

九香虫内生曲霉菌次生代谢产物及其抗菌活性研究

徐笑天¹, 姬凌波², 段小群^{1*}, 王宇晖^{1*}

¹桂林医学院 药学院, 桂林 541199; ²中国烟草总公司郑州烟草研究院, 郑州 450001

摘要: 本文对一株来自九香虫肠道的内生曲霉菌 (*Aspergillus* sp.) 的代谢产物进行研究。利用硅胶柱色谱、MCI 柱色谱、凝胶柱色谱及半制备液相等方法对该菌的大米固体发酵浸膏进行分离纯化, 从中分离得到 6 个化合物。通过核磁共振和质谱技术对这 6 个化合物结构进行解析, 包括 1 个新化合物: flavipone (1) 和 5 个已知化合物: citreovirenone (2)、kojic acid (3)、methyl chloroacetate (4)、aspulvinone P (5)、aspulvinone Q (6), 其中化合物 1 和 2 首次从曲霉菌中分离得到。活性测试显示化合物 3 和 4 具有一定的抑菌作用, MIC 值在 35.5 到 67.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。

关键词: 九香虫; 内生真菌; 曲霉; 次生代谢产物; 抗菌活性

中图分类号: R285.5 文献标识码: A

Study on the secondary metabolites of endophytic fungus *Aspergillus* sp. from *Aspongopus chinensis* and their antimicrobial activity

XU Xiao-tian¹, JI Ling-bo², DUAN Xiao-qun^{1*}, WANG Yu-hui^{1*}

¹School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199, China; ²Zhengzhou Tobacco Research Institute of CNTC, Zhengzhou 450001, China

Abstract: The metabolites of an endophytic *Aspergillus* sp. from the intestine of *Aspongopus chinensis* were studied in this paper. Six compounds were isolated from rice solid fermentation extract by silica gel column chromatography, MCI column chromatography, gel column chromatography and semi preparative liquid method. The structures of the six compounds were analyzed by NMR and mass spectrometry, including a new compound flavion (1) and five known compounds citreovirenone (2), kojic acid (3), methyl chloroacetate (4), aspulvinone P (5) and aspulvinone Q (6). Compounds 1 and 2 were isolated from *Aspergillus* for the first time. Compounds 3 and 4 exhibited weak antimicrobial effects with MIC values ranging from 35.5 to 67.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Key words: *Aspongopus chinensis*; endophytic fungus; *Aspergillus* sp.; secondary metabolites; antimicrobial activities

微生物的次生代谢产物是抗菌等多种生物活性成分的来源, 具有重大的药用价值, 近年来也成为天然药物化学研究的热点^[1]。昆虫共生真菌是指那些全部或部分生活史在宿主昆虫体内度过、不引起宿主明显感染症状的真菌。它们能分解有机成分为宿主提供营养, 帮助宿

主抵抗外来微生物侵袭，引起宿主的免疫反应^[2,3]。在长期进化过程中，真菌发展出一系列方法适应肠道环境，与宿主形成了稳定的共生关系，它们对宿主的选择和定殖有一定的特殊性。

九香虫，俗称“臭屁虫”，即兜蝽科昆虫瓜黑蝽，是药典收载的一类用药历史悠久的昆虫类中药，在部分地区也作为一种美味食品。《本草纲目》记载九香虫“主治膈脘滞气，脾肾亏损，壮元阳”，可用于肾虚阳痿、腰膝酸软、胃炎胀痛。研究表明，九香虫的滋补作用可能与它富含的丰富的维生素、微量元素、磷脂、氨基酸、蛋白质、脂质及 *N*-乙酰多巴胺类物质有关^[4,5]。此外，九香虫提取物对金黄色葡萄球菌、伤寒杆菌、甲型副伤寒杆菌及福氏痢疾杆菌皆有抗菌作用，在其血淋巴中还发现了新型抗菌肽^[6]。这些抗菌活性物质可能与九香虫的胃炎治疗相关。九香虫的抗菌作用提示其内生真菌也可能产生抗菌活性的次生代谢产物。目前对九香虫内生真菌及其代谢产物的研究尚缺乏相关报道。本研究选取九香虫为研究对象，从其肠道中分离得到一株曲霉菌，并采用大米固体培养基进行大规模发酵，对其次生代谢产物进行分离纯化和结构鉴定，并测试抗菌活性，以期得到抗菌活性良好的代谢产物，丰富昆虫内生菌的化学成分和生物活性研究。

1 材料与方法

1.1 材料

质谱由 Agilent 6520B Q-TOF 质谱仪测定（美国安捷伦仪器有限公司）；核磁数据由 Bruker AVIII-500 及 AVIII-600 核磁共振仪（布鲁克仪器有限公司）测定（¹H NMR: 500 MHz 和 600 MHz; ¹³C NMR: 125 MHz 和 150 MHz），以 TMS 作为内标；分析型 HPLC 为 Waters 1525 型（Symmetry-C₁₈, 150 mm×4.6 mm, 5 μm, 流速 1.0 mL/min）、半制备型 HPLC 为 Waters 1525 型（Zorbax SB-C₁₈, 250 mm×9.4 mm, 5 μm, 流速 4.0 mL/min, 美国沃特世仪器有限公司）；酶标仪（瑞士帝肯仪器公司）；高压灭菌锅（上海申安仪器有限公司）；QYC-200 型摇床（上海福玛仪器有限公司）；正相柱色谱硅胶（200~300 目，青岛海洋化工厂）；Sephadex LH-20 凝胶柱填料（瑞典 Pharmacia 公司）；MCI 柱色谱填料（日本三菱公司）；所用试剂均为分析纯（天津富宇精细化工有限公司）；青霉素（上海麦克林生化试剂有限公司）、硫酸链霉素（北京索莱宝科技有限公司）；牛肉膏蛋白胨培养基和马铃薯葡萄糖固体培养基（北京奥博星生物技术有限公司）。

1.2 实验方法

1.2.1 菌种的分离

捕捉九香虫活虫后将虫体消毒，取肠道组织，加入组织匀浆器中研碎。将组织液稀释涂

布于马铃薯葡萄糖固体培养基（PDA）上，由此分离得到该曲霉菌。在 PDA 平板上，该菌为棕黄色绒毛状菌落，表面散布大量孢子，显微镜下可见头状分生孢子梗和圆形孢子（见图 1），根据以上形态和显微特征初步鉴定为曲霉属真菌。其 18S rDNA 和 ITS 序列鉴定由上海生工有限公司完成，利用 PCR 技术扩增其 18S rDNA 和 ITS 序列后进行测序，发现其 18S rDNA 序列和 ITS 序列与 *Aspergillus flavipes*（Genbank accession No. KT809365）100%相似，鉴定为曲霉菌 *Aspergillus sp.*。菌种保存于桂林医学院生物技术实验室（保存编号为 *Aspergillus sp.* AJXC5-7）。



图 1 *Aspergillus sp.*的形态 (A) 和显微特征 (B, 10×40)

Fig. 1 Morphological (A) and microscopic (B, 10×40) characteristics of *Aspergillus sp.*

1.2.2 发酵、提取与分离

将曲霉菌接种在 PDA 平板上活化，活化的真菌用刀片切取适量接种于马铃薯葡萄糖液体培养基（PDB）基中，在 28 °C 和 140 r/min 培养 5 天后作为种子液。取 500 mL 锥形瓶 20 个，每瓶装入 80 g 大米和 120 mL 蒸馏水，于 115 °C 灭菌 30 min 作为固体发酵培养基。在超净台中，每瓶固体培养基加入 10 mL 种子液，在 28 °C 条件下静置避光培养 30 天。

固体发酵物用乙酸乙酯提取 3 次，减压浓缩获得浸膏（40.3 g）。浸膏以硅胶柱分段，分别用石油醚-乙酸乙酯洗脱（20：1→1：3），合并后分为 8 段（A~H）。将 E-H 段合并上 MCI 柱，以甲醇-水（10%→100%）洗脱合并为 6 段（M1~M6）。M3 段通过凝胶柱色谱和半制备液相（45%甲醇+0.1%甲酸）进一步分离，得到化合物 1（8.3 mg，纯度 98.8%， $t_R = 19.5$ min）、2（12.5 mg，纯度 99.0%， $t_R = 28.8$ min）、4（28.5 mg，纯度 95.7%， $t_R = 42.8$ min）、5（20.4 mg，纯度 97.4%， $t_R = 30.7$ min）和 6（15.3 mg，纯度 91.4%， $t_R = 34.7$ min）。M1 段通过凝胶柱色谱重结晶得到化合物 3（265.3 mg，纯度 97.9%）。

1.2.3 抗菌实验

抗菌实验所用病原细菌为金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus* ATCC 25923），枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis* ATCC 6633）和大肠杆菌（*Escherichia coli* ATCC 25922）。所用细菌在牛肉膏蛋白胨培养基平板上 37 °C 活化 24 h，挑取菌落加入 MH 培养液（Mueller-Hinton

Broth) 中, 震荡培养 6 h, 稀释菌液至 $1.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^6$ CFU/mL 备用。待测样品用二甲基亚砜 (DMSO) 溶解, 用 MH 培养液稀释成 200.0、100.0、50.0、25.0、12.5 $\mu\text{g/mL}$ 的待测溶液。空白组加入 200 μL MH 培养液, 阳性组加入 100 μL 阳性药溶液和 100 μL 菌悬液, 测试组加入 100 μL 待测样品溶液和 100 μL 菌悬液, 生长组加入 100 μL MH 培养液和 100 μL 菌悬液。37 $^\circ\text{C}$ 条件下培养 24 h 后, 用酶标仪测定 530 nm 下的 OD 值, 每一组设置 3 个平行。MIC (最小抑菌浓度) 值为菌液 OD 值下降一半的药物浓度, 利用 GraphPad Prism 5 软件统计分析并计算 MIC 值和 SD (标准差) 值。

2 结果

2.1 结构鉴定

化合物 1 白色固体; HR-ESI-MS: m/z 257.078 7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NaO}_4$, 257.078 4), 推测分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ 。红外光谱 3444 cm^{-1} 和 1642 cm^{-1} 显示该化合物有羟基和羰基。 ^1H NMR 谱中显示化合物具有 3 个苯环氢 (δ_{H} 6.19, 2H, s; 6.17, 1H, br t), 一个单峰烯氢 (δ_{H} 5.30, 1H, s), 1 个连氧次甲基 (δ_{H} 4.54, 1H, m), 2 个亚甲基 (δ_{H} 3.41, 2H, s; 2.44, 1H, dd 和 2.39, 1H, dd) 和 1 个双峰甲基 (δ_{H} 1.43, 3H, d)。碳谱显示有 1 个苯环 (δ_{C} 159.7×2 , 139.0, 108.7×2 , 102.4) 和 1 个 α, β -不饱和酮 (δ_{C} 196.3, 179.5, 105.0) 碳信号 (见表 1)。仔细比较化合物 **1** 和 citreovirenone (**2**) 的 ^1H 和 ^{13}C NMR 数据^[7, 8], 发现二者结构非常类似。主要表现为苯环上的甲氧基信号在 **1** 中消失了, 而且 **1** 的 ^{13}C NMR 谱中出现了对称苯环碳信号 (δ_{C} 159.7×2 , 108.7×2), 说明化合物 **1** 的 10 和 12 位均被酚羟基取代。结合 HSQC 和 HMBC 谱图对其碳氢数据进行进一步归属和验证。H-3 与 C-2/C-4/C-5、H-5 与 C-4/C-6、H-14 与 C-2/C-3 的 HMBC 相关信号证实了吡喃酮环的存在。H-11 与 C-9/C-10、H-9 与 C-8/C-10 的 HMBC 相关信号证实了间三取代苯环的存在。H-7 与 C-5/C-6/C-8/C-9、H-5 与 C-7 的 HMBC 相关信号说明两个环通过 7 位的亚甲基相连 (见图 2 和图 3)。由此确定化合物 **1** 的平面结构, 将其命名为 flavipone。由于该化合物中只含有一个手性碳, 其比旋光值为负 ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.8$, MeOH), 与文献报道一系列的 2 位取代单一手性中心吡喃酮类化合物的旋光值 [(*S*)-citreovirenone, $[\alpha]_{\text{D}}^{30} = -109.5$, CHCl_3 ; (*S*)-2,3-dihydro-2-methyl-4*H*-pyran-4-one, $[\alpha]_{\text{D}}^{29} = -148.2$, CHCl_3 ; (*S*)-2,3-dihydro-2-*n*-propyl-4*H*-pyran-4-one, $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = -78.24$, CHCl_3 ; (*R*)-2,3-dihydro-2-methyl-4*H*-pyran-4-one, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +187.2$, CHCl_3 ;

(*R*)-2,3-dihydro-2-methyl-6ethyl-4*H*-pyran-4-one, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106.4$, EtOH]进行比较^[7-10], 确定 C-2 位绝对构型为 *S*。

表 1 化合物 1 的 NMR 数据 (500 MHz 和 125 MHz, CD₃OD)

Table 1 NMR spectroscopic data of compound 1 (500 MHz and 125 MHz, CD₃OD)

No.	δ_{H} (<i>J</i> in Hz)	δ_{C}
2	4.54 (m)	77.6 (d)
3	2.44 (dd, 17.0, 11.9)	43.1 (t)
	2.39 (dd, 17.1, 5.4)	—
4	—	196.3 (s)
5	5.30 (s)	105.0 (d)
6	—	179.5 (s)
7	3.41 (s)	42.1 (t)
8	—	139.0 (s)
9	6.19 (s)	108.7 (d)
10	—	159.7 (s)
11	6.17 (br t)	102.4 (d)
12	—	159.7 (s)
13	6.19 (s)	108.7 (d)
14	1.43 (d, 6.4)	20.4 (q)

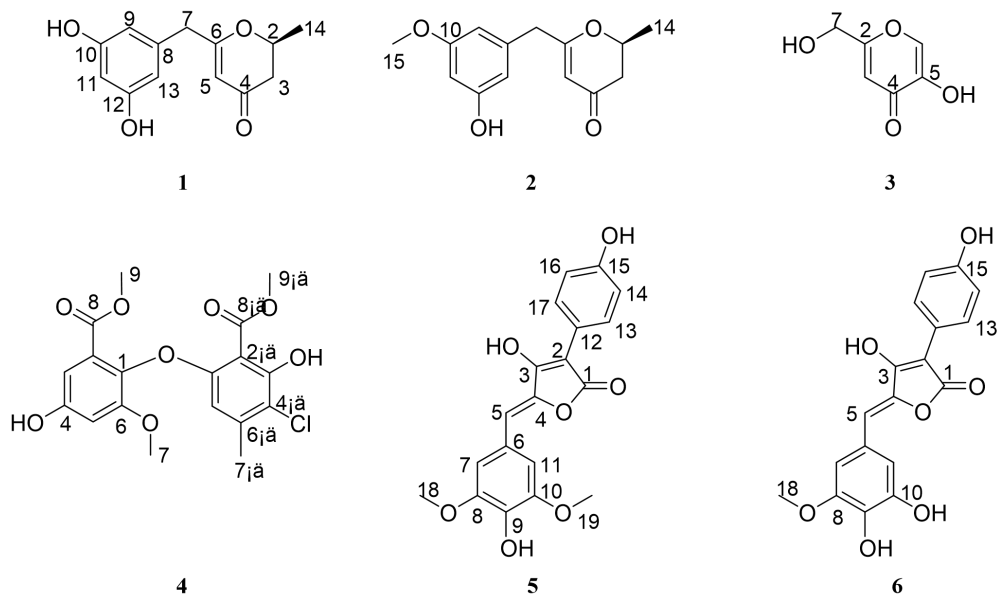


图 2 化合物 1~6 的结构

Fig. 2 The structures of compounds 1-6

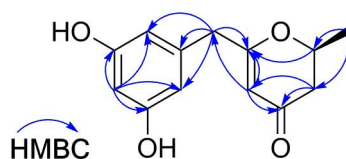


图 3 化合物 1 的关键 HMBC 信号

Fig. 3 The key HMBC correlations of compound 1

化合物 2 白色固体; ESI-MS: m/z 246.9 $[M-H]^-$, 分子式为 $C_{14}H_{16}O_4$ 。 1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.31 (1H, br t, H-9), 6.29 (1H, br t, H-13), 6.27 (1H, br t, H-11), 5.30 (1H, s, H-5), 4.54 (1H, m, H-2), 3.73 (3H, s, H-15), 3.45 (2H, s, H-7), 2.43 (1H, dd, $J=17.0, 11.9$ Hz, H-3a), 2.39 (1H, dd, $J=17.1, 5.2$ Hz, H-3b), 1.43 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-14); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 196.2 (C-4), 179.3 (C-6), 162.5 (C-10), 159.8 (C-12), 139.1 (C-8), 109.7 (C-13), 107.4 (C-9), 105.2 (C-5), 101.0 (C-11), 77.6 (C-2), 55.6 (C-15), 43.1 (C-3), 42.1 (C-7), 20.4 (C-14)。以上数据与文献^[7,8]报道基本一致, 故鉴定化合物 2 为 citreovirenone。

化合物 3 白色固体; ESI-MS: m/z 142.1 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_6H_6O_4$ 。 1H NMR (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 9.05 (1H, s, 5-OH), 8.02 (1H, s, H-6), 6.34 (1H, s, H-3), 5.66 (1H, t, $J=0.6$ Hz, OH-7), 4.29 (2H, d, $J=0.6$ Hz, H-7); ^{13}C NMR (150 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 174.0 (C-4), 168.2 (C-2), 145.8 (C-5), 139.3 (C-6), 109.9 (C-3), 59.5 (C-7)。

以上数据与文献^[11]报道基本一致, 故鉴定化合物 **3** 为曲酸。

化合物 4 黄色胶状物; ESI-MS: m/z 397.2 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{18}H_{17}ClO_8$ 。 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.93 (1H, s, 3'-OH), 6.82 (1H, br s, H-3), 6.67 (1H, br s, H-5), 6.56 (1H, s, H-4'), 3.77 (3H, s, H-7), 3.72 (3H, s, H-9), 3.53 (3H, s, H-9'), 2.32 (3H, s, H-7'); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 170.4 (C-8'), 166.7 (C-8), 159.9 (C-1'), 154.1 (C-3'), 151.1 (C-4), 151.0 (C-6), 144.2 (C-5'), 139.9 (C-1), 123.2 (C-2), 117.6 (C-6'), 114.5 (C-3), 108.5 (C-4'), 106.1 (C-5), 105.3 (C-2'), 56.8 (C-7), 52.6 (C-9), 52.4 (C-9'), 21.1 (C-7')。以上数据与文献^[12]报道基本一致, 故鉴定化合物 **4** 为 methyl chloroasterrate。

化合物 5 无色油状物; ESI-MS: m/z 357.3 $[M+H]^+$, 分子式为 $C_{19}H_{16}O_7$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.76 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-13 和 H-17), 7.09 (2H, s, H-7 和 H-11), 6.82 (2H, d, $J=8.7$ Hz, H-14 和 H-16), 6.34 (1H, s, H-5), 3.88 (6H, s, H-18 和 H-19); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 171.9 (C-1), 165.0 (C-3), 157.9 (C-15), 149.4 (C-8 和 C-10), 142.9 (C-4), 138.3 (C-6), 130.3 (C-13 和 C-17), 125.6 (C-9), 122.8 (C-12), 116.2 (C-14 和 C-16), 109.0 (C-5), 109.2 (C-7 和 C-11), 101.8 (C-2), 56.9 (C-18 和 C-19)。以上数据与文献^[13]报道基本一致, 故鉴定化合物 **5** 为 aspulvinone P。

化合物 6 无色油状物; ESI-MS: m/z 349.3 $[M+Na]^+$, 分子式为 $C_{18}H_{14}O_7$ 。 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ : 7.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz, H-13 和 H-17), 7.47 (1H, s, H-7), 7.18 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, H-11), 6.81 (3H, d, $J=8.5$ Hz, H-11、H-14 和 H-16), 6.36 (1H, s, H-5), 3.90 (3H, s, H-18); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ : 172.7 (C-1), 167.4 (C-3), 157.4 (C-15), 149.2 (C-8), 148.8 (C-9), 143.5 (C-4), 129.9 (C-13 和 C-17), 126.9 (C-6), 125.9 (C-11), 123.6 (C-12), 116.5 (C-10), 116.1 (C-14 和 C-16), 114.4 (C-7), 108.1 (C-5), 100.5 (C-2), 56.5 (C-18)。以上数据与文献^[13]报道基本一致, 故鉴定化合物 **6** 为 aspulvinone Q。

2.2 抗菌活性测试

对分得的化合物 **1~6** 进行了革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和革兰氏阴性菌大肠杆菌的抗菌活性筛选, 分别以青霉素和硫酸链霉素为阳性对照^[14, 15], 结果见表 2。化合物 **1** 对 3 株细菌无明显抗菌活性 ($MIC > 100.0 \mu g/mL$)。化合物 **3** 和 **4** 表现出一定的抑菌活性, MIC 值在 35.5 到 67.5 $\mu g/mL$ 之间。

表 2 化合物 **1~6** 的最小抑菌浓度

Table 2 The MIC values of 1-6

化合物 Compound	MIC (μg/mL)		
	金黄色葡萄球菌	枯草芽孢杆菌	大肠杆菌
	<i>S. aureus</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>E. coli</i>
1	>100.0	>100.0	>100.0
2	>100.0	>100.0	>100.0
3	48.8±4.5	67.5±3.9	>100.0
4	35.5±2.4	41.9±3.6	>100.0
5	>100.0	>100.0	>100.0
6	>100.0	>100.0	>100.0
青霉素 Penicillin	0.5±0.1	0.3±0.1	—
硫酸链霉素 Streptomycin	—	—	0.7±0.2

3 结论

本研究利用硅胶、MCI、凝胶柱色谱及半制备液相等方法对九香虫内生曲霉菌的次生代谢产物进行分离纯化,从中分离得到6个化合物,包括1个新化合物和5个已知化合物,均为聚酮类化合物,按照结构类型可以进一步细分为吡喃酮类、二苯醚类及丁内酯类。化合物**1**和**2**为首次从曲霉菌中分离得到。二苯醚类化合物**4**表现出一定的抗菌活性,文献也报道此类化合物有良好的抗菌活性,尤其是一些卤素取代的作用更强^[14]。因此可以对该菌浸膏其他部分的此类化合物开展分离纯化,其中不乏具有活性突出的化合物值得探究。文献报道曲酸(**3**)具有良好的抗氧化及抗褐变生物活性,可以开展相关的生物活性研究^[16,17]。曲霉属真菌被报道能合成多种结构类型的生物活性物质,但次生代谢产物为非必需物质,产量相对较低,后期可以通过大规模发酵、改良培养基、诱导生物合成及基因组学改造等技术对曲霉属真的菌次生代谢产物进行深入挖掘,以期获得更多的好活性代谢产物,为合理开发利用虫生真菌资源提供参考。

参考文献

- 1 Zhu LY,Pang CP,Zhu XD,et al. Study on secondary metabolites and antitumor activity of *Serratia marcescens* S823[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2019,31:191-197.
- 2 Elbanna AH,Khalil ZG,Bernhardt PV,et al.Neobulgarones revisited:anti and syn bianthrones from an Australian mud dauber wasp nest-associated fungus,*Penicillium* sp. CMB-MD22[J].J Nat Prod,2021,84:762-770.
- 3 Yang YT,Guo JY,Long CY,et al.Advances in endosymbionts and their functions in insects[J].Acta Entomol Sin(昆虫学报),2014,57(1):111-122.

- 4 Li S, Li L, Peng HB, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical application of Jiuxiang insect[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2020, 45: 303-311.
- 5 Yan YM, Ai J, Shi YN, et al. (\pm)-Aspongamide A, an *N*-acetyldopamine trimer isolated from the insect *Aspongopus chinensis*, is an inhibitor of p-Smad3[J]. Org Lett, 2014, 16: 532-535.
- 6 Li SW, Zhao BS, Du J. Isolation, purification, and detection of the antimicrobial activity of the antimicrobial peptide CcAMP1 from *Coridius chinensis* (Hemiptera: Dinidoridae)[J]. Acta Entomol Sin(昆虫学报), 2015, 58: 610-616.
- 7 Shizuri Y, Nagahama M, Yamamura S, et al. Isolation and structures of citreovirenone and citreovirone[J]. Chem Lett, 1986, 15(7): 1129-1132.
- 8 Shizuri Y, Shigemori H, Sato R, et al. Four new metabolites produced by *Penicillium citreo-viride* B. on addition of NaBr[J]. Chem Lett, 1988, 17: 1419-1422.
- 9 Unni AK, Takenaka N, Yamamoto H, et al. Axially chiral biaryl diols catalyze highly enantioselective hetero-Diels-Alder reactions through hydrogen bonding[J]. J Am Chem Soc, 2005, 127: 1336-1337.
- 10 Spath G, Fürstner A. Scalable de novo synthesis of aldgarose and total synthesis of aldgamycin N[J]. Angew Chem Int Ed, 2021, 133: 7979-7984.
- 11 Kingsbury CA, Clifton M, Looker JH. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of kojic acid and other 4-pyrone derivatives[J]. J Org Chem, 1976, 41: 2777-2780.
- 12 Hargreaves J, Park JO, Ghisalberti EL, et al. New chlorinated diphenyl ethers from an *Aspergillus* species[J]. J Nat Prod, 2002, 65(1): 7-10.
- 13 Zhang LH, Feng BM, Zhao YQ, et al. Polyketide butenolide, diphenyl ether, and benzophenone derivatives from the fungus *Aspergillus flavipes* PJ03-11[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26: 346-350.
- 14 Liu H, Lohith K, Rosario M, et al. Polybrominated diphenyl ethers: structure determination and trends in antibacterial activity[J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1872-1876.
- 15 Pinheiro EA, Carvalho JM, Santos DC, et al. Chemical constituents of *Aspergillus* sp. EJC08 isolated as endophyte from *Bauhinia guianensis* and their antimicrobial activity[J]. An Acad Bras Cienc, 2013, 85: 1247-1252.
- 16 Bentley R. From miso, sake and shoyu to cosmetics: a century of science for kojic acid[J]. Nat Prod Rep, 2006, 23: 1046-1062.
- 17 Ashooriha M, Khoshneviszadeh M, Khoshneviszadeh M, et al. 1,2,3-Triazole-based kojic acid analogs as potent tyrosinase inhibitors: design, synthesis and biological evaluation[J]. Bioorg Chem, 2019, 82: 414-422.

收稿日期: 2022-01-24 接受日期: xxxx-xx-xx

基金项目: 国家自然科学基金(82160615); 广西八桂学者专项(桂财教函[2017]143号)

*通信作者 Tel: 18607739261/13977389288; E-mail: wangyuhuitg2017@163.com, roborduan@163.com