红树来源青霉属真菌次级代谢产物与生物活性(2007~2020)

曾尾女 黄国雷 王斌 蔡瑾 郑彩娟*

(海南师范大学化学与化工学院 热带药用资源化学教育部重点实验室
海南省热带药用植物化学重点实验室 海口 571158)

摘要 红树植物生长于缺氧、酸性、含盐的热带和亚热带地区的潮间带,生长环境的特殊性为红树来源真菌提供了特殊的宿主环境.红树来源真菌独特的遗传背景和代谢途径使得其次级代谢产物具有结构新颖且类型多样、生物活性多样化等特点.青霉属(*Penicillium* sp.)真菌分布广泛,为红树来源真菌的一大类群,能够代谢产生生物碱类、肽类、萜类及聚酮类等结构类型多样且新颖的代谢产物,大多具有抗肿瘤、抗炎、抗菌和酶抑制剂等多种生物活性.综述了2007~2020年,从红树来源青霉属真菌中发现的276个新化合物,介绍了其结构和生物活性,以期后续红树来源青霉属真菌新型天然药物的开发提供参考.

关键词 红树;青霉属真菌;次级代谢产物;生物活性

Secondary Metabolites and Bioactivities of *Penicillium* sp.
Sourced from Mangrove from 2007 to 2020

Zeng, Weinü Huang, Guolei Wang, Bin Cai, Jin Zheng, Caijuan*

(Key Laboratory of Tropical Medicinal Plant Chemistry of Hainan Province, Key Laboratory of Tropical Medicinal Resources Chemistry of Ministry of Education, College of Chemistry and Chemical Engineering,
Hainan Normal University, Haikou 571158)

Abstract Mangrove plants grow in tropical and subtropical intertidal zones with acid, salt and oxygen deficit. The particularity of the growth environment provides a special host environment for mangrove fungi. The unique genetic background and metabolic pathway of mangrove-derived fungi make their secondary metabolites have novel structures and diverse biological activities. The genus of *Penicillium* is widely distributed, which is a large group of mangrove-derived fungi. It can produce metabolites with various structural types and novel structures such as alkaloids, peptides, terpenes, polyketones and other metabolites. Most of them have anti-tumor, anti-inflammatory, anti-bacterial, enzyme inhibitors and other bioactivities. The advances of the 276 natural products produced from mangrove-derived *Penicillium* in recent 14 years (from 2007 to 2020) are reviewed, in order to provide reference for the development of new natural drugs of mangrove *Penicillium* sp. fungi.

Keywords mangrove; *Penicillium* sp.; secondary metabolite; bioactivity

红树林是生长分布在热带和亚热带地区的潮间带河口地带的植物群落,其生境具有缺氧、酸性及含盐等特征^[1-2].其所处的环境特殊,不仅使红树植物演化出特殊的次级代谢产物生物合成途径,而且为红树来源真菌提供了特殊的宿主环境,使得红树来源真菌能够代谢产生结构新颖、活性显著的次级代谢产物,从而成为海洋药物先导化合物发现的重要源泉.本文总结了近14年(2007~2020年)红树来源青霉属真菌资源研究的概况,

分析了红树来源青霉属真菌代谢产物的结构与生物活性,以期红树来源青霉属真菌的进一步研究提供合理的理论依据.

1 红树来源青霉属真菌多样性研究

青霉属(*Penicillium*)真菌是广泛存在于自然环境中的一类腐生类真菌,也是红树林植物中分布较广泛的一个属.其和大部分腐生类真菌一样可以产生丰富多样的

* Corresponding author. E-mail: caijuan2002@163.com

Received March 24, 2021; revised June 14, 2021; published online July 12, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31760093), the Natural Science Foundation of Hainan Province (Nos. 220RC593, 218MS045) and the Key Research and Development Program of Hainan Province (No. ZDYF2019183).

国家自然科学基金(No. 31760093)、海南省自然科学基金(Nos. 220RC593, 218MS045)及海南省重点科技计划(No. ZDYF2019183)资助项目.

次级代谢产物, 这些次级代谢产物大多具有丰富的生物活性. 近 14 年(2007~2020 年)来关于红树植物来源真菌的研究越来越多, 其中对青霉属真菌研究也较为广泛. 据文献统计表明, 已从秋茄(*Kandelia candel*)、木榄(*Bruguiera gymnorhiza*)、尖瓣海莲(*Bruguiera Sexangula var. rhynchoptala*)、老鼠簕(*Acanthus ilicifolius*)、黄槿(*Hibiscus tiliaceus*)、红海榄(*Rhizophora stylosa*)、白骨壤(*Avicennia marina*)等 18 种红树植物分离出的 57 株青霉属真菌进行次级代谢产物研究(表 1)^[1-87]. 其中对青霉属真菌 *Penicillium citrinum*、*Penicillium janthinellum*、

Penicillium commune、*Penicillium brocae* 的代谢产物研究的较为广泛. 例如从桔青霉(*P. citrinum*)中分离得到了 13 个代谢产物, 这些代谢产物具有抗菌及细胞毒活性^[27,30-33,52]; 从微紫青霉(*P. janthinellum*)中分离得到了 28 个次级代谢产物, 这些代谢产物具有抗菌和细胞毒活性^[4-7,64-67]; 从 *P. brocae* 中分离得到了 27 个次级代谢产物, 这些代谢产物具有抗菌、抗氧化及细胞毒活性^[43-46,48-49]; 从团青霉(*P. commune*)中分离得到了 10 个异香豆素类次级代谢产物, 均对 α -葡萄糖苷酶具有较强的抑制作用^[20].

表 1 红树来源青霉属内生真菌分布^a
Tabel 1 Distribution of Endophytic Fungi of the *Penicillium* sp. from Mangrove

Plant species	Isolated fungi	Site	Ref.
<i>Rhizospheric soil of mangrove plants</i>	<i>Penicillium javanicum</i> HK1-22	海南东寨港自然保护区	[1]
	<i>Penicillium</i> sp. HK1-22	海南东寨港自然保护区	[3]
	<i>Penicillium janthinellum</i> HK1-6	海南	[4-7]
	<i>Penicillium</i> sp. SYFz-1	海南三亚	[8-9]
	<i>Penicillium</i> sp. SCSIO041218	三亚	[10, 11]
	<i>Penicillium pinophilum</i> SCAU037	中国特呈岛	[12]
	<i>Penicillium pinophilum</i> H608	厦门	[13]
	<i>Penicillium camemberti</i> OUCMDZ-1492	海南文昌	[14-16]
	<i>Penicillium herquei</i> MA-370	海南	[17]
	<i>Penicillium polonicum</i> H175	福建张江口	[18]
<i>Kandelia candel</i>	<i>Penicillium polonicum</i> MCCC3A00951	福建张江口	[19]
	<i>Penicillium commune</i> QQF-3	广东	[20]
	<i>Penicillium aculeatum</i> No. 9EB	广东阳江	[21]
	<i>Penicillium chermesinum</i> ZH4-E2	广东	[22]
	<i>Penicillium</i> sp. sk5GW1L	广西	[23-24]
	<i>Penicillium</i> sp. sk14JW2P	广西	[25]
	<i>Penicillium</i> sp. (SBE-8)	香港	[26]
	<i>Penicillium citrinum</i> QJF-22	海南海口	[27]
<i>Bruguiera sexangula var. rhynchoptala</i>	<i>Penicillium</i> sp. TGM112	海南东寨港自然保护区	[28-29]
	<i>Penicillium citrinum</i> HL-5126	海南东寨港自然保护区	[30-33]
	<i>Penicillium simplicissimum</i> MA-332	海南	[34-35]
	<i>Penicillium</i> sp. (J41221)	海南东寨港自然保护区	[36]
<i>Bruguiera gymnorhiza</i>	<i>Penicillium</i> sp. GD6	广州湛江	[37-39]
	<i>Penicillium thomi</i>	广西	[40]
	<i>Penicillium</i> sp. MA-37	海南	[41-42]
<i>Avicennia marina</i>	<i>Penicillium brocae</i> MA-231	海南	[43-47]
	<i>Penicillium</i> sp. FJ-1	福建	[48]
	<i>Penicillium brocae</i> MA-192	海南	[49-50]
	<i>Penicillium</i> sp. ZH16	海南东寨港自然保护区	[51]
	<i>Penicillium citrinum</i>	福建	[52]
<i>Acanthus ilicifolius</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> HND11-24	海南	[53]
	<i>Penicillium dipodomycicola</i> HN4-3A	海南	[54]
	<i>Penicillium</i> sp. (ZZF 32#)	广东湛江	[55]
	<i>Penicillium</i> sp. 299#	海南	[56]
	<i>Penicillium</i> sp. FJ-1	海南	[57]
<i>Rhizophora stylosa</i>	<i>Penicillium oxalicum</i> EN-201	海南	[58]
	<i>Penicillium solitum</i> GWQ-143	/	[59]
<i>Cerbera manghas</i>	<i>Penicillium</i> sp. HN29-3B1	海南东寨港自然保护区	[60-61]

续表

Plant species	Isolated fungi	Site	Ref.
<i>Aegiceras corniculatum</i>	<i>Penicillium</i> sp. JP-1	福建	[62]
	<i>Penicillium</i> sp. (strain HKI0459)	福建厦门	[63]
<i>Sonneratia caseolaris</i>	<i>Penicillium janthinellum</i> HDN13-309	海南	[64-67]
<i>Ceriuioiops tagal</i>	<i>Penicillium</i> sp. J-54	海南东寨港自然保护区	[2,68]
	<i>Penicillium</i> sp. JY246	南海	[69]
<i>Lumnitzera racemosa</i>	<i>Penicillium sumatrense</i> MA-92	海南文昌	[70]
	<i>Penicillium bilaiae</i> MA-267	海南	[71-72]
<i>Myoporum bontioides</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> V11	中国雷州半岛	[73-75]
<i>Laguncularia racemose</i>	<i>Penicillium coffeae</i> MA-314	海南岛	[76]
<i>Sonneratia apetala</i>	<i>Penicillium</i> sp. ZJ-SY2	广东	[77]
<i>Hibiscus tiliaceus</i>	<i>Penicillium aurantiogriseum</i> 328 [#]	广东	[78]
	<i>Penicillium commune</i> G2M	海南	[79]
<i>Heritiera littoralis</i>	<i>Penicillium chermesinum</i> strain HLit-ROR2	泰国	[80]
	<i>Penicillium</i> sp. YYSJ-3	广东珠海	[81]
<i>Excoecaria agallocha</i>	<i>Penicillium expansum</i> 091006	海南文昌	[82-83]
	<i>Penicillium</i> sp. Y2-2-1	广东广州	[84]
<i>Bruguiera sexangula</i>	<i>Penicillium</i> sp. 091402	海南	[85]
	<i>Penicillium</i> sp. 303 [#]	广东湛江	[86]
	<i>Penicillium variabile</i>	福建	[87]

^a/: No collection place.

2 红树来源青霉属内生真菌次级代谢产物与生物活性研究

文献统计表明,近14年(2007~2020年)从红树来源青霉属真菌中分离鉴定出的276个新的次级代谢产物主要包括生物碱类、肽类、萜类及聚酮类等,其中140个化合物具有抗菌、抗肿瘤和杀虫等生物活性。

2.1 生物碱类化合物

已从红树来源青霉属内生真菌的代谢产物中分离鉴定出生物碱类化合物69个(1~69)(2007~2020年)(图1和2),主要包括二酮哌嗪类生物碱、吲哚类生物碱及其他类生物碱,其中6个为新颖骨架结构的化合物(16, 17, 20, 21, 64, 66),32个生物碱类化合物具有抗菌、细胞毒、抗氧化、杀虫及乙酰胆碱酯酶等生物活性(表2)。

从红树植物白骨壤(*A. marina*)来源的真菌 *P. brocae* MA-231 培养液中分离鉴定出5个新的硫代二酮哌嗪生物碱 penicibrocazines A~E (1~5)^[44]和6个新的二硫键桥联二酮哌嗪类生物碱 brocazines A~F (6~11)^[45]。其中硫代二酮哌嗪生物碱类化合物2~4均对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)有抑制活性,其最低抑菌浓度(MIC)分别为32.0, 0.25, 8.0和0.25 $\mu\text{g/mL}$;化合物3对藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)有较强的抑制活性,其MIC值为0.25 $\mu\text{g/mL}$;化合物1~3和5均对植物病原菌小麦全蚀病菌(*Gaeumannomyces graminis*)有抑制活性,其MIC值分别为0.25, 8.0, 0.25和64.0 $\mu\text{g/mL}$;硫代二酮哌嗪生物碱对多种人类致病菌和植物病原菌显示较好的抑制活性,初步构效关系研究表明,C-6和C-6'

为双键时能够增强对 *S. aureus* 的抑菌活性;S-甲基基团及C-5/5'位的羰基能够增强对 *G. graminis* 的抑制活性。二硫键桥联二酮哌嗪生物碱类化合物6, 7, 10和11对9种肿瘤细胞DU145, HeLa, HepG2, MCF-7, NCI-H460, SGC-7901, SW1990, SW480和U251均具有较强的细胞毒活性,其IC₅₀值为0.89~9.0 $\mu\text{mol/L}$ 。结果表明,当二酮哌嗪类生物碱存在二硫键且为 α/α' 构型时具有显著的细胞毒活性。构效关系研究表明,C-6和C-6'双键为活性必需基团,C-6和C-6'都为双键时的细胞毒活性强于只有一个双键的活性。此后,继续从该菌中分离得到4个新的硫代二酮哌嗪类生物碱 penicibrocazines F~I (12~15)^[47]和4个新的二酮哌嗪类生物碱 spirobrocazines A~C (16~18)和 brocazine G (19)^[46],化合物16和17为骨架新颖的化合物,均具有6/5/6/5/6的环系统,且在C-2处有一个罕见的螺环中心;其中化合物14对大肠杆菌(*Escherichia coli*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)和副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*)有中等强度的抑制活性,其MIC值分别为16.0, 32.0和16.0 $\mu\text{g/mL}$;化合物14和15对哈维氏弧菌(*Vibrio harveyi*)具有一定的抑制活性,其MIC值分别为16.0和32.0 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物16对大肠杆菌(*E. coli*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)和哈维氏弧菌(*V. harveyi*)具有中等强度的抑制活性,其MIC值分别为32.0、16.0和64 $\mu\text{g/mL}$;化合物18对大肠杆菌(*E. coli*)、嗜水气单胞菌(*A. hydrophilia*)和哈维氏弧菌(*V. harveyi*)具有抑制活性,其MIC值均为32.0 $\mu\text{g/mL}$;化合物19对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)具有较强的抑制活性,MIC值为0.25 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树植

图1 红树来源青霉属真菌产生的生物碱类化合物 1~33

Figure 1 Alkaloids 1~33 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.

物海桑(*S. caseolaris*)的 *P. janthinellum* HDN13-309 内生真菌发酵提取物中分离出了 8 个新的二酮哌嗪类生物碱 penispiroazines A~H (20~27)^[67], 其中化合物 20 具有一个罕见的吡嗪并[1,2]噻杂萘与噻吩环偶联的体系; 化合物 21 具有一个 6/5/6/5/6 五环系统和两个罕见的螺环中心; 化合物 22~27 为具有手性的螺硫代或螺咪喃

环系统; 且化合物 22 和 23 在 10 μmol/L 下增加了两种相关的 II 期解毒酶(SOD2 和 HO-1)的表达. 来源于红树植物海桑(*S. caseolaris*)的内生真菌 *P. janthinellum* HDN13-309 的发酵提取物中分离得到了 6 个新型的二酮哌嗪类生物碱 penicisulfuranols A~F (28~33)^[65], 化合物 28~30 对人宫颈癌细胞 HeLa 和白血病骨髓细

图2 红树来源青霉属真菌产生的生物碱类化合物 34~69

Figure 2 Alkaloids 34~69 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.

表2 新生物碱类化合物 1~69 的生物活性与产生菌的来源^a
Table 2 Biological activities of new alkaloids 1~69 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
1~5	<i>A. marina</i>	<i>S. aureus</i> : 0.25~32.0 µg/mL (except 4); <i>Gaeumannomyces graminis</i> : 0.25~64.0 µg/mL (except 4) <i>Micrococcus luteus</i> : 0.25 µg/mL (3);	Hainan	2015 ^[44]
6~11	<i>A. marina</i>	DU145/HeLa/HepG2/MCF-7/NCI-H460/SGC-7901/ SW1990/SW480/U251: 0.89~9 µmol/L (except 8/9)	Hainan	2014 ^[45]
12~15	<i>A. marina</i>	<i>E. coli</i> / <i>A. hydrophilia</i> / <i>V. harveyi</i> / <i>V. parahaemolyticus</i> : 16.0~32.0 µg/mL (14/15)	Hainan	2017 ^[47]
16~18	<i>A. marina</i>	<i>E. coli</i> / <i>A. hydrophilia</i> / <i>V. harveyi</i> : 16.0~64.0 µg/mL (16); <i>E. coli</i> / <i>A. hydrophilia</i> / <i>V. harveyi</i> : 32 µg/mL (18)	Hainan	2016 ^[46]
19	<i>A. marina</i>	<i>S. aureus</i> : 0.25 µg/mL	Hainan	2016 ^[44]
20~27	Root of <i>S. caseolaris</i>	SOD2/HO-1: 10 µmol/L (22/23)	Hainan	2020 ^[67]
28~33	Root of <i>S. caseolaris</i>	HeLa: 0.3~3.9 µmol/L (28~30); HL-60: 0.1~1.6 µmol/L (28~30)	Hainan	2017 ^[65]
34~41	Stem of <i>A. corniculatum</i>	BK _{Ca} : (34, 35, 37)	Fujian	2007 ^[63]
42	Rhizospheric soil of mangrove plant	H1N1: 28.3 µmol/L	Hainan	2013 ^[14]
43	Rhizospheric soil of mangrove Plant	H1N1: 38.9 µmol/L	Hainan	2013 ^[14]
44	Rhizospheric soil of mangrove plant	H1N1: 32.2 µmol/L	Hainan	2013 ^[14]
45	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2013 ^[14]
46	Rhizospheric soil of mangrove plant	H1N1: 73.3 µmol/L	Hainan	2013 ^[14]
47	Rhizospheric soil of mangrove plant	H1N1: 34.1 µmol/L	Hainan	2013 ^[14]
48	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2018 ^[16]
49	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2020 ^[5]
50~53	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2017 ^[11]
54	Leaves of <i>R. stylosa</i>	<i>A. salina</i> : 5.6 µmol/L	Hainan	2015 ^[58]
55~57	Rhizospheric soil of mangrove plant	AchE: 58.0 µmol/L (57)	Hainan	2014 ^[13]
58, 59	<i>A. marina</i>	<i>S. aureus</i> : 0.125 µg/mL (58)	Hainan	2017 ^[43]
60~62	Leaves of <i>A. marina</i>	<i>A. salina</i> : 36.7 µmol/L	Hainan	2014 ^[49]
63	<i>B. gymnorhiza</i>	/	Hainan	2014 ^[38]
64~66	<i>M. bontioides</i>	<i>Rhizoctonia solani</i> : 195.98 µmol/L (64, 66); MTA-MB435/A549: 7.32~16.13 µmol/L	Leizhou Peninsula	2017 ^[74] 2016 ^[75]
67	<i>A. ilicifolius</i>	/	Hainan	2015 ^[56]
68	Leaves of <i>R. stylosa</i>	<i>A. salina</i> : 2.3 µmol/L	Hainan	2015 ^[58]
69	Branch of <i>C. manghas</i>	/	Hainan	2015 ^[60]

^a /: No activity.

胞 HL-60 显示出强的抑制活性, 对 HeLa 的 IC₅₀ 值分别为 0.3, 0.5, 3.9 µmol/L, 对 HL-60 的 IC₅₀ 值分别为 0.1, 1.2, 1.6 µmol/L, 构效关系研究表明二硫桥键为重要的活性基团。查阅文献发现硫代二酮哌嗪生物碱主要从药用植物仪花(*lysidice rhodostegia*)、冬虫夏草、二道柳(*Salix* sp.)和深海来源的附球霉属真菌 *Epicoccum nigrum*、海洋来源的茎点霉属真菌 *Phoma* sp. 中分离得到^[88-92], 从红树来源青霉属真菌中分离获得了 4 个(16, 17, 20 和 21)骨架结构新颖硫代二酮哌嗪类化合物, 他们螺环结构或者具有吡嗪并[1,2]噻杂萘与噻吩环偶联的骨架结构。

吡嗪生物碱广泛存在于海洋软体动物、三七等药用植物及药用红树来源的青霉属真菌 *Penicillium* sp.、

掘氏梅里属 *Drechmeria* sp. 和毛霉属 *Mucor* sp. 真菌等, 具有酶抑制剂、细胞毒及抗菌等生物活性^[93-98]。其中, 从红树植物桐花树(*A. corniculatum*)的内生真菌 *Penicillium* sp. (strain HKI0459)中分出了 8 个新的吡嗪生物碱 shearinines D~K (34~41)^[63], 化合物 34, 35 和 37 显示强的 BK_{Ca} 通道抑制作用, 其 IC₅₀ 值为 150 和 170 nmol/L。从来源于红树林根际土壤的内生真菌 *P. camemberti* OUCMDZ-1492 中分离出了 7 个新的吡嗪二萜类生物碱(42~48)^[14,16], 其中化合物 42~44, 46 和 47 均对 H1N1 病毒表现出显著的抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 28.3, 38.9, 32.2, 73.3, 34.1 µmol/L。从来源于红树林根际土壤来源真菌 *P. janthinellum* HK1-6 中分离获得了 1 个新的吡嗪生物 paraherquamide J (49)^[5]。从红

树沉积物来源真菌 *Penicillium* sp. SCSIO041218 中分离获得了 4 个新的吡咯生物碱(50~53)^[11]. 从红树植物红海榄(*R. stylosa*)的内生真菌 *P. oxalicum* EN-201 的大米发酵提取物中分离出了 1 个新的吡咯生物碱 penioxamide A (54)^[58], 该化合物显示出一定的卤虫(*A. salina*)致死活性, 其 LD₅₀ 值为 5.6 μmol/L. 从红树沉积物来源真菌 *Penicillium* sp. SYFz-1 的提取物中分离出 3 个新的吡咯生物碱 mangrovamides A~C (55~57)^[9], 其中化合物 57 具有中等强度的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制性, IC₅₀ 值为 58.0 μmol/L. 从来源于红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-231 的发酵提取物中分离得到了 2 个新对羟基苯并吡咯嗪衍生物 brocapyzins A 和 B (58, 59)^[47], 其中化合物 59 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有显著的抑制作用, MIC 值为 0.125 μg/mL.

此外, 从红树来源青霉属真菌中也分离获得了其他类型的生物碱. 从来源于红树植物白骨壤(*A. Marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-192 中分离得到了 3 个不同于其他生境来源的 C-2 位异戊烯基化的生物碱 brocaeloids A~C (60~62)^[49], 其中化合物 61 对卤虫(*A. salina*)表现出较强的致死活性, LD₅₀ 值为 36.7 μmol/L. 从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)中分离的内生真菌 *Penicillium* sp. GD6 发酵提取物中分离出了 1 个新的吡咯生物碱 penibrugueramine A (63)^[38]. 从来源于半红树植物苦槛蓝(*M. bontiodides*)的内生真菌 *P. chrysogenum* V11 的固体培养物中分离到了 3 个新的细胞松弛素 penochalasin I~K (64~66)^[74-75], 不同于其他生境来源的青霉属真菌, 化合物 64、66 都是具有罕见的六环 6/5/6/5/6/13

稠环系统, 且对丝核菌(*Rhizoctonia solani*)均具有较弱的抑制活性, 其 MIC 值均为 195.98 μmol/L; 化合物 64 和 66 均对 MTA-MB 435, SGC-7901 和 A549 肿瘤细胞株均具有明显的生长抑制活性, 其 IC₅₀ 为 7.32~16.13 μmol/L; 化合物 65 对炭疽菌(*Colletotrichum gloeosporioides*)显示强的抑制活性, 其 MIC 值为 25.08 μmol/L. 从来源于红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *Penicillium* sp. 299# 的提取物中分离出了 1 个新的含末端氰基的苯二氮类生物碱(67)^[56]. 从来源于红树植物红海榄(*R. stylosa*)的内生真菌 *P. oxalicum* EN-201 的大米发酵提取物中分离出了 1 个新的癸醇类似物 decaturin analogue B (68)^[58], 化合物 68 显示出一定的卤虫(*A. salina*)致死活性, 其 LD₅₀ 值为 2.3 μmol/L. 从来源于红树植物海芒果(*C. manghas*)的内生真菌 *Penicillium* sp. HN29-3B1 培养物中分离得到了 1 个新化合物 penicidone D (69)^[60].

2.2 肽类化合物

已从红树来源青霉属内生真菌的次级代谢产物中分离鉴定出了肽类化合物 11 个(70~80) (2015~2020 年) (图 3), 其中 1 个化合物(72)为骨架新颖的肽类化合物, 4 个肽类化合物具有抗菌、抗氧化等生物活性(表 3).

从红树植物苦槛蓝(*Myoporum bontiodides*)的内生真菌 *P. chrysogenum* V11 中分离的到了 1 个新的 L-丙氨酸衍生物 N-fumaryl-L-alanine dimethyl ester (70)和 1 个新天然产物 N,N'-bis[(S)-1-methoxycarbonyl-ethyl] fumaric diamide (71)^[73]. 从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. GD6 培养物中分离得到了 1 个在

图 3 红树来源青霉属真菌产生的肽类化合物 70~80

Figure 3 Peptides 70~80 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.

表 3 新肽类化合物 70~80 的生物活性与产生菌的来源^a
Table 3 Biological activities of new peptides 70~80 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
70	<i>M. bontioides</i>	/	Leizhou Peninsula	2018 ^[73]
71	<i>M. bontioides</i>	/	Leizhou Peninsula	2018 ^[73]
72	Stem of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Guangdong	2018 ^[37]
73~75	Root of <i>S. caseolaris</i>	/	Hainan	2017 ^[64]
76	Root of <i>S. caseolaris</i>	H ₂ O ₂ -induced oxidative damage	Hainan	2017 ^[66]
77	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Fujian	2020 ^[19]
78	Leaves of <i>E. agallocha</i>	<i>Salmonell paratyphi</i> / <i>E. coli</i> / <i>Shigella</i> / <i>V. parahaemolyticus</i> : 50 mg/mL	Guangdong	2020 ^[84]
79, 80	Soil of <i>R. stylosa</i>	DPPH: 5.6 (79), 4.7 μmol/L (80)	/	2015 ^[59]

^a/: No activity.

C(5)—C(5') 之间含有醚桥的环四肽 5,5'-epoxy-MKN-349A (72)^[37]. 从红树植物海桑(*S. caseolaris*)的内生真菌 *P. janthinellum* HDN13-309 的发酵液中分离得到了 3 个具有高度氧化的 1,2-噁唑烷核的杂环二肽 trichodermamides D~F (73~75)^[64] 和 1 个新的杂环二肽 *N*-methyl-trichodermamide B (76)^[66], 其中化合物 76 对 H₂O₂ 诱导的氧化损伤具有细胞保护作用. 从红树林沉积物来源的真菌 *P. polonicum* MCCC3A00951 的培养液中分离了 1 个新的化合物 7-hydroxy-3,10-dehydrocyclopeptide (77)^[19]. 从红树植物海漆(*E. agallocha*)来源的内生真菌 *Penicillium* sp. Y2-2-1 的粗提物分离出了 1 个新的六肽类化合物 Anthranicine (78)^[84], 且该化合物在 50 mg/mL 浓度下对四种食源性致病菌副伤寒沙门氏菌(*Salmonell paratyphi*)、大肠杆菌(*E. coli*)、志贺氏菌(*Shigella*)、副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*)均具有显著的抑制活性. 从红树植物红海榄(*R. stylosa*)的内生真菌 *P. solitum* GWQ-143 中分离得到了 2 个新的肽类化合物 peniamidones A, B (79, 80)^[59], 化合物 79 和 80 对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)具有较强的清除自由基活性, 其 IC₅₀ 值分别为 5.6 和 4.7 μmol/L.

2.3 萜类化合物

已从红树来源青霉属内生真菌的代谢产物中分离鉴定出了萜类化合物 26 个(81~106) (2010~2020 年)(图 4), 其中 4 个化合物为具有新颖骨架的化合物(89, 90, 93, 105), 12 个萜类化合物具有抗菌、细胞毒、杀虫、α-葡萄糖苷酶、乙酰胆碱酯酶等生物活性(表 4).

从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *P. simplicissimum* MA-332 中分离出了 1 个结构新颖的混源萜类化合物 simpterpenoid A (81)^[35], 化合物 81 对梨状梨轮纹病菌(*Physalospora piricola*)具有中度的抑制活性, 其 MIC 值为 64 μg/mL. 从红树植物角果木(*C. tagal*)的内生真菌 *Penicillium* sp. J-54 的发酵液中分离得到了 7 个新没药烷型倍半萜

penicieudesmol A~G (82~88)^[2,68], 化合物 83 对肿瘤细胞 K-562 具有较弱的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 值为 90.1 μmol/L; 化合物 87 具有用 α-葡萄糖苷酶抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 2.27±0.058 mmol/L. 从红树植物榄李(*L. racemosa*)的内生真菌 *P. bilaie* MA-267 中分离鉴定出了 2 个结构新颖的具有三环[6.3.1.0^{1,5}]十二烷骨架的倍半萜类化合物 penicibilaenes A, B (89, 90)^[71], 化合物 89 和 90 均对植物病原菌炭疽病菌(*C. gleosporioides*)有明显的抑制作用, 其 MIC 分别为 1.0 和 0.125 μg/mL. 从红树植物海漆(*E. agallocha*)的内生真菌 *P. expansum* 091006 的提取物中分离出了 2 个新的没药烷型倍半萜类化合物(S)-(+)-11-dehydroxydonic acid (91)和(7*S*,11*S*)-(+)-12-acetoxysydonic acid (92)^[82].

从红树林植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *Penicillium* sp. TGM112 中分离出了 2 个新的混源萜类化合物 penicianstinoids A, B (93, 94)^[28], 化合物 93 为结构新颖的 C-1 和 C-2 位双键被氧化为羰基的混源萜类化合物, 化合物 93 和 94 对线虫(*C. elegans*)具有杀虫活性, 其 EC₅₀ 值分别为 9.4 和 9.9 μg/mL. 从红树植物海莲(*B. sexangula*)的内生真菌 *Penicillium* sp. 303[#]的代谢产物中分离出了 2 个新的混源萜类化合物(95, 96)^[86], 化合物 96 对人肿瘤细胞 MDA-MB 435, HepG2, HCT-116 和 A549 均具有一定的生长抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 (31.32±2.63), (23.87±1.79), (29.19±2.37)和(34.06±1.17) μmol/L. 此类混源萜类主要从曲霉属真菌 *Aspergillus varicolor*, *A. ustus*, *A. nidulans*, 青霉属真菌 *P. diversum*, *P. purpurogenum*、裸孢壳属 *Emericella* sp. 和拟盘多毛孢属 *Pestalotiopsis* sp. 等属的真菌中分离得到, 具有抗炎、杀虫及抗菌等生物活性^[99-102], 从红树来源青霉属真菌中分离获得的部分混源萜具有更高的氧化度, 例如化合物 93 为结构新颖的 C-1 和 C-2 位双键被氧化为羰基的混源萜类化合物.

图4 红树来源青霉属真菌产生的萜类化合物 81~106

Figure 4 Terpenoids 81~106 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.表4 新萜类化合物 81~106 的生物活性与产生菌的来源^a

Table 4 Biological activities of new terpenoids 81~106 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
81	Soil of <i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchoptala</i>	<i>Physalospora piricola</i> : 64 µg/mL	Hainan	2018 ^[35]
82~88	Leaves of <i>C. tagal</i>	K-562: 90.1 µmol/L (83); α-glucosidase: 2.27 ± 0.058 µmol/L (87)	Hainan	2019 ^[2,68]
89, 90	<i>L. racemose</i>	<i>C. gleosporioides</i> : 0.125~1.0 µg/mL	Hainan	2014 ^[71]
91	Root of <i>E. agallocha</i>	/	Hainan	2010 ^[82]
92	Root of <i>E. agallocha</i>	/	Hainan	2010 ^[82]
93, 94	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchoptala</i>	<i>C. elegans</i> : 9.4~9.9 µg/mL	Hainan	2019 ^[28]
95	<i>B. sexangular</i>	MDA-MB 435/HepG2/HCT-116/A549: 23.87~34.06 µmol/L	Guangdong	2014 ^[86]
96	<i>B. sexangular</i>	MDA-MB 435/HepG2/HCT-116/A549: 23.87~34.06 µmol/L	Guangdong	2014 ^[86]

续表

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
97	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Hainan	2012 ^[41]
98	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Hainan	2012 ^[41]
99	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Hainan	2012 ^[41]
100	Leaves of <i>K. candel</i>	/	Guangxi	2016 ^[23]
101	Leaves of <i>K. candel</i>	AchE: 0.64 ± 0.08 μmol/L	Guangxi	2013 ^[24]
102	Root of <i>H. littoralis</i>	/	Thailand	2015 ^[80]
103	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922/ <i>S. albus</i> ATCC 8799/ <i>S. aureus</i> ATCC 27154/ <i>B. cereus</i> ATCC 11778: 9.76 μmol/L (103)	Hainan	2014 ^[36]
104	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922/ <i>S. albus</i> ATCC 8799/ <i>S. aureus</i> ATCC 27154/ <i>B. ATCC</i> 663/ <i>B. cereus</i> ATCC 11778/ <i>M. tetragenus</i> ATCC 13623): 5~10 μmol/L (104)	Hainan	2014 ^[36]
105, 106	Soil of <i>L. racemose</i>	<i>C. cornigerum</i> , <i>Edwardsiella tarda</i> : 0.25, 0.5 μmol/L (105)	Hainan	2020 ^[72]

^a/: No activity.

从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. MA-37 中分离得到了 3 个单萜类衍生物(97~99)^[41]。从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *Penicillium* sp. SK5GW1L 的代谢产物中分离得到了 2 个 α -吡喃酮混源萜类化合物 3-epiarigsugacin E (100)^[23] 和 arigsugacin I (101)^[24]，化合物 101 对乙酰胆碱酯酶(AchE)有显著的抑制活性，IC₅₀ 值为 0.64 ± 0.08 μmol/L。从红树植物银叶树(*H. littoralis*)的内生真菌 *P. chermesinum* strain HLit-OR2 的代谢产物分离出了 1 个新化合物(102)^[80]。从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *Penicillium* sp. (J41221) 的乙酸乙酯粗提物中分离得到了 2 个三萜类化合物(103, 104)^[36]，化合物 103 对 4 株致病菌大肠杆菌(*E. coli* ATCC 25922)、白色葡萄球菌(*S. albus* ATCC 8799)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 27154)和蜡状芽孢杆菌(*B. cereus* ATCC 11778)具有一定的抗菌活性，其 MIC 值均为 9.76 μmol/L。化合物 104 对 6 株致病菌大肠杆菌(*E. coli* ATCC 25922)、白色葡萄球菌(*S. albus* ATCC 8799)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 27154)、枯草芽孢杆菌(*B. ATCC* 6633)、蜡状芽孢杆菌(*B. cereus* ATCC 11778)及四联球菌(*M. tetragenus* ATCC 13623)均显示出一定的抗菌活性，其 MIC 值为 5~10 μmol/L。从红树植物榄李(*L. racemosa*)的内生真菌 *P. bilaiae* MA-267 中分离鉴定出了 2 个新的混源萜类化合物 chermabilaenes A, B (105, 106)^[72]，其中化合物 105 是一种骨架结构新颖的与十八碳二烯酸骨架杂交的橡果烷型倍半萜类化合物，对角质角化藻菌(*Ceratobasidium cornigerum*)和迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)显示出很好的抗菌活性，其 MIC 值分别为 0.25 和 0.5 μmol/L。

2.4 聚酮类

已从红树来源青霉属真菌的次级代谢产物中分离鉴定出聚酮类化合物 140 个(107~246)(图 5~7)，其中 9

个为具有新颖骨架的化合物(117, 118, 142~144, 157, 158, 213, 246) (2008~2020 年)，73 个化合物具有抗菌、细胞毒、杀虫、 α -葡萄糖苷酶抑制活性、结核分枝杆菌磷酸酶等生物活性(表 5~7)。

从红树植物尖瓣海莲(*B. sexangula* var. *rhynchopetala*)内生真菌 *Penicillium* sp. TGM112 的次级代谢产物中分离出了 8 个新的异香豆素类化合物 peniciisocoumarins A~H (107~114)^[28]，其中化合物 107, 111, 112 均对棉铃虫(*Helicoverpa armigera* Hubner)有一定的生长抑制活性，IC₅₀ 值均为 200 μg/mL。从红树植物拉关木(*L. racemose*)的内生真菌 *P. coffeae* MA-314 中分离到了 2 个新的异香豆素衍生物 penicoffrazins B, C (115, 116)^[76]。从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. commune* QQF-3 的发酵提取物中分离到了 10 个新的异香豆素类化合物 penisicoumarins A~J (117~126)^[20]，化合物 117 和 118 为一对结构新颖的在 C-9/9' 和 C-10/10' 之间形成四元环的异香豆素二聚体，此类二聚体为首次从红树来源青霉属真菌中分离得到；活性测试发现化合物 119, 123, 125, 126 均对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性，其 IC₅₀ 值分别为 (38.1 ± 1.0), (110.3 ± 1.0), (78.1 ± 1.0), (45.1 ± 1.0) μmol/L，构效关系研究表明 C-10/C-11 之间的环氧环为关键的活性基团。化合物 124 对结核分枝杆菌磷酸酶(MptpB)也有抑制作用，IC₅₀ 值为 20.7 μmol/L。从红树植物尖瓣海莲(*B. sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *P. citrinum* HL-5126 的代谢产物中分离出了 3 个新的二氢异香豆素 penicimarins G~I (127~129)^[30]，化合物 127 和 128 均对表皮葡萄球菌(*Staphylococcus epidermidis*)、金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、大肠杆菌(*E. coli*)、蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)和溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)具有抑制活性，其 IC₅₀ 值均为 20 μmol/L。从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的

图5 红树来源青霉属真菌产生的聚酮类化合物 107~136

Figure 5 Polyketides 107~136 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.表5 新萜类化合物 107~136 的生物活性与产生菌的来源^a

Table 5 Biological activities of new terpenoids 107~136 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
107~114	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchoptala</i>	<i>Helicoverpa armigera</i> Hubner: 200 μg/mL (107, 111, 112)	Hainan	2019 ^[28]
115, 116	Leaves of <i>L. racemosa</i>	/	Hainan	2019 ^[76]
117~126	Fruit of <i>K. candel</i>	α -glucosidase: 38.1~110.3 μmol/L (119, 123, 125, 126); MptpB: 20.7 μmol/L (124)	Guangdong	2018 ^[20]
127~129	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchoptala</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> / <i>S. aureus</i> / <i>E. coli</i> / <i>Bacillus cereus</i> / <i>Vibrio alginolyticus</i> : 20 μmol/L (127/128)	Hainan	2016 ^[34]
130~132	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchoptala</i>	<i>salina</i> : 7.7~18.6 μg/mL (130~132), <i>E. coli</i> / <i>P. aeruginosa</i> / <i>V. harveyi</i> / <i>C. gloeosporioides</i> : 4 μg/mL (130)	Hainan	2016 ^[31]
133	Root of <i>B. sexangular</i>	K562: 18.9 μg/mL	Hainan	2009 ^[85]
134	Stem of <i>H. littoralis</i>	α -glucosidase: 309.6 μmol/L	Guangdong	2020 ^[81]
135	Stem of <i>H. littoralis</i>	α -glucosidase: 237.4 μmol/L	Guangdong	2020 ^[81]
136	Stem of <i>H. littoralis</i>	α -glucosidase: 100.6 μmol/L	Guangdong	2020 ^[81]

^a/: No activity.

图6 红树来源青霉属真菌产生的聚酮类化合物 137~152

Figure 6 Polyketides 137~152 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.表6 新聚酮类化合物 137~152 的生物活性与产生菌的来源^a

Table 6 Biological activities of new polyketides 137~152 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
137	Leaves of <i>A. marina</i>	/	Hainan	2015 ^[49]
138	Leaves of <i>A. marina</i>	/	Hainan	2015 ^[49]
139	Branch of <i>C. manghas</i>	α -glucosidase: $9.5 \pm 1.2 \mu\text{mol/L}$	Hainan	2014 ^[61]
140	Branch of <i>C. manghas</i>	/	Hainan	2014 ^[61]
141	Branch of <i>C. manghas</i>	α -glucosidase: $8.0 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$	Hainan	2014 ^[61]
142~144	<i>L. racemosa</i>	Du145/HeLa/Huh/MCF-7/NCI-H460/ SGC-7901/SW1990: $3.8 \sim 10 \mu\text{mol/L}$	Hainan	2013 ^[70]
145	Leaves of <i>L. racemosa</i>	<i>Fusarium oxysporum</i> , f. sp. <i>momordicae</i> nov. f./ <i>C. gleosporioides</i> : $5 \mu\text{mol/L}$	Hainan	2019 ^[76]
146	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2019 ^[10]
147, 148	Soil of <i>R. stylosa</i>	DPPH: $14 \sim 15 \mu\text{mol/L}$	/	2015 ^[59]
149	Leaves of <i>A. marina</i>	MG-63: $26 \mu\text{mol/L}$, Tca8113: $35 \mu\text{mol/L}$	Fujian	2014 ^[48]
150~152	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	<i>S. aureus</i> : $6.25 \mu\text{g/mL}$ (150), <i>A. salina</i> : $78.5 \mu\text{g/mL}$ (152)	Hainan	2019 ^[29]

^a/: No activity.

内生真菌 *P. simplicissimum* MA-332 中分离鉴定出了 3 个新的二氢异香豆素衍生物 penicisimpins A~C (130~132)^[34], 化合物 130~132 对卤虫(*A. salina*)具有致死活性, 其 LD₅₀ 值分别为 7.7, 36.4, 18.6 $\mu\text{g/mL}$; 化合物 130 对大肠杆菌(*E. coli*)、假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、哈维氏弧菌(*V. harveyi*)和炭疽菌(*C. gloeosporioides*)具有一定的抑制活性, MIC 值均为 4 $\mu\text{g/mL}$, 初步构效关系研究表明 C-7 位的甲基和 C-11 位的双键为抗菌活性基团。从红树植物海莲(*B. sexangula*)的内生真菌 *Penicillium* sp. 091402 中分离到了 1 个新的异香豆素(3*R**,4*S**)-6,8-二羟基-3,4,7-三甲基异香豆素(133)^[85], 该化合物对肿瘤细胞 K562 具有中等的生长抑制活性, 其 IC₅₀ 值为 18.9 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树植物银叶树(*H.*

littoralis)的内生真菌 *Penicillium* sp. YYSJ-3 中分离鉴定到了 3 个新的异香豆素类化合物(134~136)^[81], 化合物 134~136 均对 α -葡萄糖苷酶具有抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 309.6, 237.4, 100.6 $\mu\text{mol/L}$ 。

从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-192 培养液中分离鉴定出了 1 个新的间苯二酚酸衍生物 13-hydroxydihydroresorcylicide (137)和 1 个新的开环间苯二酚酸类似物 brocapyrone A (138)^[50]。从红树植物海芒果(*C. manghas*)的内生真菌 *Penicillium* sp. HN29-3B1 的培养物中分离出了 3 个新的吲哚素衍生物 6-demethylpenisimplicissin (139), 5-hydroxy-penisimplicissin (140)和 2-epihydroxydihydrovermistatin (141)^[61], 化合物 139 和 141 对均 α -葡萄

图7 红树来源青霉属真菌产生的聚酮类化合物 153~246

Figure 7 Polyketides 153~246 produced by mangrove-derived *Penicillium*. sp表7 新聚酮类化合物 153~246 的生物活性与产生菌的来源^a

Table 7 Biological activities of new polyketides 153~246 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
153~156	Rhizospheric soil of mangrove plant	K562/MCF-7/Huh-7: 55.2~67.5 μmol/L	Hainan	2019 ^[10]
157, 158	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2018 ^[9]
159	Leaves of <i>K. candel</i>	<i>Salmonell</i> : 2.00±0.02 μmol/L	Guangdong	2017 ^[21]
160, 161	Rhizospheric soil of mangrove plant	H1975/MCF-7/K562/HL7702: 30 μmol/L (160)	Hainan	2017 ^[8]
162	Soil of <i>A. ilicifolius</i>	HeLa/Bel-7402/HEK-293/HCT-116/A549: 10.0~30.6 μmol/L	Hainan	2015 ^[53]
163	Stem of <i>A. ilicifolius</i>	/	Guangdong	2008 ^[55]
164	Stem of <i>A. ilicifolius</i>	<i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>Cubense</i> : 12.5 μg/mL	Guangdong	2008 ^[55]
165	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	/	Hainan	2017 ^[31]
166	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	<i>V. parahaemolyticus</i> : 10 μmol/L	Hainan	2017 ^[31]
167~170	Stem of <i>C. tagal</i>	<i>Helicoverpa armigera</i> Hubner: 100~200 μg/mL (168/169); <i>Culex quinquefasciatus</i> : 8.5~20.5 μg/mL (except 168)	Nanhai	2019 ^[69]
171, 172	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	<i>S. aureus</i> : 20 μg/mL (171); A549: 15.7 μg/mL (172)	Hainan	2019 ^[32]
173	Leaves of <i>S. apetala</i>	Con A-induced (T cell): 8.1 μg/mL; LPS-induced (B cell): 9.3 μg/mL	Guangdong	2016 ^[77]
174	Leaves of <i>S. apetala</i>	/	Guangdong	2016 ^[77]
175	<i>B. gymnorhiza</i>	<i>Aeromonas hydrophilia</i> : 8 μg/mL; <i>A. salina</i> : 25.3 μmol/L	Hainan	2014 ^[42]
176	<i>corniculatum</i>	/	Fujian	2008 ^[62]
177, 178	Rhizospheric soil of mangrove plant	<i>A. salina</i> : 14.2~25.3 μmol/L	Techeng Isle	2019 ^[11]
179, 180	Rhizospheric soil of mangrove plant	<i>S. aureus</i> / <i>Enterococcus faecalis</i> : 3.13~12.5 μmol/L (180)	Hainan	2019 ^[4]
181~184	Rhizospheric soil of mangrove plant	<i>S. aureus</i> : 3.13~6.25 μmol/L (except 181)	Hainan	2017 ^[6]
185, 186	Branch of <i>C. manghas</i>	α-glucosidase: 28.0 μmol/L	Hainan	2014 ^[60]
187	<i>B. sexangula</i>	MDA-MB-435/HepG2/HCT-116/A549: 11.09~24.62 μmol/L	Guangdong	2014 ^[86]
188, 190	Stem of <i>K. candel</i>	α-glucosidase: 24.5 μmol/L	Guangdong	2011 ^[20]
191~193	Rhizospheric soil of mangrove plant	<i>S. aureus</i> (ATCC 43300, 33591, 29213 25923): 12.5~50 μg/mL	Hainan	2019 ^[3]
194	<i>A. marina</i>	<i>S. aureus</i> / <i>V. harveyi</i> / <i>V. parahaemolyticus</i> : 0.5 μg/mL	Hainan	2015 ^[43]
195	Rhizospheric soil of mangrove	/	Hainan	2018 ^[15]
196, 197	Rhizospheric soil of mangrove plant	<i>S. aureus</i> ATCC 33591: 3.13 μg/mL (196)	Hainan	2019 ^[4]
198~203	Stem of <i>H. tiliaceus</i>	/	Guangdong	2015 ^[78]
204	Root of <i>K. candel</i>	AchE: 12 μmol/L	Guangxi	2014 ^[25]
205	Root of <i>K. candel</i>	AchE: 0.079 μmol/L	Guangxi	2014 ^[25]
206	Root of <i>K. candel</i>	/	Guangxi	2014 ^[25]

续表

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
207	Stem of <i>A. corniculatum</i>	A549: 1.45 μmol/L	Fujian	2008 ^[62]
208	Stem of <i>A. corniculatum</i>	P388: 1.38 μmol/L	Fujian	2008 ^[62]
209	Stem of <i>A. corniculatum</i>	/	Fujian	2008 ^[62]
210~212	<i>A. marina</i>	HeLa/BEL-7402/HEK-293/HCT-116/A-549: 3.4~40.5 μmol/L	/	2015 ^[52]
213~216	Root of <i>H. littoralis</i>	/	Thailand	2015 ^[76]
217	<i>A. ilicifolius</i>	corticosterone-damaged PC12 cells	Hainan	2014 ^[57]
218	<i>A. ilicifolius</i>	U251/BT-325/SHG-44: 2.3~4.1 μmol/L	Hainan	2014 ^[57]
219~221	<i>B. sexangula</i>	HeLa/K562/HCT-116/HL-60/A549/MCF-7: 1.2~9.8 μmol/L (219)	Fujian	2017 ^[87]
222	<i>B. sexangula</i>	/	Fujian	2017 ^[87]
223~225	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Techeng Isle	2019 ^[11]
226	<i>A. marina</i>	KB/KBV200/HeLa/HepG2/SGC7901: 5~42 μg/mL	Hainan	2012 ^[51]
227, 228	<i>B. sexangula</i>	/	Hainan	2020 ^[17]
229	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2020 ^[17]
230	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2020 ^[17]
231~233	Stem of <i>A. ilicifolius</i>	MtpB: 0.16~1.375 μmol/L (231/232)	Hainan	2014 ^[54]
234	Branch of <i>C. manghas</i>	/	Hainan	2015 ^[60]
235	<i>A. marina</i>	/	Fujian	2015 ^[52]
236	<i>A. marina</i>	/	Fujian	2015 ^[52]
237	Leaves of <i>S. apetala</i>	/	Hainan	2012 ^[77]
238	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Fujian	2012 ^[41]
239	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Fujian	2020 ^[18]
240	<i>K. candel</i>	AChE/α-glucosidase/Antioxidant: >100 μmol/L	Hainan	2020 ^[27]
241	<i>B. sexangula</i> var. <i>rhynchopetala</i>	/	Hainan	2016 ^[33]
242	Rhizospheric soil of mangrove plant	Attenuate OGD-induced cell viability loss in rat spinal cord astrocytes	Hainan	2020 ^[7]
243, 244	Stem of <i>ilicifolius</i>	/	Hainan	2014 ^[54]
245	<i>K. candel</i>	/	Hong Kong	2009 ^[26]
246	<i>K. candel</i>	AChE/α-glucosidase/Antioxidant: >100 μmol/L	Hainan	2020 ^[27]

^a/: No activity.

糖苷酶具有明显的抑制作用, 其 IC₅₀ 值分别为 9.5±1.2 和 8.0±1.5 μmol/L. 弯孢菌素衍生物一般从 *Curvularia* sp., *Aspergillus* sp., *Alternaria* sp. 和 *Penicillium* sp. 真菌中分离得到. 从红树植物榄李(*L. racemosa*)的内生真菌 *P. sumatrense* MA-92 的提取物中首次发现了 3 个硫代弯孢菌素衍生物 sumalarins A~C (142~144)^[70], 目前尚未从其他生境来源青霉属真菌中发现硫代弯孢菌素类化合物, 可推测强酸等土壤环境对真菌的代谢途径产生了影响. 化合物 142~144 对肿瘤细胞 Du145, HeLa, Huh, MCF-7, NCI-H460, SGC-7901 和 SW1990 表现出较强的生长抑制毒性, 其 IC₅₀ 值为 3.8~10 μmol/L. 从红树植物拉关木(*L. racemosa*)的内生真菌 *P. coffeae* MA-314 中分离到了 1 个含有 δ-内酯片段的新化合物 penicoffeazine A (145)^[76], 该化合物对尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum* f. sp. *momordicae* nov. f.) 和炭疽病菌 (*C. gleosporioides*) 显示较强的抗菌活性, MIC 值均为 5 μmol/L. 从红树林沉积物来源的真菌 *Penicillium* sp. SCSIO041218 中分离到了 1 个新的大环双内酯

mangrovlide A (146)^[10]. 从红树植物红海榄(*R. stylosa*)的内生真菌 *P. solitum* GWQ-143 的提取液中分离得到了 2 个新的化合物 penipyrrols A, B (147, 148)^[59], 化合物 147, 148 均对 DPPH 自由基具有较强的清除作用, 其 IC₅₀ 值分别为 15 和 14 μmol/L. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)内生真菌 *Penicillium* sp. FJ-1 中分离到了 1 个新的螺环化合物 15-hydroxy-6α,12-epoxy-7β,10α,11βH-spiroax-4-ene-12-one (149)^[48], 该化合物对肿瘤细胞株 MG-63 和 Tca8113 显示一定的生长抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 26 和 35 μmol/L. 目前仅从自然界中发现 17 个 6,7-二羟基辛-2,4-二烯类化合物, 它们大多从药用植物 *Goniothalamus giganteus* 和 *Litchi chinensis* sonn. 真菌 *Plectania* sp. 和 *Aspergillus versicolor* 中被分离得到^[29], 其中 3 个新的 6,7-二羟基辛-2,4-二烯类化合物 penicilactones A~C (150~152)^[29] 从红树植物尖瓣海莲 (*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*) 来源的青霉属内生真菌 *Penicillium* sp. TGM112 中分离得到, 尚未从其他生境来源的青霉属真菌中发现此类化合物. 化合物 150 对

金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有较强的抑制活性, 其 MIC 值为 6.25 $\mu\text{g/mL}$; 化合物 **151** 具有较好的卤虫(*A. salina*)致死活性, 其 IC_{50} 值为 78.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

从红树林沉积物衍生的内生真菌 *Penicillium* sp. SCSIO041218 中分离到了 4 个新的色酮衍生物(**153**~**156**)^[11]和 2 个骨架新颖的具有 6/6/6/5 多环骨架的色酮 penixanones C, D (**157**, **158**)^[10], 通过电子圆二色谱(ECD)测试发现化合物 **157** 为一对外消旋体, 化合物 **157** 和 **158** 的相对构型和绝对构型尚未确定; 化合物 **157** 和 **158** 均对肿瘤细胞 K562、MCF-7、Huh-7 表现出较弱的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值分别为 55.2 和 56.5 $\mu\text{mol/L}$ (K562)、61.1 和 58.6 $\mu\text{mol/L}$ (MCF-7)、67.5 和 64.2 $\mu\text{mol/L}$ (Huh-7)。从来源于红树植物秋茄(*K. candel*)叶片的真菌 *P. aculeatum* No. 9EB 中分离出了 1 个新的色酮衍生物(2'S*)-2-(2'-hydroxy-propyl)-5-methyl-7,8-dihydroxy-chromone (**159**)^[21], 其对沙门氏菌(*Salmonell*)有较强的抑制活性, 其 MIC 值为 $2.00 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ 。

从红树林土壤来源真菌 *Penicillium* sp. SYFz-1 的提取物中分离出了 2 个新的氧杂蒽酮衍生物 penixanones A, B (**160**, **161**)^[8], 化合物 **160** 对人肿瘤细胞 H1975, MCF-7, K562 及 HL7702 具有微弱的抑制活性, 其 IC_{50} 值均为 30 $\mu\text{mol/L}$ 。从红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *P. chrysogenum* HND11-24 分离出了 1 个新的氧杂蒽酮化合物(**162**)^[53], 化合物 **162** 对肿瘤细胞 HeLa, Bel-7402, HEK-293, HCT-116 和 A549 表现出显著的抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 10.0, 30.6, 28.5, 19.0 和 16.9 $\mu\text{mol/L}$ 。从红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *Penicillium* sp. (ZZF 32[#])培养液中分离得到 2 个氧杂蒽酮化合物 8-(methoxycarbonyl)-1-hydroxyl-9-oxo-9H-xanthene-3-carboxylic acid (**163**), dimethyl-8-methoxy-9-oxo-9H-xanthene-1,6-dicarboxylate (**164**)^[55], 化合物 **164** 对尖孢镰刀菌(*Fusarium oxysporum* f. sp. *cubense*)显示出显著的抗菌活性, MIC 值为 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *P. citrinum* HL-5126 的乙酸乙酯提取物中分离出了 2 个新化合物 4-chloro-1-hydroxy-3-methoxy-6-methyl-8-methoxy carbonyl-xanthene-9-one (**165**) 和 20-acetoxy-7-chloro-citreorosein (**166**)^[31], 化合物 **166** 对副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*)具有较强的抑制活性, MIC 值为 10 $\mu\text{mol/L}$ 。从红树植物角果木(*C. tagal*)的内生真菌 *Penicillium* sp. JY246 中分离得到了 4 个新的氧杂蒽衍生物 penixanthenes A~D (**167**~**170**)^[69], 化合物 **168** 和 **169** 对棉铃虫幼虫(*Helicoverpa armigera* Hubner)的生长具有抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 100 和 200 $\mu\text{g/mL}$, 且化合物 **167**, **169** 和 **170** 均对致倦库蚊幼

虫(*Culex quinquefasciatus*)具有致死活性, 其 LC_{50} 值分别为 8.5 ± 1.16 , 11.6 ± 0.58 和 $20.5 \pm 1 \mu\text{g/mL}$ 。

从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *P. citrinum* HL-5126 的乙酸乙酯提取物中分离到了 2 个新的化合物 penibenzophenones A, B (**171**, **172**)^[32], 化合物 **171** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)具有一定的抑制活性, 其 MIC 值为 20 $\mu\text{g/mL}$; 化合物 **172** 对肿瘤细胞 A549 具有细胞毒活性, 其 IC_{50} 值为 15.7 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树植物无瓣海桑(*S. apetala*)的内生真菌 *Penicillium* sp. ZJ-SY2 代谢产物中分离得到了 2 个新的二苯甲酮衍生物 peniphenone (**173**)和 methyl peniphenone (**174**)^[77], 化合物 **173** 对小鼠脾淋巴细胞的 Con A-诱导的 T 细胞和 LPS 诱导的 B 细胞增殖具有较强的免疫抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 8.1 和 9.3 $\mu\text{g/mL}$ 。从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. MA-37 中分离出了 1 个新的二苯甲酮类化合物 iso-monodictyphenone (**175**)^[42], 且该化合物对嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)具有抑制活性, 其 MIC 值为 8 $\mu\text{g/mL}$; 化合物 **175** 对卤虫(*A. salina*)显示出一定的致死活性, 其 LD_{50} 值为 25.3 $\mu\text{mol/L}$ 。从红树植物桐花树(*A. corniculatum*)的内生真菌 *Penicillium* sp. JP-1 提取物中分离出了 1 个新的化合物 arugosin I (**176**)^[62]。从红树林沉积物的内生真菌 *P. pinophilum* SCAU037 培养物中获得了 2 个新化合物 pinophilones A, B (**177**, **178**)^[12]。

嗜氮酮类化合物主要从海洋来源 *Pleosporales* sp., *Hypoxylon* sp., *Chaetomium* species 和 *Diaporthe* sp. 等属的真菌中分离得到, 目前已分离获得 430 余个此类化合物, 具有抗菌、抗病毒、抗氧化、细胞毒性和抗炎等生物^[103-106]。通过在培养基中添加溴化钠, 陈等从红树林根际土壤真菌 *P. janthinellum* HK1-6 分离出了 2 个新的溴代嗜氮酮类化合物 penicilones G, H (**179**, **180**)^[4]和 4 个新的嗜氮酮 penicilones A~D (**181**~**184**)^[6], 可推测该菌能够利用溴化钠进行嗜氮酮类化合物的生物合成, 其中化合物 **180** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 43300, 33591, 2921 和 25923)、肠球菌(*Enterococcus faecalis* ATCC 51299)具有较好的抗菌活性, 其 IC_{50} 值分别为 12.5, 3.13, 6.25, 12.5 和 3.13 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 **182** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 43300 和 33591)显示出强的抑制活性, 其 IC_{50} 值均为 3.13 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 **183** 和 **184** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 43300 和 33591)均显示出较强的抑制活性, 其 IC_{50} 值均为 6.25 $\mu\text{mol/L}$, 构效关系研究表明 7-O-(E)-2,4-二甲基癸烷-2-烯酰基为重要抗菌活性基团。从红树植物海芒果(*C. manghas*)的内生真菌 *Penicillium* sp. HN29-3B1 的培养

物中分离出了2个新的聚酮类化合物 pinazaphilones A, B (**185**, **186**)^[60], 化合物 **186** 具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 其 IC_{50} 值为 $28.0 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物海莲(*B. sexangula*)的内生真菌 *Penicillium* 303#中分离出了1个新的嗜氮酮(**187**)^[86], 化合物 **187** 对肿瘤细胞 MDA-MB-435, HepG2, HCT-116 和 A549 均表现出中等强度的生长抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 24.62 ± 2.89 , 17.92 ± 1.86 , 11.09 ± 1.41 和 $16.63 \pm 1.15 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. chermesinum* ZH4-E2 培养物中分离出了3个新的嗜氮酮 chermesinones A~C (**188**~**190**)^[22], 其中化合物 **188** 对 α -葡萄糖苷酶有较弱的抑制作用, IC_{50} 值为 $24.5 \mu\text{mol/L}$. 从红树林根际土壤来源的内生真菌 *Penicillium* sp. HK1-22 中分离到了3个新的萘- γ -吡喃酮化合物 peninaphones A~C (**191**~**193**)^[3], 化合物 **191**~**193** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 43300, 33591, 29213 和 25923)均具有抑制活性, 其 MIC 值为 $12.5 \sim 50 \mu\text{g/mL}$. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-231 的提取物中分离出了1个新的多氧二氢吡喃酮衍生物 pyranonigrin F (**194**)^[43], 该化合物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、哈维氏弧菌(*V. harveyi*)和副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*)均具有一定的抗菌活性, 其 MIC 值均为 $0.5 \mu\text{g/mL}$. 从红树林根际土壤来源的内生真菌 *P. camemberti* OUCMDZ-1492 中分离得到了1个新的 α -吡喃酮类化合物(**195**)^[15].

从红树林根际土壤来源的真菌 *P. janthinellum* HK1-6 分离出了2个新的溴代三环聚酮 penijanthinones A, B (**196**, **197**)^[4], 化合物 **196** 对金黄色葡萄球菌(*S. aureus* ATCC 33591)表现出一定的抑制活性, MIC 值为 $3.13 \mu\text{g/mL}$, 构效关系研究表明 Br 为重要的活性基团. 从红树植物黄瑾(*H. tiliaceus*)的内生真菌 *P. aurantiogriseum* 328#的发酵产物中分离得到了6个新的十氢萘环聚酮化合物 peaurantiogriseols A~F (**198**~**203**)^[78]. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *Penicillium* sp. sk14JW2P 中分离得到了3个聚酮 13-hydroxypalitantin (**204**), (+)-palitantin (**205**) 和 1,4-diacetoxypalitantin (**206**)^[25], 化合物 **204** 和 **205** 具有一定的乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 12 和 $0.079 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物桐花树(*A. corniculatum*)的内生真菌 *Penicillium* sp. JP-1 中分离到了3个聚酮 leptosphaerone C (**207**), penicillenone (**208**) 和 9-demethyl FR-901235 (**209**)^[62], 化合物 **209** 对肿瘤细胞 A549 具有较强的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值为 $1.45 \mu\text{mol/L}$; 化合物 **208** 对肿瘤细胞 P388 具有明显的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值为 $1.38 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物老鼠簕

(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *P. chrysogenum* HND 11-24 的提取物中分离出了3个桔霉素类似物 penicitols A~C (**210**~**212**)^[52], 化合物 **210**~**212** 对5株肿瘤细胞(HeLa, BEL-7402, HEK-293, HCT-116, A-549)的生长均具有较强的抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 $4.6 \sim 10.5$, $3.4 \sim 9.6$, $10.8 \sim 40.5 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物银叶树(*H. littoralis*)的内生真菌 *P. chermesinum* strain HLit- ROR2 中分离出4个新的化合物(**213**~**216**)^[80], 其中化合物 **213** 是骨架新颖的具有独特螺环结构的 δ -内酯环的四环聚酮类化合物. 从红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *Penicillium* sp. FJ-1 的提取物中分离出了2个新的化合物(2*R*,3*S*)-pinobanksin-3-cinnamate (**217**)和 15-hydroxy-(2*E*,2*R*)-ergosta-35,8(14),22-tetraen-7-one (**218**)^[57], 其中化合物 **217** 对皮质酮损伤的 PC12 细胞具有较强的神经保护作用, 化合物 **218** 对胶质瘤细胞(U251, BT-325, SHG-44)具有较强的细胞毒性, 其 IC_{50} 值分别为 3.2, 4.1 和 $2.3 \mu\text{mol/L}$. 从深海来源的真菌 *T. aculeatus* 和红树林来源的内生真菌 *P. variable* 混合培养基中分离出了4个新的聚酮化合物 penitalarins A~C (**219**~**221**) 和 nafuredin B (**222**)^[87], 化合物 **219**~**221** 为具有 3,6-二氧杂环[3.1.0.1.0]环的聚酮类化合物; 化合物 **219** 对6种肿瘤细胞 HeLa, K562, HCT-116, HL-60, A549 和 MCF-7 的生长均有抑制作用, 其 IC_{50} 值分别为 5.5, 2.9, 1.4, 1.2, 5.1 和 $9.8 \mu\text{mol/L}$. 从红树林沉积物来源的内生真菌 *P. pinophilum* SCAU037 的培养物中获得3个新的 funicone 衍生物 pinophilones C~E (**223**~**225**)^[12]. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *Penicillium* sp. ZH16 的发酵提取物中分离出1个新的呋喃香豆素 5-methyl-8-(3-methylbut-2-enyl) furanocoumarin (**226**)^[51], 该化合物对 KB, KBV200, HeLa, HepG2 和 SGC7901 细胞均具有较强的生长抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 5, 10, 29, 21 和 $42 \mu\text{g/mL}$. 从红树林根际土壤来源的内生真菌 *P. herquei* MA-370 的培养物中分离到了4个新化合物 aceneoherqueinones A, B (**227**, **228**), (+)-aceatrovenetinone A (**229**)和(+)-aceatrovenetinone B (**230**)^[17]. 通过分子对接模拟其活性结合位点, 化合物 **227**~**230** 可作为潜在的候选化合物或结构优化的起始化合物, 用于开发治疗高血压的新药. 从红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *P. dipodomyicola* HN4-3A 中分离到3个新的化合物 peniphenones B~D (**231**~**233**)^[54], 化合物 **231** 和 **232** 对结核分枝杆菌磷酸酶(MptpB)有较强的抑制活性, 其 IC_{50} 值分别为 0.16 ± 0.02 和 $1.37 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$. 从红树植物海芒果(*C. manghas*)的内生真菌 *Penicillium* sp. HN29-3B1 中分离得到了1个新的酚类化合物 (**234**)^[60]. 从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌

P. citrinum 分离到了 2 个新化合物(Z)-7,4'-dimethoxy-6-hydroxyaurone-4-O- β -glucopyranoside (**235**)和(–)-4-O-(4-O- β -D-glucopyranosylcaffeoyl) quinic acid (**236**)^[52], 化合物 **236** 对鼻咽癌 KB 细胞表现出较强的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 值为 10 μ mol/L. 从红树植物木榄(*B. gymnorhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. MA-37 的代谢产物中分离出了 1 个新的二苯醚衍生物 $\Delta^{1',3'}-1'$ -dehydroxy-penicillide (**237**)^[41]. 从红树林沉积物来源的真菌 *P. pinophilum* H608 分离出了 1 个新的代谢产物 5'-hydroxy-penicillide (**238**)^[13]. 从红树林沉积物来源的内生真菌 *P. polonicum* H175 中分离到了 2 个新化合物 6-acetyl-4-methoxy-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-one (**239**)^[18]. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. citrinum* QJF-22 的培养物中分离得到 1 个新的化合物(2*R*,4*S*)-5-methoxy-2-methyl-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-4-ol (**240**)^[27], 其中化合物 **240** 具有较弱的抗氧化、乙酰胆碱酯酶(AChE)和 α -葡萄糖苷酶活性, IC₅₀ 值都超过 100 μ mol/L. 从红树植物尖瓣海莲(*B. Sexangula* var. *rhynchopetala*)的内生真菌 *P. citrinum* HL-5126 的培养液中分离得到了 1 个新的苯丙吡喃酮衍生物(2*R**,4*R**)-3,4-dihydro-5-methoxy-2-methyl-2*H*-1-benzopyran-4-ol (**241**)^[33]. 从红树植物根际土壤的内生真菌 *P. janthinellum* HK1-6 的培养液中分出了 1 个新的化合物(**242**)^[7]. 且用噻唑蓝(MTT)法测定化合物 **242** 的神经保护活性. 且该化合物在 50 mg/mL 浓度下对四种食源性致病菌(副伤寒沙门氏菌(*Salmonell paratyphi*)、大肠杆菌(*E. coli*)、志贺氏菌(*Shigella*)和副溶血弧菌(*V. parahaemolyticus*))均具有显著的抑制活性. 从红树植物老鼠簕(*A. ilicifolius*)的内生真菌 *P. dipodomycicola* HN4-3A 中分离到了 1 个新的含有苯环的 6,6-螺环酮对映体(**243**, **244**)^[54]. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *Penicillium* sp. (SBE-8)的发酵提取物中分离到了 1 个新的代谢产物 7-hydroxyjanthinone (**245**)^[26]. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. citrinum* QJF-22 培养物中分离得到了 1 个新的化合物(2*S*,4*R*,2'*S*,4'*R*')-4,4'-oxybis(5-methoxy-2-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran) (**246**)^[27].

2.5 其他类化合物

已从红树来源青霉属内生真菌的代谢产物中分离鉴定出其他类化合物 30 个(**247**~**276**) (2010~2020 年)(图 8), 其中 15 个化合物具有抗菌、抗氧化、细胞毒及杀虫等生物活性(表 8).

从红树林植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *Penicillium* sp. FJ-1 提取物中分离了 1 个新化合物 4-(20,30-dihydroxy-30-methyl-butanoxyl)-phenethanol (**247**)^[48], 该化合物对 Tca8113 和 MG-63 细胞具有一定

的增殖抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 2.0 和 35 μ mol/L. 从红树植物海芒果(*C. manghas*)的内生真菌 *Penicillium* sp. HN29-3B1 培养物中分离得到了 1 个新的酚类化合物(**248**)^[60]. 从红树植物海漆(*E. agallocha*)的内生真菌 *P. expansum* 091006 培养物中分离出了 4 个含二苯醚单元的新型多酚类物质(**249**~**252**)^[83], 化合物 **250** 和 **251** 对肿瘤细胞 HL-60 均表现出较弱的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 值分别为 18.2 和 20.8 μ mol/L. 从红树植物木榄(*B. gymnorhiza*)的内生真菌 *P. thomi* 中分离得到了 1 个新的代谢产物 4',5-dihydroxy-2,3-dimethoxy-4-(hydroxypropyl)-biphenyl (**253**)^[40], 且该化合物对人肿瘤细胞 A549, HepG2 和 HT29 有明显的生长抑制活性, 其 IC₅₀ 值分别为 10.1 $\pm$ 2.6, 12.2 $\pm$ 2.3 和 8.9 $\pm$ 1.9 μ mol/L. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-192 的培养液中分离鉴定出了 2 个新的开环的间苯二酚酸衍生物 brocaketones C, D (**254**, **255**)^[50], 化合物 **254** 对 2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐(ABTS)自由基表现出中等的抗氧化活性, 其 IC₅₀ 值为 14.4 μ g/mL. 从半红树植物黄槿(*H. tiliaceus*)的内生真菌 *P. commune* G2M 的培养物中分离得到了 1 个新的化合物 1-O-(2,4-dihydroxy-6-methylbenzoyl)-glycerol (**256**)^[79]. 从红树植物木榄(*B. gymnorhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. GD6 的培养物中分离出了 1 个新的 sorbicillin 衍生物 2-deoxy-sohironone C (**257**)^[39], 该化合物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Methicillin-resistant S. aureus*)显示出一定的抑制活性, 其 MIC 值为 80 μ g/mL. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. chermesinum* ZH4-E2 培养物中分离得到了 3 个新的对联三苯类化合物 6'-O-desmethylterphenyllin (**258**), 3-hydroxy-6'-O-desmethylterphenyllin (**259**)和 3"-deoxy-6'-O-desmethylcandidusin B (**260**)^[22], 这 3 个化合物均对 α -葡萄糖苷酶有较强的抑制作用, 其 IC₅₀ 值分别为 0.9, 4.9 和 2.5 μ mol/L. 从红树林根际海泥来源的真菌 *P. javanicum* HK1-22 中分离到了 2 个新的不饱和脂肪酸 6*R*,8*R*-dihydroxy-9*Z*,12*Z*-octadecadienoic acid (**261**), methyl-6*R*,8*R*-dihydroxy-9*Z*,12*Z*-octadecadienoate (**262**)和 1 个脂肪酸衍生物((4*R*,6*R*)-6-((1*Z*,4*Z*)-Deca-1,4-dien-1-yl)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)pentanoic acid (**263**)^[1]. 从红树植物木榄(*B. gymnorhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. GD6 培养物中分离鉴定出了 1 个新的甾醇类化合物 11-O-acetyl-NGA0187 (**264**)^[37]. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. brocae* MA-192 提取物中分离到了 2 个新化合物 brocaketones A, B (**265**, **266**)^[49], 这两个化合物均对 ABTS 自由基显示活性, 其 IC₅₀ 值分别为 8.7 和 5.9 μ g/mL; 对 DPPH 自由基表现出中等的抗

图 8 红树来源青霉属真菌产生的其他类化合物 247~276

Figure 8 Other compounds 247~276 produced by mangrove-derived *Penicillium* sp.

表 8 其他类新化合物 247~276 的生物活性与产生菌的来源^a

Table 8 Biological activities of other new compounds 247~276 and the resources of producing strains

Compound	Source	Bioactivity (MIC, LD ₅₀ , IC ₅₀)	Region	Year
247	Leaves of <i>A. marina</i>	Tca8113: 2.0 μmol/L, MG-63: 35 μmol/L	Fujain	2014 ^[48]
248	Branch of <i>C. manghas</i>	/	Hainan	2015 ^[60]
249~252	<i>E. agallocha</i>	HL-60: 18.2/20.8 μmol/L (250, 251)	Hainan	2012 ^[83]
253	Root of <i>B. gymnorrhiza</i>	A549/HepG2/HT29: 8.9~12.2 μmol/L	Guangxi	2015 ^[40]
254/255	Laves of <i>A. marina</i>	ABTS: 14.4 μg/mL (254)	Hainan	2015 ^[50]
256	<i>H. tiliaceus</i>	/	Guangdong	2010 ^[79]
257	Stem of <i>B. gymnorrhiza</i>	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> : 80 μg/mL	Guangdong	2018 ^[39]
258	Stem of <i>K. candel</i>	α -glucosidase: 0.9 μmol/L	Guangdong	2011 ^[22]
259	Stem of <i>K. candel</i>	α -glucosidase: 4.9 μmol/L	Guangdong	2011 ^[22]
260	Stem of <i>K. candel</i>	α -glucosidase: 2.5 μmol/L	Guangdong	2011 ^[22]
261	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2019 ^[1]
262	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2019 ^[1]
263	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Hainan	2019 ^[1]
264	Stem of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Guangdong	2014 ^[37]
265, 266	Leaves of <i>A. marina</i>	ABTS: 8.7/5.9 μg/mL DPPH: 18.7/16.3 μg/mL	Hainan	2015 ^[50]
267, 268	<i>B. gymnorrhiza</i>	<i>A. salina</i> : 14.2/39.2 μmol/L	Hainan	2014 ^[42]
269	Root of <i>E. agallocha</i>	/	Hainan	2012 ^[82]
270	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	<i>M. luteus</i> / <i>E. coli</i> : 64/16 μg/mL	Hainan	2012 ^[41]
271	Soil of <i>B. gymnorrhiza</i>	/	Hainan	2012 ^[41]
272	Rhizospheric soil of mangrove plant	/	Fujian	2020 ^[16]
273	<i>K. candel</i>	AChE/ α -glucosidase /Antioxidant: >100 μmol/L	Hainan	2020 ^[27]
274	<i>A. marina</i>	/	Fujian	2015 ^[52]
275, 276	Root of <i>E. agallocha</i>	HL-60: 15.7 μmol/L (275), A549/HL-60: 1.9, 5.4 μmol/L (276)	Hainan	2010 ^[82]

^a/: No activity.

氧化活性, 其 IC₅₀ 值分别为 18.7 和 16.3 μg/mL. 从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. MA-37 中分离出了 2 个新的二苯醚衍生物 penikellides A, B (267, 268)^[42], 化合物 267, 268 对卤虫(*A. salina*)表现出一定的致死活性, 其 LD₅₀ 值分别为 14.2, 39.2 μmol/L. 从红树植物海漆(*E. agallocha*)的内生真菌 *P. expansum* 091006 培养物中分离出了 1 个新的二苯醚衍生物 3-*O*-methyldiiorcinol (269)^[82]. 从红树植物木榄(*B. gymnorrhiza*)的内生真菌 *Penicillium* sp. MA-37 的代谢产物中分离出了 2 个新的二苯醚衍生物 7-*O*-acetylsecopenicillide C (270)和 hydroxytenellic acid B (271)^[41], 其中化合物 271 对藤黄微球菌(*M. luteus*)、大肠杆菌(*E. coli*)显示出一定的抑制活性, 其 MIC 值分别为 64 和 16 μg/mL. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *Penicillium* sp. (SBE-8)的发酵提取物中分离到了 1 个新的代谢产物 7-hydroxyjanthinone (272)^[26]. 从红树植物秋茄(*K. candel*)的内生真菌 *P. citrinum* QJF-22 培养物中分离得到 1 个新的化合物(3*E*,5*Z*,8*S*,10*E*)-8-hydroxytrideca-3,5,10,12-tetraen-2-one (273)^[25], 化合物 273 具有较弱的抗氧化、乙酰胆碱酯酶(AChE)和 α -葡萄糖苷酶活性, 其 IC₅₀ 值都大于 100 μmol/L. 从红树植物白骨壤(*A. marina*)的内生真菌 *P. citrinum* 中分离出了 1 个新化合物

(1*S*,3*R*,4*S*)-1-(40-hydroxyl-phenyl)3,4-dihydro-3,4,5-trimethyl-1*H*-2-benzopyran-6,8-diol (274)^[52]. 从红树植物海漆(*E. agallocha*)的内生真菌 *P. expansum* 091006 的提取物中分离出了 2 个新的化合物 expansols A, B (275, 276)^[82], 其中化合物 275 对 HL-60 细胞具有中度的细胞毒性, 其 IC₅₀ 值为 15.7 μmol/L, 化合物 276 对 A549 和 HL-60 细胞具有明显的细胞毒活性, 其 IC₅₀ 分别为 1.9 和 5.4 μmol/L.

3 结论与展望

通过查阅文献发现, 涉及到海洋来源的青霉属真菌次级代谢产物的文献共有 700 余篇, 其中来源于红树及其根际海泥的有 87 篇. 近十几年从红树来源青霉属真菌中分离鉴定出 276 个新的结构多样的次级代谢产物, 包括生物碱类、肽类、萜类和聚酮类等(图 9A), 其中 19 个为具有新颖骨架的化合物; 相对于其他生境来源青霉属真菌, 红树来源的青霉属真菌次级代谢产物多含有螺环或桥环结构, 从中分离获得 23 个螺环类化合物(18, 21, 22, 33, 43~45, 105, 106, 49, 213, 243, 244)和 30 个桥环类化合物(4, 7~11, 19, 20, 28~30, 34~41, 43~51, 67, 72). 同时由于红树植物生长于酸性或含盐等的生长环境, 从红树来源青霉属真菌中分离获得了 28 个不同

于其他生境来源青霉属真菌的含硫二酮哌嗪类生物碱化合物(1~17, 19~23, 28~33)以及 12 个(28, 31, 76, 136, 166, 179, 180, 183, 184, 213, 215 和 216)含有卤素的化合物, 说明了生长环境对青霉属代谢产物次级代谢产物生物合成途径产生影响. 通过生物活性筛选, 发现其中 140 个化合物具有抗菌、酶抑制剂和抗肿瘤等生物活性, 占代谢产物总数的 50.7%(图 9B), 48 个化合物具有抗菌活性, 39 个化合物具有细胞毒活性, 26 个化合物个具有酶抑制剂活性, 5 个化合物个具有多种生物活性.

图 9 (A)报道的新天然产物的结构类型及(B)报道的新天然产物的生物活性

Figure 9 (A) Ratio of new natural products based on structures and (B) ratio of bioactive natural products

目前对红树来源青霉属真菌的研究主要集中于结构新颖次级代谢产物的分离鉴定与生物活性初步筛选评价, 仅有少数文献报道通过改变培养条件或组合生物合成的方法对青霉属真菌次级代谢产物生物合成的关键基因和关键酶进行研究. 基于以上研究结果, 在以后红树来源青霉属真菌的研究过程中, 要注意加强青霉属真菌化合物生物合成特定关键基因的寻找确定, 对化合物进行多种生物活性模型的筛选, 对活性化合物进行深入的作用机制研究, 以确定疾病的靶标, 从而获得更多药物先导化合物.

References

[1] Liang, Z. Y.; Shen, N. X.; Zheng, Y. Y.; Wu, J. T.; Li, M.; Fu, X. M.; Chen, M.; Wang, C. Y. *Bioorg. Chem.* **2019**, 93, 103331.

[2] Chen, H. Q.; Qiu, L. M.; Wang, P.; Cai, C. H.; Wang, H.; Dai, H. F.; Mei, W. L. *Photochem. Lett.* **2019**, 33, 36.

[3] Zheng, Y. Y.; Liang, Z. Y.; Shen, N. X.; Liu, W. L.; Zhou, X. J.; Fu, X. M.; Chen, M.; Wang, C. Y. *Mar. Drugs* **2019**, 17, 3221.

[4] Chen, M.; Zheng, Y. Y.; Chen, Z. Q.; Shen, N. X.; Shen, L.; Zhang, F. M.; Zhou, X. J.; Wang, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 368.

[5] Zheng, Y. Y.; Shen, N. X.; Liang, Z. Y.; Shen, L.; Chen, M.; Wang, C. Y. *Nat. Prod. Res.* **2020**, 34, 378.

[6] Chen, M.; Shen, N. X.; Chen, Z. Q.; Zhang, F. M.; Chen, Y. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 1081.

[7] Zheng, Y. Y.; Chen, X.; Chen, L. M.; Shen, L.; Fu, X. M.; Chen, Q. X.; Chen, M.; Wang, C. Y. *J. Ocean Univ. China* **2020**, 19, 700.

[8] Tao, H. M.; Wei, X. Y.; Lin, X. P.; Zhou, X. F.; Dong, J. D.; Yang, B. *Nat. Prod. Res.* **2017**, 31, 2218.

[9] Yang, B.; Dong, J. D.; Lin, X. P.; Zhou, X. F.; Zhang, Y. Y.; Liu, Y. Y. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3859.

[10] Huang, J. X.; She, J. L.; Yang, X. L.; Liu, J.; Zhou, X. F.; Yang, B. *Molecules* **2019**, 24, 16862.

[11] Yang, B.; Tao, H. M.; Lin, X. P.; Wang, J. F.; Liao, S. R.; Dong, J. D.; Zhou, X. F.; Liu, Y. H. *Tetrahedron* **2018**, 74, 77.

[12] He, F.; Li, X. B.; Yu, J. H.; Zhang, X. Y.; Nong, X. H.; Chen, G. Y.; Zhu, K. K.; Wang, Y. Y.; Bao, J.; Zhang, H. *Fitoterapia* **2019**, 136, 104177.

[13] Wu, C. M.; Zhao, Y.; Chen, R.; Liu, D.; Liu, M. Y.; Peter, P.; Guo, P.; Lin, W. H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 21969.

[14] Fan, Y. Q.; Wang, Y.; Liu, P. P.; Fu, P.; Zhu, T. H.; Wang, W.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76, 1328.

[15] Fan, Y. Q.; Zhu, G. L.; Wang, Y.; Zhu, X. C.; Gong, Q. H.; Jia, Q.; Fu, P.; Zhu, W. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2798 (in Chinese). (樊亚琴, 朱国良, 王义, 朱晓翠, 宫倩红, 贾茜, 付鹏, 朱伟明, 有机化学, **2018**, 38, 2798.)

[16] Fan, Y. Q.; Wang, Y.; Fu, P.; Arthit, C.; Pawinee, P.; Zhu, W. M. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2835.

[17] Yang, S. Q.; Attila, M.; Li, X. M.; Liu, H.; Li, X.; Sandor, B. K.; Tibor, K.; Wang, B. G. *Bioorg. Chem.* **2021**, 106, 104477.

[18] Liu, S. Z.; Tang, X. X.; He, F. M.; Jia, J. X.; Hu, H.; Xie, B. Y.; Li, M. Y.; Qiu, Y. K. *Nat. Prod. Res.* **2020**, doi: 10.1080/14786419.2020.1837811.

[19] Liu, S. Z.; He, F. M.; Bin, Y. L.; Qiu, Y. K.; Li, C. F.; Xie, B. Y.; Tang, X. X. *Nat. Prod. Res.* **2020**, doi: 10.1080/14786419.2020.1817015.

[20] Cai, R. L.; Wu, Y. N.; Chen, S. H.; Cui, H.; Liu, Z. M.; Li, C. Y.; She, Z. G. *J. Nat. Prod.* **2018**, 81, 1376.

[21] Huang, H. R.; Liu, T.; Wu, X. E.; Guo, J. X.; Lan, X.; Zhu, Q.; Zheng, X.; Zhang, K. *Nat. Prod. Res.* **2017**, 31, 2593.

[22] Huang, H. B.; Feng, X. J.; Xiao, Z. E.; Liu, L.; Li, H. X.; Ma, L.; Lu, Y. J.; Ju, J. H.; She, Z. G.; Lin, Y. C. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 997.

[23] Huang, X. S.; Sun, X. F.; Ding, B.; Lin, M.; Lan, L.; Huang, H. R.; She, Z. G. *Planta Med.* **2013**, 79, 1572.

[24] Ding, B.; Wang, Z. Y.; Huang, X. S.; Liu, Y. Y.; Chen, W. R.; She, Z. G. *Nat. Prod. Res.* **2016**, 30, 2805.

[25] Huang, X. S.; Yang, B.; Sun, X. F.; Xia, G. P.; Liu, Y. Y.; Lin, M.; She, Z. G. *Helv. Chim. Acta* **2014**, 97, 664.

[26] Guo, Z. Y.; Cheng, F.; Zou, K.; Wang, J. Z.; She, Z. G.; Lin, Y. C. *Nat. Prod. Commun.* **2009**, 4, 1481.

[27] Yang, W. C.; Chen, Y.; Cai, R. L.; Zou, G.; Wang, B.; She, Z. G. *Chem. Biodiversity* **2020**, 17, e2000192.

[28] Bai, M.; Zheng, C. J.; Huang, G. L.; Mei, R. Q.; Wang, B.; Luo, Y. P.; Zheng, C.; Niu, Z. G.; Chen, G. Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1155.

[29] Bai, M.; Huang, G. L.; Mei, R. Q.; Wang, B.; Luo, Y. P.; Nong, X. H.; Chen, G. Y.; Zheng, C. J. *Mar. Drugs* **2019**, 17, 4332.

[30] Huang, G. L.; Zhou, X. M.; Bai, M.; Liu, Y. X.; Zhao, Y. L.; Luo, Y. P.; Niu, Y. Y.; Zheng, C. J.; Chen, G. Y. *Mar. Drugs* **2016**, 14, 1771.

[31] He, K. Y.; Zhang, C.; Duan, Y. R.; Huang, G. L.; Yang, C. Y.; Lu, X. R.; Zheng, C. J.; Chen, G. Y. *J. Antibiot.* **2017**, 70, 823.

[32] Zheng, C. J.; Liao, H. X.; Mei, R. Q.; Huang, G. L.; Yang, L. J.

- Zhou, X. M.; Shao, T. M.; Chen, G. Y.; Wang, C. Y. *Nat. Prod. Res.* **2019**, *33*, 1127.
- [33] Zheng, C. J.; Huang, G. L.; Xu, Y.; Song, X. M.; Yao, J.; Liu, H.; Wang, R. P.; Sun, X. P. *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 821.
- [34] Xu, R.; Li, X. M.; Wang, B. G. *Phytochem. Lett.* **2016**, *17*, 114.
- [35] Li, H. L.; Xu, R.; Li, X. M.; Yang, S. Q.; Meng, L. H.; Wang, B. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1465.
- [36] Zheng, C. J.; Huang, G. L.; Tang, X. Z.; Wang, D. E.; Gong, X. L.; Zhang, Q.; Song, X. P.; Chen, G. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1172 (in Chinese).
(郑彩娟, 黄国雷, 唐雄肇, 王德能, 龚小路, 张强, 宋小平, 陈光英, 有机化学, **2014**, *34*, 1172.)
- [37] Zhou, Z. F.; Yang, X. H.; Liu, H. L.; Gu, Y. C.; Ye, B. P.; Guo, Y. W. *Helv. Chim. Acta* **2014**, *97*, 1564.
- [38] Zhou, Z. F.; Kurtan, T. B.; Yang, X. H.; Geng, M. Y.; Ye, B. P.; Guo, Y. W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1390.
- [39] Jiang, C. S.; Zhou, Z. F.; Yang, X. H.; Lan, L. F.; Gu, Y. C.; Ye, B. P.; Guo, Y. W. *Chin. J. Nat. Med.* **2018**, *16*, 358.
- [40] Chen, G.; Zhu, Y.; Wang, H. Z.; Wang, S. J.; Zhang, R. Q. *J. Asian. Nat. Prod. Res.* **2007**, *9*, 159.
- [41] Zhang, Y.; Li, X. M.; Shang, Z.; Li, C. S.; Ji, N. Y.; Wang, B. G. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1888.
- [42] Luo, H.; Li, X. M.; Li, C. S.; Wang, B. G. *Phytochem. Lett.* **2014**, *9*, 22.
- [43] Meng, L. H.; Li, X. M.; Liu, Y.; Wang, B. G. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 610.
- [44] Meng, L. H.; Zhang, P.; Li, X. M.; Wang, B. G. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 276.
- [45] Meng, L. H.; Li, X. M.; Lv, C. T.; Huang, C. G.; Wang, B. G. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1921.
- [46] Meng, L. H.; Wang, C. Y.; Li, X. M.; Hu, X. Y.; Wang, B. G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5304.
- [47] Meng, L. H.; Li, X. M.; Liu, Y.; Xu, G. M.; Wang, B. G. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 55026.
- [48] Zheng, C.; Chen, Y.; Jiang, L. L.; Shi, X. M. *Phytochem. Lett.* **2014**, *10*, 272.
- [49] Zhang, P.; Meng, L. H.; Mandi, A.; Kurtan, T.; Li, X. M.; Liu, Y.; Li, X.; Li, C. S.; Wang, B. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4029.
- [50] Zhang, P.; Meng, L. H.; Li, X. M.; Wang, B. G. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39870.
- [51] Huang, Z. J.; Yang, J. X.; Cai, X. L.; She, Z. G.; Lin, Y. C. *Nat. Prod. Res.* **2012**, *26*, 1291.
- [52] Liu, J.; X. M.; Zhu, M. Y.; Feng, Y. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 1203.
- [53] Guo, W. Q.; Li, D.; Peng, J. X.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q.; Li, D. H. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 306.
- [54] Li, H. X.; Jiang, J. Y.; Liu, Z. M.; Lin, S. E.; Xia, G. P.; Xia, X. K.; Ding, B.; He, L.; Lu, Y. J.; She, Z. G. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 800.
- [55] Shao, C. L.; Wang, C. Y.; Wei, M. Y.; Gu, Y. C.; Xia, X. K.; She, Z. G.; Lin, Y. C. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, *46*, 1066.
- [56] Li, J.; Zhong, Y. S.; Yuan, J.; Zhu, X.; Lu, Y. J.; Lin, Y. C.; Lan, L. *Nat. Prod. Commun.* **2015**, *10*, 1549.
- [57] Liu, J. F.; Chen, W. J.; Xin, B. R.; Lu, J. *Nat. Prod. Commun.* **2014**, *9*, 799.
- [58] Zhang, P.; Li, X. M.; Liu, H.; Li, X.; Wang, B. G. *Phytochem. Lett.* **2015**, *13*, 160.
- [59] Guo, W. Q.; Kong, X. L.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q.; Li, D. H. *Arch. Pharm. Res.* **2015**, *38*, 1449.
- [60] Liu, Y. Y.; Yang, Q.; Xia, G. P.; Huang, H. B.; Li, H. X.; Li, M.; Lu, Y. J.; He, L.; Xia, X. K.; She, Z. G. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1816.
- [61] Liu, Y. Y.; Xia, G. P.; Li, H. X.; Lin, M.; Ding, B.; Lu, Y. J.; He, L.; Xia, X. K.; She, Z. G. *Planta Med.* **2014**, *80*, 912.
- [62] Lin, Z. J.; Zhu, T. J.; Fang, Y. C.; Gu, Q. Q.; Zhu, W. M. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 1273.
- [63] Xu, M. J.; Gessner, G. D.; Groth, I.; Lange, C.; Christner, A.; Bruhn, T.; Deng, Z. W.; Li, X.; Lin, W. H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 435.
- [64] Zhu, M. L.; Yang, Z.; Feng, H. M.; Gan, Q.; Che, Q.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q.; Han, B. N.; Li, D. H. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 48019.
- [65] Zhu, M. L.; Zhang, X. M.; Feng, H. M.; Dai, J. J.; Li, J.; Che, Q.; Gu, Q. Q.; Zhu, T. J.; Li, D. H. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 71.
- [66] Yang, Z.; Zhu, M. L.; Li, D. H.; Zeng, R.; Han, B. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *25*, 6614.
- [67] Zhu, M. L.; Yang, Z.; Wang, H. T.; Gan, Q.; Zhang, G. J.; Che, Q.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q.; Han, B. N.; Li, D. H. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2647.
- [68] Qiu, L. M.; Wang, P.; Liao, G.; Zeng, Y. B.; Cai, C. H.; Kong, F. D.; Guo, Z. K.; Peter, P.; Dai, H. F.; Mei, W. L. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 1082.
- [69] Bai, M.; Zheng, C. J.; Nong, X. H.; Zhou, X. M.; Luo, Y. P.; Chen, G. Y. *Mar. Drugs* **2019**, *17*, 6922.
- [70] Meng, L. H.; Li, X. M.; Lv, C. T.; Li, C. S.; Xu, G. M.; Huang, C. G.; Wang, B. G. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 2145.
- [71] Meng, L. H.; Li, X. M.; Liu, Y.; Wang, B. G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6052.
- [72] Meng, L. H.; Li, X. M.; Li, H. L.; Wang, B. G. *Mar. Drugs* **2020**, *18*, 3392.
- [73] Zhu, X. W.; Wu, Z. H.; Liang, F. Y.; Gan, S. X.; Huang, Q.; Ding, W. J.; Li, C. Y. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 520.
- [74] Zhu, X. W.; Zhou, D. L.; Liang, F. Y.; Wu, Z. H.; She, Z. G.; Li, C. Y. *Fitoterapia* **2017**, *123*, 23.
- [75] Huang, S.; Chen, H. Y.; Li, W. S.; Zhu, X. W.; Ding, W. J.; Li, C. Y. *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 1721.
- [76] Cao, J.; Li, X. M.; Li, X.; Li, H. L.; Meng, L. H.; Wang, B. G. *Phytochem. Lett.* **2019**, *32*, 1.
- [77] Liu, H. J.; Chen, S. H.; Liu, W. Y.; Liu, Y. Y.; Huang, X. S.; She, Z. G. *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 2171.
- [78] Ma, Y. H.; Li, J.; Huang, M. X.; Liu, L.; Wang, J.; Lin, Y. C. *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 6306.
- [79] Yan, H. J.; Gao, S. S.; Li, C. S.; Li, X. M.; Wang, B. G. *Molecules* **2010**, *15*, 3270.
- [80] Darsih, C.; Prachyawarakorn, V.; Wiyakrutta, S.; Mahidol, C.; Ruchirawat, S.; Kittakoo, P. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 70595.
- [81] Qiu, P.; Cai, R. L.; Li, L.; She, Z. G. *Chin. J. Nat. Med.* **2020**, *18*, 256.
- [82] Lu, Z. Y.; Zhu, H. J.; Fu, P.; Wang, Y.; Zhang, Z. H.; Lin, H. P.; Liu, P. P.; Zhuang, Y. B.; Hong, K.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 911.
- [83] Wang, J. F.; Lu, Z. Y.; Liu, P. P.; Wang, Y.; Li, J.; Hong, K.; Zhu, W. M. *Planta Med.* **2012**, *78*, 1861.
- [84] Shen, Y.; Huang, J. G.; Cai, L. H.; Wang, X. X.; Yang, S. T.; Huang, X. S.; Deng, M. C.; Duan, D. *Guangdong Chem. Ind.* **2020**, *47*, 85.
- [85] Han, Z.; Mei, W. L.; Zhao, Y. X.; Deng, Y. Y.; Dai, H. F. *Chem. Nat. Compd.* **2009**, *45*, 805.
- [86] Li, J.; Yang, X.; Lin, Y. Y.; Yuan, J.; Lu, Y. J.; Zhu, X.; Li, J.; Li, M. F.; Lin, Y. C.; He, J. G. *Fitoterapia* **2014**, *97*, 241.
- [87] Zhang, Z. Z.; He, X. Q.; Zhang, G. J.; Che, Q.; Zhu, T. J.; Gu, Q. Q.; Li, D. H. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3167.
- [88] Wang, J. M.; Ding, G. Z.; Fang, L.; Dai, J. G.; Yu, S. S.; Wang, Y. H.; Chen, X. G.; Ma, S. G.; Qu, J.; Xu, S. J. *Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1240.
- [89] Guo, H. J.; Sun, B. D.; Gao, H.; Chen, X. L.; Liu, S. C.; Yao, X. S.; Liu, X. Z.; Che, Y. S. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2115.
- [90] Chi, L. P.; Li, X. M.; Li, X.; Wang, B. G. *Chem. Biodiversity* **2020**, *17*, e2000320.
- [91] Harwoko, H.; Lee, J.; Hartmann, R.; Mandi, A.; Kurtan, T.; Mueller, W. E. G.; Feldbruegge, M.; Kalscheuer, R.; Ancheeva, E.; Daletos, G. *Fitoterapia* **2020**, *146*, 104698.
- [92] Kong, F. D.; Wang, Y.; Liu, P. P.; Dong, T. H.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 132.
- [93] Zhou, L. M.; Kong, F. D.; Fan, P.; Ma, Q. Y.; Xie, Q. Y.; Li, J. H.; Zheng, H. Z.; Zheng, Z. H.; Yuan, J. Z.; Dai, H. F. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2638.
- [94] Hu, X. Y.; Meng, L. H.; Li, X.; Yang, S. Q.; Li, X. M.; Wang, B. G. *Mar. Drugs* **2017**, *15*, 13701.
- [95] Gao, N.; Shang, Z. C.; Yu, P.; Luo, J.; Jian, K. L.; Kong, L. Y.

- Yang, M. H. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, 28, 1194.
- [96] Ariantari, N. P.; Ancheeva, E.; Wang, C. Y.; Mandi, A.; Knedel, T. O.; Kurtan, T.; Chaidir, C.; Mueller, W. E. G.; Kassack, M. U.; Janiak, C. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 1412.
- [97] Zhao, J. C.; Wang, Y. L.; Zhang, T. Y.; Chen, Z. J.; Yang, T. M.; Wu, Y. Y.; Sun, C. P.; Ma, X. C.; Zhang, Y. X. *Phytochemistry* **2018**, 148, 21.
- [98] Gao, S. S.; Li, X. M.; Williams, K.; Proksch, P.; Ji, N. Y.; Wang, B. G. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 2066.
- [99] Lo, H. C.; Entwistle, R.; Guo, C. J.; Ahuja, M.; Szewczyk, E.; Hung, J. H.; Chiang, Y. M.; Oakley, B. R.; Wang, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4709.
- [100] Arunpanichlert, J.; Rukachaisirikul, V.; Phongpaichit, S.; Supaphon, O.; Sakayaroj, J. *Tetrahedron* **2015**, 71, 882.
- [101] Liu, Z. M.; Liu, H. J.; Chen, Y.; She, Z. G. *Nat. Prod. Res.* **2018**, 32, 2652.
- [102] Wen, H. L.; Yang, X. L.; Liu, Q.; Li, S. J.; Li, Q.; Zang, Y.; Chen, C. M.; Wang, J. P.; Zhu, H. C.; Zhang, Y. H. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 99.
- [103] Jia, Q.; Du, Y. Q.; Wang, C.; Wang, Y.; Zhu, T. H.; Zhu, W. M. *Mar. Drugs* **2019**, 17, 2602.
- [104] Cao, F.; Meng, Z. H.; Mu, X.; Yue, Y. F.; Zhu, H. J. *J. Nat. Prod.* **2019**, 82, 386.
- [105] Cao, F.; Yang, J. K.; Liu, Y. F.; Zhu, H. J.; Wang, C. Y. *Nat. Prod. Res.* **2016**, 30, 2448.
- [106] Quang, D. N.; Hashimoto, T.; Nomura, Y.; Wollweber, H.; Hellwig, V.; Fournier, J.; Stadler, M.; Asakawa, Y. *Phytochemistry* **2005**, 66, 797.

(Zhao, C.)