具有抗铜绿假单胞菌活性的海洋微生物来源天然产物研究进展

徐麓凯, 蔡守远, 杨馨源, 李梦宇, 权春善, 金黎明*

(大连民族大学, 生物技术与资源利用教育部重点实验室, 辽宁 大连 116600)

摘要: 本文综述了近五年来报道的具有抗铜绿假单胞菌活性的海洋微生物产生的次级代谢产物, 按照化合物的结构进行分类, 分为大环内酯类、醌类、多肽类、生物碱类、萜类以及其他结构, 主要介绍了这些代谢产物的化学结构和抗菌活性, 为具有抗菌活性的海洋微生物来源的天然产物进一步研究和开发提供参考。

关键词: 海洋微生物; 次级代谢产物; 铜绿假单胞菌; 抗菌活性

中图分类号: Q939 **文献标识码**: A **文章编号**: 0513-4870(2025)09-2702-08

Research progress on natural products of marine microorganisms with anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity

XU Lu-kai, CAI Shou-yuan, YANG Xin-yuan, LI Meng-yu, QUAN Chun-shan, JIN Li-ming*

(*Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization of Ministry of Education, Dalian Minzu University, Dalian 116600, China*)

Abstract: This article reviews the secondary metabolites produced by marine microorganisms with anti-*Pseudomonas aeruginosa* activity in the past five years. The compounds are classified according to their structures, including macrolides, anthraquinones, peptides, alkaloids, terpenoids, and other kinds of structures. The chemical structure and antibacterial activity of these compounds are mainly introduced. This article provides a reference for further research and development of natural products from marine microorganisms with antibacterial activity.

Key words: marine microorganism; secondary metabolite; *Pseudomonas aeruginosa*; antibacterial activity

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 即绿脓杆菌, 1882年首次由Gersard从伤口脓液中分离得到, 在生长过程中, 由于产生带荧光素的水溶性色素青胶素与绿脓素, 使感染后的脓汁或敷料上出现绿色, 故得此名[1]。PA是一种革兰阴性菌, 需氧、对生存环境要求较低、易存活、传染能力强且致死率高, 广泛存在于自然环境中, 极易引起医院感染。PA也可在免疫功能低下的个体中引起致命感染, 如癌症患者、术后患者、严重烧伤患者或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者, 2017年, PA被世界卫生组织列为最危及生命的细菌之一[2]。

PA外部为多糖层和外排转运蛋白, 具有高水平的生物膜结构。其通透性相对于革兰阳性菌较差, 不及大肠杆菌的8%, 这些均保护了PA免受外界环境的干扰。研究发现, 在一些慢性感染患者中如: 慢性肺部感染、慢性伤口感染和慢性鼻窦炎中发现, 生物膜对90%以上的慢性伤口感染有重大影响, 导致伤口愈合不良[3]。此外, PA本身对抗生素敏感性较低[4], 且可通过突变 (特别是在慢性感染期间[5]) 和获得耐药基因[6]来增强耐药性。随着各种侵入性操作技术广泛开展, PA的临床分离率和耐药率均呈上升趋势, 使其在临床上成为棘手问题。此外, 抗生素的滥用进一步加剧了耐药性问题[7,8], 这已成为全球卫生组织高度关注的焦点。

收稿日期: 2025-01-16; 修回日期: 2025-06-21.

基金项目: 辽宁省自然科学基金计划 (2024-MS-019); 辽宁省自然科学基金民族创新联合基金 (2020-MZLH-07); 自然资源部极地科学重点实验室开放研究基金 (3KP202001).

*通讯作者 E-mail: jlm@dlnu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2025-0057

从20世纪40年代起, 国外学者就开始了对海洋活性物质的研究, 分离得到了第一个来自海洋的抗生素——头孢菌素, 一些学者也相继在海洋中分离到了一些新型抗菌活性物质, 这些活性物质一般都来源于细菌、真菌以及放线菌[9]。海洋的高盐、高压、低温这种独特的生存环境, 致使在海洋中的微生物与陆地上的微生物生理机能有很大的差别, 微生物为了在寡营养的环境下生存, 会拥有异于陆生生物的代谢机制[10]。为了与其他微生物竞争营养物质, 许多微生物可以产生抗生素, 能选择性抑制或杀死其他的微生物[11], 研究发现, 近年来在海洋来源的微生物中, 得到了对弧菌、肺炎克雷伯菌、丁香假单胞菌等具有拮抗作用的抗菌活性物质, 且抑菌作用较好[12-14]。因此很多学者抓住海洋微生物这一特点, 用于开发新的抗生素的研究。

本文总结了近五年来国内外报道的海洋来源具有抗PA作用的50个化合物, 按照化合物类型进行分类, 根据化学结构可以分为聚酮类、多肽类、生物碱类、萜类以及其他结构, 下面将详细介绍这些化合物的结构和抗菌活性。

1 具有抗PA活性的海洋微生物来源天然产物

1.1 大环内酯类 大环内酯类化合物具有广谱抑菌效果, 通过阻断50S核糖体中肽酰转移酶的活性来抑制细菌蛋白质合成, 属于快速抑菌剂。在过去的几十年里, 在海洋和陆地的动物、植物、微生物里均有发现大环内酯类化合物。其中大环内酯类化合物的抗生素对PA生物膜形成抑制效果最强, 亚MIC浓度的大环内酯类抗生素药品是目前已知的抑制PA最好的药物[15]。其中红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等均属于大环内酯类化合物, 主要通过破坏细菌的细胞壁和抑制蛋白质的合成达到抑菌效果, 例如红霉素可以通过抑制PA藻酸盐和己糖的合成从而抑制生物膜的生成; 克拉霉素抗生素能够降低细菌蹭行能力, 干扰生物膜的生成; 阿奇霉素可以调节QS系统, 阻断QS系统激活, 进而影响生物膜的形成, 抑制PA活性[16,17]。

Chai等[18]以一株太平洋海泥来源链霉菌MMHS020为目标菌株, 发现其经过较高盐离子浓度条件的培养诱导后, 可产生大量新的代谢产物, 通过化合物鉴定及抑菌活性研究, 发现菌株中可以产生具有抑菌作用的化合物诺卡胺素 (nocardamine, **1**, 图1), 其对PA和金葡菌均表现为中等抑制效果 (抑菌圈直径为5～10 mm)。

在印度东南海岸马纳尔湾的潮间带红藻分离得到的菌株 *B. amyloliquefaciens* MTCC 12716中发现了三种大环内酯类化合物异苯并呋喃基苯甲酸酯 (**2**, 图1)和具有复杂桥环体系的大环内酯类化合物 (**3**、**4**, 图1), 预计将通过I型PKS的反式聚酮合成酶进行生物合成。它们对PA的MIC值小于1.0 μg·mL^{-1}, 而阳性抗生素 (氨苄西林和氯霉素) 的MIC值大于6.25 μg·mL^{-1} [19]。

通过生物活性导向纯化策略, 从印度半岛的潮间带

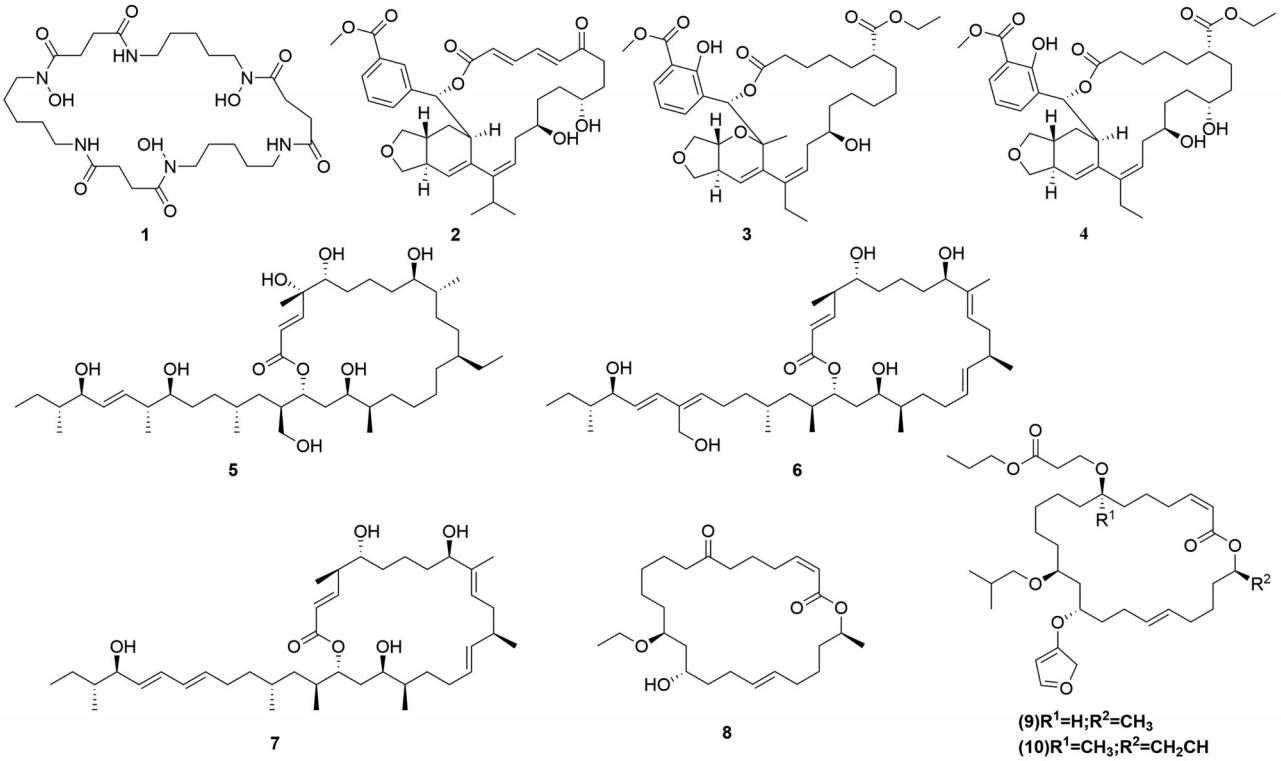


Figure 1 The structural formulas of compounds **1**–**10**

长心卡帕藻中分离得到的解淀粉芽孢杆菌MTCC12713, 在菌中鉴定出具有六氢-41-羟基-31-醋酸功能的大环内酯类类似物 (**5**～**7**, 图1)。它们对PA的抑菌活性较好, 抑菌圈分别为19、23和22 mm, 优于阳性抗生素氯霉素和氨苄西林 (11 mm)[20]。

在马纳尔湾潮间带红藻*Hypnea valentiae*中分离得到了解淀粉芽孢杆菌MTCC 12716显现出对耐药病原体的生长有一定的抑制作用。并在MTCC 12716发酵液中分离得到了3个大环内酯类的物质, 将其命名为Bacvalactones 1～3 (**8**～**10**, 图1), 实验发现其对耐甲氧西林的金葡菌、耐万古霉素的粪肠球菌以及PA和肺炎克雷伯菌具有较好的抑菌活性, MIC ≤ 3.0 μg·mL^{-1}, 且效果要高于常见抗生素氨苄西林和氯霉素[15]。

1.2 醌类 醌类化合物是一类具有广泛生物活性的天然产物, 包含蒽醌、萘醌等, 其中蒽醌常存在于高等植物和低等植物地衣类和菌类的代谢产物中。抑菌机制主要是抑制菌体糖及代谢中间产物的氧化和脱氢, 并能抑制蛋白和核酸的合成, 阻断能量的代谢, 因此可避免临床上某些抗生素的不良反应及耐药性[21]。

Wu[22]在南海红树林根际土壤中分离得到的真菌*Fusarium* sp. J3-2中分离得到了9个化合物, 其中化合物为萘醌类化合物爪哇梭徽素 (**11**, 图2), 对荧光假单胞菌、PA、花生褐斑病菌均表现出良好的抑菌活性, MIC值分别为2、2、5 μg·mL^{-1}。

在济州岛海岸的海绵中分离得到一株真菌*Stemphylium* sp. FJJ006, 在其培养液中有多种化合物的存在, 经色谱分离得到了6种新的化合物和3种已知的化合物, 其中有3种蒽醌类化合物Alterporriol Z1～Z3 (**12**～**14**, 图2), 在实验中表现出一定的抗PA活性[23]。

Wang等[24]在涠洲岛来源的鹿角珊瑚共生真菌*Arachniotus ruber* GXIMD 02510粗提物中共分离鉴定了13个化合物, 其中化合物auxarthrols B (**15**)、auxarthrols H (**16**)、paradictyoarthrin A (**17**)、chrysoqueen (**18**)、间羟基苯乙酸 (**19**) 对PA具有抑菌活性 (图2), MIC值为0.312～78 μg·mL^{-1}。

化合物**20**和**21** (图2) 分别通过羰基和螺旋环连接两个酚基团, 由Shao等[25]从软珊瑚源真菌*Aspergillus* sp.中分离得到蒽醌类化合物, 对PA具有良好的抑菌活性, MIC值分别为7.53和3.78 μmol·L^{-1}。

1.3 多肽类 抗菌肽 (AMPs) 是生物体内经诱导产生的一种具有生物活性的小分子多肽, 由原核和真核细胞产生的天然代谢产物, 相对分子质量在2 000～7 000内, 由20～60个氨基酸残基组成。这类活性多肽多数具有强碱性、热稳定性以及对细菌、真菌和病毒具有活性等特点。目前研究来看, 抗菌肽能够破坏膜的完整性并产生穿孔的现象, 使细胞内外屏障消失抑制生物膜的形成, 并对宿主进行免疫调节。抗菌肽可以单独作用消灭细菌, 也可以和抗生素共同作用消灭细菌。研究发现, 相对于普通的抗生素, 抗菌肽可以更快地杀灭细菌, 与细菌细胞表面发生作用, 降低细菌产生耐药性的可能。抗菌肽对革兰阴性及阳性细菌均有高效广谱的杀伤作用。国内外已报道至少有113种的不同细菌均能被抗菌肽所杀灭[26]。

Zhao等[27]在中国南海海绵分离得到的真菌*Aspergillus sclerotiorum* 33-4中, 分离鉴定得到了4个具有抑菌活性的化合物, 其中化合物核盘菌肽A (**22**)、核盘菌肽B (**23**)、核盘菌肽F (**24**) 为环肽类化合物 (图3), 并发现了3个化合物对PA表现出中等抑制活性, MIC值

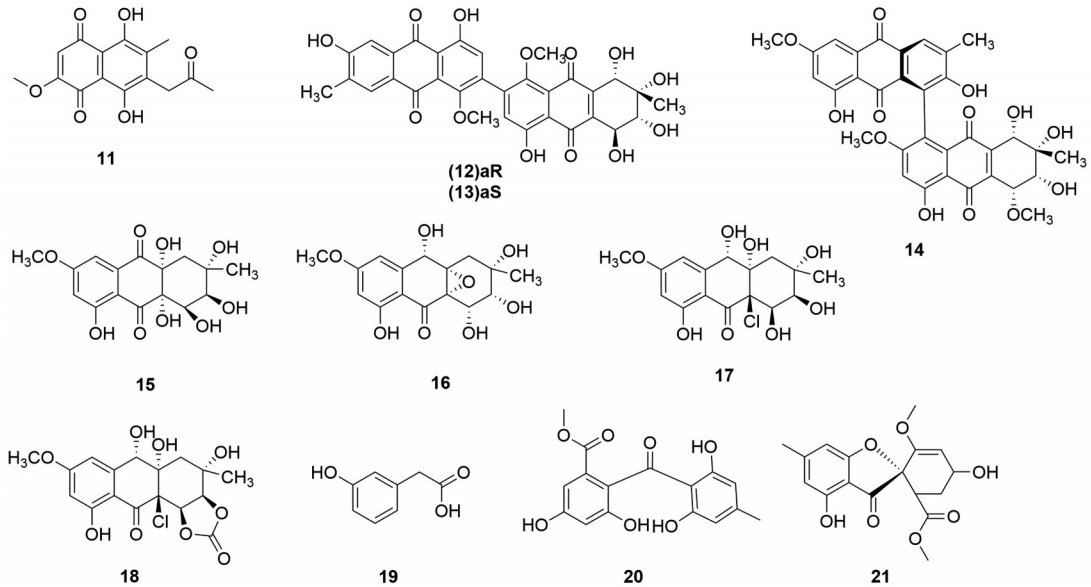


Figure 2 The structural formulas of compounds **11**−**21**

为50 μg·mL^{-1}。

Ji等[28]在渤海湾大连海域仿刺参养殖圈海水及海泥中筛选分离出的贝莱斯芽孢杆菌B-VE, 其对PA具有良好的抑制效果, 抑菌直径可达15 mm。通过酸沉法分离化合物并通过飞行质谱进行分析, 发现其中含有伊枯草菌素 (**25**)、杆菌霉素 (**26**) 和芬荠素 (**27**) 三种抗菌肽类化合物 (图3)。

Gu[29]在中国南海冷泉沉积泥中分离得到了具有广泛抑菌活性的菌株, 经16S rDNA进行分析发现是一株芽孢杆菌, 将其命名为*Bacillus* sp.YJ17, 将其发酵液进行分离鉴定, 得到的两种化合物均为脂肽类化合物, 其氨基酸结构为*β*-hydroxy fatty-Glu-Orn-Tyr-Thr-Glu-Val-Pro-GIn-Tyr-Ile (**28**) 和 *β* -hydroxy fatty-Glu-Leu/Ile-Leu/Ile-Leu/Ile-Val-Asp-Leu/Ile (**29**)。研究该化合物抗菌机制发现, 化合物可以破坏PA的细胞结构完整性、破坏细胞膜结构等特性, 导致PA死亡, 对PA表现出较强的抑制作用, 抑菌直径分别为16.17和3.83 mm。

1.4 生物碱类 迄今为止, 已发现18 000多种不同的生物碱, 生物碱可按结构分为59种类型, 如吡啶类的槟榔碱、莨菪烷类的东莨菪碱、有机胺类的麻黄碱和异喹啉类的小檗碱等[30]。这些生物碱类化合物的抗菌谱广, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌均具有良好的抑制作用, 且部分生物碱的抗菌活性甚至优于一些常见的抗生素。

Liu[31]在来自印度洋的海水样品中分离得到了77株真菌, 其中菌株*Penicillium* sp. F13在以大肠杆菌、PA、金葡菌为指示菌, 采用滤纸片法对其进行抑菌能力测试中表现出良好的抑菌效果, 再运用MS、HR-MS、UV和NMR等鉴定得到4个化合物, 其中化合物glyantrypine C3 (**30**, 图4) 对三种指示菌表现出较强的抑菌活性, 最小抑菌浓度为15.6 μg·mL^{-1}。

Khan等[32]从南极的企鹅粪便分离的青霉菌*Chrysogenum* CCTCCM 2020019中分离得到已知化合物 (**31**～**32**, 图4) , 均具有二氯异氰酸钠-1,3-二烯结构, 这两个化合物都有广泛的抗菌活性。化合物**31**对PA的MIC值为0.125 μg·mL^{-1}, 化合物**32**抑菌活性略低 (MIC值为8 μg·mL^{-1})。

Dixiamycin (**33**～**36**, 图4) 由Jin等[33]从冷泉衍生的放线菌*Olivaceus streptomyces* OUCLQ19-3中获得。它们都具有双环亚结构, 与不同位点连接的咔唑环融合, 对PA具有抗菌活性, MIC值分别为1.56、1.56、0.78和0.78 μg·mL^{-1}。

Li等[34]在三亚红树林沉积物样品中分离得到了一株青霉属真菌IMB17-009, 经实验发现其发酵产物具有一定的抗菌活性, 因此对菌株的次级代谢产物进行

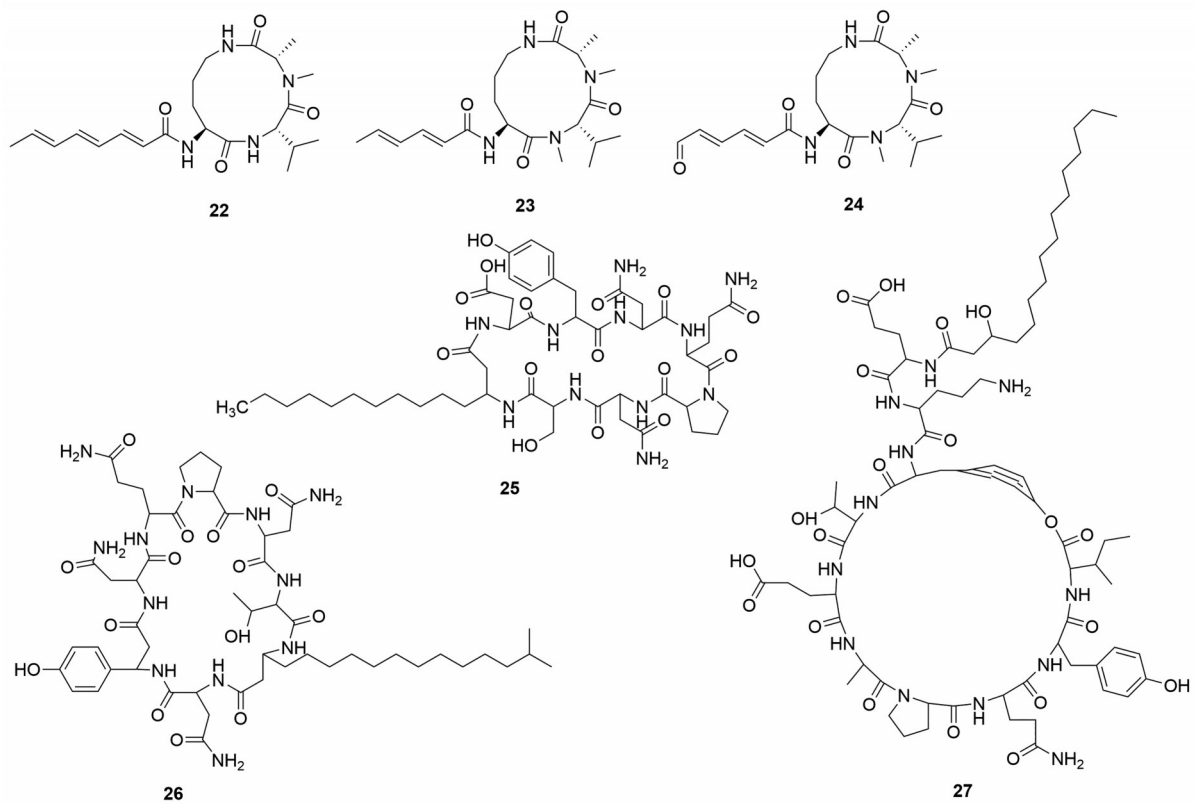


Figure 3 The structural formulas of compounds **22**–**27**

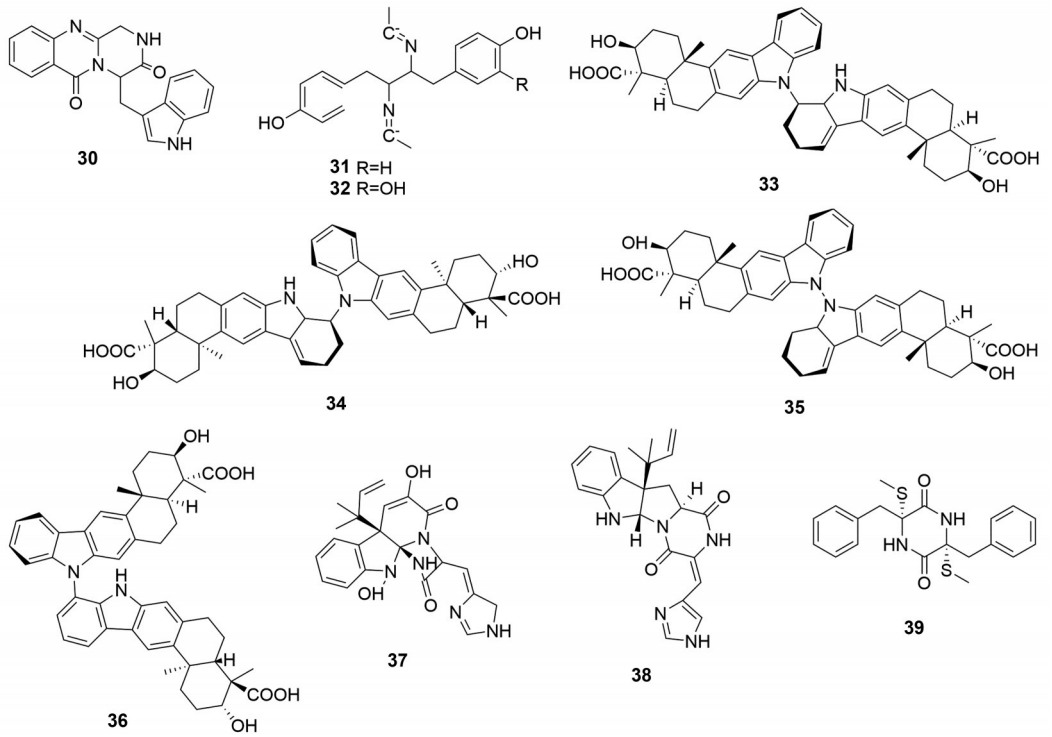


Figure 4 The structural formulas of compounds **30**−**39**

分析, 从中分离得到了 11 种化合物, 其中分离得到的两个生物碱类化合物 meleagrin (**37**) 和异烟棒曲霉素 C (**38**, 图 4), 对 PA 表现出一定的抑菌活性, MIC 为 32～64 μg·mL^{-1}。

Wu 等[35]在南海涠洲珊瑚礁海兔体内的新鲜组织中分离到一株土曲霉 *Aspergillus terreus* RA2905。从中分离得到了多种化合物, 其中化合物 3,4-异色瞒 (**39**, 图 4) 对 PA 和白色念珠菌显示出良好的抑菌活性, MIC 值为 32 μg·mL^{-1}。

1.5 萜类 萜类物质主要为异戊二烯为单元的衍生物, 在植物、动物、海洋生物及微生物中分布广泛, 尤其在菊科植物中分布最多, 主要有抗肿瘤、抗疟疾、抗炎、杀虫、抑菌等功能, 通过疏水作用破坏细菌细胞膜或与蛋白质结合, 影响代谢抑制细菌生长, 甚至导致细菌死亡。对金葡菌、粪肠球菌、变形链球菌、大肠杆菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌等均有抑制作用[36]。

Chi 等[37]在南海东北部 1 331 m 深度的冷渗沉积物得到的真菌 *Aspergillus insuetus* SD-512 中分离得到了二倍半萜类化合物蛇孢菌素 **40**～**43** (图 5), 其中 **40**～**43** 对多种病原菌都有抑制作用, MIC 值达到 8 μg·mL^{-1}, 具有反式构型的化合物抑菌效果更为明显。

Li 等[34]在三亚红树林沉积物分离到了青霉属真菌 IMB17-009, 其中分离得到的 11 种化合物, 有两个半萜类化合物 macrophorin A (**44**) 和 purpurogemutantin (**45**) 对 PA 也表现出一定的抗菌活性 (图 5), MIC 为 32～64 μg·mL^{-1}。

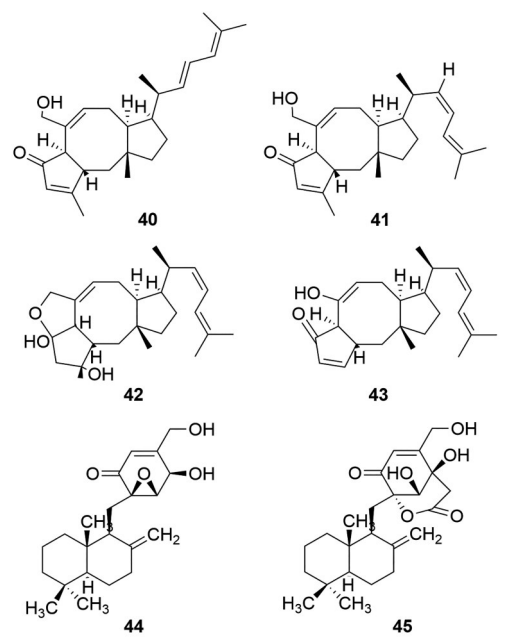


Figure 5 The structural formulas of compounds **40**−**45**

Kibungu 等[38]在南非菲利普岛的海绵中分离得到了 5 株菌株, 其中菌株 *Clathria* sp. 1 发酵液经乙酸乙酯进行萃取发现具有良好的抑菌效果, 经实验检出为萜类化合物。

1.6 其他结构 来自海洋微生物的次级代谢产物中, 有很多其他类型的化合物, 例如苯酚、哌嗪类等, 从海洋红藻的内生真菌 *Aspergillus creber* EN-602 中分离得到了 2 个新的哌嗪类化合物 (versiamide A, **46** 和 3,15-dehydroprotuboxepin K, **47**, 图 6), 经实验发现两种化合物不仅对多种水生细菌具有抑制活性, **46** 对嗜水气单胞菌、大肠杆菌、黄体微球菌和 PA 的 MIC 值分别为 64、16、64 和 64 μg·mL^{-1}, **47** 对 PA 也具有抑制活性, MIC 值为 32 μg·mL^{-1} [39]。

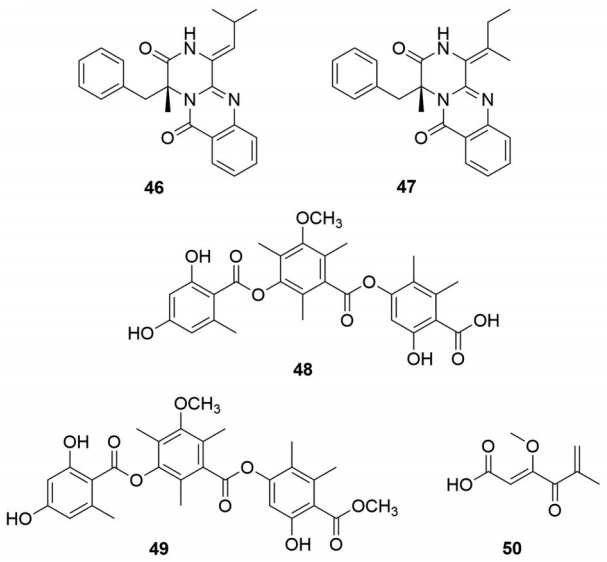


Figure 6 The structural formulas of compounds **46**–**50**

在中国南海红树林内生真菌 *Phoma* sp. SYSU-SK-7 中分离得到了 5 种新的聚酮类化合物, 通过大量光谱以及质谱数据分析, 得到了它们的结构, 其中化合物炭疽菌素 A (**48**) 和炭疽菌素 B (**49**) 对 PA、MRSA 和白色念珠菌均表现出较强的抗菌作用 (图 6), MIC 值在 1.67～6.28 μg·mL^{-1} 内[40]。

在中国南海海绵来源的真菌 *Aspergillus sclerotiorum* 33-4 中分离得到的 4 个化合物中, 青霉酸 (penicillic acid, **50**, 图 6) 为聚酮类化合物, 经抑菌实验发现其对 PA 表现出较好的抑菌活性, MIC 值达到 16 μg·mL^{-1} [27]。

在南海深海分离得到的细菌 *Spongiibacter nanhainus* CSC3.9 对农业病原真菌和人类病原细菌, 特别是影响人类公共卫生的 PA 具有显著的抑制作用。为了确定菌株对 PA 的有效成分, 进一步使用固相微萃取 (SPME) 结合 GC-MS 进行分析共鉴定出 14 种化合物, 包括 4 种酯类、3 种酮类、4 种酚类/醛类/醇类和 3 种其他类型的化合物[41]。

2 结论与展望

基于以上文献对 50 个化合物按其结构以及来源进行分类, 可以看出, 醌类化合物在抗菌活性物质中占据了显著地位, 占比高达 22%, 其次为大环内酯类及生物碱类。按化合物来源进行归类, 发现海藻为产生具有抗菌作用化合物的主要来源。大环内酯类化合物中, 大部分是由各样品中分离的芽孢杆菌代谢物得到的, 芽孢杆菌是一种常见的细菌, 以其强大的代谢能力著称, 可以产生很多有益的代谢物, 因此可以作为抗生素研究的重要对象。海洋中的次生代谢产物, 在人类与致病菌之间一直发挥着重要的作用。

对 PA 来说, 目前市面上大量的抗菌药物均存在着安全隐患, 部分药物可能引起肝损伤, 甚至危及生命, 传统的抗菌药物仅是通过破坏细胞壁、叶酸、核酸等因素, 从而诱导细菌死亡, 但是因为 PA 耐药性的产生, 大多数的抗生素对 PA 都不起作用, 天然产物可以同时作用于细菌的多个靶点, 可以进一步提高抗菌性能。例如, 大环内酯化合物因其独特的大环结构, 能够有效地与细菌的核糖体结合, 从而抑制蛋白质的合成, 展现出良好的抗菌活性[42]。醌类化合物则因其化学结构的多样性, 能够通过多种机制干扰细菌的正常代谢, 表现出广泛的抗菌谱[21]。多肽类化合物以其良好的生物相容性和低毒性, 成为近年来研究的热点, 它们能够通过破坏细菌细胞膜的完整性来实现抗菌效果[43]。生物碱类化合物则因其碱性特性, 能够与细菌细胞内的酸性物质发生反应, 影响细菌的生长和繁殖[44]。萜类化合物, 也显示出了对 PA 的抗菌活性, 它们的抗菌机制可能涉及对细菌细胞壁合成的抑制或对细菌代谢途径的干扰[45]。这些海洋来源的化合物不仅在对抗 PA 方面提供了新武器, 也为抗生素的研究和开发提供了新的思路。

近几年, 很少有新的抗生素被推向市场, 这说明在利用这些化合物开发临床药物的过程中, 还有很多的困难需要克服。海洋中微生物是一个非常庞大的团体, 占总生物量的 80%～90% 左右, 人们从海洋微生物中寻求生物活性物质的起步较晚, 在最近十几年虽已发现约 5 000 种新的海洋天然活性物质, 但也只详细研究了 1 500 多种海洋微生物的活性代谢物, 海洋中还存在上百万种海洋微生物等待进一步深入研究开发。海洋微生物所产生的新型化合物对于 PA 耐药性的问题来说无疑是一条值得研究下去的新道路。中国是一个海洋大国, 海洋微生物资源极其丰富, 但是国内有关产生物活性物质海洋微生物的研究水平相对落后, 了解该领域的国内外研究进展情况, 对于加强我国该领域的研究和开发工作, 有效利用海洋生物资源, 开发出具有我国自主知识产权的海洋微生物天然产物有着十分重要的理论意义和实际价值。

作者贡献: 金黎明负责确定选题、拟定文章框架和对稿件进行初步校验、修改; 金黎明、权春善进行文章修改和基金获得; 徐麓凯负责文章撰写; 蔡守远、杨馨源、李梦宇负责文章监督。

利益冲突: 所有作者无任何利益冲突。

References

[1] Fujitani S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source [J]. Chest, 2011, 39: 909-919.

[2] Gomila A, Carratalà J, Badia JM, et al. Preoperative oral antibiotic prophylaxis reduces *Pseudomonas aeruginosa* surgical site infections after elective colorectal surgery: a multicenter prospective cohort study [J]. BMC Infect Dis, 2018, 18: 507.

[3] Sen CK, Gordillo GM, Roy S, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy [J]. Wound Repair Regen, 2009, 17: 763-771.

[4] Alvarez-Ortega C, Wiegand I, Olivares J, et al. The intrinsic resistome of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams [J]. Virulence, 2011, 2: 144-146.

[5] Ciofu O, Mandsberg LF, Wang H, et al. Phenotypes selected during chronic lung infection in cystic fibrosis patients: implications for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections [J]. FEMS Immunol Med Microbiol, 2012, 65: 215-225.

[6] Holbrook SYL, Garneau-Tsodikova S. Evaluation of aminoglycoside and carbapenem resistance in a collection of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [J]. Microb Drug Resist, 2018, 24: 1020-1030.

[7] Zhang XY, Han Y, Wang YM, et al. Analysis of the correlation between drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotics use density [J]. J Hebei Univ Nat Sci (河北大学学报 自然科学版), 2021, 41: 188-194.

[8] Zeng WL, Wu HO, Zhang RL, et al. The research of resistance mechanism on the multi-drug-resistant *P. aeruginosa* [J]. Chin J Antibiot (中国抗生素杂志), 2016, 41: 377-381.

[9] Bai FY, Ni MX. Research progress on antimicrobial bioactive substances from marine microorganisms [J]. Chem Biol Eng (化学与生物工程), 2016, 33: 15-19, 25.

[10] Wang Y. Screening of High Produced Active Substances Marine Microorganisms and Active Research (高产活性物质的海洋微生物的筛选及活性研究) [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2014.

[11] Song HL, Liu YP, Han YT, et al. lsolation and identification and antimicrobial spectrum of Antarctic microorganisms against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. China Brew (中国酿造), 2022, 41: 108-112.

[12] Xu LK, Liu YP, Han YT, et al. Screening, identification and antimicrobial spectrum of marine microorganisms against *Vibrio parahaemolyticus* [J]. China Brew (中国酿造), 2022, 41: 61-65.

[13] Huang YZ, Shi YW, Song HL, et al. Screening and identification of marine microorganisms against *Pseudomonas syringae* [J]. China Brew (中国酿造), 2022, 41: 111-115.

[14] Shi YW, Xu LK, Li XD, et al. Isolation and identification of anti-*Klebsiella pneumoniae* marine microorganisms from the Arctic Ocean [J]. J Dalian Minzu Univ (大连民族大学学报), 2022, 24: 396-400.

[15] Chakraborty K, Kizhakkekalam VK, Joy M, et al. Difficidin class of polyketide antibiotics from marine macroalga-associated *Bacillus* as promising antibacterial agents [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2021, 105: 6395-6408.

[16] Zhao FJ, Liu W, Chen J. Research progress on quorum sensing system regulation of biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* and response strategies [J]. J Clin Lab Anal (检验医学与临床), 2022, 19: 3444-3447.

[17] Sun SY, Xie XH, Liu EM. Effects of macrolide antibiotics on bacteria biofilm [J]. J Pediatr Pharmacol Ther (儿科药学杂志), 2019, 25: 54-58.

[18] Chai BH, Yan C, Xiang RX, et al. Antibacterial secondary metabolites produced by marine *Streptomyces* sp. MMHS020 [J]. Microbiol Bull (微生物学通报), 2021, 48: 1854-1861.

[19] Kizhakkekalam VK, Chakraborty K, Joy M. Oxygenated elan solid type of polyketide spanned macrolides from a marine heterotrophic *Bacillus* as prospective antimicrobial agents against multidrug resistant pathogens [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55: 105892.

[20] Chakraborty K, Kizhakkekalam VK, Joy M. Polyketide-derived macrobrevins from marine macroalga-associated *Bacillus amyloliquefaciens* as promising antibacterial agents against pathogens causing nosocomial infections [J]. Phytochemistry, 2022, 193: 112983.

[21] Deng LH, Xie Z, Mai LY, et al. Advances in studies on antibacterial activity and mechanism of anthraquinone compounds [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志), 2016, 25: 2450-2455.

[22] Wu JT. Study on Polyketides Secondary Metabolites from Two Strain of Mangrove Rhizosphere Soil-Derived Fungi from the South China Sea (两株南海红树林根际土壤真菌的聚酮类次级代谢产物研究)[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2021.

[23] Hwang JY, Park SC, Byun WS, et al. Bioactive bianthraquinones and meroterpenoids from a marine-derived *Stemphylium* sp. fungus [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 436.

[24] Wang JX, Lu HM, Qi X, et al. Study on the secondary metabolites from the Weizhou island coral *Acropora austera* associated fungus *Arachniotus ruber* GXlMD 02510 and their antibacterial activity [J]. J Trop Oceanogr (热带海洋学报), 2023, 42: 1-9.

[25] Said G, Hou XM, Liu X, et al. Antimicrobial and cytotoxic activities of secondary metabolites from the soft coral derived fungus *Aspergillus* sp [J]. Chem Nat Compd, 2019, 55: 531-533.

[26] Ma TY, Zhu YZ, Yu BX, et al. Research progress in the action mechanism and clinical application of antimicrobial peptides [J].

Anti Infect Drug (抗感染药学), 2023, 20: 447-452.

[27] Zhao AL, Li B. Antibacterial secondary metabolites from marine derived fungus *Aspergillus sclerotiorum* 33-4 [J]. J Harbin Univ Commer Nat Sci (哈尔滨商业大学学报 自然科学版), 2019, 35: 257-260.

[28] Ji QQ, Sun JD, Wang JW, et al. Isolation and identification of *Bacillus velezensis* Strain B-VE from sea cucumber breeding environment in Bohai Bay and study on its antimicrobial lipopeptides [J]. Microbiol Bull (微生物学杂志), 2021, 41: 21-30.

[29] Gu YJ. Screening of Marine Microorganisms that Inhibit Foodborne Pathogens and Study of Corresponding Active Substances (抑制食源性病原菌的海洋微生物的筛选及相应活性物质研究) [D]. Qingdao: Qingdao University, 2023.

[30] Chen MH, Yu LH, Li LS, et al. Progress on antibacterial and drug resistance reversal effects of alkaloids [J]. Prog Vet Med (动物医学进展), 2023, 44: 109-113.

[31] Liu WF. Studies on the Polyphasic Taxonomy of *Algoriphagus* sp. Y33 and the Secondary Metabolites of *Penicillium sp*. F13 from the Indian Ocean (印度洋来源细菌 *Algoriphagus* sp. Y33 的多相分类及真菌 *Penicillium* sp. F13 次级代谢产物研究) [D]. Qingdao: First Institute of Oceanography, Ministry of Natural Resources, 2022.

[32] Khan I, Zhang H, Liu W, et al. Identification and bioactivity evaluation of secondary metabolites from Antarctic-derived *Penicillium chrysogenum* CCTCCM 2020019 [J]. RSC Adv, 2020, 10: 20738-20744.

[33] Jin E, Li H, Liu Z, et al. Antibiotic dixiamycins from a cold-seep-derived *Streptomyces olivaceus* [J]. J Nat Prod, 2021, 84: 2606-2611.

[34] Li F, Li J, Li SS, et al. Antimicrobial secondary metabolites from the marine-derived *Penicillium* sp. IMB17009 [J]. Chin Med Biotechnol (中国医药生物技术), 2021, 16: 193-200.

[35] Wu JS, Shi XH, Yao GS, et al. New thiodiketopiperazine and 3, 4-dihydroisocoumarin derivatives from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* [J]. Mar Drugs, 2020, 18: 132.

[36] Wei CL, Cui PW, Xiao J, et al. Research progress on natural diterpenoids with antimicrobial activity [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2022, 44: 2240-2249.

[37] Chi LP, Li XM, Wan YP, et al. Ophiobolin sesterterpenoids and farnesylated phthalide derivatives from the deep-sea cold-seep-derived fungus *Aspergillus insuetus* SD-512 [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 3652-3660.

[38] Kibungu WC, Clarke AM, Fri J, et al. Antimicrobial potential and phytochemical screening of *Clathria* sp. 1 and tedania stylonychaeta sponge crude extracts obtained from the south east coast of South Africa [J]. Biomed Res Int, 2021, 12: 6697944.

[39] Li HL, Yang SQ, Li XM, et al. Structurally diverse alkaloids produced by *Aspergillus creber* EN-602, an endophytic fungus obtained from the marine red alga *Rhodomela confervoides* [J]. Bioorg Chem, 2021, 110: 104822.

[40] Chen YY, Wen CZ, Zou G et al. Bioactive polyketides from the mangrove endophytic fungi *Phoma* sp. SYSU-SK-7 [J]. Fitoterapia, 2019, 135: 53-61.

[41] Hu Y, Liu G, Sun C, et al. Volatile organic compounds produced by a deep-sea bacterium efficiently inhibit the growth of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 [J]. Mar Drugs, 2024, 22: 233.

[42] Hao TY, He WQ. Advances in metabolic engineering of macrolide antibiotics [J]. Chin J Biotechnol (生物工程学报), 2021, 37: 1737-1747.

[43] Yang CY, Yu ZC, Qin D, et al. Research progress in structures, mechanisms, and modification of antimicrobial peptides [J]. Acta Microbiol Sin (微生物学报), 2024, 64: 2242-2259.

[44] Yan Y, Li X, Zhang C, et al. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: a review [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10: 318.

[45] Wei CL, Xiao J, Xiao S, et al. Research progress on natural pentacyclic triterpenoids with antibacterial activity [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2023, 45: 1231-1240.