

发酵中药及其相关技术的研究进展

吴妹谕, 邓露露, 蒲 实, 周梦圆, 谭 睿*

西南交通大学生命科学与工程学院, 四川 成都 610031

摘 要: 发酵中药是我国传统制药工艺与现代生物技术相结合的产物, 其发展历程可追溯至先秦时期的“曲蘖”工艺。发酵中药技术通过微生物转化作用, 能够提升药效成分的生物利用度, 产生新的活性物质, 并降低药物毒性。根据发酵工艺特点, 可分为曲类、豆类、复方及现代创新发酵中药 4 大类。发酵中药通过微生物酶解、生物转化及菌株-基质协同作用等机制, 在免疫调节、抗肿瘤、肠道微生态调控等方面展现出独特优势。现代发酵中药技术包括固态发酵、液态深层发酵和双向发酵(双向固体发酵与双向液体发酵) 3 大类型, 并逐步向智能化控制方向发展。未来研究应着力于工艺标准化、作用机制解析及临床验证, 以推动发酵中药在精准医疗领域的应用。

关键词: 发酵中药; 发酵技术; 微生物转化; 增效减毒; 配伍; 固态发酵; 液态深层发酵; 双向发酵

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)23-8791-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.23.028

Advances in fermented traditional Chinese medicine and its fermentation techniques

WU Shuyu, DENG Lulu, PU Shi, ZHOU Mengyuan, TAN Rui

School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China

Abstract: Fermented traditional Chinese medicine (FTCM) is a product integrating traditional Chinese pharmaceutical techniques with modern biotechnology, with its developmental history traceable to the “Qu Nie” process of the pre-Qin period. Through microbial transformation, FTCM technology enhances the bioavailability of active ingredients, generates novel bioactive compounds, and reduces drug toxicity. Based on process characteristics, it can be categorized into four major types: fermented herbal preparations, bean-based preparations, compound formulations, and modern innovative FTCM. Employing mechanisms such as microbial enzymatic hydrolysis, biotransformation, and strain-substrate synergistic interactions, FTCM demonstrates unique advantages in immunomodulation, antitumor activity, and regulation of intestinal microecology. Modern FTCM technologies include solid-state fermentation, liquid submerged fermentation, and dual-directional fermentation (dual-directional solid fermentation and dual-directional liquid fermentation), with a gradual shift towards intelligent control. Future research should focus on process standardization, elucidation of mechanisms of action, and clinical validation to promote the application of FTCM in the field of precision medicine.

Key words: fermented traditional Chinese medicine; fermentation technology; microbial transformation; enhance efficiency and reduce toxicity; compatibility of medicines; solid-state fermentation; liquid submerged fermentation; dual-directional fermentation

我国发酵技术雏形见于先秦时期,《礼记·月令》所载“曲蘖”工艺已体现早期微生物培养(曲)与发芽谷物(蘖)的应用^[1]。至汉代取得突破性进展,张仲景《伤寒论》首载含发酵中药豆豉的“梔子豉汤”等方剂,奠定发酵中药临床实践基础;北魏贾思勰《齐民要术》系统整合制曲、酿酒、酿醋技术,

构建完整发酵工艺体系^[2];宋代《太平惠民和剂局方》收录的“半夏曲”制备法,通过发酵实现减毒增效,标志技术从食品加工向药用转化;明代李时珍《本草纲目》详述“姜汁和末作饼,楮叶包藏发酵”的半夏曲工艺,与现代方法基本一致,同期《本草蒙筌》记载的“百药煎”较欧洲没食子酸提取早

收稿日期: 2025-07-31

基金项目: 四川省中医药创新团队专项; 四川省中医药管理局中药(民族药)前沿研究与开发创新团队(2022C010); 四川中医药管理局科研专项(2024zd033); 四川省中医药管理局科研专项(2024zd021)

作者简介: 吴妹谕, 硕士研究生, 研究方向为中药和民族药质量标准 and 安全性。E-mail: 1729437681@qq.com

*通信作者: 谭 睿, 博士生导师, 从事藏药经典方用于脑缺血和神经保护的药效作用和机制研究。E-mail: tanrui@swjtu.edu.cn

逾 200 年；清代衍生出皂角曲、麻油曲等数 10 种药曲，应用范畴显著拓展。这一技术演进历程彰显我国古代生物转化的创新智慧，为现代研究提供重要历史参照。

现代中药发酵技术在继承传统的基础上实现了技术突破，主要分为固体发酵、液体发酵及药用真菌双向发酵 3 类。现代研究表明，发酵中药相较于传统炮制方法具有多方面优势，即增强生物利用率、产生新的活性物质、叠加益生菌功能、显著降低药物毒性等。如通过液体发酵技术可有效提高高粱原料的利用率^[3]，该技术不仅能显著改变其主要活性成分的活性^[4]，还可以增强机体的抗氧化能力，并促进蛋白质的合成与代谢功能^[5]等。

1 代表性发酵中药及功效

发酵中药系指经微生物发酵炮制的中药材，属中国传统制药工艺，按类别可分为曲类、豆类、复方及现代创新发酵中药 4 类。

1.1 曲类发酵中药

曲类中药是指以曲草、曲草根等作为原料制备的药物，包括六神曲、建神曲、红曲、半夏曲、沉香曲等，具有解毒化瘀、清热凉血、运脾消浊等疗效^[6]。

1.1.1 六神曲 六神曲味甘、辛，性温，归脾、胃经。首载于《叶氏水云录》中，由白面、青蒿、赤小豆、杏仁、苍耳、红蓼 6 味作饼蒸郁而成^[7]，采用传统自然发酵法，具有健脾和胃、消食调中等功效^[8]。已有研究证实炮制处理后六神曲优势菌群，包括片球菌属、芽孢杆菌属、米曲霉等可通过三重机制发挥作用，即降解多糖及蛋白质等大分子物质；抑制有害菌增殖，调控微生态；调节菌群平衡并强化肠黏膜屏障^[9]。六神曲炮制工艺自汉代至明清时期历经了逐步演变，其加工方法从早期的烘焙、炒黄逐渐发展为煨制、炭制等形式，现代炮制工艺则以炒焦、麸炒为主流。研究表明经炮制处理后六神曲中的消化酶活性受到抑制，同时其止泻功效与助消化作用显著增强，但工艺差异导致质量波动问题突出^[10]。

1.1.2 建神曲 建神曲首载于《本草纲目拾遗》，称为“百草曲”，并详细记载了其制备方法^[11]。建神曲为福建特色炮制品，由 23 味药材发酵制成，性辛甘温，归脾胃经，具解表化滞之效，主治寒热头痛、食滞呕吐等^[12]。廖茜^[13]利用高通量测序技术对建神曲发酵样品中微生物菌落结构进行研究，确定了建神曲样品中的细菌主要由厚壁菌门、变形菌门、拟杆菌门、放线菌门组成，结构相对简单。建神曲炮

制工艺最早见于明代，以炒黄法增强药效，现代规范方法主要净制切块、炒黄、炒焦、麸炒^[14]。且有研究表明恒温恒湿单一菌种发酵优于自然发酵，可显著提升建神曲的质量稳定性^[15]。

1.1.3 红曲 红曲最早可追溯到汉代，在王粲的《七释》中有记载^[11]。红曲不同于其他曲剂，红曲由曲霉科真菌紫色红曲霉发酵稻米制得，含红曲素、红曲胺等活性物质，分为酿酒红曲、色素红曲和功能红曲，属药食同源品种。其味甘、性温，具有活血化瘀、健脾消食的功效，中医临床常用于产后恶露不净、瘀滞腹痛、跌打损伤等的治疗^[16]。现代药理学研究发现，红曲中主要活性成分为麦角甾醇、洛伐他汀和豆甾醇等。红曲具有显著的调血脂、降血压、降血糖、预防和治疗骨质疏松、抗感染、抗癌等作用^[17]。但相关研究表明，红曲菌株可以产生毒性成分桔霉素，该成分具有致畸性，且对肝肾具有一定的损伤，临床应用红曲常与五谷虫、生山楂配伍以消膏化浊调脂；与血余炭配伍能够增强止血、止泻^[18]。红曲传统工艺可追溯至宋末元初，采用自然固态发酵法，核心工序包括浸米、蒸饭、拌曲母、发酵及干燥，现代生产多选用纯种发酵，在传统工艺基础上进行改良。红曲制品以富含色素为特征，洛伐他汀类成分含量通常较低或缺失^[19]。

1.1.4 沉香曲 沉香曲首载于《饮片新参》，其处方较为统一，由沉香、木香、檀香、藿香、厚朴等 20 余味中药加面粉研粉压制而成^[20]，含萜烯类挥发油及石脑油成分，通过抗菌、抗氧化及抗炎等机制，治疗感染性疾病，改善微循环并缓解炎症症状^[21]。沉香曲味苦、性温，入肝、肺、胃经，具理气消胀、止痛泻之功效，可用于食积气滞、胸腹胀痛、呕吐吞酸等症^[22]。现代临床多用沉香曲治疗肝胃不和，胃脘痛之胁肋胀痛，及寒湿困脾、中焦郁结之消化性溃疡等，亦可用于治疗慢性胃炎、胃下垂、食管平滑肌瘤等^[23-24]。现代药理研究表明，其包括羌活醇、异欧前胡素、木香烯内酯和去氢木香内酯等活性成分^[25]。其中羌活醇有较强的清除氧自由基的作用，通过减轻脂质的过氧化损伤，能够起到保护肝脏的作用^[26]；木香烯内酯可以有效的抑制脂多糖诱导的巨噬细胞炎性小体与核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的激活^[27]；异欧前胡素对结核分枝杆菌有抑菌作用，临床多与半夏、陈皮配伍使用^[28]。

1.1.5 半夏曲 半夏曲始载于宋代《太平惠民和剂局方》和《小儿药证直诀》，由半夏、生姜汁炮制而

成^[1]。《韩氏医通》《本草求真》及《炮炙全书》等记载，半夏曲是在半夏、生姜的基础上加入白矾，经炮制而成。近现代在炮制半夏曲时常增加面粉与六神曲，以增强其消食健脾之功效^[29-30]。半夏曲味苦、辛，性平，归肺、脾、大肠经，其主要功效为燥湿祛痰、和胃止呕、消食化积、宽中下气、散痞除满^[31]。半夏曲发酵微生物菌群结构的差异，是导致其质量差异的重要因素^[32]。现代研究证实半夏曲优势真菌丝衣孢霉属主导发酵，通过氨基酸、碳水化合物代谢路径，增强促消化功能并降解草酸钙针晶，达到降低黏膜刺激性不良反应的目的^[33]。半夏曲入药时，常用的炮制方法为切制和火制，宋代半夏曲常制成煮散剂或糊丸服用，明清则以汤剂为主，现代主流炒制（包括炒制、麸炒、蜜麸炒），但由于原料工艺不统一、地域性菌群差异导致质量波动显著，亟待工艺标准化研究^[34]。

1.2 豆类发酵中药

豆类发酵中药以豆科植物为原料，经微生物发酵加工而成，属药食同源制剂。代表性品种包括淡豆豉、大豆黄卷等，具有抗氧化、抗炎、心血管保护及神经调节等药理活性^[35]。

1.2.1 淡豆豉 淡豆豉以黑色种皮品系大豆为主料，桑叶、青蒿为辅料，经前酵及后酵（“再闷”）炮制而成^[36]。现代研究显示，含大豆异黄酮、 γ -氨基丁酸、豆豉纤溶酶等，赋予多重药理活性^[37]。淡豆豉可通过调节神经递质与肠道菌群改善抑郁症^[38]；其中的异黄酮可降低动脉胆固醇，优化血脂代谢同时改善癌症预后并抑制复发^[39]。同时有研究数据表明，淡豆豉还具有改善骨质疏松、改善慢性传输型便秘、固发等作用^[40-41]。其炮制工艺由东汉《说文解字》中记载的盐渍密闭法演变成原料的熟化、曲霉型的前发酵、去除曲霉菌丝体、密闭性后发酵 4 个现代化炮制步骤^[42]。在发酵过程中对于黄曲霉素的控制是影响工艺最主要的因素，且有研究证实湿度为黄曲霉素关键控制因子^[43]。

1.2.2 大豆黄卷 大豆黄卷系豆科植物大豆的成熟种子经发芽干燥的炮制加工品，具有解表祛暑、清热利湿的作用。大豆黄卷始载于《神农本草经》。其含有丰富的大豆异黄酮、皂苷、氨基酸、维生素和微量元素等活性成分。陈红等^[44]报道总结其具抗氧化、抗炎等药理活性，临床用于骨质疏松防治、更年期综合征调理及心血管疾病辅助治疗。其炮制工艺简单，但古今原料选择存异，当代工艺多混合应用。

1.3 复方发酵中药

复方发酵中药是指以传统中医理论为指导，将 2 味及以上的中药材（复方）组成的方剂，在适宜的温度、湿度等条件下，利用益生菌、酶类或药用真菌作为发酵菌种，对其进行发酵处理，从而得到的一种更具活性、更易吸收、毒性更低或具有新功效的中药制剂。如在探讨中药复方发酵液对奶牛子宫内膜炎治疗作用的实验中，建立了由丹参、益母草、黄芩及连翘组成的中药复方治疗奶牛子宫内膜炎，中药复方经发酵后黄酮、多糖等中药活性成分明显提高，且发酵后抑菌效果明显，并表明该中药复方治疗奶牛子宫内膜炎可能是通过槲皮素、山柰酚、黄芩素、丹参酮 II_A 等药物活性成分作用于肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等核心靶点，通过晚期糖基化终末产物-其受体信号通路及辅助性 T 细胞 17 的分化对奶牛子宫内膜炎产生治疗作用^[45]。

1.4 现代创新发酵中药

1.4.1 微生物发酵创新 近年来，微生物发酵技术的创新主要体现在基因工程和细胞融合技术的突破性应用上^[46]。在基因重组方面，可通过 CRISPR-Cas9 等基因编辑技术对微生物基因组进行定向改造，可精准调控与发酵性能相关的代谢通路，显著提高目标产物的产量和转化效率；在细胞融合技术方面，采用聚乙二醇介导的原生质体融合或电融合方法，可实现不同种属微生物细胞间的遗传物质重组，从而整合优势性状，培育出具有多重优良特性的新型发酵菌株。此外，结合高通量筛选技术和组学分析方法，可系统评估重组菌株的遗传稳定性和发酵性能，为工业应用提供科学依据。这些技术创新不仅提高了发酵效率和产物品质，还拓展了微生物发酵在食品、医药等领域的应用范围。

1.4.2 智能控制发酵 智能控制发酵技术是一种融合大数据分析、人工智能算法、发酵动力学建模及数字孪生技术的先进发酵过程优化方法，对食品发酵进行预测和控制，达到提高产率、稳定质量的功效^[47]。现已有研究基于传统黄酒发酵的实验数据通过集成反应器级的计算流体动力学模拟与代谢网络模型建立了涵盖微生物群落动态、底物消耗与产物生成的数字孪生框架^[48]，该框架解决了传统方法因发酵滞后效应导致的控制偏差问题。

2 中药发酵技术的分类

中药发酵技术是根据微生物种类和工艺特点

进行分类的,主要分为以下 5 类:利用特定微生物对中药进行定向发酵的单一菌种发酵;通过多种微生物协同作用转化药效成分的混合菌种发酵;中药与药用真菌共同发酵的双向发酵^[1],其又根据发酵基质的不同,分为双向固体发酵和双向液体发酵 2 种;在固态基质中发酵的固体发酵;及在液态环境中进行的液态发酵,适用于提取特定活性物质^[49]。发酵可增强药效、降低毒性或产生新成分,是中药现代化的重要研究方向(图 1)。

2.1 传统中药发酵

传统发酵技术已有 4 000 多年的历史,发酵所制的白酒、酱油、食醋、豆瓣酱、豆豉等产品至今仍然是人类饮食的重要组成部分^[50]。传统发酵方法大部分是在有氧条件下进行的,大多数采用自然发

酵,又称为固体发酵^[51]。而中药发酵是指药材在一定的温度和湿度条件下,通过微生物和酶的生物转化,使药物产生霉衣或使其发酵^[52-53]。发酵可使药材产生特殊的化学成分和药理作用变化,达到改变药性、增强药效、降低不良反应、增加适应证的目的^[54]。传统发酵方法可以分为 2 类,一类是直接发酵法;另一类是混合发酵法,即将药材和辅料混合后进行发酵^[55]。2 种传统中药发酵方法均为固态发酵,对中药材进行发酵的微生物大多来源于自然界,因此对微生物的种类、数量难以控制,及对药物质量的判断具有主观性,没有相应的评价标准,不利于对药物进行质量和稳定性的控制^[56-57],且传统的中药发酵产品多为六神曲、红曲等曲块,不利于中药的市场化。

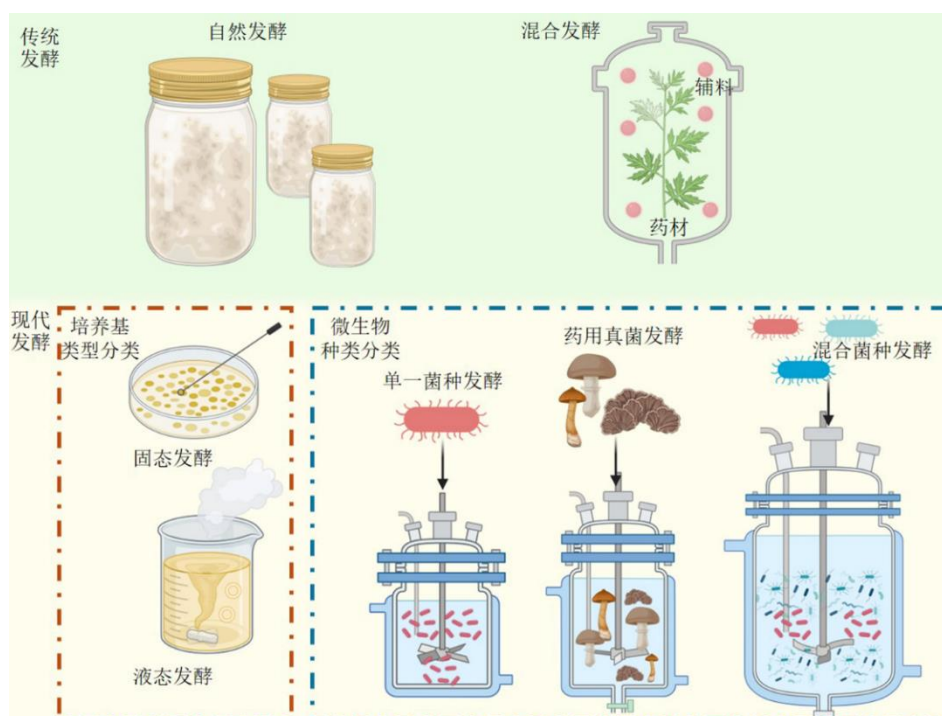


图 1 中药发酵技术的分类

Fig. 1 Classification of traditional Chinese medicine fermentation technology

2.2 现代中药发酵

现代中药发酵改善了传统中药发酵技术中菌种复杂、环境因素多变等问题^[58],已不在局限于传统的中药炮制发酵,而是将中药发酵与生物工程和微生物学相结合在发酵的全过程中利用现代生物技术对发酵参数进行监控,大大提升了现代发酵中药的质量,并且在中药产品的生产、研发及产品质量标准化制定等方面具有重要应用^[59]。现代中药发酵技术常通过定向选育优良菌种、调控底物、诱

导因子等方法调控次生代谢产物生物合成途径来控制发酵^[58]。

现代中药发酵按照发酵培养基的类型可分为固态发酵、液态深层发酵和双向发酵^[1];按照微生物种类可分为单一菌种发酵、混合菌种发酵和药用真菌发酵。

固态发酵源于传统的制曲技术,历史悠久、技术成熟,是将药物废料或中药作为基质,采用单一菌种或复合菌种进行发酵,得到目的的发酵产物。

相较于液态深层发酵技术,其采用天然菌种发酵,具有成本低、污染小、发酵条件要求低等优点^[60]。但也具有反应条件不易控制、发酵速度慢、自动化程度低、难以大规模生产等局限性。有研究表明,运用固态发酵技术对中药进行发酵后药物质量差异较大、易残留有毒的代谢物和致病菌,严重影响发酵药物的疗效。

液态深层发酵源于抗菌药物的生产,采用富含营养的液体培养基培养菌种,通过控制温度、时间、起始 pH 等条件,培养得到既定目标的发酵产物。液体发酵技术不仅可以实现大规模生产、条件容易控制的优点,而且能够有效提高生产效率和产量,适合将其工业化、自动化的生产^[61]。

近年来,药用真菌因其富含有多糖、三萜等活性成分,兼具药用价值与生物转化能力,在中药发酵领域被广泛应用。其中,双向发酵是通过真菌代谢过程中分泌的胞外酶催化底物转化,生成增效减毒的“药性菌质”,并建立了“三层优选法”(菌种-基质-工艺)与“动态比较法”(基质-菌质-药效关联)的标准化验证体系^[62]。研究显示,灵芝-刺梨双向液体发酵可显著提升多糖、黄酮、多酚及三萜化合物的含量,并增强抗氧化活性^[63];银耳与山药共培养后产物的抗氧化能力显著提高^[64];桑黄-昆布双向液体发酵技术则能增加总糖和总的含量,并变现出明确的抗肿瘤作用^[65]。

现代中药生物转化技术中的单一菌种发酵以纯菌发酵工艺为核心模式,依托微生物纯培养与代谢调控等现代生物技术,在传承传统发酵经验的基础上实现了创新突破。该技术体系通过功能菌株的定向筛选及标准化工艺,可构建出精准可控的中药发酵生产体系^[59]。如采用醋酸杆菌发酵山楂可促进了酸类、酯类及醇类物质的合成^[66];利用乳酸菌发酵意大利黑麦草可优化微生物群落并提高发酵率^[67];研究通过建立蛋白酶与淀粉酶活性的双指标评价体系,证实黄曲霉单菌发酵相较于传统多菌共生模式能显著提升酶系催化效率^[68]等。综上,单一菌种发酵工艺凭借其稳定可控的优势,展现出较强的延展性,成为衔接传统经验与现代生物制造的核心技术枢纽。

混合菌种发酵则基于多菌种协同作用,通过引入功能互补的微生物组合,利用菌群间的共生、竞争及代谢协同效应,共同催化中药底物转化,实现活性成分增效与毒性调控。研究表明采用植物乳杆菌、副干酪乳杆菌及嗜酸乳杆菌复合发酵红树莓,

可显著提高果酱中维生素 C、总氨基酸含量及自由基清除能力^[69]。另有实验发现,以混合菌种发酵的玉米黄粉饲喂海兰褐雏鸡,能有效提升雏鸡的生长性能、免疫功能并优化肠道菌群结构^[70]。此外,利用木霉和皮奥里亚芽孢杆菌协同发酵藏红花,可加速有机酸合成并增强球茎腐烂病抗性^[71]。该技术凭借代谢多样性高、资源利用率佳及工艺传统适配性强等优势,已成为行业核心应用方案。然而,目前仍存在发酵过程控制复杂、标准化程度不足及作用机制尚未完全阐明等局限性。未来需结合动态监测技术,进一步解析发酵机制,以推动该技术的科学化与标准化发展。

药用真菌发酵则主要是为了获取药用真菌菌丝体中的有效药用成分而进行的菌丝体发酵,目前已用于工业化生产的有灵芝液体深层发酵、云芝液体深层发酵、冬虫夏草菌液体深层发酵和猴头菌液体深层发酵等^[72-73]。

3 增效、减毒机制

通过微生物发酵可使药材的药性和药效发生改变,降低药材不良反应,使其能更好地适应临床的治疗需要^[58]。部分中药经微生物发酵后其药性改变而扩大了药物的用途^[1]。如淡豆豉以桑叶、青蒿发酵,其药性偏于寒凉,可用于风热感冒和温病初起等疾病;而以紫苏、麻黄发酵则药性偏于辛温,可用于风寒感冒等疾病。又如在半夏中加入姜汁、矾等成分发酵半夏曲,可将半夏本身辛温有毒转变为辛苦无毒,在增强药性的同时降低了毒性。药性的转变表明了发酵在中药调制中的重要作用,其机制主要从增效、减毒及配伍 3 方面进行阐释,并与现代临床应用紧密相连。增效机制中,中药有效成分的释放与转化直接增强了药物的治疗效果,而体内协同,特别是肠道菌群的参与,拓宽了中药的作用途径和应用前景;减毒机制为原本毒性较大的中药在抗肿瘤和免疫调节等长期治疗方案中的安全使用提供了重要保障。

3.1 增效途径

发酵中药的增效机制可分为促进中药有效成分释放、微生物转化生成新活性成分、菌株与基质的体内协同作用 3 个方面。这些机制为发酵中药在抗肿瘤、免疫调节等领域的应用提供了理论基础。

发酵菌株促进中药有效成分释放的机制涉及微生物酶解、生物转化、代谢调控等途径,其核心是通过打破植物细胞壁屏障、修饰分子结构或生成新

活性成分，从而提高成分溶出率、生物利用度及药理活性。研究表明，采用高效液相色谱法测定决明子经固体发酵前后 5 种蒽醌类成分含量的变化，发现发酵后大黄酚、大黄素甲醚含量增加至发酵前的 2.15、1.34 倍，而芦荟大黄素、大黄酸和大黄素含量保持稳定^[74]，表明发酵后多数游离型蒽醌含量呈上升趋势，这一现象可能源于纳豆枯草芽孢杆菌在代谢过程中对中药有效成分进行了体外转化，将决明子中的苷类成分转化为游离的苷元，从而增加游离性蒽醌的含量，最终增强了决明子的临床疗效。

发酵菌株对中药成分的微生物转化主要通过特定酶系对底物分子进行结构修饰或重构，使化学成分在一定条件下发生分解、转化或合成新的活性成分^[1]。如在桔梗细胞悬浮培养体系中，抗癌活性成分斑蝥素被生物转化为一对差向异构体 1 β -羟基斑蝥素和 1 α -羟基斑蝥素，所得衍生物可能具有更高的安全性和药理活性^[75]；类似地，罗杰斯无性穗霉发酵蒙自青藤时，可将关键生物碱阿朴菲生物碱(S)-放线瑞香宁被转化为一种新型 4-羟基化衍生物(4R,6aS)-4-羟基放线瑞宁香，显著增强了该药材的

乙酰胆碱酯酶抑制活性^[76]；此外，米曲霉发酵丹参后，酚类和黄酮类成分发生结构修饰，包括二氢呋喃-2(3H)-酮的酰化反应和 4-甲基苯-1,2-二醇的酯化反应，进一步优化了其药理特性^[77]。双向固体发酵技术的应用同样展现了微生物转化的潜力。如灵芝发酵雷公藤后，液相色谱-质谱联用分析显示，发酵后雷公藤甲素的质谱峰强度约增强至发酵前的 2.15 倍；雷公藤红素的质谱峰强度约增强至发酵前的 5.15 倍，色谱峰面积积分由发酵前的 121 增加到 1 023；雷酚内酯的质谱峰强度约增强至发酵前的 7.25 倍；而雷公藤内酯甲的准离子峰的峰强度约降低至发酵前 2/3，这些成分变化与发酵产物的减毒增效作用密切相关^[78-79]；此外，冬虫夏草菌可特异性地将人参皂苷 Rb₁ 转化为稀有皂苷 F₂，薄层色谱和液质联用分析证实了该转化过程的高效性和选择性^[80]。

中药发酵过程中成分转化的情况广泛存在，表 1 总结了几种常见的成分转化情况。通过发酵微生物可将中药成分转化成更易吸收、药效更好的次级物质或降解中药的毒性成分，从而起到“减毒增效”的作用。

表 1 发酵中药的成分转化
Table 1 Component transformation of fermented traditional Chinese medicine

发酵基质	发酵菌株	发酵后成分变化	文献
斑蝥素	桔梗细胞	产生一对差向异构体 1 β -羟基斑蝥素和 1 α -羟基斑蝥素	75
蒙自青藤	罗杰斯无性穗霉单一菌株	阿朴菲生物碱(S)-放线瑞香宁转化成了一个新的 4-羟基生物碱(4R,6aS)-4-羟基放线瑞宁香	76
雷公藤	灵芝	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	78-79
人参皂苷 Rb ₁	冬虫夏草菌	人参皂苷 Rb ₁ 转化成稀有皂苷 F ₂	80-81
葛根	红曲霉	3'-甲氧基葛根素、3'-羟基葛根素、葛根素-4'-O-葡萄糖苷转化成葛根素	82
喜树碱	青霉菌	喜树碱转化成 10-羟基喜树碱	83
大黄	酵母菌	结合型蒽醌转化成游离型蒽醌	84-85

菌株与基质的体内协同作用即发酵菌株与中药基质的体内互作是“微生物代谢-成分转化-宿主响应”的连锁过程，其本质是通过生物转化实现药效增强、毒性降低及新功能挖掘。目前，肠道微生物已成为探索中药治疗疾病机制和方法的前沿，肠道菌群维持着宿主免疫系统与代谢系统之间复杂的相互作用，介导各种药物，特别是影响中药的治疗效果^[86]。传统中药剂型主要是通过胃肠道进行消化吸收以达到治疗效果（体内发酵），一方面中药可能会改变肠道菌群的组成，通过增强有益细菌或抑制有害细菌来间接改善疾病，另一方面中药也可以通过影响肠道微生物的代谢过程而影响肠道菌群

代谢产物的生成^[87]。如在长期使用人参总提物的实验中表明，人参总提物可有效提高肠道中双歧杆菌属和乳酸杆菌属的相对丰度，同时益生菌的变化也与大鼠血浆免疫因子 IL-4、IL-10 及免疫球蛋白 A 的浓度呈正相关^[88]。在人参代谢作用研究中，肠道菌群能够将人参皂苷 Rb₁、Rd 代谢为 compound K，compound K 具有较强的抗肿瘤活性^[89]，而人参皂苷在体外实验中的抗肿瘤活性几乎可以忽略不计^[90]，说明人参皂苷的抗肿瘤活性一定程度上依赖于肠道菌群的转化作用。

3.2 减毒作用

发酵炮制通过对有毒中药中的毒性成分进行

结构修饰和生物转化，有效降低其毒性，从而扩大毒性中药的用药范围。研究表明，真菌发酵可显著降低马钱子的急性毒性，与马钱子生品相比，马钱子发酵品的半数致死量上升率为 27.8%~50.6%，同马钱子的炮制品基本一致，其减毒机制可能是在发酵过程中，土的宁和马钱子碱的醚键发生断裂，生成氮氧化物和异型构架，从而降低毒性成分含量，实现减毒^[91]，但又同时保留了其镇痛和抗炎活性^[92]；在药效学研究中，采用 45℃热水浴诱导的大鼠高热惊厥模型证实，经胆汁发酵制备的胆南星不仅毒性降低，还表现出增强的抗惊厥作用，并新增解热功效，同时保留了原药材的镇咳化痰作用^[93]；此外，通过灵芝与雷公藤的共发酵技术制备的发酵菌质，在毒性降低的同时仍保持显著的免疫抑制作用，对佐剂性关节炎和阿霉素诱导的肾炎模型均显示出良好的治疗效果^[94]。这些研究结果充分证明了发酵炮制在减毒存效、甚至增效方面的独特优势。

3.3 配伍

发酵中药的配伍是将传统中药理论与现代微生物发酵技术相结合的创新方法，在中药配伍理论中，“七情配伍”（单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反）是核心原则，而发酵中药的配伍在此基础上结合了微生物发酵的特性，进一步衍生出独特的分类方式，包括相须、相杀、药性调和等配伍类型，见表 2。

相须配伍即 2 味功效相似的中药经发酵后原有功效协同增强，这种配伍方式下微生物代谢可能将药物成分转化为更易吸收或活性更强的形式，为免疫调节及抗炎应用提供了依据。如黄连与甘草联用时，黄连小檗碱与甘草同时进入体内，且甘草酸能够增加小檗碱的溶解性，使其更易穿透细胞膜，小檗碱进入细胞后竞争性结合 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）/髓样分化蛋白 2 受体的疏水口袋，阻止脂多糖激活下游信号，抑制 NF-κB 激酶 β 亚基抑制因子（inhibitor of NF-κB kinase subunit β gene，IKKβ）激酶活性，阻止 NF-κB 抑制蛋白 α（inhibitor of NF-κB α，IκBα）蛋白降解，使 NF-κB

无法进入细胞核，从而使 TNF-α、IL-6 等促炎因子表达下降；同时甘草酸与转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）受体 II 结合，诱导受体二聚化，并磷酸化 Smad2/3 蛋白，与 Smad4 形成三聚体复合物，暴露核定位信号，复合物转入核内，结合 Smad 结合元件，启动 I 型胶原蛋白、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1 等修复基因转录，形成了“抗炎-促修复”双通道^[95]。

相杀配伍指一种药物能减轻或消除另一种药物的毒性或不良反应，这类配伍能够提升高毒性药物在抗肿瘤治疗中的安全性。雷公藤甲素通过扩散或转运蛋白进入细胞，可靶向线粒体，抑制电子传递链复合体 I，导致线粒体膜电位下降，并诱导线粒体源性活性氧爆发，亦可直接结合 IKKβ 亚基，诱导其自磷酸化激活，活性氧激活上游激酶转化生长因子激酶 1（transforming growth factor-β-activated kinase 1，TAK1），导致 IKKβ 活化，活化的 IKKβ 磷酸化 IκBα，磷酸化的 IκBα 被 E3 泛素连接酶识别，经蛋白酶体降解，NF-κB 二聚体（p50/p65）暴露核定位序列，进入细胞核后结合 DNA 上的 κB 增强子元件，NF-κB 启动下游基因表达，导致 TNF-α、IL-6 过量表达，并发生纤维化级联反应；而金钱草多糖捕获羟基自由基，阻断活性氧-TAK1-IKK 信号轴，槲皮素通过苯并 γ-吡喃酮结构与 IKKβ 三磷酸腺苷结合域竞争性结合，从而降低 TNF-α、IL-6 的表达，使肾炎症和纤维化得到缓解^[96-97]。

药性调和配伍即通过寒热、补泻等不同性质的药物配伍，使方剂整体药性平和。如当组织受到损伤时，TGF-β1 被释放，并与其受体 TGF-βRII/TGF-βRI 结合，形成复合物，TGF-βRII 磷酸化 TGF-βRI，激活其激酶活性，TGF-βRI 进一步磷酸化 Smad2/3，磷酸化的 p-Smad2/3 与 Smad4 结合，形成复合物，并转运至细胞核内，该复合物结合 DNA，激活促纤维化基因，导致细胞外基质过度沉积，形成纤维化；而黄芪（苦微寒）的主要活性成分黄芪甲苷能够上调 Smad7，竞争性结合 TGF-βRI，阻止 Smad2/3 的磷酸化，丹参（甘温）中的丹参酮 II_A 可直接抑制 Smad2/3 磷酸化，最终均导致纤维化得到缓解^[98-100]。

在发酵配伍研究方面，多项实验均证实了微生物与中药相互作用的增效机制。如通过正交试验优化基因工程菌发酵培养基，可显著提高水蛭素的表达量^[101]；筛选特定菌株（如朱红密孔菌）能有效促进香草酸向香草醛的生物转化^[102]；在灵芝发酵体系

表 2 配伍-发酵协同效应

Table 2 Compatibility-fermentation synergistic effect		
配伍类型	发酵前作用	发酵后变化
相须配伍	单药效果有限	协同增效
相杀配伍	一种药材有毒性	微生物降解毒性
药性调和	寒热药性冲突	发酵平衡

中引入黄芪可促进灵芝多糖的合成,表明中药组合可调控微生物代谢产物的生成^[103]。此外,红曲霉-丹参双向固体发酵体系的研究表明,微生物不仅能利用中药基质生长,还能通过生物转化增强丹参的抗氧化与抑菌活性^[104]。更有研究发现,益生菌与灵芝多糖联用可协同调节高血脂小鼠的脂质代谢,并改善氧化应激损伤^[105]。以上均体现了“微生物-中药”配伍的增效作用,为复方发酵中药的开发提供了科学依据。未来研究应进一步探索传统方剂与特定菌群的适配性,以建立更完善的发酵中药配伍理论体系。

配伍与组方作为中医用药的特色精髓,目前发酵中药的研究多集中于单味药材的发酵,而对经典复方的系统性研究相对不足,这在一定程度上制约

了中药配伍理论的传承与发展。为深入解析微生物对中药发酵产物的药效学和毒理学影响,应基于中药配伍规律,构建“微生物-药材-工艺”三元协同体系,并运用多组学技术阐明其机制,从而推动传统配伍理论的科学化与现代化进程。

4 发酵中药的应用

发酵中药凭借其增效减毒的独特优势,在多种疾病治疗中展现出广阔的应用前景。在消化系统疾病中,发酵中药能提高益生菌活性,促进吸收;在代谢性疾病中,发酵后的成分生物利用度显著提升;抗肿瘤方面通过增强免疫调节作用抑制癌细胞。此外,在抗炎、抗氧化及心脑血管疾病中亦显示出协同增效的特点(图2),兼具传统药效与现代生物技术优势,成为中医药现代化的重要研究方向。

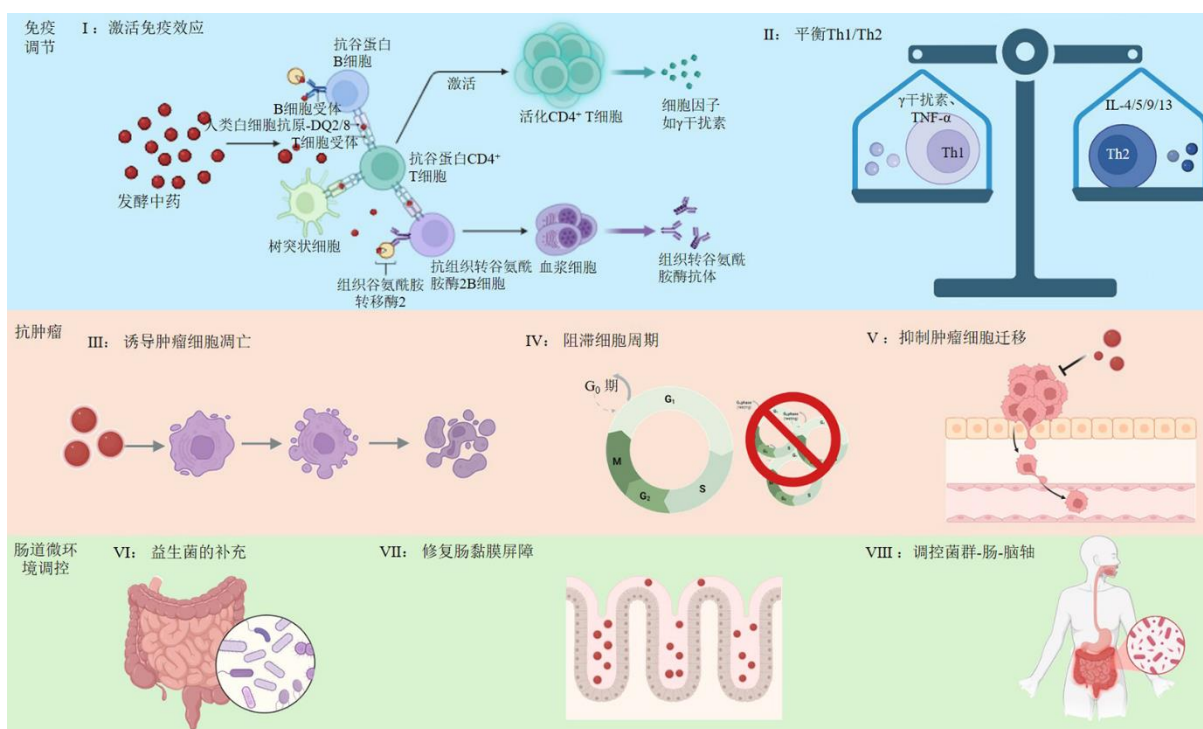


图2 发酵中药的应用

Fig. 2 Applications of fermented traditional Chinese medicine

4.1 免疫调节

发酵中药通过微生物转化技术可显著提升活性成分的提取率和生物利用度,在免疫调节领域展现出独特优势。其代谢产物可双向调节免疫系统:一方面激活巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等免疫效应细胞,增强机体的抗病毒和抗肿瘤能力;另一方面通过调控辅助性T细胞1(Thelper type 1 cell, Th1)/Th2平衡、抑制过度炎症因子释放,从而改善过敏反应和自身免疫性疾病。

研究发现,灵芝孢子及其活性成分免疫调节和抗氧化应激方面具有显著作用。灵芝孢子多糖含片通过降低促炎因子表达、增强抗氧化能力及抑制NF- κ B通路,可有效改善免疫抑制小鼠的免疫功能^[106]。进一步研究发现,灵芝多糖肽对糖尿病肾病小鼠的肾脏保护作用显著,其机制可能与减轻肾脏氧化应激、抑制免疫炎症反应及减少肾小管上皮细胞凋亡有关^[107]。

在肠道免疫调节方面,研究发现黄芪多糖可通

过 TLR4/NF- κ B 信号通路改善脾虚水湿不化大鼠的肠道免疫炎症状态,具体表现为黄芪多糖能够调节肠道菌群组成,并可能通过菌群介导的机制抑制 TLR4/NF- κ B 通路过度活化,从而缓解肠道炎症^[108]。此外,黄芪多糖对水产动物同样具有免疫增强作用,在半滑舌鳎中的研究表明,饲料中添加黄芪多糖能提高其生长性能,还能增强抗氧化及免疫功能,包括刺激外周血白细胞的免疫活性^[109],这些效应与发酵增效机制中的成分转化和体内协同作用密切相关。

4.2 抗肿瘤

发酵中药在抗肿瘤领域展现出显著优势,其通过微生物转化作用可有效增强药理活性、降低不良反应并提高生物利用度。发酵过程能分解大分子成分释放活性物质,同时产生新型代谢产物,通过多途径协同抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡及免疫调节功能。

灵芝具有悠久的药用历史和良好的营养价值,具有免疫调节、抗氧化、抗肿瘤等功效。利用益生菌发酵灵芝,可使其活性成分更稳定、达到增效减毒矫味等目的。在探究了鼠李糖乳杆菌发酵灵芝后醇提物的主要作用实验中,利用 CCK-8 染色、细胞划痕、细胞微球形成和流式细胞等实验,证明了灵芝经鼠李糖乳杆菌发酵后的醇提物比原灵芝醇提物具有更强的肝癌细胞抑制作用,包括促进肿瘤细胞凋亡,抑制细胞的增殖、转移和肝癌细胞干性。其抑制机制为鼠李糖乳杆菌发酵灵芝后的醇提物通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的激活,从而发挥其对肝癌细胞的抑制作用^[110]。而在采用灵芝菌对多花黄精进行固态发酵的细胞实验结果显示,灵芝菌发酵品较多花黄精生品对人肝癌 HepG2 细胞和 4T1 细胞的增殖抑制效果更好^[111],这些应用直接得益于发酵过程中成分的转化与协同效应。

4.3 肠道微生态调控

发酵中药通过微生物转化作用可显著提升药效成分的生物利用度,同时生成具有生物活性的新型代谢产物,通过多靶点协同作用调节肠道微生态平衡。其作用机制包括以下几方面:直接补充益生菌或促进宿主共生菌增殖;选择性抑制条件致病菌生长;修复受损肠黏膜屏障结构;调控菌群-肠-脑轴信号传导网络。

研究表明,发酵中药所含的益生菌及其代谢产

物可有效改善肠道微生态环境。如益生菌发酵制备的六神曲能够显著调节肠道菌群结构,通过调控胃肠激素分泌水平增强胃肠动力,从而改善功能性消化不良并减轻炎症反应^[112]。相关体外模拟消化和肠道酵解实验证实,山楂发酵产物中的原花青素在消化道代谢过程中可选择性促进双歧杆菌等有益菌增殖,同时抑制大肠杆菌等条件致病菌生长,进而优化肠道微生态组成,其作用机制与激活腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 α 信号通路相关,通过增强脂肪酸氧化和抑制脂肪合成关键酶表达,有效减少肝脏脂质沉积^[113]。有研究进一步表明,使用四君子汤和发酵四君子汤(四君子汤接种植物乳杆菌)分别治疗由抗生素引起的菌群失调性腹泻小鼠,2 组样本中鉴定出 121 种显著变化的化合物,与四君子汤治疗组相比,发酵四君子汤治疗组有 30 个化合物明显上调,其中(S)-(-)-2-羟基异己酸和 L-蛋氨酸可以改善肠道发育,提高绒毛高度,在改善腹泻小鼠的肠道健康中起到重要作用;4-胍基丁酸和苯乳酸具有抗菌作用,可抑制有害细菌生长繁殖^[114],由此可见发酵四君子汤显示出更好的优势。而在肠黏膜屏障修复方面,发酵中药也表现出独特的调控作用。以黄连素联合双歧杆菌三联活菌预防性治疗急性放射性肠炎的研究为例,双歧杆菌单用即可改善患者临床症状,而与黄连素联用则能进一步增强疗效,黄连素作用机制研究发现,黄连素的主要成分小蘖碱在炎症性肠病中具有镇痛、抗菌和止泻作用,对肠道屏障功能有修复和解痉的作用,并且可以通过调节特定的 T 细胞有效调控肠道内菌群的平衡^[115],其已被证明具有抗菌、抗炎等作用^[116]。这与前述的发酵菌株与中药基质在体内互作是“微生物代谢-成分转化-宿主响应”的连锁过程这一增效机制高度一致。

5 结语与展望

中药发酵技术作为中医药现代化的重要方向,融合了传统经验与现代生物技术的优势。通过微生物的转化作用,发酵中药不仅能增强原有药效、降低毒性,还能产生新的活性成分,在免疫调节、抗肿瘤、肠道微生态调控等领域展现出独特价值。当前研究已证实,发酵过程可通过酶解、生物转化等途径显著提升成分的生物利用度。然而,该领域仍面临工艺标准化不足、作用机制不明等挑战。未来需要借助合成生物学、多组学分析等先进技术,深入解析“菌群-药材-宿主”的互作网络,同时加强临

床验证,推动发酵中药在精准医疗和大健康产业中的应用,为中医药创新发展提供新动能。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张子东,白浩东,柯德森. 中药发酵现代研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2024, 20(1): 232-238.
- [2] 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.
- [3] 赵二永,张路飞,许婧,等. 以高粱为原料发酵生产酒精的技术研究 [J]. 酿酒科技, 2025(7): 65-68.
- [4] Zhao J, Guo M, Martins P, et al. Effect of fermentation technologies on the structural composition of polymeric polyphenols in aged red wines [J]. *J Food Compos Anal*, 2024, 125: 105782.
- [5] 李辽军,谭秀梅,赵苑廷,等. 茶渣发酵技术研究进展及在动物生产中的应用 [J]. 中南农业科技, 2025(2): 254-257.
- [6] 屈青松,李智勋,周晴,等. 发酵中药的研究进展及其“发酵配伍”理论探索 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2262-2273.
- [7] 于大猛. 六神曲中药物组成与炮制方法探讨 [J]. 中药材, 2020, 43(8): 2027-2030.
- [8] Fu X, Wang Q H, Kuang H X, et al. Mechanism of Chinese medicinal-medicated leaven for preventing and treating gastrointestinal tract diseases [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 659-666.
- [9] 李雪艳,罗钰颖,杨华杰,等. 六神曲微生物菌群及功能性成分研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2024, 36(6): 116-120.
- [10] 张翠翠. 六神曲炮制工艺及鉴别要点 [J]. 光明中医, 2021, 36(22): 3806-3807.
- [11] 卫若楠,张映红,赵林华. 常用曲类中药研究进展 [J]. 河南中医, 2021, 41(5): 785-788.
- [12] 吴皓,李飞. 中药炮制学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [13] 廖茜. 建神曲发酵过程中微生物群落结构及功能预测分析 [J]. 福建农业科技, 2021, 52(12): 7-11.
- [14] 何丹,王乐,杨成梓,等. 神曲的考证 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(8): 1456-1462.
- [15] 刘晓瑜,陈江宁,贾天柱. 不同发酵方式对神曲消化酶活力及化学成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 14-17.
- [16] 蒋沅岐,董玉洁,周福军,等. 红曲的化学成分、药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7379-7388.
- [17] 葛锋,王艳,王剑平,等. 红曲中主要活性成分的研究 [J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2012, 37(2): 61-64.
- [18] 张秋燕,王家龙,白鸽,等. 红曲药材中活性成分洛伐他汀和毒性成分桔霉素的 HPLC-DAD/FLD 测定 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 816-819.
- [19] 吴孟华,杨柳,李心潼,等. 红曲的本草考证 [J]. 中国药理学杂志, 2024, 59(21): 2091-2098.
- [20] 叶爱军,张志臣,肖耀军. 曲类中药的区别及临床应用 [J]. 首都医药, 2010, 17(14): 64.
- [21] 王鹏程,谢一毅,李镍,等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨沉香治疗胃溃疡的作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(12): 1673-1683.
- [22] 李桂莲. 中药曲剂与临床应用 [J]. 中医药研究, 2002(4): 48.
- [23] 王雅珍. 胃脘痛治验 2 例 [J]. 实用中医药杂志, 2003, 19(11): 599.
- [24] 葛勤,李雪峰. 顾中欣治疗食管平滑肌瘤验案 1 则 [J]. 中国民间疗法, 2017, 25(9): 3.
- [25] 许红莉,张明,何胜利. 高效液相色谱法测定沉香曲中羌活醇、异欧前胡素、木香炔内酯和去氢木香内酯的含量 [J]. 中南药学, 2014, 12(2): 161-165.
- [26] 俞科贤,李福安,魏全嘉,等. 羌活醇提取物对肝缺血再灌注损伤大鼠肝组织抗氧化酶的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1135-1137.
- [27] 吴晓燕,厉星. 木香炔内酯通过抑制 NLRP3 缓解 LPS 诱导小鼠巨噬细胞的炎症反应 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12): 1433-1437.
- [28] 练有扬,杨娜,赵雨晴,等. 白芷的化学成分及药理活性研究进展 [J]. 科学技术创新, 2019(3): 36-37.
- [29] 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.
- [30] 商国懋,卢文可. 化痰止呕的半夏曲 [J]. 首都食品与医药, 2017, 24(21): 53.
- [31] 王世宇,任振丽,傅超美,等. 半夏曲发酵处方的筛选 [J]. 华西药理学杂志, 2009, 24(4): 367-369.
- [32] Shu B O, Ying J, Wang T, et al. Microbiota and chemical compounds in fermented *Pinelliae rhizoma* (Banxiaqu) from different areas in the Sichuan Province, China [J]. *Pol J Microbiol*, 2019, 68(1): 83-92.
- [33] 舒波,余金洪,王涛. 半夏曲发酵机制及主要优势真菌的发酵功能研究 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3022-3031.
- [34] 张贺,王明慧,魏永利,等. 半夏曲的炮制历史沿革考据 [J]. 药学研究, 2023, 42(9): 688-695.
- [35] 屈雅宁. 多种食用豆类及其发酵豆粉多糖结构特征和重要生物活性比较研究 [D]. 武汉: 江汉大学, 2024.
- [36] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 342.
- [37] 张静. 中药淡豆豉有效成分含量与结构分析以及降血糖机理研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2008.
- [38] 刘爽,齐英,翁浪仁,等. 淡豆豉化学成分及抗抑郁作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(5): 120-125.
- [39] 康宏春. 淡豆豉对肺腺癌患者术后血脂及化疗效果的影响 [J]. 山西职工医学院学报, 2018, 28(4): 11-13.
- [40] 王伟明,董坤,霍金海,等. 发酵中药淡豆豉概述及新型食用豆豉应用研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(11): 2073-2080.
- [41] 薛正,董超,赵山山,等. 基于网络药理学的淡豆豉治

- 疗骨质疏松药效用分析 [J]. 大豆科技, 2024(2): 8-13.
- [42] 董超, 孙劲冲, 李若楠, 等. 基于历史典籍的中药淡豆豉发酵炮制过程分析 [J]. 中国民族民间医药, 2025, 34(7): 74-80.
- [43] 金云, 翁美芝, 戴家齐, 等. 淡豆豉炮制过程中环境因素对黄曲霉毒素产生的影响 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(4): 919-927.
- [44] 陈红, 徐君伟, 马晗, 等. 大豆黄卷的炮制工艺、化学成分、质量分析及药理活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 209-219.
- [45] 王钺夫. 基于网络药理学探讨中药复方发酵液对奶牛子宫内膜炎的治疗作用 [D]. 大庆: 黑龙江八一农垦大学, 2022.
- [46] 李海波. 现代食品加工中微生物发酵技术的创新与应用 [J]. 现代食品, 2024, 30(16): 129-131.
- [47] Zhao S G, Jiao T H, Adade S Y S, *et al.* Digital twin for predicting and controlling food fermentation: A case study of kombucha fermentation [J]. *J Food Eng*, 2025, 393: 112467.
- [48] 许锡飏, 蒋国庆, 刘登峰. “数字孪生建模”黄酒发酵过程自动化运用的现状分析 [J]. 酿酒科技, 2023(8): 75-80.
- [49] 肖日传, 王德勤, 张传平. 中药发酵研究现状及展望 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(6): 897-902.
- [50] 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.
- [51] 宋成, 李子俏, 吴夏丽, 等. 中药发酵法的古今演变及现代研究进展 [J]. 陕西中医药大学学报, 2024, 47(6): 150-154.
- [52] 李羿, 万德光. 试论传统中药的发酵炮制 [J]. 成都医学院学报, 2006, 1(2): 99-101.
- [53] 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.
- [54] 李羿, 万德光. 中药发酵炮制的本草考证及作用机理探讨 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(1): 69-71.
- [55] 潘扬, 吴晓峰, 涂霞, 等. 中药巴豆经炮制与发酵后毒性效应的比较 [J]. 食品与生物技术学报, 2011, 30(5): 788-792.
- [56] 刘春美, 吴晓峰, 潘扬, 等. 巴豆发酵品与生巴豆、巴豆霜中毒性成分的含量比较 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4071-4074.
- [57] 宋沁洁, 李咸慰, 李国峰, 等. 中药发酵研究新进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(10): 1298-1305.
- [58] 李丽琴, 唐烨, 董欢欢, 等. 中药发酵质量评价研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3330-3339.
- [59] 刘波, 张鹏翼, 孟祥璟, 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.
- [60] 郭庆军. 中药炮制中固态发酵的临床探析 [J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(5): 133-134.
- [61] 闵聪. 短密青霉的筛选鉴定和液体深层发酵技术的研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2018.
- [62] 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.
- [63] 刘潇婕, 黄青巧, 刘秀宇, 等. 灵芝-刺梨双向发酵工艺及发酵产物抗氧化活性评价 [J]. 现代食品科技, 2025, 41(7): 125-132.
- [64] 李慧星, 许彬, 李斌, 等. 药用真菌对山药基质的双向发酵适应性评价 [J]. 中国食品学报, 2020, 20(6): 188-193.
- [65] 刘佳, 魏宝红, 毕旺华, 等. 桑黄-昆布双向发酵菌质化学成分及抗肿瘤活性 [J]. 食品研究与开发, 2023, 44(19): 61-67.
- [66] 戴铭成, 秦楠. 单一菌株和混合菌株对山楂果醋中风味成分的影响 [J]. 中国调味品, 2024, 49(3): 92-95.
- [67] Yan Y H, Li X M, Guan H, *et al.* Microbial community and fermentation characteristic of Italian ryegrass silage prepared with corn stover and lactic acid bacteria [J]. *Bioresour Technol*, 2019, 279: 166-173.
- [68] 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.
- [69] 马佳正, 童雨竹, 孙芳芳, 等. 红树莓果实发酵工艺优化及营养成分与抗氧化功能评价 [J]. 食品科技, 2024, 49(11): 118-124.
- [70] 黄诏新, 李啟宁, 钟悦, 等. 混合菌种固态发酵玉米黄粉对海兰褐雏鸡生长发育、免疫功能及肠道菌群的影响 [J]. 饲料研究, 2025, 48(3): 45-50.
- [71] Zhu Y C, Zhang J H, Gao X Q, *et al.* Metabolites from a co-culture of *Trichoderma yunnanense* and *Paenibacillus peoriae* improve resistance to corm rot disease in *Crocus sativus* [J]. *Ind Crops Prod*, 2024, 213: 118465.
- [72] 史同瑞, 刘宇, 王爽, 等. 现代中药发酵技术及其优势 [J]. 中兽医学杂志, 2014(1): 51-54.
- [73] 王瑞, 白雪, 褚秀玲, 等. 中药发酵技术及其在畜牧业中的应用 [J]. 聊城大学学报: 自然科学版, 2014, 27(4): 68-71.
- [74] 金玲, 孟宪生, 包永睿, 等. 决明子发酵前后 5 种蒽醌类成分变化研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(3): 228-230.
- [75] 叶敏, 戴均贵, 果德安. 桔梗细胞悬浮培养体系对斑蝥素的生物转化研究 [J]. 中草药, 2003, 34(10): 8-10.
- [76] 李雪娇. 两种青藤属植物的成分分析及微生物发酵转化研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2018.
- [77] Moon K, Cha J. Enhancement of antioxidant and antibacterial activities of *Salvia miltiorrhiza* roots fermented with *Aspergillus oryzae* [J]. *Foods*, 2020, 9(1): 34.
- [78] 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.
- [79] 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.

- [80] 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.
- [81] 陈天丽. 复方参草菌质颗粒制备工艺及其抗肿瘤活性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [82] 宋艳秋, 陈有为. 葛根的红曲霉转化产物化学成分分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2013, 25(11): 1525-1528.
- [83] 王磊, 龙秀峰, 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.
- [84] 高洁, 董文宾, 王勇, 等. 陕产大黄结合型蒽醌转化游离型蒽醌的发酵条件优化 [J]. 中医药导报, 2017, 23(9): 59-61.
- [85] 马超, 胡珊, 李学如, 等. 酵母转化大黄结合型蒽醌研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(6): 1333-1337.
- [86] 刘俊希, 王舒, 魏祯, 等. 中药有效成分通过调节肠道菌群及代谢物组成影响相关疾病治疗作用概述 [J]. 中医药学报, 2022, 50(2): 92-97.
- [87] 殷琳, 夏文睿, 黄国鑫, 等. 中药-肠道菌群互作与宿主自身代谢免疫稳态相关性的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2526-2538.
- [88] Sun Y F, Chen S Q, Wei R M, *et al.* Metabolome and gut microbiota variation with long-term intake of *Panax ginseng* extracts on rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3547-3556.
- [89] Qi L W, Wang C Z, Du G J, *et al.* Metabolism of ginseng and its interactions with drugs [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(9): 818-822.
- [90] Kim D H. Gut microbiota-mediated pharmacokinetics of ginseng saponins [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(3): 255-263.
- [91] 陈思越, 马宁, 许妍妍, 等. 马钱子靶器官毒性和减毒增效机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 725-730.
- [92] 陈龙, 施铮, 曹亮, 等. 6 种真菌发酵对马钱子降毒保效作用的初步研究 [J]. 食品与生物技术学报, 2010, 29(3): 476-480.
- [93] 单丽倩, 刘晓峰, 崔亚晨, 等. 天南星炮制成胆南星的“减毒改性”作用 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1608-1612.
- [94] 谢小梅, 贺婧, 罗闷丹, 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.
- [95] 王睿. 甘草配伍对黄连中小檗碱药动学影响的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [96] 张月月, 王君明. 雷公藤甲素配伍槲皮素抗癌增效作用 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1633-1636.
- [97] 周国梁, 宿树兰, 华永庆, 等. 雷公藤肝毒性机制及配伍减毒研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8263-8272.
- [98] 石晓冬, 卢登勇, 吴慧敏, 等. 基于网络药理学探讨黄芪-丹参干预肾纤维化的作用机制 [J]. 西部中医药, 2025, 38(4): 53-58.
- [99] 黄熙. 从葡萄糖代谢调控角度研究黄芪-丹参药对治疗 CKD 肾小管间质纤维化的疗效机制 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [100] Cao T T, Lu Y, Zhu M W, *et al.* Effects of *Salvia miltiorrhiza* and *Radix astragali* on the TGF- β /Smad/Wnt pathway and the pathological process of liver fibrosis in rats [J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(6): 46-51.
- [101] 李兵, 谭树华, 吴梧桐. 水蛭素基因工程菌的培养 [J]. 药物生物技术, 2002, 9(2): 79-82.
- [102] 王明君. 微生物转化法生产香草醛的中试研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2004.
- [103] 王玉红, 丁重阳, 徐鹏, 等. 中药黄芪对发酵生产灵芝多糖的影响 [J]. 食品与生物技术学报, 2005, 24(2): 38-40.
- [104] 侯衍英. 红曲霉—丹参双向固体发酵及产物活性研究 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2017.
- [105] 李利敏, 袁丽雯. 益生菌结合灵芝多糖对高血脂小鼠脂质代谢和抗氧化的影响 [J]. 中国食品添加剂, 2025, 36(2): 1-9.
- [106] 周道学, 王君巧, 聂少平, 等. 灵芝孢子多糖含片的制备及其对免疫抑制小鼠的免疫调节作用 [A] // 中国食品科学技术学会第二十一届全国论文摘要集 [C]. 重庆: 中国食品科学技术学会第二十一届全国年会, 2024: 319-320.
- [107] 蒋丹容, 康晓平, 林冬梅, 等. 灵芝多糖肽对糖尿病肾病小鼠肾脏抗氧化应激及免疫炎症的作用及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(1): 39-45.
- [108] 郑俊, 段晨晨, 吕琴, 等. 基于粪菌移植探讨黄芪多糖对脾虚水湿不化模型大鼠肠道免疫炎症的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2025, 41(5): 1135-1139.
- [109] 郝爽, 尤宏争, 姜巨峰, 等. 黄芪多糖对半滑舌鳎生长性能、抗氧化能力及免疫功能的影响 [J]. 饲料研究, 2025, 48(8): 46-53.
- [110] 刘禹辰. 灵芝-益生菌发酵醇提物抗肝肿瘤细胞及免疫调节机制研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨师范大学, 2024.
- [111] 郭瑶瑶, 叶云, 董军秀, 等. 灵芝菌固态发酵多花黄精化学成分变化及抗肿瘤活性研究 [J/OL]. 特产研究, [2025-04-18]. <https://link.cnki.net/doi/10.16720/j.cnki.tcyj.2025.071>.
- [112] 吴金鹏, 吴影, 张杰, 等. 基于响应面法优化益生菌发酵六神曲制备工艺 [J]. 农产品加工, 2025(5): 31-36.
- [113] 韩雪. 山楂原花青素消化和肠道代谢特性及改善脂代谢紊乱作用机制 [D]. 保定: 河北农业大学, 2022.
- [114] 郭新. 三种中药复方及其发酵液对抗生素引起的小鼠菌群失调性腹泻的缓解作用 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2021.
- [115] 郑凯峰, 袁祖国, 陈俊. 黄连素联合双歧杆菌三联活菌预防性治疗急性放射性结肠炎的疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2023, 35(11): 1468-1469.
- [116] Kumar A, Ekavali, Chopra K, *et al.* Current knowledge and pharmacological profile of berberine: An update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 288-297.