

蛇足石杉内生真菌 *Penicillium chrysogenum* MT-40 的代谢产物研究

贾放放^{1,2}, 齐博文¹, 张蓓蓓¹, 王雯静¹, 王 阳¹, 石璠钰¹, 刘 晓¹, 朱枝祥¹, 王 娟^{1*}, 史社坡^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院 中药现代研究中心, 北京 100029

2. 高平市中医医院, 山西 高平 048400

摘要: 目的 研究蛇足石杉 *Huperzia serrata* 内生真菌 *Penicillium chrysogenum* MT-40 的代谢产物。方法 利用硅胶、Sephadex LH-20 及半制备液相色谱等方法进行分离纯化, 根据化合物的理化性质及 IR、MS、NMR 等数据鉴定化合物的结构; 利用体外模型进行抑制血小板 ATP 释放及抗乙酰胆碱酯酶活性筛选。结果 从 *P. chrysogenum* MT-40 固体发酵培养后的代谢产物中分离得到了 20 个化合物, 分别鉴定为 (±)-*N*-(3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-dodecahydrocyclohexadeca [d]oxazol-2-yl)-4-hydroxybenzamide (1)、cyclo-(Trp-Tyr) (2)、cyclo-(Trp-Phe) (3)、meleagrins (4)、alternariol (5)、alternariol methyl ether (6)、altenuene (7)、koninginin B (8)、koninginin F (9)、koninginin D (10)、过氧化麦角甾醇 (11)、β-谷甾醇 (12)、volemolide (13)、4-hydroxy-17 β -methylcosterol (14)、4-hydroxy-3,6-dimethyl-2H-pyran-2-one (15)、对羟基苯甲酸 (16)、对羟基苯甲醛 (17)、香草酸 (18)、对羟基苯乙酸 (19)、酪醇 (20)。结论 化合物 1 为新化合物, 命名为 (±)-盘尼西碱 A; 化合物 5 在 100 μ mol/L 时有一定的抑制血小板释放 ATP 作用, 抑制率为 (40.6 \pm 5.2)%; 所有化合物在 100 μ mol/L 时未表现出乙酰胆碱酯酶抑制活性。

关键词: 蛇足石杉; 内生真菌; 产黄青霉菌; 生物碱; 聚酮; (±)-盘尼西碱 A; alternariol

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-3904-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.003

Metabolites from *Penicillium chrysogenum* MT-40, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata*

JIA Fang-fang^{1,2}, QI Bo-wen¹, ZHANG Bei-bei¹, WANG Wen-jing¹, WANG Yang¹, SHI Fan-yu¹, LIU Xiao¹, ZHU Zhi-xiang¹, WANG Juan¹, SHI She-po¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Gaoping Chinese Medicine Hospital, Gaoping 048400, China

Abstract: Objective To investigate the chemical metabolites from *Penicillium chrysogenum* MT-40, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata*. **Methods** The compounds were isolated and purified by using various column chromatographies including silica gel, Sephadex LH-20, and semi-preparative HPLC. The structures were established using extensive spectroscopic techniques such as IR, MS, and NMR. The inhibitory activities against ATP release of platelets and acetylcholinesterase of all the isolates were also investigated by using *in vitro* models. **Results** Twenty compounds including (±)-*N*-(3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-dodecahydrocyclohexadeca [d]oxazol-2-yl)-4-hydroxybenzamide (1), cyclo-(Trp-Tyr) (2), cyclo-(Trp-Phe) (3), meleagrins (4), alternariol (5), alternariol methyl ether (6), altenuene (7), koningin B (8), koningin F (9), koningin D (10), ergosterol peroxide (11), β-sitosterol (12), volemolide (13), 4-hydroxy-17 β -methylcosterol (14), 4-hydroxy-3,6-dimethyl-2H-pyran-2-one (15), *p*-hydroxybenzoic acid (16), 4-hydroxybenzaldehyde (17), 4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid (18), 4-hydroxyphenylacetic acid (19), and tyrosol (20) were isolated from the solid fermentation cultures of *P. chrysogenum* MT-40. **Conclusion** Compound 1 is a new compound; Compound 5 exhibited slight inhibitory activities on ATP release of thrombin-activated platelets with inhibition rate of (40.6 \pm 5.2)% at the concentration of 100 μ mol/L. All the compounds didn't exhibit inhibitory activities on AChE at the

收稿日期: 2021-12-23

基金项目: 国家自然科学基金项目(81773842); 国家自然科学基金项目(81903495); 北京中医药大学新教师启动基金项目(2021-JYB-XJSJJ-005)

作者简介: 贾放放, 女, 主要从事中药化学成分研究。E-mail: jiaff017@163.com

*通信作者: 史社坡, 研究员, 主要从事中药活性成分发现及合成生物学研究。E-mail: shishepo@163.com

王 娟, 讲师, 主要从事中药活性成分发现及合成生物学研究。E-mail: wjwangjuan2012@163.com

concentration of 100 $\mu\text{mol/L}$.

Key words: *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murray) Trev.; endophytic fungi; *Penicillium chrysogenum*; alkaloids; polyketides; (\pm)-penicillaloid A; alternariol

植物内生真菌 (endophyte) 是指一类部分或全部生活史存在于健康植物组织内部, 而不使宿主植物表现出明显感染症状的微生物^[1]。由于寄主植物的不同及其生存环境的差异, 植物内生菌的种类多样、数目庞大, 且在长期进化过程中形成了丰富的代谢系统, 使其次生代谢产物结构新颖、类群丰富、生物活性显著。目前从植物内生菌中分离鉴定的化合物包括生物碱、萜类、蒽醌、吡啶、甾醇、多肽等多种成分, 并发现了一系列具有活性的天然产物, 如具有动物神经毒性的麦角生物碱和吲哚生物碱, 具有植物抗毒素样作用的细胞松弛素, 以及其他活性物质, 包括抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等天然化合物。这些代谢产物结构丰富多样, 是活性天然产物的重要来源之一^[2-6]。因此, 内生真菌代谢产物的系统研究对于发现更多结构新颖的活性天然产物具有重要意义。

蛇足石杉 *Huperzia serrata* (Thunb. ex Murray) Trev. 为石杉科石杉属多年生草本蕨类植物, 全草具有散瘀消肿、清热解毒的功效。蛇足石杉各个组织中含有丰富的内生真菌, 文献报道从部分蛇足石杉来源的内生真菌中分离得到了生物碱、倍半萜、多肽等多种化合物^[7-12], 但是相对于蛇足石杉中所含有的丰富的内生菌来说, 目前这些内生菌代谢产物的研究明显不足。因此, 进一步挖掘蛇足石杉内生真菌次生代谢产物, 有望发现结构新颖的活性天然产物。在前期研究中, 本课题组对蛇足石杉中的内生真菌进行了分离鉴定, 并对部分真菌代谢产物进行了系统研究, 发现了一系列结构新颖的化合物^[13-16]。本实验主要对蛇足石杉内生真菌 *Penicillium chrysogenum* MT-40 进行了系统的化学成分研究, 固体发酵培养后分离鉴定了 20 个化合物, 分别为 (\pm)-*N*-(3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-dodecahydrocyclohexa[*d*]oxazol-2-yl)-4-hydroxybenzamide (**1**)、cyclo-(Trp-Tyr) (**2**)、cyclo-(Trp-Phe) (**3**)、meleagrins (**4**)、alternariol (**5**)、alternariol methyl ether (**6**)、altenuene (**7**)、koninginin B (**8**)、koninginin F (**9**)、koninginin D (**10**)、过氧化麦角甾醇 (ergosterol peroxide, **11**)、 β -谷甾醇 (β -sitosterol, **12**)、volemolide (**13**)、4-hydroxy-17*R*-methylcisterol (**14**)、4-

hydroxy-3,6-dimethyl-2*H*-pyran-2-one (**15**)、对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid, **16**)、对羟基苯甲醛 (4-hydroxybenzaldehyde, **17**)、香草酸 (4-hydroxy-3-methoxybenzoic acid, **18**)、对羟基苯乙酸 (4-hydroxyphenylacetic acid, **19**)、酪醇 (tyrosol, **20**)。其中化合物 **1** 为新化合物, 命名为 (\pm)-盘尼西碱 A。并对分离鉴定的化合物进行了抑制血小板释放 ATP 活性和乙酰胆碱酯酶抑制活性的研究。

1 仪器与材料

Autopol IV 全自动旋光仪 (美国 Rudolf 公司); UV-2401PC 紫外分光光度计 (日本 Shimadzu 公司); 470 FT-IR 红外光谱仪 (美国 Thermo 公司); XT4 显微熔点测定仪 (北京科仪光电仪器厂); 高效液相色谱离子阱飞行时间质谱分析系统: UFLC SIL-20AC 自动进样器, CTO-20AC 柱温箱, SPD M20A 紫外检测器, LC-20ADXR 泵, IT-TOF-MS 配备 ESI 离子源 (日本 Shimadzu 公司); Varian 500 核磁共振仪 (美国 Varian 公司); Waters 2998 半制备型高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司); ODS 半制备柱 (SunFire™ C₁₈, 150 mm × 10 mm, 5 μm); Sephadex LH-20 填料 (瑞典 Amerasham Biosciences 公司); ODS 柱色谱填料 (Li-Chroprep RP-C₁₈, 40~63 μm , 德国 Merck 公司); D101 大孔树脂、柱色谱用硅胶 (200~300 目) 及薄层色谱用 GF₂₅₄ 硅胶预制板均为青岛海洋化工厂生产。M1000 型多功能酶标仪 (美国 TECAN 公司); 碘代硫代乙酰胆碱、5,5-二硫代二硝基苯甲酸、二甲基亚砷、十二烷基硫酸钠、荧光素酶原液、ATP、凝血酶均由 Sigma 公司提供; D-荧光素钠盐购于北京百灵威科技有限公司; HBSS 缓冲液 (Hank's Balanced Salt Solution, HBSS) 购于美国赛默飞世尔科技公司; 石杉碱甲 (批号 80/100629) 购于上海诗丹德标准技术服务有限公司; 电鳗乙酰胆碱酯酶由上海源叶生物公司提供。

蛇足石杉 *H. serrata* (Thunb. ex Murray) Trev. 采自福建省南平市 (标本编号 201507)。本研究所用菌株由课题组自蛇足石杉中分离, 根据其形态特征及 ITS rDNA 序列鉴定为产黄青霉菌 *Penicillium chrysogenum*, 菌种保存于北京中医药大学现代研究中心 (菌种编号 *P. chrysogenum* MT-40)。

2 内生菌的发酵培养及代谢产物的提取分离

P. chrysogenum MT-40 于无菌环境下接种至 0.5 L×40 瓶糙米培养基中, 室温培养 40 d 后, 用醋酸乙酯超声提取 6 次。提取液合并滤过, 减压浓缩得浸膏提取物 130 g。经正相硅胶柱色谱, 石油醚-醋酸乙酯(10:1→0:1)、二氯甲烷-甲醇(20:1→0:1) 梯度洗脱, 合并得到 10 个流分 (Fr. A~J)。Fr. D 经过正相硅胶柱色谱分离, 收集合并相同部分, 得到 7 个流分 (Fr. D1~D7), 其中 Fr. D3 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **19** (2.5 mg; 流动相为甲醇-水 90:10) 和 **16** (2.5 mg; 流动相为甲醇-水 90:10); Fr. D4 经 Sephadex LH-20 柱色谱并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **5** (2.8 mg; 流动相: 甲醇-甲酸水 80:20); Fr. D5 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **6** (2.5 mg; 流动相为甲醇-甲酸水 70:30); Fr. D6 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **13** (2.0 mg; 流动相为乙腈-甲酸水 45:55) 和 **14** (1.9 mg; 流动相为乙腈-甲酸水 45:55); Fr. D7 用正相硅胶柱色谱反复进行梯度洗脱, 得到化合物 **11** (5.0 mg) 和 **12** (3.5 mg)。Fr. E 经正相硅胶柱色谱分离, 收集合并相同部分, 得到 5 个流分 (Fr. E1~E5), 其中 Fr. E3 经反相 ODS 液相色谱并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **1** (2.5 mg; 流动相为甲醇-水 65:35) 和 **8** (2.3 mg; 流动相为甲醇-水 50:50); Fr. E4 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **15** (2.9 mg; 流动相为甲醇-甲酸水 45:55)、**17** (2.5 mg; 流动相为甲醇-甲酸水 45:55)、**18** (2.4 mg; 流动相为甲醇-甲酸水 25:75) 和 **20** (2.4 mg; 流动相为甲醇-甲酸水 25:75)。Fr. F 经正相硅胶柱色谱分离, 收集合并相同部分, 得到 5 个流分 (Fr. F1~F5), 其中 Fr. F3 经 Sephadex LH-20 柱色谱分离并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **7** (2.8 mg; 流动相为甲醇-水 50:50); Fr. F4 经反复重结晶得到化合物 **4** (20.0 mg); Fr. F5 经反相 ODS 液相色谱并结合半制备液相色谱分离纯化得到化合物 **2** (1.9 mg; 流动相为乙腈-甲酸水 45:55)、**3** (1.5 mg; 流动相为乙腈-甲酸水 45:55)、**9** (2.8 mg; 流动相为甲醇-水 30:70) 和 **10** (2.5 mg; 流动相为甲醇-水 30:70)。

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色油状物, $[\alpha]_D^{25}$ (c 0.1, MeOH); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ (nm): 223 (3.04)。HR-ESI-MS 给出 $[M+H]^+$ 峰 m/z 345.218 7 (计算值 345.217 3), 结合 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据 (表 1) 确定其分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ 。IR 图谱显示化合物 **1** 结构中含羟基 (3288 cm^{-1})、苯环 (1609 、 1588 、 1513 、 1452 cm^{-1}) 和羰基 (1677 cm^{-1})。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) 显示 4 个芳香氢质子信号 [δ_{H} 6.77 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$, H-4', 6'), 7.45 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$, H-3', 7')], 1 个含氧次甲基信号 4.16 (1H, m, H-15), 1 个含氮次甲基信号 3.46 (1H, m, H-4), 在 0.80~2.00 显示重叠较严重的 20 个氢质子信号, 为 10 个亚甲基信号。 $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3Cl_3) 中显示 20 个碳信号, 包括 1 个羰基碳信号 [δ_{C} 171.3(C-1')], 6 个芳香碳信号 [δ_{C} 159.1 (C-5'), 129.5 (C-3'), 129.5 (C-7'), 128.7 (C-2'), 115.6 (C-4'), 115.6 (C-6')], 1 个烯碳信号 [δ_{C} 155.1 (C-2)], 12 个脂肪碳信号。查阅文献发现化合物 **1** 与已知化合物 *N-trans-cinnamoyl 2-amino-3a,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,13a-dodecahydro-cyclododeca[d]oxazole*^[17] 的核磁数据接近, 提示两者具有相似的母核结构。不同的是, 已知化合物含有肉桂酰胺基团, 表 1 化合物 **1** 的 ^1H - 和 $^{13}\text{C-NMR}$ 数据 (500/125 MHz, CDCl_3)

Table 1 ^1H - and $^{13}\text{C-NMR}$ data of compound **1** (500/125 MHz, CDCl_3)

碳位	δ_{H}	δ_{C}
2		155.1
4	3.46 (m)	50.0
5	1.95 (m), 1.81 (m)	31.1
6	1.78 (m), 1.23 (m)	26.4
7	1.51 (m)	25.6
8	1.23 (m)	25.5
9	1.09 (m), 0.86 (m)	24.7
10	1.09 (m), 0.86 (m)	24.7
11	1.23 (m)	25.5
12	1.51 (m)	25.6
13	1.78 (m), 1.23 (m)	26.4
14	1.95 (m), 1.81 (m)	32.5
15	4.16 (m)	57.4
1'		171.3
2'		128.7
3',7'	7.45 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$)	129.5
4',6'	6.77 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$)	115.6
5'		159.1

而化合物 **1** 中含有的是对羟基苯甲酰胺基团。根据 $^1\text{H-NMR}$ 谱中 H-4 和 H-15 之间较小的偶合常数 $^3J_{\text{H-4, H-15}}$ ($J = 3.5 \text{ Hz}$) 提示 H-4 和 H-15 的相对构型为反式^[18]。因为化合物 **1** 的比旋光度为 0, 其 CD 曲线也无明显的 Cotton 效应, 推测化合物 **1** 为外消

旋体, 尝试利用多种手性柱和流动相对化合物 **1** 进行手性拆分, 但没有成功。最后结合 $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ 、 HSQC 、 HMBC 对化合物 **1** 的碳氢数据进行了准确归属(表 1) 确定其平面结构如图 1 所示, 命名为(±)-盘尼西碱 A。

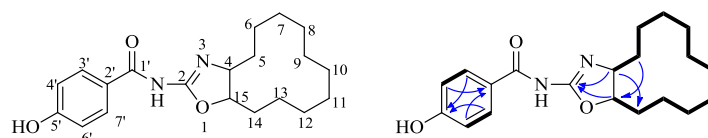


图 1 化合物 **1** 结构与关键 HMBC (—)、 $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ (—) 相关

Fig. 1 Structure and key HMBC, $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$ correlations of compound **1**

化合物 **2**: 白色粉末, mp 263~265 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -146 (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 350.148 8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值为 350.149 9), 分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.90 (1H, s, H-1), 6.94 (1H, s, H-2), 7.45 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-4), 6.96 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-5), 7.04 (1H, t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-6), 7.29 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-7), 2.76 (1H, dd, $J = 14.0, 4.5 \text{ Hz}$, H-8a), 2.38 (1H, dd, $J = 14.0, 4.5 \text{ Hz}$, H-8b), 3.91 (1H, m, H-9), 7.81 (1H, s, H-10), 3.73 (1H, m, H-12), 7.63 (1H, s, H-13), 2.42 (1H, m, H-15a), 1.76 (1H, m, H-15b), 6.56 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-17, 21), 6.49 (2H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-18, 20); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 124.4 (C-2), 108.9 (C-3), 127.5 (C-3a), 118.4 (C-4), 118.8 (C-5), 120.9 (C-6), 111.4 (C-7), 136.1 (C-7a), 30.0 (C-8), 55.2 (C-9), 166.8 (C-11), 55.9 (C-12), 166.3 (C-14), 39.8 (C-15), 126.4 (C-16), 130.7 (C-17), 114.9 (C-18), 156.1 (C-19), 114.9 (C-20), 130.7 (C-21)。以上数据与文献报道一致^[19], 故鉴定化合物 **2** 为 cyclo-(Trp-Tyr)。

化合物 **3**: 白色粉末, mp 254~256 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -112 (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 334.155 9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (计算值为 334.155 0), 分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.92 (1H, s, NH-1), 6.96 (1H, s, H-2), 7.48 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-4), 6.98 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-5), 7.07 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-6), 7.32 (1H, d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-7), 2.79 (1H, dd, $J = 14.5, 4.0 \text{ Hz}$, H-10a), 2.51 (1H, m, H-10b), 3.97 (1H, m, H-11), 7.94 (1H, s, H-12), 3.84 (1H, m, H-14), 7.74 (1H, s, H-15), 2.44 (1H, dd, $J = 13.5, 4.5 \text{ Hz}$, H-17a), 1.83 (1H, dd, $J = 13.5, 7.0 \text{ Hz}$, H-17b), 7.16 (2H, m, H-19, 23), 6.69 (2H, m, H-20, 22), 7.18 (1H, m, H-21); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 120.9 (C-2),

108.8 (C-3), 118.4 (C-4), 118.8 (C-5), 124.4 (C-6), 111.3 (C-7), 127.5 (C-8), 136.0 (C-9), 28.8 (C-10), 55.3 (C-11), 166.2 (C-13), 55.6 (C-14), 166.8 (C-16), 39.8 (C-17), 136.5 (C-18), 128.1 (C-19), 129.7 (C-20), 126.4 (C-21), 129.7 (C-22), 128.1 (C-23)。以上数据与文献报道一致^[20], 故鉴定化合物 **3** 为 cyclo-(Trp-Phe)。

化合物 **4**: 黄色粉末, mp 250~252 °C, HR-ESI-MS m/z : 434.180 7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (计算值为 434.182 3), 分子式为 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_4$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.66 (3H, s, 1-OCH₃), 7.54 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-4), 7.04 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-5), 7.26 (1H, t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, H-6), 6.98 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, H-7), 5.25 (1H, s, H-8), 9.26 (1H, s, 9-OH), 10.13 (1H, s, 14-NH), 8.19 (1H, s, H-15), 7.77 (1H, s, H-18), 12.91 (1H, s, 19-NH), 7.36 (1H, s, H-20), 6.00 (1H, s, H-22), 4.98 (2H, m, H-23), 1.20 (6H, s, H-24, H-25); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 64.8 (1-OCH₃), 101.3 (C-2), 52.2 (C-3), 125.6 (C-3a), 124.7 (C-4), 123.2 (C-5), 127.9 (C-6), 111.5 (C-7), 146.3 (C-7a), 109.1 (C-8), 142.9 (C-9), 158.5 (C-10), 123.7 (C-12), 164.9 (C-13), 106.8 (C-15), 126.0 (C-16), 137.7 (C-18), 134.2 (C-20), 41.8 (C-21), 143.4 (C-22), 112.9 (C-23), 24.3 (C-24), 23.2 (C-25)。以上数据与文献报道一致^[21], 故鉴定化合物 **4** 为 melegarin。

化合物 **5**: 黄色粉末, mp 319~321 °C, HR-ESI-MS m/z : 257.044 4 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (计算值为 257.045 5), 分子式为 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.67 (1H, brs, H-5'), 6.31 (1H, brs, H-4), 6.59 (1H, brs, H-3'), 7.20 (1H, brs, H-6), 2.65 (3H, brs, H-7'); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 138.3 (C-1), 97.4 (C-2), 164.7 (C-3), 100.9 (C-4), 164.1 (C-5), 104.3 (C-6), 165.5 (C-7), 109.0 (C-1'), 138.1

(C-2'), 101.6 (C-3'), 158.4 (C-4'), 117.5 (C-5'), 152.6 (C-6'), 25.3 (C-7')。以上数据与文献报道一致^[22], 故鉴定化合物 **5** 为 alternariol。

化合物 **6**: 黄色粉末, mp 275~277 °C, HR-ESI-MS m/z : 271.062 2 $[M-H]^-$ (计算值为 271.061 2), 分子式为 $C_{15}H_{12}O_5$ 。 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.73 (1H, brs, H-5'), 6.66 (1H, brs, H-3'), 6.61 (1H, brs, H-4), 7.21 (1H, brs, H-6), 2.73 (3H, s, H-7'), 3.90 (3H, s, 5-OCH₃); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 138.4 (C-1), 98.5 (C-2), 164.0 (C-3), 99.2 (C-4), 164.7 (C-5), 103.4 (C-6), 166.2 (C-7), 109.5 (C-1'), 137.8 (C-2'), 101.6 (C-3'), 158.7 (C-4'), 117.6 (C-5'), 152.6 (C-6'), 25.0 (C-7'), 55.8 (5-OCH₃)。以上数据与文献报道一致^[23], 故鉴定化合物 **6** 为 alternariol methyl ether。

化合物 **7**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} -32$ (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 291.085 5 $[M-H]^-$ (计算值为 291.087 4), 分子式为 $C_{15}H_{16}O_6$ 。 1H -NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.38 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-4), 6.47 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, H-6), 3.83 (3H, s, 8-OCH₃), 2.54 (1H, m, H-3'a), 1.84 (1H, m, H-3'b), 3.83 (1H, m, H-4'), 4.15 (1H, m, H-5'), 6.09 (1H, brs, H-6'), 1.45 (3H, s, H-7'); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 130.5 (C-1), 100.7 (C-2), 164.3 (C-3), 101.0 (C-4), 166.4 (C-5), 103.2 (C-6), 169.3 (C-7), 55.9 (C-8), 139.2 (C-1'), 81.5 (C-2'), 41.0 (C-3'), 70.3 (C-4'), 73.1 (C-5'), 133.9 (C-6'), 28.2 (C-7')。以上数据与文献报道一致^[24], 故鉴定化合物 **7** 为 altenuene。

化合物 **8**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} +227$ (c 0.1, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 283.190 3 $[M+H]^+$ (计算值为 283.190 4), 分子式为 $C_{16}H_{26}O_4$ 。 1H -NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.54, (1H, m, H-2a), 2.57 (1H, m, H-2b), 1.94 (1H, m, H-3a), 2.45 (1H, m, H-3b), 4.03 (1H, dd, $J = 5.5, 13.5$ Hz, H-4), 2.09 (1H, m, H-7a), 2.34 (1H, m, H-7b), 1.78 (1H, m, H-8a), 2.04 (1H, m, H-8b), 3.76 (1H, m, H-9), 3.62 (1H, m, H-10), 1.61 (1H, m, H-11a), 1.66 (1H, m, H-11b), 1.53 (2H, m, H-12), 1.35 (2H, m, H-13), 1.29 (2H, m, H-14), 1.26 (2H, m, H-15), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H-16); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 198.3 (C-1), 71.2 (C-2), 29.2 (C-3), 27.4 (C-4), 171.5 (C-5), 109.3 (C-6), 17.9 (C-7), 22.8 (C-8), 81.0 (C-9), 73.4 (C-10), 32.0 (C-11), 25.6 (C-12), 29.5 (C-13), 33.0 (C-14), 22.9

(C-15), 14.2 (C-16)。以上数据与文献报道一致^[25], 故鉴定化合物 **8** 为 koningin B。

化合物 **9**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} +128$ (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 297.168 2 $[M-H]^-$ (计算值为 297.170 7), 分子式为 $C_{16}H_{26}O_5$ 。 1H -NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.57 (2H, m, H-2), 1.79 (1H, m, H-3a), 1.59 (1H, m, H-3b), 4.78 (1H, s, H-4), 4.07 (1H, s, H-7), 2.35 (1H, m, H-8a), 1.95 (1H, m, H-8b), 3.76 (1H, s, H-9), 3.66 (1H, s, H-10), 1.49 (2H, m, H-11), 1.28 (2H, m, H-12), 1.28 (2H, m, H-13), 1.28 (2H, m, H-14), 1.28 (2H, m, H-15), 0.87 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H-16); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 198.5 (C-1), 71.2 (C-2), 28.8 (C-3), 27.3 (C-4), 173.7 (C-5), 112.8 (C-6), 57.4 (C-7), 31.9 (C-8), 77.0 (C-9), 73.0 (C-10), 33.3 (C-11), 25.6 (C-12), 29.4 (C-13), 31.3 (C-14), 22.8 (C-15), 14.3 (C-16)。以上数据与文献报道的一致^[25], 故鉴定化合物 **9** 为 koningin F。

化合物 **10**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} +124$ (c 0.1, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 321.167 0 $[M+Na]^+$ (计算值为 321.167 2), 分子式为 $C_{16}H_{26}O_5$ 。 1H -NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.63 (1H, m, H-2a), 2.34 (1H, m, H-2b), 1.96 (1H, m, H-3a), 1.61 (1H, m, H-3b), 4.23 (1H, m, H-4), 4.63 (1H, m, H-7), 2.19 (1H, m, H-8a), 2.04 (1H, m, H-8b), 4.05 (1H, m, H-9), 3.69 (1H, m, H-10), 1.53 (2H, m, H-11), 1.27 (2H, m, H-12), 1.27 (2H, m, H-13), 1.27 (2H, m, H-14), 1.27 (2H, m, H-15), 0.86 (3H, t, $J = 6.5$ Hz, H-16); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 198.8 (C-1), 33.5 (C-2), 29.0 (C-3), 65.9 (C-4), 171.5 (C-5), 114.2 (C-6), 57.4 (C-7), 29.5 (C-8), 77.8 (C-9), 73.4 (C-10), 32.8 (C-11), 25.3 (C-12), 31.1 (C-13), 32.0 (C-14), 22.9 (C-15), 14.3 (C-16)。以上数据与文献报道的一致^[25], 故鉴定化合物 **10** 为 koningin D。

化合物 **11**: 白色针状结晶 (甲醇), mp 171~173 °C, EI-MS m/z : 428 $[M]^+$, 分子式为 $C_{28}H_{44}O_3$ 。 1H -NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.93 (1H, m, H-3), 6.21 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-6), 6.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-7), 0.85 (3H, s, H-18), 1.20 (3H, s, H-19), 0.96 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, H-21), 5.11 (1H, dd, $J = 8.5, 15.5$ Hz, H-22), 5.19 (1H, dd, $J = 8.5, 15.5$ Hz, H-23), 0.79 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, H-26), 0.77 (3H, d, $J = 5.0$ Hz, H-27), 0.87 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, H-28); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 34.9 (C-1), 30.3 (C-2), 66.7 (C-3),

37.1 (C-4), 82.4 (C-5), 135.6 (C-6), 130.9 (C-7), 79.6 (C-8), 51.2 (C-9), 37.0 (C-10), 23.6 (C-11), 39.5 (C-12), 44.7 (C-13), 51.9 (C-14), 20.2 (C-15), 28.9 (C-16), 56.4 (C-17), 13.1 (C-18), 18.4 (C-19), 39.5 (C-20), 20.8 (C-21), 135.4 (C-22), 132.5 (C-23), 43.0 (C-24), 33.3 (C-25), 19.9 (C-26), 18.4 (C-27), 17.8 (C-28)。以上数据与文献报道的一致^[26], 故鉴定化合物 **11** 为过氧化麦角甾醇。

化合物 **12**: 白色结晶(甲醇), mp 137~139 °C, EI-MS m/z : 414 [M]⁺, 分子式为 C₂₉H₅₀O。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 3.50 (1H, m, H-3), 5.32 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-6), 0.65 (3H, s, H-18), 0.98 (3H, s, H-19), 0.90 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-21), 0.83 (3H, d, J = 4.5 Hz, H-26), 0.78 (3H, s, H-27), 0.85 (3H, d, J = 2.0 Hz, H-29); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 37.5 (C-1), 31.9 (C-2), 72.0 (C-3), 42.5 (C-4), 141.0 (C-5), 121.9 (C-6), 32.1 (C-7), 32.1 (C-8), 50.3 (C-9), 36.7 (C-10), 21.3 (C-11), 40.0 (C-12), 42.5 (C-13), 57.0 (C-14), 24.5 (C-15), 28.5 (C-16), 56.2 (C-17), 12.2 (C-18), 19.6 (C-19), 36.4 (C-20), 19.0 (C-21), 34.1 (C-22), 26.2 (C-23), 46.0 (C-24), 29.3 (C-25), 19.2 (C-26), 20.1 (C-27), 23.3 (C-28), 12.1 (C-29)。以上数据与文献报道的一致^[27], 故鉴定化合物 **12** 为 β -谷甾醇。

化合物 **13**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} + 80$ (c 0.2, MeOH); EI-MS m/z : 346 [M]⁺, 分子式为 C₂₂H₃₄O₃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.73 (1H, brs, H-7), 2.31 (1H, m, H-11a), 1.74 (1H, m, H-11b), 1.92 (1H, m, H-12a), 1.55 (1H, m, H-12b), 2.38 (1H, m, H-14), 1.71 (1H, m, H-15a), 1.46 (1H, m, H-15b), 1.89 (1H, m, H-16a), 1.45 (1H, m, H-16b), 1.46 (1H, m, H-17), 0.59 (3H, s, H-18), 2.03 (1H, m, H-20), 1.01 (3H, m, H-27), 5.23 (1H, dd, J = 7.0, 15.0 Hz, H-22), 5.14 (1H, dd, J = 7.0, 15.0 Hz, H-23), 1.84 (1H, m, H-24), 1.45 (1H, m, H-25), 0.81 (3H, m, H-26), 0.81 (3H, m, H-21), 0.90 (3H, m, H-28), 3.10 (3H, s, 9-OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.9 (C-6), 114.4 (C-7), 169.3 (C-8), 108.0 (C-9), 34.8 (C-11), 35.2 (C-12), 49.1 (C-13), 50.9 (C-14), 21.5 (C-15), 29.1 (C-16), 55.6 (C-17), 12.2 (C-18), 40.3 (C-20), 21.3 (C-27), 134.8 (C-22), 133.0 (C-23), 43.1 (C-24), 33.3 (C-25), 19.9 (C-26), 20.3 (C-21), 17.8 (C-28), 50.4 (-OCH₃)。以上数据与文献报道的一致^[28], 故鉴定化合物 **13** 为 volemolide。

化合物 **14**: 无色油状物, $[\alpha]_D^{25} + 140$ (c 0.2, MeOH); HR-ESI-MS m/z : 331.226 6 [M-H]⁻ (计算值为 331.227 9), 分子式为 C₂₁H₃₂O₃。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.61 (1H, s, H-2), 2.26 (1H, d, J = 14.5 Hz, H-5a), 1.82 (1H, m, H-5b), 1.97 (1H, m, H-6a), 1.62 (1H, m, H-6b), 2.63 (1H, m, H-8), 1.70 (1H, m, H-9a), 1.62 (1H, m, H-9b), 1.94 (1H, m, H-10a), 1.45 (1H, m, H-10b), 1.47 (1H, m, H-11), 0.59 (3H, s, H-12), 2.03 (1H, m, H-13), 1.02 (3H, d, J = 6.5 Hz, H-14), 5.15 (1H, dd, J = 7.5, 15.0 Hz, H-15), 5.23 (1H, dd, J = 7.5, 15.0 Hz, H-16), 1.84 (1H, m, H-17), 1.58 (1H, m, H-18), 0.81 (3H, d, J = 7.5 Hz, H-19), 0.81 (3H, d, J = 7.5 Hz, H-20), 0.90 (3H, d, J = 7.0 Hz, H-21); ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 171.1 (C-1), 112.5 (C-2), 170.8 (C-3), 105.0 (C-4), 35.5 (C-5), 35.3 (C-6), 49.1 (C-7), 50.6 (C-8), 21.6 (C-9), 29.1 (C-10), 55.6 (C-11), 11.9 (C-12), 40.3 (C-13), 21.2 (C-14), 134.8 (C-15), 133.1 (C-16), 43.0 (C-17), 33.3 (C-18), 19.8 (C-19), 20.1 (C-20), 17.9 (C-21)。以上数据与文献报道的一致^[29], 故鉴定化合物 **14** 为 4-hydroxy-17 R -methylcisterol。

化合物 **15**: 白色粉末, mp 184~186 °C, HR-ESI-MS m/z : 139.042 0 [M-H]⁻ (计算值为 139.040 1), 分子式为 C₇H₈O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 5.93 (1H, s, H-5), 1.82 (3H, s, H-7), 2.16 (3H, H-8); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 169.7 (C-2), 98.3 (C-3), 161.1 (C-4), 103.2 (C-5), 160.5 (C-6), 8.5 (C-7), 19.6 (C-8)。以上数据与文献报道的一致^[30], 故鉴定化合物 **15** 为 4-hydroxy-3,6-dimethyl-2 H -pyran-2-one。

化合物 **16**: 浅黄色粉末, mp 214~216 °C, HR-ESI-MS m/z : 137.024 9 [M-H]⁻ (计算值为 137.024 4), 分子式为 C₇H₆O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.83 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2, 6), 6.77 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3, 5); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 122.9 (C-1), 133.1 (C-2, 6), 116.2 (C-3, 5), 163.5 (C-4), 172.8 (C-7)。以上数据与文献报道一致^[31], 故鉴定化合物 **16** 为对羟基苯甲酸。

化合物 **17**: 白色粉末, mp 106~108 °C, HR-ESI-MS m/z : 121.028 2 [M-H]⁻ (计算值为 121.029 5), 分子式为 C₇H₆O₂。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-2, 6), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz, H-3, 5), 9.74 (1H, s, H-7); ¹³C-NMR (125

MHz, CD₃OD) δ : 128.6 (C-1), 132.0 (C-2, 6), 115.5 (C-3, 5), 163.7 (C-4), 191.4 (C-7)。以上数据与文献报道的一致^[32], 故鉴定化合物 **17** 为对羟基苯甲醛。

化合物 **18**: 白色粉末, mp 200~202 °C, HR-ESI-MS m/z : 167.035 8 [M-H]⁻ (计算值为 167.035 0), 分子式为 C₈H₈O₄。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.53 (1H, s, H-2), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 7.51 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6), 3.87 (3H, s, -OCH₃); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 123.2 (C-1), 115.8 (C-2), 148.7 (C-3), 152.4 (C-4), 113.8 (C-5), 125.1 (C-6), 169.4 (C-7), 56.5 (-OCH₃)。以上数据与文献报道的一致^[33], 故鉴定化合物 **18** 为香草酸。

化合物 **19**: 无色针状结晶 (甲醇), mp 148~150 °C, HR-ESI-MS m/z : 151.041 4 [M-H]⁻ (计算值为 151.040 1), 分子式为 C₈H₈O₃。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 7.83 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2, 6), 6.77 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3, 5), 3.31 (2H, s, H-7); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 126.9 (C-1), 131.5 (C-2, 6), 116.3 (C-3, 5), 157.4 (C-4), 41.2 (C-7), 176.4 (C-8)。以上数据与文献报道的一致^[34], 故鉴定化合物 **19** 为对羟基苯乙酸。

化合物 **20**: 白色片状晶体 (甲醇), mp 89~91 °C, EI-MS m/z : 138 [M]⁺, 分子式为 C₈H₁₀O₂。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ : 3.68 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-1), 2.71 (2H, t, J = 7.5 Hz, H-2), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-2', 6'), 6.69 (2H, d, J = 8.0 Hz, H-3', 5'); ¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD) δ : 63.2 (C-1), 38.0 (C-2), 129.4 (C-1'), 129.6 (C-2', 6'), 114.7 (C-3', 5'), 155.3 (C-4')。以上数据与文献报道的一致^[35], 故鉴定化合物 **20** 为酪醇。

4 活性筛选

参考文献报道方法^[36]测定乙酰胆碱酯酶抑制活性, 抗血小板释放 ATP 作用方法^[16]如下: 设对照组、模型组和给药组, 每组设 3 个复孔。各组分别加入 100 μ L 血小板悬液, 放入 CO₂ 培养箱孵育 5 min。给药组加入 25 μ L 不同浓度 (0、4、20、100 μ mol/L) 的化合物, 对照组和模型组加入等体积的 HBSS 缓冲液。随后在给药组和模型组加入 25 μ L 凝血酶至终浓度 0.05 U/mL, 对照组加入等体积的 HBSS 缓冲液。在各孔加入 50 μ L 荧光素酶底物, 室温反应 5 min, 多功能酶标仪测定生物发光值 (RLU), 按照公式计算各化合物对血小板释放 ATP 的抑制率和半数抑制浓度 (median inhibitory concentration,

IC₅₀) 值。

$$\text{抑制率} = (\text{RLU}_{\text{模型组均值}} - \text{RLU}_{\text{给药组均值}}) / (\text{RLU}_{\text{模型组均值}} - \text{RLU}_{\text{对照组均值}})$$

结果表明化合物 **5** 在 100 μ mol/L 时有一定的抗血小板释放 ATP 作用, 其抑制率为 (40.6 \pm 5.2)%。阳性药 LY294002 抑制率为 (102.7 \pm 3.1)%; 化合物 **1** 抑制率为 (32.9 \pm 9.6)% , 其他化合物抑制率均小于 20%; 所有化合物在 100 μ mol/L 时对乙酰胆碱酯酶不显示抑制活性, 所有化合物的抑制率均小于 10%, 阳性药石杉碱甲 IC₅₀ 为 (0.54 \pm 0.02) μ mol/L。

5 讨论

本研究对蛇足石杉内生真菌 *P. chrysogenum* MT-40 的化学成分进行了系统分离, 得到 20 个化合物, 包括生物碱类化合物、聚酮类化合物、甾体类化合物和小分子芳香类化合物, 其中化合物 **1** 为新化合物。新化合物 **1** 的结构中含有独特的二氢噁唑并十二元大环结构, 这类结构在文献报道的天然产物中非常少见, 根据其结构推测可能是在聚酮合酶 (polyketide synthase, PKS)、非核糖体肽合成酶 (nonribosomal peptide synthetase, NRPS)、酰基转移酶的共同作用下生成, 但其确切的合成机制尚在研究中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wilson D. Endophyte: the evolution of a term, and clarification of its use and definition [J]. *Oikos*, 1995, 73(2): 274.
- [2] Christina A, Christopher V, Bhore S J. Endophytic bacteria as a source of novel antibiotics: An overview [J]. *Pharmacogn Rev*, 2013, 7(13): 11-16.
- [3] Strobel G A. Endophytes as sources of bioactive products [J]. *Microbes Infect*, 2003, 5(6): 535-544.
- [4] Tan R X, Zou W X. Endophytes: a rich source of functional metabolites [J]. *Nat Prod Rep*, 2001, 18(4): 448-459.
- [5] Zhang H W, Song Y C, Tan R X. Biology and chemistry of endophytes [J]. *Nat Prod Rep*, 2006, 23(5): 753-771.
- [6] Strobel G, Daisy B, Castillo U, et al. Natural products from endophytic microorganisms [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(2): 257-268.
- [7] Wu Y, Zhang J L, Xiang W X, et al. Two new lipodepsipeptides from the endophytic fungus *Colletotrichum aotearoa* Y41 [J]. *Rec Nat Prod*, 2019, 13(3): 199-204.
- [8] Wang M Z, Sun M W, Hao H L, et al. Avertoxins A-D, prenyl asteltoxin derivatives from *Aspergillus versicolor* Y10, an endophytic fungus of *Huperzia serrata* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(12): 3067-3070.
- [9] Ma T T, Shan W G, Ying Y M, et al. Xanthonenes with

- α -glucosidase inhibitory activities from *Aspergillus versicolor*, a fungal endophyte of *Huperzia serrata* [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2015, 98(1): 148-152.
- [10] Shan W G, Liang D E, Ying Y M, et al. Two new tremulane sesquiterpenoids from *Ceriporia lacerate*, an endophytic fungus of *Huperzia serrata* [J]. *J Chem Res*, 2012, 36(6): 365-366.
- [11] Ying Y M, Shan W G, Zhang L W, et al. Ceriponols A-K, tremulane sesquiterpenes from *Ceriporia lacerate* HS-ZJUT-C13A, a fungal endophyte of *Huperzia serrata* [J]. *Phytochemistry*, 2013, 95: 360-367.
- [12] Xiong Z Q, Yang Y Y, Liu Q X, et al. Endophytes in the plant *Huperzia serrata*: Fungal diversity and discovery of a new pentapeptide [J]. *Arch Microbiol*, 2015, 197(3): 411-418.
- [13] Qi B W, Liu X, Mo T, et al. 3, 5-dimethylorsellinic acid derived meroterpenoids from *Penicillium chrysogenum* MT-12, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(10): 2699-2707.
- [14] Qi B W, Liu X, Mo T, et al. Nitric oxide inhibitory polyketides from *Penicillium chrysogenum* MT-12, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 123: 35-43.
- [15] 张鑫, 齐博文, 杨洪芸, 等. 蛇足石杉内生真菌 *Penicillium chrysogenum* MT-12 中 2 个新二苯醚类成分 [J]. *中草药*, 2018, 49(11): 2496-2501.
- [16] Yang H Y, Qi B W, Ding N, et al. Polyketides from *Alternaria alternata* MT-47, an endophytic fungus isolated from *Huperzia serrata* [J]. *Fitoterapia*, 2019, 137: 104282.
- [17] Pu X, Li G Z, Yang T, et al. A new cyclododeca [d] oxazole derivative from *Streptomyces* spp. CIBYL1 [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(7): 603-608.
- [18] Betancor C, León E I, Prange T, et al. 2-oxazolines (4, 5-dihydro-oxazoles) by organoselenium-induced cyclisation of allylic ureas [J]. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1989(8): 450-452.
- [19] Ivanova V, Laatsch H, Kolarova M, et al. Structure elucidation of a new natural diketopiperazine from a *Microbispora aerata* strain isolated from Livingston Island, Antarctica [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27(2): 164-170.
- [20] Kimura Y, Tani K, Kojima A, et al. Cyclo-(1-tryptophyl-1-phenylalanyl), a plant growth regulator produced by the fungus *Penicillium* sp. [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(3): 665-669.
- [21] Shang Z, Li X M, Meng L, et al. Chemical profile of the secondary metabolites produced by a deep-sea sediment-derived fungus *Penicillium commune* SD-118 [J]. *Chin J Oceanol Limnol*, 2012, 30(2): 305-314.
- [22] Abdou R, Dawoud M. Cytotoxic metabolites of *Alternaria alternata*, an endophyte of the medicinal plant *Bidens bipinnata* [J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2020: 42-48.
- [23] Tan N, Tao Y W, Pan J H, et al. Isolation, structure elucidation, and mutagenicity of four alternariol derivatives produced by the mangrove endophytic fungus No. 2240 [J]. *Chem Nat Compd*, 2008, 44(3): 296-300.
- [24] Altemöller M, Podlech J, Fenske D. Total synthesis of altenuene and isoaltenuene [J]. *Eur J Org Chem*, 2006, 2006(7): 1678-1684.
- [25] Liu G, Wang Z Q. Total synthesis of koniginin D, B and E [J]. *Synthesis*, 2001, 2001(1): 119-127.
- [26] 孙彦君, 陈豪杰, 高美玲, 等. 小驳骨中萜类化学成分研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(2): 293-298.
- [27] 桑育黎, 郝延军, 杨松松. 独一味的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2008, 39(11): 1622-1624.
- [28] 周玥, 刘小宇, 于豪冰, 等. 南极真菌 *Penicillium* sp. S-2-10 次级代谢产物的研究 [J]. *中国海洋药物*, 2017, 36(3): 18-22.
- [29] 李聆莉, 李红玉, 王帆, 等. 1 株南海红树林底泥来源抗真菌抗生素链霉菌 *Streptomyces antibioticus* No.H41-51 发酵物的化学成分研究 [J]. *中国海洋药物*, 2016, 35(4): 23-29.
- [30] Smetanina O F, Yurchenko A N, Ivanets E V, et al. Aromatic metabolites of marine fungus *Penicillium* sp. KMM 4672 associated with a brown alga *Padina* sp [J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(3): 600-602.
- [31] 冯小路, 辛海量, 张磊, 等. 野西瓜化学成分的研究 (I) [J]. *中草药*, 2009, 40(S1): 106-108.
- [32] 李丽, 孙洁, 孙敬勇, 等. 马尾松花粉化学成分的研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(4): 530-532.
- [33] 李全, 许琼明, 郝丽莉, 等. 紫丁香叶化学成分研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(3): 369-371.
- [34] 杨君泽, 何山, 丁立建. 繁茂膜海绵来源青霉菌属真菌 *Penicillium* sp. HPQJ10 的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(24): 5105-5111.
- [35] 王晓飞, 李辰, 郑媛媛, 等. 油橄榄叶多酚类成分研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(5): 848-851.
- [36] 齐博文, 莫婷, 张鑫, 等. 蛇足石杉内生真菌的分离鉴定及其代谢产物乙酰胆碱酯酶抑制活性及抗炎活性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(15): 3213-3220.

[责任编辑 王文倩]