

植物内生菌中抗耐药微生物活性成分的研究进展

王楠 苏誉 刘文杰 封明 毛瑜 张新国

(兰州理工大学生命科学与工程学院 甘肃省中藏药筛选评价及深加工重点实验室, 兰州 730050)

摘要: 随着抗生素不合理应用所引发的细菌耐药性逐年增多, 细菌耐药已经成为全世界都面临的严重问题。面对日益严峻的细菌耐药性问题, 除了合理规范的使用抗生素, 寻找新的抗微生物药物无疑是解决该问题的重要举措。植物内生菌作为一种新型亟待开发的微生物资源, 其丰富的微生物和次级代谢产物多样性为寻找新型抗耐药微生物活性物质提供了可能, 显示出极具潜力的研究开发价值。就近年来植物内生菌中抗耐药微生物活性成分的研究进展进行综述, 以期新型抗耐药微生物药物的研究提供参考。

关键词: 植物内生菌; 次级代谢产物; 耐药机制; 抗耐药微生物活性化合物

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2020-1471

Research Progress on Active Compounds Against Drug-resistant Microorganism from Plant Endophytes

WANG Nan SU Yu LIU Wen-jie FENG Ming MAO Yu ZHANG Xin-guo

(School of Life Science and Engineering, Lanzhou University of Technology, Key Laboratory of Screening and Deep Processing in New Tibetan Medicine of Gansu Province, Lanzhou 730050)

Abstract: With the increase of bacterial resistance caused by irrational use of antibiotics year by year, bacterial resistance has become a serious problem all over the world. In order to solve this increasingly serious problem, searching new antimicrobial drugs is undoubtedly an important measure of solving this problem, in addition to the reasonable and standardized application of antibiotics. Plant endophytes are a new type of microbial resource that urgently needs to be developed, and its rich diversity of microbial classification and secondary metabolites provide the possibility of finding new active compounds against drug-resistant microorganism, showing great potential for research and development. In this paper, the recent research progress on active compounds against drug-resistant microorganism in endophytes is reviewed, aiming to provide a reference for the research of new drugs against drug-resistant microorganism.

Key words: plant endophytes; secondary metabolites; drug-resistance mechanism; active compounds against drug-resistant microorganism

抗生素是应对各类细菌感染性疾病的重要药物, 但随着抗生素的日益广泛应用, 尤其是不合理应用甚至滥用, 由此而引发的细菌耐药性正在逐年增多。据世界卫生组织 (world health organization, WHO) 最新的统计数据显示, 有 70 万人死于抗生素耐药。其中针对耐药结核病的调查显示, 有 55.8 万例是对

利福平耐药的新病例, 其中 46 万例是耐多药的^[1]。抗生素耐药性已经成为严重威胁公共健康、经济增长和全球经济稳定的重大问题。2016 年于杭州召开的 20 国集团领导人峰会上, 应对抗生素耐药性问题被写入峰会公报, 呼吁国际社会共同面对日益严重的耐药性问题^[2]。2020 年 5 月, WHO、联合国粮

收稿日期: 2020-12-02

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31860004), 甘肃省引导科技创新发展专项资金项目 (2019ZX-05), 甘肃省中藏药筛选评价及深加工重点实验室开发项目 (20180802)

作者简介: 王楠, 女, 硕士研究生, 研究方向: 微生物与生化药学; E-mail: 1772708516@qq.com

通讯作者: 张新国, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药发酵及微生物新药的发现; E-mail: biodrug@163.com

食及农业组织和世界动物卫生组织召开会议, 决定将“抗菌药物”名称改为“抗微生物药物”, 并将每年11月的第三周定为“世界提高抗微生物药物认识周”, 要求世界领导人联手抗击不断加剧的抗微生物药物耐药性危机^[3]。

抗生素耐药俨然已经是我国和全世界都难以回避的严重问题。预防和减少抗生素耐药性, 除了积极合理的正确使用抗生素, 防止抗生素滥用, 更深入地了解耐药机制, 加快研究开发新型抗耐药微生物药物是解决该问题的关键。微生物分布广泛, 其复杂多样的次级代谢产物是抗生素发现的重要资源, 在过去的很长一段时间内, 土壤微生物在抗生素开发过程中长期扮演着极其重要的角色。然而, 随着土壤微生物的广泛运用, 从土壤环境中发现新的抗微生物活性化合物越来越困难^[4]。

植物内生菌, 是指其生活史的一定阶段或全部阶段定植于植物器官、组织内部以及细胞间隙的一类微生物, 主要包括内生真菌、内生细菌和内生放线菌。作为一类亟待开发的重要微生物资源, 不仅分布资源广泛, 种类繁多, 绝大部分可产生与宿主植物相同或相似的次级代谢产物, 而且这些次级代谢产物往往丰富多样并具有多种生物活性, 是寻找和开发新型先导化合物的重要资源^[5]。研究显示, 植物内生菌不会对宿主植物引起明显的病害症状, 其与宿主之间存在着互惠互利的关系。一方面植物内生菌可以促进宿主植物生长, 增强植物抗逆性; 另一方面植物内生菌长期定植在植物体内与其协同进化, 其特有的代谢途径使其次级代谢产物中能产生大量化学结构新颖、抑菌效果较好, 或有特殊作用的生物活性物质, 有利于开发新型抗生素和天然活性产物, 是新药及新的抗耐药微生物药物发现的良好资源^[6-7]。事实上, 这些化合物中的一些已被证明在新药研发中起着非常重要的作用^[8]。基于此, 本文就近年来植物内生菌次级代谢产物中具有抗耐药微生物生物活性化合物的相关研究进行综述, 以为该类药物的研发提供参考。

1 细菌耐药机制的研究进展

细菌耐药性是造成抗生素治疗细菌性感染失败的主要原因之一, 通过细菌耐药性机理的研究将对

创新抗耐药微生物的药物的研究提供重要的理论支撑, 目前关于细菌耐药机制的研究成果主要集中在以下几个方面。

1.1 降低药物与其靶标结合的亲和力

降低药物与其靶标结合的亲和力是耐药细菌应对抗生素治疗的有效策略之一, 耐药细菌可以通过不同的方式来干扰抗生素与靶标的结合, 从而使其对该抗生素产生耐药性。研究显示, 耐药微生物可以使编码抗生素靶标的基因发生突变, 导致其对抗生素产生耐药性。耐万古霉素肠球菌 (*vancomycin resistant Enterococcus*, VRE) 是肠球菌属中引起医院感染性疾病最常见的病原菌。唐曼娟等^[9]在对 VRE 菌株的研究发现, 编码 II 型拓扑异构酶 (药物靶位) 的基因 *gyrA*、*gyrB*、*parC* 和 *parE* 的突变会导致肠球菌对喹诺酮类药物呈现高水平耐药, 且突变主要发生在 *gyrA* 基因的 83 位和 *parC* 基因的 80 位。进一步的研究证实, 环丙沙星对其中仅携带有 *parC* 单位点突变的菌株的治疗效果降低, MIC 值范围为 8–16 $\mu\text{g/mL}$, 而对同时携带有 *gyrA* 和 *parC* 双位点突变的菌株环丙沙星的治疗效果变得更差, 相应 MIC 值范围为 32–128 $\mu\text{g/mL}$, 为前者的 4–16 倍。

其次也有研究显示, 耐药微生物可以通过对抗生素靶标的修饰导致其对抗生素产生耐药性。链阳性菌素 B 是临床用于治疗革兰氏阳性细菌感染的大环内酯类抗生素。程长伟等^[10]在对该类抗生素具有高水平耐药性的链球菌 *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* 的研究发现, 由耐药基因 *ermB* 和 *ermT* 编码的甲基转移酶对该链球菌 23S rRNA 进行了甲基化修饰, 这一结构修饰降低了该药物靶点与大环内酯类抗生素的结合, 从而使细菌获得耐药性。

此外, 细菌还可以通过编码不与抗微生物药物结合的靶标同源物基因来应对抗微生物药物的治疗作用。李雪寒等^[11]的研究表明, 除染色体编码的青霉素结合蛋白 (penicillin binding protein, PBP) 之外, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) 中的 *mecA* 基因能够编码产生新的青霉素结合蛋白 PBP2a。尽管 PBP 受 β -内酰胺类抗生素的抑制, 但 PBP2a 对 β -内酰胺类抗生素同时具有抑制作用, 仍可进行细胞

壁合成,导致 MRSA 产生对 β -内酰胺类抗生素的高度耐药性。

1.2 破坏或改变抗生素的活性结构

为了抵御抗生素的治疗作用,耐药微生物能合成对抗生素产生降解作用或者对抗生素进行化学结构修饰的酶来致使药物失活及钝化,从而使该细菌对抗生素产生耐药性^[12]。 β -内酰胺类抗生素是目前临床应用最广泛的一类抗生素,研究发现随着其广泛使用,耐药性肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、绿脓杆菌等致病菌均会产生能够破坏该类抗生素 β -内酰胺环的 β -内酰胺酶而产生耐药^[13]。除此之外,还有与大环内酯类药物耐药性有关的大环内酯酶等,也能破坏抗生素的活性结构,一些肠杆菌科细菌如大肠杆菌可以通过产生相应的红霉素酯酶来破坏大环内酯类抗生素的内酯环,从而获得耐药性。另外,对耐药微生物而言,同样来自抗生素耐药性酶家族的各类基因转移酶也发挥着重要作用。这些酶通过共价修饰来改变抗生素的活性结构,从而使其丧失与靶点的结合能力。主要的结构改变包括:O-乙酰化和 N-乙酰化、O-磷酸化、O-核苷酸化、O-核糖基化、O-糖基化及巯基转移等^[14]。

1.3 主动外排系统的过表达

由细菌外排泵介导的对抗生素的外排作用是细菌多重耐药的重要机制之一,细菌的外排泵是存在于细菌胞膜上的一类膜转运蛋白,该系统可以非选择性的将药物泵出胞外,从而使细菌体内药物浓度降低而导致耐药性^[15]。越来越多地研究发现多药外排泵的过表达与细菌的耐药性有关。吴伟清等^[16]的研究发现,对碳青霉烯类药物亚胺培南耐药的鲍曼不动杆菌,其耐药性与外排泵基因过度表达密切相关。加入外排泵抑制剂羰基氰氯苯腙(carbonylcyanide-m-chlorophenylhydrazone, CCCP)后,耐药鲍曼不动杆菌对亚胺培南的 MIC 比不加入 CCCP 的 MIC 值下降 4 倍及以上,且聚合酶链反应(PCR)扩增结果显示,有 76.6% 的耐药鲍曼不动杆菌携带外排泵 *adeB* 基因,有 58.6% 携带外排泵 *adeJ* 基因。赵娜等^[17]报告指出,耐药分枝杆菌中存在药物主动外排泵的表达,作为一种重要耐药机制,耐药微生物表达的外排泵蛋白可以转出氟喹诺酮类、

氨基糖苷类、四环素类药物及其他化合物,从而产生广泛的耐药性。

1.4 生物膜的形成

生物膜是微生物在生长过程中由微生物的细胞及其分泌的聚合物所组成的多细胞复合体,由多种有机物组成,主要成分是多糖和蛋白质^[18]。有研究报道细菌的耐药性与其生物膜密切相关^[19]。赵芝静等^[20]对铜绿假单胞菌生物膜进行研究的结果表明,该菌表面会形成主要由藻酸盐聚集而成的有一定厚度的生物膜,藻酸盐不仅可与大量抗生素分子相结合,也可结合抗生素水解酶,从而导致大量抗生素尚未进入膜内即被灭活。而且研究还显示,生物膜通透性的变化可以减少抗生素进入膜内,使膜内细菌有足够时间开启抗生素耐药基因,显示高度耐药性。进一步对生物膜结构和代谢复杂性的研究显示,生物膜不仅能为细菌提供营养和信息交流,而且能为细菌长期滞留于宿主体内、逃避免疫系统及抗生素杀伤提供生长的环境^[21],而且在多个耐药微生物如铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌和结核分枝杆菌等发现会形成生物膜,并且生物膜与其他耐药机制共存,产生协同耐药^[22]。

1.5 细胞外膜通透性的改变

细胞外膜通透性的改变是细菌耐药性产生的主要原因之一。耐药微生物通过降低外膜通透性来阻止抗生素进入胞内,从而降低胞内药物浓度导致耐药。研究显示,耐药性铜绿假单胞菌细胞外膜上孔蛋白发生的改变会导致的外膜通透性的降低,从而导致细菌产生耐药性^[23]。梁宏洁等^[24]的研究进一步证实,多重耐药铜绿假单胞菌的耐药性与编码微孔蛋白(OprD2)的结构基因 *oprD* 的基因缺失突变有关,而 OprD2 能形成碳青霉烯类抗生素(美罗培南除外)进入细菌胞内的特异性通道, OprD2 含量的减少甚至缺失使铜绿假单胞菌外膜通透性降低,从而导致耐药性。

2 植物内生菌产生的抗耐药微生物活性化合物及其进展

目前关于植物内生菌抗菌及抗耐药微生物活性的研究正逐年增多。刘晓瑜等^[25]从 22 种药用植物组织中分离出 197 株内生菌,经筛选获得 18 株对

MRSA 有拮抗作用的菌株, 部分拮抗菌株的发酵液对 MRSA 有很好的抑制效果。李园园等^[26]从贵州的 5 种药用植物(大黄、刺梨、杜仲、白芍和刺五加)中分离到 46 株对耐药大肠杆菌、耐药金黄色葡萄球菌、藤黄微球菌及白色链球菌等有不同程度的抗菌活性的植物内生菌, 发掘了药物植物内生菌中丰富多样的抑制耐药微生物的次级代谢产物资源。内生菌作为一个可再生的资源, 已经成为了抗耐药微生物活性化合物筛选重要的来源, 本文就最近几年有关植物内生菌中抗耐药微生物活性代谢产物的研究进行汇总(表 1)并分述如下。

2.1 肽类化合物

抗菌肽类化合物是一类由生物体产生的小分子阳离子型活性多肽, 结构多样且具有广谱抗菌活性^[27]。作为一种可从自然来源提取并用于对抗抗生素耐药细菌的潜在候选物, 抗菌肽类化合物引起了科学家们的广泛关注^[28]。该类化合物广泛分布在动物、植物和昆虫体内, 其特殊的结构特性, 尤其是植物内生菌源多肽类化合物作为抗耐药微生物选择, 显示出了极好的开发应用前景^[29]。

内生菌作为抗菌活性物质发现的重要资源, 有近 70% 的抗生素都来自于放线菌的次级代谢产物。内生放线菌是内生菌资源的重要组成部分, 研究显示内生放线菌因其在植物宿主中独特的代谢途径, 可能会产生不同于土壤放线菌的抗生素, 也是抗耐药微生物药物发现的潜在良好资源^[30]。Castillo 等^[31]从澳大利亚北领地采集的药用植物 *Kennedia nigricans* 中分离到的内生放线菌 *Streptomyces* sp. NRRL3052 的次级代谢产物中得到具有广泛抑菌活性的 4 种肽类化合物 Munumbicins A、B、C 和 D。研究表明 Munumbicins 不仅对革兰氏阳性细菌, 如炭疽芽孢杆菌, 肺炎链球菌等具有良好的抑制效果, 而且对许多耐药性细菌如结核分枝杆菌等也都具有强烈的抑菌活性。其中缩氨酸类化合物 Munumbicins B 对 MRSA 菌株的抑制作用最强(MIC 值为 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。此外, 分离自另一株内生放线菌 *Streptomyces* sp. NRRL30562 的化合物 Munumbicins E-4 和 E-5, 也显示了对 MRSA 明显的抑制作用, MIC 值分别为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[32]。肽类化合物 kakadumycin

A 是分离自鼠尾草 *Grevillea pteridifolia* 内生放线菌 *Streptomyces* sp. NRRL 30566 的次级代谢产物, 与 Munumbicins 类化合物相比, 该肽类化合物对耐药微生物菌株 MRSA 具有更高的抑制活性(MIC 值为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 且 kakadumycin A 对 VRE 菌株也具有强烈的抑制作用, MIC 值为 0.062 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[33]。此外, 植物内生真菌被证明也能产生种类繁多的肽类抗生素。Singh 等^[34]从哥斯达黎加的冠卡斯特国家公园纽扣树(buttonwood tree)的分支中分离到一株内生真菌 *Cytospora* sp. CR200, 进一步从其次级代谢产物中分离到 5 个八肽类化合物 cytosporones A-E, 其中化合物 Cytosporone D 和 E 对 MRSA310、屎肠球菌 α 379、屎肠球菌 α 436 等多株耐药微生物都有抑制作用, 其 MIC 值介于 8–64 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 显示了较好的体外抗菌活性。内生真菌 *Penicillium* sp.0935030 是从红树林植物卤蕨 *Acrostichum aureum* 中分离得到的, 崔海滨等^[35]在其发酵物中分离得到两个具有抑耐药微生物活性的环肽化合物, 环(脯氨酸-苏氨酸)和环(脯氨酸-酪氨酸), 抑菌活性测定结果显示这两个化合物对 MRSA 菌株有明显的抑制活性, 抑制范围为 9 mm, 显示了一定的潜在研究价值。

2.2 聚酮类化合物

聚酮类化合物数量庞大, 包括四环类、大环内酯类、萜醌类和聚醚类等化合物, 是一大类结构和生物活性多样的天然产物, 具有抗感染、抗真菌、抗肿瘤等多种重要生物活性, 目前, 由植物内生菌产生的聚酮类化合物已经成为抗耐药微生物研究的重要来源^[36]。

化合物 dothideomycetide A 是由 Senadeera 等^[37]从泰国药用植物 *Tiliacora triandra* 内生真菌 *Dothideomycete* sp. 中分离到的一种新型的萜烯样三环聚酮化合物。该化合物对于 MRSA 菌株显示出一定的抗菌活性, MIC 值为 256 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Shang 等^[38]来自红树林植物 *Pongamia pinnata* 的内生菌 *Nigrospora* sp. MA75 中分离得到两个聚酮类化合物 griseophenone C 和 tetrahydrobostrycin, 抑菌结果显示, 化合物 griseophenone C 和 tetrahydrobostrycin 对 MRSA 均表现出显著的抑制活性, MIC 值分别为 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Djinni 等^[39]从阿尔及利亚东北部 Bejaia 海

表 1 来自植物内生菌次级代谢产物中的抗耐药微生物活性成分

植物来源 Plant source	内生菌 Endophytes	化合物 Compounds	抑菌活性 Antibacterial activity	文献 Reference
<i>Kennedia nigricans</i>	<i>Streptomyces</i> sp. NRRL3052	Munumbicins B	对 MRSA 菌株有明显的抑制作用, MIC 值为 2.5 $\mu\text{g/mL}$	[31]
<i>Kennedia nigricans</i>	<i>Streptomyces</i> sp.NRRL30562	Munumbicins E-4 和 E-5	对 MRSA 有明显的抑制作用, MIC 值分别为 8 $\mu\text{g/mL}$ 和 16 $\mu\text{g/mL}$	[32]
鼠尾草 <i>Grevillea pteridifolia</i>	<i>Streptomyces</i> sp.NRRL30566	Kakadumycin A	对 VRE 以及 MRSA 均具有强烈的抑制作用, MIC 值分别为 0.062 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.5 $\mu\text{g/mL}$	[33]
纽扣树 <i>buttonwood tree</i>	<i>Cytospora</i> sp. CR200	Cytosporone D 和 E	对 MRSA310、屎肠球菌 α 379、屎肠球菌 α 436 等多株耐药微生物菌株具有中度的体外抗菌活性, MIC 值范围是 8-64 $\mu\text{g/mL}$	[34]
红树林植物卤蕨 <i>Acrostichum aureum</i>	<i>Penicillium</i> sp.0935030	环(脯氨酸-苏氨酸)和环(脯氨酸-酪氨酸) Ring (proline-threonine) and ring (proline-tyrosine)	均具有明显抑制 MRSA 的活性	[35]
<i>Tiliacora triandra</i>	<i>Dothideomycete</i> sp.	Dothideomycetide A	对 MRSA 菌株显示出抗菌活性, MIC 值为 256 $\mu\text{g/mL}$	[37]
红树林植物 <i>Pongamia pinnata</i>	<i>Nigrospora</i> sp. MA75	Griseophenone C 和 Tetrahydrobostrycin	对 MRSA 均表现出显著的抑制活性, MIC 值分别为 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 和 2 $\mu\text{g/mL}$	[38]
海藻 <i>Fucus</i> sp.	<i>Streptomyces</i> sp.WR11S8	[=2-hydroxy-5- ((6-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl) methyl) -2-propylchroman-4-one]	对革兰氏阳性致病性 MRSA 的选择性抑制活性, MIC 值为 6 $\mu\text{mol/L}$	[39]
褐藻 <i>Rosenwingea</i> sp.	<i>Pestalotia</i> sp.	Pestalone	对 MRSA 和 VRE 均显示出有效的抑菌活性, MIC 值分别为 37 ng/mL 和 78 ng/mL	[40]
桂皮 <i>Cinnamomum kanehirae</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	Beauvericin 和 (-) -4,6'-脱水氨基哌啶酮 Beauvericin and (-) -4,6'-anhydrooxysporidinone	对 MRSA 有抑制活性, MIC 值分别为 3.125 $\mu\text{g/mL}$ 和 100 $\mu\text{g/mL}$	[41]
红树林植物 <i>Rhizophora apiculata</i>	<i>Phomopsis</i> sp.PSU-MA214	Phomopsanthraquinone	对金黄色葡萄球菌及 MRSA 良好的抑菌活性, MIC 值为 128 $\mu\text{g/mL}$ 和 64 $\mu\text{g/mL}$	[42]
水稻 <i>Oryza sativa</i> L.	<i>Streptomyces</i> sp. BCC72023	Efomycin M、efomycin G 和 oxohydroolidin	对 K-1 多药耐药菌株 <i>Plasmodium falciparum</i> 良好的抑制活性 (IC_{50} 值在 1.40-5.23 $\mu\text{g/mL}$ 范围内), 且化合物 efomycin G2 对普通蜡状芽孢杆菌也具有较强的抗菌活性, MIC 值为 3.13 $\mu\text{g/mL}$	[43]
<i>Daphnopsis americana</i>	内生真菌 CR115 Endophytic fungi CR115	Guanacastepene A	对耐药菌株 MRSA 和 VRE 显示出良好的抑制作用	[44]
海洋红藻物种 <i>Laurencia</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i> QEN-24S	Conidiogenone B	对 MRSA 具有显著的抗菌活性, MIC 值为 8 $\mu\text{g/mL}$	[45]
苔藓 <i>Everniastrum</i> sp.	内生真菌 <i>Ulocladium</i> sp. Endophytic fungi <i>Ulocladium</i> sp.	Ophiobolin P 和 Ophiobolin T	均对 MRSA 具有中等的抗菌活性, MIC 值分别为 31.3 $\mu\text{g/mL}$ 和 15.6 $\mu\text{g/mL}$	[46]

表 1 续表 Continued

植物来源 Plant source	内生菌 Endophytes	化合物 Compounds	抑菌活性 Antibacterial activity	文献 Reference
红树林 <i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces</i> sp. HK10595	Xiamycin	对 MRSA 菌株和 VRE 菌株具有良好抑制作用, 抑制范围分别为 14 mm 和 12 mm	[47]
头花蓼 <i>Polygonum capitatum</i> Buch.-Ham. ex D. Don	<i>Alternaria tenuissima</i> sp. PC-005	5- 甲氧基格链孢酚 Ahemariol 5-O-methyl ether	该化合物对肺炎克雷伯杆菌、普通变形杆菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、奇异变形杆菌、屎肠球菌等 7 种耐药微生物均具有良好的抑菌活性, MIC 值分别为 125、250、125、250、250、125 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$	[48]
头花蓼 <i>Polygonum capitatum</i> Buch.-Ham. ex D. Don	<i>Gibberella intermedia</i>	镰刀菌酸 Fusaric acid	对多重耐药大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和奇异变形杆菌具有抑制作用, MIC 值分别为 31.3、125、62.5 mg/mL	[49]
红树林 Mangrove	<i>Xylaria cubensis</i> PSU-MA34	Xylacinicacids A and B、2-hexylidene-3-methyl succinic acid 4-methylester、cytochalasin D 以及 2-chloro-5-methoxy-3-methylcyclohexa-2, 5-diene-1, 4-dione 等	均对金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和 MRSA 有抑制作用, 其中化合物 2-chloro-5-methoxy-3-methylcyclohexa-2, 5-diene-1, 4-dione 对金黄色葡萄球菌和 MRSA 菌株的 MIC 值为 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$	[50]
<i>Garcinia mangostana</i>	<i>Matryphaeria mamane</i> PSU-M76	Botryomaman, 2,4- 二甲氧基 -6- 戊基苯酚、(R) - (-) -mellein、primin、顺式 4- 羟基海藻油、反式 -4- 羟基海藻油和 4,5 二羟基 -2- 己烯酸 Botryomaman, 2,4-dimethoxy-6-pentylphenol, (R) - (-) -mellein, primin, cis-4-hydroxymellein, trans-4-hydroxymellein and 4, 5-dihydroxy-2-hexenoic acid	所有化合物对 MRSA 菌株 SK1 均有抗菌活性。其中化合物 Primin 表现出最佳抑制活性, MIC 值为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	[51]
柽柳 <i>Tamarix</i>	<i>Streptomyces</i> CLR304	304A (维吉尼霉素 M1)	对 MRSE、MRSA、VISA、VRE 有一定抗菌活性, MIC 值均在 1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内	[52]
<i>Vochysia divergens</i>	<i>Aeromicrobium ponti</i> LGMB491	1-acetyl- β -carboline、indole-3-carbaldehyde、3-(hydroxyacetyl)-indole、brevianamide F、cyclo- (L-Pro-L-Phe)	对 MSSA 和 MRSA 均显示中等抑制活性	[53]
药用植物 <i>Malay peninsula</i>	内生链霉菌 <i>Streptomyces</i> SUK 25	cyclo- (L-Val-L-Pro)、cyclo- (L-Leu-L-Pro)、cyclo- (L-Phe-L-Pro)、cyclo- (L-Val-L-Phe) 和 N- (7-hydroxy-6-methyl-octyl) -acetamide	对 MRSA 菌株 ATCC 43300 有良好的抑制活性, 其中 cyclo- (L-Leu-L-Pro) 对 VRE 菌株, 具有抑制作用, MIC 值为 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	[54]
决明子 <i>Cinnamomum cassia</i> Prels	<i>S. cavourensis</i> YBQ59	1-monolinolein、bafilomycin D、nonactic acid、daidzein、3'-hydroxydaidzein	对 MRSA 和 MRSE 均显示出抗菌活性, 1-monolinolein 表现出最强的作用, 最低抑菌浓度分别为 8.5 和 14.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$	[55]

岸线收集的海藻 *Fucus* sp. 中分离到的一株内生放线菌 *Streptomyces* sp.WR1L1S8。在其代谢产物中获得了一种聚酮化合物 { 2-hydroxy-5-[(6-hydroxy-4-oxo-4H-pyran-2-yl) methyl] -2-propylchroman-4-one } , 该聚酮化合物显示出对 MRSA 的选择性抑制活性, MIC 值为 6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。氯化二苯甲酮抗生素 Pestalone 分离自巴哈马群岛褐藻 *Rosenvingea* sp. 内生真菌 *Pestalotia*

sp. 和单细胞海洋细菌 CNJ-328 的共培养物, Pestalone 对 MRSA 和 VRE 均显示出有效的抑菌活性, MIC 值分别为 37 ng/mL 和 78 ng/mL [40]。Wang 等 [41] 从桂皮 *Cinnamomum kanehirae* 内生真菌 *Fusarium oxysporum* 中分离到聚酮类化合物 beavericin 和 (-) -4,6'- 脱水氨基嘧啶酮, 两个化合物对 MRSA 活性的抗菌活性的 MIC 值分别为 3.125 和 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,

其中 beauvercin 表现出较强的抗 MRSA 活性。此外, 分离自红树林植物 *Rhizophora apiculata* 内生真菌 *Phomopsis* sp. PSU-MA214 的四氢葱醌衍生物 phomopsanthraquinone 也显示出对金黄色葡萄球菌及 MRSA 一定的抑菌活性, MIC 值为 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ [42]。Supong 等 [43] 从水稻 *Oryza sativa* L. 中分离出内生放线菌 *Streptomyces* sp. BCC72023 中, 并得到了 3 种大环内酯类化合物 efomycin M、efomycin G 和 oxohydrogrolidin, 所有化合物均显示出对 K-1 多药耐药微生物株 *Plasmodium falciparum* 良好的抑制活性 (IC₅₀ 值在 1.40–5.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内), 且化合物 efomycin G2 对普通蜡状芽孢杆菌也具有较强的抗菌活性, MIC 值为 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.3 萜类化合物

萜类化合物是天然产物中数量较多的一类化合物, 分布广泛, 结构多样, 具有多样的生物学活性, 主要具有抗菌、抗炎和抗肿瘤等活性, 萜类化合物在药物研究开发领域发挥着越来越重要的作用。Singh 等 [44] 从哥斯达黎加瓜纳卡斯特生长的 *Daphnopsis americana* 的植物中分离得到内生真菌 CR115, 研究发现其次级代谢产物中存在一种新颖的二萜类化合物 guanacastepene A。与万古霉素 (对 MRSA 菌株的抑制范围为 17 mm, 对 VRE 菌株没有抑制活性) 相比, 该化合物对耐药菌株 MRSA 和 VRE 显示出良好的抑制作用 (抑制范围为 7–10 mm 和 8 mm)。Gao 等 [45] 从海洋红藻物种 *Laurencia* 的内生菌 *Penicillium chrysogenum* QEN-24S 中分离到萜类化合物 Conidiogenone B。抑菌活性测定结果显示该化合物对 MRSA 具有显著的抗菌活性, MIC 为 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Wang 等 [46] 从苔藓 *Everniastrum* sp. 内生真菌 *Ulocladium* sp. 次级代谢产物的丙酮提取物中分离出 5 种蛇袍菌素二倍半萜类化合物, 其中萜类化合物 Ophiobolin P 和 Ophiobolin T 对 MRSA 具有中等的抗菌活性, MIC 值分别为 31.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Ding 等 [47] 从红树林 *Kandelia candel* 的内生链霉菌 *Streptomyces* sp. HKI0595 次级代谢产物中也分离到倍半萜类化合物 xiamycin, 在抑制 MRSA 菌株和 VRE 菌株的活性筛选中, 与对照氯霉素相比 (抑制范围均为 7 mm), xiamycin 表现出较强的抑菌活性, 抑

制范围分别为 14 mm 和 12 mm。

2.4 多酚类化合物和有机酸类化合物

多酚类化合物是一类复杂的具有多个酚羟基的次生代谢产物, 具有抗癌、抗衰老、抗炎、抗菌等生物活性。刘俊等 [48] 从贵州省道地药材头花蓼的茎中分离得到的细极链格孢菌属内生真菌 *Alternaria tenuissima* sp. PC-005, 在其次级代谢产物中活性组分中分离到酚类化合物 5-甲氧基格链孢酚, 96 孔板法抗菌活性测定结果显示, 该化合物对肺炎克雷伯杆菌、普通变形杆菌、表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、奇异变形杆菌、尿肠球菌等 7 种耐药微生物均具有良好的抑菌活性, MIC 值分别为 125、250、125、250、250、125 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

有机酸是指广泛存在于生物中的一类含有羧基的酸性有机化合物, 在植物中根、茎、叶等各部位都有分布, 种类繁多, 生物活性丰富多样, 具有作为抗生素的潜力。刘俊等 [49] 从该植物内生真菌 *Gibberella intermedia* 次级代谢产物中分离到具有抗耐药微生物活性的羧酸类活性化合物镰霉菌酸, 抑菌活性测定结果显示, 该化合物对多重耐药大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和奇异变形杆菌具有抑制作用, MIC 值分别为 31.3、125、62.5 mg/mL 。此外, 化合物镰霉菌酸还表现出逆转其耐药性的作用, 在其 1/8 MIC 的浓度下, 能使左氧氟沙星和环丙沙星对临床耐药大肠埃希菌的 MIC 分别降低 4 倍和 2 倍; 在其 1/4 MIC 的浓度下, 能使左氧氟沙星和环丙沙星对耐药微生物奇异变形杆菌的 MIC 分别降低了 2 倍和 4 倍, 且对临床耐药金黄色葡萄球菌的 MIC 值均降低了 2 倍。Klaiklay 等 [50] 对红树林内生真菌 *Xylaria cubensis* PSU-MA34 代谢产物的研究发现, 发酵液粗提物对金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和 MRSA 菌株的抗菌活性相同, MIC 值均为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。在其次级代谢产物中分离得到的琥珀酸衍生物 xylacinicacids A and B、2-hexylidene-3-methyl succinic acid 4-methylester、cytochalasin D 及 2-chloro-5-methoxy-3-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione 等, 均对金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 和 MRSA 有抑制作用, 其中化合物 2-chloro-5-methoxy-3-methylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione 对金黄色葡萄球菌和 MRSA 菌株的

MIC 值为 128 $\mu\text{g/mL}$, 显示出一定的研究价值。

2.5 其他类有机化合物

Phongpaichit 等^[51] 从泰国 *Garcinia mangostana* 叶中分离到内生真菌 *Matryephaeria mamane* PSU-M76, 在其次级代谢产物中分离到 7 种化合物。包括化合物 botryomaman (一种新的二氢苯并咪唑衍生物) 以及 6 种已知化合物 2,4-二甲氧基-6-戊基苯酚、(R)-(-)-mellein、primin、顺式 4-羟基海藻油、反式-4-羟基海藻油和 4,5-二羟基-2-己烯酸。抗菌实验测定结果显示, 所有化合物对 MRSA 菌株 SK1 均有抗菌活性。其中化合物 Primin 表现出最好的抑制活性, MIC 值为 8 $\mu\text{g/mL}$ 。刘少伟等^[52] 从沙生植物柃柳中分离到链霉菌 CLR304, 其次级代谢产物 304A 为维吉尼霉素 M1, 该化合物对革兰阳性菌显示出较强抑制活性, 如对耐甲氧西林表皮葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus Epidermidis*, MRSE)、MRSA、万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌 (vancomycinintermediate *S.aureus*, VISA)、VRE, MIC 值均在 1-4 $\mu\text{g/mL}$ 范围内。Gos 等^[53] 从药用植物 *Vochysia divergens* 中分离到内生放线菌 *Aeromicrobium ponti* LGMB491, 提取物显示出对 MRSA 菌株良好的抑菌活性, MIC 为 0.04 $\mu\text{g/mL}$, 进一步在其次级代谢产物中分离到 6 个具有抗菌活性的主要化合物, 抑菌结果显示, 与甲氧西林相比 (对甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus Aureus*, MSSA) 的抑制范围为 20 mm, 对 MRSA 菌株无抑制活性), 化合物 1-acetyl- β -carboline、indole-3-carbaldehyde、3-(hydroxyacetyl)-indole、brevianamide F、cyclo-(L-Pro-L-Phe) 对 MSSA 和 MRSA 均显示中等抑制活性, 其中对耐药菌株 MRSA 的抑制范围依次为 15、9、8、9、9 mm。与此同时, Alshabani 等^[54] 评估了内生链霉菌 *streptomyces* SUK 25 乙酸乙酯提取物对于多种耐药 (multidrug resistance, MDR) 细菌的生物活性, 其中 4 种活性二酮哌嗪化合物 cyclo-(L-Val-L-Pro)、cyclo-(L-Leu-L-Pro)、cyclo-(L-Phe-L-Pro)、cyclo-(L-Val-L-Phe) 和一种乙酰胺衍生物 N-(7-hydroxy-6-methyl-octyl)-acetamide, 对 MRSA 菌株 ATCC 43300 均有良好的抑制活性; 其中 cyclo-(L-Leu-L-Pro) 对

VRE 菌株, 如粪肠球菌 K-99-34、粪肠球菌 K-00-184 和粪肠球菌 K-00-221 具有抑制作用, MIC 值为 12.5 $\mu\text{g/mL}$ 。此外, 学者 Thi 等^[55] 从决明子中分离到内生放线菌 *Streptomyces cavourensis* subsp.YBQ59, 从其发酵液的乙酸乙酯提取物中分离到的 8 个次生代谢产物。其中化合物 1-monolinolein、bafilomycin D、nonactic acid、daidzein 和 3'-hydroxydaidzein 对 MRSA 菌株 ATCC 33591 和 MRSE 菌株 ATCC 35984 均显示出抗菌活性, 其中亚油酸甘油酯 1-monolinolein 表现出最强的作用, 最低抑菌浓度分别为 8.5 和 14.6 $\mu\text{g/mL}$ 。

3 展望

随着抗生素广泛应用而带来的病原体对已知抗生素的抗性增加, 以及 MRSA, VRE, 耐青霉素肺炎链球菌 (penicillin resistant *Streptococcus Pneumoniae*, PRSP) 等多重耐药微生物的急剧增多, 细菌耐药性已经成为一个全世界需要努力协同解决的重大问题。2016 年, 国家卫计委与 14 部位联合发布《遏制细菌耐药国家行动计划(2016-2020 年)》, 进行新抗耐药微生物药物的研究已经上升到国家意识, 并正在被越来越多的学者所关注。植物内生菌作为一种新的亟待开发的微生物资源, 其丰富的微生物多样性和次级代谢产物多样性为寻找新型的抗耐药微生物活性物质提供了可能。正如上文所综述的其中一些结构新颖肽、聚酮、萜类等化合物, 已经显示了良好的抗耐药微生物活性和开发潜力。但是, 以植物内生菌为资源的抗耐药微生物药物的发现, 仍然还有很多瓶颈亟待解决, 尤其面临的一个重大挑战在于如何建立有效的分离活性菌株的策略。因为基于海量丰富的微生物资源, 现有的常规培养基及分离方法已经很难满足我们对活性菌株的寻找, 如何模拟内生菌生长条件的原位培养策略以及对极端环境生存的内生菌的关注有望成为发现具有抗耐药微生物活性菌株的可靠手段。此外, 植物的选择也是至关重要的, 那些具有药用特性的药用植物应该优先考虑; 而且有必要了解植物内生菌的生理生化特性及其在植物体内的防御作用和次生代谢产物的产生能力, 这有利于活性化合物的寻找和开发。植物内生菌作为抗耐药微生物创新药发现的重

要微生物资源，尽管已经显示出了诱人的开发潜力，但是未来对其开发和利用还有很漫长的路要走。随着人们对内生放线菌及其次级代谢产物活性物质研究的不断深入，相信会有更多、活性更强的活性成分被发现，内生菌次级代谢产物活性成分的研究无疑将具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] World Health O. World health statistics overview 2019 : monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [R] . Geneva : World Health Organization, 2019.
- [2] 刘昌孝. 当代抗生素发展的挑战与思考 [J] . 中国抗生素杂志, 2017 (1) : 1-12.
Liu CX. Challenges and reflections on the development of contemporary antibiotics [J] . Chinese Journal of Antibiotics, 2017 (1) : 1-12.
- [3] WHO. World leaders join forces to fight the growing crisis of antimicrobial resistance [EB/OL] . <https://www.who.int/zh/news/item/20-11-2020-world-leaders-join-forces-to-fight-the-accelerating-crisis-of-antimicrobial-resistance>, 2020.
- [4] 黄磊, 高燕燕, 许才万, 等. 药用植物内生菌的多样性及其活性代谢产物功能研究进展 [J] . 贵州林业科技, 2019 (3) : 59-64.
Huang L, Gao YY, Xu CW, et al. Research progress on the diversity of endophytes in medicinal plants and the functions of their active metabolites [J] . Guizhou Forestry Science and Technology, 2019 (3) : 59-64.
- [5] 方珍娟, 张晓霞, 马立安. 植物内生菌研究进展 [J] . 长江大学学报: 自然科学版, 2018, 15 (10) : 47-51.
Fang ZJ, Zhang XX, Ma LA. Research progress of plant endophytes [J] . Journal of Yangtze University : Natural Science Edition, 2018, 15 (10) : 47-51.
- [6] Mourad ES. New bioactive compounds from *Verticillium alboatrum* and *Verticillium leptobactrum* [J] . Australian Journal of Basic & Applied Sciences, 2010, 4 (8) : 2166-2175.
- [7] Jouda JB, Mawabo IK, Notedji A, et al. Anti-mycobacterial activity of polyketides from *Penicillium* sp. endophyte isolated from *Garcinia nobilis* against *Mycobacteriummegmatis* [J] . International Journal of Mycobacteriology, 2016, 5 (2) : 192-196.
- [8] Yadav JP. Evaluation of in vitro antimicrobial potential of endophytic fungi isolated from *Eugenia jambolanalam* [J] . International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical ences, 2014, 6 (5) : 208-211.
- [9] 唐曼娟, 杨祚升, 蔡恒玲. 粪肠球菌 II 型拓扑异构酶基因突变与耐氟喹诺酮类药物关系的研究 [J] . 现代检验医学杂志, 2010, 25 (2) : 34-38.
Tang MJ, Yang ZS, Cai HL. The relationship between the mutation of *Enterococcus faecalis* type II topoisomerase gene and fluoroquinolones resistance [J] . Journal of Modern Laboratory Medicine, 2010, 25 (2) : 34-38.
- [10] 程长伟. Erm 甲基化体系的建立及耐药菌种中 ErmB 突变体的甲基化活性 [D] . 武汉: 华中农业大学, 2016.
Cheng CW. Establishment of Erm methylation system and methylation activity of ErmB mutants in drug-resistant strains [D] . Wuhan : Huazhong Agricultural University, 2016.
- [11] 李雪寒, 李一荣. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药机制及检测方法研究进展 [J] . 国际检验医学杂志, 2019 (5) : 586-589.
Li XH, Li YR. Research progress on drug resistance mechanism and detection methods of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J] . International Journal of Laboratory Medicine, 2019 (5) : 586-589.
- [12] 杨玲, 王燕, 贾立敏, 等. 细菌对抗生素产生耐药性的研究进展 [J] . 中国动物保健, 2018, 20 (12) : 19-20.
Yang L, Wang Y, Jia LM, et al. Research progress of bacterial resistance to antibiotics [J] . China Animal Health, 2018, 20 (12) : 19-20.
- [13] Chang CY, Jen LH, Li BR, et al. A novel metallo- β -Lactamase involved in the ampicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49136 strain [J] . PLoS One, 2016, 11 (5) : e0155905-e0155918.
- [14] 苏静静, 蒋亚梅, 温洪宇. 细菌对四类土壤常见抗生素的降解机制 [J] . 黑龙江农业科学, 2016 (12) : 52-54.
Su JJ, Jiang YM, Wen HY. Degradation mechanism of four types of common soil antibiotics by bacteria [J] . Heilongjiang Agricultural Sciences, 2016 (12) : 52-54.
- [15] Paula B, Sara HA, Jose RC, et al. Bacterial multidrug efflux pumps : Much more than antibiotic resistance determinants [J] . Microorganisms, 2016, 4 (1) : 1-19.
- [16] 吴伟清, 张彦鹏, 李卓成. 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌外排泵耐药机制研究 [J] . 广东医学, 2017, 38 (4) : 519-521.

- Wu WQ, Zhang YP, Li ZC. Study on the resistance mechanism of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* efflux pump [J]. *Guangdong Medicine*, 2017, 38 (4): 519-521.
- [17] 赵娜, 王继春. 结核分枝杆菌耐药机制的研究进展 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2016, 11 (2): 181-184.
- Zhao N, Wang JC. Research progress on the drug resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Chinese Journal of Pathogen Biology*, 2016, 11 (2): 181-184.
- [18] 李纪兵, 陆春. 体内生物膜研究进展 [J]. *微生物学杂志*, 2012, 32 (5): 83-87.
- Li JB, Lu C. Research progress of biofilm *in vivo* [J]. *Journal of Microbiology*, 2012, 32 (5): 83-87.
- [19] Singh AK, Yadav S, Chauhan BS, et al. Classification of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* based on their *in vitro* biofilm forming capabilities and elucidation of the biofilm matrix chemistry with special reference to the protein content [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 669-669.
- [20] 赵芝静, 刘心伟, 张小倩, 等. 铜绿假单胞菌生物被膜构成成分藻酸盐的相关研究进展 [J]. *中国医药*, 2020, 15 (11): 1814-1816.
- Zhao ZJ, Liu XW, Zhang XQ, et al. Research progress on alginate, a constituent of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm [J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15 (11): 1814-1816.
- [21] 刘姝灵, 向延根, 马小华, 等. 肺炎克雷伯菌生物膜相关研究进展 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27 (3): 533-536.
- Liu SL, Xiang YG, Ma XH, et al. Research progress on *Klebsiella pneumoniae* biofilm [J]. *Labeled Immunoassays and Clinics*, 2020, 27 (3): 533-536.
- [22] 狄冠麟, 田向东, 杨爽, 等. 生物被膜在泛耐药菌中的作用机制与治疗研究进展 [J]. *黑龙江中医药*, 2014, 43 (2): 71-73.
- Di GL, Tian XD, Yang S, et al. Research progress in the mechanism and treatment of biofilms in pan-resistant bacteria [J]. *Heilongjiang Traditional Chinese Medicine*, 2014, 43 (2): 71-73.
- [23] 刘春明. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21 (21): 4634-4637.
- Liu CM. Research progress on the drug resistance mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Chinese Journal of Hospital Infection*, 2011, 21 (21): 4634-4637.
- [24] 梁宏洁, 闫玉兰. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展 [J]. *微创医学*, 2014, 9 (2): 80-83.
- Liang HJ, Yan YL. Research progress on the drug resistance mechanism of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Minimally Invasive Medicine*, 2014, 9 (2): 80-83.
- [25] 刘晓瑜, 马玉超. 抗耐药细菌药用植物内生菌的筛选与鉴定 [J]. *生物技术通报*, 2015, 31 (3): 154-160.
- Liu XY, Ma YC. Screening and identification of medicinal plant endophytes against drug-resistant bacteria [J]. *Biotechnology Bulletin*, 2015, 31 (3): 154-160.
- [26] 李园园, 彭廷文, 吕玉红, 等. 贵州 5 种药用植物内生菌的分离及次级代谢产物研究 [J]. *遵义医学院学报*, 2013, 36 (5): 432-436.
- Li YY, Peng TW, Lü YH, et al. Isolation of endophytic bacteria from five medicinal plants in Guizhou and study on secondary metabolites [J]. *Journal of Zunyi Medical College*, 2013, 36 (5): 432-436.
- [27] 张溪, 弓磊. 抗菌肽抗菌机制及研究热点 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24 (10): 1634-1640.
- Zhang X, Gong L. Antibacterial mechanism and research hotspots of antibacterial peptides [J]. *Chinese Tissue Engineering Research*, 2020, 24 (10): 1634-1640.
- [28] 李云香, 姚倩, 任玫, 等. 抗菌肽作用机制研究进展 [J]. *动物医学进展*, 2019, 40 (9): 98-103.
- Li YX, Yao Q, Ren M, et al. Research progress in the mechanism of antimicrobial peptides [J]. *Adv Vet Med*, 2019, 40 (9): 98-103.
- [29] 郭文杰, 罗鹏, 荆许恩, 等. 抗菌肽对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌机制研究进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28 (23): 3302-3305.
- Guo WJ, Luo P, Jing XE, et al. Research progress on antibacterial mechanism of antibacterial peptides against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *China Pharmacy*, 2017, 28 (23): 3302-3305.
- [30] Sheng Q, Ke X, Jiang JH, et al. Biodiversity, bioactive natural products and biotechnological potential of plant-associated endophytic actinobacteria [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011, 89 (3): 457-473.
- [31] Castillo UF, Strobel GA, Ford EJ, et al. Munumbicins, wide-spectrum antibiotics produced by *Streptomyces* NRRL 30562, endophytic on *Kennedia nigricans* [J]. *Microbiology*, 2002, 148

- (9): 2675-2685.
- [32] Castillo UF, Strobel GA, Kirby M, et al. Munumbicins E-4 and E-5 : novel broad-spectrum antibiotics from *Streptomyces* NRRL 3052 [J] . FEMS Microbiology Letters, 2010 (2) : 296-300.
- [33] Uvidelio C, Harper JK, Strobel GA, et al. Kakadumycins, novel antibiotics from *Streptomyces* sp NRRL 30566, an endophyte of *Grevillea pteridifolia* [J] . FEMS Microbiology Letters, 2010 (2) : 183-190.
- [34] Singh MP, Janso JE, Brady SF. Cytoskyrins and cytosporones produced by *Cytospora* sp. CR200 : Taxonomy, fermentation and biological activities [J] . Marine Drugs, 2007, 5 (3) : 71-84.
- [35] 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 [J] . 中国抗生素杂志, 2008, 33 (7) : 407-410.
- Cui HB, Mei WL, Miao CD, et al. Study on the antibacterial active ingredients of the endophytic fungus *Penicillium* sp. 0935030 in the mangrove plant *Halternium* sp. [J] . Chinese Journal of Antibiotics, 2008, 33 (7) : 407-410.
- [36] 卢轩, 靳元春, 冯宝民. 具有抗菌活性的植物内生微生物代谢产物研究进展 [J] . 沈阳药科大学学报, 2015, 32 (11) : 892-899.
- Lu X, Jin YC, Feng BM. Research progress in plant endophytic microbial metabolites with antibacterial activity [J] . Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2015, 32 (11) : 892-899.
- [37] Senadeera SPD, Wiyakrutta S, Mahidol C, et al. A novel tricyclic polyketide and its biosynthetic precursor azaphilone derivatives from the endophytic fungus *Dothideomycete* sp. [J] . Organic & Biomolecular Chemistry, 2012, 10 (35) : 7220-7226.
- [38] Shang Z, Li XM, Li CS, et al. Diverse secondary metabolites produced by marine-derived fungus *Nigrospora* sp. MA75 on various culture media [J] . Chemistry & Biodiversity, 2012, 9 (7) : 1338-1348.
- [39] Djinni I, Defant A, Kecha M, et al. Antibacterial polyketides from the marine alga-derived endophytic *Streptomyces sundarbansensis* : a study on hydroxypyron tautomerism [J] . Marine Drugs, 2013, 11 (1) : 124-135.
- [40] Cueto M, Jensen PR, Kauffman C, et al. Pestalone, a new antibiotic produced by a marine fungus in response to bacterial challenge [J] . American Chemical Society, 2001, 64 (11) : 1444-1446.
- [41] Wang QX, Li SF, Zhao F, et al. Chemical constituents from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* [J] . Fitoterapia, 2011, 82 (5) : 777-781.
- [42] Klaiklay S, Rukachaisirikul V, Phongpaichit S, et al. Anthraquinone derivatives from the mangrove-derived fungus *Phomopsis* sp. PSU-MA214 [J] . Phytochemistry Letters, 2012, 5 (4) : 738-742.
- [43] Supong K, Thawai C, Choowong W, et al. Antimicrobial compounds from endophytic *Streptomyces* sp. BCC72023 isolated from rice (*Oryza sativa* L.) [J] . Research in Microbiology, 2016, 167 (4) : 290-298.
- [44] Singh MP, Janso JE, Luckman SW, et al. Biological activity of guanacastepene, a novel diterpenoid antibiotic produced by an unidentified fungus CR115 [J] . Journal of Antibiotics, 2000, 53 (3) : 256-261.
- [45] Gao SS, Li XM, Zhang Y, et al. Conidiogenones H and I, Two new diterpenes of cyclopiane class from a marine-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* QEN-24S [J] . Chemistry & Biodiversity, 2011, 8 (9) : 1748-1753.
- [46] Wang QX, Bao L, Yang XL, et al. Ophiobolins P-T, five new cytotoxic and antibacterial sesterterpenes from the endolichenic fungus *Ulocladium* sp. [J] . Fitoterapia, 2013, 90 : 220-227.
- [47] Ding L, Maier A, Fiebig HH, et al. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte [J] . Organic & Biomolecular Chemistry, 2011, 9 (11) : 4029-4031.
- [48] 刘俊, 张春雷, 张青艳, 等. 内生真菌 *Alternaria tenuissima* PC-005 抗耐药菌活性成分研究 [J] . 中南药学, 2018, 16 (6) : 741-744.
- Liu J, Zhang CL, Zhang QY, et al. Study on the active ingredients of endophytic fungus *Alternaria tenuissima* PC-005 against drug-resistant bacteria [J] . Zhongnan Pharmacy, 2018, 16 (6) : 741-744.
- [49] 刘俊, 张青艳, 杨斐玉, 等. 头花蓼内生真菌 *Gibberella intermedia* 抗多重耐药菌活性成分及其逆转细菌耐药性作用分析 [J] . 中国实验方剂学杂志, 2018, 24 (7) : 33-37.
- Liu J, Zhang QY, Yang FY, et al. Anti-multidrug-resistant bacteria active ingredients of the endophytic fungus *Gibberella intermedia* from *Polygonum capitatum* and analysis of their effects on reversing bacterial resistance [J] . Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2018, 24 (7) : 33-37.
- [50] Klaiklay S, Rukachaisirikul V, Sukpondma Y, et al. Metabolites

- from the mangrove-derived fungus *Xylaria cubensis* PSU-MA34 [J] . Archives of Pharmacal Research, 2012, 35 (7) : 1127-1131.
- [51] Phongpaichit S, Pongcharoen W, Sakayaroj J, et al. A New dihydrobenzofuran derivative from the endophytic fungus *Botryosphaeria mamane* PSU-M76 [J] . Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2007, 55 (9) : 1404-1405.
- [52] 刘少伟, 李舟, 胡辛欣, 等. 柽柳内生链霉菌 CLR304 抗 MRSA 次级代谢产物 304A 的研究 [J] . 中国医药生物技术, 2015, 10 (6) : 514-521.
- Liu SW, Li Z, Hu XX, et al. Study on 304A produced by an endophytic *Streptomyces* CLR304 from *Tamarix* with anti-MRSA bioactivity [J] . China Medical Biotechnology, 2015, 10 (6) : 514-521.
- [53] Gos FMWR, Savi DC, Shaaban KA, et al. Antibacterial activity of endophytic actinomycetes isolated from the medicinal plant *Vochysia divergens* (Pantanal, Brazil) [J] . Frontiers in Microbiology, 2017, 8 (8) : 1-17.
- [54] Alshabani M, Zin MM, Jalil J, et al. Isolation, purification, and characterization of five active diketopiperazine derivatives from endophytic *Streptomyces* SUK 25 with Antimicrobial and Cytotoxic Activities [J] . Journal of Microbiology and Biotechnology, 2017, 27 (7) : 1249-1256.
- [55] Thi HN, Tien ND, Quang NH, et al. Antimicrobial and cytotoxic properties of bioactive metabolites produced by *Streptomyces cavourensis* YBQ59 isolated from *Cinnamomum cassia* prels in Yen Bai province of vietnam [J] . Current Microbiology, 2018, 75 (4) : 1-9.

(责任编辑 狄艳红)