

Nigrospora 属真菌化学成分及生物活性研究进展

童佳颖¹, 张鑫¹, 李娇^{1,2*}, 张凤玲^{1*}¹浙江中医药大学药学院, 杭州 311402; ²同济大学附属第十人民医院医学科创中心, 上海 200435

摘要: *Nigrospora* 属真菌是常见的药用动植物内生真菌, 其次级代谢产物结构多样且生物活性显著, 是药用活性物质的重要来源。本文对 1997 年至 2021 年报道的 *Nigrospora* 属真菌化学成分及其生物活性首次进行了系统综述, 涵盖聚酮、蒽醌、萜、甾体和生物碱等 199 个化合物, 并总结其抗菌、抗氧化、抗病毒、抗糖尿病和抗肿瘤等生物活性, 以期为该属真菌药用成分的深度开发提供参考。

关键词: *Nigrospora* 属真菌; 化学成分; 生物活性; 内生真菌

中图分类号: R931.6

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2022)9-1618-14

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.9.019

Advances in chemical constituents and bioactivities of *Nigrospora* sp. fungi

TONG Jia-ying¹, ZHANG Xin¹, LI Jiao^{1,2*}, ZHANG Feng-ling^{1*}¹College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China;²Clinical Medicine Scientific and Technical Innovation Center, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200435, China

Abstract: The genus *Nigrospora* is distributed widely in medicinal plants and animals as endophytic fungi. The secondary metabolites produced by the fungi of *Nigrospora* sp. exhibited remarkable pharmaceutical values with diverse chemical structures. In order to provide some guidelines for further research and development of the fungi, this review systematically summarized the secondary metabolites and their bioactivities derived from *Nigrospora* for the first time, covering 199 compounds reported from 1997 to 2021, involving polyketides, anthraquinones, terpenoids, steroids and alkaloids. They exhibited diverse pharmaceutical effects, such as antibacterial, antioxidant, antiviral, antidiabetic and anti-tumor.

Key words: *Nigrospora* sp. fungi; chemical constituents; bioactivities; endophytic fungi

Nigrospora 属真菌属于子囊菌门(Ascomycotina)、粪壳菌纲(Sordariomycetes)、炭角菌目(Xylariales)、梨孢假壳科(Apiosporaceae)^[1], 广泛分布于自然界中, 虽然是常见的植物病原菌^[2], 但也是重要的药用动植物内生菌, 其活性次级代谢产物新颖多样, 是药用活性物质的丰富资源。近年来对 *Nigrospora* 属内生真菌化学成分的研究呈上升趋势, 从中发现的化学成分类型主要有聚酮、蒽醌、萜、甾体和生物碱等, 而且大部分化合物具有出色的抗菌、抗氧化、细胞毒、抗病毒和抗肿瘤等药理作用, 在农业植物保护和人类疾病治疗领域均显示出较大的应用前

景。但目前国内外未见关于该属真菌次级代谢产物和生物活性的综述报道。因此, 本文聚焦 *Nigrospora* 属真菌中的化学成分及其生物活性, 首次对其进行系统性综述, 以展现该属真菌的药用开发价值, 为该属真菌活性物质的进一步研究与开发提供参考。

1 化学成分

1.1 聚酮类

聚酮是一类极其多样的次生代谢产物, 因其出色的药理活性已成为治疗人类疾病的重要活性物质之一, 临床上多款一线用药均为聚酮化合物, 如抗生素红霉素、抗癌药多柔比星、免疫抑制剂雷帕霉素、抗寄生虫药阿维菌素和降血脂药洛伐他汀等^[3,4]。本文综述 *Nigrospora* 属真菌中 129 个聚酮类化合物, 包括 azaphilones、呋喃酮、吡喃酮和蒽醌及氢化

收稿日期: 2021-12-10 接受日期: 2022-05-07

基金项目: 国家自然科学基金(81803346); 浙江中医药大学学生科研基金(2021-25)

* 通信作者 E-mail: lijiao_2012@126.com, windring@163.com

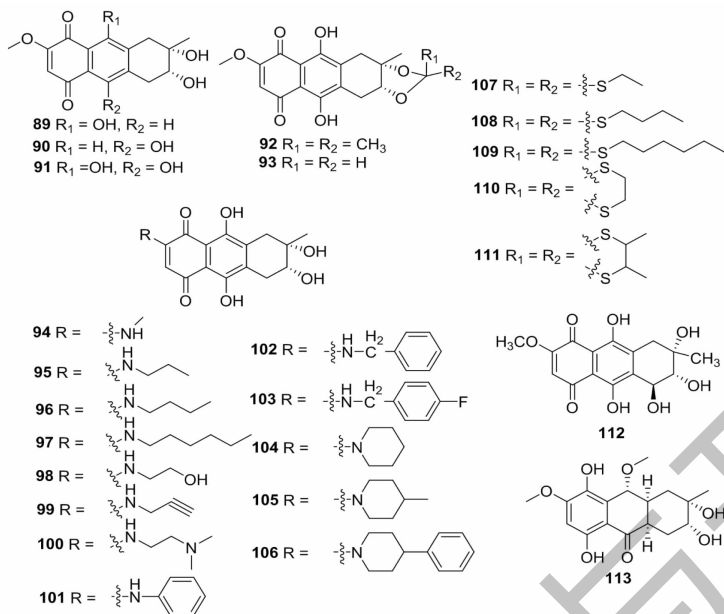


图4 化合物82~113的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 82-113

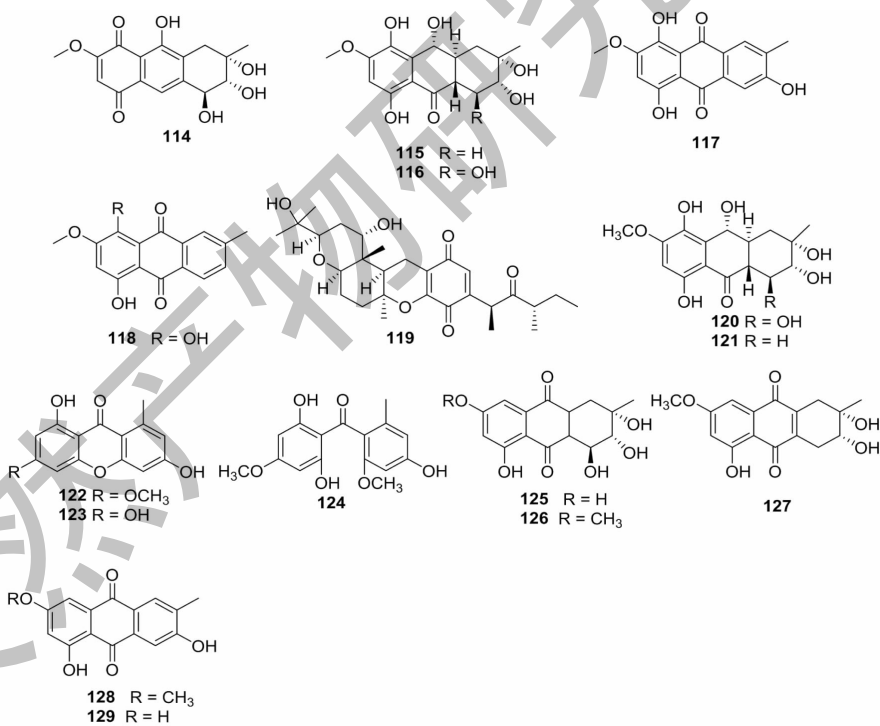


图5 化合物114~129的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 114-129

1.2 萜类

萜类是以异戊二烯为基本单元结构最具多样性的一类天然产物,目前从自然界中发现的萜类化合物已超过80 000个,一直是新药开发先导化合物的

丰富来源^[5]。本文共综述 *Nigrospora* 属真菌中包括倍半萜和二萜在内的27个萜类化合物,有 drimane 型倍半萜(130~134)、金合欢烷型倍半萜(137和138)、tremulane 型倍半萜(150~155)等,具体参见

化合物 130 ~ 156 (见图 6、表 1)。

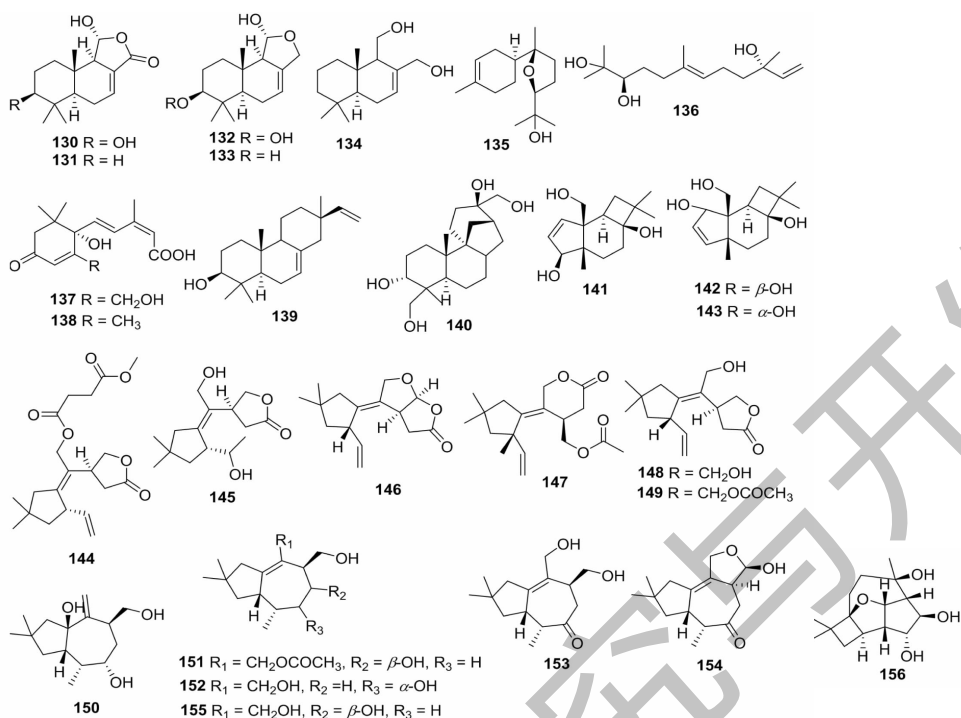


图 6 化合物 130 ~ 156 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 130-156

1.3 甾体类

甾体是真菌重要的生命组成物质,也是常见的药用分子骨架,如甾体激素类药物等,通过文献检索

发现 *Nigrospora* 属真菌中报道的甾体多为常见的 C₂₈ 麦角甾醇骨架类型,本文主要综述 10 个甾体化合物,具体参见化合物 157 ~ 166 (见图 7、表 1)。

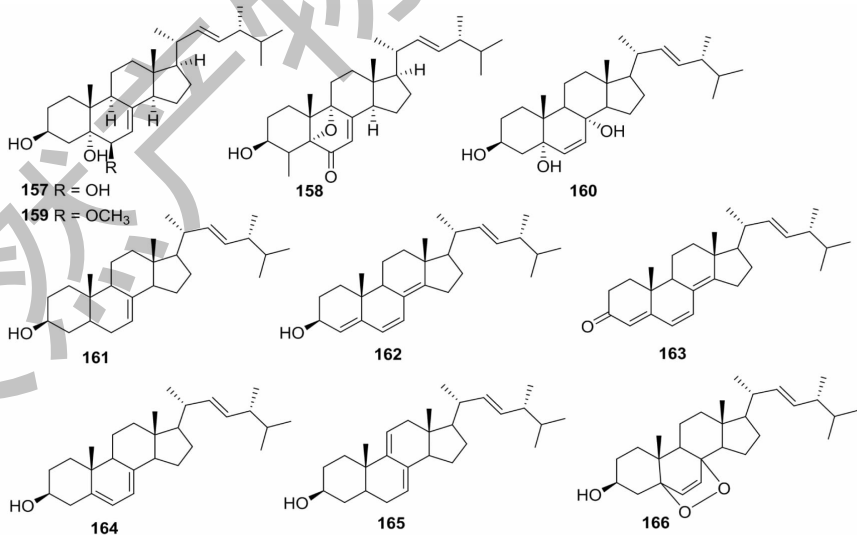


图 7 化合物 157 ~ 166 的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 157-166

1.4 生物碱类

生物碱也是一类具有高度多样性的含氮次级代谢产物,已发现超过 12 000 种,大多数有复杂的环状结

构,并有显著的生物活性^[6]。本文主要综述 19 个生物碱类化合物,主要包括吡咯烷酮、吲哚生物碱、二酮哌嗪等类型,具体参见化合物 167 ~ 185 (图 8 和表 1)。

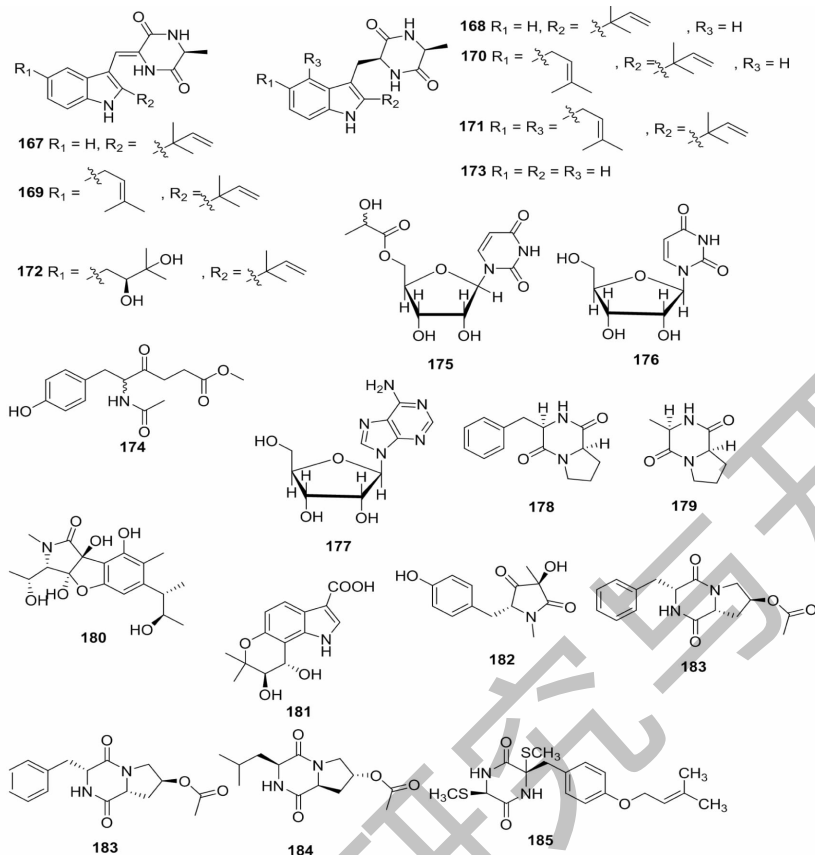


图 8 化合物 167 ~ 185 的化学结构

Fig. 8 The chemical structures of compounds 167-185

1.5 其他

Nigrospora 属真菌次生代谢产物还含有少量的酚类、环己烯类、环肽类等其他化合物类型,个别化

合物有着显著的生物活性,如 **189** 具有显著的抗菌、细胞毒、抗炎、 α -葡萄糖苷酶抑制等活性,具体参见化合物 **186 ~ 199** (见图 9、表 1)。

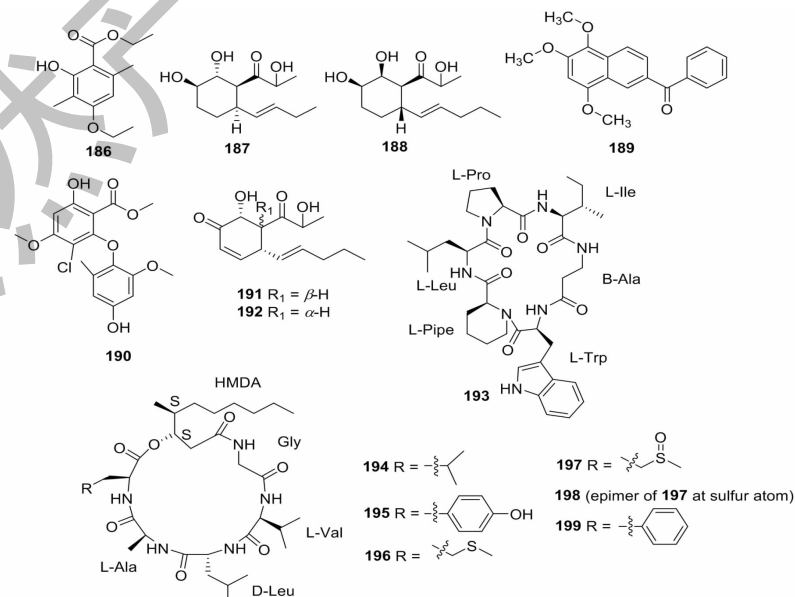


图 9 化合物 186 ~ 199 的化学结构

Fig. 9 The chemical structures of compounds 186-199

表1 *Nigrospora* 属真菌次级代谢产物Table 1 Secondary metabolites from the fungi of the genus *Nigrospora*

化合物编号 Compound number	化合物名称 Compound name	化合物来源 Compound source	活性 Bioactivity	参考文献 Ref.
聚酮类 Polyketides				
1~7	Pestalafuranones A 和 F、pestalafuranones F~J	<i>N. sphaerica</i> BM-2	-	7
8~10	茄格孢吡喃酮 Solanapyrone N, solanapyrone O, solanapyrone C	<i>Nigrospora</i> sp. YB-141	-	8
11	Nigrosporalactone	<i>N. sphaerica</i>	抑菌	8,9
12	(+)-茎点霉内酯 (+)-Phomalactone	<i>N. succhari</i>	植物毒性	8,10
13~17	Nigbeauvins A~E	<i>N. oryzae</i> 和 <i>Beauveria bassiana</i>	NO 抑制作用(13 和 14)	11
18	Nigirpexin E	非同源 <i>N. oryzae</i> 和 <i>Irpex lacteus</i>	-	12
19~23	Nigcollins A~E	<i>N. oryzae</i> 和 <i>Collectotrichum gloeosporioides</i>	-	12
24~27	粉青霉酸类阿扎菲酮 Pulvilloric acid-type azaphilones	<i>N. oryzae</i> 和 <i>I. lacteus</i>	抗真菌	13
28~30	6-O-Demethyl-4-dehydroxyaltersolanol A、8,11-didehydrochermesinone B、(7S)-7-hydroxy-3,7-dimethyl-isochromene-6,8-dione	<i>Nigrospora</i> sp. YE3033	抗病毒(29)	14
31	灰黄霉素 Griseofulvin	<i>Nigrospora</i> sp. DBR-5、 <i>Nigrospora</i> sp. No. 1403、 <i>Nigrospora</i> sp. MA75	细胞毒、抑菌	15-17
32,34	6-O-Desmethyldechlorigriseofulvin、6'-hydroxygriseofulvin	<i>Nigrospora</i> sp. MA75	较弱抗菌活性	17
33	Riseofulvin、脱氯灰黄霉素 dechlorigriseofulvin	<i>Nigrospora</i> sp. No. 1403、 <i>Nigrospora</i> sp. MA75	细胞毒、抑菌	16
35	(2S,5'R,E)-7-hydroxy-4,6-dimethoxy-2-(1-methoxy-3-oxo-5-methylhex-1-enyl)-benzofuran-3(2H)-one	<i>Nigrospora</i> sp. No. 1403	-	16
36,37	8-Dihydroramulosin、蜂蜜曲菌素 mellein	<i>Nigrospora</i> sp. LLGLM003	较弱抗菌活性	18
38~41	Nigrosporapyrones A~D Nigrospoxydons A~C、nigrosporapyrone、(+)-顶环氧菌素(+)-epoxydon、(+)-deoxyabscisic acid、(+)-脱落酸	<i>Nigrospora</i> sp. PSU-F18	抗菌活性(38)	19
42~52	(+)-abscisic acid、(+)-红花菜豆酸(+)-phaseic acid、pestalopyrone、hydroxypestalopyrone、3,4-dihydro-3,4,8-trihydroxy-1[2H]-naphthalenone	<i>Nigrospora</i> sp. PSU-F5	抗菌活性(42 和 46)	20
53	3'-(γ,γ -Dimethylallyloxy)-5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavone	<i>N. sphaerica</i> ZMT05	抗病菌	21
54	4-Prenyloxycylavatul	<i>N. sphaerica</i>	-	22
55~57	Nigrospins B 和 C、1-acetonyl-7-carboxyl-6,8-dihydroxy-3,4,5-trimethyl-lisochroman	<i>N. oryzae</i> SCSGAF 0111	较弱抗菌活性(55~57)	23
58~62,64	(\pm)-Nigrosporione A、nigrosporione B、nigrosporione C、(\pm)-nigrosporione D	<i>N. sphaerica</i> ZMT05	抗植物病原菌(58~60、61、64)、抗菌(58~61)	24
63	Nigrosirpexin F	<i>N. oryzae</i> 、 <i>I. lacteus</i> 、和宿主铁皮石斛	抗植物病原菌	12
65,66	杂色曲霉素 Sterigmatocystin、pestalopyrone	<i>N. oryzae</i>	细胞毒(65)	25

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物编号 Compound number	化合物名称 Compound name	化合物来源 Compound source	活性 Bioactivity	参考文献 Ref.
67 ~ 70	Chlorotetralone、(4 <i>S</i>)-4,6,8-trihydroxy-3,4-dihydro-1(2 <i>H</i>)-naphthalen-1-one、3,3'-methylenebis(4-hydroxy-6-methyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one)、核盘菌素 sclerin	<i>N. oryzae</i> 和 <i>B. bassiana</i>	抑菌(67、69 和 70)	26
71 ~ 78	(+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-交链孢烯(+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-altenuene、(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-交链孢烯(-)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aR</i>)-altenuene、(-)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i>)-异互隔交链孢霉素(-)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i>)-isoaltenuene、(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-异互隔交链孢霉素(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>aS</i>)-isoaltenuene、5'-methoxy-6-methyl-biphenyl-3,4,3'-triol、alternariol、alternariol-9-methyl ether、4-hydroxyalternariol-9-methyl ether	<i>N. sphaerica</i> No. 83-1-1-2	抗病毒(76 和 77)	27
79	2,5,7-Trihydroxy-4-(30-methylbut-20-en-10-yl)oxy-2 <i>H</i> -naphtho[1,8- <i>b</i> c]furan-9-one	<i>N. sphaerica</i>	-	28
82、83	Nigrosporone A、nigrosporone B	<i>Nigrospora</i> sp. BCC 47789	抗菌和细胞毒(83)	29
84 ~ 88	Nigrodiquinones A、4 <i>a</i> - <i>epi</i> -9 <i>α</i> -methoxydihydrodeoxybostrycin、10-deoxybostrycin、3,5,8-trihydroxy-7-methoxy-2-methylanthracene-9,10-dione、austrocortirubin	<i>Nigrospora</i> sp.	抑制病毒(87、88)	30
89	Nigrosporin A	<i>N. oryzae</i>	抑菌	31
90	Nigrosporin B	<i>N. oryzae</i> 、 <i>Nigrospora</i> sp.、 <i>Nigrospora</i> sp. ZJ-2010006	抑菌	31,32
91	4-Deoxybostrycin、卷线孢菌素衍生物	<i>Nigrospora</i> sp.、 <i>Nigrospora</i> sp. ZJ-2010006	抑菌、细胞毒	32,33,36
92 ~ 111	卷线孢菌素衍生物	-	细胞毒	33
112	卷线孢菌素 Bostrycin	<i>Nigrospora</i> sp. No. 407、 <i>N. aurantiaca</i> CMU-ZY2045、 <i>Nigrospora</i> sp. ZJ-2010006	聚丙烯无纺布和葡萄糖氧化酶固定化的偶联剂	34-36
113 ~ 118	Nigrosporin B、4-deoxybostrycin、4 <i>a</i> - <i>epi</i> -9 <i>α</i> -methoxydihydrodeoxy-bostrycin、10-deoxybostrycin、9 <i>α</i> -hydroxydihydrodesoxybostrycin、9 <i>α</i> -hydroxyhalorosellinia A、3,5,8-trihydroxy-7-methoxy-2-methylanthracene-9,10-dione、austrocortirubin	<i>Nigrospora</i> sp. ZJ-2010006	细胞毒(114)	36
119 ~ 124	2,3-Didehydro-19 <i>a</i> -hydroxy-14-epicochlioquinone B、tetrahydrobostrycin、deoxytetrahydrobostrycin、3,8-dihydroxy-6-methoxy-1-methylxanthone、3,6,8-trihydroxy-1-methylxanthone、griseophenone C	<i>Nigrospora</i> sp. MA75	抗菌(119 和 124)、抗菌(120、121 和 123)、细胞毒(119)	17
125 ~ 129	6- <i>O</i> -Demethyl-4-dehydroxyaltersolanol A、4-dehydroxyaltersolanol A、altersolanol B、巨孢子素 macrosporin、1,3,7-trihydroxy-6-methylanthraquinone	<i>Nigrospora</i> sp. YE3033	抗病毒(125 ~ 127)	14
萜类 Terpenoids				
130 ~ 136	3 <i>β</i> -OH-dendocarbin A	<i>N. sphaerica</i>	-	37
137、138	(<i>S</i>)-(+)-2- <i>cis</i> -4- <i>trans</i> -Abscisic acid、7'-hydroxy-abscisic acid	<i>N. oryzae</i>	抗糖尿病、较弱的细胞毒活性	38,39
139	Pimara-7,15-dien-3 <i>β</i> -ol	<i>N. sphaerica</i>	-	40
140	阿非迪霉素 Aphidicolin	<i>Papulaspora immersa</i> 和 <i>N. sphaerica</i>	肿瘤细胞毒、诱导人急性早幼粒白血病细胞 HL-60 凋亡	40,41

续表 1 (Continued Tab. 1)

化合物编号 Compound number	化合物名称 Compound name	化合物来源 Compound source	活性 Bioactivity	参考文献 Ref.
141 ~ 143、156	Punctaporonins D ~ F, desuccinoylpunctaporonin Nigrosirpexin B, nigrosirpexin E, 11, 12-epoxy-5, 6-secotremula-1, 6 (13)-dien-5, 12-olide, 12-acetoxy-5, 6-seco-1, 6 (13)-tremuladien-5, 11-olide, conocenolide A、	<i>Nigrospora</i> sp.	-	42
144 ~ 154	11-acetoxy-5, 6-seco-1, 6 (13)-tremuladien-5, 12-olide, nigrosirpexin C、nigrosirpexin D、conocenol B、11, 12-dihydroxy-1-tremulencis-5-one、11, 12-epoxy-12 β -hydroxy-1-tremulen-5-one Nigrosirpexin A	非同源 <i>N. oryzae</i> 和 <i>I. lacteus</i> (144-153)、 <i>N. oryzae</i> 、 <i>I. lacteus</i> 和宿主铁皮石斛 (154)	抗植物病原菌 (144、146 ~ 149、152 ~ 154)	12
155	Nigrosirpexin A	<i>N. oryzae</i> 和 <i>I. lacteus</i>	抗真菌	13
甾体 Steroids				
157 ~ 159	(20S, 22E, 24R)-麦角甾-7, 22-二烯-3 β , 5 α , 6 β -三醇、(22E, 24R)-麦角甾-3 β -羟基-5 α , 9 α -环氧-7, 22-二烯-6-酮、麦角甾-7, 22-二烯-6 β -甲氧基-3 β , 5 α -二醇 麦角甾-6, 22-二烯-3 β , 5 α , 8 α -三醇、麦角甾-7, 22-二烯-3 β -醇、麦角甾-4, 6, 8 (14), 22-三烯-3 β -醇、麦角甾-4, 6, 8 (14), 22-四烯-3-酮、麦角甾-5 (6), 7, 22-三烯-3 β -醇、麦角甾-7, 9 (14), 22-三烯-3 β -醇、麦角甾-7, 22-环氧-3 β -醇	<i>N. oryzae</i>	PD-1/PD-L1 结合抑制 (158)	42
160 ~ 166		<i>N. sphaerica</i>	抗白血病 (163 和 165)	43
生物碱 Alkaloids				
167 ~ 173	Neoechinulin A、preechinulin、isoechinulin A、tardioxopiperazine A、variecolorin L、dihydroxyisoechinulin A、L-alanyl-L-tryptophan anhydride	<i>N. oryzae</i> ZJ-2008005	防污 (169)	44
174、175	Methyl 5-acetamido-6-(4-hydroxyphenyl)-4-oxohexanoate、 uridine-50 α -hydroxypropanoate	<i>Nigrospora</i> sp. Z18-17	细胞毒	45
176 ~ 179	Uridine、adenosine、benzylhexahydropyrrolo[1, 2-a] pyrazine-1, 4-dione、3-methylhexahydropyrrolo[1, 2-a] pyrazine-1, 4-dione	<i>N. sphaerica</i>	较弱的抗白血病活性、抗利什曼、抗真菌	42
180、181	Nigrospine、nigrospin A	<i>N. oryzae</i> SCSGAF 0111	-	23
182	Nigrosporamide A	<i>N. sphaerica</i>	抑菌、抑制 α -葡萄糖苷酶	22
183、184	2, 5-二酮哌嗪衍生物	<i>N. camelliae-sinensis</i> S30	-	46
185	Sch 54796	<i>Nigrospora</i> sp. PSU-F12	-	47
其他类 Others				
186	Ethyl 4-ethoxy-2-hydroxy-3, 6-dimethylbenzoate	<i>N. sphaerica</i> ZMT05	抗病菌	48
187、188	Nigrosporanenes A 和 B	<i>Nigrospora</i> sp. PSU-F11	细胞毒 (187)、较弱的自由基清除活性 (187 和 188)	47
189	Nigronaphthaphenyl	<i>N. sphaerica</i>	抗菌、细胞毒、抗炎、抑制 α -葡萄糖苷酶	49
190	Methyl 3-chloro-6-hydroxy-2-(4-hydroxy-2-methoxy-6-methylphenoxy)-4-methoxybenzoate	<i>Nigrospora</i> sp. No. 1403	抗菌活性较弱	16
191、192	Nigrosporanenes C 和 D	<i>N. oryzae</i> S4	-	50
193	Pipicolisporin	<i>N. oryzae</i> CF-298113A	抗寄生虫和恶性疟原虫	51
194 ~ 199	Oryzamides A ~ E、scopularide A	<i>N. oryzae</i> PF18	-	52

2 生物活性

2.1 抗菌活性

Nigrospora 属真菌代谢产物不仅显著地抑制植物病原菌,而且对人类病原菌也具有有效的抑制活性,在农业植物保护和临床抗菌药物研究领域均有较高开发潜力。根据文献统计,可以发现抗菌活性是 *Nigrospora* 属真菌化学成分研究最多的生物活性,本文分别从抗植物病原菌和人类病原菌这两个层面对 *Nigrospora* 属真菌化学成分的抗菌活性进行综述。

在抗植物病原菌层面,活性化合物大多为聚酮类型,其中 **31**、**89** 和 **90** 的抗菌活性与阳性对照药相当甚至更优,值得更多关注。Luo 等^[15] 发现黄藻块茎中的内生菌 *Nigrospora* sp. DBR-5 发酵液具有显著的抗植物病原菌活性,从中分离的灰黄霉素(**31**)对 10 种植物致病菌均显示强烈的抑制活性,半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC_{50}) 值为 0.0013 ~ 0.0202 mg/mL,其中对大斑病菌和奇异长喙壳菌活性最强, EC_{50} 均达到 0.0013 mg/mL,明显高于阳性对照药多菌灵,有开发成植物保护剂的研究价值。Chen 等^[21] 通过中华稻蝗内生菌 *N. sphaerica* ZMT05 与槐米共培养,发现 1 个新的黄酮衍生物(**53**),该化合物对香蕉炭疽病菌和柑橘青霉病菌具有中度抑制作用。Wu 等^[24] 从中华稻蝗的内生菌 *N. sphaerica* ZMT05 中分离得到 6 个新的环戊烯酮衍生物(\pm)-nigrosporione A(**58** 和 **59**)、nigrosporione B(**60**)、nigrosporione C(**61**) 和 (\pm)-nigrosporione D(**62** 和 **64**),这些化合物的抗植物病原菌的活性均显著高于阳性对照三唑醇,其中化合物 **58** ~ **60** 对植物病原真菌尖孢镰刀菌、香蕉炭疽菌、斜纹青霉菌和禾谷镰刀菌均有较强的抑制活性,最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) 值仅为 3.13 ~ 25 $\mu\text{g/mL}$,化合物 **61** 和 **64** 对前三种病原菌亦有较强的抑制活性(MICs 仅为 3.13 ~ 25 $\mu\text{g/mL}$),说明该类环戊烯酮类化合物具有应用于农业杀菌剂的研发价值。Tanaka 等^[31] 从真菌 *N. oryzae* 中分离得到 2 个新的萘醌化合物 nigrosporin A(**89**) 和 nigrosporin B(**90**),对枯草芽孢杆菌具有与链霉素相当的抑制活性。Ding 等^[48] 从中华稻蝗内生菌 *N. sphaerica* ZMT05 中分离得到的 1 个新的酚类衍生物(**186**)对柑橘青霉病菌具有较强的抑制作用。Ukwatta 等^[49] 从红树林植物 *Bruguiera gymnorrhiza* 内生菌 *N. sphaerica* 中分离得到苯基萘化合物

nigronaphthaphenyl(**189**),该化合物显示多种生物活性,对枯草芽孢杆菌 UBC344 和 TISTR688 均有强烈的抑制活性, MIC 值分别为 4 和 2 $\mu\text{g/mL}$ 。

在抗人类致病菌层面,活性化合物仍以聚酮类为主,其中萘醌类抗菌活性能达到纳摩尔级别,有的甚至优于阳性对照药,具有较高成药潜力。Triswan 等^[19] 从柳珊瑚 *Annella* sp. 的内生菌 *Nigrospora* sp. PSU-F18 分离得到吡酮衍生物 nigrosporapyrone A(**38**),对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)均有一定抑制活性, MIC 值为 128 $\mu\text{g/mL}$ 。Wu 等^[24] 发现的化合物 **58** ~ **61** 还显示中等的抑制大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的活性(MICs = 3.13 ~ 12.5 $\mu\text{g/mL}$)。Kornsakulkarn 等^[29] 从南酸枣内生菌 *Nigrospora* sp. BCC 47789 中分离出的一个新天然来源氢萘醌化合物 nigrosporone B(**83**)对恶性疟原虫(IC_{50} 10.81 $\mu\text{mol/L}$)、结核分枝杆菌(MIC 172.25 $\mu\text{mol/L}$)、蜡样芽孢杆菌(MIC 21.53 $\mu\text{mol/L}$)和屎肠球菌(MIC 10.78 $\mu\text{mol/L}$)均具有较强的抑制活性。Wang 等^[32] 研究发现红树林植物内生菌 *Nigrospora* sp. 的萘醌化合物 4-deoxybostrycin(**91**)和 nigrosporin B(**90**)具有显著的抑制结核分枝杆菌活性,尤其是化合物 **91** 对耐药菌株的抑制活性甚至优于一线抗结核药物。Shang 等^[17] 从半红树植物 *P. pinnata* 的内生菌 *Nigrospora* sp. MA75 中分离得到的化合物 **120**、**121** 和 **123** 对 MRSA、大肠杆菌和表皮葡萄球菌有选择性抑制活性。Yang 等^[36] 从来自海葵的真菌 *Nigrospora* sp. ZJ-2010006 中分离得到 2 个新萘醌 4a-epi-9 α -methoxydihydrodeoxybostrycin(**113**)和 10-deoxybostrycin(**114**),以及 7 个已知类似物 nigrosporin B(**90**)、9 α -hydroxydihydrodesoxybostrycin(**115**)、9 α -hydroxyhalorosellinia A(**116**)、4-deoxybostrycin(**91**)、bostrycin(**112**)、3,5,8-trihydroxy-7-methoxy-2-methylanthracene-9,10-dione(**117**)和 austrocortirubin(**118**),并通过乙酰化修饰获得一系列乙酰化衍生物,化合物 **90** 对枯草芽孢杆菌和蜡样芽孢杆菌的抑制活性与环丙沙星相当, MIC 值均为 312 nmol/L,化合物 **91** 的乙酰化衍生物具有更强的抗菌活性,对蜡样芽孢杆菌的 MIC 值为 48.8 nmol/L,远强于阳性对照药环丙沙星(MIC = 1250 nmol/L),同时其对鳃弧菌也有较强的抑制活性(MIC = 97.5 nmol/L),该研究表明萘醌类化合物在抗菌药物研究领域

具有较大应用潜力。

2.2 细胞毒活性

Nigrospora 属真菌次生代谢产物对多种肿瘤细胞具有显著的细胞毒活性,但目前细胞毒性的研究仅停留在简单的活性筛选,深入的作用机制或体内活性评价尚未开展,其中蒽醌类化合物的活性达到微摩尔级,值得深入地进行抗肿瘤活性研究。Kornsakulkarn 等^[29]从南酸枣内生菌 *Nigrospora* sp. BCC 47789 中分离出的一个新天然来源氢蒽醌化合物 nigrosporone B (**83**) 对多种肿瘤细胞也显示出显著的细胞毒活性,对 NCI-H187 和 Vero 细胞的 IC₅₀ 值分别为 0.25 和 0.72 μmol/L。Chen 等^[33]通过化学合成对 4-deoxybostrycin (**91**) 进行了结构修饰,获得了 20 个衍生物 (**92** ~ **111**),并对所有化合物进行了肿瘤细胞株 MDA-MB-435、HepG2 和 HCT-116 的细胞毒活性测试,结果显示均具有较强的抑制活性 (IC₅₀ 值范围 0.62 到 10 μmol/L),其中化合物 **108** 和 **110** 对乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 的抑制活性强于阳性对照药表柔比星,两个化合物 IC₅₀ 值分别为 0.66 μmol/L 和 0.62 μmol/L。Yang 等^[36]也对得到的蒽醌类化合物进行了细胞毒活性筛选,结果显示,化合物 **90** 和 **114** 对肿瘤细胞 A549 有较强抑制活性,IC₅₀ 值分别为 5.25 和 4.56 μmol/L。Shang 等^[17]从半红树植物 *P. pinnata* 的内生菌 *Nigrospora* sp. MA75 中分离得到 1 个新的蒽醌衍生物 2,3-didehydro-19a-hydroxy-14-epicochloquinone B (**119**) 对肿瘤细胞株 MCF-7、SW1990 和 SMMC7721 均具有强烈的细胞毒活性,IC₅₀ 值分别为 4.5 和 7 μg/mL。

除了上述蒽醌化合物之外,二萜化合物 aphidicolin (**140**) 的细胞毒活性亦较显著。aphidicolin (**140**) 是 Lopes 等^[40]从雪莲果内生菌 *N. sphaerica* 中分离到的,对肿瘤细胞株 HCT-8、MDA-MB435、SF295 和 HL-60 均有较强的抑制活性 (IC₅₀ 值分别为 0.05、0.20、0.16 和 0.09 μg/mL); 并且 Gallo 等^[41]进一步发现 **140** 能够诱导人急性早幼粒白血病细胞 HL-60 凋亡,影响微管动力学、调节蛋白酶体激活复合体的表达、控制炎症信号通路,透射电子显微镜显示 **140** 剂量依赖性导致细胞自噬或细胞肿胀样死亡。

除此之外,其他类型化合物也有一定细胞毒活性。如, Rukachaisirikul 等^[47]从柳珊瑚 *Annella* sp. 的内生菌 *Nigrospora* sp. PSU-F11 中分离得到 2 个新的环己烯衍生物 nigrosporane A (**187**),对 MCF-

7 和 Vero 细胞具有显著的细胞毒性,IC₅₀ 值分别为 9.37 和 5.42 μg/mL; Ukwatta 等^[49]从红树林植物 *B. gymnorhiza* 内生菌 *N. sphaerica* 中分离得到苯基萘化合物 nigronaphphenyl (**189**) 对癌细胞 HCT116 有显著细胞毒活性,IC₅₀ 值为 9.62 ± 0.5 μmol/L; Metwaly 等^[43]从长春花内生菌 *N. sphaerica* 中分离得到的甾体化合物 **163** 和 **165** 显示出显著的抗白血病活性,对 HL60 细胞的 IC₅₀ 值为 0.03 和 0.39 mg/mL,对 K562 细胞 IC₅₀ 值均为 0.35 mg/mL。

2.3 抗病毒活性

Nigrospora 属真菌次生代谢产物对多种流感病毒株具有显著的抑制作用,主要包括 A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) 流感病毒株、疱疹病毒、呼吸道合胞病毒等,部分化合物的活性与阳性抗病毒药物相当,比如化合物 **88**,有深入研究作用机制的价值。Zhang 等^[14]从乌头的内生菌 *Nigrospora* sp. YE3033 发酵液中分离得到 2 个新的 azaphilones 类化合物 **29** 对 H1N1 流感病毒株有显著抑制作用,IC₅₀ 值为 0.80 μg/mL,并显示较低细胞毒性 (CC₅₀ 值为 184.75 μg/mL),是很好的抗流感病毒候选先导药物。He 等^[27]从苔藓的内生菌 *N. sphaerica* No. 83-1-1-2 中分离得到 2 个 heptaketides 类新化合物 **71** 和 **73**,以及 6 个已知化合物 (**72**, **74** ~ **78**),其中化合物 **76** 和 **77** 在体外对单纯疱疹病毒 (HSV) 具有抗病毒活性,IC₅₀ 值分别为 13.5 和 21.3 μmol/L,选择性指数 (SI) 分别为 26.5 和 17.1。Xu 等^[30]从海葵 *Palythoa haddonii* 共生菌 *Nigrospora* sp. 中分离得到蒽醌化合物 **87** 对柯萨奇病毒 Cox-B3 显示一定抑制活性 (IC₅₀ = 93.7 μmol/L),化合物 **88** 对呼吸道合胞病毒 (RSV) 具有与阳性对照药利巴韦林相近的抑制活性 (IC₅₀ = 74.0 μmol/L)。Zhang 等^[14]从乌头的内生菌 *Nigrospora* sp. YE3033 发酵液中分离得到的蒽醌衍生物 6-O-demethyl-4-dehydroxyaltersolanol A (**125**)、4-dehydroxyaltersolanol A (**126**) 和 altersolanol B (**127**) 对流感病毒株 H1N1 显示出强烈的抑制活性,IC₅₀ 值分别为 2.59、8.35 和 7.82 μg/mL。

2.4 其他活性

Nigrospora 属真菌次生代谢产物也表现出植物毒性、NO 抑制、抗糖尿病、防污活性等其他活性,除此之外,个别蒽醌化合物还显示出在生物新材料方向的应用潜力。Fukushima 等^[10]从内生菌 *N. succhari* 中分离得到化合物 **12** 对黄瓜有植物毒性作用,可以通过干扰细胞分裂导致植物死亡。Zhang

等^[11]从 *N. oryzae* 和 *Beauveria bassiana* 共培养的发酵物中分离得到 5 个新的 azaphilones 类化合物 **13** 和 **14** 具有明显的 NO 抑制作用。Yang 等^[34]研究发现真菌 *Nigrospora* sp. No. 407 的蒽醌化合物 bostrycin(**112**)可作为聚丙烯无纺布和葡萄糖氧化酶固定化的偶联剂,并且 bostrycin(**112**)处理过的无纺布材料具有抗菌作用,展现出该化合物在生物材料和蛋白固定化领域的应用前景;另外, Suwanarach 等^[35]从泰国锡兰肉桂内生菌 *N. aurantiaca* CMU-ZY2045 中也分离得到 **112**,并发现该化合物作为红色染料具有良好的耐洗度,并且所用浓度细胞毒性较低,说明了化合物 **112** 有作为红色纺织染料开发的价值。Uzor 等^[38]从内生菌 *N. oryzae* 中分离得到化合物 **137** 和 **138**,在小鼠模型上显示出较强的抗糖尿病活性。Liu 等^[42]从海绵 *Callyspongia* sp. 共附生菌 *Nigrospora* sp. 中分离得到的甾体类化合物(22E,24R)-麦角甾-3 β -羟基-5 α ,9 α -环氧-7,22-二烯-6-酮(**158**)显示出 PD-1/PD-L1 结合抑制活性,其 IC₅₀ 值为 22.5 μ mol/L。Sun 等^[44]从软珊瑚 *Dendronephthya* sp. 的内生菌 *N. oryzae* ZJ-2008005 分离得到的 isoechinulin 型生物碱 **169** 对藤壶具有较强的防污活性,IC₅₀ 值为 5.92 μ g/mL。Ukwatta 等^[49]从红树林植物 *B. gymnorhiza* 内生菌 *N. sphaerica* 中分离得到苯基萘化合物 nigronephthyl(**189**)有明显的抗炎和 α -葡萄糖苷酶抑制活性。Ignacio 等^[51]从 *Triticum* sp. 植物内生菌 *N. oryzae* CF-298113A 分离得到一个新的环肽化合物 pipecolisporin(**193**),该化合物对 *T. cruzi* Tulahuen C4 寄生虫和恶性疟原虫具有显著抑制活性,IC₅₀ 值分别为 8.46 μ mol/L 和 3.21 μ mol/L。Vig 等^[53]发现心叶青牛胆内生菌 *N. oryzae* GL15 提取物有改善东莨菪碱诱导的小鼠阿尔兹海默症的活性。

3 结语

Nigrospora 属真菌作为分布广泛的动植物内生真菌,产生的次生代谢产物丰富多变,本文共综述聚酮、蒽醌、萜、甾体和生物碱等 199 个化合物,其中聚酮类报道数量最多,大部分化合物具有显著的抗菌和细胞毒等显著生物活性(表 1)。但目前 *Nigrospora* 属真菌的研究还存在活性筛选模型单一,活性仅停留在表性筛选上,缺少深入的机制研究等不足,而且目前对 *Nigrospora* 属真菌代谢产物的挖掘还不充分,有待结合多种方法继续深入研究。因此,未来的研究中,笔者建议从以下几方面改进:(1)扩展多种

活性筛选模型,提高发现更多新颖活性物质的可能性;(2)对表型筛选中活性显著的化合物进行深入机制探讨,验证成药的可能性;(3)关注特殊环境来源的真菌,真菌在应对恶劣环境的同时,代谢途径可能发生进化,极有可能发现高活性物质,比如 Arumugam 等^[54]从 800 m 深的海底分离得到的真菌菌株 *Nigrospora* sp. NIOT 提取物对 12 种革兰阴性和阳性菌显示出强烈的抗菌活性,并对多种肿瘤细胞有强烈的细胞毒活性;(4)运用真菌共培养或菌株-宿主共培养^[8,55]以及基因组挖掘技术^[52]等方法,激活沉默基因,提高真菌产生新颖代谢产物的能力。目前,*Nigrospora* 属真菌活性成分的研究还处在初级阶段,随着新发现的代谢产物的增多和深入的活性研究,相信 *Nigrospora* 属真菌的代谢产物能得到充分的开发和应用。

参考文献

- 1 Wang M, et al. Phylogenetic reassessment of *Nigrospora*: ubiquitous endophytes, plant and human pathogens [J]. *Perseonia* 2017, 39:118-142.
- 2 Han S, et al. *Nigrospora oryzae* causing black leaf spot disease of *Hibiscus mutabilis* in China [J]. *Plant Dis*, 2021, 105: 2255-2255.
- 3 Mapari SAS, et al. Fungal polyketide azaphilone pigments as future natural food colorants [J]. *Trends Biotechnol*, 2010, 28:300-307.
- 4 Malik EM, et al. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs [J]. *Med Res Rev*, 2016, 36:705-748.
- 5 Harms V, et al. Nature-driven approaches to non-natural terpene analogues [J]. *Nat Prod Rep*, 2020, 37:1080-1097.
- 6 Schlager S, et al. Exploiting plant alkaloids [J]. *Curr Opin Biotechnol* 2016, 37:155-164.
- 7 Zhang HQ, et al. Pestalofuranones F-J, five new furanone analogues from the endophytic fungus *Nigrospora* sp. BM-2 [J]. *Molecules*, 2014, 19:819-825.
- 8 Wu SH, et al. Two new solanapyrone analogues from the endophytic fungus *Nigrospora* sp. YB-141 of *azadirachta indica* [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6(1):79-85.
- 9 Mohana CN, et al. TLC directed isolation and in silico analysis of antimicrobial metabolite from *Nigrospora sphaerica* inhabiting *croton bonplandianus* bail [J]. *S Afr J Bot*, 2021, 139:106-113.
- 10 Fljkushima T, et al. Phytotoxicity of three lactones from *Nigrospora sacchari* [J]. *Phytochemistry*, 1998, 48:625-630.
- 11 Zhang ZX, et al. New azaphilones from *Nigrospora oryzae* co-

- cultured with *Beauveria bassiana* [J]. *Molecules*, 2018, 23; 1816-1816.
- 12 Shi LJ, et al. The cocultured *Nigrospora oryzae* and *Collectotrichum gloeosporioides*, *Irpex lacteus*, and the plant host *Dendrobium officinale* bidirectionally regulate the production of phytotoxins by anti-phytopathogenic metabolites [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83; 1374-1382.
- 13 Zhou QY, et al. New azaphilones and tremulane sesquiterpene from endophytic *Nigrospora oryzae* cocultured with *Irpex lacteus* [J]. *Fitoterapia*, 2018, 130; 26-30.
- 14 Zhang SP, et al. Antiviral anthraquinones and azaphilones produced by an endophytic fungus *Nigrospora* sp. from *Aconitum carmichaeli* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112; 85-89.
- 15 Luo HY, et al. Antifungal activity of the extract and the active substances of endophytic *Nigrospora* sp. from the traditional Chinese medicinal plant *Stephania kwangsiensis* [J]. *Nat Prod Commun*, 2017, 12; 1889-1892.
- 16 Xia XK, et al. Two New derivatives of griseofulvin from the mangrove endophytic fungus *Nigrospora* sp. (strain No. 1403) from *Kandelia candel* (L.) Druce [J]. *Planta Med*, 2011, 77; 1735-1738.
- 17 Shang Z, et al. Diverse secondary metabolites produced by marine-derived fungus *Nigrospora* sp. MA75 on various culture media [J]. *Chem Biodivers*, 2012, 9; 1338-1348.
- 18 Zhao JH, et al. Bioactive secondary metabolites from *Nigrospora* sp. LLGLM003, an endophytic fungus of the medicinal plant *Moringa oleifera* Lam [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2012, 28; 2107-2112.
- 19 Trisuwan K, et al. Pyrone derivatives from the marine-derived fungus *Nigrospora* sp. PSU-F18 [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70; 554-557.
- 20 Trisuwan K, et al. Epoxydons and a pyrone from the marine-derived fungus *Nigrospora* sp. PSU-F5 [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71; 1323-1326.
- 21 Chen JQ, et al. A new flavone from Flos Sophorae Immaturus through microbial transformation by *Nigrospora sphaerica* ZMT05 [J]. *Chem Nat Compd +*, 2019, 55; 1025-1027.
- 22 Zhu XW, et al. Two new compounds from *Nigrospora sphaerica* ZMT05, a fungus derived from *Oxya chinensis* Thunber [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32; 2375-2381.
- 23 Dong JJ, et al. Alkaloids and citrinins from marine-derived fungus *Nigrospora oryzae* SCSGAF 0111 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55; 2749-2753.
- 24 Wu ZH, et al. New antimicrobial cyclopentenones from *Nigrospora sphaerica* ZMT05, a fungus derived from *Oxya chinensis* Thunber [J]. *J Agr Food Chem*, 2018, 66; 5368-5372.
- 25 Ola ARB, et al. Bioactive secondary metabolites from the mangrove endophytic fungi *Nigrospora oryzae* [J]. *Indones J Chem*, 2021, 21; 1016-1022.
- 26 Zhang ZX, et al. A new chlorinated tetralone from co-culture of insect-pathogenic *Beauveria bassiana* and phytopathogenic *Nigrospora oryzae* [J]. *Chem Nat Compd +*, 2021, 57; 297-299.
- 27 He JW, et al. Heptaketides with antiviral activity from three endolichenic fungal strains *Nigrospora* sp., *Alternaria* sp. and *Phialophora* sp. [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83; 1087-1091.
- 28 Zhang QH, et al. Two new secondary metabolites from the marine-derived fungus *Nigrospora sphaerica* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17; 497-503.
- 29 Kornsakulkarn J, et al. Bioactive hydroanthraquinones from endophytic fungus *Nigrospora* sp. BCC 47789 [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 24; 46-50.
- 30 Xu WF, et al. Nigrodiquinone A, a hydroanthraquinone dimer containing a rare C-9-C-7' linkage from a zoanthid-derived *Nigrospora* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(3); 51-51.
- 31 Tanaka M, et al. Nigrosporins A and B, new phytotoxic and antibacterial metabolites produced by a fungus *Nigrospora oryzae* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1997, 61; 1848-1852.
- 32 Wang C, et al. Anti-mycobacterial activity of marine fungus-derived 4-deoxybostrycin and nigrosporin [J]. *Molecules*, 2013, 18; 1728-1740.
- 33 Chen H, et al. Synthesis and antitumor activities of derivatives of the marine mangrove fungal metabolite deoxybostrycin [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10; 2715-2728.
- 34 Yang WJ, et al. Bostrycin, a novel coupling agent for protein immobilization and prevention of biomaterial-centered infection produced by *Nigrospora* sp. No. 407. enzyme [J]. *Microb Technol*, 2012, 50(6-7); 287-292.
- 35 Suwannarach N, et al. Optimization and characterization of red pigment production from an endophytic fungus, *Nigrospora aurantiaca* CMU-ZY2045, and its potential source of natural dye for use in textile dyeing [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103; 6973-6987.
- 36 Yang KL, et al. Antibacterial anthraquinone derivatives from a sea anemone-derived fungus *Nigrospora* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75; 935-941.
- 37 Chen ZM, et al. A new sesquiterpene from the endophytic fungus *Nigrospora sphaerica* #003 [J]. *Rec Nat Prod*, 2016, 10; 307-310.
- 38 Uzor PF, et al. Antidiabetic activity of extract and compounds from an endophytic fungus *Nigrospora oryzae* [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2017, 67; 308-311.
- 39 Uzor PF, et al. Metabolites from *Combretum dolichopetalum*

- and its associated endophytic fungus *Nigrospora oryzae*-evidence for a metabolic partnership [J]. *Fitoterapia*, 2015, 105:147-150.
- 40 Lopes AA, et al. Biosynthesis of aphidicolin proceeds via the mevalonate pathway in the endophytic fungus *Nigrospora sphaerica* [J]. *J Brazil Chem Soc*, 2011, 22(1):80-85.
- 41 Gallo MB, et al. The anti-promyelocytic leukemia mode of action of two endophytic secondary metabolites unveiled by a proteomic approach [J]. *Planta Med*, 2014, 80:473-481.
- 42 Liu MX, et al. Secondary metabolites and PD-1/PD-L1 inhibitory activity from the sponge-associated fungi *Nigrospora* sp. [J]. *Chin J Mar Drugs (中国海洋药物)*, 2020, 39(3):1-6.
- 43 Metwaly AM, et al. Nigrosphaerin A a new isochromene derivative from the endophytic fungus *Nigrospora sphaerica* [J]. *Phytochem Lett*, 2014, 7:1-5.
- 44 Sun XP, et al. Isoechinulin-type alkaloids from a soft coral-derived fungus *Nigrospora oryzae* [J]. *Chem Nat Compd +*, 2014, 50:1153-1155.
- 45 Chen G, et al. Secondary metabolites from fungus *Nigrospora* sp. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14:759-763.
- 46 Huang DY, et al. Two new 2,5-diketopiperazine derivatives from mangrove-derived endophytic fungus *Nigrospora camelliae-sinensis* S30 [J]. *Nat Prod Res*, 2021. DOI: 10.1080/14786419.2021.1878168.
- 47 Rukachaisirikul V, et al. Cyclohexene, diketopiperazine, lactone and phenol derivatives from the sea fan-derived fungi *Nigrospora* sp. PSU-F11 and PSU-F12 [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33:375-380.
- 48 Ding WJ, et al. A new phenolic acid derivative from an insect-derived fungus *Nigrospora sphaerica* (strain No. ZMT05) [J]. *Chem Nat Compd +*, 2020, 56:842-844.
- 49 Ukwatta KM, et al. The study of antimicrobial, anti-cancer, anti-inflammatory and alpha-glucosidase inhibitory activities of nigronaphthaphenyl, isolated from an extract of *Nigrospora sphaerica* [J]. *Mycology*, 2019, 10:222-228.
- 50 Yan W, et al. Nigrosporane C and D, two new cyclohexene derivatives from the endophytic fungus *Nigrospora oryzae* S4 [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20:957-961.
- 51 Ignacio FP, et al. Pipecolisporin, a novel cyclic peptide with antimalarial and antitrypanosome activities from a wheat endophytic *Nigrospora oryzae* [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14:268-268.
- 52 Ding LJ, et al. Oryzamides A-E, cyclodepsipeptides from the sponge-derived fungus *Nigrospora oryzae* PF18 [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79:2045-2052.
- 53 Vig R, et al. Neuroprotective effects of quercetin produced by an endophytic fungus *Nigrospora oryzae* isolated from *Tinospora cordifolia* [J]. *J Appl Microbiol*, 2021. DOI: 10.1111/JAM.15174.
- 54 Arumugam GK, et al. Production and characterization of bioactive metabolites from piezotolerant deep sea fungus *Nigrospora* sp. in submerged fermentation [J]. *J Appl Microbiol*, 2015, 118(1):99-111.
- 55 Zuo MX, et al. Research progress on the optimization of fermentation conditions for active metabolites from marine microorganisms [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2019, 31:2015-2023.