

植物内生真菌生物活性成分研究进展

黄 燕^{1,2}, 曾东强¹, 唐文伟^{1*}, 杜良伟^{2*}

¹广西大学农学院广西农业环境与农产品安全重点实验室; ²广西大学化学化工学院, 南宁 530004

摘要:植物内生真菌是寄居植物组织内,与植物共生的真菌种类。植物内生真菌的次生代谢产物具有结构和生物活性多样性的特点,因而可为医药及农药创制提供先导结构,具有巨大的研究和开发价值。本文综述了近三年来(2017~2019年)从植物内生真菌中分离出来的具有生物活性的生物碱、聚酮、萜类、甾醇、蒽醌以及其他类化合物,并分别简要概述了其生物活性研究进展,以期能为植物内生真菌活性代谢产物的研究与利用提供参考。

关键词:植物内生真菌;次级代谢物;生物活性

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)8-1419-19

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.8.019

Research advances of endophytic fungi bioactive components

HUANG Yan^{1,2}, ZENG Dong-qiang¹, TANG Wen-wei^{1*}, DU Liang-wei^{2*}

¹Guangxi Key Laboratory of Agric-Environment and Agric-Products Safety, Agricultural College, Guangxi University;

²College of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University, Nanning 530004, China

Abstract: Endophytic fungi live in the plant tissue and coexists with the plant. The secondary metabolites of plant endophytic fungi have the characteristics of structure and bioactive diversity, so they can provide a leading structure for the creation of medicine and pesticides, and have great research and development value. In this paper, the biologically active alkaloids, polyketones, terpenes, sterols, anthraquinones, and other compounds isolated from plant endophytic fungi in recent three years (2017-2019) were reviewed, and the research progress of their bioactivity was briefly summarized, in order to provide reference for the research and utilization of the bioactive metabolites of endophytic fungi.

Key words: endophytic fungi; secondary metabolites; bioactivities

植物内生真菌是指寄居在健康植物的组织内,同时对宿主植物无明显感染迹象的一类真菌^[1]。1993年,Stierle等^[2]从短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)韧皮部中分离得到一株活性菌株*Taxomyces andreanae*,然后从中分离得到一种重要的抗癌药物紫杉醇(taxol)。自此,从内生真菌中寻找和发现新的生物活性物质的研究得到了越来越多的科研工作者的青睐。植物内生真菌的次生代谢产物结构类型丰富,有生物碱、聚酮、萜类、甾醇、蒽醌、黄酮、黄嘌呤、酚类、萜烯衍生物、咪唑二酮及环肽等多种结构类型,同时这些代谢产物的生物功能活性也多样,有抗菌、抗病毒、抗癌、抗氧化、杀虫、抗糖尿病和免疫抑制等^[3-7]。此外,多数植物的内生真菌能够产生与宿

主植物相同或相似的生物活性代谢物^[8],有些内生真菌还能够促使宿主植物特别是药用植物的有效活性成分的合成^[9]。因此,植物内生真菌活性代谢物质是抗生素、抗癌药物或农药的潜在先导,具有重大的研究意义和经济价值。

近年来,有关内生真菌次级代谢物的综述报道多集中在总结药用植物内生真菌的活性物质^[10]、抗肿瘤代谢物^[11]或者某一属种的植物(多为红树林植物)内生真菌活性成分^[12-14],而综述植物内生真菌生物活性成分的文献较少。因此,本文以化合物的结构类型为主线,对近三年来(2017~2019年)报道的从植物内生真菌中分离得到的具有生物活性的主要次级代谢产物做一评述。

1 植物内生真菌次级代谢物的结构类型及生物活性

近三年来,从植物内生真菌中分离得到的次级代谢产物主要包括生物碱、聚酮、萜类、甾体、蒽醌、

收稿日期:2020-02-23 接受日期:2020-06-22

基金项目:国家自然科学基金(31960545,31760522)

*通信作者 Tel:86-771-3236674; E-mail: dulily9@163.com, wenweitg@163.com

(异)香豆素、吡喃酮、缩酚酸环醚和内酯等,其活性主要包括细胞毒活性、抗病毒、抗炎、抗氧化、抗病原菌和植物毒性等。

1.1 生物碱

生物碱是植物内生真菌次级代谢物中重要的一类化合物。大多数生物碱物质具有复杂的环状结构,环内多包含氮元素,有显著的生物活性。近三年,已从植物内生真菌代谢产物中分离鉴定出的有活性的生物碱类化合物见图1,其生物活性主要包括抗肿瘤、生物酶抑制、抗炎、杀线虫和抗菌活性等。

植物内生真菌中不少生物碱类化合物具有抗肿瘤细胞活性。半红树林植物苦槛蓝(*Myoporum bonitioides* (Sieb. et Zucc.) A. Gray)叶脉内生真菌 *Penicillium chrysogenum* V11 中的 penochalasin K(**1**)具有广谱的细胞活性,对3种人的肿瘤细胞株(MDA-MB-435, SGC-7901 和 A549)均有较强的细胞活性,其 IC_{50} 值分别达到 4.65 ± 0.45 、 5.32 ± 0.58 和 $8.73 \pm 0.62 \mu\text{M}$ ^[15];半夏(*Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.)根茎内生真菌 *Penicillium brefeldianum* XMK-2 中的生物碱成分同样具有细胞活性,其中 6,7-dehydropaxilline(**2**)、F(**3**)和 *N*-demethylmelearoride A(**4**)对 HepG2 和 MDA-MB-231 细胞均有不同程度的抑制作用^[16];霍山石斛(*Dendrobium huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng)根茎内生真菌 *Stagonosporopsis oculihominis* 发酵液乙酸乙酯萃取物中的 stagonoculiepine(**5**)和 stagonoculiazin(**6**) 在浓度为 $40 \mu\text{mol}$ 时,均对肝癌细胞株 SMMC-7721 表现出较强的抑制作用,而对肺癌细胞株 A549 的抑制作用相对较弱^[17];一种不明植物的叶表面分离出来的内生真菌 *Aspergillus tennesseensis* 的固体发酵产物乙酸乙酯萃取物中的 versicoamide F(**7**)和 G(**8**)能微弱地抑制肿瘤细胞株 H460 的增殖, IC_{50} 值分别为 83.4 和 $95.5 \mu\text{M}$ ^[18];地衣(*Cladonia* sp.)内生真菌 *Apiospora montagnei* 的大米固体发酵产物中的 *N*-hydroxyapiosporamide(**9**)和 apiosporamide(**10**)对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 表现出较强的抑制作用,其 IC_{50} 值分别为 0.2 和 $2.1 \mu\text{M}$,效果显著优于阳性对照 kahalalide F($IC_{50} = 4.3 \mu\text{M}$)^[19];而从埃及水葫芦(*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms)新鲜叶片中的内生真菌 *Aspergillus versicolor* KU258497 的大米固体发酵产物中分离得到的 aflaquinolone H(**11**)对 L5178Y 细胞增殖只有中等程度的抑制作用^[20];小麦(*Triticum aestivum* L.)内生真菌 *Microdochium ma-*

jus 99049 的发酵液乙酸乙酯萃取物中的 brocaeloid A(**12**)、B(**13**)和 D(**14**)则对人肝癌细胞 HUH-7 表现出抑制活性, IC_{50} 值均为 $80 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[21]。

一些内生真菌中的生物碱类化合物具有酶抑制活性。红树植物角果木(*Ceriops tagal* (perr.) C. B. Rob.)根部内生真菌 *Cladosporium cladosporioides* JG-12 发酵产物乙酸乙酯提取物中的 ilicicolin H(**15**)、(7*R*)-methoxypurpuride(**16**)和 purpuride(**17**),在浓度为 $1 \text{ g}/\text{L}$ 时均可以显著抑制乙酰胆碱酯酶活性,抑制率分别为 37.20%、26.94% 和 26.35%^[22];而另一种红树林植物海漆(*Excoecaria agallocha* Linn.)新鲜枝条中的内生真菌 *Diaporthe* sp. SYSU-HQ3 的发酵液的二氯甲烷萃取物中的 diaporisoindole A(**18**)则对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)蛋白酪氨酸磷酸酶 B 具有较强的抑制活性, IC_{50} 值为 $4.2 \mu\text{M}$,效果比阳性对照齐墩果酸($IC_{50} = 22.1 \mu\text{M}$)更为显著^[23];同样地,来自自海洋红树林植物秋茄(*Kandelia obovata*)叶片中的内生真菌 *Talaromyces* sp. (HZ-YX1)的大米固体发酵物乙酸乙酯提取物的 talaramide A(**19**),对分枝杆菌蛋白激酶(PknG)有很好的抑制作用,其 IC_{50} 值为 $55 \mu\text{M}$,其效果优于阳性对照 AX20017 ($IC_{50} = 98 \mu\text{M}$)^[24];从红海褐藻(*Padina pavonica*)内生真菌 *Fusarium equiseti* 的发酵液的乙酸乙酯萃取部分中分离得到的 cyclo(*L*-Tyr-*L*-Pro)(**20**)、cordycepin(**21**)和 adenosine(**22**)均具有抗丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶的活性,其中化合物 **20** 对 HCV NS3-NS4A 蛋白酶的抑制作用最强,而 **21** 和 **22** 的抑制活性一般, IC_{50} 值分别为 8.20 ± 1.7 、 25.4 ± 2.3 和 $21.3 \pm 4.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[25]。

生物碱类化合物除了具有细胞毒活性、酶抑制活性外,还具有抗炎、杀线虫活性。从三七(*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen)根部内生真菌 *Fusarium tricinctum* SYPF 7082 的菌丝乙酸乙酯提取物中分离得到的 [$-(\alpha\text{-oxyisohexanoyl-}N\text{-methylleucyl})_2-$](**23**),在浓度为 $25 \mu\text{M}$ 时,显著地抑制了小鼠巨噬细胞株 RAW264.7 中一氧化氮的生成,表现出很强的抗炎活性,其 IC_{50} 值为 $18.10 \pm 0.16 \mu\text{M}$ ^[26];而(7*R*)-methoxypurpuride(**16**)和 purpuride(**17**)还具有全齿复活线虫抑制活性,在浓度为 $2.5 \text{ g}/\text{L}$ 时,抑制率分别达 78.2% 和 80.7%,效果强于阳性对照阿苯达唑(抑制率 37.2%)^[22]。

部分植物内生真菌中的生物碱类化合物具有抑

菌活性,包括对一些植物病原菌也具有抑菌活性。Penochalasin K (**1**)对植物病原真菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 和 *Rhizoctonia solani* 的抑制作用较强, MIC 值分别为 6.13 和 12.26 μM , 抑菌效果优于多菌灵(MIC 值分别为 65.38 和 32.69 μM)^[15];从夹竹桃(*Nerium indicum* Mill.)根内生真菌 *Penicillium* sp. R22 的大米固体发酵物的乙酸乙酯萃取物中分离得到的 3-*O*-methylviridicatinviridicatol (**24**), viridicatol (**25**) 和 5-hydroxy-8-methoxy-4-phenylisoquinolin-

1(2*H*)-one (**26**),在抗真菌活性测试中,均对供试病原真菌表现出很强的抑制作用,其中 **24** 对 *Alternaria brassicae*、*Alternaria alternata* 及 *Valsa mali*, **25** 对 *Alternaria brassicae*、*Botrytis cinerea* 及 *Valsa mali*, **26** 对 *Alternaria brassicae*、*Alternaria alternata* 及 *Botrytis cinerea* 均表现出抑制作用,其 MIC 值均为 31.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,而在抗细菌活性测试中, **25** 对 *Staphylococcus aureus* 的抑制作用显著, MIC 值为 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$,但 **24** 和 **26** 的抗细菌活性则较弱^[27]。

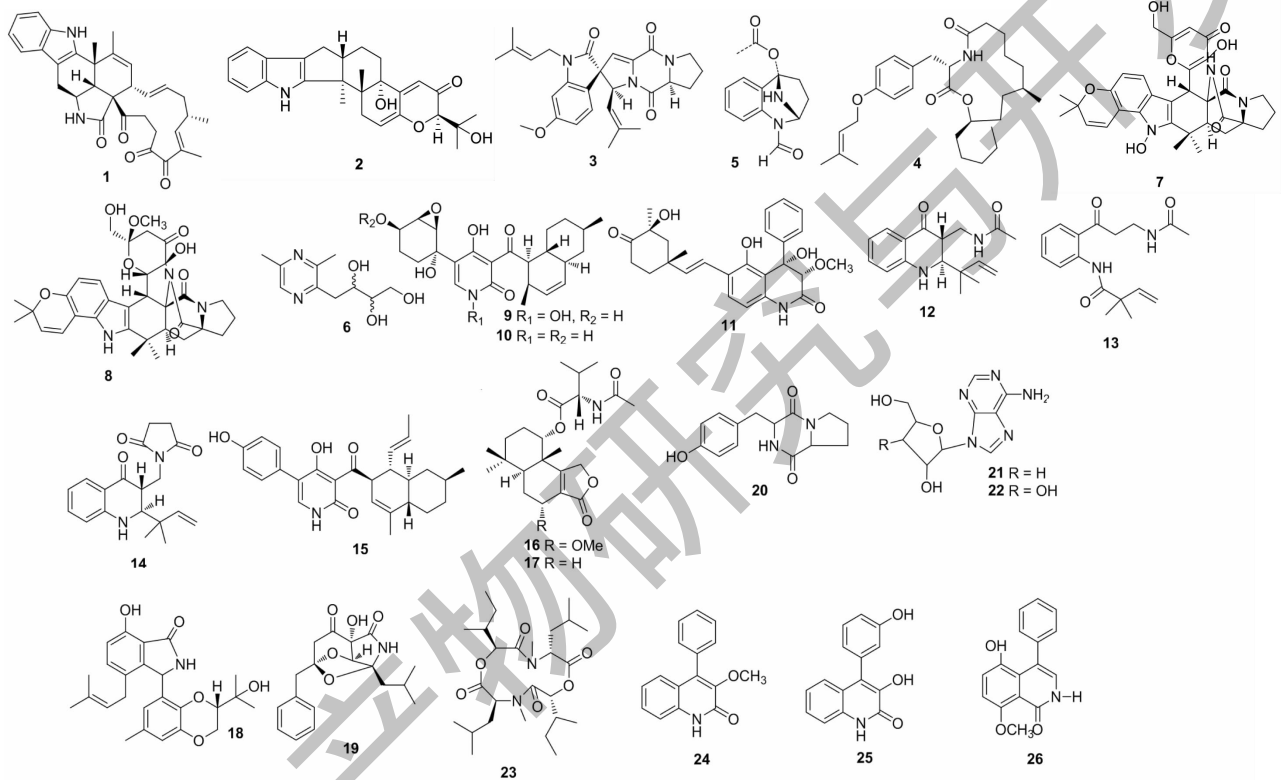


图1 生物碱类化合物(1~26)的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of alkaloids (1-26)

1.2 聚酮

聚酮类化合物是乙酰基与丙酰基的聚合而成的天然产物,2017~2019年报道的该类化合物主要生物活性有抑制 α -葡萄糖苷酶活性、细胞毒作用和抑菌等。近三年,从植物内生真菌代谢产物中分离鉴定出的有活性的聚酮类化合物见图2。

对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性的聚酮类化合物的报道有:红树植物木榄(*Bruguiera gymnorhiza* (L.) Poir.)的新鲜果实内生真菌 *Aspergillus versicolor* ZJ-ML1 的发酵产物乙酸乙酯提取物中的 dehydropalitanin (**27**) 和 3-hydroxy-2-oxo-2*H*-chromene-6-carboxylic acid (**28**),在药理活性测试中,它们均表

现出中等强度的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,其 IC_{50} 值分别为 410.8 和 465.3 μM ,优于阳性对照阿卡波糖的活性($\text{IC}_{50} = 840.2 \mu\text{M}$)^[28]。

聚酮衍生物中具有细胞毒活性的化合物的主要报道有:红树植物银叶树(*Hertiera littoralis* Dryand.)的根部内生真菌 *Penicillium chermesinum* 中的 2-chloro-3,4,7-trihydroxy-9-methoxy-1-methyl-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one (**29**),对4种癌细胞株(HuCCA-1、HepG2、A549和MOLT-3)均表现出微弱的细胞毒活性,其 IC_{50} 值范围为 14.94~115.71 μM ^[29];南欧球花(*Globularia alypum*)中的内生真菌 *Preussia si milis* DSM104666 的发酵液中的双环聚酮化合物

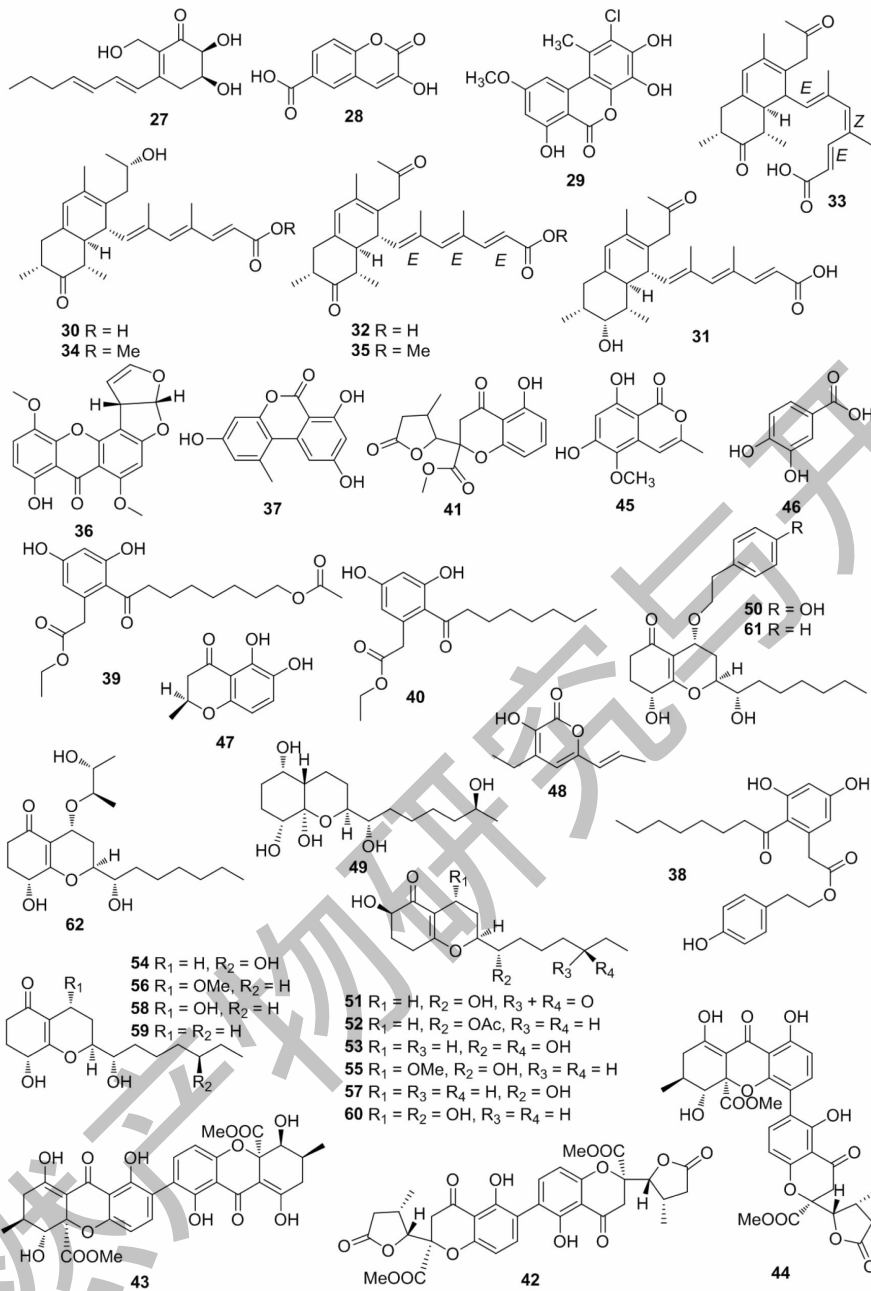


图2 聚酮类化合物(27~62)的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of polyketides (27-62)

preussilides A-F(30~35), 对不同哺乳动物细胞株表现出不同程度的细胞毒性, 引起 L929 细胞的核酸断裂, IC_{50} 值范围为 2.5~80.0 μM , 同时 30 和 32 对小鼠成纤维细胞(L929)和癌细胞株(HeLa KB. 3. 1、U2OS 以及仅限于 32 的 MCF-7)的 IC_{50} 值均低于 10 μM , 说明这两个化合物具有典型的构效关系^[30]; 从埃及水葫芦内生真菌 *Aspergillus versicolor* 的发酵产物中分离得到的 sterigmatocystin (36) 和 alternariol (37), 与标准抗增殖剂 kahalalide F ($IC_{50} = 4.3 \mu\text{M}$)

相比, 均对小鼠淋巴瘤细胞 L5178Y 显示出中等的细胞毒性, IC_{50} 值分别为 2.2 和 16.3 μM ^[20]; dothiorelone M(38)、K(39) 和 cytosporone B(40) 从广藿香 (*Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.) 的内生真菌 *Phomopsis phyllanthicola* A658 中分离得到, 在体外细胞毒测试中均对 4 种肿瘤细胞株(SF-268、MCF-7、HepG-2 和 A549) 表现出微弱的抑制作用^[31]。

部分聚酮类化合物还具有抑菌活性, 从而使内生菌也表现出抑菌的活性。Preussilides A(30) 和 C

(32) 来源于南欧球花内生真菌 *Preussia similis* DSM 104666, 抑菌活性测定表明对 *Mucor plumbeus* 仅表现出轻微的抗真菌活性, 32 对 *Aspergillus fumigatus* 表现出很强的抑制作用, MIC 值为 8.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 比阳性对照环己酰亚胺 (MIC = 33.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 强, 而 30 的抑制效果 (MIC = 35.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 与环己酰亚胺相当^[30]; 番荔枝科端心本属植物 (*Duguetia stelechanta*) 根内生真菌 *Talaromyces stipitatus* DgCr2 2.1b 的发酵液中的 paecilin B (41) 和 D (42)、secalonic acid A (43) 和 versixanthone A (44), 微泡稀释法测定表明对 *C. tropicalis* 显示出不同程度的抗真菌活性, 与阳性对照氟康唑 (MIC = 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 相比, 化合物 42 (MIC = 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、44 (MIC = 31.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、41 (MIC = 62.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 和 43 (MIC = 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的抑制作用依次降低^[32]; 红树林植物海蓬 (*Bruguiera sexangula*) 下胚轴中的内生真菌 *Phyllosticta capitalensis* 中的 6,8-dihydroxy-5-methoxy-3-methyl-1H-isochromen-1-one (45) 对 *P. aeruginosa* 和 *S. aureus* 均表现出微弱的抑制作用, 而 3,4-dihydroxybenzoic acid (46) 的抑菌活性更具有广谱性, 对 5 种供试病原菌 (*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterococcus faecalis*、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli* 和 *Candida albicans*) 均有抑制作用^[33]; 而 (2S)-2,3-dihydro-5,6-dihydroxy-2-methyl-4H-1-benzopyran-4-one (47) 和 4-ethyl-3-hydroxy-6-propenyl-2H-pyran-2-one (48) 分离自另一种红树林植物角果木 (*Ceriops tagal*) 内生真菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 的发酵液, 在抗植物病原细菌的活性测试中, 47 仅对 *Bacillus cereus* 具有抑制活性, 而 48 对 *Bacillus subtilis*、*Staphylococcus aureus* 和 *Streptomyces albus* 均表现出抑制作用^[34]; 艾蒿 (*Artemisia argyi* H. Lév. & Vaniot) 的根内生真菌 *Trichoderma koningiopsis* QA-3 的发酵产物中的 14 个高氧聚酮化合物 15-hydroxy-1,4,5,6-tetra-epi-koninginin G (49)、4'-hydroxykoninginin U (50)、14-ketokoninginin B (51)、koningiopsisin E (52)、14-hydroxykoninginin B (53) 及 E (54)、7-O-methylkoninginin B (55) 及 D (56)、koninginin B (57)、D (58)、E (59)、F (60)、U (61) 及 V (62), 均对人类病原菌 *Escherichia coli* EMBLC-1 和水生病原菌 *Edwardsiella megii* QDIO-10 及 *Vibrio alginolyticus* QDIO-5 有抑制作用, 其中 49 对 *Vibrio alginolyticus* 的 MIC 值为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 活性与阳性对照氯霉素相当; 此外, 61 和 51 还分别对 *V. harveyi* QDIO-7 和 *E. tarda* QDIO-2 表现

出抑菌活性, 而且化合物 51、54 和 61 均对植物病原真菌 *Ceratobasidium cornigerum* QDAU-8 有较强的抑制作用^[35]。

1.3 萜类

萜类化合物广泛分布于植物体内和内生真菌次级代谢物中, 是由异戊二烯或异戊烷基团形成的一类天然化合物。2017 ~ 2019 年从植物内生真菌中分离得到的具有生物活性的萜类化合物见图 3。

植物中的部分萜类化合物具有细胞毒作用及抗病毒活性, 而内生真菌中同样拥有细胞毒作用及抗病毒活性的化合物。红树植物角果木 (*Ceriops tagal*) 鲜叶中的内生真菌 *Penicillium* sp. J-54 中的 eudesmane-型倍半萜类化合物 penicieudesmol B (63), 在体外细胞毒活性测试中对白血病细胞株 K562 表现出微弱的抑制作用, 其 IC_{50} 值为 90.1 μM , 效果远不及阳性对照紫杉醇 ($\text{IC}_{50} = 9.5 \mu\text{M}$)^[36]; 另一红树植物木果楝 (*Xylocarpus granatum* Koenig) 中的内生真菌 *Eupenicillium* sp. HJ002 的发酵液中的吡啶二萜类化合物 penicilindole A (64) 和 B (65), 在细胞毒活性测试中均对 A549、HeLa 和 HepG2 表现出不同程度的细胞毒性, 与阳性对照 5-氟烷 ($\text{IC}_{50} = 36.8, 76.9 \mu\text{M}$) 相比, 其中 64 对 A549 和 HepG2 的抑制效果最好, 其 IC_{50} 值分别为 5.5 和 1.5 μM ^[37]; 同样地, 红树林植物白骨壤 (*Avicennia marina* (Forsk.) Vierh. Hailanci) 果实中的内生真菌 *Aspergillus versicolor* 大米固体发酵产物中的氧吡啶二萜 anthcolorin H (66) 和甲氧萜 7-deoxy-7,14-didehydro-12-acetoxy-sydonic acid (67) 和 (E)-7-deoxy-7,8-didehydro-12-acetoxy-sydonic acid (68), 均对人恶性上皮细胞 HeLa 表现出微弱的细胞毒活性^[38]; 由此可以看出, 红树林植物内生真菌是抗肿瘤代谢成分的重要来源之一。从黄草乌 (*Aconitum vilmorinianum* Kom.) 根内生真菌 *Phoma* sp. YE3135 发酵液乙酸乙酯萃取物中分离得到的 14-正十二烷型倍半萜 phomanolide (69), 对甲型流感病毒 (H1N1) 表现出抗病毒活性, 其效果 ($\text{IC}_{50} = 2.96 \pm 0.64 \mu\text{g}/\text{mL}$) 比阳性药剂阿比朵尔 ($\text{IC}_{50} = 0.15 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{mL}$) 稍弱^[39]。

部分萜类化合物还对一些生物酶系具有活性。从黄瓜 (*Cucumis sativus* Linn) 的根内生真菌 *Paecilomyces formosus* LHL10 中分离得到的倍萜化合物 YW3548 (70), 对 α -葡萄糖苷酶和脲酶均表现出显著的抑制作用 (IC_{50} 值分别为 61.80 ± 5.7 和 $75.68 \pm 6.2 \mu\text{g}/\text{mL}$)^[40]; 4 个四环三萜化合物 integracide

A(71)、E(72)和2-deoxyintegracide A(73)、B(74)从青蒿(*Artemisia annus* L.)的内生真菌 *Hypoxyton* sp. 6269 的菌丝体的乙醇提取物中分离得到,在耦合和链转移(ST)试验中,均具有抗 HIV-1 整合酶的活性,其中 71、73 和 74 在耦合反应和 ST 反应中表现出较强的活性,IC₅₀ 值范围分别为 4.95 ~ 7.62 μM 和 6.51 ~ 10.82 μM,而 72 在两种试验中的活性均较弱,此外构效分析表明化合物结构中完整的 4,4-二甲基角甾烷骨架是必不可少的,而 C-3 位的硫酸酯基(71、73 和 74)和 C-2 位的羟基消失(73 和 74)分别在 ST 反应和耦合反应中发挥着重要作用^[41];钩藤(*Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.)健康组织中的内生真菌 *Colletotrichum gloeosporioides* GT-7 中的倍半萜 colletotrichine B(75),在酶(单胺氧化酶 MAO、乙酰胆碱酯酶 AChE 和磷酸肌醇 3-激酶 PI3Kα)抑制活性测试中,仅对 AChE 具有抑制作用,IC₅₀ 值为 38.0 ± 2.67 μg/mL^[42]。

植物内生真菌中的萜类化合物亦有不少被发现具有抑菌作用的。从海洋褐藻(*Sargassum* sp.)表面酯化的新鲜组织中的内生真菌 *Trichoderma asperellum* cf44-2 中分离得到的环戊烷倍半萜 7,10-epoxycycloneran-3,11,12-triol(76)和邻二萜 11-hydroxy-9-harzien-3-one(77),在浓度为 20 μg/disk 时,均对海洋病原细菌 *Vibrio parahaemolyticus* 表现出抑制作用,效果优于阳性对照氯霉素^[43];从三七(*Panax notoginseng*)内生真菌 *Penicillium janthinellum* SYPF 7899 中分离得到的 austin(78),对 *Bacillus subtilis* 和 *Staphylococcus aureus* 表现出中等的抗细菌活性, MIC 值分别为 50 和 60 μg/mL^[44];海莲的内生真菌 *Phyllosticta capitalensis* 中的甲氧萜 guignardone A(79)和 J(80),在抑菌活性测试中,均对 *Pseudomonas aeruginosa* 和 *Staphylococcus aureus* 表现出微弱的抑菌活性^[33];trichocadinins B-G(81 ~ 83)是从艾蒿根内部组织的内生真菌 *Trichoderma virens* QA-8 中分离得到,在抑菌生物测定中,81 ~ 86 均表现出广谱的抑菌活性,其中 86 对水生病原菌 *Edwardsiella tarda* 和 *Vibrio anguillarum* 的抑制效果与氯霉素相当,此外 81 对 13 种病原真菌都具有抑制作用,而化合物 81 ~ 86 均对黄瓜枯萎病菌表现出抑菌活性, MIC 值在 1 到 64 μg/mL 之间^[45];从耐涝植物中华蚊母树(*Distylium chinense*)的内生真菌 *Irpex lacteus* DR10-1 的无性菌丝培养基中分离得到的海藻糖倍半萜 irpexlactone A(87),在抗细菌活性测试中,与阳性对照

庆大霉素(MIC = 0.18 μM)相比,对 *P. aeruginosa* 表现出中等的抑制作用, MIC 值为 24.1 μM^[46]。

近年来,从植物内生真菌中寻找新的植物源除草剂也渐渐引起人们的关注。例如,冷杉烷型二萜 hydroxyldecandrin G(88)从落叶树香椿(*Toona sinensis* (A. Juss.) Roem.)内生真菌 *Xylaria* sp. XC-16 的发酵产物中分离得到,在化感作用生物测定中,与草甘膦(IC₅₀ = 42.31 ± 0.66 μM)相比,对小麦(*T. aestivum*)的芽伸长表现出强烈的抑制作用(IC₅₀ = 23.58 ± 0.43 μM)^[47],这说明该化合物具有非常优越的除草剂先导结构的开发价值。

除上述常见的生物活性外,植物内生真菌中的萜类化合物还具有一些其他功能作用。例如,从贯叶连翘(*Hypericum perforatum* L.)叶片中的内生真菌 *Aspergillus* sp. TJ23 中分离得到的桥联螺环杂萜类化合物 spiroaspertrione A(89)是苯唑西林的有效增强剂,在增效试验中将苯唑西林抑菌的 MIC 值降低 32 倍来抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的生长^[48];而从茭白(*Zizania caduciflora*)叶子内生真菌 *Annulohypoxyton truncatum* 的发酵产物乙酸乙酯提取部分中分离得到的 annulohypoxytol A(90),在核转录因子(NF-κB)活性测试中以剂量依赖的方式显著地抑制 NF-κB 的活性, IC₅₀ 值为 7.11 μM,而 annulohypoxytol B(91)只适度地抑制了 NF-κB 的转录活性, IC₅₀ 值为 19.24 μM,此外构效分析表明 C-8 上的羟基起着重要作用,这为开发新型抗炎药提供了科学依据^[49]。

1.4 甾醇类

甾醇类化合物是一类由三个己烷环及一个环戊烷稠合而成的环戊烷多氢菲衍生物,广泛存在于生物体内。2017 ~ 2019 年从植物内生真菌代谢产物中分离鉴定出的有生物活性的甾醇类化合物见图 4。

植物内生真菌中的部分甾醇类化合物同样具有细胞毒活性。从三七(*Panax notoginseng*)叶片中的内生真菌 *Xylaria* sp. PH30434 的固体发酵产物中分离得到的甾醇衍生物(24R)-22,23-dihydroxy-ergosta-4,6,8(14)-trien-3-one 23-β-D-glucopyranoside(92)在浓度为 40 μM 时,对乳腺癌细胞株 MCF-7 表现出明显的抑制作用,抑制率为 72%^[50];翅荚决明(*Cassia alata* Linn.)叶片中的内生真菌 *Fusarium solani* 的发酵产物中的 3,5,9-trihydroxyergosta-7,22-

diene-6-one (**93**), 在抗细胞增殖活性测试中, 对非洲绿猴肾细胞株表现出显著的细胞毒作用, 致死率接

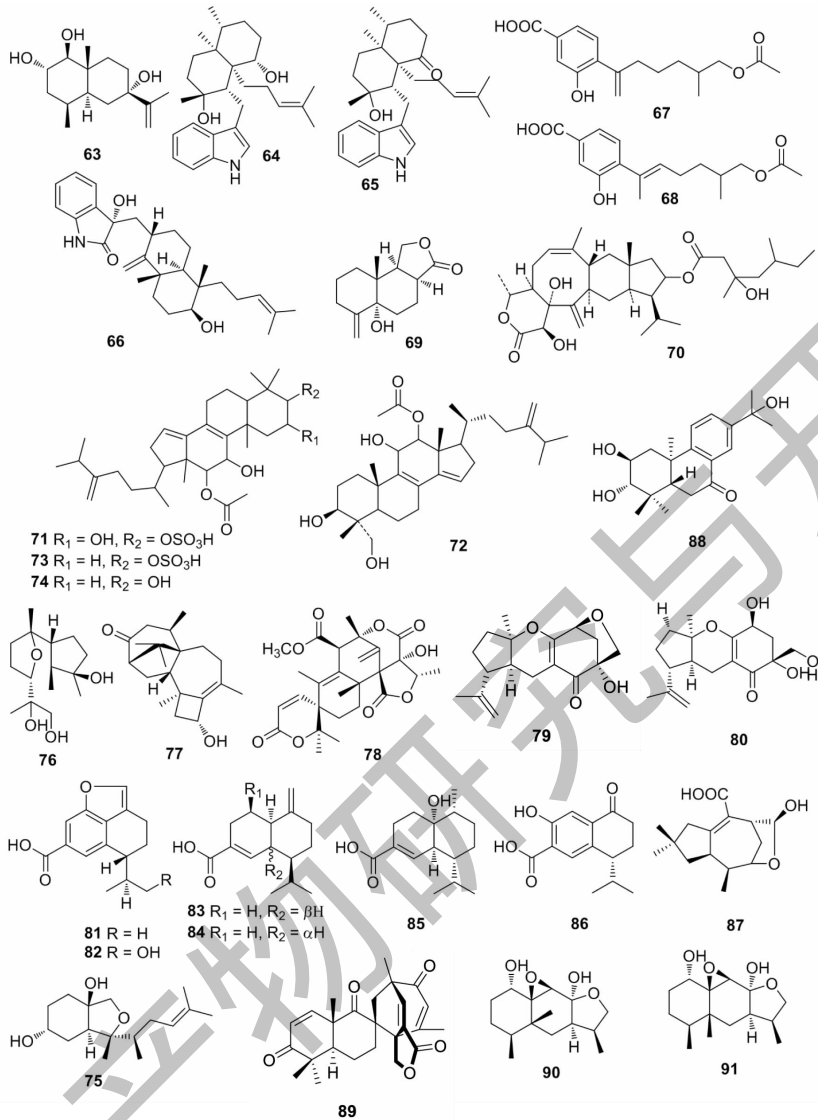


图3 萜类化合物(63~91)的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of terpenes (63-91)

近 35%^[51]; 5 个甾体化合物 demethylcisterol A₃ (**94**)、ergosta-5,7,22-trien-3-ol(**95**)、stigmastan-3-one (**96**)、stigmast-4-en-3-one (**97**) 和 stigmast-4-en-6-ol-3-one (**98**) 从红树植物红茄苳 (*Rhizophora mucronata* Poir.) 内生真菌 *Pestalotiopsis* sp. 中分离得到, 在体外细胞毒活性测试中, 均对 3 种供试癌细胞株 (Hela、A549 和 HepG2) 表现出显著的细胞毒性, 其中 **94** 的活性最好, 此外, 研究表明 **94** 主要以剂量依赖的方式抑制了 G₀/G₁ 期的细胞周期, 显著诱导了晚期细胞凋亡或坏死, 并对 3 种供试细胞均同时产生了严重损害, 说明 **94** 是一个潜在的抗癌药物^[52]; (22*E*, 24*R*)-5α, 8α-epidioxyergosta-6, 22-dien-3β-ol

(**99**) 是从烟草 (*Nicotiana tabacum* L.) 内生真菌 *Fusarium sambucinum* TE-6 的发酵产物中分离得到的, 对人肾癌细胞 Caki-1 表现出较好的细胞毒活性, 其在 24 h 和 48 h 的 IC₅₀ 值分别为 7.81 和 0.83 μg/mL^[53]; demethylcisterol A₃ (**94**) 和 A₅ (**100**) 从云南红豆杉 (*Taxus yunnanensis* Cheng et L. K. Fu) 树皮中的内生真菌 *Aspergillus tubingensis* YP-2 中分离得到, 体外细胞毒活性结果表明, 以阿霉素 (0.94 和 1.16 μM) 为参考, **94** 对 A549 和 HepG2 的抑制作用较强, 其 IC₅₀ 值分别为 5.34 和 12.03 μM, 而 **100** 对供试细胞株的活性较弱, IC₅₀ 值分别为 11.05 和 19.15 μM^[54]。

植物内生真菌中的甾体化合物常见的活性还有抗炎作用。从青灰叶下珠 (*Phyllanthus glaucus* Wall. ex Muell. Arg) 内生真菌 *Phomopsis* sp. TJ507A 中分离得到的 3 个麦角甾烷型甾体化合物 phomops-terone B (**101**)、dankasterone A (**102**) 和 calvasterol B (**103**) 体外抗炎活性结果表明, 在小鼠巨噬细胞 RAW264.7 中, 均对脂多糖 (LPS) 诱导一氧化氮 (NO) 产生表现出较强的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 4.65、13.04 和 8.7 μM ^[55,56]; 而海洋盐生植物芦苇 (*Phragmites communis*) 根茎中的内生真菌 *Gaeumannomyces* sp. JS0464 中的 β -sitosterol (**104**)、 $5\alpha, 8\alpha$ -epidioxyergosta-6,9 (11), 22-trien-3-ol (**105**)、ergosterol peroxide (**106**) 和 $5\alpha, 8\alpha$ -epidioxy-(22*E*, 24*R*)-23-methylergosta-6,22-dien-3 β -ol (**107**), 在体外抗炎活性测试中, 均能使脂多糖刺激 BV-2 小胶质细胞产生的一氧化氮减少, 但 **106** 对细胞具有毒性作用, 而 **104**、**105** 和 **107** 却不会使细胞失活^[57]。

此外, 植物内生真菌中的甾体化合物还有乙酰胆碱酯酶抑制作用和抑菌活性。从海洋刺松藻 (*Codium fragile*) 内生真菌 *Eurotium rubrum* 中分离得到的 11 个甾醇类化合物 $3\beta, 5\alpha$ -dihydroxy-10 α -methyl-6 β -acetox-ergosta-7, 22-diene (**108**)、 $3\beta, 5\alpha$ -dihydroxy-6 β -acetox-ergosta-7, 22-diene (**109**)、(22*E*, 24*R*)-ergosta-7, 22-dien-6 β -methoxy-3 $\beta, 5\alpha$ -diol (**110**)、(22*E*, 24*R*)-ergosta-7, 22-dien-3 $\beta, 5\alpha, 6\alpha$ -triol (**111**)、(22*E*, 24*R*)-ergosta-7, 22-dien-3 $\beta, 5\alpha, 6\alpha$ -triol (**112**)、(22*E*, 24*R*)-3 $\beta, 5\alpha, 9\alpha$ -trihydroxyergosta-7, 22-dien-6-one (**113**)、(22*E*, 24*R*)-3 $\beta, 5\alpha$ -dihydroxyergosta-7, 22-dien-6-one (**114**)、(22*E*, 24*R*)-5 $\alpha, 8\alpha$ -epidioxyergosta-6, 22-dien-3 β -ol (**99**)、(22*E*, 24*R*)-5 $\alpha, 8\alpha$ -epidioxyergosta-6, 22-dien-3 β -acetate (**115**)、(22*E*, 24*R*)-ergosta-7, 22-dien-3 β -ol (**116**) 和 (22*E*, 24*R*)-ergosta-4, 6, 8 (**14**), 22-tetraen-3-one (**117**), 在乙酰胆碱酯酶抑制活性测试中, 均对 AChE 表现出微弱的抑制作用^[58]; 从碱蓬 (*Suaeda glauca*) 根茎中的内生真菌 *Talaromyces pinophilus* GMF19 中分离得到的 ergosterol (**95**), 在抗真菌活性测定中, 对 4 种植物病原真菌 (*V. mali*, *P. piricola*, *C. gloeosporioides* 和 *R. cerealis*) 均具有抑制活性, 尤其对 *C. gloeosporioides* 的 MIC 值为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 略高于多菌灵 (MIC = 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)^[59]。

1.5 蒽醌类

在天然产物中, 蒽醌常存在于高等植物和低等

植物地衣类和菌类的代谢产物中。2017 ~ 2019 年从植物内生真菌代谢产物中分离鉴定出的有活性的蒽醌类化合物见图 5。

蒽醌类化合物的生物活性多样, 细胞毒活性是主要活性之一。从水蓼科植物 (*Aponogeton undulatus*) 根内生真菌 *Fusarium solani* 中分离得到的氮杂蒽醌 7-desmethyloscorpinone (**118**) 和 7-desmethyl-6-methylbostrycoidin (**119**), 均对 4 种人类肿瘤细胞系 (HeLa, MDA MB 231, MIA PaCa2 和 NCI H1975) 表现出一定的细胞毒活性, IC_{50} 值在低微摩尔至亚微摩尔之间^[60]; 而翅荚决明叶片中的内生真菌 *Fusarium solani* 中的 bostrycoidin (**120**) 对非洲绿猴肾细胞显示出明显的抑制作用, 细胞致死率接近 25%^[51]; nigrosporone A (**121**)、B (**122**) 和 fusaquinon A (**123**) 是从酸枣 (*Choerospondias axillaris* (Roxb.) B. L. Burt & A. W. Hill) 叶子中的内生真菌 *Nigrospora* sp. BCC 47789 的发酵液的乙酸乙酯萃取物中分离得到的, 在体外细胞毒测试中, **122** 对 NCI-H187 ($IC_{50} = 0.25 \mu\text{M}$) 和 Vero 细胞 ($IC_{50} = 0.72 \mu\text{M}$) 具有选择性细胞毒作用, 而 **121** 和 **123** 则对 MCF-7 和 NCI-H187 显示出中度至弱的细胞毒活性 ($IC_{50} = 7.32 \sim 110.36 \mu\text{M}$)^[61]; 从木菠萝 (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) 叶片中的内生真菌 *Diaporthe lithocarpus* 的发酵产物中分离得到的 emodin (**124**) 对小鼠白血病 P-388 细胞表现出显著的抑制作用, IC_{50} 值为 0.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[62]。

蒽醌类化合物的医学活性除抗肿瘤细胞活性外, 还有抗炎、抗氧化作用。分离自喜马拉雅红豆杉 (*Taxus fauna*) 中的内生真菌 *Penicillium polonicum* NFW9 的二聚蒽醌 (R)-1,1',3,3',5,5'-hexahydroxy-7,7'-dimethyl[2,2'-bianthracene]-9,9',10,10'-tetraone (**125**), 以棟酰胺 ($IC_{50} = 0.08 \mu\text{M}$) 作对照, 对 NF- κ B 表现出中等的抑制作用, 抑制率是 68.91%, IC_{50} 值为 4.09 μM ^[63]; 1-*O*-methyl-6-*O*-(α -D-ribofuranosyl)-emodin (**126**) 和 1-*O*-methylemodin (**127**) 从芦苇的内生真菌 *Gaeumannomyces* sp. JS0464 中分离得到, 在抗炎活性测试中, 在不引起细胞死亡的情况下, 均能使脂多糖刺激的小胶质细胞 BV-2 各自产生 31% 和 43% 的一氧化氮^[57]; 而 bostrycoidin (**120**) 除具有细胞毒活性外, 还具有显著的抗氧化活性, 其 IC_{50} 值为 1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 活性与抗氧化剂丁基羟基茴香醚 (1.2)、水溶性维生素 E (1.3) 和维生素 C (1.5) 相当^[51]。

此外,萜醌化合物还对一些重要的生物酶具有抑制作用。红海褐藻内生真菌 *Fusarium equiseti* 中

的 ω -hydroxyemodin (**128**), 在丙型肝炎病毒蛋白酶 (hepatitis C virus protease, HCV PR) 抑制活性试验

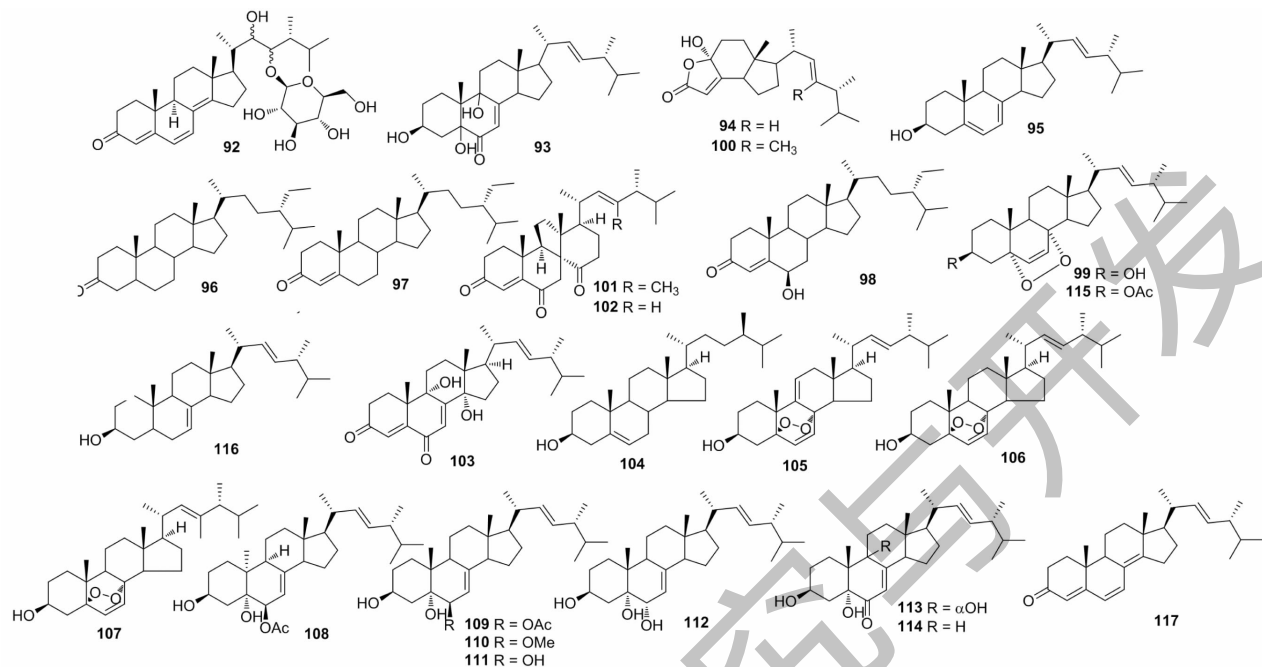


图4 甾醇类化合物(92~117)的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of sterols (92-117)

中,对 HCV NS3-NS4A 蛋白酶具有明显的抑制作用, IC_{50} 值为 $10.7 \mu\text{g/mL}$, 此外其作为人胰蛋白酶抑制剂的选择性大约是 HCV PR 的 4 倍^[25]; 从盐地碱蓬 (*Suaeda salsa* (L.) Pall.) 中的内生真菌 *Eurotium rubrum* 的固体发酵产物中分离得到的 rubrumol (**129**), 在浓度为 $100 \mu\text{M}$ 时, 其松弛活性强于喜树碱, 对拓扑异构酶 I (Topo 1) 的弛豫作用也具有抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $23 \mu\text{M}$ ^[64]。

萜醌类化合物由于多羟基的存在, 有抑菌活性的化合物较多。3 个萜醌化合物 7-(γ, γ)-dimethylallyloxymacrosporin (**130**)、macrosporin (**131**) 及 7-methoxymacrosporin (**132**) 和 2 个氢萜醌 tetrahydroaltersolanol B (**133**) 及 altersolanol L (**134**) 从红树植物苦槛蓝 (*Myoporum bontioides*) 叶片中的内生真菌 *Phoma* sp. L28 的发酵物中分离得到, 在植物病原真菌抑制活性测试中, **131** 显示广谱的抗真菌活性, 值得注意的是, 其对 *F. oxysporum* ($MIC = 3.75 \mu\text{g/mL}$) 的抑制活性甚至优于多菌灵 ($MIC = 6.25 \mu\text{g/mL}$), 相比之下, **130** 和 **132** 对 6 种供试真菌表现出中等至弱的活性, 表明 **130** ~ **132** 这三个化合物具有典型的构效关系, 此外 **134** 对 *P. italicum* ($MIC = 35 \mu\text{g/mL}$) 和 *R. solani* ($MIC = 50 \mu\text{g/mL}$) 具有中等的抗真菌活

性, 而 **133** 对除 *P. italicum* ($MIC = 80 \mu\text{g/mL}$) 以外的所有供试病原真菌均没有活性^[65]; bostrycoidin (**120**) 在 $100 \mu\text{g/disc}$ 的剂量下, 对 *B. megaterium*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* 和 *E. coli* 这四种植物病原细菌均表现出明显的抑制作用^[51]; nigrosporone B (**122**) 对 *M. tuberculosis* ($MIC = 172.25 \mu\text{M}$)、*B. cereus* ($MIC = 21.53 \mu\text{M}$) 和 *E. faecium* ($MIC = 10.78 \mu\text{M}$) 均显示出抗菌活性^[61]; 兵豆 (*Lens culinaris* Medic.) 中的内生真菌 *Ascochyta lentis* 中的 lentiquinones A (**135**)、B (**136**)、C (**137**) 和 lentisone (**138**) 对 *Bacillus subtilis* 均表现出抗菌活性, 而在抗真菌活性测试中, 只有 **135** 对真菌 *Verticillium dahlia*、*Penicillium allii*、*Rhizoctonia* sp. 和 *Phoma exigua* 具有抑制作用^[66]; emodin (**124**) 和 1, 2, 8-trihydroxyanthraquinone (**139**) 分离自木菠萝叶片中的内生真菌 *Diaportha lithocarpus*, 在抗菌活性测试中, **124** 对 *M. luteus*、*B. subtilis*、*E. coli*、*P. fluorescences* 和 *S. cerevisiae* 这 5 种细菌均表现出显著的抑制作用, 而 **139** 则对 *B. subtilis*、*E. coli* 和 *S. cerevisiae* 具有抗菌活性^[62]; 从印楝 (*Azadirachta indica* A. Juss) 果实中的内生真菌 *Paraconionthyrium* sp. YM 311593 的发酵液的乙酸乙酯萃取物中分离得到 danthron

(**140**), 对 *Pyricularia oryzae* 表现出微弱的抗真菌活性, MIC 值为 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 弱于多菌灵 (MIC = 4 $\mu\text{g}/$

mL)^[67]; pachybasin (**141**)、1-hydroxy-3-hydroxymethyl-9,10-anthraquinone (**142**) 和 aloe emodin (**143**) 分离

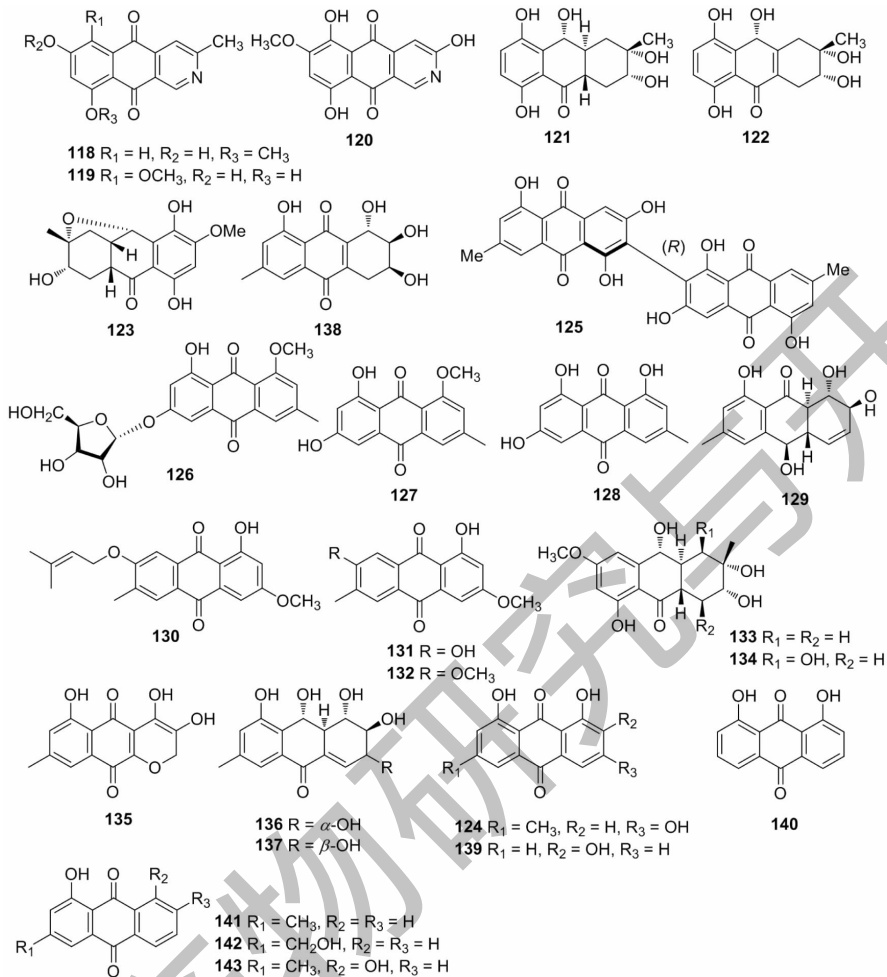


图 5 蒽醌类化合物 (**118** ~ **143**) 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of anthraquinones (**118-143**)

自大叶落地生根 (*Kalanchoe daigremontiana*) 的内生真菌菌株 KIB-H11595, 在抗菌活性评价中, **141** 和 **143** 对青霉菌有抑菌效果, 而 **142** 则对棉花枯萎病菌具有一定抑制作用^[68]。

此外, 有的蒽醌化合物还具有除草活性。例如, 在叶片穿刺试验中, lentisone (**138**) 对所有供试植物的叶片造成最大程度的坏死; 而 lentiqinone A (**135**) 对家独行菜 (*Lepidium sativum*) 的根长的抑制活性最高, 与对照相比, 抑制了近 70% 的根生长; 另外在对寄生杂草 *Phelipanche ramosa* 种子萌发的抑制活性测试中, 与对照组相比, **138** 完全抑制了种子萌发, 而 **135** 则使杂草种子的发芽率降低了 60%^[66]。

1.6 其他类化合物

植物内生真菌次级代谢产物结构多样, 除以上几种主要的结构类型的化合物具有生物活性以外, 其他一些非常见的特征化合物类型也具有生物活性, 化合物来源及活性见表 1, 化合物的结构见图 6 ~ 图 10。

2 结论和展望

综上所述, 我们知道植物内生真菌次级代谢物结构类型多样, 有生物碱、聚酮、萜类、甾体和蒽醌等, 此外这些代谢物也富含多种生物活性, 如抗肿瘤、生物酶抑制、抑菌、抗炎和除草等活性, 因而在医药研发和农业生产等^[100-102] 方面显现出巨大的应用潜力, 成为各界研究的热点。

表 1 植物内生真菌中具有活性的其他类化合物

Table 1 The miscellaneous compounds with activities from endophytic fungi

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物的类型和名称 The type and name of metabolite	生物活性 Biological activity	参考文献 Reference
细胞松弛素类 Cytochalasins				
钩藤 <i>Uncaria rhynchophylla</i>	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	GT-7 Cyclo(<i>L</i> -leucyl- <i>L</i> -leucyl) (144)	磷脂酰肌醇 3-激酶抑制活性	69
香椿 <i>Toona sinensis</i>	<i>Xylaria</i> sp. XC-16	Epoxyrosellichalasin (145) 10-Phenyl-[12]-cytochalasin Z ₁₆ (146) Cytochalasin E (147) Cytochalasin K (148)	抑制小麦芽伸长 抑制小麦根伸长 抑制小麦根伸长 抑制小麦根伸长	47
阔荚合欢 <i>Albizia lebeck</i>	<i>Rosellinia sanctae-cruciana</i>	Jammosporin A (149) Cytochalasin C (150) Cytochalasin D (151) 19,20-Epoxyctochalasin C (152) 19,20-Epoxyctochalasin D (153)	细胞毒活性 细胞毒活性 细胞毒活性 细胞毒活性 细胞毒活性	70
瓜拿纳 <i>P. cupana</i>	<i>Xylaria</i> sp. 214	Cytochalasin D (151)	抗真菌	71
林生脚骨脆 <i>Casearia sylvestris</i>	<i>Xylaria</i> sp.	Cytochalasin B (154) Cytochalasin C (150) Cytochalasin D (151)	抗氧化;乙酰胆碱酯酶抑制活性 乙酰胆碱酯酶抑制活性 抗氧化	72
单束蕊三唇棘 <i>Trichilia monadelph</i>	<i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	Cytochalasin D (151)	细胞毒活性	73
巴西橡胶树 <i>Hevea brasiliensis</i>	<i>Phomopsis</i> sp. PSU-H188	Cytochalasin N (155) Diaporthalasin (156)	细胞毒活性 抗细菌	74
狭叶十大功劳 <i>Mahonia fortunei</i>	<i>Chaetomium nigricolor</i> F5	Chamiside A (157)	抗细菌	75
(异)香豆素类 (Iso-) coumarins				
桔梗 <i>Markhamia platycalyx</i>	<i>Aspergillus flocculus</i>	Botryoisocoumarin A (158)	细胞毒活性	76
拉关木 <i>Laguncularia racemosa</i>	<i>Penicillium coffeae</i> MA-314	3-Methoxy-6,8-dihydroxy-3-methyl- 3,4-dihydroisocoumarin (159)	抗氧化	77
青檀 <i>Pteroceltis tatarinowii</i> Maxim.	<i>Diaporthe</i> sp.	Diaporone A (160)	抗细菌;细胞毒活性	78
老鼠簕 <i>Acanthus ilicifolius</i>	<i>Aspergillus</i> sp. HN15-5D	Aspergisocoumarin A (161) Aspergisocoumarin B (162) Dichlorodiaportin (163)	细胞毒活性 细胞毒活性 抗细菌	79
林生脚骨脆 <i>Casearia sylvestris</i>	<i>Xylaria</i> sp.	5-Carboxy-6-hydroxy-3-methyl- 3,4-dihydroisocoumarin (164)	抗真菌	72
地衣 <i>Cladonia</i> sp.	<i>Apiospora montagnei</i>	Acremonone G (165)	细胞毒活性	19
九里香 <i>Murraya koenigii</i> 云南重楼	<i>Curvularia</i> sp. M12	8-Hydroxy-6-methoxy-3- methylisocoumarin (166)	游动孢子运动障碍活性	80
<i>Paris polyphylla</i> var. <i>yunnanensis</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>	Versicolol A (167) Versicolol B (168)	细胞毒活性 细胞毒活性	81
红树 <i>Rhizophora apiculata</i>	<i>Fusarium</i> sp. F67、B42	Sclerotinin A (169) Dihydrocitrinone (170) 5-Methylmellein (171) 5-Carboxymellein (172)	抗细菌 抗细菌 抗细菌 抗细菌	82
吡喃酮 Pyrones				
樟 <i>Cinnamomum</i> sp.	<i>Annulohypoxyton ilanense</i>	Ilanpyrone (173)	细胞毒活性	83
越南槐 <i>Sophora tonkinensis</i>	<i>Xylaria</i> sp. GDG-102	6-Heptanoyl-4-methoxy- 2H-pyran-2-one (174)	抗细菌	84
美洲黑杨和欧洲黑杨杂交种“涅瓦” <i>The hybrid 'Neva' of Populus deltoides</i> Marsh and <i>P. nigra</i> L.	<i>Hyalodendriella</i> sp. Ponipodef12	Hyalodendriol B (175)	杀虫;乙酰胆碱酯酶抑制活性	85

续表 1 (Continued Tab. 1)

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物的类型和名称 The type and name of metabolite	生物活性 Biological activity	参考文献 Reference
		Hyalodendriol C (176)	杀虫; 抗菌	
		Rhizopycnin D (177)	杀虫; 抗菌	
		Palmariol B (178)	杀虫; 抗菌	
		Penicilliumolide B (179)	乙酰胆碱酯酶抑制活性	
		Penicilliumolide D (180)	杀虫	
		TMC-264 (181)	杀虫; 乙酰胆碱酯酶抑制活性; 抗菌	
		Alternariol 9-methyl ether (182)	抗菌	
缅桐 <i>Sumbaviopsis</i> J. J. Smith	<i>Phoma</i> sp. YN02-P-3	Phomone D (183)	细胞毒活性	86
		Phomone E (184)	细胞毒活性	
		Rosellisin diacetate (185)	细胞毒活性	
狭叶南五味子 <i>Kadsura angustifolia</i>	<i>Phomopsis asparagi</i> SWUKJ5. 2020	Phomaspyrone A (186)	细胞毒活性	87
		Phomaspyrone B (187)	细胞毒活性	
		Phomaspyrone C (188)	细胞毒活性	
		Phomaspyrone D (189)	细胞毒活性	
		Phomaspyrone E (190)	细胞毒活性	
		Macommelin-8,9-diol (191)	细胞毒活性	
		Macommelin-9-ol (192)	细胞毒活性	
		Macommelin (193)	细胞毒活性	
碱蓬 <i>Suaeda glauca</i>	<i>Talaromyces pinophilus</i> GMF19	Kojic acid (194)	卤虫致死活性	59
		5-Hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-ethyl formate (195)	抗真菌; 卤虫致死活性	
		Kojic acid monomethyl ether (196)	卤虫致死活性	
		缩酚酸环醚 Depsidones		
窿缘桉 <i>Eucalyptus exserta</i>	<i>Chaetomium</i> sp. Eef-10	Mollicellin G (197)	细胞毒活性	88
		Mollicellin H (198)	细胞毒活性; 抗菌	
		Mollicellin I (199)	细胞毒活性; 抗菌	
		Mollicellin O (200)	抗氧化; 抗菌	
老鼠簕 <i>Acanthus ilicifolius</i>	<i>Talaromyces stipitatus</i> SK-4	Talaromyone B (201)	抗菌; α -葡萄糖苷酶抑制活性	89
		Purpactin A (202)	α -葡萄糖苷酶抑制活性	
		Tenellic acid A (203)	α -葡萄糖苷酶抑制活性	
巴西橡胶树 <i>Hevea brasiliensis</i>	<i>Simplicillium</i> sp. PSU-H41	Simplicildone A (204)	抗菌	90
		Simplicildone C (205)	抗菌	
		Botryorhodine C (206)	抗菌	
苦郎树 <i>Clerodendrum inerme</i>	<i>Trichoderma</i> sp. 307	Botryorhodine C (206)	α -葡萄糖苷酶抑制活性; 细胞毒活性	91
		Botryorhodine D (207)	α -葡萄糖苷酶抑制活性	
		Botryorhodine G (208)	α -葡萄糖苷酶抑制活性	
		Botryorhodine H (209)	α -葡萄糖苷酶抑制活性; 细胞毒活性	
		内酯 Lactones		
拉关木 <i>Laguncularia racemosa</i>	<i>Penicillium coffeae</i> MA-314	Penicoffeazine A (210)	抗真菌	77
大叶紫花 <i>Rauwolfia macrophylla</i>	<i>Curvularia</i> sp. T12	2'-Deoxyribolactone (211)	抗菌; α -葡萄糖苷酶抑制活性; 抗氧化	92
沙蓬 <i>Agriophyllum squarrosum</i>	<i>Rhinoctadiella similis</i>	Greensporone A (212)	细胞毒活性	93
毛曼陀罗 <i>Datura innoxia</i>	<i>Diaporthe</i> sp.	Xylarolide (213)	细胞毒活性	94
		Xylarolide A (214)	细胞毒活性; 抗氧化	
三七 <i>Panax notoginseng</i>	<i>Penicillium</i> sp. SYP-ZL1031	Brefeldin A (215)	细胞毒活性; 抗病毒; 抗菌	95

续表 1 (Continued Tab. 1)

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物的类型和名称 The type and name of metabolite	生物活性 Biological activity	参考文献 Reference
		Brefeldin A 7- <i>O</i> -acetate (216)	细胞毒性; 抗病毒; 抗菌	
		Alternariol-5- <i>O</i> -methyl ether (217)	细胞毒性; 抗病毒	
		3'-Hydroxyalternariol-5- <i>O</i> -methyl ether (218)	细胞毒性; 抗病毒; 抗菌	
山香 <i>Hyptis suaveolens</i> (L.) Poit	<i>Aspergillus terreus</i> —F7	Butyrolactone I (219)	抗利什曼原虫; 抗肿瘤; 抗氧化	96
		Butyrolactone V (220)	抗利什曼原虫; 抗肿瘤; 抗氧化	
美丽决明 <i>Senna spectabilis</i>	<i>Phaeoacremonium</i> sp. CL-06	Aigialone (221)	抗真菌; 细胞毒性	97
		Isoaigialone B (222)	抗真菌; 细胞毒性	
		Isoaigialone C (223)	抗真菌	
青灰叶下珠 <i>Phyllanthus urinaria</i> L.	KIB-H11590	Djalonenzone (224)	抗真菌	68
川芎 <i>Ligusticum chuanxiong</i> Hort.	<i>Cladosporium</i> sp. IS384	Cladospolide B (225)	抗菌	98
		Isocladospolide B (226)	抗菌	
广藿香 <i>Pogostemon cablin</i> (Blanco) Benth.	<i>Daldinia eschscholtzii</i>	Helicascolide A (227)	细胞毒性	99

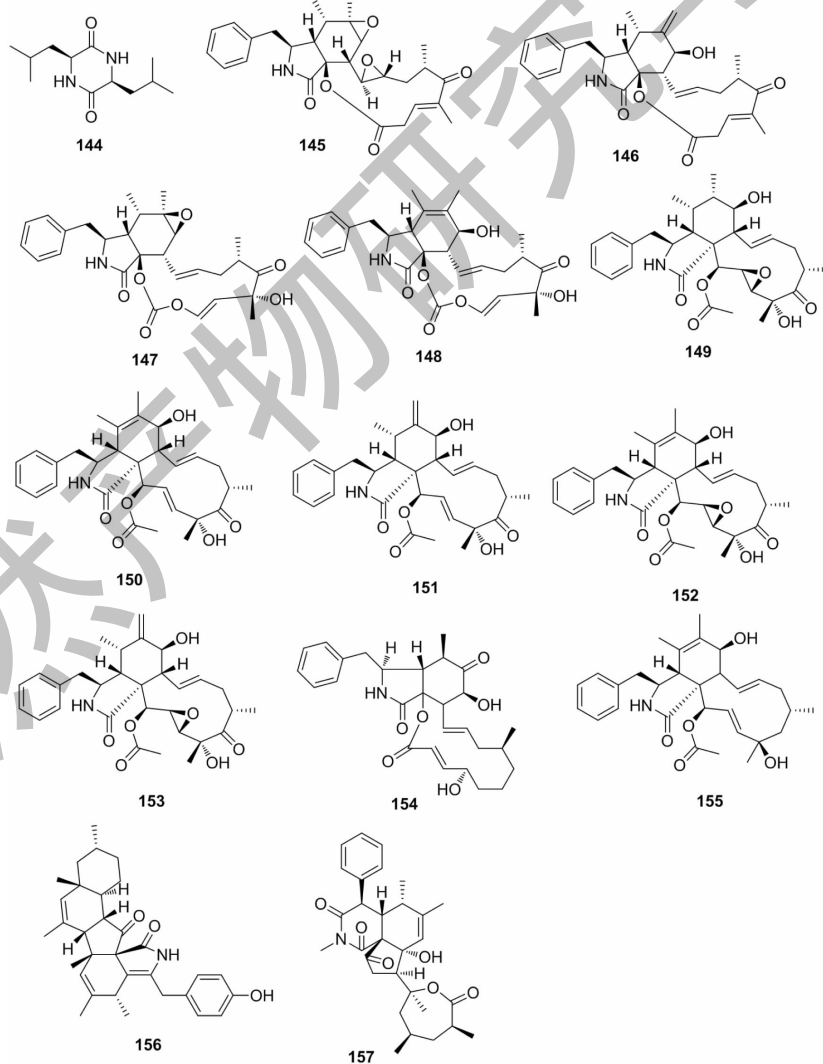


图 6 细胞松弛素类化合物(144 ~ 157)的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of cytochalasins (144-157)

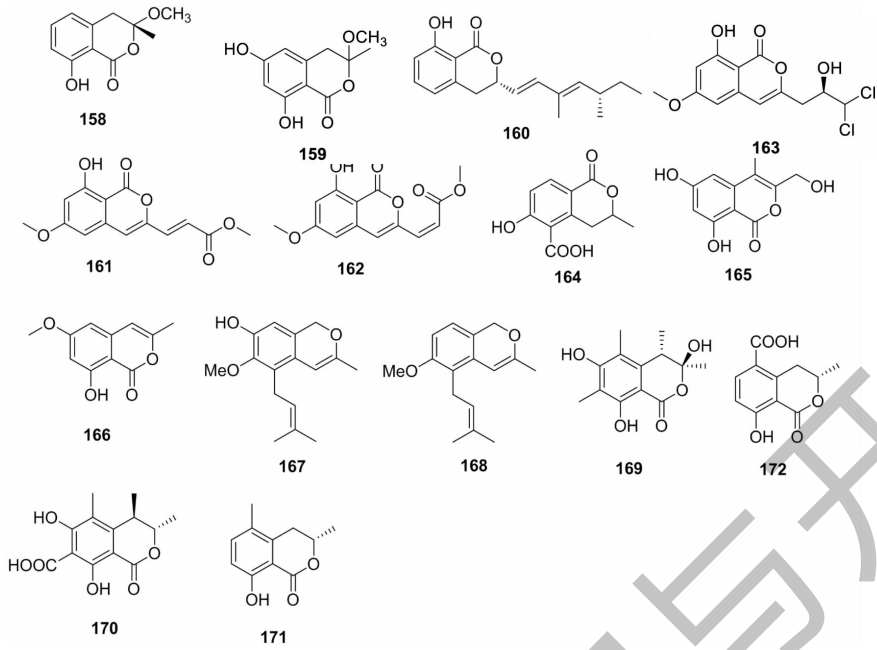


图7 (异)香豆素类化合物(158~172)的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of (iso-)coumarins (158-172)

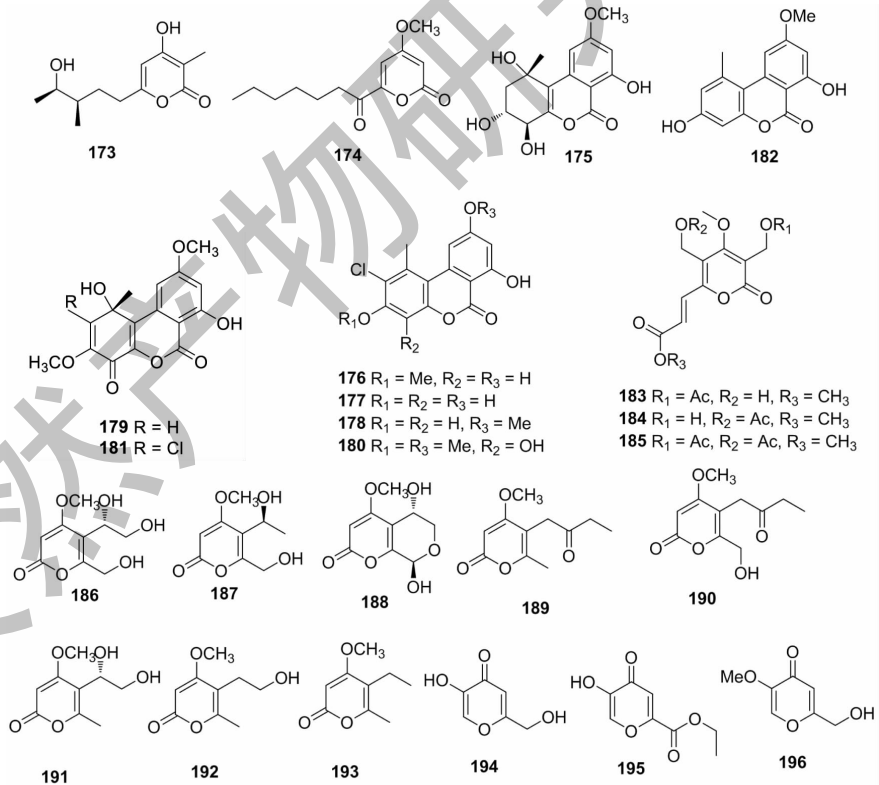


图8 吡喃酮类化合物(173~196)的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of pyrones (173-196)

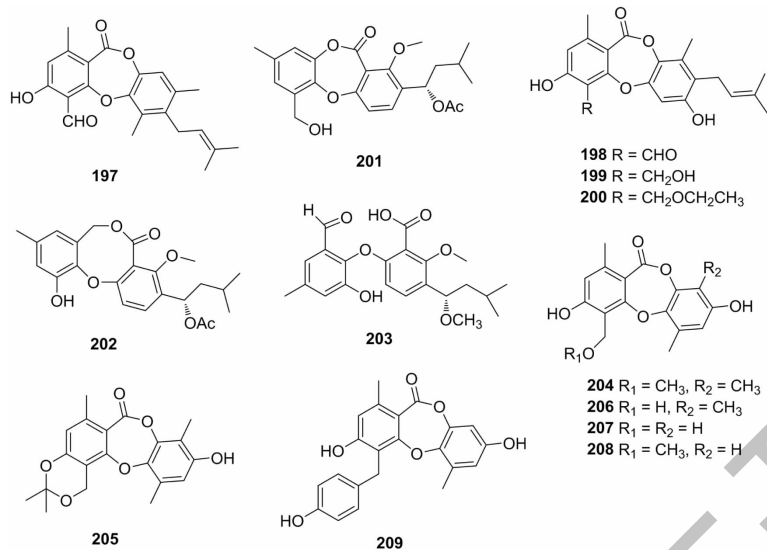


图9 缩酚酸环醚类化合物(197~209)的化学结构
Fig.9 The chemical structures of depsidones (197-209)

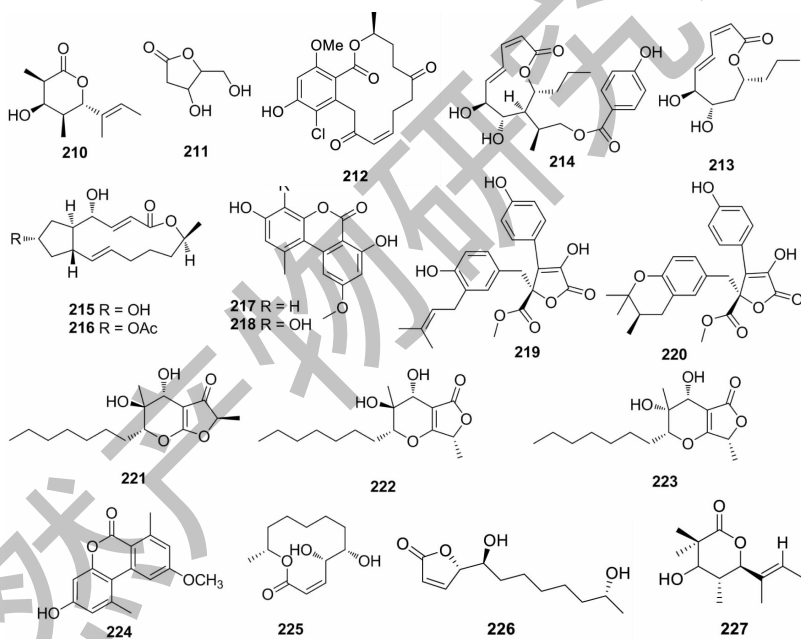


图10 内酯类化合物(210~227)的化学结构
Fig.10 The chemical structures of lactones (210-227)

目前,在植物内生真菌生物活性代谢产物方面的研究虽取得了一定的成果,但是仍然存在诸多问题:(1)植物内生真菌发酵与培养大部分仅停留在实验室研究水平,导致其生物活性成分产量很低,很难大批量地将其商业化生产;(2)内生真菌在植物体内以及体外单独培养两种情况下的次级代谢产物合成途径及其代谢调控机制尚不明确,其作为微生物制剂在相关领域中的大规模实际应用鲜有报道;

(3)从分子水平上探索内生真菌次级代谢产物的产生机制的相关研究较少;(4)从组学(基因、蛋白、代谢等)水平研究内生真菌活性代谢物的研究有待深入研究。因此,如能够解决上述问题,便为植物内生真菌活性成分的开发与利用提供了更多的参考依据。

参考文献

1 Zhao J, et al. Plant-derived bioactive compounds produced by

- endophytic fungi [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2011, 11 (2): 159-168.
- 2 Stierle A, et al. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew [J]. *Science*, 1993, 260(5105): 214-216.
 - 3 Gunatilaka AAL, et al. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69: 509-526.
 - 4 Kharwar RN, et al. Anticancer compounds derived from fungal endophytes: their importance and future challenges [J]. *Nat Prod Rep*, 2011, 28: 1208-1228.
 - 5 Deshmukh SK, et al. Fungal endophytes: a potential source of antifungal compounds [J]. *Front Biosci*, 2012, E4: 2045-2070.
 - 6 Deshmukh SK, et al. Endophytic fungi: a reservoir of antibacterials [J]. *Front Microbiol*, 2015, 5: 715.
 - 7 Gao H, et al. Structural diversity and biological activities of novel secondary metabolites from endophytes [J]. *Molecules*, 2018, 23: 646.
 - 8 Wang GS, et al. Isolation, identification and biological activity analysis of an endophytic fungus from *Chrysanthemum morifolium* cv. Boju [J]. *J Northwest A & F Univ: Nat Sci (西北农林科技大学学报: 自科版)*, 2019, 47(4): 138-145.
 - 9 Zhang QL, et al. The progress of researches on endophytic functions in vegetations [J]. *Biotechnol Bull (生物技术通报)*, 2010(7): 28-34.
 - 10 Lu X, et al. Review on metabolites of endophytic microbes of rare medicinal plants [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2017, 29: 1062-1069.
 - 11 Jia LW, et al. Advances in anti-tumor metabolites of endophytic fungi in medicinal plants [J]. *Inf Tradit Chin Med (中医药信息)*, 2019, 36(2): 103-108.
 - 12 Gong KK, et al. Review on the secondary metabolites from genus *Sonneratia* mangrove plants and their endophytic fungi [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2016, 28: 1484-1491.
 - 13 Deng Q, et al. Biomolecules produced by endophytic fungi from mangrove *Ceriops tagal* [J]. *Chin J Antibiot (中国抗生素杂志)*, 2018, 43: 635-644.
 - 14 Zhou J, et al. Advances in endophytic fungi diversity and secondary metabolites in *Rhizophora* plants [J]. *Sci Silv Sin (林业科学)*, 2019, 55(1): 89-102.
 - 15 Zhu XW, et al. Penochalasin K, a new unusual chaetoglobosin from the mangrove endophytic fungus, *Penicillium chrysogenum* V11 and its effective semi-synthesis [J]. *Fitoterapia*, 2017, 123: 23-28.
 - 16 Gao N, et al. Alkaloids from the endophytic fungus *Penicillium brefeldianum* and their cytotoxic activities [J]. *Chin Chem Lett*, 2017, 28: 1194-1199.
 - 17 Yu Y, et al. Two new alkaloid metabolites produced by endophytic fungus *Stagonosporopsis oculihominis* isolated from *Dendrobium huoshanense* [J]. *Phytochem Lett*, 2017, 19: 266-270.
 - 18 Liu L, et al. Versicoamides F-H, prenylated indole alkaloids from *Aspergillus tennesseeensis* [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 942-945.
 - 19 Wang H, et al. Secondary metabolites of the lichen-associated fungus *Apiospora montagnei* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2017, 58: 1702-1705.
 - 20 Ebada SS, et al. Cytotoxic secondary metabolites from the endophytic fungus *Aspergillus versicolor* KU258497 [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 24: 88-93.
 - 21 Zhang JY, et al. Brocaeloid D, a novel compound isolated from a wheat pathogenic fungus, *Microdochium majus* 99049 [J]. *Synth Syst Biotechnol*, 2019, 4(4): 173-179.
 - 22 Cui Y, et al. Secondary metabolites from the endophytic fungus *Cladosporium cladosporioides* JG-12 of *Ceriops tagal* and their biological activity [J]. *J Trop Biol (热带生物学报)*, 2017, 8(1): 29-36.
 - 23 Cui H, et al. Diaporisoindoles A-C: three isoprenylisoindole alkaloid derivatives from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe* sp. SYSU-HQ3 [J]. *Org Lett*, 2017, 19: 5621-5624.
 - 24 Chen SH, et al. Talaramide A, an unusual alkaloid from the mangrove endophytic fungus *Talaromyces* sp. (HZ-YX1) as an inhibitor of mycobacterial PknG [J]. *New J Chem*, 2017, 41: 4273-4276.
 - 25 Hawas UW, et al. Chemical constituents and antiviral activity from marine endophytic fungi from red sea alga *Padina pavonica* [J]. *J Chem Soc Pak*, 2017, 39: 478-483.
 - 26 Sun WJ, et al. Two new alkaloids from *Fusarium tricinctum* SYPF 7082, an endophyte from the root of *Panax notoginseng* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2018, 8: 391-396.
 - 27 Ma YM, et al. A new isoquinolone alkaloid from an endophytic fungus R22 of *Nerium indicum* [J]. *Nat Prod Res*, 2017, 31: 951-958.
 - 28 Wu YN, et al. Two new polyketides from secondary metabolites of mangrove endophytic fungus *Aspergillus versicolor* ZJ-ML1 from the south China sea [J]. *J Huanggang Norm Univ (黄冈师范学院学报)*, 2019, 39(3): 32-36.
 - 29 Darsih C, et al. A new polyketide from the endophytic fungus *Penicillium chermesinum* [J]. *Indones J Chem*, 2017, 17: 360-364.
 - 30 Noumeur SR, et al. Preussilides A-F, bicyclic polyketides

- from the endophytic fungus *Preussia similis* with antiproliferative activity[J]. *J Nat Prod*,2017,80:1531-1540.
- 31 Liu HX, et al. Cytotoxic secondary metabolites from an endophytic fungal strain of *Phomopsis phyllanthicola* [J]. *Chin J Org Chem*(有机化学),2019,39:1475-1478.
- 32 da Silva PHF, et al. Antifungal polyketides and other compounds from amazonian endophytic *Talaromyces* fungi [J]. *J Braz Chem Soc*,2018,29:622-630.
- 33 Xu ZY, et al. Chemical investigation of secondary metabolites produced by mangrove endophytic fungus *Phyllosticta Capitalensis* [J]. *Nat Prod Res*,2019, DOI:10.1080/14786419.2019.1656624.
- 34 Luo YP, et al. Three new polyketides from a mangrove-derived fungus *Colletotrichum gloeosporioides* [J]. *J Antibiot*,2019,72:513-517.
- 35 Shi XS, et al. Highly oxygenated polyketides produced by *Trichoderma koningiopsis* QA-3, an endophytic fungus obtained from the fresh roots of the medicinal plant *Artemisia argyi* [J]. *Bioorg Chem*,2020,94:103448.
- 36 Qiu LM, et al. New eudesmane-type sesquiterpenoids from the mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium* sp. J-54 [J]. *Mar Drugs*,2018,16(4):108.
- 37 Zheng CJ, et al. Penicilindoles A-C, cytotoxic indole diterpenes from the mangrove-derived fungus *Eupenicillium* sp. HJ002 [J]. *J Nat Prod*,2018,81:1045-1049.
- 38 Elsbaey M, et al. New secondary metabolites from the mangrove endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. *Phytochem Lett*,2019,32:70-76.
- 39 Liu SS, et al. A new antiviral 14-nordrimane sesquiterpenoid from an endophytic fungus *Phoma* sp. [J]. *Phytochem Lett*,2019,29:75-78.
- 40 Bilal S, et al. Endophytic fungus *Paecilomyces formosus* LHL10 produces sester-terpenoid YW3548 and cyclic peptide that inhibit urease and α -glucosidase enzyme activities [J]. *Arch Microbiol*,2018,200:1493-1502.
- 41 Liang HQ, et al. Two new tetracyclic triterpenoids from the endophytic fungus *Hypoxylon* sp. 6269 [J]. *J Asian Nat Prod Res*,2018,20:951-956.
- 42 Chen XW, et al. Colletotrichine B, a new sesquiterpenoid from *Colletotrichum gloeosporioides* GT-7, a fungal endophyte of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Nat Prod Res*,2018,33(1):108-112.
- 43 Song YP, et al. Bisabolane, cyclonerane, and harziane derivatives from the marine-alga-endophytic fungus *Trichoderma asperellum* cf44-2 [J]. *Phytochemistry*,2018,152:45-52.
- 44 Xie J, et al. New antimicrobial compounds produced by endophytic *Penicillium janthinellum* isolated from *Panax notogin-seng* as potential inhibitors of FtsZ [J]. *Fitoterapia*,2018,131:35-43.
- 45 Shi XS, et al. Trichocadinins B-G: antimicrobial cadinane sesquiterpenes from *Trichoderma virens* QA-8, an endophytic fungus obtained from the medicinal plant *Artemisia argyi* [J]. *J Nat Prod*,2019,82:2470-2476.
- 46 Duan XX, et al. Irpexlacte A-D, four new bioactive metabolites of endophytic fungus *Irpex lacteus* DR10-1 from the waterlogging tolerant plant *Distylium chinense* [J]. *Phytochem Lett*,2019,32:151-156.
- 47 Han WB, et al. Cytochalasins and an abietane-type diterpenoid with allelopathic activities from the endophytic fungus *Xylaria* species [J]. *J Agr Food Chem*,2019,67:3643-3650.
- 48 He Y, et al. Spiroaspertrione A, a bridged spirocyclic meroterpenoid, as a potent potentiator of oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from *Aspergillus* sp. TJ23 [J]. *J Org Chem*,2017,82:3125-3131.
- 49 Li W, et al. Annulohpoxylol A and B, new sesquiterpenoids from the endophytic fungus *Annulohypoxylon truncatum*, are natural NF- κ B inhibitors [J]. *Arch Pharm Res*,2017,40(2):152-158.
- 50 Li W, et al. A novel steroid derivative and a new steroidal saponin from endophytic fungus *Xylaria* sp. [J]. *Nat Prod Commun*,2017,12:901-904.
- 51 Khan N, et al. Endophytic *Fusarium solani*: a rich source of cytotoxic and antimicrobial naphthaquinone and aza-anthraquinone derivatives [J]. *Toxicol Rep*,2018,5:970-976.
- 52 Zhou J, et al. Cytotoxic constituents from the mangrove endophytic *Pestalotiopsis* sp. induce G₀/G₁ cell cycle arrest and apoptosis in human cancer cells [J]. *Nat Prod Res*,2018,32:2968-2972.
- 53 Li PP. The secondary metabolites of endophytic fungi isolated from *Nicotiana tabacum* L. and their antitumor activities [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences (中国农业科学院),2018.
- 54 Yu S, et al. Two new sterol derivatives isolated from the endophytic fungus *Aspergillus tubingensis* YP-2 [J]. *Nat Prod Res*,2019, DOI:10.1080/14786419.2019.1696793.
- 55 Hu ZX, et al. Phomosterones A and B, two functionalized ergostane-type steroids from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. TJ507A [J]. *Org Lett*,2017,19(1):258-261.
- 56 Xie SS, et al. The bioactive secondary metabolites from *Phyllanthus glaucus*-associated fungus *Phomopsis* sp. TJ507A [J]. *Nat Prod Res Dev*(天然产物研究与开发),2019,31:61-68.
- 57 Lee C, et al. Bioactive secondary metabolites produced by an endophytic fungus *Gaeumannomyces* sp. JS0464 from a mari-

- time halophyte *Phragmites communis* [J]. *J Antibiot*, 2017, 70:737-742.
- 58 Qiao MF, et al. Steroids from endophytic *Eurotium rubrum* strain [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53:678-681.
- 59 Niu SG, et al. Secondary metabolites of endophytic fungus GMF19 derived from *Suaeda glauca* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31:2082-2086.
- 60 Chowdhury NS, et al. Cytotoxic naphthoquinone and azaanthraquinone derivatives from an endophytic *Fusarium solani* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:1173-1177.
- 61 Kornsakulkarn J, et al. Bioactive hydroanthraquinones from endophytic fungus *Nigrospora* sp. BCC 47789 [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 24:46-50.
- 62 Riga R, et al. Secondary metabolites from *Diaporthe lithocarpus* isolated from *Artocarpus heterophyllus* [J]. *Nat Prod Res*, 2019, DOI:10.1080/14786419.2019.1672685.
- 63 Fatima N, et al. Bioactive constituents from an endophytic fungus, *Penicillium polonicum* NFW9, associated with *Taxus fauna* [J]. *Med Chem*, 2017, 13:689-697.
- 64 Zhang YG, et al. Anthraquinones from the saline-alkali plant endophytic fungus *Eurotium rubrum* [J]. *J Antibiot*, 2017, 70:1138-1141.
- 65 Huang S, et al. Identification and antifungal activity of metabolites from the mangrove fungus *Phoma* sp. L28 [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53:237-240.
- 66 Masi M, et al. Lentiquinones A, B, and C, phytotoxic anthraquinone derivatives isolated from *Ascochyta lentis*, a pathogen of lentil [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81:2700-2709.
- 67 Miao CP, et al. Antifungal xanthenes produced by the endophytic fungus *Paraconionthyrium* sp. YM 311593 [J]. *Folia Microbiol*, 2019, DOI:10.1007/s12223-019-00762-8.
- 68 Lin J. Researches on secondary metabolites and activities from three plant endophytic fungi and two soil strains [D]. Xi'an: Xi'an Shiyou University (西安石油大学), 2019.
- 69 Yang ZD, et al. Secondary metabolites and PI3K inhibitory activity of *Colletotrichum gloeosporioides*, a fungal endophyte of *Uncaria rhynchophylla* [J]. *Curr Microbiol*, 2019, 76:904-908.
- 70 Sharma N, et al. New cytochalasin from *Rosellinia sanctaeruciana*, an endophytic fungus of *Albizia lebbek* [J]. *J Appl Microbiol*, 2018, 125(1):111-120.
- 71 Elias LM, et al. The potential of compounds isolated from *Xylaria* spp. as antifungal agents against anthracnose [J]. *Braz J Microbiol*, 2018, 49:840-847.
- 72 Chapla VM, et al. Griseofulvin, diketopiperazines and cytochalasins from endophytic fungi *Colletotrichum crassipes* and *Xylaria* sp., and their antifungal, antioxidant and anticholinesterase activities [J]. *J Braz Chem Soc*, 2018, 29:1707-1713.
- 73 Kemda PN, et al. Colletotrin: a sesquiterpene lactone from the endophytic fungus *Colletotrichum gloeosporioides* associated with *Trichilia monadelpha* [J]. *Z Naturforsch*, 2017, 72:697-703.
- 74 Kongprapan T, et al. Cytosporone derivatives from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. PSU-H188 [J]. *Phytochem Lett*, 2017, 22:219-223.
- 75 Wang HH, et al. Chamiside A, a cytochalasin with a tricyclic core skeleton from the endophytic fungus *Chaetomium nigricolor* F5 [J]. *Org Lett*, 2019, 21:3319-3322.
- 76 Tawfike AF, et al. Isolation of anticancer and anti-trypanosome secondary metabolites from the endophytic fungus *Aspergillus flocculus* via bioactivity guided isolation and MS based metabolomics [J]. *J Chromatogr B*, 2019, 1106:71-83.
- 77 Cao J, et al. New lactone and isocoumarin derivatives from the marine mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium coffeae* MA-314 [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 32:1-5.
- 78 Guo LF, et al. Diaporone A, a new antibacterial secondary metabolite from the plant endophytic fungus *Diaporthe* sp. [J]. *J Antibiot*, 2020, 73(2):116-119.
- 79 Wu YN, et al. Cytotoxic isocoumarin derivatives from the mangrove endophytic fungus *Aspergillus* sp. HN15-5D [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42:326-331.
- 80 Mondol MAM, et al. Metabolites from the endophytic fungus *Curvularia* sp. M12 act as motility inhibitors against *Phytophthora capsici* zoospores [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:347-355.
- 81 Zhou M, et al. Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(1):32-36.
- 82 Ling HP, et al. Dihydroisocoumarin compounds from endophytic fungi of *Rhizophora apiculata* and its antibacterial activity [J]. *Chin J Appl Chem* (应用化学), 2018, 35:708-713.
- 83 Cheng MJ, et al. Isolation and structure elucidation of secondary metabolites from an endophytic fungus *Annulohyphoxylon ilanense* [J]. *Nat Prod Commun*, 2019, 14(9):1-4.
- 84 Zheng N, et al. A new compound from the endophytic fungus *Xylaria* sp. from *Sophora tonkinensis* [J]. *Chem Nat Compd*, 2018, 54:447-449.
- 85 Mao ZL, et al. Dibenzo- α -pyrones: a new class of larvicidal metabolites against *Aedes aegypti* from the endophytic fungus *Hyalodendriella* sp. Ponipodef12 [J]. *Pest Manage Sci*, 2017, 73:1478-1485.
- 86 Sang XN, et al. α -Pyron derivatives with cytotoxic activities,

- from the endophytic fungus *Phoma* sp. YN02-P-3[J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2017,27;3723-3725.
- 87 Song HC, et al. Bioactive 2-pyrone metabolites from an endophytic *Phomopsis asparagi* SWUKJ5. 2020 of *Kadsura angustifolia*[J]. *Phytochem Lett*,2017,22;235-240.
- 88 Ouyang JK, et al. Mollicellins O-R, four new depsidones isolated from the endophytic fungus *Chaetomium* sp. Eef-10 [J]. *Molecules*,2018,23(12):3218.
- 89 Cai RL, et al. Depsidones from *Talaromyces stipitatus* SK-4, an endophytic fungus of the mangrove plant *Acanthus ilicifolius*[J]. *Phytochem Lett*,2017,20;196-199.
- 90 Saetang P, et al. Depsidones and an α -pyrone derivative from *Simplicillium* sp. PSU-H41, an endophytic fungus from *Hevea brasiliensis* leaf[J]. *Phytochemistry*,2017,143;115-123.
- 91 Zhang LH, et al. α -Glucosidase inhibitory and cytotoxic botryorhodines from mangrove endophytic fungus *Trichoderma* sp. 307[J]. *Nat Prod Res*,2018,32;2887-2892.
- 92 Kaaniche F, et al. Bioactive secondary metabolites from new endophytic fungus *Curvularia* sp. isolated from *Rauwolfia macropphylla*[J]. *PLoS One*,2019,14(6):e0217627.
- 93 Li LY, et al. Rhinoclactones A-E, resorcylic acid analogs from desert plant endophytic fungus *Rhinochadiella similis* [J]. *Molecules*,2019,24(7):1405.
- 94 Sharma V, et al. Valproic acid induces three novel cytotoxic secondary metabolites in *Diaporthe* sp. , an endophytic fungus from *Datura inoxia* Mill. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*,2018,28;2217-2221.
- 95 Xie J, et al. New and bioactive natural products from an endophyte of *Panax notoginseng*[J]. *RSC Adv*,2017,7;38100-38109.
- 96 da Silva IP, et al. Bioactive compounds of *Aspergillus terreus*—F7, an endophytic fungus from *Hyptis suaveolens* (L.) Poit[J]. *World J Microbiol Biotechnol*,2017,33(3):62.
- 97 Silva GH, et al. Lactone derivatives produced by a *Phaeoacremonium* sp. , an endophytic fungus from *Senna spectabilis* [J]. *J Nat Prod*,2017,80;1674-1678.
- 98 Ma C, et al. Isolation and identification of secondary metabolites of endophytic fungus *Cladosporium* sp. and study of antimicrobial activity[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发),2019,31(1):69-74.
- 99 Lu MM, et al. Secondary metabolites of endophytic *Daldinia eschscholtzii* A630 from *Pogostemon cablin* and their cytotoxic activities[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发),2018,30;1176-1180.
- 100 Uzma F, et al. Endophytic fungi—alternative sources of cytotoxic compounds; a review[J]. *Front Pharmacol*,2018,9:309.
- 101 Macías-Rubalcava ML, et al. Secondary metabolites of endophytic *Xylaria* species with potential applications in medicine and agriculture [J]. *World J Microbiol Biotechnol*,2017,33(1):15.
- 102 Bills GF, et al. Biologically active secondary metabolites from the fungi[J]. *Microbiol Spectrum*,2016,4(6):UNSP FUNK-0009-2016.