

正青霉属真菌次生代谢产物的研究进展

季波¹, 肖依文¹, 朱笃^{1,2*}

¹江西科技师范大学生命科学学院江西省生物加工过程重点实验室, 南昌 330013; ²江西师范大学生命科学院江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 南昌 330022

摘要: 正青霉属 (*Eupenicillium*) 真菌作为有性型青霉属的重要分支之一, 种类多样, 目前已记载了 62 种。研究发现, 该属真菌的次生代谢产物种类多样, 具有丰富的化学多样性。本文从菌株来源、化合物结构及其生物活性等方面, 综述了自 1974 年第一个正青霉属真菌天然产物到 2016 年 9 月已报道的共 66 个正青霉属真菌来源的重要天然产物, 且 50% 的化合物表现出细胞毒、抑菌、抗氧化和抗寄生虫等生物活性, 为药物的研发提供了潜在的先导化合物, 具有很好的研究及药用开发价值。

关键词: 正青霉属真菌; 次生代谢产物; 化学成分; 生物活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.4.026

Review on Secondary Metabolites from *Eupenicillium* Fungi

Ji Bo¹, Xiao Yi-wen¹, Zhu Du^{1,2*}

¹Key Lab of Bioprocess Engineering of Jiangxi Province, College of life sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China; ²Key Lab of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resource of Jiangxi Provinces, College of life sciences, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China

Abstract: *Eupenicillium* fungi, which has 62 species, is one of the important branches of teleomorphic *Penicillium*. It was found that the secondary metabolites of this fungus were diverse and rich in chemical diversity. This paper reviewed the sources, chemical structures and bioactivities of all the 66 important natural products of *Eupenicillium* fungal origins from 1974 to 2016 and 50% of the 66 important natural products displayed bioactivities such as cytotoxicity, antibacterial activity, antioxidant and antiinsectan activity, which are very valuable for further research and may be identified as potential lead compounds for drug development.

Key words: *Eupenicillium* sp.; secondary metabolite; chemical constituent; bioactivity

从天然产物中获得潜在先导化合物仍然是当今药物开发最有效的策略之一, 真菌恰恰是探索发现活性天然产物的重要资源之一。自 1928 年 Fleming 从点青霉 (*Penicillium notatum*) 中首次发现抗生素-青霉素以来, 在不到 100 年的时间里, 有多种真菌来源的化合物被开发成新型药物。例如, 灰黄霉素由灰黄青霉 (*Penicillium griseofulvum*) 代谢产生, 用作抗真菌药物^[1-3]; 洛伐他汀由土曲霉 (*Aspergillus terreus*) 代谢产生, 是一种胆固醇生物合成抑制剂, 后被开发成一种有效的调血脂药物^[4]; plinabulin (NPI-2358)^[5] 由海洋曲霉天然产物 halimide^[6,7] 衍

生而来的, 是一种血管阻断剂, 作用于肿瘤细胞, 影响微管蛋白解聚, 目前 plinabulin 已结束 II 期临床研究, 开始在美国和中国进行 III 期临床研究, 用于治疗转移性的晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)^[8]。由此可见, 真菌的次生代谢产物具有很好的开发价值。

正青霉属 (*Eupenicillium*) 真菌归属于子囊菌亚门 (Ascomycota) 不整子囊菌纲 (Plectomycetes) 散囊菌目 (Eurotiales) 发菌科 (Trichocomaceae) 真菌, 是有性型青霉属真菌的两个重要分支之一^[9]。1892 年 Ludwig 首次提出一个新属名-正青霉属 (*Eupenicillium*), 命名和描述了皮壳正青霉 [*E. crustaceum* (L.) Fr. (*P. glaucum*)] 作为该属的模式种^[9]。目前, Mycobank 数据库中已收录的正青霉属真菌有 62 个种, 包括 *E. abidjanum*, *E. alutaceum*, *E. Anatolicum*, *E. angustiporcatum*, *E. arvense*, *E. baarnense*, *E. bovisimosum*, *E. brefeldianum*, *E. caperatum*, *E. catena-*

收稿日期: 2016-11-24 接受日期: 2017-01-18

基金项目: 国家自然科学基金 (31260137, 81260617, 31300051); 赣鄱英才 555 工程"领军人才计划; 江西科技师范大学研究生创新专项资金 (YC2015-X11)

* 通讯作者 Tel: 86-791-88121934; E-mail: zhudu12@163.com

tum, *E. cinnamopurpureum*, *E. crustaceum*, *E. cryptum*, *E. egyptiacum*, *E. ehrlichii*, *E. erubescens*, *E. euglaucum*, *E. fractum*, *E. gladioli*, *E. gracilentum*, *E. hirayamae*, *E. idahoense*, *E. inusitatum*, *E. javanicum*, *E. javanicum var. javanicum*, *E. javanicum var. levitum*, *E. javanicum var. lineolatum*, *E. javanicum var. meloforme*, *E. katangense*, *E. lapidosum*, *E. lassenii*, *E. levitum*, *E. limoneum*, *E. limosum*, *E. lineolatum*, *E. ludwigii*, *E. luzoniacum*, *E. meloforme*, *E. meridianum*, *E. molle*, *E. nepalense*, *E. ochrosalmoneum*, *E. ornatum*, *E. osmophilum*, *E. papuanum*, *E. parvum*, *E. philippinense*, *E. pine-torium*, *E. pseudoterreneum*, *E. reticulisporum*, *E. rubidurum*, *E. saturniformae*, *E. saturniforme*, *E. senticosum*, *E. shearii*, *E. sinaicum*, *E. stolkiaie*, *E. terrenum*, *E. tropicum*, *E. tularense*, *E. vermiculatum*, *E. zonatum*。由此可见,正青霉属真菌生物多样性丰富,其中极有可能蕴含着丰富的天然产物。

目前国内外对于正青霉属真菌的次生代谢产物研究较少,对于该属真菌的次生代谢产物也未能有较为全面的认识,并且该属真菌资源的次生代谢产物还有很多未知甚至新颖的结构值得人们去研究发掘。为了使该属真菌资源能为研究者更深入地了解,并进一步更好地被开发利用,本文针对正青霉属真菌已报道的次生代谢产物的菌株来源、结构和生物活性等方面进行了综述。

1 植物来源的正青霉天然产物

正青霉 *Eupenicillium* sp. (BRIP 39874) 从澳大利亚奶酪树 (*Glochidion ferdinandi*) 的外表皮组织中分离获得,其代谢产生 phomoxins B(1) 和 C(2), 两个化合物对一系列医院感染病原菌并未表明出抑制作用,包括金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*), 大肠杆菌 (*Escherichia coli*), 粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*), 绿脓杆菌 (*Pseudomonas aeruginosa*), 酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*), 无硝不动杆菌 (*Acinetobacter anitratus*) 和白色念珠菌 (*Candida albicans*)^[10]。进一步研究还分离得到 trichodermamide C(3), 该化合物对人结肠癌细胞株 HCT116 和人非小细胞肺癌细胞株 A549 的 IC_{50} 值分别为 0.68 和 4.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[11]。Alanditrypinone(4)、alantryphenone(5)、alantrypinene B(6) 和 alantryleunone(7) 分离自另一株正青霉 *Eupenicillium* sp., 该菌株从九里香 (*Murraya paniculata*) 的健康叶片组织中分离获

得^[12]。Li 等从药用植物法夏 (*Arisaema erubescens*) 的茎中分离到内生布雷正青霉 *E. Brefeldianum*D126^[13], Zheng 等从杭州周边景区的植物样本中分离到 *E. Brefeldianum*A1163^[14], 两株菌均代谢产生 brefeldin A(8), 该化合物对人 Burkitt's 淋巴瘤细胞株 Raji 和人肝癌细胞株 HepG2 有极强抑制作用, IC_{50} 值均低于 10 ng/mL , 对人非小细胞肺癌细胞株 A549 也有较强抑制作用, IC_{50} 值为 3.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对植物病原真菌黑曲霉 (*Aspergillus fumigatus*), 杨桃炭疽菌 (*Colletotrichum gloeosporioides*) 和轮枝霉菌 (*Verticillium* sp.) 均有抑制活性, MIC 值分别为 5 $\mu\text{g}/\text{disc}$ 、150 $\mu\text{g}/\text{disc}$ 和 150 $\mu\text{g}/\text{disc}$ ^[13]。

Azadirachtins A(9) 和 B(10) 由微细正青霉 *E. parvum* 代谢产生^[15], 该菌株在印度植物印楝树 (*Azadirachta indica*) 中发现。这两个化合物最初从印楝树的种子中分离获得, 此次为首次从该植物中的正青霉属真菌次生代谢产物中分离获得。Li 等对分离自植物苍耳 (*Xanthium sibiricum*) 根部的一株内生正青霉菌 *Eupenicillium* sp. LG41 进行研究, 发现其代谢产生两个含十氢萘基团的新化合物 eupenicinols A(11) 和 B(12), 两个新的雌诱素衍生物 eupenicisirensins A(13) 和 B(14)。化合物 12 对临床病原菌金黄色葡萄球菌亚种 (*Staphylococcus aureus* subsp. *Aureus*) 有很好的抑制效果, MIC 值为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。通过对比化合物 11 和 12 的结构发现, C-11 上取代基的改变可以明显改善化合物 11 的抑菌效果^[16]。进一步研究还分离得到 eupenicinols C-E(15~17), 7'-o-desmethyl-viomellein(18), (2S, 3R, 4S)-4-methyl-5-oxo-2-pentyl-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid(19), (2R, 3R, 4S)-4-methyl-5-oxo-2-pentyl-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid(20) 和 (2S, 3R, 4R)-4-methyl-5-oxo-2-pentyl-tetrahydro-furan-3-carboxylic acid(21)。化合物 19、20 和 21 先前已有文献报道, 但均为合成产物, 本次为首次从菌株次生代谢产物中分离获得。这三个化合物对土壤不动杆菌 (*Acinetobacter* sp.) 均有抑制作用, 但对金黄色葡萄球菌亚种 (*Staphylococcus aureus* subsp. *Aureus*), 化脓性链球菌 (*Streptococcus pyogenes*), 枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 四种病原菌无抑制作用。化合物 19 在 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下能对土壤不动杆菌 (*Acinetobacter* sp.) 有极好的抑制效果, 比阳性对照所使用的 streptomycin (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 gentamicin (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 更为有效^[17]。

Lu 等研究发现一株来自片粟 (*Erythronium japonicum* Decne.) 的内生正青霉 *Eupenicillium* sp. NF2_PD013 在 YM 培养基条件下代谢产生四个含氯化物 geodin (**22**)、dihydrogeodin (**23**)、3'-chlorotryp-acidin (**24**) 和 monochlorosulochrin (**25**)。四个化合物对人乳腺癌细胞株 MCF-7 和人肝癌细胞株 HepG2 都有一定的增殖抑制作用,且随着样品浓度的增加,增殖抑制作用明显增强,其中化合物 **22** 和 **24** 表现出显著的癌细胞增殖抑制作用^[18]。

本实验室在对东乡野生稻的研究中,从其健康植物组织中分离获得一系列内生真菌,正青霉菌占有相当多的数量^[19]。抑制水稻纹枯病菌 (*Thanatephorus cucumeris*) 的实验结果表明, *Eupeni-*

cillium sp. R57 的发酵液对水稻纹枯病菌的生长抑制率可达到 60%,我们正在对 *Eupenicillium* sp. R57 进行后续活性产物的分离工作,期望从中获得一系列活性产物。

2 动物来源的正青霉天然产物

Curvularin (**26**) 和 $\alpha\beta$ -dehydrocurvularin (**27**) (图 1) 由正青霉 *Eupenicillium* sp. 代谢产生,该菌株从中国南海海绵 (*Axinella* sp.) 体内分离获得。两个化合物结构相似,但构效关系研究表明,结构上微小的差异导致两个化合物在生物活性上表现出显著的差异。两个化合物抗真菌和抗肿瘤的活性水平相似,

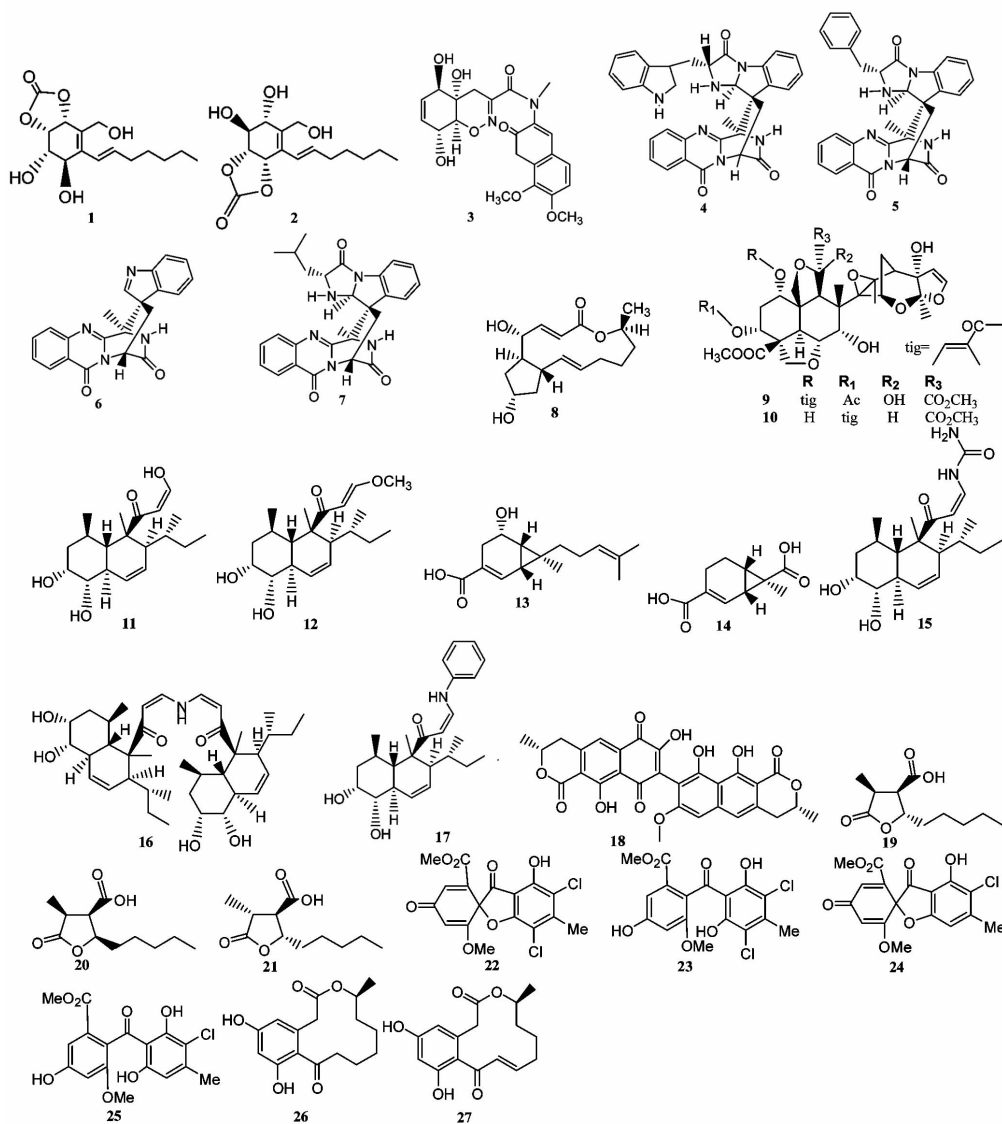


图 1 化合物 1~27 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-27

但化合物 **27** 对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的最小抑菌浓度为 375 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而在此浓度下化合物 **26** 对金黄色葡萄球菌无抑制作用。由抑菌实验结果可以推测, 化合物 **27** 的局部平面骨架结构上, 3, 4 位双键的 π 电子共轭作用和 C-2 羰基的存在是化合物 **27** 抑制金黄色葡萄球菌的一个关键因素^[20]。

3 土壤来源的正青霉天然产物

Macrophorin analog (**28**)、mollenines A (**29**) 和 B (**30**) 来源于一株蹒跚正青霉 *E. molle* NRRL 13062, 该菌株分离自巴基斯坦地区的土壤样本, 化合物 **29** 有中等细胞毒性和抗细菌活性^[21, 22]。Pyripyropene A (**31**)^[21] 由分离自日本土壤样本的网孢正青霉 *E. reticulisporum* NRRL 3446 代谢产生, 该化合物是酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶的潜在抑制剂, 并且在 50 ppm 浓度下可使得棉铃幼虫 (*Helicoverpa zea*) 体重降低 62%。Melanocins A-C (**32** ~ **34**) 从希尔正青霉 *E. shearii* F80695^[23] 和另一株希尔正青霉 *E. Shearii*^[24, 25] 的代谢产物中均分离得到, 两株正青霉均从韩国地区土壤样本中分离获得。化合物 **32** 属异腈类化合物, 可抑制蘑菇酪氨酸酶, IC_{50} 值为 9.0 nM, 抑制黑色素瘤 B16 细胞黑色素的生物合成, MIC 值为 0.9 μM , 也可抑制比基尼链霉菌 (*Streptomyces bikiniensis*) 的生长。化合物 **33** 和 **34** 不属于异腈类化合物, 虽然与化合物 **32** 结构极为相似, 但并未表现出类似的抑制活性。三个化合物都表现出强效清除 DPPH 自由基和超氧阴离子自由基的能力^[24, 25]。希尔正青霉 *E. shearii* 还代谢产生 melanocin D (**35**)^[23]。Nakadate 等深入研究了分离自日本千叶县土壤样本中的五种不同正青霉的次生代谢产物, 分别是爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 52670^[26]、希尔正青霉 *E. shearii* IFM54447^[27]、爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 54704^[28-31]、爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 58214^[32] 和爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 59075^[31]。爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 52670 代谢产生 eujavanoic acids A (**36**) 和 B (**37**)^[26]。希尔正青霉 *E. shearii* IFM54447 代谢产生 eushearilide (**38**), 该化合物对多种真菌和酵母菌有抑制作用, 包括人致病菌烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*)、毛癣菌属 (*Trichophyton* spp.) 和念珠菌属 (*Candida* spp.)^[27]。爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 54704 代谢产生 javanicunines A (**39**) 和 B (**40**)^[28], eujavanicols

A-C (**41** ~ **43**) 和 eujavanicin A (**44**)^[29-31]。化合物 44 对人致病丝状真菌烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 有很好的抑制作用, 在 6.25 $\mu\text{g}/\text{disc}$ 浓度下的抑菌圈直径为 23 mm。2-(2-Carboxyethyl)-3-decylmaleic anhydride (**45**) 由爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 58214 代谢产生^[32], 该化合物对人致病丝状真菌烟曲霉 (*Aspergillus fumigatus*) 有抑制作用, 在 6.25 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 浓度下的抑菌圈直径为 13 mm。17-Hydroxyeujindole (**46**)、17-oxoeujindole (**47**)、8, 21-dehydro-17-hydroxyeujindole (**48**) 和 8, 21-dehydro-17, 20-epoxy-eujindole (**49**) 来自爪哇正青霉 *E. javanicum* IFM 59075^[31]。Euparvic acid (**50**) 来源于微细正青霉 *E. parvum*^[33], 该菌株分离自古巴地区腐殖酸土壤样本。Yang 等从采集自云南省地区的土壤样本中筛选到一株正青霉 *Eupenicillium* sp. E-UN41, 代谢产生 4-氨基酰基-1- β -D-呋喃核糖-5-羟基咪唑 (**51**), 通过核磁共振波谱和 X-单晶衍射对化合物 **51** 的分子构型和晶体结构进行了分析, 晶体结构分析表明, 分子中存在咪唑环共平面^[34]。微细正青霉 *E. parvum* 分离自古巴地区的腐殖酸土壤样本, 代谢产生 euparvione (**52**) 和 euparvilatone (**53**), 化合物 52 在 10 μM 浓度下对 [³H]-DAMGO 和 CHO-K1 细胞转染的人 μ 受体的连接有 42% 的抑制作用^[35]。

4 未知来源的正青霉天然产物

Desoxyverrucarin E (**54**) 来源于平滑正青霉 *E. Hirayamae*^[36]。Eupenifeldin (**55**) 由布雷正青霉 *E. brefeldianum* ATCC 74184 代谢产生, 该化合物对人结肠癌细胞株 HCT116 有细胞毒性 (IC_{50} 值为 0.005 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 对 P388 白血病模型有体内抗肿瘤活性^[37]。Shearinines A-C (**56** ~ **58**) 和一个新的蕈青霉素衍生物 (**59**) 来源于希尔正青霉 *E. shearii* (NRRL 3324), 化合物 **56** 有抗棉铃虫 (*Helicoverpa zea*) 活性, 在 100ppm 浓度下使得棉铃幼虫体重降低 89%, 化合物 **57** 对草地夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 有极显著的致死作用, 在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下对草地夜蛾的致死率达到 84%^[38]。该菌株还代谢产生 shearamide A (**60**)^[39]。10, 23-Dihydro-24, 25-dehydroaflavinin (**61**), 10, 23, 24, 25-tetrahydro-24-hydroxyaflavinin (**62**) 和 fumitremorgen A (**63**) 由皮壳正青霉 *E. crustaceum* NRRL 3332 代谢产生, 3000 ppm 浓度下化合物 **61** 使得棉铃幼虫 (*Helicoverpa zea*) 体重降低 79%, 使得黄斑露尾甲幼虫 (*Carpophilus hemipterus*)

的进食速度降低 42%^[40]。希尔正青霉 *E. shearii* PF1191 代谢产生 kaitocephalin (**64**), 该化合物可作为谷氨酸受体拮抗剂, 保护鸡的端脑神经元和海马神经元不受红藻氨酸毒性侵袭^[41]。4'-Oxomacrophorins A (**65**) 和 D (**66**) (图 2) 来源于皮壳正青霉 *E. crustaceum* IFM42163, 均具有免疫调节活性^[42]。

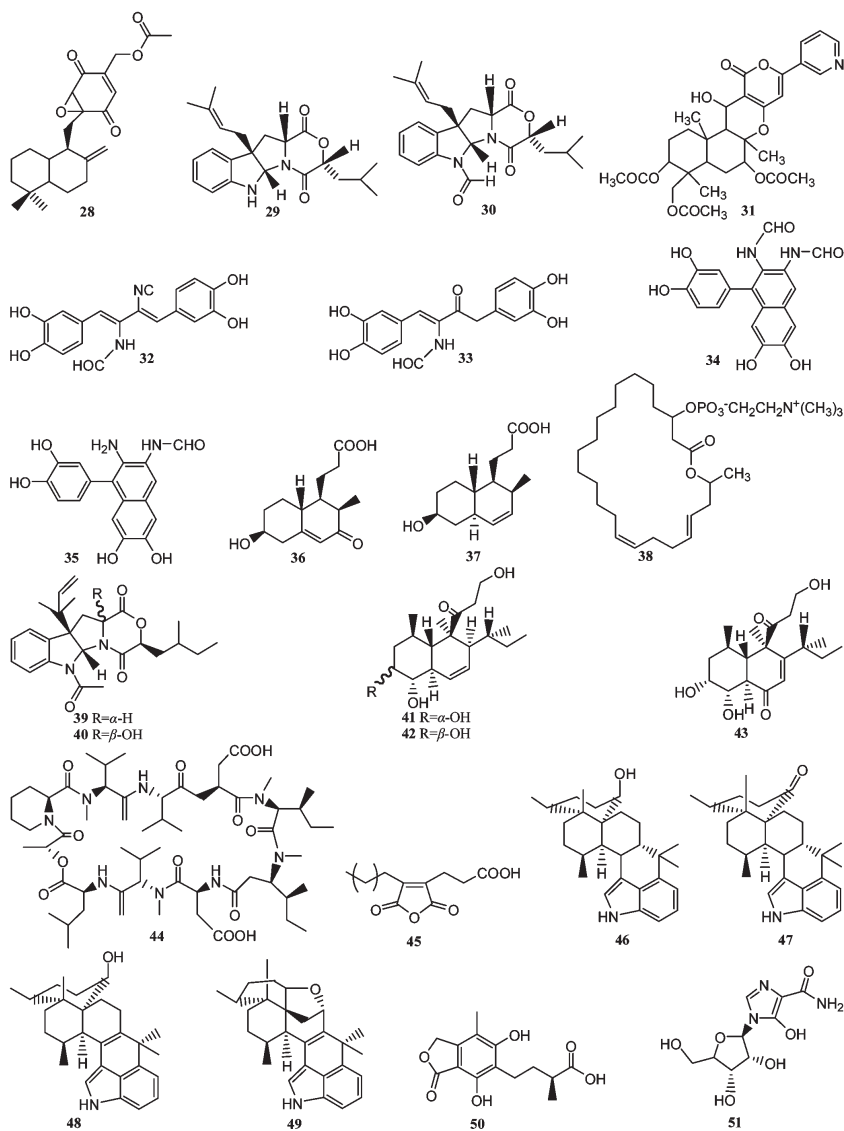
5 讨论与小结

从 1974 年 Arndt 等首次报道正青霉来源的天然产物 desoxyverrucarin E^[36] 到 2016 年 9 月, 已发现正青霉属真菌来源的重要天然产物 66 个, 且 50% 的化合物表现出细胞毒、抑菌、抗氧化(自由基清除)和抗寄生虫等生物活性。

5.1 从菌株的样品来源看, 产生重要化合物最多的正青霉菌来源依次为土壤(27 个)和植物组织(25 个), 分别占 40.9% 和 37.9% (图 3-A 和表 1)。在正青霉属真菌天然产物的研究中, 我国、日本、美国、韩国和巴西的研究突出, 分别贡献 15 个、21 个、9 个、4 个和 4 个化合物(图 3-B 和表 1)。

5.2 从所发现的化合物类型看, 以含氮化合物(33 个)为主, 占化合物总数的 50%, 其后依次为萜类(11 个)、聚酮(10 个)和大环内脂(4 个), 分别占化合物总数的 16.7%、15.2% 和 6.1% (图 3-C)。

这些重要天然产物所表现的生物活性以细胞毒和抗菌为主要活性, 分别占活性化合物的 16.7% 和 21.2% (图 3-D 和表 1)。



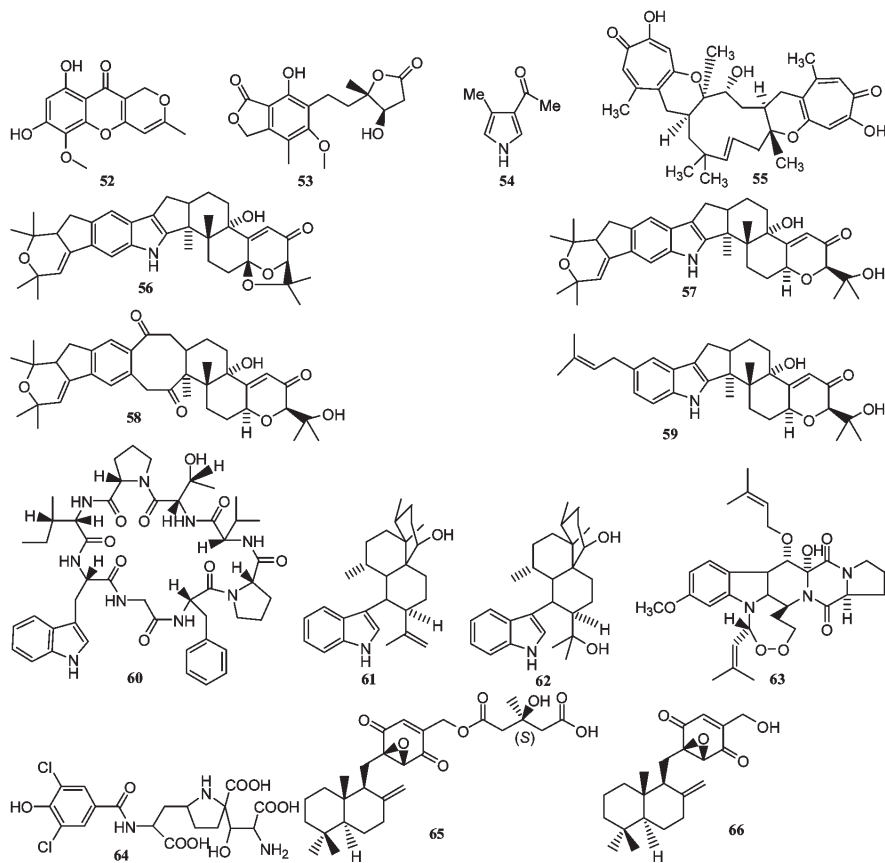


图 2 化合物 28 ~ 66 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 28-66

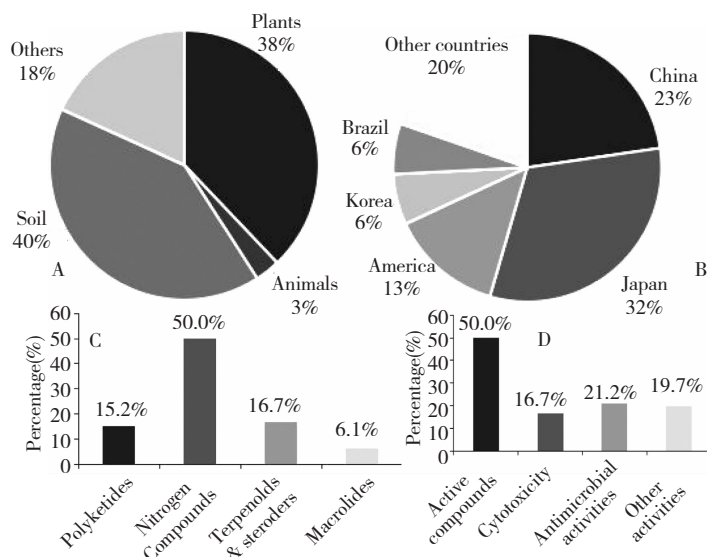


图 3 正青霉属真菌来源(A)、正青霉属天然产物发现者国别(B)、产物结构分类(C)和产物活性分类(D)

Fig. 3 Origin categories(A) of *Eupenicillium* fungi, country categories(B) of the discoverers on *Eupenicillium* fungal natural products, structure types(C) and bioactive categories(D) of *Eupenicillium* fungal natural products

通过以上分析我们不难发现,正青霉属真菌次生代谢产物有很大一部分表现出了良好的生物活

性,说明从正青霉属真菌次生代谢产物中挖掘出有独特活性的化合物的潜力巨大,可以在以下几方面

表 1 正青霉属真菌天然产物(1974~2016)
Table 1 Natural products from *Eupenicillium* fungi(1974-2016)

化合物 Compounds	代谢菌株 Producing Strains	菌株来源 Source	生物活性 Bioactivity	参考文献 References
1-3	<i>Eupenicillium</i> sp. (BRIP 39874)	<i>Glochidionferdinandi</i> , Toohey forest, Australian	3; Cytotoxicity	10,11
4-7	<i>Eupenicillium</i> sp.	<i>Murrayapaniculata</i> , S? o Carlos, Brazil	/a	12
8	<i>E. Brefeldianum</i> D126 <i>E. Brefeldianum</i> A1163	<i>Arisaemaerubescens</i> , Dawei mountain, China Plant samples, Hangzhou, China	Cytotoxicity	13,14
9,10	<i>E. parvum</i>	<i>Azadirachtaindica</i> , Varanasi, India	Antiinsectan activity	15
11-21	<i>Eupenicillium</i> sp. LG41	<i>Xanthium sibiricum</i> , Taian, China	11-14,19-21; Antibacterial activity	16,17
22-25	<i>Eupenicillium</i> sp. NF2_PD013	<i>Erythroniumjaponicum</i> Decne., Japan	Cytotoxicity	18
26,27	<i>Eupenicillium</i> sp.	<i>Axinella</i> sp., Hainan, China	Cytotoxicity, antibacterial and antifungalactivity	20
28-30	<i>E. molle</i> NRRL 13062	Soil, Pakistan	29; Cytotoxicity, antibacterial activity	21,22
31	<i>E. reticulisporum</i> NRRL 3446	Soil, Jukkoku, Japan	Inhibitor of acyl-coenzyme A-cholesterol acyltransferase, antiinsectan activity 32; Inhibitor of mushroom tyrosinase and melanin biosynthesis, antibacterial activity; 32-34; DPPH radical scavenging, superoxide anion radical scavenging	21
32-34	<i>E. shearii</i> F80695	Soil, Korea	DPPH radical scavenging, superoxide anion radical scavenging	23-25
35	<i>E. shearii</i>	Soil, Korea	DPPH radical scavenging, superoxide anion radical scavenging	23
36,37	<i>E. javanicum</i> IFM 52670	Soil, Chiba, Japan	-	26
38	<i>E. shearii</i> IFM54447	Soil, Chiba, Japan	Antifungal activity	27
39-44	<i>E. javanicum</i> IFM 54704	Soil, Chiba, Japan	44; Antifungal activity	28-31
45	<i>E. javanicum</i> IFM 58214	Soil, Chiba, Japan	Antifungal activity	32
46-49	<i>E. javanicum</i> IFM 59075	Soil, Chiba, Japan	-	31
50	<i>E. parvum</i>	Humate soil, Cuba	-	33
51	<i>Eupenicillium</i> sp. E-UN41	Soil, Yunnan, China	-	34
52,53	<i>E. parvum</i>	Humate soil, Cuba	52; Cytotoxicity	35
54	<i>E. hirayamae</i>	Unknown source, South Africa	-	36
55	<i>E. brefeldianum</i> ATCC 74184	Unknown source, America	Cytotoxicity and antitumor activity	37
56-60	<i>E. shearii</i> (NRRL 3324)	Unknown source, America	56,57; Antiinsectan activity	38,39
61-63	<i>E. crustaceum</i> NRRL 3332	Unknown source, America	61; Antiinsectan activity	40
64	<i>E. shearii</i> PF1191	Unknown source, Japan	Glutamate receptor antagonist	41
65,66	<i>E. crustaceum</i> IFM42163	Unknown source, Japan	Immunomodulatory activity	42

a/; no biocativity was reported.

进一步开展工作:(1)正青霉属真菌虽以土壤和植物组织来源为主,但土壤样本范围较窄,植物种类不够丰富,因此,扩大土壤样本获取的范围,丰富植物种类,可以极大地提高获得正青霉属真菌的概率;(2)研究表明,内生真菌可以合成与宿主植物相同或相似的活性物质,药用植物活性成分丰富,但国内外针对药用植物内生真菌的研究起步较晚,对于药用植物内生真菌的研究还有很多未知的地方值得我们去深入挖掘,因此,扩大对药用植物内生真菌中正

青霉属真菌的研究很有可能获得化学结构新颖且有特异活性的化合物;(3)分离手段及分析方法的不断创新能帮助我们深入研究真菌次生代谢产物,同时,所发现的次生代谢产物中还有很多未知活性值得我们去探索发现。

综上所述,随着对正青霉属真菌相关研究的不断开展以及技术的不断更新,该属真菌会有更多的价值被研究者所发现并应用。

参考文献

- 1 Brian PW. Studies on the biological activity of griseofulvin. *Annal Botany*, 1949, 13: 59-77.
- 2 Gentles JC. Experimental ringworm in guinea pigs; oral treatment with griseofulvin. *Nature*, 1958, 182: 476-477.
- 3 Gull K, et al. Griseofulvin inhibits fungal mitosis. *Nature*, 1973, 244: 292-294.
- 4 Tobert JA. Lovastatin and beyond; the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2003, 2: 517-526.
- 5 Yamazaki Y, et al. Synthesis and structure-activity relationship study of antimicrotubule agents phenylahistin derivatives with a didehydropiperazine-2, 5-dione structure. *J Med Chem*, 2012, 55: 1056-1071.
- 6 Fenical W, et al. Halimide, a cytotoxic marine natural product, derivatives thereof, and therapeutic use in inhibition of proliferation. PCT Int Appl WO, 1999, 9948889.
- 7 Fenical W, et al. Halimide, a cytotoxic marine natural product, and derivatives thereof. US6069146. 2000-5-30.
- 8 Beyondspring, 2015. <http://www.beyondspringpharma.com/clinical-trials/phase-3/>.
- 9 Shen YH(沈亚恒), et al. Chinese Fungi (Vol 35) *Penicillium*. Beijing: Science Press, 2006. 207-226.
- 10 Davis RA, et al. Phomoxins B and C; polyketides from an endophytic fungus of the genus *Eupenicillium*. *Phytochemistry*, 2005, 66: 2771-2775.
- 11 Davis RA, et al. The isolation, structure determination and cytotoxicity of the new fungal metabolite, trichodermamide C. *Bioorgan Med Chem Lett*, 2008, 18: 2836-2839.
- 12 Barros FAP, et al. Four spiroquinazoline alkaloids from *Eupenicillium* sp. isolated as an endophytic fungus from leaves of *Murrayapaniculata* (Rutaceae). *Biochem Systematics Ecol*, 2005, 33: 257-268.
- 13 Li HY(李海燕), et al. Brefeldin A, a cytotoxin from an endophytic fungal strain of *Eupenicilliumbrefeldianum* isolated from *Arisaemaerubescens*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2008, 20: 24-27.
- 14 Zheng YG(郑裕国), et al. Separation, purification and structure elucidation of the active component from fermentation broth of endophytic fungus A1163. *Chin J Antibiotics* (中国抗生素杂志), 2009, 34: 593-598.
- 15 Kusari S, et al. An endophytic fungus from *Azadirachta indica* A. Juss. that produces azadirachtin. *World J Microbiol Biotechnol*, 2012, 28: 1287-1294.
- 16 Li G, et al. Antibacterial secondary metabolites from an endophytic fungus, *Eupenicillium* sp. LG41. *J Nat Prod*, 2014, 77: 2335-2341.
- 17 Li G. Antibacterial secondary metabolites from four endophytic fungi, *Eupenicillium* sp., *Diaporthe* sp., *Fusariumdecemcellulare* and *Alternaria* sp. German: Technical University of Dortmund, PhD. 2016.
- 18 Lu Q(鲁群), et al. Isolation and identification of an endophytic fungus from *Erythroniumjaponicum* Decne and inhibitory effect of secondary metabolites on carcinoma cells. *Mod Food Sci Technol* (现代食品科技), 2016, 32: 22-28.
- 19 Wang Y, et al. Phylogenetic diversity of culturable endophytic fungi in Dongxiang wild rice (*Oryzarufipogon* Griff), detection of polyketide synthase gene and their antagonistic activity analysis. *Fungal Biology*, 119: 1032-1045.
- 20 Xie LW, et al. Isolation and difference in anti-*Staphylococcus aureus* bioactivity of curvularin derivatives from fungus *Eupenicillium* sp. *Appl Biochem Biotechnol*, 2009, 159: 284-293.
- 21 Wang HJ, et al. Aflavinines and other anti-insectan metabolites from the ascostromata of *Eupenicilliumcrustaceum* and related species. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61: 4429-4435.
- 22 Wang HJ, et al. Mollenines A and B; new dioxomorpholines from the ascostromata of *Eupenicilliummolle*. *J Nat Prod*, 1998, 61: 804-807.
- 23 Yoo ID, et al. Development of new natural antioxidants for cosmeceuticals. *J Soc Cosmetic Scientists of Korea*, 2005, 31: 349-357.
- 24 Kim JP, et al. Melanocins A, B and C, New Melanin Synthesis Inhibitors Produced by *Eupenicilliumshearii*: I. Taxonomy, Fermentation, Isolation and Biological Properties. *J Antibiotics*, 2003, 56: 993-999.
- 25 Kim JP, et al. Melanocins A, B and C, New Melanin Synthesis Inhibitors Produced by *Eupenicilliumshearii*: II. Physicochemical Properties and Structure Elucidation. *J Antibiotics*, 2003, 56: 1000-1003.
- 26 Okamoto S, et al. New Decalin Derivatives, Eujavanoic Acids A and B, from *Eupenicilliumjavanicum*. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1580-1583.
- 27 Hosoe T, et al. A new antifungal macrolide, eushearilide, isolated from *Eupenicilliumshearii*. *J Antibiotics*, 2006, 59: 597.
- 28 Nakadate S, et al. New dioxomorpholine derivatives, javanicunine A and B, from *Eupenicilliumjavanicum*. *Heterocycles*, 2006, 68: 1969-1972.
- 29 Nakadate S, et al. Eujavanicols A-C, decalin derivatives from *Eupenicilliumjavanicum*. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1510-1512.
- 30 Nakadate S, et al. Antifungal cyclic depsipeptide, eujavanicin A, isolated from *Eupenicilliumjavanicum*. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1640-1642.
- 31 Nakadate S. Metabolites research on *Eupenicilliumjavanicum*.

- Japan; Hoshi University, PhD. 2015.
- 32 Nakadate S, *et al.* An antifungal substance isolated from *Eupenicillium javanicum* IFM 58214. *Mycotoxins*, 2011, 61: 41-45.
- 33 Habib E, *et al.* Mycophenolic derivatives from *Eupenicillium parvum*. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1915-1918.
- 34 Yang HJ (杨煌建), *et al.* Isolation and structure elucidation of an active metabolite from *Eupenicillium* sp. E-UN41. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24: 1172-1175.
- 35 León F, *et al.* Secondary metabolites from *Eupenicillium parvum* and their in vitro binding affinity for human opioid and cannabinoid receptors. *Planta Med*, 2013, 79: 1756-1761.
- 36 Arndt RR, *et al.* The structure and biogenesis of desoxyverrucarin E, a metabolite of *Eupenicillium hirayamae*. *Phytochemistry*, 1974, 13: 1865-1870.
- 37 Mayerl F, *et al.* Eupenifeldin, a novel cytotoxic bistropolone from *Eupenicillium brefeldianum*. *J Antibiotics*, 1993, 46: 1082-1088.
- 38 Belofsky GN, *et al.* Antiinsectan alkaloids; shearinines A-C and a new paxilline derivative from the ascostromata of *Eupenicillium shearii*. *Tetrahedron*, 1995, 51: 3959-3968.
- 39 Belofsky GN, *et al.* Shearamide A: a new cyclic peptide from the ascostromata of *Eupenicillium shearii*. *Tetrahedr Lett*, 1998, 39: 5497-5500.
- 40 Wang HJ, *et al.* Aflavinines and other antiinsectan metabolites from the ascostromata of *Eupenicillium crustaceum* and related species. *Appl Environ Microbiol*, 1995, 61: 4429-4435.
- 41 Shin-ya K, *et al.* Structure of kaitocephalin, a novel glutamate receptor antagonist produced by *Eupenicillium shearii*. *Tetrahedr Lett*, 1997, 38: 7079-7082.
- 42 Fujimoto H, *et al.* Immunomodulatory constituents from an ascomycete, *Eupenicillium crustaceum*, and revised absolute structure of macrophorin D. *J Nat Prod*, 2001, 64: 1234-1237.

(上接第 685 页)

- 9 Wu CL (吴春蕾), Liu Y (刘圆), Zhang ZF (张志锋), *et al.* Enrichment and purification of total saponins in *Morina nepalensis* with macroporous adsorption resins. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2011, 42: 1130-1134.
- 10 Cai X (蔡雄), Liu ZQ (刘中秋), Wang PX (王培训), *et al.* Study on purification process of ginsenosides with macroreticular resin. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2001, 23: 631-634.
- 11 Pan YL (潘以琳), Li J (李进), Li X (李祥), *et al.* Enrichment and purification of Lignans from Radix Isatidis by D101 macroporous resin. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2014, 26: 579-582.