

西洋参中人参皂苷的真菌生物转化研究进展

陈琪琪¹, 吴晗琪², 高秀君¹, 蔡小雨¹, 闫培生^{1*}

(1. 哈尔滨工业大学(威海)海洋科学与技术学院, 山东 威海 264209; 2. 威海威高生物科技有限公司, 山东 威海 264209)

摘要: 西洋参作为一种名贵的中药材, 有着多种多样的化学成分以及非常广泛的生物活性, 深受世界各国人民的青睐, 人参皂苷是其主要的活性成分。通过对不同真菌(食药两用真菌、丝状真菌、西洋参内生真菌)对西洋参及人参皂苷的生物转化, 转化产物的种类, 成分变化及其功效等内容进行综述, 为西洋参高效开发利用提供一定的参考价值。

关键词: 真菌; 西洋参; 人参皂苷; 生物转化; 活性成分

Advances in Fungal Biotransformation of Ginseng Saponins from American Ginseng

CHEN Qi-qi¹, WU Han-qi², GAO Xiu-jun¹, CAI Xiao-yu¹, YAN Pei-sheng^{1,*}

(1. School of Marine Science and Technology, Harbin Institute of Technology (Weihai), Weihai 264209, Shandong, China; 2. Weihai Weigao Biotechnology Co., Ltd., Weihai 264209, Shandong, China)

Abstract: As a valuable Chinese herbal medicine, American ginseng has a wide variety of chemical components and a wide range of biological activities. It is favored by people all over the world. Ginsenoside is the main active ingredient in American ginseng. The biotransformation of American ginseng and ginseng saponins by different fungi (food medicinal fungi, filamentous fungi, American ginseng endophytic fungi), the types of transformation products, the composition changes and their effects were reviewed, it provided a certain reference value for the efficient development and utilization of American ginseng.

Key words: fungi; American ginseng; ginsenosides; biotransformation; active ingredients

引文格式:

陈琪琪, 吴晗琪, 高秀君, 等. 西洋参中人参皂苷的真菌生物转化研究进展[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(5): 220-224
CHEN Qiqi, WU Hanqi, GAO Xiu-jun, et al. Advances in Fungal Biotransformation of Ginseng Saponins from American Ginseng[J]. Food Research and Development, 2019, 40(5): 220-224

西洋参(*Panax quinquefolium* L.), 别名花旗参、美国人参等, 系五加科人参属植物, 原产于北美的加拿大和美国, 因为其化学成分丰富, 生物活性广泛, 因此拥有极高的药用价值, 所以西洋参受到世界各国人民的青睐^[1]。

西洋参主要活性成分是人参皂苷类, 绝大多数人参皂苷是有 4 个反式环刚性类固醇骨架的类固醇, 人参皂苷种类繁多, 目前从西洋参不同部位其产品分离得到的人参皂苷已近 80 种, 而从西洋参茎叶中分离

得到的人参皂苷也有 40 种左右^[2]。西洋参中的人参皂苷按结构不同可分为 4 个类型: 达玛烷型(dammarane-type)、奥克梯隆型(ocotillol-type)、齐墩果烷型(oleanane-type)和其他类型。达玛烷型人参皂苷水解又可以生成不同的皂苷元, 据此又将其分为两类: 原人参二醇型皂苷(protopanaxadiol, PPD)(包括人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd、Rh₂、Rg₃、CK 等)和原人参三醇型皂苷(protopanaxatriol, PPT)(包括人参皂苷 Rg₁、Rg₂、Re、F1、Rh₁ 等^[3])。齐墩果烷型人参皂苷主要包括人参皂苷 Ro、Rh₃ 等。西洋参与人参中的单体皂苷种类和含量不尽相同, 主要区别在于西洋参中人参皂苷 Re/Rg₁ 含量比值较大, 而人参中的 Re/Rg₁ 含量比值较小; 人参皂苷 Rf 是人参中特有的, 西洋参中不存在; 奥

作者简介: 陈琪琪(1994—), 女(汉), 硕士研究生, 研究方向: 微生物发酵工程与生物制药。

* 通信作者: 闫培生, 教授, 博士生导师, 研究方向: 微生物发酵工程与生物制药、海洋微生物资源开发利用等。

克梯隆型皂苷是西洋参中特有的,而人参中不存在该种皂苷,如拟人参皂苷 F11、拟人参皂苷 RT₅、拟人参皂苷 RT₄。

稀有人参皂苷更高的药用价值更好,例如稀有人参皂苷能够保护细胞防止其凋亡、还可以诱导白血病细胞的裂解、抑制肿瘤细胞以及免疫调节等方面具有很高的作用^[4]。稀有人参皂苷在西洋参中含量非常少,研究发现,通过对普通人参皂苷的糖基进行改造可以得到稀有人参^[5]。目前,可以对人参皂苷糖基进行改造的方法主要有化学法、酶法和微生物转化法。微生物转化法包括利用细菌和真菌进行发酵转化,具有条件温和、专一性强、得率高、无污染等特点,被广泛应用^[6]。

为此,通过利用不同的真菌(食药真菌、丝状真菌、西洋参内生菌)对西洋参不同部位及其人参皂苷发酵进行生物转化,转化产物种类,成分变化及其功效等内容进行综述,希望为西洋参高效开发利用提供一定的参考价值。

1 西洋参不同药用部位人参皂苷的研究

西洋参的根、茎、叶等不同药用部位的总皂苷含量和单体皂苷种类都存在一定的差异。众多研究者从不同角度探究西洋参不同药用部位的总皂苷以及单体皂苷的种类和含量。

例如,王健等^[7]测定西洋参茎、叶、主根中皂苷的含量,结果表明西洋参茎叶和主根中所含皂苷种类相似,但三者总皂苷含量差异较大,主根中总皂苷含量约为茎的2倍~3倍,而主根中总皂苷含量仅占叶的1/4~1/3。

李义侠等^[8]对不同地区(产自陇县和留坝)、不同参龄(1年~4年)的西洋参茎、叶样品总皂苷的含量,并与根中含量作对比。结果表明叶中总皂苷含量约为主根含量4倍。地区差异不是特别明显,如同为3年参龄的产自陇县的茎中总皂苷的含量为3.14%,叶中总皂苷含量为13.83%;产自留坝的茎中总皂苷的含量为2.26%,叶中总皂苷含量为13.34%,其他年限的参龄结果也相差不大。同一地区如产自陇县的1年参龄的叶中总皂苷含量为14.73%~15.20%,2年参龄叶中总皂苷含量为13.77%~14.73%,3年~4年参龄的叶中总皂苷含量为13.16%~13.34%,由此可看出随着参龄的增长,总皂苷的含量在逐年下降。

孙平等^[9]测定了西洋参茎叶总皂苷种类以及分组皂苷的含量,结果表明,西洋参茎叶中含有 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Re、Rf、Rg₁、Rg₂、Rh₁、Rh₂、F11、RT₅、F1、F2、F3等16种以上的单体皂苷,其中西洋参拟人参皂苷 F11 的含量最高,分组皂苷中原人参二醇型皂苷含量高于原人参三醇型皂苷。

Qu 等^[10]定量测定了西洋参中 Rg₁、Re、F11、Rf、Rg₂、Rh₁、Rb₁、Rc、Rb₂、Rb₃、Rd、Rh₂等12种单体皂苷并比较它们在不同部位的含量差异,结果测得总不同部位含量依次为:叶>发根>根>根状茎>茎,表明可以把叶作为获取西洋参人参皂苷的最佳药用部位。

上述研究结果基本一致,在西洋参的根、茎、叶等不同的药用部位均含有人参皂苷,一般茎叶的皂苷含量要高于根中,尤其叶中的含量最高,是获得人参皂苷的最佳来源,而且西洋参的叶资源庞大,有效利用可以减少资源的浪费,对西洋参的高效利用具有重大意义。

2 不同真菌发酵转化人参皂苷

2.1 食药真菌发酵转化人参皂苷

虫草菌是一种名贵食药真菌,具有抗肿瘤、降血糖、免疫调节以及延缓衰老等多种生物活性,众多研究表明虫草菌可以将一些普通人参皂苷转化为稀有人参皂苷。

例如,马子君等^[11]用冬虫夏草蝙蝠蛾拟青霉对人参进行固体发酵转化,结果测得 Rd 含量由原来的 0.20 mg/g 增至 0.59 mg/g, Rb₁ 由原人参的 2.00 mg/g 降至 0.10 mg/g,从而说明冬虫夏草蝙蝠蛾拟青霉可以将人参皂苷 Rb₁ 转化成稀有人参皂苷 Rd。许文迪等^[12]研究发现冬虫夏草菌能够将人参皂苷 Rb₁ 转化为稀有皂苷 F2,其转化率能达到 70.16%。

Song 等^[13]研究了多种蘑菇对红参总提取物的发酵转化,发现真菌桑黄菌丝体能够很好的转化红参总皂苷,在发酵罐中发酵 5 d 时测定 Rg₃、Rg₅ 和 Rk₁ 有最大的转化量,由总皂苷转化而成,具体何种皂苷有待研究。

陈爽等^[14]利用大型担子菌与西洋参进行双向固体发酵,结果发现人参皂苷 Rb₁ 发酵前后的含量分别为 5.75 mg/g 和 2.30 mg/g,含量明显减少;而发酵后检测到之前并不含有的稀有皂苷 Rg₃,由此说明大型担子菌可以把西洋参中普通皂苷转化为稀有皂苷。

综上所述,多种食药真菌可以对西洋参进行发酵,能把一些普通人参皂苷转化为稀有人参皂苷,从而可以提高西洋参中稀有人参皂苷的含量,大大提高其利用价值。

2.2 丝状真菌发酵转化人参皂苷

丝状真菌作为一种应用广泛的试验用真菌,经研究发现很多可以产生能够一系列酶或者其他方式,对普通人参皂苷的结构进行改造,将其转化为稀有人参皂苷。

例如,Zhou 等^[15]发现丝状真菌拟青霉菌(*Paecilomyces bainier* 229)能产生将人参皂苷 Rb₁ 转化成稀有

人参皂苷 CK 的一系列人参皂苷的 β -1,4 糖苷键葡萄糖水解酶,转化率效果好,转化率非常高。

吴秀丽等^[10]首次报道人参皂苷 Re 在黑曲霉产生的某种酶的作用下,使 C-20 位上去掉一个葡萄糖,转化成人参皂苷 Rg₂。

库守权等^[17]发现红曲霉能在以人参为发酵基质的培养基上良好的生长,且红曲霉具有一定的转化人参皂苷的能力,人参皂苷 Rg₁、Re、Rb₁ 在发酵中发生转化,含量降低,人参经过发酵得到稀有人参皂苷 Rg₃,其转化机制尚待研究。

闫炳雄等^[18]利用黑曲霉对三七药材进行固体发酵,并分析鉴定了发酵产物的总皂苷种类及含量变化。结果发现三七皂苷 R1 和人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 大幅度减少,并且在三七发酵产物中检出了稀有人参皂苷 F1、Rh₄、Rg₃、CK、三七皂苷 Rh₁₆ 和 RT₅,说明黑曲霉能将普通人参皂苷转化为稀有人参皂苷。

多种丝状真菌可以转化人参皂苷,由此可以推断丝状真菌能对西洋参进行发酵转化,将其中一部分普通人参皂苷转化为稀有人参皂苷,提高生物活性和应用价值。

2.3 内生真菌发酵转化人参皂苷

内生菌是与生活在植物组织内细胞间隙与植物共生一段或全部时间的微生物,并且它的存在不会使寄主有明显的病变,主要是细菌、真菌及放线菌。内生菌与药用植物存在密切关系,能促进中药材中有效成分的合成与积累。内生菌的分泌物有很高的医用价值,能促进免疫调节,提高抗疲劳能力等。并且内生菌的宿主植物及其后代都与内生菌分泌物同样的功效^[19]。近年来,关于人参属植物内生菌的报道很多,众多研究发现可以从中筛选出能转化人参皂苷的内生菌。

例如,赵方允等^[20]从三七根茎、花、种子等部位分离并筛选出两株能够转化人参皂苷的真菌(根霉属 *Rhizopus* 和毛霉属 *Mucor*),转化后总皂苷含量有所增加。

李学等^[21]从三七中分离并筛选出三株真菌(*Fusarium oxysporum*, *Nodulisporium* sp., *Fusarium* sp.), 能将普通人参皂苷 Rg₁、Rh₁、Rb₁、Re 等转化为稀有人参皂苷 CK、人参皂苷 F2、人参皂苷 Rg₁ 等和一种新化合物。

陈冷等^[22]筛选出一株能够能与人参毛状根共生的真菌(*Schizophyllum commune* 3R-2),其菌丝可以促进人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rg₃ 含的转化。

内生真菌作为一种能够转化人参皂苷的新的菌株来源,它不仅自身具有很高的药用价值,将其与西洋参共同发酵,通过对人参皂苷不断地转化,形成具有双重功效的发酵物,从而进一步提高了西洋参的利用价值。

3 人参皂苷的生物活性

3.1 抗肿瘤作用

多种人参皂苷能预防治疗多种癌症,目前,人参皂苷 Rg₃ 已作为抗癌药物上市销售, Rh₂ 及 PPD 已进入临床研究阶段。现代药理研究表明,人参皂苷的抗肿瘤作用机制如下:1)直接作用于癌细胞,通过诱导其凋亡抑制肿瘤的生长或使其分化逆转;2)能作用于肿瘤侵袭的多个环节防止抑制肿瘤的转移;3)降低肿瘤的抗药性,提高化疗药物功效;4)可以影响代谢和免疫调节,提高机体抵抗能力,从而抑制肿瘤的生长。例如,李秋影等^[23]发现人参皂苷 Rh₂ 可阻滞结肠癌 Caco-2、HT-29 细胞处于 DNA 复制期,从而抑制细胞增殖,达到抗癌作用;刘媛媛^[24]发现 Rh₁ 和 Rd 能使 Bcl-2 表达下降 Bax 表达上升,激活 caspase-3 途径以致抑制 HeLa 的细胞活性,并诱导其凋亡。

随着研究的深入,很多研究者发现稀有人参皂苷比常见人参皂苷具有更强的抗肿瘤活性,C-20 和 C-24 环氧的奥克梯隆型代谢产物可能是其体内发挥作用的真正有效成分^[25],因此,作为特有奥克梯隆型皂苷的西洋参将会成为研制治癌药物的宝贵资源。Jin 等^[26]研究发现服用高温炮制西洋参提取物,可显著提高其临床抗结肠癌功效。

3.2 人参皂苷对心血管系统的改善作用

人参皂苷可抑制心肌膜三磷酸腺苷酶(adenosine triphosphate, ATP)酶的活性,增强心肌收缩力,具有抗心肌缺血的作用;可以促进纤维蛋白溶解作用,使血中总胆固醇和游离胆固醇下降。

人参皂苷对心血管系统的有益作用成为了研究的热点,张庆勇等^[27]建立大鼠急性心肌缺血模型,发现添加人参皂苷 Rg₁ 各剂量组心肌梗死面积明显减小、并呈一定剂量依赖关系,说明 Rg₁ 可以抗心肌缺血。库守权等^[17]通过对红曲霉-人参的发酵产物进行研究发现其具有很好的降血脂功效。

3.3 人参皂苷的降血糖作用

人参皂苷有一定程度的降血糖作用,且达玛烷型皂苷是发挥调节血糖作用的主要活性成分。张西珍等^[28]发现人参皂苷可以影响腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK)及其信号通路、过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs 途径、脂肪细胞葡萄糖转运体(adipocyte glucose transporter, GLUTs)、改善胰岛素抵抗以及其他等不同途径调节血糖,从而为利用人参皂苷降血糖提供一定的参考依据。

有研究者提取西洋参茎叶中的含有人参皂苷的提取物,发现它们小鼠有调节血糖的作用,将西洋参

提取物与二甲双胍结合可降低血糖,在临床治疗方面效果不错^[29]。

3.4 影响中枢神经系统的作用

人参皂苷有安神、抗惊厥、神经保护、益智以及预防与治疗老年痴呆症等作用。例如,张云霞等^[30]证实人参皂苷 Rd 具有神经保护作用。卢聪等^[31]发现原人参三醇型苷元 PPT 和原人参二醇型苷元 PPD 对记忆的获取、加强和再现过程都有明显促进作用,并且对学习记忆障碍也具有很好改善作用,其作用机制尚不明确,但是两种机制存在一定的差异。

近年来也有研究报道西洋参皂苷对记忆的改善作用和神经保护作用。Shin 等^[32]发现西洋参皂苷能提高脑内胆碱乙酰基转位酶(choline acetyltransferase, ChAT)基因表达进而升高乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)含量,从而提高毒性细胞所致认知障碍模型小鼠在避暗和水迷宫中的表现,说明皂苷对细胞毒性具有保护作用。

3.5 抗衰老作用

人参皂苷具有抗氧化作用,能清除体内自由基并抑制自由基产生,还可以减少过氧化物的产生,提高机体的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等活性,从而可以在抗衰老方面具有显著效果。人参皂苷 Rd 能影响还原型与氧化型谷胱甘肽的比值,从而抑制机体脂质过氧化,降低氧化作用。例如,王红丽等^[33]在进行人参皂苷抗皮肤衰老作用实验时发现,口服人参皂苷,生成皂苷元,使 D-半乳糖所致的衰老模型小鼠皮肤中 SOD 活力增强,从而起到抗衰老的作用。

人参皂苷还能影响细胞周期的调控因子、衰老基因表达等,以延缓衰老速度,作用机制尚不明确。周玥等^[34]发现 Rg₁ 能延缓并治疗造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)衰老,推测其主要是通过调节 p16^{INK4a} 调控因子的表达发挥抗衰老作用。

机体衰老的表现出一个早期症状就是学习记忆能力大大减退,是因为神经递质和受体的变化使得脑细胞凋亡速度加快。而人参皂苷可以增强神经递质和受体的之间的连接作用,从而可以改善记忆力衰退,起到益智及延缓衰老的作用。赵莹等^[35]研究发现人参皂苷可增强突触之间的传递,从而能对抗衰老引起的记忆障碍。

3.6 免疫调节作用

人参皂苷能提高非特异性免疫和特异性免疫功能,通过影响免疫器官、干扰素及白细胞介素等来调节机体免疫系统,治疗或辅助治疗免疫功能紊乱的疾病。

任杰红等^[36]发现人参皂苷 Rg₁ 能增加正常小鼠免疫器官脾脏和胸腺脏器指数,能促进巨噬细胞的吞噬

作用,增加正常大鼠血清中白细胞介素-2(IL-2)及 CD³⁺、CD⁴⁺ 含量,还能明显提高细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)水平而提高免疫功能。人参皂苷 Rd 是免疫佐剂,通过影响 Th₁ 和 Th₂ 提高小鼠脾细胞中 IL-2、IL-4 和干扰素等。

机体免疫功能调节能增强抗疾病能力并且延缓衰老。吕梦捷等^[37]研究发现 Rb₁ 能明显抑制 H₂O₂ 诱导的脾淋巴细胞死亡,并且与剂量成依赖性,是潜在的免疫抑制剂。

3.7 抗疲劳作用

运动中肌糖原减少会导致疲劳,提高肌糖原浓度可抵抗长期运动产生的疲劳;机体产生大量乳酸并堆积同样可以导致疲劳。人参皂苷能清除氧自由基、调节能量物质、调节乳酸代谢以及调节慢性疲劳机体内单胺类物质,促进肌球蛋白三磷酸腺苷酶的生成,从而提高机体抗疲劳能力或者缓解疲劳。例如,唐晖等^[38]发现人参皂苷能促进乳酸的清除,提高疲劳恢复速度。

血尿素是机体处于负荷时的反应指标,集体疲劳时会导致蛋白质开始分解,血尿素氮含量增加。李平靖等^[39]发现西洋参中特有的奥克梯隆型人参皂苷能降低机体血乳酸和尿素氮的含量,升高乳酸脱氢酶活力和肌糖原含量,从而可以很大程度缓解疲劳。高伟博等^[40]发现人参、红参及其提取物都有抗疲劳功效。

4 结论与展望

在西洋参不同药用部位中,总皂苷种类基本相同,但叶中含量为各药用部位之最高,故西洋参叶可以作为人参皂苷的可靠来源,利用西洋参庞大叶资源,可高效开发利用西洋参这一名贵中药材。

西洋参等人参属植物中稀有人参皂苷含量很少,稀有人参皂苷的生物活性更强、更易被人体吸收利用,而且有些稀有皂苷可能就是常见的普通人参皂苷在体内的活性形式,因此,稀有人参皂苷已成为广大科技工作者研究的热点和商家追逐的目标。目前,用于人参皂苷糖基改造以获取稀有人参皂苷的方法有化学法、酶法和微生物发酵法。真菌发酵法具有条件温和、专属性、得率高、无污染等特点,尤其是食药真菌,经过了人类数千年的食用和药用验证,不仅无毒无害,而且自身也可以产生一些生物活性成分,用于人参皂苷的发酵生物转化制备稀有人参皂苷,应成为未来重点研究的方向。

植物内生菌是调控植物次生代谢产物的重要诱导子,而且,有些植物的活性代谢产物可由其内生菌产生,如紫杉醇,Stierle 等^[41]首次从短叶红豆杉中分离

到一株能产紫杉醇的内生真菌紫杉霉 (*Taxomyces andreanae*), 从此越来越多研究者开始探究植物内生菌。因此, 筛选高效转化人参皂苷, 尤其是自身能合成人参皂苷的人参内生菌, 将是一个十分诱人的研究方向, 对摆脱土地资源的束缚和日益增加的农药残留, 实现人参皂苷的绿色、可控、工厂化生产将具有重要的意义。

参考文献:

- [1] 邱楠楠. 西洋参茎叶皂苷化学成分及生物利用度的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010
- [2] 汪亚菁, 苏宁, 金建明. 西洋参茎叶化学成分研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(9): 1224-1229
- [3] 蔡小雨, 闫培生, 高秀君, 等. 人参皂苷生物转化的研究进展[J]. 中国农业科技导报, 2018, 20(4): 52-60
- [4] 杨娜, 周柏松, 王亚茹, 等. 人参皂苷 R_g 生物活性研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1463-1465
- [5] CHEN F, SUN Y, ZHENG S L, et al. Antitumor and immunomodulatory effects of ginsenoside Rh_2 and its octyl ester derivative in H22 tumor-bearing mice[J]. J Funct Foods, 2017, 32: 382-390
- [6] TERUAKI A, MATAO K, KYOICHI K. Appearance of compound K, a major metabolite of ginseng Rb_1 , by intestinal bacteria, in rat plasma after oral administration measurement of compound K by enzyme immunoassay[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(3): 245-249
- [7] 王健, 赵岚峰, 东贵华, 等. 西洋参茎叶中西洋参皂苷的分析[J]. 中成药, 1995, 17(1): 36-38
- [8] 李义侠, 刘淑芬, 潘苏萍, 等. 西洋参茎叶总皂苷的薄层层离—比色法测定[J]. 西北药学杂志, 1990, 5(1): 23-23
- [9] 孙平, 陈燕平, 徐景达, 等. 西洋参茎叶皂苷的品质评价—总皂苷、单体皂苷、分组皂苷的定性定量分析[J]. 人参研究, 1992(2): 24-27
- [10] Qu C L, Bai Y P, Jin X Q, et al. Study on ginsenosides in different parts and ages of *Panax quinquefolius* L[J]. Food Chem, 2009(1): 340-346
- [11] 马子君, 牛耀祥, 高陆, 等. 人参对冬虫夏草蝙蝠蛾拟青霉固体发酵的影响[J]. 人参研究, 2015, 27(2): 11-14
- [12] 许文迪, 闫炳雄, 邱智东, 等. 冬虫夏草菌生物转化人参皂苷 Rb_1 的研究[J]. 科学技术与工程, 2015, 15(31): 12-17
- [13] SONG H B, HYUN S, MI R K, et al. Changes of Ginsenoside Content by Mushroom Mycelial Fermentation in Red Ginseng Extract[J]. J Nanopart Res, 2011(2): 235-242
- [14] 陈爽, 张楠, 翁丽丽, 等. 西洋参发酵前后人参皂苷 Rb_1 、 R_g 含量比较研究[J]. 人参研究, 2017, 29(2): 28-31
- [15] ZHOU W, YAN Q, LI J Y, et al. Biotransformation of Panaxo to ginseng saponins into ginsenoside compound K production by *Pae-cilomyces bainier* sp.229[J]. J Appl Microbiol, 2008(104): 699-706
- [16] 吴秀丽, 刘成, 陈靖. 黑曲霉 *Aspergillus niger* 对人参皂苷 Re 的微生物转化[J]. 中国当代医药, 2011, 18(33): 7-9
- [17] 库守权. 红曲霉—人参双向固体发酵及其产物药理活性研究[D]. 延边: 延边大学, 2014
- [18] 闫炳雄, 许文迪, 贺帅, 等. 黑曲霉固体发酵三七药材的皂苷变化研究[J]. 中国酿造, 2015, 34(9): 41-44
- [19] 刘学周, 赵智灵, 李绍宾, 等. 西洋参内生菌群落结构与多样性[J]. 微生物学报, 2015, 55(3): 330-340
- [20] 赵方允, 虞泓, 陈自宏, 等. 三七中分离微生物对其转化的初步研究[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(8): 47-50
- [21] 李学. 内生细菌转化人参皂苷的研究[D]. 长春: 吉林农业大学硕士学位论文, 2013
- [22] 陈冷. 人参内生真菌对人参毛状根生长及次生代谢的影响[D]. 上海: 第二军医大学, 2016
- [23] 李秋影, 颜璐璐, 马晓慧, 等. 20(S)-人参皂苷 Rh_2 对人结肠癌细胞增殖和周期的影响[J]. 中成药, 2011, 33(11): 1874-1878
- [24] 刘媛媛, 刘墨祥. 人参皂苷生物转化及其产物的活性研究进展[J]. 山东化工, 2015, 44(9): 62-63
- [25] 杨洁. 奥克梯隆型人参皂苷的半合成及生物活性研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2016
- [26] JIN H R, ZHAO J, ZHANG Z, et al. The antitumor natural compound falcariindiol promotes cancer cell death by inducing endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Death Dis, 2012, 3: 1-9
- [27] 张庆勇, 陈燕萍, 刘芬, 等. 人参皂苷 R_g 对大鼠急性缺血性心肌管再生的促进作用[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(1): 42-45
- [28] 张西珍, 苏光悦, 夏晓艳, 等. 天然达玛烷型皂苷降血糖作用的研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(15): 2758-2763
- [29] 周波, 黄春, 李青, 等. 西洋参联合二甲双胍对糖尿病患者HbA1C、FPG、CRP的影响[J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 88-90
- [30] 张云霞, 赵钢, 史明, 等. 人参皂苷 R_d 抑制大鼠局灶性脑缺血后趋化因子 CXCL₁ 和 γ -干扰素的蛋白表达[J]. 现代生物医学进展, 2016, 11(6): 1059-1062
- [31] 卢聪. 四种达玛烷型三萜皂苷益智作用特点及机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2017
- [32] SHIN K, GUO H Y, CHA Y, et al. Cereboost, an American ginseng extract, improves cognitive function via up regulation of choline acetyltransferase expression and neuroprotection[J]. Regul Toxicol Pharm, 2016, 78: 53-58
- [33] 王红丽, 吴铁, 吴志华, 等. 人参皂甙抗皮肤衰老作用实验研究[J]. 广东药学院学报, 2003, 19(1): 25-27
- [34] 周玥, 杨斌, 姚欣, 等. 人参皂苷 R_g 延缓造血干细胞衰老与 p16^{INK4a} 表达关系的研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(12): 1372-1373
- [35] 赵莹, 刘金平, 卢丹, 等. 人参皂苷 Re 促进自然衰老大鼠学习记忆作用及其机理的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(1): 20-22
- [36] 任杰红, 陈林芳, 张路哈, 等. 人参皂苷 R_g 的免疫促进作用[J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2): 92-93
- [37] 吕梦捷, 曾耀英, 宋兵. 人参皂苷 Rb_1 对小鼠 T 淋巴细胞体外活化、增殖及凋亡的影响[J]. 中草药, 2011, 42(4): 743-748
- [38] 唐晖, 汪保和, 贺洪. 人参皂甙 R_g 促进小鼠力竭游泳后体能恢复的作用[J]. 中国运动医学杂志, 2002, 21(4): 375-377
- [39] 李平靖, 张婷, 王晓莹, 等. 伪人参皂苷 GQ 对力竭运动小鼠抗疲劳作用研究[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(7): 869-871
- [40] 高伟博, 米钧, 秦秋杰, 等. 人参及其炮制品抗疲劳作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(19): 210-213
- [41] ANDREA S, GARY S, DONALD S. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific Yew[J]. Science, 1993, 260: 214-216