

· 药剂与炮制 ·

## 鲜干品组方及不同制法六神曲中消化酶活力的 动态检测及分析

王丽芳<sup>1,2</sup>, 高文远<sup>1</sup>, 裴香萍<sup>3\*</sup>, 刘海霞<sup>3</sup>, 裴妙荣<sup>3</sup>

(1. 天津大学 药物科学与技术学院, 天津 300072; 2. 山西中医学院 附属医院, 太原 030024;  
3. 山西中医学院, 太原 030024)

**[摘要]** **目的:**探讨青蒿等鲜干品组方及不同制法对六神曲中脂肪酶、淀粉酶活力的影响及其动态变化规律,为六神曲发酵工艺优化及青蒿等鲜干品可能的入药机制分析提供依据。**方法:**通过拆方研究,制备6组六神曲样品,第1组为基本组(面粉、赤小豆、苦杏仁),第2~3组为鲜品组(基本组+鲜品榨汁、煎汁),第4~6组为干品组(基本组+干品1/3量煎汁,全量煎汁,1/3量粉碎拌料)。各组分别在28,33℃条件下自然发酵,保持湿度70%~80%,发酵时间10d,逐日动态取样,置于40℃下干燥后待测。动态测定不同温度下各组发酵样品中脂肪酶和淀粉酶的活力。**结果:**六神曲样品在28℃条件下发酵并不充分;在33℃条件下发酵,脂肪酶、淀粉酶活力在第3~4天达到峰值,基本组与2个鲜品组消化酶活力均明显高于干品组,差异具有显著性,基本组与鲜品组之间差异无显著性。**结论:**以脂肪酶、淀粉酶活力为检测指标,六神曲33℃发酵优于28℃发酵,青蒿等鲜品入药优于干品入药,鲜品煎汁组优于鲜品榨汁组;六神曲发酵时间以3~5d为宜。

**[关键词]** 六神曲; 鲜品; 发酵工艺; 消化酶活力; 淀粉酶; 脂肪酶

**[中图分类号]** R289.9;R284.1;TQ920.6;R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)01-0020-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017010020

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160705.1442.020.html>

**[网络出版时间]** 2016-07-05 14:42

## Dynamic Detection and Analysis of Digestive Enzyme Activity in Fermentation of Medicated Leaven Composed by Fresh or Dry Chinese Medicine and Manufactured by Different Methods

WANG Li-fang<sup>1,2</sup>, GAO Wen-yuan<sup>1</sup>, PEI Xiang-ping<sup>3\*</sup>, LIU Hai-xia<sup>3</sup>, PEI Miao-rong<sup>3</sup>

(1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China;  
2. The Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Taiyuan 030024, China;  
3. Shanxi University of TCM, Taiyuan 030024, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss difference of digestive enzyme activity and their dynamic variation rule in the fermentation of medicated leaven composed by fresh or dry Chinese medicine and manufactured by different methods. **Method:** By studying on the decomposed recipes of medicated leaven, six groups of medicated leaven samples were prepared, including the basic group composed of flour, Vignae Semen and Armeniacae Semen Amarum, fresh medicine groups composed of the basic group and fresh medicine juicing or decocting, dry medicine groups composed of the basic group and 1/3 amount of dry medicine decocting, full amount of dry medicine decocting or 1/3 amount of dry medicine crushed mixing. Each group was fermented separately under

**[收稿日期]** 20160408(008)

**[基金项目]** 山西省科技厅科技攻关项目(20140313008)

**[第一作者]** 王丽芳,博士,副主任药师,从事中药新药和饮片质量控制研究,Tel:0351-8618540,E-mail:wangli-fang@163.com

**[通讯作者]** \*裴香萍,硕士,副教授,从事中药鉴定和药效物质基础研究,Tel:13513640187,E-mail:peixp69@163.com

natural conditions at 28 °C and 33 °C, keeping humidity of 70% -80%, fermentation time for 10 d. In the fermentation process, each group needed to be daily dynamic sampling and then dried at 40 °C for testing. Digestive enzyme activity of each group was dynamic tested under different temperatures. **Result:** The fermentation situations in each group of medicated leaven was not sufficient and needed much longer time at 28 °C; the activity of lipase and amylase reached the peak value at 3-4 d under fermentation at 33 °C. Digestive enzyme activity of medicated leaven in the basic group and fresh medicine groups was higher than these dry medicine groups with statistical difference, but difference between the basic group and fresh medicine groups had no significance. **Conclusion:** With digestive enzyme activity as index, the quality of medicated leaven under condition of fermentation at 33 °C is superior to 28 °C, fresh medicine groups are better than dry medicine groups, the fresh medicine decocting group is better than the fresh medicine juicing group. The suitable fermentation time of medicated leaven is 3-5 d.

**[Key words]** medicated leaven; fresh Chinese medicine; fermentation technology; digestive enzyme activity; lipase; amylase

六神曲始载于《药性论》，为传统复方发酵曲剂<sup>[1]</sup>，尚未制定国家药品质量标准。目前全国各地神曲在组方、配伍、发酵工艺及炮制方法等方面各有不同，质量差异较大，以性状鉴定为主的质量控制缺乏量化指标<sup>[2-3]</sup>。而且传统发酵工艺时间长、杂菌多、卫生状况堪忧<sup>[4]</sup>。消化酶作为神曲发酵过程中的代谢产物及药效成分转化的必要酶类，其活力变化可作为控制六神曲发酵工艺及质量评价的指标<sup>[5]</sup>，但多集中于发酵终点，动态检测较少。

《本草纲目》载神曲中青蒿、苍耳、辣蓼三药以鲜品自然汁发酵，但市售神曲中青蒿等鲜、干品均组方入药，而且以煎煮、榨汁、干品粉碎兑入等多种方式制曲<sup>[2]</sup>。有学者比较神曲中青蒿等鲜、干品入药状况，以蛋白酶活力、薄层色谱为检测指标，未见显著差异<sup>[6-7]</sup>，但尚无以脂肪酶、淀粉酶检测的比较研究；另有学者认为神曲最佳发酵温度应是霉菌的最适生长温度，即 25 ~ 28 °C<sup>[6,8-9]</sup>，非传统发酵温度 30 ~ 37 °C，发酵温度与成熟时间等仍存争议；而且组方中青蒿、苍耳、辣蓼药性寒凉，似与神曲健脾消食功效不符，提出改革神曲组方<sup>[10]</sup>。

本实验通过拆方研究，制备六组神曲样品，包括基本组（面粉、赤小豆、苦杏仁），鲜品组（包括鲜品榨汁、煎汁）和干品组（包括干品煎汁、粉碎拌料），分别在 28 °C 和 33 °C 条件下发酵。通过逐日动态检测各组神曲样品发酵过程中消化酶活力状况，掌握不同组间不同发酵温度下消化酶活力动态变化规律，为探寻神曲中青蒿等以鲜、干品组方入药的差异性提供参考；以脂肪酶、淀粉酶活力为检测指标可量化神曲质控标准，为神曲发酵工艺优化及组方中青蒿等鲜、干品可能的入药机制提供实验

依据。

## 1 材料

DNP-9162 型电热恒温培养箱（上海三腾仪器有限公司），GB204 型电子天平（瑞士梅特勒公司），H1650 型湘仪台式离心机（山东济南来宝仪器有限公司），752 N 型紫外-可见分光光度计（北京普析通用仪器公司）。

面粉（五得利面粉集团有限公司），赤小豆、苦杏仁购于北京同仁堂药店，批号分别为 150105 和 150210，青蒿、苍耳、辣蓼鲜品均采自天龙山，经山西中医学院裴香萍教授鉴定，均符合 2015 年版《中国药典》的相关规定；青蒿、苍耳、辣蓼的鲜品和干品为同一批药材。棕榈酸对硝基苯酯（*p*-NPP），曲拉通-100，三羟甲基氨基甲烷-盐酸溶液（Tris-HCl 溶液，pH 8.0），乙酸-乙酸钠缓冲液（pH 4.5）均购自天津科密欧试剂有限公司；水为去离子水或蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 六神曲样品的制备

**2.1.1 组方及制法** 以 1988 年版《全国中药炮制规范》中神曲组方为依据，结合目前市场上制作方法，通过拆方研究，制备 6 组六神曲样品。第 1 组（基本组）为面粉 100 g，赤小豆 4 g 和苦杏仁 4 g，将苦杏仁和赤小豆粉碎，过 20 目筛，与面粉混匀，即得；第 2 组（鲜品榨汁组）为基本组 + 鲜青蒿、鲜苍耳、鲜辣蓼各 7 g 榨汁；第 3 组（鲜品煎汁组）为基本组 + 鲜青蒿、鲜苍耳、鲜辣蓼各 7 g 煎汁；第 4 组（干品 1/3 量煎汁组）为基本组 + 青蒿、苍耳、辣蓼干品各 2.33 g 煎汁；第 5 组（干品全量煎汁组）为基本组 + 青蒿、苍耳、辣蓼干品各 7 g 煎汁；第 6 组（干品 1/3 量粉碎拌料组）为基本组 + 青蒿、苍耳、辣蓼

干品各 2.33 g 粉碎拌料。煎汁法为各组原料分别加 15, 10 倍量水煎煮 2 次, 每次 15 min, 煎液兑入前述面粉、赤小豆、苦杏仁中, 即得; 保持各组六神曲样品含水量均为 40%。

**2.1.2 发酵及样品制备** 各组药物置恒温培养箱中, 分别在 28, 33 °C 条件下发酵, 保持湿度 70% ~ 80%, 连续 10 d (酶活力第 3 ~ 4 天已达峰值, 故只选取前 8 天的样品进行检测), 逐日动态取样, 40 °C 低温烘干, 粉碎, 过 80 目筛, 待测。

## 2.2 脂肪酶活力测定

**2.2.1 溶液的配制** 精密称取六神曲粉末 1.0 g, 置锥形瓶中, 加水 20 mL, 40 °C 水浴温浸 2 h, 过滤, 定容, 得供试品溶液。取 0.1 mol·L<sup>-1</sup> Tris 碱溶液 50 mL 与 0.1 mol·L<sup>-1</sup> HCl 溶液 29.2 mL 混合, 加水定容至 100 mL, 摇匀, 得 pH 8.0 的 Tris-HCl 溶液。精密称取 *p*-NPP 37.8 mg, 加入曲拉通-100 1 mL 与异丙醇 5 mL, 加 Tris-HCl 溶液 (pH 8.0) 定容至 100 mL, 摇匀, 得 1 mmol·L<sup>-1</sup> *p*-NPP 溶液。

**2.2.2 样品测定** 采用 *p*-NPP 法测定。取六神曲供试品溶液 1 mL 于试管中, 加入 Tris-HCl 溶液 (pH 8.0) 3 mL 和 1 mmol·L<sup>-1</sup> *p*-NPP 溶液 0.1 mL, 于 40 °C 下精确反应 30 min, 迅速置于冰上终止反应。在 405 nm 处测定吸光度 *A*。对照管酶液用等体积水代替, 其余试剂相同。在上述反应条件下, 40 °C 时每 1 min 水解底物形成 *p*-NPP 1 μmol 时所需的酶量定义为 1 个酶活力单位 (U·g<sup>-1</sup>)。

**2.2.3 标准曲线的制备** 精密吸取 *p*-NPP 溶液 2, 4, 6, 8, 10, 12 mL, 分别置于 100 mL 量瓶中, 用 Tris-HCl 溶液 (pH 8.0) 稀释至刻度, 摇匀, 分别于 405 nm 处测定 *A*, 以浓度为横坐标, *A* 为纵坐标, 得回归方程  $Y = 0.287X + 0.086$  ( $r = 0.9992$ ), 线性范围 7.56 ~ 45.36 mg·L<sup>-1</sup>。经重复测定, 每 30 min 测定 1 次, 结果发现在 4 h 内 *A* 无变化。

**2.2.4 统计学处理** 取各组六神曲在不同温度下 (28, 33 °C) 第 1 ~ 8 天发酵干燥后样品, 每份待测品分别取样 3 份, 每份样品测定 2 次。数据用 Excel 和 SPSS 18.0 软件统计, 组间比较采用完全随机方差分析,  $P < 0.05$  表示有统计学意义。

**2.2.5 33 °C 发酵样品测定** 动态测定六神曲各组脂肪酶活力数值见图 1。各组均在第 3 ~ 4 天达到峰值, 之后逐日降低, 鲜品组酶活力明显高于干品组。其中鲜品煎汁组脂肪酶活力峰值 154.27 U·g<sup>-1</sup>, 鲜品榨汁组则为 142.73 U·g<sup>-1</sup>, 基本组达 144.48 U·g<sup>-1</sup>; 3 个干品组的脂肪酶活力排序干品

全量煎汁组 > 干品 1/3 量粉碎拌料组 > 干品 1/3 量煎汁组, 3 组峰值分别为 41.30, 35.58, 23.85 U·g<sup>-1</sup>。经统计学方差分析, 基本组与鲜品煎汁、榨汁组间差异无显著性; 鲜品煎汁、榨汁组与 3 个干品组间差异具显著性。

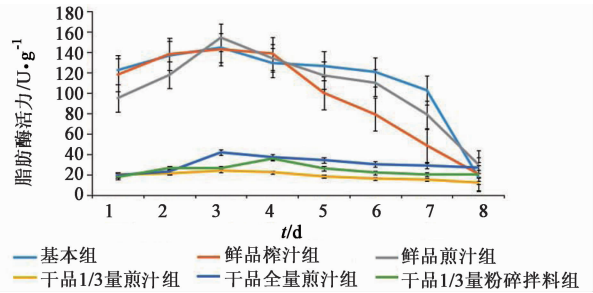


图 1 六神曲样品 33 °C 发酵时脂肪酶活力的动态测定  
Fig. 1 Dynamic detection of lipase activity when medicated leaven fermented at 33 °C

**2.2.6 28 °C 发酵样品测定** 动态测定各组酶活力数值见图 2。只有基本组在第 3 d 出现峰值, 酶活力峰值 102.01 U·g<sup>-1</sup>, 低于 33 °C 发酵时的酶活力峰值, 之后逐日降低; 其他各组前 4 d 发酵缓慢, 酶活力低, 第 5 天酶活力开始逐步上升, 随发酵天数逐日升高; 鲜品组数值高于干品组。第 2 ~ 5 组第 8 d 的酶活力数值排序为鲜品煎汁组 > 鲜品榨汁组 > 干品全量煎汁组 > 干品 1/3 量粉碎拌料组 > 干品 1/3 量煎汁组, 数值分别为 98.12, 90.23, 49.34, 34.88, 19.82 U·g<sup>-1</sup>, 均未达到神曲 33 °C 发酵的峰值。但鲜品组与干品组间差异仍具有显著性。

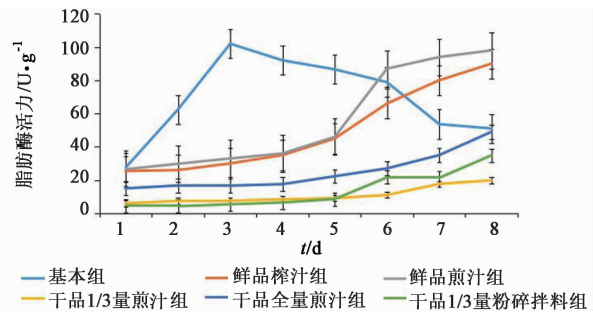


图 2 六神曲样品 28 °C 发酵时脂肪酶活力的动态测定  
Fig. 2 Dynamic detection of lipase activity when medicated leaven fermented at 28 °C

## 2.3 淀粉酶活力测定

**2.3.1 供试品溶液的配制** 精密称取六神曲粉末 1.0 g, 置锥形瓶中, 加水 100 mL, 于 40 °C 浸泡 2 h, 过滤, 定容, 即得。

**2.3.2 样品测定** 采用碘-淀粉试剂测定法。取 2 只 250 mL 碘瓶, 各加入 5% 淀粉溶液 25 mL, 乙酸-乙酸钠缓冲液 (pH 4.5) 10 mL 和水 10 mL, 摇匀,

40 ℃ 水浴预热 5 min。淀粉酶反应试验为 A 瓶中加入供试品溶液 5 mL, 常温下准确反应 1 h, 立即加入 2 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸 1 mL 终止反应。空白试验为 B 瓶中加入 2 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸 1 mL, 加入供试品溶液 5 mL。2 只碘瓶分别加入 0.05 mol·L<sup>-1</sup> 碘液 10 mL 和 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠 45 mL, 边滴加边振摇, 暗处放置 20 min, 加入 1 mol·L<sup>-1</sup> 硫酸 2 mL, 用 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 硫代硫酸钠滴定至无色。记录消耗硫代硫酸钠体积, 计算淀粉酶活力。淀粉酶活力是指 1 g 六神曲粉末在一定条件下(温度 40 ℃, pH 4.5), 1 h 内催化可溶性淀粉水解生成葡萄糖的毫克数。

$$\text{淀粉酶活力} = [C \times (V_B - V_A) \times M \times N] / 2 \times m \times t$$

式中 C 为硫代硫酸钠浓度, M 为葡萄糖摩尔质量, N 为酶液稀释倍数, V<sub>A</sub> 为样品滴定液体积, V<sub>B</sub> 为空白滴定液体积, m 为六神曲取样量, t 为反应时间。统计学处理方法同 2.2.4 项。

**2.3.3 33 ℃ 发酵样品测定** 动态测定六神曲各组淀粉酶活力数值见图 3。各组在第 3~4 天达到峰值, 之后逐日降低, 鲜品组酶活力高于干品组。鲜品煎汁组、鲜品榨汁组、基本组淀粉酶活力峰值分别为 130.64, 110.87, 120.37 U·g<sup>-1</sup>; 3 个干品组的淀粉酶活力排序为全量煎汁组 > 干品 1/3 量煎汁组 > 干品 1/3 量粉碎拌料组, 3 组的峰值分别为 62.13, 55.62, 48.96 U·g<sup>-1</sup>。基本组与鲜品煎汁、榨汁组间差异无显著性; 基本组、鲜品煎汁、榨汁组与干品组间差异具显著性。

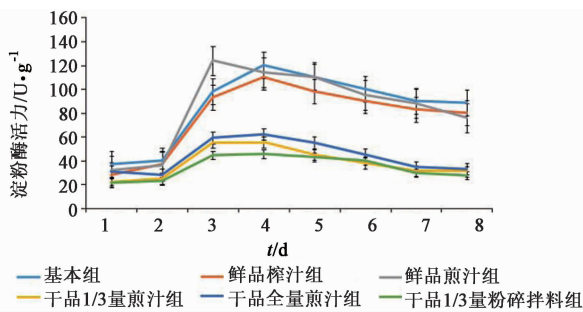


图 3 六神曲样品 33 ℃ 发酵时淀粉酶活力的动态测定  
Fig. 3 Dynamic detection of amylase activity when medicated leaven fermented at 33 ℃

**2.3.4 28 ℃ 发酵样品测定** 动态测定六神曲各组淀粉酶活力数值见图 4。与 33 ℃ 发酵样品基本相同, 各组均在第 3~4 天达到峰值, 之后逐日降低, 但各组的淀粉酶活力峰值低于 33 ℃ 发酵样品; 基本组与鲜品组酶活力高于干品组。基本组、鲜品榨汁、煎汁组峰值分别为 87.11, 80.23, 70.16 U·g<sup>-1</sup>; 3 个干品组的淀粉酶活力峰值较低且比较相近, 干品全量

煎汁组, 干品 1/3 量粉碎拌料组和干品 1/3 量煎汁组酶活力峰值分别为 40.08, 35.16, 34.24 U·g<sup>-1</sup>。基本组与鲜品煎汁、榨汁组间差异无显著性; 基本组、鲜品煎汁、榨汁组与干品组间差异具显著性。

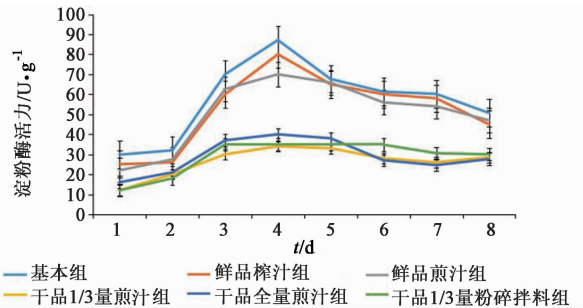


图 4 六神曲样品 28 ℃ 发酵时淀粉酶活力的动态测定  
Fig. 4 Dynamic detection of amylase activity when medicated leaven fermented at 28 ℃

### 3 讨论

六神曲为传统复方曲剂, 发酵过程中微生物、消化酶、药效组分共同作用, 促进其健脾消食作用的实现。消化酶作为微生物代谢产物, 在六神曲发酵过程中呈现规律性变化<sup>[5]</sup>, 并在六神曲健脾消食的功效中发挥积极作用, 可作为六神曲质量控制指标<sup>[4]</sup>。但目前研究多集中于发酵终点<sup>[4,6]</sup>, 发酵过程中药效组分变化及青蒿等鲜、干品入药机制研究薄弱。对神曲这一复杂体系的研究, 需要引入动态思维及整体观念。

**3.1 发酵温度** 六神曲属自然发酵, 参与发酵的微生物类群有霉菌、酵母菌和细菌等<sup>[11]</sup>。霉菌是六神曲发酵的主导菌类, 最佳发酵温度 25~28 ℃, 非传统发酵温度 30~37 ℃<sup>[6,8-9]</sup>。而在不同发酵温度下, 霉菌、细菌间存在竞争抑制, 微生物生长种类及数量会有很大差异, 继而发酵产生的消化酶及其对药效组分的影响也会不同。因此, 有必要比较上述 2 个温度区间下神曲的发酵状况。本实验结果表明六神曲各组在 28 ℃ 条件下发酵并不充分, 脂肪酶与淀粉酶活力数值均较低。而在 33 ℃ 条件下发酵, 脂肪酶、淀粉酶活力数值均在第 3~4 天达到峰值, 之后逐渐降低, 这与徐云等<sup>[5]</sup>报道的六神曲中 2 种消化酶变化规律相一致。历代本草典籍特别是明、清以来所载神曲发酵条件为“于五月五日、六月六日或三伏日……”, 这与实践经验总结相近。温度低并不利于微生物发酵, 提示神曲 33 ℃ 发酵优于 28 ℃ 发酵。

**3.2 青蒿等鲜品入药优于干品** 《本草纲目》载六神曲组方“以青蒿自然汁三升, 苍耳自然汁、野蓼

自然汁各三升,用汁和面,豆、杏仁作饼……”等,可见六神曲以鲜品入药。但目前市售六神曲中青蒿等鲜、干品均有入药。高慧等<sup>[6]</sup>比较青蒿等鲜、干品入药状况,以蛋白酶活力、薄层色谱为指标,未见显著差异。指出鲜品榨汁煎汤工艺繁琐,以干品为原料可使生产不受季节限制,且以干品粉碎直接拌曲为佳。但本实验结果显示,以脂肪酶、淀粉酶2种消化酶为检测指标,六神曲鲜品组与干品组,无论是在33℃或是28℃下发酵,鲜品组脂肪酶、淀粉酶活力峰值均明显高于干品组,组间差异具有显著性。其中鲜品煎汁组又略高于鲜品榨汁组,神曲以鲜品组方入药优于干品。同时,本实验中脂肪酶、淀粉酶活力动态变化趋势与徐云等<sup>[5]</sup>报道一致,脂肪酶活力值相近,淀粉酶活力值低于上述报道。在神曲发酵过程中,现已检测的消化酶类有脂肪酶、淀粉酶、蛋白酶及糖化酶等<sup>[5]</sup>,有胞内酶与胞外酶。鲜品中活性物质丰富,本身即含有新鲜的植物酶类。而干品中药活性物质受损,发酵过程中,其消化酶活力数值不仅低于鲜品组,甚至低于不加草药的面粉、赤小豆等基本组,说明干品入药对神曲的发酵过程产生了抑制作用。据报道,青蒿、苍耳、辣蓼均有体外抑菌作用<sup>[12-14]</sup>,提示该抑菌作用限制了微生物的繁殖与消化酶的产生。

**3.3 发酵时间** 目前神曲的发酵成熟时间不一,有建议发酵7d<sup>[6]</sup>,有建议发酵3~6d<sup>[5]</sup>。本实验脂肪酶、淀粉酶活力均在第3~4天达到峰值。据报道,神曲中蛋白酶活力数值在第5天呈明显上升,但总体升幅不大,在1个单位之内<sup>[5]</sup>。这与本实验中蛋白酶的初步检测结果一致,各组蛋白酶活力在1~2个单位以内,差异不具有显著性。说明随着时间延长,脂肪酶、淀粉酶活力降低明显,蛋白酶活力升高有限,蛋白酶的升高是其他酶活力降低提供底物所致。综合考虑,神曲发酵时间以3~5d为宜。

**3.4 组方药物作用及多指标检测研究** 本研究中基本组中药物为面粉、赤小豆、苦杏仁,并无青蒿、苍耳、辣蓼,如果仅以消化酶活力为检测指标,基本组略低于鲜品组,二者较为相近,这有待进一步的临床药效学比较实验研究,观察其对脾虚小鼠胃排空及肠推进的影响,探讨鲜品青蒿、苍耳、辣蓼在神曲组方中的作用及入药机制。从药效学角度探讨基本组与鲜品组间的差异,包括后续的微生物动态检测,多指标检测会为六神曲的实验研究提供丰富而深入的资料。

**3.5 加强六神曲的系统性、动态性、整体性研究**

六神曲发酵作用机制较为复杂,其主要是依靠微生物的生物转化来实现。微生物菌群具有氧化、脂化、甲基化等生物转化能力<sup>[15]</sup>,能分解各式各样的有机物质。并在新陈代谢的过程中产生各种酶类,这些丰富而强大的酶系是中药发生化学反应的基础,并将药物分解转化成新成分<sup>[11]</sup>。提示发酵过程中,微生物、消化酶、药效组分间必然存在着相互作用。因此,加强六神曲体系内微生物、消化酶、药效组分的动态检测及相关性研究,量化多指标质量控制,改变其以性状鉴定为主的质量控制现状,可为优化六神曲发酵工艺及揭示青蒿等鲜、干品的入药机制提供实验依据。

[参考文献]

- [1] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:2337-2339.
- [2] 刘腾飞,贾天柱. 神曲制备过程中配料比考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(15):40-43.
- [3] 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.
- [4] 黄国能. 神曲等药曲中消化酶的检测与质量标准的探讨[J]. 中成药研究,1981,4(5):18.
- [5] 徐云,郑璐,相宏宇,等. 六神曲发酵过程中5种消化酶的动态分析[J]. 中国酿造,2012,31(10):43-45.
- [6] 高慧,陈秀媛,贾天柱. 神曲的发酵工艺研究[J]. 辽宁中医学院学报,2004,6(3):221-222.
- [7] 戴龙瑞,陶文元. 浅谈六曲和建曲的组方、制作及改良途径[J]. 上海中医药杂志,1988(9):32-33.
- [8] 杨颖. 微生物发酵工程原理及应用[J]. 铜仁职业技术学院学报:自然科学版,2008,6(6):27-29.
- [9] 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.
- [10] 陶文元. 关于神曲的正误及改革后的意见[J]. 中国中药杂志,1985,10(10):46-47.
- [11] 王兴红,李祺德,曹秋娥. 微生物发酵中药应成为中药研究的新内容[J]. 中草药,2001,32(3):267-268.
- [12] 谢周涛,何再安,刘焱文. 红蓼的化学成分及药理研究进展[J]. 时珍国医国药,2005,16(10):1034-1035.
- [13] 将桂华,敬小莉,张俊,等. 苍耳草水及丙酮提取物的体外抗菌实验研究[J]. 华西药理学杂志,2011,26(4):345-346.
- [14] 谭涛,秦宗会,谭蓉. 青蒿素类药物的药理作用研究进展[J]. 中国药业,2009,18(3):63-64.
- [15] 钦传光,李世杰,丁焰,等. 发酵工程在医药研究和生产中的应用[J]. 湖北工学院学报,2000,15(1):67-70.

[责任编辑 刘德文]