Hans Journal of Food and Nutrition Science 食品与营养科学, 2026, 15(6), 666-678
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjfns
https://doi.org/10.12677/hjfns.2026.156069

Hans汉斯

酶法与微生物转化制备稀有人参皂苷的研究进展

尹小明[1,2,3*]，高艺航[1,2]，罗　杰[1,2,3]，张　玺[1,2]，阮文浩[1,2]，徐义明[1,2]

[1]福建省饮料用植物提取技术企业重点实验室，福建 漳州
[2]上海吉罗恩生物科技有限公司，上海
[3]上海交通大学药学院，上海

收稿日期：2026年10月1日；录用日期：2026年10月29日；发布日期：2026年11月11日

摘　要

人参属植物中原人参二醇(PPD)型皂苷Rb1、Rb2、Rc、Rd等含量较高，而经逐步脱糖基生成的Compound K (CK)、Rg3、Rh2等稀有皂苷在植物体内仅以痕量存在。由于稀有皂苷口服后更易进入血液循环，且在抗炎、代谢调节和抗肿瘤等方面的报道日益增多，其高效制备方法已受到广泛关注。本文围绕PPD型皂苷的去糖基途径，系统综述了近十年来酶法、微生物全细胞发酵以及发酵联合商品酶等转化工艺的研究进展，并与酵母细胞工厂从头合成CK的路线进行了数量级对照。对其中的高滴度结果，补充了底物口径、酶的区域选择性与产酶调控方面的原因；并以专节讨论树脂层析、结晶和膜分离，以及不同上游工艺给下游带来的杂质和回收率问题。此外，本文还对稀有皂苷的产品标示规范、食品法规适用性以及罐内滴度与成品含量的区别等实际问题进行了讨论，并就Rb2/Rc侧链切割、异构体控制、食品级菌株开发等尚待解决的关键问题做了展望。

关键词

稀有人参皂苷，Compound K，Rg3，Rh2，*β*-葡萄糖苷酶，微生物转化，酶催化，分离纯化

Research Progress on Enzymatic and Microbial Transformation for the Preparation of Rare Ginsenosides

Xiaoming Yin[1,2,3*], Yihang Gao[1,2], Jie Luo[1,2,3], Xi Zhang[1,2], Wenhao Ruan[1,2], Yiming Xu[1,2]

[1]Fujian Key Laboratory of Plant Extraction Technology for Beverage, Zhangzhou Fujian
[2]Shanghai Jiluoen Biotechnology Co., Ltd., Shanghai
[3]School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

[*]通讯作者。

文章引用: 尹小明, 高艺航, 罗杰, 张玺, 阮文浩, 徐义明. 酶法与微生物转化制备稀有人参皂苷的研究进展[J]. 食品与营养科学, 2026, 15(6): 666-678. DOI: 10.12677/hjfns.2026.156069

Received: October 1, 2026; accepted: October 29, 2026; published: November 11, 2026

Abstract

Protopanaxadiol (PPD)-type ginsenosides such as Rb1, Rb2, Rc, and Rd are abundant in *Panax* species, whereas the rare ginsenosides generated by sequential sugar removal—compound K (CK), Rg3, and Rh2—occur only at trace levels in the plant. Because rare ginsenosides enter the circulation more readily after oral intake and have been increasingly studied for anti-inflammatory, metabolic, and antitumor activities, efficient preparation methods have attracted considerable attention. This review systematically summarizes advances over the past decade in enzymatic hydrolysis, whole-cell microbial fermentation, and fermentation-enzyme hybrid processes along the PPD deglycosylation pathway, and provides a scale comparison with de novo CK biosynthesis in engineered yeast. Record titers are further discussed in terms of substrate basis, enzyme regioselectivity and the regulation of enzyme formation. A separate section reviews resin chromatography, crystallization and membrane separation, together with the downstream consequences of different upstream processes. The review also addresses practical considerations including product labeling specifications, regulatory applicability in the food sector, and the distinction between broth titers and final product contents, and discusses outstanding challenges such as Rb2/Rc side-chain cleavage, stereochemical control, and development of food-grade strains.

Keywords

Rare Ginsenosides, Compound K, Rg3, Rh2, *β*-Glucosidase, Microbial Transformation, Enzymatic Catalysis, Separation and Purification

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

人参属(*Panax*)根中含有丰富的皂苷类成分，但绝大部分为带有多个糖基的常量皂苷。《中国药典》(2025 年版)人参项下规定，按干燥品计，人参皂苷 Rg1 与 Re 的总量不得少于 0.30%，Rb1 不得少于 0.20%，但未对 CK 或 Rh2 设定限量标准[1]。白参粉中总皂苷含量一般为 1%~4%，其中 Rg3 多为痕量，CK 基本无法检出；红参经蒸制后 Rg3 含量可升至每克零点几至数毫克，而 CK 仍接近零。常规提取过程仅实现总量的浓缩，并不改变各类皂苷的相对含量分布[1] [2]。

CK、Rg3、Rh2 在抗炎、血糖血脂调节、骨保护及抗肿瘤等方面的活性已有较多报道[3]-[6]。人口服 Rb1 后，主要依赖肠道菌群的糖基水解作用生成 CK，但个体间差异显著。若在提取物或发酵物层面直接完成转化，则产品可直接标示稀有皂苷含量，从而减少对肠道菌群代谢的依赖。

化学水解法虽反应速度快，但选择性较差，易过度水解至原人参二醇(PPD)，且副产物和色素较多。蒸制及九蒸九晒等工艺属于热转化途径，其产物以 Rk1、Rg5、Rg3 为主，S/R 异构体比例与酶催化产物存在差异，不宜与生物转化产物在同一含量体系中进行比较[2] [7]。酶法和微生物转化则作用于糖苷键，反应条件(pH 4~6，温度 40℃~80℃)更接近食品加工工艺参数[2] [8]。酵母细胞工厂可通过单糖从头合成 CK，补料分批培养已报道滴度达 5.74 g/L [9]，但其与以植物皂苷为底物的酶法分属不同的技术路线。本

文聚焦于以人参属提取物为底物的酶法、发酵及联合工艺；生物活性部分仅作背景介绍，不深入讨论构效关系及临床应用。

2. 转化路径

PPD 型皂苷的糖基主要连接在 C-3 和 C-20 位。糖基的切割方向及终止位点决定了最终产物为 CK、Rg3 或 Rh2，如图 1 所示。按糖苷酶的作用位点，可将人参皂苷水解酶分为若干类型；Zhu 等将 Rb1 经 β-葡萄糖苷酶水解的途径归纳为六类 C-3/C-20 作用顺序，产物谱(Rd、F2、Rg3、Rh2、CK 等)取决于酶的区域选择性[10] [11]。有研究对 GH1/GH3 家族口袋基序的研究，使“切割特定糖苷键”这一问题从经验筛选推进到了可预测的结构特征层面[11] [12]。

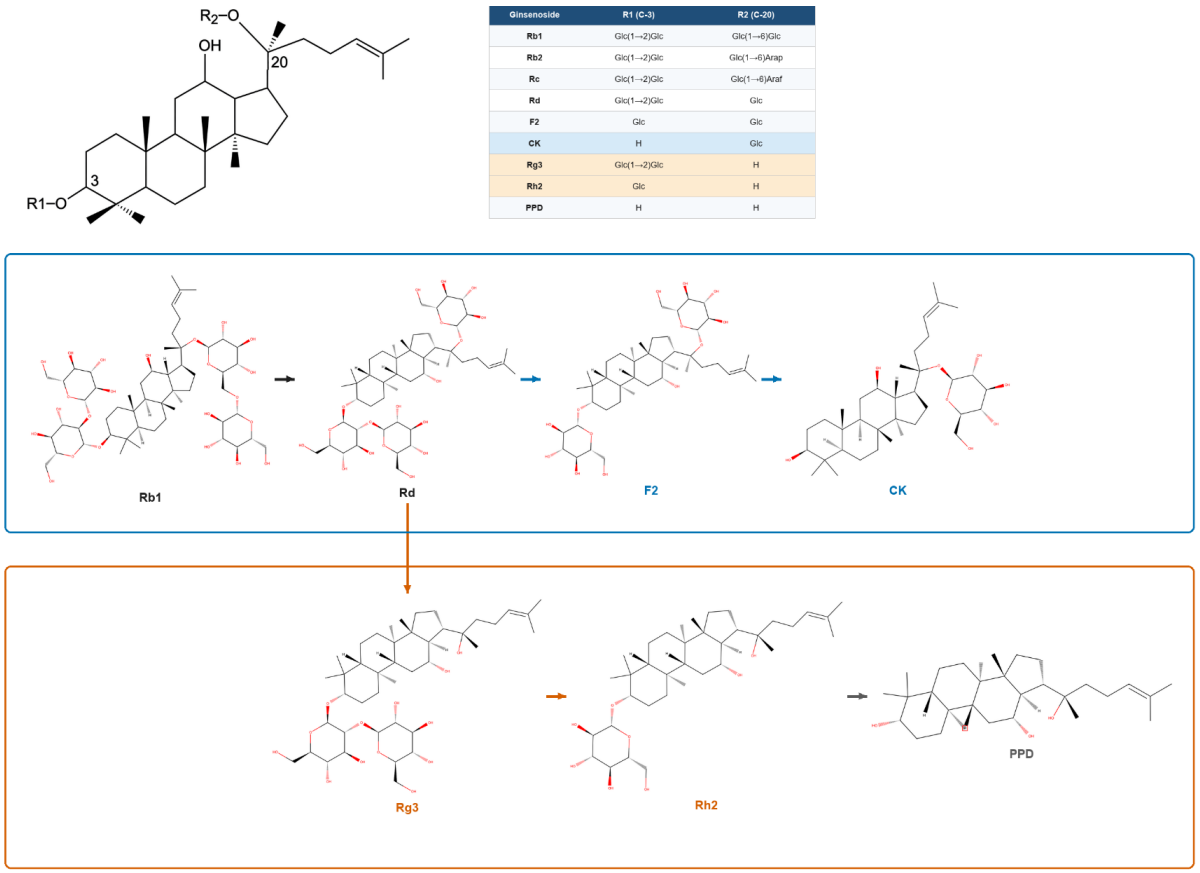


Figure 1. Protopanaxadiol-type (PPD) ginsenoside skeleton, R1/R2 substituents and the deglycosylation pathway of Rb1
图 1. 二醇型皂苷骨架与 R1/R2 取代及 Rb1 去糖路径

Liang 等收集了 9 个 GH 家族、67 个微生物来源的人参皂苷水解酶。GH1 与 GH3 的整体折叠不同，底物结合部位周围的残基基序仍然保守[12]。按这些基序获得的酶中，有的专一水解 Rb1 上 C-20 位的 β-1,6 糖苷键，产物为 Rd；有的专一水解 C-3 位的 β-1,2 糖苷键，可将 Rb1、Rb2、Rb3 和 Rc 分别转化为 Gy XVII、Compound O、Compound Mx1 和 Compound Mc1，阿拉伯糖侧链仍留在分子上[12]。因此，前文所说的区域选择性可以具体到哪一个糖苷键，并与口袋的局部结构相对应。

Rb1、Rb2、Rc、Rd 可沿两条主要途径转化。其一是 C-3 与 C-20 位糖基逐步脱除，经 F2、C-Y、C-Mc 等中间体最终生成 CK，C-20 位保留单糖。其二是先去除 C-20 位外侧糖基，保留 C-3 位双糖，生成

Rg3，继而切割 C-3 位外侧糖基得 Rh2，进一步水解即得 PPD [8] [10]。Rb2 和 Rc 在 C-20 位分别带有阿拉伯吡喃糖或阿拉伯呋喃糖侧链，许多 *β*-葡萄糖苷酶无法有效作用于此，粗提物转化时常在此处出现中间体堆积，需补充 *α*-L-阿拉伯糖苷酶以完成后续水解[2] [8] [10]。

此外，三醇型(PPT)皂苷如 Re、Rg1 可转化生成 Rh1、F1，但非本文讨论重点。红参热处理产生的 Rk1、Rg5 属于侧链脱水产物，其转化谱与生物转化所得 CK 的代谢谱并不一致。

β-葡萄糖苷酶是最主要的催化酶类，多属于糖苷水解酶 GH1 和 GH3 家族[10] [12]。商业纤维素酶制剂中常含有 *β*-葡萄糖苷酶活性组分，与曲霉胞外酶配合使用，可将发酵过程中积累的中间体 Rd 继续推进转化[13]。*α*-L-阿拉伯糖苷酶则专门作用于 Rb2 和 Rc 的侧链糖基。上述酶的最适反应条件通常为 pH 4~6、40℃~60℃，耐热重组酶可耐受 80℃ [8] [14]。

pH 4~6、40℃~60℃这一窗口，与保留型糖苷酶两个催化谷氨酸分别处于质子化和去质子化状态的条件相符，也有利于提高皂苷溶解度。能够在 80℃下工作的重组酶来自嗜热或超嗜热微生物，依靠的是更刚性的蛋白质结构[15]。

制备 CK 需将 C-3 位糖基完全去除，同时保留 C-20 位单糖，若反应过度则会生成 PPD。制备 Rg3 时须保护 C-3 位双糖结构，及时终止反应。Rh2 的制备多以 Rg3 为底物进一步专一切割 C-3 位外侧糖基，在混合酶体系中难以精准控制终点[2] [8] [16]。

反应能否停在 CK，还与酶的口袋几何有关。来自 Caldicellulosiruptor bescii 的 *β*-葡萄糖苷酶 CbBGL 已解析至 1.9 Å，为同源二聚的(*α*/*β*) 8 TIM 桶，底物结合裂缝呈窄的倒锥形：先水解 C-20 外侧糖生成 Rd，再水解 C-3 糖生成 F2。C-20 末端葡萄糖因侧链位阻难以再次进入糖结合口袋，产物因此积累为 CK [17]。口袋更深，或酸、热条件更剧烈时，水解仍会继续到 PPD，所以上文强调制备 CK 时必须控制终点[2] [8]。

3. 酶法

酶法转化的优势在于产物谱明确，S/R 异构体比例及反应终点相对可控。其不足之处在于酶制剂成本较高，且粗提物中多种底物难以完全转化。近年来的综述对酶法的专一性已有更清晰的阐述[11]，以下仅选取具有明确滴度或终点数据的代表性工作进行介绍，并讨论其能够达到该滴度的原因。

3.1. 粗提物上的胞外酶和商品酶

Shin 等利用来源于 *Caldicellulosiruptor bescii* 的耐热 *β*-葡萄糖苷酶，可将人参提取物中 PPD 型皂苷完全转化为 CK，包括含阿拉伯呋喃糖侧链的 Rc，无需额外添加阿拉伯糖苷酶[8]。Kim 等从酱砖中筛选出 *Aspergillus tubingensis*，以柑橘果胶诱导胞外酶表达，在 55℃、pH 4.0 条件下，20 h 内将提取物中 13.4 mmol/L PPD 型皂苷完全转化为 8.35 g/L CK；原文将该菌株认定为 GRAS 级别，但国内食品申报仍需依据可用于食品的菌种名单单独核实[14]。Jeong 等利用 *A. niger* 培养液中的胞外酶，9 h 内将人参提取物中 6.0 mg/mL PPD 型皂苷转化为 2.8 mg/mL CK，摩尔转化率约 80%，转化路径的产物依次为 Rb1，Rd，F2，CK，Rb2；Rc 则经 C-O、C-Y 或 C-Mc 途径转化[18]。*Penicillium decumbens* 来源的商品 *β*-葡萄糖苷酶在 pH 4.0、60℃条件下，红参提取物中 CK 含量提高约 36 倍、Rh2 提高约 8.9 倍，同时沿 Rb1 到 CK 和 Rg3 到 Rh2 两条路径进行转化[19]。*A. niger* XD101 粗酶催化 Rb1 转化制备 CK，收率可达 94.4% [20]。

这些滴度需要连同底物和计时方式一起读。Shin 等的结果表明，该酶可以把包括 Rc 在内的 PPD 型皂苷完全转化为 CK [8]；晶体结构解释的是另一点，即 C-20 末端葡萄糖进不了结合口袋，所以终点停在 CK [17]。多数中温 *β*-葡萄糖苷酶难以作用于 Rc，是因为其 C-20 外侧为 *α*-L-阿拉伯糖，与针对 *β*-D-葡萄糖的口袋不相配[10] [21]。Kim 等的 8.35 g/L，是 13.4 mmol/L PPD 型皂苷在 20 h 内的完全转化，酶蛋白用量为 11 mg/mL。菌株在 20 g/L 柑橘果胶上培养 6 天，该碳源诱导的产 CK 活性高于纤维素、淀粉、麸

皮、人参提取物及其他果胶[14]。按滴度除以时间，时空产率约 418 mg·L^{-1}·h^{-1}。底物浓度决定滴度上限，完全转化使这一上限得以实现；反应只有 20 h，是因为酶在转化前已经制备完成，这段反应不再包含菌体生长。果胶诱导分泌的是一组胞外酶，因而能够覆盖提取物中的各 PPD 型皂苷。Jeong 等得到 2.8 mg/mL，与底物只加到 6.0 mg/mL、摩尔转化率约 80%、侧链中间体尚未完全清除相一致[18]。Penicillium decumbens 报道的是相对红参本底的提高倍数，本底 CK 接近痕量，不宜与 8.35 g/L 的绝对滴度并列[19]。XD101 对单一底物 Rb1 的收率达 94.4%，说明在没有 Rb2 和 Rc 的阿拉伯糖侧链时，葡萄糖苷键的切割可以比较彻底[20]。

3.2. 重组酶、表面展示和固定化

Yang 等从 *A. tubingensis* JE0609 中鉴定出 BG23 等水解酶，在 *Komagataella phaffii* 中进行表达，再与米曲霉 *β*-半乳糖苷酶 BGA35 组合催化，CK 时空收率达 396.7 mg·L^{-1}·h^{-1} [21]。来源于 *Sulfolobus solfataricus* 的 *β*-糖苷酶具有良好的耐热性，在毕赤酵母中分泌表达后，10 mg/mL 底物可完全转化；底物浓度提高至 30 mg/mL 时仍保持 82.5%的转化率，CK 达 9.39 mg/mL [15]。该滴度为纯化皂苷底物体系中目前报道的较高水平，但与粗提物体系的 8.35 g/L 数据口径不同，不宜直接进行比较。Luo 等将该酶锚定于毕赤酵母细胞表面，经定向诱变及共表达 MPR1 后，CK 收率达 6.42 mg/mL，转化率 93.79%，循环使用 5 次后仍保留约 63%的催化效率[22]。2026 年，Liu 等利用共价有机框架(COF)包埋表达该酶的大肠杆菌，在连续流反应器中 CK 时空收率为 0.67 g·L^{-1}·d^{-1}，10 h 后仍保留约 75%的初始转化活性[23]。上述研究表明，耐热酶在高底物浓度下的稳定性已得到初步验证，但距工业化应用仍有一定距离。

上文所说的口径不同，来自底物纯度和酶的工作条件。该 Sulfolobus 酶最适为 pH 6.0、80℃，3 mmol/L Li^+可提高活性；对 F2、Rb1 和 Rd 的 Km 分别约为 1.86、3.64 和 5.08 mmol/L，Rd 的亲和最差，因此底物由 10 mg/mL 提高到 30 mg/mL 时，转化率由完全转化降为 82.5% [15]。9.39 mg/mL 即 9.39 g/L，数值略高于粗提物酶法的 8.35 g/L，但料液中没有粗提物的色素和同源皂苷。80℃下仍有活性，与超嗜热古菌 GH1 的结构刚性相符。Yang 等 396.7 mg·L^{-1}·h^{-1} 高于后文发酵耦合纤维素酶的约 48 mg·L^{-1}·h^{-1}，是因为计时从催化开始，不含孢子萌发和产酶[21]。表面展示使酶位于细胞外侧，产物留在上清，离心即可回用细胞；5 次循环后仍保留约 63%，说明高温下活性会逐步损失[22]。COF 连续流的时空收率为 0.67 g·L^{-1}·d^{-1}，低于游离酶，限制来自框架内的传质和停留时间，同时使催化剂可以重复使用[23]。所以，距工业化应用的距离，既包括单批能否达到克每升，也包括底物是否需要预先精制，以及催化剂能够使用多久。

3.3. 定向到 Rg3、Rh2 的级联

若以高纯度 Rg3 或 Rh2 为目标产物，重组酶级联策略更为适用。Siddiqi 等利用 Abf22-3 和 BglBX10 先将 PPD 型常量皂苷转化为 Rg3(S)，再经 BglSk 进一步转化为 Rh2(S)，在 10 L 发酵罐、37℃、48 h 条件下，获得 15.1 g Rh2(S)，制备液相纯度达 98.0% ± 0.2% [16]。对于粗提物直接制备高滴度 CK，曲霉胞外酶与商品纤维素酶已可满足需求，无需一开始就采用多酶纯化体系。

98%的纯度同时取决于酶的使用顺序和后续色谱。Abf22-3 与 BglBX10 去除 Rb1、Rc、Rd 的 C-20 糖并保留 C-3 双糖，得到 Rg3(S)；BglSk 再专一切割 Rg3(S)的 C-3 外侧葡萄糖，得到 Rh2(S) [16]。若使用会继续切割 C-3 双糖的宽谱酶，产物将走向 CK，Rh2 难以积累。反应在 10 L 罐中进行，工作体积 5 L，37℃、48 h，三种酶各 20 mg/mL，起始 PPD 型混合物 50 mg/mL，且底物不含 Rb2；15.1 g 及 98.0% ± 0.2%的纯度是再经直径 100 mm 制备柱获得的[16]。Rb2 的 C-20 阿拉伯吡喃糖比 Rc 的阿拉伯呋喃糖更难被这组酶接受，因此该结果对应预先简化的底物。这也说明，粗提物若只求高滴度 CK，如前所述，使用曲霉胞外酶或补加纤维素酶即可，不必先建立多酶纯化体系。

4. 微生物发酵

全细胞发酵无需单独制备酶制剂，食品属性叙述更为便利，且在成本控制方面具有一定优势。其滴度通常低于优化后的酶法，高底物浓度下易出现 Rd 等中间体堆积现象。

滴度低于优化后的酶法，与碳流分配有关。碳源要先满足菌体生长和初级代谢，分泌到胞外的糖苷酶远低于 Kim 等反应液中 11 mg/mL 的蛋白水平；高浓度西洋参提取物还会抑制产酶并对细胞有毒性，所以高底物浓度下容易堆积 Rd [14] [24]。

A. tubingensis 转化体系的数据最为完整。通过摇瓶培养优化碳氮源组成并补加西洋参提取物后，CK 产量约 2.47 g/L [25]。在 3 L 发酵罐中采用补料策略，CK 达 3.94 g/L，时空产率 27.4 $mg·L^{-1}·h^{-1}$，较分批培养提高约 3.1 倍；该条件下摩尔转化率约 82.1%。另有低负荷条件(8 g/L 西洋参提取物)报道摩尔转化率可达 100%，但 CK 产量仅为 1.91 g/L，不宜与 3.94 g/L 的数据在同一语境下以 100%转化率相提并论[24]。发酵液经乙醇沉淀和树脂纯化后，可获得纯度约 59% (食品级)和约 96% (药用级)的 CK 固体产品[24]。

上文指出，不宜把 100%转化率与 3.94 g/L 放在同一语境。从提取物负荷可以看得更清楚。同一补料框架下，西洋参提取物为 8、12、16 和 20 g/L 时，CK 分别为 1.91、2.69、3.47 和 3.94 g/L，摩尔转化率由 100%降至 93.4%、90.4%和 82.1%；提取物增至 24 和 32 g/L 时，滴度回落到 3.56 和 3.54 g/L，转化率仅 61.8%和 46.1% [24]。补料把分批培养的 1.29 g/L 提高到 3.94 g/L，约为 3.1 倍，是因为同时减轻了两重抑制：高浓度蔗糖会抑制产 CK 酶的形成，高浓度提取物对菌体有毒性。蔗糖因此以约 0.33 $g·L^{-1}·h^{-1}$ 连续补入，提取物在菌体产酶之后再加入[24]。低负荷时酶相对过量，转化可以完成，但皂苷总量使 CK 停在 1.91 g/L；负荷继续升高后，滴度先升后降，转化率则持续下降。乙醇处理和树脂纯化得到的食品级、药用级固体，回收率分别约 56.8%和 25.0%，与约 59%和约 96%的纯度相对应，分离步骤见第 6 节[24]。

乳酸菌发酵人参提取物后，Rg3 和 CK 含量有所提升，但滴度多在毫克每升至几十毫克每克粉的范围，远低于曲霉体系的克每升级水平。然而，乳酸菌菌株食品属性明确，适合用于发酵参粉、口服液等产品的开发[2] [26] [27]。*Aspergillus cristatus* (冠突散囊菌)在茯砖茶中应用历史悠久。Su 等从茯砖茶中分离获得菌株 JH-5，经固态发酵后，人参中 Rg3(S/R)含量从检出限以下提高至干重约 0.23%；其基因组大小约 28.29 Mb，未检测到常见真菌毒素合成基因簇[28]。红曲发酵人参可同时引入莫纳可林 K 并提升稀有皂苷含量，降脂效果优于单独使用人参或红曲；发酵过程中桔霉素含量可从红曲单独发酵时的约 56.98 μg/g 降至约 14.25 μg/g，但仍需按相关限量标准进行管控[29]。上述发酵体系的主要特征为产物谱型的整体改变，而非高纯度 CK 的定向积累。

与曲霉相差一个数量级以上，与产酶方式相符。乳酸菌的糖苷酶多为低水平分泌或位于胞内，碳流优先进入乳酸发酵；曲霉则可以在果胶或秸秆诱导下大量分泌细胞壁降解酶[2] [14] [24]。固态发酵得到的干重 0.23%表示食品基质中的富集程度，不宜与发酵液的克每升放在同一尺度上比较[28]。

A. tubingensis 转化三七根皂苷可产生 Rg3、Rk1、Rg5 等十余种产物，反应过程中同时存在异构化和脱水反应，与 Kim、Lee、Song 等以 CK 为目标产物的选择性转化路径存在本质差异，仅可作为同一菌株不同底物转化谱的对照[30]。*Aspergillus fumigatus* 转化三七总皂苷同样可获得十余种稀有皂苷，但其食品安全性需单独评估，不宜直接作为食品发酵剂使用[31]。内生菌亦可检出 CK 的产生，摇瓶产量在微克每克菌丝量级，目前仍处于机理研究阶段[32]。

这种产物谱差异与接触方式有关。活菌与三七根长时间共存时，酸性微环境中可以同时发生异构化和侧链脱水，因而积累 Rk1、Rg5；细胞游离的酶反应多在 55℃、十几至几十小时内完成，脱水产物较少[30]。

在食品应用中，应优先考虑具有食用或发酵历史记录的曲霉、乳酸菌和冠突散囊菌。对于产酶能力

较强的野生曲霉菌株，使用前需对毒素产生和杂菌污染进行严格筛查；国外文献中所述的 GRAS 认定不能替代国内菌种名单的审批要求。

5. 发酵再加酶

纯发酵工艺在高浓度西洋参提取物条件下，Rd 等中间体易出现堆积，限制了 CK 滴度的进一步提升。Lee 等将 *A. tubingensis* 发酵与商业黑曲霉纤维素酶耦合使用：先于 28℃左右培养菌体并产酶，随后补加碳源和提取物，约 48~60 h 后加入纤维素酶并将温度升至 55℃~60℃进行转化。在 3 L 发酵罐中经 168 h 反应，CK 达 8.06 g/L (13.0 mmol/L)，时空产率约 48 mg·L^{-1}·h^{-1}，摩尔收率约 80.6%，较同菌纯发酵工艺浓度提高约 1 倍、产率提高 0.7 倍[13]。纤维素酶与曲霉胞外酶的作用位点不完全相同，Rd 的堆积瓶颈因此被有效解除。该方案是目前以粗提物为底物制备 CK 中定量数据最为完整的可放大工艺。表 1 展示了酶法、发酵和联合工艺制备稀有皂苷的代表性研究数据。

Table 1. Representative data on the preparation of rare ginsenosides by enzymatic, fermentation and combined processes
表 1. 酶法、发酵和联合工艺制备稀有皂苷的代表数据

类型	体系	产物	结果分析
耐热重组酶	*C. bescii* β-葡萄糖苷酶	CK	提取物中 PPD 型可完全转化，含 Rc [8]
曲霉胞外酶	*A. tubingensis*	CK	8.35 g/L，20 h，PPD 型完全转化[14]
胞外粗酶	*A. niger*	CK	2.8 mg/mL，9 h，摩尔转化约 80% [18]
商品酶	*P. decumbens* β-葡萄糖苷酶	CK、Rh2	红参提取物 CK × 36、Rh2 × 8.9 [19]
一锅组合酶	BG23 和米曲霉 β-半乳糖苷酶	CK	396.7 mg·L^{-1}·h^{-1} [21]
耐热重组酶	*S. solfataricus* β-糖苷酶	CK	纯化底物 30 mg/mL 时 CK 9.39 mg/mL，转化 82.5% [15]
表面展示蛋白	毕赤酵母锚定 SS-bgly	CK	6.42 mg/mL，转化率 93.79% [22]
重组酶级联	Abf22-3 + BglBX10 + BglSk	Rh2(S)	5 L 工作体积得 15.1 g，纯度 98% [26]
补料发酵	*A. tubingensis* 3 L 罐	CK	3.94 g/L，27.4 mg·L^{-1}·h^{-1}，摩尔转化约 82.1% [24]
发酵 + 纤维素酶	同上菌和商业纤维素酶	CK	8.06 g/L，约 48 mg·L^{-1}·h^{-1} [13]
冠突散囊菌固态发酵	人参	Rg3(S/R)	干重约 0.23%，对照未检出[28]

纤维素酶与曲霉胞外酶作用位点不完全相同，在定量上表现为协同。发酵 144 h 时，Rd、F2 等前体合计约 2.14 mmol/L，其中 Rd 在 96 h 可达 5.0 mmol/L。摇瓶在 60 h 加入纤维素酶并升至 60℃再反应 84 h，CK 为 12.0 mmol/L；只升温不加酶约为 3.0 mmol/L，联合产量约为两条路线单独之和的 1.8 倍[13]。28℃下曲霉分泌的酶完成了大部分 C-20 和侧链切割，但在高底物浓度下 Rd 和 F2 仍然堆积；纤维素酶制剂中的 β-葡萄糖苷酶在 55℃~60℃更接近催化最适，因而能推进这一步。168 h 长于 Kim 等细胞游离酶法的 20 h，是因为其中包含菌体生长和产酶。8.06 g/L 约为同菌纯发酵 3.94 g/L 的 2 倍，与上文“浓度提高约 1 倍”的表述一致[13] [24]。

其他耦合方式亦较为常见：先通过发酵富集中间体，再用专一性酶推进至 Rh2 或 CK；或以红参热

处理产生的 Rg3 为底物，再进行酶法精制。联合工艺的关键在于加酶时机、温度切换策略和底物补料方案的优化，而非简单地将两个阶段叠加。

需要指出的是，发酵罐内的克每升滴度不能直接等同于喷干粉的毫克每克含量，两者之间存在浓缩倍数的差异。商业化发酵提取物中 CK 含量一般约为 3~30 mg/g；更高纯度需经浓缩或纯化处理。实验室报道的 g/L 级滴度在对外宣传时，应换算为粉剂规格中的含量表示，以避免将过程浓度与终端产品含量混淆。

6. 稀有皂苷的分离纯化及上游工艺的影响

第 5 节已经说明，发酵罐内的克每升不能直接写成喷干粉的毫克每克，更高纯度还要经过浓缩或纯化。已有实例是：*A. tubingensis* 补料发酵液经乙醇处理和树脂纯化，得到约 59%的食品级 CK 和约 96%的药用级 CK [24]；Rh2(S)的 98%则是级联转化之后由制备液相获得的[16]。从不同生物转化体系走到这些规格，常用的是大孔吸附树脂层析、结晶和膜分离，必要时再接反相制备液相。上游工艺不同，这些步骤面对的杂质也不同。

6.1. 树脂、膜和结晶

树脂能够把 CK 与高糖皂苷分开，是因为达玛烷骨架疏水、糖链亲水，糖基越少，在苯乙烯－二乙烯苯树脂上的保留越强。在 D101、AB-8、HP-20 等低极性或弱极性树脂上，50%以下的乙醇水溶液先洗去色素以及 Rd、F2 等高极性皂苷，60%以上的乙醇再洗出 CK，洗出液可在含水有机溶剂中结晶。已有专利按这一顺序得到含量高于 96%的 CK，收率高于 72% [33]。Song 等的发酵液数据更为具体：菌丝用乙醇抽提三次，干燥上清抽提一次，超滤后得到 1.09 g 食品级固体，纯度 58.9%，回收率 56.8%；再经 ODS 柱和 C18 制备液相除去西洋参提取物中的未知成分，得到 0.48 g、纯度 96.0%的产品，回收率降至 25.0% [24]。纯度由约 60%提高到 96%，产品减少一半以上。树脂完成的是从转化液中富集皂苷；CK 与 F2、Rg3 以及 S/R 异构体的最后分离，仍依靠结晶或反相色谱。

膜宜放在树脂之前。超滤除去蛋白、胞外多糖和菌体碎片，Song 等的食品级产品即由乙醇提取和超滤得到[24]。CK、F2、Rd 和 Rb1 的分子量分别约为 622、785、947 和 1109，彼此只差一至两个糖残基，超滤和纳滤不能把它们分开，也不能分开 20(S)与 20(R)。膜用于降低树脂污染，并完成脱盐和浓缩；近结构皂苷会一起进入下一步。

结晶要求近结构杂质已经较少。F2、Rg3 或另一构型的异构体残留时，CK 难以形成单一晶体，所以结晶放在树脂或制备液相之后[33]。S 型和 R 型在大孔树脂上的保留非常接近，异构体比例主要靠上游酶控制。第 3.3 节中 98%的 Rh2(S)，就是在制备液相上完成最后分辨的[16]。

6.2. 上游工艺对下游的影响

第 3 至 5 节已经说明各条路线为何达到各自的滴度。对下游而言，差别在于料液中的杂质。Kim 等的无细胞酶法没有菌体包裹，树脂上样浓度高，但酶蛋白达 11 mg/mL，还带有缓冲盐和提取物色素[14]。蛋白若不先沉淀或超滤除去，会堵塞树脂并造成洗脱拖尾。

全细胞补料发酵的 CK 同时存在于上清和菌丝中，Song 等因此对菌丝抽提了三次[24]。培养基里的蔗糖、有机酸和胞外多糖会污染超滤膜。20 g/L 提取物时转化率只有 82.1%，残留的 Rd、F2 与 CK 极性接近，洗脱梯度过宽就会进入结晶原料。所以食品级停在约 59% (回收率 56.8%)，做到 96%时回收率降到 25.0%。滴度最高的条件，中间体往往也更多。

发酵耦合纤维素酶的摩尔收率约 80.6%，约两成底物仍是中间体，料液中还有菌体曾经分泌的蛋白

和后加入的纤维素酶[13]。升至 55℃~60℃会使部分蛋白变性，过滤较为容易，色素也会增加，下游负担因此接近无细胞酶法。

重组酶若作用在已经纯化的皂苷上，料液中主要是酶蛋白和残余底物。第 3.2 节的 9.39 g/L 即属于这种情况，较高的数字对应较干净的底物，分离成本前移到了底物精制[15]。第 3.3 节中 Rh2(S)的 98%建立在不含 Rb2 的底物和制备液相之上，不能代表同时含有 Rb2、Rc 和色素的全提取物[16]。

固态发酵和乳酸菌发酵通常不以皂苷单体为产品。干重约 0.23%的 Rg3 与多酚处在同一浸提液中，树脂容量大部分会被多酚占用[28]。乳酸菌发酵物多为发酵粉或口服液，需要控制的是活菌残留和酸度[2] [26] [27]。酵母从头合成没有人参中的同源皂苷，CK 与残留 PPD 较易在反相柱上分开；产物位于胞内，正丁醇提取时会带出脂质和甾醇[9]。

因此，在比较上游滴度之后，还要同时看四项：产物在胞内还是胞外，蛋白和多糖的负荷，未转化中间体的比例，以及是否存在 S/R 异构体或脱水产物。这四项决定纯化收率和成品规格，也就是第 5 节所说“罐内滴度不等于粉剂含量”的后一半。

7. 稀有人参皂苷的标示和食品上的用法

白参和生晒参的价值主要体现在常量皂苷组分上。红参经热处理后提升的是 Rg3 类热转化产物，而非 CK。经发酵或酶转化处理后，常量皂苷含量显著下降，CK、F2、Rg3 成为特征性成分。对外产品规格应按 CK、Rg3、Rh2 逐项标示，总皂苷百分比无法反映稀有皂苷的实际含量[1] [2] [13]。三个目标产物的结构见图 2，它们并非一锅反应中的三种产物。

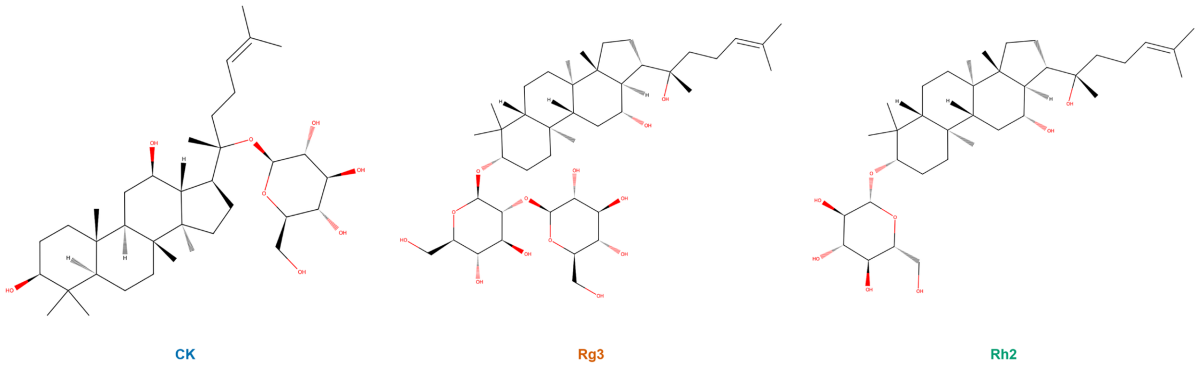


Figure 2. Structures of the target products: CK (C-20 monosaccharide), 20(S)-Rg3 (C-3 disaccharide) and 20(S)-Rh2 (C-3 monosaccharide)
图 2. 目标产物结构：CK (C-20 单糖)、20(S)-Rg3 (C-3 双糖)、20(S)-Rh2 (C-3 单糖)

在食品和化妆品领域，发酵人参提取物多作为口服制剂、饮料及护肤品的原料使用。酶法转化制备的高纯度单体更接近药品或高端原料的定位，其申报路径有所不同。人参(人工种植)在我国已按新资源食品/新食品原料进行管理；西洋参和三七亦有相应的管理规定。若转化产物的分子结构已变为 CK 或 Rg3 单体，仍按人参粉进行申报可能面临合规性问题，其纯度、残留菌和酶的安全性需单独评估。曲霉发酵体系还需关注真菌毒素的残留风险；红曲路线则需管控桔霉素含量[29]。CK 在化妆品新原料路径上虽已有探索性申报，但不能据此推断食品新原料已获批准。

在实验室层面，可以常量皂苷提取物为基础底料，将发酵或酶转化中间体作为稀有皂苷浓缩料，再按 HPLC 实测的毫克每克含量配制 CK、Rg3 和 Rh2 的混合比例。该策略可使各条转化路线独立优化，客户调整配比时亦无需重新启动整锅发酵。CK 的生产可采用曲霉发酵耦合纤维素酶的方案；Rg3 和 Rh2

的生产则可采用专一性酶级联策略。

此外，还存在一条不依赖人参提取物的合成路线：在酿酒酵母中重建达玛烷骨架合成途径，由 UGT 将 PPD 的 C-20 位糖基化生成 CK [34] [35]。补料分批培养已实现约 5.74 g/L 的滴度[9]。该路线以糖类为原料，不受皂苷提取物供应量的制约，但其食品申报要求、产物谱特征及工艺属性与本文讨论的去糖基转化工艺完全不同，此处作数量级对照。该滴度依赖的代谢瓶颈与去糖基路线不同，简述如下。

去糖基路线受糖苷酶的区域选择性和底物抑制限制。从头合成同时受两条通量限制：一是甲羟戊酸途径通向 PPD 的碳流，二是 UDP-葡萄糖能否用于 C-20 位糖基化。Wang 等在已有的 PPD 底盘上提高 UGTPg1 的表达，摇瓶中 CK 滴度提高到原来的 4 倍以上；再过表达 PGM2、UGP1、URA6 和 YNK1 以增加 UDP-葡萄糖，并减弱消耗 UDP-葡萄糖的支路后，CK 与 PPD 的比值由 0.52 提高到 0.75，摇瓶滴度由 155.6 mg/L 提高到 237.6 mg/L [9]。补料分批培养中，未优化 UDP-葡萄糖供给时为 3.98 g/L，优化后的菌株 WPK12 为 5.74 g/L，提高 44% [9]。5.74 g/L 与粗提物酶法的 8.35 g/L 处于同一数量级，但原料是糖，产物位于胞内，定量时采用正丁醇提取。该数字说明糖基供体和转移酶表达可以成为瓶颈，宜与前文的提取物转化数据分开比较。

8. 未来研究方向

Rb2 和 Rc 的阿拉伯糖侧链是当前主要的技术瓶颈，许多酶类无法将其完全切割，导致粗提物的总体转化率受限，需补充 α-L-阿拉伯糖苷酶才能推进[2] [8] [10]。近年来已发现可专一切割 Araf 或 Arap 的酶类，能将 Rb2 和 Rc 推进至 Rd 阶段，但尚未有将该步骤与克每升级 CK 制备相衔接的公开发酵罐数据。

Rg3 和 Rh2 均存在 S 型和 R 型异构体，热转化和酶催化所得的异构体比例不同。若功能声称需精确至单体水平，则异构体比例必须加以控制[7]。Siddiqi 等的级联方案可实现 Rh2(S)纯度达 98%，表明专一性酶是控制异构体比例的有效手段[16]。

目前能够达到克每升级 CK 滴度的多为 *A. tubingensis* 和 *A. niger* 等曲霉类菌株。食品级可用的乳酸菌和冠突散囊菌的滴度通常低一个数量级。国产可获得、具有食用记录的菌株和酶制剂，比实验室编号菌株更具产业化价值。目前公开报道的最高滴度多来源于同一研究组的曲霉体系，跨实验室的重现性仍有待验证。

克每升与低一个数量级之差，对应产酶调控的差别。果胶、秸秆等植物细胞壁碳源可以诱导曲霉分泌糖苷水解酶，培养基中蔗糖过高则会抑制这些酶的形成[14] [24]。乳酸菌的碳流优先进入乳酸发酵，冠突散囊菌的固态发酵还受传质限制，Rg3 含量为干重约 0.23% [2] [28]。

高底物浓度下的抑制效应及中间体堆积问题，需通过补料策略和分段控温加以解决，Lee 等的发酵罐实验已对此进行了示范[13]。喷干后产品的实际含量取决于浓缩工艺，不应以发酵液滴度直接对外宣传。截至 2025~2026 年，尚未有超过粗提物酶法 8.35 g/L 或发酵耦合酶法 8.06 g/L 的 CK 新报道；纯化底物体系的 9.39 mg/mL 属于不同底物口径[13]-[15]。

这几项上限的含义并不相同。8.35 g/L 是粗提物中 13.4 mmol/L 底物经预先制备的酶在 20 h 内完全转化的结果；8.06 g/L 所对应的 168 h 包含菌体生长，摩尔收率为 80.6%；3.94 g/L 是纯发酵在 20 g/L 提取物上的高点，此时转化率为 82.1%，提取物再增加则滴度和转化率一起下降[13] [14] [24]。9.39 mg/mL 即 9.39 g/L，仍属于纯化底物口径[15]。若要在完全转化的同时超过 8.35 g/L，限制在于高负荷下 Rd 和 F2 能否被清除，以及清除之后纯化还能剩余多少。

在活性研究方面，CK 的抗炎、代谢调节和抗肿瘤作用已有大量报道[3]-[6]，但制备工艺研究与功能活性研究属于两套独立的数据体系。以稀有皂苷作为食品原料开发时，功能声称仍须依据国内法规进行合规性论证，不能直接援引药理学综述的结论。

9. 结论

稀有人参皂苷在自然界中含量极低，酶解和微生物转化是目前较为现实的制备策略。CK 的合成路径为 C-3 和 C-20 位逐步脱除糖基，C-20 位保留单糖；Rg3 的制备需保留 C-3 位双糖结构；Rh2 多以 Rg3 为底物进一步切割 C-3 位外侧糖基。以粗提物为底物制备 CK，曲霉胞外酶法约 8.35 g/L、20 h 可完成转化；发酵耦合商业纤维素酶法已可达到约 8 g/L；纯发酵配合补料策略约 4 g/L (该条件下摩尔转化率约 82%)。高纯单体的制备仍以重组酶级联更为稳定，Rh2(S)已有克级规模、98%纯度的报道。酵母从头合成路线的滴度约在 6 g/L 量级，属于另一条技术供应链，不能替代提取物转化路线。产品标示应按 CK、Rg3 和 Rh2 逐项标注。未来较为实际的研究方向包括：食品级菌株和酶制剂的开发、Rb2/Rc 侧链的高效切割、异构体比例的精准控制，以及发酵罐规模下补料策略和加酶时机的系统优化，而非单纯追求更高的摇瓶滴度。与此相应，罐内滴度还要经过树脂、膜和结晶才能成为成品，回收率取决于产物是否包在菌体内、蛋白和多糖负荷，以及 Rd、F2 是否残留。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2025 年版)一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025.

[2] Bai, J., Zhu, Z., Luo, W., Jang, M., Pan, B., Zhu, Y., *et al*. (2025) Microbial Fermentation Affects the Structure-Activity Relationship of Bioactive Compounds in Ginseng and Its Applications in Fermentation Products: A Review. *Foods*, **14**, Article 2473. https://doi.org/10.3390/foods14142473

[3] Chen, S., Tan, B., Cui, S., Zhan, M., Wang, Y., Huang, F., *et al*. (2026) Ginsenoside Compound K Exerts Osteoprotective Effects by Suppressing Osteoclastogenesis and Promoting Preosteoclast PDGF-BB-Induced Angiogenesis via Targeting Csf1r. *Biochemical Pharmacology*, **246**, Article ID: 117661. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117661

[4] Chan, H.T., Lee, Y.P., Chang, Y.Q., Chu, L.J., Tsai, T., Chen, C., *et al*. (2026) A Review of the Protection Mechanisms of Ginsenoside CK on Cardiovascular Disease and Stroke. *Frontiers in Pharmacology*, **17**, Article 1777145. https://doi.org/10.3389/fphar.2026.1777145

[5] Lee, Y.P., Chan, H.T., Li, T.H., Chu, L., Lee, S., Chang, Y., *et al*. (2025) Anticancer Mechanisms of Ginsenoside Compound K: A Review. *Diseases*, **13**, Article 143. https://doi.org/10.3390/diseases13050143

[6] Huang, S.T.Z., Hu, Y.H., Gao, Y.C., Zhou, D., Chen, M., Wang, L., *et al*. (2025) Hypoglycemic Effect of Ginsenoside Compound K Mediated by N-Acetylserotonin Derived from Gut Microbiota. *Phytotherapy Research*, **39**, 5491-5505. https://doi.org/10.1002/ptr.8385

[7] Fan, W., Fan, L., Wang, Z., Mei, Y., Liu, L., Li, L., *et al*. (2024) Rare Ginsenosides: A Unique Perspective of Ginseng Research. *Journal of Advanced Research*, **66**, 303-328. https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.003

[8] Shin, K.C., Kim, T.H., Choi, J.H. and Oh, D.K. (2018) Complete Biotransformation of Protopanaxadiol-Type Ginsenosides to 20-*O*-*β*-Glucopyranosyl-20(*s*)-Protopanaxadiol Using a Novel and Thermostable *β*-Glucosidase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66**, 2822-2829. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b06108

[9] Wang, P.P., Wang, J.L., Zhao, G.P., Yan, X. and Zhou, Z. (2021) Systematic Optimization of the Yeast Cell Factory for Sustainable and High Efficiency Production of Bioactive Ginsenoside Compound K. *Synthetic and Systems Biotechnology*, **6**, 69-76. https://doi.org/10.1016/j.synbio.2021.03.002

[10] Zhu, H., Zhang, R., Huang, Z. and Zhou, J. (2023) Progress in the Conversion of Ginsenoside Rb1 into Minor Ginsenosides Using *β*-Glucosidases. *Foods*, **12**, Article 397. https://doi.org/10.3390/foods12020397

[11] Hu, Y.B., Li, Y.M., Cao, Y., Shen, Y., Zou, X., Liu, J., *et al*. (2024) Advancements in Enzymatic Biotransformation and Bioactivities of Rare Ginsenosides: A Review. *Journal of Biotechnology*, **392**, 78-89. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2024.06.018

[12] Liang, Y.P., Zhao, Y.L., Yin, Z.W., Gong, X., Han, X. and Wen, M. (2025) Conserved Local Structural Motifs in Glycoside Hydrolase Families Facilitate the Discovery of Functional Enzymes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **73**, 11983-11997. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c10554

[13] Lee, Y.I., Song, W.S. and Oh, D.K. (2025) Enhanced Production of Ginsenoside Compound K by Synergistic Conversion of Fermentation with *Aspergillus tubingensis* and Commercial Cellulase. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **12**, Article 1538031. https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1538031

[14] Kim, S.A., Jeong, E.B. and Oh, D.K. (2020) Complete Bioconversion of Protopanaxadiol-Type Ginsenosides to Compound K by Extracellular Enzymes from the Isolated Strain *Aspergillus tubingensis*. *Journal of Agricultural and Food*

Chemistry, **69**, 315-324. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07424

[15] Wang, P., Tang, C., Liu, Y., Yang, J. and Fan, D. (2023) Biotransformation of High Concentrations of Ginsenoside Substrate into Compound K by *β*-Glycosidase from Sulfolobus Solfataricus. *Genes*, **14**, Article 897. https://doi.org/10.3390/genes14040897

[16] Siddiqi, M.Z., Ximenes, H.A., Song, B., Park, H.Y., Lee, W.H., Han, H., *et al*. (2021) Enhanced Production of Ginsenoside Rh2(S) from PPD-Type Major Ginsenosides Using BglSk Cloned from *Saccharibacillus kuerlensis* Together with Two Glycosidase in Series. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **28**, 4668-4676. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.04.079

[17] Choi, J.M. (2025) Structural Study of Thermostable Ginsenoside *β*-Glucosidase from *Caldicellulosiruptor bescii*. *Crystals*, **15**, Article 447. https://doi.org/10.3390/cryst15050447

[18] Jeong, E.B., Kim, S.A., Shin, K.C. and Oh, D.K. (2020) Biotransformation of Protopanaxadiol-Type Ginsenosides in Korean Ginseng Extract into Food-Available Compound K by an Extracellular Enzyme from *Aspergillus niger*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **30**, 1560-1567. https://doi.org/10.4014/jmb.2007.07003

[19] Kim, S.Y., Lee, H.N., Hong, S.J., Kang, H., Cho, J.Y., Kim, D., *et al*. (2022) Enhanced Biotransformation of the Minor Ginsenosides in Red Ginseng Extract by *Penicillium decumbens β*-Glucosidase. *Enzyme and Microbial Technology*, **153**, 109941. https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2021.109941

[20] Jiang, Y., Li, W. and Fan, D. (2021) Biotransformation of Ginsenoside Rb1 to Ginsenoside CK by Strain XD101: A Safe Bioconversion Strategy. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **193**, 2110-2127. https://doi.org/10.1007/s12010-021-03485-0

[21] Yang, W., Zhou, J., Gu, Q., Harindintwali, J.D., Yu, X. and Liu, X. (2023) Combinatorial Enzymatic Catalysis for Bioproduction of Ginsenoside Compound K. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **71**, 3385-3397. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c08773

[22] Luo, Y., Wang, P., Wang, R., Hui, J., Zhu, C., Fu, R., *et al*. (2025) Efficient Biosynthesis of Rare Ginsenoside Compound K Using Engineered *Pichia pastoris* with Surface-Anchored *Sulfolobus solfataricus β*-Glucosidase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **74**, 1154-1166. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5c11122

[23] Liu, F., Zhang, S., Wei, S., Xing, Z., He, H., Liang, X., *et al*. (2026) Tailored Covalent Organic Frameworks Enable the Encapsulation of Living Cells to Produce Rare Ginsenoside. *Advanced Science*, **13**, e77136. https://doi.org/10.1002/advs.77136

[24] Song, W.S., Shin, K.C. and Oh, D.K. (2023) Production of Ginsenoside Compound K from American Ginseng Extract by Fed-Batch Culture of *Aspergillus tubingensis*. *AMB Express*, **13**, Article No. 64. https://doi.org/10.1186/s13568-023-01556-5

[25] Song, W.S., Kim, M.J., Shin, K.C. and Oh, D.K. (2022) Increased Production of Ginsenoside Compound K by Optimizing the Feeding of American Ginseng Extract during Fermentation by *Aspergillus tubingensis*. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **32**, 902-910. https://doi.org/10.4014/jmb.2203.03059

[26] Nguyen, Q.D., Nguyen, T., Tran, T.T.V., Ngo-Thi, N., Truong-Thi, H., Nguyen, V., *et al*. (2025) Fermentation of Ngoc Linh Ginseng (*Panax vietnamensis* Ha et Grushv.) Root Extract Using *Levilactobacillus brevis* QD-1: Changes in Majonoside R2 Content and Pharmacological Activities. *Food Research International*, **208**, Article ID: 116275. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116275

[27] Liang, J.J., Liu, H.X., Yan, J.G., Xie, G., Liu, W., Lin, J., *et al*. (2025) Fermentation of *Panax ginseng* C.A. Meyer Extract with Lactic Acid Bacteria Exerts Hepatoprotective Effects via Activating the NRF2 Pathway. *Journal of Molecular Histology*, **56**, Article No. 343. https://doi.org/10.1007/s10735-025-10586-1

[28] Su, F., Duan, T., Liu, R., Ding, X., Mao, S., Zhang, Y., *et al*. (2026) Genomic and Metabolomic Insights into the Enhancement of Rare Ginsenosides in *Panax ginseng* through Solid-State Fermentation by *Aspergillus cristatus* JH-5. *Frontiers in Microbiology*, **17**, Article 1785529. https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1785529

[29] Qu, Q., Zhou, Q., Peng, X., Li, Z., Jia, M., Zhang, Y., *et al*. (2026) *Monascus* Fermentation Enhances the Lipid-Lowering Properties of Ginseng *in Vivo* and Component Assay. *Food Research International*, **225**, Article ID: 118067. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.118067

[30] Li, F.X., Lin, D.M., Yang, J., Cui, X. and Yang, X. (2025) The Transformation Pathways and Optimization of Conditions for Preparation Minor Ginsenosides from *Panax notoginseng* Root by the Fungus *Aspergillus tubingensis*. *PLOS ONE*, **20**, e0316279. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0316279

[31] Yang, L., Lin, D., Li, F., Cui, X., Lou, D. and Yang, X. (2024) Production of Rare Ginsenosides by Biotransformation of *Panax notoginseng* Saponins Using *Aspergillus fumigatus*. *Bioresources and Bioprocessing*, **11**, Article No. 81. https://doi.org/10.1186/s40643-024-00794-0

[32] Rai, S., Singh, L.S., Shaanker, R.U., Jeyaram, K., Parija, T. and Sahoo, D. (2024) Endophytic Fungi of *Panax sokpayensis* Produce Bioactive Ginsenoside Compound K in Flask Fermentation. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 9318.

https://doi.org/10.1038/s41598-024-56441-3

[33] 周伟, 袁留生, 史炳照, 白骅. 一种运用大孔树脂纯化人参皂甙 Compound-K 的方法[P]. 中国专利, CN101921304B. 2013-04-03.

[34] Yan, X., Fan, Y., Wei, W., Wang, P., Liu, Q., Wei, Y., *et al*. (2014) Production of Bioactive Ginsenoside Compound K in Metabolically Engineered Yeast. *Cell Research*, **24**, 770-773. https://doi.org/10.1038/cr.2014.28

[35] Li, F., Chen, M.M., Zhang, H.M., Wu, Q.P. and Han, Y.B. (2022) Production of Ginsenoside Compound K by Microbial Cell Factory Using Synthetic Biology-Based Strategy: A Review. *Biotechnology Letters*, **45**, 163-174. https://doi.org/10.1007/s10529-022-03326-y