



章征程,王瑞,王珊,等.微生物组学驱动的中药发酵精准调控研究进展[J].南京农业大学学报,2026,49(4):731-741.

Zhang Z C, Wang R, Wang S, et al. Advances in microbiome-driven precision regulation of traditional Chinese medicine fermentation[J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2026, 49(4): 731-741.

微生物组学驱动的中药发酵精准调控研究进展

章征程¹, 王瑞², 王珊³, 贺黎铭¹, 王义¹, 龚朴双¹, 宋怡¹, 罗霞^{1*}

(1.四川省中医药科学院/中药品质与新药创制四川省重点实验室/中药新药创制川渝共建重点实验室,四川 成都 610041;

2.佛山大学食品科学与工程学院/广东省智能制造重点实验室,广东 佛山 528225;

3.新疆大学化工学院/新疆煤炭清洁转化与化工过程自治区重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830017)

摘要:中药发酵是传统炮制的重要技术,其“增效减毒”特征与微生物群落和药材基质的动态互作密切相关。本文系统综述了微生物组学驱动的中药发酵精准调控研究进展,围绕“核心菌群—酶促网络—动态互作”机制链条,梳理了六神曲、人参等典型体系中功能微生物识别、关键通路定位、品质标志物关联及工艺优化的应用进展。进一步归纳了当前研究在数据整合、因果验证和工程转化方面的主要瓶颈,并提出以合成生物学构建人工功能菌群、以人工智能实现预测性优化的技术路径,为建立“可预测、可复制、可放大”的中药发酵生产体系提供参考。

关键词:中药发酵;微生物组学;精准调控;核心菌群;多组学整合;合成生物学

中图分类号:R283;S182

文献标志码:A

文章编号:1000-2030(2026)04-0731-11

Advances in microbiome-driven precision regulation of traditional Chinese medicine fermentation

ZHANG Zhengcheng¹, WANG Rui², WANG Shan³, HE Liming¹,
WANG Yi¹, GONG Pushuang¹, SONG Yi¹, LUO Xia^{1*}

(1.Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine/Sichuan Key Laboratory of Quality Control and New Drug Discovery of Traditional Chinese Medicine/Sichuan-Chongqing Joint Key Laboratory for New Drug Discovery of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610041, China; 2. School of Food Science and Engineering/Guangdong Key Laboratory of Intelligent Manufacturing, Foshan University, Foshan 528225, China; 3. School of Chemical Engineering/Xinjiang Uygur Autonomous Region Key Laboratory of Clean Coal Conversion and Chemical Process, Xinjiang University, Urumqi 830017, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) fermentation was an important technique in classical processing, its efficacy-enhancing and toxicity-reducing effects were closely associated with the dynamic interactions between microbial communities and medicinal substrates. This review systematically summarized the research progress in microbiome-driven precision regulation of TCM fermentation. Focusing on the mechanistic chain of core microbiota, enzymatic networks, and dynamic interactions, it reviewed representative systems such as Liushenqu and Panax ginseng and summarized recent applications in functional microorganism identification, key pathway localization, quality-marker association, and process optimization. It further analyzed current bottlenecks in data integration, causal validation, and engineering translation, and proposed technical routes involving synthetic biology for the construction of artificial functional consortia and artificial intelligence for predictive optimization. The review provided a reference for establishing predictable, reproducible, and scalable fermentation systems for TCM.

Keywords: traditional Chinese medicine fermentation; microbiomics; precision regulation; core microbial community; multi-omics integration; synthetic biology

中药发酵是中医药传统炮制技术的核心组成部分,其“增效减毒”的功效本质上是微生物群落与中药基质复杂互作的结果^[1-2]。千百年来,这一工艺始终依赖经验传承,处于“知其然而不知其所以然”的黑箱状态。微生物组学的兴起正在重塑这一格局,推动研究范式发生三重转变。

收稿日期:2026-01-14

基金项目:国家现代农业产业技术体系四川道地中药材创新团队项目(SCCXTD-2026-19);四川省“天府万人计划”资助资金(创新领军)(2020WRCXLJ);四川省省级科研院所基本科研业务费专项(2026JDKY0028);国家自然科学基金项目(42407170)

作者简介:章征程,助理研究员。*通信作者:罗霞,二级研究员,主要从事菌类药材的系统研究与开发工作, E-mail:1012729136@qq.com。

第一重转变是从“黑箱”到“白箱”。宏基因组测序技术绕开培养限制,直接揭示发酵体系中“谁在、谁活跃、谁贡献”,使原本不可见的微生物群落结构得以全面呈现^[3]。第二重转变是从经验归纳到机制推演。传统研究停留在统计规律总结,而多组学整合技术可深入解析“菌群—酶—成分”的因果链条:宏基因组捕获遗传潜能,宏转录组追踪基因表达,蛋白质组验证酶活执行,代谢组量化转化结果,形成完整的证据链^[4-5]。第三重转变是从单一靶标到网络调控。研究视角从关注个别功能菌株,转向理解群落成员间的代谢互作、交叉喂养与群体感应信号网络,揭示混菌发酵优于纯菌发酵的生态学基础^[6-7]。

这种转变不仅是技术方法的升级,更是连接中医药整体观与现代系统生物学的桥梁^[8]。它为“增效减毒”等传统理念提供了可量化的科学语言,使中药发酵从经验技艺转化为可理性设计的生物制造过程,为中药发酵现代化与国际化奠定了方法论基础。本文系统梳理微生物组学驱动中药发酵精准调控的研究进展,旨在为领域发展提供参考。

1 传统中药发酵工艺的演进瓶颈与微生物组学调控需求

1.1 传统中药发酵工艺的传承

中药发酵技术经历了从经验积累到理论升华的演进。商周至秦汉时期,发酵技术主要应用于酿酒制酱,《尚书》《礼记》等典籍反映了古人对微生物转化的初步认知,如《礼记·月令》所载“仲冬之月,乃命大酋,秫稻必齐,曲蘖必时”^[9]。这一时期以“曲”为核心,但尚缺乏系统理论指导。魏晋至隋唐时期,发酵中药的临床应用逐步拓展,其中葛洪《肘后备急方》是这一时期较早记载曲类药物应用的重要医籍之一,陶弘景《本草经集注》总结了性味归经理论,“曲”的标准化制作开始形成,不同地域形成了各具特色的制曲工艺^[10-11]。宋元至明清时期,宋代《太平惠民和剂局方》收录多种发酵制剂配方,标志着发酵技术走向标准化^[12]。明代《本草纲目》系统收载 20 余种发酵中药,李时珍指出发酵“增效减毒”的作用,如半夏曲“减半夏之毒,增化痰之效”^[13]。清代《本草从新》《得配本草》等进一步细化了配伍禁忌与临床应用要点,形成完整的理论体系^[14-15]。

传统发酵工艺构建了“微生物-中药基质”的天然互作体系,通过自然菌群协同代谢实现成分转化与药效优化,体现了“天人合一”的生态智慧,为现代精准调控提供了研究模板,但也因时代技术限制存在难以突破的瓶颈。

1.2 传统中药发酵工艺的技术痛点分析

1.2.1 微生物群落结构不稳定 传统中药发酵多依赖自然接种和经验控制,核心菌群组成复杂且不稳定,是制约发酵效果一致性的根本原因^[16-17]。发酵过程中,微生物群落结构的不确定性导致发酵终点难以准确判断,主要依靠操作者经验进行主观评估,缺乏科学的监测指标^[18]。研究表明,微生物群落呈现高度复杂性和动态变化特征。在六神曲发酵中,初始阶段曲霉属(*Aspergillus*)占优势,17 h 后纤维单胞菌属(*Saccharomycopsis fibuligera*)和米根霉(*Rhizopus oryzae*)迅速上升为优势物种,其他物种则被抑制在较低水平^[19]。地域差异进一步加剧不稳定性,对四川不同地区半夏曲研究发现,3 个地区细菌和真菌组成差异显著,共同真菌仅包含 4 个 OTU^[16,20]。核心菌群不明导致发酵机制认知模糊,关键生化反应路径不清,无法实现定向调控^[21-22]。

1.2.2 活性成分转化不可控造成药效不稳定 传统发酵过程中,活性成分转化路径复杂且难以控制,是影响药效稳定性的关键因素^[23]。中药材有效成分受细胞壁结构阻碍,传统发酵虽然能通过微生物酶类部分破解,但转化过程缺乏精确调控,导致效率低且波动大^[24]。研究显示,传统发酵依赖自然菌种,目标活性成分转化率波动显著。以人参皂苷 Rb₁ 为例,传统发酵转化效率相对有限,主要原因是缺乏特异性 β-葡萄糖苷酶菌株;而采用特异性 β-葡萄糖苷酶后,转化效率可显著提升,并增强相关药理活性^[25]。此外,微生物代谢可将单一底物转化为多种产物,例如,特定内生真菌可将淫羊藿中的朝藿定 C 选择性转化为高活性的宝藿苷 I^[26],这种底物—产物多向转化会增加质量控制难度^[23]。

1.2.3 批次差异显著制约产业化进程 批次间质量差异显著是传统发酵面临的突出问题,严重制约产业规模化和标准化发展。菌种活性、原料波动、工艺微小差异均会导致终产物含量不稳定。研究表明,不同批次淡豆豉需氧菌数量介于 $10^3 \sim 10^5$ CFU·g⁻¹,霉菌和酵母菌数量介于 $10^3 \sim 10^5$ CFU·g⁻¹,10 批次均检出控制菌;六神曲需氧菌、霉菌和酵母菌数量介于 $10^3 \sim 10^5$ CFU·g⁻¹,5 批次中 4 批次被检出控制菌^[21]。发酵工艺不统一是造成批次差异的重要原因^[16]。目前存在发酵速度慢、体系开放易污染、机械化程度低等局

限。固体发酵缺乏科学的发酵终点指标,多数依靠人工经验判断,主观性强^[20,27];同时设备简陋,温度、湿度、pH 值等关键参数控制精度低,进一步加剧了批次差异^[28]。质量标准体系缺失也会放大不同菌种与工艺条件带来的质量波动^[18,20]。

2 微生物组学视角下中药发酵机制的多层次解析

中药发酵精准调控的本质是“对微生物群落结构及代谢行为的定向干预”。微生物组学可从“靶点层(核心菌群)—分子层(酶促网络)—系统层(动态互动)”的3个层级解析中药发酵机制,并为精准干预提供科学依据。

2.1 靶点层:核心功能菌群与群落动态

中药发酵的本质是微生物-酶-化学成分的动态交互作用过程。传统研究方法难以全面解析这一复杂系统,而宏基因组学技术可在不依赖纯培养的条件下,对发酵样品中微生物遗传信息进行测序分析,进而揭示中药发酵过程中的微生物群落组成与功能基因组^[17,22]。研究表明,尽管不同发酵中药的微生物组成存在差异,但曲霉属(*Aspergillus*)、青霉属(*Penicillium*)、酵母属(*Saccharomyces*)和根霉属(*Rhizopus*)等核心真菌属在多种发酵体系中普遍存在。相关研究显示,这些微生物携带丰富的功能基因,可编码纤维素酶、蛋白酶、淀粉酶和糖苷酶等多种水解酶,构成驱动中药成分转化的重要动力^[17,19]。通过对发酵全过程样品进行测序,还可描绘微生物群落的动态变化图谱,为理解发酵机制与优化工艺提供关键微生物学证据^[17,19]。

中药固态发酵过程中,微生物群落表现出环境驱动型的时序演替特征与功能协同型的生态网络特征的双重组织规律(图1)。从时间维度看,发酵过程呈现阶段特异性演替:启动阶段,原料附着的快速生长型微生物如芽胞杆菌属、假单胞菌属及酵母菌属迅速增殖,利用底物中的可溶性糖和游离氨基酸,通过初级代谢降低环境氧化还原电位^[19,29];转化阶段,随着温度升高和还原糖积累,丝状真菌如曲霉属、根霉属成为功能优势菌群,分泌丰富的胞外酶如纤维素酶、蛋白酶、糖苷酶等,水解植物细胞壁并释放结合型活性成分,实现大分子物质向小分子的生物转化^[19,29];成熟阶段,随着酸度持续增加和 pH 值降低至 4.5 以下,耐酸型微生物如乳酸菌属、产酸酵母属在低 pH 值条件下持续代谢,将前期降解产物进一步转化为有机酸、醇类及特征性风味物质^[30]。然而,这种时序性演替并非简单的线性替代,而是功能群代谢协同的动态体现——从功能生态维度看,同一群落可按代谢角色划分为3类功能群:基质解构菌如米曲霉、枯草芽胞杆菌通过分泌大分子水解酶打破细胞壁屏障,促进活性成分析出^[31];代谢转化菌如酿酒酵母、植物乳杆菌利用解构产物生成风味物质并参与成分生物转化,如将人参皂苷转化为稀有人参皂苷、将黄酮苷转化为苷元^[31-32];功能修饰菌如特定根霉、曲霉合成药理活性次生代谢物或对中药成分进行结构修饰,降低毒性或增强生物活性^[26]。这3类功能群在时序上重叠共存,通过交叉喂养如解构菌释放的糖类同时被转化菌和

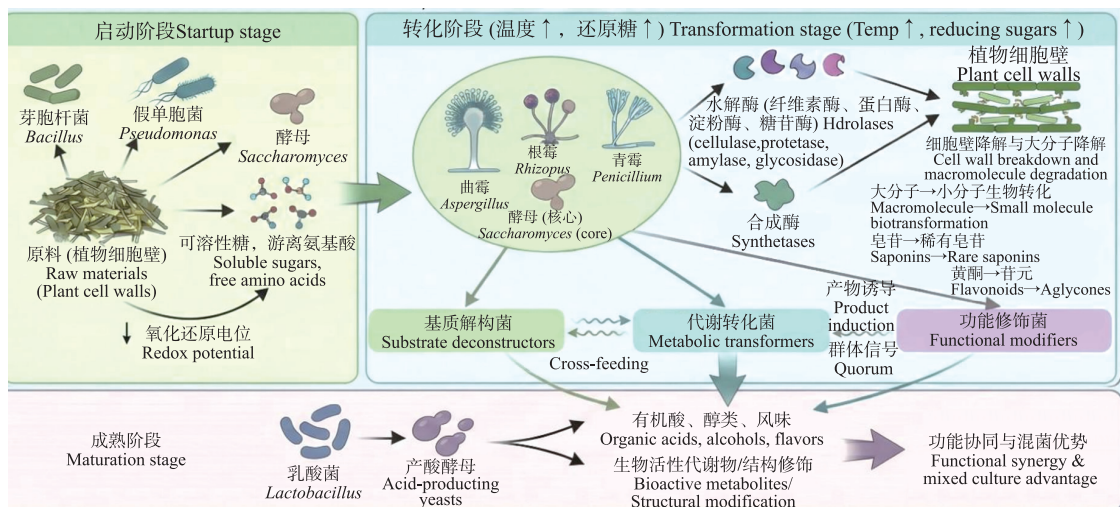


图1 中药固态发酵微生物群落的时序演替与功能协同机制示意图

Fig. 1 Schematic of temporal microbial succession and functional synergy during solid-state fermentation of traditional Chinese medicines

修饰菌利用,以及产物诱导如特定代谢物激活次生代谢途径形成代谢互作网络,而非阶段性孤立。这种功能分工与协同机制体现了微生物生态系统的代谢智慧——微生物之间通过代谢物交换、群体感应信号传导等方式进行互作,形成复杂的代谢网络^[6-7]。微生物群落的协同效应既是传统混菌发酵优于纯菌发酵的重要机制,又为现代设计人工菌群提供了生态学理论基础^[22,24]。

2.2 分子层:酶促转化机制与活性成分变化

微生物分泌的酶是驱动中药发酵生物转化的核心催化剂^[33]。在分子水平上,酶促反应遵循诱导契合机制,酶蛋白活性中心构象动态调整以适配底物分子,形成酶-底物复合物,降低反应活化能,加速生物转化进程^[34]。为系统概括发酵过程中“原料药基质—微生物酶促转化核心—活性产物库与新物质—动力学特征与调控”的分子层逻辑链条,本文将关键酶类、主要反应类型及产物去向整合为示意图2。

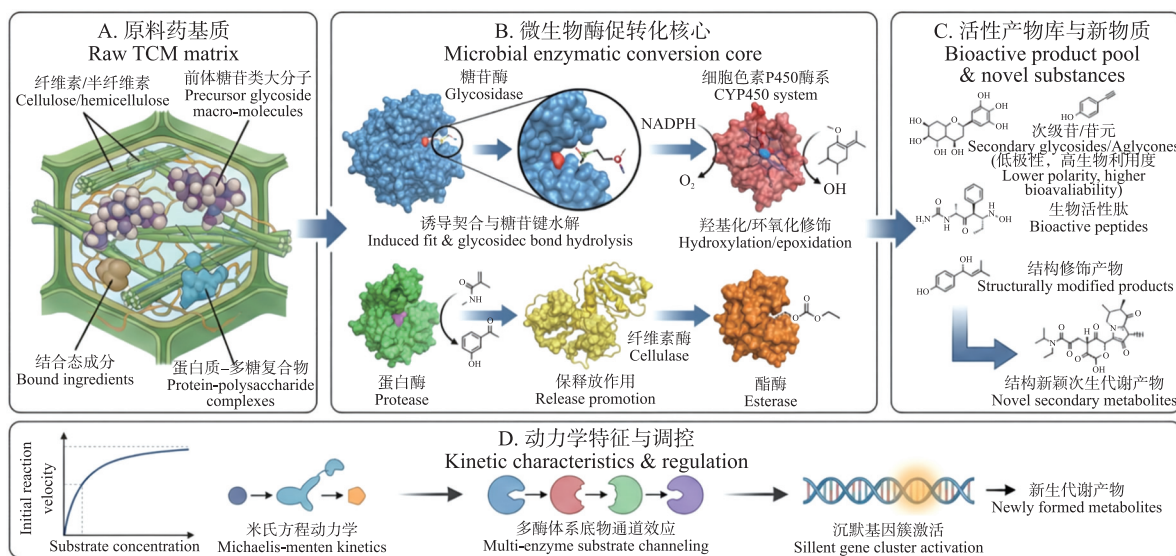


图2 微生物酶驱动中药发酵生物转化的分子机制及活性成分变化示意图

Fig. 2 Schematic of the molecular mechanisms of microbial enzyme-driven bioconversion during traditional chinese medicine (TCM) fermentation and associated changes in active ingredients

糖苷酶能够特异性识别糖苷键的立体构型与糖基类型,通过酸碱催化机制水解糖苷键,将中药中广泛存在的糖苷类成分转化为生物利用度更高的次级苷或苷元^[35]。该过程通过切除糖基降低分子极性,增强脂溶性和细胞膜穿透能力,同时可能改变分子的受体结合特性与药理活性^[32]。糖苷酶的底物特异性决定了其对不同结构类型糖苷的选择性水解,如 β -葡萄糖苷酶优先水解 β -1,4-糖苷键,而 α -鼠李糖苷酶则特异性作用于 α -糖苷键,不同来源的糖苷酶在催化效率、底物谱和产物特异性上存在显著差异,这由其活性中心的氨基酸组成与三维构象差异决定^[25,35]。蛋白酶可以水解中药中的蛋白质生成小分子多肽和氨基酸,不仅提高了蛋白质的消化吸收率,还能释放具有生物活性的肽段,增强药效^[34]。蛋白酶还可破坏植物细胞壁蛋白-多糖复合物,促进胞内活性成分释放^[31]。纤维素酶/半纤维素酶能特异性降解中药植物细胞壁中的纤维素和半纤维素,疏松药材结构,增加孔隙率,促进细胞内活性成分如多糖、黄酮、皂苷等释放,提取率可提高2~3倍^[36]。酯酶与脂肪酶通过水解酯键改变中药酯类成分结构,参与酯类活性物质的生物转化,酯酶对短链脂肪酸酯具有较高活性,而脂肪酶偏好长链脂肪酸酯,两者协同作用可实现酯类成分的完全水解或定向酯交换,调控产物的极性与稳定性^[34]。微生物来源的细胞色素P450酶系(cytochrome P450 enzymes, CYP450)是中药成分结构修饰的关键酶类,可通过单加氧反应向底物分子引入羟基、环氧化等官能团,改变分子的理化性质与生物活性^[37-39]。P450酶催化机制涉及血红素铁中心的氧化还原循环,需要NADPH-细胞色素P450还原酶提供电子,并以分子氧作为氧化剂,其对底物的识别具有宽泛性,可作用于萜类、生物碱、黄酮等多种中药成分,催化特异性由活性口袋的氨基酸残基组成决定^[23]。糖基转移酶则催化糖基从活化的糖供体转移至受体分子,形成糖苷键,该反应与糖苷酶的水解作用形成可逆平衡,共同调控中药糖苷类成分的代谢流向,糖基转移酶的底物特异性决定了糖基化位点的选择性,进而影响产物的生物活性与药代动力学特性^[40]。微生物酶对中药活性成分的化学结构修饰呈现多样性,主要包括水解、羟基化、环氧化、脱氢/氢化、酯化等途径。水解反应可降低分子极性、提高脂溶性、增强细胞膜穿

透能力^[33];羟基化在细胞色素 P450 酶作用下向分子引入羟基,改变理化性质^[37];环氧化形成高活性三元环中间体^[38];脱氢/氢化改变分子不饱和度^[39];酯化则通过形成酯键调控极性与稳定性^[34]。这些修饰精确调控中药成分的活性与毒性,实现“增效减毒”目标。

在此基础上,转化效率还受反应动力学、多酶协同底物通道效应、沉默基因簇激活等调控因素影响(图2)。酶促反应动力学揭示了微生物酶与中药底物互作的定量规律。米氏方程描述的反应速率与底物浓度的关系在发酵体系中同样适用,但由于中药成分的复杂性和多酶体系的共存,实际动力学行为更为复杂^[34]。温度对酶活性的影响遵循阿伦尼乌斯方程,但高温可能导致酶构象改变而失活。因此,发酵过程需要精确控温,以平衡微生物生长与酶活性的需求。多酶体系的协同作用还涉及底物通道效应,即中间产物在酶复合体内部直接传递,提高了整体催化效率^[34]。理解这些动力学特征对于优化发酵工艺、提高转化效率至关重要^[41]。发酵过程可显著提升中药中多种活性成分的含量与生物利用度。微生物通过酶解释放结合态活性成分,使总黄酮、总皂苷、总多酚等含量增加,同时通过结构修饰将大分子、高极性的原型成分转化为小分子、低极性的稀有活性成分,增强其药理活性与成药性^[42]。除转化原有成分外,微生物在发酵过程中还可合成原始中药中不存在的新活性物质,通过次生代谢途径产生结构新颖的化合物,或利用中药底物提供的特异性化学微环境激活沉默基因簇,诱导产生常规条件下难以合成的活性成分^[43-44]。这些新成分为中药“增效”提供了新的物质基础。微生物-中药基质间的深度互作效应与共进化的过程,可在中药底物提供的特异性化学微环境中,激活微生物基因组中沉默的次生代谢物合成基因簇,诱导产生常规纯培养条件下难以合成的结构新颖的次生代谢产物^[33-34]。此类新型化合物共同构成了发酵中药的特征化学指纹图谱,也是发酵中药独特药理活性的物质基础与核心来源^[45]。该现象揭示了微生物发酵对拓展中药化学多样性、挖掘其潜在药效价值的关键作用。

2.3 系统层:多组学整合与动态互作机制

前两层级分别阐明了“谁在作用”(功能菌群演替)与“如何催化”(酶促分子机制),但中药发酵体系中,菌群结构变化如何进一步影响活性成分转化、最终影响药效物质积累与品质变化,仍需从系统层面加以解析。多组学整合可从基因功能潜能、酶表达特征和代谢产物变化等多个层面,建立“菌群结构—功能酶系—代谢表型”之间的关联框架,为理解中药发酵过程中药效物质转化的动态机制提供新的研究思路^[4-5]。

多组学整合通常遵循“整体关联→功能推断→交叉验证”的递进逻辑。首先,通过菌群组成与代谢物变化的协同分析,判断菌群演替是否与药效物质生成或活性成分变化相伴发生,识别与药效转化密切相关的关键功能菌群及代谢节点^[4-5]。在此基础上,结合宏基因组学、功能注释及代谢通路分析,进一步评估微生物群落在纤维素、半纤维素及糖苷类底物降解、次生代谢物转化中的潜在功能,推测与中药发酵活性成分释放、转化及新生物活性物质形成相关的候选功能基因和关键酶系^[5,46-47]。随后,结合蛋白质组学和代谢组学,从酶的实际表达情况和代谢物动态变化2个层面对上述推断进行交叉验证,提高对中药发酵过程中功能菌群、酶系作用及代谢转化关系的认识^[5]。

从系统层面看,这种整合分析有助于揭示中药发酵过程中“菌群结构变化—酶系协同作用—代谢产物响应”之间的内在联系。一方面,发酵微生物可通过分泌纤维素酶、半纤维素酶、木质素降解酶及糖苷水解酶等相关酶类,促进药材细胞壁结构破坏和束缚态活性成分释放;另一方面,不同微生物之间可能通过底物交叉喂养、代谢互作及功能分工,进一步推动糖苷水解、脱酯及结构修饰等反应过程,影响中药化学成分的持续转化和重塑^[22,30-31,47]。因此,多组学整合并不是简单罗列不同层面的数据,而是通过连接菌群组成、功能潜能与代谢表型,从整体上理解中药发酵中活性成分形成与品质调控的潜在机制。进一步看,糖基切除、结构修饰及新活性物质形成等转化过程,可影响中药成分的极性、生物利用度及活性表达,并在一定程度上拓展发酵中药的化学多样性^[23,42-44,46]。这提示中药发酵过程中并非仅存在单一成分的简单降解,而更可能涉及多类微生物及其功能酶系共同参与的动态代谢重塑。总体而言,多组学整合为中药发酵研究提供了由“菌群结构解析”迈向“功能机制认知”的方法学路径,既可为关键功能菌筛选、发酵过程优化及质量精准控制提供理论依据,也为中药发酵由经验调控走向机制驱动和精准调控提供了重要支撑。

3 微生物组引导的精准控制策略

构建“靶点定位—分子解析—动态捕捉”三级机制,形成“菌群靶点筛选—代谢通路调控—过程参数

优化”的精准调控技术体系,推动微生物组学研究从机制解析向技术落地转化^[4-5]。该体系以微生物组学数据为核心驱动,融合合成生物学、人工智能等技术,形成“可筛选、可调控、可优化”的闭环系统(图3)。

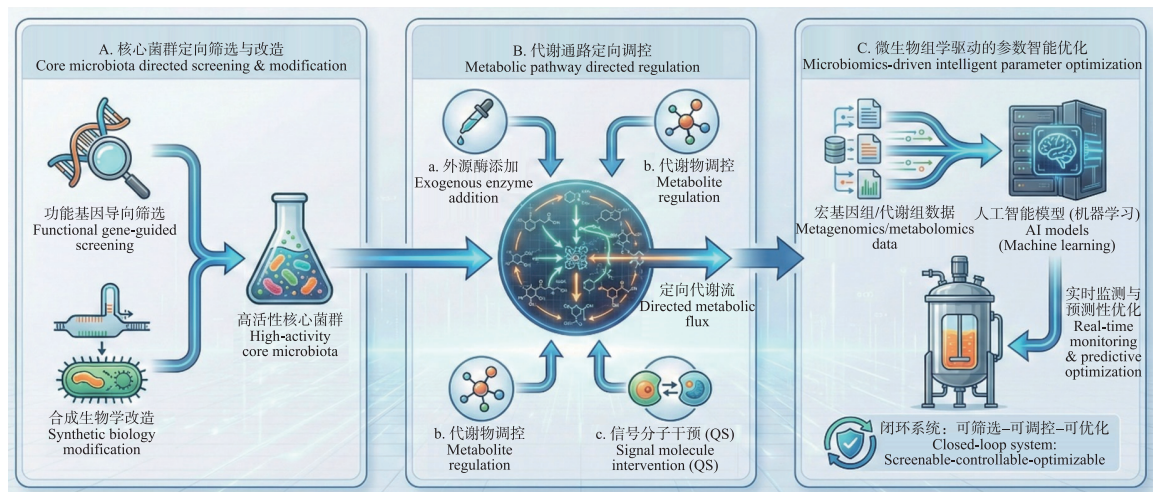


图3 从核心菌群构建到参数智能优化的精准调控技术体系路径

Fig. 3 Technical pathway of the precision regulation system from core microbiota construction to intelligent parameter optimization

3.1 核心菌群定向筛选与改造技术

精准调控的前提是获得高活性核心菌群。传统筛选方法效率低,筛选周期3~6个月,基于宏基因组学的“功能基因导向筛选”技术可大幅提升筛选效率^[48]。该技术通过宏基因组测序锁定目标功能基因,设计特异性引物筛选携带该基因的菌株,再通过高通量培养验证其活性。例如,Wang等^[49]针对黄芪甲苷的定向转化需求,以糖苷水解酶基因为靶点,从环境微生物中筛选出芽胞杆菌属 *Bacillus* sp. LG-502,该菌株可特异性将黄芪甲苷转化为生物活性更强的环黄芪醇,转化率达89%,产率达84%,且发酵条件温和(30℃、pH7.0),无需复杂的工艺调控。该案例通过“功能基因靶点—菌株筛选—活性验证”的技术流程,将传统盲筛转化为精准筛,为中药特征成分的定向转化提供了高效方案。此外,药用植物相关微生物资源也为功能菌筛选提供了新来源。高阳等^[50]报道,6株根际促生细菌可促进浙贝母生长并影响活性成分积累;袁闯等^[43]发现丹参内生细菌TD16发酵产物可抑制小鼠尾静脉血栓形成,证明药用植物相关菌群在活性导向筛选中具备应用潜力。合成生物学改造进一步提升菌群调控效率:通过基因编辑、启动子优化等合成生物学技术改造核心菌株,可突破天然菌株的功能局限。以解淀粉芽胞杆菌(*Bacillus amyloliquefaciens*)为出发菌株,研究者通过启动子替换技术构建工程菌,使其次级代谢产物伊枯草菌素A的产量达1976.24 mg·L⁻¹,较原始菌株提高3.83倍^[51]。该改造策略通过强化核心功能基因的表达效率,定向提升菌株代谢能力,不仅为中药发酵中低产菌株向高产工程菌的转化提供了技术范式,还验证了合成生物学在核心菌群改造中的可行性。

3.2 代谢通路定向调控技术

基于多组学解析的酶促网络,通过外源酶添加、代谢物前体补充和群体感应信号干预3种策略实现代谢通路定向调控。三者的划分标准基于干预靶点的层级差异:外源酶添加作用于酶促反应水平(直接补充催化蛋白);代谢物调控作用于底物/产物水平(改变代谢流分布);信号分子干预则作用于基因表达调控水平(通过微生物细胞间通讯系统影响代谢基因簇表达)。

外源酶添加是最直接的方式。该方式通过补充发酵体系中关键限速酶,直接激活目标代谢通路,具有作用直接、条件易控的优势。在中药发酵中,该策略主要应用于苷类成分脱糖基化和细胞壁多糖降解2个方向。人参皂苷定向转化是外源酶添加的典型应用。人参皂苷Rb₁向Rd及化合物K(compound K, CK)的转化受C-20位糖苷键水解限制。研究表明,从人参田中分离出的芳香微杆菌(*Microbacterium esteraromaticum*)的β-葡萄糖苷酶能够催化人参皂苷Rb₁向药理活性更强的次要人参皂苷Rd和化合物K的转化。在40℃、pH7.0条件下,使用0.1 mg·mL⁻¹ β-葡萄糖苷酶,在60 min内将1.0 mg·mL⁻¹人参皂苷Rb₁转化为0.46 mg·mL⁻¹化合物K,相应的摩尔转化率为77%^[52];在真菌类药材细胞壁降解方面,复合酶系协同作用效果显著。茯苓发酵研究中,纤维素酶和木聚糖酶的协同应用效果显著。研究发现,使用纤维

素酶($15\sim 75\text{ U}\cdot\text{g}^{-1}$)和木聚糖酶($500\sim 4\,000\text{ U}\cdot\text{g}^{-1}$)处理茯苓后进行红曲霉固态发酵,能够显著提高多糖的提取率。在最佳条件下,红曲霉发酵6 d后水溶性多糖含量达到 $61.99\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,相比于茯苓原料提高了1.58倍^[53]。

代谢物调控通过补充关键前体、诱导物或生长促进因子,实现代谢流定向分配。该策略的核心在于基于代谢网络通量分析识别节点反应,通过改变胞内代谢物浓度调节关键酶活性。在药用真菌体系中,外源添加物可通过提供生长因子或诱导物发挥作用。在灰树花发酵研究中,通过添加0%~50%的天麻作为外源添加物发现,天麻添加量为40%时能够显著促进灰树花生长,滤纸酶、外切葡聚糖酶、淀粉酶活性分别达到空白组的1.78、0.61和1.19倍^[54]。

信号分子干预基于微生物群体感应(quorum sensing, QS)系统,通过外源添加或抑制信号分子,调控功能基因簇的协同表达。与代谢物调控不同, QS信号分子(如N-酰基高丝氨酸内酯、自诱导肽、呋喃硼酸二酯等)在极低浓度($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)下,即可通过双组分信号转导系统激活或抑制特定代谢通路,实现菌群水平的行为同步^[6]。在中药发酵体系中, QS信号干预主要应用于多菌种协同发酵的时空调控、次级代谢产物合成促进和真菌毒素合成抑制3个方面。首先,在多菌种协同发酵方面,红曲作为现代中药发酵的典型代表,红曲霉(*Monascus purpureus*)-酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)协同发酵生产洛伐他汀的过程展示了QS信号的时空调控机制。在红曲的共培养体系中积累的亚油酸作为种间QS信号分子,通过上调洛伐他汀合成基因簇*mokA-mokI*(尤其是*mokE*、*mokF*和*mokG*)的表达,使洛伐他汀产量提高了58.87%。外源添加亚油酸可重现这一效应,证实其通过QS系统调控次级代谢合成的功能^[7]。其次, QS信号干预还能直接促进药用真菌次级代谢产物的生物合成。在蛹虫草液体发酵中, Zhang等^[55]利用信息素介导的QS系统实现了虫草素产量的显著提升。通过构建由 α -信息素(*mfaI*)和信息素响应启动子P_FUS1组成的合成回路,该策略在高细胞密度时特异性激活虫草素合成关键基因*cns1*和*cns2*,使虫草素产量达到 $226.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,较野生型提高175.9%。进一步通过2A肽介导的多基因共表达和前体供应工程优化,产量提高至 $447.9\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,提高幅度达445.3%^[55]。此外, QS信号干预在中药发酵安全控制方面同样发挥重要作用,特别是在抑制真菌毒素合成方面。以三七发酵为例,干酪乳杆菌(*Lactocaseibacillus casei*) KC-324株通过产生QS抑制分子有效阻断了黄曲霉(*Aspergillus flavus*)的黄曲霉毒素B₁(aflatoxin B₁, AFB₁)生物合成。在三七发酵体系中添加该菌株的无细胞发酵上清液, AFB₁抑制率在马铃薯葡萄糖培养基中达98.9%,在查氏酵母膏培养基中达94.0%,且抑制活性对真菌生长无显著影响。转录分析显示,该抑制效应与*omt-A*基因的转录下调直接相关^[56]。

3.3 微生物组学驱动的参数智能优化技术

传统参数优化依赖正交试验,周期长、精度低,基于微生物组学数据的人工智能模型可实现预测性优化。通过整合宏基因组(菌群丰度)、代谢组(产物含量)等数据并构建机器学习模型,能够实现对微生物状态的实时监测与发酵过程的精准优化^[57]。在益生菌发酵中药研究中,人工智能与数字化方法可结合发酵参数、菌群结构及代谢物变化,对发酵过程进行监测、建模与优化,为发酵中药的质量控制提供参考^[57-58]。预测性优化的技术优势还体现在其对复杂系统的适应性上。微生物在各个生长阶段的差异十分显著,它们的生长状态关系到整个发酵过程的稳定、效率乃至成败。通过引入时间维度, AI模型能够在动态数据中向前看,实时生成未来每一时刻的最优发酵方案,为复杂生物制造过程提供了智能化的解决方案^[58]。

4 问题与展望

4.1 问题

目前,关于中药的精准发酵仍存在以下几个问题:

1) 技术集成度低与过程放大困难。当前,宏基因组学、合成生物学与人工智能多为“单点式”独立应用,缺乏统一框架下的协同驱动,导致研究碎片化。与此同时,工艺放大仍是产业转化的关键瓶颈:由实验室小试向中试/工业化过渡时,反应器传质、传热与剪切环境差异显著,常引起菌群结构、代谢通量与产物谱变化,使小试最优参数难以复现^[59]。在多菌种协同发酵体系中,群落动态稳定性维持、互作可控性增强及其智能化调控策略仍缺乏可复制的工程化路径^[60]。

2) 关键科学机制尚不清晰。发酵实现“增效减毒”的内在规律仍存在认知缺口:新生成分群的药效物

质基础、成分间协同作用及其与机体靶点的作用网络尚待系统阐明^[47];中药复杂化学体系与发酵微生物群落之间的双向互作规律研究相对薄弱,药材特性如何定向塑造菌群结构与功能代谢仍缺乏可验证的机制模型;发酵产物安全性评价体系仍不健全,尤其是对过程潜在微生物风险与新生成分的毒理学特性,尚缺乏统一、规范且可操作的评价标准与方法^[61]。

3)产学研转化链路衔接不畅。现有研究成果多停留在实验室验证阶段,与工业化生产对稳定性、成本与效率的刚性约束衔接不足;同时,精准调控技术往往缺乏可量化、可追溯、可放大的质量标准与控制体系支撑,难以转化为批次一致性,缺乏可持续竞争力。

4.2 展望

当前,微生物组学驱动下的中药发酵研究正处于从基础解析向产业应用转化的关键阶段。尽管多技术融合与市场需求升级为领域发展注入了新动能,但该领域在技术集成、机制认知及产业衔接等方面仍面临系统性挑战。未来应重点加强以下几个方面的研究:

1)以交叉融合推动“精准设计—闭环优化”新范式。合成生物学、人工智能与过程工程学的协同发展,为功能菌株理性设计、关键代谢通路重构与工艺参数智能寻优提供了工具基础;单细胞多组学、空间组学等技术也为原位、动态解析关键微生物功能及互作关系提供了新视角^[62-66]。未来可面向“设计—构建—测试—学习(DBTL)”全链条,构建跨尺度技术融合体系,进一步发展发酵过程数字孪生与机制-数据融合模型,实现从微观机制识别到宏观工艺调控的可解释、可预测与可迭代优化。

2)面向质量标准化与安全可控的评价体系建设。随着健康个性化与中药国际化进程加快,产品质量标准化与过程可控性要求显著提升。未来应以“关键过程参数(CPP)—关键质量属性(CQA)—生物标志物/代谢标志物”为主线,建立可量化、可追溯的质量控制策略;同时完善覆盖原料、过程与产物的系统安全性评价框架,形成与产业化匹配的风险识别与管理标准,为规模化生产提供依据^[61]。

3)贯通“基础研究—中试放大—产业应用”的协同创新路径。建议围绕优势药材/典型发酵品类,建立可验证的中试放大平台与示范流程,推动从机制研究到工程参数的转译;在产学研协同机制下,联合企业开展原料标准、工艺包、质量评价与产品应用场景的成套开发,形成“可落地、可复制、可监管”的发酵中药精准创制体系,提升产品批次一致性、核心竞争力与国际认可度。

5 结论

微生物组学已使中药发酵实现从现象描述到机制解析的初步跨越,但距离真正的精准调控仍有显著差距。基于机制认知的精准调控,需突破当前“重解析、轻设计”的研究惯性,着力构建三层技术体系。在菌群层,以合成生物学理念从自然菌群中萃取功能模块,重构代谢分工明确、互作可控的人工菌群,替代复杂难控的自然接种体系;在参数层,建立融合机理模型与机器学习算法的混合智能系统,实现发酵温度、湿度、pH、溶氧等关键参数的动态优化与前瞻调控;在装备层,开发适配固态发酵特性的在线传感与实时反馈控制装置,弥合实验室小试与工业放大的环境差异。最终目标是形成“设计—构建—测试—学习”的闭环优化能力,使中药发酵从经验依赖型技艺转变为数据驱动型制造。这不仅是技术层面的升级,更是连接中医药整体观与现代系统生物学的桥梁;通过微生物组学赋能,传统发酵技艺可被转化为可量化、可验证、可复用的现代科学语言,为阐释“增效减毒”等传统理念提供可检验的机制证据与表达框架,并为中药质量标准建立、临床疗效阐释及国际化推广提供核心支撑。

参考文献 References:

- [1] 辛宇,邱智东,伍法杰,等. 灵芝菌生物发酵北五味子果汁降酸工艺优化及其护肝作用[J]. 食品工业科技,2020,41(2):177-182,194. Xin Y, Qiu Z D, Wu F J, et al. Optimization of deacidification process and hepatoprotective effect of *Ganoderma lucidum* fermented *Schisandra chinensis* fruit juice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(2): 177-182, 194 (in Chinese with English abstract).
- [2] 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. He L Y, Lin Z C, Lu J D, et al. Study on toxicity reduction and efficacy maintenance of *Tripterygium wilfordii* based on bidirectional solid-state fermentation of *Ganoderma lucidum*[J]. Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science Edition), 2021, 48(4): 48-56 (in Chinese with English abstract).
- [3] Cao G, Ma F, Xu J, et al. Microbial community succession and toxic alkaloids change during fermentation of Huafeng Dan Yaomu[J]. Letters in Applied Microbiology, 2020, 70(4): 318-325.

- [4] Zhao C, Su W, Mu Y, et al. Integrative metagenomics-metabolomics for analyzing the relationship between microorganisms and non-volatile profiles of traditional Xiaoku[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 11: 617030.
- [5] Zhao M, Xue D S, Zhang L, et al. Integrated multi-omics analyses of the fermentation microbiome of traditional Chinese Pu-erh tea[J]. *mSystems*, 2019, 4(6): e00697-19.
- [6] Miller M B, Bassler B L. Quorum sensing in bacteria[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2001, 55: 165-199.
- [7] Shi R, Gong P, Liu Y, et al. Linoleic acid functions as a quorum-sensing molecule in *Monascus purpureus*-*Saccharomyces cerevisiae* co-culture[J]. *Yeast*, 2023, 40(1): 42-52.
- [8] Fan J, Cui H, Mu Z, et al. Non-targeted metabolomics analysis of fermented traditional Chinese medicine and its impact on growth performance, serum biochemistry, and intestinal microbiome of weaned lambs[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14: 20385.
- [9] 李学勤. 十三经注疏(标点本)·尚书[M]. 北京:北京大学出版社, 2000: 12-15.
Li X Q. Thirteen Classics with Commentaries (Punctuated Edition) · Book of Documents [M]. Beijing: Peking University Press, 2000: 12-15 (in Chinese).
- [10] 葛洪. 肘后备急方[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016: 125-126.
Ge H. Handbook of Prescriptions for Emergencies [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016: 125-126 (in Chinese).
- [11] 陶弘景. 本草经集注[M]. 北京:人民卫生出版社, 1994: 89.
Tao H J. Collected Annotations on Shennong's Classic of Materia Medica [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994: 89 (in Chinese).
- [12] 陈师文, 裴宗元, 陈承. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:中国中医药出版社, 1996: 89-90.
Chen S W, Pei Z Y, Chen C. Formulary of the Pharmacy Service for Benefiting the People in the Taiping Era [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1996: 89-90 (in Chinese).
- [13] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 1234-1235, 1567.
Li S Z. Compendium of Materia Medica [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 1234-1235, 1567 (in Chinese).
- [14] 吴仪洛. 本草从新[M]. 郑州:河南科学技术出版社, 2017: 123-125.
Wu Y L. New Compilation of Materia Medica [M]. Zhengzhou: Henan Science and Technology Press, 2017: 123-125 (in Chinese).
- [15] 严洁, 施雯, 洪炜. 得配本草[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 456-458.
Yan J, Shi W, Hong W. Materia Medica of Mutual Compatibility [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 456-458 (in Chinese).
- [16] 刘莹, 郭二燕, 冯锋, 等. 曲类中药发酵炮制研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2022, 39(10): 1377-1383.
Liu Y, Guo E Y, Feng F, et al. Research progress on fermentation processing of Qu-type traditional Chinese medicine [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2022, 39(10): 1377-1383 (in Chinese with English abstract).
- [17] 冼芳莹, 赵文鹏, 王思宇, 等. 基于宏基因组测序技术解析高温快速发酵豆豉菌群结构与功能注释[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(2): 159-169.
Xian F Y, Zhao W P, Wang S Y, et al. Analysis of microbial community structure and functional annotation of high-temperature rapid fermented Douchi based on metagenomic sequencing technology [J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2023, 44(2): 159-169 (in Chinese with English abstract).
- [18] 杨明, 王跃生, 宋小妹, 等. 发酵类中药质量控制现状和问题[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(16): 3301-3306.
Yang M, Wang Y S, Song X M, et al. Current situation and problems of quality control for fermented traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(16): 3301-3306 (in Chinese with English abstract).
- [19] 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.
Chen Y L, Wang Y T, Guan K L, et al. Study on microbial community structure during fermentation of Liushenqu [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(21): 5219-5225 (in Chinese with English abstract).
- [20] 王海洋, 张伟, 刘燕. 曲类中药的品种整理和标准现状分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(15): 3875-3880.
Wang H Y, Zhang W, Liu Y. Analysis on variety arrangement and standard status of Qu-type traditional Chinese medicine [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(15): 3875-3880 (in Chinese with English abstract).
- [21] 石柳. 淡豆豉和六神曲内外源污染物考察及主要活性物质分析[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院, 2021: 35-40.
Shi L. Investigation of endogenous and exogenous pollutants and analysis of main active substances in Douchi and Liushenqu [D]. Harbin: Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, 2021: 35-40 (in Chinese with English abstract).
- [22] Zhang X, Miao Q, Pan C, et al. Research advances in probiotics fermentation of Chinese herbal medicine [J]. *iMeta*, 2023, 2(2): e93.
- [23] 赖晓微, 邓可众, 罗梦甜, 等. 真菌发酵对中药化学成分的转化及应用研究进展[J]. *中国酿造*, 2024, 43(6): 21-26.
Lai X W, Deng K Z, Luo M T, et al. Research progress on transformation and application of chemical components in traditional Chinese medicine by fungal fermentation [J]. *China Brewing*, 2024, 43(6): 21-26 (in Chinese with English abstract).
- [24] Zhou M, Zhang Y, Song Z, et al. Enhanced bioactivity of honeysuckle-Cassia seeds extracts through *Lactobacillus acidophilus* and *Bacillus subtilis* co-fermentation; impact on alcoholic liver disease and gut microbiota [J]. *Food Chemistry*, 2025, 486: 144463.
- [25] Zhu H, Zhang R, Huang Z, et al. Progress in the conversion of ginsenoside Rb1 into minor ginsenosides using β -glucosidases [J]. *Foods*, 2023, 12(2): 397.

- [26] Ma S, An C, Xue W, et al. Diversity and *Epimedium* biotransformation potential of cultivable endophytic fungi associated with *Epimedium brevicornum* Maxim in the Qinling Mountains, China[J]. Microbial Cell Factories, 2025, 24(1): 80.
- [27] Shao W, He J, Zhao S. Research progress on judgment methods of traditional Chinese medicine fermentation endpoint[J]. China Pharmacy, 2021, 32(17): 2156–2160.
- [28] 张伟, 杨直, 金滕娜, 等. 不同发酵工艺对浙产六神曲中5种成分含量变化的影响[J]. 中国医药导报, 2024, 21(10): 16–19, 42.
Zhang W, Yang Z, Jin M N, et al. Effects of different fermentation processes on the content changes of five components in Zhejiang-produced Liushenqu[J]. China Medical Herald, 2024, 21(10): 16–19, 42 (in Chinese with English abstract).
- [29] 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.
Lian J J. Study on quality characteristics and fermentation changes of Liushenqu[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2011 (in Chinese with English abstract).
- [30] 王光强, 杨忠达, 吴倩, 等. 益生菌发酵中草药的研究进展[J]. 上海理工大学学报, 2024, 46(4): 357–363.
Wang G Q, Yang Z D, Wu Q, et al. Research progress on probiotics fermentation of Chinese herbal medicine[J]. Journal of University of Shanghai for Science and Technology, 2024, 46(4): 357–363 (in Chinese with English abstract).
- [31] 王静涵, 张斯童, 滕利荣, 等. 益生菌发酵中药的研究现状及产品开发[J]. 食品工业科技, 2020, 41(14): 337–343, 348.
Wang J H, Zhang S T, Teng L R, et al. Research status and product development of probiotics fermented traditional Chinese medicine[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(14): 337–343, 348 (in Chinese with English abstract).
- [32] 付建国. 人参皂苷微生物转化的研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2004.
Fu J G. Study on microbial transformation of ginsenosides[D]. Changchun: Jilin Agricultural University, 2004 (in Chinese with English abstract).
- [33] Chen H, Li G. Recent developments in solid-state fermentation: Chinese herbs as substrate[J]. Microbial Biotechnology, 2015, 8(4): 567–580.
- [34] Yu S, Chen H. Recent advances in solid-state fermentation technology for Chinese herbal medicines[J]. Engineering in Life Sciences, 2020, 20(5): 501–512.
- [35] Hong H, Cui C H, Kim J K, et al. Enzymatic biotransformation of ginsenoside Rb1 and gypenoside X VII into ginsenosides Rd and F2 by recombinant β -glucosidase from *Flavobacterium johnsoniae*[J]. Journal of Ginseng Research, 2012, 36(4): 418–424.
- [36] Lubek-Nguyen A, Ziemichod W, Olech M. Application of enzyme-assisted extraction for the recovery of natural bioactive compounds for nutraceutical and pharmaceutical applications[J]. Applied Sciences, 2022, 12(7): 3232.
- [37] Yin Y, Gao L, Zhang X, et al. A cytochrome P450 monooxygenase responsible for the C-22 hydroxylation step in the *Paris polyphylla* steroidal saponin biosynthesis pathway[J]. Phytochemistry, 2018, 156: 116–123.
- [38] Ma B, Wang Q, Han B N, et al. Hydroxylation, epoxidation, and dehydrogenation of capsaicin by a microbial promiscuous cytochrome P450 105D7[J]. Chemistry & Biodiversity, 2021, 18(4): e2000910.
- [39] Lin Y, Jiang Z M, Liu X, et al. Gut microbiome-derived metabolism screen system reveals dehydrogenation metabolism of isorhynchophylline[J]. Journal of Natural Products, 2025, 88(5): 1130–1142.
- [40] 赵千婧, 程瑶, 王佳, 等. 糖基转移酶合成相关糖苷类化合物研究进展[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2018, 45(5): 92–99.
Zhao Q J, Cheng Y, Wang J, et al. Research progress on glycosyltransferase-synthesized related glycoside compounds[J]. Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science Edition), 2018, 45(5): 92–99 (in Chinese with English abstract).
- [41] Park S E, Na C S, Yoo S A, et al. Biotransformation of major ginsenosides in ginsenoside model culture by lactic acid bacteria[J]. Journal of Ginseng Research, 2017, 41(1): 36–42.
- [42] Yang M, Tao L, Zhao C C, et al. Antifatigue effect of *Panax notoginseng* leaves fermented with microorganisms: *in-vitro* and *in-vivo* evaluation[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 824525.
- [43] 袁闯, 黄智, 李晓帆, 等. 丹参内生细菌 TD16 发酵产物对小鼠尾静脉血栓形成的抑制作用[J]. 南京农业大学学报, 2026, 49(4): 779–790.
Yuan C, Huang Z, Li X F, et al. Inhibitory effect of fermentation products from *Salvia miltiorrhiza* endophytic bacterium TD16 on tail vein thrombosis in mice[J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2026, 49(4): 779–790 (in Chinese with English abstract).
- [44] Peng Y, Huan Y, Chen J J, et al. Microbial biotransformation to obtain stillbene methylglucoside with GPR119 agonistic activity[J]. Frontiers in Microbiology, 2023, 14: 1148513.
- [45] Wang Y, Wang R, Zhang Z, et al. Analysis of chemical constituents of traditional Chinese medicine Jianqu before and after fermentation based on LC-MS/MS[J]. Molecules, 2023, 28(1): 53.
- [46] 谢耀慧, 李成义, 冯慧敏, 等. 中药活性成分微生物发酵研究进展[J]. 中成药, 2025, 47(1): 182–187.
Xie Y H, Li C Y, Feng H M, et al. Research progress on microbial fermentation of active components of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2025, 47(1): 182–187 (in Chinese).
- [47] Yang H Y, Han L, Lin Y Q, et al. Probiotic fermentation of herbal medicine: progress, challenges, and opportunities[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2023, 51(5): 1105–1126.
- [48] Ngara T R, Zhang H. Recent advances in function-based metagenomic screening[J]. Genomics, Proteomics & Bioinformatics, 2018, 16(6): 405–415.
- [49] Wang L, Chen Y. Efficient biotransformation of astragaloside IV to cycloastragenol by *Bacillus* sp. LG-502[J]. Applied Biochemistry and

- Biotechnology, 2017, 183: 1488–1502.
- [50] 高阳, 孙莉琼, 李晓帆, 等. 6种根际促生细菌对浙贝母生长与活性成分的影响[J]. 南京农业大学学报, 2026, 49(1): 73–83.
Gao Y, Sun L Q, Li X F, et al. Effects of six rhizosphere growth-promoting bacteria on growth and active constituents of *Fritillaria thunbergii*[J]. Journal of Nanjing Agricultural University, 2026, 49(1): 73–83 (in Chinese with English abstract).
- [51] 张红. 高产iturin A解淀粉芽胞杆菌工程菌的构建及其发酵工艺优化[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017.
Zhang H. Construction of engineered *Bacillus amyloliquefaciens* with high yield of iturin A and optimization of its fermentation process[D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2017 (in Chinese with English abstract).
- [52] Quan L H, Min J W, Jin Y, et al. Enzymatic biotransformation of ginsenoside Rb1 to compound K by recombinant β -glucosidase from *Microbacterium esteraromaticum*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2012, 60(14): 3776–3781.
- [53] 彭灿灿, 刘涛, 邓俊劼, 等. 酶处理协同红曲菌固态发酵茯苓对其化学成分的影响[J]. 食品与机械, 2025, 41(3): 17–25.
Peng C C, Liu T, Deng J J, et al. Effects of enzyme treatment combined with *Monascus* solid-state fermentation on chemical components of *Poria cocos*[J]. Food & Machinery, 2025, 41(3): 17–25 (in Chinese with English abstract).
- [54] 吴力亚, 吴天祥, 张裕欣. 天麻参与灰树花固态发酵对纤维素关键酶活力和不同发酵期菌质挥发性成分变化的研究[J]. 食品与发酵工业, 2024, 50(17): 91–96.
Wu L Y, Wu T X, Zhang R X. Study on cellulase key enzyme activities and volatile component changes of fungal substance at different fermentation stages in solid-state fermentation of *Gastrodin* and *Grifola frondosa*[J]. Food and Fermentation Industries, 2024, 50(17): 91–96 (in Chinese with English abstract).
- [55] Zhang Q, Yang Y, Chen L, et al. Pheromone-mediated quorum sensing enables dynamic regulation of cordycepin biosynthesis in *Cordyceps militaris*[J]. Bioresource Technology, 2025, 420: 131842.
- [56] Chang I, Kim J D. Inhibition of aflatoxin production of *Aspergillus flavus* by *Lactobacillus casei*[J]. Mycobiology, 2007, 35(2): 76–81.
- [57] Zhang Y, Zhu X, Wang N, et al. Synergy of traditional practices and modern technology: advancing the understanding and applications of microbial resources and processes in fermented foods[J]. Trends in Food Science & Technology, 2025, 157: 104891.
- [58] 夏建业, 刘晶, 庄英萍. 人工智能时代发酵优化与放大技术的机遇与挑战[J]. 生物工程学报, 2022, 38(11): 4180–4199.
Xia J Y, Liu J, Zhuang Y P. Opportunities and challenges of fermentation optimization and scale-up technology in the era of artificial intelligence[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2022, 38(11): 4180–4199 (in Chinese with English abstract).
- [59] 王龙, 孙雅芳, 覃先武, 等. 大型鼓泡式生物反应器气液两相流的数值模拟及优化[J]. 食品与机械, 2025, 41(10): 59–66.
Wang L, Sun Y F, Qin X W, et al. Numerical simulation and optimization of gas-liquid two-phase flow in a large-scale bubble column bioreactor[J]. Food & Machinery, 2025, 41(10): 59–66 (in Chinese with English abstract).
- [60] 陈冲, 郑召君, 刘元法. 发酵食品中细菌群体感应调控多样性研究进展[J]. 中国食品学报, 2025, 25(6): 361–370.
Chen C, Zheng Z J, Liu Y F. Research progress on diversity of bacterial quorum sensing regulation in fermented foods[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2025, 25(6): 361–370 (in Chinese with English abstract).
- [61] 张慧茹, 郭梦月, 吕健新, 等. 发酵类中药的特征、微生物组成及真菌毒素概况[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(1): 48–57.
Zhang H R, Guo M Y, Lyu J X, et al. Characteristics, microbial composition, and mycotoxin profile of fermented traditional Chinese medicines[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2025, 50(1): 48–57 (in Chinese with English abstract).
- [62] 戴住波, 王勇, 周志华, 等. 植物天然产物合成生物学研究[J]. 中国科学院院刊, 2018, 33(11): 1228–1238.
Dai Z B, Wang Y, Zhou Z H, et al. Synthetic biology of plant natural products[J]. Bulletin of Chinese Academy of Sciences, 2018, 33(11): 1228–1238 (in Chinese with English abstract).
- [63] 杨宇, 刘楠楠, 费珊珊, 等. 中药水凝胶药理活性研究进展[J]. 东北农业大学学报, 2025, 56(3): 190–198.
Yang Y, Liu N N, Fei S S, et al. Research progress on pharmacological activity of traditional Chinese medicine hydrogels[J]. Journal of Northeast Agricultural University, 2025, 56(3): 190–198 (in Chinese with English abstract).
- [64] Lawson C E, Marti J M, Radivojevic T, et al. Machine learning for metabolic engineering: a review[J]. Metabolic Engineering, 2021, 63: 34–60.
- [65] Kaster A K, Sobol M S. Microbial single-cell omics: the crux of the matter[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(19): 8209–8220.
- [66] Lempke S, May D, Ewald S E. Microbial pathogenesis in the era of spatial omics[J]. Infection and Immunity, 2023, 91(7): e00442–22.

责任编辑: 刘怡辰