

# 源自海洋真菌的抗肿瘤活性天然产物研究新进展

金黎明<sup>1\*</sup>, 徐 鑫<sup>2</sup>, 包艳春<sup>1</sup>

<sup>1</sup>大连民族大学生命科学学院, 大连 116600;

<sup>2</sup>中国科学院受体结构与功能重点实验室中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

**摘要:**近年来,海洋真菌因其能够产生大量结构新颖、活性显著的代谢产物而受到广泛关注,其中许多代谢产物具有较强的抗肿瘤活性。本文按照海洋真菌的来源进行分类,从海洋动物来源真菌、红树林来源真菌、海洋沉积物来源真菌、海藻来源真菌、海水来源真菌等5个方面,综述了2014~2016年4月以来发表的具有抗肿瘤活性的海洋真菌来源的新天然产物,主要介绍天然产物的化学结构和生物活性,为具有抗肿瘤活性的海洋真菌天然产物的进一步研究开发提供参考。

**关键词:**海洋真菌;天然产物;抗肿瘤活性

中图分类号: Q939.321

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.1.029

## New Research Progress on Antitumor Natural Products from Marine-derived Fungi

JIN Li-ming<sup>1\*</sup>, XU Xin<sup>2</sup>, BAO Yan-chun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>College of Life Science, Dalian Nationalities University, Dalian 116600, China; <sup>2</sup>The CAS Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

**Abstract:** In recent years, marine natural products of fungal origin have gained considerable recognition, as many of them possess novel structures and interesting biological and pharmacological properties. Many metabolites show antitumor properties. This review partially summarizes the new antitumor compounds from marine fungi with classification according to the sources of marine fungi (marine animals, mangrove, sediment, alga and sea water), including their chemical structures and biological activities. Those fungi found from 2014 to the April 2016 are discussed. This review provides reference for further research of the antitumor natural products from marine-derived fungi.

**Key words:** marine-derived fungi; natural products; antitumor activities

肿瘤是严重威胁人类健康乃至生命的疾病之一,科学家们一直致力于寻找新型、高效、低毒的抗肿瘤药物。目前,从天然资源中筛选和开发新型抗肿瘤药物成为研究的趋势,其中,海洋生物由于其独特的生活环境,有可能产生结构新颖、作用机制独特的活性物质而成为研究的热点。Ecteinascidin 743 (Et-743),一种含有四氢异喹啉的海洋大环内酯类生物碱,对一些晚期软组织癌症具有显著的疗效,如肺癌、直肠癌、乳腺癌、黑色素瘤等,2007年9月,欧盟批准该药(商品名 Yondelis)用于晚期软组织肿瘤的治疗,成为第一个现代海洋药物<sup>[1]</sup>。

海洋真菌是海洋微生物的重要类群,近年来,海

洋真菌的次生代谢产物由于具有结构多样、生物活性丰富、“创新指数”高、产量大等特点,已经成为化学、生物学、药学等领域关注的焦点<sup>[2-4]</sup>。近20年来,已报道的海洋真菌次级代谢产物的种类和数量呈快速上升的趋势,目前,已发现了几千种新的次级代谢产物,据不完全统计,2010年1月~2013年2月已报道895个海洋微生物新天然产物,其中576个来源于海洋真菌,占64%<sup>[5]</sup>。这些天然产物中,包括生物碱、聚酮、多肽、萜、甾、大环内酯等多种结构类型,生物活性涉及抗菌、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗污损和酶抑制等,其中,关于抗肿瘤活性的研究较多,也取得了一定的进展,如从海洋真菌 *Aspergillus* sp. CNC-139 中获得的化合物为模板合成的 Plinabulin (NPI-2358) 已进入 II 期临床研究,用于治疗非小细胞肺癌<sup>[6]</sup>。

本文按照海洋真菌的来源进行分类,综述了

2014年~2016年4月以来发表的具有抗肿瘤活性的海洋真菌来源的55种新天然产物,涉及文献39篇,这些天然产物主要来自青霉 *Penicillium* 和曲霉 *Aspergillus*,结构类型包括生物碱类、萜类、肽类、聚酮类、内酯类、甾类等,下面将详细介绍这些天然产物的结构和生物活性。

## 1 海洋动物来源真菌

海洋动物来源真菌主要包括三类,在海洋动物内部组织中生活的内生真菌;在海洋动物体表附着的共附生真菌;及在海洋动物肠道、外骨骼等处寄生的致病真菌<sup>[7]</sup>。目前报道的海洋动物种类很多,本文中涉及海绵、珊瑚、海星、鱼等。

### 1.1 海绵

Wang等<sup>[8]</sup>从中国西沙群岛的海绵中分离出一株真菌 *Arthriniumarundinis* ZSDS1-F3,其代谢产物中含有2种新的4-羟基-2-吡啶酮生物碱 arthpyrones (**1**~**2**),对人白血病细胞株 K562、人肺癌细胞株 A549、人肝癌细胞株 Huh-7、人肺腺癌细胞株 H1975、人乳腺癌细胞株 MCF-7、人组织细胞性淋巴瘤细胞株 U937、人胃癌细胞株 BGC823、人白血病细胞株 HL-60、人宫颈癌细胞株 HeLa 和人急性淋巴细胞性白血病细胞株 MOLT-4 具有显著的体外细胞毒活性,其半抑制浓度 ( $IC_{50}$ ) 从 0.24 到 45  $\mu\text{M}$ 。

### 1.2 珊瑚

从柳珊瑚 *Muricellaflexuosa* 中分离出一株海洋真菌 *Penicilliumoxalicum* SCSGAF 0023,其代谢产物中分离出2种新的二氢噻吩色酮化合物 oxalicumones (**3**~**4**),化合物**3**和**4**对多种癌细胞具有细胞毒活性,其中化合物**3**对 BGC823 和 MOLT-4 的  $IC_{50}$  值为 10.10、5.74  $\mu\text{M}$ ,而化合物**4**对 H1975、U937、K562、BGC823、MOLT-4、MCF-7、HL-60、Huh-7 细胞

株的  $IC_{50}$  值分别为 5.45、4.16、8.80、1.96、1.36、4.32、2.96、6.33  $\mu\text{M}$ <sup>[9]</sup>。

从中国三亚国家珊瑚礁保护区的珊瑚 *Sarcophytontortuosum* 内部组织中分离出一株真菌 *Chondrostereum* sp.,当用甘油作为碳源的培养基培养时,能够产生一种新的代谢物 chondrosterin (**5**),化合物**5**对人鼻咽癌细胞株 CNE-1 和 CNE-2 的  $IC_{50}$  值分别为 1.32 和 0.56  $\mu\text{M}$ <sup>[10]</sup>。

### 1.3 海星

Liang等<sup>[11]</sup>从长棘海星的内部组织中分离出一株真菌 *Neosartoryapseudofischeri*,并研究了培养条件的变化对真菌次级代谢产物的影响,分别使用了甘油-蛋白胨-酵母 (GlyPY) 培养基和葡萄糖-蛋白胨-酵母 (GluPY) 培养基,结果表明,使用 GluPY 培养基能够产生一种新的胶霉毒素 (**6**)。化合物**6**对人结肠癌细胞株 HCT-116 和 RKO 具有较强的细胞毒活性, $IC_{50}$  值分别为 1.24 和 0.80  $\mu\text{M}$ 。

从海星 *Acanthasterplanci* 中分离出一株海洋真菌 *Pseudallescheriaboydii*,其代谢产物中发现了一种新的异苯并吡喃酮衍生物 pseudaboydins A (**7**)。化合物**7**对人鼻咽癌细胞株 HONE1、SUNE1 和人低分化肺腺癌细胞株 GLC82 显示出细胞毒活性, $IC_{50}$  值分别为 37.1、46.5、87.2  $\mu\text{M}$ <sup>[12]</sup>。

### 1.4 鱼

Zhu等<sup>[13]</sup>从中国黄河三角洲水体里的鱼 *Chelonhaematocheilus* 的内脏中分离出一株真菌 *Aspergillussterreus* OUCMDZ-1925,从其发酵培养基中分离出两种新的化合物 rubrolides R (**8**) 和 S (**9**)。化合物**8**和**9**对 K562 细胞株显示出细胞毒活性, $IC_{50}$  值分别为 12.8 和 10.9  $\mu\text{M}$ 。

### 1.5 其它

从中国浙江省舟山定海中获得一种等足类动物

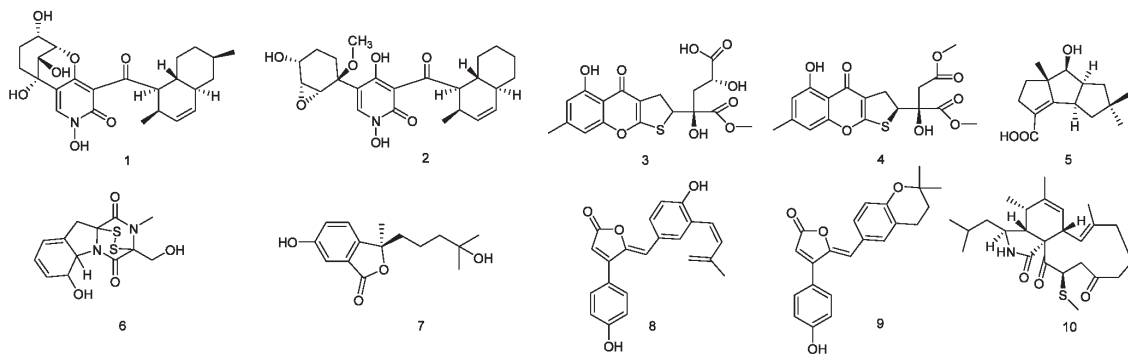


图1 化合物**1**~**10**的结构式

Fig. 1 Structures of compounds **1-10**

*Ligioceanica*, 从其内脏中分离出一株真菌 *Aspergillus* sp., 其代谢产物中发现了一种新的化合物 as-pochalasin V (**10**), 它对前列腺癌细胞株 PC3 和 HCT116 显示出一定的细胞毒活性, 其  $IC_{50}$  值分别为 30.4 和 39.2  $\mu\text{M}$ <sup>[14]</sup>。

## 2 红树林来源真菌

潮滩湿地木本生物群落红树林由于具有高盐度、高光照强度等特殊生境, 孕育了大量能够生成特殊代谢产物的共生与内生微生物, 红树林来源真菌也成为了海洋真菌的最大类群之一<sup>[7]</sup>。

从中国海南省文昌市的红树林 *Kandeliacandel* 中分离出一株真菌 *Phoma* sp. OUCMDZ-1847, 其代谢产物中有一种新的硫代二酮哌嗪, phomazines B (**11**), 目前发现的硫代二酮哌嗪类衍生物较多, 结构多样且显示出多种生物活性。化合物 **11** 对人胃癌细胞株 MGC-803 显示出细胞毒活性, 其  $IC_{50}$  值为 8.5  $\mu\text{M}$ <sup>[15]</sup>。

4 种新的带有二硫键的二酮哌嗪类化合物 brocazines (**12** ~ **15**) 从海洋真菌 *Penicilliumbrocae* MA-

231 中分离出来, 真菌来源为中国海南岛红树林 *Avicennia marina* 的新鲜组织。化合物 **12** ~ **15** 对 9 种肿瘤细胞, 前列腺癌细胞株 Du145, 人肝癌细胞株 HepG2, HeLa, 人肺癌细胞株 NCI-H460, MCF-7, 人胃癌细胞株 SGC-7901, 人胰腺癌细胞株 SW1990, 人胶质瘤细胞株 U251 和人结肠癌细胞株 SW480 显示出细胞毒活性,  $IC_{50}$  值为 0.89 到 9.0  $\mu\text{M}$ <sup>[16]</sup>。

一种新的芳香胺类化合物 pestalamine A (**16**) 从海洋真菌 *Pestalotiopsisvaccinii* 中分离出来, 真菌来源于中国南部沿海的红树林 *Kandeliacandel* (L.) Druce (Rhizophoraceae)。化合物 **16** 对 MCF-7、HeLa 和 HepG2 显示出细胞毒活性,  $IC_{50}$  值为 40.3、22.0 和 32.8  $\mu\text{M}$ <sup>[17]</sup>。

Wang 等<sup>[18]</sup> 分离出 3 种新的白藜芦醇衍生物 resveratrodehydes A-C (**17** ~ **19**), 获得自红树林内生真菌 *Alternaria* sp. R6。几种化合物均显示出对癌细胞株的广谱抑制效果, 对人乳腺导管癌细胞株 MDA-MB-435、HepG2 和 HCT-116 的  $IC_{50} < 50 \mu\text{M}$ 。尤其是化合物 **17**、**18**, 对 HCT-116 和 MDA-MB-435 的  $IC_{50} < 10 \mu\text{M}$ 。

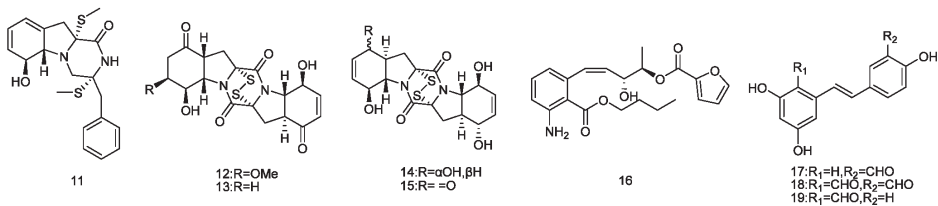


图 2 化合物 **11** ~ **19** 的结构式

Fig. 2 Structures of compounds **11-19**

## 3 海洋沉积物来源真菌

海洋沉积物一般为泥沙微粒, 其中含有大量的有机质, 能够为海洋真菌提供良好的营养条件和生存环境。近年来对海洋沉积物来源真菌的报道较多。

*N*-methyl-pretrichodermamide B (**20**) 分离自海洋沉积物来源真菌 *Penicillium* sp. WN-11-1-3-1-2, 对鼠淋巴瘤细胞株 L5178Y 显示出细胞毒活性,  $IC_{50} = 2 \mu\text{M}$ <sup>[19]</sup>。

从越南海岸 10 m 沉积物中分离出一株真菌 *Isariafelina* KMM 4639, 其代谢产物中有一种新的聚酮类化合物 (**21**), 化合物 **21** 对 HL-60 和人白血病细胞株 THP-1 细胞株显示出细胞毒活性,  $IC_{50}$  值分

别为 4.3 和 37.4  $\mu\text{M}$ <sup>[20]</sup>。

两种新的四环羟吡啶生物碱类化合物 speradines G (**22**) 和 H (**23**) 分离自海洋真菌 *Aspergillusoryzae*, 真菌来源于中国福建省琅岐岛的沉积物。化合物 **22** 和 **23** 对 HeLa、HL-60 和 K562 细胞株显示出弱的毒活性,  $IC_{50}$  值高于 30  $\mu\text{M}$ <sup>[21]</sup>。

Li 等<sup>[22]</sup> 从深海沉积物样品中分离出一株真菌 *Penicilliumpaneum* SD-44, 从其代谢产物中发现了 2 种新的吡啶生物碱, penipalines B (**24**) 和 penipaline C (**25**)。化合物 **24** 和 **25** 对 HCT-116 的  $IC_{50}$  分别为 14.88 和 18.54  $\mu\text{M}$ , 而对 A-549 的  $IC_{50}$  分别为 20.44 和 21.54  $\mu\text{M}$ 。

海洋真菌 *Aspergillusversicolor* HDN08-60 来源于中国南海沉积物中, 其代谢产物中分离出一种新的

化合物 versicamide H (**26**)。化合物 **26** 对 HL-60 细胞株的  $IC_{50} = 8.7 \mu M^{[23]}$ 。

对中国天津渤海湾潮间地来源的真菌 *Penicillium purpurogenum* G59 进行二乙基硫酸盐诱变处理,产生了一系列新的代谢产物。其中包括 4 种新的化合物 penicimutanolone (**27**)、penicimutanin A (**28**)、penicimutanin B (**29**) 和 penicimutatin (**30**)。化合物 **27** ~ **30** 对几种人类癌细胞株 K562、HL-60、HeLa、BGC-823 和 MCF-7 都显示出抑制作用,  $IC_{50}$  值都低于  $20 \mu M^{[24]}$ 。此外,还获得了 3 种新的 C25 甾体化合物 (**31** ~ **33**)<sup>[25]</sup> 和 7 种新的脂肽 (**34** ~ **40**)<sup>[26]</sup>, 它们都对癌细胞株显示出弱的抑制活性。这些结果表明,可以通过激活真菌的沉默代谢途径来发现新的化合物。

从中国浙江省奉化海滩沉积物中分离出海洋真菌 *Ascotrichasp.* ZJ-M-5, 用寡营养培养基 (Czapek

Dox 肉汤培养基) 培养,得到了两种新的石竹烯衍生物 (+)-6-*O*-demethylpestalotiopsin A 和 C (**41** 和 **42**), 它们对 K562 和 HL-60 具有抑制效果, 最低  $GI_{50}$  值为  $6.9 \mu M$ 。此结果表明,改变培养基有可能会使真菌产生新的代谢产物<sup>[27]</sup>。

Wang 等<sup>[28]</sup> 从中国浙江省宁波洋沙山海湾沉积物中分离出真菌 *Cladosporium* sp., 其代谢产物中有 2 种新的硫代二酮哌嗪的化合物 cladosporins A 和 B (**43** 和 **44**)。细胞毒性试验显示,化合物 **43**、**44** 对 HepG2 的  $IC_{50}$  分别为 21 和  $42 \mu M$ 。

3 种带有一个萘烷环的特特拉姆酸衍生物 *Trichobotrysins* (**45** ~ **47**), 从中国南海的深海沉积物中的海洋真菌 *Trichobotrys effuse* DFFSCS021 中分离出来。化合物 **45** ~ **47** 对人白血病细胞株 KG-1a 显示出较强的毒活性,  $IC_{50}$  值分别为 5.44、8.97 和  $6.16 \mu M^{[29]}$ 。

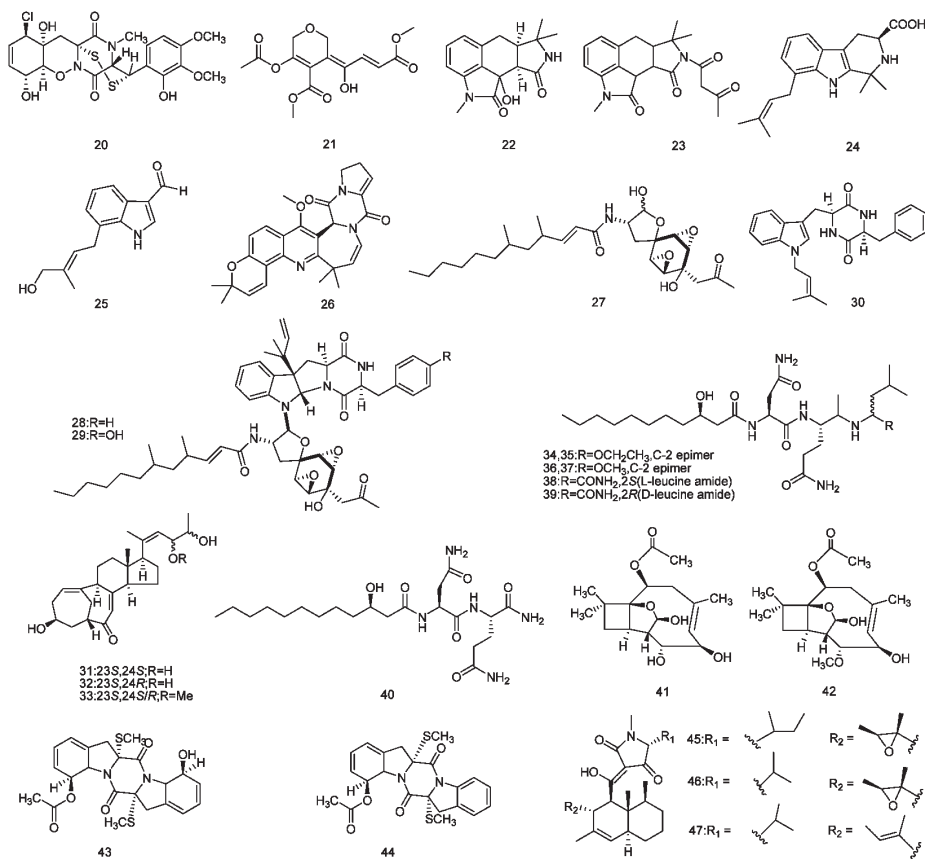


图3 化合物 20 ~ 47 的结构式

Fig. 3 Structures of compounds 20-47

## 4 海藻来源真菌

一般的海藻真菌是指宿主为海洋藻类(主要是

红藻、绿藻、褐藻)的真菌,目前报道的海藻真菌约占全部海洋真菌的三分之一。

Fang 等<sup>[30]</sup> 从西沙群岛腔节藻属中获得的真菌

*Aspergillusochraceus* Jema1F17 中分离出 1 个新的苯酰基倍半萜 (48), 其对 10 种癌细胞株 (K562、H1975、U937、Molt-4、BGC-823、HL60、MCF-7、A549、HeLa 和 Huh-7) 显示出显著的细胞毒活性,  $IC_{50}$  值为 1.95 ~ 6.35  $\mu\text{M}$ 。

Zhang 等<sup>[31]</sup> 从青岛海岸采集的红藻——带形蜈蚣藻中分离出一株真菌 *Paecilomycesvariotii* EN-291, 从其代谢产物中发现了一系列新的化合物。其中包括两种异戊烯吡啶生物碱, dihydrocarneamide A (49) 和 iso-notoamide B (50), 对 NCI-H460 细胞株具有细胞毒活性,  $IC_{50}$  分别为 69.3 和 55.9  $\mu\text{M}$ 。

从德国黑尔戈兰岛的马尾藻中分离出两种曲霉 (*Aspergillus* BM-05 和 *Aspergillus* BM-05ML), 其联合培养后的提取物中含有一种新的环三肽 psychrophilin E (51)。MTT 法测定结果显示, 其对肿瘤细胞 K562、HCT116、人卵巢癌细胞株 A2780 和 A2780CisR 具有体外抗增殖的作用,  $IC_{50}$  分别为 67.8、28.5、27.3 和 49.4  $\mu\text{M}$ <sup>[32]</sup>。两种真菌联合培养以获得新的化合物是目前研究的一种新方法。

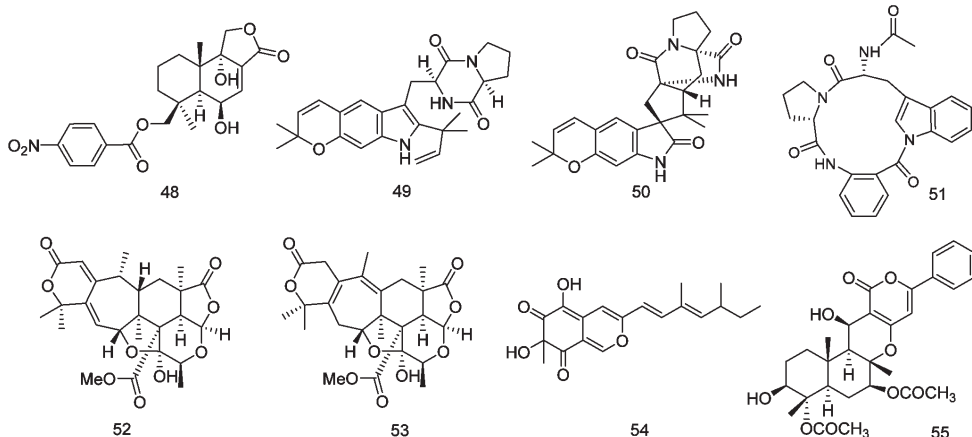


图 4 化合物 48 ~ 55 的结构式

Fig. 4 Structures of compounds 48-55

## 6 结论与展望

基于以上文献, 我们可以看出, 55 种新报道的具有抗肿瘤作用的活性天然产物中, 按照真菌来源分类, 海洋动物来源真菌、红树林来源真菌、海洋沉积物来源真菌、海藻来源真菌、海水来源真菌分别占 18.2%、16.4%、50.9%、7.3%、7.3%。从真菌的种类来看, 主要来自青霉 *Penicillium* 和曲霉 *Aspergillus*, 分别占 49.1% 和 14.5%。从化合物结构角度分析, 生物碱类、肽类、聚酮类占的比例较大, 分别为

## 5 海水来源真菌

海水中的真菌分布量明显较海洋沉积物、红树林、海洋动物等来源真菌要少, 但仍有一些关于海水来源真菌的报道。

从中国广东省湛江国家红树林自然保护区的海水里分离出一株真菌 *Penicillium* 303#, 从其发酵培养基中得到了 3 种新的代谢产物 (52 ~ 54)。这些化合物对 MDA-MB-435、HepG2、HCT-116 和 A549 显示出一定的细胞毒活性, 其中化合物 52 对以上四种细胞株的  $IC_{50}$  分别为 34.25、24.56、33.72、37.82  $\mu\text{M}$ , 化合物 53 对以上四种细胞株的  $IC_{50}$  分别为 31.32、23.87、29.19、34.06  $\mu\text{M}$ , 化合物 54 对以上四种细胞株的  $IC_{50}$  分别为 24.62、17.92、11.09、16.63  $\mu\text{M}$ <sup>[33]</sup>。

从中国山东省滨州渤海海水样本里分离出真菌 *Penicilliumconcentricum* ZLQ-69, 其产物中含有一种新的萜类化合物 phenylpyropenes E (55)。化合物 55 对 MGC-803 细胞株的  $IC_{50}$  值为 19.1  $\mu\text{M}$ <sup>[34]</sup>。

36.4%、23.6%、12.7%, 这与 Rateb 等人<sup>[35]</sup> 的统计结果较为相似。

综上所述, 目前在有关海洋真菌来源天然产物的报道中, 关于化合物抗肿瘤作用的报道较多, 绝大部分化合物对多种肿瘤细胞株具有抑制作用, 其中有一些效果较为显著, 如化合物 1、2、5、6、12 ~ 15、20、48。可以看出海洋真菌由于具备来源丰富、生长环境多样、代谢途径特殊等特点, 能够产生许多结构新颖, 具有抗肿瘤活性的次级代谢产物, 其中一些效果显著的化合物有望经过结构改造进一步开发成为

新型抗肿瘤药物。Blunt 等<sup>[36]</sup>报道了对所有海洋天然产物的分子量(MW) < 400 和疏水性参数(clogP) < 4 特征进行分析的结果,发现海洋真菌来源代谢产物符合这个特征的所占的比例最高,表明其具有显著的口服生物利用度,成药的潜力大。

然而,应该看到,近年来虽然从海洋真菌中得到的结构新颖的活性天然产物的数量很多,但是至今未有真正上市的药物<sup>[37]</sup>。分析其原因,大多数海洋真菌都不能在常规实验条件下培养;活性化合物分离纯化较难、用于临床研究的纯品有限;化合物可能在临床前或临床试验阶段在人体内表现出毒副作用或不稳定性,这些都极大地限制了海洋真菌抗肿瘤活性物质的研究<sup>[38]</sup>。在未来的研究中,需要加强对海洋真菌的基础生物学方面的研究,扩大海洋真菌的活性筛选,加快抗肿瘤化合物作用机理的研究及在临床上的应用,相信随着化学和分子生物学、宏基因组学和组合生物合成等技术的进步,科学家们一定能够从海洋真菌中分离得到低毒、高效、作用靶点独特的新型抗肿瘤药物并实现大规模生产<sup>[39]</sup>。

#### 参考文献

- Cuevas C, et al. Development of Yondelis® (trabectedin, ET-743). A semisynthetic process solves the supply problem. *Nat Prod Rep*, 2009, 26: 322-337.
- Schueffler A, et al. Fungal natural products in research and development. *Nat Pro Rep*, 2014, 31: 1425-1448.
- Blunt JW, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep*, 2015, 32: 116-211.
- Chen G, et al. Secondary metabolites from marine-derived microorganisms. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16: 105-122.
- Zhao CY (赵成英), et al. New marine natural products of microbial origin from 2010 to 2013. *Chine J Organ Chem* (有机化学), 2013, 33: 1195-1234.
- Mayer AMS, et al. The odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends Pharm Sci*, 2010, 31: 255-265.
- Shang Z (尚卓), et al. Methods and advances in studies on antimicrobial substances of marine-derived fungi. *Chin Bull Life Sci* (生命科学), 2012, 24: 997-1011.
- Wang J, et al. Arthopyrones A-C, pyridone alkaloids from a sponge-derived fungus *Arthriniumarundinis* ZSDS1-F3. *Org Lett*, 2015, 17: 656-659.
- Bao J, et al. Dihydrothiophene-condensed chromones from a marine-derived fungus *Penicilliumoxalicum* and their structure-bioactivity relationship. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 2433-2436.
- Li H, et al. Induced marine fungus *Chondrostereum* sp. as a means of producing new sesquiterpenoids chondrosterins I and J by using glycerol as the carbon source. *Mar Drugs*, 2014, 12: 167-175.
- Liang W, et al. Exploring the chemodiversity and biological activities of the secondary metabolites from the marine fungus *Neosartoryapseudofischeri*. *Mar Drugs*, 2014, 12: 5657-5676.
- Lan W, et al. Pseudaboydins A and B: novel isobenzofuranone derivatives from marine fungus *Pseudallescheriabooydii* associated with starfish *Acanthasterplanci*. *Mar Drugs*, 2014, 12: 4188-4199.
- Zhu T, et al. New rubrolides from the marine-derived fungus *Aspergillussterreus* OUCMDZ-1925. *J Antibiot*, 2014, 67: 315-318.
- Liu Y, et al. Methylthio-aspothalasins from a marine-derived fungus *Aspergillus* sp. *Mar Drugs*, 2014, 12: 5124-5131.
- Kong F, et al. Thiodiketopiperazines from the marine-derived fungus *Phoma* sp. OUCMDZ-1847. *J Nat Prod*, 2014, 77: 132-137.
- Meng L, et al. Brocazines A-F, cytotoxic bithiodiketopiperazine derivatives from *Penicilliumbrocae* MA-231, an endophytic fungus derived from the marine mangrove plant *Avicennia marina*. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1921-1927.
- Zhou X, et al. A new aromatic amine from fungus *Pestalotiopsisvaccinii*. *Phytochem Lett*, 2014, 7: 35-37.
- Wang J, et al. Three new resveratrol derivatives from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp. *Mar Drugs*, 2014, 12: 2840-2850.
- Orfali RS, et al. Pretrichodermamide C and N-methylpretrichodermamide B, two new cytotoxic epidithiodiketopiperazines from hyper saline lake derived *Penicillium* sp. *Phytochem Lett*, 2015, 3: 168-172.
- Yurchenko AN, et al. Oxirapentyns F-K from the marine-sediment-derived fungus *Isariafelina* KMM 4639. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1321-1328.
- Hu X, et al. Speradines F-H, three new oxindole alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillusoryzae*. *Chem Pharm Bull*, 2014, 62: 942-946.
- Li C, et al. Prenylated indole alkaloid derivatives from marine sediment-derived fungus *Penicilliumpaneum* SD-44. *Helv Chim Acta*, 2014, 97: 1440-1444.
- Peng J, et al. Prenylated indole diketopiperazines from the marine-derived fungus *Aspergillusversicolor*. *J Org Chem*, 2014, 79: 7895-7904.
- Fang S, et al. A practical strategy to discover new antitumor compounds by activating silent metabolite production in fungi

- by diethyl sulphate mutagenesis. *Mar Drugs*, 2014, 12:1788-1814.
- 25 Xia M, *et al.* Three new and eleven known unusual C25 steroids; activated production of silent metabolites in a marine-derived fungus by chemical mutagenesis strategy using diethyl sulphate. *Mar Drugs*, 2014, 12:1545-1568.
- 26 Wu C, *et al.* Seven new and two known lipopeptides as well as five known polyketides; the activated production of silent metabolites in a marine-derived fungus by chemical mutagenesis strategy using diethyl sulphate. *Mar Drugs*, 2014, 12:1815-1838.
- 27 Wang W, *et al.* Caryophyllenesesquiterpenes from the marine-derived fungus *Ascotricha* sp. ZJ-M-5 by the one strain-many compounds strategy. *J Nat Prod*, 2014, 77:1367-1371.
- 28 Gu B, *et al.* Preparative separation of sulfur-containing diketopiperazines from marine fungus *Cladosporium* sp. using high-speed counter-current chromatography in stepwise elution mode. *Mar Drugs*, 2015, 13:354-365.
- 29 Sun Y, *et al.* Cytotoxic and antiviral tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Trichobotryseffus* DFFSCS021. *Tetrahedron*, 2015, 71:9328-9332.
- 30 Fang W, *et al.* Cytotoxic and antiviral nitrobenzoylsesquiterpenoids from the marine-derived fungus *Aspergillusochraceus* JcmalF17. *Med Chem Commun*, 2014, 5:701-705.
- 31 Zhang P, *et al.* Prenylated indole alkaloids from the marine-derived fungus *Paecilomycesvariotti*. *Chin Chem Lett*, 2015, 26:313-316.
- 32 Ebada S, *et al.* Psychrophilin E, a new cyclotriptide, from co-fermentation of two marine alga-derived fungi of the genus *Aspergillus*. *Nat Prod Rep*, 2014, 28:776-781.
- 33 Li J, *et al.* Meroterpenes and azaphilones from marine mangrove endophytic fungus *Penicillium* 303#. *Fitoterapia*, 2014, 97:241-246.
- 34 Ding Z, *et al.* Phenylpyropenes E and F; new meroterpenes from the marine-derived fungus *Penicillium concentricum* ZLQ-69. *J Antibio*, 2015, 68:748-751.
- 35 Rateb ME, *et al.* Secondary metabolites of fungi from marine habitats. *Nat Prod Rep*, 2011, 28:290-344.
- 36 Blunt JW, *et al.* Marine natural products. *Nat Prod Rep*, 2011, 28:196-268.
- 37 Imhoff JF. Natural products from marine fungi—Still an underrepresented resource. *Mar Drugs*, 2016, 14:1-19.
- 38 Long C (龙聪), *et al.* Anti-tumor natural products from marine fungi. *Chem Life (生命的化学)*, 2010, 30(1):86-91.
- 39 Duarte K, *et al.* Analytical techniques for discovery of bioactive compounds from marine fungi. *Trends Anal Chem*, 2012, 34:97-110.

(上接第 109 页)

- 12 Cosimo P, Nunziatina DT. Constituents of *Ardisia japonica* and their *in vitro* anti-HIV activity. *J Nat Prod*, 1996, 56:565-569.
- 13 Liu WL(刘伟林), Yang DA(杨东爱), Yu SM(余胜民), *et al.* Studies on pharmacological action of aidicha. *Lishizhen Med Mater Res(时珍国医国药)*, 2009, 20:3002-3003.
- 14 Liu T(刘涛), Li J(李娟), Guo XH(郭晓恒), *et al.* Study of the pretreatment technique optimization of D-101 macroporous resin used for Chinese medicine refining. *J Nanjing Univ Chin Med(南京中医药大学学报)*, 2012, 5:474-476.
- 15 Kamar N, Izopet J, Tripou S, *et al.* Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*, 2014, 370:1111-1120.