

发酵技术

在中医药中的应用

刘亚明◎主编

FA JIAO JI SHU

ZAI ZHONG YI YAO
ZHONG DE YING YONG

中国中医药出版社

发酵技术

在中医药中的应用

张发荣 主编

FA JIAO ZHI SHU

THE ART OF FERMENTATION

APPLIED TO TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

张发荣
主编

中国中医药出版社

发 酵 技 术

在中医药中的应用

刘亚明 主编

中国中医药出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

发酵技术在中医药中的应用/刘亚明主编. —北京: 中国中医药出版社, 2010. 3
ISBN 978 - 7 - 80231 - 882 - 3

I. ①发… II. ①刘… III. ①发酵 - 应用 - 中国医药学 IV. ①TQ461

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 015344 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 010 64405750
北京市泽明印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 787 × 1092 1/16 印张 15.25 字数 348 千字
2010 年 3 月第 1 版 2010 年 3 月第 1 次印刷
书号 ISBN 978 - 7 - 80231 - 882 - 3

*

定价 26.00 元
网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换
· 版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720
读者服务部电话 010 64065415 010 84042153
书店网址 csln.net/qksd/

《发酵技术在中医药中的应用》

编 委 会

主 编 刘亚明

副主编 米丽华

编 委 (以姓氏笔画为序)

王海燕 刘亚明 刘必旺

米丽华 杜道辉 李 津

宋 强 季新燕 陕 艳

赵俊云 曾 群

编写说明

在中医药的历史发展中，应用发酵技术早已有之，如神曲、红曲等。但如何利用现代生物技术来继承发扬发酵技术，提高中医药发展水平，是我辈义不容辞的责任。

全书共由十二章组成，内容主要涉及发酵技术与中医药及中医药现代化的历史渊源和紧密联系，中药发酵所需的工艺条件、菌种、生产设备，中药发酵后中药活性成分的分离、提取和精制及生物转化，中药配伍发酵即中医的复方发酵，并且讲述了目前前沿的药用真菌发酵和光合细菌发酵。其作用靶点可概括为：保护中药活性成分免遭破坏，使药物的有效成分、活性物质最大限度地得以提取和利用；提高中药药性，降低药物的毒副作用；所优选的人体有益菌种本身能补充或增强原有药物的功能，产生新的活性物质，为中药活性成分结构修饰提供新途径；节省药材资源，保护环境等。发酵技术在中医药中的发展需要中药学、微生物学、分析化学、药理学等多学科的参与，随着众多学科的交叉与融合，中药发酵技术在中医药领域也将发挥更加重要的作用。

编者从2005年开始收集资料，着手编写，几经修改与补充，迄今五载，终于脱稿。由于编写经验及水平有限，诚恳冀广大读者提出宝贵建议，以便我们修正提高，精益求精，不断完善。

编者

2010年春于太原

目 录

第一章 绪论	1
第一节 发酵技术历史及现状.....	3
第二节 中药发酵历史及现状.....	9
第三节 中药发酵的特点	17
第四节 中药发酵的原理	19
第五节 中药发酵的应用价值	20
第六节 中药发酵的发展方向	22
第二章 现代生物技术与传统中医药	24
第一节 细胞工程与中医药研究	24
第二节 基因工程与中医药研究	26
第三节 微生物在中医药研究中的应用	30
第四节 其他生物技术在中医药研究中的应用	33
第三章 中药发酵工艺条件	37
第一节 培养基的选择和确定	37
第二节 培养工艺方法	44
第三节 菌种扩大培养	49
第四节 发酵的操作方法	56
第四章 中药发酵菌种	60
第一节 菌种的分离	60
第二节 工业菌种的育种	66
第三节 诱变育种	68
第四节 营养缺陷型的选育	76
第五节 杂交育种	79
第六节 微生物菌种保藏技术	84
第五章 中药发酵的生产设备	89
第一节 固体发酵设备	90
第二节 液体深层发酵设备	92

第三节 厌氧发酵设备	106
第六章 中药活性成分的分离、提取和精制	116
第一节 发酵液与菌体分离的方法	116
第二节 发酵产物提取的方法	120
第三节 发酵产物精制的方法	124
第四节 产品的最后加工	128
第七章 发酵技术与中药炮制及配伍	131
第一节 中药炮制概况	131
第二节 中药发酵炮制技术的应用	139
第三节 中药配伍概况	147
第四节 中药配伍发酵的应用	152
第八章 发酵技术与药用真菌	155
第一节 药用真菌及其功效	155
第二节 药用真菌的发酵工艺	162
第三节 药用真菌与中药发酵	170
第九章 光合细菌发酵技术在中药研究中的应用	175
第一节 光合细菌的营养成分及生理活性	176
第二节 光合细菌发酵与中药开发	178
第三节 光合细菌发酵在中药保健品方面的应用	180
第十章 发酵技术与中药生物转化	182
第一节 生物转化技术在中药研究与开发中的应用	182
第二节 发酵技术和中药次生代谢物	188
第三节 中药生物转化的应用前景	193
第十一章 发酵技术与中医药现代化	196
第一节 药用植物发酵培养技术日臻成熟	196
第二节 药用真菌发酵技术与中药新药开发	199
第三节 中药废渣发酵技术与发展循环经济	204
第四节 发酵技术与中医药技术创新	207
第五节 发酵技术与中药资源可持续发展	208
第十二章 思考与展望	211
参考文献	232

第一章 绪 论

中医药是中华民族的瑰宝，数千年来为中华民族的繁荣昌盛作出了不可磨灭的贡献，并越来越受到世界人民的关注和重视。但由于传统中医药理论与现代科学理论脱节以及中药研究手段的相对落后，使中药资源的开发受到极大的影响。中药的开发目前主要局限于从现有中药中寻找有效成分。以现有中药资源为基础提升中药的开发潜力，目前尚未引起人们的广泛重视。将传统中药的优势与现代生物技术相结合，实现中药的现代化是促进中药发展的重要手段。

对中医药的现代化研究有许多思路和方法，生物转化法是其中的一种重要方法。用生物转化的方法处理中药中的化学成分，修饰它们的结构或活性位点，获得新的活性化合物用于新药开发，更好地发挥中药的药效作用，对充分发挥我国中药的资源优势，开发具有自主知识产权的新药具有十分重要的意义。利用微生物强大的分解转化物质的能力，依靠微生物发酵来生产发酵中药已成为中医药研究的一个热点。发酵中药不仅开辟了中药研究开发的新空间，而且为中药材资源的保护与利用提供了新思路，具有广阔的发展前景。

世界上的发酵工程是从作为家庭工业的食品酿造业开始的，具有悠久的历史。西方的啤酒、葡萄酒、面包、奶酪，东方的酱、酱油、米酒，中东地区的乳酸发酵产物等都是人类巧妙地利用当时未被认知的微生物对多种果实和食物进行天然发酵后获得的产品。3000多年前，中国史书上记载的用长霉的豆腐治疗皮肤病的医案，表明我们的祖先已经发现微生物体或其代谢产物的医疗价值。

发酵 (fermentation) 是由拉丁语“翻涌”(fervere 亦可译为发泡) 派生来的，是指果实或食物发酵时产生的碳酸气泡鼓起翻动的现象。微生物学的鼻祖巴斯德 (Pasteur) 研究酒精发酵的生理学意义时指出，发酵是酵母在无氧状态下的呼吸过程，是“生物体获得能量的一种形式”。近代对多种微生物的厌氧、需氧发酵的生理研究表明，厌氧发酵是微生物体内提供能量的氧化还原反应，不需要氧的参与，同时形成多种代谢产物的生物化学过程；需氧发酵则是微生物体内进行的氧化还原反应，需要氧的参与，同时产生若干种与微生物的生长繁殖相关和不相关的代谢产物的过程。

地球上有了生命活动，就有了发酵现象。发酵产物与人类生活密切相关，但对发酵现象本质的认识却是近300年的事。1675年荷兰人列文虎克 (Leeuwenhoek) 发明了显微镜，首次用肉眼通过显微镜直接观察到细菌和酵母等微生物 (当时称为微动物)。巴斯德的多项研究结果证实，酒精发酵是酵母菌的生命活动过程产生的，认识到发酵现象是微生物在基质中

进行的化学反应过程。他连续对当时的乳酸发酵、葡萄酒酿造、食醋制造等多种发酵现象进行了仔细的研究,明确提出这些不同类型的发酵是由形态上可以区别的各种微生物所引起的,即各种微生物在各自的发酵过程中表现出不同的化学反应过程。至此,人们对天然发酵的生理学意义才有了认知。此时期的发酵是混合菌种的自然发酵。其后不久,布雷菲尔(Brefeld)建立了真菌的分离与纯培养技术,柯赫(Koch R)等创立了细菌的分离与纯培养技术,汉逊(Hansen)等创建了酵母菌的分离与纯培养技术。从此,人类可以控制某种微生物的生命活动,并可进行单一微生物的发酵。

1897年巴克纳(Buchner)阐明了微生物发酵中的化学反应本质。他用磨碎的酵母细胞制成酵母汁,加入大量的砂糖之后,发现有 CO_2 和乙醇的形成。这些研究成果为后来的发酵工艺研究和发酵机制的探讨奠定了坚实基础。

现代发酵是利用微生物在有氧或无氧条件下的生命活动来制造产品的过程。发酵技术是指以微生物为主要操作对象的生物工程技术,发酵技术又可分为微生物工程或发酵工程。随着科学技术的发展,发酵技术也在随之不断变化。例如,基因工程菌的应用,就是通过生物工程技术所创造出的新型微生物进行发酵。

发酵中药是将中药材与辅料拌和,置于一定温度和湿度下,通过微生物的发酵达到提高中药药效、改变药性、降低毒副作用等目的。神曲、淡豆豉、半夏曲、红曲等均是微生物固体发酵而成的发酵中药。由于真菌具有分解纤维素、淀粉、蛋白质、脂类等营养物质的作用,因而对天然培养基有较强的分解利用能力。另外,真菌还具有种类多、次生代谢产物多、培养条件比较简单等特点,因而成为发酵中药的主要功能菌。今后,含有中药成分的培养基对原发酵中药的影响和多菌种混合发酵的研究有望成为未来的研究热点。

利用微生物发酵来生产发酵中药具有较高的技术水平,该新技术可实现生产工艺可控,能确保所得产物的产品质量,且制剂方便,便于与国际标准接轨,有利于提高我国中药现代化的水平。发酵中药由于自身在中药研究开发方面具有的独特优势,可在扩大中药治疗范围、剂型改进、创制新药等方面提供新的技术手段,有望给中药研究开发注入新的活力并带来革命性的变革,具有广阔的发展前景。

随着人类文明的进步,人的居住和生存环境都发生了很大变化,疾病谱也随之发生了变化,诸如神经和微循环系统疾病、恶性肿瘤、艾滋病、老年性痴呆等各种现代疾病对人类健康的威胁越来越严重。人们已经认识到西药不良反应较强,对有些疾病西药也无能为力,这迫使人们从包括中药在内的其他天然产物中寻找有效药源。科学家寻找新的动植物药源的动力和良好愿望,以及人类回归自然潮流的兴起,为我国中医药现代化、国际化提供了良好的外围环境。但是,目前80%以上的中草药来自于传统的大田栽培。我国是世界上人均可耕地面积最少的国家之一,有限的可耕地资源用于种粮食尚且不足,还要用大量的土地种植中草药,这必然会出现中药材栽培与农作物栽培争地的矛盾。同时,药用植物的大田栽培往往使用大量的农药,造成严重的农药残留和重金属残留问题。因此,利用微生物强大的分解转化物质的能力,依靠微生物转化来生产中药已被密切关注,并为中医药的发展开辟了新空间。

微生物有着非常强大的分解转化物质的能力,并能产生丰富的次生代谢产物。通过微生

物的生长代谢和生命活动来炮制中药，可以比一般的物理或化学炮制手段更大幅度地改变药性、提高疗效、降低毒副作用，扩大了适应证。中药发酵制药技术是在继承中药炮制学发酵法的基础上，吸取了微生物生态学的研究成果，结合现代生物工程的发酵技术而形成的高科技中药制药新技术，是从中药（天然药物）制药方面寻找药物的新方法。传统的中药发酵多是在天然条件下进行的，而现在的中药发酵制药技术是在充分吸收了近代微生物学、生物工程学的研究成果而逐渐形成的。

中药发酵技术的典型特点就是生物转化。目前，对中药的生物转化研究仍处于起步阶段，从事这方面研究的人还不多。无论在基础理论方面还是在方法上都处于起步阶段，就方法而言，还没有建立起统一的能运用于大多数药物的通用方法。在研究内容上，无论是单味药发酵还是传统组方发酵开发的都很少。目前还很少有投入生产的发酵新药，只有很少的几种用于科研或临床观察。目前中医药理论与现代科学理论正需要接轨，研究方法和思路有很多，生物转化的研究有可能成为中药现代化研究的重要手段。在不久的将来，必将会有许多生物转化新药问世，这将会更有利于中药走向世界，更好地服务于全人类。

第一节 发酵技术历史及现状

一、发酵的概念

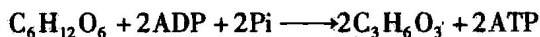
“发酵”一词在《辞海》里的解释是：“发酵一般泛指利用微生物制造工业原料或工业产品的过程。发酵可以在无氧或有氧的条件下进行。前者如酒精发酵、乳酸发酵和丙酮、丁醇发酵，后者如抗生素发酵、醋酸发酵、氨基酸发酵和维生素发酵等。”在微生物能量代谢中，发酵仅指专性厌氧微生物和兼性厌氧微生物在无氧条件下利用各种有机物获得能量的一种方式。如某些酵母菌通过糖酵解途径从分解葡萄糖产生酒精的过程中获得能量。

“fermentation”（发酵）这个英文术语最初是由拉丁语“fervere”（发泡、沸涌）派生而来的，其意思是指酵母菌作用于果汁或发芽谷物，进行酒精发酵时产生 CO_2 的现象，就像轻轻开启啤酒瓶盖后所看到的现象那样。其实，将发酵现象与微生物生命活动联系起来考虑，应归功于法国科学家、微生物学奠基人之一——巴斯德（Louis Pasteur），他最先探讨了酵母菌酒精发酵的生理意义，认为发酵是酵母菌在无氧状态下的呼吸过程，即无氧呼吸，并阐明了它也是生物获得能量的一种方式。

发酵的概念目前具有以下三个层次的含义：

1. 生物化学角度

发酵是机体在无氧条件下获得能量的一种方式。如人体在剧烈运动时需要大量的能量，有氧呼吸不能满足需要，因此肌肉在缺氧的条件下将葡萄糖“发酵”为乳酸，同时产生 ATP。



在发酵过程中，被氧化的基质是有机物质，氧化还原反应中的最终电子受体也是有机物

质,并且这种作为最终电子受体的有机物质通常是被氧化基质不完全氧化的中间产物,也就是说,基质在发酵过程中氧化不彻底,发酵的结果仍积累某些有机酸。

2. 微生物学角度

发酵是厌氧微生物或兼性厌氧微生物在无氧条件(或缺氧条件)下将代谢基质不彻底氧化,并大量积累某一(或几)种代谢产物的过程,如细菌的同型乳酸发酵。从这一定义可见,它与从生物化学角度下的定义基本相同,但强调了两点:①强调了发酵的主体是厌氧微生物或兼性厌氧微生物;②强调了代谢产物的积累,而生物化学角度强调的是能量的产生。

3. 工业生产角度

发酵是指利用微生物生产某一有用产物的过程,更有人认为发酵是非寄生菌所展示的旺盛的代谢活动,即其有用性得到发展而旺盛化的代谢活动。厌氧条件下利用酵母将糖类转化成酒精可称为发酵;有氧条件下将糖类转化为味精或抗生素也称为发酵;有氧条件下制备单细胞蛋白(single cell protein, SCP)获得整个菌体而不是某种代谢产物,可以算作发酵,废水处理的目的是消耗废水中的营养物质,使水质达到一定的排放标准,并非为了得到某一有用产物,这种旺盛化的代谢活动也可称作发酵。所以从工业角度看,发酵主体除了厌氧微生物和兼性厌氧微生物外,还把好氧微生物包括在内。

二、发酵技术的发展历史

早在数千年以前,我国人民就已经利用微生物进行“曲叶酿酒”,古埃及也已经能酿造啤酒,但是作为发酵工业却是近百年才发展起来的。它的发展大致经历如下几个阶段:

1. 天然发酵阶段

我国劳动人民在约4500年前就已发明了制曲酿酒工艺。从龙山文化时期的陶制酒器,可看出当时酿酒工艺已很发达,谷物酒已成为普遍的饮料。埃及人在四千多年前也学会了酿酒技术。制酱制醋的技术在春秋战国时期已被我国劳动人民掌握。

从史前至19世纪末,在微生物的性质尚未被人们所认识时,人类已经利用自然接种方法进行发酵制品的生产。主要产品有酒、酒精、醋、啤酒、干酪、乳酸以及酵母等。当时实际上还谈不上发酵工业,而仅仅是家庭式或作坊式的手工业生产。多数产品为厌氧发酵,非纯种培养,凭经验传授技术和产品质量不稳定是这个阶段的特点。

2. 纯培养技术的建立

人类历史上第一个真正看到并描述微生物的人,是荷兰商人、博物学家安东·列文虎克(Antonie van Leeuwenhoek),他利用自己发明制造的显微镜发现了微生物世界(当时被称为微小动物)。但此后的200年间,微生物学的研究基本上停留在形态描述和分门别类的阶段。直到19世纪中叶,巴斯德通过著名的Pasteur实验,证明了发酵原理,指出发酵现象是微小生命体进行的化学反应。其后,他连续对当时的乳酸发酵、酒精发酵、葡萄酒酿造、食醋制造等各种发酵现象进行研究,明确了这些不同类型的发酵是由形态上可以区分的各种特定的微生物所引起的。他指出:“酒精发酵是由于酵母的作用,葡萄酒的酸败是由于酵母以外的另一种更小的微生物(醋酸菌)的第二次发酵作用所引起的。”随之发明了著名的巴氏消毒

法,使法国葡萄酒酿造业免受酸败之苦。巴斯德也因此被人们誉为“发酵之父”。

其后不久,布雷菲尔德(Brefeld)创建了真菌的纯粹培养法(1872年);汉逊(Hansen)建立了啤酒酵母的纯粹培养法(1878年);柯赫(Koch R)完成了细菌纯粹培养技术(1872年),从而确立了单种微生物的分离和纯粹培养技术,使发酵技术从天然发酵转变为纯粹培养发酵。为此,人们设计了便于灭除其他杂菌的密闭式发酵罐以及其他灭菌设备,开始了乙醇、甘油、丙酮、丁醇、乳酸、柠檬酸、淀粉酶和蛋白酶等的微生物纯种发酵生产,与巴斯德以前的自然发酵是两个迥然不同的概念。此阶段称为发酵工程的第一个里程碑——以微生物的纯种培养技术为主要特征。

3. 通气搅拌发酵技术的建立

1929年,弗莱明(Fleming A)发现了青霉菌能抑制其菌落周围的细菌生长的现象,并证明了青霉素的存在。但出于当时青霉素的产量非常低,并未受到广泛重视。其后在1940年,钱恩(Chain E B)和弗洛里(Florey H)两位博士精制出青霉素,并确认青霉素对伤口感染症比当时的磺胺药剂更具疗效,加上第二次世界大战爆发,青霉素因被作为医治战伤感染的药物而大力推进了青霉素的工业化生产和研究,成功创立了液态深层发酵技术。采用液态深层发酵技术,再配以离心、溶剂萃取和冷冻干燥等技术,使青霉素的生产水平有了很大提高,其中发酵水平从液体浅盘发酵的40U/mL效价提高到200U/mL(1943年)。随后,链霉素、金霉素等抗生素相继问世,抗生素工业迅速崛起。

青霉素的问世,给人类医疗保健事业作出了巨大贡献,使千百万生命免除了死亡的威胁,同时在发酵工业发展史上也开创了崭新的一页。由抗生素发酵开始发展起来的通气搅拌液体发酵技术是现代发酵工业最主要的生产方式,它使需氧菌的发酵生产从此走上大规模工业化生产途径,并且逐渐形成和建立起生化工程学科。与此同时也有力地促进了菌体转化、微生物酶与氨基酸发酵工业的迅速发展,因而认为通气搅拌发酵技术的建立是发酵工业发展上第二个转折点。

4. 代谢控制发酵技术

20世纪五六十年代,随着基础生物科学如生物化学、酶化学、微生物遗传学等学科的飞速发展,再加上新型分析方法和分离方法的发展,发酵工程领域有了两个显著进步。其一是采用微生物进行菌体化合物的转化技术,其二是以谷氨酸等发酵生产成功为代表的代谢控制发酵技术的出现。前者以美国为中心,采用微生物的生化反应,将菌体转化成肾上腺皮质激素、性激素等技术进行了非常广泛深入地研究,结果几个菌体化合物系列的激素投入工业化生产。后者是1956年由日本的木下祝郎弄清楚了生物素对细胞膜通透性的影响,在培养基中限量提供生物素影响了膜磷脂的合成,从而使细胞膜的通透性增加,谷氨酸得以排出细胞外并大量积累。1957年,日本将这一技术应用到谷氨酸的发酵生产中,从而首先实现了L-谷氨酸的工业化生产。谷氨酸工业化发酵生产的成功促进了代谢调控理论的研究,采用营养缺陷型及类似物抗性突变株实现了L-赖氨酸、L-苏氨酸等的工业化生产。

显然,利用微生物生产氨基酸是以代谢调控为基础的新的发酵技术。它是根据氨基酸生物合成途径用遗传育种方法进行微生物人工诱变,选育出某些营养缺陷株或抗代谢类似物的菌株在营养条件进行控制的情况下发酵生产,使之大量积累人们预期的氨基酸。由于氨基酸

发酵而开始的代谢控制发酵，使发酵工业进入了一个新的阶段。随后，核苷酸、抗生素以及有机酸等方面也利用代谢调控技术进行发酵生产。

5. 微生物发酵原料的拓宽

1960年至1970年这段时期，微生物代谢调控技术在发酵工程中得到了广泛的应用，几乎所有的氨基酸和核苷酸物质都可以采用发酵法生产。同时，石油微生物的发现，发酵原料多样化开发研究的开展，促进了单细胞蛋白发酵工业的兴起，使发酵原料由过去单一性碳水化合物向非碳水化合物过渡。从过去仅仅依靠农产品的状况，过渡到从工厂、矿业资源中寻找原料，开辟了非粮食（如甲醇、甲烷、氢气等）发酵技术，拓宽了原料来源的途径。

传统的发酵原料主要是粮食、农副产品等糖质原料，随着作为饲料酵母及其他单细胞蛋白需要的日益增多，急需开拓和寻找新的糖质原料。因此石油化工副产物石蜡、醋酸、甲醇以及甲烷等碳氢化合物被用来作为发酵原料，开始了所谓石油发酵时期。由于利用碳氢化合物大规模生产单细胞蛋白，使发酵罐的容量发展到前所未有的规模（3000m³），同时以碳氢化合物为原料在发酵时氧耗大，这就给发酵设备带来新的要求，发展了循环式、喷射式等多种发酵罐，并用计算机控制进行灭菌，控制发酵pH和应用氧电极等措施，使发酵生产朝自动控制方向发展前进一大步。目前，用醋酸生产谷氨酸，用甲烷、甲醇以及正构石蜡生产单细胞蛋白、柠檬酸等已达到工业化水平。

6. 微生物基因工程育种

1953年，沃森（Watson J D）与克里克（Crick F H C）提出了DNA的双螺旋结构，为基因重组奠定了基础。20世纪70年代成功地实现了基因的重组和转移。随着重组DNA技术的发展，人们可以按预定方案把外源目的基因克隆到容易大规模培养的微生物（如大肠杆菌、酵母菌）细胞中，通过微生物的大规模发酵生产，即可得到原先只有动物或植物才能生产的物质，如胰岛素、干扰素、白细胞介素和多种细胞生长因子等。从过去繁琐的随机选育生产菌株朝着定向育种转变，这给发酵工程带来了划时代的变革。

三、发酵技术的发展现状

发酵工程发展至今经历了半个多世纪，最早主要生产抗生素，随后是氨基酸发酵、有机酸发酵、甾体激素的生物转化、维生素的生物法制备、单细胞蛋白和淀粉糖等工业化生产。随着现代生物技术的发展，发酵技术的应用已涉及国计民生的方方面面，包括农业生产、轻化工原料生产、医药卫生、食品、环境保护、资源和能源的开发等领域。

由于发酵工程应用面广，涉及的行业多，所以应用发酵技术的企业也很多。据报道，目前生物技术企业美国有一千二百多家、欧洲一千五百多家、日本三百多家。据统计，2000年美国的生物技术企业实现销售收入146亿美元，比1995年增加了15%。同时，生物技术公司在欧洲的发展速度也极为迅速。在过去的3年里，德国新建的生物技术公司已经增加了150%以上，成为欧洲生物技术公司最多的国家。

进入21世纪，生命科学已成为新世纪最具活力的领域之一。世界许多大公司正在把注意力向生命科学部分转移，如欧美许多传统的化学公司已将重点转向生物技术，其中包括美国的孟山都公司、德国的赫司特公司和法国的罗纳普朗克公司等。由此可以看到，生物技术

尤其是发酵工程技术的发展将会使各国的产业结构发生巨大的变化,这必将给传统工业尤其是化学工业带来革命性的影响。

四、我国发酵产业概况

我国利用自然发酵来生产酱油、醋和白酒等酿造食品已有悠久的历史。由于墨守成规,发展较慢。新中国成立前只有几家外国人兴办的发酵工厂、几家旧法酿造作坊及少数酒精工厂。酒精工业以山东黄台溥益酒精厂和上海的中国酒精厂最早建成。但中国酒精厂于1937年即被日本飞机炸毁。酱油生产方面一直沿用自然发酵法,直到1930年才由南京中央工业试验所分离出米曲霉进行纯种酿造,打破了酱油生产受季节限制的框框。

新中国成立后,我国逐步建立了完整的发酵工业体系(酒精、抗生素、酶制剂、有机酸、核苷酸、维生素、微生物农药、食用药用真菌及精细化工等),各种发酵产品相继得到生产,传统的发酵方式也得以改进。酱油酿造方面采用低盐固态发酵方式,缩短了发酵时间,设备也相继实现机械化。食醋酿造方面,改用酶法液化回流法及深层液体通风法,使食醋生产进入了近代发酵工业的行列。在氨基酸发酵方面,20世纪60年代初谷氨酸发酵正式投产,至今已发展到二百多家谷氨酸生产工厂,年总产量达15万吨,为我国创造产值约9亿元/年;赖氨酸发酵已接近国际先进水平。在酒精生产方面,目前我国已成为世界上酒精生产大国,年产量达一百余万吨,且发酵技术已进入国际先进行列。维生素生产方面,我国首创的两步发酵法生产维生素C技术,达到世界领先水平,成为我国第一项向国外转让的发酵技术。其他如糖化酶高产黑曲霉菌株的选育、利用甘薯粉直接发酵柠檬酸、药用真菌的液体发酵等技术也已达世界先进水平。

当前,许多国际先进水平的发酵生产技术、设备和产品纷纷进入中国市场,使得原本就比较落后脆弱的国内发酵工程产业更是雪上加霜,大量的企业倒闭、转产或与国外企业合资。我国发酵工程产业正面临严峻的挑战,与先进国家相比存在的主要差距或者问题表现为:发酵工程产业产值在国民生产总值中的比例较低(1%以下);发酵产品档次低、品种少、不配套。例如,我国的氨基酸产品中,普通调味用的谷氨酸产量占世界第一位,而我国亦可用发酵法和酶法生产的约十种氨基酸(如赖氨酸、天冬氨酸、缬氨酸、异亮氨酸、丙氨酸等),由于生产工艺不完善或生产成本过高等因素,未能形成正常的生产能力,导致了我国氨基酸品种少和相互不配套,需要从国外大量进口。我国很多企业普遍存在着重产量、轻质量,重产值、轻品种,缺上游、重中游、轻下游,原料能源消耗大,劳动生产率低,生产规模小,因而导致技术指标低、生产成本低、经济效益差等问题。

除此之外,在我国发酵工程领域还不同程度地存在着以下各类问题:重工业生产,轻科学研究,重应用研究,轻基础理论研究;重眼前利益,轻长远规划;重简单模仿,轻技术创新;重经济效益,轻社会效益等。因此,出现了发酵工程产业技术创新力不够,低水平重复现象严重等问题。例如,国内对于谷氨酸、普通酶制剂(如淀粉酶、糖化酶)、乳酸饮料等产品的研究、生产和应用出现了许多低水平重复模仿的现象。

五、发酵技术面临的难题

1. 发酵和提纯过程的比拟放大

实验室研究→中试→生产性试验,这一过程仍是目前新产品开发的必经之路。但通过前两个步骤获得的最佳工艺参数和操作条件,按简单的几何比例放大时往往不能取得理想的效果,究其原因主要是缺乏必要的模型放大理论。对这一规律的研究是一大难题。

2. 自动测控仪器的开发

自动化测控仪器可节省劳动成本,提高劳动生产率,而且有助于对发酵机制的了解。目前温度、流量、溶解氧、压力和消泡等的自动化控制已经得到解决,而对产物浓度以及基质浓度的变化等的自动测控尚未得到令人满意的结果。

3. 发酵理论的完善

多年来由大量生产实践和科学实验总结出的一系列发酵机制、发酵动力学和连续发酵等理论促进了生产中许多实际问题的解决,但是在某些方面,如霉菌、放线菌等丝状菌的发酵,还没有完善的理论指导;连续发酵中菌种突变、污染等问题也未得到解决。

六、发酵技术发展趋势

随着生物工程技术特别是基因工程技术的发展,发酵技术也在不断改进和提高,其应用领域也在不断拓宽,显示出了它的巨大潜力。展望我国发酵产业的未来,除了引进和消化吸收国外先进技术之外,更应培养大批具有国际竞争力的专业人才,开发具有自主知识产权的高水平的生产菌种和发酵工艺、产品后处理工艺。具体发展目标和方向有以下几个方面:

1. 与微生物生态学相结合,研究传统酿造工业

我国的酿造业历史悠久,闻名于世。传统黄酒、白酒、酱油及醋等是用自然发酵法生产的,风味独特,用优势菌种机械化生产的产品远不能与传统酿造的产品相比。对这些传统发酵技术应该从微生物生态学的角度来研究风味的物质基础及来源,研究各种微生物之间及微生物与环境之间的相互关系,试图用现代新技术新方法生产出能与传统产品相比拟的产品。

2. 与微生物生理学相结合,使所需产品在发酵液中富集

深入研究发酵机制,利用代谢调控技术抑制不需要的副反应,激活关键酶,利用选择性培养基,限量补充培养基等,使所需的产品得到富集。同时开发新的生物资源,如利用纤维素作为基质来生产产品。

3. 与微生物遗传学相结合,改良菌种,生产出更多更好的产品

用诱变育种、原生质体融合,甚至基因工程技术,改造改良菌种,构建一些超级菌株,生产出我们所需的产品,甚至新产品。

4. 与化学工程技术结合,使生产向大型化、连续化方向发展

发酵工厂不再是作坊式的,而是发展成为庞大的现代化企业。常用的发酵罐容量达20~120t,也有多达500t,甚至2000t的。

5. 与计算机科学技术结合,使生产向自动化方向发展

由于生物检测探头的开发成功、电脑的普及,不少发酵工厂已施行了程序自动控制,大

大提高了生产效率。

总之,我国是历史悠久的国家,以酿酒为代表的传统发酵产业扎根于城市和农村,以抗生素、氨基酸和酶制剂等为代表的发酵产业作为近代生物工程产业在我国已形成完整的工业体系,规模和产量在世界上都占有相当比重。发展我国现代发酵技术有相当的产业基础、一定的技术力量、广阔的市场需求。但关键技术的突破,还需更多的科学家尤其是年青一代拼搏奋斗,开拓生物工程美好的未来。

第二节 中药发酵历史及现状

一、中药发酵历史沿革

早在五千年前,我国已开始用发酵方法制药,直到现在临床仍在应用的发酵(制品)中药有六神曲、半夏曲、淡豆豉、豆黄等,其工艺均为固体发酵。早在东汉年间《神农本草经》中,就有灵芝、茯苓、猪苓、雷丸等真菌类药物,这些药物至今沿用不衰。如半夏曲的制造,明《本草纲目》记载:“半夏研末,以姜汁、白矾汤和作饼,褚叶包置篮中,待生黄衣,晒干用。”其性味苦辛、平,能化痰止咳、消食积、治泄泻。而未发酵的半夏味辛,有毒,功能燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。清代,按其辅料中药及治疗功能的不同,又制出了皂角曲、竹沥曲、麻油曲、牛胆曲、开郁曲、海粉曲、覆天曲等10种药曲。淡豆豉的发酵工艺另具特色,它是以黑大豆为原料制成的,性味苦寒,具有解表除烦、宣郁解毒功能,其工艺为“用黑大豆二三斗,水浸一宿。沥干蒸熟,取出摊席上……蒿覆,候黄衣上遍……安瓮中,筑实,桑叶盖,厚三寸,密封泥……如此七次”。再有用黑大豆制成的豆黄,则性味甘温,能祛湿止痒、健脾益气。其发酵工艺为“用黑大豆一斗,蒸熟,铺席上以蒿覆之,如余酱法,待上黄,取出晒干”。未经发酵的黑大豆,则性味苦平,有活血、利水、解毒作用。从上述可以看出,中药发酵的目的是改变药物原有性能,产生新的治疗作用(如淡豆豉、豆黄),或增强原有疗效(如半夏曲),扩大用药品种。由于其疗效确切,至今对六神曲、半夏曲和淡豆豉等仍在进行工艺改进研究,并取得相应成绩。

随着历史的发展,微生物发酵中药的应用也在不断变化。半夏在整个炮制过程中使用到了一些中药,最终形成具有一定功效的以半夏为主要组成部分的中药炮制品。半夏自汉代开始用汤洗去毒,即为炮制品。南北朝时增加生姜制、热汤洗、白芥子末制、头醋制等炮制品。唐代增加姜汁制,宋代增加麸炒、热酒炒、酸浆浸、米醋炒浸、生姜甘草桑白皮制、猪苓制、白矾制、萝卜制、姜矾牙皂制和半夏曲。金元时期,增加米泔浸、香油炒、菜油拌炒。明代增加盐水洗、面炒醋制、杏仁炒。清代增加巴豆制、鲜生姜制、猪胆汁炒、皂荚白矾姜汁竹沥制,有仙半夏和法半夏。由此可见,半夏的炮制方法繁多,而且种类各异,如仙半夏、半夏曲等,已经成为含半夏的一个复方。

片仔癀的主要成分是三七的微生物发酵物,建神曲、沉香曲、淡豆豉、半夏曲、红曲等也都是通过发酵而形成的药物。从某种意义上说,虫草是蝙蝠蛾幼虫经虫草菌、僵蚕是家蚕