

植物内生真菌二萜活性成分的研究进展

权晨曦, 丁建海*

宁夏师范学院化学化工学院, 固原 756000

摘要:植物内生真菌中的二萜类成分结构新颖, 生物活性显著。其中紫杉烷型、半日花烷型、harzianone 型、异海松烷型、guanacastane 型、壳梭孢菌素型、吲哚二萜型、银杏内酯型、phomactin 型、cyclopiane 型、norcyclostane 型、松香烷型等 12 种骨架类型化合物具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抑菌、杀虫等多种生物活性。通过整理、分析相关文献, 全面综述了从植物内生真菌中所产生的 137 个二萜类成分及其生物活性, 并对部分生物活性作用机制及构效关系加以介绍, 以期为更好地开发利用植物内生真菌二萜类化合物提供参考。

关键词:内生真菌; 二萜; 次生代谢产物; 生物活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2021)5-0878-14

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.5.020

Research progress on diterpenes from endophytic fungi

QUAN Chen-xi, DING Jian-hai*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia Normal University, Guyuan 756000, China

Abstract: The diterpenes in plant endophytic fungi have novel structure and remarkable biological activity. Among them, 12 kinds of skeleton type compounds, such as taxane type, labdane type, harzianone type, isopimarane type, guanacastane type, fusopirin type, indole diterpene type, ginkgolide type, phomactin type, cyclopiane type, norcyclostane type, abietane type, have various biological activities such as anti-tumor, anti-virus, anti-inflammatory, antibacterial and insecticidal. Through sorting out and analyzing relevant literature, a comprehensive review of 137 diterpenoids and their biological activities produced from plant endophytic fungi, and an introduction to some of the biological activity mechanisms and structure-activity relationships, in order to provide a reference for the better development and utilization of plant endophytic fungi diterpenoids.

Key words: endophytic fungi; diterpenes; secondary metabolites; biological activity

植物内生真菌是指在整个或部分生命周期中, 在宿主植物健康组织内进行细胞间或细胞内定殖的真菌, 通常不会引起宿主明显的感染症状^[1]。它们是植物微生态系统的重要组成部分^[2,3]。在长期的共同进化过程中, 各类内生真菌与宿主植物之间逐渐建立起良好的共生关系, 特别是内生真菌会产生许多活性代谢产物, 增强了宿主植物的生长和竞争能力^[4]。正因如此, 许多科学家对植物内生真菌作为新型生物活性化合物的潜在生产者的研究越来越感兴趣。目前, 已经从植物内生真菌培养物中分离

出萜类、甾体、生物碱、黄酮、酚类等多种结构类型化合物, 这些化合物不仅是抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗病毒、抑菌的化学储备库, 还在解决农业、环境和医药领域当前和未来的挑战方面将会有巨大的贡献^[5,6]。

目前, 植物内生真菌次生代谢产物报道较多, 着重于生物碱、萜类、聚酮类等化合物, 而详细综述二萜类化合物结构及生物活性较少。因此, 本文仅对 1993 年以来植物内生真菌所产生的 137 个二萜类化合物及其生物活性进行综述, 以期为更好地开发利用植物内生真菌二萜类化合物提供参考。

1 二萜

1.1 紫杉烷型

紫杉醇(1) 结构见图 1, 别名紫素或特素(taxol), 是一种从红豆杉(*Taxus* spp.) 树皮中提取的具有细胞毒性的 6/8/6/4 型四环二萜类生物碱^[7]。1979 年, Horwitz 等^[8,9]发现, 紫杉醇不仅抗肿瘤活

收稿日期: 2020-05-28 接受日期: 2020-12-30

基金项目: 宁夏重点研发计划(2019BDE03009); 宁夏师范学院 2020 年一流本科课程建设培育项目(分析化学)(NXYLKC202010); 固原市人才项目(2019GYSZZ B1202); 2020 年大学生创新创业训练计划(16-2355)

* 通信作者 E-mail: dingjh_nx@126.com

性较强,其作用机制也比较独特,它是第一个被发现通过促进 α -和 β -微管蛋白(α -tubulin 和 β -tubulin)聚合成微管,使得微管蛋白和微管之间平衡失调,干扰有丝分裂,从而抑制肿瘤细胞生长的化合物。紫杉醇也以此备受世界的青睐,但因红豆杉属植物生长缓慢,而植物中蕴含的紫杉醇极少,使得传统获取紫杉醇的方法会严重破坏红豆杉生长。为了寻找产生紫杉醇的新途径,科学家们将目光投向微生物发酵。1993年,Stierle等^[10]从短叶红豆杉树皮部分分离得到的一株安德紫杉菌 *Taxomyces andreanae* 中发现紫杉醇,这项研究开辟了利用微生物生产紫杉醇的新方法。随后,Strobel等^[11]研究的从喜马拉雅红豆杉(*Taxus wallachiana*)小枝内树皮中分离出的小孢拟盘多毛孢 *Pestalotiopsis micropora* 中也鉴定到紫杉醇的存在。据统计,截止到2011年,国内外已经报道了20多个属的32种内生真菌可以产生紫杉醇。其宿主也不仅仅限于红豆杉属植物,从一些银杏科、芸香科、柏科、锦葵科等植物中也分离到了可以产生紫杉醇的内生菌^[12],由此说明通过植物内生真菌生产紫杉醇的研究可以更加细致深入。

此外,紫杉醇在诱导多种癌细胞凋亡的过程中,Raf-1/Bcl-2两种蛋白质磷酸化,因此产生优异效果。另有文献表明其也可通过激活核转录因子 κ B 而诱导细胞凋亡^[13]。在构效关系中,紫杉醇结构上有一些重要的抗癌活性基团 C-13 侧链、C-2' 羟基、C-3' 位上的苯基和酰氨基。有研究发现,增大 C-13 侧链上 C-2' 所连基团、C-2' 所在碳原子及 C-3' 所连第一个原子的负电荷密度都可以提高抗癌活性。但是当 C-13 侧链取代基构型变为 β 型或去掉时,紫杉醇的生物活性降低,甚至失去活性^[14,15]。目前在紫杉醇的研究中,还存在其水溶性差、骨髓毒性、致敏性和药物抗性等缺点,因此改善这些问题将成为今后的主要研究方向。

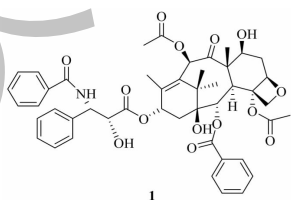


图1 紫杉醇的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of taxol

1.2 半日花烷型

半日花烷型为二环二萜,以十氢萘为母核,包括

其去甲、次裂和重排化合物,是结构类型较丰富的一类^[16]。从植物内生真菌中分离的半日花烷型二萜结构见图2,此类化合物结构变化丰富,易形成内酯、环氧、螺环、呋喃环等。特别是环氧结构在半日花烷二萜中比较常见,包括六元环氧(8 \rightarrow 13)、五元环氧(9 \rightarrow 13 和 8 \rightarrow 12)和三元环氧(8 \rightarrow 17 和 14 \rightarrow 15)^[16]。如卫矛科雷公藤属雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook. f.)中分离出内生真菌 *Fusarium subglutinans* 乙酸乙酯提取物 subglutinol A(**2**)和 B(**3**),具有免疫抑制且非细胞毒性,并在混合淋巴细胞反应 (MLR) 和胸腺细胞增殖 (TP) 试验中 IC_{50} 值为 0.1 μ M^[17]。这种等效性表明 C-12 处的残基不与生物靶标相互作用。

除了上述结构类型外,半日花烷型二萜中还存在发生裂环、降解或卤代等结构变化,尤其是四降半日花烷型二萜报道较少,目前在植物内生真菌中只发现26个。Lin等^[18]从卫矛科美登木属美登木(*Maytenus hookeri*)叶片组织内生真菌 *Botryosphaeria* sp. 固体培养物中分离得到5个新的二萜化合物,分别命名为 botryosphaerins A-E(**4**~**8**),和7个已知的二萜类化合物,即 13, 14, 15, 16-tetranorlabd-7-ene-19,6 β , 12, 17-diolide (**9**)、acrostalidic acid (**10**)、acrostalic acid (**11**)、agathic acid (**12**)、isocupressic acid(**13**)、LL-Z1271 β (**14**)和 CJ-14445(**15**),其中包括9个四降半日花烷型二萜。当浓度为 50 μ g/disk 时,化合物 **15** 对白色念珠菌(*Canidia albicans*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)和 *Penicillium avel-laneum* UC-4376 存在抗真菌活性,抑菌圈分别为 2.3、2.5、1.0 cm。

另有研究表明,四降半日花烷型二萜也具有丰富的抗肿瘤、抑菌、杀线虫活性。Sun等^[19]从马尾藻属(*Sargassum*)不明海洋褐藻文氏曲霉 *Aspergillus wentii* EN-48 菌丝体与培养液的丙酮、乙酸乙酯提取物中得到3个新的四降半日花烷型二萜类化合物 asperolides A-C(**16**~**18**)和5个相关衍生物(**19**~**23**)。活性测试显示化合物 **16**、**17**、**19**~**21** 对 HeLa、HepG2、MCF-7、MDA-MB-231、NCI-H460、SMMC-7721 和 SW1990 肿瘤细胞系均显示弱的抑制作用,其中化合物 **21** 对 SMMC-7721 的活性为 (IC_{50} = 17 μ M)。另化合物 **16**、**19**~**21** 和 **23** 分别对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus*

subtilis) 也存在较弱的抑菌活性, 化合物 **19** 对于白色念珠菌具有较强的抗真菌活性, 其 MIC 值为 16 $\mu\text{g/mL}$ 。Yan 等^[20] 从石杉科 (*Huperziaceae*) 中草药蛇足石杉 (*Huperzia serrata*) 分离得到葡萄孢霉 *Botryosphaeria* sp. P483 发酵物中得到两个新的四降半日花烷型化合物 botryosphaerins G (**24**) 和 H (**25**) 以及 7 个已知的化合物 (**26** ~ **32**)。化合物 **24** ~ **32** 对禾谷镰刀菌 (*Gaeumannomyces graminis*)、串珠镰刀菌 (*Fusarium moniliforme*)、茄病镰刀菌 (*Fusarium solani*)、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*) 和稻瘟病菌 (*Pyricularia oryzae*) 等 5 种真菌有较强的抑菌活性。另外仅 botryosphaerins H (**25**) 对全齿复活线虫

(*Panagrellus redivivus*) 和秀丽隐杆线虫 (*Canowhabditis elegans*) 有一定的杀线虫活性。其在 400 mg/L 作用 24 h 下对 *P. redivivus* 和 *C. elegans* 的杀灭率分别为 30% 和 28%, 而对照组 (5% 丙酮) 24 h 的杀灭率仅为 1.5%, 以阿维菌素作为阳性对照, 在 400 mg/L 作用 24 h 对上述两种虫杀灭率分别为 35% 和 92%。

由此可见四降半日花烷型二萜不仅对 7 种肿瘤细胞有细胞毒活性, 还对 9 种细菌及 3 种真菌具有程度不等的抑制作用, 同时对全齿复活线虫和秀丽隐杆线虫存在一定的杀线虫活性, 这些丰富的活性将在新型抗肿瘤、抑菌药物及杀虫剂的研发上有着新的启示。

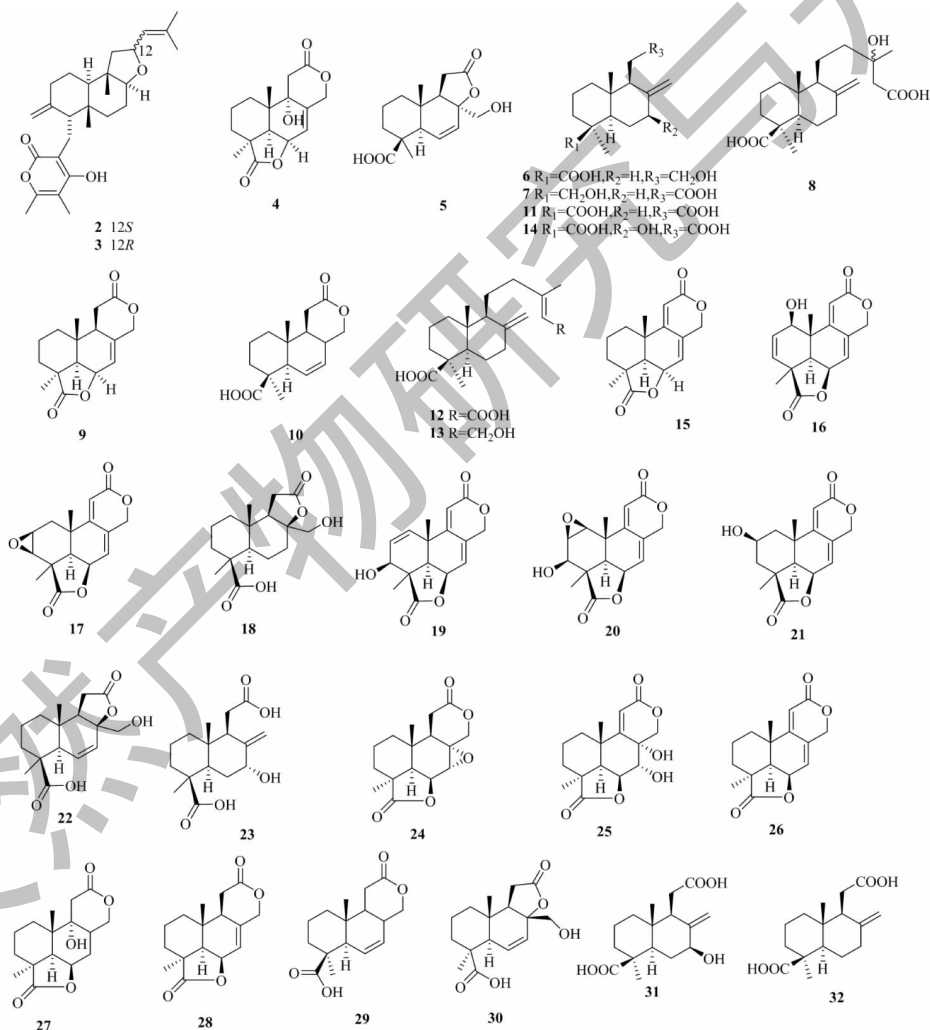


图 2 半日花烷型化合物的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of labdane type compounds

1.3 Harzianone 型

Harzianone 型二萜拥有独特的四环骨架, 融合了四、五、六和七元碳环结构^[21]。据我们所知, 目前

报道的 harzianone 四环二萜家族只有 7 个成员, 包括 harzianone、harzandione、4 个 harziane-related diterpen 相关的二萜和 1 个 diterpenoid lactone, 即从

植物内生真菌中分离的 harzianone 型二萜化合物结构见图 3, 拥有较强的抑菌及细胞毒活性。Zhang 等^[21]从红树林(mangrove)植物石榴木(*Xylocarpus granatum*)内生真菌木霉 *Trichoderma* sp. Xy24 菌丝体和滤液的乙酸乙酯提取物中分离得到两个新的 harzianone 型二萜化合物, 命名为 (9*R*, 10*R*)-dihydro-harzianone (**33**) 和 harzianelactone (**34**)。其中, **33** 为 harzianone (**35**) 的还原产物, **34** 为 Baeyer-Villiger 单加氧酶催化 harzianone **35** 的氧化产物。特别是化合物 **33** 对 Hela 和 MCF-7 细胞具有细胞毒活性, IC₅₀

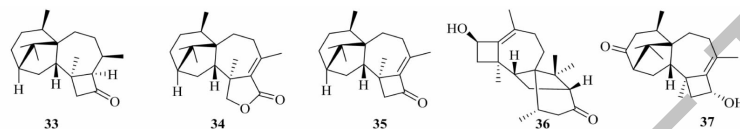


图 3 Harzianone 型化合物的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of harzianone type compounds

1.4 异海松烷型

异海松烷型二萜也是普遍存在的植物内生真菌代谢产物之一, 是海松烷二萜中最多的一类^[24], 2004 至 2020 年间从植物内生真菌中发现该类化合物结构见图 4 共 25 个。分别为 John 等^[25]从松科冷杉属香脂冷杉(*Abies balsamea*)的针叶不明内生真菌中分离出两种新的昆虫毒素, 为 9 α -hydroxy-1, 8 (14), 15-isopimaratrien-3, 7, 11-trione (**38**) 和 9 α -hydroxy-1, 8 (14), 15-isopimaratrien-3, 11-dione (**39**)。这两种化合物对云杉芽孢子虫(*Choristoneura fumiferana*)细胞和幼虫都有毒性。

然而具有 α -D-氨基葡萄糖单元的异海松烷在自然界中尤其罕见。如 Shiono 等^[26]从壳斗科山毛榉属欧洲山毛榉(*Sylvatica linnaeus*)树干内生真菌 *Paraconiothyrium* sp. MY-42 糙米培养物中分离得到 6 个异海松烷二萜化合物 **40** ~ **45**, 均含有 19-吡喃葡萄糖基, 这些化合物对艾氏癌细胞和海胆发育也有细胞毒作用分别为 (IC₅₀ = 10 ~ 100 μ M)、(IC₅₀ = 2.7 ~ 150 μ M)。另外 **41** 和 **42** 化合物对 HL-60 表现出中等的细胞毒性, IC₅₀ 值分别为 6.7、9.8 μ M。其作用机制可以抑制 TNF- α (肿瘤坏死因子- α)、IL-8 (白细胞介素-8)、环氧合酶的分泌。值得注意的是 **40**、**41** 和 **42** 在诱导的 HL-60 细胞凋亡时, 其以浓度依赖的方式引起基因组 DNA 的梯形消化, 以此对 HL-60 存在细胞毒活性。相比之下, C-7、C-8 位含双键的异海松烷对 HL-60 细胞的生长有抑制作用, 而

值分别达到 30.1 和 30.7 μ mol/L。随后, koniginol C (**36**) 从茜草科巴戟天属巴戟天(*Morinda officinalis* How.)^[22]内生菌康宁木霉 *Trichoderma koningiopsis* A729 中被分离出来, 不过此类化合物的活性特点还有待于深入探讨。海洋褐藻(*Sargassum* sp.)^[23]表面酯化的新鲜组织中的内生真菌 *Trichoderma asperellum* cf44-2 中分离得到 11-hydroxy-9-harzien-3-one (**37**), 在浓度为 20 μ g/dish 时, 对海洋病原细菌 *Vibrio parahaemolyticus* 表现出抑制作用, 相对于氯霉素效果较优。

C-7 位含酮羰基的异海松烷则对其抑制作用较差。从楝科印楝属(*Azadirachta indica*)印楝内生真菌 *Xylaria* sp. YM 311647 培养液中分离得到 3 个异海松烷二萜 **46** ~ **48**, 测定了化合物 **46** ~ **48** 对 5 种病原真菌的抑菌活性^[27]。结果表明, **46** 对于稻瘟病菌(*Magnaporthe grisea*) MIC 值为 32 μ g/mL, 而 **48** 对白色念珠菌和稻瘟病菌的抑制活性最强, MIC 值为 16 μ g/mL, 通过观察可知, 化合物 **48** 可能因存在一个内酯部分和硫酸基而使其具有较强的抗真菌活性。

近年来, 对金黄色葡萄球菌存在明显的抑菌活性(MIC = 8 μ g/mL)的 2 个新的异海松烷二萜类化合物 xylabisboein A (**49**) 和 B (**50**) 从壳藻(*Bisboecklera microcephala*)叶片内生真菌 *Xylaria* sp. SNB-GTC2501 中分离得到^[28]。从野牡丹(*Viguiera arenaria*)中分离得到的 ent-pimara-8 (14)-15-dien-19-oic acid (**51**) 和墨西哥柏木(*Cupressus lusitanica*)中分离得到的 isopimara-8 (14)-15-dien-18-oic acids (**52**) 均能明显地被灭菌的墨西哥柏木表面的微小普鲁士菌 *Preussia minima* 全细胞培养物中产生的酶所功能化, 对其生物转化率进行了初步研究, 结果表明, 该菌对化合物 **51** 和 **52** 有较强的生物转化能力^[29]。

随后 Wipapan 等^[30]发现异海松烷型二萜化合物 scopararanes A (**53**) 和 B (**54**), 对金黄色葡萄球菌 ATCC25923 和石膏小孢子菌(*Microsporum gypseum*)

SH-MU-4 有抑菌活性。Masahiko 等^[31]研究的化合物 eutypellones A(**55**)和 B(**56**),对于肿瘤细胞系只显示非常弱的活性。接着 Yan 等^[32]从银杏叶内生真菌曲霉 *Aspergillus* sp. YXf3 菌株固体发酵中分离得到化合物(**57**)。通过抗植物毒素及抗真菌活性筛选,对化合物的构效关系进行了探讨,发现 C-8 和 C-14 位双键, C-9 位季碳羟基, C-13 位乙烯基, C-10 位羧基以及未被取代的 A 环的存在,才使这些化合物具有非选择性的抗植物毒素和抗真菌活性。

另外,此类少见的 6/6/6/5 环系化合物的抗炎活同样显著。如 Xu 等^[33]从拟南芥 *Phomopsis* sp. S12 中分离得到 3 个新的异海松烷型二萜类化合物 pedinophyllol K(**58**)、pedinophyllol L(**59**)和 libertellenone T(**60**)及 2 个已知化合物 libertellenone J(**61**)

和 libertellenone C(**62**)。化合物 **60** 在 mRNA 水平下呈剂量依赖性抑制炎症因子(IL-1 β 、IL-6)的产生,并在 0.1 μ M 时,活性最强。最近 Fan 等^[34]也从莲叶桐科青藤属锈毛青藤(*Illigera rhodantha*)种子内生真菌拟南芥 *Phomopsis* sp. S12 中发现具有抗炎作用的异海松烷型化合物 Libertellenone M(Lib M)(**63**)。作用机制表明 Lib M 对活化的巨噬细胞有很强的抑制活性,尤其是抑制 IL-1 β 和 IL-18 的产生。化合物 Lib M 以浓度依赖方式抑制 NF- κ B 亚单位 p65 从胞浆向细胞核的转移,通过抑制活化巨噬细胞 NF- κ B 的核转位和 NLRP3 炎性小体的组装而具有强大的抗炎活性。这些结果表明,植物内生真菌的次生代谢产物 Lib M 可能是治疗结肠炎样炎症性疾病的有效先导化合物。

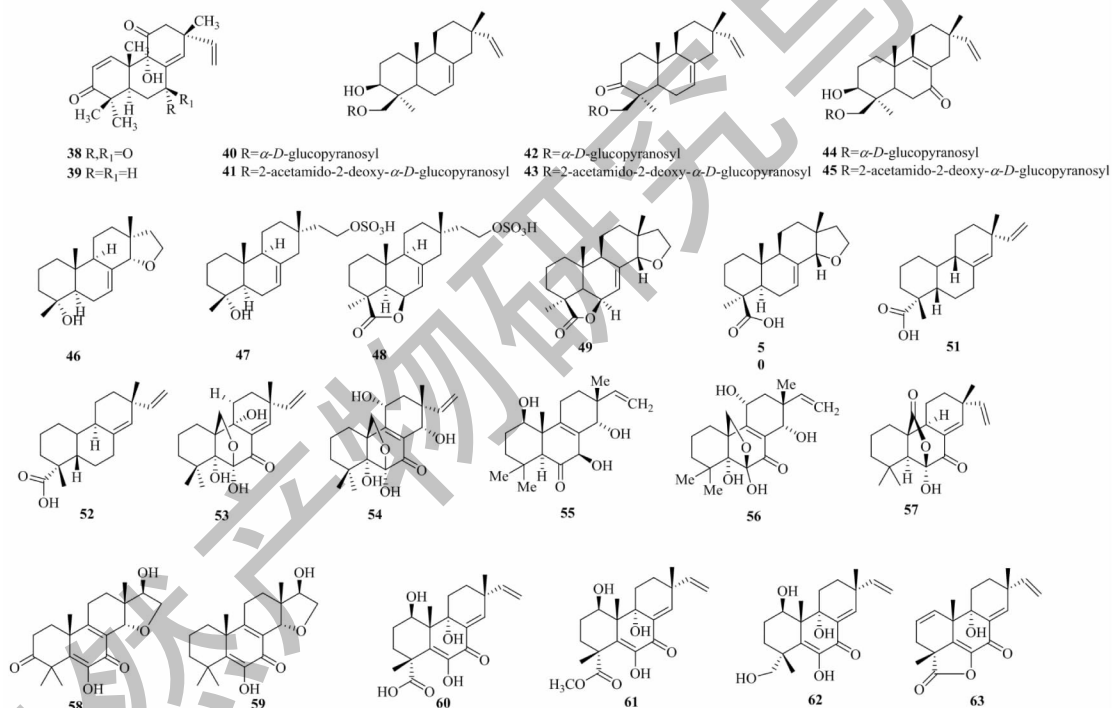


图4 异海松烷型的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of isopimarane type

1.5 Guanacastane 型

在三环二萜中,植物内生真菌所产生的 guanacastane 型骨架类型化合物结构见图 5,因 5/7/6 特有环系而产生一些独特的生物活性。像 Yu 等^[35]从药用植物蓼科何首乌属何首乌(*Fallopia japonica*)叶片内生真菌 *Cercospora* sp. 的提取液中分离得到 1 个 cercosporene F(**64**)具有杂二聚体结构。此化合物除了能诱导 HCT116 细胞的自噬,还对 5 种人肿瘤

细胞系 Hela、A-549、MCF-7、HCT116 和 T24 具有明显的细胞毒作用,IC₅₀ 值分别为 19.3、29.7、46.1、21.3 和 8.16 μ M。此外,Chen 等^[22]从茜草科巴戟天属巴戟天(*Morinda officinalis*)内生菌康宁木霉 *Trichoderma koningiopsis* A729 中分离得到 2 个新的具有胍烷骨架的二萜生物碱 koninginol A 和 B(**65**、**66**)。**66** 对 A-549 表现出中等抑制活性,其 IC₅₀ 值为 46.6 μ M,另外 **65**、**66** 对枯草芽孢杆菌抑制作用

较强, MIC 值分别为 10 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。由此发现 5/7/6 型结构具有显著的抑菌活性及抗肿瘤作用, 相信未来将会有更多此类二萜化合物被发现, 不过该类

化合物在这两方面的作用机制需要进一步探明, 为其在抗肿瘤及抑菌应用上提供依据。

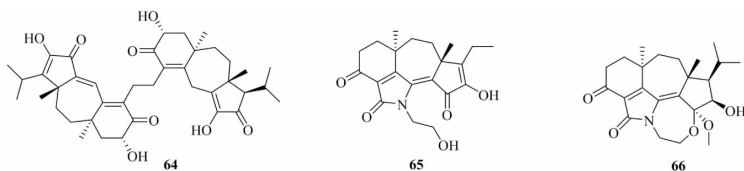


图5 Guanacastane 型化合物的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds guanacastane type compounds

1.6 壳梭孢菌素型

壳梭孢菌素型 (fusiccoccin) 化合物是具有 5/8/5 环系的三环二萜。结构见图 6, 此类化合物具有明显的抑菌活性。比如 Kim 等^[36]从红豆杉科东北红豆杉 (*Taxus cuspidata*) 的小枝条内生真菌 *Periconia* sp. 中分离得到两个新的二萜化合物 periconicins A (**67**) 和 B (**68**)。periconicins A (**67**) 对包括枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯氏菌和鼠伤寒沙门氏菌在内的革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌表现出显著的抑菌活性, 最小抑菌浓度 MIC 为 3.12 ~ 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, periconicins B (**68**) 对同一菌株也有一定的抑菌活性, MIC 在 25 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内。另

外从唇型科植物丹参地上部分获得的内生真菌 *Talaromyces pinophilus* 中也分离得到一个新的壳梭孢菌素型化合物 pinophycin A (**69**)^[37]。

接着, Xiao 等^[38]从网地藻科育枝网翼藻 (*Dicthyopteris prolifera*) 内生桔绿色木霉 *Trichoderma citrinoviride* cf-27 培养物中分离得到一个新的含呋喃的壳梭孢菌素型二萜化合物 trichocitrin (**70**), 并提出一条合理的生物合成途径, 化合物 **70** 对大肠杆菌和东海原甲藻的抑制率分别为 8.0 mm (20 $\mu\text{g}/\text{disc}$)、54.1% (80 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。由此说明抑菌效果较好此类化合物, 为开发多种细菌抗菌剂提供科学依据。

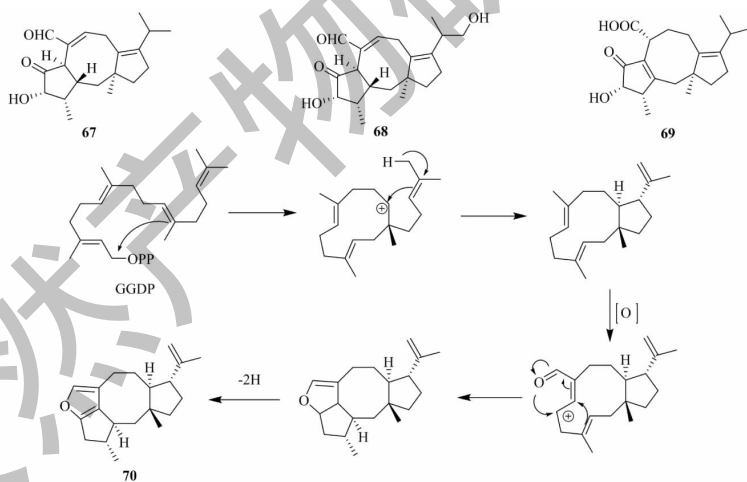


图6 壳梭孢菌素型二萜的化学结构及 70 的生源合成途径

Fig. 6 The chemical structures of fusiccoccin type and biosynthetic pathway of compound 70

1.7 吲哚二萜型

吲哚二萜型化合物结构见图 7, 是从植物内生真菌中分离出具有环状二萜骨架和吲哚的次生代谢产物。由香叶基香叶二磷酸 (GGPP) 和吲哚-3-甘油磷酸酯转化而成^[39,40]。其可分为两个亚类, 包括 (paxilline-type) 帕西林型吲哚二萜和 (non-paxilline-

type) 非帕西林型吲哚二萜^[41,42,45]。根据数据, 目前已从真菌中分离到 100 多个吲哚二萜类化合物, 如 paxilline、aflatrem、emindole DB、nodulisporic acid A、3-deoxo-4b-deoxypaxilline, 其中从植物内生真菌中发现的吲哚二萜类化合物共 45 个。Gatenby 等^[43]从内生真菌 *Neotyphodium lolii* 侵染的多年生黑麦草

(*Lolium Perenne*) 中分离得到一个新的吲哚二萜类化合物 14 α -hydroxyterpendole C (**71**) 和已知的吲哚二萜类化合物 paspaline (**72**)、13-desoxypaxilline (**73**)。接着 Qiao 等^[44]从海洋异虹吸藻内生真菌米曲霉 *Aspergillus oryzae* 中也分离得到两个新的吲哚二萜类衍生物 asporyzin A (**74**)、asporyzin B (**75**) 和

一个新的吲哚二萜 asporyzin C (**76**)，以及 3 个已知的化合物 JBIR-03 (**77**)、emindole SB (**78**)、emeniveol (**79**)。此外，通过探讨它们的化学防御功能，发现化合物 **76** 对大肠杆菌有较强的抑制活性，化合物 **77** 对卤虫有较强的抑制活性。

随后，从红树林植物海鞘根 (*Rhizophora stylosa*)

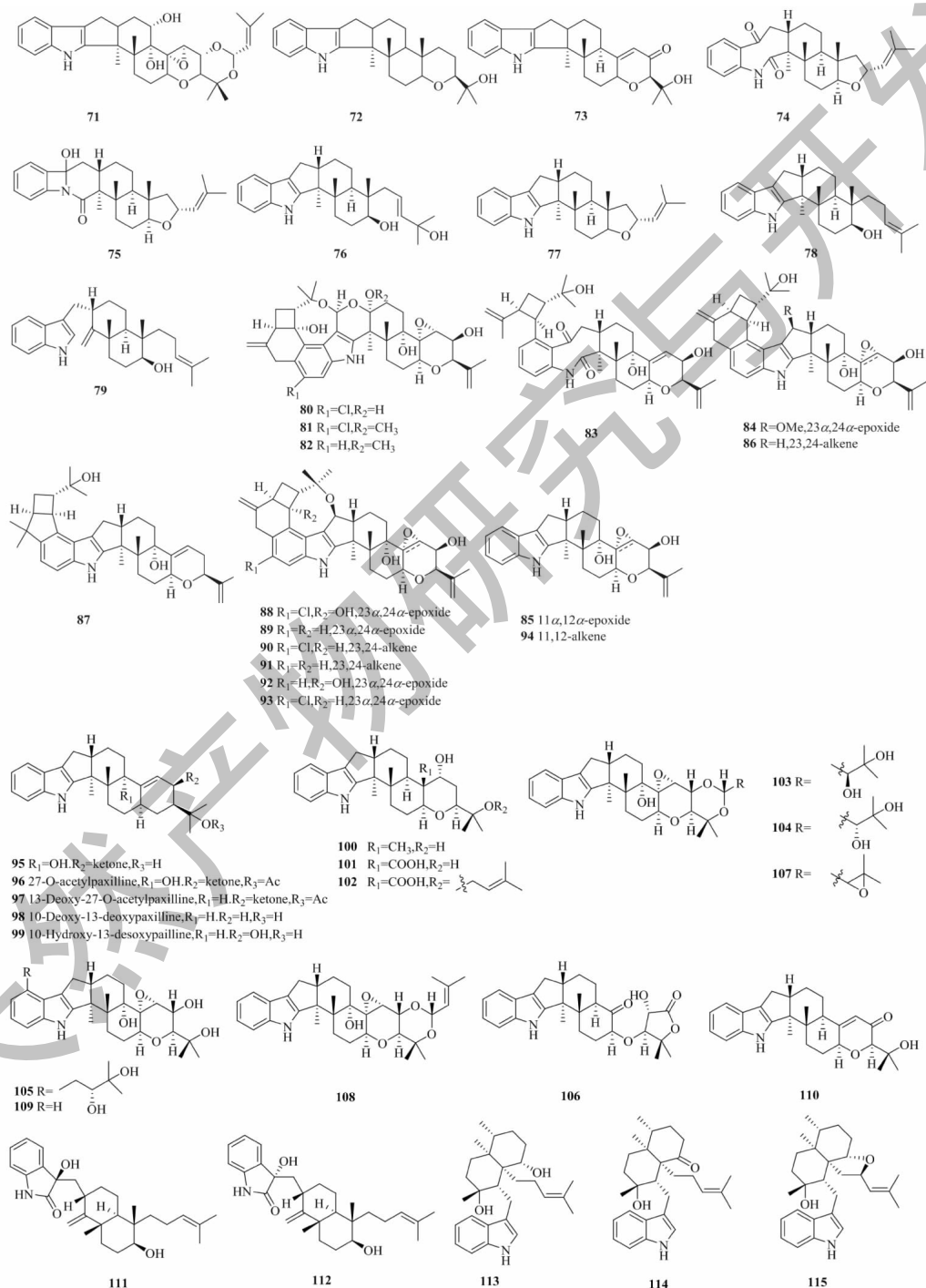


图 7 吲哚二萜型化合物的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of indole diterpene type compounds

新鲜内生组织分离出的内生真菌 *M. irregularis* QEN-189 中发现了 20 个结构多样的吲哚二萜类化合物,其中包括 6 个新化合物,即 rhizovarins A-F (**80**~**85**) 以及已知化合物 **86**~**99**^[45]。化合物 **80**~**82** 是化学上是独一无二的 4,6,6,8,5,6,6,6,6-稠合吲哚-二萜环系统,是已报道的吲哚二萜中最复杂的成员。化合物 **80**、**81**、**88**、**90**、**93** 和 **99** 对人类 A-549 和 HL-60 癌细胞显示出较强的活性,而化合物 **84** 只对 A-549 显示出活性。通过对比发现氯代化合物 **80**、**81**、**88**、**90**、**93** 活性更强,这些结果表明,氯取代可能是针对这些细胞靶标的活性所必需的。值得注意的是,**99** 是唯一一种对这两种细胞显示活性的帕西林型吲哚二萜化合物,与 paxilline (**95**) 相比,缺失了 13-OH,而且 **95** 中的 10-酮被 10 β -OH 取代,因此这两个因素都可能有助于 **99** 的生物活性。

此外,Zhao 等^[46]研究的五加科人参属三七根内生真菌 *Drechmeria* sp. 发酵液中分离得到 7 个新的吲哚二萜类化合物 drechmerins A-G (**100**~**106**) 与 4 个已知的类似物 (**107**~**110**),对上述化合物进行白色念珠菌、金黄色葡萄球菌、蜡样芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌生物活性评价,其中 drechmerin B (**101**) 对白色念珠菌的抗菌活性较强, MIC 值为 12.5 $\mu\text{g/mL}$,文献表明其可以与肽脱乙酰化酶 PDF 相互作用,而被证明具有抑菌作用。另一红树林植物白骨壤 (*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吲哚二萜 anthcolorin G (**111**)、anthcolorin H (**112**) 对人恶性上皮细胞 Hela 表现出微弱的细胞毒活性^[47]。同样地,红树林植物楝科木果楝 (*Xylocarpus granatum* Koenig) 内生真菌 *Eupenicillium* sp. HJ002 的发酵液中存在吲哚二萜类化合物 penicilindoles A~C (**113**~**115**),在细胞毒活性测试中均对 A-549、Hela 和 HepG2 表现出不同程度的细胞毒性,与阳性对照 5-氟烷 (IC_{50} = 36.8、6.9 μM) 相比,其中 **113** 对 A-549 和 HepG2 的抑制效果最好,其 IC_{50} 值分别为 5.5 和 1.5 μM ^[48]。不难看出,红树林植物内生真菌所产生的次生代谢产物将前景广泛,是抗肿瘤代谢成分中不可或缺的一员。

吲哚二萜类化合物不仅具有显著的抑菌、抗肿瘤活性,另有文献表明,Fan 等^[49]发现的吲哚二萜类化合物对甲型 H1N1 病毒也存在抑制作用。构效关系显示,吲哚二萜化合物中 C-3 位氧代、C-4b 羟

基和 C-9 异戊烯基取代可以增强六环吲哚二萜类化合物的抗 H1N1 活性,并对 H1N1 病毒诱导的细胞病变有明显的保护作用。如果 C-2' 进一步羟基化和苯基上的异戊二烯基化,那么将会倾向于降低活性。通过对比发现开链吲哚二萜和五元环吲哚二萜也表现出明显的活性,由此表明环状二萜部分不是吲哚二萜抗 H1N1 活性的必要核心。鉴于其拥有抗病毒作用,吲哚二萜类化合物有可能作为新的天然抗 H1N1 病毒候选化合物用于筛选。

由于该类化合物结构复杂,研究还发现了这些化合物对昆虫具有毒性,其吲哚二萜结节孢酸 A 的杀虫活性主要归因于它对昆虫体内谷氨酸类氯离子通道的调节。同时还可通过调节各种离子通道对哺乳动物具有促透过性^[50]。因此该类化合物在未来将会有更多开发价值。

1.8 银杏内酯型

从植物内生真菌中分离的银杏内酯型化合物在预防神经性疾病中也发挥着重要的保护作用,银杏内酯作为银杏提取物中独有的成分,包括银杏内酯 A、B、C、J、M、K 和 L (或称为一类具有特殊 C_{20} 结构的二萜化合物),分子中嵌有一个叔丁基和六个五元环,包括一个螺壬烷、一个四氢呋喃环和三个内酯环。

银杏内酯 B (**116**) 结构见图 8,当其 C-3 位上为顺式羟基时,是自然界最强的 PAF (platelet activating factor) 受体拮抗剂。近年来,银杏内酯 B 也是有效的、选择性的甘氨酸受体 (GRs) 拮抗剂,在大脑的新皮层和海马中能够拮抗甘氨酸受体^[51]。

Cui 等^[52]提供了一种利用真菌发酵生产银杏内酯 B 的新方法,从银杏根皮内生尖孢镰刀菌 *Fusarium oxysporum* 液体发酵所产生的次生代谢产物中获得银杏内酯 B。以此克服了从银杏叶和树皮中分离提取银杏内酯 B 的自然资源局限性,为银杏内酯 B 的应用提供了来源保证。此外,有研究表明银杏内酯 B 通过发挥抗炎作用可以减少多巴胺能神经元的丢失,起到神经保护作用,不过有一些具体机制目前还尚不明确。

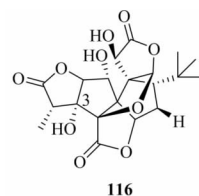


图 8 银杏内酯型化合物的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of ginkgolide type compound

1.9 其他类型

从植物内生真菌中发现的二萜类化合物结构多种多样,除了上述几种主要结构类型外,还包括一些

不常见的 phomactin 型、cyclopiane 型、norcyclostane 型、松香烷型二萜化合物,同样具有特殊生物活性,化合物来源及活性见表 1,化合物结构见图 9~11。

表 1 植物内生真菌中具有生物活性的其他类二萜化合物

Table 1 Other diterpenoids with biological activity in plant endophytic fungi

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物类型 The type of metabolite	代谢物名称 The name of metabolite	生物活性 Biological activity	参考文献 Ref.
Phomactin 型					
铁钉菜科铁钉菜 <i>Ishige okamurae</i>	不明真菌 MPUC 046		Phomactin H(117)		53
铁钉菜科铁钉菜 <i>Ishige okamurae</i>	不明真菌 MPUC 046		Phomactin I(118)	PAF 拮抗剂活性	54
			13-Ephomactin(119)	PAF 拮抗剂活性	
			Phomactin J(120)	PAF 拮抗剂活性	
Cyclopiane 型					
松节藻科凹顶藻属凹顶藻 <i>Laurencia</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> QEN-24S		Conidiogenone H(121)		55
			Conidiogenone I(122)		
			Conidiogenone B(123)	抑菌活性	
			Conidiogenone C(124)		
			Conidiogenone D(125)		
			Conidiogenone F(126)		
			Conidiogenol(127)	抑菌活性	
			Conidiogenone(128)		
五加科人参属三七 <i>Panax notoginseng</i>	<i>Leptosphaeria</i> sp. X1026		Leptosphin C(129)		56
			Conidiogenone F(130)		
			Conidiogenone C(131)	抑菌活性	
			Conidiogenone D(132)	抑菌活性	
			Conidiogenone G(133)	抑菌活性	
Norcyclostane 型					
银杏科银杏属银杏 <i>Ginkgo biloba</i> L.	<i>Aspergillus</i> sp. No. YX13		Aspergiloid F(134)		57
			Aspergiloid G(135)		
			Aspergiloid H(136)		
松香烷型					
楝科香椿属香椿 <i>Toona sinensis</i> A. Juss. Roem.	<i>Xylaria</i> sp. XC-16		Hydroxyldecandrin(137)	抑制小麦芽伸长	58

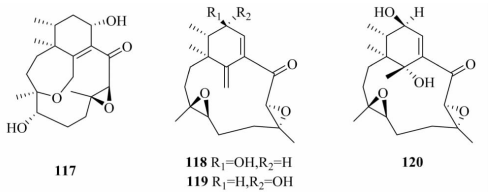


图 9 Phomactin 型化合物的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of phomactin type compounds

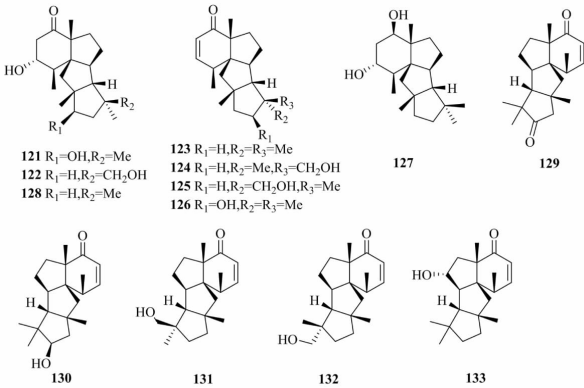


图 10 Cyclopiane 型化合物的化学结构

Fig. 10 The chemical structures of cyclopiane type compounds

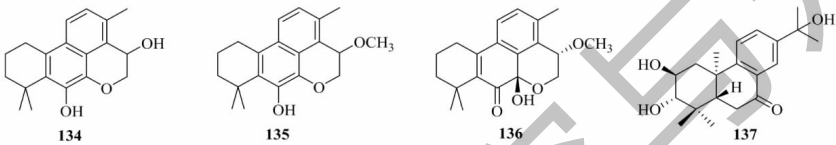


图 11 Norcyclostane 型与松香烷型化合物的化学结构

Fig. 11 The chemical structures of norcyclostane type and abietane type compounds

表 2 植物内生真菌二萜类抗肿瘤化学物质汇总表

Table 2 Summary of diterpenoid anti-tumor chemical substances of plant endophytic fungi

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物类型 The type of metabolite	代谢物名称 The name of metabolite	作用的 肿瘤细胞 Sensitive cell line	IC ₅₀ (μmol/L)	参考文献 Reference
马尾藻属不明海 洋褐藻 <i>Sargassum</i>	<i>Aspergillus wentii</i> EN-48	半日花烷型	Wentilactone B (21)	Hela、HepG2、 MCF-7、NCI- H460、SMMC- 7721、SW1990	42、38、56、 24、17、24	19
红树林石榴木 <i>Xylocarpus granatum</i>	<i>Trichoderma</i> sp. Xy24	Harzianone 型	(9 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)-Dihydro-harzi- anone (33)	Hela、MCF-7	30.1、30.7	21
壳斗科山毛榉属 欧洲山毛榉 <i>Sylvatica linnaeus</i>	<i>Paraconiothyrium</i> sp. MY-42	异海松烷型	19-(2-Acetamido-2-deoxy- α - <i>D</i> -glucopyranosyl-oxy) isopimara-7, 15-dien-3 β -ol (41)、 19-(α - <i>D</i> -Glucopyranosyl- oxy) isopimara-7, 15-dien- 3-one (42)	HL-60	6.7 9.8	26
蓼科何首乌属何 首乌 <i>Fallopia japonica</i>	<i>Cercospora</i> sp.	Guanacastane 型	Cercosporene F (64)	Hela、A-549、MCF- 7、HCT116、T24	19.3、29.7、 46.1、21.3、 8.16、	35
茜草科巴戟天属 巴戟天 <i>Morinda officinalis</i>	<i>Trichoderma konin- giopsis</i> A729		Koninginol B (66)	A-549	46.6	22
楝科木果楝属木 果楝 <i>Xylocarpus granatum</i> Koenig	<i>Eupenicillium</i> sp. HJ002	吡啶二萜型	Penicilindole A (113)	HepG2、A-549	1.5、5.5	48

表 3 植物内生真菌二萜类抗菌化学物质汇总表

Table 3 Summary of diterpenoid anti-bacterial chemical substances of plant endophytic fungi

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物类型 The type of metabolite	代谢物名称 The name of metabolite	作用的细菌/真菌 Active bacteria/fungi	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献 Reference
半日花烷型						
马尾藻属不明海洋褐藻 <i>Sargassum</i>	<i>Aspergillus wentii</i> EN-48		Compound (19)	<i>Canidia albicans</i>	16	19
异海松烷型						
楝科印楝 <i>Azadirachta indica</i>	<i>Xylaria</i> sp. YM 311647		14 α , 16-Epoxy-18-norisopimar-7-en-4 α -ol (46)	<i>Magnaporthe grisea</i>	32	27
			9-Deoxy-hymatoxin A (48)	<i>Canidia albicans</i> 、 <i>Magnaporthe grisea</i>	16、16	
壳藻 <i>Bisboecklera microcephala</i>	<i>Xylaria</i> sp. SNB-GTC2501		Xylabisboein A (49)、 Xylabisboein B (50)	<i>Staphylococcus aureus</i>	8、8	28
Guanacastane 型						
茜草科巴戟天属巴戟天 <i>Morinda officinalis</i>	<i>Trichoderma koningiopsis</i> A729		Koninginol (65)、 Koninginol B (66)	<i>Bacillus subtilis</i>	10、2	22
壳梭孢菌素型						
红豆杉科东北红豆杉 <i>Taxus cupidata</i>	<i>Periconia</i> sp.		Periconicin A (67)	<i>Bacillus subtilis</i> 、 <i>Staphylococcus aureus</i> 、 <i>Klebsiella pneumonia</i> 、 <i>S. typhimurium</i>	3. 12 ~ 12. 5	36
			Periconicin B (68)	<i>Bacillus subtilis</i> 、 <i>Staphylococcus aureus</i> 、 <i>Klebsiella pneumonia</i> 、 <i>S. typhimurium</i>	25 ~ 50	
网地藻科育枝网翼藻 <i>Dictyopteris proliferata</i>	<i>Crithoderma citrinoviride</i> cf-27		Trichocitrin (70)	<i>Escherichia coli</i> 、 <i>Prorocentrum ehrenberg</i>	20、80	38
呋喃二萜型						
五加科人参属三七 <i>Panax notoginseng</i> .	<i>Drechmeria</i> sp.		Drechmerin (101)	<i>Canidia albicans</i>	12. 5	46
Cyclopiane 型						
松节藻科凹顶藻属凹顶藻 <i>Laurencia</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> QEN-24S		Conidiogenone (123)	<i>Staphylococcus aureus</i> 、 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 、 <i>P. fluorescens</i> 、 <i>S. epidermidis</i>	8	55
			Conidiogenol (127)	<i>P. fluorescens</i> 、 <i>S. epidermidis</i>	16	
五加科人参属三七 <i>Panax notoginseng</i>	<i>Leptosphaeria</i> sp. X1026		Conidiogenone (132)	<i>Verticillium dahliae</i> 、 <i>P. aeruginosa</i>	12. 5	56

续表 2(Continued Tab. 2)

宿主植物 Host plant	内生真菌 Endophytic fungi	代谢物类型 The type of metabolite	代谢物名称 The name of metabolite	作用的细菌/真菌 Active bacteria/fungi	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献 Reference
半日花烷型						
			Conidiogenone (131)	C <i>Bacillus cereus</i>	12.5 ~ 6.25	
			Conidiogenone (132)	D		
			Conidiogenone (133)	G		

2 讨论与展望

根据所查阅 1993 年以来的文献表明,研究报道了从植物中分离的 37 种内生真菌可以产生二萜类化合物,其中包括:紫杉烷型(1 个)、半日花烷型(31 个)、harzianone 型(5 个)、异海松烷型(26 个)、guanacastane 型(3 个)、壳梭孢菌素型(4 个)、吡啶二萜型(45 个)、银杏内酯型(1 个)、phomactin 型(4 个)、cyclopiane 型(13 个)、norcyclostane 型(3 个)、松香烷型(1 个)。这些化合物蕴含着抗肿瘤、抗病毒、抗炎、抑菌、杀线虫等不同活性,尤其是像半日花烷型等 6 类骨架化合物在抗肿瘤、抑菌方面效果显著,总结见表 2-3。因此对于植物内生真菌二萜类化合物的研究应着重关注这部分。另外由于气候条件、样本采集季节和地理位置等因素影响^[59],同种植物内生真菌所代谢的二萜类化合物存在差异,增加了其广泛性,由此这些化合物在医药、农业、环境等方面的应用前景可观。

不过对于植物内生真菌二萜化合物的研究目前仍存在一些问题,植物内生真菌的发现已有 100 多年,但活性化合物的研究起步较晚,尤其是内生真菌诱导活性物质形成和积累的研究,是近几十年才被关注的领域。因此在分离鉴定的同时应进一步研究植物内生真菌诱导二萜类化合物合成途径、生物活性作用机制及构效关系,并明确其作用部位,这将为二萜类化合物的广泛应用提供具体依据。另外,也需要更多的研究来优化内生真菌的生长条件,特别是真菌在没有明显衰减的情况下容易产生代谢物的条件。以此获得更多具有高药效的活性化合物并应用于新药物的开发与研究^[60]。综上,将优化内生菌生长条件与所分离的活性化合物机制、构效相结合对植物内生真菌二萜类活性成分的开发利用具有深远意义。

参考文献

- 1 Zhao J, et al. Plant-derived bioactive compounds produced by endophytic fungi [J]. Mini Rev Med Chem, 2011, 11: 159-168.
- 2 Tan RX, et al. Endophytes: a rich source of functional metabolites [J]. Nat Prod Rep, 2001, 18: 448-459.
- 3 Zhang HW, et al. Biology and chemistry of endophytes [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23: 753-771.
- 4 Rodriguez RJ, et al. Fungal endophytes: diversity and functional roles [J]. New Phytol, 2009, 182: 314-330.
- 5 Silvia F, et al. Bioactive secondary metabolites produced by microorganisms associated with plants [J]. Biologia, 2007, 62: 251-257.
- 6 Li JX, et al. Research progress of antibacterial active substances in plant endophytic fungi [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2008, 20: 731-740.
- 7 Yuan J, et al. Research on the antitumor effect of paclitaxel [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2014, 26(12): 108-109.
- 8 Zhang K, et al. Paclitaxel drug delivery system and its antitumor activity and clinical application [J]. Acta Biophys Sin (生物物理学报), 2012, 28(3): 33-44.
- 9 Schiff PB, et al. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells [J]. Proc Natl Acad Sci, 1980, 77: 1561-1565.
- 10 Stierle A, et al. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew [J]. Science, 1993, 260(5105): 214-216.
- 11 Strobel G, et al. Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana* [J]. Microbiology, 1996, 142: 435-440.
- 12 Sun HD, et al. Diterpene Chemistry (二萜化学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2011: 291-292.
- 13 Qiao ZH. Study on the antitumor mechanism and clinical application of paclitaxel [J]. Electron J Clin Med Lit (临床医

- 药文献杂志电子杂志), 2016, 3: 8085-8086.
- 14 Yuan J, et al. Research on the antitumor effect of paclitaxel [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2014, 26(12): 108-109.
- 15 Xu WC. Mechanism and mechanism of anticancer drug paclitaxel [J]. J Binzhou Med Univ (滨州医学院学报), 2017(4): 294-297.
- 16 Sun HD, et al. Diterpene Chemistry (二萜化学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2011: 18-24.
- 17 Lee JC, et al. Subglutinols A and B; immunosuppressive compounds from the endophytic fungus *Fusarium subglutinans* [J]. J Org Chem, 1995, 60: 7076-7077.
- 18 Lin Y, et al. Labdane and tetranorlabdane diterpenoids from *Botryosphaeria* sp. MHF, an endophytic fungus of *Maytenus hookeri* [J]. Helv Chim Acta, 2009, 92: 1118-1125.
- 19 Sun HF, et al. Asperolides A-C, tetranorlabdane diterpenoids from the marine alga-derived endophytic fungus *Aspergillus wentii* EN-48 [J]. J Nat Prod, 2012, 75: 148-152.
- 20 Yan MC, et al. Diterpenoids from the endophytic fungus *Botryosphaeria* sp. P483 of the chinese herbal medicine *Huperzia serrate* [J]. Molecules, 2015, 20: 16924-16932.
- 21 Zhang M, et al. Two new diterpenoids from the endophytic fungus *Trichoderma* sp. Xy24 isolated from mangrove plant *Xylocarpus granatum* [J]. Chin Chem Lett (中国化学快报), 2016, 27: 957-960.
- 22 Shan CC, et al. Three new diterpenes and two new sesquiterpenoids from the endophytic fungus *Trichoderma koningiopsis* A729 [J]. Bioorg Chem, 2019, 86: 368-374.
- 23 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.
- 24 Sun HD, et al. Diterpene Chemistry (二萜化学) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2011, 168-174.
- 25 John A, et al. Novel diterpenoid insect toxins from a conifer endophyte [J]. Am Chem Soc, 2004, 58: 197-200.
- 26 Shiono Y, et al. Isopimarane diterpene glycosides, isolated from endophytic fungus *Paraconiothyrium* sp. MY-42 [J]. Phytochemistry, 2011, 72: 1400-1405.
- 27 Shao HW, et al. Guaiane sesquiterpenes and isopimarane diterpenes from an endophytic fungus *Xylaria* sp [J]. Phytochemistry, 2014, 105: 197-204.
- 28 Sorres J, et al. Two new isopimarane diterpenoids from the endophytic fungus *Xylaria* sp. SNB-GTC2501 [J]. Chem Inf, 2015, 46: 4596-4598.
- 29 Zia UD, et al. Differential metabolism of diastereoisomeric diterpenes by *Preussia minima*, found as endophytic fungus in *Cupressus lusitanica* [J]. Bioorg Chem, 2018, 78: 436-443.
- 30 Pongcharoen W, et al. Pimarane diterpene and cytochalasin derivatives from the endophytic fungus *Eutypella scoparia* PSU-D44 [J]. Am Chem Soc, 2006, 69: 856-868.
- 31 Masahiko I, et al. Pimarane diterpenes from the endophytic fungus *Eutypella* sp. BCC 13199 [J]. Chem Pharm Bull, 2011, 59: 1157-1159.
- 32 Yan T, et al. New flavonol and diterpenoids from the endophytic fungus *Aspergillus* sp. YX13 [J]. Planta Med, 2013, 79: 348-352.
- 33 Kuang X, et al. Anti-inflammatory diterpenoids from an endophytic fungus *Phomopsis* sp. S12 [J]. Tetrahedron Lett, 2019, 60(38): 151045.
- 34 Minmin F, et al. Libertellenone M, a diterpene derived from an endophytic fungus *Phomopsis* sp. S12, protects against DSS-induced colitis via inhibiting both nuclear translocation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 80: 106-144.
- 35 Feng Y, et al. Guanacastane diterpenoids from the plant endophytic fungus *Cercospora* sp [J]. J Nat Prod, 2014, 77: 873-881.
- 36 Kim S, et al. Periconicins, two new fusicoccane diterpenes produced by an endophytic fungus *Periconia* sp. with antibacterial activity [J]. J Nat Prod, 2004, 67: 448-450.
- 37 Wen TZ, et al. A new fusicoccane diterpene and a new polyene from the plant endophytic fungus *Talaromyces pinophilus* and their antimicrobial activities [J]. Nat Prod Res, 2019, 1468-6419.
- 38 Xiao R, et al. Trichocitrin, a new fusicoccane diterpene from the marine brown alga-endophytic fungus *Trichoderma citrinoviride* cf-27 [J]. Nat Prod Res, 2016, 30: 1605-1610.
- 39 Byrne KM, et al. Biosynthesis of nodulisporic acid A: precursor studies [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124: 7055-7060.
- 40 Kyriakidis N, et al. Novel metabolites from *Penicillium crustosum*, including penitrem E, a tremorgenic mycotoxin [J]. Appl Environ Microbiol, 1981, 42(1): 61.
- 41 Saikia S, et al. The genetic basis for indole-diterpene chemical diversity in filamentous fungi [J]. Mycol Res, 2008, 112: 184-199.
- 42 Fan YQ, et al. Indole-diterpenoids with anti-H1N1 activity from the aciduric fungus *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492 [J]. J Nat Prod, 2013, 76: 1328-1336.
- 43 Gatenby WA, et al. Terpendole M, a novel indole-diterpenoid

- isolated from *Lolium perenne* infected with the endophytic fungus *Neotyphodium lolii* [J]. J Agr Food Chem, 1999, 47: 1092-1097.
- 44 Qiao MF, et al. Indoloditerpenes from an algiculous isolate of *Aspergillus oryzae* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20: 5677-5680.
- 45 Gao SS, et al. Rhizovarin A-F, indole-diterpenes from the mangrove-derived endophytic fungus *Mucor irregularis* QEN-189 [J]. Nat Prod, 2016, 79: 2066-2074.
- 46 Zhao JC, et al. Indole diterpenoids from the endophytic fungus *Drechmeria* sp. as natural antimicrobial agents [J]. Phytochemistry, 2018, 148: 21-28.
- 47 Elsbay M, et al. New secondary metabolites from the mangrove endophytic fungus *Aspergillus versicolor* [J]. Phytochem Lett, 2019, 32: 70-76.
- 48 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.
- 49 Fan YQ, et al. Indole-diterpenoids with anti-H1N1 activity from the aciduric fungus *Penicillium camemberti* OUCMDZ-1492 [J]. J Nat Prod, 2013, 76: 1328-1336.
- 50 Smith MM. et al. Nodulisporic acid opens insect glutamate-gated chloride channels: identification of a new high affinity modulator [J]. Biochemistry, 2000, 39: 5543-5554.
- 51 Shu ZM. Ginkgolide B promotes the polarization of microglia/macrophages to the M2 subtype and its mechanism after ischemic stroke and its mechanism [D]. Nanjing: Nanjing Med Univ(南京医科大学), 2016.
- 52 Cui Y, et al. Ginkgolide B produced endophytic fungus (*Fusarium oxysporum*) isolated from *Ginkgo biloba* [J]. Fitoterapia, 2012, 83: 913-920.
- 53 Kiyotaka K, et al. Phomactin H, a novel diterpene from an unidentified marine-derived fungus [J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45: 6947-6948.
- 54 Ishino M, et al. Phomactin I, 13-epi-phomactin I and Phomactin J, three novel diterpenes from a marine-derived fungus [J]. Tetrahedron, 2010, 66: 2594-2597.
- 55 Gao SS, et al. Conidiogenones H and I, two new diterpenes of cyclopiane class from a marine-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* QEN-24S [J]. Chem Biodivers, 2011, 59: 1157-1159.
- 56 Chen HY, et al. Sesquiterpenoids and diterpenes with antimicrobial activity from *Leptosphaeria* sp. XL026, an endophytic fungus in *Panax notoginseng* [J]. Fitoterapia, 2019, 137: 104243.
- 57 Yan T, et al. New flavonol and diterpenoids from the endophytic fungus *Aspergillus* sp. YXF3 [J]. Planta Med, 2013, 79: 348-352.
- 58 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.
- 59 Shukla S, et al. Endophytic microbes: a novel source for biologically/pharmacologically active secondary metabolites [J]. Asian J Pharm Toxicol, 2014, 2: 1-6.
- 60 Hussain MD, et al. Current approaches toward production of secondary plant metabolites [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2012, 4(1): 10-20.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社