

· 综述 ·

植物内生菌生物抗菌活性物质研究进展

黄敬瑜, 张楚军, 姚瑜龙, 高旭, 侯梓淇, 张露, 李欧

浙江理工大学 生命科学学院, 浙江 杭州 310016

黄敬瑜, 张楚军, 姚瑜龙, 等. 植物内生菌抗菌活性物质研究进展. 生物工程学报, 2017, 33(2): 178–186.

Huang JY, Zhang CJ, Yao YL, et al. Progress in antimicrobial substances of endophytes. Chin J Biotech, 2017, 33(2): 178–186.

摘要: 植物内生菌作为一种新型的微生物资源, 分离和确定其代谢产物是一条寻找新型天然活性物质的重要途径。目前为止, 许多研究者从不同的植物内生菌中分离到大量具有抗菌活性的新化合物, 这些新的化合物被认为是解决日益严重的微生物多重耐药性的希望之一。本文从植物内生菌的多样性、抗菌活性物质多样性及国内内生菌研究进展等多个角度概述了当前有关植物内生菌研究的主要成果和最新进展, 以期能为植物内生菌相关研究提供借鉴。

关键词: 植物内生菌, 抗菌活性, 次生代谢产物

Progress in antimicrobial substances of endophytes

Jingyu Huang, Chujun Zhang, Yulong Yao, Xu Gao, Ziqi Hou, Lu Zhang, and Ou Li

College of Life Science, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310016, Zhejiang, China

Abstract: Isolation and characterization of metabolites produced by endophytes are significant ways to search for novel natural active substances, proving that the endophytes are the unique resources of newer and more effective compounds. Many new compounds with antimicrobial activity from different endophytes have been isolated so far. These new compounds provide alternatives to fight against multi-drug resistance of microorganisms. This review outlined the major achievements and latest developments of endophytes, including the diversity of endophytes and antimicrobial activity of endophytes, as well as its development in China.

Keywords: endophyte, antimicrobial activity, secondary metabolites

Received: July 22, 2016; **Accepted:** October 27, 2016

Supported by: Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY15C010005), Teaching Reform Project of Zhejiang Sci-Tech University (No. kg201611), National Undergraduate Training Programs for Innovation and Entrepreneurship (No. 201610338019).

Corresponding author: Ou Li. Tel/Fax: +86-571-86843195; E-mail: Ouli@zstu.edu.cn

浙江省自然科学基金 (No. LY15C010005), 浙江理工大学教学改革课题 (No. kg201611), 国家级大学生创新创业训练计划项目 (No. 201610338019) 资助。

几乎各类植物中都存在数目众多、种类多样的内生菌，其中多数内生菌菌株能分泌多种活性成分，是活性物质的重要来源，尤其是有些内生菌能够分泌与宿主相同或相似的活性成分。而且，植物内生菌作为一种新型微生物资源还是一个待开发的新领域，其所产生的活性物质结构较新颖，具临床应用的潜在可能。此外，由于植物自身对毒性分子充当了天然选择系统，造成植物内生菌来源的活性物质毒性相对较低。因此，合理开发利用植物的内生微生物具有重要的理论意义和应用价值。

1 植物内生菌的多样性

内生菌 (Endophyte) 是指那些生活史的部

分或全部阶段生活于健康植物的各种组织和器官内部的微生物。这类微生物具有以下特征：被感染的植物（至少暂时）不表现出外在病症；可通过组织学方法从严格表面消毒的植物组织中分离或直接扩增出微生物 DNA 的方法来证明其内生^[1]。植物内生菌是一个庞大的微生物类群，其种类繁多，分布于不同寄主植物的不同部位，因此能产生多种不同的代谢产物，具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、杀虫、免疫抑制、抗氧化和降糖等活性。而随着对现有抗生素耐药的超级细菌的出现和耐药程度的不断增强，寻找更多疗效更显著的新型抗菌药物的重要性和紧迫性日益凸显。而植物内生菌为抗菌活性成分的筛选开辟了新的来源，具有诱人的研究前景。

表 1 各种不同来源的抗菌活性物质

Table 1 Example of the endophytic activities against microbes

Antibacterial materials	Endophytes	Host plants	References
Alkaloids	<i>Penicillium vinaceum</i>	<i>Crocus sativus</i>	[2]
	<i>Penicillium</i> sp. GD6	<i>Bruguiera gymnorhiza</i>	[3]
	<i>Aspergillus niger</i> , <i>A. flavus</i> , <i>Penicillium</i> sp. and <i>Alternaria alternata</i>	<i>Loranthus</i> sp.	[4]
	<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	[5]
	Peptide compounds	<i>Fusarium tricinctum</i>	<i>Rhododendron tomentosum</i>
Nonsteroidal compound	<i>Methylobacterium extorquens</i> DSM13060	<i>Pinus sylvestris</i> L.	[7]
	<i>Penicillium</i> sp.	<i>Acrostichu maureurm</i>	[8]
	<i>Nodulisporium</i> sp.	<i>Juniperus cedre</i>	[9]
Terpenoids	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	[10]
	<i>Penicillium chrysogenum</i> PIX	<i>Huperzia serrata</i>	[11]
	<i>Phomopsis cassiae</i>	<i>Cassia spectabilis</i>	[12]
	<i>Epichloe typhina</i>	<i>Phleum pratense</i>	[13]
Ketone compounds	CR115 (not be determined)	<i>Daphnopsis americana</i>	[14]
	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>Paspalum maritimum</i>	[15]
	<i>Nodulisporium</i> sp.	<i>Juniperus cedre</i>	[9]
Ester compounds	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Ulva reticulata</i>	[16]
	<i>C. globosum</i>	<i>Ginkgo biloba</i>	[5]
	<i>Phomopsis</i> sp.	<i>Mangrove</i>	[17]
Quinone compounds	<i>Ampelomyces</i> sp.	<i>Urospermum picroides</i>	[18]
	<i>Pestalotopsis jesteri</i>	<i>Fragraeab odenii</i>	[19]
Phenolic compounds	<i>Massarinaceae</i> sp. DAOM 242779 and 242780	<i>Pinus strobus</i>	[20]
	<i>Epichloe typhina</i>	<i>Phleum pratense</i>	[21]
	<i>Phoma</i> sp.	<i>Saurauia scaberrinae</i>	[22]

2 不同种类的植物内生菌抗菌活性化合物

植物内生菌能产生丰富的次级代谢产物,具有多种生理活性;且许多内生菌在长期的进化过程中与宿主植物发生基因交换,获得了宿主植物的基因,故可能产生与宿主植物相同的代谢产物,具有与宿主相同或相似的生理活性。植物内生菌产生抗菌活性物质从而抑制植物病原菌生长是其作为生防菌的重要作用机制。近年来,从各种不同的植物内生菌中分离到不同的抗菌活性成分,包括生物碱、多肽、甾体、萜类、醌类、酮类和酯类等,表 1 总结了各种不同来源的抗菌活性物质。

2.1 生物碱类

生物碱 (Alkaloids) 是植物次生代谢产物的主要成分之一,绝大多数生物碱分布在高等植物尤其是双子叶植物中,而最近的研究表明植物内生菌中也能产生大量的生物碱,且某些生物碱具有抑菌活性。Zheng 等从藏红花 *Crocus sativus* 中分离得到 1 株内生真菌葡萄酒色青霉 *Penicillium vinaceum*,能发酵得到喹唑啉生物碱,活性测定表明其对白色念珠菌、新型隐球菌、红色毛癣菌、烟曲菌等多种致病菌具有显著抑菌活性^[2]。Zhou 等从红树林植物木榄 *Bruguiera gymnorrhiza* 的内生真菌青霉菌 *Penicillium sp.* GD6 中分离得到 1 个新的双吡咯烷类生物碱 penibruguieramine A,其对金黄色葡萄球菌具有极强的抑菌活性^[3]。Govindappa 等也从桑寄生科植物的不同部位分离到 3 株内生菌,均能产生具抑菌活性的生物碱类化合物^[4]。有的植物内生菌还能同时产生多种具抗菌活性的生物碱,如从银杏 *Ginkgo biloba* 内生球毛壳菌 *Chaetomium globosum* 中分离到两种不同结

构的生物碱 chaetoglobosins,对毛霉具有较强的抑菌活性^[5]。大量的研究表明多种植物内生菌中均能产生结构各异但具抑菌活性的生物碱,如酰胺类、有机胺类、吡咯类和喹啉类等^[23]。这些活性生物碱一部分可作为药物先导化合物进行深入研究,并有望开发出新的抗菌药物,另外一部分对植物病原菌具有抑制活性的化合物也可为研发新型生物农药提供新的希望。但目前尚需大量的研究,探讨生物碱类抗菌活性物质具体的作用机制、与宿主植物的相互作用方式以及如何通过结构修饰提升活性等。

2.2 肽类化合物

抗菌肽是一种小分子多肽类化合物,许多植物内生菌产生的抗菌肽具有极强的抗菌活性。从北半球一种常见的杜鹃类灌木 *Rhododendron tomentosum* 中分离得到 1 株内生真菌三线镰刀菌 *Fusarium tricinctum*,产生 1 种抗菌肽能抑制葡萄球菌、白色念珠菌的生长^[6]。Tejesvi 等从欧洲赤松 *Pinus sylvestris* L.的分生组织中分离到 1 株甲基营养杆菌 *Methylobacterium extorquens* DSM13060,可产 1 种抗菌肽,对所测试的多株革兰氏阳性菌具有较高的活性^[7]。Cui 等从红树林植物 *Acrostichu maureum* 中分离到 1 株青霉 *Penicillium sp.*,能够产生两种新的抗菌肽^[8]。当前有关植物内生菌所产抗菌肽的报道非常多,且活性相对较高,因此具有潜在的开发成新型抗菌药物的应用价值。尤其是近年来随着动物和微生物抗菌肽理论和应用研究的逐步深入,先后有 Maganin、Nisin 和 Cecropins 等抗菌肽在医药、食品和农业等多个领域中成功应用^[24],再加上其独特的抗菌机制及不易产生耐药性的优势,抗菌肽的研究具有广阔前景。

2.3 甾体类化合物

甾体类化合物是一类具环戊烷多氢菲碳骨架的化合物的总称。几乎所有的生物都能合成甾体类化合物,它是最广泛存在的天然成分之一。而植物内生菌产生的甾体类化合物也是抗菌活性成分的重要来源之一。Dai 等从刺柏属植物 *Juniperus cedre* 中分离到一种多节孢属真菌 *Nodulisporium* sp., 其发酵液粗提物中含有两种具抗菌活性的甾体类化合物, 对所测定的多株细菌、真菌甚至是藻类均具有一定的抗菌活性^[9]。从欧亚甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 中也分离到 1 株根瘤菌 *Mesorhizobium*, 可产生 1 种新的抗菌甾体类化合物^[10]。另外也有研究者从蛇足石杉 *Huperzia serrata* 的内生菌产黄青霉 *Penicillium chrysogenum* PIX 中分离得到 9 种抗菌甾体类化合物, 具有较罕见的 C25 类固醇骨架^[11]。甾体类化合物具有来源广、价廉, 且较少出现耐药性的优点, 这使得甾体类抗菌药的研究和开发具有良好的前景。但甾体化合物除抗菌活性外还具有其他生物活性, 有必要进一步加强其他活性方面的研究。另外, 大部分甾体化合物作为抗菌药物在抗菌机制上尚不明确, 需进一步的探讨; 且相比其他抗菌化合物, 多数甾体类化合物只具有中等活性, 因此还需要筛选更多高活性的甾体类抗菌化合物, 以满足需求。

2.4 萜类化合物

内生菌产生的萜类化合物主要为倍半萜、二萜和三萜, 而倍半萜是最主要的具抗菌活性的萜类化合物^[25]。从桂梅 *Cassia spectabilis* 中分离到 1 株内生真菌桂拟茎点霉 *Phomopsis cassiae* 可产生 5 种不同的倍半萜, 对测试的两种植物致病菌具有极强的抗菌活性^[12]。梯牧草 *Phleum pratense* 的内生柱香菌 *Epichloe typhina*

中分到 7 种倍半萜类化合物对致病菌草本枝孢霉 *Cladosporium herbarum* 有明显的抑制活性^[13]。除倍半萜外, 研究者发现其他的萜类也具有抗菌活性。从瑞香科植物 *Daphnopsis americana* 茎杆上分到 1 株内生真菌 CR115 (菌株尚未鉴定), 能生产一种新的二萜化合物, 对两株具多重耐药性的金黄色葡萄球菌和粪肠球菌具有明显的抑制活性^[14]。萜类化合物结构众多, 随着其来源的内生菌的不同而呈现出差异性, 因此导致其生理活性和药理学作用的多样性。后续研究中, 需在保留药效基团的基础上进行结构改造, 合成系列衍生物, 并研究与抗菌活性相关的构效关系, 则有望得到作用机制明确、高效、有应用前景的候选抗菌药物, 对进一步寻找新的具有较好活性的药物分子具有重要指导意义^[26]。

2.5 酮类化合物

酮类化合物具有广谱的抗菌、抗炎、抗病毒等活性, 其抗菌作用包括直接抗菌、协同抗生素抗菌及抑制细菌的毒力等。研究发现许多植物内生菌能合成黄酮或者其前体物质。Koshno 等^[21]在巴西的一种植物雀稗芹 *Paspalum maritimum* 中分离到 1 株黄曲霉菌 *Aspergillus flavus*, 对黄酮前体查尔酮具有很好的转化效果, 能将查尔酮、三甲氧基查尔酮、四甲氧基查尔酮等前体以较高的转化率转化成相应的具有抗菌活性的酮类化合物^[15]。从 *Juniperus cedre* 的多节孢属内生菌 *Nodulisporium* sp. 中分离到几种黄酮类物质, 可作为前体合成具有极强抗菌活性的化合物^[9]。Dhanya 等从石莼 *Ulva reticulata* 中分离到 1 株内生细菌斯氏假单胞菌 *Pseudomonas stutzeri*, 其发酵产物中的黄酮类成分对测试的大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、沙门氏菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌等均具有抑

菌活性^[16]。黄酮类化合物在自然界广泛存在并且具有良好的抗菌作用，尤其是对现有的许多耐药菌株具有抗菌活性，且自身不易产生耐药性，已逐渐成为研究的热点。但其抗菌机制研究不足，且多数研究侧重于体外活性，对体内活性的研究相对较少，这些缺陷也急需在后续的研究中进一步完善。

2.6 酯类化合物

植物内生菌中已发现多种具有抑菌活性的酯类化合物。不同的研究表明，在多种植物内生真菌、内生放线菌中均发现具抑菌活性的酯类化合物邻苯二甲酸二丁酯，对常见的植物病原真菌及其他 G⁺细菌和 G⁻细菌均具有较强的抑制作用^[27]。银杏内生球毛壳菌 *C. globosum* 中也分离到两种具有抗菌活性的酯类化合物^[5]。另外在红树林内生菌拟茎点霉 *Phomopsis* sp. 中也分离到 2 种酯类化合物，对测试的尖孢镰刀菌和白色念珠菌有较好的抗菌活性^[17]。刘宁等从采自西双版纳药用植物中分离了 165 株放线菌，抗菌活性测定表明 42% 菌株可拮抗病原菌，其中 1 株内生放线菌能产 6 种具抗菌活性的酯类化合物，经结构表征鉴定为抗霉素及其衍生物^[28]。

2.7 醌类化合物

醌类化合物 (Quinones, quinonoids) 是一类重要的天然产物，近年来的研究发现，醌类化合物具有广泛的生物活性，如抗细菌、抗真菌、抗肿瘤、抗病毒、抗炎消肿以及杀寄生虫等多种功效。从菊科药用植物 *Urospermum picroides* 的内生白粉寄生菌 *Ampelomyces* sp. 中分离到两种醌类化合物，对所测试的革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌及粪肠球菌等均具有抗菌活性^[18]。从龙胆科植物

Fragraea odenii 的内生真菌拟盘多毛孢属 *Pestalotopsis jesteri* 中分离到 2 种醌类化合物具有抗终极腐霉的活性^[19]。另外从红树林中分离到的多种内生细菌、内生放线菌及内生真菌均能产具抗菌活性的醌类化合物^[29]。虽然从植物内生菌中可分离到多种具抗菌活性的醌类化合物，但醌类化合物在内生菌中含量较低，再加上次生代谢复杂，使得相关化合物的提取存在严重的生态、环境污染等问题，严重阻碍了醌类先导化合物的研究与应用^[30]。

2.8 酚类化合物

从植物内生菌中分离的酚类及酚酸类化合物常常具有包括抗菌活性在内的多种活性。Richardson 等从多株北美白松 *Pinus strobus* 中分离到 2 株格孢菌目真菌 *Massarinaceae* DAOM 242779 和 242780，能产多种酚类物质，对测试的枯草芽孢杆菌及 1 株植物致病菌花药黑粉菌 *Microbotryum violaceum* 具有抑制活性^[20]。从梯牧草 *Phleum pratense* 内生柱香菌 *Epichloe typhina* 中也分到 5 个具有抗菌活性的酚类化合物^[21]。另外，Hoffman 等^[22]也从来自于水冬瓜 *Saurauia scaberrinae* 的内生菌茎点霉属 *Phoma* sp. 中分离到新的酚类化合物 phomodione，对包括金黄色葡萄球菌在内的多株指示菌具有较高的抑菌活性。

2.9 其他化合物

从植物内生菌中分离到的抗菌活性化合物种类繁多，除了上述几类常见的化合物外，还有一部分化合物由于其结构的特殊性，暂时无法归类。如从心叶船形果木 *Eucryphia cordifolia* 中分离到 1 株内生粘帚霉 *Gliocladium* sp.，能产生多种挥发性有机化合物如环辛四烯、3-甲基

-1-丁醇等,对植物病原菌终极腐霉 *Pythium ultimum* 和大丽轮枝菌 *Verticillium dahliae* 具有较好的抑菌效果^[31]。从 1 株未知的植物中分离到 1 株内生菌拟盘多毛孢属 *Pestalotiopsis fici*, 能产生 5 种环己酮衍生物类化合物,其中两种具有抑制烟曲霉的活性^[32]。

3 国内植物内生菌抗菌物质研究

近年来,国内在植物内生菌方面也开展了大量的研究与探索。在 20 世纪 70–80 年代,以中国农业大学陈延熙教授为主的团队,在国内首次提出了“植物微生物生态学”的概念,并发展了植物内生菌理论,率先开展了多种植物内生菌的研究,取得明显的社会和经济效益^[33]。20 世纪 90 年代末,随着国家自然科学基金委连续多年出台相关政策扶持内生菌的研究,有效地带动了我国植物内生菌及其活性物质尤其是抗菌活性物质的研究。

如南京大学的研究团队从多株不同的曲霉中分离到多个对包括幽门螺旋菌在内的多株致病真菌和致病细菌具抑制活性的化合物^[34–36]。中山大学的研究团队从香蕉的根部分离出 24 株内生菌,对香蕉病原菌具有明显的抑制作用^[37]。另外,中国科学院植物研究所、南京农业大学等多个研究团队也取得不错的成果^[38]。

目前,我国已形成了一支队伍庞大、成果丰硕的科研力量,在国际植物内生微生物研究中占有重要的地位。但是,这些研究总体上也有着“初步研究多、深入追究少”的特点。即具抗菌活性的内生菌的分离和初步鉴定多、明确的分类鉴定少;活性菌株的初级筛选多、达到或接近可应用水平的筛选少;活性检测和物质初步提纯多、化合物纯化与结构鉴定少,发展

到后期可应用的事例则更少^[38]。而有关活性化合物的生物合成基因及其调控的研究则少之又少。因此,国内有关植物内生菌的研究单位或研究人员,应加强整合与合作,建立一个合适的广泛交流讨论的平台,集中优势力量深入开发具有实际应用价值的产品,促进内生菌的研究走向可持续及深入发展的轨道,才能使我国冲向整个世界内生菌研究的前沿。

4 展望

综上所述,植物内生菌种类丰富、蕴藏量大,从内生菌中分离到的抗菌活性物质结构多样,且毒性较低,相比化学合成抗菌药物具有较明显优势。大量的研究表明,从植物内生真菌中可发现结构新颖且具有抗菌活性的次生代谢产物,其中某些化合物的活性较强,具有开发成为新一类抗菌药物^[39]的潜力。据估计,地球上存在着数百万种微生物,但目前通过可培养的方法成功分离的微生物仍占少数。因此发现新的内生菌、分离抗菌活性物质的研究仍具有十分广阔的前景^[40]。

当然,植物内生菌还有许多方面有待加强: 1) 对内生菌的研究存在一定的盲目性,如植物的选材,应充分考虑筛选植物的生长环境、特殊分布、物种的年代、抗病性以及植物的背景等,可以有效地降低研究的盲目性; 2) 必须建立与宿主植物内环境类似的生态模型,才能真实反映植物内生菌的生物学特征。内生菌长期生活在植物组织内部并与宿主植物协同进化,其形态特征必然发生一定的变化以适应其内生环境,那么,经典的形态学分类标准是否能准确反映其分类地位也值得探讨; 3) 已分离到的有益菌株尚不能进入商业化生产或应用阶段,

因此这些菌株急需进行系统研究或遗传改造,使其早日为人类带来社会、生态和经济效益; 4) 目前常用的抗菌活性检测模型不管是对峙培养、带毒平板、打孔药剂扩散、生物自显影等方法,都存在不足之处,建立一种准确、快速、灵敏、经济的检测方法,将会提高活性筛选的效率,减少漏筛的可能性。针对当前许多筛选模型效率较低的问题,我们实验室也进行了一定的研究,建立了一种基于96孔深孔板的快速高效的活性筛选方法。此方法通过96孔板发酵培养植物内生菌,并通过快速萃取、氮吹浓缩对样品进行预处理。这种方法避免某些具活性的化合物因浓度较低而被漏选,提高筛选的阳性率。同时结合刃天青显色法的高效筛选方法,节省筛选工作量,提高筛选效率,成功从丹参、三七等药用植物中筛选到多株具有较高抗菌活性的内生菌(数据尚未发表)。总之,内生菌的研究还处于初级阶段,除了现有理论体系和科研技术的不完善外,人们对内生菌认识的匮乏和内生菌本身对外界环境适应能力不强,产物不稳定,离体培养后会出现特性退化和消失等都阻碍了人们对内生菌的研究。内生菌具有很好的应用模式以及潜在的商业价值,但想要服务于生产实践,仍有很长的路要走^[41-42]。

REFERENCES

- [1] Stone JK, Bacon CW, White Jr JF. An overview of endophytic microbes: endophytism defined// Bacon CW, White Jr JF, Eds. Microbial Endophytes. New York: Marcel Dekker, 2000: 29-33.
- [2] Zheng CJ, Li L, Zou JP, et al. Identification of a quinazoline alkaloid produced by *Penicillium vinaceum*, an endophytic fungus from *Crocus sativus*. Pharm Biol, 2012, 50(2): 129-133.
- [3] Zhou ZF, Kurtán T, Yang XH, et al. Penibruguieramine A, a novel pyrrolizidine alkaloid from the endophytic fungus *Penicillium* sp. GD6 associated with chinese mangrove *Bruguiera gymnorhiza*. Org Lett, 2014, 16(5): 1390-1393.
- [4] Govindappa M, Channabasava R, Sowmya DV, et al. Phytochemical screening, antimicrobial and *in vitro* anti-inflammatory activity of endophytic extracts from *Loranthus* sp. Pharmacogn J, 2011, 3(25): 82-90.
- [5] Qin JC, Zhang YM, Gao JM, et al. Bioactive metabolites produced by *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus isolated from *Ginkgo biloba*. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(6): 1572-1574.
- [6] Tejesvi MV, Segura DR, Schnorr KM, et al. An antimicrobial peptide from endophytic *Fusarium tricinctum* of *Rhododendron tomentosum* Harmaja. Fungal Divers, 2013, 60(1): 153-159.
- [7] Tejesvi M, Birgitte A, Nikolinka A, et al. MB1533 is a defensin-like antimicrobial peptide from the intracellular meristem endophyte of scots pine *Methylobacterium extorquens* DSM13060. J Microb Biochem Technol, 2015, 8: 445-449.
- [8] Cui HB, Mei WL, Miao CD, et al. Antibacterial constituents from the endophytic fungus *Penicillium* sp. 0935030 of mangrove plant *Acrostichum aureum*. Chin J Antibiot, 2008, 33(7): 407-410 (in Chinese).
崔海滨, 梅文莉, 缪承杜, 等. 红树植物卤蕨内生真菌 *Penicillium* sp. 0935030 中的抗菌活性成分研究. 中国抗生素杂志, 2008, 33(7): 407-410.
- [9] Dai JQ, Krohn K, Flörke U, et al. Metabolites from the endophytic fungus *Nodulisporium* sp. from *Juniperus cedre*. Eur J Org Chem, 2006, 2006(15): 3498-3506.
- [10] Wei GH, Yang XY, Zhang JW, et al. Rhizobialide: a new stearylactone produced by *Mesorhizobium* sp. CCNWXG022, a rhizobial endophyte from *Glycyrrhiza uralensis*. Chem Biodivers, 2007, 4(5): 893-898.

- [11] Cacho RA, Tang Y, Chooi YH. Next-generation sequencing approach for connecting secondary metabolites to biosynthetic gene clusters in fungi. *Front Microbiol*, 2015, 5: 774.
- [12] Silva GH, Teles HL, Zanardi LM, et al. Cadinane sesquiterpenoids of *Phomopsis cassiae*, an endophytic fungus associated with *Cassia spectabilis* (Leguminosae). *Phytochemistry*, 2006, 67(17): 1964–1969.
- [13] Koshino H, Togiya S, Terada S, et al. New fungitoxic sesquiterpenoids, chokols A-G, from Stromata of *Epichloe typhina* and the absolute configuration of chokol E. *Agric Biol Chem*, 1989, 53(3): 789–796.
- [14] Singh MP, Janso JE, Luckman SW, et al. Biological activity of guanacastepene, a novel diterpenoid antibiotic produced by an unidentified fungus CR115. *J Antibiot*, 2000, 53(3): 256–261.
- [15] Corrêa MJC, Nunes FM, Bitencourt HR, et al. Biotransformation of chalcones by the endophytic fungus *Aspergillus flavus* isolated from *Paspalum maritimum trin.* *J Braz Chem Soc*, 2011, 22(7): 1333–1338.
- [16] Dhanya KI, Swati VI, Vanka KS, et al. Antimicrobial activity of *Ulva reticulata* and its endophytes. *J Ocean Univ China*, 2016, 15(2): 363–369.
- [17] Huang ZJ, Cai XL, Shao C, et al. Chemistry and weak antimicrobial activities of phomopsins produced by mangrove endophytic fungus *Phomopsis* sp. ZSU-H76. *Phytochemistry*, 2008, 69(7): 1604–1608.
- [18] Aly AH, Edrada-Ebel RA, Wray V, et al. Bioactive metabolites from the endophytic fungus *Ampelomyces* sp. isolated from the medicinal plant *Urospermum picroides*. *Phytochemistry*, 2008, 69(8): 1716–1725.
- [19] Li JY, Strobel GA. Jesterone and hydroxy-jesterone antioomycete cyclohexenone epoxides from the endophytic fungus *Pestalotiopsis jesteri*. *Phytochemistry*, 2001, 57(2): 261–265.
- [20] Richardson SN, Nsiama TK, Walker AK, et al. Antimicrobial dihydrobenzofurans and xanthenes from a foliar endophyte of *Pinus strobus*. *Phytochemistry*, 2015, 117: 436–443.
- [21] Koshino H, Terada SI, Yoshihara T, et al. Three phenolic acid derivatives from stromata of *Epichloe typhina* on *Phleum pratense*. *Phytochemistry*, 1988, 27(5): 1333–1338.
- [22] Hoffman AM, Mayer SG, Strobel GA, et al. Purification, identification and activity of phomodione, a furandione from an endophytic *Phoma* species. *Phytochemistry*, 2008, 69(4): 1049–1056.
- [23] Ma YM, Feng CL. Progress in the studies on alkaloids from endophytic fungi. *Chin J Org Chem*, 2009, 29(8): 1182–1191 (in Chinese).
马养民, 冯成亮. 植物内生真菌生物碱活性成分的研究进展. *有机化学*, 2009, 29(8): 1182–1191.
- [24] Wang Q, He QJ. Recent advances in antimicrobial peptides from plants. *J Sichuan Teach Coll: Nat Sci*, 2000, 21(2): 141–145 (in Chinese).
王琼, 何清君. 植物抗菌肽研究进展. *四川师范学院学报: 自然科学版*, 2000, 21(2): 141–145.
- [25] Yu HS, Zhang L, Li L, et al. Recent developments and future prospects of antimicrobial metabolites produced by endophytes. *Microbiol Res*, 2010, 165(6): 437–449.
- [26] Hai GF, Zhang H, Guo LQ. Advances in the pharmacological effects of two kinds of compounds. *J Xinxiang Med Univ*, 2015, 32(1): 77–80 (in Chinese). (请核对英文标题).
海广范, 张慧, 郭兰青. 二萜类化合物药理学作用研究进展. *新乡医学院学报*, 2015, 32(1): 77–80.
- [27] Zhang ZB, Ao W, Xiong YY, et al. Identification of antagonistic endophytic actinomycete FRo2 and isolation of its antimicrobial composition. *Microbiol China*, 2014, 41(8): 1574–1581 (in Chinese).
张志斌, 敖武, 熊瑶瑶, 等. 内生拮抗放线菌 FRo2 的鉴定及抑菌活性物质的分离. *微生物学通报*, 2014, 41(8): 1574–1581.
- [28] Liu N, Zhang H, Zheng W, et al. Bioactivity of

- endophytic actinomycetes from medicinal plants and secondary metabolites from strain D62. *Acta Microbiol Sin*, 2007, 47(5): 823–827 (in Chinese).
刘宁, 张辉, 郑文, 等. 药用植物内生放线菌的生物活性及菌株 D62 的代谢产物分析. *微生物学报*, 2007, 47(5): 823–827.
- [29] Eldeen IMS, Effendy MAW. Antimicrobial agents from mangrove plants and their endophytes// Méndez-Vilas A, Ed. *Microbial Pathogens and Strategies for Combating Them: Science, Technology and Education*. [S.l.]: FORMATEX, 2013: 872–882.
- [30] Li F. Screening of plant endophytic *Actinomycetes* producing quinones and research on structural determination and biological activity of furanonaphthoquinone [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2012 (in Chinese).
李芳. 产萘醌植物内生放线菌的筛选与萘醌类化合物的分离、鉴定及生物活性分析[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [31] Stinson M, Ezra D, Hess WM, et al. An endophytic *Gliocladium* sp. of *Eucryphia cordifolia* producing selective volatile antimicrobial compounds. *Plant Sci*, 2003, 165(4): 913–922.
- [32] Liu L, Liu SC, Chen XL, et al. Pestalofones A-E, bioactive cyclohexanone derivatives from the plant endophytic fungus *Pestalotiopsis fici*. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(2): 606–613.
- [33] Chen YX, Chen B. Application and studies on plant-growth promoting rhizobacteria. *Chin J Biol Control*, 1985, 1(2): 22–24 (in Chinese).
陈延熙, 陈璧. 潘贞德等增产菌的应用与研究. *中国生物防治学报*, 1985, 1(2): 22–24.
- [34] Liu JY, Song YC, Zhang Z, et al. *Aspergillus fumigatus* CY018, an endophytic fungus in *Cynodon dactylon* as a versatile producer of new and bioactive metabolites. *J Biotechnol*, 2004, 114(3): 279–287.
- [35] Xu J, Song YC, Guo Y, et al. Fumigaclavines D-H, new ergot alkaloids from endophytic *Aspergillus fumigatus*. *Planta Med*, 2014, 80(13): 1131–1137.
- [36] Li Y, Song YC, Liu JY, et al. Anti-*Helicobacter pylori* substances from endophytic fungal cultures. *World J Microbiol Biotechnol*, 2005, 21(4): 553–558.
- [37] Cao LX, Qiu ZQ, You JL, et al. Isolation and characterization of endophytic streptomycete antagonists of fusarium wilt pathogen from surface-sterilized banana roots. *FEMS Microbiol Lett*, 2005, 247(2): 147–152.
- [38] Wang ZW, Chen YG, Wang QC, et al. Progresses and perspectives of studies on plant endophytic microbes in China. *Microbiol China*, 2014, 41(3): 482–496 (in Chinese).
王志伟, 陈永敢, 王庆璨, 等. 中国植物内生微生物研究的发展和展望. *微生物学通报*, 2014, 41(3): 482–496.
- [39] Shi QY, Chen XM, Guo SX. Research progress on antimicrobial activity of endophytic fungi from plants. *Chin Pharm J*, 2007, 42(11): 804–807 (in Chinese).
施琦渊, 陈晓梅, 郭顺星. 植物内生真菌来源的抗菌活性物质研究进展. *中国药学杂志*, 2007, 42(11): 804–807.
- [40] Schulz B, Römmert AK, Dammann U, et al. The endophyte-host interaction: a balanced antagonism? *Mycol Res*, 1999, 103(10): 1275–1283.
- [41] Saikkonen K, Wäli P, Helander M, et al. Evolution of endophyte-plant symbioses. *Trends Plant Sci*, 2004, 9(6): 275–280.
- [42] Saikkonen K, Lehtonen P, Helander M, et al. Model systems in ecology: dissecting the endophyte-grass literature. *Trends Plant Sci*, 2006, 11(9): 428–433.

(本文责编 陈宏宇)