

深海来源真菌次级代谢产物研究进展

曾 奇^{1,2}, 仲伟茂^{1,2}, 王发左^{1*}

¹中国科学院南海海洋研究所 中国科学院热带海洋生物资源与生态重点实验室, 广州 510301;

²中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 深海环境复杂多样, 微生物为了适应这种极端环境往往会形成独特的代谢途径, 进而产生一些具有某种生理活性的结构新颖的次级代谢产物。真菌作为深海环境中的重要微生物类群之一, 因其次级代谢产物出新率高、生物活性显著, 近年来成为海洋天然产物研究的焦点, 倍受研究者关注。本文综述了2004-2017年间发表的217个深海(>50 m)真菌来源的新颖次级代谢产物, 其来源菌株广泛分布在真菌18个属, 主要集中在 *Penicillium* 属(30%)、*Aspergillus* 属(24%)、*Spiromastix* 属(13%)和 *Acremonium* 属(7%); 其结构类型包括聚酮类(99个)、生物碱类(54个)、萜类(50个)、肽类(11个)、其他类(3个); 活性研究主要集中在细胞毒性、抗菌、抗病毒、抗污损等方面。

关键词: 深海; 真菌; 次级代谢产物; 结构; 活性

中图分类号: R284.2

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2018.3.025

Secondary Metabolites Isolated from Deep-Sea-Derived Fungi

ZENG Qi^{1,2}, ZHONG Wei-mao^{1,2}, WANG Fa-zuo^{1*}

¹Key Laboratory of Marine Bio-resources and Ecology, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China; ²University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Deep-sea environments are complex and diverse, in which microorganisms can produce novel bioactive and structure secondary metabolites through their unique metabolic pathways to adapt to this extreme environment. Fungi are one of the important microbial components in the deep sea, which have attracted considerable attention in recent years, as their metabolites are novel compounds, high-producing and possess interesting biological activities. This review highlighted 217 new secondary metabolites produced by fungi from the deep sea (>50 m) during 2004-2017. These fungi distributed mainly in *Penicillium* (30%), *Aspergillus* (24%), *Spiromastix* (13%) and *Acremonium* (7%) of 18 genera. Their structures contained polypeptides (99), alkaloids (54), terpenes (50), peptides (11), etc. Their cytotoxic, antimicrobial, antiviral and antifouling activities have been comprehensively investigated.

Key words: deep-sea; fungi; secondary metabolites; structure; activity

海洋约占地球表面积的70%, 其中95%的区域深度大于1000m, 是一个天然的化学和生物学宝库^[1]。深海作为海洋环境中的极端区域, 具有低温、高压、黑暗等特点, 是集化学物质和微生物于一体的特殊生态环境, 是众多尚未被发掘和利用的新颖活性物质的重要生产源^[2,3]。过去50多年, 海洋来源天然产物约有24000个, 但深海来源的仅占不到2%, 并且其中三分之一是近五年发现的^[4]。据研究表明, 76%的深海来源天然产物拥有生物活性,

50%以上对人类肿瘤细胞株表现出显著的细胞毒活性^[5]。随着多重耐药性, 尤其是抗生素的耐药性现象日益严峻, 从未知深海极端区域寻找新的天然药物具有巨大的潜力。

作为深海微生物中的重要类群, 深海真菌因其次级代谢产物出新率高、生物活性显著, 近年来越来越受研究者的广泛关注。早在50多年前, Roth等^[6]就报道了从大西洋4450 m沉积物中分离出深海真菌, 但直到2004年, Gautschi等^[7]才首次报道了深海沉积物来源真菌 *Penicillium corylophilum* 的活性次级代谢产物。随后, 一系列具有显著生物活性的深海来源真菌次级代谢产物陆续被报道。本文整理了2004~2017年间发表的217个深海来源真

收稿日期: 2017-05-09 接受日期: 2017-09-25

基金项目: 国家自然科学基金(41476136, 41230962); 广东省海洋经济创新发展区域示范专项项目(GD2012-D01-002)

* 通信作者 Tel: 86-20-34063746; E-mail: wangfazuo@scsio.ac.cn

菌的新颖次级代谢产物,包括聚酮类(99个)、生物碱类(54个)、萜类(50个)、肽类(11个)、其他类(3个),分布于真菌的18个属中(表1)。

表1 深海来源真菌新次级代谢产物

Table 1 Novel secondary metabolites isolated from deep-sea fungi

属 Genus	结构类型 Structure type	化合物编号 Compound number	活性 Activity	菌株名称 Strain name	深度 Depth (m)	文献 Ref.
<i>Penicillium</i>	聚酮类 Polyketone	1~3	细胞毒活性	<i>Penicillium corylophilum</i>	1335	7
		4和5	NF- κ B抑制活性	<i>Penicillium crustosum</i> PRB-2	526	8
		6~9	细胞毒活性	<i>Penicillium chrysogenum</i> SCSIO 41001	3386	9
		10和11	抗污损活性	<i>Penicillium brevicompactum</i> DFFSCS025	3928	10
	生物碱 Alkaloid	12~15	细胞毒活性	<i>Penicillium</i> sp. F23-2	5080	11
		26~30	无细胞毒活性			15
		16~18	细胞毒活性	<i>Penicillium paneum</i> SD-44	201	12
		21~25				14
		31~33				16
		19和20	细胞毒活性、酶抑制活性	<i>Penicillium</i> sp. strain JMF034	1151	13
		34~36	白细胞介素-17抑制活性	<i>Penicillium chrysogenum</i> SCSIO41001	3386	17
		37	无活性			9
		38和39	无活性	<i>Penicillium brevicompactum</i> DFFSCS025	3928	10
		萜类 Terpene	40~45	细胞毒活性	<i>Penicillium</i> sp. F23-2	5080
	46~48		细胞毒活性,抗病毒活性	<i>Penicillium</i> sp.	5115	18
	49~51		细胞毒活性			19
	52		细胞毒活性	<i>Penicillium</i> sp. F00120	1300	20
	53~57		细胞毒活性	<i>Penicillium</i> sp. PR19 N-1	1000	21
	58~61					22
	62~65		抗菌活性	<i>Penicillium aculeatum</i> SD-321	2038	23
66	无活性		<i>Penicillium</i> sp.	5115	19	
<i>Aspergillus</i>	聚酮类 Polyketone	67和68	细胞毒活性	<i>Aspergillus sydowi</i> YH11-2	1000	24
		69~71	无活性	<i>Aspergillus versicolor</i>	800	25
		72~80	细胞毒活性	<i>Aspergillus</i> sp. 16-02-1	2255	26
		81~84	抗真菌活性	<i>Aspergillus versicolor</i> SCSIO 05879	3927	27
		85	无活性	<i>Aspergillus</i> sp. WU 243	NC	28
		86~90	抗病毒,抗污损活性	<i>Aspergillus versicolor</i> SCSIO 41502	2326	29
		91	抑制白色念珠菌生物膜形成	<i>Aspergillus</i> sp.	50	30
	生物碱 Alkaloid	92~95	细胞毒活性	<i>Aspergillus westerdijkiae</i> DFFSCS013	2918	31
		97~101	抗污损活性			33
		96	DPPH自由基清除活性	<i>Aspergillus versicolor</i> CXCTD-06-6	800	32
		102~105	抗真菌活性	<i>Aspergillus versicolor</i> SCSIO 05879	3927	27
		萜类 Terpene	106~110	抗菌、抗真菌活性	<i>Aspergillus wentii</i> SD-310	2038
	111~113		NO抑制作用	<i>Aspergillus</i> sp. SCSIO W2	2439	35
	其他类 Others		114	无活性	<i>Aspergillus westerdijkiae</i> DFFSCS013	2918
		115	细胞毒活性	<i>Aspergillus versicolor</i> ZBY-3.	800	36

续表 1 (Continued Tab. 1)

属 Genus	结构类型 Structure type	化合物编号 Compound number	活性 Activity	菌株名称 Strain name	深度 Depth (m)	文献 Ref.
		116	NO 抑制作用	<i>Aspergillus</i> sp. SCSIO2	2439	37
		117	抗细菌和抗真菌活性	<i>Aspergillus westerdijkiae</i> SCSIO 05233	4593	38
<i>Spiromastix</i>	聚酮类 Polyketone	118 ~ 132	抗菌活性	<i>Spiromastix</i> sp.	2869	39
		133 ~ 145	抗病毒活性			40
<i>Acremonium</i>	萜类 Terpene	146 ~ 160	NO 抑制作用	<i>Acremonium</i> sp.	2869	41
<i>Engyodontium</i>	聚酮类 Polyketone	161 ~ 171	细胞毒活性, 抗菌活性	<i>Engyodontium album</i> DFFSCS021	3739	42
<i>Simplicillium</i>	肽类 Peptide	172 ~ 179	细胞毒活性, 抗污损活性	<i>Simplicillium obclavatum</i> EI0DSF 020	4571	43
<i>Cladosporium</i>	聚酮类 Polyketone	180 ~ 184	抗病毒活性	<i>Cladosporium sphaerospermum</i> 2005 -01 - E3	1000	44
		185 和 186	无活性			45
<i>Phialocephala</i>	聚酮类 Polyketone	187	细胞毒活性	<i>Phialocephala</i> sp. FL30r	5059	46
		188 和 189	细胞毒活性			47
		190 ~ 192	细胞毒活性			48
	萜类 Terpene	193	细胞毒活性			49
其他属 Other genus	聚酮类 Polyketone	194	细胞毒活性, 酶抑制活性	<i>Trichoderma</i> sp.	NC	50
		195 ~ 198	抗细菌和抗真菌活性	<i>Emericella</i> sp. SCSIO 05240	3258	51
		199	无活性	<i>Ascomycota</i> sp. Ind19F07	3614	52
		200	抗菌活性, 酶抑制活性	<i>Biscognia - uxia mediterranea</i>	2800	53
		201	细胞毒活性	<i>Acaromyces ingoldii</i> FS121	3415	54
		202 ~ 205	BRD4 蛋白抑制活性	<i>Alternaria</i> sp. NH - F6	3927	55
	生物碱 Alkaloid	206 ~ 208	抗菌活性	<i>Chromocleista</i> sp	70	56
		209 和 210	细胞毒活性	<i>Acrostalagmus luteoalbus</i> SCSIO F457	2801	57
		211 ~ 213	细胞毒活性, 酶抑制活性	<i>Dichotomomyce ceipii</i> FS110	3941	58
		214	无活性	<i>Acaromyces ingoldii</i> FS121	3415	54
		215 和 216	细胞毒活性	<i>Chaetomium globosum</i>	NC	59
	其他类 Others	217	无活性	<i>Alternaria</i> sp. NH - F6	3927	55

注: NC = 未知。

Note: NC = Not Clear.

1 *Penicillium* 属

1.1 聚酮类

2004 年, Gautschi 等从日本 Fiji/Matuka 附近 1335 m 深海沉积物来源真菌 *Penicillium corylophilum* 中分离到三个新聚酮类化合物 (+)-Formylanserine B (**1**)、(-)-Epoxyserine A (**2**) 和 (+)-Epoxyserine B (**3**), 这是首例有关深海来源真菌次级代谢产物研究报道。化合物 1 能选择性地抑制白血病细胞, 另外对人乳腺癌细胞 MDA-MB-435 具有中度细胞毒活性, IC₅₀ 值为 2.9 μg/mL^[7]。

高氧聚酮化合物 Penilactone A 和 B (4 和 5), 分离自南极深海 Prydz Bay 来源真菌 *Penicillium crusto-*

sum PRB-2。二者对肿瘤细胞株 HCT-8、Bel-7402、BGC-823、A-549 和 A-2780 均无细胞毒活性, 但化合物 4 对 NF-κB 具有弱的抑制作用^[8]。聚酮类衍生物 6~9 分离自印度洋深海来源真菌 *Penicillium chrysogenum* SCSIO 41001。化合物 7 包含一个新颖萘并[2,1-*b*]吡喃-[3,2-*e*]吡喃骨架。化合物 6 对肿瘤细胞株 K-562、A-549 和 Huh-7 具有显著的细胞毒活性, IC₅₀ 值分别为 6.78、6.94 和 2.59 μM; 化合物 8 对 EV-71 肿瘤细胞具有中等强度细胞毒活性, IC₅₀ 值为 14.50 μM^[9]。Mycochromenic acid 衍生物 (10 和 11) 分离自深海真菌 *Penicillium brevicompactum* DFFSCS025, 其中化合物 10 对总合草苔虫幼体具有显著的抗污损活性, EC₅₀ 为 13.7 μM^[10]。

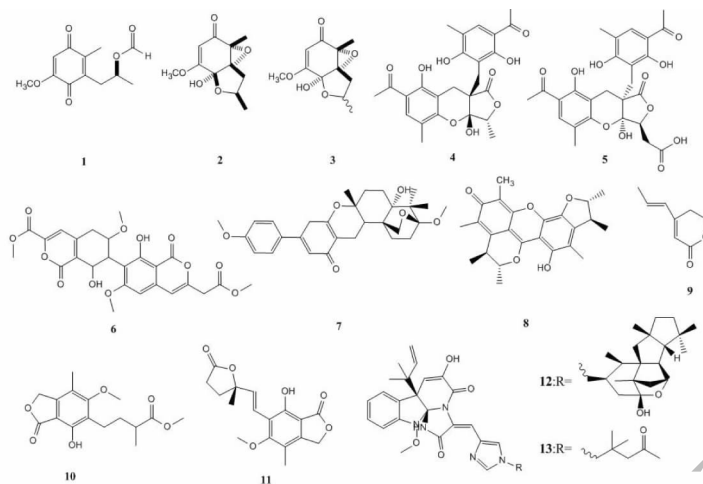


图1 化合物1~13结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1-13

1.2 生物碱

2008年, Du等从5080 m深海沉积物中分离到真菌 *Penicillium* sp., 经培养后得到四个生物碱类化合物 Meleagrins B和C(**12**和**13**)和 Roquefortines F和G(**14**和**15**), 其中化合物**12**对A-549、HL-60、BEL-7402和MOLT4细胞株表现出较强细胞毒活性, IC_{50} 值分别为2.7、6.7、1.8和2.9 μM ^[11]。

2011年, Li等从真菌 *Penicillium paneum* SD-44中分离到三唑羧酸 Penipanoid A(**16**)以及两个唑啉酮生物碱 Penipanoids B和C(**17**和**18**)。化合物**16**是首次从深海真菌中发现三唑羧酸衍生物, 化合物**17**是一种罕见的含有二氢咪唑环唑啉酮生物碱衍生物。化合物**16**~**18**对三种肿瘤细胞 SMMC-

7721、BEL-7402和A-549具有中低毒性^[12]。同年, Sun等从日本海 Suruga Bay沉积物环境真菌 *Penicillium* sp. JMF034中分离到七个木霉菌素类化合物, 包括两个新化合物 Bis-(dethio)-10 α -methylthio-3 α -deoxy-3,3 α -didehydrogliotoxin(**19**)和6-deoxy-5 α ,6-didehydrogliotoxin(**20**)。化合物**19**和**20**均对P388具有显著细胞毒活性, IC_{50} 值分别为3.4和0.058 μM 。此外, 化合物**20**还因为分子内的二硫键而具有潜在的抗组蛋白甲基转移酶(HMT)G9a活性, IC_{50} 值为55 μM ^[13]。

2013年, Li等又进一步从该菌中分离得到五种新邻氨基苯甲酸衍生物 Penipacids A-E(**21**~**25**)。化合物**21**和**25**对RKO细胞株表现出显著的细胞

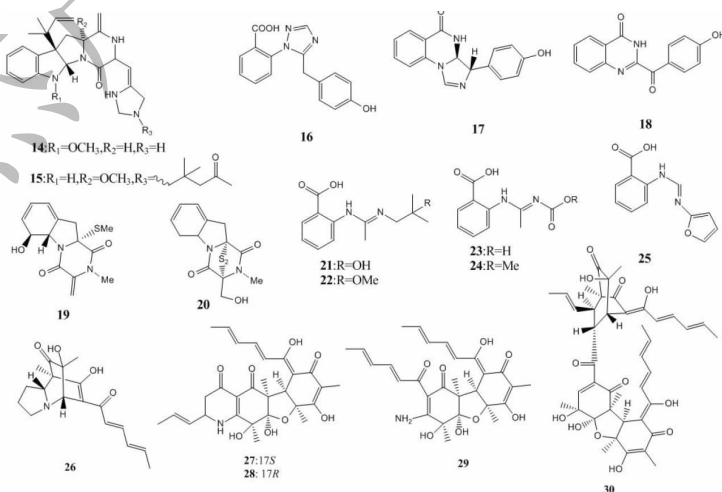


图2 化合物14~30结构

Fig. 2 Chemical structures of compounds 14-30

毒活性, IC_{50} 分别为 8.4 和 9.7 μM ^[14]。含氮化合物 Sorbicillamines A-E (26-30) 分离自深海真菌 *Penicillium* sp. F23-2^[15]。异戊烯基吡啶生物碱 Penipaline A-C (31 ~ 33) 分离自深海真菌 *Penicillium paneum* SD-44, 其中化合物 32 和 33 对肿瘤细胞 A-549 (IC_{50} : 20.4 和 21.5 μM) 和 HCT-116 (IC_{50} : 14.9 和 18.5 μM) 均表现出一定强度细胞毒性^[16]。

Chen 等从产黄青霉 *Penicillium chrysogenum* SC-SIO41001 分离到化合物 Chrysamides A-C (34 ~ 36)。化合物 34 具有新颖中心对称二聚体骨架, 对称中心为一个罕见 7-oxa-2,5-diazabicyclo [2.2.1] 庚环系统, 这是首次从自然界中发现反式环氧酰胺硝基苯二聚体。化合物 36 能够抑制白细胞介素-17 的产生, 在浓度为 1.0 μM 时抑制率为 40.06%^[17]。随后, 该研究小组又进一步从该菌中分离到一个生物碱衍生物 Terremide D (37)^[9]。2017 年, Xu 等从深海来源短密青霉 *Penicillium brevicompactum* DFF-SCS025 中分离得到两个新化合物 Brevianamides (38 和 39)^[10]。

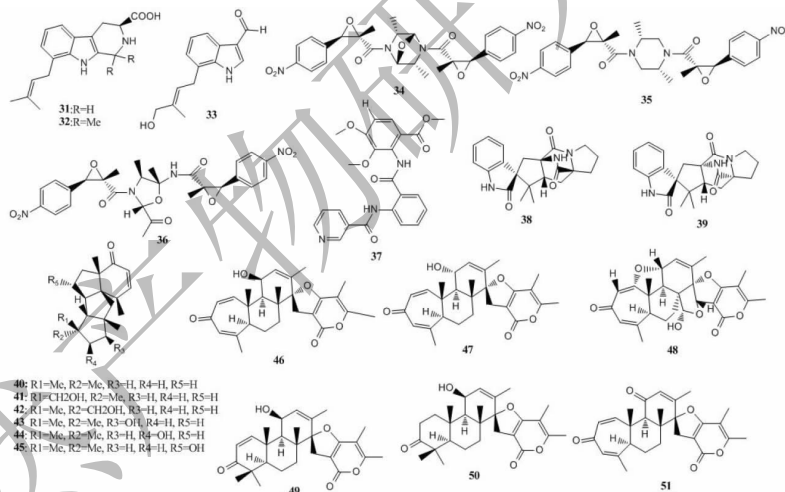


图 3 化合物 31 ~ 51 结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds 31-51

Lin 等从深海真菌 *Penicillium* sp. F00120 中分离到一个结构新颖混源萜类化合物 Penicilliumin A (52)。该化合物对三种肿瘤细胞 B-16、A-375、He-La 均具有中等强度抑制作用, IC_{50} 分别为 22.88、27.37 和 44.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[20]。烷型倍半萜衍生物 (53 ~ 57) 分离自南极深海来源真菌 *Penicillium* sp. PR19 N-1。化合物 53 和 57 对肿瘤细胞 HL-60 (IC_{50} : 45.8 和 28.3 μM) 和 A-549 (IC_{50} : 82.8 和 5.2 μM) 具有不同强度细胞毒性^[21]。2013 年 Wu 等

1.3 萜类

2009 年, Du 等从一株深海沉积物真菌 *Penicillium* sp. 中分离到六个新二萜类化合物 Conidiogenones B-G (40 ~ 45), 这些化合物对肿瘤细胞 A-549、HL-60、BEL-7402 和 MOLT-4 具有一定强度细胞毒性作用, 其中化合物 41 对 HL-60 和 BEL-7402 细胞株的 IC_{50} 值达 0.038 和 0.97 μM ^[11]。同年, Breviane spiroditerpenoid 类衍生物 Breviones F-H (46-48) 被首次从 5115 m 深海极端环境真菌 *Penicillium* sp. 中分离到。化合物 46 ~ 48 对 He-La 细胞株具有中度抑制作用, 在浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时抑制率分别为 25.2%、25.3% 和 44.9%。此外, 化合物 46 还能有效抑制 HIV-1 在 C-8166 细胞株中增殖, EC_{50} 为 14.7 μM ^[18]。2012 年, 该研究小组又进一步发表了该菌来源的同类型衍生物 Breviones I-K (49 ~ 51)。化合物 49 对肿瘤细胞 MCF-7 和 A-549 具有显著的细胞毒性, IC_{50} 分别为 7.44 和 32.5 μM ^[19]。

进一步从该菌中分离得到四个含氯萜类化合物 (58 ~ 61)。化合物 58 对肿瘤细胞 HL-60 和 A-540 表现出中度细胞毒性, IC_{50} 分别为 11.8 和 12.2 μM ^[22]。

2015 年, Li 等从深海真菌 *Penicillium aculeatum* SD-321 中分离到三种新倍半萜酚类似物 Peniciaculins A 和 B (62 和 63)、(7S)-(-)-10-hydroxysydnonic acid (64) 以及一个 Nor-bisabolane 衍生物 1-hydroxy-boivinianin A (65), 化合物 62 是首例 Bisabolane 衍生物通过醚键与二苯醚基团相连, 化合物 63 也是首

次报道两个 Bisabolane 衍生物分子通过醚键成对连接。化合物 **62** 对藤黄微球菌 (*Micrococcus luteus*) 和溶藻弧菌 (*Vibrio alginolyticus*) 具有显著抑制作用, MIC 分别为 1.0 和 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **63** 和 **65** 对迟钝爱德华氏菌 (*Edwardsiella tarda*) 和哈维氏弧菌 (*Vibrio harveyi*) 具有选择性抑制作用, MIC 分别为 8.0 和 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [23]。

1.4 其他类

对来源太平洋深海环境青霉菌 *Penicillium* sp.

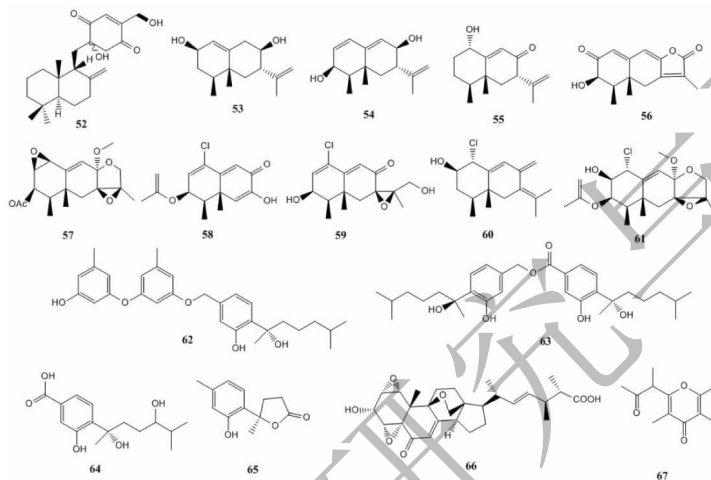


图4 化合物 52~67 结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 52-67

2 *Aspergillus* 属

2.1 聚酮类

2007年, Tian等运用活性追踪方法, 从萨氏曲霉 *Aspergillus sydowi* YH11-2 分离到两个化合物 **2**, **3**, 5-trimethyl-6-(3-oxobutan-2-yl)-4H-pyran-4-one (**67**) 和 (2*R*)-2,3-dihydro-7-hydroxy-6,8-dimethyl-2-[(*E*)-prop-1-enyl] chromen-4-one (**68**)。化合物 **67** 和 **68** 对肿瘤细胞 P-388 具不同强度细胞毒活性, IC_{50} 分别为 96.4 μM 和 0.14 μM [24]。

杂色曲霉素衍生物 Oxisterigmatocystin A-C (**69**~**71**) 分离自杂色曲霉菌 *Aspergillus versicolor*。化合物 **69**~**71** 对 A-549 和 HL-60 肿瘤细胞均无明显细胞毒活性 [25]。Chen 等从太平洋深 2255 m 的 Lau Basin 热液口沉积物样品中分离到真菌 *Aspergillus* sp. 16-02-1。从此株真菌发酵液中共分离到九个 C₁₅ 聚酮类化合物 Aspiketolactonol (**72**)、Aspilactonols A-F (**73**~**78**)、Aspyronol (**79**) 和 Epiaspinonediol (**80**)。这些化合物对肿瘤细胞 K-562、HL-60、He-La 和

的研究, 从中分离到一个新的聚氧甾醇 Sterolic acid (**66**), 这是首次报道甾醇拥有一个罕见 1,2:4,5-二环氧及杂氧双环[2.2.2]辛烷骨架, 并在 C₂₇ 位上连有一个羧基。虽然多氧甾醇在天然产物中比较常见, 但是二环氧甾醇和杂氧双环甾醇是相对罕见的, 目前只有三例海洋来源的 5,6:8,9-二环氧甾醇被报道以及植物代谢产物 12 β , 14 β -dihydroxy-3 β , 19-epoxy-3 α -methoxy-5-card-20 (**22**)-enolide 中发现过杂氧双环甾醇结构 [19]。

BGC-823 均表现出不同强度的细胞毒活性, 其中化合物 **79** 对 HL-60 细胞株的 IC_{50} 为 241.2 μM , 化合物 **80** 对 K-562 和 HL-60 细胞株的 IC_{50} 分别为 260.6 和 192.9 μM [26]。

2016年, Wang 等从印度洋深 3927 m 沉积物来源杂色曲霉菌 *Aspergillus versicolor* SCSIO 05879 分离到四个异戊烯基酮 Versicone A-D (**81**~**84**)。化合物 **81** 对植物病原真菌 (尖孢炭疽菌和尖孢镰刀菌) 显示出抗菌活性, MIC 分别为 32 和 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [27]。同年, Ding 等从台湾 Kueishantao 热液口附近的乌龟怪方蟹 (*Xenograpsus testudinatus*) 消化腺中分离到曲霉菌 *Aspergillus* sp. WU 243, 在培养液中加入钴离子胁迫诱导后得到一个新聚酮类化合物 Aspergstressin (**85**)。化合物 **85** 具有独特的融合多环结构, 且只能在含钴离子的培养条件才能产生, 表明金属离子胁迫诱导是拓展海洋真菌化学多样性的一种有效策略 [28]。

Huang 等从杂色曲霉 *Aspergillus versicolor* SCSIO 41502 中分离到三个葱醌类化合物 Aspergilols G-I

(**86 ~ 88**)及其衍生物(**89**和**90**)。化合物**87**和**88**对 HSV-1 具有显著的抗病毒活性, IC_{50} 分别为 4.68 和 6.25 μM ; 化合物**89**对总合草苔虫幼虫具有显著

的抗污损活性, EC_{50} 为 1.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 对这些化合物的结构和抗氧化活性研究表明, 自由旋转的酚羟基数目对酚类化合物抗氧化活性具有显著影响^[29]。

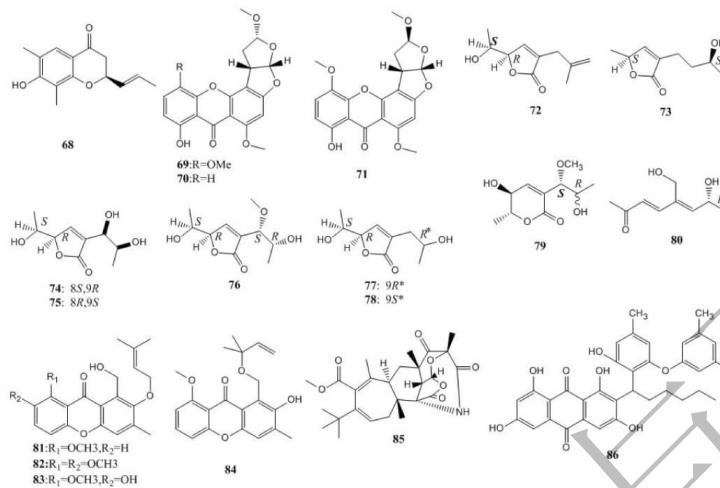


图 5 化合物 68 ~ 86 结构

Fig. 5 Chemical structures of compounds 68-86

2.2 生物碱

异戊烯基吡啶生物碱 Waikialoid A (**91**) 分离自曲霉菌 *Aspergillus* sp., 该化合物能抑制白色念珠菌生物膜形成, IC_{50} 为 1.4 μM ^[30]。Peng 等从中国南海深海沉积物环境真菌 *Aspergillus westerdijkiae* DFF-SCS013 中分离到两个苯二氮类生物碱 Circumdatins K 和 L (**92** 和 **93**) 以及两个异戊烯基吡啶生物碱化合物 5-chlorosclerotiamide (**94**)、10-episclerotiamide (**95**)。这些化合物对四种肿瘤细胞株 A-549、HL-60、K-562 和 MCF-7 具有微弱细胞毒活性, 其中化合物**94**和**95**对 K-562 的 IC_{50} 分别为 44 和 53 μM ^[31]。

2014 年, Kong 等从杂色曲霉 *Aspergillus versicolor* CXCTD-06-6 中分离到一个新二酮哌嗪 Brevianamide W (**96**)。化合物**96**在浓度为 13.9 μM 下表现出中等强度的 DPPH 自由基清除活性, 清除率为 55.0%^[32]。同年, Zhang 等运用活性追踪的方法, 从曲霉菌 *Aspergillus westerdijkiae* DFFSCS013 中分离到化合物**97 ~ 101**, 五个化合物均对总合草苔虫幼体表现出较强的抗污损作用, EC_{50} 分别为 34.91、6.35、8.81、9.58 和 13.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 这是深海来源真菌次级代谢产物具有抗污损活性的首次报道^[33]。

生物碱化合物 Versicoloids A 和 B (**102** 和 **103**)、3, 6-*O*-dimethylviridicatin (**104**)、3-*O*-methylviridicatin (**105**) 分离自深海沉积物来源杂色曲霉 *Aspergillus versicolor* SCSIO 05879。化合物**102**和

103对尖孢炭疽菌、稻瘟病菌和尖孢镰刀菌均显示出不同强度的抗菌活性, 其中对尖孢炭疽菌抗菌活性尤为显著, MIC 值为均 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 明显强于阳性对照组放线菌酮 (MIC = 6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 表明化合物**102**和**103**可作为潜在的抗真菌农药候选药物^[27]。

2.3 萜类

2016 年, Li 等从南海 2038 m 深海沉积物来源真菌 *Aspergillus wentii* SD-310 中分离到五个 20-Nor-isopimarane 萜类化合物 Aspewentins D-H (**106 ~ 110**)。20-Nor-isopimarane 衍生物在海洋真菌代谢产物中十分罕见, 迄今仅有三个类似化合物 (Aspewentins A-C) 被报道。化合物**106**和**108 ~ 110**对爱德华氏菌、藤黄微球菌、绿脓假单胞菌、哈氏弧菌和副溶血弧菌均具有抗菌作用, MIC 为 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。此外, 化合物**106**和**110**还对禾谷镰刀菌表现出显著的抗菌活性, MIC 分别为 2.0 和 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 抗菌效果强于阳性对照组两性霉素 B (MIC = 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。化合物**106**的抗真菌、细菌活性均强于化合物**107**和**108**, 提示 C_9 位上的羟基取代化合物活性要强于 $C_{1,3}$ 位取代, 且芳香环化合物 (**109** 和 **110**) 比非芳香族衍生物 (**107** 和 **108**) 的抗菌活性更强^[34]。同年, Wang 等从深海环境真菌 *Aspergillus* sp. SC-SIOW2 中分离到三个倍半萜衍生物 Dihydrobipolaroxin B-D (**111 ~ 113**)。这些化合物表现出中等强度的 NO 抑制活性^[35]。

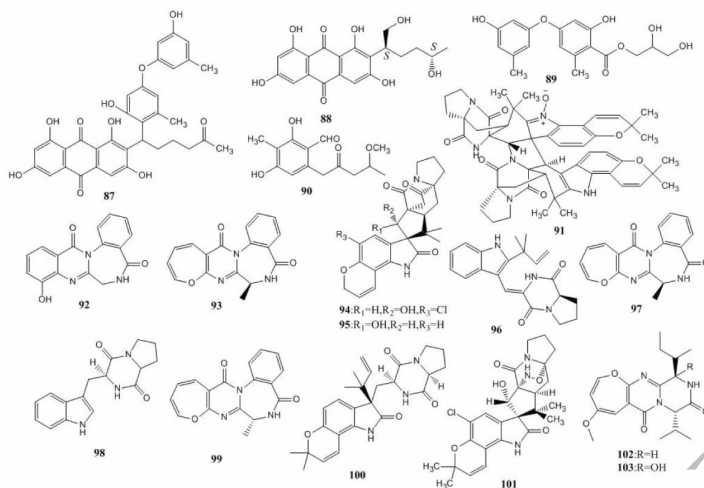


图6 化合物87~103结构

Fig. 6 Chemical structures of compounds 87-103

2.4 肽类及其他类

酰胺类化合物 Aspergilliamide B (**114**) 由 Peng 等分离自深海真菌 *Aspergillus westerdijkiae* DFF-SCS013^[31]。对杂色曲霉 *Aspergillus versicolor* ZBY-3 进行研究,从中分离到六个肽类化合物,其中包括一个新化合物 Phenethyl-5-oxo-L-prolinate (**115**)。这些化合物在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下均对 K-562、HL-60、BGC-823 和 He-La 肿瘤细胞株具有一定强度的细胞毒活性,其中化合物 **115** 的抑制率为 23.5%^[36]。环

二肽 14-hydroxy-cyclopeptide (**116**) 是从真菌 *Aspergillus* sp. SCS10W2 (南海, 2439 m) 中分离得到。在 γ 干扰素激活的重组小鼠巨噬细胞 RAW264.7 内的实验表明,化合物 **116** 能够抑制脂多糖产生 NO, IC_{50} 为 40.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[37]。

2014 年, Liu 等对南海 4593 m 深沉积物来源真菌 *Aspergillus westerdijkiae* SCS10 05233 进行研究,从中分离得到一个新羟基苯乙酸衍生物 (**117**), 化合物 **117** 显示出弱的抗细菌和抗真菌活性^[38]。

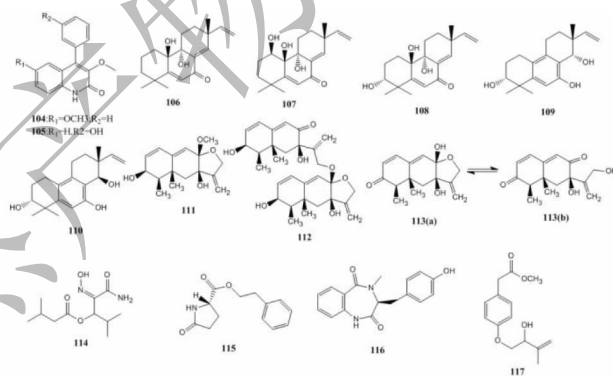


图7 化合物104~117结构

Fig. 7 Chemical structures of compounds 104-117

3 Spiromastix 属

2014 年, Niu 等从深海真菌 *Spiromastix* sp. 中分离到十五个聚酮类衍生物 Spiromastixones A-O (**118** ~ **132**), 这些化合物对金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌和枯草芽孢杆菌等革兰氏阳性菌具有显著的抑制作用, MIC 值从 0.125 至 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 不等。此

外, 化合物 **123** ~ **127** 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (MRSE) 表现出潜在的抑制作用, 化合物 **127** 还能抑制耐万古霉素的粪肠球菌和屎肠球菌 (VRE) 的生长^[39]。随后, 该研究小组进一步从此菌株中分离到十三个酚内酯化合物 Spiromastilactones A-M (**133** ~ **145**), 化合物 **133** ~ **145** 均对 WSN 流感病毒具有低的细胞毒活

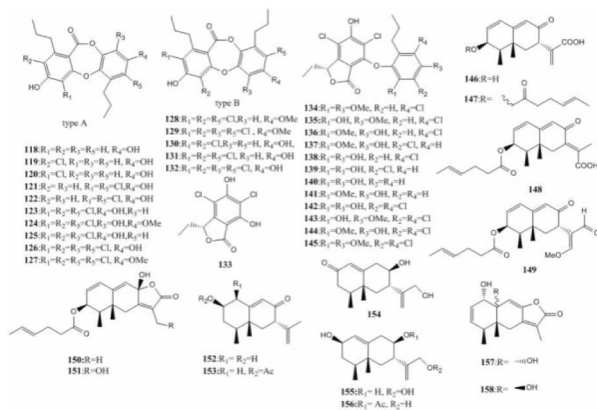


图 8 化合物 118 ~ 158 结构

Fig. 8 Chemical structures of compounds 118-158

性。化合物 136 还对甲型和乙型流感病毒均具有十分强烈的抑制作用。构效关系研究表明, 化合物 136 很可能通过半球形头部与血凝素蛋白(HA)结合, 破坏 HA 唾液酸受体相互作用。此外, 通过靶向结合病毒 RNP 复合体, 化合物 136 还对病毒基因组的复制具有很强的抑制作用。因此, 化合物 136 很可能成为一个潜在的新型抗流感药物^[40]。

4 *Acremonium* 属

2015 年, Cheng 等从深海真菌 *Acremonium* sp. (南大西洋, 2869 m) 中分离得到十五个新烷型倍半萜 *Acremeremophilanes* A-O (146 ~ 160), 该类化合物具有 2-6 位上取代的 4-乙酸结构, 这在自然界中是罕见的。化合物 146 ~ 160 对脂多糖诱导 NO 产生具有不同强度抑制作用, 其中化合物 147 ~ 151 和 159 的 IC₅₀ 值范围从 8 到 45 μM 不等^[41]。

5 *Engyodontium* 属

2014 年, Yao 等从南海深海沉积物中分离到一株真菌 *Engyodontium album* DFFSC021, 发酵后得到八个色酮 *Engyodontiumones* A-H (161 ~ 168) 和三个苯酚衍生物 (169 ~ 171)。化合物 168 对人体组织细胞淋巴瘤 U-937 细胞系表现出显著的选择性细胞毒性活性, IC₅₀ 为 4.9 μM; 此外, 化合物 168 和 170 还能够抑制大肠杆菌和枯草芽孢杆菌的生长^[42]。

6 *Simplicillium* 属

2016 年, Liang 等从深海来源真菌 *Simplicillium obclavatum* EIODSF 020 (印度洋, 4571 m) 中分离到

八个线性肽 *Simplicilliumtides* A-H (172 ~ 179)。其中化合物 172 和 173 是一个线性四肽, 拥有一个 2-氨基苯甲酸残基; 化合物 174 ~ 179 是乙酰化的线性二或三肽。化合物 172 和 178 对肿瘤细胞 HL-60 具有微弱的细胞毒活性, IC₅₀ 分别为 64.7 和 100 μM; 化合物 176 和 179 对肿瘤细胞 K-562 具有微弱的细胞毒活性, IC₅₀ 分别为 39.4 和 73.5 μM; 化合物 175 对总合草苔虫幼体具有显著的抗污活性, EC₅₀ 为 7.8 μg/mL, 提示该化合物可能成为一个潜在天然抗污损药物^[43]。

7 *Cladosporium* 属

Cladosins A-E (180 ~ 184) 是 Wu 等在 2014 年从太平洋深海淤泥来源真菌 *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3 中分离到的聚酮类化合物。Cladosin C (182) 对流感病毒 AH1N1 具有显著的抑制作用, IC₅₀ 为 276 μM^[44]。同年, 该研究小组的其他成员使用 OMSAC 方法进一步从该菌中分离到两个具有罕见 6(3)-烯胺-8, 10-二羟基-丁烯酮骨架的聚酮化合物 Cladosin F 和 G (185 和 186), 化合物 185 和 186 均无细胞毒活性或抗菌活性^[45]。

8 *Phialocephala* 属

8.1 聚酮类

2007 年, Li 等从深海沉积物来源真菌 *Phialocephala* sp. FL30r 中分离到一个新 Sorbicillin 三聚体 Trisorbicillinone A (187), 化合物 187 对 P-388 和 HL-60 表现出细胞毒活性, IC₅₀ 分别为 9.1 和 3.1 μM^[46]。同年, 从该菌中又发现了两个 Bisorbicillinoids 化合物 Oxosorbiquinol (188) 和 Dihydroxosor-

biquinol (**189**), 二者对肿瘤细胞 P-388、A-549、HL-60、BEL-7402 和 K-562 均表现出不同强度的细胞毒活性^[47]。随后, Li 等又进一步对该菌进行研究, 发现了化合物 Dihydrotrichodermolid (**190**)、Di-

hydrodemethylsorbicillin (**191**) 和 Phialofurone (**192**)。化合物 **190** ~ **192** 均对肿瘤细胞株 P-388 (IC_{50} : 11.5, 0.1 和 0.2 μM) 和 K-562 (IC_{50} : 22.9, 4.8 和 22.4 μM) 具有不同程度的细胞毒活性^[48]。

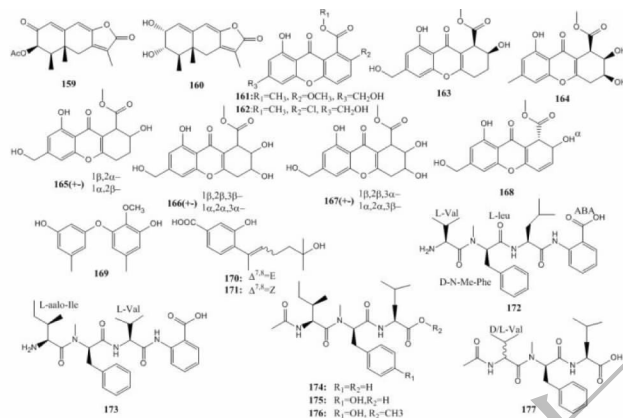


图 9 化合物 159 ~ 177 结构

Fig. 9 Chemical structures of compounds 159-177

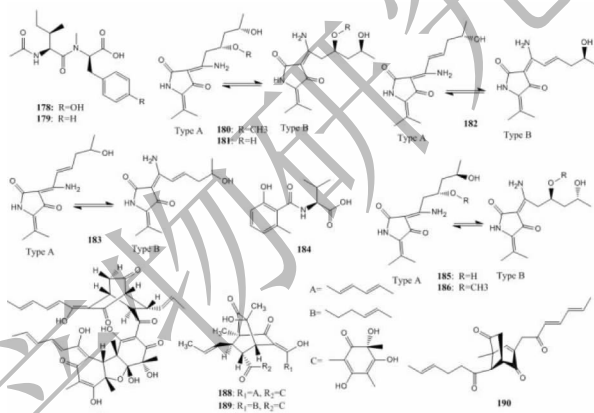


图 10 化合物 178 ~ 190 结构

Fig. 10 Chemical structures of compounds 178-190

8.2 萘类

2010 年, Li 等从上述同一株真菌 *Phialocephala* sp. FL30r 中报道了一个新的混源萘类化合物 Hydroquinone (**193**)。该化合物对肿瘤细胞 P-388 和 K-562 表现出强烈细胞毒活性, IC_{50} 分别为 0.16 和 0.05 μM ^[49]。

9 其他属

9.1 聚酮类

环戊烯酮 Trichoderone (**194**) 分离自深海沉积物来源真菌 *Trichoderma* sp., 该化合物对六种肿瘤细胞株 A-549、NCIH-460、MCF-7、MDA-MB-435s、He-

La 和 DU-145 具有不同强度的细胞毒活性。此外, 化合物 **194** 还对 HIV-1 蛋白酶和 Taq DNA 聚合酶表现出抑制作用^[50]。

2014 年, Liu 等从深海沉积物来源真菌 *Emeriella* sp. SCSIO 05240 (南海, 3258 m) 中分离到四个异戊烯酮 Emerixanthones A-D (**195** ~ **198**)。化合物 **195** 和 **197** 对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、鲍曼不动杆菌和嗜水气单胞菌等六种病原菌均表现出微弱的抗菌活性, 抑菌圈直径约 4-6 mm 不等。化合物 **198** 对镰刀菌、青霉菌、黑曲霉、立枯丝核菌和西瓜镰刀菌等植物病原真菌具有中等强度的抗菌活性, 抑菌圈直径约 4-6 mm 不

等^[51]。同年, Tian 等从印度洋深海沉积物环境真菌 *Ascomycota* sp. Ind19F07 中分离得到一个新的柠檬菌素类似物 Diorcinol(**199**)^[52]。

Biscogniauxone(**200**)是由 Wu 等在 2016 年从地中海来源真菌 *Biscogniauxia mediterranea* 中分离到的一个聚酮化合物。化合物 **200** 对糖原合酶激酶(GSK-3)具有显著的抑制作用, IC_{50} 为 $8.04 \mu\text{M}$ 。此外, 化合物 **200** 还对金黄色葡萄球菌和耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌的生长具有微弱的抑制作用^[53]。同年, Gao 等从深海真菌 *Acaromyces ingoldii* FS121 中分离得到一个聚酮类衍生物 Acaromycin A (**201**)。化合物 **201** 对四种肿瘤细胞株 MCF-7、NCI-

H460、SF-268 和 HepG-2 表现出不同强度的细胞毒活性, IC_{50} 分别为 6.7 、 10.0 、 7.8 和 $7.3 \mu\text{M}$ ^[54]。

2017 年, Ding 等从深海沉积物真菌 *Alternaria* sp. NH-F6 中分离到四个新化合物(**202** ~ **205**)。化合物 **202** ~ **205** 对 BRD4 蛋白具有不同强度的抑制作用, 其中化合物 **202** 和 **203** 抑制率分别为 57.7% 和 88.1% ^[55]。

9.2 生物碱

2006 年, Park 等从墨西哥湾深海沉积物环境真菌 *Chromocleista* sp. 分离到三个生物碱类化合物(**206** ~ **208**), 其中化合物 **206** 对白色念珠菌的最小抑制浓度为 $25 \mu\text{g/mL}$ ^[56]。

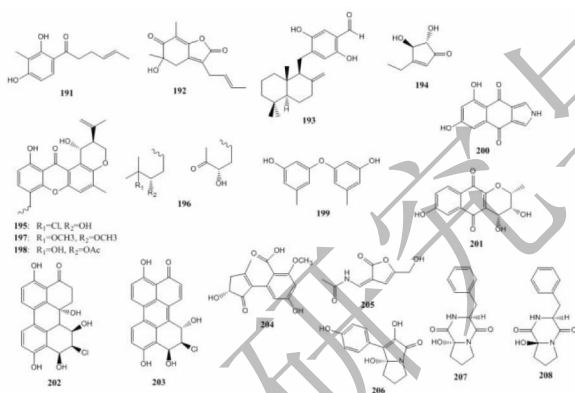


图 11 化合物 191 ~ 208 结构

Fig. 11 Chemical structures of compounds 191-208

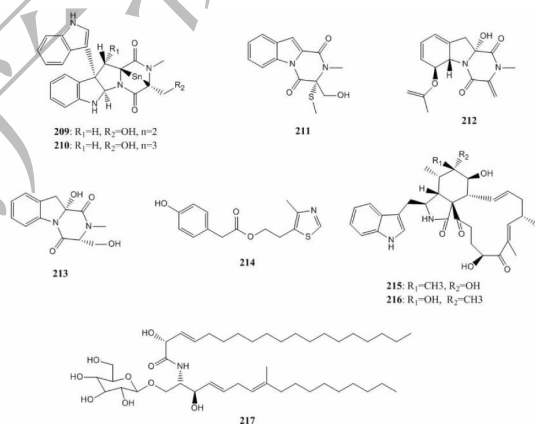


图 12 化合物 209 ~ 217 结构

Fig. 12 Chemical structures of compounds 209-217

2012 年, Wang 等从深海真菌 *Acrostalagmus luteoalbus* SCSIO F457 中分离得到两个新含硫吡啶二酮哌嗪类化合物 Luteoalbusins A 和 B (**209** 和 **210**)。化合物 **209** 和 **210** 对四种肿瘤细胞 SF-268

(IC_{50} : 0.46 和 $0.59 \mu\text{M}$)、MCF-7 (IC_{50} : 0.23 和 $0.25 \mu\text{M}$)、NCI-H460 (IC_{50} : 1.15 和 $1.31 \mu\text{M}$) 和 HepG-2 (IC_{50} : 0.91 和 $1.21 \mu\text{M}$) 均具有显著的细胞毒活性^[57]。

二酮哌嗪类衍生物 Dichotocejpins A-C (**211** ~ **213**) 分离自深海真菌 *Dichotomomyces cejpii* FS110 (南海沉积物, 3941 m)。化合物 **211** ~ **213** 对四种肿瘤细胞 SF-268、MCF-7、NCI-H460 和 HepG-2 表现出微弱的细胞毒活性, 其中化合物 **211** 还对 α -葡萄糖苷酶具有显著的抑制活性, IC_{50} 为 138 μ M, 明显优于阳性对照组 (口服降糖剂阿卡波糖, IC_{50} 为 463 μ M)^[58]。化合物 AcaromyesterA (**214**) 是从真菌 *Acaromyces ingoldii* FS121 中发现的生物碱类化合物^[54]。化合物 Cytoglobosins H 和 I (**215** 和 **216**) 则来源于印度洋深海沉积物真菌 *Chaetomium globosum*。其中, 化合物 **216** 对肿瘤细胞 LNCap 具有显著的细胞毒活性, IC_{50} 为 9.25 μ M^[59]。

9.3 其他类

2017 年, Ding 等从深海沉积物真菌 *Alternaria* sp. NH-F6 中分离到一个脑苷脂 (**217**)^[55]。

10 结论与展望

深海作为地球上生物多样性最高的生态系统之一, 其物种多样性可与热带雨林和珊瑚礁生态系统媲美^[4], 孕育着丰富的真菌资源。然而由于多方面因素限制, 国际上对深海真菌化学和生物活性研究相对有限。本文共综述了 53 篇关于深海环境来源真菌次生代谢产物的文献。从发表时间来看, 报道始于 2004 年, 随后数量逐年增加, 近 5 年增长趋势明显, 2014 年达到一个顶峰; 从真菌属来源分析, 共有 18 个属, 主要分布在 *Penicillium*、*Aspergillus*、*Spiromastix*、*Acremonium*, 所占比例分别为 30%、24%、13% 和 7%; 从结构类型分析, 聚酮类化合物的比例最高, 占有 46%, 其次是生物碱 (25%)、萜类 (23%)、肽类 (5%) 等; 活性研究主要集中在细胞毒活性、抗菌、抗污损和抗病毒活性方面。

深海真菌蕴藏着丰富的结构新颖、活性独特的化合物, 开发潜力巨大, 但研究中依然面临着一些问题: 1) 深海来源可培养真菌仅占真菌总量的小部分, 可利用菌株资源非常有限; 2) 现有深海来源菌株资源深入研究不足, 分离得到的绝大多数菌株利用效率较低, 如何深入、有效地拓展现有深海真菌化学多样性是其可持续利用的关键; 3) 海洋微生物组合生物合成研究倍受关注, 但限于目前真菌遗传操作与异源表达的复杂性, 海洋真菌该类研究依然相对较少; 4) 深海作为海洋中的极端环境, 环境-物种-结构-功能-应用已经形成密不可分的整体, 结构(化

学)多样性是连接前后的桥梁和纽带, 综合探讨它们间的交互关系研究有待进一步加强。

综上所述, 深海来源真菌次级代谢产物研究起步较晚, 但相关研究倍受关注, 机遇和挑战并存。随着深海勘探和相关研究技术的迅猛发展, 以拓展深海真菌次级代谢产物化学多样性和活性多样性研究为契机, 开展绿色、环境友好的应用研究并使之产业化, 将为海洋微生物资源的可持续利用和药物先导的发现贡献更多的力量。

参考文献

- 1 Pidwirny M. In fundamentals of physical geography [J]. *Physical Geography*, 2nd Edition edn, 2006, 310.
- 2 Thornburg CC, et al. Deep-sea hydrothermal vents: potential hot spots for natural products discovery [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 489-499.
- 3 Wang FP (王凤平), et al. Biodiversity of deep-sea microorganisms [J]. *Biodivers Sci* (生物多样性), 2013, 21: 445-455.
- 4 Skropeta D, et al. Recent advances in deep-sea natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31: 999-1025.
- 5 Skropeta D. Deep-sea natural products [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25: 1131-1166.
- 6 Jr FJR, et al. Occurrence and distribution of fungi in a subtropical marine environment [J]. *Ca J Botany*, 2011, 42: 375-383.
- 7 Gautschi JT, et al. Expanding the strategies in natural product studies of marine-derived fungi: a chemical investigation of *Penicillium* obtained from deep water sediment [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67: 362-367.
- 8 Wu G, et al. Penilactones A and B, two novel polyketides from antarctic deep-sea derived fungus *Penicillium crustosum* PRB-2 [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68: 9745-9749.
- 9 Chen S, et al. Structurally diverse secondary metabolites from a deep-sea-derived fungus *Penicillium chrysogenum* SC-SIO 41001 and their biological evaluation [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 71-78.
- 10 Xu X, et al. Brevianamides and mycophenolic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Penicillium brevicompactum* DFFSCS025 [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(2), 43.
- 11 Lin D, et al. New alkaloids and diterpenes from a deep ocean sediment derived fungus *Penicillium* sp [J]. *Tetrahedron*, 2009, 65: 1033-1039.
- 12 Li CS, et al. Triazole and dihydroimidazole alkaloids from the marine sediment-derived fungus *Penicillium paneum* SD-44 [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74: 1331-1334.
- 13 Sun Y, et al. Gliotoxin analogues from a marine-derived fun-

- gus, *Penicillium* sp., and their cytotoxic and histone methyltransferase inhibitory activities [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 111-114.
- 14 Li CS, *et al.* Cytotoxic anthranilic acid derivatives from deep sea sediment-derived fungus *Penicillium paneum* SD-44 [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 3068-3076.
- 15 Guo W, *et al.* Sorbicillamines A-E, nitrogen-containing sorbicillinoids from the deep-sea-derived fungus *Penicillium* sp. F23-2 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 2106-2112.
- 16 Li CS, *et al.* ChemInform abstract: prenylated indole alkaloid derivatives from marine sediment-derived fungus *Penicillium paneum* SD-44 [J]. *Helv Chim Acta*, 2014, 97: 1440-1444.
- 17 Chen S, *et al.* Chrysamides A-C, three dimeric nitrophenyl trans-epoxyamides produced by the deep-sea-derived fungus *Penicillium chrysogenum* SCSIO41001 [J]. *Org Lett*, 2016, 18: 3650-3653.
- 18 Li Y, *et al.* Breviane spiroditerpenoids from an extreme-tolerant *Penicillium* sp. isolated from a deep sea sediment sample [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 912-916.
- 19 Li Y, *et al.* A sterol and spiroditerpenoids from a *Penicillium* sp. isolated from a deep sea sediment sample [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 497-508.
- 20 Lin X, *et al.* A new cytotoxic sesquiterpene quinone produced by *Penicillium* sp. F00120 isolated from a deep sea sediment sample [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10: 106-115.
- 21 Lin A, *et al.* New eremophilane-type sesquiterpenes from an Antarctic deep-sea derived fungus, *Penicillium* sp. PR19 N-1 [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 37: 839-844.
- 22 Wu G, *et al.* Four new chloro-eremophilane sesquiterpenes from an Antarctic deep-sea derived fungus, *Penicillium* sp. PR19N-1 [J]. *Mar Drugs*, 2013, 11: 1399-1408.
- 23 Li XD, *et al.* Antimicrobial phenolic bisabolanes and related derivatives from *Penicillium aculeatum* SD-321, a deep sea sediment-derived fungus [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78: 844-849.
- 24 Tian L, *et al.* Two new metabolites with cytotoxicities from deep-sea fungus, *Aspergillus sydowi* YH11-2 [J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30: 1051-1054.
- 25 Cai S, *et al.* Sterigmatocystins from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *J Antibiot*, 2011, 64: 193-196.
- 26 Chen XW, *et al.* Nine new and five known polyketides derived from a deep sea-sourced *Aspergillus* sp. 16-02-1 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 3116-3137.
- 27 Wang J, *et al.* Antifungal new oxepine-containing alkaloids and xanthenes from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 05879 [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 2910-2916.
- 28 Ding C, *et al.* An unusual stress metabolite from a hydrothermal vent fungus *Aspergillus* sp. WU 243 Induced by Cobalt [J]. *Molecules*, 2016, 21: 105.
- 29 Huang Z, *et al.* Anti-HSV-1, antioxidant and antifouling phenolic compounds from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus versicolor* SCSIO 41502 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, 27: 787-791.
- 30 Wang X, *et al.* Waikialoid A suppresses hyphal morphogenesis and inhibits biofilm development in pathogenic *Candida albicans* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75: 707-715.
- 31 Peng J, *et al.* Alkaloids from the deep-sea-derived fungus *Aspergillus westerdijikiae* DFFSCS013 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76: 983-987.
- 32 Kong X, *et al.* Secondary metabolites of a deep sea derived fungus *Aspergillus versicolor* CXCTD-06-6a and their bioactivity [J]. *J Ocean Univ China*, 2014, 13: 691-695.
- 33 Zhang XY, *et al.* Antifouling potentials of eight deep-sea-derived fungi from the South China Sea [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2014, 41: 741-748.
- 34 Li XD, *et al.* Aspewentins D-H, 20-nor-isopimarane derivatives from the deep sea sediment-derived fungus *Aspergillus wentii* SD-310 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1347-1353.
- 35 Wang L, *et al.* Eremophilane sesquiterpenes from a deep marine-derived fungus, *Aspergillus* sp. SCSIOW2, cultivated in the presence of epigenetic modifying agents [J]. *Molecules*, 2016, 21(4), 473.
- 36 Dong Y, *et al.* Activation of dormant secondary metabolite production by introducing neomycin resistance into the deep-sea fungus, *Aspergillus versicolor* ZBY-3 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 4326-4352.
- 37 Zhou X, *et al.* A novel cyclic dipeptide from deep marine-derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIOW2 [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 30: 52-57.
- 38 Fredimoses M, *et al.* Westerdijkian A, a new hydroxyphenylacetic acid derivative from deep sea fungus *Aspergillus westerdijikiae* SCSIO 05233 [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29: 158-162.
- 39 Niu S, *et al.* Spiromastixones A-O, antibacterial chlorodepsidones from a deep-sea-derived *Spiromastix* sp. fungus [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 1021-1030.
- 40 Niu S, *et al.* Spiromastilactones: A new class of influenza virus inhibitors from deep-sea fungus [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 108: 229-244.
- 41 Cheng Z, *et al.* Eremophilane-type sesquiterpenoids from an *Acremonium* sp. fungus isolated from deep-sea sediments [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1035-1047.
- 42 Yao Q, *et al.* Cytotoxic polyketides from the deep-sea-derived fungus *Engyodontium album* DFFSCS021 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 5902-5915.
- 43 Liang X, *et al.* Eight linear peptides from the deep-sea-derived fungus *Simplicillium obclavatum* EIODSF 020 [J]. *Tetrahedron*, 2016, 72: 3092-3097.
- 44 Wu G, *et al.* Cladosins A-E, hybrid polyketides from a deep-

- sea-derived fungus, *Cladosporium sphaerospermum* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77:270-275.
- 45 Yu GH, *et al.* Cladosins F and G, two new hybrid polyketides from the deep-sea-derived *Cladosporium sphaerospermum* 2005-01-E3 [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17:120-124.
- 46 Li D, *et al.* Trisorbicillinone A, a novel sorbicillin trimer, from a deep sea fungus, *Phialocephala* sp. FL30r [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48:5235-5238.
- 47 Li D, *et al.* Two new bisorbicillinoids isolated from a deep-sea fungus, *Phialocephala* sp. FL30r [J]. *J Antibiot*, 2007, 60:317-320.
- 48 Li DH, *et al.* New cytotoxic metabolites from a deep-sea-derived fungus, *Phialocephala* sp. strain FL30r [J]. *Chem Biodiv*, 2011, 8:895-901.
- 49 Chen L, *et al.* A new cytotoxic metabolite from a deep sea derived fungus, *Phialocephala* sp. [J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45:1275-1278.
- 50 You J, *et al.* Trichoderone, a novel cytotoxic cyclopentenone and cholesta-7, 22-diene-3 beta, 5 alpha, 6 beta-triol, with new activities from the marine-derived fungus *Trichoderma* sp [J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2010, 37:245-252.
- 51 Fredimoses M, *et al.* New prenylxanthenes from the deep-sea derived fungus *Emericella* sp. SCSIO 05240 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12:3190-3202.
- 52 Tian YQ, *et al.* Ascomycotin A, a new citromycetin analogue produced by *Ascomycota* sp. Ind19F07 isolated from deep sea sediment [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29:820-826.
- 53 Wu B, *et al.* Biscogniauxone, a new isopyrrolonaphthoquinone compound from the fungus *Biscogniauxia mediterraneai* isolated from deep-sea sediments [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(11):204.
- 54 Gao XW, *et al.* Secondary metabolites from the deep-sea derived fungus *Acaromyces ingoldii* FS121 [J]. *Molecules*, 2016, 21:371.
- 55 Ding H, *et al.* Inhibitors of BRD4 protein from a marine-derived fungus *Alternaria* sp. NH-F6 [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(3):76.
- 56 Park YC, *et al.* Metabolites from the marine-derived fungus *Chromocleista* sp. isolated from a deep-water sediment sample collected in the Gulf of Mexico [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69:580-584.
- 57 Wang FZ, *et al.* Cytotoxic indole diketopiperazines from the deep sea-derived fungus *Acrostalagmus luteoalbus* SCSIO F457 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22:7265-7267.
- 58 Fan Z, *et al.* Dichotocejpins A-C: new diketopiperazines from a deep-sea-derived fungus *Dichotomomyces cejpui* FS110 [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14:164.
- 59 Zhang Z, *et al.* Cytoglobosins H and I, new antiproliferative cytochalasans from deep-sea-derived fungus *Chaetomium globosum* [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14:233.
- (上接第 428 页)
- 4 Gu GG (清·顾观光辑). *Shennong's classic of materia medica* (神农本草经) [M]. Beijing: Academy Press, 2002: 149.
- 5 Gaomu YZ (高木祐子). Drug used characteristics and prescription-formulating principle in TCM cosmetology and skin care [D]. Nanjing: Nanjing University Of Chinese Medicine (南京中医药大学), 2009.
- 6 Ge L (葛蕾), Ge JY (葛洁英). Determination of imperatorin and iosimperatorin in cosmetics [J]. *Detergent & Cosmetics* (日用化学品科学), 2015, 38:26-28.
- 7 Xu S (徐术), Hu JH (胡晋红), Quan SC (全山丛). Study on active components of angelica dahurica and its clinical application [J]. *Chin Pharm* (中国药房), 2005, 16:67-69.
- 8 Mu Y (穆燕). Study of tyrosinase inhibitors from the gomphrena globosa and the inhibitory mechanisms [D]. Guangzhou: South China University of Technology (华南理工大学), 2012.
- 9 Tang HY (唐海谊), He GB (何冠邦), Zhou XL (周喜林). Comparative studies on tyrosinase inhibitory activities of aqueous and ethanolic extracts of cosmetic whitening traditional Chinese medicines [J]. *Chin J Pharm* (中国药杂志), 2005, 40:25-26.
- 10 Bu L (步犁), Pan F (潘芳), Cheng SJ (程树军). Efficacy evaluation of whitening cosmetics using non-invasive skin color detection [J]. *Chin J Health Lab Technol* (中国卫生检验杂志), 2013, 23:2256-2258.
- 11 Xie Y (谢阳). Extraction, purification, identification of phloridzin from litchi peel and evaluation of phloretin for whitening efficacy *in vivo* [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University (中山大学), 2009.
- 12 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Voi I* (中华人民共和国药典: 第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2010: 97-98.
- 13 Zhang H, Lv JL, Zhang C, *et al.* Chemical fingerprinting of water extracts of radix angelicae dahuricae using high performance liquid chromatography [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2013, 04:506-510.