doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.13.051

植物内生真菌抗肿瘤活性代谢产物研究进展 *

任 娜[1,2] 杨栋梁[1,2] 刘佳佳[2△] 陈淑娟[1] 赵娜娜[2]

（1 湖南科技职业学院 湖南 长沙 410118；2 中南大学化学化工学院 湖南 长沙 410083）

摘要：癌症已成为全球头号杀手，迫切需要从自然界寻找更新、更有效的抗肿瘤药物。植物内生真菌是指生活在宿主植物体内，不会对宿主植物组织引起明显病害症状的一类真菌。众多研究表明，植物内生真菌在寻找抗肿瘤药物中起着至关重要的作用。随着植物内生真菌研究的深入，从植物内生真菌中寻找新的抗肿瘤活性成分已成为研究的热点。大量的抗肿瘤活性成分从植物内生真菌中分离出来，并表现出良好的抗肿瘤活性。目前，植物内生真菌抗肿瘤活性代谢产物主要有紫杉醇、喜树碱、长春新碱，鬼臼毒素等等，本文主要对近年来植物内生真菌抗肿瘤活性成分的研究进展进行了综述。

关键词：内生真菌；抗肿瘤活性；紫杉醇；喜树碱；长春新碱

中图分类号：R730.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)13-2598-03

Research Progress of Antitumoral Natural Products from Endophytic Fungi*

REN Na[1,2], YANG Dong-liang[1,2], LIU Jia-jia[2△], CHEN Shu-juan[1], ZHAO Na-na[2]

(1 Hunan Vocational College of Science and Technology, Changsha, Hunan, 410118, China;

2 Chemicl Engineering, Central South University, Changsha, Hunan, 410083, China)

ABSTRACT: Cancer has become the number one killer in the world, so it is critical to search newer and more effective anticancer agents. Endophytic fungi are microorganisms living inside host plants without causing discernible manifestation of disease. Many studies have indicated that endophytic fungi played an important role in the research of anticancer agents. With the development of researches in the field of endophytic fungi of plants, the search of novel anticancer bioactive compounds from endophytic fungi become a new hotspot. A large number of antitumor compounds have been isolated from endophytic fungi, which showed excellent antitumor activities. The main anticancer bioactive compounds of endophytic fungi are such as taxol, camptothecin, vincristine, podophyllotoxin and so on in recent years. This paper. Progress in various studies on anticancer bioactive compounds is summarized in this paper.

Key words: Endophytic fungi; Antitumor activity; Paclitaxel; Camptothecin; Vincristine

Chinese Library Classification(CLC): R730.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)13-2598-03

前言

癌症严重威胁人类的健康，据预测全球癌症患者到 2035 年将可能超过 2400 万人[1]。目前癌症的治疗方法主要有化疗，放疗，免疫疗法等。目前抗肿瘤药物数量少，并且有严重的不良反应，许多抗肿瘤药不能有效治疗某些癌症，反而产生耐药，甚至还会导致肿瘤恶化，迫切需要从自然界寻找更新更有效的抗肿瘤药物。

植物内生真菌是指生活在宿主植物体内，不会对宿主植物组织引起明显病害症状的一类真菌[2]。按照协同进化的理论，植物内生真菌长期与宿主植物共生，相互作用，导致植物内生真菌次生代谢产物的合成途径相同或相似与其寄主植物。研究发现，植物内生真菌能产生很多活性次生代谢产物，如紫杉醇、喜树碱、长春新碱，鬼臼毒素等。这些活性次生代谢产物具有很好的抗肿瘤、抗菌、抗疟等生物活性，现已被作为活性次生代谢产物的重要来源[3]。自 1993 年 Stierle 与 Strobel 等从 Taxus brevifolia 中分离出一株产紫杉醇内生真菌 Taxomyces andreanae 以来[4]，国内外都兴起了对产抗肿瘤活性成分的植物内生真菌研究的热潮，为抗肿瘤药物的研究开辟了新的途径。到目前为止，已从许多植物中分离筛选得到了可产抗肿瘤活性成分的植物内生真菌。因此，本文主要对近年来植物内生真菌抗肿瘤活性代谢产物予以综述。

1 紫杉醇及其衍生物

紫杉醇（Paclitaxel）是 Wani 等首次从太平洋红豆杉（Pacific yew, Taxus brevifolia）树皮中分离到的一种四环二萜化合物，具有独特的稳定微血管和抑制微血管解聚的作用，早期用于治疗卵巢癌、乳腺癌，现已广泛用于肺癌、前列腺癌、结肠癌以及胰腺癌 [3-5] 的治疗，是近 40 年来最重要的抗癌药物之一。自 1993 年 Stierle 与 Strobel 等[4]报道从 Taxus brevifolia 中分离得到一株产紫杉醇的内生真菌 Taxomyces andreanae 以来，全世

* 基金项目：中南大学贵重仪器设备开放共享基金资助（2014-031）

作者简介：任娜（1986-），女，博士研究生，主要研究方向：天然活性产物，电话：13637317463，E-mail: rennaa@163.com

△ 通讯作者：刘佳佳（1963-），男，教授，主要研究方向：天然活性产物，电话：13974870621，E-mail: liujj0903@163.net

(收稿日期：2016-05-07 接受日期：2016-05-30)

界都兴起了对产抗肿瘤活性成分的植物内生真菌研究的热潮，为抗肿瘤药物的研究开辟了新的途径。2012 年，Mirjalili 等[6]从 Taxus baccata 中成功分离出一株新的产紫杉醇的内生真菌 Stemphylium sedicola SBU-16。次年，Garyali 等[7]利用 PCR 扩增技术从喜马拉雅红豆杉中分离并鉴定出一株产紫杉醇的内生真菌芳香镰孢菌 TBPJ-B，并利用 HPLC 定量检测到紫杉醇的含量可达 66 μg·L^{-1}。2014 年，Michalczyk 等[8]报道对榛科植物 Corylus avel-lana 和唇形科植物 Ocimum basilicum 内生真菌进行筛选，获得一株可产紫杉醇的内生真菌 C9，且其代谢产物具有较强的抗肿瘤活性。2015 年，席晓圆等[9]报道从曼地亚红豆杉树皮内表皮分离获得一株拟茎点霉属菌株 MHZ-32，在其代谢产物中检测到紫杉醇及其类似物巴卡亭 III，产量分别约为 0.6 μg·gL^{-1} 和 0.2 μg·gL^{-1}（紫杉醇或巴卡亭Ⅲ/ 菌丝干重）。本课题组多年来对产紫杉醇内生真菌进行了研究，刘佳佳等[10,11]也从云南红豆杉中分离得到了大量产紫杉醇及其类似物的内生真菌，并对其生物活性进行了研究。

2 喜树碱

喜树碱（Camptothecin）是 Wail 首次从中国特有植物喜树（Camptotheca acuminate Decne）的茎的提取物中分离得到的一种五环喹啉类生物碱，具有抑制 DNA 拓扑异构酶的作用，目前临床上广泛用于肝癌、膀胱癌及白血病等的治疗。Li 等[12]从喜树植物中分离出 50 株内生真菌，其中 1 株可产喜树碱。Shwetaa 等[13]从植物 Miquelia dentata Bedd.中分离得到三株内生真菌可产喜树碱和喜树碱类似物，并对结肠癌和乳腺癌细胞株有较好的抑制活性。Pu 等[14]从喜树中发分离得到三株可产喜树碱的内生真菌菌株 LY341，LY355 和 LY357，经传代培养发现菌株 LY357 能稳定的产喜树碱，并对其发酵条件进行优化，喜树碱产量可达 142.15 μg·L^{-1}。

3 长春花生物碱

长春碱（Vinblastine）和长春新碱（Vincristine）是从夹竹桃科植物长春花（Catharanthus roseus）中分离得到的双吲哚型生物碱，通过与微管蛋白结合而抑制其活性，使细胞分裂在中期停止，具有较好的抗肿瘤作用。Kumar 等[15]报道从长春花中分离得到一株产长春碱和长春新碱的尖孢镰刀菌 AA-CRL-6。Palem 等[16]于 2015 年报道从长春花中分离 22 株内生真菌，其中 1 株菌株 CrP20 可产长春碱（70 μg·L^{-1}）和长春新碱（670 μg·L^{-1}）。

4 鬼臼毒素

鬼臼毒素（Podophyllotoxin）是从鬼臼植物 Podophyllum emodi 中分离得到的是木脂类化合物，目前主要作为多种抗癌药如依托泊苷(vp-16-213)和替尼泊苷(VM-26)的前体化合物[17]。Puri 等[17]运用 HPLC、LC-MS 等分析技术从 P. hexandrum 中获得一株产鬼臼毒素的内生真菌 Trametes hirsuta。2012 年，Nadeem 等[18]又从 P. hexandrum 中分离得到一株产鬼臼毒素内生真菌 P1，并发现培养 8 天时产量最大，可达 29 μg·g^{-1}。2015 年，Liang 等[19]报道从桃儿七 Sinopodophyllum emodi (Wall.) Ying 植株中分离出一株可产鬼臼毒素的内生真菌 Alternaria tenuissima。

5 其它抗肿瘤活性成分

细胞松弛素（Cytochalasin）是一组真菌的代谢产物，具有抗菌剂抗肿瘤等活性。Chen 等[20]从 Cola nitida 的叶子中分离得到一株内生真菌 Trichoderma harzianum，从其发酵产物中得到 2 个已知的细胞松弛素和 1 个新的细胞松弛素 4'-hydroxy-deacetyl-18-deoxycytochalasin H，且三个化合物对小鼠淋巴瘤 L5178Y 细胞株和人类卵巢癌细胞 A2780（IC_{50} 为 0.19-6.97 μM）均具有细胞毒活性。

Li 等[21]从银杏植物内生真菌 Chaetoglobosins globosum 中分离得到 9 个已知的吲哚类生物碱 Chaetoglobosins A、G、V、Vb、C、E、F、Fex 和 20-dihydrochaetoglobosin A，以及一个新的半合成衍生物 Chaetoglobosin Fa。细胞毒活性研究表明：Chaetoglobosins A，Chaetoglobosins Fex，20-dihydrochaetoglobosin A 和 Chaetoglobosin Fa 对人类结肠癌细胞 HCT116（IC50 分别为 3.15 μM、4.43 μM、8.44 μM、5.85 μM）具有较强的细胞毒活性，均强于抗癌药物依托泊苷(IC_{50} 为 2.13 μM)。

Budhiraja[22]从药用植物嘉兰（Gloriosa superba Linn.）种子中分离得到一株内生真菌，并从其代谢产物中获得 3 个已知的化合物和 1 个新的化合 KL-4（6-Methyl-1,2,3-trihydroxy-7,8-cyclohepta-9,12-diene-11-one-5,6,7,8-tetralene-7-acetamide）。药理活性研究显示：化合物 KL-4 对乳腺癌细胞系 MCF-7 和白血病细胞系 THP-1 均有较强的抑制作用(IC_{50} 分别为 30 μg·mL^{-1} 和 50 μg·mL^{-1})。

Zhao 等[23]从豆科植物木豆（Pigeon pea，Cajanus cajan [L.] Millsp.）中分离得到一株新的高产 Cajanol 的内生真菌菌株 R-18，药理活性研究显示对人类肺癌细胞 A549 具有较强的细胞毒活性。

6 展望

植物内生真菌次生代谢产物十分丰富，能合成多种具有经济价值的抗肿瘤活性代谢产物。与传统的植物提取和化学合成法相比，植物内生真菌具有分布广、种类多的特点，这将为抗肿瘤新药的研究与开发提供巨大的资源库；通过植物内生真菌发酵法获得活性代谢产物，可保护植物资源和生态环境，同时避免了化学合成的副产物引起的不良反应。另外植物内生真菌具有生长快、生长环境易控制、成本低等优点，并可利用生物技术与诱变技术提高目标菌种的性能以及活性代谢产物的含量，容易实现工业化生产。抗肿瘤药物紫杉醇产生菌 Taxomyces andreanae 的发现，使植物内生真菌成为抗肿瘤新药的主要来源，也成为了解决濒危药用植物资源短缺的最佳途径。随着癌症人数的增加，迫切需要寻找更新、更有效的抗肿瘤药物。癌症发病和转移的机制的理解能更有效地筛选出选择性更高和更有效的抗肿瘤化合物。随着生物技术的发展，植物内生真菌的研究将向更深入、更全面的方向发展，为寻找抗肿瘤新药资源提供新的途径。

参 考 文 献（References）

[1] Cancer Statistics 2014: Death Rates Continue to Drop [D]. Science Daily, 2014, 7

[2] Petrini O, Stone J, Carroll F E. Endophytic fungi in evergreen shrubs in western Oregon: A preliminary study [J]. Can J Bot, 1982, 60(6): 789-796

[3] Kumar V, Rai S, Gaur P, et al. Endophytic Fungi: novel sources of anticancer molecules[J]. Springer India, 2014: 389-422

[4] Stierle A, Stroble G, Stierle D. Taxol and taxane production by Taxomycetes andreanae, an endophytic fungus of Pacific yew[J]. Science, 1993, 260(5105): 214-216

[5] Barrales-Cureño H J, de la Rosa Montoya R. Use of endophytic fungi in the taxol anticancer drug production [J]. Biotecnología Vegetal, 2014, 14(1): 3-13

[6] Mirjalili M H, Farzaneh M, Bonfill M, et al. Isolation and characterization of Stemphylium sedicola SBU-16 as a new endophytic taxol-producing fungus from Taxus baccata grown in Iran[J]. FEMS Microbiol Lett, 2012, 328(2): 122-129

[7] Garyali S, Kumar A, Reddy M S. Taxol production by an endophytic fungus, Fusarium redolens, isolated from Himalayan Yew[J]. J Microbiol Biotechnol, 2013, 23(10): 1372-1380

[8] Michalczyk A, Cieniecka-Rosłonkiewicz A, Cholewiń ska M. Plant endophytic fungi as a source of paclitaxel [J]. Herba Polonica, 2014, 60(4): 22-33

[9] 席晓圆, 宋发军, 张鹏, 等. 产紫杉醇内生真菌 MHZ-32 的鉴定[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31(4): 429-434
Xi Xiao-yuan, Song Fa-jun, Zhang Peng, et al. Characterization of a taxol-producing endophytic fungus MHZ-32[J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2015, 31(4): 429-434

[10] 刘佳佳, 龚汉祥, 杨栋梁, 等. 产紫杉醇类云南红豆杉内生真菌筛选的研究[J]. 现代生物医学进展, 2006, 6(12): 53-55
Liu Jia-jia, Gong Han-xiang, Yang Dong-liang, et al. Study on endophytic fungi producing taxol isolated from Taxus Yunnanensis [J]. Prog modern biomed, 2006, 6(12): 53-55

[11] Ren N, Liu J J, Yang D L, et al. Sequence-related amplified polymorphism (SRAP) maker as a new method for identification of endophytic fungi from Taxus [J]. World J Microbiol Biotechnol, 2012, 28(1): 215-221

[12] Li Xia, Liu J J, Chen J H, et al. Screening of Camptothecin Production and SRAP Analysis of Endophytic Fungi from Camptotheca acuminata Decne[J]. China Biotechnol, 2011, 31(7): 60-64

[13] Shweta S, Gurumurthy B R, Ravikanth G, et al. Endophytic fungi from Miquelia dentata Bedd, produce the anti-cancer alkaloid, camptothecine[J]. Phytomedicine, 2013, 20(3-4): 337-342

[14] Pu X, Qu X, Chen F, et al. Camptothecin-producing endophytic fungus Trichoderma atroviride LY357: isolation, identification, and fermentation conditions optimization for camptothecin [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2013, 97(21): 9365-9375

[15] Kumar A, Patil D, Rajamohanan P R, et al. Isolation, purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus Fusarium oxysporum isolated from Catharanthus roseus[J]. PLos One, 2013, 8(9): e71805

[16] Palem P P, Kuriakose G C, Jayabaskaran C. An endophytic fungus, Talaromyces radicus, isolated from Catharanthus roseus, produces vincristine and vinblastine, which induce apoptotic cell death[J]. Plos One, 2015, 10(12): e0144476

[17] Puri Nazir S C, Chawla A R. The endophytic fungus Trametes hirsuta as a novel alternative source of podophyllotoxin and related aryl tetralin lignans[J]. J Biotechnol, 2006, 122(4): 494-510

[18] Nadeem M, Mauji R, Pravej A, et al. Fusarium solani, P1, a new endophytic podophyllotoxin-producing fungus from roots of Podophyllum hexandrum[J]. Afr J Microbiol Res, 2012, 6(10): 2493-2499

[19] Liang Z Z, Zhang J, Zhang X, et al. Endophytic fungus from Sinopodophyllum emodi (Wall) Ying that produces podophyllotoxin [J]. J Chromatogr Sci, 2016, 54(2): 175-178

[20] Chen H, Daletos G, Okoye F, et al. A new cytotoxic cytochalasin from the endophytic fungus Trichoderma harzianum [J]. Nat Prod Commun, 2015, 10(4): 585-587

[21] Li H, Xiao J, Gao Y Q, et al. Chaetoglobosins from Chaetomium globosum, an endophytic fungus in Ginkgo biloba, and their phytotoxic and cytotoxic activities [J]. J Agri Food Chem, 2014, 62 (17): 3734-3741

[22] Budhiraja A, Nepali K, Sapra S, et al. Bioactive metabolites from an endophytic fungus of Aspergillus species isolated from seeds of Gloriosa superba Linn[J]. Med Chem Res, 2013, 22: 323-329

[23] Zhao J, Li C, Wang W, et al. Hypocrea lixii, novel endophytic fungi producing anticancer agent cajanol, isolated from pigeon pea (Cajanus cajan [L.] Millsp)[J]. J Appl Microbiol, 2013, 115(1): 102-113