

吴玉苹, 崔艳红, 朱艳平, 等. 微生物发酵中草药及其在养殖业中替抗应用 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (5): 146-151.

WU Y P, CUI Y H, ZHU Y P, et al. Fermentation of Chinese herbal drugs by microorganism and its application to replacing antibiotics in breeding industry [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (5): 146-151.

微生物发酵中草药及其在养殖业中替抗应用

吴玉苹¹, 崔艳红^{2*}, 朱艳平¹, 刘长忠², 李鹏¹, 刘兴友¹

(1. 新乡学院生物工程学院, 河南 新乡 453003;

2. 河南科技学院动物科技学院, 河南 新乡 453003)

摘要: 在国家“禁抗”、“限抗”、“减抗”的大环境下, 微生物发酵中草药因其纯天然、无耐药性、较少毒副作用等特点成为替代抗生素的重要对象之一。本文首先介绍了微生物发酵中草药的3种方式, 然后依次对微生物发酵中草药可提高或增加有效含量, 减毒增效, 提高中草药资源利用率等优势展开论述, 进而对其在养殖业中防治疾病、减少应激及提高生产性能等使用方面进行综述, 最后指出发酵中草药在当前存在的主要问题及发展前景, 以期发酵中草药在耐药性不断增加的畜禽养殖业中替抗应用, 并为未来中草药产品的开发提供参考和科学依据。

关键词: 中草药; 微生物; 发酵; 养殖业; 替抗

中图分类号: S816 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)05-0146-06

Fermentation of Chinese herbal drugs by microorganism and its application to replacing antibiotics in breeding industry

WU Yuping¹, CUI Yanhong^{2*}, ZHU Yanping¹, LIU Changzhong², LI Peng¹, LIU Xingyou¹

(1. College of Life Science and Basic Medicine, Xinxiang University, Xinxiang 453003, China;

2. College of Animal Science and Veterinary Medicine, Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang 453003, China)

Abstract: In the context of “prohibition”, “restriction”, and “reduction” of antibiotic resistance in China’s aquaculture industry, Chinese herbal medicine fermented by microorganisms, have become one of the important substitutes for antibiotics because of their pure nature, no drug resistance, and fewer toxic side effects. In this paper, we firstly introduce three methods of microbial fermentation of Chinese herbal medicines, and then point out their advantages of microbial fermentation, such as raising or increasing their effective content, reducing their toxicity, enhancing their efficiency, and improving their utilization rate of Chinese herbal medicine resources. Furthermore, we review the application of these Chinese herbal medicines in disease prevention, stress reduction, and production performance improvement in the aquaculture industry. Finally, we point out the main problems currently existing in the fermentation of Chinese herbal medicines and their development prospects. We hope to provide reference and scientific basis for the application of fermented Chinese herbal medicine in the livestock and poultry breeding industry with increasing drug resistance and for future study of Chinese herbal medicine products.

Keywords: Chinese herbal medicine; microorganism; fermentation; breeding industry; replacing antibiotics

中草药是传统的疫病防治和功能保健植物, 因种类及资源丰富、疗效显著、安全、成本低廉等优点被广泛应用, 但作为天然药物存在有效成分含量低、结构过于复杂、有一定毒副作用等缺点。降低或者消除中草药毒性的措施可以从药物配伍、合理用药及药物

炮制等方面着手, 其中发酵方式是中草药炮制的一种重要工艺手段, 它是在适当的温度、水分条件下, 通过微生物发酵中草药, 以增强其原有的特性和/或产生新的效果^[1]。随着公众对食品安全问题的高度关注, 面对饲料端“禁抗”、养殖端“减抗”的新形势, 研发安全新型抗生素替代品已成为亟待解决的问题。微生物发酵中草药作为动物生产中具有巨大潜力的抗生素替代品, 将为健康养殖的发展提供强力保障。

收稿日期: 2023-05-27; 修回日期: 2024-03-26

基金项目: 河南省现代农业产业技术体系项目 (HARS2212G3); 河南省科技攻关项目 (202102110092); 河南省高等学校重点科研项目 (23B230005)

第一作者: 吴玉苹, 女, 讲师, 博士

*通信作者: 崔艳红, 高级实验师, 博士, 硕士生导师, 研究方向为饲料生物技术, E-mail: cyhhn9498@163.com。

1 微生物发酵中草药的方式

中草药发酵技术是在古代中草药加工的基础上, 随现代生物科学技术的进步和发展而形成的中草药制药技术。根据采用的发酵形式不同可分为液体发酵、固体发酵和双向固体发酵技术^[2]。

1.1 液体发酵

液体发酵应用于中草药研究始于20世纪80年代, 是将菌种注入至液体培养中, 在适宜条件下进行摇晃、搅拌使菌种产生传代培养并获得其代谢产物的一种发酵方式。液体发酵具有规模大、菌丝体生产快速、发酵周期短、发酵参数容易控制、成本低、工程化程度高等优点。有研究表明, 与人工栽培技术相比, 灵芝采用液体发酵技术可以显著提高其某种活性物质的产量, 定向富集目的产物^[3], 并且易实现大规模工业化生产。Feng等^[4]报道, 通过优化发酵培养基, 将灵芝G0119种子培养物以10%接种量的进行液体深层发酵, 灵芝细胞内多糖的产量最高可达到2.65 g/L。Feng等^[5]报道, 利用筛选的灵芝菌株G0017菌丝体进行液体发酵, 活性物质三萜和甾醇的产率提高, 分别为3.34和3.46 g/L, 与对照组相比提高了69.54%和75.63%。王小漫等^[6]为缩短黑木耳栽培周期, 提高黑色素产量, 利用液体发酵和优化提取工艺, 黑木耳黑色素得率可达1.55%。随着成熟液体发酵工艺的逐步应用, 液体发酵成为一种可控、高效、规模化获取有效中草药活性物质的主要方式, 有广阔的应用发展前景。

1.2 固体发酵

固体发酵与古代制曲工艺相似, 即将一种不溶性固体基质作为培养基来培养微生物的发酵方式。相对于液体发酵工艺简单, 固体发酵能耗低、产品稳定性高、生产成本低、原料来源广等优势, 并且不会产生大量的废液, 被认为是一种环保工艺, 但固体发酵也有机械化程度低、发酵速度慢、生产过程需依靠经验来判断等局限性。部分产品采用固体发酵生产, 获得了较好的技术经济指标, Wen等^[7]利用米曲霉对4种中草药药渣进行固体发酵, 发现通过固体发酵可促进有效活性成分的释放, 总酚含量、抑菌和抗氧化活性提高。范秀芝等^[8]报道, 在黑木耳固体发酵培养基中添加葛渣, 菌质总黄酮含量可达为5.645 mg/g, 对1, 1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)、OH⁻和·O²⁻的自由基清除率可达94%、97%和98%。Wu等^[9]研究发现, 发酵后的乳酸菌剂经喷雾和冷冻干燥后, 固体发酵中乳酸菌的存活率显著高于液体发酵。近年来, 随着发酵设备和在线质量监测装置的快速发展, 固体发酵得到了高度关注, 在提高中草药资

源利用率与保护环境的应用将越来越广。

1.3 双向固体发酵

20世纪90年代, 庄毅提出一种用药用真菌作为发酵菌种发酵中草药的新型发酵方式双向固体发酵, 是以中草药或中草药药渣为发酵基质, 将中草药与真菌有机结合的一种中草药生产工艺^[10]。中草药为真菌提供营养物质, 同时又受真菌代谢产生酶的作用, 改变自身成分以及活性成分从而产生双向性, 实现了真菌与中草药的结合。阮鸣等^[11]研究发现, 黄芪经双向固体发酵后, 黄芪甲苷生物转化产生一种新组分, 经鉴定为6-O-β-D-葡萄糖基-环黄芪醇, 且随着发酵底物含量的增加, 发酵后产生的新组分含量也不断提高, 黄芪甲苷的最高转化率达97.7%。辛宇等^[12]研究发现, 人参-冬虫夏草双向固体发酵过程中人参皂苷Rh₁、Rg₂、Rd、Rg₃及F₂的含量明显增加。双向固体发酵的产物同时具有中草药与真菌的功效与作用, 还有可能产生新的功效, 并且通过不同的真菌与中草药进行结合, 可以得到多种不同的发酵产物, 其因具有其独特的优势而成为研究热点之一。

2 微生物发酵中草药的优势

2.1 微生物发酵可提高或增加新的中草药有效含量

微生物在发酵过程可以产生丰富的酶类物质, 如木质纤维素酶、果胶酶、蛋白酶等, 这些酶类能够有效降解中草药的植物细胞壁, 扩大细胞间隙, 与壁内物质作用, 有利于壁内有效成分的提取, 或有效成分经酶解、合成及结构修饰产生新的活性物质, 而提高药效分子的含量, 达到增强药效的作用。微生物自身亦受中草药的影响, 可使代谢途径发生改变, 重编程代谢通路, 形成新的有效活性物质^[13]。中草药通过发酵产生新的活性物质, 不但在原有药材的固有药物价值基础上附加了一些新的药用价值, 而且有效地扩大了药物的使用范围与使用途径, 对临床应用具有巨大的潜在意义。

微生物转化反应有羟基化、酰基化、糖基化水解、氧化等类型。刘洋等^[14]对王不留行和益母草利用益生菌复合发酵, 发现可溶性活性成分如黄酮、生物碱、多糖和皂苷得到了显著提高。杜晨晖等^[15]利用酿酒酵母对葛根苓连汤进行发酵, 发现葛根苓连汤的总黄酮含量分别提高了32.90%和30.20%, 总生物碱含量分别提高了24.91%和30.89%, 葛根苓连汤的有效成分相对含量得到提高。张媛媛等^[16]报道, 凝结芽孢杆菌发酵三七叶茶后可显著提高总皂苷含量, 最高可达373.7 mg/g, 抗氧化活性显著增强, 挥发性成分种类由63种增加到86种, 新产生了肉豆蔻酸甲酯、山梨醇、α-紫罗兰酮、肉桂酸、叶绿醇

等,且含量均有增加。李国红等^[17]报道,利用枯草芽孢杆菌发酵三七须根,发现产生一种化合物人参皂苷 Rh₄,因在三七原料中未检测出该化合物,表明在发酵过程中产生了新的活性成分。

2.2 微生物发酵可使中草药减毒增效

虽然中草药具有抑菌杀菌功能,但鉴于部分中草药本身含有毒性成分,限制了其应用,可通过微生物发酵中草药的生物转化作用降低或消除其毒性^[18]。雷公藤有抗炎和免疫抑制作用,但因其对机体多组织器官系统的毒性作用,在临床的应用受到了限制。庄毅等^[19]以灵芝为药用真菌,采用双向固体发酵技术发酵雷公藤,发酵后有效缓解了雷公藤的毒性并保持了药效。何栎樱等^[20]的研究表明,双向固体发酵雷公藤后也显示出减毒持效的效果。川乌在祛风除湿、温经止痛等方面功效显著,但毒性极强,研究发现经微生物发酵后,川乌生物碱含量发生变化,获得的醇制川乌毒性明显降低^[21]。大黄生用也具有明显的毒性,采用现代发酵方法对大黄进行炮制,可显著改善泻下和对胃肠道的不良反应^[22]。

2.3 微生物发酵可提高中草药资源利用率与保护环境

中草药提取药中的有效成分后剩余的药渣,含有大量木质纤维素等不易降解的成分,天然堆积残渣中木质纤维素降解率极低,直接阻碍了中草药残渣的降解^[23],对环境造成严重的压力。但其氮、磷、钾等物质含量较高,利用微生物发酵,药渣中的木质素能够被有效降解,可作为一种安全高效环保的有机肥料^[24]。中草药渣中既含有丰富的营养物质如多糖、蛋白和矿物质等,又含有药物生物活性组分如黄酮、生物碱和多酚等,可以开发应用到动物养殖中,促进生产和增强动物保健。中草药药渣经过发酵,粗纤维的含量与发酵前相比明显降低,粗蛋白、粗脂肪、多糖等含量有所提高,还会产生纤维素酶、木聚糖酶、果胶酶等丰富的酶系。因此,发酵可降解药渣中木质纤维素,破坏细胞壁结构,充分释放药渣中的活性成分,提高活性物质的含量,从而提升中草药的资源化利用^[25]。唐敏等^[26]应用猴头菌与人参双向固体发酵研究表明,菌质中的活性物质含量增高且活性增加,可有效提高中草药的利用率。有人应用米曲霉对4种中药药渣进行发酵,结果表明,发酵促进了提取物中功能成分的释放,发酵产品的总酚含量和抗氧化活性均高于未发酵产品,提高了中草药药渣利用率^[7]。

中草药药渣经微生物发酵后还可以作为饲料添加剂^[27]。金莲花药渣的发酵物可以提高小鼠应激反应能力^[28]。在外源菌剂发酵作用下,通过好氧发酵生产优质有机肥,达到无害化处理是解决污泥与中药渣

环境污染的主流技术之一^[29]。中草药药渣通过合理有效的利用,不仅可以提高中草药资源利用率,节约资源,还可以减少药渣废弃对生态环境造成的污染。

3 微生物发酵中草药在养殖业中替抗的应用

在全面“禁抗”、“减抗”的大背景下,无抗养殖是畜牧业发展的必然趋势,研开绿色、无抗、无残留的动保产品迫切需要。发酵中草药一般筛选对动物有益的微生物,中草药多是以植物入药,利用益生菌和中草药的协同作用可以调节肠道微生态平衡,增强机体免疫,促进动物生长。因此,微生物发酵中草药作为一种新型生物饲料添加剂,日益受到养殖业的高度关注^[30]。

3.1 防治疾病发生

中草药经过益生菌发酵后可以产生有机酸、生物碱等抑菌物质,这些物质进入动物肠道可有效抑制病原菌的增殖,促进有益菌的定植和繁殖,由于肠道菌群与宿主的相互作用涉及多种疾病,严重影响人类或动物健康,因此对肠道菌群相关的研究备受关注^[31]。林标声等^[32]报道,银杏叶、桑叶等利用益生菌复合发酵制备中药制剂,发现发酵中药制剂对引起仔猪腹泻的病原菌有明显抑制作用,且对病毒性胃肠炎仔猪的治疗具有良好的效果,与常规药物治疗相当。在水产养殖中,发酵中草药作为饲料添加剂使用,可以提高诱食率,促进生长,增强机体抗病力,净化水质,改善水产品品质等^[33]。发酵中草药的应用降低了水产养殖中的药物残留问题,减少了细菌耐药性的发生,改善了人类的食品安全及生态环境。乔宏兴等^[34]报道,利用乳酸菌协同固体发酵黄芪,提高了断奶仔猪生产性能,血清中 IgG 和 IgA 含量提高。Guo 等^[35]研究发现,植物乳杆菌发酵后的四君子汤比发酵前更能缓解抗生素耐药的小鼠腹泻症状。谢全喜等^[36]利用发酵中草药微生态制剂饲喂肉鸡,显著降低了肉鸡死亡率,该添加剂可以抵抗大肠杆菌感染,且脾脏和法氏囊发育不受影响。

3.2 减少应激反应

应激是动物受到非特异有害因子的刺激所表现出的防御反应^[37]。应激会引起动物生理和行为学的改变,不仅影响畜禽生产性能,过度应激还会诱发多种疾病甚至引起死亡,因此减轻应激对动物生产至关重要,也是动物福利关注的焦点之一。中草药具有良好的缓解畜禽应激作用,可显著提高机体的抗热应激和耐缺氧能力^[38]。苏言辉等^[39]研究发现桑叶黄酮对动物有抗氧化应激的作用。有研究发现,发酵六神曲可缓解仔猪的断奶应激,调节仔猪肠道菌群结构,增强仔猪肠道内稳态^[40]。有研究表明,仔猪膳食中添加

5种中草药混合物发酵产物后,能有效提高断奶仔猪肠道优势菌群,对断奶仔猪肠道氧化应激发挥保护作用,提高抗应激能力^[41]。据报道,饲喂中草药复合益生菌发酵精料的奶牛增重明显提高,平均产奶量、乳脂含量显著提高,免疫力和抗热应激能力增强^[42]。

3.3 提高生产性能与改善畜产品品质

中草药种类及资源丰富,本身含有丰富的营养物质,发酵中草药在提高动物生产性能、改善肉蛋奶品质等方面具有很大优势。王斌等^[43]利用发酵中草药微生态制剂对肉鸡的生产性能进行了试验研究,发现发酵中草药微生态制剂可以显著降低肉鸡的发病率和死亡率,提高成活率,提高日增重、出栏重和饲料转化率。饲料中添加1.5%的发酵中草药制剂,可显著提高肉牛的日增重,改善肉质,使综合效益达到最大化^[44]。张春杰等^[45]使用发酵中草药饲喂蛋鸡,发现蛋鸡的死淘率极显著下降,破蛋率显著降低,料蛋比有降低趋势,哈氏单位极显著提高,改善了蛋形指数、蛋壳厚度和蛋壳重。饶永超等^[46]研究发现,1.5%中草药组种母鸡的产蛋量显著提高,种蛋受精率、孵化率和健雏率也均显著提高。周花艳等^[47]报道,在饲料中添加益生菌发酵中草药制剂,提高了奶牛的平均日干物质采食量,血清丙二醛含量显著降低,过氧化氢酶活力显著下降,机体抗氧化能力提高,产后首次配种时间提前。

4 微生物发酵中草药研发中存在的问题

我国农业农村部第194号公告的发布,加速了饲料端替抗与养殖端减抗开发的迫切性,而中草药作为饲料中抗生素的替代添加剂是传统的兼具防治疾病与保健功能的天然植物,既能加快促进动物生长,又能提高动物免疫力,预防和减少动物疫病的发生,且成本比较低廉。而微生物发酵中草药,因其具有中草药与益生菌的协同优势,不仅能改善药用活性,发挥功效,同时还可促进中草药制剂的消化吸收,在体内得到充分代谢,降低或消除药物残留。然而,由于中草药发酵的研究尚处于起步阶段,现仍存在一些问题。

4.1 发酵中草药资源方面

目前,中草药发酵问题主要集中于原材料、发酵工艺、质量标准、机理等几个方面。虽然我国中草药资源丰富,但有一些如人参、冬虫夏草、灵芝等名贵中草药数量有限,因此通过中草药发酵技术,尽可能研发筛选出更多药效相似的地道、廉价中草药作为替代品使用。另一方面,中草药生产中每年产生大量的非主体中草药部位茎叶藤和中药渣得不到有效的利用,造成严重的资源浪费,可以通过加强筛选木质纤维素降解菌的研究,丰富酶解菌资源,发酵降解茎叶

藤和药渣中的半纤维素和纤维素,释放其营养物质和活性成分,解决中草药资源化利用和环境污染问题。

4.2 发酵中草药工艺方面

菌种、培养基及发酵条件等的选择和优化都是制约中草药发酵的重要因素。当前发酵工艺使用单一菌种发酵较多,菌种组合发酵较少,发酵产物效果也存在一定局限性。优质菌种资源的选育、固体复合发酵工艺、发酵后产物的分离纯化等都需进一步完善和优化。现有研究初步表明,多菌种组合发酵效果多优于单一菌的发酵,但发酵条件的筛选和优化需较长时间的探索。另外由于微生物发酵中草药过程中生物转化的作用机制尚不清楚,再加上中草药自身体系不确定性、活性成分不明确性、原料本身所含成分复杂性以及微生物生长特性多样性等特点都限制着发酵中草药的进一步快速发展。

4.3 发酵中草药质量安全方面

目前,尚未见发酵中草药产生新的毒性物质的报道,但尚需对可能有毒性或功能不确定的活性成分加以分析、论证,真正创制新型安全高效的添加剂的研究需不断进行。目前中草药发展中对具体的活性成分分析及对相关成分的药理学与毒理学研究较少,这也是限制中草药发展瓶颈的重要原因。发酵过程中代谢产物组学分析、中草药间的相互作用机理研究还比较欠缺,应用到临床试验的发酵中草药研究更少,建立和完善发酵中草药质量评价体系和技术规程是保证发酵中草药质量的关键。发酵中草药作为饲料添加剂使用时,动物体内代谢过程和毒理学的研究内容较少,多维评价体系的建立也亟待解决。

5 展望

尽管中草药发酵当前还存在系列的问题,但随着基因工程、酶工程和代谢组学技术的快速发展,为优势发酵益生菌更快的筛选和基因改良选育提供了条件,从而提高微生物的发酵能力^[48-49],为促进发酵中草药的发展提供可能^[50-51]。厌氧菌与兼性厌氧菌的联合使用,多种有益菌联合使用,发酵条件的规范化,将是未来发酵工艺的趋势,双向固体发酵技术以其独特的优势也将是未来发酵研究的关注点。益生菌药理学与毒理学等学科的相互交融,对发酵中草药领域多个方面进行深入研究^[52],从而建立配套的质量标准、确立标准化的研究方法,为中草药发酵提供更科学的评价和理论体系,将为中草药发酵的现代化发展提供可能。

药物残渣的再利用或者非主体中草药部位的利用是未来发展的趋势之一。中草药的有效药用成分种类丰富,但目前中草药加工工艺简单,不但造成资源的

浪费还造成环境的污染。中草药药渣或非主体药用部分的副产物中含有大量可利用的有效活性成分和营养物质,能为畜禽提供必要的营养和提高机体的免疫力,同时在调节动物肠道健康、抗应激等方面均发挥有益作用,因此大力开发发酵中草药制剂不仅能够解决动物疫病长期困扰畜牧业发展的问题,还能够解决抗生素残留问题及满足人们对食品安全的需求,具有重要的经济效益和社会效益。为保证发酵中草药的合理使用,应根据中草药种类、不同动物选择适宜的发酵菌种,有针对性地使用,另外还需特别注意使用剂量和间隔次数以及储藏等问题,这些都将成为现代养殖行业中绿色畜产品生产、人类食品安全保驾护航。

参考文献:

- [1] HUSSAIN A, BOSE S, WANG J H, et al. Fermentation, a feasible strategy for enhancing bioactivity of herbal medicines [J]. *Food Res Int*, 2016, 81: 1-16.
- [2] LI L, WANG L, FAN W X, et al. The application of fermentation technology in traditional Chinese medicine: a review [J]. *Am J Chinese Med*, 2020, 48 (4): 899-921.
- [3] 魏滔, 张长生, 陈琼华, 等. 灵芝真菌液体发酵及其产物应用的研究进展 [J]. *微生物学通报*, 2022, 49 (1): 336-351.
- [4] FENG J, FENG N, TANG Q J, et al. Optimization of *Ganoderma lucidum* polysaccharides fermentation process for large-scale production [J]. *Appl Biochem Biotech*, 2019, 189 (3): 972-986.
- [5] FENG J, FENG N, TANG Q J, et al. Development and optimization of the triterpenoid and sterol production process with Lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* strain G0017 (*Agaricomycetes*), in liquid submerged fermentation at large scale [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2021, 23 (3): 43-53.
- [6] 王小漫, 柴新义, 于士军, 等. 黑木耳黑色素的液体发酵培养及提取工艺研究 [J]. *安徽农学通报*, 2023, 29 (5): 31-36.
- [7] WEN Y L, YAN L P, CHEN C S. Effects of fermentation treatment on antioxidant and antimicrobial activities of four common Chinese herbal medicinal residues by *Aspergillus oryzae* [J]. *J Food Drug Anal*, 2013 (21): 219-226.
- [8] 范秀芝, 殷朝敏, 叶罗娜, 等. 黑木耳发酵菌质总黄酮体外抗氧化活性研究 [J]. *核农学报*, 2019, 33 (2): 313-321.
- [9] WU P, ZHU Q, YANG R, et al. Differences in acid stress response of *Lactobacillus paracasei* Zhang cultured from solid-state fermentation and liquid-state fermentation [J]. *Microorganisms*, 2021, 9 (9): 1-20.
- [10] 庄毅. 药用真菌新型(双向型)固体发酵工程 [J]. *中国食用菌*, 2002, 21 (4): 3-6.
- [11] 阮鸣, 张李阳, 喻斌, 等. 黄芪双向性固体发酵过程中黄芪甲苷的转化研究 [J]. *中药材*, 2010, 33 (3): 339-343.
- [12] 辛宇, 邱智东, 陈天丽, 等. 人参-虫草双向固体发酵过程中人参皂苷含量变化研究 [J]. *中国酿造*, 2022, 41 (5): 124-130.
- [13] XU J, CHEN H B, LI S L. Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota [J]. *Med Res Rev*, 2017, 37 (5): 1140-1185.
- [14] 刘洋, 金顺义, 常娟, 等. 复合益生菌发酵中草药前后活性成分变化 [J]. *安徽农业科学*, 2017, 45 (34): 123-125.
- [15] 杜晨晖, 闫艳, 冯前进, 等. 葛根苓连汤发酵前后总黄酮和总生物碱含量变化研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31: 4850-4853.
- [16] 张媛媛, 杨启良, 陈绍民, 等. 凝结芽孢杆菌发酵三七叶茶抗氧化活性及其香气成分研究 [J]. *食品与发酵工业*, 2023, 49 (10): 9-16.
- [17] 李国红, 沈月毛, 王启方, 等. 发酵三七中的皂苷成分研究 [J]. *中草药*, 2005, 36 (4): 499-500.
- [18] 杨光明, 涂霞, 潘扬. 发酵对中药减毒增效的研究进展 [J]. *食品与生物技术学报*, 2013, 32 (8): 785-792.
- [19] 庄毅, 谢小梅. 药用真菌新型(双向性)固体发酵工程对雷公藤解毒持效的初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 2009, 34 (16): 2083-2087.
- [20] 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.
- [21] 江南, 魏巍, 许晓燕, 等. 中药川乌的固体发酵炮制新技术的建立 [J]. *四川大学学报(自然科学版)*, 2013, 50 (5): 1104-1108.
- [22] 韩慧慧, 郭云霞, 李晔, 等. 益生菌发酵对大黄抑制大肠杆菌的影响 [J]. *饲料工业*, 2015, 36 (15): 38-41.
- [23] CHENG M, WIJAYAWARDENE N N, PROMPUTHA I, et al. Potential fungi isolated from anti-biodegradable Chinese medicine residue to degrade lignocellulose [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 877884.
- [24] 贺超, 王文全, 侯俊玲. 中药药渣生物有机肥的研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48 (24): 5286-5292.
- [25] 冯智茂, 袁勇, 张云飞, 等. 中草药药渣在动物生产中的应用 [J]. *饲料工业*, 2020, 41 (10): 16-18.
- [26] 唐敏, 冷悦, 王淑敏, 等. 猴头菌与人参双向固体发酵菌质体外抗氧化活性分析 [J]. *食品工业科技*, 2023, 44 (1): 154-161.
- [27] GAO C, WU L, ZHAO W, et al. Effects of fermented herbal tea residue on serum indices and fecal microorganisms of Chuazhong black goats [J]. *Microorganisms*, 2022, 10 (6): 1-8.
- [28] 王珊, 桑秀妹, 高华君, 等. 金莲花药渣发酵物对小鼠应激能力的影响 [J]. *河北联合大学学报(医学版)*, 2013, 15 (6): 800-801.
- [29] 黄顺. 中药渣与城市生活污水发酵无害化处理及物料降解机理研究 [D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2018.
- [30] 周花艳, 杨泽曹, 张虹亮, 等. 发酵中草药复合物对奶牛抗氧化和繁殖性能的影响 [J]. *湖南农业大学学报(自然科学版)*, 2021, 47 (4): 455-461.
- [31] WANG Y, TIAN L, SUN L, et al. Gut microbes in immunoglobulin a nephropathy and their potential therapeutic applications [J]. *Front Med*, 2022, 9: 823267.
- [32] 林标声, 吴江文, 戴爱玲, 等. 银杏叶-桑叶中药发酵制剂防治仔猪病毒性胃肠炎的应用效果研究 [J]. *中国兽医杂志*, 2016, 52 (9): 56-58.
- [33] 孟彬, 孙敬锋, 吕爱军. 发酵中草药在水产养殖中的应用 [J]. *水产科学*, 2018, 37 (3): 422-426.
- [34] 乔宏兴, 史洪涛, 白静, 等. 植物乳杆菌和尿肠球菌协同固体

- 发酵黄芪的互作及在断奶仔猪上的应用 [J]. 中国兽医学报, 2018, 38 (10): 1982-1988.
- [35] GUO X, YAN Z, WANG J, et al. Effect of traditional chinese medicine (TCM) and its fermentation using *Lactobacillus plantarum* on ceftriaxone sodium-induced dysbacteriotic diarrhea in mice [J]. Chinese Medicine, 2022, 17 (1): 1-16.
- [36] 谢全喜, 张建梅, 于佳民, 等. 鼠李糖乳杆菌发酵中草药复合枯草芽孢杆菌对黄羽肉鸡生长后期免疫性能及大肠杆菌感染的研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43 (6): 1523-1529.
- [37] 卢庆萍, 张宏福. 动物应激的研究进展 [J]. 动物营养学报, 2007, 19 (S1): 465-468.
- [38] SWARBRICK M, ZHOU H, SEIBEL M. Mechanisms in endocrinology: local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism; new lessons from animal models [J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185 (5): 113-129.
- [39] 苏言辉, 祝红梅, 夏道曼, 等. 桑叶黄酮对胰岛素抵抗大鼠氧化应激影响 [J]. 中国公共卫生, 2011, 27 (10): 1225-1226.
- [40] WANG Y B, XIE Q H, SUN S, et al. Probiotics-fermented massa medicata fermentata ameliorates weaning stress in piglets related to improving intestinal homeostasis [J]. Appl Microbiol Biot, 2018, 102 (24): 10713-10727.
- [41] LI Y, SUN T, HONG Y, et al. Mixture of five fermented herbs (*Zhihuasi Tk*) alters the intestinal microbiota and promotes the growth performance in piglets [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 725196.
- [42] WANG X, XIE H J, LIU F, et al. Production performance, immunity, and heat stress resistance in Jersey cattle fed a concentrate fermented with probiotics in the presence of a Chinese herbal combination [J]. Anim Feed Sci Tech, 2017, 228: 59-65.
- [43] 王斌, 迟玉华, 范志刚, 等. 发酵中草药微生态制剂替代饲料中抗生素对肉鸡生产性能的影响 [J]. 山东畜牧兽医, 2020, 41 (3): 6-7.
- [44] 吴道义, 鲁立刚, 张宗庆, 等. 中药微生态制剂对威宁黄牛杂交肉牛育肥效果和肉质的影响 [J]. 饲料工业, 2015, 15 (36): 57-59.
- [45] 张春杰. 发酵中药对蛋鸡生产性能及蛋白质的影响 [J]. 饲料研究, 2022, 45 (11): 42-45.
- [46] 饶永超, 李维, 张芸, 等. 复方中草药对贵州黄鸡繁殖性能的影响 [J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57 (5): 221-225.
- [47] 周花艳, 杨泽曹, 张虹亮, 等. 发酵中草药复合物对奶牛抗氧化和繁殖性能的影响 [J]. 湖南农业大学学报 (自然科学版), 2021, 47 (4): 455-461.
- [48] QIAO J, LUO Z, CUI S, et al. Modification of isoprene synthesis to enable production of curcubitadienol synthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. J Ind Microbiol Biot, 2019, 46 (2): 147-157.
- [49] CHO S W, YIM J, SEO S W. Engineering tools for the development of recombinant lactic acid bacteria [J]. Biotechnol J, 2020, 15: 1900344.
- [50] DONG J, YIN Z, SU L, et al. Comparative pharmacokinetic analysis of raw and steamed *Panax notoginseng* roots in rats by UPLC-MS/MS for simultaneously quantifying seven saponins [J]. Pharm Biol, 2021, 59 (1): 653-661.
- [51] PEETERS L, BEIRNAERT C, VAN DER AUWERA A, et al. Revelation of the metabolic pathway of hederacoside C using an innovative data analysis strategy for dynamic multiclass biotransformation experiments [J]. J Chromatogr A, 2019, 1595: 240-247.
- [52] PETERSON C T, SHARMA V, IABLOKOV S N, et al. 16S rRNA gene profiling and genome reconstruction reveal community metabolic interactions and prebiotic potential of medicinal herbs used in neurodegenerative disease and as nootropics [J]. PLoS One, 2019, 14 (3): e0213869.