

广藿香内生真菌索氏平脐蠕孢中1个新旋孢腔菌醌类化合物及其生物活性

王沫^{1,2}, 陈玉婵¹, 李浩华¹, 孙章华¹, 刘洪新¹, 谭国慧¹, 严寒静², 郭晓玲², 章卫民^{1*}

1. 广东省微生物研究所/省部共建华南应用微生物国家重点实验室/广东省菌种保藏与应用重点实验室/广东省微生物应用新技术公共实验室, 广东 广州 510070
2. 广东药学院, 广东 广州 510006

摘要: 目的 研究分离自广藿香内生真菌索氏平脐蠕孢 *Bipolaris sorokiniana* A606 的活性次级代谢产物的化学结构及其活性。方法 运用正相硅胶、C₁₈ 反相硅胶、Sephadex LH-20 凝胶和 HPLC 等色谱技术对菌株 *B. sorokiniana* A606 发酵液的醋酸乙酯萃取物进行分离纯化, 并通过各种谱学分析方法进行结构鉴定; 采用 SRB 染色法和滤纸片法分别测定化合物的细胞毒和抗菌活性。结果 从 *B. sorokiniana* A606 发酵液的醋酸乙酯萃取物中分离得到 2 个化合物, 分别鉴定为 (3*S**, 4*aS**, 6*aS**, 12*bS**)-3-(2-羟基-2-丙烷基)-6*a*, 12*b*-二甲基-9-[(2*R**, 4*R**)-2-(4-甲基-3-己酮基)]-1, 2, 3, 4*a*, 5, 6-六氢吡喃并 [3, 2-*a*] 氧杂蒽-8, 11-二酮 (1) 和 precochlioquinol D (2)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为 11-羟基-12, 13-去氢旋孢腔菌醌 B。化合物 2 为首次从该属真菌中分离得到。其中化合物 1 具有细胞毒和抗菌活性。

关键词: 索氏平脐蠕孢; 内生真菌; 广藿香; 旋孢腔菌醌; 11-羟基-12, 13-去氢旋孢腔菌醌 B; 细胞毒性; 抗菌活性

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)15-2601-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.004

A new cochlioquinone from endophytic fungus *Bipolaris sorokiniana* derived from *Pogostemon cablin* and its bioactivityWANG Mo^{1,2}, CHEN Yu-chan¹, LI Hao-hua¹, SUN Zhang-hua¹, LIU Hong-xin¹, TAN Guo-hui¹, YAN Han-jing², GUO Xiao-ling², ZHANG Wei-min¹

1. State Key Laboratory of Applied Microbiology Southern China, Guangdong Provincial Key Laboratory of Microbial Culture Collection and Application, Guangdong Open Laboratory of Applied Microbiology, Guangdong Institute of Microbiology, Guangzhou 510070, China
2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To study the chemical structure and activity of secondary metabolites of the endophytic fungus *Bipolaris sorokiniana* A606 isolated from *Pogostemon cablin*. **Methods** The compounds were isolated and purified from the ethyle acetate extract of the fungal fermentation broth by silica gel, reverse phase silica gel, Sephadex-LH20, HPLC, and so on. Their structures were identified by extensive spectroscopic analysis. The compounds were evaluated for their cytotoxic activities against human tumor cell lines by the SRB assay and their antibacterial activities against bacteria were evaluated by the filter paper method. **Results** Two compounds were isolated from the fermentation broth extract of the strain A606 and identified as (3*S**, 4*aS**, 6*aS**, 12*bS**)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6*a*, 12*b*-dimethyl-9-[(2*R**, 4*R**)-4-methyl-3-oxohexan-2-yl]-1, 2, 3, 4*a*, 5, 6-hexahydropyrano [3, 2-*a*]xanthene-8, 11-dione (1) and precochlioquinol D (2). **Conclusion** Compound 1 is a new compound, named 11-hydroxy-12, 13-dehydrocochlioquinone B. Compound 2 is isolated from the species of genus *Bipolaris* for the first time. Compound 1 shows the cytotoxic and antibacterial activities.

Key words: *Bipolaris sorokiniana*; endophytic fungus; *Pogostemon cablin* (Blanco) Bent.; cochlioquinone; 11-hydroxy-12, 13-dehydrocochlioquinone B; cytotoxicity; antibacterial activity

收稿日期: 2016-03-30

基金项目: 国家“973”前期专项 (2014CB460613); 广东省自然科学基金资助项目 (2015A030313710); 广东省科技计划项目 (2015A030302060, 2014A030304050)

作者简介: 王沫 (1989—), 女, 在读硕士研究生, 从事微生物天然产物研究。Tel: 18814099764 E-mail: wangmo1989111@126.com

*通信作者 章卫民, 男, 博士, 研究员, 从事药用微生物资源及其活性物质研究。Tel: (020)87688309 E-mail: wmzhang58@qq.com

植物内生真菌物种丰富多样, 次级代谢产物结构复杂新颖, 生物活性多样^[1], 因此内生真菌已成为发现新天然活性物质的重要资源。广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 为十大广药之一, 具有抗菌^[2]、抗肿瘤^[3]、抗氧化^[4]、杀虫^[5]等生物学活性。目前对广藿香的内生真菌活性及其代谢产物的研究鲜有报道。本课题组前期研究从广藿香中分离获得 1 株内生真菌索氏平脐蠕孢 *Bipolaris sorokiniana* A606。据报道, 该属真菌的次级代谢产物中多含有旋孢腔菌醌类 (cochlioquinones) 化合物^[6-10], 是谷类作物的真菌毒素^[11], 还具有多种生物活性, 包括抑制胆固醇酰基转移酶^[12]、抑制植物根系生长^[6-7]、细胞毒^[8]、抗血管生成^[9]和抗菌活性^[13]。为了从该菌株中发掘旋孢腔菌醌类活性次级代谢产物, 本实验对该菌株进行液体发酵培养, 并对其发酵液醋酸乙酯萃取物进行分离纯化, 从中分离得到 2 个化合物, 分别鉴定为 (3*S**, 4*aS**, 6*aS**, 12*bS**)-3-(2-羟基-2-丙烷基)-6*a*, 12*b*-二甲基-9-[(2*R**, 4*R**)-2-(4-甲基-3-己酮基)]-1, 2, 3, 4*a*, 5, 6-六氢吡喃并 [3, 2-*a*]氧杂蒽-8, 11-二酮 [(3*S**, 4*aS**, 6*aS**, 12*bS**)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6*a*, 12*b*-dimethyl-9-[(2*R**, 4*R**)-4-methyl-3-oxohexan-2-yl]-1, 2, 3, 4*a*, 5, 6-hexahydropyrano [3, 2-*a*]xanthene-8, 11-dione, **1**] 和 precochlioquinol D (**2**)。其中化合物 **1** 为新化合物, 命名为 11-羟基-12, 13-去氢旋孢腔菌醌 **B**, 化合物 **2** 为首次从该属真菌中分离得到。活性测试结果表明, 化合物 **1** 具有细胞毒和抗菌活性。

1 仪器与材料

核磁共振波谱仪 500 MHz (Bruker 公司); MAT95XP HRESIMS 高分辨质谱仪 (Thermo 公司); API 2000 LC/MS/MS 质谱仪 (MDS SCIEX 公司); UV-2600 紫外光谱仪、IRAffinity-1 傅里叶变换红外光谱仪、LC-20A 岛津制备型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); Anton Paar 旋光仪 (奥地利安东帕公司); PZ1000B 旋转式大容量普通摇床 (武汉瑞华仪器设备有限公司); 超净工作台 (上海恒益科技有限公司)。柱色谱硅胶 (100~200、200~300 目, 青岛海洋化工厂)、GF₂₅₄ 高效薄层硅胶板 (Merck 公司), C₁₈ 反相硅胶 (40~75 μm, Fuji Silysia Chemical Ltd.), 凝胶 Sephadex LH-20 (18~110 μm, Amersham Biosciences Ltd.), 其余试剂均为分析纯, 购自广州化学试剂厂。

广藿香内生真菌菌株 A606 从广东省高要市采

集的广藿香中分离得到, 广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth. 由广东药学院中药学院严寒静副教授鉴定。将分离得到的菌株经总 DNA 制备, 采用引物 ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3', 正向) 和 ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3', 反向) 扩增分离菌株 rDNA ITS 区, 测序获得的序列 (GenBank 登录号为 KF494823) 通过 BLAST 程序在 GenBank 上进行相似性序列检索分析, 结果与 *Bipolaris sorokiniana* B41 (GenBank 登录号为 KF725816) 的相似度为 99.6%, 因此鉴定菌株 A606 为索氏平脐蠕孢 *Bipolaris sorokiniana*。菌种保存于广东省微生物研究所。

2 菌株的发酵

菌株的发酵培养基为马铃薯葡萄糖 (PD) 液体培养基: 马铃薯 200 g/L, 葡萄糖 20 g/L, KH₂PO₄ 3 g/L, MgSO₄·7H₂O 1.5 g/L, 维生素 B₁ 10 mg/L, pH 值 7.0。在无菌条件下用接种铲挑取适量菌体接种到装有 250 mL 培养液的锥形瓶中, 在 28 °C、120 r/min 的条件下摇床培养 5 d, 获得种子液, 然后取适量种子液转接到装有 250 mL 培养液的锥形瓶中, 培养条件与种子液相同, 培养 7 d, 共发酵 120 L。

3 提取与分离

120 L 发酵产物经纱布滤过得发酵液和菌丝体, 发酵液经醋酸乙酯萃取 4 次, 40 °C 下减压浓缩得浸膏 18.8 g。浸膏经正相硅胶柱, 石油醚-醋酸乙酯 (50:1→1:2) 和二氯甲烷-甲醇 (5:1) 梯度洗脱, 用薄层色谱 (TLC) 检测 (显色剂为茴香醛-浓硫酸试剂), 合并相似组分, 得到 20 个组分 (Fr. 1~20)。Fr. 19 组分经凝胶 Sephadex LH-20 色谱, 以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱得到 Fr. 19-1~19-6, Fr. 19-6 过反相硅胶柱色谱, 甲醇-水 (30:70→60:40) 梯度洗脱, 得 Fr. 19-6-2, 再经反相制备柱 (ODS-A, 甲醇-水 50:50) 等度洗脱, 纯化得到化合物 **2** (4.5 mg)。Fr. 20 组分经凝胶 Sephadex LH-20 色谱分离, 以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱得到 Fr. 20-1 和 Fr. 20-2, Fr. 20-2 通过正相制备柱 (YMC-Pack SIL), 正己烷-醋酸乙酯 (1:1) 纯化得到化合物 **1** (4.6 mg)。

4 结构鉴定

化合物 **1**: 红色油状液体 (三氯甲烷)。[α]_D²² +118.4° (c 0.1, EtOH); UVλ_{max}^{EtOH} (log ε): 211 (4.27), 271 (4.17), 325 (3.87) nm; HR-ESI-MS *m/z*: 485.251 7 [M-H]⁻ (C₂₈H₃₇O₇, 计算值为 485.253 9), 不饱和度为 10。IR 谱显示有羟基 (3 410 cm⁻¹) 和羰

基 (1 715 和 1 651 cm^{-1}) 吸收。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 谱 (表 1) 显示有 1 个双键质子 δ_{H} 6.32 (s, H-12), 2 个连氧质子 δ_{H} 3.19 (dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz, H-21) 和 3.17 (dd, $J = 3.4, 1.3$ Hz, H-17), 7 个甲基质子 δ_{H} 1.57 (s, H₃-26), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, H₃-27), 1.20 (s, H₃-24), 1.18 (s, H₃-23), 1.12 (s, H₃-25), 0.97 (d, $J = 6.8$ Hz, H₃-28), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, H₃-1) 和一系列的亚甲基质子多重峰信号。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) 结合 DEPT135 图谱显示有 28 个碳信号, 包括 1 个羰基碳 δ_{C} 212.0 (C-4); 1 个醌环 δ_{C} 181.0 (C-10), 180.5 (C-7), 155.2 (C-11), 146.5 (C-8), 129.0 (C-6), 115.8 (C-9); 7 个甲基 δ_{C} 27.3 (C-26), 24.5 (C-24), 23.8 (C-23), 20.2 (C-25), 15.6 (C-28), 14.1 (C-27), 11.3 (C-1)。5 个 sp^3 杂化的亚甲基 δ_{C} 37.8 (C-15), 34.8 (C-19), 27.0 (C-2), 26.1 (C-16), 21.6

(C-20); 4 个 sp^3 杂化次甲基 δ_{C} 84.5 (C-21), 81.0 (C-17), 44.4 (C-3), 41.1 (C-5) 和 1 个 sp^2 杂化次甲基 δ_{C} 110.1 (C-12); 3 个 sp^3 杂化季碳 δ_{C} 82.0 (C-14), 71.8 (C-22), 38.6 (C-18) 和 1 个 sp^2 杂化季碳 δ_{C} 149.1 (C-13)。

以上数据与已知化合物旋孢腔菌醌 B^[11]相似, 不同之处是该化合物在 C-12 和 C-13 位比旋孢腔菌醌 B 多了 1 个双键 [δ_{C} 149.1 和 110.1, δ_{H} 6.32 (1H, s)], 在 C-11 位引入 1 个羟基取代了旋孢腔菌醌 B 结构中的 1 个芳香质子 (δ_{H} 6.45, H-11)。通过 HMBC 谱 (图 1) 可以看出, H-12 (δ_{H} 6.32) 与 1 个羰基碳 (δ_{C} 155.2, C-11)、1 个季碳 (δ_{C} 38.6, C-18) 和 2 个甲基碳 (δ_{C} 27.3, C-26; 20.0, C-25) 均有远程相关, 并且 H-25 (δ_{H} 1.12) 与双键碳 C-13 (δ_{C} 149.1) 也存在远程相关, 因此, 可以判断在 C-12, 13 位有 1 个双

表 1 化合物 1 的 $^1\text{H-NMR}$ 与 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据
Table 1 $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ data of compound 1

碳位	δ_{H}	δ_{C}	碳位	δ_{H}	δ_{C}
1	0.83 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)	11.3	15	2.32 (1H, dt, $J = 13.2, 3.1$ Hz), 2.03 (1H, m)	37.8
2	1.62 (1H, m), 1.34 (1H, m)	27.0	16	1.84 (1H, m), 1.74, (1H, m)	26.1
3	2.48 (1H, dd, $J = 13.1, 6.8$ Hz)	44.4	17	3.17 (1H, dd, $J = 3.4, 1.3$ Hz)	81.0
4		212.0	18		38.6
5	3.95 (1H, q, $J = 6.8$ Hz)	41.1	19	2.12 (1H, m), 1.60 (1H, m)	34.8
6		129.0	20	1.73 (1H, m), 1.59 (1H, m)	21.6
7		180.5	21	3.19 (1H, dd, $J = 2.6, 1.3$ Hz)	84.5
8		146.5	22		71.8
9		115.8	23	1.18 (3H, s)	23.8
10		181.0	24	1.20 (3H, s)	24.5
11		155.2	25	1.12 (3H, s)	20.2
12	6.32 (1H, s)	110.1	26	1.57 (3H, s)	27.3
13		149.1	27	1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	14.1
14		82.0	28	0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)	15.6

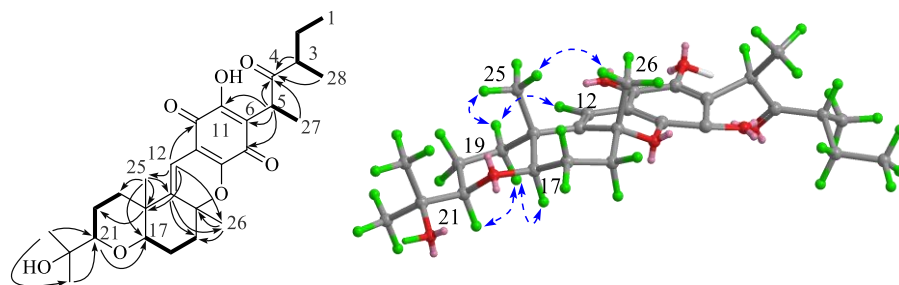


图 1 化合物 1 的 $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY (—), HMBC (↷), NOESY (↻) 的主要相关
Fig. 1 Key $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY (—), HMBC (↷), and NOESY (↻) correlations of compound 1

键的存在。此外,化合物 **1** 中 C-11 处的化学位移 (δ_{C} 155.2) 相较于旋孢腔菌醌 B (δ_{C} 134.1) 明显向低场移动,这表明 C-11 处可能连有羟基等吸电子基团,使化学位移向低场移动。综合上述数据和推论,结合 HR-ESI-MS m/z : 485.251 7 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 得到化合物 **1** 的分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_7$, 因此化合物 **1** 的平面结构得到确定。

化合物 **1** 的相对构型通过 NOESY 实验确定。在 NOESY 谱中, H-21/H-19 α 、H-17/H-19 α 和 H-17/H-13 有相关,表明这 4 个质子在同一朝向,并指定为 α 构型。通过 H₃-25/H-12、H-12/H₃-26 和 H-12/H-19 β 有相关,表明甲基 Me-25 和 Me-26 在同一朝向,并指定为 β 构型(图 2)。基于该类化合物的生源途径,脂肪族侧链 C-1 到 C-5 片段的相对构型与文献报道相同。经结构检索,化合物 **1** 为新化合物,结构见图 2,命名为 11-羟基-12,13-去氢旋孢腔菌醌 B。

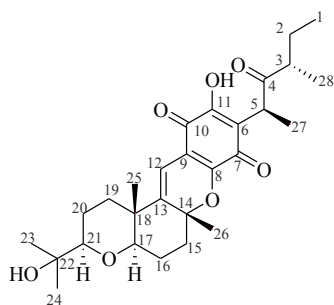


图 2 化合物 **1** 的结构

Fig. 2 Structure of compound **1**

化合物 **2**: 黄色油状液体(甲醇)。ESI-MS m/z : 219.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 分子式为 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 。 ^1H -NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 6.90 (1H, m, H-2), 6.11 (1H, d, J = 1.7 Hz, H-7, H-11), 6.09 (1H, t, J = 4.0 Hz, H-9), 4.35 (1H, m, H-5), 1.81 (3H, dd, J = 7.0, 1.1 Hz, H-1), 1.73 (3H, t, J = 1.2 Hz, H-13), 1.29 (3H, d, J = 6.8 Hz, H-12); ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 204.0 (C-4), 159.9 (C-8, 10), 146.0 (C-6), 139.9 (C-2), 138.3 (C-3), 106.9 (C-7, 11), 101.9 (C-9), 47.3 (C-5), 19.6 (C-12), 14.8 (C-1), 11.6 (C-13)。以上数据与文献报道基本一致^[14], 故鉴定化合物 **2** 为 precohlioquinol D。

5 生物活性测试

5.1 细胞毒活性测试

采用 SRB 法^[15]测定化合物 **1** 和 **2** 对人肝癌细胞 HepG-2、人神经癌细胞 SF-268、人乳腺癌细胞 MCF-7 和人肺癌细胞 NCI-H460 的细胞增殖抑制

率,以顺铂为阳性对照。结果表明,在 100 $\mu\text{g/mL}$ 下,化合物 **2** 对 4 种肿瘤细胞株的增殖抑制率均在 20%以下,化合物 **1** 的抑制率在 90%以上。因此,进一步测定了化合物 **1** 对这 4 种肿瘤细胞株的半数抑制浓度 (IC_{50}) 值,结果见表 2。

表 2 化合物 **1** 对 4 种肿瘤细胞株的 IC_{50} 值 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 2 IC_{50} values of compound **1** against four kinds of tumor cells lines ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

化合物	IC_{50} 值/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$			
	SF-268	MCF-7	NCI-H460	HepG-2
1	20.4 $\pm$ 0.5	21.5 $\pm$ 1.6	71.3 $\pm$ 3.5	26.1 $\pm$ 2.0
顺铂	4.1 $\pm$ 0.2	2.9 $\pm$ 0.5	2.9 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.2

5.2 抗菌活性测试

采用滤纸片法^[16]测定化合物 **1** 和 **2** 的抗菌活性。实验结果表明,当化合物质量浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 时,化合物 **1** 对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*, EC) 均表现出一定的抗菌活性,而对枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*, BS) 则没有活性;化合物 **2** 对 3 株受试细菌均没有活性(表 3)。

表 3 化合物 **1** 和 **2** 的抗菌活性

Table 3 Antibacterial activities of compounds **1** and **2**

化合物	抑菌圈直径/mm		
	SA	BS	EC
空白	6	6	6
1	8	6	9
2	6	6	6
阳性对照	40	23	12

SA 和 BS 的阳性对照为氨苄青霉素, EC 的阳性对照为硫酸卡那霉素; 每片滤纸片中化合物或阳性对照药物的量均为 10 μg

SA and BS are Ampicillin, while EC is resistomycin as positive control; Content of compound or positive control drug in each piece of filter paper is 10 μg

6 讨论

本实验从分离自广藿香内生真菌 *Bipolaris sorokiniana* A606 的发酵液中分离鉴定了 2 个旋孢腔菌醌类化合物,其中化合物 **1** 为新化合物,化合物 **2** 为首次从该属真菌中分离得到。旋孢腔菌醌类化合物具有较强的抗菌和抗肿瘤活性^[8,13], 本研究活性测试结果证实,化合物 **1** 对 SF-268、MCF-7 和 HepG-2 3 种肿瘤细胞株表现出良好的细胞毒活性,其 IC_{50} 为 20~26 $\mu\text{mol/L}$, 而且对金黄色葡萄

球菌和大肠杆菌也具有一定的抗菌活性。本研究为开发利用广藿香内生真菌 *Bipolaris sorokiniana* A606 中旋孢腔菌醌类化合物提供了物质基础。

参考文献

- [1] Tan R X, Zou W X. Endophytes: A rich source of functional metabolites [J]. *Nat Prod Rep*, 2001, 18(4): 448-459.
- [2] Li Y C, Liang H C, Chen H M, *et al.* Anti-*candida albicans* activity and pharmacokinetics of pogostone isolated from *Pogostemonis Herba* [J]. *Phytomedicine*, 2012, 20(1): 77-83.
- [3] Park E J, Park H R, Lee J S, *et al.* Licochalcone A: an inducer of cell differentiation and cytotoxic agent from *Pogostemon cablin* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(5): 464-466.
- [4] Wei A, Shibamoto T. Antioxidant activities and volatile constituents of various essential oils [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(5): 1737-1742.
- [5] Park H M, Park I K. Larvicidal activity of *Amyris balsamifera*, *Daucus carota* and *Pogostemon cablin* essential oils and their components against *Culex pipiens pallens* [J]. *J Asia-Pac Entomol*, 2012, 15(4): 631-634.
- [6] Miyagawa H, Nagai S, Tsurushima T, *et al.* Phytotoxins produced by the plant pathogenic fungus *Bipolaris bicolor* El-1 [J]. *Biosci Biotech Bioch*, 1994, 58(6): 1143-1145.
- [7] Lim C H, Ueno H, Miyoshi H, *et al.* Phytotoxic compounds cochlioquinones are inhibitors of mitochondrial NADH-ubiquinone reductase [J]. *J Pestic Sci*, 1996, 21(2): 213-215.
- [8] Phuwapraisirisan P, Sawang K, Siripong P, *et al.* Anhydrocochlioquinone A, a new antitumor compound from *Bipolaris oryzae* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48(30): 5193-5195.
- [9] Jung H J, Burm L H, Lim C H, *et al.* Cochlioquinone A1, a new anti-angiogenic agent from *Bipolaris zeicola* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11(22): 4743-4747.
- [10] Yoganathan K, Yang L K, Rossant C, *et al.* Cochlioquinones and epi-cochlioquinones: antagonists of the human chemokine receptor CCR5 from *Bipolaris brizae* and *Stachybotrys chartarum* [J]. *J Antibiot*, 2004, 57(1): 59-63.
- [11] Lim C H, Miyagawa H, Akamatsu M, *et al.* Structures and biological activities of phytotoxins produced by the plant pathogenic fungus *Bipolaris cynodontis* cynA [J]. *J Pesticide Sci*, 1998, 23(3): 281-288.
- [12] Fujioka T, Yao K, Hamano K, *et al.* Epi-cochlioquinone A, a novel acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitor produced by *Stachybotrys bisbyi* [J]. *J Antibiot*, 1996, 49(5): 409-413.
- [13] Koyama N, Nagahiro T, Yamaguchi Y, *et al.* Stemphones, novel potentiators of imipenem activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, produced by *Aspergillus* sp. FKI-2136 [J]. *J Antibiot*, 2005, 58(11): 695-703.
- [14] Arayama M, Nehira T, Maeda H, *et al.* Isolation, ECD assisted structural analyses, biosynthetic discussions, and biological activities of epi-cochlioquinones D and its derivatives [J]. *Tetrahedron*, 2015, 71(29): 4788-4794.
- [15] Beara I N, Lesjak M M, Četojević-Simin D D, *et al.* Phenolic profile, antioxidant, anti-inflammatory and cytotoxic activities of endemic *Plantago reniformis* G. Beck [J]. *Food Res Int*, 2012, 49(1): 501-507.
- [16] 董金甫, 李瑶卿, 洪绍梅. 茶多酚 (TPP) 对 8 种致病菌最低抑制浓度的研究 [J]. *食品科学*, 1995(1): 6-12.