中图分类号：R978.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)21－0039－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.21.010

土曲霉抗耐药菌活性成分及其逆转耐药性作用研究*

刘　俊[1,2]，邹慧敏[1]，曾　岗[1]，周晓俐[1△]

（1. 湖南省华容县人民医院，湖南 岳阳　414200；2. 贵州医科大学药学院，贵州 贵阳　550025）

摘要：目的　探讨土曲霉的抗菌活性成分及其对临床耐药菌的逆转作用。**方法**　采用体外抗菌活性导向法及现代分离技术对土曲霉的代谢产物进行活性物质分离，采用核磁共振波谱法和质谱法确定化合物的结构。采用 96 孔板测定单体化合物对耐药菌的作用，筛选活性成分，并在无抗菌作用的浓度下分析活性成分对抗菌药物、耐药菌株最低抑菌浓度（*MIC*）的影响，评价活性成分逆转耐药菌耐药性的作用。**结果**　从土曲霉的活性组分中分离出 5 种化合物，分别为烟曲霉酸（HA，化合物 **1**）、对羟基苯丙酸（化合物 **2**）、对甲氧基苯甲酸（化合物 **3**）、吲哚－3－乙酸（化合物 **4**）、对羟基苯甲酸（化合物 **5**）。HA 对多重耐药菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌的抑菌圈大小分别为（21.00±0.37）mm、（19.00±0.21）mm、（32.00±0.23）mm。HA 在 1/2 MIC_{HA} 的浓度下，使头孢曲松对耐药菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌的 *MIC* 分别降低了 75.00%，75.00%，87.50%，使氨苄西林对上述 3 种耐药菌的 *MIC* 分别降低了 75.00%，75.00%，93.75%，使左氧氟沙星和环丙沙星对上述 3 种耐药菌的 *MIC* 均降低了 75.00%；HA 在 1/4 MIC_{HA} 的浓度下，使头孢曲松、氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星对耐药菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌的 *MIC* 均降低了 50.00%，使头孢曲松、氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星对耐药菌屎肠球菌的 *MIC* 分别降低了 50.00%，87.50%，50.00%，50.00%；HA 在 1/8 MIC_{HA} 的浓度下，使左氧氟沙星、环丙沙星对耐药菌金黄色葡萄球菌的 *MIC* 均降低了 50.00%，使头孢曲松对耐药菌表皮葡萄球菌的 *MIC* 降低了 50.00%，使氨苄西林、左氧氟沙星、环丙沙星对耐药菌屎肠球菌的 *MIC* 分别降低 75.00%，50.00%，50.00%。**结论**　化合物 **2** 至化合物 **5** 均为从真菌土曲霉代谢物中首次分离出。HA 是土曲霉抗多重耐药菌的主要活性成分，对多重耐药菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和屎肠球菌均有抗菌、逆转耐药性作用，对 3 种耐药菌的最佳逆转浓度为 1/2 MIC_{HA}。

关键词：土曲霉；烟曲霉酸；次生代谢产物；抗耐药菌；逆转耐药性

Active Ingredients of *Aspergillus Terrestris* Against Multi－Drug Resistance and Its Reversal Effect on Bacterial Resistance

LIU Jun[1,2], ZOU Huimin[1], ZENG Gang[1], ZHOU Xiaoli[1]

(1. The People's Hospital of Huarong County, Yueyang, Hunan, China　414200; 2. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou China　550025)

Abstract: Objective　To investigate the antibacterial active ingredients of *Aspergillus terrestris* and its reversal effect on clinical drug－resistant bacteria. **Methods**　The active ingredients from the metabolites of *Aspergillus terrestris* were isolated by the *in vitro* antibacterial activity－oriented method and modern separation techniques. The structures of the compounds were determined by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry. A 96－well plate was used to determine the effect of the monomers on drug－resistant bacteria to screen out the active ingredients, and to analyze the effect of active ingredients on the minimum inhibitory concentration (*MIC*) of antibiotics and drug－resistant strains at concentrations without antibacterial activity, to evaluate the reversal effect of active ingredients on bacteria resistancedrug－resistant bacteria. **Results**　Five compounds were isolated from the active ingredients of *Aspergillus terrestris*, namely helvolic acid (HA, compound **1**), *p*－hydroxyphenylpropionic acid (compound **2**), p－methoxybenzoic acid (compound **3**), 1H－Indol－3－ylacetic acid (compound **4**), and *p*－hydroxybenzoic acid (compound **5**). The bacteriostatic circles of HA against multidrug－resistant bacteria *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Escherichia coli* were (21.00 ± 0.37) mm, (19.00 ± 0.21) mm, and (32.00 ± 0.23) mm, respectively. At a concentration of 1/2 MIC_{HA}, HA reduced the *MIC* of ceftriaxone against resistant bacteria *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Enterococcus faecium* by 75.00%, 75.00%, and 87.50%, respectively; HA reduced the *MIC* of ampicillin against these three resistant bacteria by 75.00%, 75.00%, and 93.75%, respectively; HA reduced the *MIC* of levofloxacin and ciprofloxacin against these three resistant bacteria by 75.00%. At a concentration of 1/4 MIC_{HA}, HA reduced the *MIC* of ceftriaxone, ampicillin, levofloxacin, and ciprofloxacin against drug－resistant bacteria *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* by 50.00%; HA reduced the *MIC* of ceftriaxone, ampicillin, levofloxacin, and ciprofloxacin against the resistant bacteria *Enterococcus faecium* by 50.00%, 87.50%, 50.00%, and 50.00%, respectively. At a concentration of 1/8 MIC_{HA}, HA reduced the *MIC* of levofloxacin and ciprofloxacin against drug－resistant *Staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis* by 50.00%, HA reduced the *MIC* of

*基金项目：国家自然科学基金[81560570]。

第一作者：刘俊，硕士，主管药师，研究方向为临床耐药菌感染，(电子信箱)745150192@qq.com。

△通信作者：周晓俐，大学本科，副主任药师，研究方向为临床耐药菌感染，(电子信箱)50618362@qq.com。

ceftriaxone against drug - resistant *Staphylococcus epidermidis* by 50.00%; HA reduced the *MIC* of ampicillin, levofloxacin, and ciprofloxacin against drug - resistant *Escherichia coli* by 75.00%, 50.00%, and 50.00%, respectively. **Conclusion** Compounds **2 - 5** were isolated from metabolites of *Aspergillus terrestris* for the first time. HA is the main active ingredient of *Aspergillus terrestris* against multi - drug resistance, and has antibacterial and reversal effects on multidrug - resistant bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Escherichia coli*. The optimal reversal concentration for the three resistant bacteria is 1 / 2 MIC_{HA}.
Key words: *Aspergillus terreus*; helvolic acid; secondary metabolites; anti - drug resistance bacteria; reverse drug resistance

曲霉属是真菌次生代谢产物的重要来源，有180余种在不同环境气候的海洋和陆地中被发现[1]。土曲霉*Aspergillus terreus*是自然界来源相对较多的一种真菌，能耐受高温、高盐环境，且已在陆地和海洋中被分离出。来源于陆地的土曲霉主要在植物内生真菌中被发现，其宿主有桃榄属*Mammea siamensis*[2]等植物；来源于海洋的土曲霉在软珊瑚*Sinularia kavarattiensis*海绵*Tethya aurantium*[3]等海洋生物中也已被分离出，并得到确证。土曲霉中有活性的次生代谢产物众多，如洛伐他汀(lovastatin)[4]、土曲霉酸(terreic acid)[5]、土曲菌酮(terrein)[6]、terreineol[7]、aspulvinones[8]、土曲内酯A(terreulactone A)[9]等。本研究中选取在贵州省道地苗药头花蓼中分离出的一株土曲霉THL - 038菌株为研究对象，采用活性示踪法对该菌株的次生代谢产物进行纯化与分离，并对其单体展开抗耐药菌活性评价，以明确其活性化合物来源，为进一步挖掘土曲霉的活性代谢产物提供物质基础。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与菌株

仪器：Bruker Daltonics microTOF - Q Ⅱ型质谱仪(德国Bruker公司)；JEOL ECX 400型核磁共振波谱仪(日本电子株式会社)；ZF - 1型三用紫外线分析仪(上海顾村电光仪器)；OSB - 2100型旋转蒸发仪(日本EYELA东京理化器械株式会社)；EL204型电子天平(梅特勒 - 托利多仪器 < 上海 > 有限公司，精度为万分之一)；DH - 600A型电热恒温培养箱(北京中兴伟业仪器有限公司)；ZWY - 211B型恒温振荡培养器(上海智城分析仪器制造有限公司)；LDZX - 75KBS型高压蒸汽灭菌锅(上海申安医疗器械厂)。

试药：注射用头孢曲松(哈药集团股份有限公司，批号为230125)；注射用氨苄西林钠(华北制药股份有限公司，批号为230584)；左氧氟沙星注射液(批号为230855)，环丙沙星注射液(批号为230476)，均购自湖南科伦制药集团股份有限公司；Sephadex LH - 20葡聚糖凝胶(瑞士Pharmacia Biotech公司)；石油醚(60 ~ 90 ℃)、乙酸乙酯、丙酮(分析纯，国药集团化学试剂有限公司)；甲醇、乙腈(色谱纯，北京百灵威科技有限公司)；MH(A)和MH(B)培养基(北京索莱宝科技有限公司，批号为20161012)；柱层析硅胶、GF_{254}薄层层析硅胶(青岛海洋化工厂)；96孔板(Nest Biotec公司)。

菌株：土曲霉THL - 038菌株经ITS序列相似性比对鉴定为土曲霉*Aspergillus terreus*(ITS序列相似性为99%)；表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌和屎肠球菌由贵州省人民医院检验科馈赠，为临床多重耐药菌株。

1.2 方法

初级菌种发酵：在超净工作台上将琼脂斜面上的原始菌种接种至液体培养基中，在恒温摇床中培养3 d。

次级发酵：将初级发酵菌种按10%的接种量均匀接种至固体大米培养基中，在28 ℃恒温培养箱中培养29 d。

成分分离：取土曲霉固态发酵物10.0 kg，用乙酸乙酯室温下提取3次，每次3 d，提取液用纱布过滤，合并滤液，减压浓缩，得总浸膏(68.5 g)。将总浸膏用石油醚 - 丙酮(1∶0，5∶1，3∶1，2∶1，1∶1，0∶1，*V* / *V*)硅胶柱层析，得6个组分，分别为Fr. A(43.3 g)、Fr. B(1.5 g)、Fr. C(100.8 mg)、Fr. D(60.6 mg)、Fr. E(77.2 mg)、Fr. F(50.8 mg)。经体外抗菌活性测试，6个组分中，Fr. A和Fr. F无抗菌活性，Fr. B - Fr. E有抗菌活性，故仅对Fr. B - Fr. E段化学成分进行研究。

活性组分分离：Fr. B经SephadexLH - 20(甲醇)洗脱，合并得Fr. B_1和Fr. B_2 2个组分，Fr. B_2经高效液相色谱(HPLC)条件中的流动相23%乙腈 - 水溶液洗脱得Fr. B_{2a}，Fr. B_{2a}经正相(石油醚 - 乙酸乙酯)洗脱得Fr. B_{2a1}，Fr. B_{2a1}经重结晶得化合物**1**(101.7 mg)；Fr. B_1经正相(石油醚 - 乙酸乙酯)洗脱得化合物**2**(8.5 mg)；Fr. C经SephadexLH - 20(甲醇)洗脱得Fr. C_1，Fr. C_1经正相(石油醚 - 乙酸乙酯)洗脱得Fr. C_{1a}和化合物**4**(12 mg)；Fr. C_{1a}经SephadexLH - 20(氯仿 - 甲醇)洗脱得化合物**3**(18.7 mg)；Fr. D经SephadexLH - 20(甲醇)洗脱得Fr. D_1，Fr. D_1经HPLC条件中的流动相40%甲醇 - 水溶液洗脱得化合物**5**(5 mg)；Fr. E因含量少，未分离出单体化合物。

体外抗菌实验：将复苏后的实验菌株用麦氏比浊法调节菌液的最终浓度为(0.7 ~ 1.4) × 10^6 cfu / mL，将组分和单体化合物用5%二甲基亚砜(DMSO)无菌水溶液分别制成质量浓度为50，1 mg / mL的贮备液，用无菌蒸馏水2倍稀释为所需浓度。参考美国临床和实验室标准协会(CLSI)2022标准，用牛津杯法检测土曲霉代谢物组分的抗菌活性，采用96孔板法检测单体化合物的

最低抑菌浓度(*MIC*),采用涂布平板法检测最低杀菌浓度(*MBC*)[10]。以头孢曲松为阳性对照,以DMSO无菌水溶液为阴性对照。每组实验重复3次。

逆转耐药菌耐药性实验:参考文献[11-12],用96孔板法检测样品对耐药菌株的*MIC*,标记为$MIC_{样}$,将样品浓度按2倍稀释法分别稀释至1/2,1/4,1/8,1/16,1/32,将上述样品分别与不同耐药菌株共同培养过夜。用96孔板测定抗菌药物对耐药菌株的*MIC*,标记为$MIC_{药}$,将抗菌药物按2倍稀释法分别稀释至1/2,1/4,1/8,1/16,1/32。以不经逆转处理菌株作为阴性对照实验,寻找具有逆转耐药菌耐药性作用的最佳浓度。每组实验重复3次。

2 结果

2.1 活性化合物鉴定

化合物**1**:白色针晶,ESI-MS *m/z*:567.515 0 [M-H]$^-$,分子式为$C_{33}H_{44}O_6$。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400 MHz)δ:0.86(3H,s,H-18),1.17(3H,s,H-29),1.27(3H,d,*J*=6.8 Hz,H-28),1.44(3H,s,H-19),1.58(1H,m,H-11),1.60(3H,s,H-26),1.70(3H,s,H-27),1.80(1H,dd,*J*=12.7,3.4 Hz,H-12),1.89(1H,d,*J*=14.7 Hz,H-15),1.95(3H,s,16-$OCOCH_3$),1.97(1H,m,H-11),2.12(1H,m,H-23),2.11(3H,s,6-$OCOCH_3$),2.13(1H,m,H-23),2.20(1H,dd,*J*=14.7,8.3 Hz,H-15),2.27(1H,d,*J*=12.5 Hz,H-5),2.45(1H,m,H-12),2.47(2H,m,H-22),2.54(1H,brd,*J*=11.0 Hz,H-13),2.51(1H,dd,*J*=13.0,2.6 Hz,H-9),2.72(1H,dq,*J*=12.5,6.8 Hz,H-4),5.02(1H,s,*J*=5.6 Hz,H-24),5.17(1H,s,H-6),5.81(1H,s,H-2),5.83(1H,s,H-16),7.27(1H,d,*J*=9.2 Hz,H-1)。^{13}C-NMR($CDCl_3$,100 MHz)δ:18.2(C-29),13.1(C-28),25.6(C-27),17.7(C-26),132.6(C-25),122.6(C-24),28.2(C-23),28.3(C-22),174.6(C-21),130.2(C-20),27.3(C-19),17.8(C-18),147.8(C-17),20.5(16-$OCOCH_3$),170.0(16-$OCOCH_3$),73.4(C-16),40.4(C-15),46.3(C-14),49.2(C-13),25.8(C-12),23.7(C-11),38.0(C-10),41.5(C-9),52.7(C-8),208.6(C-7),20.6(6-$OCOCH_3$),168.8(6-$OCOCH_3$),73.5(C-6),47.0(C-5),40.4(C-4),201.3(C-3),127.6(C-2),157.2(C-1)。以上数据与文献[13]报道的波谱数据基本一致,故鉴定化合物**1**为烟曲霉酸(HA)。

化合物**2**:无色针晶,HR-ESI-MS *m/z*:167.232 0 [M+H]$^+$,分子式为$C_9H_{10}O_3$。^{1}H-NMR(CD_3OD,400 MHz)δ:7.01(2H,d,*J*=8.4 Hz,H-2,6),6.68(2H,d,*J*=8.4 Hz,H-3,5),2.78(2H,t,*J*=7.2 Hz,H-1),2.51(2H,t,*J*=7.2 Hz,H-2)。^{13}C-NMR(CD_3OD,100 MHz)δ:175.8(C-1′),155.1(C-4),131.5(C-1),128.5(C-2,6),115.0(C-3,5),35.5(C-3′),29.8(C-2′)。以上数据与文献[14]报道的波谱数据基本一致,故鉴定化合物**2**为对羟基苯丙酸(*p*-hydroxyphenylpropionic acid)。

化合物**3**:白色固体,HR-ESI-MS *m/z*:151.242 1 [M-H]$^-$,分子式为$C_8H_8O_3$。^{1}H-NMR(CDC_{l3},400 MHz)δ:8.07(2H,d,*J*=8.4 Hz,H-2,6),6.68(2H,d,*J*=8.4 Hz,H-3,5),3.88(3H,s,—OCH_3)。^{13}C-NMR($CDCl_3$,100 MHz)δ:121.8(C-1),132.1(C-2,6),113.6(C-3,5),164.1(C-4),171.8(—COOH),56.1(—OCH3)。以上数据与文献[15]报道的波谱数据基本一致,故鉴定化合物**3**为对甲氧基苯甲酸(4-methoxy-benzoic acid)。

化合物**4**:无色针状结晶,HR-ESI-MS *m/z*:176.215 2 [M+H]$^+$,分子式为$C_{10}H_9NO_2$。^{1}H-NMR(DMSO,400 MHz)δ:12.16(1H,s),10.91(1H,s),7.51(1H,dd,*J*=7.6,1.0 Hz),7.32(1H,dd,*J*=7.6,1.0 Hz),7.21(1H,m),7.08(1H,td,*J*=7.6,1.0 Hz),6.98(1H,td,*J*=7.6,1.0 Hz)。^{13}C-NMR(DMSO,100 MHz)δ:173.7(C-11),136.4(C-9),127.6(C-4),124.4(C-2),121.4(C-7),119.0(C-6),118.8(C-5),111.8(C-8),108.1(C-3),31.2(C-10)。以上数据与文献[16]报道的波谱数据基本一致,故鉴定化合物**4**为吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid)。

化合物**5**:棕色针状结晶,HR-ESI-MS *m/z*:139.267 2 [M+H]$^+$,分子式为$C_7H_6O_3$。^{1}H-NMR(CD_3OD,400 MHz)δ:7.87(2H,d,*J*=8.8 Hz),6.81(2H,d,*J*=8.8 Hz)。^{13}C-NMR(CD_3OD,100 MHz)δ:168.7(COOH),162.(C-4),131.5(C-1),114.6(C-2,6),121.1(C-1,3)。以上数据与文献[17]报道的波谱数据基本一致,故鉴定化合物**5**为对羟基苯甲酸(*p*-hydroxybenzoic acid)。

2.2 体外抗菌实验

牛津杯法测试土曲霉次生代谢物Fr.B-Fr.E(质量浓度为50 mg/mL)对多重耐药菌金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和屎肠球菌的抑菌圈大小分别为(21.00±0.37)mm、(19.00±0.21)mm、(32.00±0.23)mm。Fr.B-Fr.E经分离纯化得5种化合物,化合物**1-5**经96孔板法对抗菌活性进行初筛发现,化合物**2**至化合物**5**均无抗菌活性,化合物**1**对3株耐药菌均有抑制作用,体外抗耐药菌活性的*MIC*值和*MBC*值见表1。

2.3 HA逆转耐药菌对部分β-内酰胺类和氟喹诺酮类抗菌药物*MIC*的影响

由表2可见,当HA与抗菌药物联用时,HA能明显降低抗菌药物的*MIC*,提示其有明显逆转耐药菌耐药性

表1 烟曲霉酸对3株耐药菌的*MIC*和*MBC*（μg / mL，n = 3）

Tab. 1 *MIC*s and *MBC*s of helvolic acid against three resistant bacteria（μg / mL，n = 3）

药物	金黄色葡萄球菌		表皮葡萄球菌		屎肠球菌	
	MIC	*MBC*	*MIC*	*MBC*	*MIC*	*MBC*
烟曲霉酸	4	8	16	32	128	256
头孢曲松	8	16	32	64	128	256
氨苄西林	16	32	32	64	64	128
左氧氟沙星	4	8	16	32	64	128
环丙沙星	4	8	16	32	128	256

表2 烟曲霉酸逆转耐药菌耐药性对抗菌药物*MIC*的影响（μg / mL，n = 3）

Tab. 2 Effect of reversal of antibiotic resistance of helvolic acid on the *MIC*s of antibiotics（μg / mL，n = 3）

HA浓度	金黄色葡萄球菌				表皮葡萄球菌				屎肠球菌			
	头孢曲松	氨苄西林	左氧氟沙星	环丙沙星	头孢曲松	氨苄西林	左氧氟沙星	环丙沙星	头孢曲松	氨苄西林	左氧氟沙星	环丙沙星
1 / 2 MIC_{HA}	1	4	1	1	8	8	4	4	16	4	16	32
1 / 4 MIC_{HA}	2	8	2	2	16	16	8	8	64	8	32	64
1 / 8 MIC_{HA}	4	16	2	2	16	32	16	16	128	16	32	64
1 / 16 MIC_{HA}	4	16	4	4	32	32	16	16	128	32	64	128
空白	4	16	4	4	32	32	16	16	128	64	64	128

3 讨论

逆转细菌耐药性是解决耐药问题的新途径。内生菌是发现新型抗菌药物的新思路[18]，但内生菌代谢产物作为抑制剂逆转细菌的耐药性尚处于初步研究阶段。头花蓼为贵州道地苗药，具有良好的尿路感染治疗作用，从头花蓼药材中寻找内生菌是发现新型抗菌药物治疗尿路感染疾病的重要途径。土曲霉有良好的抗多重耐药菌作用，取固态发酵物经体外抗菌活性实验筛选发现，组分Fr. A和Fr. F均无明显抗菌活性，故本研究中不进行分析。组分Fr. B经重结晶得化合物**1**，通过核磁共振波谱法、质谱法等鉴定，明确其为HA。采用96孔板测定单体化合物对耐药菌的作用，确定HA是土曲霉重要的药效物质。本研究结果显示，HA不仅对尿路感染多重耐药金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、屎肠球菌有抗菌作用，同时能明显逆转耐药菌对β－内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的耐药性，降低上述两类抗菌药物的*MIC*，是其强效增敏剂。可为临床使用抗菌药物时降低β－内酰胺类和喹诺酮类抗菌药物的用量，以及耐药菌对抗菌药物的敏感性提供参考。

综上所述，贵州苗药头花蓼中首次分离出抗多重耐药菌株土曲霉，其药效物质HA有逆转耐药菌耐药性的作用。但目前尚不明确其逆转耐药菌耐药性的作用机制，有待进一步研究。

参考文献

[1] 崔雄雄. 高寒草甸4种功能性乡土草对藏绵羊消化代谢及瘤胃微生态的影响[D]. 兰州：兰州大学，2023.

[2] 梁金月，李文卿，杨静明，等. 海洋土曲霉C23－3与不同类型海洋微生物共培养对其次生代谢产物的影响[J]. 广东海洋大学学报，2020，40(1)：44－54.

[3] 张灿灿. 两株真菌漆斑菌*Myrothecium* sp.和肉色曲霉*Aspergillus carneus*中次级代谢产物的研究[D]. 保定：河北大学，2017.

[4] 朱琰兰. 红树内生真菌*Aspergillus* sp. xy14的次生代谢产物研究[D]. 广州：南方医科大学，2021.

[5] 冯美茹，施文广，李佳琪，等. 白花曼陀罗内生真菌多样性及抗皮肤真菌活性分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(11)：187－194.

[6] 严石焕，刘妍颖，杨春霞，等. 老鼠簕内生真菌及其次生代谢产物研究进展[J]. 中国抗生素杂志，2023，48(9)：961－972.

[7] MACEDO CF，PORTO ALM，MARSAIOLI AJ. Terreinol：a novel metabolite from *Aspergillus terreus*：structure and ^{13}C labeling[J]. Tetrahedron Lett，2004，45(1)：53－55.

[8] NOBUTOSHI O，IKUKO T，OGURA K，et al. New metabolites