

## 内生真菌 *Penicillium spinulosum* 次级代谢产物及其促血管生成、抗微生物活性研究

许维霖<sup>1</sup>, 刘静<sup>1</sup>, 付姣<sup>1</sup>, 杨骏<sup>1</sup>, 操义桢<sup>1</sup>, 郭志勇<sup>1,2</sup>, 张雪晴<sup>1,2\*</sup>

(1. 三峡大学生物与制药学院, 天然产物研究与利用湖北省重点实验室, 湖北宜昌 443002;  
2. 三峡大学生物与制药学院, 中国轻工业功能酵母重点实验室, 湖北宜昌 443002)

**摘要:** 本研究采用多种色谱技术从一株香果树内生真菌 *Penicillium spinulosum* 大米发酵产物中获得 7 个次级代谢产物, 经核磁、质谱等波谱学方法结合文献数据对这些化合物进行了结构鉴定, 分别为 spinulacid (1), ascomindone A (2), ascomindone C (3), monomethylsulochrin (4), barceloneic acid A (5), flufuran (6) 和 5-hydroxymethyl-furaldehyde (7), 其中化合物 1 为新苯甲酸类衍生物。药理活性评价显示, 化合物 1、2、5 和 6 在 20 和 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度下对转基因斑马鱼具有显著的促血管生活性 (动物实验获得山东省科学院生物研究所实验动物福利伦理委员会批准, 批准号为 SWS20240611); 化合物 1 和 4 对禾谷镰刀菌表现出中等或强的抗真菌活性, 其最小抑菌浓度 (MIC) 分别为 12.5 和 6.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 此外, 化合物 4 对金黄色葡萄球菌和欧文杆菌也显示出明显的抗菌活性, 其 MIC 值分别为 6.25 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**关键词:** 内生真菌; *Penicillium spinulosum*; 次级代谢产物; 促血管生成; 抗真菌活性

中图分类号: R284 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2025)04-1059-05

## Proangiogenic and antimicrobial activities of secondary metabolites from the endophytic fungus *Penicillium spinulosum*

XU Wei-lin<sup>1</sup>, LIU Jing<sup>1</sup>, FU Jiao<sup>1</sup>, YANG Jun<sup>1</sup>, CAO Yi-zhen<sup>1</sup>, GUO Zhi-yong<sup>1,2</sup>, ZHANG Xue-qing<sup>1,2\*</sup>

(1. Hubei Key Laboratory of Natural Product Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2. Key Laboratory of Functional Yeast, China National Light Industry, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

**Abstract:** A new benzoic acid derivative, spinulacid (1), together with six known compounds ascomindone A (2), ascomindone C (3), monomethylsulochrin (4), barceloneic acid A (5), flufuran (6), and 5-hydroxymethyl-furaldehyde (7) were obtained from the rice fermentation extract of an endophytic fungus *Penicillium spinulosum* isolated from *Emmenopterys henryi* Oliv. by various chromatographic techniques. Their structures were elucidated by the analysis of NMR data, MS and comparison with literature. The biological activity results showed that compounds 1, 2, 5, and 6 exhibited significant proangiogenic activity in transgenic zebrafish at concentrations of 20 and 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (the animal experiment was approved by the Animal Ethical and Welfare Committee of Biology Institute, Shandong Academy of Science, the approval number is SWS20240611). Compounds 1 and 4 displayed moderate or strong antifungal activity against phytopathogen *Fusarium graminearum* with minimum inhibitory concentration (MIC) values of 12.5, and 6.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively. Besides, compound 4 was also found to show obvious antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and *Erwinia carotovora* with MIC values of 6.25 and

收稿日期: 2024-11-10; 修回日期: 2024-12-22.

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82003621); 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 (2024NPRD09).

\*通讯作者 Tel: 86-717-6397478, E-mail: happy.xueqing@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-1116

12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively.

**Key words:** endophytic fungus; *Penicillium spinulosum*; secondary metabolite; proangiogenic activity; anti-fungal activity

青霉菌 (*Penicillium*) 由 300 多种真菌组成, 是最大的真菌群之一, 特别是作为抗生素的重要来源<sup>[1]</sup>。在过去的 20 年里, 对内生青霉菌的研究已经远远超越了它们的抗生素潜力, 目前已发现的内生青霉菌超过 130 多种, 其中 280 多个活性次级代谢产物被陆续报道出来, 结构类型涉及聚酮类、萜类、生物碱类、甾体类等<sup>[2,3]</sup>, 这些化合物表现出抗微生物、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、免疫抑制等多种生物活性<sup>[4]</sup>, 是新药开发的重要宝库。

*Penicillium spinulosum* 是从濒危植物香果树 (*Emmenopterys henryi* Oliv.) 的根部分离获得的一株内生真菌, 对其次级代谢产物进行了化学成分和药理活性研究。*P. spinulosum* 的大米发酵产物经乙酸乙酯提取获得粗浸膏, 经硅胶柱层析、Sephadex LH-20 凝胶柱层析及半制备高效液相色谱等现代分离技术, 共分离得到 7 个化合物, 包括 1 个新的苯甲酸类衍生物, 命名为 spinulacid (**1**), 以及 6 个已知化合物 **2**~**7** (图 1)。对分离获得的化合物进行了体内促斑马鱼血管生成活性、抗农业致病真菌活性及抗细菌活性评价。本文对上述化合物的分离、结构鉴定及活性评价进行详细报道。

## 结果与讨论

### 1 新化合物结构解析

化合物 **1** 为白色无定形固体。根据高分辨质谱 HR-ESI-MS  $m/z$  259.094 4  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , 结合 1D 核磁, 推断其分子式为  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ , 不饱和度为 6。化合物 **1** 的

$^1\text{H}$  NMR 谱中, 显示三个芳香质子信号  $\delta_{\text{H}}$  7.89 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz), 7.80 (d,  $J = 1.9$  Hz) 和 6.99 (d,  $J = 8.6$  Hz), 一个烯氢信号  $\delta_{\text{H}}$  5.57 (t,  $J = 7.4$  Hz), 两个亚甲基信号  $\delta_{\text{H}}$  3.97 (s), 3.38 (d,  $J = 7.4$  Hz), 一个甲氧基信号  $\delta_{\text{H}}$  3.97 (s) 和一个甲基信号  $\delta_{\text{H}}$  1.76 (s)。化合物 **1** 的  $^{13}\text{C}$  NMR 和 HSQC 谱揭示了 13 个碳信号, 包括 5 个  $\text{sp}^2$  季碳, 4 个  $\text{sp}^2$  次甲基, 2 个亚甲基, 1 个甲氧基和 1 个甲基信号。在  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 谱中, 显示 H-5/H-6 及 H-8/H-9 的相关性。仔细对比化合物 **1** 和化合物 rhizopycnis acid A<sup>[5]</sup> 的核磁数据发现其结构非常相似, 其差异性仅在于 11 位羧基被还原成醇。在 HMBC 谱中, H-12 和 C-9, C-10 和 C-11 相关, 以及 H-9 和 C-8, C-11 和 C-12 相关也证实了上述推测 (表 1)。因此, 化合物 **1** 的结构得到确定, 为一个新的苯甲酸类化合物, 命名为 spinulacid。

### 2 促血管生成活性评价

利用转基因斑马鱼 Tg(vegfr2:GFP) 模型<sup>[6]</sup>对分离获得的化合物 **1**、**2** 和 **5**~**7** 进行了体内促血管生成活性评价 (图 2、3)。与 PTK787 抑制斑马鱼节间血管的模型组相比, 发现化合物 **1**、**2**、**5** 和 **6** 在浓度为 20 和 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时表现出显著的促血管生成活性。其中, 化合物 **1** 在 10、20 和 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度下以浓度依赖的方式发挥促血管生成作用, 且化合物 **1** 在 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度下表现出与阳性药阿魏酸 (ferulic acid) 相当的显著活性。化合物 **7** 未表现出活性, 对比化合物 **6** 的结构, 表明羧基对该活性至关重要; 此外, 分析化合物 **1**、**2**、**5** 和 **6** 的结构, 其结构共同点均含有羧基片段, 也表

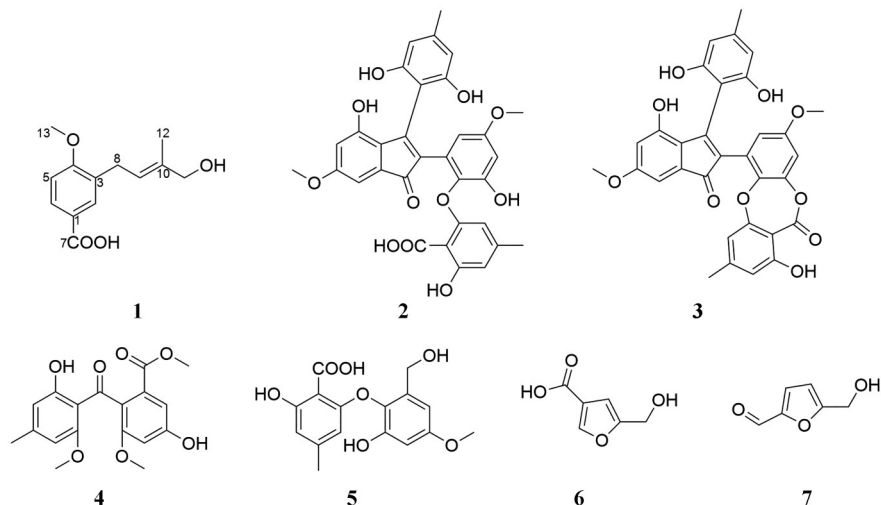
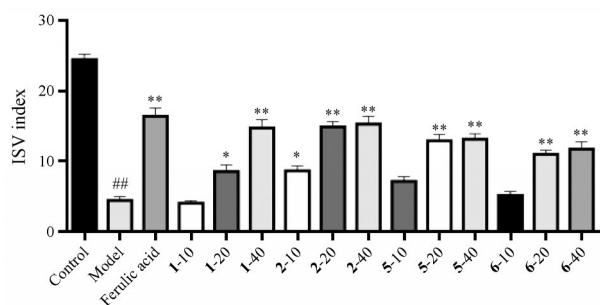


Figure 1 Structures of compounds 1-7

**Table 1**  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, and HMBC data of compound **1** in  $\text{CD}_3\text{OD}$ 

No.	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$ (J in Hz)	HMBC
1	124.0	—	—
2	132.0	7.80 (d, 1.9)	C-4, C-6, C-7, C-8
3	130.6	—	—
4	162.6	—	—
5	110.8	6.99 (d, 8.6)	C-1, C-3
6	131.0	7.89 (dd, 8.6, 1.9)	C-2, C-4
7	170.3	—	—
8	28.9	3.38 (d, 7.4)	C-2, C-3, C-4, C-10
9	124.0	5.57 (t, 7.4)	C-8, C-11, C-12
10	137.3	—	—
11	68.8	3.97 (s)	C-9, C-10, C-12
12	13.7	1.76 (s)	C-9, C-10, C-11
13	56.1	3.90 (s)	C-4

**Figure 2** Statistic analysis of the intersomitic vessels (ISVs) index in zebrafish treated with compounds **1**, **2**, **5**, and **6** (10, 20, 40: 10, 20, 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ). ISV index = number of intact vessels  $\times$  1 + number of defective vessels  $\times$  0.5.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$ . ###  $P < 0.01$  vs control group; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs model group

明羧基是重要的药效团。

### 3 抗微生物活性评价

对分离获得的化合物 **1**~**7** 还进行了抗农业致病真菌活性及抗细菌活性评价, 农业致病真菌包括链格孢菌 *Alternaria alternata*、禾谷镰刀菌 *Fusarium graminearum*

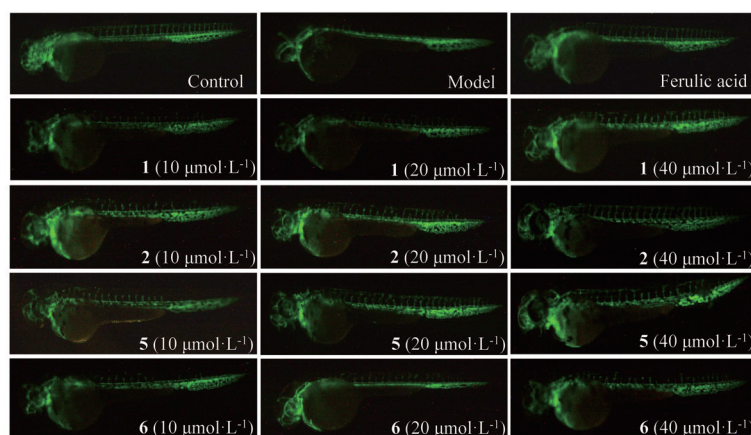
和尖孢镰刀菌 *Fusarium oxysporum*。细菌菌株包括 2 株革兰阳性菌株金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 和欧文杆菌 *Erwinia carotovora*, 和 1 株革兰阴性菌株肺炎克雷伯菌 *Klebsiella pneumonia*, 其结果如下表 2、3 所示。抗农业致病真菌结果显示, 化合物 **1** 和 **4** 对禾谷镰刀菌表现出中等或强的抗真菌活性, MIC 值分别为 12.5 和 6.25  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 化合物 **1** 对尖孢镰刀菌表现出弱的抗真菌活性, MIC 值为 50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。抗细菌活性显示, 化合物 **2**~**4** 对金黄色葡萄球菌和欧文杆菌表现出一定的抗菌活性, MIC 值为 6.25~100  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ; 其中化合物 **4** 的抗菌活性最为显著, MIC 值分别为 6.25 和 12.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

**Table 2** Antifungal activity (MIC,  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) of compounds **1**–**7**

No.	<i>Alternaria alternata</i>	<i>Fusarium graminearum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
<b>1</b>	>100	12.5	50
<b>2</b>	>100	>100	>100
<b>3</b>	>100	>100	>100
<b>4</b>	>100	6.25	>100
<b>5</b>	100	>100	>100
<b>6</b>	>100	>100	>100
<b>7</b>	>100	>100	>100
Nystatin	1.56	1.56	1.56

**Table 3** Antibacterial activity (MIC,  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) of compounds **1**–**7**

No.	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Erwinia carotovora</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<b>1</b>	>100	100	100
<b>2</b>	25	50	>100
<b>3</b>	50	100	>100
<b>4</b>	6.25	12.5	>100
<b>5</b>	>100	>100	>100
<b>6</b>	>100	>100	>100
<b>7</b>	>100	>100	>100
Ciprofloxacin	1.56	1.56	1.56

**Figure 3** A fluorescence microscopy of ISVs in transgenic zebrafish [Tg(vegfr2:GFP)] treated with PTK787 and different concentrations (10, 20, 40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) of compounds **1**, **2**, **5**, and **6**, using ferulic acid as a positive control

## 实验部分

Bruker Ultrashield™ 400 MHz Plus 核磁共振谱仪 (德国布鲁克公司); Dionex Ultimate 3000 型高效液相色谱仪 (美国赛默飞戴安公司); Waters 1525 型半制备型高效液相色谱仪、Micromass Q-TOF 高分辨质谱仪 (美国 Waters 公司); 清博华 PUC0050 高效液相色谱仪 (北京清博华科技有限公司); SHIMADZU UV-1900i 紫外光谱仪 (日本岛津公司); 薄层色谱硅胶和正相柱色谱硅胶 (青岛海洋化工有限公司); 反相柱色谱硅胶 (美国 Unicorn 公司); Sephadex LH-20 凝胶 (美国 Amersham Biosciences 公司); 提取分离所用分析纯试剂石油醚、氯仿、乙酸乙酯和甲醇 (天津科密欧试剂公司); 高效液相所用色谱乙腈 (美国 Tedia“天地”试剂公司); 环丙沙星 (货号 E021013)、制霉菌素 (货号 E121990) 购买于上海安耐吉化学有限公司。

动物实验获得山东省科学院生物研究所实验动物福利伦理委员会批准, 批准号为 SWS20240611。转基因 TG (VEGFR2: GFP) 系斑马鱼和动物实验由山东省科学院生物研究所药物筛选研究室提供并完成。AXIO-V16 荧光显微镜 (德国 ZEISS 公司); 链霉蛋白酶 E (北京索莱宝科技有限公司, 批号 P8360); Vatalanib base (PTK787, 上海源叶生物技术有限公司, 批号 S80538); 阿魏酸 (上海麦克林生化科技有限公司, 批号 F809521)。

### 1 菌种信息

真菌 *P. spinulosum* 9-1 分离自濒危植物香果树 (*E. henryi* Oliv.) 的根部, 该植物于 2022 年 5 月采自中国湖北省神农架地区, 经形态学及分子生物学鉴定, 确定该菌株为 *Penicillium spinulosum* (Genebank 登录号: PQ577833)。

### 2 菌株发酵、提取和分离

真菌 *P. spinulosum* 9-1 采用大米固体发酵, 在室温条件下发酵培养 40 天, 发酵 45 瓶。待发酵结束后, 采用乙酸乙酯进行浸泡, 反复浸提 3 次, 将有机相进行合并, 经减压浓缩获得粗浸膏 24.3 g。粗浸膏经减压硅胶柱层析分离获得 6 个不同极性的组分 Fr.1~Fr.6, 分别为 90% 石油醚-乙酸乙酯组分 (3.3 g)、70% 石油醚-乙酸乙酯组分 (5.6 g)、50% 石油醚-乙酸乙酯组分 (3.5 g)、30% 石油醚-乙酸乙酯组分 (4.7 g)、乙酸乙酯组分和 20% 甲醇-乙酸乙酯组分 (4.8 g)。对组分 Fr.3 进行正相柱分离 (石油醚-乙酸乙酯, 2:3) 和 Sephadex LH-20 凝胶柱分离 (甲醇-二氯甲烷, 1:1), 获得化合物 4 (3.8 mg)。进一步对剩余 Fr.3 组分经半制备 HPLC (40% 乙腈水溶液) 分离获得化合物 3 (4.4 mg,  $t_R = 16$  min) 和化合物 5 (10.1 mg,  $t_R = 9$  min)。对组分 Fr.4 经过反复的正相硅

胶柱分离 (石油醚-乙酸乙酯, 1:1~1:2)、Sephadex LH-20 凝胶柱分离 (甲醇-二氯甲烷, 1:1), 最后通过半制备 HPLC (35% 乙腈水溶液) 分离获得化合物 1 (7.5 mg,  $t_R = 12$  min), 化合物 2 (5.8 mg,  $t_R = 10$  min) 和化合物 7 (30.0 mg,  $t_R = 18$  min)。组分 Fr.6 经清博华 HPLC 分离 (乙腈-水, 10%~100%, 梯度洗脱 30 min) 分离获得化合物 6 (10.3 mg,  $t_R = 6$  min)。

### 3 结构鉴定

化合物 1 白色无定形固体, UV (MeOH)  $\lambda_{max}$  218 (4.00), 258 (3.82) nm; HR-ESI-MS  $m/z$  259.094 4 [M+Na]<sup>+</sup> (calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na, 259.094 6); <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据见表 1 所示。

化合物 2 棕色晶体, 分子式为 C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>O<sub>11</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[7]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 ascomindone A。

化合物 3 黄色无定形固体, 分子式为 C<sub>32</sub>H<sub>24</sub>O<sub>10</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[7]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 ascomindone C。

化合物 4 橙色无定形固体, 分子式为 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[8]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 monomethylsulochrin。

化合物 5 白色固体, 分子式为 C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[9]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 barceloneic acid A。

化合物 6 黄色晶体, 分子式为 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[10]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 flufuran。

化合物 7 黄色油状, 分子式为 C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H NMR 和 <sup>13</sup>C NMR 数据与文献<sup>[11]</sup>报道的一致, 该化合物被鉴定为 5-hydroxymethyl-furaldehyde。

### 4 促血管生成活性测试方法

斑马鱼胚胎培养<sup>[12]</sup>: 斑马鱼在照明 14 h/黑暗 10 h、水温 28 °C、pH 7.2~7.5 标准条件下饲养, 定时喂以人工颗粒状饵料和刚孵出的卤虫无节幼体。采卵时, 取健康性成熟的斑马鱼, 按雌雄 1/1 或 1/2 的比例放入交配缸内, 次日 9~10 时获得受精卵。对受精卵进行消毒和清洗后, 移入斑马鱼胚胎培养水中于 28 °C 进行控光培养。

斑马鱼体节间血管数<sup>[13]</sup>的测定: 在受精卵发育 24 h 后, 使用 1.0 mg·mL<sup>-1</sup> 链霉蛋白酶 E 溶液脱去卵膜。挑选正常的斑马鱼胚胎, 移入 24 孔培养板中, 每孔 10 枚。设正常对照组、PTK787 模型组、阳性对照组和给药治疗组 (选用 40 μmol·L<sup>-1</sup> 浓度阿魏酸作为阳性对照, 样品浓度设置为 10、20 和 40 μmol·L<sup>-1</sup>), 置于 28 °C 光照培养箱培养。在药物作用 48 h 后, 用荧光显微镜

观察荧光血管生长情况并记录有血流的斑马鱼节间血管 (ISVs) 数。

## 5 统计学分析

使用 GraphPad Prism 6.01 软件进行数据统计与分析, 采用单因素方差分析进行差异显著性分析,  $P < 0.05$  表示差异显著。

## 6 抗微生物活性测试方法

采用微量稀释法<sup>[4,15]</sup>对化合物 1~7 的抗微生物活性进行测试。微生物菌株来自中国农业科学院烟草研究所。将待测化合物溶解在 DMSO 中, 随后将其加入到培养基中, 包括 LB 细菌培养基和 PDB 真菌培养基, 筛选的化合物终浓度为 100、50、25、12.5、6.25 和 3.125  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , DMSO 的终浓度为 1%。然后在各自的培养基中接种细菌和真菌培养物, 每种培养物的密度为每毫升  $5\times 10^5$  个细胞 (或孢子)。细菌培养物在 37  $^{\circ}\text{C}$  下恒温培养 24 h, 真菌培养物在 28  $^{\circ}\text{C}$  下恒温培养 48~72 h。通过评估培养基的浊度来监测微生物的生长情况。采用环丙沙星和制霉菌素分别作为细菌和植物病原真菌的阳性对照。

**作者贡献:** 许维霖为论文第一作者, 负责文献调研、化合物分离及文章撰写和修改; 刘静负责化合物活性评价; 付姣负责菌种活化、发酵和提取; 操义桢和杨骏参与部分化合物的分离; 郭志勇负责指导实验和结构解析; 张雪晴负责文章的选题、实验设计、结构解析和论文修改。

**利益冲突:** 所有作者均不存在利益冲突。

## References

- [1] Manathunga KK, Gunasekara NW, Meegahakumbura MK, et al. Exploring endophytic fungi as natural antagonists against fungal pathogens of food crops [J]. *J Fungi (Basel)*, 2024, 10: 606.
- [2] Ortega HE, Torres-Mendoza D, Caballero EZ, et al. Structurally uncommon secondary metabolites derived from endophytic fungi [J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7: 570.
- [3] Toghueo RMK, Boyom FF. Endophytic *Penicillium* species and their agricultural, biotechnological, and pharmaceutical applications [J]. *3 Biotech*, 2020, 10: 107.
- [4] Zhang XQ, Yin QZ, Li XY, et al. Structures and bioactivities of secondary metabolites from *Penicillium* genus since 2010 [J]. *Fitoterapia*, 2022, 163: 105349.
- [5] Wang A, Li P, Zhang XP, et al. Two new anisic acid derivatives from endophytic fungus *Rhizopycnis vagum* Nitaf22 and their antibacterial activity [J]. *Molecules*, 2018, 23: 591.
- [6] Yan LH, Li PH, Li XM, et al. Bialorastins A - F, highly oxygenated and polycyclic andrastin-type meroterpenoids with proangiogenic activity from the deep-sea cold-seep-derived fungus *Penicillium bialowiezense* CS-283 [J]. *Bioorg Chem*, 2024, 143: 107073.
- [7] Tan CB, Liu ZM, Chen SH, et al. Antioxidative polyketones from the mangrove-derived fungus *Ascomycota* sp. SK2YWS-L [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36609.
- [8] Turner WB. The production of tryptacin and monomethylsulochrin by *Aspergillus fumigatus* [J]. *J Chem Soc Perkin 1*, 1965. DOI: 10.1039/jr9650006658.
- [9] Jayasuriya H, Ball RG, Zink DL, et al. Barceloneic acid A, a new farnesyl-protein transferase inhibitor from a *Phoma* species [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58: 986-991.
- [10] Evidente A, Cristinzio G, Punzo B, et al. Flufuran, an antifungal 3,5-disubstituted furan produced by *Aspergillus flavus* link [J]. *Chem Biodivers*, 2009, 6: 328-334.
- [11] Qin WJ, Wang GL, Lin RC. Studies on chemical constituents of *Heterosmilax yunnanensis* [J]. *Chin Med Mat (中 药 材)*, 2007, 30: 959-961.
- [12] Hu F, Chan JY, Koon CM, et al. Angiogenic effects of Danshen and Gegen decoction on human endothelial cells and zebrafish embryos [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41: 887-900.
- [13] Zhang XQ, Lu ZH, Tang GM, et al. Prunolactones A-G, proangiogenic isocoumarin derivatives with an unusual 6/6/6/6/6 spirocyclic skeleton from the endophytic fungus *Phomopsis prunorum* [J]. *Bioorg Chem*, 2023, 141: 106898.
- [14] Han XY, Li SB, Liang GC, et al. Synthesis and antifungal activities of *N*-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl-4-oxo-thiochroman-2-yl-formamide derivatives [J]. *Acta Pharm Sin (药 学 学 报)*, 2017, 52: 113-119.
- [15] Zhang MQ, Xu KX, Xue Y, et al. Sordarin diterpene glycosides with an unusual 1,3-dioxolan-4-one ring from the zoanthid-derived fungus *Curvularia hawaiiensis* TA26-15 [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82: 2477-2482.