3 发酵中药的“发酵配伍”理论

近年来，中药发酵的概念常被滥用，在发酵中药推广和宣传中存在过度营销和夸大的现象。对于发酵中药的认识应建立在科学事实的基础之上，有利于发酵中药领域的健康发展。

目前发酵中药研究多聚焦于工艺的改进和成分、药效的分析，发酵中药的理论研究尚属不足。20 世纪 80 年代庄毅提出的“双向发酵”技术^[27,78]，推动了发酵中药的现代化发展。然而，在双向发酵的理论中，所用发酵菌株为药用真菌，发酵形式为固态发酵，难以应用于所有发酵中药，具有一定的时代局限性。基于此，笔者通过总结现有研究，在配伍理论的指导下，提出发酵中药的“发酵配伍”理论。

3.1 中药的配伍理论

传统中药配伍理论遵循中医“七情和合”“君臣佐使”的原则，将不同性味药物进行组合，以增强治疗效果，内涵上反映了中医的辨证论治思维^[79]。以配伍理论所形成的中药复方具有多组分、多靶点的整合调节优势^[80]。现代中药配伍研究多是通过中药复方的拆方研究，将中药复方中的各药味拆分，研究复方配伍中单味中药对全方的贡献度，从化学成分变化、药物代谢及效应动力学方面提升对中药配伍的认识^[81]。

发酵中药的“发酵配伍”借鉴中药配伍理论的药物组合与“药对”思想，将发酵菌株和中药发酵基质看作独立的一味药，通过“拆方”研究，揭示“发酵配伍”的潜在内涵。

3.2 “发酵配伍”理论的内涵

“发酵配伍”理论是在配伍思想的指导下，结合发酵中药的研究特色，所构建的发酵中药理论。中药“发酵配伍”所用的发酵菌株和发酵基质均具有一定的药用功能，二者可单独看作一味药，经过合理的组合，二者可形成配伍；发酵菌株和发酵基质的组合不是简单的加和，在微生物的发酵过程中存在物质成分的转化和微生物代谢的变化，从而产生药性变化和药效的增强，这是“发酵配伍”的物质基础；在机体内，具有药用功能的发酵菌株和发酵基质可共同发挥药效功能，从而实现多通路、多靶点的综合调节，见图 3。表 3 整理了几种现代发酵中药发酵前后的物质成分变化和药效功能差异，具

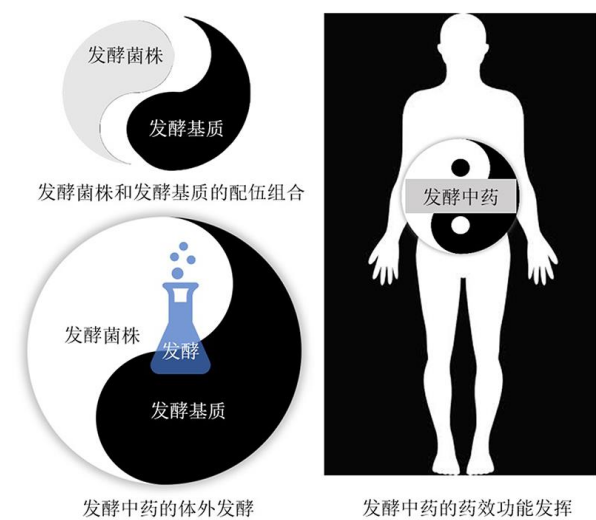


图 3 “发酵配伍”的理论内涵
Fig. 3 Theoretical connotation of “fermentation compatibility”

表 3 现代发酵中药的部分研究实例
Table 3 Research example of modern fermented traditional Chinese medicine

功效		发酵后成分与功能变化	文献
发酵菌株	发酵基质		
红曲霉：生成洛伐他汀、调脂	人参：补气救脱、养心安神、生津止渴、补肺定喘、健脾止泻	发酵后人参皂苷发生转化，发酵人参含洛伐他汀；发酵后药理功能优于未发酵人参	62,82-84
乳酸菌：调节肠道菌群、助消化		发酵后人参皂苷发生转化；发酵人参在治疗抗生素相关性腹泻的药理功能优于人参/乳酸菌混合物	52,63,85
灵芝：补气安神、止咳平喘	雷公藤：祛风、解毒、杀虫	发酵后雷公藤内酯甲的含量减少；发酵后雷公藤肝毒性减少，抗炎活性增强	29,70,86
蝉拟青霉：补益、抗疲劳、镇静催眠、解热镇痛	黄芪：补气固表、利尿托毒、排脓、敛疮生肌	发酵后 N-6-(2-羟乙基)腺苷等成分增加，发酵黄芪的糖尿病治疗功能优于未发酵黄芪	87-89

有“发酵配伍”特性。

在发酵中药的“发酵配伍”理论中,所用发酵菌株为具有生物功能、可用于发酵的微生物,所用发酵基质为含有中药成分、可为发酵菌株提供生长环境的营养基质。发酵中药的“发酵配伍”理论基于科学实验的论证,具有“发酵配伍”特性的发酵中药可在体内、外 2 个层面进行科学论证。“发酵配伍”理论可弥补发酵中药领域中理论的缺失,为发酵中药的实验研究提供论证思路,为阐明中药发酵的科学内涵提供理论基础,为发酵中药的理论研究提供理论范式。

3.3 发酵中药“发酵配伍”特性的论证方法

在具体实验研究中,中药发酵配伍理论可通过比较发酵菌株、发酵基质、菌株/基质混合物、发酵中药之间的化学成分和药理功能的差异来验证该发酵中药的“发酵配伍”特性,见图 4。在发酵研究方面,可通过“三元”间的比较,分析发酵菌株在发酵过程中对发酵基质中物质成分的微生物转化和中药基质对发酵菌种生长代谢的影响,从而论证发酵过程的生物学变化。在药用功能方面,引入“基质-菌种混合物”的比较分析,基质-菌种混合物是中药基质和发酵菌种按照发酵中药中二者含量进行合理配比的混合物,通过比较基质-菌种混合物与发酵中药间的药学差异,可分析发酵过程对于药用功能的影响;通过比较中药基质、发酵菌种、发酵中药之间的药学差异,可对其各组分之间的药性进行分析,从而在药用功能角度分析“发酵配伍”的潜在内涵。

在未来研究中,以发酵菌株、发酵基质、基质-菌种混合物、发酵中药之间差异比较为核心的研究模式可为“发酵配伍”的理论验证提供研究思路。

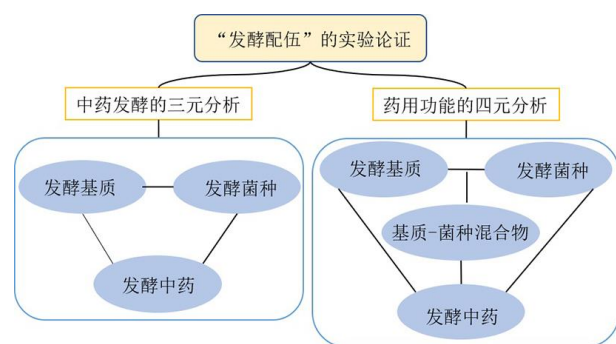


图 4 “发酵配伍”的实验论证

Fig. 4 Experimental demonstration of “fermentation compatibility”

4 “发酵配伍”的未来方向

尽管发酵中药已有大量研究,但是其理论探究尚不充分,未来仍需开展相关实验研究对“发酵配伍”理论进行丰富和改进。笔者分析当前的研究现状,总结了以下 4 个研究方向,供发酵中药领域研究人员共同讨论。

4.1 发酵中药数据库的构建

尽管通过组间的比较可论证“发酵配伍”的理论内涵,发酵中药的具体药用功能只能依靠发酵菌株和发酵基质的功能进行推测,尚缺乏更为系统性的预测。通过构建发酵中药数据库,可将微生物、中药、发酵中药的功能、机制进行整合,通过合理的数学模型可总结发酵中药中常用菌株和基质的特性,从而分析发酵体系的合理性,预测所构建发酵中药的药用功能,分析发酵菌株和发酵基质之间的配伍机制,以大数据的研究思路揭示发酵中药的内在配伍规律。通过构建相关数据可在多个方面指导发酵中药的开发,为发酵中药的应用提供更多的可能性。

4.2 发酵中药的发酵机制研究

通过基因、转录和代谢组学等组学技术的联用,其微生物的代谢过程可被系统揭示^[90]。在发酵中药的研究中,利用组学技术可分析发酵菌株在中药基质和普通营养环境中的代谢差异,可在环境微生物角度探究发酵菌株与中药基质之间的互作机制。基于发酵机制研究,结合酶工程相关技术,可构建相关工程菌株,还可对中药发酵过程中产生的新材料、新成分进行生物合成,从而提升发酵中药研究的广度。

4.3 发酵中药的药理机制研究

目前发酵中药相关研究仅在功能层面对发酵中药的合理性进行分析,通过深入的药理机制研究,可深入探究发酵过程对药性功能的影响,揭示发酵中药“多成分、多靶点、多通路”作用机制的科学内涵。

4.4 复方中药基质和混合发酵菌株的发酵配伍

有研究以复方中药作为发酵基质,以混合菌株为发酵菌株构建发酵中药体系,然而由于发酵过程是复杂的微生物代谢活动,且中药复方中的化学成分来源复杂多样,难以对其内在科学规律进行深入分析。随着大数据时代的到来,未来可借鉴系统生物学、多向药理学、生物信息学等多学科的研究思路,从宏观、微观多角度系统性地探讨发酵中药背

后的普适性规律。

5 结语与展望

通过对发酵中药的相关研究进行综述,提出了发酵中药的“发酵配伍”理论。笔者认为,依托于发酵中药的“发酵配伍”理论范式,可对发酵中药的内在科学价值进行更为合理的证明,有利于推动发酵中药研究的现代化。此外,在“发酵配伍”理论范式下,可派生出更多发酵中药理论,如针对发酵中药的数据库研究,可整理常见发酵菌株和中药基质(菌-药)的搭配,总结菌-药间的组成原则,从而形成菌-药配伍理论;针对发酵中药的发酵机制研究,可探究发酵过程中菌-药间的相互作用,形成菌-药互作理论。这些理论的派生可对现代中医药理论体系进行扩展和丰富。

作为一种科学理论,“发酵配伍”理论提供了一种针对“发酵中药”的研究思路和范式,旨在阐明发酵中药中“发酵”的意义。在现代发酵中药研究中,发酵技术具有更广泛的应用,某些不具备药用功能的菌株也可用于中药的发酵,如黑曲霉发酵人参,其发酵目的是对人参皂苷进行转化,以获得稀有皂苷^[91-92]。由于黑曲霉不具备明确的药效功能,在此类研究中,尽管难以对“发酵配伍”中的药用功能进行论证,但此类发酵中药研究的必要性和科学意义仍然不可否认。因此在发酵中药相关研究的理论选择时,仍要根据其研究对象和研究的科学目的进行具体的分析。

本文提出了发酵中药的“发酵配伍”理论,由于发酵中药的复杂性,其理论的检验目前还面临着一系列问题,如研究基础相对薄弱、发酵过程中的成分变化难以追踪、药理功能的论证方向不明确等。相信随着科技的进步发展,这些问题在未来能够得到解决。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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: 3-15.
- [2] Li L, Wang L, Fan W X, *et al.* The application of fermentation technology in traditional Chinese medicine: A review [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4): 899-921.
- [3] 陈坚,汪超,朱琪,等. 中国传统发酵食品研究现状及前沿应用技术展望 [J]. 食品科学技术学报, 2021, 39(2): 1-7.
- [4] 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.
- [5] 李时珍. 本草纲目 [M]. 校点本. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 89-91.
- [6] 李中梓. 雷公炮制药性解 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 158-159.
- [7] 朱震亨. 丹溪医集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 349.
- [8] 甄权撰,尚志钧. 药性论 [M]. 辑释本. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006: 588-589.
- [9] 赵国平,戴慎,陈仁寿. 中药大辞典 [M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 488-489.
- [10] 王一仁主. 饮片新参 [M]. 北京: 全国图书馆文献缩微中心, 1936: 56-58.
- [11] 陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 218-219.
- [12] 汪初庵. 本草易读 [M]. 公共版权, 1987: 14-19.
- [13] 汪昂. 本草备要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 247-249.
- [14] 尚志钧. 神农本草经校注 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 31-48.
- [15] 赵学敏. 本草纲目拾遗 (十卷) [M]. 新1版. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 15-26.
- [16] 赵其光. 本草求原 [M]. 影印本. 广州: 广东科技出版社, 2009: 289-295.
- [17] 掌禹锡. 嘉祐本草辑复本 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 83-90.
- [18] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 342.
- [19] 李秋月,林连兵,杨雪娇,等. 微生物发酵中草药的研究现状 [J]. 微生物学通报, 2021, 48(6): 2232-2244.
- [20] 董凡,李浩然,王少平,等. 中药发酵的现代研究进展与展望 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(2): 628-633.
- [21] 刘波,张鹏翼,孟祥瑞,等. 益生菌发酵中药方法概述及其应用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(10): 1741-1750.
- [22] Zhang S, Tang Y X, Chen J L. Changes in functional components and biological activity of *Lycium barbarum* after fermentation with Kombucha SCOBY [J]. *J Food Process Preserv*, 2022, 46(8): e16758.
- [23] Liu F Y, Song M, Wang X K, *et al.* Optimizing the liquid-state fermentation conditions used to prepare a new Shan-Zha-Ge-Gen formula-derived probiotic [J]. *J Food Process Preserv*, 2021, 45(9): e15699.
- [24] Huang P, Wang P, Xu J X, *et al.* Fermented traditional Chinese medicine alters the intestinal microbiota composition of broiler chickens [J]. *Res Vet Sci*, 2021, 135: 8-14.
- [25] Guo X, Yan Z P, Wang J X, *et al.* Effect of fermented

- traditional Chinese prescription with *Lactobacillus plantarum* on dysbacteriotic diarrhea mice induced by ceftriaxone sodium [J]. *Chinese Med*, 2022, 17(1):1-16.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 庄毅. 菌质: 中药的一个新领域 [J]. 中药新药与临床药理, 1992, 3(2): 49-51.
- [29] 何栾樱, 林子淳, 卢建东, 等. 基于灵芝双向固体发酵雷公藤减毒持效的研究 [J]. 北京化工大学学报: 自然科学版, 2021, 48(4): 48-56.
- [30] 裴智鹏, 郑雪艳, 何冰芳, 等. 灵芝-黄芪双向发酵菌质多糖的分离纯化及生物活性研究 [J]. 生物加工过程, 2019, 17(5): 521-529.
- [31] 李慧星, 周永康, 方佩琦, 等. 山药-蛹虫草双向发酵的抗氧化活性增效性 [J]. 食品科学, 2021, 42(13): 51-56.
- [32] 刘自尧, 屈青松, 杨芳, 等. 槐耳-板蓝根双向发酵过程中成分含量的变化及菌质抗炎活性研究 [J]. 环球中医药, 2019, 12(12): 1799-1804.
- [33] 汪金萍. 单菌株发酵和混合菌株发酵产纤维素酶的研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2007.
- [34] 王宪斌, 冯霞, 刘义, 等. 多菌种制曲在酱油发酵中的研究进展 [J]. 食品与发酵科技, 2016, 52(3): 60-64.
- [35] 董建伟, 蔡乐, 李雪娇, 等. 中药材的微生物发酵改性研究进展 [J]. 云南大学学报: 自然科学版, 2018, 40(6): 1207-1212.
- [36] 靳双星, 张桂枝, 雷兰霞. 混菌发酵对加减四君子汤营养成分变化及多糖提取的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2015, 51(7): 89-90.
- [37] 靳双星, 张桂枝, 雷兰霞. 加减四君子汤混菌发酵工艺参数研究 [J]. 中国兽医杂志, 2015, 51(4): 88-90.
- [38] Niu Y, Zhang J F, Wan X L, *et al*. Effect of fermented *Ginkgo biloba* leaves on nutrient utilisation, intestinal digestive function and antioxidant capacity in broilers [J]. *Br Poult Sci*, 2019, 60(1): 47-55.
- [39] Su J Y, Zhu Q, Zhao Y, *et al*. Dietary supplementation with Chinese herbal residues or their fermented products modifies the colonic microbiota, bacterial metabolites, and expression of genes related to colon barrier function in weaned piglets [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 3181.
- [40] Qiao H X, Zhang X J, Shi H T, *et al*. Assessment of the physicochemical properties and bacterial composition of *Lactobacillus plantarum* and *Enterococcus faecium*-fermented *Astragalus membranaceus* using single molecule, real-time sequencing technology [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11862.
- [41] 唐建凤. 在食品开发中发酵工程技术的应用思考 [J]. 现代食品, 2018(19): 11-14.
- [42] 张春月, 金佳杨, 邱勇隼, 等. 传统与未来的碰撞: 食品发酵工程技术与应用进展 [J]. 生物技术进展, 2021, 11(4): 418-429.
- [43] 陈传盈, 冯观泉, 许尧兴, 等. 冬虫夏草工业深层发酵研究 [J]. 中草药, 1992, 23(8): 409-411.
- [44] 王坤丽. 乳酸菌发酵清瘟败毒散提取液的制备及其在断奶仔猪上的应用 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2017.
- [45] Zhang S, Cheng M Q, Li Z D, *et al*. Composition and biological activity of rose and jujube kernel after fermentation with kombucha SCOBY [J]. *J Food Process Preserv*, 2020, 44(10): e14758.
- [46] 刘洋, 金顺义, 常娟, 等. 复合益生菌发酵中草药前后活性成分变化 [J]. 安徽农业科学, 2017, 45(34): 123-125.
- [47] Wang L, Bei Q, Wu Y N, *et al*. Characterization of soluble and insoluble-bound polyphenols from *Psidium guajava* L. leaves co-fermented with *Monascus anka* and *Bacillus* sp. and their bio-activities [J]. *J Funct Foods*, 2017, 32: 149-159.
- [48] 赵崇妍, 杨芳, 屈青松, 等. 蝉拟青霉/黄芪双向发酵体系建立及成分研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3195-3198.
- [49] 郭舒臣, 郭瑞, 夏翊腾, 等. 发酵柴胡地上部分定量分析及其抗菌活性成分预测 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4238-4245.
- [50] Moon K, Cha J. Enhancement of antioxidant and antibacterial activities of *Salvia miltiorrhiza* roots fermented with *Aspergillus oryzae* [J]. *Foods*, 2020, 9(1): 34.
- [51] 许文迪, 闫炳雄, 邱智东, 等. 冬虫夏草菌生物转化人参皂苷 Rb₁ 的研究 [J]. 科学技术与工程, 2015, 15(31): 12-17.
- [52] 屈青松, 林峰, 赵崇妍, 等. 发酵乳杆菌发酵人参工艺优化及人参皂苷抗氧化活性测定 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2738-2743.
- [53] 高腾美, 杨涵月, 常娟, 等. 纳豆发酵对黄芩代谢转化的研究 [J]. 中成药, 2022, 44(7): 2218-2222.
- [54] 刘学湘, 吴晓峰, 潘扬, 等. 高效液相色谱-电喷雾质谱法分析青木香及其发酵品中马兜铃酸类成分 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(6): 456-460.
- [55] 孙科, 王宇翔, 尹雷, 等. 混菌发酵牛蒡子转化合成牛蒡子苷元的研究 [J]. 中国食品添加剂, 2022(10): 59-68.
- [56] Liu Z H, Wang S P, Li Q Y, *et al*. Diagnostic product ions-based chemical characterization and antioxidative activity evaluation of solid fermentation for *Astragali Radix* produced by *Paecilomyces cicadae* [J]. *Arab J Chem*, 2021,

- 14(1): 102908.
- [57] Yokoyama S, Suzuki T. Isolation and characterization of a novel equol-producing bacterium from human feces [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2008, 72(10): 2660-2666.
- [58] Yan Y, Du C H, Li Z Y, *et al.* Comparing the antidiabetic effects and chemical profiles of raw and fermented Chinese Ge-Gen-Qin-Lian Decoction by integrating untargeted metabolomics and targeted analysis [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 54.
- [59] Cho C W, Jeong H C, Hong H D, *et al.* Bioconversion of isoflavones during the fermentation of *Samso-Eum* with *Lactobacillus* strains [J]. *Biotechnol Bioproc E*, 2012, 17(5): 1062-1067.
- [60] Kim A, Im M, Hwang Y H, *et al.* Jaumganghwa-Tang induces apoptosis via the mitochondrial pathway and *Lactobacillus* fermentation enhances its anti-cancer activity in HT1080 human fibrosarcoma cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127898.
- [61] Chen K Y, Gao Y, Wang X J, *et al.* Regulation and analysis of the diversity of intestinal microbiota in SD rats by Danggui Buxue Tang (DBT) fermented with *Bacillus subtilis* [J]. *Ann Microbiol*, 2020, 70(1): 31.
- [62] Zhao C Y, Yang F, Lin F, *et al.* Process optimization in ginseng fermentation by *Monascus ruber* and study on bile acid-binding ability of fermentation products *in vitro* [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2021, 51(2): 120-126.
- [63] Qu Q S, Zhao C Y, Yang C T, *et al.* *Limosilactobacillus fermentum*-fermented ginseng improved antibiotic-induced diarrhoea and the gut microbiota profiles of rats [J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 133(6): 3476-3489.
- [64] Qu Q S, Yang F, Zhao C Y, *et al.* Effects of fermented ginseng on the gut microbiota and immunity of rats with antibiotic-associated diarrhea [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113594.
- [65] 夏青, 张晓昕, 徐柯心, 等. 《中华人民共和国药典》2015 版收载的有毒中药毒性研究概况 [J]. *环球中医药*, 2017, 10(3): 377-384.
- [66] 王东升, 刘光磊, 杨光, 等. 改善奶牛饲料适口性技术的研究进展 [J]. *中国奶牛*, 2016(7): 14-18.
- [67] 薛蓉, 宫静雯, 屈凌芸, 等. 毒性中药饮片炮制研究进展与探讨 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(9): 1193-1201.
- [68] 江南, 魏巍, 许晓燕, 等. 中药川乌的固体发酵炮制新技术的建立 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2013, 50(5): 1104-1108.
- [69] 彭薇, 孙钰, 潘扬, 等. 不同发酵天数对“栓钱菌质”急性毒性及抗炎、镇痛作用的影响 [J]. *食品与生物技术学报*, 2013, 32(5): 541-545.
- [70] 谢小梅, 贺婧, 罗阔丹, 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.
- [71] 王林, 王涛, 杨建朋, 等. 发酵中药及其在肉鸡养殖中的应用研究进展 [A] // 第五届 (2016) 中国白羽肉鸡产业发展大会暨第四届全球肉鸡产业研讨会论文集 [C]. 沈阳: 中国畜牧业协会, 2016: 275-278.
- [72] 安胜英, 马学会, 刘观忠. 发酵中药添加剂对肉仔鸡免疫机能和抗氧化机能的影响 [J]. *畜牧兽医学报*, 2015, 46(5): 863-867.
- [73] 王俊菊. 发酵中药在饲料添加剂中的应用 [J]. *中国动物保健*, 2021, 23(4): 2-3.
- [74] 乔宏兴, 史洪涛, 刘畅, 等. 发酵中药在养猪业上的研究进展 [A] // 中国畜牧兽医学会动物微生态学分会第五届第十三次全国学术研讨会论文集 [C]. 广州: 中国畜牧兽医学会, 2018: 66-70.
- [75] 胡红伟, 段明房, 闫凌鹏, 等. 中药发酵技术及其在畜牧业中的应用 [J]. *生物化工*, 2017, 3(6): 74-77.
- [76] 张治家. 益生菌发酵中药对生长育肥猪生产性能的影响 [J]. *猪业科学*, 2020, 37(3): 98-100.
- [77] Mohd Redzwan S, Abd Mutalib M S, Wang J S, *et al.* Effect of supplementation of fermented milk drink containing probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on the concentrations of aflatoxin biomarkers among employees of Universiti Putra Malaysia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled study [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(1): 39-54.
- [78] 庄毅. 中药内的生物制药: 固体发酵工程系列及其真菌药物 [J]. *菌物研究*, 2013, 11(2): 63-71.
- [79] 亓咏梅, 王小龙. 中药复方配伍在中药临床药学中的应用 [J]. *现代中医药*, 2018, 38(3): 106-108.
- [80] 王勇, 李春, 仇琪, 等. 中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系 [J]. *中国科学: 生命科学*, 2016, 46(8): 1029-1032.
- [81] 张王宁, 李爱平, 李科, 等. 中药药效物质基础研究方法进展 [J]. *中国药学杂志*, 2018, 53(10): 761-764.
- [82] Wen Q Y, Cao X H, Chen Z T, *et al.* An overview of *Monascus* fermentation processes for monacolin K production [J]. *Open Chem*, 2020, 18(1): 10-21.
- [83] Zhao C Y, Qu Q S, Yang F, *et al.* *Monascus ruber* fermented *Panax ginseng* ameliorates lipid metabolism disorders and modulate gut microbiota in rats fed a high-fat diet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114300.
- [84] 丛悦怡, 孙佳, 于恩, 等. 红曲霉发酵转化人参皂苷 Rg₃ 的研究 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1298-1303.
- [85] Yoo J M, Lee J Y, Lee Y G, *et al.* Enhanced production of compound K in fermented ginseng extracts by *Lactobacillus brevis* [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(3):

- 823-829.
- [86] 侯志帆, 梁永红, 何礼标, 等. 灵芝双向固体发酵雷公藤后菌质化学成分变化初步研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 234-237.
- [87] Yang F, Qu Q S, Zhao C Y, et al. *Paecilomyces cicadae*-fermented *Radix Astragali* activates podocyte autophagy by attenuating PI3K/Akt/mTOR pathways to protect against diabetic nephropathy in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110479.
- [88] 王喻淇, 刘子菡, 王少平, 等. 蝉拟青霉/黄芪双向发酵菌质化学成分及抗高尿酸血症活性研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(10): 1638-1643.
- [89] 杨芳. 黄芪-蝉拟青霉固态发酵物对糖尿病肾病的保护作用及机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [90] 田露, 闵建红, 张帝, 等. 宏组学在发酵食品微生物群落研究中的应用进展 [J]. 生物技术通报, 2019, 35(4): 116-124.
- [91] 丛悦怡. 黑曲霉发酵人参茎叶转化单体皂苷的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2018.
- [92] 李倩, 于丹, 国立东, 等. 微生物发酵转化皂苷类化合物机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7264-7278.

[责任编辑 赵慧亮]