

# 抗阿尔茨海默病真菌来源天然产物研究进展\*

王俊锋<sup>1,2</sup>, 陈伟豪<sup>1,3</sup>, 陈春梅<sup>1,3</sup>, 刘永宏<sup>1,2,3,4\*\*</sup>

(1. 中国科学院南海海洋研究所, 中国科学院热带海洋生物资源与生态重点实验室, 广东省海洋药物重点实验室, 广东广州 510301; 2. 南方海洋科学与工程广东省实验室(广州), 广东广州 511458; 3. 中国科学院大学, 北京 100049; 4. 广西中医药大学, 广西南宁 530200)

**摘要:**阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD), 即老年痴呆症, 是一种多因素诱导的慢性神经系统退行性疾病, 多发于 65 岁以上老年人群。目前临床上没有治疗 AD 的特效药, 现有的药物只能减缓发病进程, 无法预防和治愈 AD。关于 AD 的发病机制, 目前研究认为有  $\beta$  淀粉样蛋白沉积毒性假说、神经炎症假说、氧化应激假说和乙酰胆碱能缺失假说等。自然界中真菌分布广泛, 数量繁多且能产生大量具有生物活性的代谢产物。已有不少研究表明真菌来源的天然产物具有神经保护作用, 有成为抗 AD 药物先导化合物的潜力。本文从 AD 发病机制假说的角度出发, 综述了具有抗 AD 潜力的真菌来源天然产物及其相关生理活性或作用机制, 为探寻新的抗 AD 真菌来源天然药物提供参考。

**关键词:**阿尔茨海默病 真菌天然产物 神经保护  $\beta$  淀粉样蛋白 神经炎症

中图分类号: R931 文献标识码: A 文章编号: 1005-9164(2020)05-0475-12

DOI: 10.13656/j.cnki.gxkx.20201214.002

## 0 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以语言、学习、记忆等认知能力受损为特征的慢性神经退行性疾病, 同时也是痴呆最常见的病因<sup>[1]</sup>。AD 目前已是 65 岁以上的老龄人群发病率最高的神经退行性疾病, 而且随着年龄的增加, AD 的发病率也在逐渐增加。根据趋势预测, 到 21 世纪中叶, 全球每 85 人就将出现 1 例 AD 病例<sup>[2]</sup>。目前的研究表明, AD 的病理学特征主要是由细胞外的  $\beta$  淀粉样蛋白

( $\beta$ -amyloid,  $A\beta$ ) 沉积产生的老年斑(Senile Plaques, SP), 以及在细胞内由 Tau 蛋白的过度磷酸化导致的神经元纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFTs)<sup>[3]</sup>。AD 的病因以及发病机制尚不明确, 但随着研究的深入, 目前已经有一部分被广泛接受的 AD 发病机制假说, 其中包括  $A\beta$  沉积毒性、Tau 蛋白异常磷酸化、基因突变、乙酰胆碱能缺失、神经炎症、氧化应激、自由基损伤、线粒体缺陷、激素缺乏、金属离子与神经元凋亡等假说<sup>[4-7]</sup>。现阶段已经上市可用于治疗 AD 的药物(图 1)包括他克林(tacrine, 1)(已停

\* 南方海洋科学与工程广东省实验室(广州)团队项目(GML2019ZD0406), 广西中医药大学海洋药物研究院团队科研专项(2018ZD005), 广西八桂学者专项(05019055)和广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培育项目(2018006)资助。

### 【作者简介】

王俊锋(1982—), 男, 副研究员, 主要从事海洋微生物活性次级代谢产物研究。

### 【\*\*通信作者】

刘永宏(1972—), 男, 研究员, 主要从事海洋活性物质的发现、结构修饰与合成研究, E-mail: yonghongliu@scsio.ac.cn。

### 【引用本文】

王俊锋, 陈伟豪, 陈春梅, 等. 抗阿尔茨海默病真菌来源天然产物研究进展[J]. 广西科学, 2020, 27(5): 475-486.

WANG J F, CHEN W H, CHEN C M, et al. Research Progress of the Fungus-derived Natural Products with Anti-Alzheimer's Potential [J]. Guangxi Sciences, 2020, 27(5): 475-486.

用)<sup>[8]</sup>、多奈哌齐(donepezil, **2**)、卡巴拉汀(rivastigmine, **3**)、加兰他敏(galanthamine, **4**)、盐酸美金刚胺(memantine hydrochloride, **5**)和石杉碱甲(huperzine A, **6**) (仅在中国上市), 这些药都只能改善 AD 中轻度患者的症状, 无法预防和治愈 AD<sup>[9,10]</sup>。

真菌(Fungus)广泛分布在自然界的各个角落, 并且种类繁多、形态各异, 是微生物三大类群之一。随着天然产物研究学者的不断努力, 人们逐渐从不同来源的真菌中得到大量结构新颖复杂且具有广泛生

物活性的次级代谢产物。真菌次级代谢产物的类型多为聚酮类、萜类、内酯类、生物碱类、多糖类以及肽类等, 其中多数表现出抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等生理活性<sup>[11,12]</sup>。目前已经有不少学者有针对性地分离鉴定到的真菌来源天然产物中, 筛选出对治疗 AD 有帮助的相关靶点活性, 比如抗 A $\beta$  沉积活性、乙酰胆碱酯酶(AChE)抑制活性、抗氧化应激活性, 以及神经保护作用等<sup>[13]</sup>。

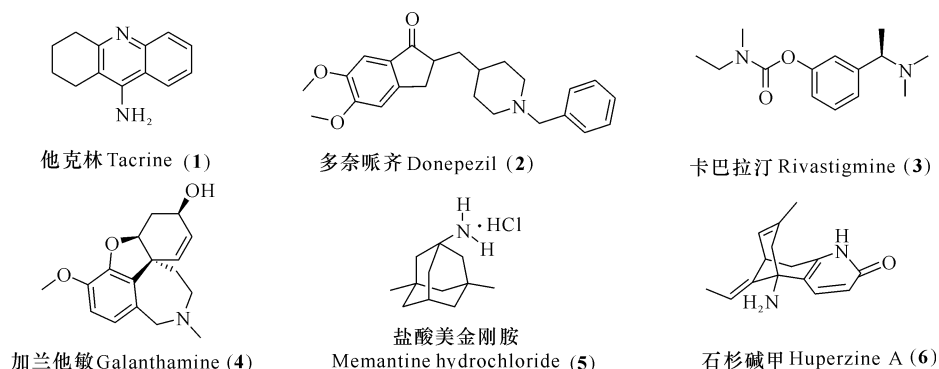


图1 已上市抗 AD 药物结构

Fig. 1 Structures of marketed anti-AD drugs

## 1 与抗 A $\beta$ 沉积相关的真菌来源天然产物

A $\beta$  是由淀粉样前体蛋白(APP)在体内代谢后生成的具有 39—43 个氨基酸残基的蛋白质。APP 在  $\beta$  分泌酶和  $\gamma$  分泌酶的剪切加工下会形成 A $\beta_{40/42}$ , 其中 A $\beta_{42}$  是 AD 患者脑内 SP 的主要组成部分。研究发现,  $\beta$  分泌酶 1(BACE1)的活性异常升高会导致 AD 患者脑内产生大量的不溶性多肽 A $\beta_{42}$ , 而 A $\beta_{42}$  的不断沉积会启动一个涉及 A $\beta$  沉积、炎症、氧化应激、神经元的损伤和凋亡等的级联反应, 并最终形成斑块<sup>[14]</sup>。

Penicitrinone A (**7**)和 phenol A acid (**8**)是来源于一株深海真菌 *Aspergillus* sp. SCS10W3 的两种橘霉素衍生物, 利用硫黄素 T (ThT) 荧光模型进行抗 A $\beta_{42}$  多肽聚集的活性筛选, 结果显示 penicitrinone A 在 100  $\mu\text{mol/L}$  浓度下具有与阳性药表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)同等水平的相对抑制率, 前者为 (72.25  $\pm$  4.38)%, EGCG 为 (71.20  $\pm$  3.26)%; 单倍体 phenol A acid 的相对抑制率则弱一些, 为 (40.33  $\pm$  6.33)%, 可见真菌来源的橘霉素衍生物 penicitrinone A 具有较高的抗 A $\beta_{42}$  多肽沉积活性, 显示其有抗 AD 的潜力<sup>[15]</sup>。Fang 等<sup>[16]</sup>和 Zhao 等<sup>[17]</sup>从一株木霉菌 *Trichoderma* sp. HPQJ-34 的

醇提取物中分离鉴定了新环戊烯酮化合物 5-hydroxycyclopencillone (**9**), 在体外实验中发现其可以显著降低 A $\beta$  多肽低聚物纤维化, 同时具有清除 2,2-二苯基-1-甲基胍自由基的能力, 并从 SH-SY5Y 细胞中观察到其可以显著降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的细胞毒性, 这些证据表明 5-hydroxycyclopencillone 可以从抗 A $\beta$  沉积和抗氧化应激两方面保护神经元细胞。

苯并咪唑类化合物被证实可以作为  $\gamma$ -分泌酶、BACE1、Tau 蛋白错误折叠和 A $\beta$  聚集的抑制剂, 对 AD 的治疗具有良好应用前景<sup>[18]</sup>。但是研究者们多采用合成的苯并咪唑类化合物来测试活性, 真菌来源的天然苯并咪唑鲜有抗 AD 相关活性的报道。2018 年, González-Ramírez 等<sup>[19]</sup>对来自 *Aleurodiscus vittellinus* 的苯并咪唑衍生物 fomannoxin (**10**) 进行抗 A $\beta$  聚集活性测试, 结果显示 fomannoxin 可以在 1  $\mu\text{mol/L}$  的浓度下对抗 5  $\mu\text{mol/L}$  A $\beta$  造成的细胞毒性, 神经元 PC12 细胞存活率达 100%; 更深入的试验发现, fomannoxin 通过干扰 A $\beta$  与细胞质膜的结合, 从而达到消除 A $\beta$  介导的细胞毒性的目的。

Asperterpenes A (**11**)和 B (**12**)是来源于曲霉 *Aspergillus terreus* 的新骨架二萜类化合物, 可在体外抑制 BACE1, 其半数抑制浓度 (50% Inhibitory Concentration, IC<sub>50</sub>) 分别为 78 和 59 nmol/L, 活性均

优于阳性对照 LY2811376 ( $IC_{50} = 260 \text{ nmol/L}$ ); 在 AD 模型小鼠体内, asperterpene A 表现出与 LY2811376 相似的抑制 BACE1 活性, 降低了  $A\beta$  的

产生<sup>[20]</sup>。

以上化合物的化学结构见图 2。

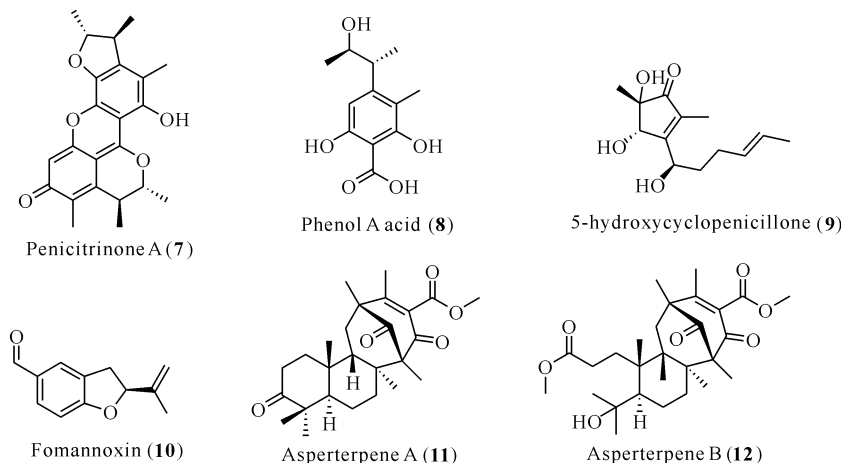


图 2 具有抗  $A\beta$  活性的化合物结构(7—12)

Fig. 2 Structures of compounds with anti- $A\beta$  activity (7—12)

## 2 与乙酰胆碱酯酶抑制剂相关的真菌来源天然产物

乙酰胆碱能缺失假说是 AD 发病假说中最经典的假说。乙酰胆碱是神经系统中非常重要的神经递质之一, 能与学习和记忆相关的受体结合发挥作用。胆碱酯酶主要作用是分解神经突触间隙的胆碱能, 终止胆碱与突触后膜的相互作用。根据作用底物的特异性, 胆碱酯酶可分为乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰胆碱酯酶(BuChE)。乙酰胆碱酯酶抑制剂(AChEI)可以抑制 AChE, 减少乙酰胆碱的分解, 提高乙酰胆碱在突触间隙的含量, 增强胆碱能传递, 保护神经元<sup>[21]</sup>。目前已经上市的抗 AD 药物, 除了盐酸美金刚胺, 其余皆为 AChEI。因此, 寻找可靠有效的 AChEI 也是抗 AD 药物开发的一大方向。

2006 年, Houghton 等<sup>[22]</sup>综述了来源于植物和真菌的具有抑制胆碱酯酶活性的天然产物, 以下讨论从 2007 至今所报道的部分来源于真菌的胆碱酯酶抑制剂(图 3)。

Xyloketal A (13) 是来源于一株南海红树林真菌 *Xylaria* sp. 的聚酮类化合物, 其在  $1.5 \mu\text{mol/L}$  的浓度下对 AChE 表现出显著的抑制作用 ( $P < 0.01$ )<sup>[23]</sup>。从另外一株红树林内生真菌 *Sporothrix* sp. # 4335 中分离得到的, 具有罕见骨架的聚酮类化合物 sporothrin A (14), 在体外也表现出较强的抑制 AChE 活性,  $IC_{50}$  为  $1.05 \mu\text{mol/L}$ <sup>[24]</sup>。聚酮类化合物 13-hydroxypalitantin (15) 和 (+)-palitantin (16) 来

源于红树林内生真菌 *Penicillium* sp. sk14JW2P, 体外 AChE 抑制活性测试显示其具有显著的抗 AChE 活性,  $IC_{50}$  分别为  $(12 \pm 0.3)$  和  $(79 \pm 2) \text{ nmol/L}$ <sup>[25]</sup>。

来源于植物内生真菌 *Aspergillus terreus* 的吡啶类生物碱 16 $\alpha$ -hydroxy-5N-acetylardeemin (17), 具有与阳性药他克林相当的抑制 AChE 活性, 前者  $IC_{50}$  为  $(58.3 \pm 3.3) \mu\text{mol/L}$ , 后者  $IC_{50}$  为  $(37.9 \pm 3.8) \mu\text{mol/L}$ <sup>[26]</sup>。另外两个来源于 *Cortinarius infractus* Berk 的生物碱 infractopicrin (18) 和 10-hydroxy-infractopicrin (19) 同样具有抑制 AChE 活性 ( $IC_{50}$  分别是  $9.72$  和  $12.7 \mu\text{mol/L}$ ), 其活性与加兰他敏相当 ( $IC_{50}$  为  $8.70 \mu\text{mol/L}$ )<sup>[27]</sup>。从一株海洋来源的曲霉属真菌 *Aspergillus terreus* SCSGAF0162 发酵提取物中分离鉴定到的两个内酯类 territrem 衍生物 (20 和 21), 展现出比阳性药石杉碱甲更强的 AChE 抑制活性, 前两者  $IC_{50}$  分别为  $(4.2 \pm 0.6)$  和  $(4.5 \pm 0.6) \text{ nmol/L}$ , 后者  $IC_{50}$  为  $(39.3 \pm 7.6) \text{ nmol/L}$ <sup>[28]</sup>。来源于另一株海洋曲霉属真菌 *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) 的 anhydrojavanicin (22)、8-O-methylbostrycoidin (23) 和环肽 beauvericin (24), 这 3 个化合物皆对  $\alpha$ -AChE 有显著的抑制活性,  $IC_{50}$  分别为  $2.01$ ,  $6.71$  和  $3.09 \mu\text{mol/L}$ <sup>[29]</sup>。Wang 等<sup>[30]</sup>从一株来源于西沙海绵的共附生节菱孢菌 *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3 中, 分离鉴定了两个具有抗 AChE 活性的萘环吡啶酮生物碱 (25 和 26),  $IC_{50}$  分别为  $47$  和  $0.81 \mu\text{mol/L}$ 。

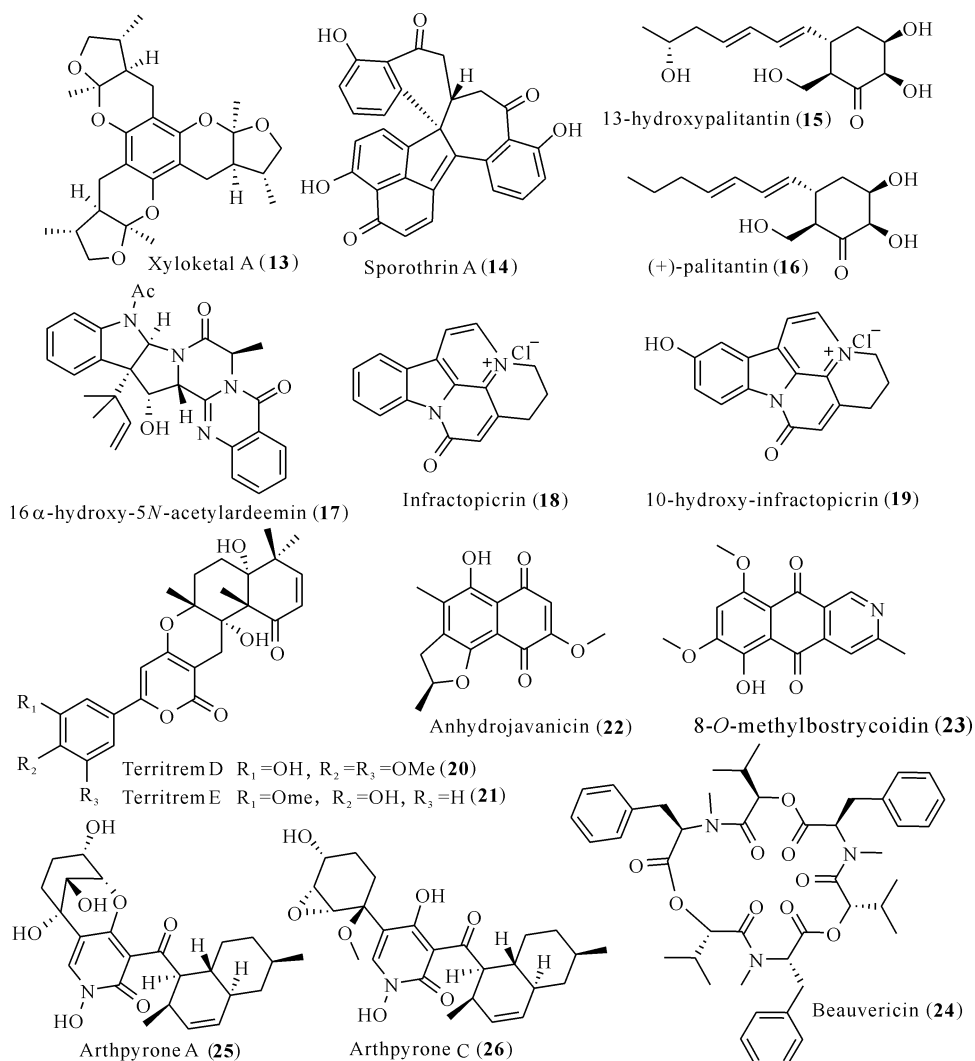


图3 具有抗 AChE 活性的化合物结构 (13—26)

Fig. 3 Structures of compounds with anti-AChE activity (13—26)

### 3 与抗神经炎症相关的真菌来源天然产物

神经炎症是 AD 患者脑内主要病理特征之一, 是一种复杂的脑损伤反应, 涉及胶质细胞的激活, 炎症介质如细胞因子和趋化因子的释放, 以及活性氧、活性氮的生成。正常情况下, 脑内的小胶质细胞和星形胶质细胞可以检测脑内异常情况, 清除有害因子, 防止大脑损伤。在 AD 发病进程中,  $A\beta$  的异常沉积导致小胶质细胞和星形胶质细胞被持续异常激活, 逐渐分泌白细胞介素 (IL, 包括 IL-1 $\beta$  和 IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF, 包括 TNF- $\alpha$  和 TNF- $\gamma$ ) 等细胞炎症因子, 诱导神经炎症的产生, 最终造成神经元细胞损伤或者凋亡<sup>[31,32]</sup>。此外胶质细胞分泌产生的环氧合酶-2 (COX-2) 和一氧化氮合酶 (iNOS) 会促进神经元细胞的氧化应激水平, 进一步损伤神经元细胞。有研究表明, 细胞因子 IL-17 在 AD 神经炎症早期阶段活化

胶质细胞, 对神经系统可能起保护作用, 但是在 AD 神经炎症晚期阶段, 胶质细胞持续活化, 在 IL-17 的参与下会诱导神经元和神经胶质细胞凋亡, 加重 AD 的病理损伤。因此, 调控 IL-17 信号通路的关键因子可能成为有前景的 AD 治疗新靶点<sup>[33]</sup>。

Chen 等<sup>[34]</sup> 从一株深海来源的青霉属真菌 *Penicillium chrysogenum* SCSIO41001 的发酵提取物中, 分离得到具有抗促炎因子 IL-17 表达活性的 chrysamide C (27), 活性测试表明, 在 10  $\mu$ mol/L 的浓度下, 抑制率可达 (62.61  $\pm$  0.55)%。Yang 等<sup>[35]</sup> 从一株分离自南海沿岸沉积物的真菌 *Aspergillus terreus* Y10 的培养液乙酸乙酯萃取物中, 分离得到丁烯内酯类化合物 28 和 29, 将 BV-2 小胶质细胞与这两个化合物 (10  $\mu$ g/mL) 预孵育 1 h, 然后用脂多糖 (LPS) 诱导 6 h, 检测 TNF- $\alpha$  的产生作为细胞活化的标志, 同时细胞毒测试表明化合物对 BV-2 小胶质细

胞无毒性作用,在这种情况下,化合物 **28** 和 **29** 对 TNF- $\alpha$  产生的抑制率分别达 55.1% 和 35.5%; 在 0.6—40.0  $\mu\text{g/mL}$  浓度下,化合物 **28** 和 **29** 的  $\text{IC}_{50}$  分别为  $(7.6 \pm 1.1)$  和  $(9.90 \pm 1.06)$   $\mu\text{g/mL}$ 。来源于另外一株珊瑚内生真菌 *Aspergillus terreus* 的丁内酯 I (butyrolactone-I) (**30**),可降低 LPS 诱导 BV-2 小胶质细胞造成的炎症反应,同时还可以降低 NO 和 IL-1 $\beta$  的产生;分子印迹和分子对接实验表明,丁内酯 I 能通过抑制炎症信号通路 NF- $\kappa\text{B}$  相关因子的磷酸化从而抑制神经炎症,同时丁内酯 I 也是

COX-2 的潜在抑制剂<sup>[36]</sup>。除丁内酯 I 外,一系列丁内酯类衍生物(**31—37**)也表现出抑制 NO 生成的活性。研究人员利用 LPS 在小鼠 RAW264.7 巨噬细胞内诱导 NO 的产生作为指标,将巨噬细胞与化合物孵育后检测各自的 NO 抑制率,结果发现在 20  $\mu\text{mol/L}$  浓度下,化合物 **31** 和 **32** 的 NO 抑制率分别达 25.1% 和 25.3%<sup>[37]</sup>;而化合物 **33—37** 抑制 NO 的  $\text{IC}_{50}$  为 16.80—45.37  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[38]</sup>。

以上化合物的化学结构见图 4。

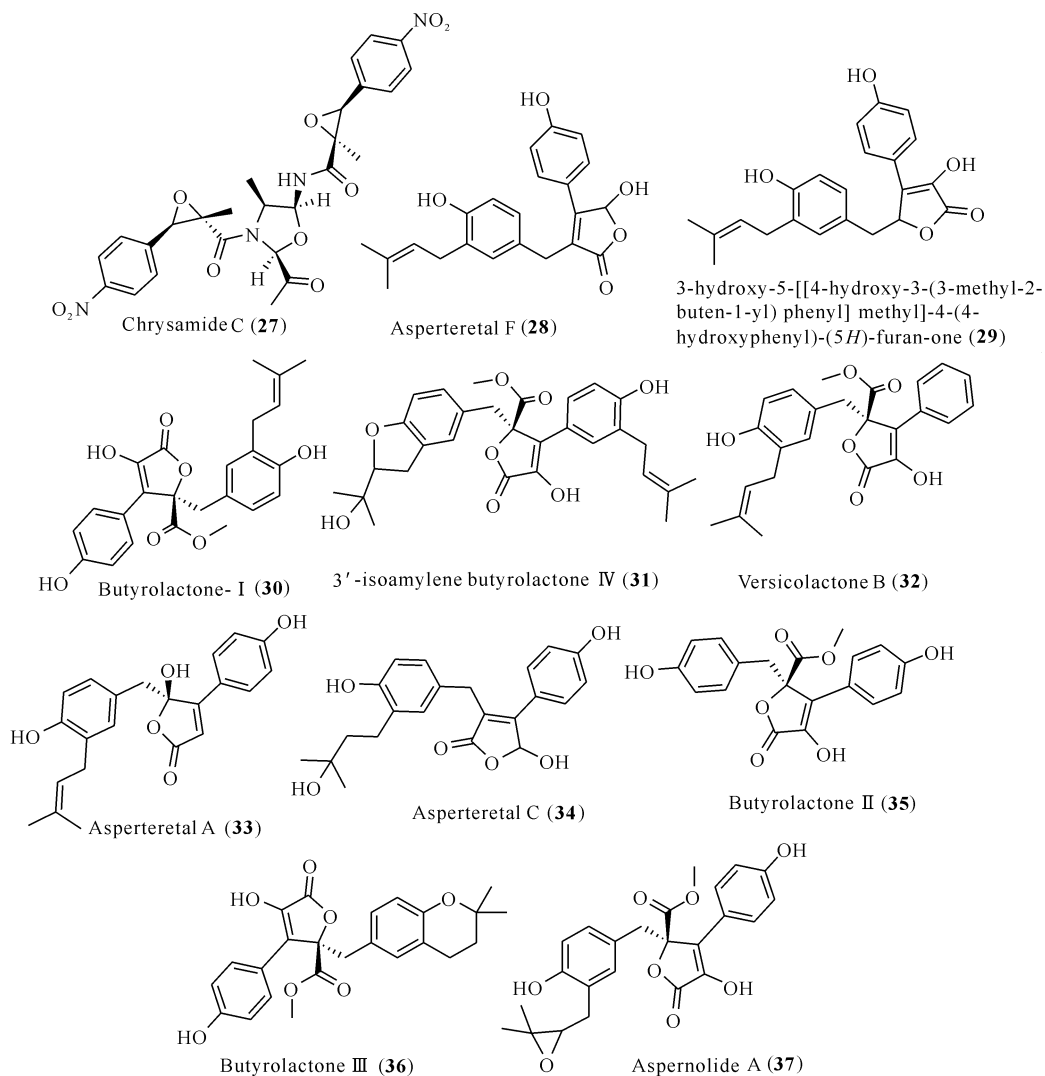


图 4 具有抗神经炎症活性的化合物结构(27—37)

Fig. 4 Structures of compounds with anti-neuroinflammatory activity (27—37)

前列腺素  $\text{E}_2$  ( $\text{PGE}_2$ ) 的水平升高也与脑内的炎症反应有关,其可以通过与 4 种不同 G 蛋白偶联受体共同介导小胶质细胞的旁分泌神经毒性,使小胶质细胞分泌活动异常<sup>[39]</sup>。Kim 等<sup>[40]</sup>从曲霉属 *Aspergillus* sp. SF-5974 和 *Aspergillus* sp. SF-5976 的液

体共培养发酵物中,分离鉴定出一个新颖的二氢异香豆素(**38**),活性测试发现其能通过抑制 iNOS 和 COX-2 的表达,从而抑制 LPS 诱导的 NO 和  $\text{PGE}_2$  的释放。对靶点 iNOS 和 COX-2 具有抑制活性的真菌代谢产物还有聚酮类化合物 phomaketide C

(39)<sup>[41]</sup>、tanzawaic acid Q (40)<sup>[42]</sup>、diaporindenes A—D (41—44)<sup>[43]</sup>、9-*O*-methylneuchromenin (45)<sup>[44]</sup>、苯甲醛衍生物 asperanins A—C (46—48) 以及二酮哌嗪生物碱 5-prenyl-dihydrorubrumazine A

(49)<sup>[45]</sup>。以上化合物抑制 NO 或者 PGE<sub>2</sub> 释放的 IC<sub>50</sub> 为 4.2—28.2 μmol/L, 具有发展成抗神经炎症的先导药物的前景(图 5)。

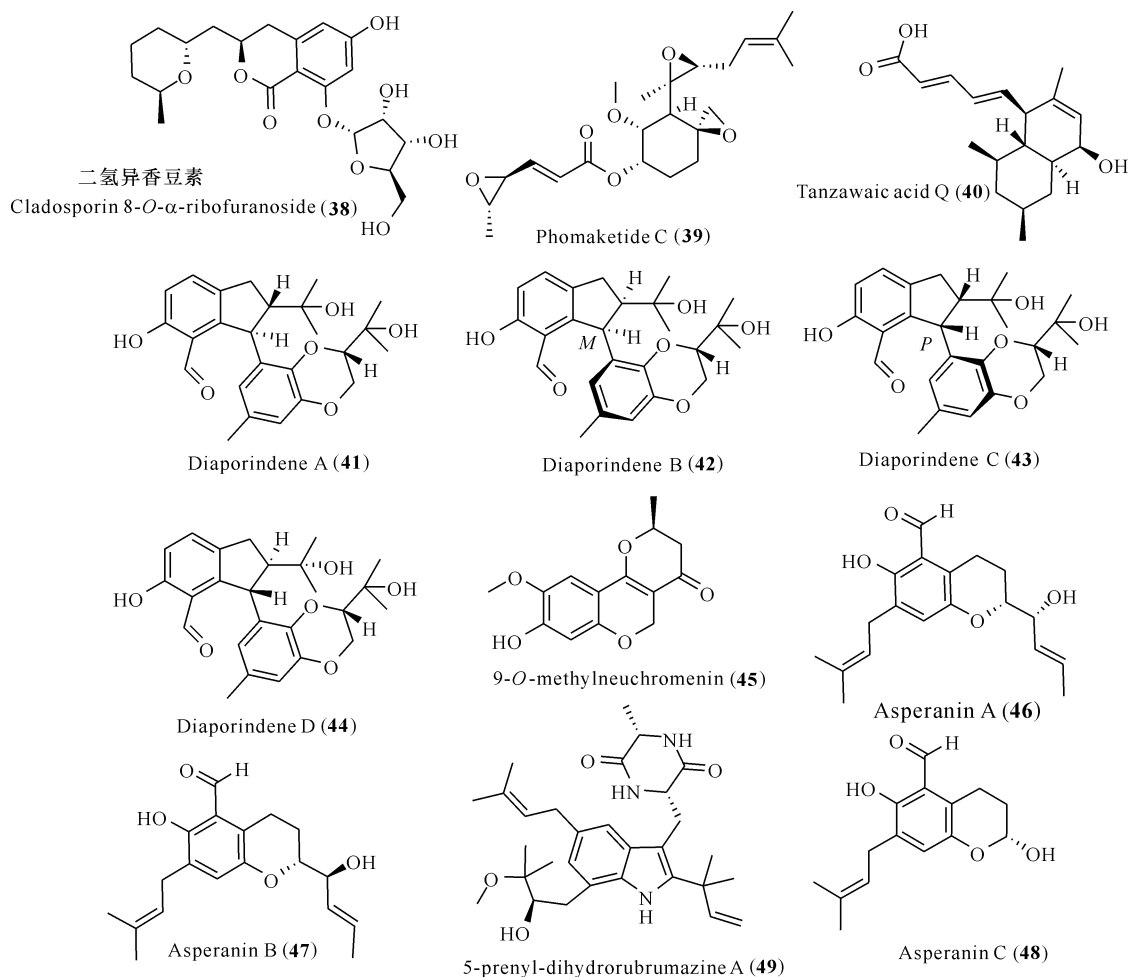


图 5 具有抗神经炎症活性的化合物结构(38—49)

Fig. 5 Structures of compounds with anti-neuroinflammatory activity (38—49)

#### 4 与抗氧化活性相关的真菌来源天然产物

在 AD 的发病进程中, A $\beta$  通过刺激神经元细胞产生大量的氧自由基, 造成脑部细胞成分中的脂质和蛋白被氧化, 活性氧的含量增加; 或者由于神经炎症导致活性氧和活性氮含量增加令脑组织产生损伤。具有抗氧化活性的化合物可以清除氧自由基或者防止活性自由基的产生。

从一株赤散囊菌 *Eurotium rubrum* Hiji025 中分离出的 neoechinulin A (50) 被证实具有神经保护作用, 其能够使神经元 PC12 细胞免受过氧化硝酸盐生成剂 3-morpholino-sydnominine (SIN-1) 诱导的细胞毒性<sup>[46]</sup>。研究发现, neoechinulin A 主要是对抗由 NO 或者 NO 生成剂(如 SIN-1) 导致的亚硝化应激,

而不是类似 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的氧化应激, 并且 neoechinulin A 需要高浓度才可以起到神经保护活性<sup>[47]</sup>。利用同样的方法, 两个带乙烯基炔烃的对苯二酚衍生物 pestalotioquinols A (51) 和 B (52), 也被证实可以使神经生长因子诱导分化的 PC12 细胞免受 SIN-1 诱导的细胞毒作用<sup>[48]</sup>。Kanno 等<sup>[48]</sup> 通过构效分析发现, 对苯二酚基团对 pestalotioquinols A 和 B 的神经保护活性具有重要作用, 如果羟基被甲氧基取代, 活性将大大降低, 并且 pestalotioquinols A 和 B 能在 1—3 μmol/L 浓度下发挥作用, 活性远远大于 neoechinulin A, 表明 pestalotioquinols A 和 B 在开发抗 AD 药物方面具有更大的前景。此外, 来源于红树林内生真菌 *Xylaria* sp. 的 xyloketal B (53), 被证实在体外可以防止氧化低密度脂质蛋白导致的细胞损

伤<sup>[49]</sup>, 通过抑制产生 ROS 和活性氮的酶及增强抗氧化酶来降低自由基水平<sup>[50]</sup>, 防止自由基过高损伤细胞; 增加抗凋亡蛋白的表达来抑制线粒体损伤和细胞凋亡的启动; 同时 xyloketal B 对缺糖诱导损伤的 PC12 细胞也表现出神经保护作用活性<sup>[51]</sup>。Xyloketal B 是研究较多的、具有多靶点抑制活性的真菌来源天然产物, 有广阔的成药前景。

以上化合物的化学结构见图 6。

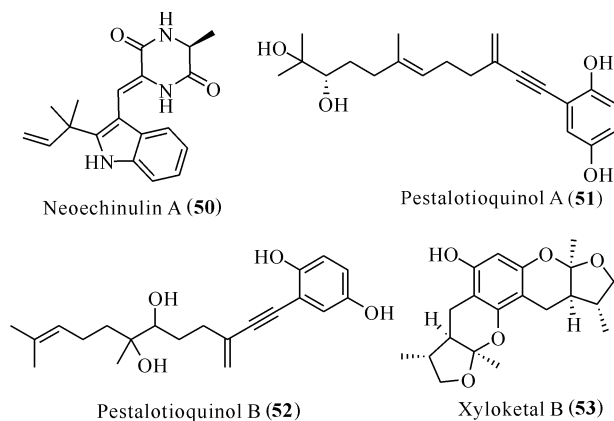


图 6 具有抗氧化活性的化合物结构(50—53)

Fig. 6 Structures of compounds with antioxidant activity (50—53)

## 5 与神经营养活性相关的真菌来源天然产物

健康神经元的活性是由神经营养素促进和维持的, 神经营养素往往参与多个神经元生理过程的调节, 包括神经元的存活、轴突的生长以及神经干细胞的分化等<sup>[52]</sup>。神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)是第一个发现的, 也是最具特征的神经营养素。其他神经营养素家族成员包括脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养素-3 (NT-3)、神经营养素-4/5 (NT-4/5)、神经营养靶标的调节剂如 NGF 受体酪氨酸蛋白激酶 A (Tyrosine Kinase A, TrkA) 等, 对于治疗包括 AD 在内的神经退行性疾病都具有巨大的潜力<sup>[53]</sup>。目前已有不少天然产物被报道具有类神

经营养因子的作用, 可以促进神经元细胞生长和分化<sup>[54]</sup>。其中来源于 *Penicillium fellutanum* 的天然产物 fellutamide B (54), 能够诱导成纤维细胞和胶质细胞释放 NGF, 其作用机理是通过抑制蛋白酶体, 促进 NGF 的基因表达<sup>[55]</sup>。从 *Acremonium* sp. TF-0356 发酵液中分离得到的聚酮类化合物 NGA0187 (55), 在 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的浓度下具有诱导 PC12 细胞突触生长的作用, 活性与 NGF 相当<sup>[56]</sup>。同样地, 来源于菌株 *Paecilomyces farinosus* RCEF 0101 的两个生物碱 farinosones A (56) 和 C (57), 在 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  浓度下也表现出增强 PC12 细胞突触生长的营养活性, 而且在此浓度下没有观察到对 PC12 细胞具有细胞毒活性, 但是神经营养活性低于 NGF<sup>[57]</sup>。*Paecilomyces militaris* 来源的生物碱类化合物 militarinone 在 2002 年就被证实具有神经营养活性, 其中 militarinone A (58) 的活性最高, 在 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  浓度下就可以促进 PC12 细胞的突触生长, 且没有表现出细胞毒活性<sup>[58]</sup>。Militarinone A 的脱羟基衍生物 (+)-N-deoxymilitarinone (59) 则需要在 100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  浓度下才能表现神经营养活性, 但该浓度下其对入神经元细胞 IMR-32 表现出细胞毒性<sup>[59]</sup>。Militarinones B (60) 和 C (61) 的神经营养活性更弱, 在 100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  的浓度下只能边缘性增强 PC12 细胞的突触生长<sup>[60]</sup>。

一系列异戊二烯色氨酸来源的生物碱(62—68) 从一株米曲霉大米培养基的发酵产物中分离得到, 并且同时表现出神经保护活性和神经营养活性; 在 100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  浓度下, 化合物 63, 64 和 66—68 可以对抗 PC12 细胞中  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导的氧化应激, 将细胞存活率从 47.29% 提高至 70.16%—90.85%; 在 25—100  $\mu\text{mol}/\text{L}$  浓度下, 化合物 62—68 均能促进未分化的 PC12 细胞轴突的生长, 表现出神经营养活性<sup>[61]</sup>。

以上化合物的化学结构见图 7 和图 8。

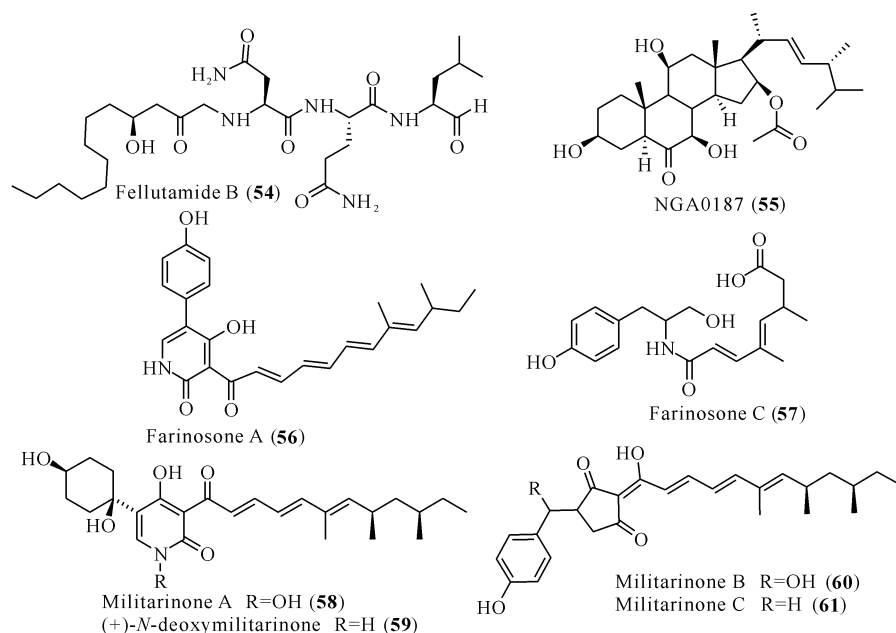


图7 具有神经营养活性的化合物结构(54—61)

Fig. 7 Structures of compounds with neurotrophic activity (54—61)

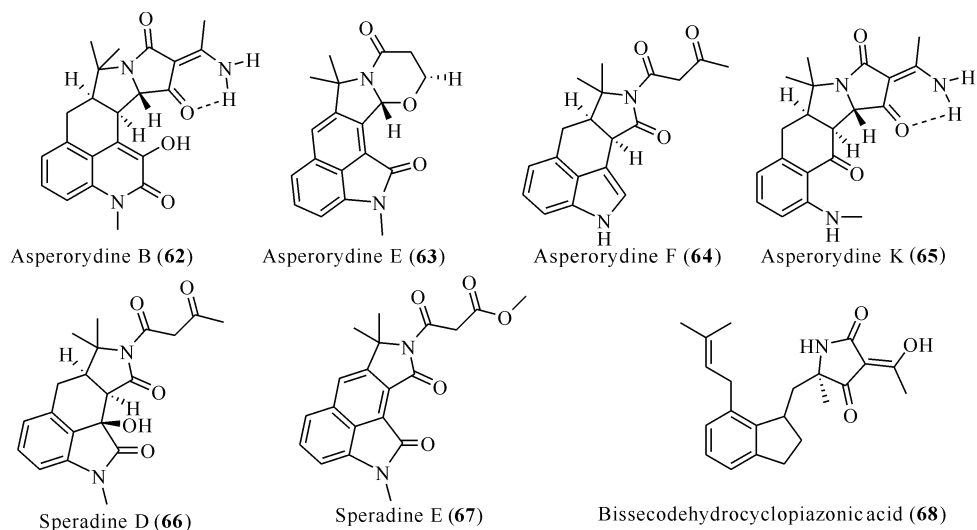


图8 具有神经营养活性的化合物结构(62—68)

Fig. 8 Structures of compounds with neurotrophic activity (62—68)

## 6 展望

AD的发病机制尚不明确,涉及因素众多,给抗AD药物的筛选带来非常大的挑战和困难。所以,深入了解AD病理特征,探索更多有效的治疗靶点,建立能更好模拟AD病理特征的生物学模型,优化药物筛选途径,寻找多靶标抑制剂等,将是科研工作者未来努力的重要方向。真菌种类繁多,且能够产生大量结构独特、活性新颖的次级代谢产物,是寻找治疗各种疾病先导药物的巨大宝库。已在我国上市的抗AD药物石杉碱甲,是从我国中草药蛇足石杉(*Hu-*

*perzia serrata*)中提取分离到的一种强活性倍半萜类生物碱,具有很强的抗AChE活性、抗氧化应激,抑制A $\beta$ 沉积和上调抗凋亡蛋白等多重神经保护作用<sup>[62]</sup>。近几年来,已有不少学者从蛇足石杉或其他植物中分离得到多种具有产石杉碱甲能力的内生真菌,如*Fusarium* sp. Rsp5.2和*Fusarium oxysporum* NSG-1等<sup>[63-66]</sup>。未来可以设计培育石杉碱甲高产菌株,通过发酵条件优化达到工业生产水平。研究此类内生真菌还可以获得石杉碱甲衍生物,为筛选新的抗AD药物提供很大可能性。这同时预示着真菌来源的天然产物将来会是寻找抗AD药物的一个新



领域,相信随着分离技术和活性筛选技术的不断发展和进步,会有更多的具有抗AD活性的真菌天然产物被发现,为人类社会解决AD这一世界难题提供新动力。

#### 参考文献

- [1] GAUGLER J, JAMES B, JOHNSON T, et al. Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(4): 459-509.
- [2] ANAND A, PATIENCE A A, SHARMA N, et al. The present and future of pharmacotherapy of Alzheimer's disease: A comprehensive review [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2017, 815: 364-375.
- [3] LANE C A, HARDY J, SCHOTT J M. Alzheimer's disease [J]. *European Journal of Neurology*, 2018, 25(1): 59-70.
- [4] COHEN T J, GUO J L, HURTADO D E, et al. The acetylation of tau inhibits its function and promotes pathological tau aggregation [J]. *Nature Communications*, 2011, 2(1): 252.
- [5] DELACOURTE A. Amyloid precursor protein neurotrophic properties as a target to cure Alzheimer's disease [J]. *European Neurological Review*, 2006, 6(1): 29-30.
- [6] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. *Alzheimer's Dementia*, 2016, 12(6): 719-732.
- [7] SCHELTENS P, BLENNOW K, BRETHER M M B, et al. Alzheimer's disease [J]. *The Lancet*, 2016, 388(10043): 505-517.
- [8] 张营丽, 唐伟, 王威. 阿尔茨海默病诊断与治疗策略 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(3): 862-864.
- [9] ADLIMOUGHADDAM A, NEUENDORFF M, ROY B, et al. A review of clinical treatment considerations of donepezil in severe Alzheimer's disease [J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2018, 24(10): 876-888.
- [10] MEI Z R, ZHENG P Y, TAN X P, et al. Huperzine A alleviates neuroinflammation, oxidative stress and improves cognitive function after repetitive traumatic brain injury [J]. *Metabolic Brain Disease*, 2017, 32(6): 1861-1869.
- [11] RATEB M E, EBEL R. Secondary metabolites of fungi from marine habitats [J]. *Natural Product Reports*, 2011, 28(2): 290-344.
- [12] 王景仪, 李梦秋, 李艳茹, 等. 药用植物内生真菌的多样性及生物功能研究进展 [J]. *生物资源*, 2020, 42(2): 164-172.
- [13] 张翠仙, 彭光天, 何细新, 等. 中国海洋共附生真菌次生代谢产物最新研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(9): 1284-1291, 1273.
- [14] O'BRIEN R J, WONG P C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease [J]. *Annual Review of Neuroscience*, 2011, 34: 185-204.
- [15] 刘海, 孔明珠, 郑易之, 等. 深海来源真菌 *Aspergillus* sp. SCS10W3 抗 A-beta 多肽聚集活性成分的研究 [J]. *中国海洋药物*, 2014, 33(6): 71-74.
- [16] FANG F, ZHAO J Y, DING L J, et al. 5-hydroxycyclopicillone, a new beta-amyloid fibrillization inhibitor from a sponge-derived fungus *Trichoderma* sp. HPQJ-34 [J]. *Marine Drugs*, 2017, 15(8): 260.
- [17] ZHAO J Y, LIU F F, HUANG C H, et al. 5-hydroxycyclopicillone inhibits beta-amyloid oligomerization and produces anti-beta-amyloid neuroprotective effects in vitro [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1651.
- [18] RIZZO S, RIVIERE C, PIAZZI L, et al. Benzofuran-based hybrid compounds for the inhibition of cholinesterase activity, beta amyloid aggregation, and abeta neurotoxicity [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51(10): 2883-2886.
- [19] GONZÁLEZ-RAMÍREZ M, GAVILAN J, SILVA-GRECCHI T, et al. A natural benzofuran from the pathogenic *Aleurodiscus vitellinus* fungus has potent neuroprotective properties on a cellular model of amyloid-beta peptide toxicity [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2018, 61(4): 1463-1475.
- [20] QI C X, BAO J, WANG J P, et al. Asperterpenes A and B, two unprecedented meroterpenoids from *Aspergillus terreus* with BACE1 inhibitory activities [J]. *Chemical Science*, 2016, 7(10): 6563-6572.
- [21] LEONETTI F, CATTO M, NICOLOTTI O, et al. Homo- and hetero-bivalent edrophonium-like ammonium salts as highly potent, dual binding site AChE inhibitors [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16(15): 7450-7456.
- [22] HOUGHTON P J, REN Y, HOWES M J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi [J]. *Natural Product Reports*, 2006, 23(2): 181-199.
- [23] LIN Y, WU X, FENG S, et al. Five unique compounds: Xyloketal from mangrove fungus *Xylaria* sp. from the South China Sea Coast [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66(19): 6252-6256.
- [24] WEN L, CAI X L, XU F, et al. Three metabolites from the mangrove endophytic fungus *Sporothrix* sp. (# 4335) from the South China Sea [J]. *The Journal of*

- Organic Chemistry, 2009, 74(3):1093-1098.
- [25] HUANG X S, YANG B, SUN X F, et al. A new polyketide from the mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp. sk14JW2P [J]. *Helvetica Chimica Acta*, 2014, 97(5):664-668.
- [26] GE H M, PENG H, GUO Z K, et al. Bioactive alkaloids from the plant endophytic fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Planta Medica*, 2010, 76(8):822-824.
- [27] GEISSLER T, BRANDT W, PORZEL A, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from the toadstool *Cortinarius infractus* [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, 18(6):2173-2177.
- [28] NONG X H, WANG Y F, ZHANG X Y, et al. Territrem and butyrolactone derivatives from a marine-derived fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Marine Drugs*, 2014, 12(12):6113-6124.
- [29] DENG C M, LIU S X, HUANG C H, et al. Secondary metabolites of a mangrove endophytic fungus *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) from the South China Sea [J]. *Marine Drugs*, 2013, 11(7):2616-2624.
- [30] WANG J F, WEI X Y, QIN X C, et al. Arthopyrones A-C, pyridone alkaloids from a sponge-derived fungus *Arthrinium arundinis* ZSDS1-F3 [J]. *Organic Letters*, 2015, 17(3):656-659.
- [31] JAWORSKI T, LECHAT B, DEMEDTS D, et al. Dendritic degeneration, neurovascular defects, and inflammation precede neuronal loss in a mouse model for tau-mediated neurodegeneration [J]. *The American Journal of Pathology*, 2011, 179(4):2001-2015.
- [32] MATOUSEK S B, GHOSH S, SHAFTEL S S, et al. Chronic IL-1 $\beta$ -mediated neuroinflammation mitigates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease without inducing overt neurodegeneration [J]. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2012, 7(1):156-164.
- [33] 方杰. IL-17 在阿尔茨海默病中的作用及机制研究 [D]. 福州:福建医科大学, 2015.
- [34] CHEN S T, WANG J F, LIN X P, et al. Chrysamides A-C, three dimeric nitrophenyl trans-epoxyamides produced by the deep-sea-derived fungus *Penicillium chrysogenum* SCSIO41001 [J]. *Organic Letters*, 2016, 18(15):3650-3653.
- [35] YANG L H, OU-YANG H, YAN X, et al. Open-ring butenolides from a marine-derived anti-neuroinflammatory fungus *Aspergillus terreus* Y10 [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(11):428.
- [36] ZHANG Y Y, ZHANG Y, YAO Y B, et al. Butyrolactone-I from coral-derived fungus *Aspergillus terreus* attenuates neuro-inflammatory response via suppression of NF- $\kappa$ B pathway in BV-2 cells [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(6):202.
- [37] LIU M T, ZHOU Q, WANG J P, et al. Anti-inflammatory butenolide derivatives from the coral-derived fungus *Aspergillus terreus* and structure revisions of aspernolides D and G, butyrolactone VI and 4',8''-diacetoxy butyrolactone VI [J]. *RSC Advances*, 2018, 8(23):13040-13047.
- [38] GUO F, LI Z L, XU X W, et al. Butenolide derivatives from the plant endophytic fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 113:44-50.
- [39] WANG T, QIN L, LIU B, et al. Role of reactive oxygen species in LPS-induced production of prostaglandin E<sub>2</sub> in microglia [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2004, 88(4):939-947.
- [40] KIM D C, QUANG T H, NGAN N T, et al. Dihydroisocoumarin derivatives from marine-derived fungal isolates and their anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia [J]. *Journal of Natural Products*, 2015, 78(12):2948-2955.
- [41] LEE M S, WANG S W, WANG G J, et al. Angiogenesis inhibitors and anti-inflammatory agents from *Phoma* sp. NTOU4195 [J]. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(12):2983-2990.
- [42] SHIN H J, PIL G B, HEO S J, et al. Anti-inflammatory activity of tanzawaic acid derivatives from a marine-derived fungus *Penicillium steckii* 108YD142 [J]. *Marine Drugs*, 2016, 14(1):14.
- [43] CUI H, LIU Y N, LI J, et al. Diaporindenes A-D; Four unusual 2,3-dihydro-1 H-indene analogues with anti-inflammatory activities from the mangrove endophytic fungus *Diaporthe* sp. SYSU-HQ3 [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83(19):11804-11813.
- [44] HA T M, KIM D C, SOHN J H, et al. Anti-inflammatory and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory metabolites from the antarctic marine-derived fungal strain *Penicillium glabrum* SF-7123 [J]. *Marine Drugs*, 2020, 18(5):247.
- [45] KWON J, LEE H, KO W, et al. Chemical constituents isolated from Antarctic marine-derived *Aspergillus* sp. SF-5976 and their anti-inflammatory effects in LPS-stimulated RAW 264.7 and BV2 cells [J]. *Tetrahedron*, 2017, 73(27/28):3905-3912.
- [46] MARUYAMA K, OHUCHI T, YOSHIDA K, et al. Protective properties of neoechinulin A against SIN-1-

- induced neuronal cell death [J]. *Journal of Biochemistry*, 2004, 136(1): 81-87.
- [47] AKASHI S, SHIRAI K, OKADA T, et al. Neoechinulin A imparts resistance to acute nitrosative stress in PC12 cells: A potential link of an elevated cellular reserve capacity for pyridine nucleotide redox turnover with cytoprotection [J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2012, 35(7): 1105-1117.
- [48] KANNO K, TSURUKAWA Y, KAMISUKI S, et al. Novel neuroprotective hydroquinones with a vinyl alkyne from the fungus, *Pestalotiopsis microspora* [J]. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 2019, 72(11): 793-799.
- [49] CHEN W L, QIAN Y, MENG W F, et al. A novel marine compound xyloketal B protects against oxidized LDL-induced cell injury in vitro [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2009, 78(8): 941-950.
- [50] GONG H F, LUO Z W, CHEN W L, et al. Marine compound xyloketal B as a potential drug development target for neuroprotection [J]. *Marine Drugs*, 2018, 16(12): 516.
- [51] ZHAO J, LI L, LING C, et al. Marine compound xyloketal B protects PC12 cells against OGD-induced cell damage [J]. *Brain Research*, 2009, 1302: 240-247.
- [52] PRICE R D, MILNE S A, SHARKEY J, et al. Advances in small molecules promoting neurotrophic function [J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2007, 115(2): 292-306.
- [53] CONNOR B, DRAGUNOW M. The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain [J]. *Brain Research Review*, 1998, 27(1): 1-39.
- [54] TOHDA C, KUBOYAMA T, KOMATSU K. Search for natural products related to regeneration of the neuronal network [J]. *Neurosignals*, 2005, 14(1/2): 34-45.
- [55] HINES J, GROLL M, FAHNESTOCK M, et al. Proteasome inhibition by fellutamide B induces nerve growth factor synthesis [J]. *Cell Chemical Biology*, 2008, 15(5): 501-512.
- [56] NOZAWA Y, SAKAI N, MATSUMOTO K, et al. A novel neurotogenic compound, NGA0187 [J]. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 2002, 55(7): 629-634.
- [57] CHENG Y X, SCHNEIDER B, RIESE U, et al. Fariosones A - C, neurotrophic alkaloidal metabolites from the entomogenous deuteromycete *Paecilomyces farinosus* [J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(11): 1854-1858.
- [58] SCHMIDT K, GUNTHER W, STOYANOVA S, et al. Militarinone A, a neurotrophic pyridone alkaloid from *Paecilomyces militaris* [J]. *Organic Letters*, 2002, 4(2): 197-199.
- [59] CHENG Y X, SCHNEIDER B, RIESE U, et al. (+)-N-deoxymilitarinone A, a neurotogenic pyridone alkaloid from the insect pathogenic fungus *Paecilomyces farinosus* [J]. *Journal of Natural Products*, 2006, 69(3): 436-438.
- [60] SCHMIDT K, RIESE U, LI Z, et al. Novel tetramic acids and pyridone alkaloids, militarinones B, C, and D, from the insect pathogenic fungus *Paecilomyces militaris* [J]. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(3): 378-383.
- [61] LIU L, BAO L, WANG L, et al. Asperorydines A - M: Prenylated tryptophan-derived alkaloids with neurotrophic effects from *Aspergillus oryzae* [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2018, 83(2): 812-822.
- [62] GAO X, ZHENG C Y, YANG L, et al. Huperzine A protects isolated rat brain mitochondria against  $\beta$ -amyloid peptide [J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2009, 46(11): 1454-1462.
- [63] LE T T M, HOANG A T H, NGUYEN N P, et al. A novel huperzine A-producing endophytic fungus *Fusarium* sp. Rsp5. 2 isolated from *Huperzia serrata* [J]. *Biotechnology Letters*, 2020, 42(6): 987-995.
- [64] WANG Y, ZENG Q G, ZHANG Z B, et al. Isolation and characterization of endophytic huperzine A-producing fungi from *Huperzia serrata* [J]. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*, 2011, 38(9): 1267-1278.
- [65] ISHIUCHI K, HIROSE D, SUZUKI T, et al. Identification of *Lycopodium* alkaloids produced by an ultraviolet-irradiated strain of *Paraboeremia*, an endophytic fungus from *Lycopodium serratum* var. *longipetiolatum* [J]. *Journal of Natural Products*, 2018, 81(5): 1143-1147.
- [66] 韩文霞, 李伟泽, 李小峰, 等. 蛇足石杉内生真菌产石杉碱甲含量检测及真菌的鉴定 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(6): 1112-1116.

## Research Progress of the Fungus-derived Natural Products with Anti-Alzheimer's Potential

WANG Junfeng<sup>1,2</sup>, CHEN Weihao<sup>1,3</sup>, CHEN Chunmei<sup>1,3</sup>, LIU Yonghong<sup>1,2,3,4</sup>

(1. CAS Key Laboratory of Tropical Marine Bio-resources and Ecology, Guangdong Key Laboratory of Marine Materia Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong, 510301, China; 2. Southern Marine Science and Engineering Guangdong Laboratory (Guangzhou), Guangzhou, Guangdong, 511458, China; 3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100049, China; 4. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530200, China)

**Abstract:** Alzheimer's Disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease induced by multiple factors, which mostly occurs in the elderly over 65 years old. At present, there are no effective drugs for the treatment of AD in clinical practice. The existing drugs can only slow the progression of the disease, but cannot prevent and cure AD. Regarding the pathogenesis of AD, current research believes that there are hypothesis of amyloid  $\beta$  deposition toxicity, neuro-inflammatory, oxidative stress and acetylcholinergic deficiency hypothesis. Fungi in nature are widely distributed and can produce a large number of metabolites with biological activity. Many studies have shown that natural products derived from fungi have neuroprotective effects and have the potential to become leading compounds of anti-AD drugs. From the perspective of AD pathogenesis hypothesis, this article reviews the natural products of fungal origin with anti-AD potential and their related physiological activities or mechanism, and provides a reference for exploring new anti-AD fungal natural medicines.

**Key words:** Alzheimer's disease, fungal natural products, neuro-protection,  $\beta$ -amyloid, neuro-inflammatory

责任编辑: 陆 雁



微信公众号投稿更便捷

联系电话: 0771-2503923

邮箱: [gxkx@gxas.cn](mailto:gxkx@gxas.cn)

投稿系统网址: <http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>