

## 植物内生真菌活性成分的研究

舒莹<sup>1</sup>, 郭顺星<sup>1\*</sup>, 张东明<sup>2</sup>, 王春兰<sup>1</sup>

(1. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094;

2. 中国医学科学院 中国协和医科大学药物研究所, 北京 100050)

**摘要:**综述了近5年来从植物内生真菌中发现的具有生物活性的化合物及其作用机制, 为新药研发提供新的天然产物和研究思路。其结构类型主要有萜类、吡啶类、异香豆素类、醌类、生物碱类、苯并咪唑类、多肽类等; 其生物学活性主要为抗菌、抗肿瘤、抗疟、抗结核、抗氧化等作用, 就目前植物内生真菌次生代谢产物研究存在问题及今后研究方向进行讨论。

**关键词:**植物内生真菌; 生物活性; 天然产物

**中图分类号:** R282

**文献标识码:** A

**文章编号:** 0253-2670(2005)05-0772-05

### Studies on active components from endophytic fungi

SHU Ying<sup>1</sup>, GUO Shun-xing<sup>1</sup>, ZHANG Dong-ming<sup>2</sup>, WANG Chun-lan<sup>1</sup>

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College,

Beijing 100094, China; 2. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Science

and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Key words:** endophytic fungi; bioactivity; natural products

植物内生真菌是指那些在其生活史的一定阶段或全部阶段生活于健康植物各种组织和器官内部的真菌。内生真菌通常不会对被感染的宿主植物形成明显的伤害, 但是某些内生真菌在宿主植物衰老或受到外界胁迫时又会转变为病原菌; 内生真菌可通过组织学方法观察到或从严格表面消毒的植物组织中分离获得。植物内生真菌几乎存在于所有目前已研究过的植物中, 分布广、种类多。据估计大约有  $1.5 \times 10^6$  种内生真菌生活在大约  $2.7 \times 10^5$  种维管植物中<sup>[1]</sup>。大多数内生真菌都属于子囊菌类 (Ascomycetes), 包括核菌纲 (Pyrenomyetes)、盘菌纲 (Discomyetes) 和腔菌纲 (Loculoascomyetes) 及其他种类。其中在植物中广泛分布的几个属为半壳霉属 (*Leptostroma* Fr.)、*Cryptocline* 属、拟隐孢霉属 (*Cryptosporipsis* Bubák & Kabák)、拟茎点霉属 (*Phomopsis* (Sacc.) Bub. 和叶点霉属 (*Phyllosticta* Pers.)。在内生菌-植物宿主-生物或非生物; 胁迫因素的生态系统中, 植物内生真菌起着重要的生态学作用; 80% 的植物内生真菌在抗真菌、抗藻类或抗杂草方面具有活性, 而来自土壤中的真菌只有大约 43% 具有活性<sup>[2]</sup>。

具有生物活性的天然产物一直是临床用药的重要来源, 目前超过 40% 的临床药物是天然产物或者是以天然产物为先导化合物改造获得的。目前已经证实, 许多来自植物的天然化合物与植物的内生真菌有密切的关系, 甚至也是内生真

菌的次生代谢产物。从植物内生真菌中获得具有药用价值的天然产物不仅可以突破植物资源缺乏、再生周期长等限制, 而且利用工业化发酵可以实现天然活性化合物大规模低成本、无污染的生产。近年来, 植物内生真菌化学成分的研究备受关注, 发现了许多具有新颖结构和独特生理活性的化合物。本文以化合物结构为线索对近5年来从植物内生真菌中分离得到的具有生物活性的天然产物进行综述(化合物的化学结构见图1)。

#### 1 活性化合物结构分类

1.1 萜类: 化合物 enfumafungin (1) 是一种三萜糖苷, 来自刺柏 *Juniperus formosana* Hayata 的内生真菌 *Hormonema* sp.。该化合物对念珠菌属和曲霉属的真菌具有强的抑制活性, 体内实验显示对播散性念珠菌病模型小鼠有效。此外, 该化合物的抗菌谱以及对烟曲霉形态的影响与正在进行临床研究的糖原合成酶抑制剂 MK-0991 类似<sup>[3]</sup>。Geniculol (2) 是从植物 *Teucrium scorodonia* L. 内生真菌 *Geniculosporium* sp. 中分离得到的一个新骨架的二萜化合物。该化合物具有抑制小球藻生长的作用, 通过琼脂扩散实验, 50  $\mu$ g 的 geniculol 可对小球藻形成半径 2 mm 的抑制区<sup>[4]</sup>。

1.2 吡啶类: Dicerandrols A~C (3~5) 是从存在于濒危薄荷类植物 *Dicerandra frutescens* Shinnars 茎中的内生真菌 *Phomopsis longicolla* Hobbs 中分离得的 3 个新的吡啶二聚

收稿日期: 2004-05-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30170023, 30270148); 国家杰出青年科学基金专项 (30325047)

作者简介: 舒莹 (1977—), 女, 浙江金华市人, 2000 年毕业于浙江大学药学院, 获学士学位, 现为中国医学科学院中国协和医科大学药学博士研究生。

\* 通讯作者 (010) 62829619 E-mail: sxguo@hotmail.com

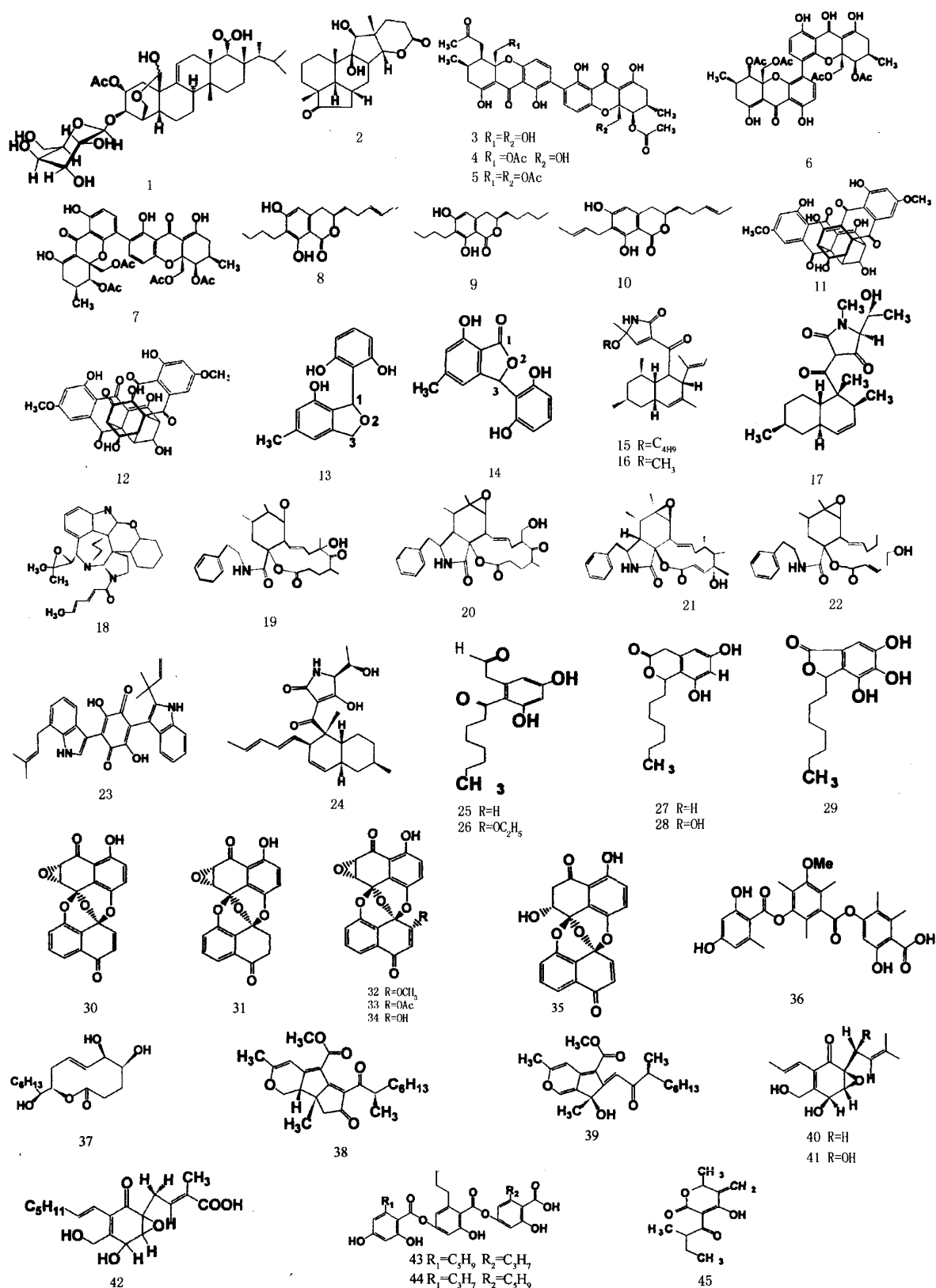


图 1 近 5 年来从植物内生真菌中发现的活性成分

Fig. 1 Bioactive components from endophytic fungi found in recent five years

体。Dicerandrols A~C 对金黄色葡萄球菌和枯草芽胞杆菌具有抗菌活性,且随化合物乙酰化程度的升高而活性下降,dicerandrol A 活性最强而 dicerandrol C 最弱,但是它们对真菌没有作用。Dicerandrols A~C 还对 A549 和 HCT116 2 种人肿瘤细胞表现出中度细胞毒活性,其中 dicerandrol B 的活性最强,对 A549 和 HCT116 的  $IC_{100}$  均为  $1.8 \mu\text{g/mL}$  [5]。

泰国学者从柚木 *Tectona grandis* L. 中分离得到了一种拟茎点霉属 *Phomopsis* 的内生真菌 BC1323,并发现该真菌的提取物具有抗疟活性,通过活性追踪分离得到了 2 个具有抗疟、抗结核和细胞毒活性的吡喃二聚体 phomoxanthones A 和 B(6,7)。Phomoxanthones A 和 B 在体外对耐药的恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum* K1 具有较强的杀灭作用, $IC_{50}$  分别是  $0.11$  和  $0.33 \mu\text{g/mL}$ ,与氯喹的活性相当;对结核分支杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra 在体外的 MIC 值分别是  $0.50$  和  $6.25 \mu\text{g/mL}$ ,与卡那霉素的活性相当;另外 phomoxanthones A 和 B 还对 KB 细胞( $IC_{50}$  分别是  $0.99$  和  $4.1 \mu\text{g/mL}$ )、BC-1 细胞( $IC_{50}$  分别是  $0.51$  和  $0.70 \mu\text{g/mL}$ )和 Vero 细胞( $IC_{50}$  分别是  $1.4$  和  $1.8 \mu\text{g/mL}$ )具有中等强度的细胞毒活性。如果将 phomoxanthone A 的 3 个乙酰基水解,去乙酰化产物完全没有抗疟、抗结核和细胞毒活性,这表明乙酰基对该类化合物的生物学活性有重要影响 [6]。

1.3 异香豆素类:分离自野苘蒿 *Crassocephalum crepidioides* (Benth.) S. Moore 茎的地霉属内生真菌 *Geotrichum* sp. 的提取物在体外具有抗疟原虫和抗白色念珠菌的活性,通过活性追踪分离得到了 3 个新的具有抗疟、抗结核和抗真菌活性的二羟基异香豆素类化合物(8~10),其中化合物 8 的活性最强,对恶性疟原虫的  $IC_{50}$  为  $4.7 \mu\text{g/mL}$ ,对结核分支杆菌和白色念珠菌的 MIC 值分别是  $25$ 、 $19 \mu\text{g/mL}$  [7]。

1.4 醌类:Brady 等 [1] 利用生化诱导评价(BIA)法追踪分离,从植物 *Conocarpus erecta* L. 的内生真菌 *Cytoapora* sp. 中分离得到了 2 个新的双萘醌类化合物 cytoskyrins A、B(11,12)。BIA 是一种快速检测在细菌中诱发的 SOS 反应的方法,如果一种化合物可以诱发细菌的 SOS 反应就意味着该化合物可以抑制细菌 DNA 的合成,而具有该特性的化合物有可能具有抗肿瘤活性。Cytoskyrin A 在  $12.5 \text{ ng/mL}$  时就可诱发强的 SOS 反应,而 cytoskyrin B 在最大测试浓度( $<50 \mu\text{g}$ )时仍没有活性,初步实验表明 cytoskyrin A 在体外可以抑制 DNA 合成和转录。

1.5 苯并呋喃类:来自巴布亚新几内亚热带雨林的榄仁树 *Terminalia morobensis* 的内生真菌微拟盘多毛孢 *Pestalotiopsis microspora* Spegazzini Batista & Peres 具有抗植物病原菌德氏腐霉的活性,通过追踪分离从中得到了 2 个具有抗氧化和抗真菌活性的苯并呋喃类化合物 pestacin 和 isopestacin(13,14)。Isopestacin 是目前发现的唯一 1 种在呋喃内酯环的 3 位有取代苯环的苯并呋喃类化合物,该化合物具有抗真菌活性,该化合物  $40 \mu\text{g/mL}$  作用  $48 \text{ h}$  可以完全抑制德氏腐霉,但是它对其他植物病原菌,如 *Sclerotinia sclerotiorum* (Libert) De Bary 和 *Rhizoctonia solani* Kuhn 并没有

抑制作用;isopestacin 还具有抗氧化活性,其清除超氧自由基的能力是维生素 C 的  $1/4$ ,但是清除氢氧自由基( $\cdot\text{OH}$ )的能力与维生素 C 相当。Pestacin 以外消旋体的形式存在,同样具有强的抗氧化活性,初步的机制研究表明 1 位的双苄基碳原子与 pestacin 外消旋化和抗氧化活性有关;pestacin 对德氏腐霉的 MIC 为  $10 \mu\text{g/mL}$  [8,9]。

1.6 生物碱类:化合物 ascocalipyrrolidinones A 和 B(15,16)是从海洋特有的真菌 *Ascochyta salicorniae* 中分离的具有抗微生物活性的生物碱,该真菌可能是作为石莼 *Ulva* sp. 的内生真菌。Ascocalipyrrolidinone A 具有抗菌、抗疟、杀锥体虫、抑制酪氨酸激酶活性 [10]。Cryptocin(17)的结构与 ascocalipyrrolidinones 相似,是陆生植物雷公藤的内生真菌 *Cryptosporiopsis* cf. *quercina* 的产物。Cryptocin 对多种植物病原真菌具有强烈的抑制作用,MCI 值一般小于  $1 \mu\text{g/mL}$ ,但是对人的病原真菌 MIC 值则通常大于  $80 \mu\text{g/mL}$  [11]。这再次表明植物的内生真菌可通过次生代谢产物对宿主起保护作用。

Nomofungin(18)是一种具有新颖骨架的生物碱类化合物,来自细叶榕 *Ficus microcarpa* L. 中分离的一种未知内生真菌。Nomofungin 具有中等强度的细胞毒活性,其机制是破坏细胞微丝从而阻断有丝分裂,对 LoVo 和 KB 细胞的 MIC 值分别是  $2.0$  和  $4.5 \mu\text{g/mL}$  [12]。

从雷公藤中分离的喙枝孢属(*Rhinocladiella*)内生真菌可以产生细胞松弛素类化合物,从中分离 3 个新的细胞松弛素(19~21)和一个已知的 cytochalasin E(22)。这些细胞松弛素都有一定的细胞毒活性,而 cytochalasin E 活性最强 [13]。

*Pseudomassaria* sp. 是从非洲雨林一种未鉴定植物的叶片中分离得到的内生真菌,从其发酵物中提取分离了一种生物碱成分 L-783,281(23)。L-783,281 可以模拟胰岛素的作用,结合并激活胰岛素受体,显著降低 II 型糖尿病模型小鼠的血糖水平。由于 L-783,281 是一种非肽类胰岛素功能类似物,有望发展成为口服降糖药 [14]。Altersetin(24)是从 *Alternaria* sp. 内生真菌中分离的生物碱,对革兰氏阳性病原菌有杀灭作用,但是对革兰氏阴性细菌和酵母菌没有活性。有价值的是进一步的体内实验显示 altersetin 对小鼠的脓血症有治疗作用 [15]。

1.7 肽类:Cryptocandin [16] 是一种有棕榈酸取代的环六肽,是从雷公藤茎中的内生真菌 *Cryptosporiopsis* cf. *quercina* 中分离得到的,具有抗真菌活性,对人类的病原真菌 *Gandida albicans* (Robin) Berkh.、*Trichophyton mentagrophytes* (Robin) Blanch. 和 *Trichophyton rubrum* (Castell.) Săbourn. 的 MIC 值分别在  $0.03\sim0.07 \mu\text{g/mL}$ ,对特定的植物病原真菌也有抑制作用。

1.8 其他类型:内生真菌 *Cytospora* sp. 和 *Diaporthe* sp. 是分别来自植物 *Conocarpus erecta* L. 和 *Forsteronia spicata* 的提取物,具有抗菌活性。通过活性追踪分离得到了 5 个新的芳香族化合物 cytosporones A~E(25~29)。其中 cytosporones C、D 属于苯乙酸衍生的内酯,此类结构十分少见。Cytosporones D、E 具有抗菌活性,cytosporone D 对金黄

色葡萄球菌、粪肠球菌、大肠杆菌和白色念珠菌的MIC值分别是8、8、64和4  $\mu\text{g/mL}$ ，而结构与之十分类似的cytosporene C则没有活性<sup>[17]</sup>。

来自颠茄 *Atropa belladonna* L. 的内生真菌 *Mycelia sterilia* 得到了6个非类化合物，命名为preussomerins G~K (30~35)。Preussomerins J、K和L具有中等强度的抗细菌和抗真菌的活性。Preussomerin G具有较强的抑制法呢基-蛋白转移酶(farnesyl-protein transferase, FPTase)的活性。Ras蛋白翻译后其C端的半胱氨酸要进行法呢基修饰，这种翻译后的修饰对Ras蛋白的细胞膜定位十分关键。许多结肠和胰腺的肿瘤与ras基因发生突变有关，FPTase或ras-法呢基转移酶(ras-farnesyltransferase)的抑制剂有潜力发展为治疗这类肿瘤的有效药物<sup>[18]</sup>。

Zou等<sup>[19]</sup>从存在于蒙古蒿 *Artemisia mongolica* Fisch. 的胶孢炭疽菌 *Colletotrichum gloeosporioides* Penz. 中分离得到了一种抗菌成分colletotric acid (36)，对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、*Sarcina lutea* 和谷物病原菌 *Helminthosporium sativum* 的MIC值分别是25、50、50和50  $\mu\text{g/mL}$ 。

Microcarpalide (37)是一种长链烷基取代的壬烯内酯，来自细叶榕树皮中的一种未鉴定的内生真菌。Microcarpalide在0.5~1.0  $\mu\text{g/mL}$ 时可致大约一半A-10细胞(一种平滑肌细胞)的微丝解聚，当质量浓度大于20  $\mu\text{g/mL}$ 才对A-10细胞表现出细胞毒活性；microcarpalide对其他肿瘤细胞的毒性也较弱，对KB和LoVo细胞 $\text{IC}_{50}$ 分别是50、90  $\mu\text{g/mL}$ 。由于该化合物造成微丝解聚和细胞毒活性剂量差异悬殊，使得microcarpalide有望成为一种研究细胞运动和迁移的工具分子<sup>[20]</sup>。

Sequoiatones A~F是来自北美红杉内生真菌寄生曲霉 *Aspergillus parasiticus* 的具有细胞毒活性成分。这些化合物是通过海虾毒性实验(Brine shrimp lethality)追踪分离得到的<sup>[21,22]</sup>。Sequoiatones A、B(38、39)对海虾的 $\text{LC}_{50}$ 分别是 $4.35 \times 10^{-4}$ 和 $1.5 \times 10^{-5}$  mol/L，对美国国立癌症研究所60种肿瘤细胞具有中等强度的细胞毒活性， $\text{GI}_{50}$ 通常在4~10  $\mu\text{mol/L}$ ，而且对乳腺癌细胞的毒性较强。

Jesterone、hydro-jesterone和ambuic acid是3种环己烯酮类化合物(40~42)，前两者来自 *Fragraea bodenii* Wernh. 的内生真菌 *Pestalotiopsis jesteri*，后者可从多地区雨林代表植物中的褐柱丝霉属(*Pestalotiopsis* Steyaert)和盘单毛孢属(*Monochaetina* Subram)内生真菌中分离得到。这3个化合物都具有抗真菌活性<sup>[23,24]</sup>。

从栎属(*Quercus* L.)植物中获得的内生真菌 *Cytospora* sp. 的发酵物，体外试验具有抑制人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)蛋白酶的活性。抑制该蛋白酶就可以抑制感染性HCMV颗粒的产生。通过活性追踪分离得到了cytonic acid A、B(43、44)2种对HCMV蛋白酶有抑制活性的化合物，其 $\text{IC}_{50}$ 分别为43和11  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[25]</sup>。

CR377是一种五碳酮内酯类抗真菌天然产物(45)，来自植物卷柏 *Selaginella pallescens* (Presl) Spring. 中的镰刀菌 *Fusarium* sp.。CR377抗白色念珠菌的活性与制霉菌素相

似，但是其作用机制与制霉菌素不同，CR377对酿酒酵母没有抑制作用<sup>[26]</sup>。

## 2 存在问题及今后研究方向

2.1 植物内生真菌分离材料的选择：目前对内生真菌活性成分的研究方兴未艾，但至今被研究过的内生真菌还不到10%，因此对植物内生真菌的研究前景广阔，一方面可以发现新的真菌，另一方面新的真菌往往可能产生具有新颖结构和生物活性的次生代谢产物。尤其是在当今自然资源日渐匮乏和环境污染问题日益严重之时，通过内生真菌生产药物的优越性是显而易见的。

随着人口膨胀和人类活动对环境影响的加剧，地球上生物物种的多样性正在遭受破坏，包括许多植物内生真菌在人们认识它之前就随着宿主永远的消失了。因此研究植物的内生真菌同样具有紧迫性，并对植物的选择应该有一定依据<sup>[27]</sup>。选择那些生活于独特环境中，尤其是那些生存于严酷环境中的植物通常具有特殊的生存机制，从这类植物中发现的内生真菌产生新颖天然产物的机会较大；对传统的药用植物而言，真正的疗效成分有可能并不是来自植物本身而是其中的内生真菌，选择那些传统的药用植物为研究对象有望发现能够用于生产药用成分的内生真菌；生长在高度生物多样性地区的植物，其中的内生真菌往往也具有高度的生物多样性，选择那些植物以及特定地区独有的植物进行研究时发现新的内生真菌的可能性较大。

2.2 植物内生真菌的分离和培养与其产生次生代谢产物的关系：内生真菌与宿主植物的共生关系是在经历了漫长的进化过程后相互适应的结果，这种共生关系是以互惠互利为纽带的。通过这种共生关系联系在一起的生物个体在相互分离时很可能会两败俱伤，因此植物的内生真菌在脱离宿主环境后是否都能存活就成为菌种分离的关键问题之一，也许从植物中分离并在体外培养的并不是与宿主形成了紧密共生关系的真菌，而那些在脱离宿主环境后就无法生存的内生真菌也许更具有研究价值。因此在内生真菌的分离过程中，优化和改良培养条件或者在体外模拟宿主体内的生存环境可能有助于分离得到更多的内生真菌，这是值得深入研究的课题。

内生真菌在体外培养时的次生代谢产物与宿主环境下的次生代谢产物是否相同？处于宿主体内的内生真菌和体外培养的内生真菌生存环境迥异，这毫无疑问会对其生命活动造成影响，进而有可能对其次生代谢产物的组成产生影响，这也是在研究内生真菌次生代谢成分时需要考虑的问题。

此外，经常发现在同一种植物中分离得到的同一种内生真菌的不同菌株所产生的次生代谢成分不同，这似乎意味着同一种内生真菌在宿主体内存在异质性(heterogeneous)。通过分子生物学手段对微孢拟盘多毛孢的研究结果对这种异质性提出了可能的解释，如果将特定的外源基因两端加上端粒重复序列5'-TTAGGG-3'，然后将这段DNA序列导入内生真菌微孢拟盘多毛孢中，发现这段DNA序列可以不依赖染色体而进行独立的复制，如果这种性质对内生真菌而言具有普遍性的话，就意味着内生真菌可以很容易的与宿主植物进行遗传物质的交换，可以

获得植物的染色体并进行遗传。而获得了不同染色体成分就可能致同种内生真菌的异质性<sup>[28]</sup>。

2.3 我国植物内生真菌次生代谢产物的研究;我国学者对植物内生真菌化学成分的研究也取得了一些进展,但是由于样品量较少或者其他原因,对所分离化合物的活性报道较少。因此,对植物内生真菌及其次生代谢产物活性筛选方面的工作还需要进一步加强。

#### References:

- [1] Brady S F, Singh M P, Janso J E, *et al.* Cytoskyrins A and B, new BIA active bisanthraquinones isolated from an endophytic fungus [J]. *Org Lett*, 2002, 2(25): 4047-4049.
- [2] Schulz B, Boyle C, Draeger S, *et al.* Endophytic fungi: a source of novel biologically active secondary metabolites [J]. *Mycol Res*, 2002, 106(9): 996-1004.
- [3] Pelaez F, Cabello A, Platas G, *et al.* The discovery of enfumafungin, a novel antifungal compound produced by an endophytic *Hormonema* species. Biological activity and taxonomy of the producing organisms [J]. *Syst Appl Microbiol*, 2000, 23(3): 333-343.
- [4] König G M, Wright A D, Draeger S, *et al.* A new biologically active diterpene from the endophytic fungus *Geniculosporium* sp. [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62(1): 155-157.
- [5] Wagenaar M M, Clardy J D. New antibiotic and cytotoxic dimers produced by the fungus *Phomopsis longicolla* isolated from an endangered mint [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(8): 1006-1009.
- [6] Isaka M, Jaturapat A, Rukserree K, *et al.* Phomoxanthones A and B, novel xanthone dimers from the endophytic fungus *Phomopsis Spec* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(8): 1015-1018.
- [7] Kongsaree P, Prabpai S, Sriubolmas N, *et al.* Antimalarial dihydroisocoumarins produced by *Geotrichum* sp., an endophytic fungus of *Crassocephalum crepidioides* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(5): 709-711.
- [8] Strobel G, Ford E, Worapong J, *et al.* Isopestacin, an isobenzofuranone from *Pestalotiopsis microspora*, possessing antifungal and antioxidant activities [J]. *Phytochemistry*, 2002, 60(2): 179-183.
- [9] Harper J K, Arif A M, Ford E J, *et al.* Pestacin: a 1,3-dihydro isobenzofuran from *Pestalotiopsis microspora* possessing antioxidant and antimycotic activities [J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(14): 2471-2476.
- [10] Wegner C, Kaminsky R, König G M, *et al.* Ascocalipyrrolidinone A, an antimicrobial alkaloid from the obligate marine fungus *Ascochyta salicorniae* [J]. *J Org Chem*, 2000, 65(20): 6412-6417.
- [11] Li J, Strobel G A, Harper J, *et al.* Cryptocin, a potent tetramic acid antimycotic from the endophytic fungus *Cryptosporiopsis quercina* [J]. *Org Lett*, 2000, 2(6): 767-770.
- [12] Ratnayake A S, Yoshida W Y, Mooberry S L, *et al.* The structure of microcarpalide, a microfilament disrupting agent from an endophytic fungus [J]. *Org Lett*, 2001, 3(22): 3479-3481.
- [13] Wagenaar M M, Corwin J, Strobel G, *et al.* Three new cytochalasins produced by an endophytic fungus in the genus *Rhinochlaetia* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1692-1695.
- [14] Zhang B, Salituro G, Szalkowski D, *et al.* Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice [J]. *Science*, 1999, 284(5416): 974-977.
- [15] Hellwig V, Grothe T, Mayer B A, *et al.* Altersetin, a new antibiotic from cultures of endophytic *Alternaria* spp. Taxonomy, fermentation, isolation, structure elucidation and biological activities [J]. *J Antibiot*, 2002, 55(10): 881-892.
- [16] Strobel G A, Miller R V, Miller C M, *et al.* Cryptocandin, a potent antimycotic from the endophytic fungus *Cryptosporiopsis cf. quercina* [J]. *Microbiology*, 1999, 145 (8): 1919-1926.
- [17] Brady S F, Wagenaar M M, Singh M P, *et al.* The cytosporones, new octaketide antibiotics isolated from an endophytic fungus [J]. *Org Lett*, 2000, 2(25): 4043-4046.
- [18] Krohn K, Florke U, John M, *et al.* Biologically active metabolites from fungi. Part 16: New preussomerins J, K and L from an endophytic fungus [J]. *Tetrahedron*, 2001, 57 (20): 4343-4348.
- [19] Zou W X, Meng J C, Lu H, *et al.* Metabolites of *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus in *Artemisia mongolica* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(11): 1529-1530.
- [20] Ratnayake A S, Yoshida W Y, Mooberry S L, *et al.* Nomofungin: a new microfilament disrupting agent [J]. *J Org Chem*, 2001, 66(26): 8717-8721.
- [21] Stierle A A, Stierle D B, Bugni T. Sequoiatones A and B: novel antitumor metabolites of a redwood endophyte [J]. *J Org Chem*, 1999, 64(15): 5479-5484.
- [22] Stierle A A, Stierle D B, Bugni T. Sequoiatones C-F, constituents of the redwood endophyte *Aspergillus parasiticus* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(10): 1350-1353.
- [23] Li J Y, Harper J K, Grant D M, *et al.* Ambuic acid, a highly functionalized cyclohexenone with antifungal activity from *Pestalotiopsis* sp. and *Monochaetia* sp. [J]. *Phytochemistry*, 2001, 56(5): 463-468.
- [24] Li J Y, Strobel G A. Jesterone and hydroxy-jesterone antioomycete cyclohexenone epoxides from the endophytic fungus *Pestalotiopsis jesteri* [J]. *Phytochemistry*, 2001, 57 (2): 261-265.
- [25] Guo B Y, Jin R D, Ng S, *et al.* Cytonic acids A and B: novel tridepside inhibitors of HCMV protease from the endophytic fungus *Cytospora Species* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(5): 602-604.
- [26] Brady S F, Clardy J. CR377, a new pentaketide antifungal agent isolated from an endophytic fungus [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(10): 1447-1448.
- [27] Strobel G, Daisy B, Castillo U, *et al.* Natural products from endophytic microorganisms [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(2): 257-268.
- [28] Long N E, Smidmansky E D, Archer A J, *et al.* In vivo addition of telomeric repeats to foreign DNA generates chromosomal DNAs in the taxol-producing fungus *Pestalotiopsis microspora* [J]. *Fungal Genet Biol*, 1998, 24: 335-344.

## 植物甾醇及甾烷醇的生理代谢调节功能及其机制研究进展

章 宇, 吴晓琴, 张 英\*

(浙江大学生物系统工程与食品科学学院, 浙江 杭州 310029)

**摘要:** 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)已成为动脉硬化症的最主要危害因子之一。摄食富含植物甾醇或甾烷醇的食物可能对 LDL-C 的形成有抑制作用。植物甾醇及甾烷醇可以增加 ABC-转运蛋白的表达, 因此能够有效地降低胆固醇的吸收; 可以降低脂溶性类胡萝卜素的血清脂质浓度, 但对维生素 A 和 D 无明显影响。尽管植物甾醇及甾

收稿日期: 2004-07-30

作者简介: 章 宇(1980—), 男, 浙江大学生物系统工程与食品科学学院 2003 级食品科学博士研究生, 研究方向为天然药物中活性成分的化学研究。 Tel: (0571)86971388 Fax: (0571)86049803 E-mail: y\_zhang@zju.edu.cn

\* 通讯作者 Tel: (0571)86971388