

药用植物内生菌次级代谢产物药理作用研究进展[△]

张国荣^{1*}, 翟丽霞², 王燕萍¹, 周 燕^{1#} (1. 兰州大学第一医院药剂科, 兰州 730000; 2. 陇南市徽县人民医院药剂科, 甘肃陇南 742300)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)07-0880-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.07.19

摘要 目的: 了解药用植物内生菌次级代谢产物的药理作用, 以期对药用植物保护、天然药物资源扩展及新药研发提供参考。方法: 对近年来药用植物内生菌次级代谢产物药理作用的研究进展进行总结分析。结果与结论: 内生菌从寄主植物中吸取营养并通过新陈代谢等生命活动产生的物质即为次级代谢产物。药用植物内生菌的次级代谢物含有许多与宿主植物相同或相似的生物活性物质, 例如从川芎中分离的枯草芽孢杆菌可产生川芎嗪, 从雷公藤内生曲霉属真菌中可分离新的丁烯酸内酯, 从内生放线菌可分离产生生物碱、多肽、聚酮类、萜类等多种生物活性物质。这些产物的活性甚至要强于宿主植物的活性物质, 而且它还含有许多具有新的生物活性的物质; 其药理活性主要包括抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗高血糖、抗寄生虫等。药用植物内生菌的次级代谢产物是庞大的潜在药用物质资源库, 具有良好的开发前景, 但目前内生菌离开宿主药用植物后的培养问题极大地限制了其次级代谢产物的开发。

关键词 药用植物; 内生菌; 次级代谢产物; 药理活性

植物内生菌(Endophytes)是寄生于活体植物各组织和器官内的寄生菌, 其不会引起明显的宿主植物外在感染症状, 且种类丰富, 主要包括内生真菌、内生细菌和内生放线菌等^[1-2]。在长期进化过程中, 一些内生菌与其宿主植物间建立了互惠共生关系: 内生菌从植物中吸取营养, 其次级代谢产物又可调节植物的免疫系统、促进植物的生长、增加植物对生物(病原体、害虫和动物等)或非生物(温度、pH值、盐、碱、重金属、渗透压、紫外和海拔等)胁迫的耐受性^[3-9]。研究指出, 内生菌次级代谢产物不仅能抑制病原微生物, 还可以激活宿主植物的免

疫应答系统, 增强植物防御相关基因的表达谱^[10-11]。1993年, Stierle等^[12]从短叶紫杉中分离到1株内生真菌, 并发现其能产生与宿主植物一样的抗肿瘤物质紫杉醇, 提示药用植物内生菌具有合成和宿主植物相同或相似活性成分的能力, 从此也启发了国内外研究者从植物内生菌中寻找生物活性物质的思路。近年来大量研究发现, 药用植物内生菌次级代谢产物不但具有与宿主植物相同或相似的药理作用, 而且具有其他新的生物活性。基于此, 笔者拟对药用植物内生菌次级代谢产物的药理作用研究进展进行总结分析, 以期对药用植物保护、天

[7] KOHN L T, CORRIGAN J M, DONALDSON M S. To err is human: building a safer health system[M]. Washington D.C.: National Academies Press, 2000: 30-40.
[8] 俞恩珠, 胡毅坚. 134例药物不良反应报告的分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2016, 12(3): 176-177.
[9] 李红霞, 俞汝龙, 舒婷, 等. 我国合理用药软件的现状与趋势分析[J]. 中国数字医学, 2011, 6(9): 47-50.
[10] 任炳楠, 连玉菲, 尚清, 等. 药师工作站的设计与应用[J]. 中国药房, 2018, 29(17): 2328-2332.
[11] 奚燕. 以沙坦类药物为例探讨高血压用药方案的审方规

则[J]. 中南药学, 2019, 17(6): 941-945.
[12] 邱茵, 李澎灏, 陶正男. 应用合理用药软件提高神经内科临床药师工作效率[J]. 今日药学, 2019, 29(5): 353-355.
[13] 芦小燕, 戴幼琴, 龚燕波, 等. 临床药师干预门诊超说明书用药现象效果分析[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(12): 1529-1532.
[14] 岳峰, 朱宏亮, 裔照国, 等. 事前处方审核与事后处方点评改善药学服务质量对比研究[J]. 中国药业, 2016, 25(12): 77-78.
[15] 顾掌生, 吴巍. 推行事前审核促进患者安全用药[J]. 医院管理论坛, 2013, 30(11): 54-58.
[16] 郑宝丽, 杨毅恒. 北京大学第三医院处方审核记录分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(8): 751-754.

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.82060676); 甘肃省中医药管理局科研课题(No.GZK-2019-44)

* 副主任药师。研究方向: 医院药学、中药学。E-mail: 523625044@qq.com

通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 中药新技术与新制剂。E-mail: zhou.yan03@163.com

(收稿日期: 2020-10-14 修回日期: 2021-01-01)

(编辑: 罗 瑞)

然药物资源扩展及新药研发提供参考。

1 药用植物内生菌的分离及鉴定

寄生于药用植物的内生菌种属繁多,其次级代谢产物的种类更是庞杂,因此在进行药用植物次级代谢产物的药理活性研究前,首先要进行内生菌及其次级代谢产物的分离、提取和鉴定。传统的分离培养法(如组织块法、平板划线法)可分离出内生菌株实体,是分离植物内生菌最主要且不可替代的方法。其主要步骤包括采集新鲜植物材料、选取拟研究的部位清洗干净、用75%乙醇等灭菌后用无菌水冲洗并晾干、去除植物外部组织、用无菌刀片将内部组织切成薄片后植入培养基中,当有菌丝长出后,挑出菌丝于新的培养基上做进一步培养分离纯化,直至得到纯化的菌株,然后通过分子生物学方法进行鉴定^[13]。随着分子生物学的发展,寄生于药用植物的内生菌种属可通过非培养方法进行高通量快速鉴定,如采用分子杂交、DNA指纹技术、rDNA序列分析、宏基因组方法等,但这些方法无法得到内生菌株实体,从而限制了对其他代谢产物的进一步研究^[14]。

2 药用植物内生菌的次级代谢产物概况

内生菌从寄主植物中吸取营养,通过新陈代谢产生的物质称为次级代谢产物^[10-11]。研究发现,药用植物内生菌不仅可以产生与宿主植物活性成分相同或相似的次级代谢产物,而且还能合成具有生物活性的新代谢产物。例如Yin等^[15]从川芎中分离出5株可产生川芎嗪的枯草芽孢杆菌,其中1株在发酵144 h后的产量高达10.69 g/L。Qi等^[16]从雷公藤内生曲霉属真菌,分离发现了4种新的丁烯酸内酯(Terrusnolides A-D),可显著抑制脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞释放白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和一氧化氮(NO),且其抑制活性与临床抗炎药物吲哚美辛的活性无显著差异。Kim等^[17]从魁蒿的内生真菌*Phoma sp.*PF2分离出了2个新的异色酮和6个已知化合物,这8个物质均可中等强度地抑制脂多糖诱导的RAW264.7巨噬细胞中NO的释放,且其中4个化合物无明显的细胞毒性。另外,内生放线菌也可产生生物碱、多肽、聚酮类、萜类等多种生物活性物质^[18]。

3 药用植物内生菌次级代谢产物的药理活性

3.1 抗菌

青霉菌是抗生素(青霉素)最著名的真菌属,研究者在多种药用植物中分离出了内生青霉菌,这些内生菌产生的次级代谢产物具有良好的抗菌活性^[19]。除青霉菌属外,其他很多内生菌的次级代谢产物也具有抗菌活性。Shah等^[20]从光果甘草中分离的内生菌*Fusarium solani*可产生具有抗菌作用的化合物。Arora等^[21]从甘草真菌培养物GG1F1中萃取的提取物具有显著的抗菌活性,经鉴定为硫代二酮嗪衍生物;其中的2种化合物均能抑制多种细菌的生长,特别是金黄色葡萄球菌和化

脓性链球菌的生长,其半数抑制浓度(IC₅₀)值小于10 μ mol/L;体外杀菌动力学研究表明,这些化合物具有良好的杀菌活性,其在体外可抑制细菌基因的转录/翻译,也可抑制金黄色葡萄球菌中葡萄球菌黄素的产生。研究发现,甘肃野生与栽培品甘草内生菌次级代谢产物对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌和大肠埃希菌均具有抑制活性,且JTZB005菌株的次级代谢产物对肺炎链球菌的抑菌活性强于栽培甘草水煎液和总皂苷,而JTZB018菌株的次级代谢产物对大肠埃希菌的抑菌活性强于栽培甘草水煎液和总黄酮^[22-23]。Pansanit等^[24]发现,卡萨蒙纳姜内生真菌*Arthrinium sp.* MFLUCC16-1053的次级代谢产物的乙酸乙酯提取物具有抗革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的作用,对葡萄球菌和大肠埃希菌的最小抑菌浓度(MIC)分别为31.25、7.81 μ g/mL;气相色谱分析发现,其乙酸乙酯粗提取物中含有 β -环柠檬醛、3E-西柏烯、Laurenan-2-one、香紫苏醇、2,6-金合欢醇、 β -isocomene和 γ -姜黄烯等化合物。从药用植物*Euphorbia geniculata*中分离的内生真菌可产生生物碱和萜类,具有抗真菌活性^[6]。黄花蒿极少被植物致病性真菌所感染,提示其可能具有抗真菌的活性,Liu等^[25]研究发现,从黄花蒿种分离出的39株内生菌的发酵液具有良好的抗植物真菌作用,但其是否可抗人致病真菌,还有待进一步研究。由此可见,内生菌次级代谢产物有助于宿主抵抗病原菌,亦可抗人致病真菌,是抗生素的资源库^[26]。

3.2 抗炎

雷公藤是治疗风湿性关节炎的常用中药,Qi等^[16]从其内生曲霉属真菌次级代谢物中分离发现了具有抗炎活性的物质,且与临床抗炎药物吲哚美辛的活性比较无显著差异。Maharjan等^[27]从黄芩根中分离出内生真菌镰孢菌*Fusarium sp.* QF001,并在其次级代谢产物中发现了对光敏感的同分异构体,这些化合物可抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中NO的产生、抑制促炎性细胞因子的表达,提示其可能是潜在的抗炎药物。杨志军等^[28]分离的甘草内生细菌JTYB006和JTYB029属于芽孢杆菌*Bacillus*属、内生真菌JTYF023属于曲霉属,其发酵液提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀、冰醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高均具有缓解作用;进一步研究发现,甘草内生菌JTZB005、JTZB006和JTZB063的次级代谢产物可使痰浊阻肺模型大鼠肺组织中NO、TNF- α 、细胞间黏附分子1的含量及环氧化酶2的活性均显著降低,并显著升高水通道蛋白AQP1、AQP5的表达水平,提示甘草内生菌的次级代谢产物具有良好的抗炎祛痰作用^[29-30]。

3.3 抗肿瘤

1993年,Stierle等^[12]从短叶紫杉中分离到1株内生真菌*Taxomyces andreanae*,其可产生与宿主植物一样的肿瘤治疗剂紫杉醇及相关物质,并在微生物中找到了紫杉醇的合成路径。美登素(Maytansine)是一种强烈的微

管蛋白抑制剂,其抗肿瘤活性为阿霉素的150~300倍,是比较理想的靶向化疗药物,该物质最初被认为是植物中的化合物,但其基本结构与一系列被称为安萨米托素的细菌产品类似^[31]。Kusari等^[32]研究指出,寄生于美登木根部皮质区的内生菌是产生美登素的主要来源,其可将安萨米托素P3转化为美登素,被植物摄取以抵御病原体侵入。Eyberger等^[33]从足叶草的根茎中分离出2株真菌,在肉汤培养基中培养4周后发现,其可产生0.5~189 mg/L的鬼臼毒素(Podophyllotoxin),这是一种具有显著的抗肿瘤作用和抗病毒作用的芳基四氢萘木脂素。Martinez-klimova等^[26]从某种植物内生青霉属菌*Penicillium sp. sh18*中发现了1种杂萜化合物,其可通过抑制Wnt信号通路、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,并诱导肿瘤细胞的耐药,是介导组织癌变的关键通路,提示该杂萜化合物可能具有潜在抗肿瘤活性。腺苷脱氨酶(ADA)是治疗淋巴组织增生紊乱和癌症(如肺癌、结肠癌等)的潜在靶点,Zhang等^[34]从20种药用植物的种子中分离出128种内生菌,并通过光谱测定法检测其次级代谢产物对ADA的抑制作用,其中旋孢腔菌*Cochliobolus sp.*的次级代谢产物5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-4-one显示出最强的抑制作用;分子对接结果表明,该化合物与ADA的活性口袋能非特异性结合,是ADA的抑制剂,具有潜在的抗肿瘤活性。麦克欧文文殊兰的内生不动杆菌*Guillouiae*的粗提物在12.5、6.25、3.13 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度下均可抑制50%恶性胶质瘤细胞株U87MG的生长^[35]。Yang等^[36]从钩藤的内生真菌*Colletotrichum gloeosporioides*的次级代谢产物中分离出9种化合物,其中Cyclo(*L-leucyl-L-leucyl*)和Breviana-mide F可显著抑制磷脂酰肌醇3-激酶 α (PI3K α)的活性,其IC₅₀值分别为38.1、4.8 $\mu\text{mol/L}$ 。PI3Ks是脂激酶家族成员,在细胞的增殖、存活和迁移中扮演了重要角色,其中PI3K α 是抗肿瘤药物的重要靶点^[37]。申丽等^[38]从山麻黄内生真菌*Myrothecium roridum* LLY固体发酵中分离得到9种化合物,其中化合物3能诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡(化合物3的IC₅₀为38.0 $\mu\text{g/mL}$,顺铂的IC₅₀为11.5 $\mu\text{g/mL}$),且其对SMMC-7721细胞的增殖抑制作用与S期细胞周期阻滞相关。

3.4 抗高血糖

α -葡萄糖苷酶是一种水解葡萄糖的酶,其抑制剂在糖尿病的治疗中被广泛应用,且 α -葡萄糖苷酶抑制剂具有抗病毒和抗菌活性^[39]。Kaur等^[39]从牛角瓜内生真菌*Allternaria destruens*中分离出既可抗菌、又可抑制 α -葡萄糖苷酶的次级代谢产物;该研究还指出,糖尿病患者紊乱的高血糖性免疫系统极易受到感染,故而具有抗菌活性的降血糖药可能会是更好的治疗药物。波叶青牛胆及其内生放线菌BWA65均可产生 α -葡萄糖苷酶抑制剂,且BWA65所产生的 α -葡萄糖苷酶抑制剂的活性是其宿主植

物的2倍,而无内生菌的组织培养植株几乎不产生可抑制 α -葡萄糖苷酶的化合物,故提示波叶青牛胆中放线菌是产生 α -葡萄糖苷酶抑制剂的主要来源^[40]。Akshatha等^[41]从抗糖尿病药用植物绣球防风 and 萝芙木的内生放线菌*S. longisporoflavus*和*Streptomyces sp.*次级代谢产物中分离出了 α -淀粉酶抑制剂。

3.5 抗寄生虫

内生菌作为天然产物药物开发的重要组成部分,研究者对2 700多种内生真菌提取物进行了抗利什曼原虫活性筛选,结果表明,高达17%的菌株具有抗寄生虫活性,其中活性最强的菌株属于蜜环菌科、毛球菌科和羊驼科^[42]。从巴西植物中分离的内生真菌可抵抗亚马逊利什曼虫,其中11种真菌提取物能抵抗亚马逊利什曼虫,其IC₅₀为4.6~24.4 $\mu\text{g/mL}$ ^[43]。金鸡纳树含有的喹啉类衍生物,能与疟原虫的DNA结合,抑制DNA的复制和RNA的转录,从而抑制疟原虫的蛋白合成,可用来治疗疟疾^[44]。Machara等^[45]研究指出,在日本和印度栽培的金鸡纳树中的内生菌在属水平上有显著差异,而日本金鸡纳幼茎中分离出的3株内生丝状真菌可产生金鸡纳生物碱,但其产量较印度金鸡纳内生菌少很多,且日本金鸡纳植物中产生的生物碱的含量,特别是奎宁的含量也显著低于印度金鸡纳。可见,内生菌可产生与药用植物相似的成分,且与药用植物活性成分的含量密切相关。

3.6 其他活性

内生真菌是多种生物活性天然产物的潜在来源,如Phongpaichit等^[46]报道了从藤黄属植物中分离的内生真菌提取物具有抗分枝杆菌、抗病毒、抗氧化、抗增殖、抗细胞毒性等作用。Yuan等^[47]从银杏的根、茎、叶和皮中分离出多种内生菌,发现内生菌能够产生多种植物化学成分,如黄酮类、萜类和其他新化合物(包括生物碱、小分子有机酸等),这些化合物具有抗病毒、抗心血管疾病、抗微生物等作用。抗氧化剂对于防治癌症、心脏病、脑卒中、阿尔茨海默病、风湿性关节炎等具有重要的意义,而多种植物内生菌的次级代谢产物具有抗氧化活性^[48]。研究者在多种药用植物中分离出了内生青霉菌,发现了280多种活性次级代谢产物;除抗菌活性外,还发现这些次级代谢产物具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、抗炎、抗寄生虫、免疫抑制剂、降糖、减肥、抗纤维化及神经保护等作用^[49]。Shah等^[20]从光果甘草中分离的内生菌*Fusarium solani*可产生抗结核作用的化合物。

4 结语

药用植物中寄生的内生菌具有多样性特征,每个内生菌又有丰富的次级代谢产物,且相关学者已从内生菌次级代谢产物中发现了许多与宿主植物相同或相似的生物活性物质,主要具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗高血糖、抗寄生虫等药理活性,其活性甚至要强于宿主植物的活性物质^[16-18]。越来越多的研究发现,最初被认为是由宿主植物产生的“植物化学物质”可能是由内生菌产生,或

与内生菌密切相关^[49]。Ancheeva等^[4]指出,内生菌相当于一个取之不尽、用之不竭的天然化合物生产库。因此,从药用植物内生菌的次级代谢产物中筛选新的活性成分和先导化合物是一个发现新型化合物和有价值天然药物的重要途径,其中抗生素和抗肿瘤活性物质是一类最受关注的活性物质^[50]。

目前,植物内生菌次级代谢产物的研究方法一般是基于菌种培养及天然产物分离纯化的策略,然而内生菌脱离宿主以后生长很慢,再发酵时合成代谢物的能力很弱,且在传代数后会发生变异,导致次级代谢产物的变化,给研究带来很大的困难^[31]。而且,植物中同时存在大量内生菌,内生菌之间存在复杂的相互作用关系,体外很难模拟^[7],加之内生菌与宿主的关系及其可能对内生菌次级代谢产物的产生潜能有影响,内生菌中存在与宿主无关的生物合成机制的证据也仍然不充分^[51]。

综上所述,内生菌可从寄主植物中吸取营养并通过新陈代谢等生命活动产生次级代谢产物,这些次级代谢物不但具有与宿主植物相同或相似的生物活性,而且还具有许多新的生物活性,故药用植物内生菌的次级代谢产物是庞大的潜在药用物质资源库,具有良好的开发前景。然而,目前内生菌离开宿主植物后的培养问题极大地限制了其次级代谢产物的开发,还需要进一步的研究不断完善。

参考文献

[1] OIKOS W D. Endophyte: the evolution of a term, and clarification of its use and definition[J]. *Oikos*, 1995, 73(2): 274-276.

[2] JIA M, CHEN L, XIN H L, et al. A friendly relationship between endophytic fungi and medicinal plants: a systematic review[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 906.

[3] KHARE E, MISHRA J, ARORA N K. Multifaceted interactions between endophytes and plant: developments and prospects[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2732.

[4] ANCHEEVA E, DALETOS G, PROKSCH P. Bioactive secondary metabolites from endophytic fungi[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(11): 1836-1854.

[5] YAN L, ZHU J, ZHAO X, et al. Beneficial effects of endophytic fungi colonization on plants[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(8): 3327-3340.

[6] IKRAM M, ALI N, JAN G, et al. Endophytic fungal diversity and their interaction with plants for agriculture sustainability under stressful condition[J]. *Recent Pat Food Nutr Agric*, 2020, 11(2): 115-123.

[7] 崔晋龙, 郭顺星, 肖培根. 内生菌与植物的互作关系及对药用植物的影响[J]. *药学报*, 2017, 52(2): 214-221.

[8] 王梦亮, 高小音, 崔晋龙, 等. 内生菌 *Phialocephala fortinii* 影响大花红景天代谢的差异途径及基因表达[J]. *药学报*, 2018, 53(12): 2122-2128.

[9] ULLAH I, AL-JOHNY B O, AL-GHAMDI K M S, et al.

Endophytic bacteria isolated from *Solanum nigrum* L., alleviate cadmium (Cd) stress response by their antioxidant potentials, including SOD synthesis by *sodA* gene[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 174: 197-207.

[10] BASTIAS D A, MARTINEZ-GHERSA M A, BALLARE C L, et al. Epichloe fungal endophytes and plant defenses: not just alkaloids[J]. *Trends Plant Sci*, 2017, 22(11): 939-948.

[11] MISHRA A, SINGH S P, MAHFOOZ S, et al. Endophyte-mediated modulation of defense-related genes and systemic resistance in *withania somnifera* (L.) dunal under *alternaria alternata* stress[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(8): e02845-e02817.

[12] STIERLE A, STROBEL G, STIERLE D. Taxol and taxane production by *taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of pacific yew[J]. *Science*, 1993, 260(5105): 214-216.

[13] 王帆. 六种中药材内生真菌的分离纯化及其发酵产物活性研究[D]. 兰州: 兰州理工大学, 2016.

[14] FADIJI A E, BABALOLA O O. Metagenomics methods for the study of plant-associated microbial communities: a review[J]. *J Microbiol Methods*, 2020, 170: 105860.

[15] YIN D D, YANG M, WANG Y L, et al. High tetramethylpyrazine production by the endophytic bacterial *Bacillus subtilis* isolated from the traditional medicinal plant *Ligusticum chuanxiong* Hort[J]. *AMB Express*, 2018, 8(1): 193.

[16] QI C, GAO W, WANG J, et al. *Terrusnolides* A-D, new butenolides with anti-inflammatory activities from an endophytic *aspergillus* from *tripterygium wilfordii*[J]. *Fitoterapia*, 2018, 130: 134-139.

[17] KIM J W, CHOI H G, SONG J H, et al. Bioactive secondary metabolites from an endophytic fungus *Phoma* sp. PF2 derived from *artemisia princeps pamp*[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2019, 72(3): 174-177.

[18] GOLINSKA P, WYPIJ M, AGARKAR G, et al. Endophytic actinobacteria of medicinal plants: diversity and bioactivity[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2015, 108(2): 267-289.

[19] TOGHUEO R M, BOYOM F F. Endophytic penicillium species and their agricultural, biotechnological, and pharmaceutical applications[J]. *3 Biotech*, 2020, 10(3): 107.

[20] SHAH A, RATHER M A, HASSAN Q P, et al. Discovery of anti-microbial and anti-tubercular molecules from *Fusarium solani*: an endophyte of *Glycyrrhiza glabra*[J]. *J Appl Microbiol*, 2017, 122(5): 1168-1176.

[21] ARORA P, WANI Z A, NALLI Y, et al. Antimicrobial potential of thiodiketopiperazine derivatives produced by *Phoma* sp., an endophyte of *Glycyrrhiza glabra* Linn[J]. *Microb Ecol*, 2016, 72(4): 802-812.

[22] 邓毅, 王艳, 丁仁伟, 等. 甘肃甘草内生菌次级代谢产物抑

- 菌活性初步研究[J].中药材,2013,36(2):181-184.
- [23] 赵妮,邓毅,刘靓,等.甘草内生菌20株有效菌株发酵物与宿主水煎液、总黄酮、总皂苷体外抑菌活性对比研究[J].中医研究,2016,29(5):66-70.
- [24] PANSANIT A, PRIPDEEVECH P. Antibacterial secondary metabolites from an endophytic fungus, *Arthrinium* sp. MFLUCC16-1053 isolated from *Zingiber cassumunar*[J]. *Mycology*,2018,9(4):264-272.
- [25] LIU C H, ZOU W X, LU H, et al. Antifungal activity of *Artemisia annua* endophyte cultures against phytopathogenic fungi[J]. *J Biotechnol*,2001,88(3):277-282.
- [26] MARTINEZ-KLIKOVA E, RODRIGUEZ-PENA K, SANCHEZ S. Endophytes as sources of antibiotics[J]. *Biochem Pharmacol*,2017,134:1-17.
- [27] MAHARJAN S, LEE S B, KIM G J, et al. Isolation of unstable isomers of lucilactaene and evaluation of anti-inflammatory activity of secondary metabolites produced by the endophytic fungus *fusarium* sp. QF001 from the roots of *scutellaria baicalensis*[J]. *Molecules*,2020,25(4):923.
- [28] 杨志军,邓毅,曼琼,等.甘草内生菌的鉴定及抗炎作用研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(7):852-856.
- [29] 杨志军,邓毅,曼琼,等.甘草内生菌发酵物对痰浊阻肺大鼠炎症相关因子、水通道蛋白的影响[J].中国应用生理学杂志,2017,33(5):410-414.
- [30] 杨志军,邓毅,曼琼,等.甘草内生菌代谢物的抗炎作用[J].中国现代应用药理学,2018,35(5):633-637.
- [31] NEWMAN D J. Are microbial endophytes the 'actual' producers of bioactive antitumor agents?[J]. *Trends Cancer*,2018,4(10):662-670.
- [32] KUSARI S, LAMSHOFT M, KUSARI P, et al. Endophytes are hidden producers of maytansine in *Putterlickia* roots[J]. *J Nat Prod*,2014,77(12):2577-2584.
- [33] EYBERGER A L, DONDAPATI R, PORTER J R. Endophyte fungal isolates from *Podophyllum peltatum* produce podophyllotoxin[J]. *J Nat Prod*,2006,69(8):1121-1124.
- [34] ZHANG X G, SUN Q Y, TANG P, et al. A new mixed inhibitor of adenosine deaminase produced by endophytic *Cochliobolus* sp. from medicinal plant seeds[J]. *Folia Microbiol(Praha)*,2020,65(2):293-302.
- [35] SEBOLA T E, UCHE-OKEREAFOR N C, TAPFUMA K I, et al. Evaluating antibacterial and anticancer activity of crude extracts of bacterial endophytes from *crinum macowanii* baker bulbs[J]. *Microbiologyopen*,2019,8(12):e914.
- [36] YANG Z D, LI Z J, ZHAO J W, et al. Secondary metabolites and PI3K inhibitory activity of *colletotrichum gloeosporioides*, a fungal endophyte of *uncaria rhynchophylla*[J]. *Curr Microbiol*,2019,76(7):904-908.
- [37] STEPHENS L, WILLIAMS R, HAWKINS P. Phosphoinositide 3-kinases as drug targets in cancer[J]. *Curr Opin Pharmacol*,2005,5(4):357-365.
- [38] 申丽,王晶,李玲玉,等.山麻黄内生菌 *Myrothecium roridum* LLY 的化学成分及其体外细胞毒活性研究[J].中草药,2015,46(21):3155-3161.
- [39] KAUR J, SHARMA P, KAUR R, et al. Assessment of alpha glucosidase inhibitors produced from endophytic fungus *alternaria destruens* as antimicrobial and antibiofilm agents[J]. *Mol Biol Rep*,2020,47(1):423-432.
- [40] PUJIYANTO S, LESTARI Y, SUWANTO A, et al. Alpha-glucosidase inhibitor activity and characterization of endophytic actinomycetes isolated from some Indonesian diabetic medicinal plants[J]. *Int J Pharm Pharm Sci*,2012,4(1):327-333.
- [41] AKSHATHA V J, NALINI M S, D' SOUZA C, et al. Streptomycete endophytes from anti-diabetic medicinal plants of the Western Ghats inhibit alpha-amylase and promote glucose uptake[J]. *Lett Appl Microbiol*,2014,58(5):433-439.
- [42] TOGHUEO R M. Anti-leishmanial and anti-inflammatory agents from endophytes: a review[J]. *Nat Prod Bioprospect*,2019,9(5):311-328.
- [43] ROSA L H, GONCALVES V N, CALIGIORNE R B, et al. Leishmanicidal, trypanocidal, and cytotoxic activities of endophytic fungi associated with bioactive plants in Brazil[J]. *Braz J Microbiol*,2010,41(2):420-430.
- [44] 韩文素,王伯霞,李泽民,等.青蒿酯钠和复方奎宁对鼠疟原虫 DNA 含量的影响[J].中国寄生虫病防治杂志,1992,5(2):10-13.
- [45] MAEHARA S, AGUSTA A, TOKUNAGA Y, et al. Endophyte composition and cinchona alkaloid production abilities of *cinchona ledgeriana* cultivated in Japan[J]. *J Nat Med*,2019,73(2):431-438.
- [46] PHONGPAICHIT S, NIKOM J, RUNGJINDAMAI N, et al. Biological activities of extracts from endophytic fungi isolated from *garcinia* plants[J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*,2007,51(3):517-525.
- [47] YUAN Z, TIAN Y, HE F, et al. Endophytes from *Ginkgo biloba* and their secondary metabolites[J]. *Chin Med*,2019,14:51.
- [48] 陈金阳,陆儒涵,王玲,等.药用植物内生菌抗氧化活性研究进展[J].中草药,2016,47(20):3720-3727.
- [49] 贾粟,陈疏影,翟永功,等.近年国内外植物内生菌产生物活性物质的研究进展[J].中草药,2007,38(11):1750-1754.
- [50] CHANDRA S. Endophytic fungi: novel sources of anticancer lead molecules[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*,2012,95(1):47-59.
- [51] VENUGOPALAN A, SRIVASTAVA S. Endophytes as in vitro production platforms of high value plant secondary metabolites[J]. *Biotechnol Adv*,2015,33(6 Pt 1):873-887.

(收稿日期:2020-11-29 修回日期:2021-01-08)

(编辑:罗 瑞)