



孙立彦

从事地衣、药用植物等资源分类及其内生真菌活性产物研究；第一作者发表论文 20 余篇，发表新物种 3 个；副主编或编委出版高等教育教材 7 部，其中参编 2 部双语教材。目前正在主持山东省 3 个县的全局第四次中药资源普查工作，近年来共承担和参与国家自然科学基金、山东省科技厅课题和山东省中医药管理局课题 6 项。

地衣及其内生真菌活性次级代谢产物研究进展

程璐¹ 翟亚楠² 孙立彦^{1✉} 刘玲^{2✉}

① 山东第一医科大学（山东省医学科学院）药学院 山东 泰安 271016

② 中国科学院微生物研究所 北京 100101

摘要：地衣是一种独特的菌藻共生体，能够在荒漠、高山、冻土等恶劣环境生存，具有特殊的生理结构和独特的生存环境。地衣及其内生真菌能够产生结构新颖、活性广泛的次级代谢产物，研究地衣及其内生真菌次级代谢产物对新型药用资源开发以及利用等方面都具有重要的意义。本文关注了近年来地衣及其内生真菌的次级代谢产物相关研究，并对其生物活性方面的研究成果进行综述。

关键词：地衣，地衣内生真菌，次级代谢产物，生物活性

[引用本文] 程璐，翟亚楠，孙立彦，刘玲，2021. 地衣及其内生真菌活性次级代谢产物研究进展. 菌物学报, 40(1): 14-30
Cheng L, Zhai YN, Sun LY, Liu L, 2021. Research progress on bioactive secondary metabolites of lichens and endolichenic fungi. Mycosystema, 40(1): 14-30

Research progress on bioactive secondary metabolites of lichens and endolichenic fungi

CHENG Lu¹ ZHAI Ya-Nan² SUN Li-Yan^{1✉} LIU Ling^{2✉}

① College of pharmacy, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Tai'an, Shandong 271016, China

② Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

基金项目：国家自然科学基金（32022002，21772228，21977113）；2019年中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”（财社[2018]43号）；山东省中医药科技发展计划项目（2019-1000）

Supported by the National Natural Science Foundation of China (32022002, 21772228 and 21977113), Special Subsidy for Public Health Services of Traditional Chinese Medicine “National Survey Project of Traditional Chinese Medicine Resources” in 2019 (CHS[2018] No. 43), and Shandong Province TCM Science and Technology Development Plan Project (2019-1000).

✉ Corresponding authors. E-mail: liul@im.ac.cn, hhhyyy1982@163.com

Received: 2020-10-14, accepted: 2020-12-17

Abstract: Lichen, a symbiotic organism of fungi and algae, has special physiological structure and unique living environment. It can survive in harsh environments such as deserts, high mountains, and frozen soils. Lichens and their endolichenic fungi product many secondary metabolites that exhibit divers bioactivities with potential application values. This review focuses on the recent research progresses of the bioactive secondary metabolites from lichens and their endolichenic fungi.

Key words: lichens, endolichenic fungi, secondary metabolites, biological activity

地衣是一种菌藻共生体,其中的共生菌以子囊菌为主,少数为担子菌,共生藻为蓝藻或绿藻。构成地衣的共生真菌称为地衣型真菌(lichenized fungi),而存在于地衣体的非地衣型真菌(non-lichen-forming fungi)也是一个数量庞大的类群,被称为地衣内生真菌(endolichenic fungi)(黄远帆等 2012)。全世界已知的地衣种类有1 002个属、19 409个种(Lücking *et al.* 2017),中国分布的地衣型真菌约418属、3 050种,200种为中国所特有(魏江春 2016; 魏江春 2018)。我国地衣资源的丰富性为研究工作者提供了较好的平台,地衣入药在我国也有着悠久的历史。地衣的主要成分为地衣多糖和地衣酸,具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌等活性,其次级代谢产物也有很多相似生物活性,具有很高的研究价值,也将是未来的研究热点。

1 地衣及其内生真菌次级代谢产物的活性研究

1.1 抗菌活性

近年来,随着抗生素的大量使用,耐药性的快速增长成为人们日益关注的问题之一,对新型抗菌物质的研究也成为当务之急。已有研究发现,地衣及其内生真菌具有广泛的抗菌活性,所以对其次级代谢产物的抗菌活性进行测试和评价尤为重要(倪赛 2018)。

Ding *et al.* (2009) 在地衣内生真菌 *Pestalotiopsis* sp. 中发现了对革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 有抑制

活性的 ambuic acid(1)和 18-O-acetyl ambuic acid(2) (图 1), 半数抑制浓度 IC_{50} 值分别为 43.91 和 27.81 $\mu\text{mol/L}$ (表 1)。

Wang *et al.* (2010) 报导了从地衣内生真菌 *Coniochaeta* sp. 中发现的 3 个新颖的含硫聚酮类化合物 coniothiepinol A(3)、coniothiepinol B(4)和 coniothienol A(5) (图 1)。其中化合物 3 对革兰氏阳性菌屎肠球菌 *Enterococcus faecium* 和粪肠球菌 *Enterococcus faecalis* 的 IC_{50} 值分别为 11.23 和 32.89 $\mu\text{mol/L}$, 化合物 4 对这两种细菌也具有较强的抗性, IC_{50} 值分别为 5.95 和 14.55 $\mu\text{mol/L}$, 此外化合物 3 还对植物致病真菌尖孢镰刀菌 *Fusarium oxysporum* 有抗性, IC_{50} 值为 39.05 $\mu\text{mol/L}$ (表 1)。

Bhattacharai *et al.* (2013) 在研究南极地衣次级代谢产物时从 *Stereocaulon alpinum* (Laurer) 中分离得到了 3 种新的松萝酸衍生物(6-8) (图 1), 结果显示化合物 6 和 7 对革兰氏阳性菌枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis* 和金黄色葡萄球菌有抑制效果(表 1)。

Padhi *et al.* (2017) 在研究地衣 *Parmelia caperata* (Ach.) 的一株内生真菌 *Aspergillus tubingensis* FGRK7 的抗菌活性时, 发现其发酵液粗提物对真菌病原菌具有相当强的抑制效果, 对 *Trichophyton mentagrophytes* 抑制效果最明显, 其次是白色念珠菌 *Candida albicans* 和克鲁斯假丝酵母菌 *Candida crusei*。后期研究发现其对细菌病原菌也表现出中等抗性: 对枯草芽孢杆菌的抑制效果最明显, 其次是铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*。

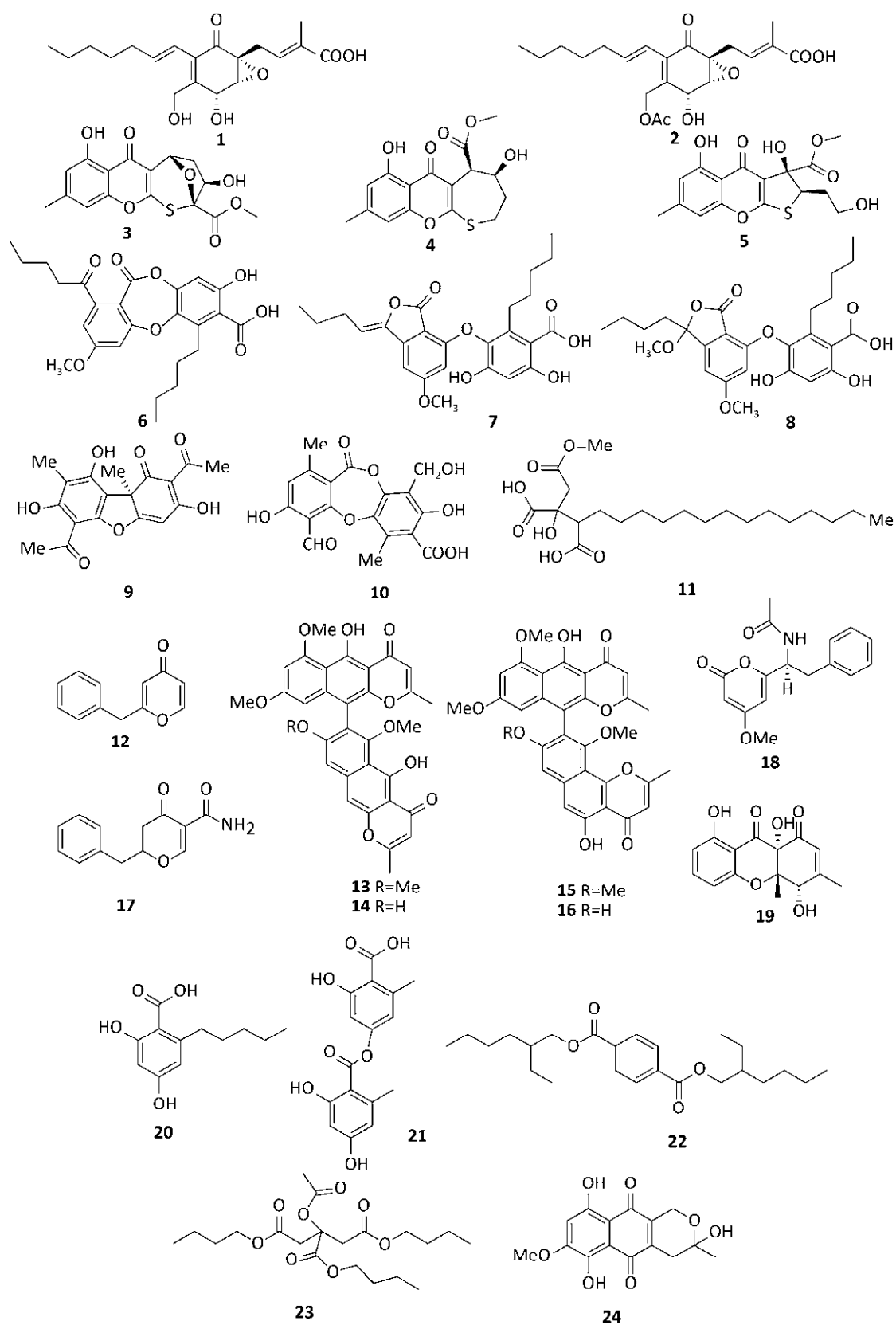


图 1 1–24 化合物结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds 1–24.

表 1 地衣及其内生真菌次级代谢产物的抗菌活性

Table 1 Antimicrobial activity of secondary metabolites from lichens and endolichenic fungi

化合物/提取物 Compounds/extracts	抗菌活性 Antibacterial activity	活性值 Activity value		参考文献 Reference
		IC ₅₀ (μmol/L)	MIC (μmol/L)	
Ambuic acid(1)	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	43.91	/	Ding et al. 2009
18-O-acetyl ambuic acid(2)	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	27.81	/	Ding et al. 2009
Coniothiepinol A(3)	屎肠球菌 <i>Enterococcus faecium</i>	11.23	/	Wang et al. 2010
	粪肠球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>	32.89	/	
Coniothiepinol B(4)	屎肠球菌 <i>E. faecium</i>	5.95	/	Wang et al. 2010
	粪肠球菌 <i>E. faecalis</i>	14.55	/	
Coniothienol A(5)	尖孢镰刀菌 <i>Fusarium oxysporum</i>	9.05	/	Wang et al. 2010
化合物 Compound(6)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	88	/	Bhattarai et al. 2013
	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	39.6	/	
化合物 Compound(7)	枯草芽孢杆菌 <i>B. subtilis</i>	44	/	Bhattarai et al. 2013
	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	35.2	/	
松萝酸 Usnic acid(9)	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	/	21.80	Dieu et al. 2019
原岛衣酸 Protocetraric acid(10)	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	/	33.42	Dieu et al. 2019
皱梅衣酸 Caperatic acid(11)	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	/	24.87	Dieu et al. 2019
Aspergillone(12)	近光滑假丝酵母 <i>Candida parapsilosis</i>	279.56	/	Padhi et al. 2019a
Aurasperones A(13)	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	279.56	/	Padhi et al. 2019a
Pyrophen(18)	近光滑假丝酵母 <i>C. parapsilosis</i>	121.95	/	Padhi et al. 2019a
Funiculosone(19)	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	86.20	/	Padhi et al. 2019b
	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	200.00	/	
	近光滑假丝酵母 <i>C. parapsilosis</i>	120.69	/	
乙酰柠檬酸三丁酯	肺炎克雷伯菌 <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.11	/	Tan et al. 2020
Acetyl tributyl citrate(23)	铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.19	/	
	金黄色葡萄球菌 <i>S. aureus</i>	0.78	/	

Felczykowska et al. (2017) 对从波兰采集的 3 种常见的地衣: *Protoparmeliopsis muralis* (M. Choisy)、*Caloplaca pusilla* (Zahlbr.) 和 *Xanthoria parietina* (Th. Fr.)进行了研究, 其中石墙原类梅 *P. muralis* 的丙酮提取物对枯草芽孢杆菌、粪肠球菌、金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌有较强的抗性, 最低抑菌浓度 MIC 在 6.67–100.00 μg/mL 之间 (表 1)。

范海云等 (2019) 对 8 种肺衣属地衣内生真菌展开研究, 发现其中 8 株内生真菌的发酵液对不同的细菌或真菌显示出一定的抗性。其中发酵液 HL031B2、HL218A1 和 YSSL31A1 对

金黄色葡萄球菌有抑制活性; 而 HL217A2、YSSL31A2、HL058-2 和 HL058-4 对黑曲霉 *Aspergillus niger* 表现出较好的抑制效果; HL218C1 对铜绿假单胞菌有较好的抑制效果。

Dieu et al. (2019) 对地衣 *Usnea florida* (F.H. Wigg.) 和 *Flavoparmelia caperata* (Hale) 的丙酮提取物进行了研究, 发现其对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌均具有抑制效果。采用生物自显影法和肉汤稀释法测定了其次级代谢产物中主要的 3 种化合物松萝酸 usnic acid(9)、原岛衣酸 protocetraric acid(10) 和皱梅衣酸 caperatic acid(11) (图 1) 对金黄色葡萄球

菌的抗菌活性,结果表明 MIC 值分别为 21.80、33.42 和 24.87 $\mu\text{mol/L}$ (表 1)。

Padhi *et al.* (2019a) 在从印度采集的一株地衣 *Parmotrema ravum* (Sérus.) 中分离到内生真菌 *Aspergillus niger*, 在其培养液中分离出一种新的 6-苄基- γ -吡喃酮化合物 aspergyllone(12), 是首次从内生真菌中分离得到的, 还分离得到其他 6 种已知的代谢物 aurasperones A(13) 和 D(14)、asperpyrone A(15)、fonsecinone A(16)、carbonarone A(17) 和 pyrophen(18) (图 1)。生物活性评价结果表明, 化合物 12 和 18 对近平滑假丝酵母 *Candida parapsilosis* 具有抗性, IC_{50} 值分别为 279.56 和 121.95 $\mu\text{mol/L}$ 。化合物 13 对金黄色葡萄球菌具有抗性, IC_{50} 值为 196.49 $\mu\text{mol/L}$ (表 1)。

同年, Padhi *et al.* (2019b) 从地衣 *Diorygma hieroglyphicum* (Staiger & Kalb) 的内生真菌 *Talaromyces funiculosus* 培养液中分离出一种新的杂蒽酮化合物, 命名为 funiculosone(19) (图 1), 经测定该化合物对大肠杆菌 *Escherichia coli* 和金黄色葡萄球菌均具有抑制效果, IC_{50} 值分别为 86.20 和 200 $\mu\text{mol/L}$, 同时具有抗白色念珠菌活性, 其 IC_{50} 值为 120.69 $\mu\text{mol/L}$ (表 1)。

Nugraha *et al.* (2020) 对采自印度尼西亚的叶状地衣 *Parmelia cetrata* (Ach.) 进行化学研究, 成功分离出 13 种苯酚衍生物, 活性测试结果表明, 2,4-dihydroxyl-6-pentylbenzoate(20) 和 lecanoric acid(21) (图 1) 在 100mmol/L 浓度下对 *Caenorhabditis elegans* 的生长有抑制作用, 抑制值分别为 49% 和 100%, 并推测抗菌活性可能与它们的游离羧基有关。

Tan *et al.* (2020) 从地衣 *Parmotrema rampoddense* (Hale) 中分离到 9 种内生真菌, 经测定 *Fusarium proliferatum*、*Nemania primolutes* 和 *Daldinia eschsholtzii* 3 种内生真菌的提取物对粪肠球菌 ATCC 29212、金黄色

葡萄球菌 ATCC 25923、肺炎克雷伯菌 ATCC 13583、鲍曼不动杆菌 NCIMB 12457 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853 均有抑制效果, 其中 *F. proliferatum* 提取物对粪肠球菌和金黄色葡萄球菌具有明显抗性。进一步对 *F. proliferatum* 乙酸乙酯提取物分离纯化, 得到化合物 bis(2-ethylhexyl)terephthalate(22)、acetyl tributyl citrate(23) 和 fusarubin(24) (图 1)。其中化合物 23 对肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumoniae*、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌具有抗性 (表 1)。

1.2 肿瘤细胞毒活性

国外学者对于地衣多糖的抗肿瘤活性的研究较早, 但是对地衣及其内生真菌的研究报告较少。近年来经过不断地研究了解, 绝大多数的地衣及其内生真菌次级代谢产物都具有较好的抗肿瘤活性, 有很好的医疗价值, 因而得到广泛关注。

Paranagama 和 Wijeratne 在 2007 年和 2010 年对从地衣内生真菌 *Corynespora* sp. BA-10763 分离得到的两种庚烯酮类化合物进行研究, 发现其中化合物 1-甲氧基脱氢血红素 1-methoxydehydroherbarin(25) (图 2) 对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 具有细胞毒活性, IC_{50} 值为 4.56 $\mu\text{mol/L}$; 化合物 herbarin(26) 对人前列腺癌细胞株 PC-3M 具有细胞毒活性, IC_{50} 值为 9.13 $\mu\text{mol/L}$ (表 2) (Paranagama *et al.* 2007; Wijeratne *et al.* 2010)。

元超等(2011)从地衣内生真菌 *Myxotrichum* sp. 20081189 中分离得到 12 个化合物, 经研究发现化合物 1,2-脱氢羟基柠檬霉素 1,2-dehydroxylcitromycetin(27) 和 2,3-二氢-2-正丁氧基氢氟酸 2,3-dihydro-2-n-butyloxyanhydrofulvic acid(28) (图 2) 对人白血病细胞株 K562 具有细胞毒活性, IC_{50} 值分别为 18.90 和 32.20 $\mu\text{mol/L}$ (表 2)。

Wang *et al.* (2017) 从地衣 *Cladonia* sp.

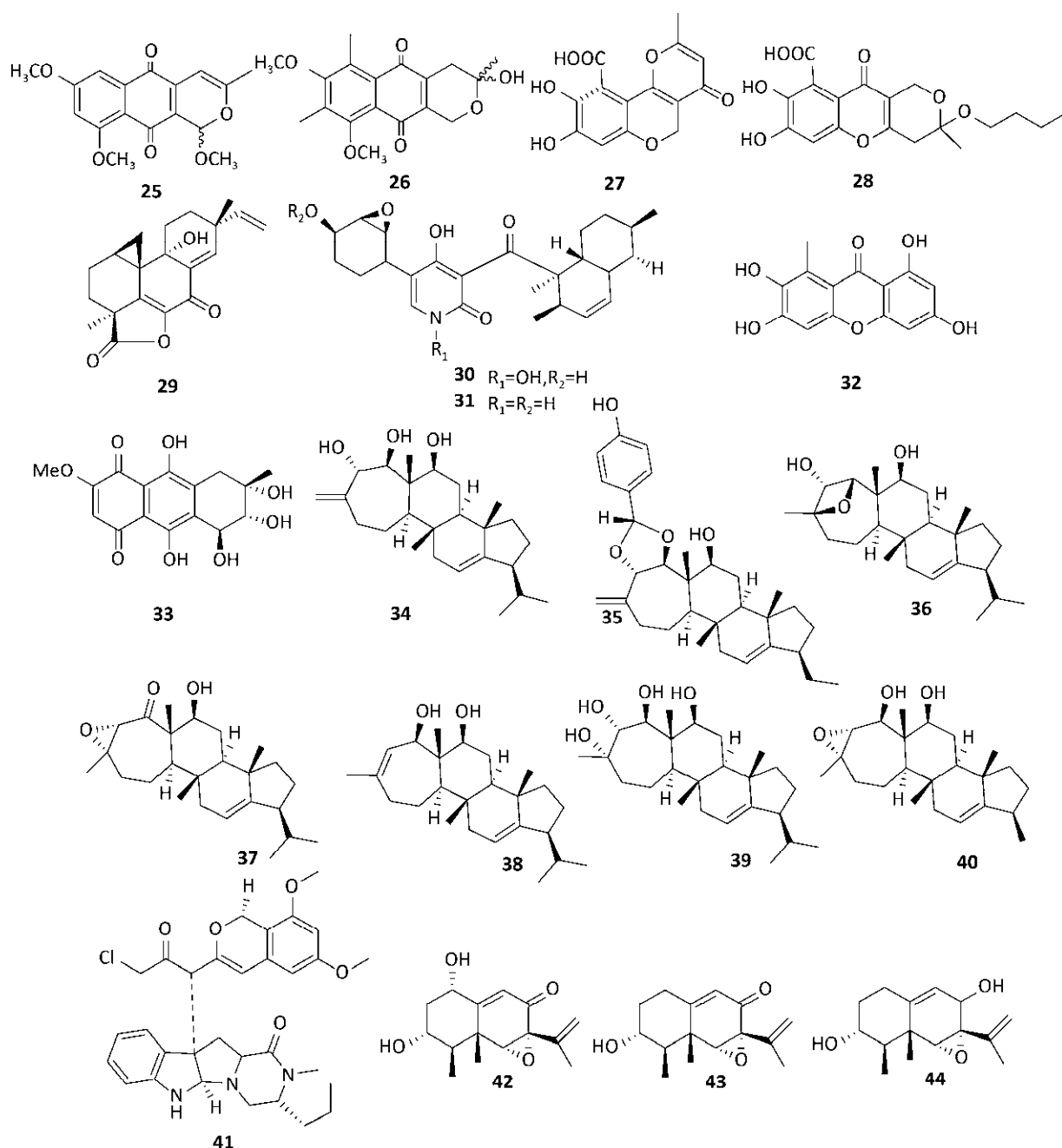


图 2 25–44 化合物结构

Fig. 2 Chemical structures of compounds 25–44.

中分离得到的内生真菌 *Apiospora montagnei* 在大米培养基上培养, 得到 3 个新化合物以及 19 个已知化合物, 将 NaCl 或 NH_4Cl 添加到培养基中, 又分离出 4 个已知化合物。其中化合物 29–33(图 2)对小鼠淋巴瘤细胞株 L5178 表现出显著的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值分别为

2.6、0.2、2.1、2.7 和 $1.7\mu mol/L$ (表 2)。

Yang *et al.* (2018) 在 2010 年从中国沙漠采集的石果衣 *Endocarpon pusillum* (Hedw.) 中分离得到的内生真菌 EL002332 的丙酮提取物对人胃癌细胞 AGS 和小鼠结肠癌细胞 CT26 具有细胞毒活性, IC_{50} 值分别为 1.98 和

表 2 地衣及其内生真菌次级代谢产物的细胞毒活性

Table 2 Cytotoxic activity of secondary metabolites from lichens and endolichenic fungi

化合物	细胞毒活性	IC ₅₀ (μmol/L)	参考文献
Compounds	Cytotoxic activity		Reference
1-甲氧基脱氢血红素	人乳腺癌细胞株	4.56	Wijeratne
1-methoxydehydroherbarin(25)	Human breast cancer cell line MDA-MB-231		et al. 2010
Herbarin(26)	人前列腺癌细胞株	9.13	Wijeratne
	Human prostate cancer cell line PC-3M		et al. 2010
1,2-脱氢羟基柠檬霉素	人白血病细胞株	18.90	Yuan et al.
1,2-dehydroxylcitromycetin(27)	Leukemia cell line K562		2011
2,3-二氢-2-正丁氧基氢氟酸	人白血病细胞株	32.20	Yuan et al.
2,3-dihydro-2-n-butyloxyanhydrofulvic acid(28)	Leukemia cell line K562		2011
化合物 Compound(29)	小鼠淋巴瘤细胞株	2.6	Wang et al.
	Murine lymphoma cell line L5178		2017
化合物 Compound(30)	小鼠淋巴瘤细胞株	0.2	Wang et al.
	Murine lymphoma cell line L5178		2017
化合物 Compound(31)	小鼠淋巴瘤细胞株	2.1	Wang et al.
	Murine lymphoma cell line L5178		2017
化合物 Compound(32)	小鼠淋巴瘤细胞株	2.7	Wang et al.
	Murine lymphoma cell line L5178		2017
化合物 Compound(33)	小鼠淋巴瘤细胞株	1.7	Wang et al.
	Murine lymphoma cell line L5178		2017
化合物 Compound(37)	人癌细胞 A549 Human cancer cell line A549	6.2	Li et al. 2019
Isocoumarindole A(41)	人胰腺癌细胞株 Human	1.63	Chen et al.
	pancreatic adenocarcinoma cell line MIA-PaCa-2		2019
	人胰腺癌细胞株 Human	5.53	
	pancreatic adenocarcinoma cell line AsPC-1		
Sporogen-AO-1(43)	人癌细胞 Human cancer cell line K562	87.20±0.76	Vo et al.
			2020

1.84μg/mL。皮肤和腹腔内移植瘤实验表明，EL002332 粗提物治疗组肿瘤大小及肿瘤评分均明显小于对照组，EL002332 粗提物与对照药物 docetaxel 具有协同作用。

Li et al. (2019) 从地衣内生真菌 *Aspergillus unguis* 中分离到 7 个新的倍半萜类化合物 asperunguisins A–F(34–40) (图 3)，并选取了 6 种人肿瘤细胞株 (HT-29、A549、U251、U87、SMMC-7721 和 HepG2) 进行细胞毒性评价，结果表明化合物 37 对 A549 细胞有明显的抑制作用，IC₅₀ 值为 6.2μmol/L，对其他细胞具

有较弱毒活性，IC₅₀ 值范围在 12.6–20.1μmol/L (表 2)。

Chen et al. (2019) 从地衣内生真菌 *Aspergillus* sp. CPCC 400810 中分离到一种新的聚酮-非核糖体肽 (PKS-NRPS) 杂合化合物 Isocoumarindole A(41) (图 2)，经测定化合物 41 对人胰腺癌细胞株 MIA-PaCa-2 和 AsPC-1 具有显著的细胞毒活性，其 IC₅₀ 值分别为 1.63 和 5.53μmol/L (表 2)，与阳性对照 gemcitabine (IC₅₀ 值分别为 1.02 和 20.10μmol/L) 相当。

Vo et al. (2020) 从地衣 *Graphis* sp. 中分

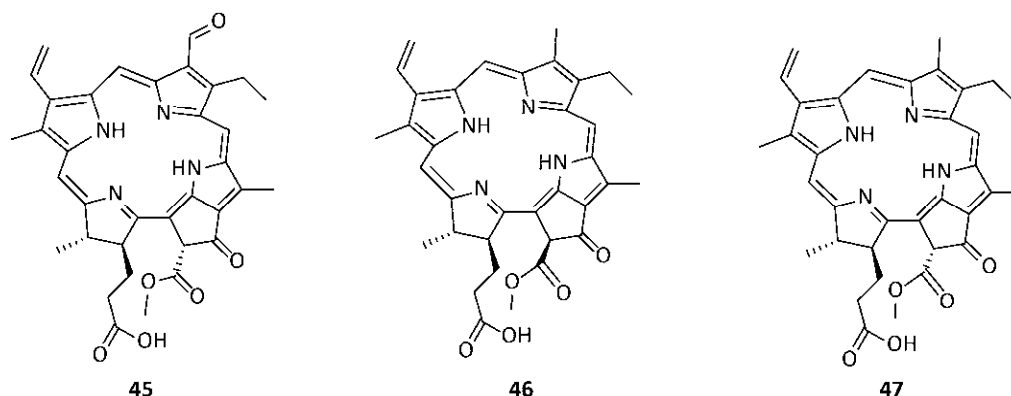


图 3 45–47 化合物结构

Fig. 3 Chemical structures of compounds 45–47.

离出一个新化合物 graphilane(**42**)和两个已知的化合物 sporo-gen-AO-1(**43**)和 sporogen-AO-2(**44**) (图 2)。经测定化合物 **43** 对人 K562 癌细胞有一定的细胞毒性, 其 IC_{50} 值为 $(87.20 \pm 0.76) \mu\text{mol/L}$ (表 2)。

1.3 抗氧化活性

人体经常暴露在自由基中, 这些自由基是不成对的含电子的反应分子, 以其对细胞器, 特别是神经和胶质细胞造成氧化损伤的致命毒性而闻名 (Sherki *et al.* 2001; Wang & Michaelis 2010)。这种对生物分子的氧化应激作用显著增加了神经元的凋亡, 并导致衰老过程中的各种病理变化 (Uttara *et al.* 2009)。抗氧化剂通过中和自由基来抑制自由基的有害作用, 并通过对抗氧化应激途径达到良好的神经保护作用 (Zbarsky *et al.* 2001; Zhao & Zhao 2013)。

Luo *et al.* (2009) 发现地衣 *Umbilicaria antarctica* (Frey & I.M. Lamb) 的丙酮提取物中的主要抗氧化成分是茶渍酸 lecanoric acid。

从 *Xanthoparmelia* 属地衣中分离得到的地衣次级代谢产物 salazinic、usnic 和 stictic acids 在氧自由基吸收能力试验 (ORAC) 中, 表现出能够保护人体 U373 MG 型细胞免于过氧化氢伤害的作用, 结果表明其可以作为抗氧化载体, 用于治疗过氧化伤害引发的神经

系统紊乱疾病, 如老年痴呆症和帕金森病等 (Paz *et al.* 2010)。

Savale *et al.* (2015) 评价了采自喜马拉雅山的地衣 *Cetrelia olivetorum* (W.L. Culb. & C.F. Culb.) 菌体提取物及其衍生培养液的抗氧化活性。结果显示, 该地衣的菌体提取物对自由基清除活性的 IC_{50} 值在 $50\text{--}60 \mu\text{g/mL}$ 之间, 而阳性对照水溶性维生素 E 的 IC_{50} 值在 $12\text{--}29 \mu\text{g/mL}$ 之间 (表 3), 其表现出的自由基清除活力具有治疗神经退行性疾病的潜力。

Tomović *et al.* (2017) 对地衣 *Pleurosticta acetabulum* (Elix & Lumbsch) 的丙酮提取物进行了化学研究, 发现其对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) 即 DPPH 自由基清除能力的 IC_{50} 值为 $151.01 \mu\text{g/mL}$ (表 3)。

柳润东等 (2018) 在研究荒漠地衣石果衣 *Endocarpon pusillum* (Hedw.) 时采用激活培养从其共生藻柯氏复球藻 *Diplosphaera chodatii* 中分离出 3 个脱镁叶绿素类化合物, 脱镁叶绿素甲酯酸 b (phaeophorbide b) (**45**)、13-表-脱镁叶绿素甲酯酸 a (13-epi-phaeophorbide a) (**46**) 及脱镁叶绿素甲酯酸 a (phaeophorbide a) (**47**) (图 3)。在 $200 \mu\text{mol/L}$ 浓度下, 化合物 **45** 具有中等的 DPPH 自由基清除活性, IC_{50} 值为 $(69.77 \pm 0.10) \mu\text{mol/L}$ (表 3)。

表 3 地衣提取物及次级代谢产物的抗氧化活性

Table 3 Antioxidant activity of secondary metabolites and extracts from lichens

化合物/提取物	抗氧化活性 IC ₅₀	参考文献
Compounds/extracts	Antioxidant activity IC ₅₀	Reference
橄榄斑叶菌体提取物 <i>Cetrelia olivetorum</i>	50–60μg/mL	Savale <i>et al.</i> 2015
碟形皮叶丙酮提取物 <i>Pleurosticta acetabulum</i>	151.01μg/mL	Tomović <i>et al.</i> 2017
脱镁叶绿素甲酯酸 b (phaeophorbide b)(45)	(69.77±0.10)μmol/L	Liu <i>et al.</i> 2018
南极松萝地衣丙酮提取物 <i>Usnea antarctica</i>	169.64μg/mL	Bailon <i>et al.</i> 2019
松萝属地衣丙酮提取物 <i>Usnea aurantiaco-atra</i>	270.82μg/mL	Bailon <i>et al.</i> 2019

Prokop’ev & Filippova（2019）对采集于雅库特和白俄罗斯的 15 种 *Cladonia* 属地衣的主要次级代谢物进行了生物活性研究（Prokop’ev *et al.* 2018），其中抗自由基的活性是采用分光光度法进行测定的（Marcocci *et al.* 1994）结果表明，化合物 barbatic、fumarprotocetraric、squamatic 和 thamnolic acids 对超氧阴离子自由基的抗自由基活性最高，与二氢槲皮素（DHQ）在统计学上没有区别。一氧化氮（NO）是一种具有广谱生物活性的自由基，它会将超氧化物变成有毒的过氧亚硝酸盐阴离子（Men’shchikova *et al.* 2012），所以测定化合物对 NO 自由基的活性也是衡量抗氧化能力的一种测试。经测定化合物 atranorin、fumarprotocetraric、thamnolic acids 和 usnic acids 对 NO 自由基具有很高的活性。fumarprotocetraric 和 usnic acids 的活性是 DHQ 的 1.6–1.7 倍。同时，还研究了化合物对抑制脂质过氧化（LPO）和将 Fe（III）还原为 Fe（II）的能力。化合物 perlatolic、squamatic 和 thamnolic acids 是最有效的 LPO 抑制剂，其活性在统计学上与 DHQ 相同。

Bailon *et al.*（2019）在第 23 次秘鲁科学考察（ANTAR XXIII-2015）期间从南极科学站“马丘比丘”收集了南极洲地衣 *Usnea antarctica* (Du Rietz)和 *Usnea aurantiaco-atra* (Bory)，后续研究中对其丙酮的提取物进行了 ABTS 法（2,2’-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺

酸）评价抗氧化能力，根据 ABTS 自由基的减少速率来评估每个地衣中 Methanol-acetone extract (MAE) 的抗氧化能力，经测定 *U. antarctica* 的 IC₅₀ 值为 169.64μg/mL，*U. aurantiaco-atra* 的 IC₅₀ 值为 270.82μg/mL（表 3）。

Dawoud *et al.*（2019）从曼杰里、喀拉拉邦和印度陆地地区采集的地衣样品中分离到内生真菌 *Bacillus* sp. DBS4，并通过 DPPH 和铁离子抗氧化 FRAP（Ferric ion reducing antioxidant power）能力测定评估了其中色素提取物的总抗氧化能力，以抗坏血酸（AAE）(21.45±1.212)μg/mL 为对照，发现地衣黄色素提取物的半数清除浓度（SC₅₀）为(75.125±0.18)μg/mL。

Tatipamula & Kukavica（2020）研究了地衣 *Dirinaria consimilis* (D.D. Awasthi)丙酮和甲醇提取物对大鼠红细胞内联苯菊酯(bifentrin)和二嗪农(diazinon)毒性的保护作用。据报道，杀虫剂联苯菊酯和二嗪农中毒会产生自由基，从而改变红细胞的抗氧化防御系统。本实验通过分光光度法，评估所有样本的血红蛋白（Hb）浓度、丙二醛（MDA）水平、超氧化物歧化酶（SOD）和过氧化氢酶（CAT）的变化以及谷胱甘肽 S-转移酶（GST）活性。结果表明，两种杀虫剂均对大鼠红细胞有剧毒作用。与对照组相比，杀虫剂组和丙酮组大鼠红细胞中 MDA 含量和 GST 活性均极低。与对照组相比，两种杀虫剂预处理的丙酮组，总 Hb 浓度、SOD 和 CAT 活性均有显著提高。

1.4 其他活性

经过多年研究, 学者们发现地衣的次级代谢产物中除了具有较好的抗肿瘤、抗菌以及抗氧化活性, 还具有一些其他的活性, 比如: 抗病毒活性、抗结核病等。关于这些活性的研究报道也在日益增加。

1.4.1 抗病毒活性: He *et al.* (2012) 研究发现地衣内生真菌 *Nigrospora sphaerica* 的乙酸乙酯粗提物在 12.5 μ g/mL 时对单纯性疱疹病毒 (HSV) 抑制率为 67.1%, 进一步分离得

到的化合物交链孢酚 alternariol(**48**)和交链孢醇单甲醚 alternariol-9-methylether(**49**) (图 4) 对 HSV 的 IC₅₀ 值分别为 12.79 和 20.24 μ mol/L (表 4)。

1.4.2 抗结核病: König *et al.* (1999) 对 4 种地衣代谢产物进行活性试验时, 发现藿烷-6 α , 22-二醇 hopane-6 α , 22-diol(**50**)具有抗结核杆菌 *Mycobacterium tuberculosis* 活性, MIC 为 19.14 μ mol/L。Honda *et al.* (2010) 研究几种地衣次级代谢产物对抗结核杆菌作用时发

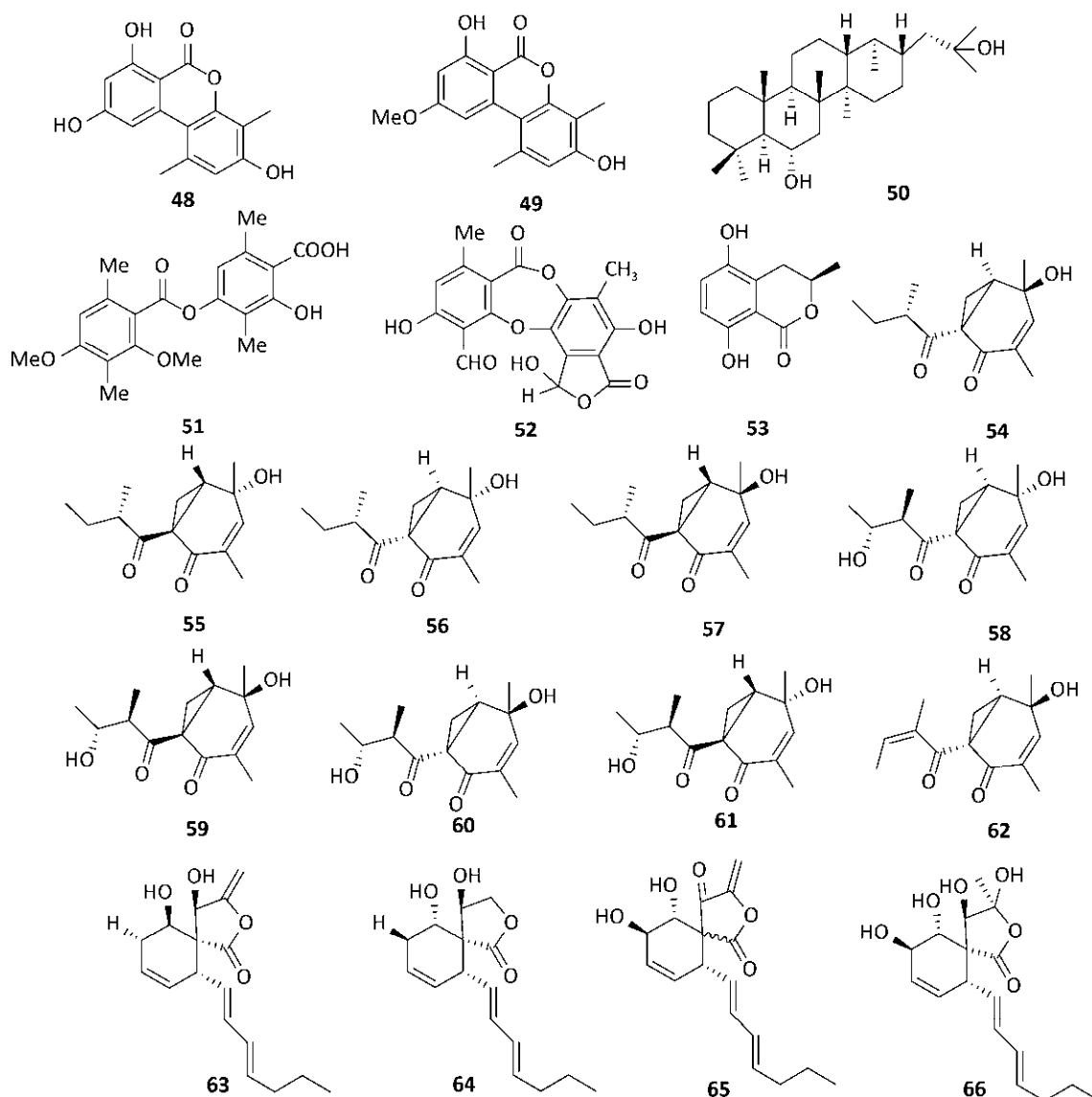


图 4 48-66 化合物结构

Fig. 4 Chemical structures of compounds 48-66.

表 4 地衣及其内生真菌次级代谢产物的其他活性

化合物/提取物 Compounds/Extracts	其他活性 Other activities	活性值 Activity value		参考文献 Reference
		IC ₅₀ (μmol/L)	MIC (μmol/L)	
交链孢酚 Alternariol(48)	单纯性疱疹病毒 herpes simplex virus (HSV)	12.79	/	He et al. 2012
交链孢醇单甲醚 Alternariol-9-methylether(49)	单纯性疱疹病毒 herpes simplex virus (HSV)	20.24	/	He et al. 2012
藿烷-6α, 22-二醇 Hopane-6α, 22-diol(50)	结核杆菌 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19.14	/	König et al. 1999
地弗地衣酸 Diffractaic acid(51)	结核杆菌 <i>M. tuberculosis</i>	/	41.6	Honda et al. 2010
降斑点酸 Norstictic acid(52)	结核杆菌 <i>M. tuberculosis</i>	/	168	Honda et al. 2010
Oxaspirol B(64)	抑制 p97 ATP 酶 Inhibition of p97 ATPase	31.2±3.0	/	Wijeratne et al. 2015

现，化合物地弗地衣酸 diffractaic acid(51)抗结核杆菌活性较强，MIC 为 41.6μmol/L；其次是降斑点酸 norstictic acid(52)（图 4），MIC 为 168μmol/L（表 4）。

1.4.3 皮肤防紫外线保护剂：Zhao et al.（2017）从地衣 *Parmotrema austrosinense* (Hale)内生真菌 ELF000039 的次级代谢产物中分离了的 (3R)-5-hydroxymellein(53)（图 4），并证实其具有吸收短波紫外线（UVB）的功能。利用实验测定其修复 HaCaT 细胞紫外线损伤的能力，UVB 照射和二甲基亚砷（DMSO）（阴性对照）处理后的细胞存活率在 39.89%– 48.88%之间，未经 UVB 照射和 DMSO 处理的细胞存活率均为 100%。选取一种确定的保护皮肤细胞免受 UVB 影响的药物抗坏血酸（ASA）作为对照，在 UVB 照射后，ASA 和化合物 53 在 100μg/mL 浓度下处理 HaCaT 细胞的有效性分别提高到 85%和 98%，说明 HaCaT 细胞在化合物 53 处理下的有效性高于 ASA（Darr et al. 1992；He & Häder 2002）。以上结果表明化合物 53 对 UVB 辐射损伤的人角质形成细胞具有较高的修复能力，为防晒用品的研发提供新思路。

1.4.4 抑制生物膜活性：Lagarde et al.（2019）

用四氮唑盐（XTT）法和结晶紫法分别测定了肾盘衣属地衣 *Nephroma laevigatum* (Ach.)中分离的内生真菌对真菌和细菌生物膜的抑制作用。其中 4 种提取物对白色念珠菌生物膜有抑制作用，IC₅₀ 值在 25–200μg/mL 之间（表 4）。Prateeksha et al.（2020）研究长松萝内生真菌 *Aspergillus quandricinctus* 生物活性时，发现在 4mg/mL 浓度下，铜绿假单胞菌 PAO1 的生物膜形成抑制率为 50%。在生物膜形成的光镜分析中，观察到当化合物使用不同浓度（2、4 和 6mg/mL）处理时，生物膜动力学会逐渐降低。该结论对未来解决病原菌的抗药性提供了新的思路。

1.4.5 抗基因毒性：Garawani et al.（2020）对采集的地衣 *Candelariella vitellina* (Müll. Arg.) 样品提取物进行化学研究，在正常人外周血淋巴细胞（HPBL）中检测了提取物（25 和 50μg/mL）对丝裂霉素 C（MMC）的抗基因毒作用。流式细胞仪分析细胞周期分布和凋亡（Annexin V/PI）结果表明，该提取物能显著（*P*≤0.05）减轻 MMC 毒性，减少凋亡细胞，使细胞周期相正常化，通过改善 MMC 引起的有丝分裂指数下降和 DNA 单链断裂。

1.4.6 乙酰胆碱酯酶抑制作用: Li *et al.* (2018) 从地衣内生真菌 *Ophiosphaerella korrae* 中分离到 *Ophiosphaerellins A-I* (54–62) (图 4), 发现了双环[4.1.0]庚烯酮的新骨架。经薄层色谱生物自动显影法初步试验发现, 这种类型的化合物显示出中度乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制作用, 为进一步化学修饰寻找 AChE 抑制剂提供了可能。

1.4.7 ATP 酶抑制活性: Wijeratne *et al.* (2015) 从地衣 *Cladonia evansii* (Abbeyes) 内生真菌 *Lecythophora* sp. FL1031 中纯化分离得到 *oxaspirol A-C* (63–65) (图 4), 从地衣 *Parmotrema tinctorum* 内生真菌 *Lecythophora* sp. FL1375 中纯化分离得到一个新化合物 *oxaspirol D* (66) (图 4)。经测定, 化合物 64 对 p97 ATP 酶 (一种利用 ATP 裂解产生的能量完成其他反应的酶) 有中等程度的抑制活性, IC_{50} 值为 $(31.2 \pm 3.0) \mu\text{mol/L}$ (表 4), 可为后续新药研发提供新的思路。

2 研究近况及未来展望

地衣生活在土壤、树木、岩石等表面, 并能在恶劣的环境中生长。生存环境苛刻, 生长速度缓慢以及无法人工栽培, 使地衣成为生态系统中极其脆弱的一类生物资源, 特别是一些地衣来源的重要有效成分, 在其作用机制尚未得到充分的认识前就已步入濒临绝迹的境地。地衣作为难以获取的生物材料, 其在实验室中的培养条件较为特殊, 并且培养周期较长, 众多的限制条件导致目前国内外关于地衣的研究相对较少。随着国民经济的发展, 亟待加强对地衣的有效成分、药理活性和相关真菌次级代谢产物等方面的研究。地衣入药历史悠久, 其中蕴藏的多样天然产物资源, 对人类探索新药源、新食品等诸多方面都有着重要研究价值。已有研究发

现地衣型真菌中次级代谢相关基因大多数都处于沉默状态, 导致不同地衣不产或少产相应的次级代谢产物, 从地衣中获得生物活性物质似乎变得更加困难, 严重阻碍了研究者们对地衣的研究 (魏江春 2018)。目前已从地衣及其内生真菌中获得具有抗肿瘤、抗真菌、抗细菌、抗病毒或清除自由基等生物活性次级代谢产物, 其结构类型包括萜类、色原酮类、蒽醌类、异香豆素类、环肽类、芳香类、庚烯酮类、甾体类、联苯类等。中国地大物博地形丰富, 地衣资源极其丰富, 且使用地衣的历史悠久, 中国最早关于地衣的古籍记载是在《诗经·小雅》中: “葛与女萝, 施于松柏”。李时珍在《本草纲目》中提及女萝生长于松树上, 印证了其为松萝, 还对它的功效做出描述“主治嗔怒邪气, 止虚汗头风, 女子阴寒肿痛” (杨美霞等 2018)。由此可见我国在地衣研究领域本来就具有先天优势。

笔者认为, 地衣及其内生真菌次级代谢产物研究未来应该从以下几个方面展开: (1) 加强对地衣共生菌和共生藻的分离纯化培养, 从其内生真菌的发酵液中发掘活性产物, 以此解决地衣生长缓慢和野生资源量少的状况。如著名的抗肿瘤药物——紫杉醇, 最初其提取自红豆杉的树皮中, 但是红豆杉生长非常缓慢, 树皮材料的提纯产率也非常低, 导致紫杉醇价格昂贵, 无法量产。经过后续深入研究, 学者们发现从红豆杉属植物内生真菌的发酵液中可以快速提取并获得大量的紫杉醇, 从而促进了紫杉醇的量产和进一步研究 (熊亮斌等 2020)。参照其成功经验, 我们对地衣的研究也可以通过对其内生真菌的发酵液进行提取分离, 从而获取实验室正常培养条件下无法获得的代谢产物。(2) 可以采用 OSMAC (one strain-many compounds)

策略(李娟等 2018),通过共培养、改变培养基成分和培养条件、添加酶抑制剂和生物合成前体等因素来刺激地衣共生菌、藻或其内生真菌,在此基础上还可结合基因扫描技术(谢绵测等 2015),激活调控其体内不同功能基因的表达状态,进而改变其代谢途径,深入挖掘其产生不同次级代谢产物的能力,从而可能获得骨架新颖、活性广泛的新化合物。(3)综合利用基因组学、转录组学、蛋白质组学、生物信息学与生物化学等多学科知识和技术,对地衣共生菌或其内生真菌中有重要价值的化合物进行生物合成途径研究,同时可进一步通过微生物代谢工程法和植物转化法等生物合成方法(徐德宏等 2020;朱源等 2020),利用酶工程手段提高关键酶的催化效率,优化“细胞工厂”及发酵条件,提高目标化合物的产量和转化率,实现该化合物的工业化高效生产,推动地衣资源的可持续利用。(4)已有研究发现,真菌的次级代谢与其发育分化过程密切相关(Bennett & Bentley 1989)。真菌孢子形成的过程中普遍伴随着次级代谢物的产生,这对研究地衣的生理功能提供了思路。由于地衣特殊的共生机制及多样的繁殖方式,使其可以产生具有独特功能的次级代谢产物,进而对环境具有极强的适应能力。研究表明,地衣的光合共生生物、生长型、繁殖方式等都可影响地衣的形态及分布格局(Zedda et al. 2011; 胡涛等 2016),故在此建议可深入研究地衣的代谢产物对地衣生理功能的作用,主要是对于地衣菌藻共生复合体的作用,以此来阐明这些化合物的生态或生物功能,必将推动地衣体菌藻共建研究。综上所述,地衣及其内生真菌是重要的资源宝库,地衣及其内生真菌次级代谢产物值得进一步深入挖掘,以期为新药研发提供重要的研究基础。

[REFERENCES]

- Bailon PL, Robinet CS, Guzman GA, 2019. *In vitro* antibacterial, antioxidant and cytotoxic activity of methanol-acetone extracts from Antarctic lichens (*Usnea antarctica* and *Usnea aurantiaco-atra*). *Polar Science*, 22: 100477
- Bennett JW, Bentley R, 1989. What's in a name? Microbial secondary metabolism. *Advances in Applied Microbiology*, 34: 1-28
- Bhattarai HD, Kim T, Oh H, Yim JH, 2013. A new pseudodepsidone from the Antarctic lichen *Stereocaulon alpinum* and its antioxidant, antibacterial activity. *The Journal of Antibiotics*, 66(9): 559-561
- Chen MH, Wang RZ, Zhao WL, Yu LY, Zhang CH, Chang SS, Zhang T, Xing JG, Gan ML, Feng F, Si SY, 2019. Isocoumarindole A, a chlorinated isocoumarin and indole alkaloid hybrid metabolite from an endolichenic fungus *Aspergillus* sp. *Organic Letters*, 21(5): 1530-1533
- Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S, 1992. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *British Journal of Dermatology*, 127: 247-253
- Dawoud TM, Alharbi NS, Theruvinthalakal AM, Thekkangil A, Kadaikunnan S, Khaled JM, Almanaa TN, Sankar K, Innasimuthu GM, Alanzi KF, Rajaram SK, 2019. Characterization and antifungal activity of the yellow pigment produced by a *Bacillus* sp. DBS4 isolated from the lichen *Dirinaria agealita*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 5: 1403-1411
- Dieu A, Mambu L, Champavier Y, Chaleix V, Sol V, Gloaguen V, Millot M, 2019. Antibacterial activity of the lichens *Usnea florida* and *Flavoparmelia caperata* (Parmeliaceae). *Natural Product Research*, 2019: 1-5
- Ding G, Li Y, Fu SB, Liu SC, Wei JC, Che YS, 2009. Ambuic acid and torreyanic acid derivatives from the endolichenic fungus *Pestalotiopsis* sp. *Journal of Natural Products*, 72(1): 182-186

- Fan HY, Teng MT, Zhou SL, Ma L, Li Y, Liu XX, Ding RR, Zhang P, 2019. Identification and study of eight endophytic fungi with antimicrobial activity from *Lobaria* sp. Hubei Agricultural Science, 58(12): 92-96 (in Chinese)
- Felczykowska A, Pastuszak SA, Pawlik A, Krystyna B, Anna Herman A, Beata GK, 2017. Antibacterial and anticancer activities of acetone extracts from *in vitro* cultured lichen-forming fungi. Biomed Central Complementary and Alternative Medicine, 17(1): 300
- Garawanil E, Emam M, Elkhateeb W, Eseedi H, Khalifa S, Oshiba S, Ghanima SA, Daba G, 2020. *In vitro* antigenotoxic, antihelminthic and antioxidant potentials based on the extracted metabolites from lichen, *Candelariella vitellina*. Pharmaceutics, 12: 477
- He JW, Chen GD, Gao H, Yang F, Li XX, Peng T, Guo LD, Yao XS, 2012. Heptaketides with antiviral activity from three endolichenic fungal strains *Nigrospora* sp., *Alternaria* sp. and *Phialophora* sp. Fitoterapia, 83(6): 1087-1091
- He YY, Häder DP, 2002. UV-B-induced formation of reactive oxygen species and oxidative damage of the cyanobacterium *Anabaena* sp.: protective effects of ascorbic acid and N-acetyl-L-cysteine. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 66: 115-124
- Honda NK, Pavan FR, Coelho RG, Leite SRA, Micheletti AC, Lopes TIB, Misutsu MY, Beatriz A, Brum RL, Leite CQF, 2010. Antimycobacterial activity of lichen substances. Phytomedicine, 17(5): 328-332
- Hu T, Li S, Liu S, Liu WY, Chen X, Song L, Chen Q, 2016. Water relations and photosynthetic characteristics in different functional groups of epiphytic lichens in montane forest of Ailaoshan. Chinese Journal of Plant Ecology, 40(8): 810-826 (in Chinese)
- Huang YF, Li XX, Chen GD, Gao H, Guo LD, Yao XS, 2012. A new diphenylether from an endophytic fungal strain, *Aspergillus* sp. Mycosystema, 31(5): 769-774 (in Chinese)
- König GM, Wright AD, 1999. ^1H and ^{13}C -NMR and biological activity investigations of four lichen-derived compounds. Phytochemical Analysis, 10(5): 279-284
- Lagarde A, Millot M, Pinon A, Liagre B, Girardot M, Imbert C, Ouk TS, Jargeat P, Mambu L, 2019. Antiproliferative and antibiofilm potentials of endolichenic fungi associated with the lichen *Nephrom laevigatum*. Journal of Applied Microbiology, 126(4): 1044-1058
- Li J, Chen ZH, Hua M, Yuan XL, Yu H, Wang Y, 2018. Study on antibacterial activity of plant endophytic fungus *Aspergillus fumigatus* in garlic. Western Forestry Science, 47(4): 89-94 (in Chinese)
- Li YL, Gao Y, LiuYC, Sun JC, Zhao TZ, Lou XH, 2019. Asperunguisins A-F, cytotoxic asperane sesterterpenoids from the endolichenic fungus *Aspergillus unguis*. Journal of Natural Products, 82(6): 1527-1534
- Li YL, Zhu RX, Zhang JZ, Xie F, Wang XM, Xu K, Qiao YN, Zhao ZT, Lou HX, 2018. Ophiosphaerellins A-I, polyketide-derived compounds from the endolichenic fungus *Ophiosphaerella korrae*. American Chemical Society Omega, 3: 176-180
- Liu RD, Jiang SH, Li EW, Wei JC, 2018. A preliminary study on the secondary metabolites from the mycobiont and phycobiont of lichen *Endocarpon pusillum*. Mycosystema, 37(2): 246-255 (in Chinese)
- Lücking R, Hodkinson BP, Leavitt SD, 2017. Corrections and amendments to the 2016 classification of lichenized fungi in the Ascomycota and Basidiomycota. The Bryologist, 120(1): 58-69
- Luo H, Yamamoto Y, Kim JA, Jung JS, Koh YJ, Hur JS, 2009. Lecanoric acid, a secondary lichen substance with antioxidant properties from *Umbilicaria antarctica* in maritime Antarctica (King George Island). Polar Biology, 32(7): 1033-1040

- Marcocci L, Packer L, Droy-Lefaix MT, Sekaki A, Gardes-Albert M, 1994. Antioxidant action of *Ginkgo biloba* extract EGb 761. *Methods in Enzymology*, 234: 462
- Men'shchikova EB, Lankin VZ, Kandalintseva NV, 2012. Phenolic antioxidants in biology and medicine [in Russian]. LAP Lambert Academic Publishing, Saarbrücken. 496
- Moriano CF, Burgos EG, Divakar PK, Crespo A, Serranillos MPG, 2016. Evaluation of the antioxidant capacities and cytotoxic effects of ten Parmeliaceae lichen species. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2016(3169751): 1-11
- Ni S, 2018. Screening and identification of antibacterial microorganisms and preliminary study on their secondary metabolites. PhD Dissertation, Jiangxi Agricultural University, Nanchang. 1-10 (in Chinese)
- Nugraha AS, Untari LF, Laub A, Porzel A, Wessjohann LA, 2020. Anthelmintic and antimicrobial activities of three new depsides and ten known depsides and phenols from Indonesian lichen: *Parmelia cetrata* Ach. *Natural Product Research*, 2020(6): 1-10
- Pablo LB, Claudia SR, Gary AG, 2019. *In vitro* antibacterial, antioxidant and cytotoxic activity of methanol-acetone extracts from Antarctic lichens (*Usnea antarctica* and *Usnea aurantiaco-atra*). *Polar Science*, 5: 14-147
- Padhi S, Das D, Panja S, Tayung K, 2017. Molecular characterization and antimicrobial activity of an endolichenic fungus, *Aspergillus* sp. isolated from *Parmelia caperata* of simlipal biosphere reserve, India. *Interdisciplinary Science*, 9(2): 237-246
- Padhi S, Masi M, Cimmino A, Tuzi A, Jena S, Tayung K, Evidente A, 2019b. Funiculosone, a substituted dihydroxanthene-1,9-dione with two of its analogues produced by an endolichenic fungus *Talaromyces funiculosus* and their antimicrobial activity. *Phytochemistry*, 157: 175-183
- Padhi S, Masi M, Panda SK, Luyten W, Cimmino A, Tayung K, Evidente A, 2019a. Antimicrobial secondary metabolites of an endolichenic *Aspergillus niger* isolated from lichen thallus of *Parmotrema ravum*. *Natural Product Research*, 2019: 1-8
- Paranagama PA, Wijeratne MK, Burns AM, Marron MT, Gunatilaka MK, Arnold AE, Gunatilaka AAL, 2007. Heptaketides from *Corynespora* sp. inhabiting the cavern beard lichen, *Usnea cavernosa*: first report of metabolites of an endolichenic fungus. *Journal of Natural Products*, 70: 1700-1705
- Paz GAD, Raggio J, Serranillos MPG, Palomino OM, Burgos E.G, Carretero ME, Crespo A, 2010. HPLC isolation of antioxidant constituents from *Xanthoparmelia* spp. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 53(2): 165-171
- Prateeksha, Rajesh B, Mohd AY, Dalip KU, Vijai KG, Brahma NS, 2020. Endolichenic fungus, *Aspergillus quandricinctus* of *Usnea longissima* inhibits quorum sensing and biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Microbial Pathogenesis*, 140: 103933
- Prokop'ev IA, Filippova GV, 2019. Antioxidant activity of secondary metabolites from *Cladonia* lichen. *Chemistry of Natural Compounds*, 55: 5
- Prokop'ev IA, Yatsyna AP, Poryadina LN, Filippova GV, Shavarda AL, 2018. Phenolic metabolites of lichens in the genus *Cladonia* growing in Belarus and Yakutia. *Chemistry of Natural Compounds*, 54: 2
- Savale SA, Pol CS, Khare R, Verma N, Gaikwad S, Mandal B, Behera BC, 2015. Radical scavenging, prolyl endopeptidase inhibitory, and antimicrobial potential of a cultured Himalayan lichen *Cetrelia olivetorum*. *Pharmaceutical Biology*, 2015: 1-9
- Sherki YG, Melamed E, Offen D, 2001. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood

- brain barrier. *Neuropharmacology*, 40: 959-975
- Tan MA, Castro SG, Oliva PMP, Yap PRJ, Nakayama A, Magpantay HD, Cruz TEE, 2020. Biodiscovery of antibacterial constituents from the endolichenic fungi isolated from *Parmotrema rampoddense*. 3 Biotech, 10(5): 1-7
- Tatipamula VB, Kukavica B, 2020. Protective effects of extracts of lichen *Dirinaria consimilis* (Stirton) D.D. Awasthi in bifenthrin and diazinon-induced oxidative stress in rat erythrocytes *in vitro*. *Drug and Chemical Toxicology*, 2020(1): 1-8
- Tomović J, Kosanić M, Ristić S, Ranković S, Stanojković T, Manojlović T, 2017. Chemical composition and bioactive properties of the lichen, *Pleurosticta acetabulum*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16(12): 2977-2984
- Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT, 2009. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7: 65-74
- Vo VG, Le HD, Tran TN, Nguyen NH, Vo TPG, Sichaem J, Nguyen VK, Duong TH, 2020. A new eremophilane-sesquiterpene from the cultured lichen mycobiont of *Graphis* sp. *Natural Product Research*, 2020: 1-7
- Wang H, Umeokoli BO, Peter E, Heering C, Janiak C, Müller WEG, Orfali RS, Hartmann R, Dai HF, Lin WH, Liu Z, Proksch P, 2017. Secondary metabolites of the lichen-associated fungus *Apiospora montagnei*. *Tetrahedron Letters*, 58: 1702-1705
- Wang XK, Michaelis EK, 2010. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2: 12
- Wang YC, Niu SB, Liu SC, Guo LD, Che YS, 2010. The first naturally occurring thiepinols and thienol from an endolichenic fungus *Coniochaeta* sp. *Organic Letters*, 12(21): 5081-5083
- Wei JC, 2016. Selected scientific papers of Wei Jiangchun. Science Press, Beijing. 1-278 (in Chinese)
- Wei JC, 2018. A review on the present situation of lichenology in China. *Mycosystema*, 37(7): 812-818 (in Chinese)
- Wijeratne EMK, Bashyal BP, Gunatilaka MK, Arnold AE, Gunatilaka AAL, 2010. Maximizing chemical diversity of fungal metabolites: biogenetically related heptaketides of the endolichenic fungus *Corynespora* sp. *Journal of Natural Products*, 73(6): 1156-1159
- Wijeratne EMK, Gunaherath GMKB, Chapla VM, Tillotson J, Cruz FDL, Kang MJ, U'Ren JM, Araujo AR, Arnold AE, Chapman E, Gunatilaka AAL, 2016. Oxaspirol B with p97 inhibitory activity and other Oxaspirols from *Lecythophora* sp. FL1375 and FL1031, endolichenic fungi inhabiting *Parmotrema tinctorum* and *Cladonia evansii*. *Journal of Natural Products*, 79(2): 340-352
- Xie MC, Li XG, Zhang DH, 2015. OSMAC strategy and its application in the study of secondary metabolites of *Aspergillus fumigatus*. *Natural Product Research and Development*, 27(9): 1668-1673 (in Chinese)
- Xiong LB, Tang HJ, Song XW, Liu XZ, Zhang XW, Ji YQ, Xu M, Xu YX, 2020. Research progress in the production of paclitaxel antitumor raw materials. *Chinese Herbal Medicine*, 51(15): 4042-4049 (in Chinese)
- Xu DH, Cui PW, Luo HH, Luo YF, Jiang XL, Tan CY, 2020. Research progress of gasterodin biosynthesis. *Chinese Herbal Medicine*, 51(22): 5877-5883 (in Chinese)
- Yang MX, Wang XY, Liu D, Zhang YY, Li LJ, Yin AC, Wang LS, 2018. Evaluation of edible and medicinal lichen resources in China. *Mycosystema*, 7(7): 819-837 (in Chinese)
- Yang Y, Bae WK, Nam SJ, Jeong MH, Zhou R, Park SY, Tas I, Hwang YH, Park MS, Chung IJ, Kim KK, Hur JS, Kim H, 2018. Acetonic extracts of the endolichenic fungus EL002332 isolated from *Endocarpon pusillum* exhibits anticancer activity in human gastric cancer cells. *Phytomedicine*:

- International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2018: 1-37
- Yuan C, 2011. Study on the active components of fermentation broth of several lichens and lichen endophytes. PhD Dissertation, Shandong Normal University, Jinan. 57-80 (in Chinese)
- Zbarsky V, Datla KP, Parkar S, Rai KD, Aruoma IO, Dexter TD, 2005. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. Free Radical Research, 39(10): 1119-1125
- Zedda L, Kong SM, Rambold G, 2011. Morphological groups as a surrogate for soil lichen biodiversity in Southern Africa. Bibliotheca Lichenologica, 106: 384-391
- Zhao L, Kim JC, Paik MJ, Lee W, Hur JSA, 2017. A multifunctional and possible skin UV protectant, (3R)-5-hydroxymellein, produced by an endolichenic fungus isolated from *Parmotrema austrosinense*. Molecules, 22(26): 1-14
- Zhao Y, Zhao BL, 2013. Oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013(316523): 1-11
- Zhu Y, Li JX, Li JB, Huang RB, 2020. Research progress on synthesis biology of tetracyclic triterpenoid saponins in medicinal plants. Journal of Guangxi Academy of Sciences, 36(3): 309-316 (in Chinese)
- [附中文参考文献]
- 范海云, 滕梦婷, 周生亮, 马琳, 李鹰, 刘欣欣, 丁孺孺, 张鹏, 2019. 八种肺衣属地衣内生真菌的鉴定及抗菌活性研究. 湖北农业学报, 58(12): 92-96
- 胡涛, 李苏, 柳帅, 刘文耀, 陈曦, 宋亮, 陈泉, 2016. 哀牢山山地森林不同附生地衣功能群的水分关系和光合生理特征. 植物生态学报, 40(8): 810-826
- 黄远帆, 李小霞, 陈国栋, 高昊, 郭良栋, 姚新生, 2012. 一株曲霉属地衣内生真菌中新的二苯醚类成分. 菌物学报, 31(5): 769-774
- 李娟, 陈中华, 华梅, 原晓龙, 虞泓, 王毅, 2018. 蒜头果中植物内生真菌烟曲霉的抗菌活性研究. 西部林业科学, 47(4): 89-94
- 柳润东, 蒋淑华, 李二伟, 魏江春, 2018. 石果衣菌藻次级代谢产物的初步研究. 菌物学报, 37(2): 246-255
- 倪赛, 2018. 抗菌活性微生物的筛选、鉴定及其次级代谢产物的初步研究. 江西农业大学博士论文, 南昌. 1-10
- 魏江春, 2016. 魏江春科学论文选集. 北京: 科学出版社. 1-278
- 魏江春, 2018. 中国地衣学现状综述. 菌物学报, 37(7): 812-818
- 谢绵测, 李先国, 张大海, 2015. OSMAC 策略及其在烟曲霉菌次级代谢产物研究中的应用. 天然产物研究与开发, 27(9): 1668-1673
- 熊亮斌, 唐红菊, 宋新巍, 刘显舟, 张馨文, 计雨情, 徐曼, 徐一新, 2020. 紫杉醇类抗肿瘤原料药生产的研究进展. 中草药, 51(15): 4042-4049
- 徐德宏, 崔培梧, 罗怀浩, 罗月芳, 江灵敏, 谭朝阳, 2020. 天麻素生物合成的研究进展. 中草药, 51(22): 5877-5883
- 杨美霞, 王欣宇, 刘栋, 张雁云, 李丽娟, 银安城, 王立松, 2018. 中国食药用地衣资源综述. 菌物学报, 37(7): 819-837
- 元超, 2011. 几种地衣和地衣内生菌发酵液的活性成分研究. 山东师范大学博士论文, 济南. 57-80
- 朱源, 李检秀, 李坚斌, 黄日波, 2020. 药用植物中四环三萜皂苷合成生物学研究进展. 广西科学院学报, 36(3): 309-316

(本文责编: 韩丽)