

• 综 述 •

抗真菌天然化合物研究进展

徐文晖^{1*}, 李兴从²

1. 西南林业大学 西南山地森林资源保育与利用省部共建教育部重点实验室, 云南 昆明 650224

2. 美国密西西比大学 国家天然产物研究中心, 美国 38655

摘 要: 随着肿瘤及艾滋病发病率的升高, 器官移植的不断增多, 使高效广谱抗生素得到广泛应用, 真菌感染率不断升高。目前临床所应用的抗真菌药物存在病菌易产生耐药性、不良反应多等问题, 使真菌感染的治疗变得越来越困难。因此迫切需要发现高效、低毒的抗真菌新药。天然化合物因其新颖的化学结构、多样的生物活性以及独特的作用机制, 使从天然产物中寻找和发现抗真菌先导化合物成为当前抗真菌药物研究的热点领域之一。总结了近 10 年从 36 种天然产物中分离得到的 111 个具有新颖化学结构和良好抗真菌活性的天然化合物, 主要包括萜类、生物碱、皂苷、环肽、甾体及有机酸等, 为抗真菌天然药物的研究提供参考。

关键词: 抗真菌; 天然化合物; 新药研发; 萜类; 生物碱

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2011)05-1009-09

Advances in studies on antifungal natural compounds

XU Wen-hui¹, LI Xing-cong²

1. Key Laboratory for Forest Resources Conservation and Utilization in the Southwest Mountains of China, Ministry of Education, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China

2. National Center for Natural Products Research, Research Institute of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, The University of Mississippi, MS 38677, USA

Key words: antifungal; natural compounds; research and development of new drug; terpenoids; alkaloids

从天然产物中开发新药是药物研究的主要领域之一, 世界卫生组织 (WHO) 的调查数据表明全世界 65% 的人口使用以天然产物为原料的药物^[1-2]。天然产物包括植物、动物和微生物。来自天然产物活性成分的新药已经在临床上广泛使用, 全球天然产物来源的药物制剂占临床药物的 30%, 美国 FDA 近 20 年批准的药物中, 来源于天然产物的药物占 57.7%, 从天然产物中得到的抗疟疾药物青蒿素、抗癌药物紫杉醇等已经成为临床必备的药品^[3-6]。

近年来, 随着肿瘤及艾滋病发病率的不断升高, 器官移植的不断增多, 导管插管及内窥镜技术的普遍应用, 使高效广谱抗生素、免疫抑制剂及皮质激素得到广泛应用, 但真菌感染率不断升高, 特别是深部真菌感染率急剧升高^[7]。真菌具有与人体相同的细胞膜固醇, 当侵入人体后在用药治疗时常损伤

人体正常组织, 这就给治疗真菌疾病的药物研究带来很多困难, 在药物研究开发和临床应用方面远远滞后于抗细菌、抗病毒等其他抗感染治疗的进程。随着化学合成药物大量应用, 在抗真菌治疗中遇到了病菌易产生耐药性、不良反应多等问题, 使真菌感染的治疗变得越来越困难。因此迫切需要寻找新的高效、低毒的抗真菌药物。天然产物中存在许多结构新颖、活性强、不良反应小的活性成分^[7-10], 从天然产物中寻找抗真菌药物对提高真菌感染治疗效果, 减缓真菌耐药性的出现, 促进抗真菌药物的开发, 具有重要意义。本文根据近年来对抗真菌天然产物化学的研究概况, 重点以结构类型进行分类, 对重要的抗真菌天然化合物进行总结。

1 萜类

1.1 倍半萜类

收稿日期: 2010-07-23

基金项目: 教育部重点实验室科研基金项目 (KLESWFU-1006)

*通讯作者 徐文晖, 男, 博士, 讲师, 研究方向: 抗真菌天然药物研究, 已发表论文 12 篇, 其中 SCI 收录 7 篇。

Tel: (0871)3863022 E-mail: wenhuix001@hotmail.com

Portillo 等^[11]从植物 *Vernonanthura tweedieana* (Baker) H. Rob. 的根中分离得到倍半萜 **1**, 对须癣毛癣菌 *Trichophyton mentagrophytes* 的最小抑菌浓度 (MIC) 和最小杀菌浓度 (MFC) 均为 $4.0 \mu\text{g/mL}$ 。从澳大利亚本土草本植物 *Neurachne alopecuroides* R. Br. 中分离到的含炔键化合物 **2**, 对樟疫霉菌 *Phytophthora cinnamomi* 表现出明显的抑制作用, MIC 为 $0.98 \mu\text{g/mL}$ ^[12]。从矢车菊属 *Centaurea thessala* Hausskn. 中分离到一个内酯型倍半萜 **3**, 对黑曲霉菌 *Aspergillus niger* 和赭绿青霉菌 *Penicillium ochrochloron* 表现出良好的活性, 其 MIC 均为 $0.25 \mu\text{g/mL}$ ^[13]。从植物的内生真菌决明拟茎点霉 *Phomopsis cassiae* (Sacc.) Ratiani 中分到了 5 个高度

氧化的倍半萜 **4~8**, 其中 **5** 的活性最好, 能够显著抑制芽枝状枝孢霉 *Cladosporium cladosporioides* 的生长^[14]。从地钱类植物鞭苔 *Bazzania trilobata* (L.) S. Gray 中分到了 6 个抗真菌的倍半萜 **9、10**、drimenol (**11**)、drimenal (**12**)、viridiflorol (**13**)、gymnomitrol (**14**), 其中 drimenal 和 gymnomitrol 的活性最好, 能够显著抑制马铃薯晚疫病病菌 *Phytophthora infestans* 生长, IC_{50} 分别为 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 和 $<0.03 \mu\text{g/mL}$ ^[15]。从大戟科植物 *Bridelia retusa* (Linn.) A. Jussieu 中分到了 8 个抗真菌的倍半萜, 其中 **15** 的活性最好, 能够显著抑制芽枝状枝孢霉 *Cladosporium cladosporioides* 的生长^[16]。化合物 **1~15** 的结构式见图 1。

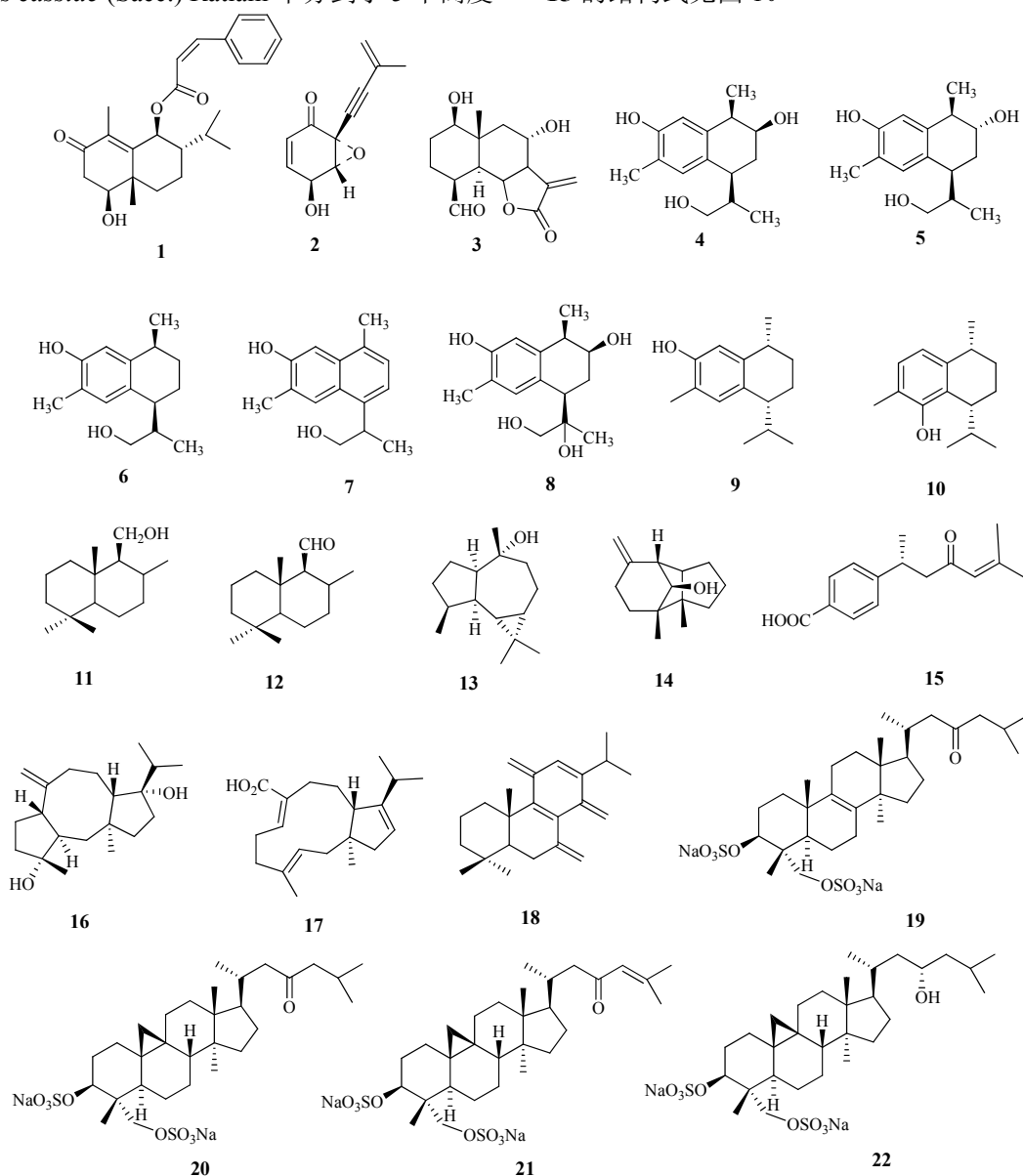


图 1 具有抗真菌活性的天然萜类化合物结构

Fig. 1 Structures of terpenoids with antifungal activity from natural products

1.2 二萜和三萜类

从爵床科植物 *Hypoestes serpens* (Vahl) R. Br. 中分到了 2 个二萜 fusicoserpenol A (**16**) 和 dolabeserpenoic acid A (**17**), 对孢子菌 *Cladosporium cucumerinum* 和白色念珠菌 *Candida albicans* 有较好的抑制活性^[17]。从植物日本柳杉 *Cryptomeria japonica* (Linn. f.) D. Don 中分到了 1 个二萜 cryptoquinone 1 (**18**), 对链格孢菌 *Alternaria alternata* 和稻瘟病菌 *Piricularia orizae* 表现出一定的抑制作用^[18]。从钙扇藻科绿藻 *Tydemania expeditionis* Weber-van Bosse 中分到了 4 个结构相似的含硫三萜 **19**~**22**, 其中 **22** 对海洋真菌 *Lindera thalassiae* 的 IC_{50} 为 26 $\mu\text{mol/L}$ ^[19]。化合物 **16**~**22** 的结构式见图 1。

2 生物碱

从植物 *Piper umbellatum* Linn. 分离到的生物碱 piperumbellactam D (**23**) 和 *N*-hydroxyaristolam II (**24**), 对光滑念珠菌 *Candida glabrata* 表现出良好的抑制活性^[20]。从植物 *Duguetia hadrantha* 分离到的生物碱 hadranthine-A (**25**)、imbiline-1 (**26**)、3-methoxysampangine (**27**) 和 sampangine (**28**), 对白色念珠菌 *Candida albicans* 的 IC_{50} 分别为 4.5、

9.0、0.15、3.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[21]。从海绵 *Corticium* sp. 中分离得到的生物碱 meridine (**29**) 对白色念珠菌表现出良好的抑制活性, 其 MIC 为 0.2 $\mu\text{g/mL}$ ^[22]。从海绵 *Pachastrissa* sp. 中分到的 10 个生物碱 **30**~**39**, 对白色念珠菌均表现出良好的抑制活性, 其 MIC 为 0.8~1.5 $\mu\text{g/mL}$ ^[23]。从微生物蠕孢镰刀菌 *Fusarium larvarum* Fuckel 发酵物中分离得到的化合物 parnafungin D (**40**), 对念珠菌和酵母菌表现出良好的抑制活性^[24], 对白色念珠菌和克鲁斯假丝酵母菌 *Candida krusei* 的 MIC 均是 0.016 $\mu\text{g/mL}$ 。化合物 **23**~**40** 的结构式见图 2。

3 皂苷类

从植物狭叶羽扇豆 *Lupinus angustifolius* L. 种子中分离到具有抗真菌活性的三萜皂苷 **41**~**44**, 其中化合物 **42**~**44** 对白色念珠菌的 MIC 分别为 25、25、30 $\mu\text{g/mL}$ ^[25]。Yang 等^[26]对从单子叶植物龙舌兰 *Agave americana* L. 中分离得到的 22 个甾体皂苷进行了抗真菌活性筛选, 发现化合物 **45**~**54** 对白色念珠菌、光滑念珠菌、克鲁斯假丝酵母菌、烟曲霉菌 *Aspergillus fumigatus* 和新生隐球菌 *Cryptococcus neoformans* 有抑制活性, **45**~**51**、**54** 对新生隐球菌的 MIC 分别为 1.25、1.25、0.63、0.63、20、20、

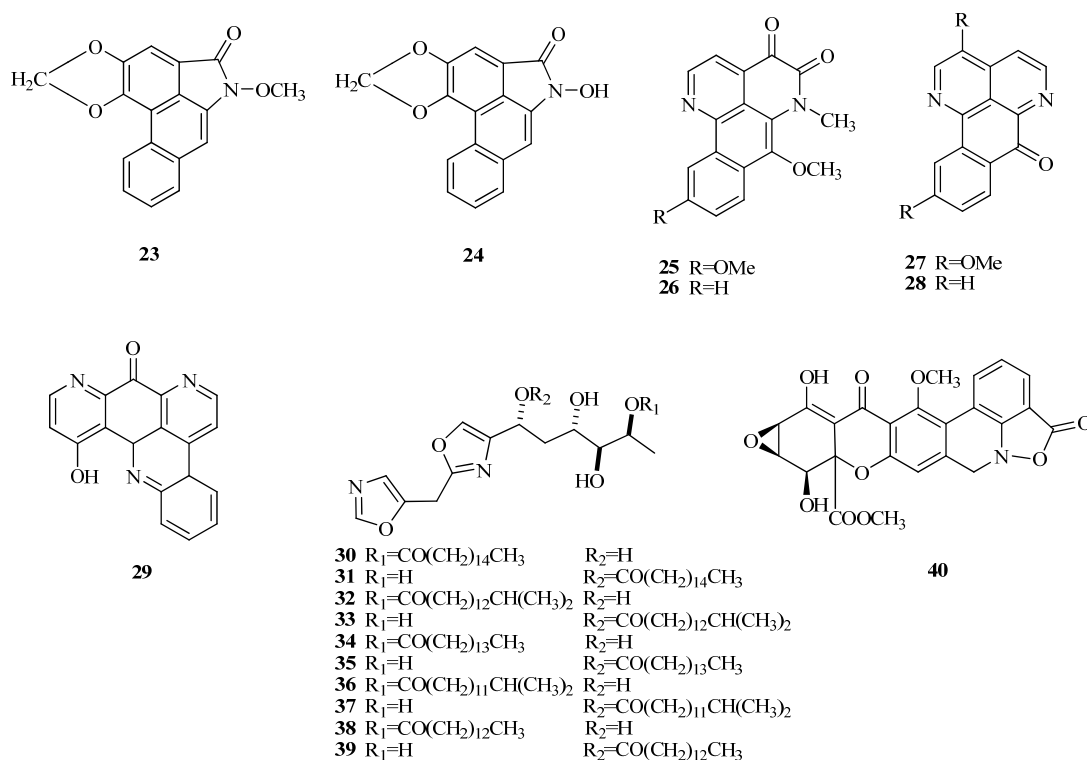


图 2 具有抗真菌活性的天然生物碱类化合物结构

Fig. 2 Structures of antifungal alkaloids from natural products

10、10 $\mu\text{g/mL}$ 。从商陆科植物 *Phytolacca tetramera* Hauman 分离到的三萜皂苷 phytolaccoside B (55) 对须癣毛癣菌等常见的皮肤真菌均有抑制活性^[27]。从植

物 *Colubrina retusa* (Pittier) R. S. Cowan 中分离到的皂苷 56 对白色念珠菌、新生隐球菌、烟曲霉菌的 MIC 均为 50 $\mu\text{g/mL}$ ^[28]。化合物 41~56 的结构式见图 3。

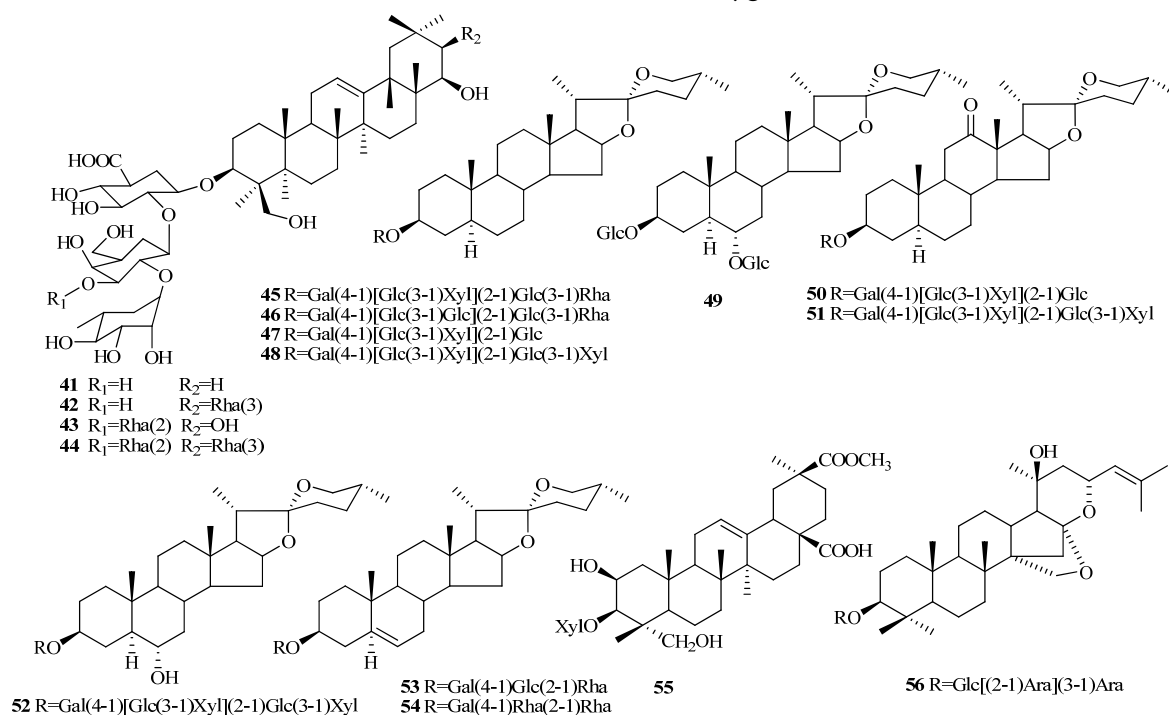


图3 具有抗真菌活性的天然皂苷类化合物结构

Fig. 3 Structures of saponins with antifungal activity from natural products

4 环肽类

从天然产物得到的很多环肽都具有很好的抗真菌活性^[29]。从海绵 *Halobacillus litoralis* YS3106 发酵物中分离得到的环肽 halolitoralins A~C (57~59) 对白色念珠菌和红色毛癣 *Tricophyton rubrum* 有抑制活性^[30]。从海洋软体动物 *Hexabranhus sanguineus* Rueppell & Leuckart 中分离得到的环肽 60~63 对白色念珠菌、光滑念珠菌、新生隐球菌有良好的抑制活性，其中化合物 60 的活性最强，对这 3 种真菌的 MIC 分别为 0.016、0.25、0.125 $\mu\text{g/mL}$ ^[31]。化合物 57~63 结构式见图 4。

5 甾体类

从海绵 *Euryspongia* sp. 中分到的含硫酸盐的甾体 eurysterols A (64) 和 eurysterols B (65) 对白色念珠菌有抑制活性，MIC 分别为 15.6、62.5 $\mu\text{g/mL}$ ^[32]。从植物 *Withania coagulance* Dunal. 中分离到的甾体 66~67 对几种条件致病性真菌表现出抑制活性^[33]。从海绵 *Lamellodysidea herbacea* Keller 中分离到的甾体 68~69 对白色念珠菌有很好的抑制活性^[34]。化合物 64~69 的结构式见图 5。

6 有机酸类

从茜草科植物 *Sommeria sabiceoides* K. Schum. 中分离到的 5 个炔酸类化合物 6-hexadecynoic acid (70)、6-heptadecynoic acid (71)、6-octadecynoic acid (72)、6-nonadecynoic acid (73) 和 6-icosynoic acid (74)，对白色念珠菌、新生隐球菌、烟曲霉菌有显著的抑制活性，其中 6-octadecynoic acid、6-nonadecynoic acid 对白色念珠菌的 MIC/MFC 分别为 1.0/2.8、0.8/1.3 $\mu\text{g/mL}$ ^[35]。从微生物 *Lechevalieria aerocolonigenes* Labeda 中分离得到的结构新颖的有机酸 thiobutacin (75)，对啤酒酵母菌 *Saccharomyces cerevisiae* 和灰霉菌 *Botrytis cinerea* 具有抑制活性，MIC 分别为 30 和 50 $\mu\text{g/mL}$ ^[36]。从 Plakiniidae 科海绵中分离到的 6 个过氧化的有机酸类化合物 76~81，对白色念珠菌有抑制活性，其中化合物 76、79、80 对白色念珠菌的 MIC 分别为 5.0、1.6、1.6 $\mu\text{g/mL}$ ^[37]。化合物 70~81 的结构式见图 6。

7 其他类

从植物 *Piper coruscans* Kunth 中分到的化合物 coruscanones A、B (82、83)，对白色念珠菌和新生

隐球菌具有显著的抑制活性,其中 *coruscanone A* 对白色念珠菌和新生隐球菌的 MIC/MFC 分别为 0.78/1.56、6.25/6.25 $\mu\text{g/mL}$ ^[38]。从植物 *Petiveria alliacea* L. 根中分到的 7 个多硫类化合物 dipropyl disulphide (**84**)、benzylhydroxymethyl sulphide (**85**)、dibenzyl sulphide (**86**)、dibenzyl trisulphide (**87**)、dibenzyl disulphide (**88**)、dibenzyl tetrasulphide (**89**)

和 di(benzyltrithio)methane (**90**), 均对植物病原真菌球孢枝孢 *Cladosporium sphaerospermum* 和芽枝状枝孢具有抑制活性, 其中化合物 dipropyl disulphide、benzylhydroxymethyl sulphide、dibenzyl sulphide、dibenzyl trisulphide 对 2 种真菌有显著的抑制活性, MIC 分别为 0.1/1.0、1.0/1.0、0.1/1.0、1.0/1.0 $\mu\text{g/mL}$ ^[39]。从角毛壳菌 *Chaetomium cupreum*

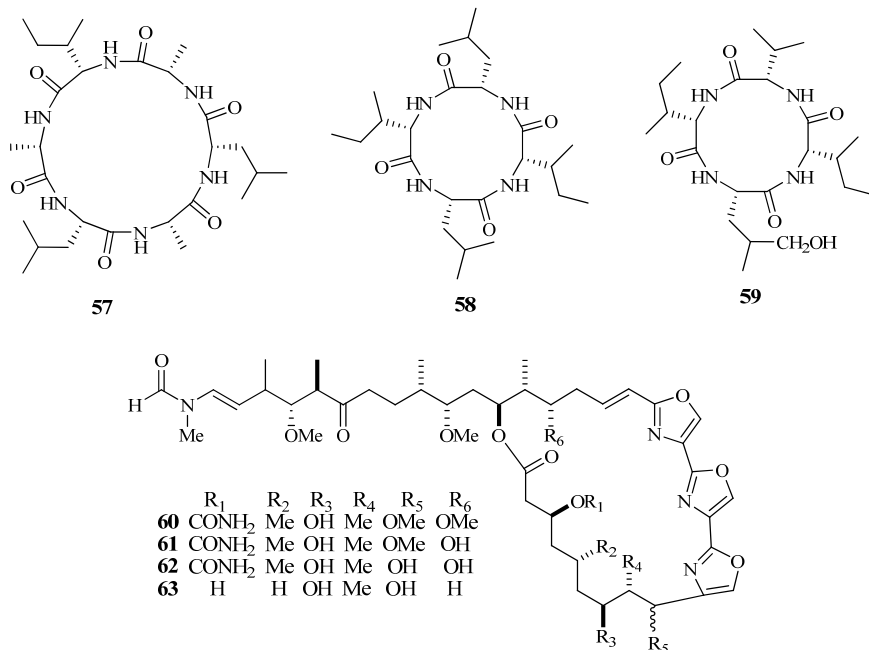


图 4 具有抗真菌活性的天然环肽化合物结构

Fig. 4 Structures of cyclic peptides with antifungal activity from natural products

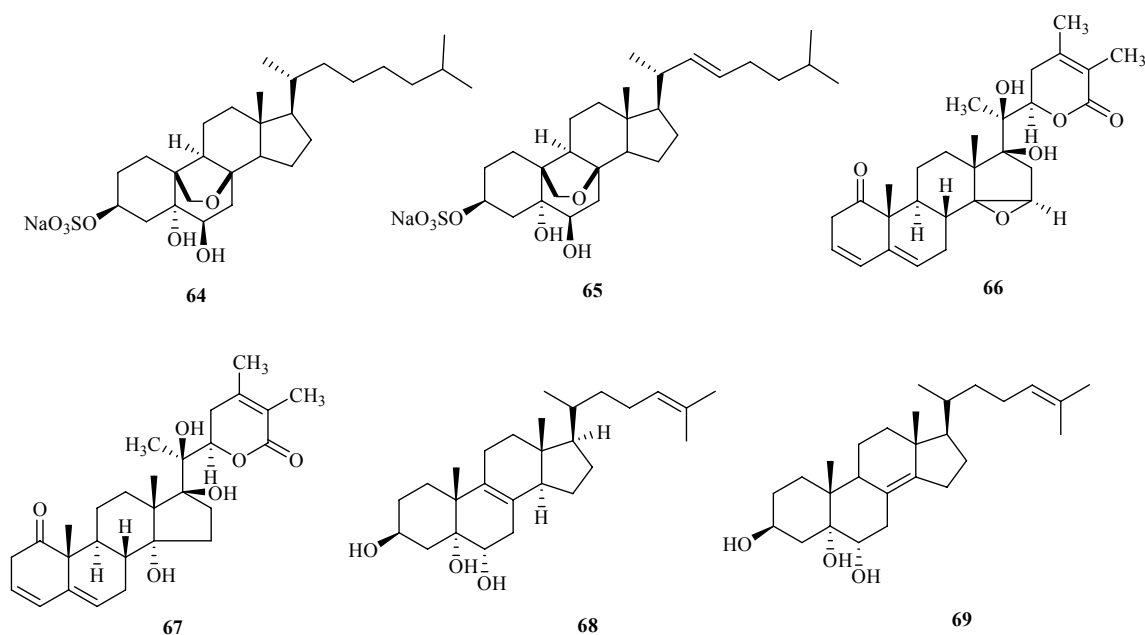


图 5 具有抗真菌活性的天然甾体类化合物结构

Fig. 5 Structures of steroids with antifungal activity from natural products

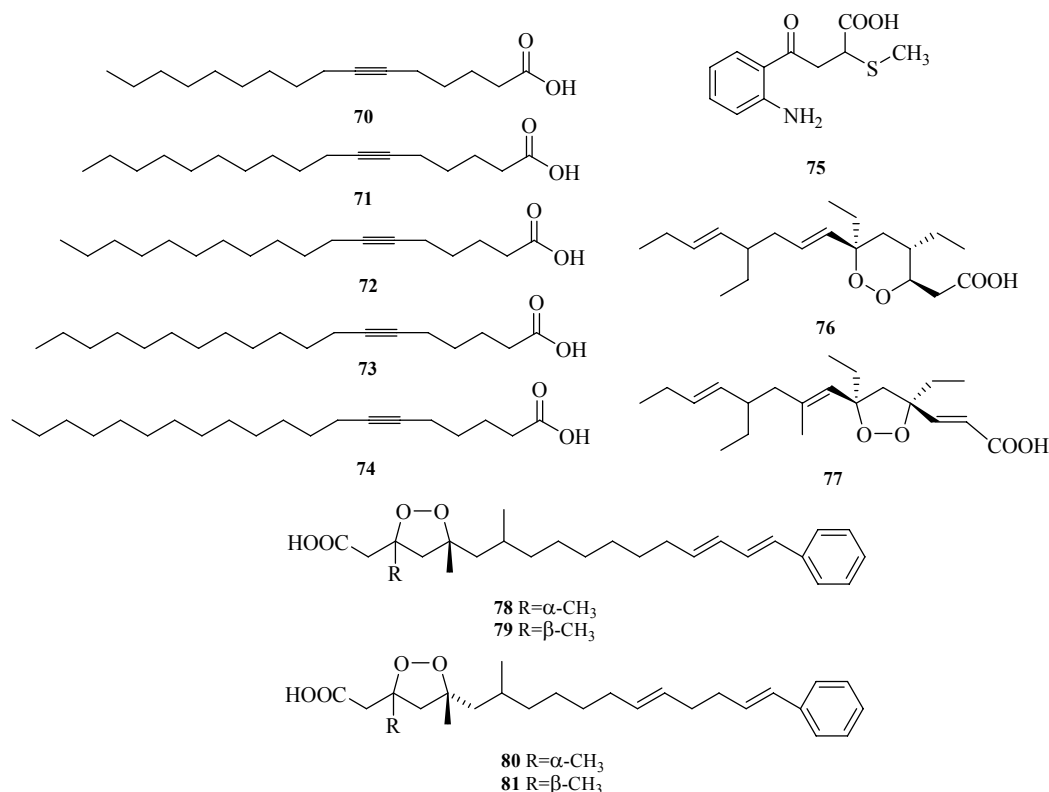


图 6 具有抗真菌活性的天然有机酸类化合物结构

Fig. 6 Structures of organic acids with antifungal activity from natural products

Ames 中分离到 6 个多烯类化合物 rotiorinols A~C (91~93)、(-)-rotiorin (94)、*epi*-isochromophilone II (95) 和 rubrorotiorin (96), 对白色念珠菌有抑制活性, 其中 rotiorinols A、rotiorinols C、(-)-rotiorin 和 rubrorotiorin 对白色念珠菌的 IC₅₀ 分别为 10.5、16.7、24.3、0.6 μg/mL^[40]。从胡椒科的巴西植物 *Piper arboretum* Aubl. 和 *P. tuberculatum* Jacq. 中分离到的酰胺类化合物 97~102, 对枝孢霉菌具有抑制活性, 其中 98、101 的活性最强^[41-42]。从海绵 *Oceanapia phillipensis* Dendy 中分离到的结构新颖的萜类化合物 oceanapiside (103), 对光滑念珠菌具有抑制活性, 其 MIC 为 10 μg/mL^[43]。从海绵 *Hyrtilis* sp. 中分离鉴定了 2 个化合物 puupehenone (104) 和 chloropuupehenone (105), 其中化合物 puupehenone 对新生隐球菌和克鲁斯假丝酵母菌具有很强的抗真菌活性, 其 MFC 分别为 1.25、2.50 μg/mL^[44]。从云南地黄连 *Munronia delavayi* Franch. 中分离得到结构新颖的抗真菌化合物 mulavanin D (106), 对石膏样小孢子菌 *Microsporum gypseum* 和红色毛癣菌 *Trichophyton rubrum* 具有抑制活性, 其 MIC 分别为 25、25 μg/mL^[45]。从法国植物 *Acnistus arborescens*

(L.) Sleumer 的树叶中, 用活性跟踪的方法得到 1 个具有抗真菌活性的成分 withanolide D (107), 对卡氏肺孢子菌具有抑制活性, IC₅₀ 为 0.27 μmol/L^[46]。从印度枸桔 *Aegle marmelos* (L.) Correa 的种子中分离到 2 个新的化合物 108~109, 化合物 108 对烟曲霉菌表现出较好的抗真菌活性, 其 MIC 为 15.625 μg/mL^[47]。从亚马逊森林的热带树种 *Sextonia rubra* (Mez.) van der Werff 中分离得到 2 个结构新颖的抗真菌化合物 rubrenolide 1、2 (110、111), 2 个化合物均对 9 种皮肤真菌表现出抗真菌活性, 其中化合物 rubrenolide 1 对光滑假丝酵母菌表现出较好的抗真菌活性, MIC 为 4 μg/mL^[48]。化合物 82~111 的结构式见图 7。

8 结语与展望

对近 10 年来抗真菌天然化合物的研究进行综述, 总结了从 24 种植物、9 种海洋动物、3 种微生物, 共 36 种天然产物中分离得到的 111 个结构新颖的具有抗真菌活性的重要天然化合物, 其中包括萜类 22 个, 生物碱类 18 个, 皂苷类 16 个, 环肽类 7 个, 甾体类 6 个, 有机酸类 12 个, 其他类型化合物 30 个。植物是抗真菌天然产物的重要来源, 而海洋

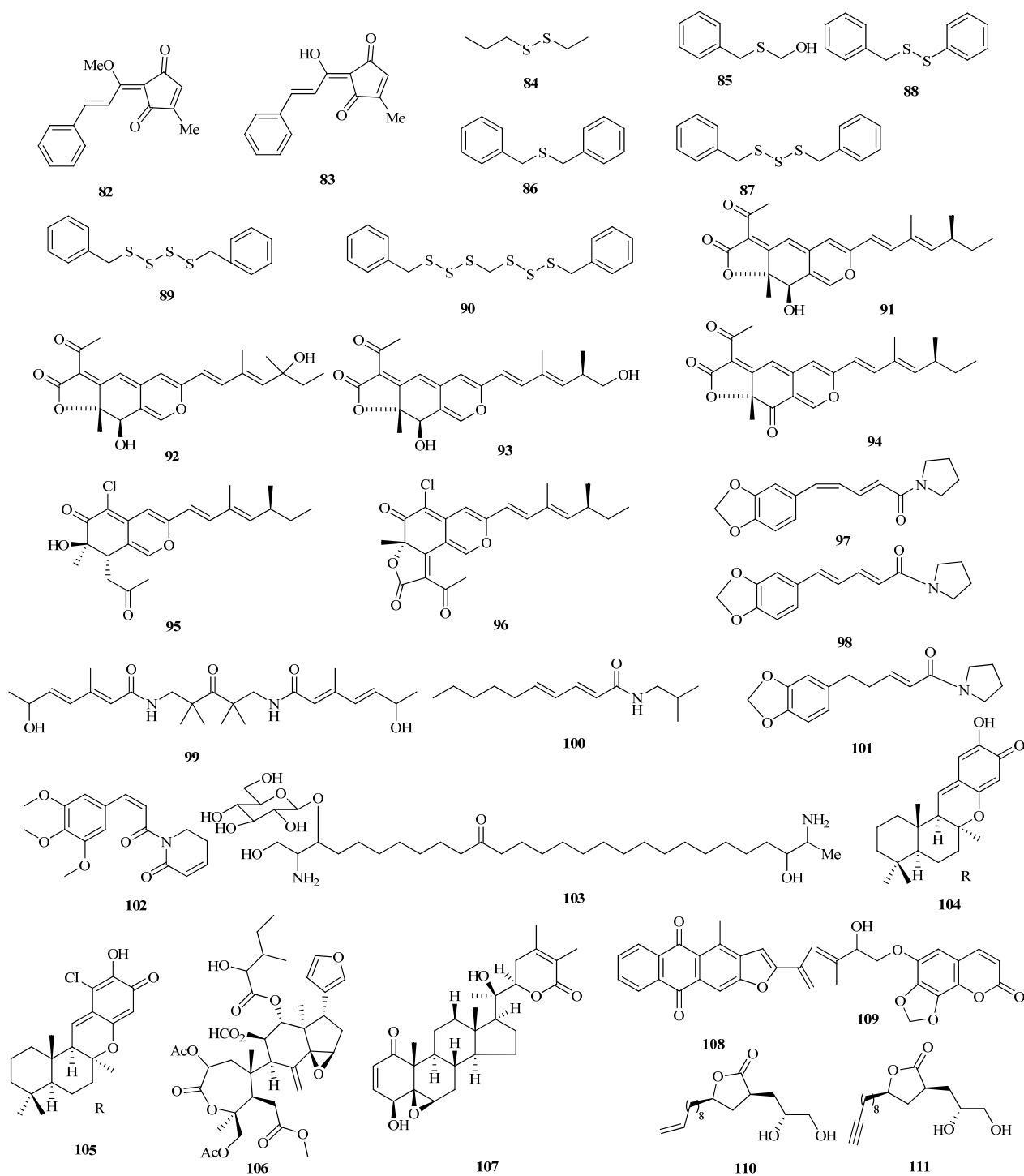


图7 具有抗真菌活性的其他类型天然化合物结构

Fig. 7 Structures of other class compounds with antifungal activity from natural products

动物是近年来抗真菌天然产物研究新的热点领域。生物碱类化合物由于良好的抗真菌活性将是未来抗真菌天然化合物研究的热点。对抗真菌天然化合物研究的不断深入将加快天然抗真菌药物的研制,寻找和发现具有良好抗真菌活性的天然化合物至今仍是抗真菌药物研究的重点。但抗真菌天然药物研究

普遍缺乏系统性,同时抗真菌化合物的活性筛选方法和抗真菌机制研究需要进一步完善,后续工作应加强不同类型抗真菌天然化合物的构效关系研究,以促进抗真菌天然化合物的结构修饰和化学合成研究工作的开展,为寻找到结构新颖、活性显著、不良反应小的抗真菌先导化合物提供依据。

参考文献

- [1] Cragg G M, Grothaus P G, Newman D J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents [J]. *Chem Rev*, 2009, 109(7): 3012-3043.
- [2] Baker D D, Chu M, Oza U, *et al.* The value of natural products to future pharmaceutical discovery [J]. *Nat Prod Rep*, 2007, 24(6): 1225-1241.
- [3] Butler M S. Natural products to drugs: natural product-derived compounds in clinical trials [J]. *Nat Prod Rep*, 2008, 25(3): 475-516.
- [4] Ojima I. Modern natural products chemistry and drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2008, 51(9): 2587-2588.
- [5] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(3): 461-477.
- [6] 赵锐, 赵玮玮. 抗癌植物药紫杉醇研究进展与动态 [J]. *中草药*, 2009, 40(7): 1172-附2.
- [7] Abad M J, Ansategui M, Bermejo P. Active antifungal substances from natural sources [J]. *Arkivoc*, 2007(7): 116-145.
- [8] Barrett D. From natural products to clinically useful antifungals [J]. *Bba-Mol Basis Dis*, 2002, 1587(2/3): 224-233.
- [9] Vicente M F, Basilio A, Cabello A. Microbial natural products as a source of antifungals [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2003, 9(1): 15-32.
- [10] Molinski T F. Antifungal compounds from marine organisms [J]. *Curr Med Chem*, 2004, 3(3): 197-220.
- [11] Portillo A, Vila R, Freixa B, *et al.* Antifungal sesquiterpene from the root of *Vernonanthura tweedieana* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97(1): 49-52.
- [12] Kim H, Vinale F, Ghisalberti E, *et al.* An antifungal and plant growth promoting metabolite from a sterile dark ectotrophic fungus [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(20): 2277-2280.
- [13] Skaltsa H, Lazari D, Panagouleas C, *et al.* Sesquiterpene lactones from *Centaurea thessala* and *Centaurea attica*. Antifungal activity [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(8): 903-908.
- [14] Silva G, Teles H, Zanardi L, *et al.* Cadinane sesquiterpenoids of *Phomopsis cassiae*, an endophytic fungus associated with *Cassia spectabilis* (Leguminosae) [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(17): 1964-1969.
- [15] Scher J, Speakman J, Zapp J, *et al.* Bioactivity guided isolation of antifungal compounds from the liverwort *Bazzania trilobata* (L.) S. F. Gray [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(18): 2583-2588.
- [16] Jayasinghe L, Kumarihamy B, Jayarathna K, *et al.* Antifungal constituents of the stem bark of *Bridelia retusa* [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(4): 637-641.
- [17] Rasoamiaranjanahary L, Andrew M, Guilet D, *et al.* Antifungal diterpenes from *Hypoestes serpens* (Acanthaceae) [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(3): 333-337.
- [18] Kofujita H, Ota M, Takahashi K, *et al.* A diterpene quinone from the bark of *Cryptomeria japonica* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 61(8): 895-898.
- [19] Jiang R W, Lane A, Mylacraine L, *et al.* Structures and absolute configurations of sulfate-conjugated triterpenoids including an antifungal chemical defense of the green macroalga *Tydemania expeditionis* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(6): 1616-1619.
- [20] Tabopda T K, Ngoupayo J, Liu J, *et al.* Bioactive aristolactams from *Piper umbellatum* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(8): 1726-1731.
- [21] Muhammad I, Dunbar D C, Takamatsu S, *et al.* Antimalarial, cytotoxic, and antifungal alkaloids from *Duguetia hadrantha* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 559-562.
- [22] McCarthy P J, Pitts T P, Gunawardana G P, *et al.* Antifungal activity of meridine, a natural product from the marine sponge *Corticium* sp. [J]. *J Nat Prod*, 1992, 55(11): 1664-1668.
- [23] Fernández R, Dherbomez M, Letourneux Y, *et al.* Antifungal metabolites from the marine sponge *Pachastrissa* sp.: New bengamide and bengazole derivatives [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(5): 678-680.
- [24] Overy D, Calati K, Kahn N. Isolation and structure elucidation of parnafungins C and D, isoxazolidinone-containing antifungal natural products [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(4): 1224-1227.
- [25] Woldemichael G M, Wink M. Triterpene glycosides of *Lupinus angustifolius* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(4): 323-327.
- [26] Yang C R, Zhang Y, Jacob M R. Antifungal activity of C-27 steroidal saponins [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2006, 50(5): 1710-1714.
- [27] Escalante A M, Santeccchia C B, López S N. Isolation of antifungal saponins from *Phytolacca tetramera*, an Argentinean species in critic risk [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 82(1): 29-34.
- [28] Li X C, ElSohly H N, Nimrod A C, *et al.* Antifungal Jujubogenin Saponins from *Colubrina retusa* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(5): 674-677.
- [29] Lucca A, Cleveand T, Wedge D. Plant-derived antifungal proteins and peptides [J]. *Can J Microbiol*, 2005, 51(12): 1001-1014.
- [30] Yang L, Tan R X, Wang Q, *et al.* Antifungal cyclopeptides

- from *Halobacillus litoralis* YS3106 of marine origin [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(37): 6545-6548.
- [31] Dalisay D, Rogers E, Edison A, *et al.* Structure elucidation at the nanomole scale. 1. Trisoxazole macrolides and thiazole-containing cyclic peptides from the nudibranch *Hexabranchus sanguineus* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4): 732-738.
- [32] Boonlarpradab C, Faulkner D. Eurysterols A and B, cytotoxic and antifungal steroidal sulfates from a marine sponge of the Genus *Euryspongia* [J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(5): 846-848.
- [33] Choudhary M, Shahwar D, Parveen Z, *et al.* Antifungal steroidal lactones from *Withania coagulance* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(4): 1243-1246.
- [34] Sauleau P, Kondracki M. Novel polyhydroxysterols from the red sea marine sponge *Lamellodysidea herbacea* [J]. *Steroids*, 2005, 70(14): 954-959.
- [35] Li X C, Jacob M, Khan S, *et al.* Potent *in vitro* antifungal activities of naturally occurring acetylenic acid [J]. *Antimicrob Agents Chem*, 2008, 52(7): 2442-2448.
- [36] Lee J, Moon S, Yun B, *et al.* Thiobutacin, a novel antifungal and antioomycete antibiotic from *Lechevalieria aerocolonigenes* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(12): 2076-2078.
- [37] Chen Y, McCarthy P, Harmody D, *et al.* New bioactive peroxides from marine sponges of the family plakiniidae [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(10): 1509-1512.
- [38] Li X C, Ferreira D, Jacob M, *et al.* Antifungal cyclopentenenediones from *Piper coruscans* [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(22): 6872-6873.
- [39] Benevides P, Young M, Giesbrecht A, *et al.* Antifungal polysulphides from *Petiveria alliacea* L. [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57(5): 743-747.
- [40] Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Nasomjai P. Antifungal azaphilones from the Ffungus *Chaetomium cupreum* CC3003 [J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(6): 891-895.
- [41] Navickiene H, Alécio A, Kato M, *et al.* Antifungal amides from *Piper hispidum* and *Piper tuberculatum* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 55(6): 621-626.
- [42] Silva R, Navickiene H, Kato M, *et al.* Antifungal amides from *Piper arboreum* and *Piper tuberculatum* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(5): 521-527.
- [43] Nicholas G, Hong T, Molinski T. Oceanapiside, an antifungal bis- α , ω -amino alcohol glycoside from the marine sponge *Oceanapia phillipensis* [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(12): 1678-1681.
- [44] Xu W H, Ding Y, Jacob M R, *et al.* Puupehanol, a sesquiterpene-dihydroquinone derivative from the marine sponge *Hyrtios* sp [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(21): 6140-6143.
- [45] Lin B D, Chen H D, Liu J, *et al.* Mulavanins A-E: Limonoids from *Munronia delavayi* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(13): 1596-1601.
- [46] Roumy V, Biabiany M, Hennebelle T, *et al.* Antifungal and cytotoxic activity of withanolides from *Acnistus arborescens* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(7): 1313-1317.
- [47] Mishra B B, Singh D D, Kishore N, *et al.* Antifungal constituents isolated from the seeds of *Aegle marmelos* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(2/3): 230-234.
- [48] Rodrigues A M, Theodoro P N, Eparvier V, *et al.* Search for antifungal compounds from the wood of durable tropical trees [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(10): 1706-1707.