

链格孢属活性次级代谢产物的研究进展

刘素诗^{1,2}, 刘倩^{1,2*}, 赵洁羽^{1,2}, 刘莉¹, 魏涛^{1,2*}¹北京联合大学生物化学工程学院; ²生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191

摘要:链格孢属是世界性分布的真菌属,其广泛存在于土壤和有机质中。到目前为止,文献报道的该属次级代谢产物至少有 364 个,本文主要综述其中具有生物活性的 85 个化合物。活性化合物包括生物碱类、萜类、醌类、酚类以及吡喃酮类等,这些化合物表现出抗菌、抗肿瘤、抗氧化以及抗疟疾等多种生物活性。通过查阅国内外相关文献对链格孢属真菌中具有生物活性的次级代谢产物进行系统地总结,以为后续链格孢属真菌的资源利用和综合开发提供理论依据。

关键词:链格孢属;次级代谢产物;生物活性

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)Suppl-0165-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.S.019

Research progress on active secondary metabolites from *Alternaria*LIU Su-shi^{1,2}, LIU Qian^{1,2*}, ZHAO Jie-yu^{1,2}, LIU Li¹, WEI Tao^{1,2*}¹College of Biochemical Engineering of Beijing Union University;²Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing 100191, China

Abstract: *Alternaria* is a globally distributed fungal genus, which is widely present in soil and organic matter. The number of their secondary metabolites reported in the literatures was 364 so far, and this article mainly reviewed 85 compounds with biological activity. The bioactive ingredients contained alkaloids, terpenes, quinones, phenols, and pyrones. These metabolites showed biological activities such as antibacterial, antitumor, antioxidant and antimalarial. By reviewing relevant domestic and foreign literatures, the biologically active secondary metabolites in *Alternaria* fungi were systematically summarized in order to providing a theoretical basis for the subsequent resource utilization and comprehensive development of *Alternaria* fungi.

Key words: *Alternaria*; secondary metabolites; biological activity

链格孢属 (*Alternaria*) 在世界范围内广泛分布,同时该属的真菌在生物学、生态学和形态学上种类都很丰富,因其分布的广泛性和遗传信息的多样性多年来一直受到研究者的关注。该属真菌种类繁多,已有超 1 000 个种名被报道过,目前按照 *Alternaria* fungi 孢身的长度将其分为大孢子种和小孢子种两大类,通过菌的喙的形状及其分生孢子的着生方式,共鉴定了 275 个种^[1]。但是关于其分类仍在讨论中,科学界还没有一个普遍的共识^[2]。有文献总结从链格孢属中分离鉴定了 268 个化合物^[3],但随着近些年的深入研究,不断有新的化合物被挖掘,

同时对其有显著生物活性的次级代谢产物系统的总结尚显缺乏。在活性成分研究中发现该属可以产生植物毒素和真菌毒素,给农业及食品安全带来重大影响。2011 年,欧洲食品安全局(EFSA)发布了一份关于动物饲料和食品中链孢霉毒素的报告,使链格孢属及其产生的真菌毒素开始受到更多关注^[4]。除毒素外,链格孢属还可以产生许多其它具有丰富生物活性的次级代谢产物。例如,链格孢属的典型成分 altenuenes 被检测到具有细胞毒活性^[5],在 *Alternaria* sp. JJY-3 中得到的多个二萜化合物具有 NF- κ B 抑制活性^[6],化合物 tenuazonic acid 可作为抗结核药物等^[7]。因此,对链格孢属活性次级代谢产物的全面总结为其科学开发应用具有重要的实际意义。

研究显示,链格孢属的活性化合物包括生物碱类、萜类、醌类、酚类以及吡喃酮类等,在抗癌、抗氧

收稿日期:2020-03-30 接受日期:2020-06-18

基金项目:北京市教育委员会科技计划一般项目(KM201811417003);北京联合大学人才强校计划(BPHR2019DZ05);2019 年北京市大学生科研训练计划深化项目

* 通信作者 E-mail: weitao@ buu. edu. cn, shliuqian@ buu. edu. cn

化、抗菌以及植物毒等方面表现出良好的生物活性,在功能食品或药物研发方面具有较好的研究价值和开发前景。本文结合近几年国内外的文献对链格孢属的活性次级代谢产物进行全面总结,以期可以为新型功能食品、药物的研发及真菌资源的利用提供参考。

1 链格孢属中活性次级代谢产物的研究

1.1 生物碱类化合物

生物碱是一类存在于生物界的含氮有机化合物,它们大部分具有复杂的氮杂环结构,而且大多数氮原子处在环内,具有碱性和显著的生物活性,该类化合物由于在植物内生真菌中最早发现有抗肿瘤作用的长春新碱而开始受到广泛关注。

目前研究发现链格孢属中具有生物活性的生物碱类化合物有 17 个(见图 1)。Wang 等^[7]2009 年从红岛海盐田的沉积物中分离到一株耐盐的链格孢属真菌 *A. raphani*,在该菌的次级代谢产物中鉴定了三个新的脑苷类化合物 alternarosides A ~ C (**1** ~ **3**) 和一个新的二酮哌嗪生物碱 alternarosin A (**17**),抗菌实验结果表明这 4 个化合物对大肠杆菌、枯草芽孢杆菌和白色念珠菌都具有抑制作用, MIC 值的范围在 70 ~ 400 μM 之间。Huang 等^[9]从海洋真菌中分离得到菌株 *Alternaria tenuis* Sg17-1,在该菌株的培养物中分离得到 2 个异香豆素和 1 个香豆素化合物,即 AI-77-B (**4**)、AI-77-F (**5**) 和 Sg17-1-4 (**6**),体外实验结果显示 Sg17-1-4 (**6**) 对人体恶性 A375-S2 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞表现出较好的抑制作用, IC₅₀ 值分别为 0.1 mM 和 0.02 mM,同时 AI-77-F (**5**) 和 Sg17-1-4 (**6**) 对 HeLa 细胞有较弱的细胞毒活性, IC₅₀ 值分别为 0.4 和 0.05 mM,研究结果还发现 AI-77 的系列产物具有抗菌、抗肿瘤和强效抗溃疡的活性。Wang 等^[10]在中药丹参的鲜根中分离得到内生真菌 *A. tenuissima* SP-07,在该菌的代谢物中发现了一个对芽孢杆菌有中等抑制活性的化合物 solanapyrone C (**7**)。Sonaimuthu 等^[6]在药用植物内生真菌 *A. alternat* 的二氯甲烷提取物中分离得到具有抗结核分枝杆菌 H37Rv 的活性化合物 tenuazonic acid (**8**),其 MIC 值为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$,被认为是一种很有前途的抗结核药物,同时还发现该化合物对人的红细胞具有浓度依赖性毒性;Liu 等^[11]对 tenuazonic acid 的活性进行了研究,发现其在 QB 水平上具有抑制光磷酸化作用。Wang 等^[12]在红树林内生真菌中分离得到 *Alternaria* sp. R6,并对其代谢产物进行了抗

氧化活性测试,发现了 1 个具有较强的 ABTS 清除活性的新化合物(\pm)-(4R*,5S*,6S*)-3-amino-4,5,6-trihydroxy-2-methoxy-5-methyl-2-cyclohexen-1-one (**9**),其 EC₅₀ 值为 8.19 \pm 0.15 μM 。Musetti 等^[13]从葡萄内生菌 *A. alternata* 的肉汤培养物中得到的 3 个二酮哌嗪二肽化合物,即 cyclo-(*L*-Ala-*trans*-4-hydroxy-*L*-Pro) (**10**)、cyclo-[*L*-Leu-*trans*-4-hydroxy-*L*-Pro] (**11**) 和 cyclo-(*L*-Phe-*trans*-4-hydroxy-*L*-Pro) (**12**),它们在浓度为 10⁻³、10⁻⁴、10⁻⁵ 和 10⁻⁶ mol/L 时,对抑制病原菌 *Plasmopara viticola* 的产孢具有效果,该结果表明内生真菌 *A. alternata* 的代谢物可以作为生物防治剂来控制葡萄栽培中的真菌病。Bull 等^[14]在 *A. alternata* 中分离得到具有植物毒性的环肽化合物 cyclo-(*L*-Pro-*L*-Tyr) (**13**);Feng 等^[15]又在无花果植物内生真菌 *Alternaria* sp. FL25 菌株中的发酵物中分离得到具有抗真菌活性的该类化合物 cyclo-(Phe-Ser) (**14**)。Yamada 等^[16]从海洋中分离得到 *Alternaria* sp. OUPS-117D-1,在其发酵物中发现了 HL-60 白血病和 L1210 白血病细胞系的癌细胞生长具有中等的抑制活性的化合物 altercrasin A (**15**),相应的 IC₅₀ 值为 21.5 μM 和 22.1 μM 。近年来 Kim 等^[17]又在一株来自海洋的真菌 *Alternaria* sp. SF-5016 的代谢物中发现了环肽化合物 alternaramide (**16**),该化合物对枯草芽孢杆菌 (KCTC 1021) 和金黄色葡萄球菌 (KCTC 1928) 有较弱的抑菌活性,在 400 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 时分别有 8 mm 和 13 mm 的抑菌区。

1.2 萜类化合物

萜类化合物是指存在自然界中、分子式为异戊二烯单位的倍数的烃类及其含氧衍生物,其广泛存在于植物和真菌中,是链格孢属中重要的活性成分之一,该属具有活性的萜类化合物主要为二萜化合物。

Zhang 等^[5]在海绵相关真菌 *Alternaria* sp. JJY-32 中分离得到新的二萜化合物 monocycloalternarenes A ~ D (**18** ~ **21**) 和 bicycloalternarenes A ~ F (**22** ~ **27**) (见图 2),并对它们进行核因子 NF- κ B 活性抑制测试,发现除了 bicycloalternarenes E 和 F 外,其它化合物均对核因子 NF- κ B 具有抑制活性, IC₅₀ 值的范围从 39 ~ 85 μM ,证明了该类化合物在免疫系统疾病中具有较好的作用,值得进一步深入研究。Feng 等^[15]在 *Alternaria* sp. FL25 中也发现了具有很强抗真菌活性的化合物 helvolic acid (**28**), MIC 值的

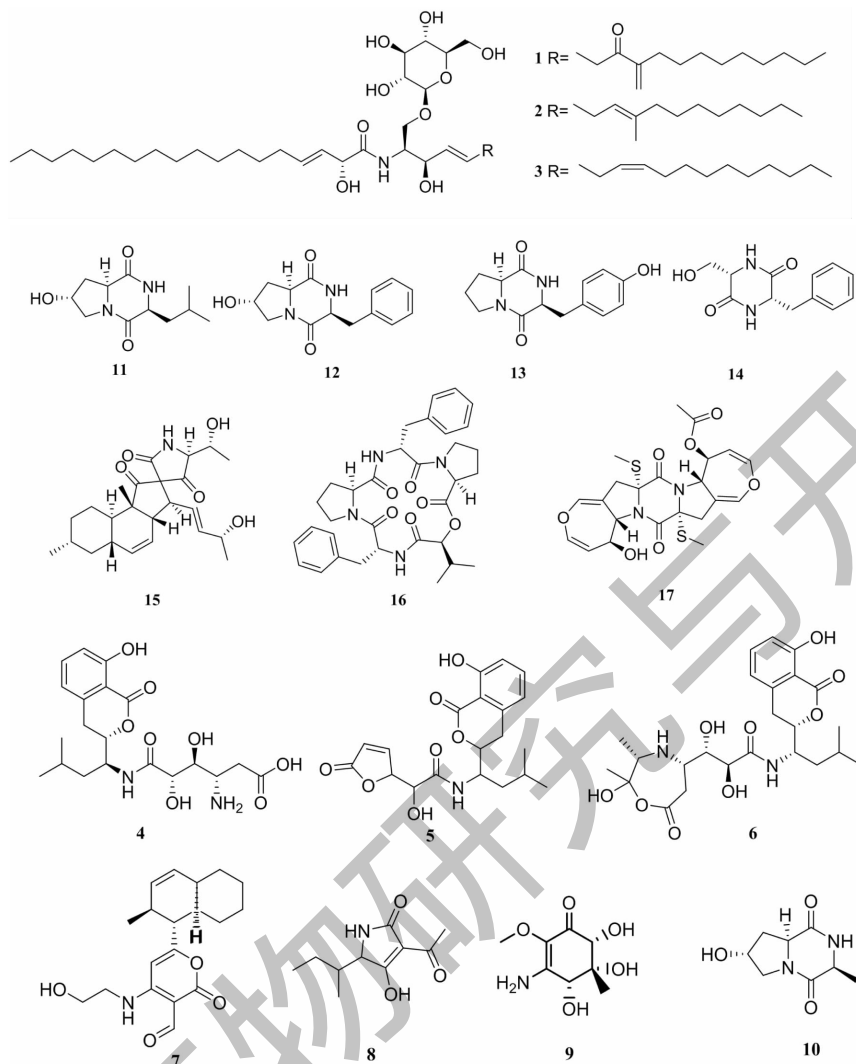


图1 化合物1~17结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-17

范围为 1.56 ~ 12.50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Shi 等^[18]在 *Alternaria alternata* k23-3 的次级代谢产物中发现了 2 个新化合物 tricycloalternarenes 12a (29) 和 12b (30), 同时它们对浮游植物生长具有抑制作用。

1.3 醌类化合物

醌类化合物主要包括蒽醌和萘醌, 其中蒽醌类是醌类化合物中最为丰富且最重要的一类化合物。

通过对来自 *A. solani* 和 *Alternaria* sp. 的蒽醌类次级代谢产物进行抗菌活性研究发现, 化合物 macrosporin (31)、hydroxybostrycin (32)、altersolanol A (33)、altersolanol B (34)、altersolanol C (35)、altersolanol G (36) 和 alterporriol C (37) (见图 3) 对枯草芽孢杆菌、大肠埃希氏菌、黄斑微球菌、铜绿假单胞菌、白葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、副溶血弧菌具有抗菌

活性^[19-21]。Phuwapraisirisan 等^[22]在洋葱致病性真菌 *Alternaria porri* 中分离得到化合物 alterporriol F (40), 体外细胞实验结果表明该类化合物对 HeLa 和 KB 细胞具有细胞毒活性, 其 IC_{50} 值分别为 6.5 和 7.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Huang 等^[23]从南海采集的红树盾叶珊瑚中分离得到内生真菌 *Alternaria* sp. ZJ9-6B, 并在它的提取物中发现了 3 个新的双蒽醌衍生物, 命名为 Alterporriols K-M (38, 39, 41), 通过一维和二维核磁共振波谱、质谱数据分析和圆二色谱等方法对它们的结构进行了鉴定, 鉴定结果表明 38, 39, 41 是首次分离到的具有 C-2、C-2' 连锁的互孢三醇的化合物, 体外细胞实验结果显示化合物 38 和 39 对 MDA-MB-435 和 MCF-7 细胞具有中等强度的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值的范围在 13.1 ~ 29.1 μM 之间。Idris

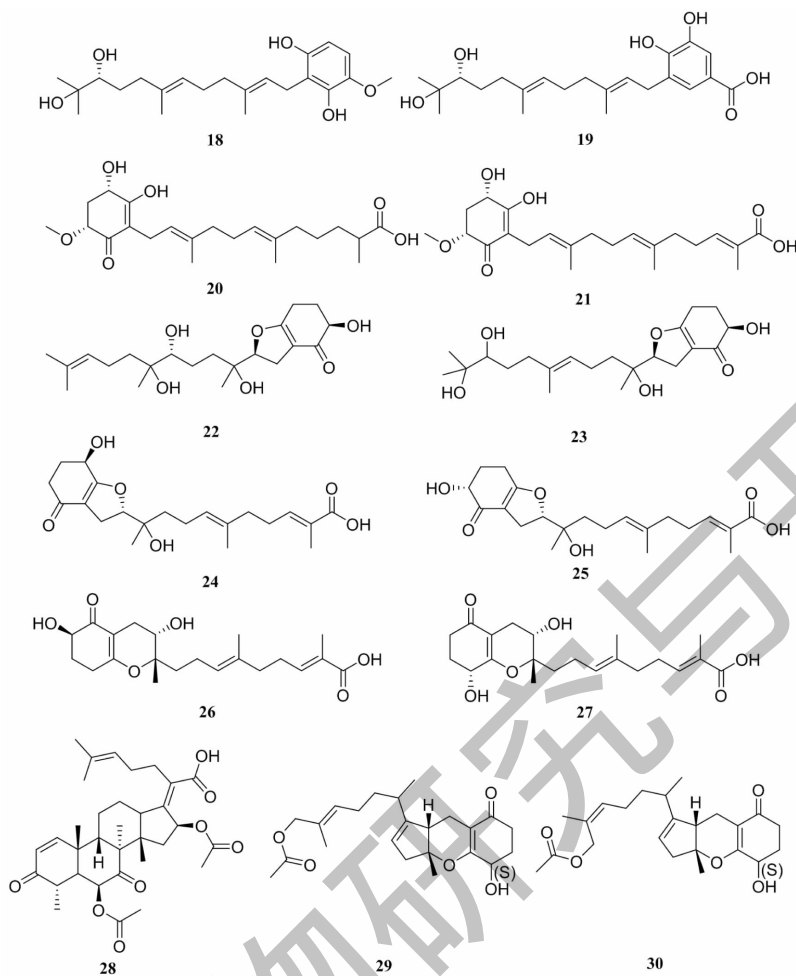


图2 化合物 18~30 结构

Fig. 2 Structures of compounds 18-30

等^[24]在黄松的 *Alternaria* sp. 中分离得到具有抗利什曼原虫活性的吡醌类化合物 3, 6a, 9, 10-tetrahydroxy-7,8-epoxy-4-oxo-4,5,6,6a,6b,7,8,9-octahydroperylene (42) 和 6-methoxy-3, 6a, 9, 10-tetrahydroxy-7,8-epoxy-4-oxo-4,5,6,6a,6b,7,8,9-octahydroperylene (43), 研究发现化合物 43 对杜氏疟原虫具有抗疟疾活性, 它的 IC_{50} 、 IC_{90} 值分别为 1.4 和 5.754 mg/mL, 对恶性疟原虫的氯喹敏感性 (D6) 和耐氯喹 (W2) 的 IC_{50} 值分别为 3.164 和 2.459 mg/mL, 而对哺乳动物肾成纤维细胞 (VERO 细胞) 的 IC_{50} 值为 4.414 mg/mL; 以上结果表明化合物 43 具有抗疟疾活性, 值得进一步研究。Bashyal 等^[25]在 *Alternaria tenuissima* QUE1Se 的液体培养基中分离得到 4 个具有抗 HIV 病毒的吡醌化合物 altertoxins I ~ III (45 ~ 47) 和 V (44), 在该实验中他们发现人类可以操纵毒素中的环氧二萘蒾苯结构支架来生产有

效的抗 HIV 的药物。该发现表明该类化合物在抗病毒药物的研发方面值得进一步研究。近年来, Pang 等^[26]又在 *Alternaria* sp. SCSIO41014 中发现了对人红白血病 (K562), 人胃癌细胞 (SGC-7901) 和肝细胞癌细胞 (BEL-7402) 具有细胞毒活性的新的吡醌化合物 Altertoxin VII (48), IC_{50} 值分别为 26.58 ± 0.80 、 8.75 ± 0.13 和 13.11 ± 0.95 $\mu\text{g/mL}$, 其结构鉴定结果表明化合物 Altertoxin VII 是第一个拥有新颖的 4,8-二羟基取代的吡醌衍生物, 其酚羟基通常总是在 C-4 和 C-9 处被取代。在海洋来源真菌 *Alternaria* sp. NH-F63 中分离得到的化合物 3, 11 α , 12 β , 13 β , 16-pentahydroxy-11, 12-dihydroperylene-6 (13H)-one (49) 在 10 μM 的浓度下对 BRD4 蛋白显示出 88.1% 的有效抑制率, 表明该类化合物可能具有潜在的抗肿瘤、抗病毒或抗炎药物价值^[27]。

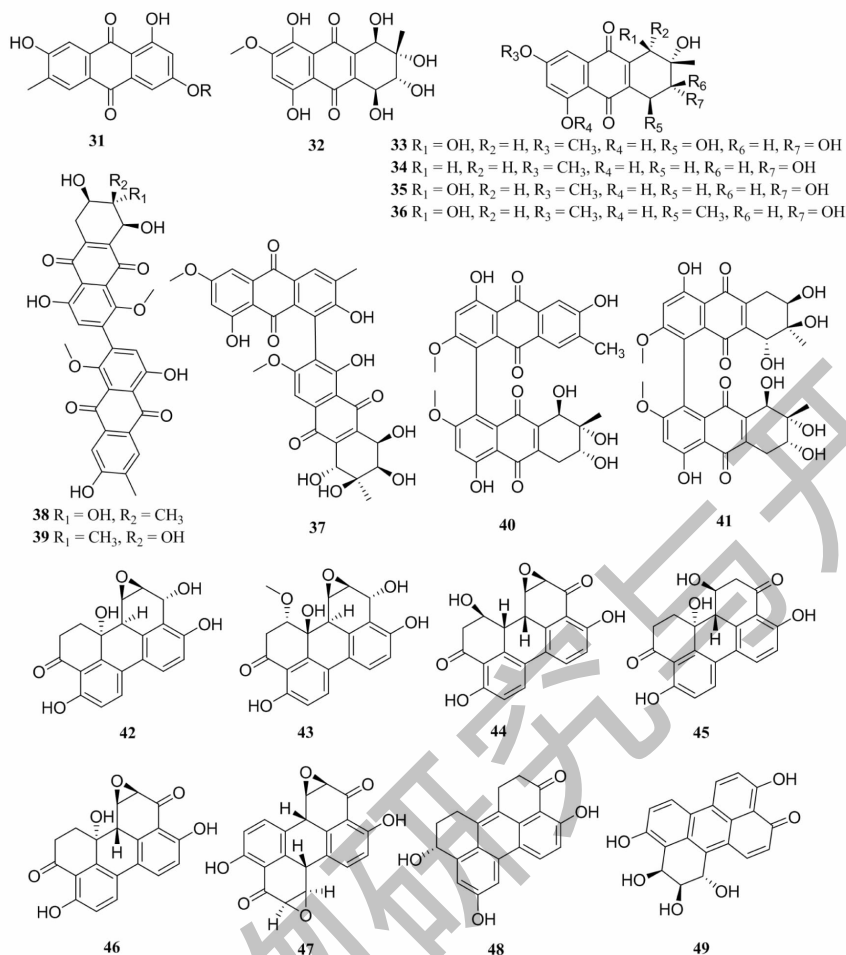


图3 化合物 31~49 结构

Fig. 3 Structures of compounds 31-49

1.4 酚类化合物

酚类化合物广泛存在于自然界中,目前在该属中发现的具有活性的酚类化合物有 12 个,其结构如图 4 所示。

Phuwapraisirisan 等^[27]在 *A. porrir* 中分离得到化合物 porriolide (50) (见图 4),在癌细胞毒性评估中发现该化合物对 KB 细胞具有一定的细胞毒性,IC₅₀ 值为 59.0 μg/mL。Hong 等^[29]在内生真菌菌株 *A. solani* 中分离出一个具有中等的抗 HBV 活性的化合物 7-dehydroxyl-zinniol (51)。Aly 等^[4]在来自埃及的药用植物 *Alternaria* sp. 中分离得到一个对 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞具有毒性的化合物 alterlactone (52)。Xu 等^[30]在海洋真菌 *Alternaria* sp. 的甲醇提取物中得到化合物 porric acid D (53) 和 alutenusin (54),抗菌结果表明它们都对金黄色葡萄球菌有抑制作用, MIC 值分别为 100 和 25 μg/mL。Ber-

estetskiy 等^[31]在 *A. sonchi* 中分离得到 2 个新的多环乙烷,命名为 alternethanoxins C 和 D (55、56),还分离得到 2 个已知的化合物 alternethanoxins A 和 B (57、58),并发现 alternethanoxins A (57) 和 C (55) 对植物具有较大的毒性,可明显引起植物的坏死病变,而 alternethanoxins C (55) 和 D (56) 对枯草芽孢杆菌 (MIC = 10 μg/disc) 和白色念珠菌 (MIC = 25 μg/disc) 具有显著的抗菌活性,意味着化合物 55 和 56 可以作为潜在的抗菌剂开发并值得进一步研究。Kjer 等^[32]在红树植物白叶红树中的 *Alternaria* sp. 中分离得到 2 个具有抗菌活性的化合物 xanalteric acids I (59) 和 II (60), MIC 值分别为 125 和 250 μg/mL。在 *A. tomato* 的培养液中分离得到化合物 (4S)-α,β-dehydrocurvularin (61),并发现该化合物对稻瘟病菌的前期繁殖具有抑制作用^[33],对寻常变形杆菌和鼠伤寒沙门氏菌的抑菌活性为 25 μg/mL^[34]。

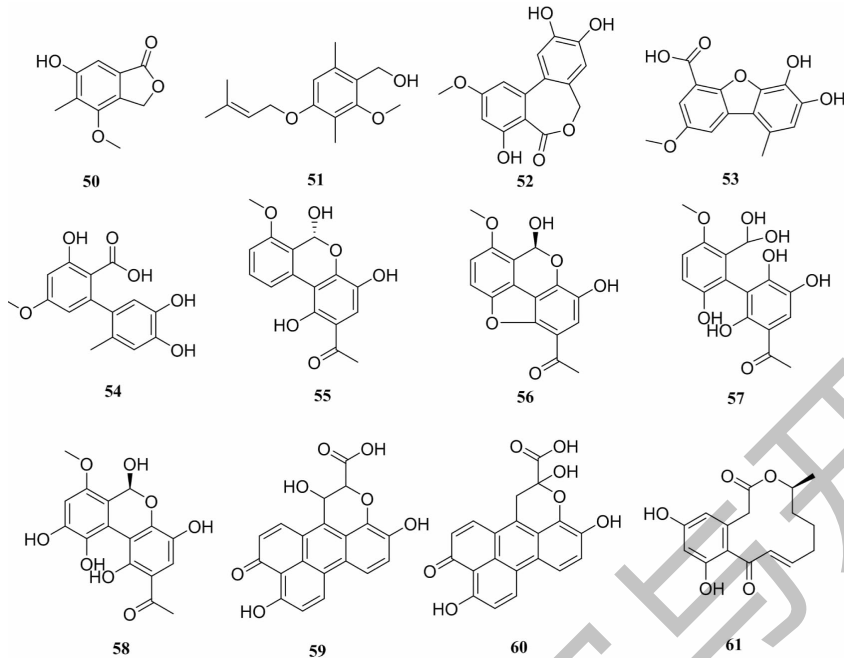


图4 化合物 50~61 结构

Fig. 4 Structures of compounds 50-61

1.5 吡喃酮类化合物

吡喃酮化合物广泛存在于天然产物中,主要包括 α -、 β -和 γ -吡喃酮,该属中分离得到的化合物主要是 α -吡喃酮。

Gu 等^[35]在 *A. brassicicola* ML-P08 中分离得到吡喃酮化合物 herbarin A (62) 和苯并吡喃酮化合物 altechromone A (63) (见图5),活性测试结果表明它们均对红毛癣菌、白色念珠菌、黑曲霉、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、荧光假单胞菌具有抗菌活性。Wang 等^[36]还在植物内生菌 *Alternaria alternata* 中分离得到了对枯草芽孢杆菌有较强抑制活性的一系列吡喃酮化合物 altenuene-2-acetoxyester (64)、(+)- (10*R*)-7-hydroxy-3-(2-hydroxy-propyl)-5,6-dimethylisochromen-1-one (65)、alternariol-9-methyl ether (66)、alternariol (67)、phialophorol (68) 和 altenuene (69),其中化合物 66 对人类骨肉瘤 U2OS 细胞显示轻微的细胞毒活性。Aly 等^[4]在 *Alternaria* sp. 中发现了对于 L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞具有较强细胞毒性的吡喃酮类代谢物 alternariol (71),研究发现该化合物对蛋白激酶和黄嘌呤氧化酶具有抑制活性,同时被鉴定为是一种拓扑异构酶 I 和 II 毒物,可能导致人结肠癌细胞 DNA 的完整性受损^[37],还可以通过激活人结肠癌细胞线粒体凋亡途径诱导细胞死亡,该结果为抗癌药物的研究提供了理论依据^[38]。同

时还发现该化合物的一系列衍生物如 alternariol-5-*O*-sulfate (72)、alternariol-9-methylether (73)、3'-hydroxyalternariol (74)、altenuene (75)、4'-epialtenuene (76) 和 dehydroaltenuen (70) 也具有细胞毒性^[4],其中化合物 dehydroaltenuen (70) 还是真核 DNA α 聚合酶的特异性抑制剂,对肿瘤细胞显示出较强的细胞毒活性,可抑制人体癌细胞的增殖,LD₅₀ 值的范围为 38.0 ~ 44.4 μ M。在 HeLa 细胞实体瘤裸鼠体内抗肿瘤实验中,该化合物还被证明具有一定的肿瘤抑制作用,经组织病理学检查发现,该化合物在体内明显增加了肿瘤坏死率,降低了有丝分裂指数,因此推测其可以作为抗癌治疗的候选药物^[39,40]。Yang 等^[41]在 *A. alternata* MT-47 中发现了二苯并吡喃酮化合物 alternatain D (77),活性测试结果表明该化合物对凝血酶激活的血小板的 ATP 释放有抑制作用。Shaaban 等^[42]也在 *A. alternata* 中得到了对白色念珠菌具有抗菌活性的化合物 rubrofusarin B (78),其在 40 μ g/disk 时有 8 mm 的抑制区。Wang 等^[11]在红树内生真菌 *Alternaria* sp. R6. 中发现了一个新的外消旋环戊酮衍生物 4-chloro-1,5-dihydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxycarbonyl-xanthen-9-one (79) 并发现该化合物对赤霉病和香蕉炭疽病都具有生物活性, MIC 值分别为 107.14 和 214.29 μ M,其结果表明该化合物在生物防治方面

具有一定的应用前景。近年, Wang 等^[10]还在 *A. tenuissima* SP-07 中分离得到了化合物 solanapyrone P

(**80**), 该化合物对多种革兰氏阳性人类病原体显示出较强的抗菌活性。

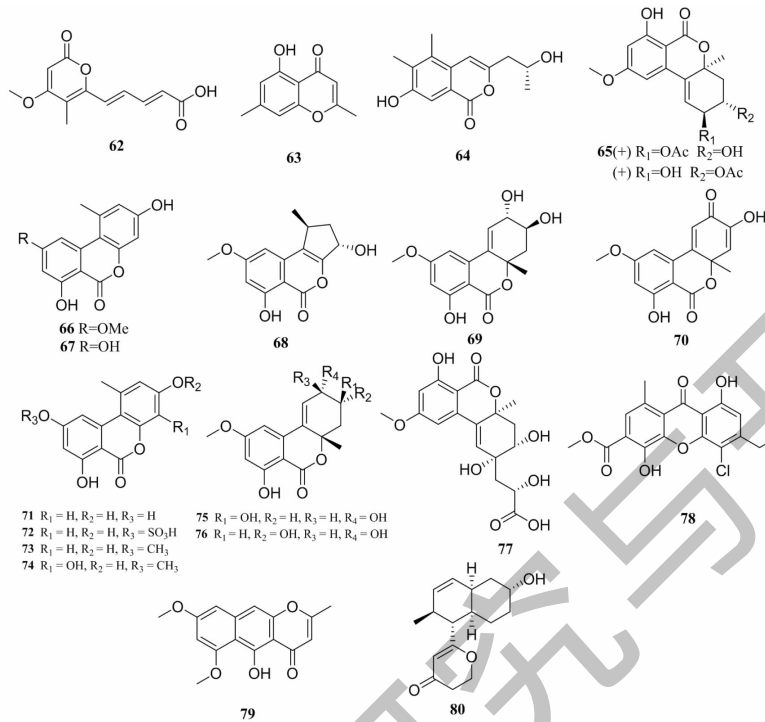


图5 化合物 62~80 结构

Fig. 5 Structures of compounds 62-80

1.6 其它类化合物

在链格孢属的次级代谢产物中,除了以上几种具有活性的化合物外,还有一些其它具有特殊结构的化合物也具有良好的生物活性,在癌症治疗及生物防治等方面表现出极大的潜力。

Vurro 等^[43]在 *A. zinni* 中发现了化合物 brefeldin A(**82**) (见图 6), 研究发现它对澳大利亚夏季农作物和牧场的一种有害杂草表现出植物毒活性,说明该毒素可用作杂草综合治理计划中的除草剂。Cai

等^[44]从夏威夷土壤样品 *Alternaria* sp. 中分离得到 3 个具有抗 MRSA 活性的含硫化合物 polluxochrin (**83**)、dioschrin (**84**) 和 castochrin (**85**), MIC 值分别为 4.1、4.9 和 3.2 μM , 而氯霉素的 MIC 值为 5 μM , 该发现为新的抗菌药的开发提供了一定的参考价值。Lakshmi 等^[44]在 *A. brassicicola* 中分离得到一个具有 11 碳的线性聚酮化合物 depudecin (**81**), 活性研究发现该化合物是组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 的抑制剂, 在癌症治疗中表现出巨大潜力。

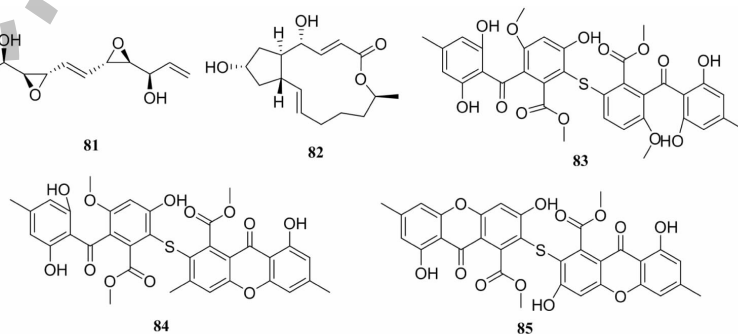


图6 化合物 81~85 结构

Fig. 6 Structures of compounds 81-85

2 讨论与展望

链格孢属是一类对人类生产、生活具有重要影响的真菌,该属的真菌可以产生对人体有害以及影响作物生长的毒性化合物,但同时也能产生结构类型多样并且生物活性丰富的次级代谢产物,如近几年在植物内生真菌和海洋来源的真菌中发现了新的生物碱、萜类、吡喃酮以及醌类化合物,这些化合物在抗菌、抗肿瘤、抗炎、提高免疫力、抑制酶活以及除草剂的研究等方面表现出良好的研究前景,为该属在医药和农业应用方面的研究提供依据。

目前对于链格孢属真菌的活性次级代谢产物研究仍然存在一些问题,对于其中活性较好的化合物在构效关系的研究,合成化学研究及生物合成研究方面还有待进一步加强,否则会对化合物后期的开发产生一定的影响。研究还发现该属的部分毒素化合物能够影响人类的健康,但有关这方面的研究很少,因此加强对该属中危害人类健康的主要成分进行研究,能够减少相关疾病的发生。当前在该属真菌中取得的成果相比该属真菌潜在的价值还远远不够,我们应该加强对来自植物内生真菌及海洋真菌的次级代谢产物在提高免疫力、预防疾病以及生物防治等作用机制方面的研究,以期为新型功能食品及药物的研发与利用提供科学的依据。

参考文献

- 1 Yu LL, et al. Advances in molecular phylogeny of *Alternaria* [J]. J Jingchu Univ Technol (荆楚理工学院学报), 2015, 30(2):9-14.
- 2 Lawrence DP, et al. Biodiversity and taxonomy of the pleomorphic genus *Alternaria* [J]. Mycol Prog, 2016, 15(1):1-22.
- 3 Lou JF, et al. Metabolites from *Alternaria* fungi and their bioactivities [J]. Molecules, 2013, 18:5891-5935.
- 4 Tralamazza SM, et al. Toxicogenic *Alternaria* species: impact in cereals worldwide [J]. Curr Opin Food Sci, 2018, 23:57-63.
- 5 Aly AH, et al. Cytotoxic metabolites from the fungal endophyte *Alternaria* sp. and their subsequent detection in its host plant *Polygonum senegalense* [J]. J Nat Prod, 2008, 71:972-980.
- 6 Zhang GJ, et al. Meroterpenoids with diverse ring systems from the sponge-associated fungus *Alternaria* sp. JJY-32 [J]. J Nat Prod, 2013, 76:1946-1957.
- 7 Sonaimuthu V, et al. Tenuazonic acid: a promising antitubercular principle from *Alternaria alternata* [J]. Microbiol Res, 2010, 2:63-65.
- 8 Wang W, et al. Cerebrosides of the halotolerant fungus *Alternaria raphani* isolated from a sea salt field [J]. J Nat Prod,

- 2009, 72:1695-1698.
- 9 Huang YF, et al. Sg17-1-4, a novel isocoumarin from a marine fungus *Alternaria tenuis* Sg17-1 [J]. J Antibiot, 2006, 59:355-357.
- 10 Wang XZ, et al. Pyrone derivatives from the endophytic fungus *Alternaria tenuissima* SP-07 of Chinese herbal medicine *Salvia przewalskii* [J]. Fitoterapia, 2014, 99:184-190.
- 11 Liu YX, et al. *Alternaria alternata* crofton-weed toxin: a natural inhibitor of photosystem II in *Chlamydomonas reinhardtii* thylakoids [J]. J Agr Food Chem, 2007, 55:5180-5185.
- 12 Wang JH, et al. Identification and bioactivity of compounds from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp. [J]. Mar Drugs, 2015, 13:4492-4504.
- 13 Musetti R, et al. Antifungal activity of diketopiperazines extracted from *Alternaria alternata* against *Plasmopara viticola*: an ultrastructural study [J]. Micron, 2007, 38:643-650.
- 14 Stierle AC, et al. Maculosin, a host-specific phytotoxin for spotted knapweed from *Alternaria alternata* [J]. P Natl Acad Sci USA, 1988, 85:8008-8011.
- 15 Feng CA, et al. Isolation and anti-phytopathogenic activity of secondary metabolites from *Alternaria* sp. FL25, an endophytic fungus in *Ficus carica* [J]. Chin J Appl Environ Biol, 2010, 16(1):76-78.
- 16 Takeshi, et al. Altercrasin A, a novel decalin derivative with spirotetramic acid, produced by a sea urchin-derived *Alternaria* sp. [J]. Tetrahedron Lett, 2015, 56:1229-1232.
- 17 Kim M, et al. Alternaramide, a cyclic depsipeptide from the marine-derived fungus *Alternaria* sp. SF-5016 [J]. J Nat Prod, 2009, 72:2065-2068.
- 18 Shi ZZ, et al. Two new isomeric tricycloalternarenes from the marine alga-epiphytic fungus *Alternaria alternata* k23-3 [J]. Magn Reson Chem, 2018, 56:210-215.
- 19 Okamura N, et al. Altersolanol-related antimicrobial compounds from a strain of *Alternaria solani* [J]. Phytochemistry, 1993, 34:1005-1009.
- 20 Yagi A, et al. Antimicrobial tetrahydroanthraquinones from a strain of *Alternaria solani* [J]. Phytochemistry, 1993, 33(1):87-91.
- 21 Zheng CJ, et al. Bioactive hydroanthraquinones and anthraquinone dimers from a soft coral-derived *Alternaria* sp. fungus [J]. J Nat Prod, 2012, 75:189-197.
- 22 Phuwapraisirisan P, et al. New antitumour fungal metabolites from *Alternaria porri* [J]. Nat Prod Lett, 2009, 23:1063-1071.
- 23 Huang CH, et al. Three bianthraquinone derivatives from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp. ZJ9-6B from the South China Sea [J]. Mar Drugs, 2011, 9:832-843.
- 24 Idris A, et al. Reduced perylenequinone derivatives from an endophytic *Alternaria* sp. isolated from *Pinus ponderosa* [J]. Phytochem Lett, 2015, 11:264-269.

- 25 Bashyal BP, et al. Alternotoxins with potent anti-HIV activity from *Alternaria tenuissima* QUE1Se, a fungal endophyte of *Quercus emoryi* [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2014, 22: 6112-6116.
- 26 Pang XY, et al. Perylenequinone derivatives with anticancer activities isolated from the marine sponge-derived fungus, *Alternaria* sp. SCSIO41014 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(8): 280.
- 27 Ding H, et al. Inhibitors of BRD4 protein from a marine-derived fungus *alternaria* sp. NH-F6 [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(3): 76.
- 28 Phuwapraisirisan P, et al. New antitumour fungal metabolites from *Alternaria porri* [J]. *Nat Prod Lett*, 2009, 23: 1063-1071.
- 29 Ai H, et al. Two new compounds from an endophytic fungus *Alternaria solani* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14: 1144-1148.
- 30 Xu X, et al. Porric acid D from marine-derived fungus *Alternaria* sp. isolated from Bohai Sea [J]. *Chem Nat Compd*, 2012, 47: 893-895.
- 31 Berestetskiy A, et al. Alternethanoxins C-E, further polycyclic ethanones produced by *Alternaria sonchi*, a potential mycoherbicide for *Sonchus arvensis* biocontrol [J]. *J Agr Food Chem*, 2015, 63: 1196-1199.
- 32 Kjer J, et al. Xanalteric acids I and II and related phenolic compounds from an endophytic *Alternaria* sp. isolated from the mangrove plant *Sonneratia alba* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 2053-2057.
- 33 Jeon YT, et al. Alternariol monomethyl ether and α, β -dehydrocurvularin from endophytic fungi *Alternaria* sp. inhibit appressorium formation of *Magnaporthe grisea* [J]. *J. Korean Soc Appl Biol Chem*, 2010, 53(1): 39-42.
- 34 Vurro M, et al. Brefeldin A and α, β -dehydrocurvularin, two phytotoxins from *Alternaria zinniae*, a biocontrol agent of *Xanthium occidentale* [J]. *Plant Sci*, 1998, 138: 67-79.
- 35 Gu W. Bioactive metabolites from *Alternaria brassicicola* ML-P08, an endophytic fungus residing in *Malus halliana* [J]. *World J Microb Biot*, 2009, 25: 1677-1683.
- 36 Wang Y, et al. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Alternaria alternata* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 153-158.
- 37 Ostry V. *Alternaria* mycotoxins: an overview of chemical characterization, producers, toxicity, analysis and occurrence in foodstuffs [J]. *World Mycotoxin J*, 2008, 1(2): 175-188.
- 38 Bensassi F, et al. Cell death induced by the *Alternaria* mycotoxin alternariol [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26: 915-923.
- 39 Maeda NKY, et al. Anti-tumor effects of dehydroaltenusin, a specific inhibitor of mammalian DNA polymerase alpha [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352: 390-396.
- 40 Mizushina Y, et al. Dehydroaltenusin is a specific inhibitor of mammalian DNA polymerase α [J]. *Expert Opin Inv Drug*, 2011, 20: 1523-1534.
- 41 Yang HY, et al. Polyketides from *Alternaria alternata* MT-47, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104282.
- 42 Shaaban M, et al. Seven naphtho- γ -pyrones from the marine-derived fungus *Alternaria alternata*; structure elucidation and biological properties [J]. *Org Med Chem Lett*, 2012, 2(1): 6.
- 43 Vurro M, et al. Brefeldin A and α, β -dehydrocurvularin, two phytotoxins from *Alternaria zinniae*, a biocontrol agent of *Xanthium occidentale* [J]. *Plant Sci*, 1998, 138(1): 67-79.
- 44 Cai S, et al. Bioactive sulfur-containing sulochrin dimers and other metabolites from an *Alternaria* sp. isolate from a Hawaiian soil sample [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77: 2280-2287.
- 45 Lakshmi AI, et al. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: an update [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011, 10: 38-44.

(上接第 164 页)

- 92 Shoji T, et al. Isolation and structural elucidation of some procyanidins from apple by low-temperature nuclear magnetic resonance [J]. *J Agr Food Chem*, 2003, 51: 3806-3813.
- 93 Esatbeyoglu T, et al. Dimeric procyanidins; screening for B1 to B8 and semisynthetic preparation of B3, B4, B6, and B8 from a polymeric procyanidin fraction of white willow bark (*Salix alba*) [J]. *J Agr Food Chem*, 2010, 58: 7820-7830.
- 94 Steynberg PJ, et al. Oligomeric flavonoids. Part 19. Reductive cleavage of the interflavanyl bond in proanthocyanidins [J]. *J Chem Soc Perkin T 1*, 1995, 1: 3005-3012.
- 95 Tanaka T, et al. Chemical evidence for the de-astringency (insolubilization of tannins) of persimmon fruit [J]. *J Chem Soc Perkin T 1*, 1994, 1: 3013-3022.
- 96 Nonaka G, et al. Structures of dimeric, trimeric, and tetrameric procyanidins from *Areca catechu* L. [J]. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1981, 14: 781-783.
- 97 Ossipov V, et al. Phenolic and phenolic-related factors as determinants of suitability of mountain birch leaves to an herbivorous insect [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2001, 29: 223-240.
- 98 Karonen M, et al. Quantitative analysis of polymeric proanthocyanidins in birch leaves with normal-phase HPLC [J]. *Phytochem Anal*, 2006, 17: 149-156.
- 99 Van Rensburg H, et al. Circular dichroic properties of flavan-3-ols [J]. *J Chem Res*, 1999, 7: 450-451.