齐鲁工业大学学报 第40卷 第5期 2026年10月出版
JOURNAL OF QILU UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Vol.40 No.5 Oct.2026
DOI:10.16442/j.cnki.qlgydxxb.2026.05.003 【食品与生物工程】

六神曲微生物菌群、化学成分及药理活性研究进展

展 文[1a],张轩铭[1a],杜兴硕[1a],高松英[1a],刘 康[1a],赵 佳[1a],赵 霞[2],何秋霞[1a,1b*]
1.齐鲁工业大学(山东省科学院)a.山东省科学院生物研究所 山东省人类疾病斑马鱼模型与药物筛选工程技术研究中心;b.高新技术产业(中试)基地,山东 济南 250103;
2.山东百味堂中药饮片有限公司,山东 济南 250100

摘要:六神曲作为传统中药发酵制剂,在中医临床中广泛应用于食积不化、脘腹胀满、脾虚泄泻等症。本文总结了近年来国内外有关六神曲在微生物菌群、化学成分及药理活性的相关文献,对其研究进展进行综述。研究发现,六神曲的微生物菌群包括丝状真菌、酵母菌、细菌,其在发酵过程中分泌丰富的酶系,为成分转化提供关键催化作用。经微生物代谢转化,六神曲形成了涵盖黄酮及黄酮苷类、酚酸及酚酸酯类、萜类及衍生物、有机酸等8大类别的复杂物质群。现代药理研究证实,六神曲具有改善胃肠功能、改善肠道稳态、抗炎、抗氧化、抗菌、降糖降脂护肝等多种药理作用。本文旨在为深入阐释六神曲"药效物质基础-作用机制"的科学内涵,以及推动其生产工艺标准化与质量控制体系的构建提供理论依据与参考。

关键词:六神曲;发酵制剂;微生物菌群;化学成分;药理活性
中图分类号:TP391.4 **文献标志码**:A **文章编号**:2097-2792(2026)05-17-15

Research progress on the microbial flora, chemical composition, and pharmacological activities of massa medicata fermentata

ZHAN Wen[1a], ZHANG Xuanming[1a], DU Xingshuo[1a], GAO Songying[1a], LIU Kang[1a], ZHAO Jia[1a], ZHAO Xia[2], HE Qiuxia[1a,1b*]
1.Qilu University of Technology(Shandong Academy of Sciences),
a.Engineering Research Center of Zebrafish Model for Human Diseases and Drug Screening of Shandong Province, Biology Institute,
b.Science and Technology Service Platform, Jinan 250103, China;
2.BWT Chinese Herbal Medicine Drinks Slice Co., Ltd, Jinan 250100, China

Abstract: Massa Medicata Fermentata (MMF), as a traditional fermented preparation in Chinese medicine, is widely used in clinical practice for conditions such as indigestion, epigastric and abdominal distension, and spleen deficiency with diarrhea. This paper summarizes recent domestic and international literature on MMF regarding its microbial flora, chemical composition, and pharmacological activities, providing an overview of its research progress. Studies have found that the microbial flora of MMF includes filamentous fungi, yeasts, and bacteria, which secrete a rich array of enzymes during fermentation, offering critical catalytic effects for component transformation. Through microbial metabolic transformation, MMF has formed a complex group of substances encompassing eight major categories, including flavonoids and flavonoid glycosides, phenolic acids and their esters, terpenoids and derivatives,

收稿日期:2025-12-05 **网络出版时间**:2026-10-31
基金项目:山东省自然科学基金创新发展联合基金(ZR202306200045);中央引导地方科技发展专项资金(YDZX2022169)
作者简介:展文,硕士生;研究方向:药物筛选
* **通信作者**:何秋霞,博士、研究员;研究方向:中药心血管药理学研究;heqx@sdas.org

and organic acids. Modern pharmacological research has confirmed that MMF possesses various pharmacological effects, such as improving gastrointestinal function, enhancing intestinal homeostasis, anti-inflammatory, antioxidant, antibacterial, hypoglycemic, hypolipidemic, and hepatoprotective effects. The purpose of this article is to provide theoretical basis and reference for the in-depth explanation of the scientific connotation of the "pharmacological substance basis action mechanism" of MMF, as well as to promote the standardization of its production process and the construction of its quality control system.

Key words: Massa Medicata Fermentata; fermentation preparation; microbial flora; chemical composition; pharmacological activity

六神曲,作为我国传统发酵中药的代表性品种,又名神曲、六曲,始载于《药性论》[1],是以面粉、麦麸为基底原料,配伍辣蓼、青蒿、苦杏仁、赤小豆等多种药材,经自然发酵炮制而成的经典制剂,其应用历史源远流长,在中医临床中占据重要地位。中医理论认为,六神曲性味辛、甘、温,归脾胃经,核心功效为行气消食、健脾开胃,是治疗食积不化、脘腹胀满、不思饮食、脾虚食滞及肠鸣泄泻等脾胃病症的常用药材[2],其疗效历经千年临床实践的检验与认可。

近年来,六神曲凭借"微生物转化增效"的独特优势,成为研究的热点。发酵过程中,原料中的大分子物质经微生物代谢酶降解为小分子活性成分,同时微生物自身代谢可产生新的活性物质,使六神曲的药理活性更全面、作用更温和[3]。然而,由于传统制备工艺多依赖于自然环境,导致其微生物群落不稳定、化学成分复杂,质量难以控制,药效无法得到保证。随着微生物组学、天然药物化学等学科的快速发展及检测技术的不断革新,对六神曲的研究已从传统的性状鉴别和功效描述,深入到其微生物群落结构、发酵过程中化学成分的转化规律及多途径药理作用的分子机制层面。本文旨在对六神曲在微生物菌群、化学成分及药理活性 3 个方面的研究进展进行系统梳理,以期为该药的深度开发与临床应用提供科学依据。

1 微生物菌群

六神曲作为一种典型的发酵中药,其独特的药效与其复杂的微生物菌群及其代谢产物密切相关。微生物在六神曲的炮制过程中扮演着核心角色,它们不仅分解原料中的大分子物质,产生消化酶和多种活性成分,还通过复杂的群落演替,共同塑造了六神曲的最终品质和药理活性[4]。

1.1 六神曲发酵过程中的微生物

六神曲的发酵过程是一个多种微生物参与药效物质转化的复杂过程。对于发酵过程中优势菌种的研究有利于阐明微生物参与六神曲发酵的机制,优化发酵工艺,提高六神曲的质量。目前,已从神曲中分离并鉴定的微生物主要有酵母菌[5-8]、细菌[9-10]、丝状真菌[11-13](图 1),乳酸杆菌属(*Lactobacillus*)[14]和芽孢杆菌属(*Bacillus*)[15]是六神曲常见的优势菌群。乳酸杆菌通过将碳水化合物转化为乳酸,降低 pH,抑制有害微生物生长,并产生多种有机酸和风味物质[16]。芽孢杆菌属,特别是枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*),以其强大的酶分泌能力著称,能产生淀粉酶、蛋白酶等多种消化酶,对原料的分解转化起关键作用[17]。此外,魏斯氏菌属(*Weissella*)、片球菌属(*Pediococcus*)等乳酸菌家族成员[18],以及放线菌(*Actinomycetes*)[19]也可能在特定阶段发挥作用,参与有机酸和风味成分的形成。在真菌中,米曲霉(*Aspergillus oryzae*)和米根霉(*Rhizopus oryzae*)是六神曲的优势菌[20]。米曲霉是重要的糖化菌和蛋白酶生产菌,分泌大量淀粉酶、蛋白酶,将淀粉和蛋白质分解为小分子糖和氨基酸,为后续发酵提供碳源和氮源[21]。根霉属(*Rhizopus*)真菌则以其快速生长和产酶能力在发酵初期发挥重要作用[21]。酵母菌(*Saccharomyces*)在六神曲中可能参与酒精或酯类等风味物质的生成,并产生多种酶类和维生素[22]。

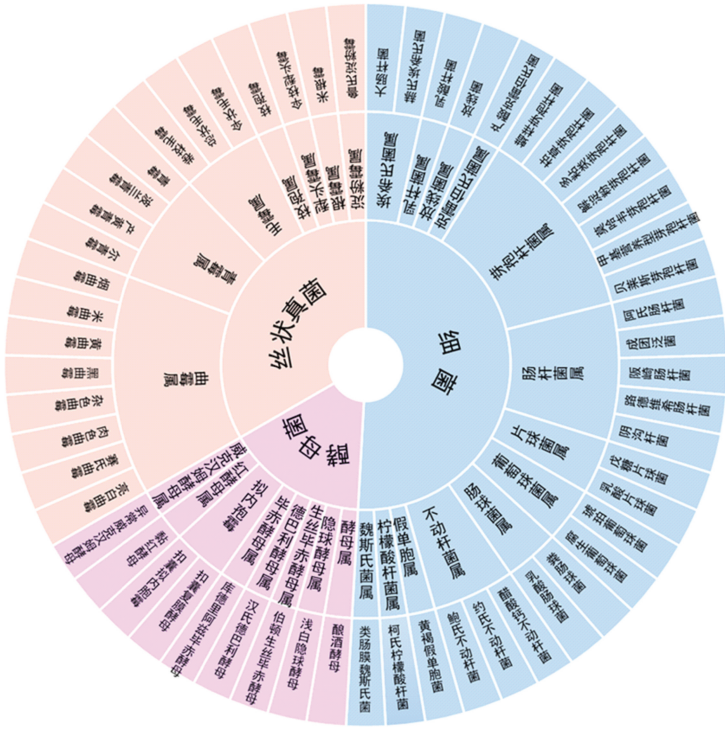


图 1　六神曲中的微生物类群

1.2　六神曲发酵过程中的菌群演替变化

六神曲的发酵是一个复杂的动态过程,微生物菌群的组成和丰度在不同发酵阶段会发生显著变化,呈现出独特的演替规律。这种动态演变是发酵工艺调控、微生物之间相互作用、微生物与代谢产物相互作用的结果,也是六神曲化学成分转化和药理活性形成的关键。发酵温度、发酵湿度和料液比是影响发酵阶段最主要的因素[23]。温度通过影响酶活性,进而调控微生物的代谢过程[24]。湿度过低导致表面微生物生长不完全,过高易致成品腐烂[25]。料液比通过影响氧气流动,间接调控微生物生长[24]。赵爽等[26]以淀粉酶和蛋白酶活性为指标,对发酵过程进行单因素试验,优化温度、湿度和料液比 3 个工艺参数,确定了最佳工艺,并采用高通量测序法对优化后的微生物群落进行分析,发现发酵过程中细菌始终是主导菌群,前期变形菌门(Proteobacteria)为优势菌门,物种丰富度和多样性最高,中期至后期厚壁菌门(Phylum Firmicutes)相对丰度逐步升高并成为优势菌门。细菌 OUT(Operational Taxonomic Unit)数目整体呈降低趋势。真菌群落中,子囊菌门(Ascomycota ascospore)始终为优势菌门,曲霉属(*Aspergillus*)始终为优势菌属,二者均在发酵后期含量最高,真菌 OUT 数目整体呈先升高后降低趋势。

发酵时间也是影响微生物群落结构的重要因素。丁海玲等[27]对不同发酵时间点六神曲的 OUT 数目进行分析,发现不同发酵时期六神曲中的优势菌群不同,且随着发酵时间延长,微生物的种群数量逐渐减少。陈彦琳等[10]分析了六神曲发酵过程 0、17、41、48、65 h 的 5 个时间点样品的真菌与细菌群落结构及生长动态,发现真菌初始以曲霉属为主,17 h 后扣囊复膜酵母(*Saccharomycopsis fibuligera*)、米根霉(*Rhizopus oryzae*)成为优势菌种并持续至终点,其他物种受到抑制,细菌初始优势菌属为肠杆菌属(*Enterobacter*),17 h 后阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、戊糖片球菌(*Pediococcus pentosaceus*)、阪崎肠杆菌(*Cronobacter sakazakii*)快速增殖为优势菌种,物种多样性降低。

六神曲作为发酵类中药,不同的原料,会导致微生物发酵基质不同[28]。殷娴等[29]分析了六神曲两步法发酵过程及部分原料缺失时的微生物群落结构,发现在整个发酵周期内,菌群多样性与 pH 随发酵时间推移呈明显下降趋势,发酵后期菌群结构逐渐单一化,其中细菌中的乳杆菌属(*Lactobacillus*)、片球菌属(*Pediococcus*),以及真菌中的毛孢子菌属(*Trichosporon*),成为该阶段的优势菌属。发酵原料缺少青蒿、辣蓼、苍耳草、苦杏仁中任何一种药材,细菌的多样性降低,而真菌的多样性增加。这些研究结果共同揭示了六神曲发酵微生物群落的演替规律,为明确其功能菌群、优化发酵工艺及保障产品质量稳定性提供了关键科学依据。

2 化学成分

六神曲作为多味中药组方配伍的发酵制剂,其化学成分兼具多样性与复杂性,涵盖黄酮及黄酮苷类、酚酸及酚酸酯类、萜类及萜类衍生物、糖类及糖苷类、有机酸类、醇醛酮类、含氮化合物等多个类别。在发酵进程中,由于微生物和酶的作用,这些化学成分发生了明显的含量变化与结构转化。

2.1 六神曲主要化学成分

2.1.1 黄酮及黄酮苷类

黄酮及黄酮苷类是六神曲中含量丰富且活性显著的一类成分,主要来源于辣蓼、青蒿等发酵原料及微生物代谢转化产物,有研究已从六神曲中鉴定出槲皮素、猫眼草黄素、紫花牡荆素、山柰酚、荭草素、芹菜素、儿茶素、金丝桃苷、芦丁、夏佛塔苷、芫花素、木犀草素、鼠李素、异泽兰黄素、刺苞菊苷、维采宁 1、蓟黄素、异红蓼素等 51 种黄酮及黄酮苷类化合物。详见表 1。

表 1 六神曲中黄酮及黄酮苷类化合物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
1	鼠李素	$C_{20}H_{18}O_6$	黄酮醇类	[15]
2	异鼠李素	$C_{16}H_{12}O_7$	黄酮醇类	[15]
3	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	黄酮醇类	[30]
4	山柰酚	$C_{15}H_{10}O_6$	黄酮醇类	[30]
5	3-O-甲槲皮素	$C_{16}H_{12}O_7$	黄酮醇类	[30]
6	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	黄酮类	[15]
7	5,4′-二羟基-6,7,3′,5′-四甲氧基黄酮	$C_{19}H_{18}O_8$	黄酮类	[15]
8	5,3′,4′-三羟基-6,7,5′-三甲氧基黄酮	$C_{18}H_{16}O_8$	黄酮类	[15]
9	芫花素	$C_{16}H_{12}O_5$	黄酮类	[15]
10	猫眼草黄素	$C_{19}H_{18}O_8$	黄酮类	[30]
11	紫花牡荆素	$C_{19}H_{18}O_8$	黄酮类	[30]
12	芹菜素	$C_{15}H_{10}O_5$	黄酮类	[30]
13	3,3′,5,6,7,8-六甲氧基-4′,5′-亚甲二氧基黄酮	$C_{22}H_{22}O_{10}$	黄酮类	[30]
14	异泽兰黄素	$C_{18}H_{16}O_7$	黄酮类	[32]
15	7-羟基-5,8-二甲氧基黄酮	$C_{17}H_{16}O_5$	黄酮类	[34]
16	2′-羟基-3,4′,5′,7,8-五甲氧基黄酮	$C_{20}H_{20}O_8$	黄酮类	[34]
17	Artemetin	$C_{20}H_{20}O_8$	黄酮类	[34]
18	3-Methoxynobiletin	$C_{22}H_{24}O_9$	黄酮类	[34]
19	蓟黄素	$C_{17}H_{14}O_6$	黄酮类	[35]
20	儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	黄烷醇类	[31]
21	花旗松素	$C_{15}H_{12}O_7$	黄烷醇类	[31]
22	表儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	黄烷醇类	[35]
23	柚皮素	$C_{15}H_{12}O_5$	二氢黄酮类	[31]
24	刺芒柄花素	$C_{16}H_{12}O_4$	异黄酮类	[15]
25	番石榴苷	$C_{20}H_{18}O_{11}$	黄酮苷类	[15]
26	杨梅素-3-O-半乳糖苷	$C_{21}H_{20}O_{13}$	黄酮苷类	[15]
27	荭草素	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮苷类	[30]
28	柚皮素-7-O-葡萄糖苷	$C_{21}H_{22}O_{10}$	黄酮苷类	[31]
29	杨梅素-3-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{21}H_{20}O_{13}$	黄酮苷类	[31]
30	金丝桃苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	黄酮苷类	[31]

表 1(续)

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
31	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	黄酮苷类	[31]
32	异槲皮苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	黄酮苷类	[31]
33	夏佛塔苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[31]
34	异夏佛塔苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[31]
35	槲皮苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮苷类	[31]
36	儿茶素-3-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{21}H_{24}O_{11}$	黄酮苷类	[31]
37	刺苞菊苷	$C_{26}H_{28}O_{15}$	黄酮苷类	[33]
38	刺苞菊苷异构体	$C_{26}H_{28}O_{15}$	黄酮苷类	[33]
39	芹菜素-6-C-戊糖-8-C-葡萄糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[33]
40	芹菜素-6-C-葡萄糖-8-C-戊糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[33]
41	芹菜-6-C-戊糖-8-C-己糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[33]
42	芹菜素-6-C-己糖-8-C-戊糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[33]
43	Isoorientin6" -O-glucopyranoside	$C_{26}H_{28}O_{16}$	黄酮苷类	[34]
44	3" ,6" -Di-O-acetylswertiajaponin	$C_{26}H_{26}O_{13}$	黄酮苷类	[34]
45	维采宁 1	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[34]
46	维采宁 3	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[34]
47	异牡荆素 2" -O-阿拉伯糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[35]
48	芹菜素 7-芹糖基葡萄糖苷	$C_{26}H_{28}O_{14}$	黄酮苷类	[35]
49	槲皮素 3-O-鼠李糖苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮苷类	[35]
50	异荭草素	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮苷类	[36]
51	红蓼苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	黄酮苷类	[36]

2.1.2　酚酸及酚酸酯类

酚酸及酚酸酯类成分同样源自发酵原料的代谢转化,有研究已从六神曲中鉴定出咖啡酸、香草酸、对羟基苯甲酸、对羟基桂皮酸、原儿茶酸、没食子酸、甲基原儿茶酸、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C、水杨酸甲酯等 30 种酚酸及酚酸酯类化合物。详见表 2。

表 2　六神曲中酚酸及酚酸酯类化合物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
52	4-羟基苯乙酸	$C_8H_8O_3$	酚酸类	[15]
53	2-氨基-3-甲氧基苯甲酸	$C_8H_9NO_3$	酚酸类	[15]
54	羟苯磺酸	$C_6H_6O_5S$	酚酸类	[15]
55	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	酚酸类	[30]
56	香草酸	$C_8H_8O_4$	酚酸类	[30]
57	对羟基苯甲酸	$C_7H_6O_3$	酚酸类	[30]
58	对羟基桂皮酸	$C_9H_{10}O_2$	酚酸类	[30]
59	原儿茶酸	$C_7H_6O_4$	酚酸类	[31]
60	没食子酸	$C_7H_6O_5$	酚酸类	[31]
61	甲基原儿茶酸	$C_8H_8O_4$	酚酸类	[32]
62	对羟基苯丙酸	$C_9H_{10}O_3$	酚酸类	[33]
63	2,5-二羟基苯甲酸	$C_7H_6O_4$	酚酸类	[33]
64	3,4,5-三甲氧基苯甲酸	$C_{10}H_{12}O_5$	酚酸类	[33]
65	3-氨基-2,3-二氢苯甲酸	$C_7H_9NO_2$	酚酸类	[35]
66	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	酚酸类	[37]

表 2(续)

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
67	没食子酸丙酯	$C_{10}H_{12}O_5$	酚酸酯类	[15]
68	3,5-二叔丁基-4-羟基苯甲酸甲酯	$C_{16}H_{24}O_3$	酚酸酯类	[15]
69	绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	酚酸酯类	[31]
70	新绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	酚酸酯类	[31]
71	隐绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	酚酸酯类	[31]
72	异绿原酸 A	$C_{25}H_{24}O_{12}$	酚酸酯类	[32]
73	异绿原酸 B	$C_{25}H_{24}O_{12}$	酚酸酯类	[32]
74	异绿原酸 C	$C_{25}H_{24}O_{12}$	酚酸酯类	[32]
75	1,3-O-二咖啡酰奎宁酸	$C_{25}H_{24}O_{12}$	酚酸酯类	[32]
76	绿原酸甲酯	$C_{17}H_{20}O_9$	酚酸酯类	[33]
77	5-阿魏酰奎宁酸	$C_{17}H_{20}O_9$	酚酸酯类	[33]
78	4-阿魏酰奎宁酸	$C_{17}H_{20}O_9$	酚酸酯类	[33]
79	3-阿魏基奎宁酸	$C_{17}H_{20}O_9$	酚酸酯类	[35]
80	4-O-咖啡酰-3-O-阿魏基奎宁酸	$C_{26}H_{26}O_{12}$	酚酸酯类	[35]
81	水杨酸甲酯	$C_8H_8O_3$	酚酸酯类	[38]

2.1.3 萜类及萜类衍生物

萜类及萜类衍生物主要来源于青蒿等原料,按异戊二烯单元数量可分为倍半萜、三萜及甾体类等。有研究已从六神曲中鉴定出青蒿乙素、青蒿丙素、孕烯醇酮、青蒿素、洋艾素、Xanthanodiene、Xanthspinol C、双氢青蒿素、脱氧青蒿素、三烯生育酚等 20 种萜类及萜类衍生物。详见表 3。

表 3 六神曲中萜类及萜类衍生物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
82	去氢木香内酯	$C_{15}H_{18}O_2$	倍半萜类	[15]
83	青蒿乙素	$C_{15}H_{20}O_3$	倍半萜类	[31]
84	青蒿丙素	$C_{15}H_{22}O_4$	倍半萜类	[31]
85	小白菊内酯	$C_{15}H_{20}O_3$	倍半萜类	[31]
86	青蒿素	$C_{15}H_{22}O_5$	倍半萜类	[32]
87	洋艾素	$C_{30}H_{40}O_6$	倍半萜类	[32]
88	Xanthanodiene	$C_{15}H_{20}O_2$	倍半萜类	[34]
89	Xanthspinol C	$C_{15}H_{22}O_4$	倍半萜类	[34]
90	双氢青蒿素	$C_{15}H_{24}O_5$	倍半萜类	[35]
91	脱氧青蒿素	$C_{15}H_{22}O_4$	倍半萜类	[39]
92	三烯生育酚	$C_{28}H_{42}O$	二萜类	[39]
93	(1α,2β,3β)-1,2,3-三羟基乌苏-12-烯-28-酸	$C_{34}H_{56}O_5$	三萜类	[15]
94	3β-28-8-氨基辛基-28-氧乌苏-12-烯-3-醇乙酯	$C_{40}H_{68}N_2O_3$	三萜类	[15]
95	叶黄制菌素	$C_{15}H_{18}O_3$	三萜类	[15]
96	麦角甾-4,6,8 (14),22-四烯-3-酮	$C_{28}H_{40}O$	甾体类	[15]
97	3β,5α-麦角甾烷-3-醇	$C_{34}H_{53}NO_2$	甾体类	[15]
98	4,6,8(14),22-麦角甾四烯	$C_{28}H_{42}$	甾体类	[15]
99	孕烯醇酮	$C_{21}H_{32}O_2$	甾体类	[15]
100	γ-谷甾醇	$C_{28}H_{42}O_2$	甾体类	[39]
101	5,24(28)-豆甾醇	$C_{29}H_{48}O$	甾体类	[39]

2.1.4　糖类及糖苷类

糖类及糖苷类是六神曲的基础成分,有研究已从六神曲中鉴定出蔗糖、环己糖、α-D-葡萄糖、β-D-葡萄糖、α-D-果糖等 9 种糖类成分,苦杏仁苷、野黑樱苷、葡萄糖香草醛苷、正辛基-6-氨基-6-去氧-β-D-吡喃葡萄糖苷、扁桃腈芸香苷、根皮苷、大豆皂苷Ⅲ等 14 种糖苷类成分。详见表 4。

表 4　六神曲中糖类及糖苷类化合物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
102	D-洋地黄糖	$C_6H_{12}O_4$	单糖	[35]
103	环己糖	$C_{36}H_{60}O_{30}$	单糖	[35]
104	D-甘油-L-半乳糖-辛酮糖	$C_8H_{16}O_8$	单糖	[35]
105	α-D-葡萄糖	$C_6H_{12}O_6$	单糖	[40]
106	β-D-葡萄糖	$C_6H_{12}O_6$	单糖	[40]
107	α-D-果糖	$C_6H_{12}O_6$	单糖	[40]
108	蔗糖	$C_{12}H_{22}O_{11}$	寡糖	[33]
109	麦芽四糖	$C_{24}H_{42}O_{21}$	寡糖	[35]
110	2-O-α-D-半乳吡喃糖基-L-鼠李糖	$C_{12}H_{20}O_{11}$	寡糖	[35]
111	苦杏仁苷	$C_{20}H_{27}NO_{11}$	氰苷类	[31]
112	野黑樱苷	$C_{14}H_{17}NO_6$	氰苷类	[31]
113	烟酸 6-[6-(氰基-苯基-甲氧基)-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲氧基]-3,4,5-三羟基-四氢吡喃-2-甲基酯	$C_{26}H_{30}N_2O_{12}$	氰苷类	[31]
114	扁桃腈芸香苷	$C_{20}H_{27}NO_{10}$	氰苷类	[35]
115	大豆皂苷Ⅲ	$C_{42}H_{68}O_{14}$	皂苷类	[35]
116	刺五加苷 B1	$C_{17}H_{20}O_{10}$	苯丙素苷类	[31]
117	正辛基-6-氨基-6-去氧-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{14}H_{29}NO_5$	烷基糖苷类	[15]
118	苄基-β-龙胆二糖苷	$C_{19}H_{28}O_{11}$	烷基糖苷类	[31]
119	丙基-β-龙胆二糖苷	$C_{15}H_{28}O_{11}$	烷基糖苷类	[31]
120	扁桃酸-β-龙胆二糖苷	$C_{14}H_{18}O_8$	酚苷类	[31]
121	苯乙酰基-β-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{14}H_{19}NO_7$	酚苷类	[31]
122	葡萄糖香草醛苷	$C_{14}H_{20}O_8$	酚苷类	[31]
123	双-O-甲基-4-O-α-D-吡喃葡萄糖苷	$C_{20}H_{31}NO_{14}$	酚苷类	[35]
124	根皮苷	$C_{21}H_{24}O_{10}$	酚苷类	[35]

2.1.5　有机酸类

有机酸类成分包括脂肪族有机酸、长链脂肪酸及不饱和脂肪酸衍生物,有研究已从六神曲中鉴定出琥珀酸、柠檬酸、壬二酸、戊二酸、乳酸、醋酸、丁酸、3-甲基丁酸等 18 种脂肪族有机酸,棕榈酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、二十九烷酸、正十四碳酸等 13 种长链脂肪酸,9,12,13-三羟基-10-十八碳烯酸、环氧-十八碳-9-烯酸、9,10,11-trihydroxyl-11(E)-octadecenoic acid 等 13 种不饱和脂肪酸衍生物。详见表 5。

表 5　六神曲中有机酸类化合物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
125	琥珀酸	$C_4H_6O_4$	脂肪族有机酸	[31]
126	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	脂肪族有机酸	[31]
127	富马酸	$C_4H_4O_4$	脂肪族有机酸	[31]
128	戊二酸	$C_5H_8O_4$	脂肪族有机酸	[31]
129	壬二酸	$C_9H_{14}O_4$	脂肪族有机酸	[31]
130	葡萄糖酸	$C_6H_{12}O_7$	脂肪族有机酸	[33]
131	羟基丁二酸	$C_4H_6O_5$	脂肪族有机酸	[33]

表 5(续)

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
132	奎宁酸	$C_7H_{12}O_6$	脂肪族有机酸	[33]
133	羟甲基戊二酸	$C_7H_{12}O_5$	脂肪族有机酸	[33]
134	异柠檬酸	$C_6H_8O_7$	脂肪族有机酸	[35]
135	1-吡咯啉-5-羧酸	$C_5H_7NO_2$	脂肪族有机酸	[35]
136	2-[(3-羧丙基)氨甲酰]苯甲酸	$C_5H_7NO_2$	脂肪族有机酸	[35]
137	5-(4-羧基丁基过氧基)戊酸	$C_{10}H_{18}O_6$	脂肪族有机酸	[35]
138	乳酸	$C_3H_6O_3$	脂肪族有机酸	[37]
139	醋酸	$C_2H_4O_2$	脂肪族有机酸	[38]
140	丁酸	$C_4H_8O_2$	脂肪族有机酸	[38]
141	甲氧基乙酸	$C_3H_5O_3$	脂肪族有机酸	[40]
142	3-甲基丁酸	$C_5H_{10}O_2$	脂肪族有机酸	[41]
143	二十九烷酸	$C_{29}H_{58}O_2$	长链脂肪酸	[15]
144	10,12-十八碳二烯酸	$C_{18}H_{30}O_3$	长链脂肪酸	[15]
145	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$	长链脂肪酸	[31]
146	花生酸	$C_{20}H_{40}O_2$	长链脂肪酸	[31]
147	油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	长链脂肪酸	[31]
148	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	长链脂肪酸	[31]
149	亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$	长链脂肪酸	[31]
150	Parinaric acid 十八碳四烯酸	$C_{18}H_{28}O_2$	长链脂肪酸	[34]
151	9Oxo-10E,12Z-Octadecadienoic acid	$C_{18}H_{30}O_3$	长链脂肪酸	[34]
152	正十四碳酸	$C_{14}H_{28}O_2$	长链脂肪酸	[39]
153	棕榈油酸	$C_{16}H_{30}O_2$	长链脂肪酸	[39]
154	反油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	长链脂肪酸	[39]
155	反式亚麻酸	$C_{18}H_{32}O_2$	长链脂肪酸	[39]
156	15,16-二羟基亚油酸	$C_{18}H_{32}O_4$	不饱和脂肪酸衍生物	[15]
157	羟基-十八碳三烯酸	$C_{18}H_{32}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[31]
158	E-13-acetoxy-12-hydroxyoctadec-9-enoic acid	$C_{20}H_{36}O_5$	不饱和脂肪酸衍生物	[31]
159	9,12,13-三羟基-10-十八碳烯酸	$C_{18}H_{34}O_5$	不饱和脂肪酸衍生物	[33]
160	2,13-二羟基-9-十八碳烯酸	$C_{18}H_{34}O_4$	不饱和脂肪酸衍生物	[33]
161	环氧-十八碳-9-烯酸	$C_{18}H_{32}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[33]
162	反式-9,10-环氧十八烷酸	$C_{18}H_{34}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[33]
163	9-羟基-13-氧代-10-十八碳烯酸	$C_{18}H_{32}O_4$	不饱和脂肪酸衍生物	[33]
164	15(R)-羟基-9(Z),12 (Z)-十八碳二烯酸	$C_{18}H_{32}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[34]
165	(9S,10E,12Z)-9-hydroxy-10,12-octadecadienoic acid	$C_{18}H_{32}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[42]
166	trans-4-hydroxy-2-nonenoic acid	$C_9H_{16}O_3$	不饱和脂肪酸衍生物	[42]
167	9,10,11-trihydroxyl-11(E)-octadecenoic acid	$C_{18}H_{34}O_5$	不饱和脂肪酸衍生物	[42]
168	(9S,12S,13S)-9,12,13-trihydroxy-10(E)-octadecaenoic acid	$C_{18}H_{34}O_5$	不饱和脂肪酸衍生物	[42]

2.1.6 醇、醛、酮类

醇、醛、酮类是六神曲中重要的挥发性成分及代谢中间产物。有研究已从六神曲中鉴定出正己醇、甘油、2-甲基-1-丙醇、苯甲醇、苯乙醇等 22 种醇类化合物,香柠檬醛、壬醛、戊醛、己醛、5-羟甲基糠醛等 28 种醛类化合物,2,2,3-三甲基环丁酮、丙酮、2-丁酮、2-戊酮、环戊酮等 20 种酮类化合物。详见表 6。

表 6　六神曲中醇、醛、酮类化合物

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
169	正十八醇	$C_{18}H_{38}O$	醇类	[15]
170	6-苯基-1-己醇	$C_{12}H_{18}O$	醇类	[15]
171	植物鞘氨醇	$C_{18}H_{39}NO_3$	醇类	[15]
172	苏糖醇	$C_4H_{10}O_4$	醇类	[15]
173	(2S,4aR,5R,8S,8aS)-2-[(1S)-1-羟乙基]八氢-5,8,8a-三醇	$C_{16}H_{30}O_5$	醇类	[15]
174	(1R,3R)-5-[(2E,5R,7S)-11-羟基-5,7,11-三甲基-2-十二烷烯-1-亚基]-2-亚甲基-1,3-环己二醇	$C_{22}H_{38}O_3$	醇类	[15]
175	15-十六烷基鞘氨醇	$C_{17}H_{37}NO_3$	醇类	[15]
176	sargachromanol F	$C_{28}H_{42}O_4$	醇类	[15]
177	3-吡啶甲醇	C_6H_7NO	醇类	[15]
178	正己醇	$C_6H_{14}O$	醇类	[38]
179	5-甲基-1-庚醇	$C_8H_{18}O$	醇类	[38]
180	(S)-3-乙基-4-甲基戊醇	$C_8H_{18}O$	醇类	[38]
181	3-甲基-2-丁醇	$C_5H_{12}O$	醇类	[38]
182	甘油	$C_3H_8O_3$	醇类	[40]
183	2-甲基-1-丙醇	$C_4H_{10}O$	醇类	[41]
184	3-戊醇	$C_5H_{12}O$	醇类	[41]
185	3-甲基丁烷-1-醇	$C_5H_{12}O$	醇类	[41]
186	乙醇	C_2H_6O	醇类	[41]
187	1-辛烯-3-醇	$C_8H_{16}O$	醇类	[41]
188	2-甲基-3-呋喃硫醇	$C_5H_6O_S$	醇类	[41]
189	苯甲醇	C_7H_8O	醇类	[43]
190	苯乙醇	$C_8H_{10}O$	醇类	[44]
191	邻苯二甲醛	$C_8H_6O_2$	醛类	[15]
192	3,4-二羟基-5-甲氧基苯甲醛	$C_8H_8O_4$	醛类	[15]
193	壬醛	$C_9H_{18}O$	醛类	[41]
194	戊醛	$C_5H_{10}O$	醛类	[41]
195	丁醛	C_4H_8O	醛类	[41]
196	辛醛	$C_8H_{16}O$	醛类	[41]
197	己醛-M	$C_6H_{12}O$	醛类	[41]
198	己醛-D	$C_6H_{12}O$	醛类	[41]
199	庚醛-M	$C_7H_{14}O$	醛类	[41]
200	庚醛-D	$C_7H_{14}O$	醛类	[41]
201	2-甲基丁醛	$C_5H_{10}O$	醛类	[41]
202	3-甲基丁醛	$C_5H_{10}O$	醛类	[41]
203	(E)-2-庚烯醛-M	$C_6H_{10}O$	醛类	[41]
204	(E)-2-庚烯醛-D	$C_7H_{12}O$	醛类	[41]
205	(E)-2-己烯醛-M	$C_6H_{10}O$	醛类	[41]
206	(E)-2-己烯醛-D	$C_6H_{10}O$	醛类	[41]
207	(E)-2-戊烯醛	C_5H_8O	醛类	[41]
208	(E)-2-甲基-2-丁烯醛	C_5H_8O	醛类	[41]
209	苯甲醛	C_7H_6O	醛类	[41]

表 6(续)

序号	化合物	分子式	化合物类别	参考文献
210	甲基糠醛-M	C_8H_8O	醛类	[41]
211	糠醛-M	$C_5H_4O_2$	醛类	[41]
212	糠醛-D	$C_5H_4O_2$	醛类	[41]
213	苯乙醛-D	C_8H_8O	醛类	[41]
214	香柠檬醛	$C_9H_{16}O$	醛类	[41]
215	3-甲硫基丙醛-M	C_4H_8OS	醛类	[41]
216	3-甲硫基丙醛-D	C_4H_8OS	醛类	[41]
217	己醛	$C_6H_{12}O$	醛类	[43]
218	5-羟甲基糠醛	$C_6H_6O_2$	醛类	[45]
219	(1E)-1-(4-羟基苯基)-1-癸烯-3-酮	$C_{16}H_{22}O_2$	酮类	[15]
220	7-甲氧基-4h-色烯-4-酮	$C_{10}H_8O_3$	酮类	[15]
221	5-(乙酰氨基)-1-茚酮	$C_{11}H_{11}NO_2$	酮类	[15]
222	6-(2-甲氧苯基)-5-硝基-2-哌啶酮	$C_{12}H_{14}N_2O_4$	酮类	[15]
223	2-十二烷酰-3,6-二羟基-2-环己烯-1-酮	$C_{18}H_{30}O_4$	酮类	[15]
224	13-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-2-吡咯烷基]-1-羟基-4-十三烷酮	$C_{18}H_{35}NO_5$	酮类	[15]
225	2,2,3-三甲基环丁酮	$C_7H_{12}O$	酮类	[38]
226	丙酮	C_3H_6O	酮类	[41]
227	2-丁酮	C_4H_8O	酮类	[41]
228	2-戊酮	$C_5H_{10}O$	酮类	[41]
229	2-庚酮-M	$C_7H_{14}O$	酮类	[41]
230	2-辛酮	$C_8H_{16}O$	酮类	[41]
231	2-庚酮-D	$C_7H_{14}O$	酮类	[41]
232	4-甲基-3-戊烯-2-酮-M	$C_6H_{10}O$	酮类	[41]
233	4-甲基-3-戊烯-2-酮-D	$C_6H_{10}O$	酮类	[41]
234	1-辛烯-3-酮	$C_8H_{14}O$	酮类	[41]
235	5-甲基-2-庚烯-4-酮	$C_8H_{14}O$	酮类	[41]
236	环戊酮	C_5H_8O	酮类	[41]
237	二氢-2(3H)-呋喃酮	$C_4H_6O_2$	酮类	[41]
238	3-羟基丁烷-2-酮	$C_4H_8O_2$	酮类	[41]

2.1.7 含氮化合物

含氮化合物包括胺类、酰胺类、含氮杂环及氨基酸、肽类等。有研究已从六神曲中鉴定出 4-氨基苯乙胺[15]、(2-氨基-2-苯乙基)二甲胺[15]、月桂酰胺[15]、油酰乙醇胺[15]、布酰胺[15]、哌啶[15]、精氨酸[31]、脯氨酸[31]、缬氨酸[31]、4-(谷氨酰氨基)丁酸[35]、吡咯[41]、N-甲基苄胺[41]、尿囊素[46]等含氮化合物。

2.1.8 其他成分

除上述主要类别外,六神曲还含有油酸乙酯[15]、亚油酸乙酯[15]、东莨菪素[30]、东莨菪内酯[31]、伞形花内酯[32]、滨蒿内酯[32]、尿苷[33]、鸟苷[33]、鸟嘌呤[33]、次黄嘌呤[33]、LysoPC(16∶0)[34]、LysoPC(18∶2/0∶0)[34]、腺苷[46]等香豆素类、酯类、磷脂类、核苷碱基类等成分。

2.2 六神曲发酵过程中化学成分的动态变化

在六神曲的发酵过程中,由于微生物和酶的作用,其中的成分含量和结构发生着变化[33]。发酵时间的长短对成分有着显著影响。时海燕等[47]通过 LC-MS 结合化学计量学探究不同发酵时间对六神曲中化学成分的影响时发现,发酵过程中葫芦巴碱、原儿茶醛、苦杏仁苷等成分含量呈下降趋势,没食子酸、原儿茶酸、木犀草素等呈上升趋势,隐绿原酸、咖啡酸等含量存在波动。陈缤[48]比较了不同发酵时间神曲的高效液相

色谱图,发现神曲在发酵过程中化学成分发生了较大的变化,色谱峰有增大增强的趋势。高胜美等[33]基于 UHPLC-Q-Orbitrap 技术对神曲发酵前后的化学成分进行了比较,发现发酵后神曲中脯氨酸、精氨酸、异亮氨酸等氨基酸成分显著增加,苦杏仁苷、野黑樱苷、新绿原酸、隐绿原酸等 11 个成分未被检出。

不同原料组成、配比也会影响化学成分。王丽芳等[36]比较了鲜干品组方六神曲发酵前后化学成分的变化状况,发现发酵后鲜品组木犀草素、槲皮素增加,槲皮苷轻微降低,干品组 3 种成分均增加。鲜品组发酵前后槲皮苷等成分含量均显著高于干品组,具有显著的原料基质优势。殷娴等[38]采用顶空固相微萃取-气质联用(HS-SPME-GC-MS)技术分析了神曲发酵过程中挥发性风味物质的变化及中药组分缺失对其风味成分的影响,发现苯甲醛在 72 h 内持续降解,苯甲醇、醋酸、苯乙酸甲酯逐步积累并成为主要成分。原料缺失青蒿、辣蓼、苍耳草或苦杏仁任何一种会改变该变化趋势,表现为苯甲醛降解缓慢、目标成分积累受阻。陈缤[48]比较了不同麸面比例神曲的高效液相色谱图,发现麸面比例为 1∶1 时,色谱峰最强。练晶军[49]在原配方基础上分别加大苦杏仁、辣蓼及芦丁比例进行发酵,分析活性成分在发酵过程中的含量变化,发现发酵过程中苦杏仁苷、苯甲醛逐渐减少直至消失。加辣寥的曲料发酵未检测出芦丁,而加芦丁的曲料发酵时,芦丁含量随发酵时间的延长而缓慢减少。这些研究结果共同揭示了六神曲发酵过程中化学成分的转化规律,为发酵机理的阐明、质量控制提供了理论依据。

3　药理活性

近年来国内外对六神曲的药理活性进行了大量研究,发现其具有改善胃肠功能、改善肠道稳态、抗炎、抗氧化、抑菌、降糖降脂护肝等作用,如图 2 所示。

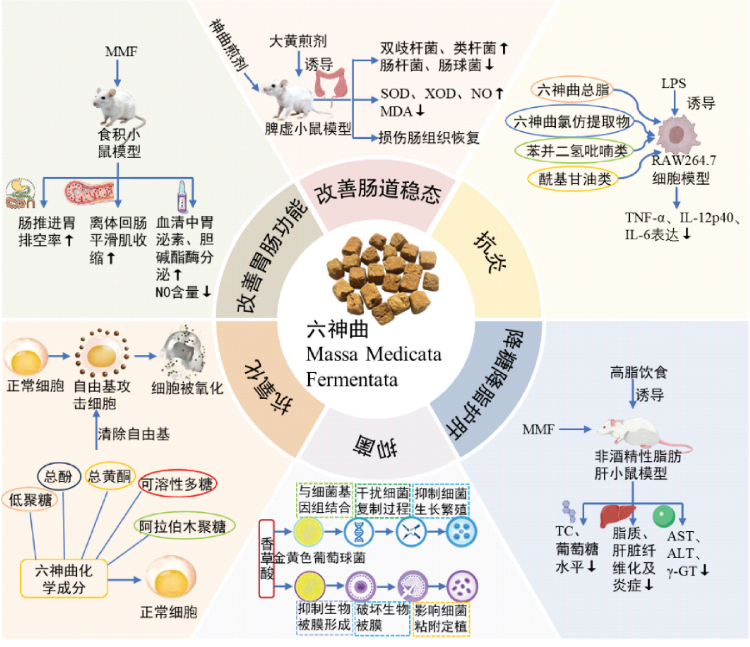


图 2　六神曲的药理活性

3.1　改善胃肠功能

沈夕坤等[50]的研究证实六神曲可使大鼠离体回肠平滑肌的收缩作用增强,并提高复方地芬诺酯所致胃肠动力障碍小鼠模型的小肠推进率。杨志敏等[51]研究发现,发酵六神曲比未发酵六神曲及缺味神曲,表现出更明显的促消化作用。高慧等[52]对比了神曲生品、炒黄品与炒焦品对小鼠消化功能的影响,发现炒焦处理可显著增强神曲的药效。高启霞等[53]研究表明,六神曲市售生品与米曲霉发酵品可通过增强胃部动力、调节胃酸分泌对食积小鼠发挥治疗作用。刘峰等[54]研究发现生六神曲、炒香六神曲、炒焦六神曲均能增强家兔离体回肠平滑肌的收缩和小鼠小肠推进作用。高鹏飞等[55]比较了不同炮制和发酵方式的神曲对大鼠消化功能的影响,发现不同神曲的药效不尽相同。张露蓉等[56]比较了生品和炒制品对胃肠蠕动的影响,发现两者均能改善病理模型小鼠的小肠推进功能,且生品优于炒制品。张红玲[38]发现六神曲水提液可以提高

食积小鼠的肠推动胃排空率,促进胃泌素、胆碱酯酶的分泌,减少一氧化氮的含量,推测六神曲消食的机制可能与这 3 种激素有关。此外,还比较了不同菌种发酵后的神曲对小鼠肠胃功能的影响,发现所有样品均有效促进肠胃蠕动,且细菌发酵样品效果较真菌发酵好。

3.2 改善肠道稳态

胡静等[57]的研究发现,六神曲可以调整肠道菌群,促进损伤肠组织恢复。王丽芳等[58]证实了神曲中青蒿等鲜干品组方均可调整肠道菌群、促进肠道有益菌的生长,且鲜品优于干品。庄彦华[59]等研究六神曲对肠易激综合征(IBS)患者的治疗作用,发现神曲可以调节肠道菌群,增加肠道有益菌的数量,改善临床症状。郭丽双等[60]证实了神曲可扶植正常菌群、调整肠道微生态平衡,可提高脾虚小鼠回肠组织超氧化物歧化酶(SOD)、黄嘌呤氧化酶(XOD)和一氧化氮(NO)水平,降低丙二醛(MDA)浓度,具有肠组织保护作用。蔡子微等[61]发现不同发酵神曲均可使肠道菌群失调恢复正常,并促进损伤肠组织的恢复。王悦[62]基于 16SrDNA 研究新法六神曲对抗生素和外感致病菌所致肠道菌群紊乱的影响,证实了六神曲可将肠道菌群恢复到正常的稳态中,从而实现其对肠道菌群紊乱的调节作用。梁雪娟等[63]基于脾虚便秘小鼠模型,探讨了六神曲不同原料组成对其肠道菌群的影响,结果表明各配方六神曲均能有效恢复脾虚便秘小鼠的肠道菌群结构,调节肠道优势菌丰度,加大中药组分的用量,效果更好。

3.3 抗炎

张希等[34]采用 HPLC-Q-TOF-MS 与全球天然产物社交分子网络(Global Natural Products Social Molecular Networking,GNPS)分析结合的技术,鉴定六神曲的化学成分,发现总脂占比比较大,且具有抗炎活性。有研究表明神曲中的一些化合物对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞发挥一定抗炎活性,对 IL-6、IL-12p40、TNF-α 等炎症因子的表达具有明显的抑制作用[64]。张慧茹等[42]以 NMR 技术为指导,对六神曲化学成分进行分离鉴定,发现其氯仿提取物及(9S,12R,13S)-(E)-9,12,13-trihydroxy-10-octadecaenoic acid 化合物具有良好的抗炎活性。SUN 等[65]从六神曲的甲醇提取物中分离鉴定出苯并二氢吡喃类和酰基甘油类化合物,对脂多糖诱导生成的 IL-6 和 IL-12p40 炎性因子具有抑制作用,表明了六神曲具有抗炎活性。

3.4 抗氧化

六神曲总酚[30]、可溶性多糖[66-67]、低聚糖[68]、阿拉伯木聚糖[69]、总黄酮[70]被证实具有良好的抗氧化能力。马志欢等[70]发现生六神曲具有一定的抗氧化能力,经麸炒后,效果明显增强。吴金鹏等[71]比较了未发酵六神曲、未强化六神曲和益生菌六神曲的抗氧化能力,发现益生菌强化发酵六神曲后效果明显增强。

3.5 抑菌

六神曲的抗菌活性,可能是其治疗外感食积不化、脘腹胀满、肠鸣泄泻等病症的重要作用机理之一。王秋红等[72]的研究表明,六神曲乙酸乙酯提取部位抗菌效果最好,正丁醇部位同样具有较强的抑菌、杀菌活性。Duffy 等[73]采用 60%乙醇制备六神曲提取物,发现其对枯草芽孢杆菌和大肠杆菌都有一定的抑制作用。王长福等[46]通过对六神曲抗菌有效部位进行化学研究,共分离鉴定了 11 个化合物,其中(1S,3S)-1-甲基-1,2,3,4-四氢-β-咔啉-3-羧酸、尿囊素、pinellic acid、阿魏酸和香草酸具有显著的抗细菌或抗病毒活性。陈章宝[74]探究了香草酸抑制金黄色葡萄球菌的作用机制,发现香草酸可通过干扰细菌的复制过程,破坏生物被膜,进而抑制其生长繁殖。

3.6 其他作用

Paik 等[75]研究发现六神曲可降低由高脂高糖饮食诱导的肥胖 2 型糖尿病小鼠的葡萄糖水平、脂质水平、瘦素浓度,减少其附睾脂肪垫厚度与巨噬细胞数量,从而有效地发挥抗高血糖和抗肥胖的作用。刘金辉等[76]研究证实,六神曲可显著降低高脂血症大鼠的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇含量,通过调控脂质代谢通路发挥降血脂药理活性。Roh 等[77]研究证实,六神曲可通过抑制体重增长、调节脂质与糖代谢、减轻肝脏炎症及纤维化,降低血浆天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、γ-谷氨酰转移酶(γ-GT)浓度安全有效地改善非酒精性脂肪肝。

4 结 语

尽管当前六神曲的研究在微生物菌群、化学成分和药理活性方面已取得一定进展,但仍存在诸多不足:

(1)不同产地和批次的六神曲在炮制方法、微生物种类和数量上存在差异,导致产品质量不稳定[78-79]。目前对六神曲发酵过程中的关键微生物菌群,其动态演替规律以及对化学成分转化的具体贡献,缺乏系统深入的解析,难以实现精准的工艺控制和质量评价。(2)虽然已鉴定出一些化学成分并初步探索了消化、抑菌等药理作用,但缺乏将特定微生物、其代谢产物与具体药理活性进行精准关联的研究。基于此,建议从以下方面开展工作:(1)明确发酵过程中微生物演替规律,精准筛选高活性优良菌种,提升发酵产物活性与稳定性。(2)以优势功能菌株的纯种或混合菌种定向发酵为核心,结合智能控制技术,建立稳定、可控的六神曲标准化制备工艺。(3)利用标准化样品,采用代谢组学、HPLC 定量分析等方法,明确其关键化学成分谱,并与体内药效进行严格的量效关系研究。(4)基于药效-物质基础关联的结果,聚焦关键活性成分,借助空间多组学、网络药理学、分子对接、体内体外验证等前沿技术和方法,深入探究其发挥药效的分子机制,同时筛选潜在的临床转化生物标志物。推动这一传统中药的现代化进程,服务于人类健康。

参考文献:

[1] 甄权.药性论[M].芜湖:皖南医学院科研科,1983:42.

[2] 任巧玲,宋潇潇.六神曲的质量情况分析[J].中国现代药物应用,2010,4(10):113-114.

[3] 孙静,马琳,吕斯琦,等.中药发酵技术研究进展[J].药物评价研究,2011,34(1):49-52.

[4] 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.

[5] 贾丹丹.六神曲和百药煎炮制过程中微生物分离、鉴定与特性分析[D].上海:中国医药工业研究总院,2016.

[6] 邬吉野,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.

[7] 陈瑾,吴春颖,王舒玉,等.六神曲两菌协同发酵工艺的优化[J].中华中医药杂志,2022,37(12):7446-7449.

[8] Xu Yun,Xie Yanbo,Zhang Xinran,et al.Monitoring of the bacterial and fungal biodiversity and dynamics during Massa Medicata Fermentata fermentation[J].Applied Microbiology and Biotechnology,2013,97(22):9647-9655.

[9] Liu Tengfei,Jia Tianzhu,Chen Jiangning,et al.Analysis of microbial diversity in Shenqu with different fermentation times by PCR-DGGE[J].Brazilian Journal of Microbiology,2017,48(2):246-250.

[10] 陈彦琳,王云庭,关凯乐,等.六神曲发酵过程中微生物群落结构研究[J].中国中药杂志,2020,45(21):5219-5225.

[11] 张丽霞,高文远,王海洋.六神曲中酵母菌的鉴定[J].中国中药杂志,2012,37(13):1928-1931.

[12] 王秋红,苏阳,王荔慧,等.六神曲中真菌的分离与鉴定[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(7):122-127.

[13] 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.

[14] 马维维.六神曲微生物多样性分析及药效学研究[D].北京:北京中医药大学,2017.

[15] 王郡瑶.六神曲质量控制关键技术研究[D].北京:中国食品药品检定研究院,2022.

[16] 金鹏.益生菌研究进展[J].农产品加工(创新版),2009(11):70-72.

[17] 王世荣,刘利平.枯草芽孢杆菌对中药的发酵作用[J].中国社区医师,2019,35(10):15.

[18] 邓敏.酸肉发酵过程中挥发性风味物质与代谢物及微生物菌群的相关性研究[D].吉首:吉首大学,2025.

[19] 李豆南,黄魏,王晓丹,等.酱香型大曲中高温放线菌的筛选及风味成分分析[J].食品科学,2018,39(6):171-176.

[20] Wang Junyao,Cheng Xianlong,Ren Xiu,et al.Identification of dominant strains in Liu Shenqu by MALDI-TOF MS and DNA sequencing methods[J].Journal of AOAC International,2022,105(5):1468-1474.

[21] 李兵,张超,王玉霞,等.白酒大曲功能微生物与酶系研究进展[J].中国酿造,2019,38(6):7-12.

[22] Wang Wenhua,Fan Guangsen,Li Xiuting,et al.Application of Wickerhamomyces anomalus in simulated solid-state fermentation for Baijiu production:Changes of microbial community structure and flavor metabolism[J].Frontiers in Microbiology,2020,11:598758.

[23] 魏越波.益生菌发酵配合饲料在蛋鸡无抗养殖上的应用[D].保定:河北农业大学,2020.

[24] 郭舒,刁新平,宋玉卓,等.复方中草药饲料添加剂发酵工艺的研究[J].饲料工业,2015,36(5):23-26.

[25] 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.

[26] 赵爽,林飞武,田思雨,等.中草药六神曲中微生物群落结构与发酵条件优化[J].饲料研究,2023,46(3):93-101.

[27] 丁海玲,时海燕,王爽,等.六神曲发酵过程中酶学性质与微生物群落变化相关性研究[J].中国医院药学杂志,2024,44(17):1980-1986.

[28] 庞思奇,马嘉擎,林家慧,等.中药“六神曲”发酵工艺研究进展[J].食品与发酵科技,2021,57(4):113-116.

[29] 殷娴,曹爽,郭慧敏,等.六神曲两步法发酵微生物群落结构及功能分析[J].中国酿造,2023,42(12):54-61.
[30] 李虹霞,朱月健,尹磊,等.六神曲化学成分及抗氧化活性研究[J].中成药,2023,45(3):788-794.
[31] 杜亚强,罗镭,陈碧莲.基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 技术快速分析六神曲中的化学成分[J].中国现代应用药学,2024,41(16):2249-2256.
[32] 李运,王苗,韩晓霞,等.UPLC-MS/MS 法同时测定六神曲中 24 种成分的含量[J].中成药,2024,46(12):3897-3905.
[33] 高胜美.神曲的发酵特征及炮制过程中化学成分动态变化规律研究[D].天津:天津中医药大学,2022.
[34] 张希,朱月健,郑威,等.六神曲成分的快速鉴定及脂类活性研究[J].中国现代应用药学,2025,42(6):867-878.
[35] 吴菲,任广喜,乔子璇,等.基于非靶向代谢组学的六神曲炒焦前后差异性研究[J].中南药学,2025,23(7):1853-1858.
[36] 王丽芳,高文远,徐鑫,等.鲜干品组方六神曲发酵前后指标成分的 LC-MS 测定及指纹图谱分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(1):8-13.
[37] Zhang Huan, Gao Shengmei, Zhang Xiaoyu, et al. Fermentation characteristics and the dynamic trend of chemical components during fermentation of Massa Medicata Fermentata[J]. Arabian Journal of Chemistry, 2022, 15(1): 103472.
[38] 殷娴,曹爽,郭慧敏,等.六神曲发酵过程挥发性风味成分的变化及中药组分缺失对其风味的影响[J].中国酿造,2024,43(1):222-229.
[39] 张红玲.六神曲消食化积药效及物质基础研究[D].成都:成都中医药大学,2019.
[40] 曹美娇,张婷婷,许枒,等.NMR 法分析鉴定神曲的发酵产物[J].中国现代中药,2017,19(2):183-187.
[41] 时海燕,徐男,赵霞,等.基于 HS-GC-IMS 技术分析六神曲炮制前后(炒、焦)挥发性物质的变化[J].中草药,2023,54(10):3120-3131.
[42] 张慧茹,张婷婷,许枒,等.基于 NMR 指导的六神曲成分研究[J].中草药,2019,50(16):3764-3768.
[43] 徐瑶."焦三仙"炒焦增强消食导滞的"焦香气味"物质及其协同增效作用机理研究[D].成都:西南交通大学,2018.
[44] Wang Zitai, Okutsu K, Yoshizaki Y, et al. Effects of microbial fermentation on enzyme activity and volatile properties of Massa Medicata Fermentata[J]. Traditional & Kampo Medicine, 2022, 9(1): 10-17.
[45] 夏满琼,徐瑶,王玉霞,等."焦三仙"炮制过程中 5-羟甲基糠醛的含量变化研究[J].中国医药导报,2017,14(19):8-11.
[46] 王长福,徐嘉智,王思宇,等.六神曲抗菌有效部位化学成分研究[J].时珍国医国药,2020,31(10):2350-2353.
[47] 时海燕,徐男,赵霞,等.LC-MS 法结合化学计量学法探讨发酵时间对六神曲中化学成分的影响[J].中成药,2023,45(8):2609-2617.
[48] 陈缤.神曲的炮制工艺研究[D].沈阳:辽宁中医学院,2005.
[49] 练晶军.六神曲质量特征及发酵变化研究[D].北京:北京中医药大学,2011.
[50] 沈夕坤,张露蓉,江国荣,等.不同产地六神曲对实验动物肠管运动功能的影响[J].四川医学,2010,31(8):1061-1063.
[51] 杨志敏,李洋,路超,等.不同炮制工艺和缺味神曲对消化功能的影响[J].山西医药杂志,2023,52(13):1020-1023.
[52] 高慧,洪宇,贾天柱.不同神曲样品对小鼠消化功能的影响[C]//中华中医药学会中药炮制分会,山东鼎立中药材科技有限公司.中华中医药学会第六届中药炮制学术会议论文集.辽宁中医药大学药学院;辽东学院医学院;辽宁中医药大学药学院;2006:207-210.
[53] 高启霞,郑敏思,王秀梅,等.六神曲的市售生品与米曲霉发酵品对食积小鼠胃肠道功能的影响[J].时珍国医国药,2020,31(3):601-603.
[54] 刘峰,刘言振,林鲁霞,等.六神曲对实验动物肠道运动功能的影响[J].中医临床研究,2014,6(8):56-57.
[55] 高鹏飞,张文意,周蓉蓉,等.神曲对小鼠消化功能的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(2):362-364.
[56] 张露蓉,江国荣,王斐,等.六神曲生品与炒制品的消化酶活力及胃肠动力比较[J].中国临床药学杂志,2011,20(3):148-150.
[57] 胡静,杨旭东,夏清平,等.中药"神曲"对脾虚小鼠肠道菌群的调整及肠保护作用研究[J].中国微生态学杂志,2004,16(4):208-209.
[58] 王丽芳,高文远,徐鑫,等.神曲鲜干品组方对食积小鼠胃肠动力及肠道菌群调整的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):20-24.
[59] 庄彦华,杨春辉,杨旭东,等.中药"神曲"对肠易激综合征患者肠道菌群的调节和临床疗效的研究[J].中国微生态学杂志,2005,17(1):41-43.
[60] 郭丽双,杨旭东,胡静,等.中药"神曲"对肠道菌群失调小鼠调整和保护作用的观察[J].中国微生态学杂志,2005,17(3):174-175.
[61] 蔡子微,杨旭东,胡静,等.中药神曲及其肠道菌群调整和肠保护作用的实验研究[J].牡丹江医学院学报,2006,27(1):1-5.

[67] Liu Shuang, Li Meng, Liu Wenwen, et al. Structure and properties of acidic polysaccharides isolated from Massa Medicata Fermentata: Neuroprotective and antioxidant activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 259(Pt 1):129128.
[62] 王悦.六神曲对肠道菌群紊乱的影响研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.
[63] 梁雪娟,陈玲珑,冯小龙,等.基于网络药理学研究六神曲对脾虚便秘小鼠胃肠激素及肠道菌群的影响[J].中国新药杂志,2025,34(19):2076-2086.
[64] Bose S, Song M Y, Nam J K, et al. In vitro and in vivo protective effects of fermented preparations of dietary herbs against lipopolysaccharide insult[J]. Food Chemistry, 2012, 134(2):758-765.
[65] Sun Yanan, Yang S Y, Koh Y S, et al. Isolation and identification of benzochroman and acylglycerols from massa medicata fermentata and their inhibitory effects on LPS-stimulated cytokine production in bone marrow-derived dendritic cells[J]. Molecules, 2018, 23(9):2400.
[66] 栗嘉淇,刘威,郑威,等.六神曲可溶性多糖抗氧化活性及近红外光谱快速定量分析[J].饲料研究,2025,48(9):97-104.
[67] Liu Shuang, Li Meng, Liu Wenwen, et al. Structure and properties of acidic polysaccharides isolated from Massa Medicata Fermentata: Neuroprotective and antioxidant activity[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 259(Pt 1):129128.
[68] 孔兵,尹磊,郑威,等.六神曲低聚糖的制备及其肠道保护作用[J].饲料工业,2025,46(9):76-86.
[69] Liu Shuang, Liu Yunxiao, Geng Wei, et al. Isolation, characterization, trypsin inhibition, liver protective and antioxidant activities of Arabinoxylan from Massa Medicata Fermentata and its processed products[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 253(Pt 8):127581.
[70] 马志欢,吕双双,娄永,等.六神曲麸炒工艺优化及其抗氧化活性的变化研究[J].生物化工,2024,10(6):31-34.
[71] 吴金鹏,吴影,曹双双,等.益生菌发酵六神曲的制备及其对功能性消化不良小鼠的改善作用[J].食品与发酵工业,2025,51(14):236-244.
[72] 王秋红,付新,王长福,等.六神曲的抗菌活性研究[C]//中华中医药学会中药炮制分会,武汉马应龙药业集团股份有限公司.中华中医药学会中药炮制分会 2009 年学术研讨会论文集.黑龙江中医药大学;2009:536-540.
[73] Duffy C F, Power R F. Antioxidant and antimicrobial properties of some Chinese plant extracts[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2001, 17(6):527-529.
[74] 陈章宝.掌叶蝎子草药理活性及作用机制研究[D].重庆:西南大学,2012.
[75] Paik S H, Han S R, Kwon O J, et al. The effects in metabolism and adipose tissue inflammation induced by the massa medicata fermentata on obese type 2 diabetes mouse model[J]. The Journal of Korean Medicine, 2012, 33(3):33-45.
[76] 刘金辉,田颖颖,赵新月,等.基于代谢组学的六神曲降血脂作用机制研究[J].中国中药杂志,2024,49(3):770-778.
[77] Roh J S, Lee H R, Ahn Y J, et al. Massa Medicata Fermentata improves fatty liver in high fat diet-fed nonalcoholic fatty liver disease's mouse model[J]. The Korea Journal of Herbology, 2014, 29(2):23-31.
[78] 尹磊,朱月健,李冬梅,等.六神曲炮制及现代研究进展[J].亚太传统医药,2021,17(1):186-189.
[79] 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.

(责任编辑:王亚宾;校　对:孙洪清)