

- [7] 周荣,钟震洪.薄荷在我国的研究进展,[J].广东农业科学,2010,(9):93-95.
- [8] 林彤,段金廛,钱大玮,等.苏薄荷挥发性成分分析及其动态变化研究,[J].现代中药研究与实践,2006,20(4):28-31.
- [9] 林彤,段金廛,钱大玮,等.薄荷黄酮类含量动态变化,[J].中药材,2006,29(9):888-890.
- [10] 李培林,高学礼.浅谈薄荷的采集和药用,[J].医学信息,2010,(4):2625-2626.
- [11] 赵永华,李君山,毛克臣.紫苏 薄荷,[M].北京:中国中医药出版社.2001:103.
- [12] 杨娟英,马久太,郑伶俐,等.薄荷饮片不同材料包装稳定性研究,[J].陕西中医,2010,31(11):1525-1527.
- [13] 王初.不同包装工艺对薄荷挥发油稳定性的影响,[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(7):611-612.
- [14] 张瑞忠.速冻和真空包装技术用于中药包装及贮存的实验研究,[J].时珍国医国药,2002,13(1):54-55.
- [15] 王云萍,叶青育,付龙庚,等.药材薄荷贮藏期间质量变化初步分析,[J].时珍国医国药,2000,11(8):745-746.
- [16] 谢治森.薄荷饮片挥发油气相色谱 质谱联用分析,[J].海峡药学,2010,22(12):82-83.

## 中药发酵炮制与中药资源

王延年<sup>1,2</sup>, 李爽<sup>1</sup>, 乔延江<sup>2\*</sup>

(1.沈阳药科大学中药学院, 沈阳 110016; 2.北京中医药大学, 北京 100029)

**摘要** 中药发酵炮制,能完成一些常规炮制方法难以实现的反应,影响到中药活性成分、药理药效等,可以较大幅度地改变药性,提高疗效,降低毒副作用。中药炮制采用微生物发酵法具有一般方法所无法比拟的优势,在中药创新资源、中药渣发酵再利用、中药资源的合理开发利用等方面,为中药的发展开辟新的研究领域。

**关键词** 中药炮制; 中药资源; 发酵

中药发酵是借助于酶和微生物的作用,在一定的环境条件下(如温度、湿度、空气、水分等),使药物通过发酵过程,改变其原有性能,增强或产生新的功效,扩大用药品种,以适应临床用药的需要<sup>[1]</sup>。中药发酵炮制,有着光辉的发展史,如明代的《医学入门》中记载“五倍子粗粉,并矾、曲和匀,……,候生白取出”;《本草纲目》卷39中记载“看药上长起长霜,药则已成矣”。这里“生白”、“长霜”都是利用发酵法,获得没食子酸,是世界科技发展史上最早制得的有机酸。

中药发酵炮制一般是在常温、常压等条件下进行的,是利用微生物生长代谢过程中产生的酶对特定底物进行结构修饰的转化反应。相对于中药炮制的其他方法,如炒、炙、煨、煅、炼、烘、蒸、煮、烤而言,它具有反应条件温和、区域和立体选择性强、操作简单、成本较低、公害少等优点,同时能完成一些常规炮制方法难以实现的反应,从而获得一些结构更合理或活性更好的中药成分。<sup>[2]</sup>

\*通讯作者: 乔延江, 教授, 博士生导师, e-mail: yjqiao@263.net

## 1 中药发酵炮制与中药创新资源

在中药的各种炮制方法中,发酵法是改变药性、产生新药材扩大药用品种的重要方法之一。通过微生物与中药共发酵来进行中药炮制具有多方面的优势,如提高中药药效<sup>[3]</sup>、生成新的活性成分、产生新药效、节省药源等。如六神曲、建神曲、半夏曲、淡豆豉等药物,都非自然界中天然产生,而是将各种原料,按一定工艺,通过微生物发酵而产生的,与原料相比,各自具有不同的药性、药理作用和临床治疗作用。如中药六神曲能促进胃的分泌、增强胃肠的推动功能。具有对脾虚小鼠肠组织和细胞异常改变的恢复作用,对脾虚状态有改善的作用。实验证明,六神曲具有改善肠道菌群失调的能力以及减少自由基对机体损害的能力。现有的微生态调节剂多是双歧杆菌、乳杆菌等的活菌制剂,存在活菌数量难以保证、稳定性差等问题。而神曲及其复方制剂与益生菌相比有许多优越性,如不存在保存活菌的技术难题,稳定性强、有效期长,价格低等,因此,六神曲及其复方制剂是一种良好的微生态调节剂。<sup>[5]</sup>

随着研究的进展,将发酵法推广到各类原料、各种药材以及药材配伍组成的无数的组方,必将会产生数量无比巨大的新的中药资源。

## 2 中药渣发酵与中药资源

通常中药在提取有效成分后的废渣会被丢弃,不仅对环境造成污染,也浪费了宝贵的中药资源,而利用微生物发酵药渣可以很好地解决这一难题。目前已有学者在中药药渣的综合利用方面做了许多研究,包括利用中药渣培养食用菌、用中药渣发酵制肥料、用中药渣造纸和制备絮凝剂、用中药渣生产蛋白饲料等。利用微生物发酵药渣不仅可以节约药源、提高企业的经济效益,而且有利于资源的保护和环境的可持续发展。<sup>[6]</sup>

香菇生长过程中能够分泌一系列的酶,采用香菇发酵转化中药废渣,可将药渣中的纤维素、木质素类大分子物质降解,同时可将中药废渣转化为菌体蛋白和香菇多糖,具有较高的营养价值,并可增强机体的免疫功能。<sup>[7]</sup>

王建芳等利用香菇对中药的废渣进行了固态和液态发酵,结果表明无论是液态发酵还是固态发酵,香菇发酵中药废渣都能提高粗蛋白和可溶性多糖的含量,降低纤维素含量,使中药废渣的营养价值大大提高。<sup>[8]</sup>

## 3 发酵与中药资源的合理开发利用

**3.1 合理发酵中药,提高目标成分含量<sup>[9]</sup>** 中药所含的有效成分,是中药发挥药效的物质基础,天然活性成分往往含量低,结构复杂,合成困难。例如,紫杉醇、三尖杉酯碱、喜树碱等,在原药材中的含量仅有万分之几甚至更低,其结构中有多个不对称中心,化学合成难度较大;而天然野生资源随着药物的开发利用储量不断下降。余伯阳<sup>[9]</sup>指出,仅依靠从现有野生植物中寻找原料资源,难于满足工业化生产需要。尤其是多年生药材,由于栽培成本的不断提高、产量难于保障等问题,导致栽培也难于解决资源问题。但就天然资源来说,某种中药中不可能仅含一种活性成分,往往有一些生源关系相近或结构类似的化合物,如喜树果为蓝果树科植物旱莲木 *Camptotheca acuminata* Decne 的果实,含有喜树碱、羟基喜树碱、去氧喜树碱、甲氧基喜树碱等多种结构类似的生物碱。喜树碱和羟基喜树碱为抗癌有效成分,其中 10-羟基喜树碱疗效好、毒性低,但在该植物中生物碱含量约为万分之几,且以喜树碱为主要成分。<sup>[10]</sup>

10-羟基喜树碱仅占十万分之二。因此,仅仅依靠从天然植物资源中提取分离10-羟基喜树碱,费时、费力、浪费资源。

有报道利用曲霉对喜树碱进行向羟基喜树碱的定向转化,也有研究发现多种微生物能定

向的将喜树碱转化成10-羟基喜树碱,这些研究为解决10-羟基喜树碱的资源问题提供了新的途径。另外,还可利用微生物中的脱烷基化酶、羟化酶等使甲氧基喜树碱、去氧喜树碱转化成喜树碱、羟基喜树碱。Hutchinson 以色氨酸与单萜secologanin 为初始物生物合成了喜树碱。近年来,喜树碱及其衍生物作为DNA 拓扑异构酶抑制剂引起普遍的关注。<sup>[11]</sup>

此外,在紫杉醇、三尖杉酯碱等高活性、低含量的抗肿瘤药物资源研究中,也应进行发酵及生物转化技术的深入研究。

**3.2 中药对药用真菌发酵的影响** 将中药添加到药用真菌液体培养基中,对药用真菌发酵,定向强化药用真菌的药效,是中药资源开发的一个新的方向。研究表明,固体发酵组合中合理地选用药性基质比仅用营养基质所产生的菌质药效有明显提高,这可能与中药材组织原有的活性成分与经真菌发酵后产生新的次生代谢物质有关。<sup>[4]</sup>

有研究观察了中药对灵芝菌液体发酵过程中生物量的影响以及其发酵液对慢性支气管炎的疗效。现代医学研究证明灵芝中所含的灵芝多糖和灵芝酸类物质能提高肌体免疫力,有明显的抗病毒和延缓衰老的作用,对慢性支气管炎有明显的疗效。为了定向强化灵芝的药效,将5种中药分别添加到灵芝液体培养基中,观察中药成分对灵芝菌丝体生长及代谢产物的影响,并进行药理学比较研究。<sup>[12]</sup>

实验结果表明,不同品种中药对生物量的影响不同。加黄芩,连翘,金银花的样品生物量比对照样低得多,说明这些中药对灵芝菌的生长可能存在抑制作用;麻黄,莱菔子样品的生物量比对照样高,说明这些中药对灵芝菌的生长可能有一定的促进作用。

研究表明,金银花,连翘,麻黄,莱菔子对灵芝菌生长有促进作用。药理实验表明:第VI组中药与灵芝发酵液保持对慢性支气管炎疗效的同时在咳嗽潜伏期及存活时间两项指标上表现出优于 GLFB 的结果。所以,在中药选择及配比上的研究应继续深入,就可能找到对慢性支气管炎疗效优于 GLFB 的中药与灵芝发酵产品。为灵芝发酵类产品的研究开发提供一定的药理依据<sup>[13]</sup>。这些药理作用与其活性成分及含量有直接关系,其作用机制有待进一步深入研究。

**3.3 利用发酵提高提取效率,节约药源** 中药经过发酵,提高提取效率,可以通过不同途径来实现。有研究利用黑曲霉发酵花生根产生的纤维素酶来酶解花生根中的纤维,破坏其细胞壁,有利于白藜芦醇的提取。<sup>[14]</sup>

结果表明:发酵后的花生根白藜芦醇提取率有明显的增加。分析原因可能是在发酵的过程中花生根中的纤维诱导黑曲霉产生纤维素酶,同时产生的纤维素酶又酶解花生根中的纤维,从而破坏花生根中的细胞壁,有利于白藜芦醇的提取。

**4 利用不同基质发酵改变药性,增加适应证** 药材基质对发酵炮制品的质量也有较大的影响,除了对组成基质的药材质量和配比有较严格的要求外,有时还利用不同基质发酵后会产药性差异的特性来生产不同功效和适应证的药物。如发酵淡豆豉时,若以黑豆拌以桑叶、青蒿煎液后蒸透发酵者,药性则偏寒凉,多用于风热感冒或热病胸中烦闷之症;而以黑豆与麻黄、紫苏发酵组合者,药性则偏辛温,多用于风寒感冒头痛之症,这也是发酵炮制用于中药复方体系配伍过程的典型例子。<sup>[2]</sup>

中药加工技术陈旧是中药现代化进展缓慢的原因之一<sup>[15]</sup>。生物技术是一门应用生物科学研究成果以及工程手段增加数量和提高质量从而满足人类日益增长的对生物制品需求的技术,其中发酵工程是现代生物技术的重要组成部分,它直接面向生产应用。利用微生物(尤其是药用真菌)对中药进行发酵,不仅可对中药中的纤维、糖类、蛋白等物质加以利用,同时中药中的成分亦会促进或抑制其次生代谢产物的生产,而且微生物还可对中药中的某些成分进行转化,这样可生产出包含多种活性成分的制剂或新药材。<sup>[16]</sup>

大多酶和微生物具有强大的转化能力及作用专属性强的特点,应用不同的菌种和酶,会

生产出功效独特的产品。中药发酵品不同的配方以及各具特色的生产工艺,使有限的发酵品名衍生出种类繁多的发酵产品。<sup>[17]</sup>

由于真菌种类较多,中药材的种类更多,因此可以应用复方配伍,经交叉组合可构成无数发酵组合,从而产生多种变化复杂成分不同的药性菌质。复方药性基质或兼有营养与药性两种基质的全性基质,可制备成多样性菌质,为人类提供取之不尽,用之不竭的传统发酵技术难以获得的珍贵药物及天然产物,从而可构成21世纪中药的一个新领域<sup>[18]</sup>。真菌类药物库的丰富仓储量,以及真菌生物技术药物的研制与开发,有许多需完善之处,有待广泛与深入的研究。

## 参考文献

- [1] 丁安伟. 中药炮制学. 北京: 高等教育出版社, 2007: 318.
- [2] 刘亮镜, 潘扬. 中药的发酵炮制初探. 现代中药研究与实践, 2009, 23 (1): 72-76.
- [3] 吴志勇. 发酵中药—现代生物技术与传统中药配方的结合. 现代中医药, 2003, 2: 22-27.
- [4] 王林, 王玉红, 章克昌. 灵芝中药发酵液对慢性支气管炎疗效的研究 [J]. 中国食用菌, 2004, 23 (5): 39-41.
- [5] 王延年主编. 《现代中药炮制》, 人民军医出版社, 2008: 210.
- [6] 赵雯玮, 陈祥贵, 李鑫. 微生物发酵在中药研究中的应用. 生命科学仪器, 2008, 6(10):3-5.
- [7] Fehiche RL, Richard L, Chirigos, et al. Immune modulation agents and their mechanisms [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1985:409
- [8] 王建芳, 徐春, 徐萌萌. 利用香菇发酵中药废渣提高利用价值的研究[J]. 四川大学学报: 自然科学版, 2007, 4(22):451-454.
- [9] 余伯阳. 天然活性成分的生物转化与创新药物开发. 世界科技研究与发展, 21 (5): 36-39.
- [10] 徐国钧主编. 中国药材学. 中国医药科技出版社, 1996. 1116.
- [11] 凌义和, 胥彬. DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂羟基喜树碱对小鼠腹水肝癌细胞组蛋白 H1 和 H1 磷酸化的抑制. 中国药理学报, 1993, 14 (6): 546~550.
- [12] Eo, S. K. et al. antiviral activities of various water and methanol soluble substances isolated from *Ganoderma Lucidium* [J]. J. Ethnopharmacol. 1999, 68 (1-3), 129-136.
- [13] 肖贵平, 黄占平. 灵芝菌丝提取物对小鼠呼吸系统炎症防治作用的研究[J]. 食用菌学报. 2002, 9 (2): 17-21.
- [14] 张初著, 禹山林, 潘丽娟, 等. 黑曲霉发酵花生根提取白藜芦醇的优化. 天然产物研究与开发, 2009, 21: 875-880.
- [15] 王兴红, 李祺德, 曹秋娥. 微生物发酵中药应成为中药研究的新内容. 中草药, 2001, 32(3): 267.
- [16] 杨海龙, 陈高洪, 章克昌. 利用药用真菌深层发酵加工中药. 中国中药杂志, 2005, 30 (21): 1717-1720
- [17] 邹节明, 王力生. 现代中成药的药材炮制. 科学出版社, 2009: 270-271.
- [18] 游明乐. 中国食(药)用真菌发酵工程研究进展. 微生物学通报, 2007, 34 (2): 327-331.