

内生菌影响药用植物产生药理活性化合物的研究进展

张昊 刘苗苗 刘晓娜 李宗谕 赵丽丽 杨清香

(河南师范大学生命科学学院 河南省农业微生物生态与技术国际联合实验室, 新乡 453007)

摘要: 药用植物自古以来就被应用于传统医学, 是抗菌、抗病毒、抗肿瘤等天然药物的重要来源。广泛存在于植物健康组织中的内生微生物, 是植物微生态系统的重要组成部分。已有研究表明, 大量药用植物内生菌具有重要的生物学价值和经济意义, 它们在漫长的进化过程中, 与宿主植物之间建立了某些特殊的关系, 对药用植物活性代谢产物的形成有重要作用, 进而影响药用植物源药材的质量和产量。本文聚焦于内生菌与药用植物药效成分之间的相互关系, 通过调查近年来已发表的药用植物内生菌研究数据, 总结了存在于药用植物中的内生菌多样性、潜在药用价值、影响药理活性化合物生成的生物学机制问题。本综述旨在阐明内生菌在天然药物生产中的作用机制和重要地位, 了解相关知识有助于科研工作者更有效的利用植物内生菌控制药材品质, 或者从植物/内生菌资源中开发、生产更多更好的天然药物。

关键词: 内生菌; 药用植物; 药理活性化合物; 天然药物

DOI: 10.13560/j.cnki.biotech.bull.1985.2021-1487

Impact of Endophytic Microorganisms on the Pharmacologically Active Compounds Production in Medicinal Plants : A Review

ZHANG Hao LIU Miao-miao LIU Xiao-na LI Zong-yu ZHAO Li-li YANG Qing-xiang

(College of Life Sciences, Henan International Joint Laboratory of Agricultural Microbial Ecology and Technology, Henan Normal University, Xinxiang 453007)

Abstract: Medicinal plants have been used in traditional medicine since antiquity, and they represent a very important source of natural medicines such as antimicrobial, antiviral, and antitumor molecules. Endophytic microorganisms exist widely inside the healthy tissues of living plants, and are important components of plant micro-ecosystems. In fact, many studies have demonstrated the biological and economic importance of endophytes in medicinal plants. Over the long period of their evolution, these microbes have established some special relationships with their host plants, which can significantly influence the formation of bioactive metabolic products in hosts, then affect the quality and quantity of crude drugs derived from these medicinal plants. This paper focuses on the increasing knowledge of relationships between endophytes and pharmacologically active compounds in medicinal plants through reviewing of the published data of studying endophytes in medicinal plants in recent years. The analytical results summarize the studies on endophytes isolated from medicinal plants, including their biodiversity, pharmacological potential, and biosynthetic mechanism affecting the formation of pharmacologically active compounds. The aim of this review is to elucidate the role mechanism and importance of endophytes in the production of natural medicines. Understanding such knowledge can help researchers apply them more effectively to improve the quality of medicinal plants, or exploit more and better natural medicines from plants or endophytes resources.

Key words: endophytic microorganism; medicinal plants; pharmacologically active compounds; natural medicine

收稿日期: 2021-11-29

基金项目: 国家自然科学基金项目 (U1504219), 河南省高等学校重点科研项目计划 (20A180015), 河南师范大学博士启动课题资助项目 (5101049170183), 新乡市科技攻关项目 (GC2020006)

作者简介: 张昊, 女, 博士, 副教授, 研究方向: 药用植物生物技术; E-mail: zhanghao@htu.edu.cn

通讯作者: 杨清香, 女, 博士, 教授, 研究方向: 环境微生物技术; E-mail: yangqx@htu.edu.cn

药用植物是指全部或部分可以直接用作药物或提取药物的植物^[1]。尤其在以中医、藏医、印度佛教医学为代表的传统医学领域,药用植物作为天然药物的主要来源,为全世界大约 80% 的发展中国家人口提供了初级医疗保健服务^[2]。调查 1981–2014 年间研发的新药产品发现,即便在现代医学迅速发展的今天,仍有大约 51% 的临床药物来源于药用植物中提取的天然产物^[3]。一直以来,传统观点认为药用植物药材的质量和产量很大程度上受到植物遗传背景、健康状况、生长环境、土壤养分等因素的影响。然而近年来,随着植物微生物组学研究的深入,人们逐渐认识到,内生微生物可以通过特殊的微生物–植物相互作用,在影响药材质量和产量方面发挥重要作用。最令人感兴趣的是,内生菌提供了一个新兴生物活性代谢产物的宝库,尤其是生物碱、皂苷、醌类、类黄酮、萜类化合物等,至少 60% 的特征代谢物具有医疗和药用潜力,可以成为抗菌、抗癌、抗病毒等多种人类疾病治疗药物的潜在候选物质^[4]。

据报道,在地球上近 30 万种植物中,大约六分之一的植物具有产生药用天然化合物的能力,然而,仅有少数植物的内生物学方面得到重视和研究^[5]。中国是世界上利用和种植药用植物历史最为悠久的国家,天然的自然环境条件,使得我国的药用植物资源不但蕴藏量丰富而且还具有多样性等优势。在已知的 1.4 万种最常用的中药材中,约 92% 来源于药用植物。例如,重楼具有消炎抑菌、止血、抗肿瘤的作用,是云南白药、热毒清等中成药的主要原料^[6];决明子能够清除肝热,临床上可用于治疗高血脂症和高血压^[7]。尤其是来自特定产区的道地药材,由于其药用成分含量高、临床效果好、副作用小等特点而广受欢迎。因此,为了更好地促进药材生产,需要更多的了解内生菌与药用植物之间的特殊关系。本文综述了内生菌对药用植物中药用成分的影响,重点介绍了药理活性化合物生物合成的机制问题,目的是强调药用植物内生微生物群落在天然药物生产中的作用和潜力,其巨大的多样性和生物活性,为提升药用植物品质以及研制新药和新型类药分子提供了良好研究领域,这些功能微生物和天然产物也代表了生物技术和医疗应用的巨

大资源。

1 药用植物内生菌多样性

1866 年,De Bary 在显微镜下观察植物组织时发现了微生物细胞的存在,并认为“任何生长在植物组织内部的生物体都称为内生菌”。随后,内生菌的定义被众多研究者逐一修订,直到 1991 年,Petrini 做出了最恰当的描述——内生菌是指在其生活史的一定阶段定殖于植物组织而不会对宿主植物造成任何伤害的任何微生物^[8]。

1.1 内生菌群落多样性

越来越多的研究证明内生菌是多菌群微生物,可以无症状的在植物的茎、叶、根、种子等不同健康组织中生长,其分布和种群结构受到宿主植物遗传特性、健康状况以及周围生态环境的影响。已报道的植物内生菌种类覆盖原核和真核微生物类群,包括细菌、古菌、真菌以及藻类。根据数据库中存在的 16S rDNA 序列可知原核内生菌包括 23 个已知门成员,其中 21 个来自细菌门,2 个来自古菌门。常见于报道的药用植物内生细菌有 16 个门,大多属于厚壁菌门 Firmicutes、变形菌门 Proteobacteria 和放线菌门 Actinobacteria^[9]。常用的分离培养手段和基于 16S rDNA 序列分析的高通量测序技术是目前解析内生菌多样性的主流方法,根据鉴定结果显示,前者从每株植物可获得的内生细菌数量为 10–200 种不等,后者则为 20–600 种^[10]。棒杆菌属 *Clavibacter* sp.、纤维单胞菌属 *Cellulomonas* sp.、短杆菌属 *Curtobacterium* sp.、微小杆菌属 *Microbacterium* sp.、芽孢杆菌属 *Bacillus* sp. 和假单胞菌属 *Pseudomonas* sp. 都是常见的有定殖潜力的内生细菌^[11]。其中,放线菌属细菌是革兰氏阳性的丝状细菌,多数都具有产生抗菌、抗癌化合物的代谢潜力。

药用植物中的真核内生菌主要由丝状真菌组成。研究发现,不论采用何种分析方法,都显示内生真菌群落有非常宽泛的多样性特征,是植物内生菌中最丰富的优势类群。基于传统培养的研究结果显示,每株植物中有大约 5–350 种内生真菌,而基于 18S 或 ITS rDNA 序列分析的高通量测序结果表明,每株植物可能有 40–1 200 种内生真菌^[10]。根据系统发育分类,已报道的内生真菌包括禾草内生真菌

和非禾草内生真菌。前者主要侵染高寒地区草本植物，后者多存在于非维管植物、蕨类、裸子植物和被子植物的组织中，常见类群主要是形成菌丝的子囊菌门 Ascomycota、担子菌门 Basidiomycota 和球囊菌门 Glomeromycota^[9]。这其中的某些属，例如直立枝顶孢属 *Acremonium* sp.、链格孢属 *Alternaria* sp.、枝孢属 *Cladosporium* sp.、盾壳霉属 *Coniothyrium* sp.、附球菌属 *Epicoccum* sp.、镰刀霉属 *Fusarium* sp.、茎点霉属 *Phoma* sp. 和格孢腔菌属 *Pleospora* sp. 在药用植物内生系统中分布十分广泛，尤其是具有产生天然产物的生物合成能力。例如，知名中药鸦胆子 (*Brucea javanica*) 是苦木科鸦胆子属植物，因具有消炎、抗癌、抗疟疾等功效而广泛应用于临床治疗。研究显示，该植物中定殖有包括木霉 *Trichoderma* sp.、镰刀霉 *Fusarium* sp.、青霉 *Penicillium* sp.、曲霉 *Aspergillus* sp. 等在内的不少于 83 种内生真菌，其中木霉产生的糖苷类化合物具有明显的抗突变和抗氧化活性^[12]。与上述非禾草内生真菌相比，禾草内生真菌多样性较低，分类学上属于麦角菌科香柱菌属 *Epichloë* sp. 和瘤座菌属 *Balansia* sp.，其显著特点是通过植物种子垂直传播，主要能产生抗虫和抗脊椎动物的生物碱类活性化合物^[10]。

1.2 内生菌功能多样性

内生菌是植物微生态系统中最重要组成之一，对宿主植物的生长发育有重要影响。内生菌定殖后，在从宿主植物那里获得稳定生活环境的同时，还对植物发挥益生作用，主要表现在以下 3 个方面。(1) 影响宿主植物的健康和生长。研究发现，一些内生菌可以通过产生例如吲哚 -3- 乙酸 (IAA)、吲哚 -3- 乙腈等植物生长激素，或者获取对植物有用的如氮、磷等营养元素的方式来促进宿主植物生长。例如，内生真菌石斛小菇 *Mycena dendrobii* 通过分泌 IAA 而显著促进天麻种子的萌发和生长^[13]；内生黏质沙雷氏菌 *Serratia marcescens* AL2-16 可以通过固氮作用加强牛膝对氮素营养的利用^[14]；人参内生的藤黄微球菌 *Micrococcus luteus*、巨大芽孢杆菌 *B. megaterium*、赖氨酸芽孢杆菌 *Lysinibacillus fusiformis* 都可以通过产生高浓度 IAA、铁螯合载体以及溶解磷酸盐的方式实现植物促生作用^[15]。此外，内生菌对植物生长

的其它好处还包括影响根系形态改变、增强磷酸盐溶解活性、提高植物对渗透胁迫的耐性以及气孔调节等多种形式^[15-16]。(2) 增强宿主植物对生物和非生物胁迫的抗性。植物对外界环境的适应主要依靠其次生代谢产物的调节，内生菌可以产生不同的生物活性化合物，如生物碱、二萜、异黄酮、抗氧化剂等，帮助宿主植物抵御环境污染、提高抗病害能力。农作物病虫害是造成农业经济损失最重要的原因之一，多项研究已证实内生菌产生的生物活性物质与宿主植物抗病能力之间有密切相关性。例如，中药当归的内生枯草芽孢杆菌 *B. subtilis* 可以产生苯五胺类的生物碱，对抗病原真菌尖孢镰刀霉 *F. oxysporum* 和索兰尼镰刀霉 *F. Solani* 对植株的侵染^[17]；银杏内生的解淀粉芽孢杆菌 *B. amyloliquefaciens* 可以通过产生抗生素并诱导系统抗性的方式间接抑制植物枯萎病的发生^[18]。此外，在例如干旱、高盐的非生物胁迫环境下，药用植物甘草内生的短小芽孢杆菌 *B. pumilus* 能够通过提高抗氧化物质和渗透调节物质含量，以及调节碳氮代谢酶活性的形式提高植株抗性，从而减轻干旱缺水环境对植物细胞造成的损伤^[19]。(3) 促进药用植物中生物活性化合物的积累。越来越多的研究表明，一些内生菌可以促进宿主植物产生不同种类的次生代谢产物。例如紫杉醇、青蒿素、喜树碱、大黄素等都是知名的天然药物。虽然著名抗癌化合物紫杉醇最早是在短叶红豆杉中内生的安德氏紫杉霉 *Taxomyces andreanae* 中发现的，但实际上，目前已知定殖在其它植物中的内生泊尔盘端角菌 *Seimatoantlerium nepalense*、金龟子绿僵菌 *Metarhizium anisopliae*、瘤座菌 *Tubercularia* sp. 等也能合成紫杉醇^[20]。

普遍的观点认为，在长期的共生和协同进化过程中，内生菌与宿主植物之间通过一种特殊的微生物-植物相互作用而建立了互惠互利的关系。内生菌具有同宿主极为相似或相同的生物学特性，可以完成各种信号的传递以及物质、信息的交流，从而诱导植物生长、增强抗病能力、积累活性成分，其中某些产物还可以作为有益的药物供人类使用。因此，与未感染植株相比，内生菌的存在使宿主植物更具有生存竞争能力，而内生菌与药用植物之间的相互关系也会对天然药物的生产造成一定影响。

2 内生菌影响药用植物产生药理活性化合物的机制

随着对植物和内生菌互作研究的深入,几乎所有被调查的植物中都证实了内生菌可以深入参与宿主植物的生理或代谢过程。因此,植物被认为是包含内部微生物的“共生功能体”。虽然内生菌与宿主互作介导次生代谢产物积累的分子机制还有待进一步研究,但是通过对多种药用植物产生的生理活性物质研究发现,内生菌和植物的联合代谢对这些天然化合物的产生有重要影响。这种联合代谢有些是在植物和微生物酶类联合催化作用下的产物,有些是微生物基因表达的产物在植物体内受植物生理环境影响而导致合成量增加或生成新的化合物,有些则是宿主植物受内生菌刺激后启动合成了新的次生代谢物^[21]。

2.1 内生菌直接合成植物中的药理活性化合物

目前,已报道了紫杉醇(抗肿瘤)、喜树碱(抗肿瘤)、辛可宁(抗疟疾)、鬼臼毒素(抗疱疹病毒)等90多种植物来源的药理活性化合物可由内生菌代谢产生。虽然关于内生菌与宿主植物之间共同进化机制的许多方面仍不十分清楚。但有观点认为,内生菌可以合成与宿主相似或相同的“模拟次生代谢产物”,实际上介导这些“共享”代谢物合成的功能基因可能原本就是内生菌来源的,只是已通过长期的共同进化过程转移到了植物体中^[22]。也就是说,内生菌可以直接合成药理活性化合物,成为宿主植物的药效活性成分,或者其合成的次生代谢产物作为前体物再通过宿主植物的合成酶系催化生成活性成分,通过植物吸收调控,进而影响宿主的次生代谢积累^[23]。

例如,东北红豆杉中分离的内生黑曲霉 *A. niger* 在体外培养时可以产生抗癌物质紫杉醇,RT-PCR检测及基因测序发现,该菌株中存在的紫杉醇合成相关酶 GGPPS 与来自宿主植物的该酶基因同源性达到98%^[24]。分离自石杉属植物千层塔中的内生真菌胶孢炭疽菌 *Colletotrichum gloeosporioides* 可以产生药效活性成分石杉碱甲(Hup A),经基因组测序和转录组分析可知,该菌株的聚酮合酶相关基因 *CgPKS-03512* 对 Hup A 的积累有重要作用^[25]。链

格孢菌 *Alternaria* sp. MGI 是一种从梅洛葡萄中分离出来的内生真菌,它可以以葡萄糖为底物代谢产生活性物质白藜芦醇,研究者采用转录组测序解析了从葡萄糖到白藜芦醇的生物合成过程包括糖酵解、苯丙氨酸合成、苯丙素合成和二苯乙烯类合成途径,从基因水平上明确了该菌株合成白藜芦醇的能力^[26]。值得注意的是,同样的化合物在内生菌和宿主植物中的生物合成途径可能是完全不同的。据报道,赤霉酸的生物合成中,内生真菌藤仓赤霉 *Gibberella fujikuroi* IMI 58289 是通过甲戊酸途径由乙酰辅酶 A 转化生成赤霉酸,但在宿主植物中赤霉酸主要由甲基磷酸赤藓糖醇途径产生^[27]。类似的,在内生菌构巢曲霉 *A. nidulans* 中发现的紫杉醇合成途径也与已报道的植物红豆杉中的紫杉醇合成途径同源性较低,说明该菌株的紫杉醇合成能力可能是独立于植物进化而来的。实际上,某些内生菌活性代谢物的生成还必须依赖宿主植物。例如,分离自喜树树皮内的一株能产生喜树碱的腐皮镰刀霉 *F. solani*,在体外培养条件下其喜树碱的产生能力逐渐减低。研究发现,该菌能够自行合成喜树碱的前体物,随后要在宿主植物提供的异胡豆苷合成酶作用下才能进一步合成药用成分喜树碱^[28]。更为典型的例子是研究较多的禾草植物香柱菌属 *Epichloë* sp. 内生真菌,虽然其含有完整的麦角碱、黑麦草碱类和震颤素类化合物的合成基因,但是只有定殖在植物体内的环境后才能启动真菌中这些化合物相关基因的表达^[21]。

据报道,美国每年生产的15~30种新药中,约75%的候选药物来源是由微生物而不是植物主导合成的^[3]。因此,药用植物中的内生菌是植物来源的药理活性化合物生成的重要影响因素,在天然药物生产中的重要性有时可能大于药用植物本身,这一发现可以为筛选有效的合成药物提供新的思路。

2.2 内生菌选择性催化植物代谢物产生药理活性化合物

内生菌介导药用植物药理活性化合物生成的另一主要途径是通过生物转化作用对宿主化合物产生影响,这一过程主要是通过内生菌产生的胞内或者胞外酶的作用,将植物代谢物转化为新的活性

物质或者提高植物次生代谢物的含量。例如,尖孢镰刀菌 *F. oxysporum* ATCC MYA 4623 可以催化胍生成具有抗炎活性的新型化合物 3-甲基-1,2,4-三唑并酞嗪^[29];来自黄芪的两株内生链格孢菌 *A. eureka* 20131E1BL1 和新萨托菌 *Neosartorya hiratsukae* 20131E2AR1-1 可以修饰环黄芪醇和黄芪醇,生成具有端粒酶抑制作用的新化合物,有望用于阿尔兹海默病和抗衰老治疗中^[30]。

总结近年来相关研究成果发现,内生菌生物转化植物代谢物的研究热点主要集中在高效菌株筛选、转化条件优化、产物活性分析领域,目前已明确的转化反应类型主要包括:(1)催化 *O*-糖苷键和 *O*-醚键的合成。例如,虎杖内生青霉 *Penicillium* sp. JQ228238 可转化白藜芦醇生成紫檀芪,后者显示出更强的药物稳定性和消炎、抗氧化活性^[31];黄芪内生新萨托菌 *N. hiratsukae* 能将皂苷元转化成新化合物皂苷元-*O*-吡喃葡萄糖苷,这是一种具有消炎、抗肿瘤活性的潜在新药来源^[32];常见中药板蓝根的内生黑曲霉 *A. niger* 可以去糖基化将相应的糖苷前体转化为黄酮糖苷配基,从而得到消炎杀菌活性更强的黄酮糖苷化合物^[33]。(2)催化 *N*-糖苷键和酰胺键的合成。例如,玉米内生的轮枝镰刀霉 *F. verticillioides* 可以催化氨基甲酸酯的 *N*-糖苷键形成,从而合成有抗癌和抗氧化活性的药物 *N*-2-羟苯基丙二酸^[34]。(3)氧化生成羟基、羰基和环氧基团。有报道证实,番泻叶和积雪草中的 4 株内生真菌草酸青霉 *P. oxalicum*、尖孢镰刀霉 *F. oxysporum*、围小从壳菌 *G. cingulata* 和深黄伞形霉 *Umbelopsis isabellina* FJ872076.1 可以发生糖基化、二萜酮化和羟基化生成治疗心律失常、心绞痛和高血压的药物普萘洛尔^[35-37];三七内生的多节孢菌 *Nodulisporium* sp. JN254790 能将人参皂苷 Re 的 C-C 双键转化为二羟基,生成具有抗血小板凝集活性的新药化合物 R13^[38]。(4)催化氧化还原反应。据报道,刺柏的内生真菌烟曲霉 *A. fumigates* DSM 21023 能够高选择性的氧化脱氧鬼臼毒素,生成抗病毒药物鬼臼毒素^[39];菊科植物内生的刺盘孢菌 *Colletotrichum gloeosporioides*、皮落青霉 *P. crustosum* 和镰刀菌 *Fusarium* spp. 都能氧化二酮哌嗪生成多种抗肿瘤的二酮哌嗪衍生物^[40]。

据此,利用内生菌特殊的生物催化活性,可以将植物来源的活性化合物以环境友好的方式转化生成高质量、高纯度的天然药物,不仅能降低天然产物的生物毒性、促进人体吸收利用,还能克服化学合成药物的技术瓶颈,同时也有助于更好的解析药物结构-药效活性之间的构效关系。

2.3 内生菌诱导植物体产生药理活性化合物

研究发现,外部应激刺激能触发植物细胞复杂的生化反应网络,最终导致次级代谢产物的合成和积累。最常见的应激刺激包括各种诱导子或信号分子。内生菌是药用植物生长环境中的重要组成部分,可以通过诱导子效应或横向基因转移等改变宿主植物的基因表达和代谢途径,导致植物相关功能基因活性的变化,进而诱导某些具有药理功能的次生代谢产物积累^[23]。例如,有研究者发现适度的尖孢镰刀霉 *F. oxysporum* 菌液诱导子能够增加中药铁皮石斛原球茎中的 *Do-HDR* 基因表达量,从而促进其生物碱的合成^[41]。著名中药丹参种子的内生真菌茎点霉 *P. herbarum* D603 可以刺激植物体内与药用成分丹参酮和丹参酚酸合成相关的功能基因 *CPS*、*DXS*、*HMGR* 等表达上调,从而促进植株中丹参酮的合成^[42]。

植物细胞培养技术是目前研究植物次生代谢物合成的主流手段,而内生菌诱导子的使用是提高植物细胞培养中有用次生代谢物产量最有效的方法之一。实验发现,植物受到内生菌诱导子胁迫时,激发植物体内的细胞信号转导通路先将信号传递给受胁迫的转录因子,提高 mRNA 的转录水平,进而诱导次生代谢物关键酶的表达。因此,完整的诱导合成途径包括诱导子识别、信号转导、转录因子整合、基因表达和关键酶的激活 4 个水平。(1)识别诱导子。植物细胞受体识别诱导子是植物-内生菌互作的第一步,可识别包括微生物产生的低聚糖、蛋白质和多不饱和脂肪酸成分。例如,壳聚糖是真菌细胞壁中主要的亲水性聚合物,在内生真菌与人参发根共培养中发现,加入壳聚糖、壳聚糖寡糖后,虽然植物根细胞生长受到抑制,但药用成份人参皂苷的含量随着内生菌诱导子浓度的上升而显著增加^[43]。像这样,位于植物细胞质膜上的受体分子选

择性地、高度亲和地结合真菌诱导子后,就将信息传递给了信号诱导子。(2) 信号转导。信号转导是一个复杂的过程,各种信号都被整合到DNA转录因子中,随后引发植物防御反应和植物次生代谢途径。常见的NO、SA(水杨酸)、ROS(活性氧)都是介导该过程的重要信号分子。在以往的研究中,通过对黄花蒿、白术、银杏、葛根、黄芪、红豆杉等多种药用植物信号分子的研究发现,NO、H₂O₂、JA(茉莉酸酯)、Ca²⁺、cAMP、G蛋白、IP₃(肌醇-1,4,5三磷酸)都与真菌诱导的药用植物次生代谢途径有关^[44],即通过这些不同的信号通路调控植物细胞核中相关基因表达,激活不同的植物次级代谢系统。例如,青蒿植物内生的草酸青霉 *P. oxalicum* B4 能产生ROS调控青蒿素生物合成的关键基因紫穗槐二烯合酶和紫穗槐-4,11-二烯单加氧酶转录增加,进而合成有药用功效的成分青蒿素^[45]。药用植物茅苍术在内生不动杆菌 *Acinetobacter* sp. ALEB16的诱导刺激下能产生脱落酸(ABA)和SA,作为信号分子可显著提升倍半萜类生物合成相关基因的转录水平,加速有药理作用的苍术挥发油类物质的积累^[46],从而证实了内生细菌诱导子通过ABA/SA信号途径诱导苍术挥发油合成的分子机制。(3) 转录因子整合。转录因子是真核生物基因中与启动子元件特异性结合的DNA结合蛋白。转录因子的调控可以激活药用植物中与次生代谢物合成有关的多种基因协同表达。例如,长春花中与萜类化合物合成相关的转录因子CrWEKY1属于WRKY家族,负责调控萜类吲哚生物碱合成途径中的几个关键酶和转录因子^[47]。遗憾的是,目前对药用植物中真菌诱导植物次生代谢物积累时,转录因子和各种信号分子之间的关系研究相对较少。(4) 基因表达。转录因子通过不同的方式调控植物基因表达,包括增加参与次级代谢物合成的关键酶的数量,诱导新的酶合成并激活新的代谢途径,从而有利于植物次级代谢产物的合成。例如,大花红景天中内生的瓶头霉菌 *Phialocephala* sp. 能激活关键酶PAL和CA4H基因的表达,从而促进药用成分酪醇和红景天苷含量积累^[48]。从罂粟果实中分离的内生大理石雕菌 *Marmoricola* sp. 和不动杆菌 *Acinetobacter* sp. 与宿主植物共培养,可以诱导合成吗啡的关键酶基因COR的表达,最终提高罂粟中的

吗啡产量^[49]。

综上所述,某些活性化合物的合成基因主要存在于植物细胞中,在生物或非生物诱导子的胁迫下开始诱导合成,且多数研究者认为,与其他因素相比,内生微生物在诱导药用植物药效成分积累中的作用更加显著。因此,内生菌诱导子的发现可以为植物次生代谢产物的研究提供思路,促进对来自药用植物的天然药物的开发和利用。

3 内生菌参与合成的药理活性化合物

内生菌是植物内部的“化学合成器”。据报道,药用植物内生菌参与合成的众多药理活性化合物,如紫杉醇、鬼臼毒素、长春花碱、金丝桃素等可用于多种人类疾病的临床治疗。按照已知化合物药理活性的差异,主要分为以下几类。

3.1 抗微生物活性化合物

2020年5月,世界卫生组织、联合国粮农组织和世界动物卫生组织召开会议,将“抗菌药物”名称改为“抗微生物药物”,主要包括杀死或抑制其它微生物生长的任何天然或人工制剂^[50]。已报道的植物内生菌产生的抗微生物活性化合物具有结构多样性特征,包括生物碱、肽、类固醇、萜类、酚类、奎宁和黄酮类。根据其生物活性,分为抗细菌、抗真菌和抗寄生虫类化合物。例如,从蒙古蒿茎中分离的刺盘孢属内生菌 *Colletotrichum gloeosporioides*,可以合成对枯草芽孢杆菌 *B. subtilis*、金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus*、藤黄八叠球菌 *Sarcina lutea* 和假单胞菌 *Pseudomonas* sp. 有抑菌活性的炭疽菌酸^[51];药用植物雷公藤中分离的内生真菌栎树拟隐孢壳 *Cryptosporiopsis quercina*,可以产生一种新型环肽抗生素,对皮肤病原真菌毛癣菌 *Trichophyton* sp. 和白色念珠菌 *Candida albicans* 有明显抑菌活性;澳洲药用植物蛇藤中分离到的内生链霉菌 *Streptomyces* NRRL 30562 能产生多肽型广谱抗生素Munumbicins A、B、C和D,可用于控制结核分枝杆菌 *Mycobacterium tuberculosis*、炭疽杆菌 *B. anthracis* 和恶性疟原虫的感染^[52]。

众所周知,在目前的临床治疗中,抗生素耐药性的发展已成为威胁人类健康的重要因素。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。而某些药用植物内生菌可以产生新型、高效的多种抗微生物活性化合物,尤其是抗耐药微生物的活性代谢产物,有望成为替代传统抗生素的天然抗微生物药物的重要来源。

3.2 抗病毒活性化合物

病毒感染也是诱发人类疾病和导致死亡的主要原因。近年来,由内生菌产生的抗病毒化合物已有报道。例如,药用植物乌头内生黑孢霉 *Nigrospora* sp. 的代谢产物羟基蒽醌衍生物、6-O-脱甲基-4-脱羟基异色酮醇 A 和 8,11-二脱氢美新酮 B 对流感毒株 H1N1 表现出很强的抗病毒活性^[53];从埃及药用植物中分离的内生格孢腔菌 *P. tarda* 可以产生两种活性化合物交链孢菌醇和交链孢菌醇-9-甲基醚,分别对单纯疱疹病毒(HSV-2)和水泡性口炎病毒(VSV)显示 40.7% 和 15.2% 的抑制活性^[54]。

药物研发中,理想的抗病毒药物应对目标毒株有效,但对人体细胞副作用最小。迄今为止,已有 100 多种从沙漠植物中分离出来的内生菌株被证实具有对抗 I 型人免疫缺陷病毒(HIV-I)的活性,且这些内生菌的提取物对人体免疫细胞——T 淋巴细胞的毒性小于 30%。因此,内生菌的此类活性代谢物可以作为研发新的抗病毒药物或抗病毒先导化合物的重要来源。

3.3 抗癌活性化合物

作为人类高发性和高死亡性疾病,癌症一直都是医学研究的热点,科研工作者们也在致力于研制和寻找新型抗癌药物。自从发现短叶红豆杉树皮中分离的内生真菌安德氏紫杉霉 *T. andreanae* 可以合成抗癌物质紫杉醇以来,利用植物内生菌筛选新型抗癌药物受到了科学界的广泛关注。现已发现的内生菌来源的抗癌活性化合物包括生物碱、聚酮、缩酚肽、色酮、醛、醌、酯、木脂素、环己酮、二萜等多种结构。例如,从银杏内生真菌球毛壳菌 *Chaetomium globosum* 中提取了 3 种新型化合物氮杂环酮生物碱,均对人癌细胞株 HePG2 表现出较高的细胞毒活性^[55];某些红树植物内生的曲霉属 *Aspergillus* sp. 真菌可以合成主要由植物合成的苯丙烷类化合物,在癌细胞中,该类化合物可以防止组蛋白脱乙酰酶(HDAC)的过度表达,从而抑制细

胞周期并诱导癌细胞凋亡^[56]。此外,内生菌合成的某些活性化合物还可以作为抗癌药物生产的前体物质。例如,喜树中天然产生的生物碱类化合物——喜树碱并不溶于水,但可以人工转化为水溶性衍生物伊立替康和拓扑替康,分别用作治疗结直肠癌和卵巢癌的临床药物^[57];鬼臼毒素是一种木脂素型化合物,最早在 19 世纪 80 年代就从盾叶鬼臼中提取,目前发现一些内生尖孢镰刀菌 *F. oxysporum*、烟曲霉 *A. fumigatus*、木霉 *Trichoderma* sp.、青霉 *Penicillium* sp. 等也可以产生鬼臼毒素,其衍生物依托泊苷和替尼泊苷是目前已在市场上销售的用于抗癌治疗的化疗药物^[58]。

3.4 抗氧化活性化合物

细胞内的氧化应激反应可能导致人体细胞受损,进而诱发多种慢性疾病。内生菌来源的多种活性化合物都具有清除 ROS 和超氧自由基的抗氧化特性。最常见的抗氧化剂是多酚类化合物,除此之外,植物和微生物产生的多糖成分也是天然的抗氧化物质。例如,贝母内生镰刀菌 *Fusarium* sp. 在体外培养中可以产生根皮苷、芦丁和没食子酸等化合物,都具有极好的抗氧化能力^[59];榆叶梧桐内生的尖孢镰刀菌 *F. oxysporum* 可以产生 3 种多糖,即胞外多糖(EPS)、菌丝水提多糖(WPS)和 NaOH 提取的菌丝多糖(SPS),也都显示出较强的抗氧化能力^[60]。实际上,大量研究证实,具有抗氧化活性的化合物通常也可能具有抗肿瘤、抗诱变和抗炎活性。因此,植物内生菌作为抗氧化化合物的重要天然来源,在针对癌症和其他氧化损伤相关疾病的化学保护中可发挥关键作用。

3.5 免疫调节活性化合物

免疫抑制药物通常用于治疗自身免疫性疾病,例如类风湿性关节炎、克罗恩病、异体移植排斥等。为了克服现有临床药物副作用大等缺点,寻找内生菌来源的免疫抑制剂可能是有效的替代方法。据报道,在白茯苓叶中内生的球腔菌 *Mycosphaerella nawae* ZJLQ129 可以产生二苯并呋喃化合物,随后,其酰胺衍生物可以通过抑制 T 细胞表面抗原,如分化簇(CD69、CD25)和细胞因子(白介素-2、干扰素- γ)活性来抑制 T 细胞增殖,从而发挥免疫抑制

活性^[61]。另一方面,免疫调节化合物可以通过激活身体免疫反应来治疗免疫系统疾病。例如,从药用植物雷公藤的内生真菌拟盘多毛孢 *Pestalotiopsis* spp. 中,分离得到3个具有免疫调节作用的活性化合物YS、GS和BS,其中,BS通过调节外周血单核细胞和可溶性IL-2受体表达来显示免疫抑制活性,抑制各种细胞因子、肿瘤坏死因子和干扰素的产生^[52]。

3.6 抗糖尿病活性化合物

糖尿病是一种由于血糖水平升高而引起的代谢疾病。目前临床所用的抗糖药物多会引起腹泻等各种副作用。植物内生菌可以产生具有抗糖活性的代谢物,有助于降低血糖水平。例如,印度萝芙木茎叶组织中的内生链霉菌 *Streptomyces* sp. 可以产生淀粉酶抑制剂,作为抗糖药物使用。另外, α -糖苷酶抑制剂可以通过充当糖类水解酶来减少消化器官对葡萄糖的吸收。比如,从栎树内生菌 *Xylariaceae* sp. QGS 01 中提取的抗糖化合物8-羟基-6,7-二甲氧基-3-甲基异香豆素,根据抗糖尿病实验结果显示,该化合物具有抑制酿酒酵母 α -葡萄糖苷酶的潜力^[62]。

3.7 抗心血管疾病活性化合物

心血管疾病(CVD)是世界范围内日益增长的主要致死原因之一,传统治疗方法已经很难取得突破,这促使人们从更多来源中去发现新的有效药物。目前临床使用的他汀类药物通过降低血液中的胆固醇水平,减少中风和心血管疾病的发生,主要包括洛伐他汀和美伐他汀两类。洛伐他汀是一种聚酮代谢物,主要抑制参与胆固醇合成的HMG-CoA还原酶水平,其主要由多种内生真菌产生,包括黄曲霉 *A. flavus*、黑曲霉 *A. niger*、绿色木霉 *T. viride*、红曲霉 *Monascus* sp.、青霉 *Penicillium* sp. 等。另一种降脂药物普伐他汀是由内生真菌土曲霉 *A. terreus* 产生,能抑制血管紧张素对NADPH氧化酶的刺激活性,从而防止超氧化物自由基的生成。

4 展望

植物内生菌是一类重要的生物资源。尤其在当前传统药物耐药性增加、不断出现新疾病的时代,药用植物内生菌成为生产天然药理活性化合物的重要来源,具有无限的生物特性和应用可能性,其重

要性不仅在于植物中微生物的新颖性,而是微生物和宿主植物相互作用后产生的新的代谢产物,或者有利于产量显著增加的代谢物才是更有价值的。因此,一方面可以利用内生菌的优势,通过控制植物生长条件来生产更好的药材。例如,在中药种植中,可以向植物中添加特定的内生菌群来促进植株生长、增加药效成分,从而获得更高质量的原料药材料。另一方面,从内生菌次生代谢产物中直接筛选具有药用价值的活性物质或新型化合物以创制新药,解决自然资源不足的现状,开发紧缺药物,能在很大程度上丰富人类的药物宝库。因此,未来药用植物内生菌的研究应综合应用高通量筛选、组合化学、分子系统学、分子生物学等技术手段,并重点在以下领域开展工作:(1)构建生物工程反应系统,在特定培养条件下利用选定的药用植物与内生菌互作,通过生物技术手段直接生产所需药物并提高产量;(2)明确药用植物有益内生菌活性标准,更好地指导内生菌株的分离筛选工作;(3)建立药用植物内生菌种资源库,充分利用有益菌种开展药用植物种植和培育、药用植物资源保护工作,进一步提高天然药物的质量和产量。

参考文献

- [1] 赵小惠,刘霞,陈士林,等.药用植物遗传资源保护与应用[J].中国现代中药,2019,21(11):1456-1463.
Zhao XH, Liu X, Chen SL, et al. Protection and application of genetic resources of medicinal plants [J]. Mod Chin Med, 2019, 21(11): 1456-1463.
- [2] Aye MM, Aung HT, Sein MM, et al. A review on the phytochemistry, medicinal properties and pharmacological activities of 15 selected Myanmar medicinal plants [J]. Molecules, 2019, 24(2): 293.
- [3] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 [J]. J Nat Prod, 2016, 79(3): 629-661.
- [4] Gouda S, Das G, Sen SK, et al. Endophytes: a treasure house of bioactive compounds of medicinal importance [J]. Front Microbiol, 2016, 7: 1538.
- [5] Liu X, Zhou ZY, Cui JL, et al. Biotransformation ability of endophytic fungi: from species evolution to industrial applications [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105(19): 7095-7113.
- [6] 朱婧,杨光义,杨洋,等.重楼皂苷抗肿瘤的信号通路研究进

- 展[J]. 中药材, 2021, 44(10): 2494-2499.
- Zhu J, Yang GY, Yang Y, et al. Research progress on anti-tumor signal pathways of *Paris polyphylla Smith* [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2021, 44(10): 2494-2499.
- [7] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘毅, 等. 决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2719-2732.
- Dong YJ, Jiang YQ, Liu Y, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of Cassiae Semen and predictive analysis on quality markers [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(9): 2719-2732.
- [8] Zimowska B, Bielecka M, Abramczyk B, et al. Bioactive products from endophytic fungi of sages (*Salvia* spp.) [J]. Agriculture, 2020, 10(11): 543.
- [9] Sharma A, Malhotra B, Kharkwal H, et al. Therapeutic agents from endophytes harbored in Asian medicinal plants [J]. Phytochem Rev, 2020, 19(3): 691-720.
- [10] Aghdam SA, Brown AMV. Deep learning approaches for natural product discovery from plant endophytic microbiomes [J]. Environ Microbiome, 2021, 16: 6.
- [11] Golinska P, Wypij M, Agarkar G, et al. Endophytic actinobacteria of medicinal plants: diversity and bioactivity [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2015, 108(2): 267-289.
- [12] Okuyama E, Gao LH, Yamazaki M. Studies on pharmacologically active principles from Indonesian crude drugs. III. Toxic components from *Brucea javanica* (L.) Merr [J]. Yakugaku Zasshi, 1990, 110(11): 834-838.
- [13] Shun G. Character and action of good strain on stimulating seed germination of *Gastrodia elata* [J]. Mycosystema, 2001, 20(3): 408.
- [14] Devi KA, Pandey P, Sharma GD. Plant growth-promoting endophyte *Serratia marcescens* AL2-16 enhances the growth of *Achyranthes aspera* L., a medicinal plant [J]. HAYATI J Biosci, 2016, 23(4): 173-180.
- [15] Vendan RT, Yu YJ, Lee SH, et al. Diversity of endophytic bacteria in ginseng and their potential for plant growth promotion [J]. J Microbiol, 2010, 48(5): 559-565.
- [16] 贾彤, 任安芝, 魏茂英, 等. 不同传播方式的内生真菌感染对羽茅的生理生态影响[J]. 植物生态学报, 2015, 39(1): 72-80.
- Jia T, Ren AZ, Wei MY, et al. Effects of endophyte transmission on ecophysiological characteristics of *Achnatherum sibiricum* [J]. Chin J Plant Ecol, 2015, 39(1): 72-80.
- [17] Yang NY, Jiang S, Shang EX, et al. A new phenylpentanamine alkaloid produced by an endophyte *Bacillus subtilis* isolated from *Angelica sinensis* [J]. J Chem Res, 2012, 36(11): 647.
- [18] Yang RX, Fan XJ, Cai XQ, et al. The inhibitory mechanisms by mixtures of two endophytic bacterial strains isolated from *Ginkgo biloba* against pepper *Phytophthora* blight [J]. Biol Control, 2015, 85: 59-67.
- [19] 张晓佳, 卢亚军, 张文晋, 等. 抗旱耐盐菌剂的制备及其对甘草种子萌发的影响[J]. 生物技术通报, 2020, 36(9): 180-193.
- Zhang XJ, Lu YJ, Zhang WJ, et al. Preparation of drought-resistant and salt-tolerant bacteria and its effect on germination of licorice seeds [J]. Biotechnol Bull, 2020, 36(9): 180-193.
- [20] Liu KH, Ding XW, Deng BW, et al. Isolation and characterization of endophytic taxol-producing fungi from *Taxus chinensis* [J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2009, 36(9): 1171-1177.
- [21] 王志伟, 纪燕玲, 陈永敢. 植物内生菌研究及其科学意义[J]. 微生物学通报, 2015, 42(2): 349-363.
- Wang ZW, Ji YL, Chen YG. Studies and biological significances of plant endophytes [J]. Microbiol China, 2015, 42(2): 349-363.
- [22] Glenn AE, Davis CB, Gao ML, et al. Two horizontally transferred xenobiotic resistance gene clusters associated with detoxification of benzoxazolinones by *Fusarium* species [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147486.
- [23] 邵玉钢, 莫琪琪, 赵岩, 等. 微生物介导植物次生代谢产物累积及在药用植物作用机制中的研究进展[J]. 南方农业学报, 2019, 50(10): 2234-2240.
- Gao YG, Mo qq, Zhao Y, et al. Microbial mediated accumulation of plant secondary metabolites and its action mechanism in medicinal plants: A review [J]. Journal of Southern Agriculture, 2019, 50(10): 2234-2240.
- [24] 张丽娜. 红豆杉内生菌 *A. niger* 紫杉醇相关酶基因的确定[D]. 哈尔滨: 黑龙江大学, 2015.
- Zhang LN. Identification of paclitaxel-related enzyme genes in endophytic bacteria of *Taxus chinensis* [D]. Harbin: Helongjiang University, 2015.
- [25] 胡莉琴. 千层塔内生真菌聚酮合酶 PKS 与赖氨酸脱羧酶 LDC 基因的功能研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2018.

- Hu LQ. Function study of polyketone synthase and lysine decarboxylase gene in the endophytic from *Huperzia serrata* [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2018.
- [26] Che JX, Shi JL, Gao ZH, et al. Transcriptome analysis reveals the genetic basis of the resveratrol biosynthesis pathway in an endophytic fungus (*Alternaria* sp. MG1) isolated from *Vitis vinifera* [J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1257.
- [27] Bömke C, Tudzynski B. Diversity, regulation, and evolution of the gibberellin biosynthetic pathway in fungi compared to plants and bacteria [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70 (15/16): 1876-1893.
- [28] 崔晋龙, 郭顺星, 肖培根. 内生菌与植物的互作关系及对药用植物的影响 [J]. *药理学学报*, 2017, 52 (2): 214-221.
- Cui JL, Guo SX, Xiao PG. Interaction between endophytes and host plant and the role of endophytes in genuineness analysis of medicinal plant [J]. *Acta Pharm Sin*, 2017, 52 (2): 214-221.
- [29] Almeida MO, Lopes AA, Roberto PG, et al. Unveiling the fungal biotransformation of hydralazine using ^{13}C -precursor [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 26: 55-59.
- [30] Ekiz G, Yılmaz S, Yusufoglu H, et al. Microbial transformation of cycloastragenol and astragenol by endophytic fungi isolated from *Astragalus* species [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82 (11): 2979-2985.
- [31] Xu Z, Tian J, Gan L, et al. Discovery of the endophytic fungi from *Polygonum cuspidatum* and biotransformation of resveratrol to pterostillbene by the endophyte *Penicillium* sp. F₅ [J]. *Appl Biochem Microbiol*, 2020, 56 (3): 313-320.
- [32] Özçınar Ö, Tağ Ö, Yusufoglu H, et al. Biotransformation of ruscogenins by *Cunninghamella blakesleeana* NRRL 1369 and neoruscogenin by endophytic fungus *Neosartorya hiratsukae* [J]. *Phytochemistry*, 2018, 152: 1-9.
- [33] Jiao J, Gai QY, Wang W, et al. Remarkable enhancement of flavonoid production in a co-cultivation system of *Isatis tinctoria* L. hairy root cultures and immobilized *Aspergillus niger* [J]. *Ind Crops Prod*, 2018, 112: 252-261.
- [34] Schulz M, Filary B, Kühn S, et al. Benzoxazolinone detoxification by N-glucosylation: the multi-compartment-network of *Zea mays* L [J]. *Plant Signal Behav*, 2016, 11 (1): e1119962.
- [35] Tian H, Ma YJ, Li WY, et al. Efficient degradation of triclosan by an endophytic fungus *Penicillium oxalicum* B4 [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25 (9): 8963-8975.
- [36] Monteiro AF, Seidl C, Severino VGP, et al. Biotransformation of labdane and halimane diterpenoids by two filamentous fungi strains [J]. *R Soc Open Sci*, 2017, 4 (11): 170854.
- [37] Gao ZH, Dong XR, Gao RR, et al. Unusual microbial lactonization and hydroxylation of Asiatic acid by *Umbelopsis isabellina* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 17 (11): 1059-1064.
- [38] Luo SL, Dang LZ, Li JF, et al. Biotransformation of saponins by endophytes isolated from *Panax notoginseng* [J]. *Chem Biodivers*, 2013, 10 (11): 2021-2031.
- [39] Kusari S, Lamshöft M, Spiteller M. *Aspergillus fumigatus* Fresenius, an endophytic fungus from *Juniperus communis* L. Horstmann as a novel source of the anticancer pro-drug deoxypodophyllotoxin [J]. *J Appl Microbiol*, 2009, 107 (3): 1019-1030.
- [40] Guimarães DO, Borges WS, Vieira NJ, et al. Diketopiperazines produced by endophytic fungi found in association with two Asteraceae species [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71 (11/12): 1423-1429.
- [41] 李露丹, 吴宣, 徐丹, 等. 珍稀药用石斛内生菌研究进展 [J]. *生物资源*, 2021, 43 (3): 246-256.
- Li LD, Wu X, Xu D, et al. Research advances on endophytes of rare medicinal *Dendrobium* [J]. *Biotic Resour*, 2021, 43 (3): 246-256.
- [42] 陈海敏. 丹参伴生微生物组及其优势种调控丹参酮合成的机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2020.
- Chen HM. Deciphering *Salvia miltiorrhiza* associated microbiome and regulating mechanism of tanshinone biosynthesis by their dominant species [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2020.
- [43] Jeong GT, Park DH, Ryu HW, et al. Production of antioxidant compounds by culture of *Panax ginseng* C. A. Meyer hairy roots: I. enhanced production of secondary metabolite in hairy root cultures by elicitation [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2005, 124 (1/2/3): 1147-1158.
- [44] Zhai X, Jia M, Chen L, et al. The regulatory mechanism of fungal elicitor-induced secondary metabolite biosynthesis in medical plants [J]. *Crit Rev Microbiol*, 2017, 43 (2): 238-261.
- [45] Zheng LP, Tian H, Yuan YF, et al. The influence of endophytic *Penicillium oxalicum* B4 on growth and artemisinin biosynthesis of *in vitro* propagated plantlets of *Artemisia annua* L [J]. *Plant Growth Regul*, 2016, 80 (1): 93-102.
- [46] Wang XM, Yang B, Ren CG, et al. Involvement of abscisic acid

- and salicylic acid in signal cascade regulating bacterial endophyte-induced volatile oil biosynthesis in plantlets of *Atractylodes lancea* [J]. *Physiol Plant*, 2015, 153 (1): 30-42.
- [47] Suttipanta N, Pattanaik S, Kulshrestha M, et al. The transcription factor CrWRKY₁ positively regulates the terpenoid indole alkaloid biosynthesis in *Catharanthus roseus* [J]. *Plant Physiol*, 2011, 157 (4): 2081-2093.
- [48] 王梦亮, 焦晋, 邢婕, 等. 内生真菌 ZPRa-R-1 对红景天中关键信号分子及主要次生代谢物的影响 [J]. *植物研究*, 2016, 36 (3): 416-420.
- Wang ML, Jiao J, Xing J, et al. Effects of endophytic fungi ZPRa-R-1 on the key signal molecules and the main secondary metabolites in *Rhodiola crenulata* [J]. *Bull Bot Res*, 2016, 36 (3): 416-420.
- [49] 梁振霆, 唐婷. 内生菌对植物次生代谢产物的生物合成影响和抗逆功能研究 [J]. *生物技术通报*, 2021, 37 (8): 35-45.
- Liang ZT, Tang T. Effects of endophytes on biosynthesis of secondary metabolites and stress tolerance in plants [J]. *Biotechnol Bull*, 2021, 37 (8): 35-45.
- [50] WHO. World leaders join forces to fight the growing crisis of antimicrobial resistance [EB/OL]. <https://www.who.int/news/item/20-11-2020-world-leaders-join-forces-to-fight-the-accelerating-crisis-of-antimicrobial-resistance>, 2020.
- [51] Zou WX, Meng JC, Lu H, et al. Metabolites of *Colletotrichum gloeosporioides*, an endophytic fungus in *Artemisia mongolica* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63 (11): 1529-1530.
- [52] Rai N, Kumari Keshri P, Verma A, et al. Plant associated fungal endophytes as a source of natural bioactive compounds [J]. *Mycology*, 2021, 12 (3): 139-159.
- [53] Zhang SP, Huang R, Li FF, et al. Antiviral anthraquinones and azaphilones produced by an endophytic fungus *Nigrospora* sp. from *Aconitum carmichaeli* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 112 : 85-89.
- [54] Selim K, Elkhateeb W, Tawila A, et al. Antiviral and antioxidant potential of fungal endophytes of Egyptian medicinal plants [J]. *Fermentation*, 2018, 4 (3): 49.
- [55] Li X, Tian Y, Yang SX, et al. Cytotoxic azaphilone alkaloids from *Chaetomium globosum* TY1 [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23 (10): 2945-2947.
- [56] Neelam, Khatkar A, Sharma KK. Phenylpropanoids and its derivatives : biological activities and its role in food, pharmaceutical and cosmetic industries [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60 (16): 2655-2675.
- [57] Li FZ, Jiang T, Li QY, et al. Camptothecin (CPT) and its derivatives are known to target topoisomerase I (Top1) as their mechanism of action : did we miss something in CPT analogue molecular targets for treating human disease such as cancer? [J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7 (12): 2350-2394.
- [58] Torres-Mendoza D, Ortega HE, Cubilla-Rios L. Patents on endophytic fungi related to secondary metabolites and biotransformation applications [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6 (2): 58.
- [59] Pan F, Su TJ, Cai SM, et al. Fungal endophyte-derived *Fritillaria unibracteata* var. *wabuensis* : diversity, antioxidant capacities *in vitro* and relations to phenolic, flavonoid or saponin compounds [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 : 42008.
- [60] Li PQ. *In vitro* antioxidant activities of polysaccharides from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* Dzf17 [J]. *Afr J Microbiol Res*, 2011, 5 (32): 5994-5997.
- [61] Wang LW, Wang JL, Chen J, et al. A novel derivative of (-) mycosnane produced by the endophytic fungus *Mycosphaerella nawae*, exhibits high and selective immunosuppressive activity on T cells [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8 : 1251.
- [62] Indrianingsih AW, Tachibana S. A-glucosidase inhibitor produced by an endophytic fungus, *Xylariaceae* sp. QGS 01 from *Quercus gilva blume* [J]. *Food Sci Hum Wellness*, 2017, 6 (2): 88-95.

(责任编辑 张婷婷)