

链格孢属真菌中有开发潜力的活性次级代谢产物研究进展

秦飞飞*, 张 婕

呼伦贝尔学院农学院, 呼伦贝尔 021008

摘要: 链格孢 (*Alternaria* sp.) 是一类自然界中最常见的真菌, 其种类繁多, 分布广泛。虽然链格孢作为病原真菌, 对经济造成严重损失的同时, 还对人类健康造成了不利的影响, 但其极强的次生代谢能力, 可产生具有抗虫、抗菌和抗肿瘤等活性的次级代谢产物, 有些产物甚至可以除草和抑制海洋浮游生物的生长, 因此链格孢属真菌的次级代谢产物具有巨大的开发利用价值。本文总结了 2013 年至 2023 年链格孢属真菌产生的 128 个可进一步开发利用的物质, 并将所有代谢产物的化学结构和生物活性进行了系统的总结, 以期链格孢属真菌次级代谢产物的进一步发掘和开发利用提供科学依据。

关键词: 链格孢; 活性次级代谢产物; 开发利用

中图分类号: Q936 文献标识码: A

Research progress of active secondary metabolites with exploitation potential from *Alternaria* sp.

QIN Fei-fei *, ZHANG Jie

School of Agriculture, Hulunbuir University, Hulunbuir 021008, China

Abstract: *Alternaria* sp. is one of the most common fungi in nature, with a wide variety of species and wide distribution. As pathogenic fungi, *Alternaria* not only cause serious economic losses but also have adverse effects on human health. However, its strong secondary metabolic capacity can produce metabolites with activities such as insect resistance, antibacterial and anti-tumor. Some products can even control weed and inhibit the growth of marine plankton. So the secondary metabolites of *Alternaria* have great potential research and development value. This article summarizes 128 secondary metabolites produced by *Alternaria* from 2013 to 2023 that can be further developed and utilized, and systematically summarizes the chemical structures and biological activities of all metabolites, in order to provide scientific basis for further development and utilization of secondary metabolites of *Alternaria*.

Key words: *Alternaria*; Active secondary metabolites; development and utilization

链格孢 (*Alternaria* sp.) 是一类生态系统中常见的真菌, 隶属于真菌界 (Fungi), 子囊菌门 (Ascomycota), 座囊菌纲 (Dothideomycetes), 格孢腔菌目 (Pleosporales), 格孢腔菌科 (Pleosporaceae), 链格孢属 (*Alternaria*)^[1]。链格孢适应性强, 分布广泛, 种类繁多, 目前已有 300 多个链格孢种被报道, 如互隔链格孢 (*Alternaria alternata*)、细极链格孢 (*A. tenuissima*) 和树栖链格孢 (*A. arborescense*) 等^[2]。链格孢可作为腐生菌、寄生菌和内生菌, 存在于自然界的不同基质上^[3]。作为腐生菌, 链格孢能够在水、空气、土壤, 甚至是纸等不同基质上存活, 部分链格孢可在已发病的寄主病害组织上再次定植, 加重其他病害的发生^[4]。作为寄生菌, 链格孢会引起农作物、经济作物和果树林木等的病害, 造成严重的经济损失; 具体而言, 谷类作物如小麦、高粱和水稻等; 油料作物如向日葵、油菜和大豆等;

蔬菜瓜果如马铃薯、番茄和茄子等；观赏花卉如菊花、芦荟和菊花等；中草药材如田七、甘草和人参等；还有其他经济作物如棉花和烟草等^[5-6]；链格孢都会引发这些经济作物的病害。作为内生菌，链格孢广泛存在于多种植物体内，如在芦苇的根、茎和叶片组织中，链格孢属真菌是优势菌属^[7]；在杜仲中，链格孢真菌更是占内生真菌总菌株数 16% 的优势菌属^[8]；在北柴胡茎的内生真菌中，链格孢也是分离频率占比较高的优势菌属^[9]。

链格孢属真菌还具备产毒能力，能产生具有致突变、致畸、致癌、致死、基因毒性、细胞毒性和胚胎毒性等多种毒性的次级代谢产物，称作链格孢霉毒素^[10]。迄今为止已发现链格孢属真菌能够产生 70 多种链格孢霉毒素及衍生物，主要包括交链孢酚单甲醚、交链孢酚、细交链孢菌酮酸和腾毒素等^[11]。柑橘、苹果和萝卜等果蔬和谷物及饲料，在田间、运输或冷藏环境下都会因受到链格孢属真菌的污染而腐败，继而在果蔬、谷物和饲料中产生并累积上述链格孢霉毒素^[12]。

然而，链格孢作为自然环境中重要的微生物资源，因其自身强大的次生代谢能力，能够产生抗虫、抗菌、抗肿瘤、除杂草、除浮游生物等多种生物活性的次级代谢产物，这些代谢产物使链格孢具备进一步开发利用的价值。自然界中不属于病原菌的链格孢广泛存在于土壤等自然基质中，特别是一些对植物不具有致病性的链格孢属内生真菌，这些链格孢都可以进行开发利用，是开发新的天然活性产物的宝贵资源。为了对链格孢属真菌更好地进行深入研究，本文综述了 2013 年—2023 年链格孢属真菌产生的具有开发利用价值的次级代谢产物，以及所有物质的结构和活性，希望为未来进一步深入研究链格孢提供理论基础。

1 链格孢属真菌有开发利用潜力活性次级代谢产物汇总

链格孢属真菌共产生 128 个有开发利用价值的次级代谢产物，按照被开发利用潜力，将产物分为两类，分别是主要可开发利用次级代谢产物（包括抗虫、抗菌和抗肿瘤三种活性产物）和其他有利用价值产物（包括神经保护、抗病毒、抗炎症、抗氧化、除草和抑制浮游生物活性产物），为更好地系统总结所有活性产物，先将所有产物进行汇总，产物的名称、来源和种类见表 1。

表 1 链格孢属真菌有开发潜力活性次级代谢产物汇总

Table 1 Summary of active secondary metabolites with exploitation potential from *Alternaria* sp.

编号 No.	化合物 Compound	产物来源 Product source	产物种类 Product type	参考文献 Ref.
1	3,6,6a,9,10-Pentahydroxy-7,8-epoxy-4-oxo-4,5,6,6a,6b,7,8,9-octahydroperylene	<i>Alternaria</i> sp.	酯类	13
2	3,6,6a,7,10-Pentahydroxy-4,9-dioxo-4,5,6,6a,6b,7,8,9-octahydroperylene		酯类	13
3	(±)-Alternarlactone A	<i>A. Alternata</i>	酚类	14
4	(±)-Alternarlactone B	P1210	酚类	14
5	Methyl 3,8-dihydroxy-6-methyl-4-chloro-9-oxo-9H-xanthene-1-carboxylate	<i>A. sonchi</i>	酯类	15

6	Chloromonilinic acid B		酮类	15
7	链格孢酚 9- <i>O</i> -甲醚 Alternariol 9- <i>O</i> -methyl ether	<i>Alternaria</i> sp.	酚类	16-19
8	2,4-二甲基十二烷-1-醇 2,4-Dimethyldodecan-1-ol		醇类	16
9	链格孢醇 Alterperyleneol	<i>Alternaria</i> sp.	醇类	20
10	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮 Ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one		酮类	20
11	Altenuene-2-acetoxy ester	<i>A. alternata</i>	酯类	21
12	Altenuene-3-acetoxy ester		酯类	21
13	(+)-(10 <i>R</i>)-7-hydroxy-3-(2-hydroxy-propyl)- 5,6-dimethyl-isochromen-1-one		酯类	21
14	链格孢霉酚 Alternariol		酯类	17-18,21-24
15	瓶霉酚 Phialophoriol		酯类	21,25
16	细链格孢烯 Altenuene		酯类	21
17	Alterlactone		酯类	21
18	Polluxochrin	<i>Alternaria</i> sp.	酯类	26
19	Dioschrin		酯类	26
20	Castochrin		酯类	26
21	(+)- <i>aS</i> -Alterporriol C	<i>Alternaria</i> sp. SK11	醌类	27
22	(±)-(4 <i>S</i> [*] ,5 <i>S</i> [*])-2,4,5-trihydroxy-3-methoxy- 4-methoxycarbonyl-5-methyl-2-cyclopenten-1-one	<i>Alternaria</i> sp.	酮类	28
23	Chloro-1,5-dihydroxy-3-hydroxymethyl-6- methoxycarbonyl-xanthen-9-one		酮类	28
24	Macrosporin	<i>Alternaria</i> sp. WZL003	醌类	29
25	三环链格孢霉烯 3b Tricycloalternarene 3b	<i>A. tenuissima</i> DFFSCS013	萜类	30
26	异细交链孢素 Altenuisol	<i>Alternaria</i> sp.	醌类	22
27	交链孢毒素 VII Alvertoxin VII	PfuH1	醌类	22
28	(+)-Alternaone A	<i>A. alternata</i>	酮类	31
29	(-)-Alternaone A	ZHJG5	酮类	31
30	2,4-Dihydroxy-6-methylacetophenone		酮类	31
31	Alternariol-5- <i>O</i> -methylether		酮类	23,31
32	脱氢阿霉素 Dehydroaltenuisin		酮类	31
33	Altenuisin		羧酸类	31
34	Chloromonilicin	<i>A. sonchi</i>	烷类	14
35	Moniliphenone		酮类	14
36	11-β-Hydroxycurvularin	<i>A. alternate</i>	酯类	19
37	Altechromone	BS-8	酮类	19
38	<i>E</i> -6-Chloro-10,11-dehydro-curvularin		酯类	19

39	1-[1-Oxo-3(3,4-methyl-enedioxy-5-methoxyphenyl)-2Z-propenyl]piperidine		烷类	19
40	4-羟基交链孢酚单甲醚	<i>A. alternata</i>	酮类	32, 33
	4-Hydroxyalternariol-9-methyl ether	ZHJG5		
41	Isotalaroflavone		酮类	32
42	交链孢毒素 I Alternotoxin I		醌类	32,34
43	Verrulactone A		酚类	32
44	Isoxanalteric acid I	<i>Alternaria</i> sp.	酮类	35
45	Xanalteric acid I	MG1	酮类	35
46	(+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aS</i>)-9-Hydroxyaltenuene	<i>Alternaria</i> sp.	酮类	25
47	(-)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>aR</i>)-9-Hydroxyisoaltenuene	HBU-2017-24	酮类	25
48	3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -Glucopyranosyl-alternariol-5- <i>O</i> -monomethyl ether	<i>A. alternata</i>	酮类	23
		WT-31		
49	Crevisterol		醇类	23
50	亚油酸 Linoleic acid		脂肪酸类	23
51	Asperpyrone B	<i>A. alternata</i>	酮类	36
52	过氧麦角甾醇 Ergosterol peroxide	HE11	醇类	36
53	Fonsecinone A		酮类	36
54	麦角甾醇 Ergosterol		醇类	36
55	5-羟基互隔交链孢霉素	<i>A. tenuissima</i>	酮类	37
	5-Hydroxy cross-linked to cyclosporine			
56	5'-表细链格孢烯 5'-Epialtenuene		酮类	37
57	(+)-(<i>S</i>)-6-Hydroxy-1,8-dimethoxy-3 <i>a</i> -methyl-3,3 <i>a</i> -dihydrocyclopenta[<i>c</i>]-isochromene-2,5-dione	<i>Alternaria</i> sp.	酮类	38
		TNXY-P-1		
58	(-)-(<i>R</i>)-6-Hydroxy-1,8-dimethoxy-3 <i>a</i> -methyl-3,3 <i>a</i> -dihydrocyclopenta[<i>c</i>]isochromene-2,5-dione		酮类	38
59	6-Epi-stemphytriol	<i>Alternaria</i> sp.	酚类	39
		SCSIO41014		
60	2 <i>H</i> -(2 <i>E</i>)-Tricycloalternarene 12 <i>a</i>	<i>Alternaria</i> sp.	萜类	40
61	三环链格孢霉烯 3 <i>a</i> Tricycloalternarene 3 <i>a</i>	W-1	萜类	40
62	三环链格孢霉烯 F Tricycloalternarene F		萜类	40
63	Altercrasin D	<i>Alternaria</i> sp.	烷类	41
64	Altercrasin E	OUPS-117D-1	烷类	41
65	苦马豆素 Swainsonine	<i>A. oxytropis</i>	生物碱类	42
66	Alterbrassinoid A	<i>A. brassicicola</i>	烷类	43
67	Alterbrassinoid B		烷类	43
68	Alterbrassinoid C		烷类	43
69	Alterbrassinoid D		烷类	43
70	三环链格孢霉烯 Q Tricycloalternarene Q	<i>A. brassicicola</i>	烷类	44
71	三环链格孢霉烯 R Tricycloalternarene R		烷类	44

72	三环链格孢霉烯 U	Tricycloalternarene U		烷类	44
73	三环链格孢霉烯 W	Tricycloalternarene W		烷类	44
74	(+)-Alternamgin	<i>Alternaria</i> sp.		酮类	45
75	(-)-Alternamgin	MG1		酮类	45
76	Alterbrassicene B	<i>A. brassicicola</i>		萜类	46
77	3-Ketobrassicene W			萜类	46
78	1 β ,2 β -Epoxybrassicene I			萜类	46
79	Alterbrassicene E			萜类	46
80	Alterbrassicene B	<i>A. brassicicola</i>		萜类	47
81	Alterbrassicene C			萜类	47
82	Alterbrassicene D			萜类	47
83	三环链格孢霉烯 X	Tricycloalternarene X	<i>Alternaria</i> sp. JJY-32	萜类	48
84	Methyl 3,8-dihydroxy-6-methyl-9-oxo-9H-xanthene-1-carboxylate	<i>A. sonchi</i>		酮类	15
85	Pachybasin	<i>Alternaria</i> sp. 114-1G		醌类	49
86	Alternariol-9-methyl ether	<i>Alternaria</i> sp.		酮类	50
87	交链孢毒素 II	Altertoxin II	LV52	酮类	50
88	Phomalichenone F	<i>Alternaria</i> sp.		酚类	51
89	Phomalone	MCCC 3A00467		酚类	51
90	8-二羟基-1-四氢萘醌	Isosclerone	<i>A. alternate</i>	醌类	52
91	Indole-3-methylethanoate			酯类	52
92	22-Tetraen-3-one			酮类	52
93	Alternarin A	<i>Alternaria</i> sp. ZH-15		萜类	53
94	Alternaria A	<i>Alternaria</i> sp.		酮类	54
95	Alternaria C			酮类	54
96	Alternaria F			酮类	54
97	Pestalospirane B			酮类	54
98	A benzo[c]oxepins			酮类	54
99	三环链格孢霉烯 O	Tricycloalternarene O	<i>A. alternata</i>	萜类	55
100	三环链格孢霉烯 P	Tricycloalternarene P	JJY-32	萜类	55
101	三环链格孢霉烯 Q	Tricycloalternarene Q		萜类	55
102	三环链格孢霉烯 R	Tricycloalternarene R		萜类	55
103	3-Epi-dihydroaltenuene A	<i>Alternaria</i> sp.		酮类	33
104	异细交链孢素	Altenuisol	Samif01	酮类	33
105	腺嘌呤	Adenine	<i>Alternaria</i> sp.	生物碱类	56
106	尿囊素	Allantoin		生物碱类	56

107	(2'S)-2-(2-Acetoxypropyl)-7-hydroxy-5-methylchromone	<i>A. brassicae</i> JS959	酮类	57
108	A chromone		酮类	57
109	Alterchromanone A	<i>A. longipes</i>	酮类	58
110	3'-Hydroxyalternariol 5-O-methyl ether	<i>A. alternata</i>	酚类	59
111	Alternariol 1'-hydroxy-9-methyl ether	LW37	酚类	59
112	Curvulin	<i>A.</i>	酯类	24
113	Zinniol	<i>perpunctulata</i>	醇类	24
114	(4S,5S)-Alterpyrone A	<i>A. brassicicola</i>	酮类	60
115	(4R,5R)-Alterpyrone A		酮类	60
116	Sesteralterin	<i>A. Alternata</i>	萜类	61
117	Tricycloalterfurene A	k21-1	萜类	61
118	Tricycloalterfurene B		萜类	61
119	Tricycloalterfurene C		萜类	61
120	Tricycloalterfurene D		萜类	61
121	TCA-F		萜类	61
122	(2E)-TCA 12a	<i>A. Alternata</i>	萜类	62
123	(2Z)-TCA 12a	k23-3	萜类	62
124	TCA 11a		萜类	62
125	17-O-Methyltricycloalternarene D	<i>A. Alternata</i>	萜类	63
126	TCA D	k21-1	萜类	63
127	TCA 1b		萜类	63
128	Methyl nortricycloalternarate		萜类	63

2 链格孢属真菌主要可开发利用次级代谢产物的化学结构和生物活性

2.1 抗虫活性次级代谢产物

2.1.1 待发掘抗虫活性产物

抗虫活性产物在研究过程中有些产物并没有深入发掘出来，第一个有关研究是 Li^[64]利用 *Alternaria* sp. 0845 代谢产物的乙醇粗提物处理感染月季长管蚜 (*Macrosiphum rosirvorum* Zhang) 的月季苗，发现利用粗提物处理染虫月季苗后，月季长管蚜在月季上的繁殖速度明显减慢，且在 5 mg/mL 时抑制效果最好，14 d 时的月季长管蚜数量增长率为 88% (对照增长率为 442%)，26 d 后蚜虫数量增长增至 166% (对照增长率为 1 073%)，虽没有发掘出具体的活性次级代谢产物，但研究结果证明链格孢代谢产物具有抗蚜虫的活性。另一个研究则是 Guo^[65]发现获取的 *A. alternata* 实验菌株的发酵液能够对秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) 的体长具有显著的抑制作用，且使线虫的寿命减少 55.2%，虽研究最后并未明确确定具体作用物质，但也表明链格孢属真菌的产物对秀丽隐杆线虫具有抑制作用。

2.1.2 抗寄生虫

Tantry 等^[13]从西黄松 (*Pinus ponderosa*) 内生真菌 *Alternaria* sp. 的代谢粗提物中分离得

到的 2 个化合物（化合物 1 和 2），化合物 1 对杜氏利什曼原虫（*Leishmania donovani*）的半抑制浓度（half maximal inhibitory concentration, IC_{50} ）为 2.55 $\mu\text{g/mL}$ ，90%抑制浓度（90% inhibitory concentration, IC_{90} ）为 8.28 $\mu\text{g/mL}$ ，化合物 2 对杜氏利什曼原虫（ $IC_{50}=4.40 \mu\text{g/mL}$ ， $IC_{90}=9.54 \mu\text{g/mL}$ ）、氯喹敏感型恶性疟原虫（*Plasmodium falciparum*）（ $IC_{50}=4.24 \mu\text{g/mL}$ ）和氯喹耐药型恶性疟原虫（ $IC_{50}=3.65 \mu\text{g/mL}$ ）都具有抗性。Shi 等^[14]从 *A. alternata* P1210 分离得到的 2 个化合物（化合物 3 和 4），化合物 3 对布氏罗得西亚锥虫（*Trypanosoma brucei rhodesiense*）、克氏锥虫（*Trypanosoma cruzi*）、杜氏利什曼原虫和恶性疟原虫都有抑制作用， IC_{50} 依次是 21.8、37.8、4.7 和 5.9 $\mu\text{g/mL}$ ，化合物 4 对布氏罗得西亚锥虫、杜氏利什曼原虫和恶性疟原虫展现出抑制作用， IC_{50} 依次是 36.9、8.9 和 9.7 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.3 抗植物虫害

Anna 等^[15]从真菌 *A. sonchi* 分离获取的 2 个化合物（化合物 5 和 6），在 1 mg/mL 时对麦二叉蚜（*Schizaphis graminum*）都具备杀虫活性。Xu^[16]从内生真菌 *Alternaria* sp. 中分离得到 2 个化合物（化合物 7 和 8），化合物 7 对赤拟谷盗（*Tribolium castaneum*）成虫（半数致死量（median lethal dose, LD_{50} ）为 38.26 $\mu\text{g/成虫}$ ）、赤拟谷盗幼虫（ $LD_{50}=51.89 \mu\text{g/幼虫}$ ）和马铃薯茎线虫（*Ditylenchus destructor*）（半致死浓度（lethal concentration 50%, LC_{50} ）为 0.56 mg/mL）都具有抗虫活性，化合物 8 仅对赤拟谷盗成虫（ $LD_{50}=43.43 \mu\text{g/成虫}$ ）和马铃薯茎线虫（ $LC_{50}=1.64 \text{ mg/mL}$ ）具有抗虫作用。

链格孢属真菌共产生 8 个具有抗虫生物活性的次级代谢产物（结构见图 1），产物来自 *Alternaria* sp.、*A. alternata* 和 *A. sonchi* 三个属种的链格孢属真菌。抗虫活性产物虽数量上远低于抗菌和抗肿瘤活性产物，但由于其开发研究的价值较高，因此抗虫活性产物也值得进一步深入研究和发掘。抗虫活性产物应对的试验对象广泛，既包括属于植物病害昆虫的月季长管蚜、麦二叉蚜和赤拟谷盗，也包括属于线虫动物的秀丽隐杆线虫和马铃薯茎线虫，更是有造成传染疾病的恶性疟原虫、布氏罗得西亚锥虫、克氏锥虫和杜氏利什曼原虫。

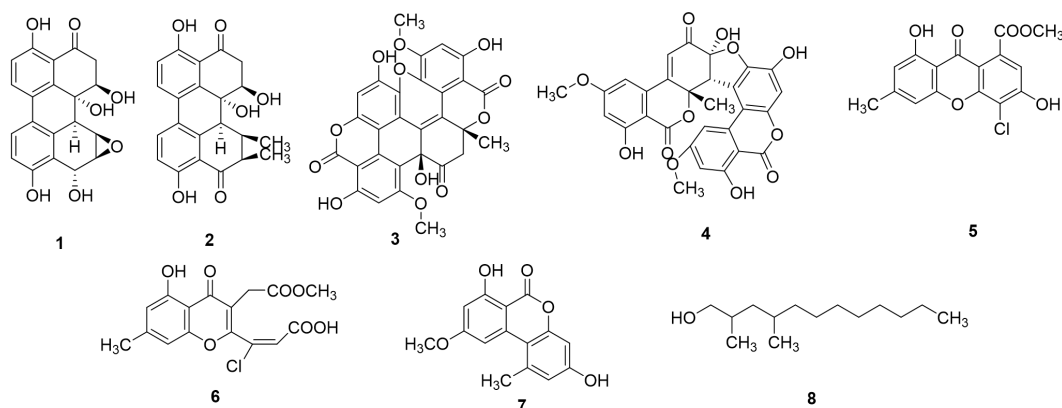


图 1 化合物 1-8 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-8

2.2 抗菌活性次级代谢产物

2.2.1 抗真菌

Cai 等^[20]从植物辣木 (*Moringa oleifera* Lam.) 根部内生真菌 *Alternaria* sp. 分离出化合物 **9** 和 **10**, 化合物 **9** 对灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*) ($IC_{50}=25.6 \mu\text{g/mL}$)、终极腐霉 (*Pythium ultimum*) ($IC_{50}=29.5 \mu\text{g/mL}$)、核盘菌 (*Sclerotinia sclerotiorum*) ($IC_{50}=41.8 \mu\text{g/mL}$) 和柿盘多毛孢 (*Pestalotia diospyri*) ($IC_{50}=98.8 \mu\text{g/mL}$) 具有抑菌活性, 化合物 **10** 对立枯丝核菌 (*Rhizoctonia solani*) ($IC_{50}=61.1 \mu\text{g/mL}$) 和核盘菌 ($65.6 \mu\text{g/mL}$) 具有抑菌活性。Wang 等^[21]从山茶 (*Camellia sinensis*) 鲜枝内生真菌 *A. alternata* 的培养物中分离获得 5 个化合物, 即化合物 **11**~**13**、**16** 和 **17**, 其中 3 个化合物展现出对白色念珠菌 (*Candida albicans*) 的抗真菌活性, 分别是化合物 **11** ((+) -**11**: 80% 最低抑菌浓度 (80% minimum inhibitory concentration, MIC_{80}) = $19.5 \pm 1.5 \mu\text{g/mL}$; (-) -**11**: $MIC_{80}=48.8 \pm 1.2 \mu\text{g/mL}$)、**12** ((+) -**12** $MIC_{80}=24.0 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$) 和 **16** ($MIC_{80}=13.7 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$), 化合物 **13** 仅对深红发癣菌 (*Trichophyton rubrum*) ($MIC_{80}=32.0 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$) 具有抗真菌活性, 化合物 **17** 则同时具备对白色念珠菌 ($MIC_{80}=17.1 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$) 和深红发癣菌 ($MIC_{80}=35.5 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$) 的抗性。Wang 等^[28]从 *Alternaria* sp. 分离得到代谢产物 **22** 和 **23**, 其中化合物 **22** 能够抑制禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) (最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) = $0.215 52 \text{ mol/L}$) 的生长, 化合物 **23** 除对禾谷镰刀菌 ($MIC=0.107 14 \text{ mol/L}$) 具有抑制作用外, 还能够抑制香蕉炭疽病菌 (*Colletotrichum musae*) ($MIC=0.214 29 \text{ mol/L}$) 的生长。化合物 **7** 和 **14** 被 Miao 等^[17]和 Kong^[18]先后从秦岭山区的夹竹桃茎内生真菌 *Alternaria* sp. J14 和白花夹竹桃内生真菌 *A. alternata* 分离获得, 化合物 **7** 对小麦赤霉病菌 (*Fusarium graminearum*) ($MIC=31.3 \mu\text{g/mL}$)、番茄灰霉病菌 (*B. cinerea*) ($MIC=3.91 \mu\text{g/mL}$)、烟草枯萎病菌 (*Tobacco wilt pathogens*) ($MIC=125 \mu\text{g/mL}$)、白菜黑斑病菌 (*Cabbage shading germs*) ($MIC=62.5 \mu\text{g/mL}$)^[17]、苹果腐烂菌 (*Cytospora* sp.) ($MIC=3.91 \mu\text{g/mL}$)、西瓜枯萎病菌 (*Fusarium oxysporum* f. sp. *niveum*) ($MIC=15.63 \mu\text{g/mL}$) 和辣椒疫霉菌 (*Phytophthora capsici*) ($MIC=3.91 \mu\text{g/mL}$)^[18]具有良好的抑制活性; 化合物 **14** 对小麦赤霉病菌 ($MIC=62.5 \mu\text{g/mL}$)、番茄灰霉病菌 ($MIC=7.81 \mu\text{g/mL}$)、烟草枯病菌 ($MIC=125 \mu\text{g/mL}$)、白菜黑斑病菌 ($MIC=62.5 \mu\text{g/mL}$)^[17]、苹果腐烂菌 ($MIC=15.63 \mu\text{g/mL}$)、西瓜枯萎病菌 ($MIC=31.25 \mu\text{g/mL}$) 和辣椒疫霉 ($MIC=15.63 \mu\text{g/mL}$)^[18]具有抑制作用。化合物 **32** 和 **33** 是 Kong 等^[31]从真菌 *A. alternata* ZHJG5 的代谢产物分离得到的对灰葡萄孢菌具有抑菌活性的物质, IC_{50} 分别是 11.7 ± 0.15 和 $15.9 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 。化合物 **5**、**34** 和 **35** 是 Shi 等^[15]从真菌 *A. sonchi* 的固体发酵物中分离获取的代谢产物, 对热带假丝酵母 (*Candida tropicalis*) 具有活性, MIC 值分别是 <5 、 1 和 $100 \mu\text{g/disc}$ 。Luo^[19]从三七病原真菌 *A. alternate* BS-8 分离获得对尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum*) 有抗真菌活性的化合物 **36**、**7** 和 **37**, MIC 值都是 $16 \mu\text{g/mL}$ 。化合物 **54** 是 Khazaal 等^[36]从芋 (*Colocasia esculanta*) 的叶片内生真菌 *A. alternata* HE11 分离获得的代谢产物, 对黑曲霉 (*Aspergillus niger*) 的 MIC 值为 2 mg/mL 。

2.2.2 抗细菌

Wang 等^[21]从山茶鲜枝内生真菌 *A. alternata* 分离获得的 6 个化合物（化合物 **11~16**），其中对金黄色葡萄球菌（*Staphylococcus aureus*）具有抑菌活性的是化合物 **11**（（+）-**11**：MIC₈₀=17.1±1.2 μg/mL；（-）-**11**：MIC₈₀=15.4±1.1 μg/mL）、**12**（（+）-**12**：MIC₈₀=46.8±2.0 μg/mL；（-）-**12**：MIC₈₀=45.0±1.7 μg/mL）和 **16**（MIC₈₀=38.9±1.5 μg/mL），对枯草芽孢杆菌（*Bacillus subtilis*）具有抑菌活性的是化合物 **13**（MIC₈₀=19.7±1.0 μg/mL）、**14**（MIC₈₀=8.6±0.7 μg/mL）和 **15**（MIC₈₀=16.7±1.2 μg/mL）。Cai 等^[26]从夏威夷土壤样品中获得真菌 *Alternaria* sp. 的分离物中纯化得到对金黄色葡萄球菌具有抑菌作用的化合物 **18~20**，MIC 分别是 2.9、3.2 和 2.0 μg/mL。Xia 等^[27]从中国南海红树林真菌 *Alternaria* sp. SK11 的培养液中分离得到的可能是潜在的抗结核药物和构建抗结核化合物文库的先导化合物的物质 **21**，对结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*）蛋白酪氨酸磷酸酶 B 具有较强抑制活性，IC₅₀ 为 0.008 7 mol/L。Wang 等^[29]从中国南海柳珊瑚（*Echinogorgia rebekka*）的共附生真菌 *Alternaria* sp. WZL003 分离得到对污损菌鳃弧菌（*Vibrio anguillarum*）具有较强抑菌活性的化合物 **24**，MIC 为 0.214 29 mol/L。Miao 等^[17]和 Kong^[18]从夹竹桃茎内生真菌 *Alternaria* sp. J14 和白花夹竹桃内生真菌 *A. alternata* 分离得到的化合物 **7** 和 **14**，发现化合物 **7** 对金黄色葡萄球菌（MIC=1.95 μg/L）、乳酸链球菌（*Streptococcus lactis*）（MIC=7.81 μg/L）、大肠杆菌（*Escherichia coli*）（MIC=7.81 μg/L）、铜绿假单胞菌（*Pseudomonas aeruginosa*）（MIC=7.81 μg/L）^[17]有抑菌活性，发现化合物 **14** 对金黄色葡萄球菌（MIC=3.91 μg/L）、乳酸链球菌（MIC=15.6 μg/L）、大肠杆菌（MIC=15.6 μg/L）、铜绿假单胞菌（MIC=7.81 μg/L）^[17]和枯草芽孢杆菌（MIC=7.82 μg/mL）^[18]有抑菌活性。Pan 等^[30]从深海来源真菌 *A. tenuissima* DFFSCS013 的发酵产物中分离获得的化合物 **25**，在 100 μg/纸片浓度下对大肠杆菌和枯草芽孢杆菌具有抑制作用。Kong 等^[22]从广藿香内生真菌 *Alternaria* sp. PfuH1 分离到的化合物 **14**、**26** 和 **27**，3 个物质都对金黄色葡萄球菌具有抗菌活性，MIC 值依次是 9.3、85.3 和 17.3 μg/mL。Zhao 等^[31]从真菌 *A. alternata* ZHJG5 分离得到的化合物 **28~32**，其中化合物 **28** 和 **29** 对水稻白叶枯黄单胞杆菌（*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*）和水稻细菌性条斑病菌（*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzicola*）具有抑菌活性，MIC 值都为 100 μg/mL，化合物 **30** 仅对水稻白叶枯黄单胞杆菌具有抑菌活性，MIC 值为 32 μg/mL，化合物 **31** 和 **32** 则表现出对枯草芽孢杆菌的抑菌活性，MIC 值分别是 1 和 2 μg/mL。Shi 等^[17]从真菌 *A. sonchi* 的固体发酵物中分离获取的化合物 **5**（对枯草芽孢杆菌的 MIC<5 μg/disc，对大肠杆菌的 MIC 为 100 μg/disc）、**34**（对枯草芽孢杆菌的 MIC<5 μg/disc，对大肠杆菌的 MIC<0.5 μg/disc）和 **35**（对枯草芽孢杆菌的 MIC 为 20 μg/disc，对大肠杆菌的 MIC 为 20 μg/disc）。Luo^[19]从三七病原真菌 *A. alternata* BS-8 分离得到对金黄色葡萄球菌具有抑菌活性的化合物 **38** 和 **39**，MIC 都是 32 μg/mL。Zhao 等^[32]发现紫荆（*Cercis chinensis*）内生真菌 *A. alternata* ZHJG5 产生的化合物 **40~43**，其中化合物 **40** 和 **43** 对三种测试细菌即水稻白叶枯黄单胞杆菌、水稻细菌性条斑病菌和青枯雷尔氏菌（*Ralstonia solanacearum*）都有抑菌活性，化合物 **40** 对 3 种细菌的 MIC 值依次是 4、0.5 和

0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，化合物 **43** 对 3 种细菌的 MIC 值依次是 2、0.5 和 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，化合物 **41** 和 **42** 则仅对水稻白叶枯黄单胞杆菌有抑菌活性，MIC 值分别是 16 和 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Tian 等^[35]发现内生真菌 *Alternaria* sp. MG1 产生的一对同分异构体化合物 **44** 和 **45**，对尿道致病性大肠杆菌（uropathogenic *E. coli*）具有抑菌活性， IC_{50} 均为 0.061 mol/L。Feng 等^[25]从渤海来源真菌 *Alternaria* sp. HBU-2017-24 分离得到的 3 个化合物，分别是对金黄色葡萄球菌具有一定抑菌活性的化合物 **15**，MIC 值为 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，对铜绿假单胞菌和大肠杆菌具有一定抑制活性的化合物 **46**，MIC 值均为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，和对枯草芽孢杆菌具有一定抑制活性的化合物 **47**，MIC 值为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Li^[23]从乌头属植物内生真菌 *A. alternata* WT-31 分离得到的化合物 **14**（对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌 MIC 值为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、**31**（对金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、化脓性链球菌（*Streptococcus pyogenes*）和大肠杆菌的 MIC 值分别为 125、125、250 和 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、**48**（对金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌的 MIC 值均为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、**49**（对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的 MIC 值分别是 250 和 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）和 **50**（对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。Khazaal 等^[36]从芋叶片内生真菌 *A. alternata* HE11 分离得到化合物 **51~53**，化合物 **51** 是这 3 个物质中最为有效的抑制铜绿假单胞菌和产气荚膜梭菌（*Clostridium perfringens*）的分离化合物，MIC 值分别是 0.75 和 1.5 mg/mL，化合物 **52** 和 **53** 对产气荚膜梭菌具有抑菌活性，MIC 都是 3 mg/mL。

共有 48 个抗菌活性产物来自于链格孢属真菌（其中化合物 **5** 和 **7** 结构见图 1，化合物 **9~54** 见图 2），产物分离自 *Alternaria* sp.、*A. alternata*、*A. tenuissima*、*A. sonchi* 和 *A. papavericola* 共五个属种的链格孢属真菌。其中化合物 **5** 和 **7** 同时具备抗虫和抗菌活性。链格孢属真菌产生的抗菌活性产物，按照抑菌活性对象，可以分为抗真菌活性产物和抗细菌活性产物两大类，其中化合物 **7**、**11~14**、**16**、**32**、**34**、**35** 同时具有抗细菌和抗真菌活性，化合物 **7**、**14**、**15** 和 **31** 多次被发现，其中化合物 **14** 被发现最多，且其抑菌活性范围最广。

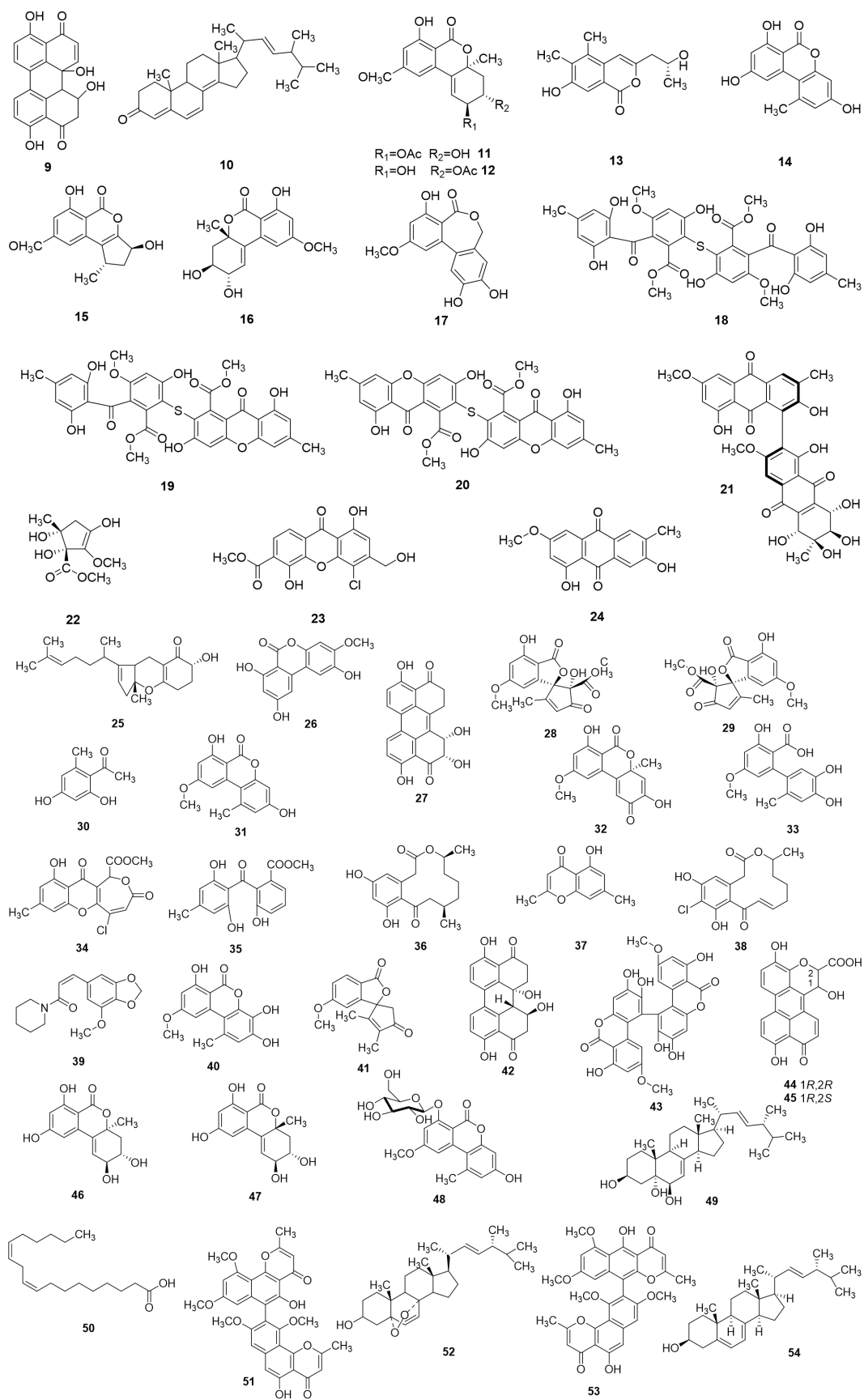


图 2 化合物 9-54 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 9-54

2.3 抗肿瘤活性次级代谢产物

2.3.1 抗白血病

Xu^[37]从海南粗榧 (*Cephalotaxus hainanensis*) 内生真菌 *A. tenuissima* 分离得到化合物 **55** 和 **56**, 其中化合物 **55** 对人慢性髓原白血病细胞 K562 具有温和的细胞毒性, IC₅₀ 值为 97.40 ng/mL; 化合物 **55** 和 **56** 对急性早幼粒白血病细胞 NB4 都具有细胞毒性, IC₅₀ 值分别是 89.47 和 98.23 ng/mL。Lu 等^[38]从天南星 (*Arisaema heterophyllum*) 叶片内生真菌 *Alternaria* sp. TNXY-P-1 分离获取的对映异构体化合物 **57** 和 **58**, 对人白血病细胞系 HL-60 表现出明显的选择性抗肿瘤活性, IC₅₀ 值分别是 >0.2 和 0.075 3 mol/L。Pang 等^[39]发现由 *Alternaria* sp. SCSIO41014 产生的化合物 **59**, 对人慢性髓原白血病细胞 K562 具有细胞毒性, IC₅₀ 值为 19.67±0.19 μg/mL。Yamada 等^[41]从紫海胆 (*Anthocidaris crassispina*) 内生真菌 *Alternaria* sp. OUPS-117D-1 分离获得化合物 **63** 和 **64**, 这 2 个化合物对小鼠白血病细胞 P388、人白血病细胞 HL-60 和小鼠白血病细胞 L1210 都具有毒性, IC₅₀ 分别是 0.009 7、0.006 1、0.008 4 mol/L 和 0.015 5、0.004 5、0.001 1 mol/L。Wang 等^[48]发现化合物 **83** 来自于真菌 *Alternaria* sp. JJY-32, 对人白血病细胞系 HL-60 的 IC₅₀ 为 0.007 54 mol/L。

2.3.2 抗肝癌

化合物 **60~62** 是 Shen 等^[40]从海带 (*Laminaria japonica*) 内生真菌 *Alternaria* sp. W-1 分离获得的产物, 对人肝癌细胞系 SMMC-7721 具有抑制作用, IC₅₀ 值分别是 49.7±1.1、45.8±4.6 和 80.3±3.8 μg/mL。Wu 等^[45]从内生真菌 *Alternaria* sp. MG1 分离获得对映体产物 **74** 和 **75**, 对人肝癌细胞 HepG2 的 IC₅₀ 值都为 0.02 mol/L。Zhong 等^[51]发现由深海获得真菌 *Alternaria* sp. MCCC 3A00467 产生的化合物 **89**, 对人肝癌细胞系 HepG2 的 IC₅₀ 为 14.69 μg/mL。

2.3.3 抗肺癌

Tan 等^[42]从疯草 (locoweed) 内生真菌 *A. oxytropis* 分离获得的化合物 **65**, 对人肺癌细胞 A549 的 IC₅₀ 值为 0.010 93 mol/L。Liao 等^[50]从囊链藻 (*Cystoseira tamariscifolia*) 的内生真菌 *Alternaria* sp. LV52 分离得到的化合物 **86** 和 **87**, 对人肺癌细胞 A549 的 EC₅₀ (median effective dose, EC₅₀, 半数效应剂量) 值分别为 0.73 和 0.40 μg/mL。Zhong 等^[51]发现由深海获得真菌 *Alternaria* sp. MCCC 3A00467 产生的化合物 **89**, 对人肺癌细胞系 A549 具有抑制作用, IC₅₀ 为 24.39 μg/mL。

2.3.4 抗宫颈癌

Tan 等^[42]从疯草内生真菌 *A. oxytropis* 分离的化合物 **65**, 对人宫颈癌细胞 HeLa 的 IC₅₀ 值为 0.066 69 mol/L。Li 等^[43]从 *A. brassicicola* 的培养物中分离得到的化合物 **66~69**, 对人宫颈癌细胞 HeLa 具有中等强度的细胞毒性, IC₅₀ 值分别是 0.039 81、0.036 44、0.029 37 和 0.032 62 mol/L。Wu 等^[45]从内生真菌 *Alternaria* sp. MG1 分离获得的化合物 **75**, 对人宫颈癌细胞 HeLa 的 IC₅₀ 值为 0.02 mol/L。Liao 等^[49]发现的由大洋来源真菌 *Alternaria* sp. 114-1G 产生的化合物 **85**, 在 100 mg/L 对人宫颈癌 HeLa 细胞的抑制率为 57.8%。

2.3.5 抗卵巢癌

Li 等^[43]从 *A.brassicicola* 的培养物中分离得到的化合物 **66~69**, 对人卵巢癌细胞 OCVAR 的 IC₅₀ 值分别是 0.010 79、0.013 41、0.031 97 和 0.015 37 mol/L。Li 等^[46]从 *A. brassicicola* 获取对人卵巢癌细胞 OCVAR 具有弱的细胞毒活性的化合物 **77~79**, IC₅₀ 值分别是 0.028 3、0.032 8 和 0.038 2 mol/L。Li 等^[47]从 *A. brassicicola* 获得对人卵巢癌细胞 OCVAR 具有中等的细胞毒活性的化合物 **80** (IC₅₀=0.019 25 mol/L) 和 **81** (IC₅₀=0.015 87 mol/L)。Wang 等^[48]发现化合物 **83** 自于真菌 *Alternaria* sp. JJY-32, 对人卵巢癌细胞系 HO8910 的 IC₅₀ 为 0.020 32 mol/L。

2.3.6 抗乳腺癌

抗乳腺癌活性产物均来自于 *A.brassicicola* 的不同实验菌株。Li 等^[43]分离得到的化合物 **66~69**, 对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的 IC₅₀ 值分别是 0.013 71、0.018 87、0.016 35 和 0.017 83 mol/L。Li 等^[44]分离获得的化合物 **70~73**, 对人乳腺癌细胞系 MM231 的 IC₅₀ 值分别是 0.012 83、0.014 67、0.023 15 和 0.028 68 mol/L, 化合物 **71** 还对人乳腺癌细胞系 MM468 具有细胞毒性, IC₅₀ 为 0.020 70 mol/L。Li 等^[46]获取对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有弱的细胞毒活性的化合物 **76~78**, IC₅₀ 值分别是 0.033 3、0.036 3 和 0.038 mol/L。Li 等^[47]获得了对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 具有中等的细胞毒活性的化合物 **80** (IC₅₀=0.031 22 mol/L)、**81** (IC₅₀=0.022 18 mol/L) 和 **82** (IC₅₀=0.024 73 mol/L)。

2.3.7 抗结肠癌

抗结肠癌活性产物同样也来自于 *A.brassicicola* 的不同实验菌株。Li 等^[43]分离得到的化合物 **67** 和 **69**, 对人结肠癌细胞 HT-29 的 IC₅₀ 值分别是 0.025 62 和 0.016 09 mol/L。Li 等^[44]分离获得的化合物 **70** (IC₅₀=0.017 69 mol/L) 和 **73** (IC₅₀=0.032 87 mol/L) 对人结肠癌细胞系 SW480 具有细胞毒性。Li 等^[47]获得了对人结肠癌细胞 HT-29 具有中等的细胞毒活性的化合物 **80** (IC₅₀=0.036 85 mol/L) 和 **82** (IC₅₀=0.032 17 mol/L)。

2.3.8 抗胰腺癌

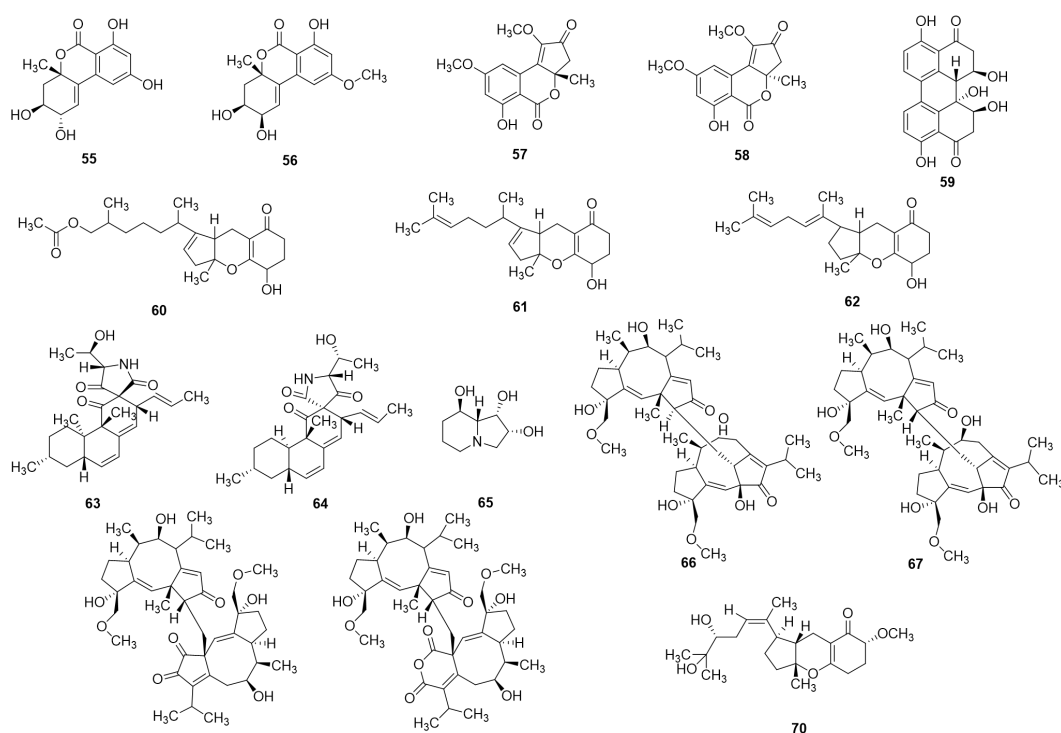
Cai 等^[26]从夏威夷土壤中分离获得的 *Alternaria* sp. 产生了对人胰腺癌细胞 MIA PaCa-2 具有弱毒性的化合物 **18~20** (IC₅₀ 值分别为 0.050 8、0.030 3 和 0.029 3 mol/L)。Li 等^[44]从 *A. brassicicola* 分离获得的化合物 **70** (IC₅₀=0.022 81 mol/L) 和 **72** (IC₅₀=0.027 94 mol/L) 对人胰腺癌细胞系 SW1990 具有细胞毒性。

2.3.9 抗其他肿瘤

Wang^[34]从冬凌草 (*Rabdosia rubescens*) 内生真菌 *Alternaria* sp. FJ-1 分离的化合物 **42**, 对人胃癌细胞 MGC803 的 IC₅₀ 值为 5.8×10^{-5} mol/L。Shi 等^[15]从真菌 *A. sonchi* 分离获取的化合物 **5** 和 **84** 对人组织细胞淋巴瘤细胞 U937 具有细胞毒性, IC₅₀ 值分别为 0.072 和 0.09 mol/L。Liao 等^[50]从囊链藻的内生真菌 *Alternaria* sp. LV52 分离得到的化合物 **86** 和 **87**, 对人前列腺癌细胞 PC3 的 EC₅₀ 值分别为 0.17 和 0.12 μg/mL。Zhong 等^[51]发现由深海获得真菌 *Alternaria*

sp. MCCC 3A00467 产生的化合物 **88** 和 **89**, 对人骨髓瘤细胞系 U266 的 IC_{50} 分别为 24.99 和 13.26 $\mu\text{g/mL}$ 。

抗肿瘤活性次级代谢产物在数量上仅次于抗菌活性物质, 共 40 个此类活性代谢产物被发现 (其中化合物 **5** 结构见图 1, 化合物 **18~19** 和 **42** 见图 2, 化合物 **55~89** 见图 3)。活性产物分离自 *Alternaria* sp.、*A. tenuissima*、*A. oxytropis*、*A. brassicicola* 和 *A. sonchi* 共五个属种的链格孢属真菌。40 个抗肿瘤活性产物中, 化合物 **18**、**19**、**20** 和 **42** 是同时具有抗菌和抗肿瘤活性的物质, 化合物 **5** 是同时具有抗虫、抗菌和抗肿瘤活性的物质。抗肿瘤活性产物针对的肿瘤细胞包括白血病、肝癌、肺癌、宫颈癌、卵巢癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、胃癌、淋巴瘤和骨髓瘤细胞。化合物 **65~70**、**72~73**、**75**、**77~83**、**86~87** 和 **89**, 对多种肿瘤细胞具有抗性。



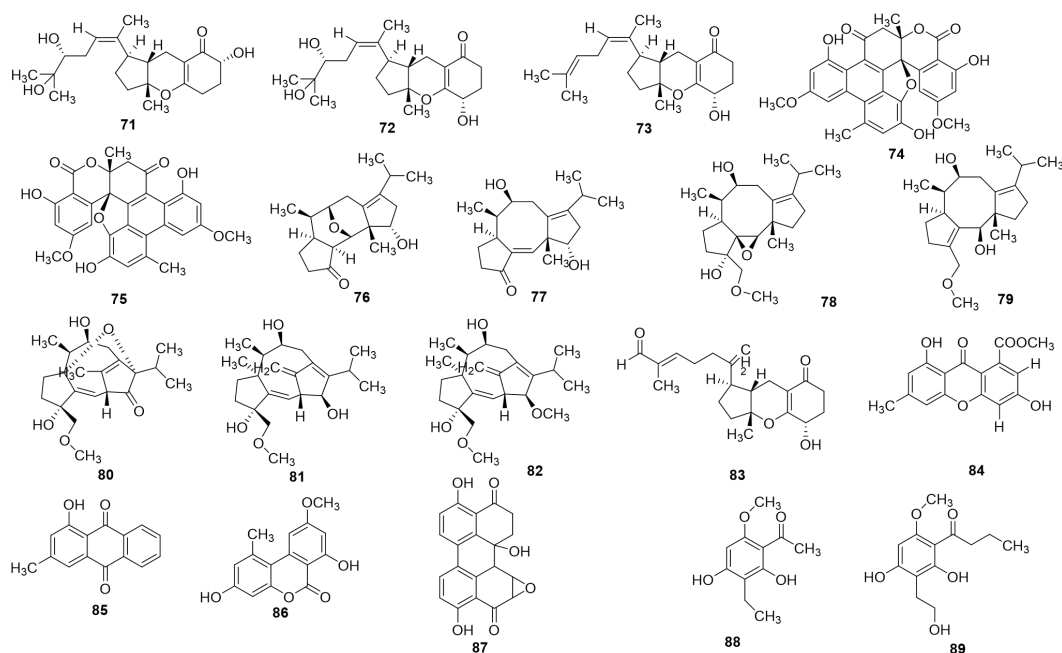


图 3 化合物 55-89 的结构

Fig. 3 Structures of compounds 55-89

2.4 链格孢属真菌其他有利用价值次级代谢产物的化学结构和生物活性

2.4.1 神经保护

Xu 等^[52]从植物关联真菌 *A. alternata* 的大米发酵物中分离获得化合物 **90~92**，这 3 个化合物在谷氨酸诱导的 pc12 损伤细胞中都表现出潜在的神经保护活性，能使细胞的存活率提高到 67.8%至 84.8%之间。Wang 等^[53]发现珊瑚伴生真菌 *Alternaria* sp. ZH-15 能够产生化合物 **93**，是一种具有抗癫痫潜力的新型神经保护功能的活性物质。

2.4.2 抗病毒

Lu 等^[54]从红景天 (*Rhodiola tibetica*) 内生真菌 *Alternaria* sp. 分离得到 5 个抗病毒活性物质 (化合物 **94~98**)，抑制率实验显示这 5 个物质对 SARS-CoV-2 病毒都具有抑制作用， EC_{50} 分别是 0.02、0.3、0.07、0.1 和 0.04 mol/L，对照组磷酸氯喹在 $EC_{50}=0.02$ mol/L 具有抑制作用。

2.4.3 抗炎

Li 等^[46]从真菌 *A. brassicicola* 中获取具有抗炎功能的化合物 **79**，通过对脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞一氧化氮的产生进行研究，发现此化合物具有抗炎活性， IC_{50} 值为 0.024 3 mol/L。Liu 等^[55]发现 4 个新的 ACTG-toxins (化合物 **99~102**) 来自于海洋来源真菌 *A. alternata* JJY-32，对 TLR4 转染的微噬细胞 RAW264.7 显示出强大的抗炎活性。

2.4.4 抗氧化

Tian 等^[33]对丹参 (*Salvia miltiorrhiza* Bunge) 内生真菌 *Alternaria* sp. Samif01 液体发酵的乙酸乙酯提取物进行了研究，分离得到 3 个对羟基自由基有良好的抗氧化作用的次级代谢产物 **103**、**104** 和 **40**，对羟基自由基清除的 EC_{50} 分别是 0.267 1、0.261 5 和 0.068 3 mol/L，

作为对照组的丁基羟基甲苯的 $EC_{50}=0.093\ 1\ \text{mol/L}$ 。Miao 等^[56]发现化合物 **105** 和 **106** 是来自一株分离自夹竹桃茎部链格孢属内生真菌产生的对 DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 自由基具有清除功能的化合物, IC_{50} 分别是 98.02 和 75.76 $\mu\text{g/mL}$, 虽然抗氧化活性低于对照组维生素 C ($IC_{50}=7.34\ \mu\text{g/mL}$), 但仍旧显示出一定的抗氧化活性。Kim 等^[57]发现盐生植物单叶蔓荆 (*Vitex rotundifolia*) 的内生真菌 *A. brassicae* JS959 能够产生抗氧化物质 **107** 和 **108**, 对 Cu^{2+} 诱导的人血浆低密度脂蛋白和高密度脂蛋白氧化具有抑制活性。Liu 等^[58]从红树林中获得的植物内生真菌 *A. longipes* 分离获得具有清除 DPPH 自由基的活性化合物 **109** (IC_{50} 值为 56.3 $\mu\text{g/mL}$)。Zhang 等^[59]发现海洋真菌 *A. alternata* LW37 产生 2 个物质 (化合物 **110** 和 **111**), 具有良好的 DPPH 抗氧化清除能力, 对 DPPH 的 IC_{50} 分别是 0.083 94 和 0.023 6 mol/L, 对照组维生素 C 的 IC_{50} 为 0.023 7mol/L。

2.4.5 除草

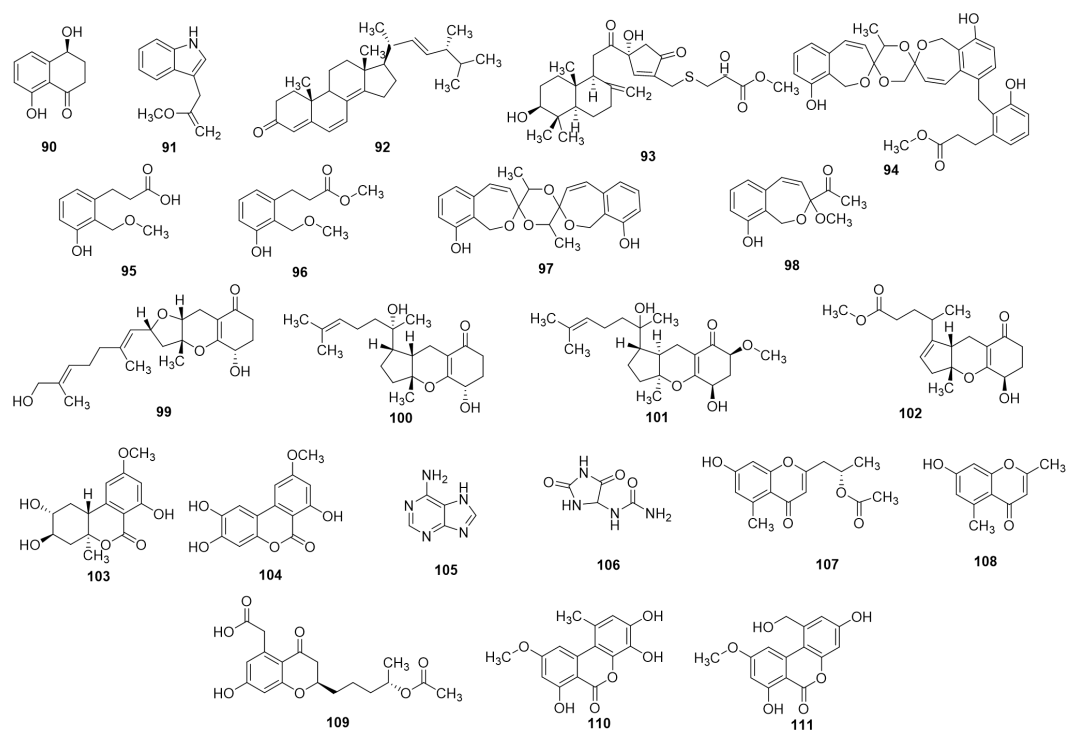
Liu^[60]利用菟链格孢菌株 *A. amaranthi*-3 与不同的除草剂进行发酵培养, 除草剂包括氟磺胺草醚、苯达松、精吡氟禾草灵和精喹禾灵, 验证对反枝苋 (*Amaranthus retroflexus* L.) 和稗草 (*Echinochloa crusgalli* (L.) Beauv.) 的除草活性, 发现苯达松发酵处理的除草活性显著增高, 菟链格孢可以利用苯达松转化出新的除草活性化合物, 虽最后没有发现具体的新活性除草物质, 但说明链格孢属真菌具有开发成真菌除草剂的潜能。Wu 等^[24]发现一株从马唐 (*Digitaria sanguinalis*) 中分离获得的病原真菌 *A. perpunctulata*, 其发酵液喷雾盆栽马唐幼苗, 14 d 后幼苗的株高、根长及鲜重有明显的被抑制现象, 抑制率分别为 55.6%、45.1%和 75.6%, 对此菌株的代谢产物进行鉴定, 发现 3 个次级代谢产物 (化合物 **112**、**14** 和 **113**), 可能与除草活性有关。Li 等^[60]发现腺梗豨莩 (*Sigesbeckia pubescens* Makino) 新鲜叶片中分离获得的真菌 *A. brassicicola* 产生的物质 **114** 和 **115** 在浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 时, 对单子叶杂草种子 (稗草和狗尾草 (*Setaria viridis*)) 萌发有显著抑制作用, 抑制率范围在 68.6%~84.2% 之间, 相当于阳性对照草甘膦的抑制率。

2.4.6 抑制海洋浮游生物

Shi 等^[61]从海洋红藻节荚藻 (*Lomentaria hakodatensis*) 的表面分离真菌 *A. alternata* k21-1 中分离获得物质 **116**~**121**, 在 100 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时, 化合物 **115** 能够抑制三种海洋浮游植物即海洋卡盾藻 (*Chattonella marina*)、赤潮异湾藻 (*Heterosigma akashiwo*) 和东海原甲藻 (*Prorocentrum donghaiense*) 的生长, 抑制率在 41%~69%之间, 化合物 **117** 和 **121** 对这三种浮游植物也具有抑制作用, 抑制率分别是 64%、37%、46%和 70%、41%、52%, 化合物 **119** 和 **120** 抑制率相对较低, 范围在 17%~56%之间。Shi 等^[62]发现海洋红藻附生真菌 *A. alternata* k23-3 产生物质 **122**~**124**, 研究显示这 3 个物质对物质 **116**~**121** 测试的三种海洋浮游植物和一种海洋浮游动物 (卤虫 *Artemia salina*) 的抑制或杀伤作用表现为弱至中度。Shi 等^[63]从海洋红藻-附生真菌菌株 *A. alternata* k21-1 的发酵物中分离获得化合物 **125**~**128**, 通过测试发现海洋卡盾藻对 **125**~**128** 的敏感性高于赤潮异湾藻和东海原甲藻, 其中物质 **126** 在

100 $\mu\text{g/mL}$ 时的抑制率为 78.5%，物质 126 对浮游动物卤虫的毒性较弱。

链格孢属真菌的次级代谢产物除去具有以上抗虫、抗菌和抗肿瘤细胞三种活性外，产物还具有神经保护、抗病毒、抗炎症、抗氧化、除草和抑制浮游生物方面的功能。这六种活性产物共 42 个（其中化合物 14 和 40 见图 2，化合物 79 见图 3，化合物 90~128 见图 4）。42 个化合物中神经保护功能物质 4 个，抗病毒活性物质 5 个，抗炎症活性物质 5 个，抗氧化活性物质 10 个，具有除草功能物质 5 个，抑制海洋浮游生物物质 13 个；其中有 3 个化合物具备两种生物活性，化合物 40 同时具备抗菌和抗氧化功能，化合物 79 在具备抗炎症活性的同时还具备抗肿瘤活性，化合物 14 具备除草功能的同时还具有抗菌功能。神经保护、抗病毒和抗炎症等六种活性的次级代谢产物并未占据链格孢属真菌可开发利用活性产物的主体部分，但通过对除抗菌和抗肿瘤以外活性产物的研究，是拓展链格孢属真菌代谢产物应用范畴的重要方式之一，如在一些并未发现主体活性的种属 *A. brassicae* 和 *A. longipes* 中发现了具有抗氧化功能的代谢产物，在海洋藻类分离的附生真菌中发现了抑制海洋浮游生物的次级代谢产物。



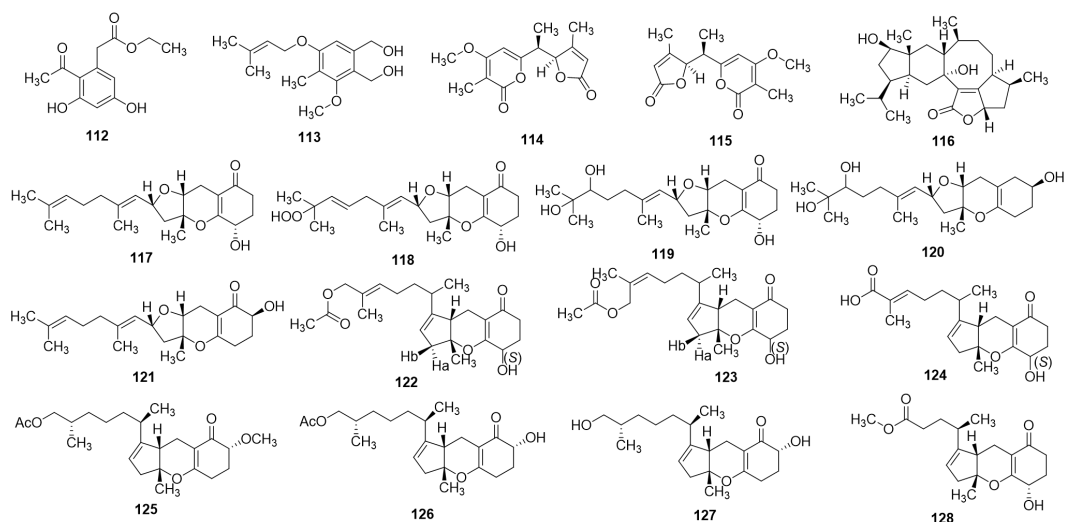


图 4 化合物 90~128 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 90-128

3 总结与展望

真菌是生态系统的重要成员，其产生的次级代谢产物更是自然环境中天然物质的储备库。作为在自然界中广泛存在的链格孢属真菌，其强大的次生代谢能力使得其成为重要的真菌资源。本文以 2013 年~2023 年链格孢属真菌的次级代谢产物研究为基础，对此类真菌产生的共 128 个具有进一步开发利用价值的物质的化学结构和生物活性进行了系统的总结，活性涉及抗虫、抗菌、抗肿瘤、神经保护、抗病毒、抗炎症、抗氧化、除草和抑制浮游生物。通过分析有关链格孢属真菌可开发利用活性产物相关研究与具体研究发表时间发现，在 2013 年至 2023 年期间，一直有相关研究进行和发表，且在 2020 年相关研究达到了峰值，而后虽然发表数量逐渐减少，但仍有相关科研成果持续产出，说明相关研究仍具有继续探究的价值。

进一步对总结的 128 个活性次级代谢产物进行分析，首先通过对所有产物的活性进行深入研究，发现：128 个活性产物中，其中抗菌活性化合物数量最多为 48 个，其次是抗肿瘤活性化合物为 40 个，其余活性化合物相对数量较少；主要三种活性（抗虫、抗菌和抗肿瘤活性）物质的抑制研究对象广泛：抗虫活性的针对对象包括病害昆虫和寄生虫，抗菌活性针对菌类包括真菌和细菌的不同种类，抗肿瘤活性更是对多种肿瘤细胞具有抑制作用；同一链格孢属真菌菌株产生的化合物结构并不具有同一性和规律性；链格孢属真菌产生的可利用活性次级代谢产物，部分产物具有多种活性，具体见图 5，其中同时具备两种生物活性的物质共 8 个，同时具备三种生物活性的物质有 1 个。

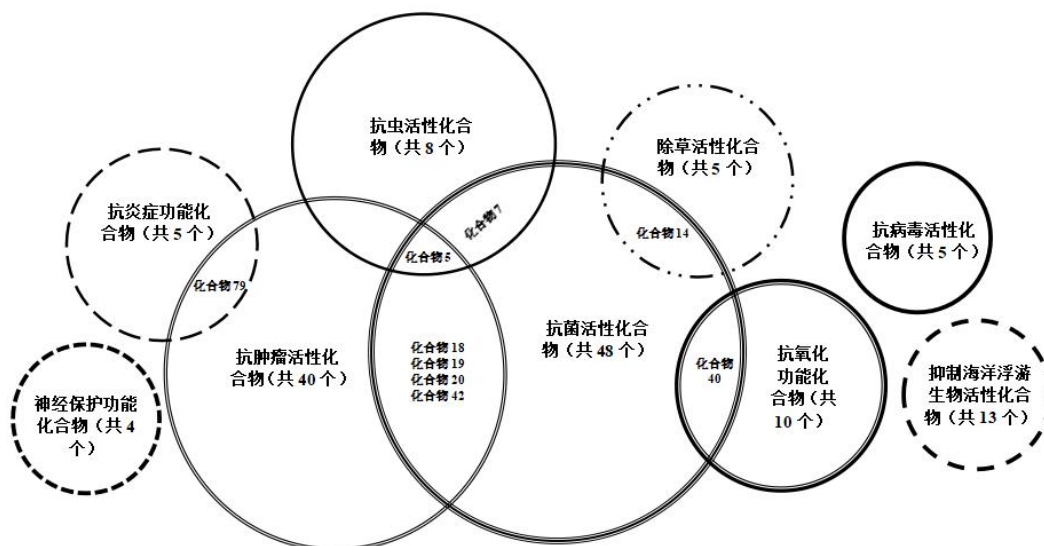


图 5 链格孢属真菌交叉活性次级代谢产物

Fig. 5 Cross-active secondary metabolites of *Alternaria*

其次对所有次级代谢产物的结构进行进一步的梳理，以往研究一般表明，物质的活性往往与其结构之间存在联系，但是由于链格孢属真菌产生的代谢产物结构的复杂性，并没有发现特定结构与特定活性之间的关联性，通过探索仅简单发现一些关联性：大部分物质含有苯环、碳环和杂环，以及含有脂肪酸链，推测可能这些结构与生物活性有关；物质主要属于聚酮类、萜类、醌类和含氮化合物这四类化合物。

最后，简单总结一下链格孢属真菌产生的 128 个可利用活性产物的来源真菌，主要来源包括土壤分离真菌、植物病原菌、海洋藻类附生真菌等，其中最为主要的一类来源则是植物的内生真菌。通过这一真菌来源不难发现，作为对植物有益的且不会带来植物本身病害的一类寄生于植物内部的真菌，内生真菌构成有开发利用价值活性次级代谢产物的重要来源。

通过以上的相关研究和总结，链格孢属真菌可开发利用活性次级代谢产物的相关研究结果具有以下几个方面的问题：虽然获得产物活性多样，结构多样，但是具体的物质活性作用机制的研究较少；同一活性的物质，不同物质的活性，作用效果不均一，活性差别较大；基本所有活性物质的验证均是在试验条件下进行相关活性的验证，并没有应用在具体的实际应用中。以上三个方面关于相关研究的欠缺，导致虽然链格孢属可利用活性产物的研究虽然具有诸多优点：如链格孢属真菌来源广泛，自然中可待研究的真菌数量极为可观，基于此，可待发掘的活性产物的数量则更为可观；如产物由自然中已经存在的链格孢属真菌产生，不是来自化学合成，对环境相对友好。但更具有几个比较明显的缺点：真菌来源虽然广泛，但是从获取新的链格孢属真菌，到分离获取新的可开发利用的次级代谢产物，具有很大的不确定性，且耗时耗力；绝大部分产物获取后，并不能得到实际应用，虽都具有开发应用的潜能，但很少得到实际应用；链格孢属真菌更多的是被视为“有害微生物”，产生对食物、农业等领域的有害物质，怎样将其“害处”尽量减少，利用其有益的一方面，此方面的研究还有待进一步开展；生物合成作为未来微生物次级代谢产物研究的重要趋势之一，具有重要的研究价值，

但是对于链格孢属真菌产生的次级代谢产物的生物合成,关注更多的是有关链格孢毒素的生物合成研究,对于链格孢属真菌产生的可开发利用次级代谢产物的生物合成的关注度则相对较低,因此有关此方面的研究亟须投入更大的研究力度。

伴随着真菌分离和鉴定手段的不断发展,真菌次级代谢产生物质的分离、鉴定和活性确定技术的日渐成熟,充分利用在自然界中广泛存在的链格孢属真菌资源,获取更多的可开发利用活性代谢产物非常值得进一步的研究。而后深入研究特定物质的活性作用机制以及生物合成机制,对有开发利用价值物质的真正应用也具有十分重要的意义。

参考文献

- 1 Zhou ST,et al.Research progress on pathogenic mechanism,control measures and utilization of *Alternaria alternata*[J/OL].Mol Plant Breed(分子植物育种):1-26[2024-06-30].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1068.S.20211014.1715.008.htm>L.
- 2 Wang R,et al.Research progress on chemical structure,toxic effects and detection methods of *Alternaria* toxins[J].J Henan Agric Sci(河南农业科学),2023,52:1-11.
- 3 Feng ZH,et al.Advances in the classification of *Alternaria* and related genera[J].J Fungal Res(菌物研究),2020,18:294-303.
- 4 Wilson CL,et al.Biological control of postharvest plant diseases of fruits and vegetables:theory and practice[M].Boca Raton:CRC Press,1994.
- 5 Thomma BPHJ.*Alternaria* spp.:from general saprophyte to specific parasite[J].Mol Plant Pathol,2003,4:225-236.
- 6 Wang J,et al.Serious damage to crop production caused by *Alternaria* diseases and the safety of agricultural products[J].Plant Prot(植物保护),2017,43:9-15.
- 7 Ye X,et al.Diversity analysis of endophytic fungi in reed[J].Liaoning Agric Sci(辽宁农业科学),2016(1):5-8.
- 8 Zhang L,et al.Diversity of endophytic fungi isolated from *Eucommia ulmoides* and their antifungal activity against phytopathogenic fungi[J].Bio Resour(生物资源),2017,39:48-52.
- 9 Du K,et al.Isolation and identification of endophytic fungi from *Bupleurum chinensis* DC. and analysis of their biocontrol and growth-promoting activity[J].Shandong Agric Sci(山东农业科学),2023,55:85-94.
- 10 Wang X,et al.Pollution status and research progress on the detection technology of *Alternaria* mycotoxins in foods[J].Food Mach(食品与机械),2023,39:224-231.
- 11 Yu S,et al.Research progress on hazards and control measures of *Alternaria* toxin in food[J].Chin J Food Hyg(中国食品卫生杂志),2024,36:101-106.
- 12 Wang CZ,et al.Research progress in treatment and analytical methods for *Alternaria* toxin analysis[J].Chem Anal Meter(化学分析计量),2022,31:93-100.
- 13 Tantry MA,et al.Perylenequinones from an endophytic *Alternaria* sp. of *Pinus ponderosa*[J].Heliyon,2018,4:e01046.
- 14 Shi YN,et al.(±)-Alternarlactones A and B,two antiparasitic alternariol-like dimers from the fungus *Alternaria alternata* P1210 isolated from the halophyte *Salicornia* sp.[J].J Org Chem,2019,84:11203-11209.
- 15 Anna D,et al.Isolation and bioactivity of secondary metabolites from solid culture of the fungus,*Alternaria sonchi*[J].Biomolecules,2020,10:81.
- 16 Xu J.Isolation and identification of endophytic fungi from *Rhododendron* and their activities against pests of traditional Chinese medicinal materials[D].Lanzhou:Northwest Normal University(西北师范大学),2021.
- 17 Miao Z,et al.Isolation and secondary metabolites antibacterial activity of J14,an endophytic fungus in

- Nerium indicum*[J].Guizhou Agric Sci(贵州农业科学),2016,44:88-92.
- 18 Kong Y.Studies on secondary metabolites and their activities of endophytic fungi from *Nerium indicum* Mill. cv Paihua[D].Xi'an:Shaanxi University of Science & Technology(陕西科技大学),2019.
 - 19 Luo HY.Investigation on the secondary metabolites and their bioactivities of two pathogenic fungi associated with *Panax notoginseng*[D].Kunming:Yunnan University(云南大学),2020.
 - 20 Cai QX,et al.Isolation and identification of endophytic fungus LM033 obtained from *Moringa oleifera* Lam. and biological activity of the metabolites[J].Chin J New Drug(中国新药杂志),2013,22:2168-2173.
 - 21 Wang Y,et al.Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Alternaria alternata*[J].Fitoterapia,2014,99:153-158.
 - 22 Kong FD,et al.Biphenyl metabolites from the patchouli endophytic fungus *Alternaria* sp. PfuH1[J].Fitoterapia,2020,146:104708.
 - 23 Li X.Studies on secondary metabolites of two endophytic fungi from *Aconitum* plants[D].Zunyi:Zunyi Medical University(遵义医科大学),2022.
 - 24 Wu ZY,et al.Herbicidal activity of *Alternaria perpunctulata* NBERC_H56 to *Digitaria sanguinalis* and the secondary metabolites produced by the strain[J].Hubei Agric Sci(湖北农业科学),2021,60:98-100.
 - 25 Feng LX.Studies on the screening of strains and the secondary metabolites from the fungus *Alternaria* sp. from the Bohai Sea[D].Baoding:Hebei University(河北大学),2021.
 - 26 Cai SX,et al.Bioactive sulfur-containing sulochrin dimers and other metabolites from an *Alternaria* sp. isolate from a Hawaiian soil sample[J].J Nat Prod,2014,77:2280-2287.
 - 27 Xia GP,et al.Alterporriol-type dimers from the mangrove endophytic fungus,*Alternaria* sp.(SK11),and their MptpB inhibitions[J].Mar Drugs,2014,12:2953-2969.
 - 28 Wang JH,et al.Identification and bioactivity of compounds from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp.[J].Mar Drugs,2015,13:4492-4504.
 - 29 Wang YN,et al.Isolation of antibacterial macrosporin from gorgonian-derived fungus *Alternaria* sp. and preliminary study on its antimicrobial mechanism[J].Chin J Mar Drugs(中国海洋药物),2015,34:10-16.
 - 30 Pan DY,et al.Study of tricycloalternarenes from the deep-sea derived fungus *Alternaria tenuissima* DFFSCS013 and their antimicrobial activity[J].Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2018,30:1166-1169.
 - 31 Zhao S,et al.Enantiomeric dibenzo- α -pyrone derivatives from *Alternaria alternata* ZHJG5 and their potential as agrochemicals[J].J Agric Food Chem,2020,68:15115-15122.
 - 32 Zhao SS,et al.Novel metabolites from the *Cercis chinensis* derived endophytic fungus *Alternaria alternata* ZHJG5 and their antibacterial activities[J].Pest Manag Sci,2021,77:2264-2271.
 - 33 Tian J,et al.Dibenzo- α -pyrones from the endophytic fungus *Alternaria* sp. Samif01:isolation,structure elucidation,and their antibacterial and antioxidant activities[J].Nat Prod Res,2016,31:387-396.
 - 34 Wang LX.Chemical constituents of the *Lilium jiadifengpi* B.N. Chang and endophytic fungi from *Rabdosia rubescens* and their anti-tumor secondary metabolites[D].Zhengzhou:Zhengzhou University(郑州大学),2015.
 - 35 Tian LL,et al.Diverse anti-inflammation and anti-cancer polyketides isolated from the endophytic fungi *Alternaria* sp. MG1[J].Fitoterapia,2021,153:105000.
 - 36 Khazaal HT,et al.Antimicrobial,antiproliferative activities and molecular docking of metabolites from *Alternaria alternata*[J].AMB Express,2023,13:68.
 - 37 Xu CB.Study on the molecular biology classification and secondary metabolites of the fungal endophyte CH1307 from *Cephalotaxus hainanensis* Li[D].Haikou:Hainan University(海南大学),2017.

- 38 Lu XJ, et al. One pair of new cyclopentaisochromenone enantiomer from *Alternaria* sp. TNXY-P-1 and their cytotoxic activity[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 20: 328-336.
- 39 Pang XY, et al. Perylenequinone derivatives with anticancer activities isolated from the marine sponge-derived fungus *Alternaria* sp. SCSIO41014[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16: 280.
- 40 Shen L, et al. Cytotoxic tricycloalternarene compounds from endophyte *Alternaria* sp. W-1 associated with *Laminaria japonica*[J]. *Mar Drugs*, 2018, 16: 402-417.
- 41 Yamada T, et al. Altercrasins A-E, decalin derivatives, from a sea-urchin-derived *Alternaria* sp.: isolation and structural analysis including stereochemistry[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17: 218-228.
- 42 Tan XM, et al. Sesquiterpenoids and mycotoxin swainsonine from the locoweed endophytic fungus *Alternaria oxytropis*[J]. *Phytochemistry*, 2019, 164: 154-161.
- 43 Li FL, et al. Alterbrassinoids A-D: fusicoccane-derived diterpenoid dimers featuring different carbon skeletons from *Alternaria brassicicola*[J]. *Org Lett*, 2019, 21: 8353-8357.
- 44 Li FL, et al. New cytotoxic tricycloalternarenes from fungus *Alternaria brassicicola*[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 92: 103279.
- 45 Wu JC, et al. (±)-Alternamgin, a pair of enantiomeric polyketides, from the endophytic fungi *Alternaria* sp. MG1[J]. *Org Lett*, 2019, 21: 1551-1554.
- 46 Li FL, et al. Modified fusicoccane-type diterpenoids from *Alternaria brassicicola*[J]. *J Nat Prod*, 2020, 83: 1931-1938.
- 47 Li FL, et al. Fusicoccane-derived diterpenoids with bridgehead double-bond-containing tricyclo[9.2.1.0^{3,7}] tetradecane ring systems from *Alternaria brassicicola*[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 100: 103887.
- 48 Wang L, et al. Cytotoxic meroterpenoids from the fungus *Alternaria* sp. JJY-32[J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17: e2000226.
- 49 Liao YS, et al. Fermentation conditions and antitumor products of an ocean-derived fungus *Alternaria* sp. 114-1G: a preliminary investigation[J]. *J Int Pharm Res (国际药学研究杂志)*, 2020, 47: 220-228.
- 50 Mahmoud MM, et al. Diverse polyketides from the marine endophytic *Alternaria* sp. LV52: structure determination and cytotoxic activities[J]. *Biotechnol Rep*, 2022, 33: e00628.
- 51 Zhong TH, et al. Three new phomalone derivatives from a deep-sea-derived fungus *Alternaria* sp. MCCC 3A00467[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36: 414-418.
- 52 Xu J, et al. Cytotoxic and neuroprotective activities of constituents from *Alternaria alternata*, a fungal endophyte of *Psidium littorale*[J]. *Bioorg Chem*, 2019, 90: 103046.
- 53 Wang HL, et al. Alternarin A, a drimane meroterpenoid, suppresses neuronal excitability from the coral-associated fungi *Alternaria* sp. ZH-15[J]. *Org Lett*, 2020, 22: 2995-2998.
- 54 Lu X, et al. Polyketone metabolites isolated from *Rhodiola tibetica* endohytic fungus *Alternaria* sp. HJT-Y7 and their SARS-CoV-2 virus inhibitory activities[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 116: 105309.
- 55 Liu GW, et al. Overexpression of transcriptional regulator and tailoring enzyme leads to the discovery of anti-inflammatory meroterpenoids from marine-derived fungus *Alternaria alternata* JJY-32[J]. *Front Mar Sci*, 2022, 9: 1015684.
- 56 Miao Z, et al. Study on alkaloid metabolites of a strain of *Alternaria* sp.[J]. *Jiangsu Agric Sci (江苏农业科学)*, 2017, 45: 314-316, 348.
- 57 Kim JW, et al. Chromones with lipoprotein oxidation inhibitory activity from an endophytic fungus *Alternaria brassicae* JS959 derived from *Vitex rotundifolia*[J]. *J Antibiot*, 2019, 72: 709-713.
- 58 Liu GR, et al. Alterchromanone A, one new chromanone derivative from the mangrove endophytic fungus *Alternaria longipes*[J]. *J Antibiot*, 2021, 74: 152-155.
- 59 Zhang JX, et al. New dibenzo- α -pyrone derivatives with α -glucosidase inhibitory activities from the

- marine-derived fungus *Alternaria alternata*[J].Mar Drugs,2022,20:778.
- 60 Li FL,et al.New α -pyrone derivatives with herbicidal activity from the endophytic fungus *Alternaria brassicicola*[J].Bioorg Chem,2021,117:105452.
- 61 Shi ZZ,et al.Sesteralterin and tricycloalterfurenes A-D:terpenes with rarely occurring frameworks from the marine-alga-epiphytic fungus *Alternaria alternata* k21-1[J].J Nat Prod,2017,80:2524-2529.
- 62 Shi ZZ,et al.Two new isomeric tricycloalternarenes from the marine alga-epiphytic fungus *Alternaria alternata* k23-3[J].Magn Reson Chem,2018,56:210-215.
- 63 Shi ZZ,et al.Two new tricycloalternarene esters from an alga-epiphytic isolate of *Alternaria alternata*[J].Nat Prod Res,2018,32:2523-2528.
- 64 Li BB,et al.Inhibition effect of crude extract from *Alternaria* sp.(0845) on activity of *Macrosiphum rosirvorum*[J].Guizhou Agric Sci(贵州农业科学),2013,41:89-91.
- 65 Guo YC.Isolation and identification of mold from mouldy *Areca catechu* and its effect on *Caenorhabditis elegans*[D].Changsha:Hunan Agricultural University(湖南农业大学),2022.
- 66 Liu C.Identification and bioassay of herbicidal active compounds from *Alternaria amaranthi*[D].Daqing:Heilongjiang Bayi Agricultural University(黑龙江八一农垦大学),2013.

收稿日期: 2024-01-29 接受日期: xxxx-xx-xx

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金(2021BS03029); 呼伦贝尔学院自然科学重点项目(2021ZKZD02)

*通信作者 Tel: 86-470-3103397; E-mail: qinfeifei5296@sina.com