

· 综述 ·

珊瑚共附生真菌次级代谢产物研究进展

王洪亮^{1,2}, 张文¹ (1. 海军军医大学药学院 上海 200433; 2. 陆军军医大学士官学校 河北 石家庄 050000)

[摘要] 近年来,珊瑚共附生真菌化学成分研究受到越来越多的关注,截至2014年底,已经从38种珊瑚中分离共附生真菌95种,涉及44个属,从中分离得到化合物200余个,这些化合物表现出抗肿瘤、抗真菌、抗炎和抗污等生物活性。珊瑚共附生真菌来源的新化合物数量呈逐年上升趋势,仅4年时间就发现化合物近百个,这些化合物显示出不同的生物活性。从化学结构和生物活性两个方面综述近4年对珊瑚共附生真菌次级代谢产物的研究进展,以期为进一步的深入研究提供参考。

[关键词] 珊瑚共附生真菌;次级代谢产物;化学结构;生物活性

[中图分类号] R914 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0193-09

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.001

Advances in secondary metabolites of coral epiphytic fungi

WANG Hongliang^{1,2}, ZHANG Wen¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Sergeant School of Army Medical College, Shijiazhuang 050000, China)

[Abstract] More and more attentions had been paid to the chemical constituents of epiphytic fungi in coral. By the end of 2014, 95 species of epiphytic fungi, involving 44 genera, were isolated from 38 coral species. More than 200 compounds were isolated from them. These compounds exhibited anti-tumor, anti-fungal, anti-inflammatory and anti-fouling biological activities. In recent years, the number of new compounds from coral epiphytic fungi had been increasing year by year, and nearly 100 compounds had been found in recent four years. These structures showed different biological activities. The progress on secondary metabolites of coral symbiotic epiphytic fungi in recent four years was reviewed from the aspects of chemical structure and biological activity, which could provide reference for further study.

[Key words] coral epiphytic fungi; secondary metabolites; chemical structure; bioactivity

珊瑚是海洋珊瑚礁生态系统的重要组成部分,其表面和内部共附生有数量庞大的微生物,包括真菌、细菌和放线菌等,这些微生物与宿主在长期的共同进化过程中,形成了奇妙的联系,珊瑚等海洋无脊椎动物自身防御性物质的产生可能与其共附生微生物具有密切关系^[1-5]。这些化学物质可能的生态作用为活性物质的发现提供了重要线索,引起了天然产物领域学者的关注,开启了对珊瑚共附生微生物研究^[6]。

真菌占据了珊瑚共附生微生物总量的89%^[4],在目前已报道的250多个珊瑚共附生微生物来源的化合物中,超过80%来自真菌。珊瑚共附生真菌次级代谢产物的常见结构类型包括聚酮、萜类、生物碱、肽类等,这些次级代谢产物体外显示抗肿瘤、免

疫调节、抗菌、抗炎、防污等生物活性^[7]。笔者按照化合物结构类型,从化学结构和生物活性两个方面,综述近4年来珊瑚共附生真菌次级代谢产物的研究进展。

1 聚酮类化合物

聚酮类化合物是一类通过聚酮生物途径合成的化合物总称,包括蒽醌类、四环素类、大环内酯类和聚醚类等。由于聚酮合成酶^[4,8](polyketide synthases, PKSs I、II、III)广泛存在于真菌中,所以聚酮类化合物是珊瑚共附生真菌次级代谢产物中主要的结构类型,主要表现为抗肿瘤、抗菌及抗炎等活性,近年来又有免疫调节及降血脂等活性报道。

蒽醌及衍生物是最为常见的聚酮类化合物。从来自中国南海软珊瑚的哈茨木霉菌(*Trichoderma harzianum*)中分离得到两个新的羟基蒽醌化合物harzianumnone A(**1**)和B(**2**),以及7个已知的类似物(**3-9**),见图1。化合物**7**和**8**对肝癌细胞系HepG2具有细胞毒活性,IC₅₀值分别为2.10和

[基金项目] 国家自然科学基金(41576157)

[作者简介] 王洪亮,硕士研究生,研究方向:海洋药物,Email: wanghl0918@163.com

[通讯作者] 张文,教授,博士生导师,研究方向:海洋药物,Email: wenzhang1968@163.com

9. $39 \mu\text{mol/L}$ 。化合物 **7** 对宫颈癌细胞系 HeLa 具有细胞毒性, IC_{50} 值为 $8.59 \mu\text{mol/L}$ ^[9], 详见图 1。

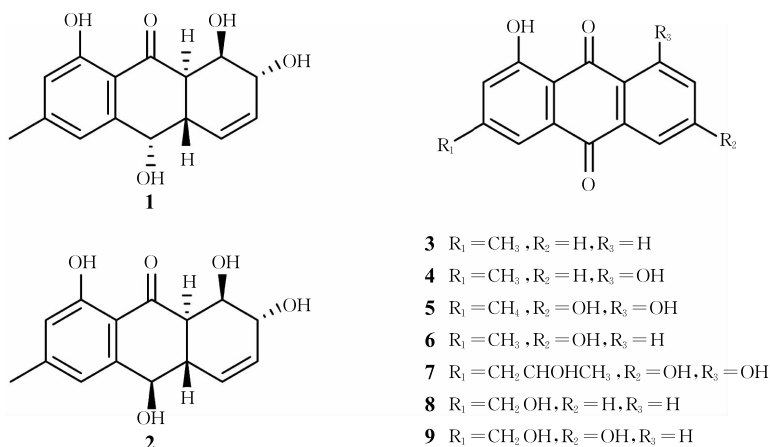


图 1 化合物 1~9 结构

从丛生盔形珊瑚(*Galaxea fascicularis*)中分离得到的一株小麦曲霉菌(*Aspergillus tritici*)中, 分离得到 3 种新的聚酮类化合物 4-methyl-candidusin A (**10**), aspretitone A (**11**) 和 B (**12**), 以及 15 个 (**13-27**) 已知的类似物, 见图 2。生物活性测试结

果显示, 化合物 **11** 和 **15** 具有抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌活性, MIC 值分别为 7.53 和 $3.80 \mu\text{g/ml}$ 。化合物 **11** 和 **19** 对 HeLa、A549 和 Hep G2 肿瘤细胞具有较强的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值均在 $5 \mu\text{mol/L}$ 以下^[10]。

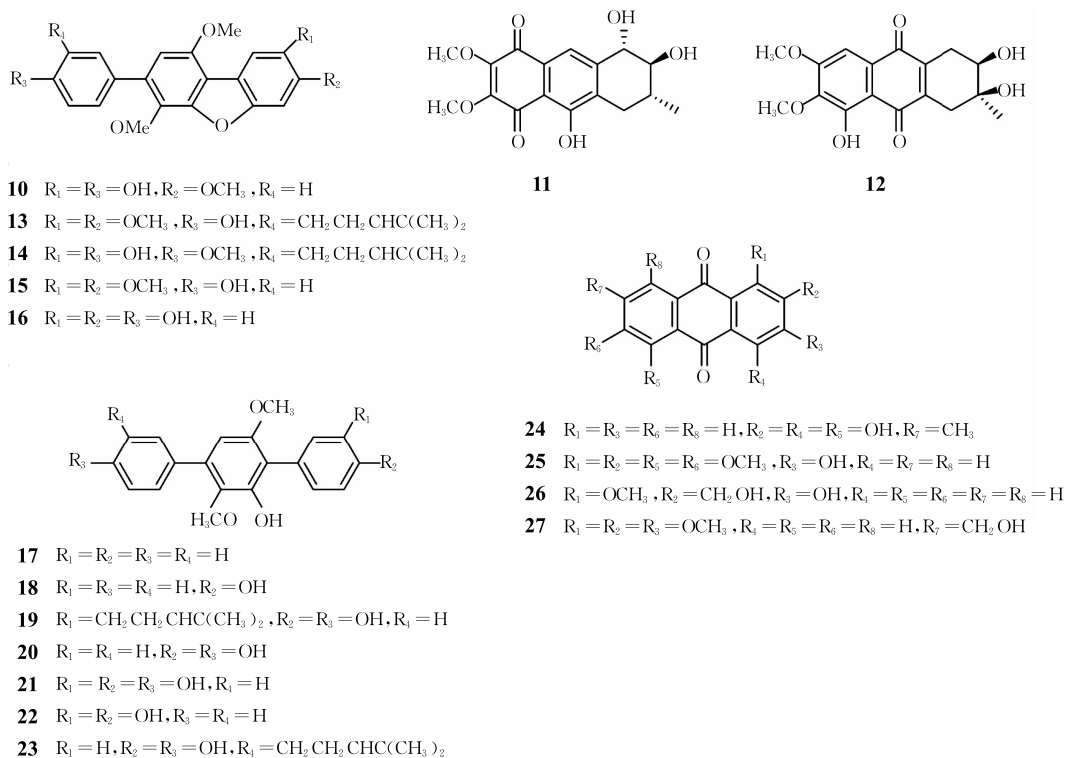


图 2 化合物 10~27 结构

免疫调节对于维持机体机能具有十分重要的意义, 从来自软珊瑚(*Myoporum serratum*)的自由霉菌属真菌(*Libertasomyces* sp.)中分离得到 14 种含有反式稠和十氢萘环结构的新聚酮类化合物(**28-41**), 以及 2 个已知的类似物(**42-43**), 见图 3。生物活性

测试结果显示, 化合物 **28**、**31**、**37** 在 $3 \mu\text{mol/L}$ 浓度下具有显著的促进 CD3+ T 细胞增殖的活性; 化合物 **29**、**34**、**38**、**41** 在 $3 \mu\text{mol/L}$ 浓度下能够显著增加 CD4+/CD8+ 比例。这是首次对这类化合物免疫调节活性的报道^[11]。

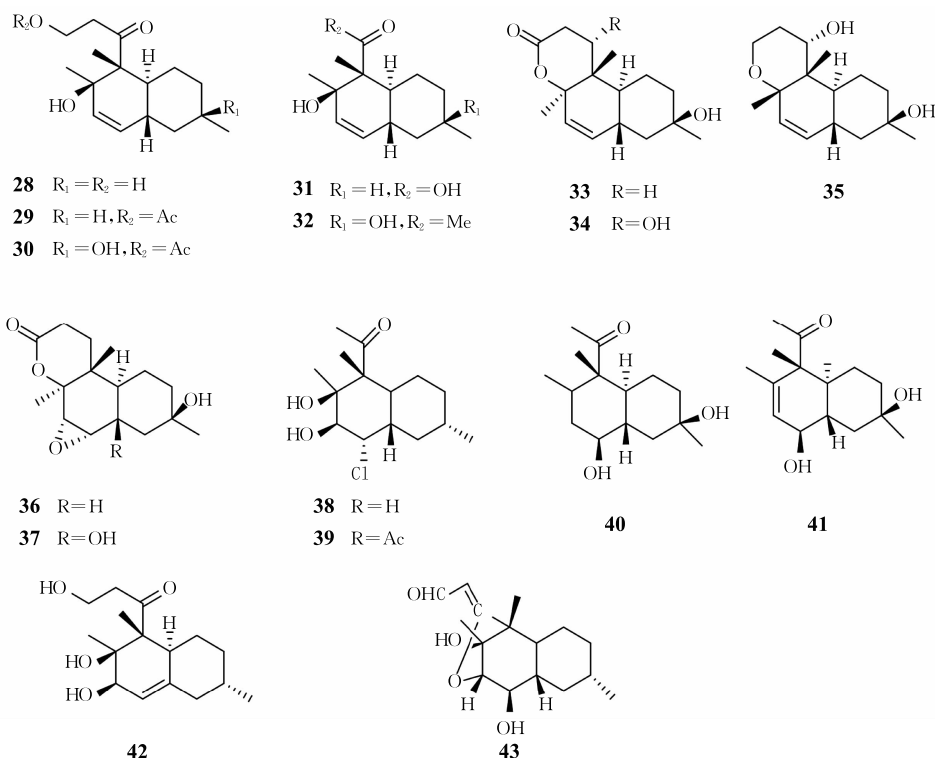


图3 化合物28~43结构

内酯类也是聚酮类化合物常见的结构类型。从采自中国南海西沙的软珊瑚中分离出一株土曲霉(*Aspergillus terreus*),从该株真菌中分离得到4种新聚酮类化合物(44-47)以及6个已知的类似

物(48-53),见图4。化合物53表现出极强的抗炎活性,其抗炎活性强于阳性对照药吲哚美辛,极有可能作为新型抗炎先导化合物进行深入研究^[12]。

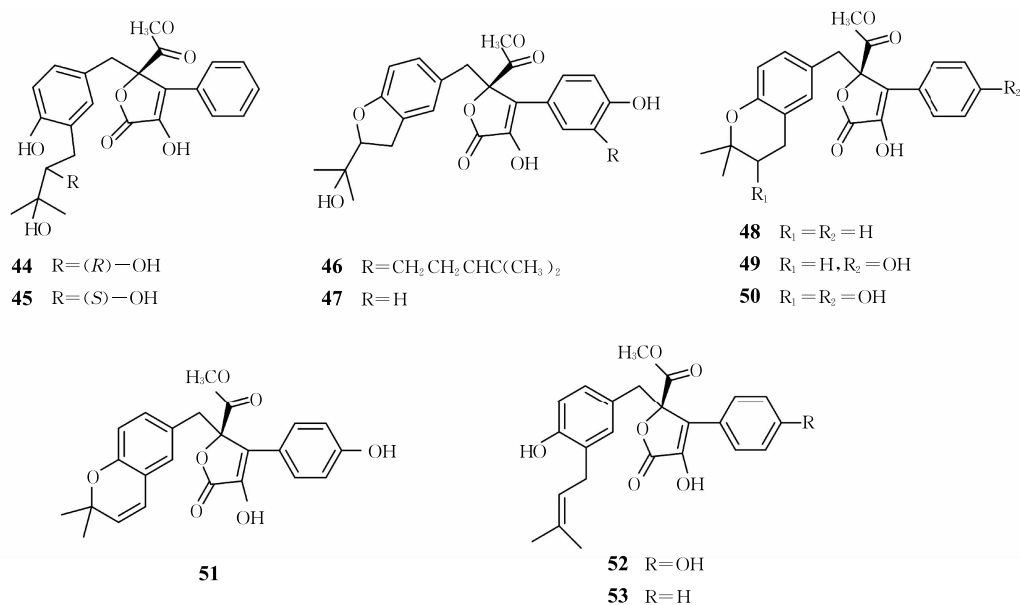


图4 化合物44~53结构

从一株海洋软珊瑚来源的枝孢菌属真菌(*Cladosporium* sp. T2P29)中分离得到2种新的聚酮类化合物(54, 55)以及4个衍生物(56-59),见图5。体外活性测试结果显示所有化合物均无细胞毒性,化合物54、56、57、58在HepG2肝细胞中显示

较强的降血脂活性^[13]。从采集自中国南海的柳珊瑚中分离得到一株假丝曲霉菌(*Aspergillus candidus*),经过扩大培养后分离得到2个新的聚酮类化合物(60, 61),其中化合物61对 α -葡萄糖苷酶具有一定抑制作用^[14]($IC_{50} = 244 \mu g/ml$)。

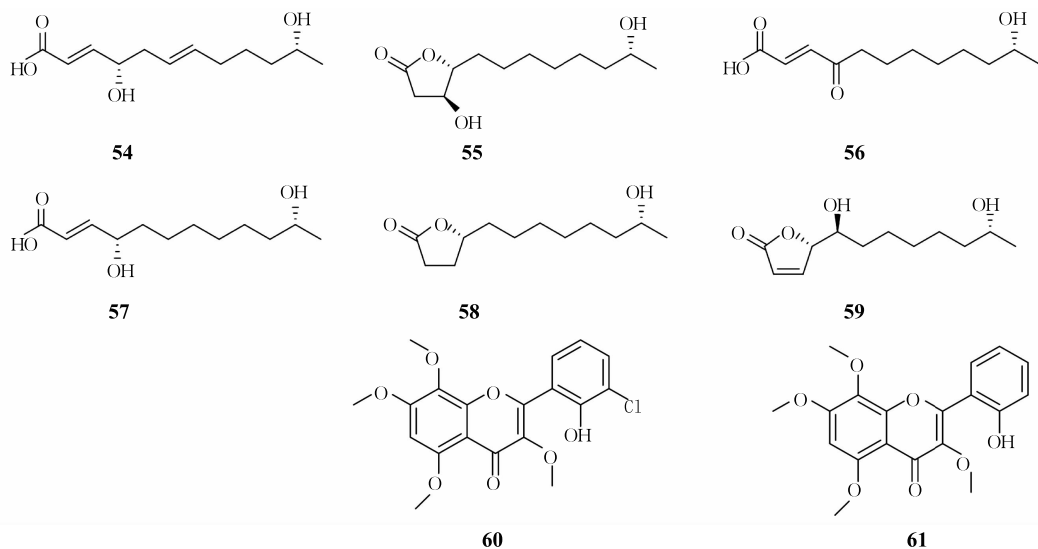


图5 化合物54~61结构

2 萜类化合物

萜类是珊瑚共附生真菌次级代谢产物中重要的结构类型之一。从珊瑚共附生真菌来源的萜类化合物包括倍半萜、二萜、二倍半萜、三萜和混源萜,但以二萜为主。多具有显著的抗菌、抗肿瘤、抗污等活性。

从来自肉质软珊瑚(*Sarcophyton* sp.)中的一株褐孔菌属(*Lophiostoma* sp.)真菌中分离得到已知克罗烷型二萜(**62**)及其17-甲基羟化类似物(**63**),见图6。体外抗菌活性测试结果显示已知化合物**62**对蜡样芽胞杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和藤黄微球菌均有显著的抗菌效果,其MIC值分别为3.12、6.25、6.25和6.25 $\mu\text{mol/L}$,新化合物**63**不显示抗菌活性;二者对K562和HL-60肿瘤细胞生长均未表现出明显的抑制活性^[15]。

从红海硬珊瑚(*Stylophora* sp.)中分离得到一株帚霉属真菌(*Scopulariopsis* sp.),经放大培养后分离得到两种新的齐墩果烷型三萜化合物(**64**、**65**)

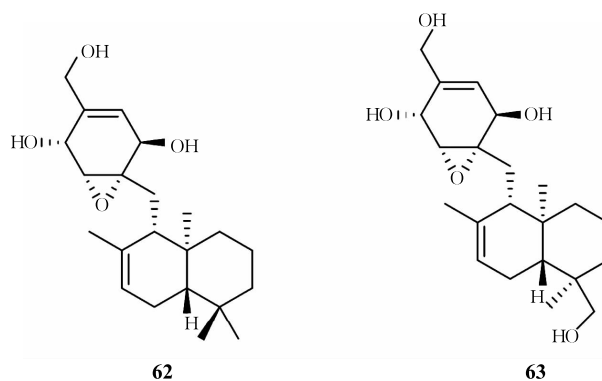


图6 化合物62、63结构

和2种已知的倍半萜化合物(**66**、**67**)。对所有化合物进行体外抗菌和抗结核活性测试,结果并未显示较明显的抗菌效果^[16]。在后续研究中,该课题组在该株真菌中又分离得到2个新型酚没食子酸型倍半萜化合物(**68**、**69**),见图7。采用MTT法检测小鼠淋巴瘤细胞抗肿瘤活性,2个化合物也均未表现出显著的抑制活性^[17]。

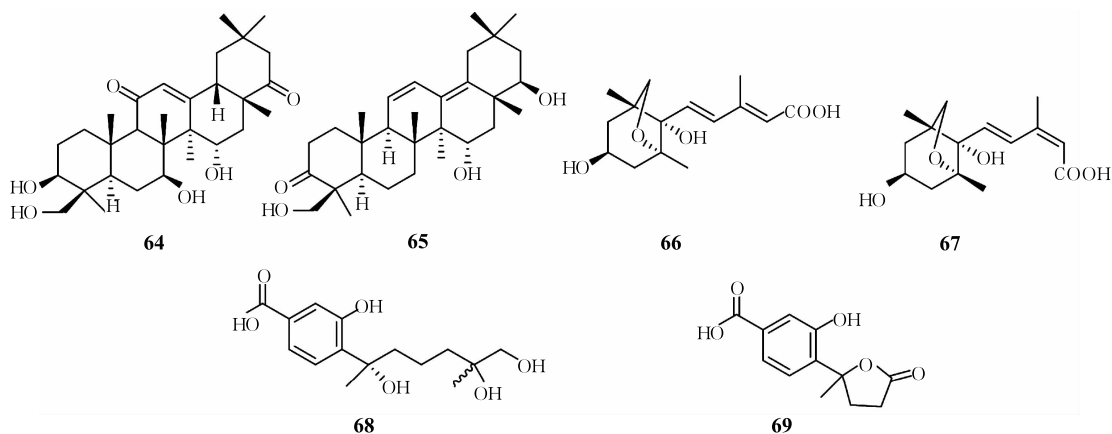


图7 化合物64~69结构

从来源于肉芝软珊瑚(*Sarcophyton* sp.)的一株链格孢属(*Alternaria* sp.)真菌中分离得到5个活性二萜衍生物(**70-74**),见图8。这5个化合物均为首次从珊瑚共附生真菌中分离得到,并首次报道了这类化合物对斑马鱼胚胎致畸性和抗污

活性。化合物**72**对斑马鱼表现出较强的胚胎致死活性,LC₅₀为4.54 μg/ml,同时,化合物**72**对藤壶具有强烈的防污活性,IC₅₀为0.27 μg/ml,表明化合物**72**可作为潜在的防污剂进行深入研究^[18]。

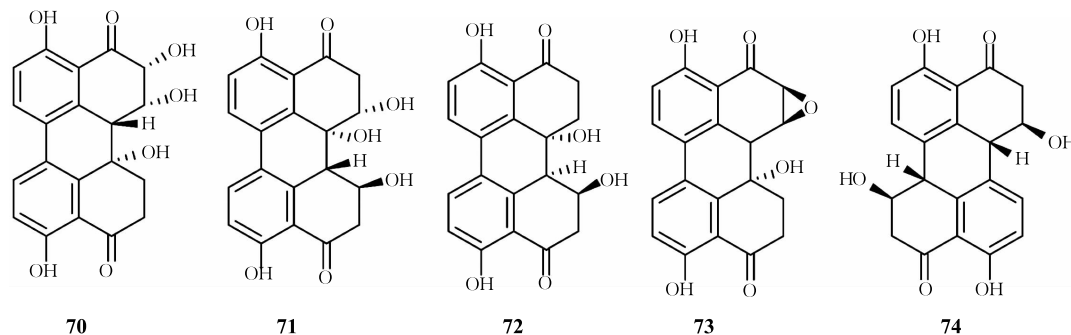


图8 化合物70~74结构

从柳珊瑚(*Gorgonian* sp.)来源的葡萄状穗霉属真菌(*Stachybotrys* sp. KCB13F013)中分离得到2种新二萜类化合物(**75,76**),见图9。化合物**75**在10 μg/ml浓度下对破骨细胞的分化显示强烈的抑制活性,表明化合物**75**很有可能作为一种潜在的抗骨质疏松药物进行深入研究,这是首次对这类化合物抑制破骨细胞分化活性的报道^[19]。

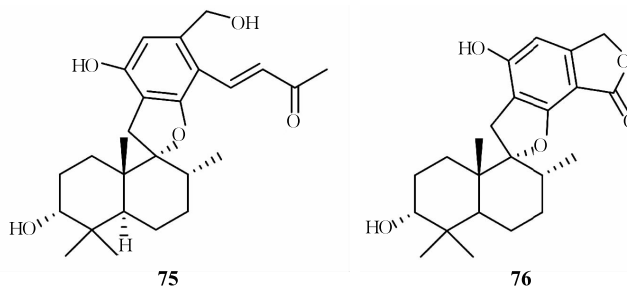


图9 化合物75,76结构

从来源于鸡冠属(*Alcyonium* sp.)珊瑚的青霉属真菌(*Penicillium* sp. TJ403-1)中分离得到1个新型螺二萜 brevione O(**77**)和2个已知螺二萜 brevione I(**78**)、brevione J(**79**),见图10。化合物**78**对肿瘤细胞 HL-60、A-549、HEP3B、SW480 显示出细

胞毒活性,其 IC₅₀ 分别为(4.29 ± 0.65)、(8.60 ± 1.36)、(5.50 ± 0.67)、(21.17 ± 2.72) μmol/L^[20]。

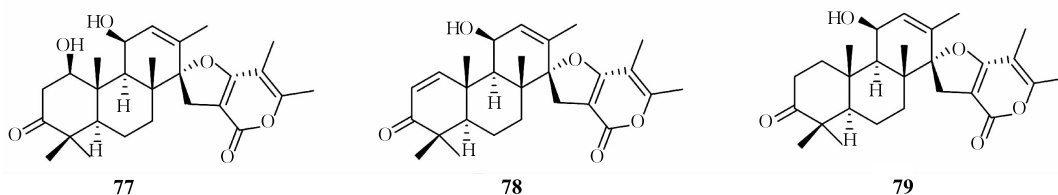


图10 化合物77~79结构

3 生物碱(肽类化合物除外)

生物碱是一类含氮的化合物,与陆地上常见的生物碱相比,海洋中常见的生物碱类型包括吡咯烷型、异喹啉型、吲哚型等。海洋无脊椎动物是海洋生物碱的重要来源,这些生物碱多参与生物体的化学防御^[21]。而在珊瑚共附生真菌的次级代谢产物研究中也发现了一系列结构新颖的生物碱类化合物。由于氮原子的存在,极大地丰富了这类化合物的生物活性^[22-23]。

从厚叶软珊瑚(*Lobophytum crassum*)中分离

得到一株椭圆假单胞菌(*Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3),经放大培养后分离得到3个结构新颖的生物碱 pseudellone A(**80**)、pseudellone B(**81**)、pseudellone C(**82**),见图11。化合物**80**和**81**是一对罕见的含有不规则桥联二甲氧基二酮哌嗪非对应异构体。由于结构复杂,采用了包括ECD计算法和X射线单晶衍射法在内的多种手段,对其立体结构和绝对构型进行了确定^[24]。随后该课题组通过改变真菌培养条件^[25],又从该株真菌的次级代谢产物中分离得到一个新的生物碱 pseudellone D(**83**),见图11,并对其化学结构进行了鉴定。

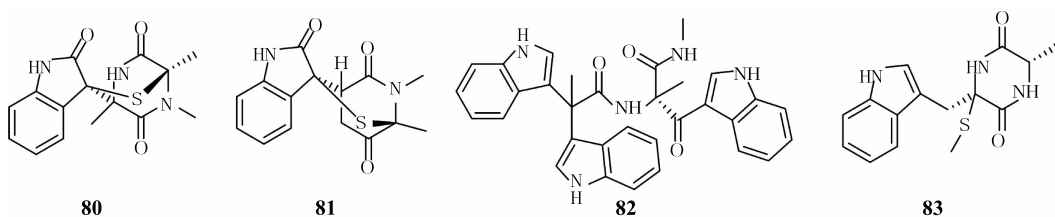


图 11 化合物 80~83 结构

从柳珊瑚(*Gorgonian* sp.)共附生的黄帚霉属真菌(*Scopulariopsis* sp.)中分离得到6个4-苯基-1,4-二氢喹啉-2-(1H)-1生物碱(84-89),见图12,其中化合物84-86分别连有一个单萜。化合物84-88均表现出较强的抗污活性,尤其是化合物84,是迄

今为止自然界中所发现的防污活性最强的化合物,在皮摩尔级别即表现出极强的抗污活性($EC_{50} = 17.5 \text{ pmol/L}$),并且非常安全, $LC_{50}/EC_{50} = 1200$,可作为一种高效无毒、抗幼虫沉降的防污先导化合物深入研究^[26]。

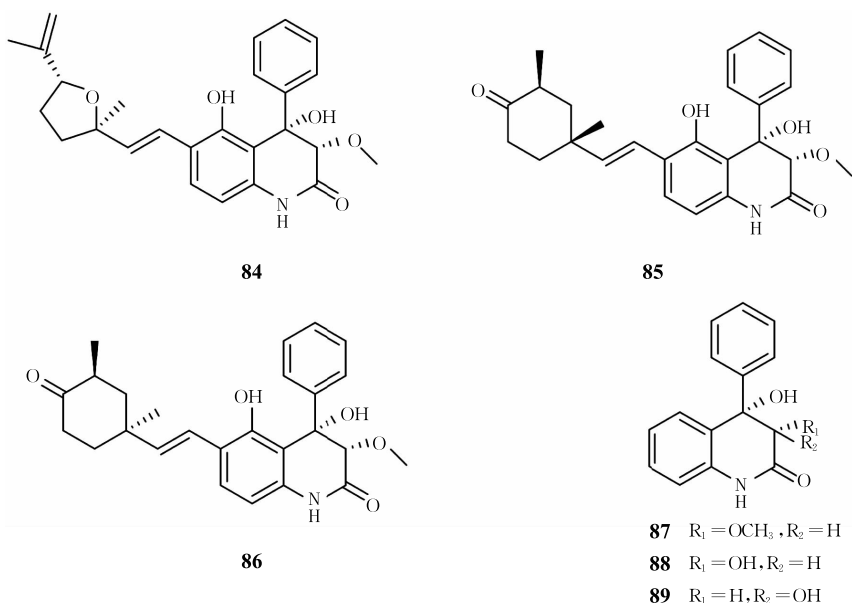


图 12 化合物 84~89 结构

4 肽类化合物

海洋中的肽类主要来源于海葵、海绵、芋螺、海藻等有限的几种海洋生物中,多具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节活性^[27]。近几年来对来源于珊瑚共附生真菌中的肽类化合物报道逐渐增加。

从分离自中国西沙细辛属(*Sinularia* sp.)软珊瑚中的一株单纯杆属真菌(*Simplicillium* sp. SCSIO 41209)中分离得到5个新肽类化合物 sinulariapeptides A-E(90-94),见图13。其中,化合物90显示具有潜在的抗芒果采后炭疽菌的

活性^[28]。

从柳珊瑚(*Gorgonian* sp.)来源的一株曲霉属真菌(*Aspergillus* sp.)中分离得到1个新的环五肽(95)和3个新的线型肽(96-98),见图14,并对这4个化合物的结构和绝对构型进行了确定。生物活性测试结果显示,化合物95和96对1型单纯疱疹病毒(HSV-1)具有明显的抗病毒活性, IC_{50} 值分别为9.5和19.8 $\mu\text{mol/L}$ 。这2个新化合物可作为新型抗HSV-1药物进一步研究。此外,化合物95还对耐阿昔洛韦的HSV-1病毒具有一定的抗病毒活性^[29]。

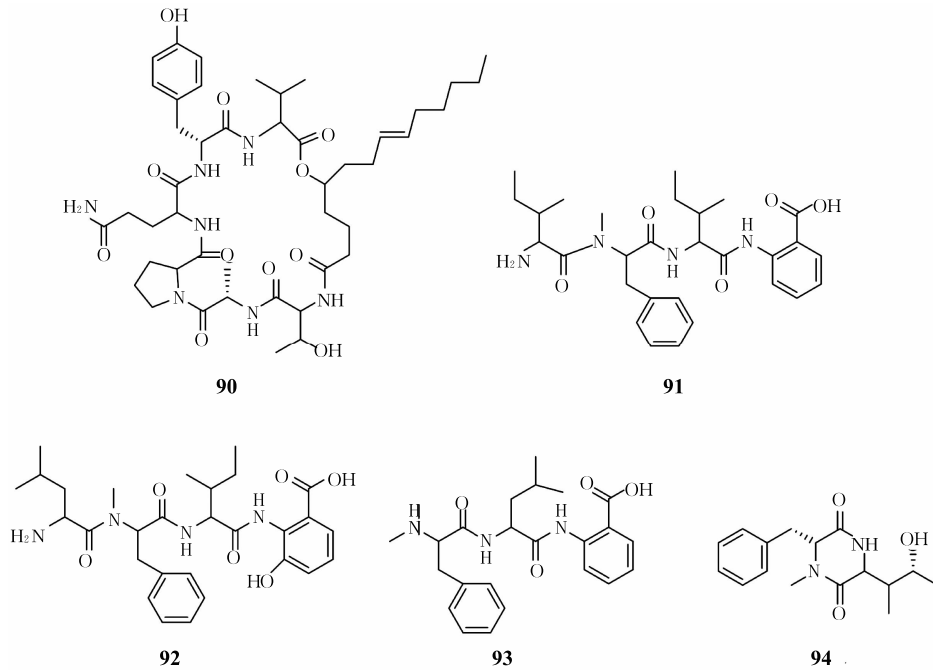


图 13 化合物 90~94 结构

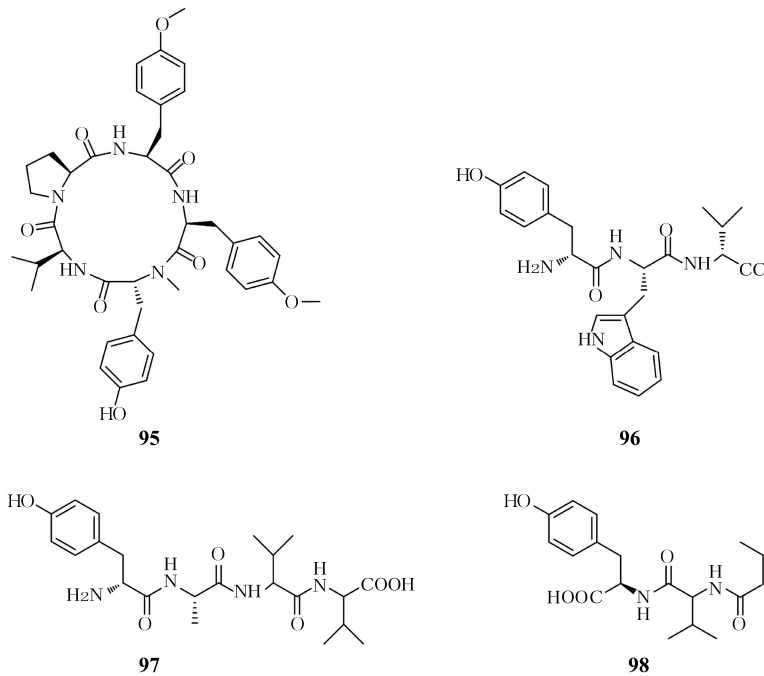


图 14 化合物 95~98 结构

5 结语及展望

目前对珊瑚共附生真菌的研究集中在太平洋沿岸,主要包括中国南海、日本海、温哥华岛、科尔特斯海和珊瑚海;其次是大西洋,包括墨西哥湾和加勒比海、孟加拉湾,阿拉伯海和红海。其中,中国南海和

珊瑚海是目前研究最活跃的海域^[4,7]。

从对珊瑚共附生微生物的研究首次报道至今,国内外越来越多的课题组开始从事对珊瑚共附生真菌的研究,珊瑚共附生真菌来源的新化合物数量呈逐年增加趋势,对珊瑚共附生真菌次级代谢产物的活性研究主要集中在抗肿瘤、抗菌、抗污等方面,免

疫调节活性、降血脂活性、 α -葡萄糖苷酶抑制活性,抑制破骨细胞分化等新活性的报道近几年开始出现。

现代分析技术及生物技术的进步有效推动了珊瑚共附生真菌活性物质研究。由于真菌中大多数控制生物合成的基因簇在人工大规模发酵的过程中处于沉默状态,我们实际上得到的次级代谢产物不过是其冰山一角^[30],通过采用不同培养基、改变培养环境、表观遗传修饰和共培养等手段,激活真菌中的沉默基因^[31],可能得到先前未发现的活性新化合物。同时,伴随着分子生物学和药理学的发展,更多的活性筛选模型已被建立,也将极大地扩展化合物活性筛选的范围。

珊瑚共附生真菌的次级代谢产物结构多样、活性广泛,但目前已报道的文献中,主要集中在对化合物结构确定和初步的活性测试,对化合物的作用靶点及作用机制缺乏深入的研究。因此,进一步加强对活性化合物作用靶点和机制的研究对创新药物的发现将起到积极推动作用。

【参考文献】

- [1] KELECOM A. Secondary metabolites from marine microorganisms[J]. An Acad Bras Cienc, 2002, 74(1): 151-170.
- [2] RATEB M E, EBEL R. Secondary metabolites of fungi from marine habitats[J]. Nat Prod Rep, 2011, 28(2): 290-344.
- [3] SALEEM M, ALI M S, HUSSAIN S, et al. Marine natural products of fungal origin[J]. Nat Prod Rep, 2007, 24(5): 1142-1152.
- [4] HOU X M, XU R F, GU Y C, et al. Biological and chemical diversity of coral-derived microorganisms [J]. Curr Med Chem, 2015, 22(32): 3707-3762.
- [5] FRIEDRICH A B, MERKERT H, FENDERT T, et al. Microbial diversity in the marine sponge *Aplysinacavernicola* (formerly *Verongia cavernicola*) analyzed by fluorescence in situ hybridization (FISH) [J]. Mar Biol, 1999, 134(3): 461-470.
- [6] TAPIOLAS D M, ROMAN M, FENICAL W, et al. Octalactins A and B: cytotoxic eight-membered-ring lactones from a marine bacterium *Streptomyces* sp [J]. J Ame Chem Soc, 1991, 113(113): 4682-4683.
- [7] BLUNT J W, COPP B R, KEYZERS R A, et al. Marine natural products. [J]. Nat Prod Rep, 2018, 35(1): 8-53.
- [8] HILL A M. The biosynthesis, molecular genetics and enzymology of the polyketide-derived metabolites [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23(2): 256-320.
- [9] SHI T, HOU X M, LI Z Y, et al. Harzianumones A and B: two hydroxyanthraquinones from the coral-derived fungus *Trichoderma harzianum* [J]. RSC Advances, 2018, 8(49): 27596-27601.
- [10] WANG W Y, LIAO Y Y, TANG C, et al. Cytotoxic and anti-bacterial compounds from the coral-derived fungus *Aspergillus tritici* SP2-8-1 [J]. Mar Drugs, 2017, 15(11): 348.
- [11] SUN Y Z, KURTÁN T, MÁNDI A, et al. Immunomodulatory polyketides from a *phoma*-like fungus isolated from a soft coral [J]. J Nat Prod, 2017, 80(11): 2930-2940.
- [12] LIU M T, ZHOU Q, et al. Anti-inflammatory butenolide derivatives from the coral-derived fungus *Aspergillus terreus* and structure revisions of aspernolides D and G, butyrolactone VI and 4', 8"-diacetoxy butyrolactone VI [J]. J Ame Chem Soc, 2018, 8: 13040.
- [13] ZHU M, GAO H, WU C, et al. Lipid-lowering polyketides from a soft coral-derived fungus *Cladosporium* sp. TZP29 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2015, 25(17): 3606-3609.
- [14] MA J, ZHANG X L, WANG Y, et al. Aspergivones A and B, two new flavones isolated from a gorgonian-derived *Aspergillus candidus* fungus [J]. Nat Prod Res, 2017, 31(1): 32-36.
- [15] ZHENG C J, SHAO C L, CHEN M, et al. Merosesquiterpenoids and ten-membered macrolides from a soft coral-derived *Lophiostoma* sp. fungus [J]. Chem Biodivers, 2015, 12(9): 1407-1414.
- [16] ELNAGGAR M S, EBADA S S, ASHOUR M L, et al. Two new triterpenoids and a new naphthoquinone derivative isolated from a hard coral-derived fungus *Scopulariopsis* sp. [J]. Fitoterapia, 2017, 116: 126-130.
- [17] ELNAGGAR M S, EBADA S S, ASHOUR M L, et al. Xanthones and sesquiterpene derivatives from a marine-derived fungus *Scopulariopsis* sp. [J]. Tetrahedron, 2016, 72(19): 2411-2419.
- [18] ZHENG C J, FU X M, ZHANG X L, et al. Bioactive perylene derivatives from a soft coral-derived fungus *Alternaria* sp. (ZJ-2008017) [J]. Chem Nat Compd, 2015, 51(4): 766-768.
- [19] KIM J W, KO S K, KIM H M, et al. Stachybotrysin, an osteoclast differentiation inhibitor from the marine-derived fungus *Stachybotrys* sp. KCB13F013 [J]. J Nat Prod, 2016, 79(10): 2703-2708.
- [20] YANG B Y, SUN W G, WANG J P, et al. A new breviane spiroditerpenoid from the marine-derived fungus *Penicillium* sp. TJ403-1 [J]. Mar Drugs, 2018, 16(4): 110-119.
- [21] KOCHANOWSKA-KARAMYAN A J, HAMANN M T. Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety [J]. Chem Rev, 2010, 110(8): 4489-4497.
- [22] 郭娜燕, 吕国荣, 邱丹纓. 海洋来源放线菌中新生物碱成分研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 159-171.
- [23] NETZ N, OPATZ T. Marine indole alkaloids [J]. Mar Drugs, 2015, 13(8): 4814-4914.
- [24] LIU W, LI H J, XU M Y, et al. ChemInform abstract: pseudellones A-C, three alkaloids from the marine-derived fungus *Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3. [J]. ChemInform, 2016, 47(12): 5156-5159.

含量及浸膏得率。因特女贞苷更易溶于水,女贞子水提液中特女贞苷提取率为94.4%,高于女贞子醇提液;而齐墩果酸不溶于水,故女贞子水提液中齐墩果酸的提取率仅为17.7%,其含量明显低于女贞子醇提液;女贞子醇提液的浸膏得率比水提液高。综上,以特女贞苷、齐墩果酸的含量及浸膏得率为考察指标,女贞子醇提工艺明显优于其水提工艺。

在女贞子提取工艺的研究中,多以齐墩果酸或特女贞苷单一成分作为评价指标,以特女贞苷、齐墩果酸和浸膏得率为综合评价指标的研究尚未见报道。本实验不仅以正交试验优选最佳提取条件,而且考察粉碎度和提取液静置与否对提取液中各指标的影响,较全面地考虑药材提取生产环节中的影响因素,更充分保证了提取工艺的可行性。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部):2015年版[S]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
[2] 刘亭亭,王萌. 女贞子化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(14):228-234.
[3] 李建芬. 中药女贞子研究进展[J]. 内蒙古中医药,2012,31(16):45-46.

[4] 郭姣,何伟,陈宝田,等. 复方参术调脂胶囊提取工艺的研究[J]. 中药材,2006,29(6):598-601.
[5] 王奇,芦柏震. 齐墩果酸的研究进展[J]. 中国药房,2008,19(9):711-712.
[6] 何新蕾,于栋. 响应面优化女贞子齐墩果酸提取工艺研究[J]. 食品工业,2014,35(7):92-95.
[7] 常星洁,刘汉清,邹建荣,等. 响应面法优化女贞子有效成分的提取工艺[J]. 中成药,2012,34(5):839-842.
[8] 郭宇洁,任焯,葛争艳,等. 正交试验法比较女贞子中齐墩果酸与特女贞苷的乙醇提取工艺[J]. 中成药,2013,35(2):277-281.
[9] 张艳,陈健,陈海华,等. 正交试验法优选女贞子中特女贞苷的提取工艺[J]. 中国兽药杂志,2012,46(10):33-35.
[10] 杨丽萍,陈继舜,李志浩. HPLC法测定女贞子至膏中特女贞苷的含量[J]. 儿科药学杂志,2012,18(7):40-42.
[11] 赵蓉. 正交试验法优选女贞子中齐墩果酸的提取工艺[J]. 海峡药学,2007,19(12):18-20.
[12] 彭婷婷,王卫华. 高效液相色谱法测定女贞子中齐墩果酸的含量[J]. 医学理论与实践,2011,24(20):2503-2505.
[13] 任爱农,卢爱玲,田耀洲,等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(4):372-374.

[收稿日期] 2018-10-31 [修回日期] 2018-12-28
[本文编辑] 李睿旻

(上接第200页)

[25] WANG K T, XU M Y, LIU W, et al. Two additional new compounds from the marine-derived fungus *Pseudallescheria ellipsoidea* F42-3[J]. Molecules,2016,21(4):442.
[26] SHAO C L, XU R F, WANG C Y, et al. Potent Antifouling marine dihydroquinolin-2(1H)-one-containing alkaloids from the gorgonian coral-derived fungus *Scopulariopsis* sp[J]. Mar Biotechnol,2015,17(4):408-415.
[27] 管华诗,韩玉谦,冯晓梅. 海洋活性多肽的研究进展[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版),2004,34(5):761-766.
[28] DAI Y, LIN Y, PANG X Y, et al. Peptides from the soft coral-associated fungus *Simplicillium* sp. SCSIO41209[J]. Phyto-

chemistry,2018,154:56-62.

[29] MA X, NONG X H, REN Z, et al. Antiviral peptides from marine gorgonian-derived fungus *Aspergillus* sp. SCSIO 41501[J]. Tetrahedron Lett,2017,58(12):1151-1155.
[30] 崔承彬. 激活海洋真菌中沉默次级代谢产物的实验技术新方法探索[C]//2014年中国药学会大会暨第十四届中国药师周论文集. 石家庄,2014:82.
[31] REEN F J, ROMANO S, DOBSON A D, et al. The sound of silence: activating silent biosynthetic gene clusters in marine microorganisms[J]. Mar Drugs,2015,13(8):4754-4783.

[收稿日期] 2018-10-02 [修回日期] 2019-03-04
[本文编辑] 陈盛新