

地衣天然产物松萝酸抗植物病原真菌的研究现状及农业应用潜力

曹淑琳¹ 江聪² 王延延³ 陈怀谷¹ 李伟^{1*}

(1. 江苏省农业科学院植物保护研究所, 南京 210000; 2. 西北农林科技大学植物保护学院, 陕西 杨凌 712100;
3. 中山大学农业与生物技术学院, 广州 510275)

摘要: 植物病原真菌病害是威胁全球农业生产的主要因素之一。长期以来, 化学杀菌剂的过度使用引起了病原菌的抗药性及农药残留等突出问题, 亟需开发作用机制新颖的绿色农药。松萝酸作为地衣特有的二苯并呋喃类次生代谢产物, 因其广谱生物活性而备受关注。研究表明, 松萝酸对革兰氏阳性细菌及镰刀菌 *Fusarium* spp.、炭疽菌 *Colletotrichum* spp. 等部分植物病原真菌表现出显著的抑菌活性; 其对细菌及动物细胞的作用机制涉及破坏细胞膜完整性、干扰能量代谢、螯合金属辅酶及抑制核酸合成等多靶点特性。然而, 针对植物病原真菌的抑菌活性与机制研究仍较为匮乏, 且存在作用靶点不明、溶解性差、生态安全性评估不足等瓶颈问题。该文系统综述松萝酸的化学特性、药理活性、抗微生物活性及其作用机制, 重点探讨其在抗植物病原真菌方面的研究进展与农业应用潜力。同时提出松萝酸可能通过抑制细胞壁合成、干扰麦角固醇代谢等途径抑制植物病原真菌的假说, 并建议通过组学技术、分子对接及遗传验证等策略解析其分子靶点。未来研究需结合结构修饰与剂型优化, 提升其选择性与环境兼容性, 系统评估其对非靶标生物的影响, 从而推动松萝酸成为绿色农药的重要先导化合物。

关键词: 地衣; 松萝酸; 抑菌活性; 作用机制; 应用前景

Usnic acid from lichens: a review of its activity against phytopathogenic fungi and potential for agricultural applications

Cao Shulin¹ Jiang Cong² Wang Yanyan³ Chen Huaigu¹ Li Wei^{1*}

(1. Institute of Plant Protection, Jiangsu Academy of Agricultural Sciences, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China;
2. College of Plant Protection, Northwest A&F University, Yangling 712100, Shaanxi Province, China; 3. College of Agriculture and Biotechnology, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, Guangdong Province, China)

Abstract: Disease caused by phytopathogenic fungi poses a serious threat to global agricultural production. Prolonged overuse of chemical fungicides has exacerbated critical issues including widespread pathogen resistance and persistent pesticide residues, thereby highlighting an urgent demand for green pesticides with novel modes of action. Usnic acid (UA), a dibenzofuran-type secondary metabolite uniquely biosynthesized by lichens, has attracted considerable attention due to its broad-spectrum bioactivities. Studies have shown that UA exhibits significant inhibitory activity against the Gram-positive bacteria as well as several plant pathogenic fungi, such as *Fusarium* spp. and *Colletotrichum* spp. In bacterial and animal systems, its mechanisms of action involve multiple targets, including disruption of

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFD1400105), 作物抗逆与高效生产全国重点实验室开放课题基金项目(SKLCRHPKF03), 国家小麦产业技术体系资助项目(CARS-03)

* 通信作者 (Author for correspondence), E-mail: lw0501@jaas.ac.cn

收稿日期: 2025-10-16

cell membrane integrity, interference with energy metabolism, chelation of metal cofactors, and inhibition of nucleic acid synthesis. However, research on its activity against plant pathogens remains limited, with only sporadic reports over the past two decades, and faces bottlenecks such as an unclear mode of action, poor solubility, and insufficient ecological safety assessment. Based on this background, this review systematically summarizes the chemical properties, pharmacological activities, antimicrobial effects, and underlying mechanisms of UA, with a particular focus on its recent advances and potential agricultural application against plant pathogenic fungi. Furthermore, we propose the hypothesis that UA may inhibit plant pathogenic fungi by suppressing cell wall synthesis and/or interfering with ergosterol metabolism. We also suggest that strategies such as omics technologies, molecular docking, and genetic validation should be employed to elucidate its molecular targets. Future studies should focus on structural modification and formulation optimization to improve its selectivity and environmental compatibility, systematically evaluating its impact on non-target organisms, and thereby promote UA as a promising lead compound for green pesticides.

Key words: lichen; usnic acid; antimicrobial activity; mechanism of action; application prospect

植物真菌病害是制约全球农业生产的主要生物胁迫因素之一。由镰刀菌 *Fusarium* spp.、稻瘟菌 *Magnaporthe oryzae* 和炭疽菌 *Colletotrichum* spp. 等引起的作物病害, 每年造成较大的产量损失, 严重威胁粮食安全与供应链稳定(亓璐等, 2021; 张昊和陈万权, 2022)。目前, 病害防控主要依赖化学杀菌剂, 但长期、过度使用不仅引发了日益严峻的病原菌抗药性问题, 更导致严重的农药残留、环境污染等生态问题(宋益民等, 2018)。因此, 开发高效、低毒、环境兼容的新型绿色杀菌剂已成为植物保护领域的迫切需求。

在此背景下, 天然产物因其结构多样性、作用机制新颖、生物可降解性等特点, 被视为绿色农药创制的重要先导化合物宝库(Dayan et al., 2009; Jin et al., 2021; Cao et al., 2024)。地衣是真菌与光合生物(绿藻 *Chlorophyta* 或蓝细菌 *Cyanobacteria*) 构成的稳定互利共生体, 在高山、极地、沙漠等极端环境中进化出了顽强的防御能力, 其合成的大量结构独特、生物活性广泛的次生代谢产物, 在抵御环境胁迫、避免动物啃食及抑制病原菌定殖等方面发挥着关键作用(Singh et al., 2025; Tian et al., 2025)。迄今为止, 已从地衣中发现 1 000 余种次生代谢产物, 其中 80% 在其他生物中尚未见报道, 这些化合物是开发新作用模式杀菌剂的理想来源。

在众多代谢产物中, 松萝酸是研究最为深入且最具商业化开发潜力的化合物之一, 广泛分布于石蕊属 *Cladonia*、松萝属 *Usnea*、茶渍属 *Lecanora*、树发属 *Alectoria*、扁枝衣属 *Evernia* 和梅衣属 *Parmelia* 等众多物种中(图 1)(贾妍等, 2020)。研究报道, 松萝

酸能通过多功能聚酮合成酶催化聚酮链, 再经细胞色素 P450 酶(cytochrome P450 enzymes, CYP450) 催化氧化和环化等修饰步骤合成(Abdel-Hameed et al., 2016; Pizarro et al., 2020)。其化学命名为 2, 6-二乙酰基-7, 9-二羟基-8, 9b-二甲基-1, 3(2H, 9bH)-二苯并呋喃二酮, 存在(-)-松萝酸和(+)-松萝酸 2 种构型(Ingólfssdóttir, 2002)(图 1)。

凭借其独特的化学结构, 松萝酸展现出多种生物活性与广泛的应用前景。其抗菌活性显著, 尤其对革兰氏阳性细菌如链球菌 *Streptococcus*、肠球菌 *Enterococcus* 和葡萄球菌 *Staphylococcus* 等均具有较强的抑制作用。同时, 它对耐药菌株如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 也表现出强抑制活性, 这在解决临床耐药性问题方面具有重要的应用价值(Zhang et al., 2023; Gangwar et al., 2025)。除抗菌外, 松萝酸还具有较强的抗辐射、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤及杀虫等多种药理活性(Cocchietto et al., 2002; Macedo et al., 2021)。这些广泛的生物活性使其应用范围涉及医药、食品、化妆品等行业, 具体用于抗感染、消炎止痛、防腐、防晒、促进脂质代谢(减肥)等(图 1), 并已被实际添加到牙膏、漱口水、除臭剂、防晒油及部分减肥产品中。总之, 松萝酸凭借其良好的生物活性及明确的应用成效, 在多个领域的深度开发方面展现出广阔的前景。

松萝酸作为地衣来源的典型次生代谢物在医学、药理学及工业等领域已获得较为系统的研究与应用, 然而在农业领域, 尤其是针对植物病原真菌和卵菌的研究, 目前报道十分有限, 且多集中于其活性

评价等方面,缺乏对其作用机制的深入探索和应用验证。鉴于松萝酸在跨学科研究中所展现的广谱抗微生物潜力,本文旨在梳理其在抗植物病原真菌方面的研究空白,系统性综述松萝酸药理活性、已

知抗菌机制以及在抗植物病原真菌方面的研究进展,进而讨论其潜在作用机制,并对其在农业中的应用前景进行展望,以期为推动新型绿色农药的研发提供理论基础。

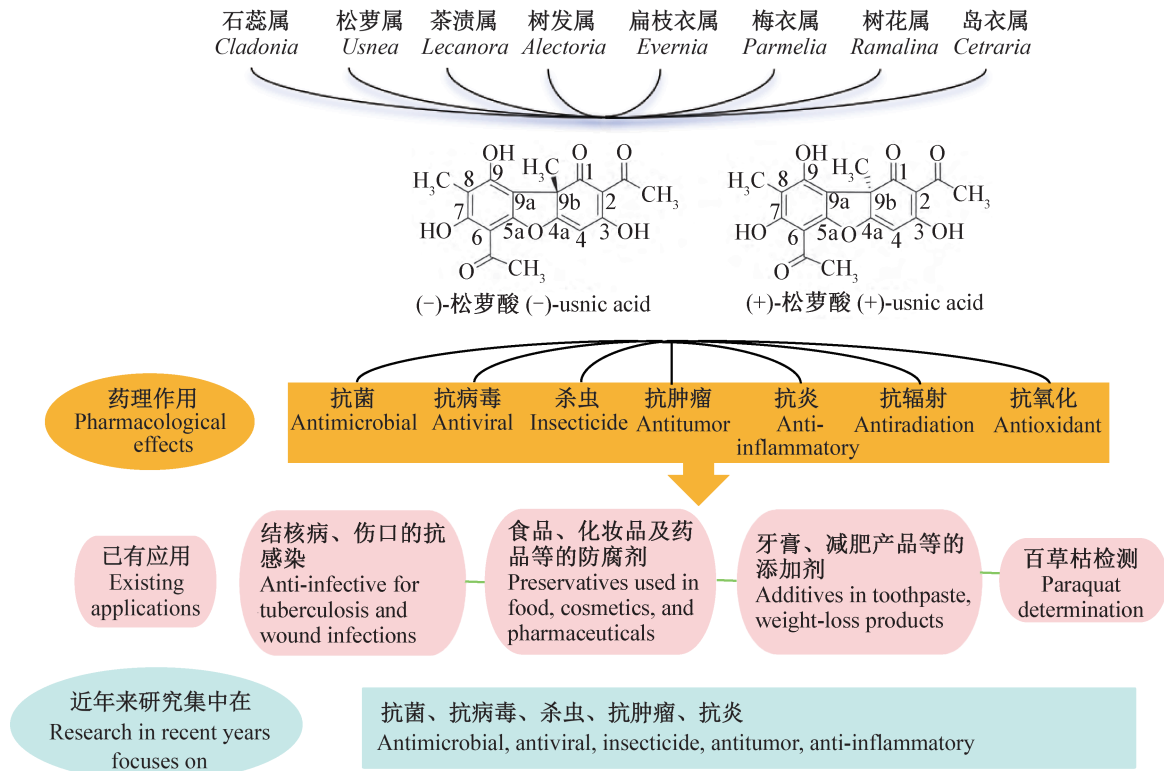


图1 含松萝酸的地衣种类及松萝酸的应用

Fig. 1 Usnic acid-producing lichens and their applications

1 研究历史脉络:地衣到松萝酸

1.1 传统应用

基于地衣独特的生存策略与极端缓慢的生长速度,生长过程中可积累异常丰富的代谢产物,长期以来被人类用于医学、染料及保健用途。在我国,地衣的药用历史可追溯至两千多年前。《诗经》中已有女萝(即松萝)的记载,《神农本草经》将石蕊列为药材,主治咽喉疾病与发热症状,《名医别录》与《本草纲目》均记述了松萝类地衣的清热、化痰、平肝及抗菌功效(马骥,1981;赵学敏,1983)。这些传统认知虽未明确指向松萝酸,但为后续地衣代谢产物抗菌活性研究奠定了基础。

在西方,美洲原住民早在14世纪便利用狼地衣 *Letharia vulpina*、长松萝 *U. longissima* 等地衣物种作为染料,并用于伤口包扎及皮肤感染处理(McCune & Geiser, 1997)。希波克拉底曾用须松萝 *U. barbata* 治疗泌尿系统疾病(Shibata et al., 1948)。

这些跨地域的历史应用表明,地衣具有抗菌、防腐等潜在功能,也为科学界探索其活性成分提供了方向。

1.2 现代研究突破

1.2.1 松萝酸的发现与结构解析

松萝酸是迄今研究最为深入的地衣次生代谢产物之一。1844年,德国科学家Knop首次从冰岛地衣中分离出松萝酸(Schnedermann & Knop, 1845)。它是一种二苯并呋喃类化合物,其C-9b位为手性中心,存在(+)-松萝酸与(-)-松萝酸2种对映异构体。早期受技术限制,其绝对构型长期未能确定,直至1981年,Huneck et al.(1981)利用X射线单晶衍射技术成功确定(+)-松萝酸的C-9b为R构型,(-)-松萝酸则为S构型。这一结构解析为松萝酸药理与合成研究以及其活性机制探究奠定了基础。

20世纪60年代以后,随着薄层色谱、高效液相色谱及光谱学与晶体学技术的快速发展,地衣化学研究取得了显著进展。至1996年,已鉴定的地衣次级代谢产物超过1 000种(Huneck, 1999; Singh et

al., 2025)。其中,松萝酸因分布广泛且含量相对较高,逐渐成为地衣化学成分与药理活性研究的代表性分子(Ingólfssdóttir, 2002)。

1.2.2 药理作用与抗菌研究的兴起

富含松萝酸的地衣在传统医学中表现出广泛的药理活性。1973年, Vartia (1973)报道了石蕊属植物被用于肺结核的治疗; 1995年, Okuyama et al. (1995)指出松萝属植物在亚洲、非洲和欧洲地区被用于止痛和退烧。此外,在阿根廷,松萝属地衣 *U. densirostra* 被用于缓解患者多种不适症状 (Correche' et al., 1998)。在芬兰,树发属的天使发地衣 *Ramalina thrausta* 既可外敷治疗伤口、足癣等皮肤问题,也可口服以缓解咽喉痛和牙痛 (Ingólfssdóttir, 2002)。尽管上述诸多功效尚未得到充分证实,也未明确归因于松萝酸本身,但由于松萝酸是这些地衣的重要代谢产物之一,这些传统应用为其现代药理研究提供了重要线索。

松萝酸的抗菌研究兴起于20世纪中叶,当时学者对地衣化合物的抗生素潜力展现出浓厚兴趣,松萝酸作为其中的代表性成分,引发了广泛关注。据统计,1950年至1959年间,共有64篇关于松萝酸的学术论文发表,研究多集中于其对临床病原革兰氏阳性细菌的抑制作用。20世纪60年代,前苏联已将松萝酸制成多种剂型,广泛应用于创伤、烧伤及皮肤皴裂等病症的治疗。至70年代,松萝酸被报道具有潜在的抗肿瘤活性,再次推动了人们对地衣代谢产物药用价值的探索,相关研究也随之不断深化。

松萝酸广谱的生物学效应引起了医学和天然产物研究领域的广泛关注,并推动了多种衍生物的合成与活性评价。研究重点也逐渐从传统药理应用扩展至系统的抗菌机制及相关药理学研究。然而,已有研究仍主要集中于人体病原微生物及临床方向,针对植物病原菌及农业应用的鲜有报道。

2 松萝酸的抗菌活性及作用机制

2.1 松萝酸及地衣物质的抗真菌及卵菌研究

2.1.1 地衣提取物的抗真菌及卵菌研究

基于现有研究,不同属地衣的提取物在抗真菌领域展现出广谱且多样的生物活性,具备从医学、农业到水产养殖等多方面的潜在应用价值。Sepahvand et al. (2021)综述了松萝属地衣提取物的抗菌潜力、生物活性以及药理活性,其中关于抗真菌相关研究涵盖2003年至2017年间发表的11篇研究文献。松萝属地衣的核心活性成分以松萝酸为主,并

辅以地衣缩酚酸和雪茶酸等次生代谢产物。溶剂选择对提取物活性具有显著影响,丙酮提取物的活性通常优于甲醇、氯仿、乙酸乙酯和水提取物,水提取物几乎未表现出明显活性 (Madamombe & Afolayan, 2003)。然而,即便采用相同溶剂,不同地衣物种间的抑菌效果也存在较大差异。例如,扁枝松萝的丙酮提取物对曲霉属 *Aspergillus*、白色念珠菌 *Candida albicans* 和新型隐球菌 *Cryptococcus albidus* 的最低抑菌浓度 MIC_{90} 为 $4.94\sim 21.55\ \mu\text{g/mL}$,而须松萝的丙酮提取物对部分曲霉属和青霉属 *Penicillium* 真菌的 MIC 高达 $12\ 500\ \mu\text{g/mL}$,对白色念珠菌的 MIC 为 $6\ 250\ \mu\text{g/mL}$ (Behera et al., 2012; Ranković et al., 2012)。值得注意的是,如高止松萝 *U. ghattensis* 和波曲松萝 *U. undulata* 等部分富含松萝酸的松萝属地衣的丙酮提取物显示出抗植物病原真菌的活性:在浓度为 $1\ \text{mg/mL}$ 时,2种地衣提取物对供试真菌的抑制率均超过50%,其中高止松萝提取物对麦根腐平脐蠕孢 *Bipolaris sorokiniana* 的抑制率可达89% (Mesta et al., 2016)。由于不同研究中提取方法与活性评价体系存在差异,目前难以定量比较哪种地衣提取物对特定真菌的抑制效果最佳,但可以明确的是,松萝属地衣的次生代谢物具有广泛的抗细菌与抗真菌活性,其中松萝酸作为其核心成分发挥了关键作用。

此外,其他地衣属的提取物也被报道具有抗真菌活性 (表1)。Tiwari et al. (2011)研究发现,喜马拉雅地区叶状地衣的丙酮与甲醇提取物对尖孢镰孢 *F. oxysporum*、茄腐皮镰孢 *F. solani* 和粉红镰孢 *F. roseum* 等多种植物病原真菌具有明显抑制作用,且效果优于对照药物酮康唑。但需指出,该研究还将烟曲霉 *A. fumigatus* 纳入植物病原真菌评估。事实上烟曲霉并非典型植物病原菌,而是广泛存在于各种环境中引起免疫低下人群的肺腑或全身感染的人体机会致病菌,且酮康唑为临床抗真菌药物。因此,后续研究中若选用戊唑醇等农用杀菌剂作对照,并专注于关键植物病原真菌,将更有效地评估其农业应用潜力。Ristic et al. (2016)评估了2种树花属地衣粉树花 *R. fraxinea* 和丛树花 *R. fastigiata* 的生物活性,研究结果表明丛树花的丙酮提取物对真菌枝孢霉 *Cladosporium cladosporioides*、尖孢镰孢、链格孢 *Alternaria alternata* 和白色念珠菌均表现出抑制效果, MIC 为 $1.25\sim 2.50\ \text{mg/mL}$ 。然而,以上研究均未对粗提物进行成分分析,无法明确松萝酸等特定成分的活性。Furmanek et al. (2022)系统综述了地衣

提取物及其次生代谢物对镰刀菌的抑制潜力,共分析了86种地衣和37种次生代谢物对尖孢镰孢、锐顶镰孢 *F. acuminatum*、腐皮镰孢、藤仓镰孢 *F. fujikuroi* 等8种镰刀菌的抑制效果,结果显示,2-羟基-4-甲氧基-3,6-二甲苯甲酸、茶渍素、红粉苔酸及(+)-松萝酸等次级代谢物表现出较高的抗真菌潜力,其活性可与氟胞嘧啶和氟康唑等杀菌剂相媲美。尽管该

综述所引研究中的镰刀菌株多来源于临床分离,但其中如燕麦镰孢 *F. avenaceum*、禾谷镰孢 *F. graminearum*、尖孢镰孢、藤仓镰孢和茄腐皮镰孢等同样是引起小麦赤霉病、作物枯萎病、玉米穗腐以及树木茎腐病的重要植物病原菌(Ma et al., 2013)。因此,这些研究结果不仅具有医学意义,也为农业真菌病害的防控提供了重要参考。

表1 部分研究中松萝酸、松萝酸衍生物及地衣提取物的抗真菌研究

Table 1 Study on the antifungal activity of usnic acid, its derivatives, and lichen extracts

物质 Substance	真菌 Fungi	类型 Type	测定方法(指标) Assay method (index)	抗真菌活性 Antifungal	参考文献 Reference
(-)-松萝酸 (-)-usnic acid	黑白轮枝菌 <i>Verticillium alboatrium</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi	纸片扩散法 Disk diffusion assay	A, 100 µg/disc	Broksa et al., 1996
	常现青霉 <i>Penicillium frequentans</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		A, 100 µg/disc	
(+) -松萝酸 (+) -usnic acid	酿酒酵母 <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	非致病菌 Non-pathogenic fungi	呼吸测量法 Respirometric method	NA	Cardarelli et al., 1997
	串珠镰孢 <i>Fusarium moniliforme</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi	平板测定法(EC ₅₀) Plate assay (EC ₅₀)	100 µg/mL	
松萝酸 Usnic acid	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals	纸片扩散法 Disk diffusion assay	-	Yilmaz et al., 2004; Nithyanand et al., 2015
	正嗜念珠菌 <i>Candida orthopsilosis</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals	微量稀释法(IC ₅₀) Microdilution method (IC ₅₀)	1.95 µg/mL	
	近平滑念珠菌 <i>Candida parapsilosis</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		1.95 µg/mL	
	交链格孢 <i>Alternaria alternata</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi	平板测定法(EC ₅₀) Plate assay (EC ₅₀)	NA	Paguirigan et al., 2022
	苹果链格孢 <i>Alternaria mali</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		PA	
	胶孢炭疽菌 <i>Colletotrichum gloeosporioides</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		PA	
	猕猴桃间座壳菌 <i>Diaporthe actinidiae</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		A, 18.07 µg/mL	
	尖孢镰孢番茄专化型 <i>Fusarium oxysporum</i> f. sp. <i>lycopersici</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		NA	
	禾谷丝核菌 <i>Rhizoctonia cerealis</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		PA	
	立枯丝核菌 <i>Rhizoctonia solani</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		NA	
核盘菌 <i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		A, >50 µg/mL		
灰葡萄孢 <i>Botrytis cinerea</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		PA		

续表 1 Continued

物质 Substance	真菌 Fungi	类型 Type	测定方法(指标) Assay method (index)	抗真菌活性 Antifungal	参考文献 Reference
松萝酸衍生物 Usnic acid derivatives (C ₂₀ H ₂₂ O ₈)	葡萄座腔菌 <i>Botryosphaeria dothidea</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		PA	
	甜樱间座壳菌 <i>Diaporthe eres</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		A, 1.47 µg/mL	
	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals	微量稀释法(MIC*) Microdilution method (MIC*)	>78.08 µg/mL	Yu et al., 2016
	须发毛藓菌 <i>Trichophyton mentagrophytes</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		>78.08 µg/mL	
	红色毛藓菌 <i>Trichophyton rubrum</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		16.01 µg/mL	
	烟曲霉 <i>Aspergillus fumigatus</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		>78.08 µg/mL	
	黄曲霉 <i>Aspergillus flavus</i>	植物病原真菌; 人类及动 物的条件致病菌 Phytopathogenic fungi; opportunistic pathogen of humans and animals		>78.08 µg/mL	
松萝酸胺类衍生物 Usnic acid amine derivatives (C ₃₄ H ₅₁ NO ₆)	烟曲霉 <i>Aspergillus fumigatus</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals	微量稀释法(MIC*) Microdilution method (MIC*)	3.99 µg/mL	Victor et al., 2018
	绿色木霉 <i>Trichoderma viride</i>	非致病菌 Non-pathogenic fungi		1.99 µg/mL	
	杂色曲霉 <i>Aspergillus versicolor</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		1.99 µg/mL	
	赭曲霉 <i>Aspergillus ochraceus</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		3.99 µg/mL	
	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		3.99 µg/mL	
	绳状青霉 <i>Penicillium funiculosum</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		3.99 µg/mL	
	黄绿青霉 <i>Penicillium ochrochloron</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		1.99 µg/mL	
	杂色青霉环带变种 <i>Penicillium verrucosum</i> var. <i>cyclopium</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		3.99 µg/mL	
汤姆森类梅衣丙酮 提取物 Acetone extract of <i>Parmelaria thomsonii</i>	尖孢镰孢 <i>Fusarium oxysporum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi	纸片扩散法(抑菌区 直径) Disk diffusion assay (zone of inhibition diameter)	19 mm	Tiwari et al., 2011
冠饰异鳞衣甲醇 提取物 Methanol extract of <i>Heterodermia diademata</i>	腐皮镰孢 <i>Fusarium solani</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		19 mm	

续表 1 Continued

物质 Substance	真菌 Fungi	类型 Type	测定方法(指标) Assay method (index)	抗真菌活性 Antifungal	参考文献 Reference
汤姆森类梅衣甲醇 提取物 Methanol extract of <i>Parmelaria thomsonii</i>	粉红镰孢 <i>Fusarium roseum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		24 mm	
汤姆森类梅衣丙酮 提取物 Acetone extract of <i>Parmelaria thomsonii</i>	黄曲霉 <i>Aspergillus flavus</i>	植物病原真菌;人类及动 物的条件致病菌 Phytopathogenic fungi; Opportunistic pathogen of humans and animals		15 mm	
冠饰异鳞衣甲醇提取物 Methanol extract of <i>Heterodermia diademata</i>	烟曲霉 <i>Aspergillus fumigatus</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		14 mm	
尼泊尔扁枝衣甲醇提取物 Methanol extract of <i>Everniastrum nepalense</i>	链格孢 <i>Alternaria alternata</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		16 mm	
四川袍脐衣甲醇提取物 Methanol extract of <i>Bulbothrix setschwanensis</i>	橘青霉 <i>Penicillium citrinum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		15 mm	
丛树花丙酮提取物 Acetone extract of <i>Ramalina fastigiata</i>	枝孢芽枝霉 <i>Cladosporium cladosporioides</i>	环境腐生菌 Environmental saprophyte	微量稀释法(MIC) Microdilution method (MIC)	2.5 mg/mL	Ristic et al., 2016
	链格孢 <i>Alternaria alternata</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		2.5 mg/mL	
	绿色木霉 <i>Trichoderma viride</i>	非致病菌 Non-pathogenic fungi		2.5 mg/mL	
	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	非致病菌 Non-pathogenic fungi		10 mg/mL	
	产黄青霉 <i>Penicillium chrysogenum</i>	非致病菌 Non-pathogenic fungi		5 mg/mL	
	扩展青霉 <i>Penicillium expansum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		10 mg/mL	
	尖孢镰孢 <i>Fusarium oxysporum</i>	植物病原真菌 Phytopathogenic fungi		2.5 mg/mL	
	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	人类及动物条件致病菌 Opportunistic pathogen of humans and animals		1.25 mg/mL	
	高大毛霉 <i>Mucor mucedo</i>	环境腐生菌 Environmental saprophyte		5 mg/mL	

MIC*统一将原文中单位 $\mu\text{mol/L}$ 换算成了 $\mu\text{g/mL}$ 。A:有活性;PA:部分活性;NA:无活性。-:表示文章没有明确MIC值或者没有明确的单一物质的MIC值。MIC* values were converted from $\mu\text{mol/L}$ to $\mu\text{g/mL}$ as presented in the original sources. A: Active; PA: partially active; NA: not active. -: indicates that the original article did not provide a specific MIC value or a clear MIC value for the pure compound.

除真菌外,在卵菌方面亦有少量报道。Guo et al.(2017)报道了浓度 2~32 mg/L 松萝酸以及灰黄枝瑚衣 *R. farinacea*、驯鹿地衣 *C. rangiferina* 和长松萝 *U. longissima* 这 3 种灌木状地衣的丙酮提取物对 3 种致病卵菌的抗菌活性。供试卵菌包括寄生水霉 *Saprolegnia parasitica*、双性绵霉 *Achlya bisexualis* 和

腐霉菌 *Pythium* sp., 它们均可引发严重的鱼类水霉病。研究结果表明,松萝酸对寄生水霉和双性绵霉的 MIC 为 2 mg/mL,对腐霉菌的 MIC 为 8 mg/mL (Guo et al., 2017)。该发现拓展了松萝酸的潜在应用范围,为其在水产病害防控中的应用提供依据。

2.1.2 松萝酸及其衍生物抗真菌研究

单一代谢产物松萝酸的抗真菌研究(表1)最早可追溯至20世纪50年代,当时其被报道能抑制皮肤癣菌属须癣毛癣菌 *Trichophyton mentagrophytes* 的生长(Bustinza, 1952)。随后, Broksa et al. (1996) 报道(-)-松萝酸对植物病原真菌黑白轮枝菌 *Verticillium alboatrum* 和机会致病菌常见青霉 *Penicillium frequentans* 具有抑制作用。Cardarelli et al. (1997) 证实(+)-松萝酸对酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 细胞无毒性,但能抑制植物病原真菌串珠镰孢 *F. moniliforme* 的生长。以上结果表明松萝酸具备一定的抗真菌潜力,但研究范围和对象仍较为有限。

进入21世纪后,松萝酸及其衍生物的抗菌研究逐渐拓展至临床相关真菌(表1)。Pires et al. (2012) 首次报道松萝酸对环境分离株正畸念珠菌 *Candida orthopsilosis* 和近平滑念珠菌 *C. parapsilosis* 具有体外抑制及杀菌活性,其对2种念珠菌的半数抑制浓度 IC_{50} 均为 $1.95 \mu\text{g/mL}$, IC_{80} 分别为 $7.8 \mu\text{g/mL}$ 和 $15.6 \mu\text{g/mL}$ 。Yu et al. (2016) 评估了包括松萝酸在内的8种衍生物对临床分离株白色念珠菌、近平滑念珠菌、须癣毛癣菌、红色毛癣菌 *T. rubrum*、烟曲霉和黄曲霉 *A. flavus* 的抗菌活性,其中仅有衍生物7松萝酮(分子式 $C_{20}H_{22}O$) 和衍生物8异松萝酮(7的异构体)对红色毛癣菌表现出弱抑制效果,二者的MIC均为 $41 \mu\text{mol/L}$, 而其余菌株的MIC均高于 $200 \mu\text{mol/L}$, 活性有限。值得注意的是,前述两项研究均涉及到近平滑念珠菌,所采用的活性评价指标不同,Pires et al. (2012) 采用 IC_{80} , 而 Yu et al. (2016) 采用MIC,但两者结果之间差异较大。这种差异可能由于Pires et al. (2012) 使用的松萝酸为Sigma公司的商品化标准品,纯度可控;而 Yu et al. (2016) 采用的松萝酸是从长松萝中自行提取,其纯度可能较低。此外,不同研究中所用的菌株来源及遗传背景差异也可能影响药物敏感性。Victor et al. (2018) 设计并合成13个新型松萝酸衍生物,所有化合物对曲霉属、青霉属和绿色木霉 *Trichoderma viride* 等测试真菌均表现出抑制活性,其中松萝酸的胺类衍生物 $C_{34}H_{51}NO_6$ 的活性最优,其MIC为 $3.5\sim 7.0 \mu\text{mol/mL}$, 活性不仅优于松萝酸本身,且比酮康唑高 $220\sim 230$ 倍,比联苯苄唑高 $8\sim 89$ 倍。由于唑类化合物是靶向人羊毛甾醇 14α -去甲基化酶 CYP51 和二氢叶酸的主要药物类型,衍生物中半数化合物分子含有唑类基团,因此该研究进一步选取 CYP51 和二氢叶酸还原酶进行分子对接模拟,发现部分松萝酸衍生物与

CYP51 表现出良好的结合倾向(Victor et al., 2018)。Kumar et al. (2019) 在念珠菌病和皮肤癣菌病模型中证实,肉桂油与松萝酸纳米乳复配可显著增强抗真菌效果。表明通过结构修饰与联合用药策略,松萝酸的抗真菌活性有望得到进一步提升。

2.1.3 松萝酸抗植物病原真菌研究及问题

自20世纪90年代 Broksa et al. (1996)、Cardarelli et al. (1997) 相继报道松萝酸对植物病原真菌黑白轮枝菌和串珠镰孢具有抗真菌活性之后,相关研究进展较为缓慢,关于松萝酸作用于植物病原真菌的系统研究未见明显推进。直到2022年, Paguirigan et al. (2022) 对多种植物病原真菌开展了较为系统地评估(表1),结果表明,松萝酸和吴耳酸对甜樱间座壳菌 *Diaporthe eres*、猕猴桃拟茎点霉菌 *D. actinidiae* 和核盘菌 *Sclerotinia sclerotiorum* 等病原真菌的生长抑制效果显著。而茶渍酸对立枯丝核菌 *Rhizoctonia solani* 表现出特异性的生长抑制,表明不同地衣代谢物可能对植物病原菌具有选择性抑菌效应(Paguirigan et al., 2022)。该研究是目前为止唯一一项系统评价松萝酸单体抗植物病原真菌活性的研究。

从目前公开的研究成果来看,关于地衣次生代谢物抗真菌的研究总体数量有限,涉及病原真菌(植物和动物致病菌)的相关论文不足百篇,其中大部分工作集中于人类致病真菌,且研究多处在体外活性测定阶段,关于作用机制的探讨较为缺乏。针对植物病原真菌的研究更为少见,作者在Pubmed数据库仅检索到4篇相关报道,其中涉及松萝酸单体对植物病原真菌的研究仅有3篇,且近20年来仅 Paguirigan et al. (2022) 提供了新的研究证据(表1)。这一现状表明,松萝酸在抗植物病原真菌方面的研究基础仍十分薄弱,存在明显的学科空白。笔者最新研究结果证实,松萝酸可显著抑制重要植物病原真菌稻瘟菌、果生炭疽菌 *C. fructicola* 和禾谷镰孢的生长。特别是果生炭疽菌,浓度为 $1 \mu\text{g/mL}$ 的松萝酸对菌丝生长的抑制率已超过60%,表现出高度敏感性(未发表)。因此,亟需对松萝酸的抗真菌活性开展系统而深入的研究,以全面评估其作为天然产物在农业植物病害防控中的潜在应用价值。

2.2 松萝酸的抗细菌研究及作用机制

与抗真菌研究相比,松萝酸在临床领域的抗细菌研究更为系统。松萝酸呈现出窄谱抗细菌特性,对革兰氏阳性菌表现出显著的抑菌活性,而对多数革兰氏阴性菌抑制效果较弱。这种选择性可能与革

兰氏阴性菌细胞膜的亲水性通道对亲脂性松萝酸的渗透性较低有关,其具体差异机制仍有待阐明(Luzina & Salakhutdinov, 2018)。Weckesser et al. (2007)系统总结了松萝酸的抗菌谱,发现其对葡萄球菌、链球菌等多种临床分离的革兰氏阳性菌具有较强的抑制效果, MIC 范围为 4~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。值得注意的是,松萝酸对一些常用抗生素的耐药菌株也显示出良好活性,例如对 MRSA 与耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)的 MIC 介于 4~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。此外,松萝酸与庆大霉素、诺氟沙星等抗生素联用时,对多重耐药临床分离株表现出协同增效作用(Elo et al., 2007; Ramos et al., 2010; Zuo et al., 2018; Gangwar et al., 2025)。

在作用机制层面,松萝酸表现出多靶点特征。第一,它能选择性抑制枯草芽胞杆菌 *Bacillus subtilis* 和金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* 等革兰氏阳性菌的 RNA 和 DNA 合成,而对大肠杆菌 *Escherichia coli* 等革兰氏阴性菌的核酸合成影响较小(Maciąg-Dorszyńska et al., 2014)。第二,松萝酸可抑制细菌外排泵及膜定位耐药酶的活性,如松萝酸处理后,鲍曼不动杆菌 *A. baumannii* 外膜 *adeB* 基因表达量下调, MRSA 的青霉素结合蛋白 PBP2a 的活性降低,从而恢复细菌对替加环素和 β -内酰胺类抗生素的敏感性(Aladel et al., 2020; Goel et al., 2021)。作为外排泵抑制剂,松萝酸还能协同增强环丙沙星、阿米卡星和克拉霉素对脓肿分枝杆菌等耐药菌的抑制效果。第三,松萝酸可破坏细胞膜完整性,增加其通透性,引起细胞内容物外泄,并干扰能量代谢、氧化还原平衡及脂质合成过程,诱导氧化应激(Sinha et al., 2019; Sieniawska et al., 2021; Zhang et al., 2023)。第四,松萝酸处理后, *hla*、*spa*、*pvl*、*psm* 等多个细菌毒力因子基因的表达量降低,显著抑制生物膜形成并破坏已形成的生物膜(Gao et al., 2016)。这些多重作用机制共同赋予松萝酸应对细菌感染及缓解抗生素耐药性的潜在价值。

其次,松萝酸对哺乳动物细胞的作用也表现出多机制特点。Abo-Khatwa et al. (1996)通过极谱法研究发现,松萝酸可干扰小鼠线粒体的氧化功能,推测其凭借亲脂性与质子载体活性作用于线粒体内膜,引起氧化磷酸化解偶联。Antonenko et al. (2019)与 Chelombitko et al. (2020)进一步指出,松萝酸具有钙螯合能力,且介质中钙离子的存在可显著调节其跨膜质子转运活性。在高浓度条件下,松萝酸表现为钙离子载体,这可能与其过量使用时表

现出的毒性有关。此外,Plsikova et al. (2014)发现松萝酸能有效抑制拓扑异构酶 II 活性,最高抑制率可达 95%。Kumar et al. (2020)报道,松萝酸对胃癌细胞具有剂量依赖性细胞毒性,可诱导活性氧暴发为并造成 DNA 损伤。表明其具备作为 DNA 结合剂开发为抗癌先导物的潜力。

尽管上述研究揭示了松萝酸可能通过 DNA 结合、氧化磷酸化解偶联以及质子传递等多种途径发挥作用,但其系统性分子靶点仍有待验证。Ruddell et al. (2024)通过化学蛋白质组学策略及合成探针技术,首次在活细胞中系统解析了松萝酸的蛋白结合谱。该研究在细菌中鉴定出 13 种金属辅酶依赖性蛋白、毒力相关锌金属蛋白及氧化还原酶;在人类细胞中鉴定到锌金属蛋白酶(如内皮素转换酶 ECE1)及细胞色素氧化还原酶等靶点。该结果不仅排除了 DNA 结合作为其抗菌主要机制的可能性,还揭示了松萝酸的多药理作用可能主要源于其对金属辅酶或氧化还原酶的螯合能力(Ruddell et al., 2024)。金属离子是众多关键酶的辅因子,其螯合可导致多个代谢通路同时收到抑制;而诱导的氧化应激则会广泛损伤脂质、蛋白质和 DNA。该研究为理解松萝酸的多靶点效应提供了统一的机制解释,也为后续靶向药物开发奠定了重要基础。

然而,松萝酸的多靶点特性使其不易产生耐药性,但也因此带来了潜在的毒性风险。研究表明,氧化应激在松萝酸诱导的肝脏毒性中起着关键作用(Han et al., 2004)。其解偶联效应可导致线粒体呼吸控制丧失并抑制三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)合成,该作用机制与四氯化碳类似,涉及自由基生成所引发的细胞膜及线粒体损伤、脂质过氧化、钙稳态失衡及细胞死亡(Sonko et al., 2011)。因此,未来研究面临的挑战在于,如何通过合理的结构修饰或递送策略,在保留其广谱抗病原活性的同时,最大限度地降低对宿主及有益菌群的脱靶效应。这将是推动松萝酸从基础研究走向实际应用的关键环节。

2.3 松萝酸抗真菌潜在作用机制

尽管松萝酸在抗细菌及哺乳动物细胞中的作用机制已得到较为深入的阐明,但其抗植物病原真菌的分子机制研究目前仍几近空白。基于松萝酸的化学特性及其在其他生物中的已知作用模式,并结合植物病原真菌特有的细胞结构与生理特性,本文就松萝酸抗真菌的潜在作用机制提出假说,并梳理未来机制研究的可能方向。推测松萝酸可能通过以下

途径发挥抗真菌作用(图2)。第一,破坏细胞壁完整性:真菌细胞壁是其抵御外界物质的第1道屏障,主要成分为几丁质与葡聚糖,其生物合成依赖于一系列酶(如几丁质合成酶)催化。松萝酸可能通过抑制这些酶的活性,干扰细胞壁的正常合成与组装。第二,破坏细胞膜结构与功能:真菌细胞膜富含特有的麦角固醇,松萝酸作为亲脂性化合物,可能通过插入膜结构与麦角固醇结合,或抑制麦角固醇合成途径中的关键酶(如CYP51/CYP450),从而破坏膜脂双层的完整性及流动性。第三,诱导线粒体功能障碍和氧化应激:松萝酸可能靶向线粒体内膜,引起氧

化磷酸化解偶联,导致能量代谢异常及活性氧大量积累,从而诱发氧化应激。第四,整合金属辅酶并抑制关键酶活性:松萝酸可能通过高效整合金属辅酶,抑制一系列依赖金属辅酶的活动,进而影响真菌的多个生理与代谢途径。需要指出的是,植物病原真菌在细胞壁组成、膜脂结构及代谢通路上与细菌和哺乳动物细胞存在本质差异,因此松萝酸对其作用机制可能显著不同于已知路径。因此,现有抗细菌或哺乳动物细胞机制的研究结果,仅可为未来抗真菌机制的探索提供思路,不宜直接套用。

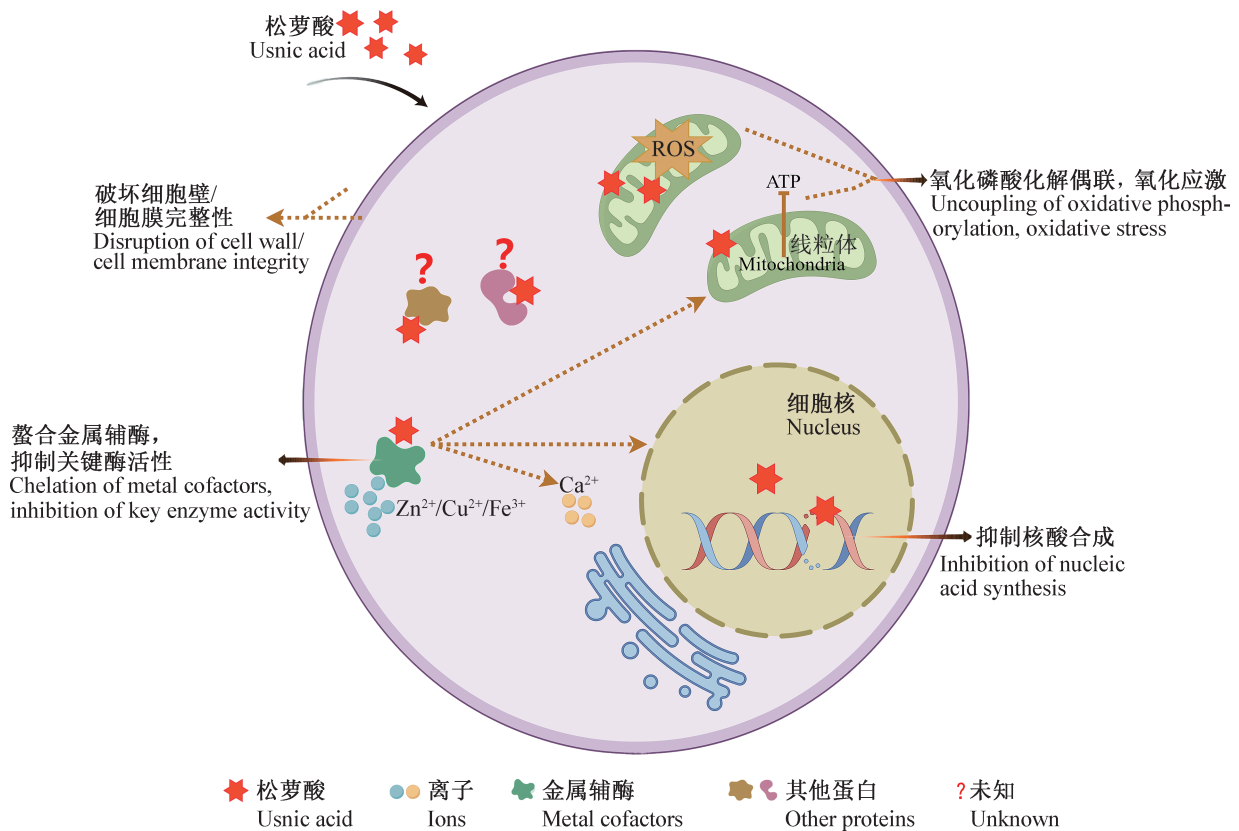


图2 松萝酸抗真菌潜在作用机制示意图

Fig. 2 Proposed mechanism of action of usnic acid against phytopathogenic fungi

3 农业应用前景与挑战

松萝酸在农业真菌病害防治中展现出良好的应用潜力,其核心优势在于广谱的抑菌活性与多靶点作用机制。研究表明,松萝酸对核盘菌、间座壳菌、拟茎点霉菌、稻瘟菌、果生炭疽菌及镰刀菌等多种重要植物病原真菌均具有显著抑制效果。作为一种源于地衣共生体的典型次生代谢产物,松萝酸具备较好的环境兼容性。此外,其多靶点作用机制有助于延缓病原菌抗药性的发展,为开发复合制剂提供了

理论基础,对缓解当前农业中耐药性病原菌蔓延问题具有重要意义。

然而松萝酸的开发与应用仍面临若干关键问题。首先,研究基础较为薄弱,系统性数据匮乏。当前针对其抗植物病原真菌的研究仍处于初步筛选阶段,尤其对小麦赤霉病、稻瘟病等重大作物病害的优势病原菌缺乏系统的活性评价与毒力数据积累。其次,其抗真菌分子机制尚未阐明。尽管松萝酸对细菌和动物细胞的多靶点作用机制已有较多报道,但真菌在细胞壁组成、麦角固醇代谢等方面与细菌存

在本质差异,这些已知机制是否适用仍需验证,其特异性靶点与通路亟待通过多组学、分子互作等技术予以解析。第三,现有活性评价方法存在局限。目前抗真菌评价方法多借鉴临床微生物学,如纸片扩散法、微量稀释法,这些方法不完全适用于植物病原真菌的生长与检测特性;此外,松萝酸水溶性极低,在常规培养基中易因析出导致活性测定结果偏差,而培养基成分对其溶解稳定性与生物可利用度的影响尚未得到充分评估。第四,理化性质与生态安全性构成重要制约。松萝酸的低水溶性和不理想的分配系数限制了其生物利用度与制剂开发可行性;同时,研究还表明它对土壤中有益真菌如绿色木霉和巨大毛霉 *Mucor mucedo* 亦具有抑制作用,提示其在农田环境中可能对非靶标微生物群落及生态功能产生潜在影响,加之已知的哺乳动物毒性风险,因此必须系统评价其环境行为、土壤降解动态及生态毒理效应。

基于以上关键问题,未来研究应围绕以下方向系统推进,一是建立适用于松萝酸与植物病原真菌的标准化活性评价体系,确保数据的准确性与可重复性;二是综合利用转录组学、蛋白质组学、分子对接及遗传验证等手段,系统解析其抗真菌的分子靶点与作用网络;三是通过结构修饰与剂型优化,如开发胺类衍生物或构建纳米递送系统,改善其溶解性、活性与选择性;四是系统开展环境安全性评价,包括土壤残留与降解动态分析、对非靶标生物及微生物群落的影响评估,并逐步开展针对重要作物病害的田间药效试验。总之,通过机制解析、结构优化、剂型创新与系统安全评价等多层面扎实工作的协同开展,推动松萝酸或其衍生物向高效、环境兼容的绿色农药候选分子方向发展。

参 考 文 献 (References)

- Abdel-Hameed M, Bertrand RL, Piercey-Normore MD, Sorensen JL. 2016. Putative identification of the usnic acid biosynthetic gene cluster by de novo whole-genome sequencing of a lichen-forming fungus. *Fungal Biology*, 120(3): 306–316
- Abo-Khatwa AN, Al-Robai AA, Al-Jawhari DA. 1996. Lichen acids as uncouplers of oxidative phosphorylation of mouse-liver mitochondria. *Natural Toxins*, 4(2): 96–102
- Aladel R, Abdalsameea S, Badwy H, Refat S, ElKholy R. 2020. Role of *adeB* gene in multidrug-resistance *Acinetobacter*. *Menoufia Medical Journal*, 33(1): 205
- Antonenko YN, Khailova LS, Rokitskaya TI, Nosikova ES, Nazarov PA, Luzina OA, Salakhutdinov NF, Kotova EA. 2019. Mechanism of action of an old antibiotic revisited: role of calcium ions in protonophoric activity of usnic acid. *Biochimica et Biophysica Acta-Bioenergetics*, 1860(4): 310–316
- Behera BC, Mahadik N, Morey M. 2012. Antioxidative and cardiovascular-protective activities of metabolite usnic acid and psoromic acid produced by lichen species *Usnea complanata* under submerged fermentation. *Pharmaceutical Biology*. 50(8): 968–979
- Broksa B, Sturdiková M, Prónayová N, Liptaj T. 1996. (–)-Usnic acid and its derivatives. Their inhibition of fungal growth and enzyme activity. *Die Pharmazie*, 51(3): 195–196
- Bustintza F. 1952. Antibacterial substances from lichens. *Economic Botany*, 6(4): 402–406
- Cao YX, Zhang X, Song XN, Li WK, Ren Z, Feng JT, Ma ZQ, Liu XL, Wang Y. 2024. Efficacy and toxic action of the natural product natamycin against *Sclerotinia sclerotiorum*. *Pest Management Science*, 80(4):1981–1990
- Cardarelli M, Serino G, Campanella L, Ercole P, De Cicco Nardone F, Alesiani O, Rossiello F. 1997. Antimitotic effects of usnic acid on different biological systems. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 53(8): 667–672
- Chelombitko MA, Firsov AM, Kotova EA, Rokitskaya TI, Khailova LS, Popova LB, Chernyak BV, Antonenko YN. 2020. Usnic acid as calcium ionophore and mast cells stimulator. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1862(9): 183303
- Cocchietto M, Skert N, Nimis PL, Sava G. 2002. A review on usnic acid, an interesting natural compound. *Naturwissenschaften*, 89(4): 137–146
- Correché ER, Carrasco M, Escudero ME, Velazquez L, deGuzmán AMS, Giannini F, Enriz RD, Jáuregui EA, Cenal JP, Giordano OS. 1998. Study of the cytotoxic and antimicrobial activities of usnic acid and derivatives. *Fitoterapia*, 69(6): 493–501
- Dayan FE, Cantrell CL, Duke SO. 2009. Natural products in crop protection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(12): 4022–4034
- Elo H, Matikainen J, Pelttari E. 2007. Potent activity of the lichen antibiotic (+)-usnic acid against clinical isolates of vancomycin-resistant *enterococci* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Die Naturwissenschaften*, 94(6): 465–468
- Furmanek Ł, Czarnota P, Seaward MRD. 2022. A review of the potential of lichen substances as antifungal agents: the effects of extracts and lichen secondary metabolites on *Fusarium* fungi. *Archives of Microbiology*, 204(8): 523
- Gangwar B, Kumar S, Kumar P, Pal A, Darokar MP. 2025. A mechanistic insight into the anti-staphylococcal mode of action of (+)-usnic acid and its synergy with norfloxacin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomolecules*, 15(6): 750
- Gao P, Wang YL, Villanueva I, Ho PL, Davies J, Kao RYT. 2016. Construction of a multiplex promoter reporter platform to monitor *Staphylococcus aureus* virulence gene expression and the identification of usnic acid as a potent suppressor of *psm* gene expression. *Frontiers in Microbiology*, 7: 1344
- Goel M, Kalra R, Ponnann P, Jayaweera JAAS, Kumbukgolla WW. 2021. Inhibition of penicillin-binding protein 2a (PBP2a) in

- methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by combination of oxacillin and a bioactive compound from *Ramalina roesleri*. *Microbial Pathogenesis*, 150(10): 104676
- Guo SY, Liu WX, Han LF, Chen JZ. 2017. Antifungal activity of lichen extracts and usnic acid for controlling the saprolegniasis. *International Journal of Environmental and Agriculture Research*, 3(5): 43–47
- Han D, Matsumaru U, Rettori D, Kaplowitz N. 2004. Usnic acid-induced necrosis of cultured mouse hepatocytes: inhibition of mitochondrial function and oxidative stress. *Biochemical Pharmacology*, 67(3): 493–451
- Huneck S, Akinniyi JA, Cameron AF, Connolly JD, Mulholland AG. 1981. The absolute configurations of (+)-usnic and (+)-isousnic acid. X-ray analyses of the (-)- α -phenylethylamine derivative of (+)-usnic acid and of (-)-pseudoplacodiolic acid, a new dibenzofuran from the lichen *Rhizoplaca chrysoleuca*. *Tetrahedron Letters*, 22(4): 351–352
- Huneck S. 1999. The significance of lichens and their metabolites. *Die Naturwissenschaften*, 86(12): 559–570
- Ingólfssdóttir K. 2002. Usnic acid. *Phytochemistry*, 61(7): 729–736
- Jia Y, Deng YR, Wang LN. 2020. Research progress on structural modification and bioactivity of usnic acid. *Natural Product Research and Development*, 32(6): 1065–1077 (in Chinese) [贾妍, 邓雁如, 王莉宁. 2020. 松萝酸的结构修饰与生物活性研究进展. *天然产物研究与开发*, 32(6): 1065–1077]
- Jin Y, Wang Z, Dong AY, Huang YQ, Hao GF, Song BA. 2021. Web repositories of natural agents promote pests and pathogenic microbes management. *Briefings in Bioinformatics*, 22(6): bbab205
- Kumar K, Mishra JPN, Singh RP. 2020. Usnic acid induces apoptosis in human gastric cancer cells through ROS generation and DNA damage and causes up-regulation of DNA-PKcs and γ -H2A. X phosphorylation. *Chemico-Biological Interactions*, 315: 108898
- Kumar P, Ramteke PW, Pandey AC, Pandey H. 2019. Evaluation of antifungal activity of blended cinnamon oil and usnic acid nano-emulsion using candidiasis and dermatophytosis models. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 18: 101062
- Luzina OA, Salakhutdinov NF. 2018. Usnic acid and its derivatives for pharmaceutical use: a patent review (2000–2017). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 28(6): 477–491
- Ma J. 1981. Historical research on Chinese lichens. *Journal of Beijing Forestry University*, 3(2): 1–18 (in Chinese) [马骥. 1981. 中国地衣的研究史. *北京林学院学报*, 3(2): 1–18]
- Ma LJ, Geiser DM, Proctor RH, Rooney AP, O'Donnell K, Trail F, Gardiner DM, Manners JM, Kazan K. 2013. *Fusarium* pathogenomics. *Annual Review of Microbiology*, 67: 399–416
- Macedo DCS, Almeida FJF, Wanderley MSO, Ferraz MS, Santos NPS, López AMQ, Santos-Magalhães NS, Lira-Nogueira MCB. 2021. Usnic acid: from an ancient lichen derivative to promising biological and nanotechnology applications. *Phytochemistry Reviews*, 20(3): 609–630
- Maciąg-Dorszyńska M, Węgrzyn G, Guzow-Krzemińska B. 2014. Antibacterial activity of lichen secondary metabolite usnic acid is primarily caused by inhibition of RNA and DNA synthesis. *FEMS Microbiology Letters*, 353(1): 57–62
- Madamombe IT, Afolayan AJ. 2003. Evaluation of antimicrobial activity of extracts from South African *Usnea barbata*. *Pharmaceutical Biology*, 41(3): 199–202
- McCune B, Geiser L. 1997. *Macrolichens of the Pacific Northwest*. Corvallis, OR: Oregon State University Press, pp. 386
- Mesta AR, Vinayaka KS, Darshini S M, Akarsh S. 2016. Antimicrobial activity of *Usnea ghattensis* G. Awasthi and *Usnea undulata* Stirt. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8(12): 83–88
- Nithyanand P, Beema Shafreen RM, Muthamil S, Karutha Pandian S. 2015. Usnic acid inhibits biofilm formation and virulent morphological traits of *Candida albicans*. *Microbiological Research*, 179: 20–28
- Okuyama E, Umeyama K, Yamazaki M, Kinoshita Y, Yamamoto Y. 1995. Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta*. *Planta Medica*, 61(2): 113–115
- Paguirigan JA, Liu R, Im SM, Hur JS, Kim W. 2022. Evaluation of antimicrobial properties of lichen substances against plant pathogens. *The Plant Pathology Journal*, 38(1): 25–32
- Pires RH, Lucarini R, Mendes-Giannini MJS. 2012. Effect of usnic acid on *Candida orthopsilosis* and *C. parapsilosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(1): 595–597
- Pizarro D, Divakar PK, Grewe F, Crespo A, Dal Grande F, Lumsch HT. 2020. Genome-wide analysis of biosynthetic gene cluster reveals correlated gene loss with absence of usnic acid in lichen-forming fungi. *Genome Biology and Evolution*, 12(10): 1858–1868
- Plsíková J, Stepankova J, Kasparkova J, Brabec V, Backor M, Kozurkova M. 2014. Lichen secondary metabolites as DNA-interacting agents. *Toxicology in Vitro*, 28(2):182–186
- Qi L, Zhang T, Zeng J, Li CG, Li TJ, Zhao YL, Yan S. 2021. Analysis of the occurrence of major diseases in five major rice production regions of China in recent years. *China Plant Protection*, 41(4): 37–42, 65 (in Chinese) [齐璐, 张涛, 曾娟, 李春广, 李天娇, 赵艳丽, 闫硕. 2021. 近年我国水稻五大产区主要病害发生情况分析. *中国植保导刊*, 41(4): 37–42, 65]
- Ramos DF, Almeida da Silva PE. 2010. Antimycobacterial activity of usnic acid against resistant and susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* and non-tuberculous mycobacteria. *Pharmaceutical Biology*, 48(3): 260–263
- Ranković B, Kosanić M, Stanojković T, Vasiljević P, Manojlović N. 2012. Biological activities of *Toninia candida* and *Usnea barbata* together with their norstictic acid and usnic acid constituents. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(11): 14707–14722
- Ristic S, Rankovic B, Kosanić M, Stamenkovic S, Stanojković T, Sovrlić M, Manojlović N. 2016. Biopharmaceutical potential of two *Ramalina* lichens and their metabolites. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 17(7): 651–658
- Ruddell SA, Mostert D, Sieber SA. 2024. Target identification of usnic acid in bacterial and human cells. *RSC Chemical Biology*, 5(7):

- 617–621
- Schnedermann G, Knop W. 1845. Chemisch-physiologische Untersuchungen über die Flechten. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 55(2): 144–166
- Sepahvand A, Studzińska-Sroka E, Ramak P, Karimian V. 2021. *Usnea* sp.: Antimicrobial potential, bioactive compounds, ethnopharmacological uses and other pharmacological properties: a review article. *Journal of Ethnopharmacology*, 268: 113656
- Shibata S, Ukita T, Tamura T, Miura Y. 1948. Relation between chemical constitutions and antibacterial effects of usnic acid and its derivatives. *The Japanese Medical Journal*, 1(2): 152–155
- Sieniawska E, Sawicki R, Truskiewicz W, Marchev AS, Georgiev MI. 2021. Usnic acid treatment changes the composition of *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope and alters bacterial redox status. *mSystems*, 6(3): e00097–e00021
- Singh G, Dal Grande F, Martin FM, Medema MH. 2025. Breaking into nature's secret medicine cabinet: lichens - a biochemical goldmine ready for discovery. *New Phytologist*, 246(2):437–449
- Sinha S, Gupta VK, Kumar P, Kumar R, Joshi R, Pal A, Darokar MP. 2019. Usnic acid modifies MRSA drug resistance through down-regulation of proteins involved in peptidoglycan and fatty acid biosynthesis. *FEBS Open Bio*, 9(12): 2025–2040
- Song YM, Cong GL, Chen HG. 2018. Efficacy of carbendazim and its mixtures for controlling wheat scab. *Journal of Plant Protection*, 45(2): 352–358 (in Chinese) [宋益民, 丛国林, 陈怀谷. 2018. 多菌灵及其复配制剂防治小麦赤霉病的应用效果. *植物保护学报*, 45(2): 352–358]
- Sonko BJ, Schmitt TC, Guo L, Shi Q, Boros LG, Leakey JE, Beger RD. 2011. Assessment of usnic acid toxicity in rat primary hepatocytes using ¹³C isotopomer distribution analysis of lactate, glutamate and glucose. *Food and Chemical Toxicology*, 49(11): 2968–2974
- Tian HQ, Lu JL, Liang FR, Ding HY, Xiao CJ, Tian HQ, Lu JL, Liang FR, Ding HY, Xiao CJ. 2025. Unassuming lichens: nature's hidden antimicrobial warriors. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(7): 3136
- Tiwari P, Rai H, Upreti DK, Trivedi S, Shukla P. 2011. Assessment of antifungal activity of some Himalayan foliose lichens against plant pathogenic fungi. *American Journal of Plant Sciences*, 2(6): 841–846
- Vartia KO. 1973. Antibiotics in lichens//Ahmadjian V, Hale ME. 1973. *The lichens*. New York: Academic Press, pp. 547–561
- Victor K, Boris L, Athina G, Anthi P, Marija S, Marina K, Oliver R, Marina S. 2018. Design, synthesis and antimicrobial activity of usnic acid derivatives. *Medchemcomm*, 9(5): 870–882
- Weckesser S, Engel K, Simon-Haarhaus B, Wittmer A, Pelz K, Schempp CM. 2007. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. *Phytomedicine*, 14(7/8): 508–516
- Yilmaz M, Türk AO, Tay T, Kivanç M. 2004. The antimicrobial activity of extracts of the lichen *Cladonia foliacea* and its (-)-usnic acid, atranorin, and fumarprotocetraric acid constituents. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59: 249–254
- Yu XL, Guo Q, Su GZ, Yang AL, Hu ZD, Qu CH, Wan Z, Li RY, Tu PF, Chai XY. 2016. Usnic acid derivatives with cytotoxic and antifungal activities from the lichen *Usnea longissima*. *Journal of Natural Products*, 79(5): 1373–1380
- Zhang H, Chen WQ. 2022. Research progresses on population structure of pathogen and monitoring and controlling technology of *Fusarium* head blight in wheat. *Journal of Plant Protection*, 49(1): 250–262 (in Chinese) [张昊, 陈万权. 2022. 小麦赤霉菌群体结构和病害监控技术研究进展. *植物保护学报*, 49(1): 250–262]
- Zhang Y, Han YJ, Huang ZY, Huang YL, Kong JC, Sun Y, Cao JM, Zhou TL. 2023. Restoring colistin sensitivity and combating biofilm formation: synergistic effects of colistin and usnic acid against colistin-resistant *Enterobacteriaceae*. *ACS Infectious Diseases*, 9(12): 2457–2470
- Zhao XM. 1983. A supplement to the compendium of materia medica 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, pp. 221–224 (in Chinese) [赵学敏. 1983. 本草纲目拾遗. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, pp. 221–224]
- Zuo GY, Fu RC, Yu W, Zhang YL, Wang GC. 2018. Potentiation effects by usnic acid in combination with antibiotics on clinical multi-drug resistant isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Medicinal Chemistry Research*, 27(5): 1443–1448

(责任编辑:王璇)