

本文引文格式:陈雪晴,张峥嵘,马丽,等. 雏菊叶龙胆酮的抑菌作用研究[J].
右江民族医学院学报,2025,47(1):44-49.

【论著与临床报道】

雏菊叶龙胆酮的抑菌作用研究

陈雪晴¹,张峥嵘²,马丽¹,孙加燕¹,查元¹,慈傲特¹,朱金燕¹

(1. 安庆医药高等专科学校药学院,安徽 安庆 246052;

2. 安徽中医药大学中医学院,安徽 合肥 230012)

摘要:目的 探讨雏菊叶龙胆酮的抑菌作用及机制。方法 雏菊叶龙胆酮作用大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌后,通过微量稀释法测定最低抑菌浓度(MIC)、最低杀菌浓度(MBC),进行耐药性诱导,以荧光染料 4',6-二脒基-2-苯基吲哚(DAPI)、碘化丙啶(PI)检测菌的死活情况,扫描电镜观察细胞形态,利用 RT-PCR 分析大肠杆菌外输泵基因 *AcrA*、*AcrB* 的表达。结果 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌 MIC 分别为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$;MBC 分别为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。作用于金黄色葡萄球菌和白色念珠菌时随着诱导代数的增加,未出现耐药性。Live/Dead 染色结果显示雏菊叶龙胆酮能够透过细胞膜,且随着药物浓度的增加,死亡的菌细胞数逐渐增加。扫描电镜显示雏菊叶龙胆酮对 3 种菌的形态具有不同程度的影响,其中大肠杆菌细胞菌体的表面形态出现明显的溶解和坍塌,随着浓度的增加,大部分菌体严重皱缩、干瘪、扭曲变形、菌体表面凹凸不平,且可降低大肠杆菌其外排泵基因 *AcrA*、*AcrB* 的相对表达量($P < 0.01$)。结论 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均具有一定抑菌作用,细菌对其不易产生耐药性,其中对大肠杆菌的抑菌活性最佳,主要通过损伤大肠杆菌细胞形态,改变细菌细胞膜的通透性。且对大肠杆菌耐药菌的外排泵基因表达量具有抑制作用。

关键词:雏菊叶龙胆酮;抑菌作用;大肠杆菌;金黄色葡萄球菌;白色念珠菌

中图分类号:R285

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)01-0044-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.01.007

Study on the antibacterial activity of Bellidifolin

CHEN Xueqing¹, ZHANG Zhengrong², MA Li¹, SUN Jiayan¹, ZHA Yuan¹, CI Aote¹, ZHU Jinyan¹

(1. School of Pharmacy, Anqing Medical College, Anqing 246052, Anhui, China;

2. School of Chinese Medicine, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate the antibacterial activity and mechanism of Bellidifolin. **Methods**

After treating *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), and *Candida albicans* (*C. albicans*) with Bellidifolin, the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) were determined by the microdilution method. Drug resistance induction was conducted, and the viability of bacteria was detected using fluorescent dyes 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) and propidium iodide (PI). The cell morphology was observed by scanning electron microscopy (SEM), and the expression of the efflux pump genes *AcrA* and *AcrB* in *E. coli* was analyzed by RT-PCR. **Results** The MIC of Bellidifolin against *E. coli*, *S. aureus* and *C. albicans* was 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. The MBCs were 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively. No drug resistance was observed in *S. aureus* and *C. albicans* with increasing induction generations. The results of live/dead staining showed that Bellidifolin could penetrate the cell membrane, and the number of dead bacterial cells increased with the concentration of the drug. SEM showed that it had different degrees of influence on the morphology of the three kinds of bacteria, among which the surface morphology of *E. coli* cells showed obvious dissolution and collapse. With the in-

基金项目:安徽省高校自然科学基金项目(2022AH052544,2023AH053424)

第一作者:陈雪晴,讲师,研究方向:药效物质基础,E-mail:chenxq1105@sina.com

crease of concentration, most of the bacteria were seriously shrunken, shriveled, distorted and uneven on the surface. Furthermore, Bellidifolin reduced the relative expression of the efflux pump genes *AcrA* and *AcrB* in *E. coli* ($P < 0.01$)

Conclusion Bellidifolin has a certain antibacterial effect against *E. coli*, *S. aureus*, and *C. albicans*. Bacteria are not prone to develop resistance to it. Among them, it has the best antibacterial activity against *E. coli*, mainly by damaging the cell morphology of *E. coli* and changing the permeability of the bacterial cell membrane, and has a certain inhibitory effect on the expression of the efflux pump genes of drug-resistant *E. coli*.

Key words: Bellidifolin; antibacterial activity; *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus*; *Candida albicans*

大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均为常见致病菌。大肠杆菌(*E. coli*)是一种革兰阴性条件致病菌,为临床常见多重耐药细菌^[1];金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)是一种常见的革兰阳性致病菌,可感染人体多个部位,引发皮肤感染和心内膜炎等疾病^[2];白色念珠菌(*Candida albicans*)是最常见的人类真菌病原体,是一种存在于人类口腔、胃肠道和生殖器黏膜表面和皮肤的共生酵母菌,可以从黏膜到全身感染^[3-4],随着抗生素的广泛长期使用导致各种菌的耐药性不断增强,迫切需要新的抗菌药物来解决抗生素耐药问题^[5]。雏菊叶龙胆酮为天然四氧代吡啶类化合物,主要分布于龙胆科獐牙菜属、假龙胆属及龙胆属植物中,具有多种药理学活性。HU T Y 等^[6]研究表明雏菊叶龙胆酮能够抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 P38、ERK 和 JNK 蛋白激酶的磷酸化,降低 P38、ERK 和 JNK 蛋白激酶的磷酸化水平而发挥抗炎作用;REN K 等^[7]报道雏菊叶龙胆酮对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 细胞损伤具有保护作用,可能机制和激活 H9c2 细胞 Nrf2/ARE 通路有关。LI S Q 等^[8]验证了 Bellidifolin 可降低细胞凋亡率,降低乳酸脱氢酶、肌酸激酶和丙氨酸氨基转移酶水平,具有保护心肌细胞损伤作用;该化合物还具有抗心肌纤维化作用,抑制心肌成纤维细胞的增殖^[9-10]。目前对于该单体化合物的研究大多集中于心血管系统保护方面,对于抗菌作用的相关报道较少,因此本文初步研究了雏菊叶龙胆酮对不同致病菌的抑菌活性,旨在为开发抗菌感染药物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌种 大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌,购自湖南亚大丰晖材料有限公司。

1.1.2 试剂 琼脂粉(北京索莱宝科技有限公司);PI 染料(北京索莱宝科技有限公司);DAPI 染料(北京索莱宝科技有限公司);TSB 培养基(青岛海博生物技术有限公司);LB 培养基(青岛海博生物技术有限公司);PBS(Angle'Gene);无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司);雏菊叶龙胆酮来自前期研究结果^[11]。

1.1.3 主要实验仪器 恒温培养摇床(上海一恒 THZ100);酶标仪(Thermo Fisher);倒置荧光显微镜(Nikon);多重实时荧光定量 PCR 仪(美国 life technologies 公司);扫描电子显微镜(HITACHI);临界点干燥仪(Quorum);激光共聚焦显微镜(Zeiss LSM 710, German);高速冷冻离心机(Sigma);紫外分光光度计(Beckman)。

1.2 最低抑菌浓度(MIC)与最低杀菌浓度(MBC)测定 将细菌活化后接种于液体培养基中,并在 37 °C, 160 r/min 的摇床中过夜培养。将培养后的细菌用培养基稀释至 1×10⁴ CFU/mL。将雏菊叶龙胆酮用灭菌后的超纯水进行配制,再进行梯度稀释。取 100 μL 雏菊叶龙胆酮溶液于 96 孔板中,然后加入 100 μL 的测试菌液,放置于 37 °C, 160 r/min 的摇床中培养(白色念珠菌 24 h, 大肠杆菌培养 18 h, 金黄色葡萄球菌 24 h)。阴性对照是除去雏菊叶龙胆酮溶液,只含有测试菌液的孔。用酶标仪进行吸光度的测定,在 λ 为 570 nm、600 nm 时进行光密度测定。实验重复 3 次进行。以杀灭 99%(菌落数低于 5)的最低杀菌浓度为 MBC。

1.3 耐药性研究 实验中将第 1 次经过药物处理的金黄色葡萄球菌/白色念珠菌视为第 1 代,然后每次从第 N 次处理的能长出菌的最小浓度下取出细菌液涂布于 YM 培养基中过夜生长并配制为第 N+1 代菌液。每次实验的 96 孔板通过酶标仪测定菌在 570 nm 处的吸光度值。取第 N 代生长的细菌配制为菌液(浓度为 2.5104 CFU/mL),并配制不同浓度梯度的雏菊叶龙胆酮溶液,并均匀加入到无菌 96 孔板中,每孔 100 μL,每个浓度设置 6 平行。以不加药物的菌液作为阴性对照,37 °C 培养 24 h 后,用酶标仪读取吸光度值(570 nm)。对于初次参与实验的菌株标记为第 0 代菌株,完成第 1 次 MIC 实验后,吸取适量 1/2 MIC 浓度下的浑浊液接种于新鲜的 LB 固体培养基中,37 °C 过夜培养。第 2 天选取单菌落接种于 LB 培养基中进行培养,至对数生长期时进行第 2 次 MIC 实验,并将菌株标记为第 1 代。以此类推进行诱导,实验诱导

至第 30 代。

1.4 Live/Dead 染色测定 培养好细菌,用 PBS 洗涤,低速离心收集得到细菌沉淀,1500 r/min 离心 5 min,收集细菌,用 PBS 重悬,再次离心,去除上清液,加入 250 μ L PBS 重悬细菌加入 50 μ L PI 染液,避光孵育 20 min。将 PI 染液用 PBS 稀释 10 倍,配制成至终浓度为 5 μ g/mL 的 PI 染色液。向孔板内加入适量 PI 染色工作液覆盖细菌,室温避光孵育 5~10 min,弃去染色工作液,用 PBS 覆盖细菌,用荧光显微镜观察,死细菌或凋亡晚期细菌的核呈红色荧光。

1.5 扫描电镜观察菌形态变化 将菌溶液分别与雏菊叶龙胆酮作用,将等体积的菌液与一定浓度的雏菊叶龙胆酮共同孵育,在 37 $^{\circ}$ C,160 r/min 下,孵育 2 h。以 8000 r/min 的速度离心 3 min,用 PBS 缓冲液进行离心洗涤,洗涤 3 遍。固定好的样品经 0.1 M 磷酸缓冲液(PB)(pH 7.4)漂洗 3 次,每次 15 min。0.1 M PB(pH 7.4)配制 1% 锇酸室温避光固定 1~2 h。0.1 M PB(pH 7.4)漂洗 3 次,每次 15 min。用乙醇溶液(30%、50%、70%、80%、90%、95%和 100%)进行梯度脱水,4 $^{\circ}$ C 保存。

1.6 细胞膜相关基因表达量测定 AcrAB-TolC 系统是大肠杆菌最主要的外输泵,由周质膜融合蛋白(AcrA)、内膜转运蛋白(AcrB)和外膜通道蛋白(TolC)组成,是大肠杆菌产生多重耐药性的生理基础,AcrA 和 AcrB 在该系统中发挥重要作用^[12-13]。采用 Primer Premier 6.0 和 Beacon designer 7.8 软件进行定量 PCR 引物设计,然后进行合成,引物序列见表 1,由南京奥青生物技术有限公司合成。以 16S rRNA 为内参基因,以不加药物组为空白对照。总 RNA 提取:将菌株培养基中过夜培养后,配制为菌液(浓度为 2.5×10^5 CFU/mL)。将雏菊叶龙胆酮配制为一定浓度的溶液,取 1 000 μ L 菌液与等量雏菊叶龙胆酮溶液混合,37 $^{\circ}$ C 摇床培养 2 h 后取出,经 8 000 r/min 离心 5 min,PBS 洗涤 3 次以去除残留的雏菊叶龙胆酮溶液,对于所收集的菌沉淀,按照试剂盒提取总 RNA。提取后的总 RNA 利用紫外分光光度计检测其纯度(OD260/OD280 为 1.8~2.0 时符合要求)并计算其浓度,新制备的总 RNA 溶液置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存。每个样品重复 3 次,各个基因的相对表达水平以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行统计分析。

表 1 RT-PCR 引物

基因	引物名称	引物序列	大小
16s rRNA	16s rRNA-F	5'-AGTACGGCCGCAAGGTAAA-3'	100 bp
	16s rRNA-R	5'-CCAGGTAAGGTCTTCGCGT-3'	100 bp
AcrA	AcrA-F	5'-GAGTACGATCAGGCTCTGGC-3'	125 bp
	AcrA-R	5'-CCGCTAATCGGAGAGGTGAC-3'	125 bp
AcrB	AcrA-F	5'-GCGGTTCTACTGGTGCTATCT-3'	122 bp
	AcrA-R	5'-GGCAATCGGTTTCAGCATGG-3'	122 bp

1.7 统计学方法 采用 GaphPad Prism 8.0 统计软件进行分析,数值用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MIC 和 MBC 测定结果 实验结果表明,雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均

有抑制作用,对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌 MIC 分别为 50 μ g/mL、100 μ g/mL、100 μ g/mL(见图 1);MBC 分别为 200 μ g/mL、250 μ g/mL、250 μ g/mL(见图 2)。结果表明雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌的抑菌效果最佳。

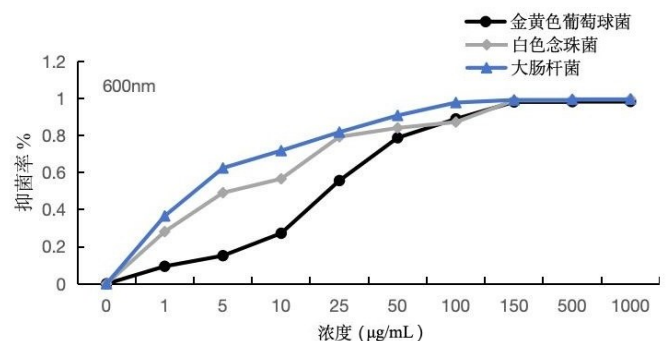
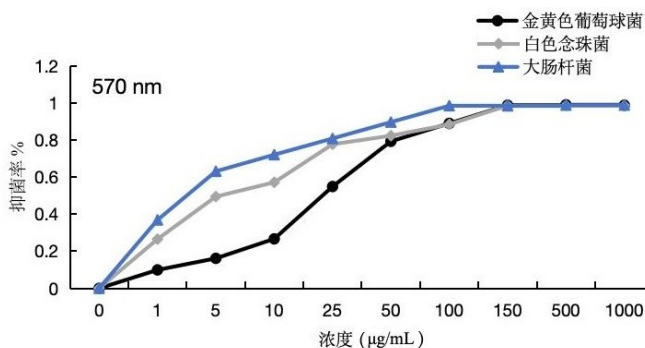


图 1 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的抑菌情况

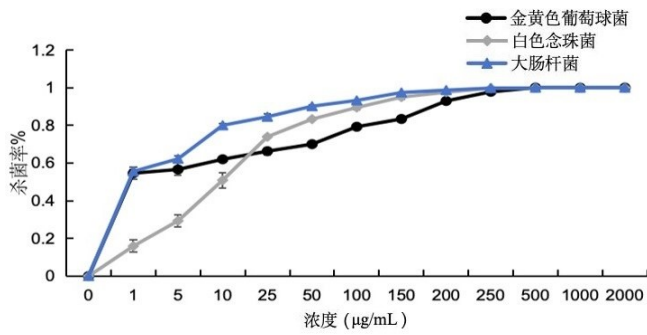


图 2 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的杀菌情况

2.2 雏菊叶龙胆酮的耐药性 结果如图 3 所示, 雏菊叶龙胆酮诱导至第 30 代时没有显示出耐药性, 表明雏菊叶龙胆酮作用于革兰氏阳性菌金黄色葡萄球菌和真菌白色念珠菌时, 其耐药性不会随代数递增, 表明雏菊叶龙胆酮具有较好的耐药性。

2.3 Live/Dead 染色分析 通过染色观察细菌细胞的存活情况。PI 可对 DNA 染色, 但是 PI 不能穿过未破裂的膜, 但能穿透凋亡晚期细菌及死细菌的破损细菌膜, 因此 PI 常用于死细胞的核染色, 发射的荧光为

红光。DAPI 能够透过完整的细胞膜, 与 DNA 结合在荧光显微镜下呈现蓝色荧光, 常用于活细胞染色。采用荧光显微镜观察大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌经雏菊叶龙胆酮作用后细胞的存活情况, 结果如图 4 所示, 3 种菌在雏菊叶龙胆酮作用下, 死亡细胞数量呈现随浓度升高而增加的梯度变化趋势, 表明该化合物对 3 种菌均具有抑制作用。

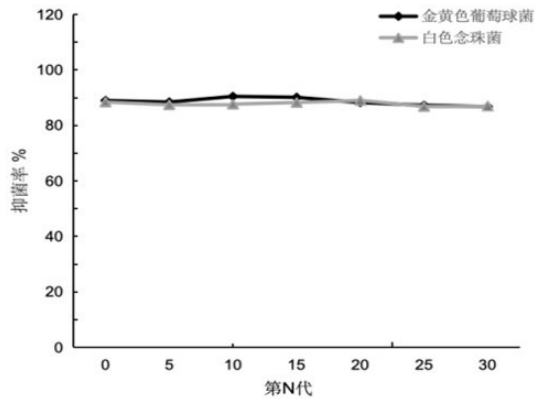


图 3 雏菊叶龙胆酮对细菌和真菌的耐药性

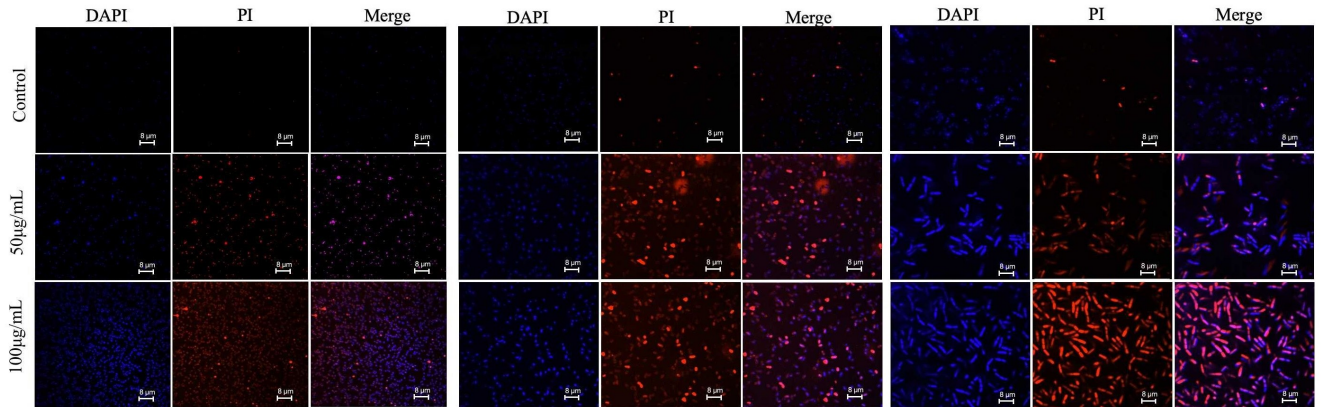


图 4 3 种菌在雏菊叶龙胆酮孵育后的 Live/Dead 染色情况

2.4 雏菊叶龙胆酮对菌形态的影响 为了进一步探究雏菊叶龙胆酮的抗菌机制, 将雏菊叶龙胆酮(50 μg/mL 和 100 μg/mL)分别作用于大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌后, 使用扫描电镜进行分析, 观察菌体表面是否发生变化。扫描电镜结果显示(见图 5), 雏菊叶龙胆酮作用后大肠杆菌细胞菌体表面形态发生了明显改变, 对照组(Control 组)中细菌形态规则、外观饱满、表面光滑致密(见图 5A~图 5C), 而加药(50 μg/mL 组)处理后菌体出现了溶解和坍塌的现象(见图 5D~图 5F), 且随着浓度(100 μg/mL 组)的增加, 其大部分菌体严重皱缩、干瘪、扭曲变形, 菌体表面凹凸不平(见图 5G~图 5I); 对比金黄色葡萄球菌和白色

念珠菌, 金黄色葡萄球菌菌体也有个别出现溶解的现象(见图 5G), 白色念珠菌出现界限不清, 均随着浓度的增加而增多(见图 5H), 但是雏菊叶龙胆酮作用在大肠杆菌时的破坏效果更显著(见图 5I)。因此, 相比较而言, 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌的作用效果更强一些。

2.5 雏菊叶龙胆酮对基因相对表达量的影响 从基因的层面探讨雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌细胞膜的影响, 由图 6 可知, 与空白对照组相比较, 雏菊叶龙胆酮作用后大肠杆菌其外排泵基因 *AcrA*、*AcrB* 的相对表达量均降低 ($P < 0.01$), 且呈浓度剂量依赖。表明雏菊叶龙胆酮可以降低大肠杆菌外排系统基因 *AcrA*、*AcrB* 的表达。

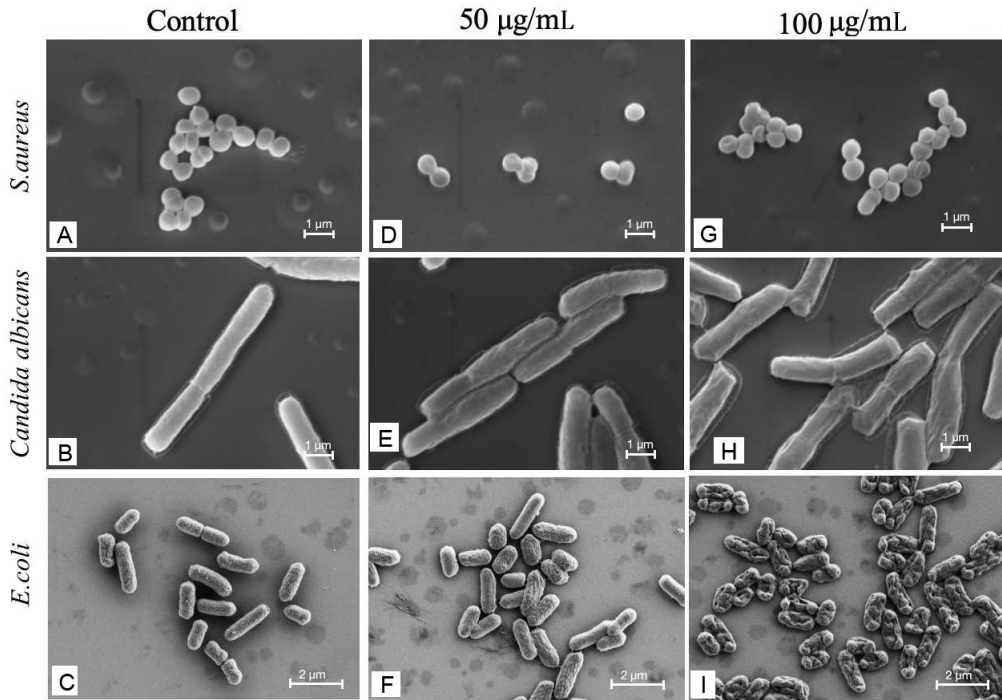
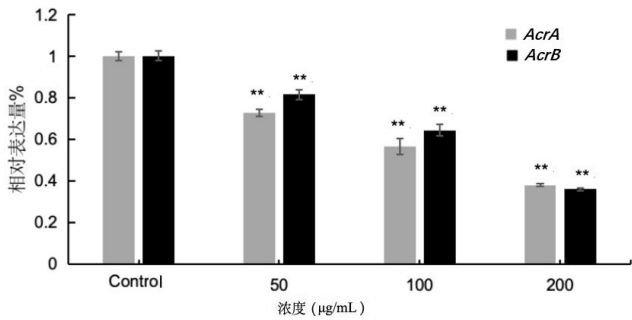


图 5 雏菊叶龙胆酮处理前后菌形态变化的扫描电镜结果



注:与 Control 组比较, ** $P < 0.01$ 。

图 6 雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌相关基因表达的影响

3 讨论

抗菌药物普遍面临着局限,包括抗菌谱窄、显著的副作用、低生物利用度以及容易发生耐药性等问题,因此,寻找具有更广泛的抗菌覆盖、副作用小且耐药性更强的新型抗菌药物已变得至关重要^[14-15]。中药在我国已有几千年的应用历史且具有价格低廉、毒副作用小、不易产生耐药性等优势,随着现代化提取分离技术的飞速发展,中药抗菌活性成分的单体已应用于临床的研究中。天然呋酮是莽草酸途径的下游次级代谢产物,具有抗菌、抗肿瘤、抗病毒等多方面的药理活性^[16],雏菊叶龙胆酮是天然呋酮类化合物,广泛分布于龙胆科药用植物中,具有呋酮类化合物的“特权结构”^[17],对该化合物急性毒性实验结果显示无毒、无致突变性作用,安全可靠^[18]。吕丽娟等^[19]初步研究了雏菊叶龙胆酮对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、肠炎沙门氏菌和铜绿假单胞菌的抑菌活性,发现雏菊叶龙胆酮具

备显著的抗菌效果,且随着浓度的增加该化合物的抑制效果增强,有望成为一种有效的抗菌剂;LIMA B 等^[20]对 Bellidifolin 等呋酮类单体化合物的抗菌活性实验研究结果表明 Bellidifolin 对石膏样小孢子菌、红色毛癣菌、毛癣菌具有抑制作用。

本实验初步探究了雏菊叶龙胆酮对几种常见致病菌大肠杆菌、金黄色葡萄球菌及白色念珠菌的抗菌活性。结果表明,雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和白色念珠菌均具有抑制作用且耐药性较好,其中对大肠杆菌的作用效果最好,它能够透过细菌细胞膜,明显改变大肠杆菌细胞菌体表面形态,随着浓度的增加,其大部分菌体出现严重皱缩、干瘪、扭曲变形等损伤,与未经处理的平整光滑的菌体形成鲜明的对比,能够降低大肠杆菌其外排泵基因 *AcrA*、*AcrB* 的相对表达,表明雏菊叶龙胆酮对大肠杆菌耐药菌的外排泵基因表达有抑制作用。

综上,雏菊叶龙胆酮对细菌和真菌均具有一定抑制作用,同时具有较好的耐药性,未来期望深入探明雏菊叶龙胆酮抗菌作用特点和机制,加快中药单体抗菌的开发和利用。

参考文献:

- [1] 蓝怡,戴圆圆,余艳妮,等. 苦丁茶对大肠杆菌的抑菌作用及其机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(5): 741-746.
- [2] 易雪丽,陈晓颖,韦家柱,等. 金银花对金黄色葡萄球菌体外抑菌作用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(1): 48-51.

- [3] LOPES J P, LIONAKIS M S. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*[J]. Virulence, 2022, 13(1):89-121.
- [4] PEREIRA R, DOS SANTOS FONTENELLE RO, DE BRITO E S, et al. Biofilm of *Candida albicans*: formation, regulation and resistance [J]. J Appl Microbiol, 2021, 131(1):11-22.
- [5] AHMAD-MANSOUR N, LOUBET P, POUGET C, et al. *Staphylococcus aureus* toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments[J]. Toxins (Basel), 2021, 13(10):677.
- [6] HU T Y, JU J M, MO L H, et al. Anti-inflammation action of xanthenes from *Swertia chirayita* by regulating COX-2/NF- κ B/MAPKs/Akt signaling pathways in RAW 264, 7 macrophage cells[J]. Phytomedicine, 2019, 55:214-221.
- [7] REN K, SU H, LV L J, et al. Effects of four compounds from *Gentianella acuta* (Michx.) Hulten on hydrogen peroxide-induced injury in H9c2 cells[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019:2692970.
- [8] LI S Q, HUANG C Y, LI X, et al. Bellidifolin from *Gentianella acuta* (Michx.) Hulten protects H9c2 cells from hydrogen peroxide-induced injury via the PI3K-Akt signal pathway[J]. Toxicol Rep, 2022, 9:1655-1665.
- [9] YANG H X, SUN J H, YAO T T, et al. Bellidifolin ameliorates isoprenaline-induced myocardial fibrosis by regulating TGF- β 1/smads and p38 signaling and preventing NR4A1 cytoplasmic localization [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:644886.
- [10] YAO T T, YANG H X, SUN J H, et al. Bellidifolin inhibits SRY-related high mobility group-box gene 9 to block TGF- β signalling activation to ameliorate myocardial fibrosis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022:6841276.
- [11] 陈雪晴, 尤蓉蓉, 何丹丹, 等. 藏药印度獐牙菜化学成分研究[J]. 中草药, 2017, 48(24):5112-5116.
- [12] 赵子玉, 张鹏, 王春光, 等. 黄芩苷对大肠杆菌 AcrB 外排泵的抑制作用及其机制[J]. 中国兽医学报, 2022, 42(9):1861-1868.
- [13] 尹秀玲, 白迎春, 张立永, 等. 加减三黄汤对耐药大肠杆菌 *acrA* mRNA 表达水平的影响[J]. 中国兽医杂志, 2012, 48(6):60-63.
- [14] XIE J L, POLVI E J, SHEKHAR-GUTURJA T, et al. Elucidating drug resistance in human fungal pathogens [J]. Future Microbiol, 2014, 9(4):523-542.
- [15] SORGO A G, HEILMANN C J, DEKKER H L, et al. Effects of fluconazole on the secretome, the wall proteome, and wall integrity of the clinical fungus *Candida albicans*[J]. Eukaryot Cell, 2011, 10(8):1071-1081.
- [16] 樊冬梅, 刘越, 唐丽. 天然(口山)酮类化合物生物活性的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3):503-510.
- [17] LESCH B, BRÄSE S. A short, atom-economical entry to tetrahydroxanthrenones[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2004, 43(1):115-118.
- [18] 赵维, 韩华锐, 赵雅婵, 等. 天然活性成分雏菊叶龙胆酮的研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(5):666-673, 677.
- [19] 吕丽娟, 朱华玲, 王艳芳, 等. 尖叶假龙胆中雏菊叶龙胆酮的分离、表征及抗菌活性研究(英文)[J]. 化学研究与应用, 2015, 27(12):1811-1816.
- [20] LIMA B, SÁNCHEZ M, LUNA L, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of *Gentianella Multicaulis* collected on the Andean Slopes of San Juan Province, Argentina[J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2012, 67(1-2):29-38.

收稿日期:2024-07-27;修回日期:2024-09-23

(本文编辑 覃洪含)