

# 真菌感染与多发性硬化的关系研究进展

何亚玲, 尹榕\*

甘肃省中心医院神经内科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R744.51 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1174.2025.0325

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 何亚玲, 尹榕. 真菌感染与多发性硬化的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(6): 767-770.

[收稿日期] 2024-08-01 [录用日期] 2024-11-12 [上线日期] 2025-03-25

**[摘要]** 多发性硬化(MS)是一类与自身免疫相关的中枢神经系统脱髓鞘疾病, 其主要病理特点涉及中枢神经系统炎性浸润伴随的神经胶质细胞增生、髓鞘脱失和轴突损伤等。目前认为, MS与遗传易感性、环境、感染、生活方式、免疫等多种因素有关, 但其确切病因尚不清楚。近年来的研究显示, MS患者及实验性自身免疫性脑脊髓炎动物模型均与真菌感染存在密切联系。本文综述真菌感染与MS的相关性及真菌在MS发病机制中作用的研究进展, 旨在为探究MS的发病机制和临床诊治提供新思路。

**[关键词]** 多发性硬化; 真菌感染; 发病机制

## Research progress on the relationship between fungal infection and multiple sclerosis

He Ya-Ling, Yin Rong\*

Department of Neurology, Gansu Provincial Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730030, China

\*Corresponding author, E-mail: yinrong\_@163.com

This work was supported by the Lanzhou Science and Technology Guidance Program (2023-ZD-13)

**[Abstract]** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system associated with autoimmunity. Its main pathological characteristics involve glial hyperplasia, demyelination and axonal damage accompanied by inflammatory infiltration of the central nervous system. Currently, it is believed that MS is related to multiple factors such as genetic susceptibility, environment, infection, lifestyle, and immunity. However, its exact etiology remains unclear. In recent years, studies have shown that both MS patients and experimental autoimmune encephalomyelitis animal models are closely associated with fungal infection. This review summarizes the research progress on the correlation between fungal infection and MS, and the role of fungi in the pathogenesis of MS, aiming to provide new insights for exploring the pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of MS.

**[Key words]** multiple sclerosis; fungi infection; pathogenesis

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一类与自身免疫相关的中枢神经系统脱髓鞘疾病。MS发病例数近年来持续增长, 其病理特点涉及中枢神经系统炎性浸润伴随的神经胶质细胞增生、髓鞘脱失和轴突损伤等。目前认为MS与遗传、环境、感染、生活方式、免疫等有关<sup>[1]</sup>。虽然确切病因尚不清楚, 但病理结果中的炎性细胞浸润和小胶质细胞激活提示MS是一种自身免疫性疾病<sup>[2]</sup>。近年来学者们提出MS也与神经退行性变相关。单纯抗炎治疗晚期MS患者效果较差, 因此, 有必要探究MS的确切病因及

发病机制, 以指导其诊断与治疗。近年来, 有学者提出MS可能是由微生物感染引起<sup>[3]</sup>。作为微生物中的一类, 真菌在引发自身免疫性疾病方面可发挥重要作用<sup>[4-5]</sup>; 真菌与MS的相关性逐渐受到越来越多的关注。本文综述真菌与MS的相关性及其在MS发病机制中作用的研究进展, 以期为深入研究MS的发病机制及制订新的治疗策略提供思路。

### 1 真菌与MS的相关性

**1.1 遗传易感性** 目前普遍认为MS是在遗传背景

[基金项目] 兰州市科技指导计划(2023-ZD-13)

[作者简介] 何亚玲, 硕士研究生, 主要从事神经免疫方面的研究

[通信作者] 尹榕, E-mail: yinrong\_@163.com

的基础上由某些环境因素所触发的。多项研究显示, MS的遗传易感性与真菌感染信号通路之间具有紧密联系<sup>[6-8]</sup>。人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)-DRB1\*15等位基因可增加真菌感染后发生慢性炎症的风险, 是MS的重要遗传危险因素; 同时, HLA基因也与许多真菌感染后的慢性炎症性疾病相关, 它们在诱导T细胞介导的免疫反应以及幼稚B细胞成熟为记忆B细胞方面起着关键作用<sup>[6-7]</sup>。有学者认为, HLA-DRB1\*15与MS的联系可能是由于这类患者接触真菌后慢性炎症发生风险增加所致<sup>[7]</sup>。此外, T细胞激活的Rho GTP酶激活蛋白(T-cell activation Rho GTPase-activating protein, TAGAP)也与多种自身免疫性疾病和感染性疾病的易感性有关。TAGAP可将膜近端树突状细胞相关性C型植物凝集素-1(Dectin-1)诱导的抗真菌信号转导通路与自身免疫相关的辅助性T细胞(T helper cell, Th)免疫反应联系起来<sup>[8]</sup>。Chen等<sup>[8]</sup>发现, 携带TAGAP变异的个体Th17和Th1细胞群失调, 而广谱酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼和万德替尼可诱导Th17和Th1细胞极化, 并通过抑制Th17和Th1在体内的分化, 明显降低小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)的严重程度。因此, 缺乏TAGAP可影响Th17、Th1细胞分化, 从而增加自身免疫性疾病和真菌感染性疾病的易感性。这不仅可解释基因多态性导致多种自身免疫性疾病的易感性机制, 也有助于揭示抗真菌信号通路与自身免疫性疾病易感性之间的关联。

**1.2 高真菌感染率** 多项研究显示, MS患者血清及脑脊液中真菌的比例明显高于健康人群<sup>[9-10]</sup>。Benito-León等<sup>[9]</sup>发现, MS患者血清念珠菌抗体阳性的比例明显高于健康对照组, 且念珠菌血清抗体浓度高的患者发生MS的可能性高于抗体阴性或低浓度者。Shah等<sup>[10]</sup>的研究也显示, MS患者肠道微生物群中的曲霉菌和酵母菌明显增多。除外周血中的真菌与MS存在潜在关联外, 还有研究显示颅内的真菌也与MS存在相关性<sup>[11-12]</sup>。有学者通过聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和二代测序的方法, 在多数MS患者的脑标本中检测到黏性丝孢酵母菌的存在<sup>[11]</sup>。一项小型病例对照研究也显示, 在部分MS患者的脑脊液中可检测到念珠菌抗原及抗体<sup>[12]</sup>。提示真菌感染可能直接或间接参与MS的发病。另有研究显示, 真菌在诱导MS发病及促进MS进展中可能起着关键作用<sup>[13]</sup>。EAE是MS相关的经典动物模型。研究显示, 无菌培养的小鼠进展为复发缓解型EAE的发病率明显降低, 而在培养前感染真菌可促进EAE的发病, 加重疾病严重程度<sup>[13-14]</sup>。Fraga-Silva等<sup>[15]</sup>发现, 从MS患者中分离的白色念珠菌的特异性

酶活性高于其他患者, 且酶活性与MS的严重程度呈正相关。

**1.3 部分生物标志物与真菌相关** 除MS患者真菌感染率较高外, 学者们还发现MS患者的一些生物标志物与真菌相关。壳三糖苷酶(即内源性 $\beta$ -氨基葡萄糖苷酶)由激活的巨噬细胞分泌, 是人体内的一种几丁质水解酶, 而几丁质是一种存在于真菌细胞壁中的多糖。近期研究显示, 脑脊液中壳三糖苷酶浓度升高是MS的重要特征<sup>[16]</sup>, 而几丁质是原发进展性MS的标志物, 与该病的致残相关<sup>[17]</sup>。甘露糖蛋白是真菌细胞壁中无处不在的成分。与健康对照组或非活动性MS相比, 活动性MS患者巨噬细胞中甘露糖蛋白表达明显增多<sup>[18]</sup>。此外, 甘露糖结合凝集素(MBL)是在肝脏中合成的一种先天性免疫防御蛋白, 可通过激活甘露糖结合蛋白相关丝氨酸蛋白酶2(MASP-2)启动凝集素补体途径, 增强模式识别受体Dectin-1等的表达, 间接促进机体抗真菌作用。Kwok等<sup>[19]</sup>发现, 与健康对照组相比, MS患者血浆中MBL/MASP-2复合物明显增多。此外, 脑脊液免疫球蛋白IgG的升高是MS患者较常见的免疫学异常表现, 对MS的临床诊断有重要意义<sup>[20]</sup>。值得注意的是, 全身性白色念珠菌感染患者的IgG抗体水平也明显增高。表明针对真菌等感染性病原体的免疫反应可能导致MS的发生。

## 2 真菌在MS发病机制中的可能作用

**2.1 真菌毒素的作用** 研究显示, 真菌毒素可直接引起星形胶质细胞和少突胶质细胞的破坏, 导致特征性的髓磷脂降解。胶质毒素是由多种曲霉菌和念珠菌产生的一种热稳定代谢毒素。既往研究报道, MS患者的脑脊液中胶质毒素活性明显升高, 而将胶质毒素注射到大鼠腹腔内可导致中枢星形胶质细胞和少突胶质细胞凋亡, 诱导EAE并加重其严重程度; 且胶质毒素浓度越高, 脱髓鞘程度越重<sup>[21]</sup>。Patel等<sup>[22]</sup>基于多能干细胞的体外模型研究发现, 无论是急性还是长期暴露, 胶质毒素均可造成血脑屏障损伤。此外, 从镰刀菌中分离的伏马菌素B对小鼠小胶质细胞和星形胶质细胞也具有细胞毒性<sup>[23]</sup>。伏马菌素B可破坏鞘脂的生物合成, 而鞘脂是脑白质的重要成分<sup>[24]</sup>。目前真菌毒素引起脱髓鞘改变的具体机制尚不清楚。有学者提出, 微生物毒素可引起Toll样模式识别受体和促炎因子的表达, 上调并激活组织损伤相关分子的聚集, 而这些分子最终激活免疫细胞并导致慢性炎症和自身免疫反应, 这是其可能的机制<sup>[21]</sup>。在胶质毒素诱导的EAE中发现Toll样受体2和Toll样受体4的表达明显增高, 也支持上述假设<sup>[21]</sup>。真菌进入颅内的方式也为外周真菌导致

MS提供了可能。据报道,白色念珠菌可通过细胞外途径穿过血脑屏障<sup>[25]</sup>;白色假丝酵母菌可通过与微血管内皮细胞上的热休克蛋白gp96结合而穿过血脑屏障<sup>[26]</sup>;隐球菌也可通过多种方式穿过血脑屏障<sup>[27]</sup>。研究显示,隐球菌能直接与脑微血管内皮细胞相互作用,通过内吞作用完成跨细胞迁移;此外,其也可以通过免疫逃逸进入吞噬细胞(如单核细胞/巨噬细胞),以细胞为载体穿过血脑屏障<sup>[28-29]</sup>。

**2.2 真菌的间接作用** 除真菌毒素的直接作用外,真菌对外周免疫系统的间接调节也可能在MS的进展中发挥重要作用。MS的发病主要以T细胞介导的细胞免疫为主,包括活化的T细胞在内的免疫细胞从外周浸润到中枢神经系统,引起局部炎症、脱髓鞘伴轴突损伤。在MS患者及相关的EAE模型动物中,Th1和Th17这两种Th细胞亚型是主要的调节细胞<sup>[30-33]</sup>。而Th1和Th17在防御真菌感染中也起着关键作用,真菌能调节Th1和Th17的激活。研究显示,真菌可通过EPH受体B2(erythropoietin-producing hepatoma receptor B2, EPHB2)途径激活外周巨噬细胞,导致白细胞介素(interleukin, IL)-23、IL-12和IL-1 $\beta$ 等炎性细胞因子的分泌,进而直接促进外周Th1和Th17细胞的激活<sup>[8]</sup>。真菌的数量和种类可影响Th1/Th17细胞的平衡,而Th1/Th17细胞失衡是MS的主要病理因素之一。因此,真菌可能通过多种机制调节Th1/Th17,从而导致MS的发生。目前,病毒触发MS机制的研究已较为深入,已知的机制包括分子模拟、旁路激活、抗原表位扩散等;其中分子模拟及旁路激活是病毒感染后发生MS的主要机制<sup>[33]</sup>。而真菌作为外来抗原,是否有相同的机制尚未明确。真菌为真核生物,与人类蛋白质之间可能存在交叉反应<sup>[34]</sup>。有研究显示,无论是分子模拟还是旁路激活等其他途径,均主要由T细胞参与,而T细胞介导的细胞免疫也是MS的主要原因。因此,有学者提出,病毒感染与真菌感染导致MS的作用机制可能有重叠,但还需进一步的试验证据支持。作为真菌的主要模式识别受体,Dectin-1受体广泛分布于单核巨噬细胞系统、树突状细胞及中性粒细胞等,可通过对 $\beta$ -葡聚糖的识别及信号转导,诱导机体产生一系列的细胞因子和趋化因子,启动免疫反应<sup>[35]</sup>。研究显示,Dectin-1及其下游信号分子胱天蛋白酶富集域家族成员9(caspase recruitment domain family member 9, CARD9)不仅在真菌感染中发挥作用,还可参与EAE的发病过程<sup>[36]</sup>。此外,小胶质细胞具有包括真菌在内的病原体感知模式识别受体,这些受体能够诱导产生对神经元和神经胶质细胞有毒的促炎细胞因子、趋化因子、活性氧和氮中间体等,从而导致脱髓鞘和轴突损伤,促进MS的发生与发

展<sup>[37]</sup>。总之,真菌可能与免疫系统相互作用,调节中枢神经系统的自身免疫,从而间接导致MS的发生。

**2.3 真菌作为MS治疗的潜在靶点** 基于真菌与MS的密切联系,有学者提出真菌可能成为MS治疗的潜在靶点。已有研究报道MS患者接受抗真菌治疗取得了一定的效果<sup>[34,38]</sup>。1981年,Truss<sup>[34]</sup>报道了5例MS患者在接受抗真菌治疗后症状得到缓解。Pisa等<sup>[38]</sup>报道了1例确诊为复发性缓解型MS的患者,采用糖皮质激素治疗效果不佳,未给予免疫抑制治疗,在仅接受抗真菌治疗的3年随访中,患者症状缓解,未再出现病情复发及恶化。目前批准用于治疗MS的部分药物也与真菌有关。富马酸二甲酯——俗称防霉保鲜剂霉克星1号——具有较强的抗真菌作用,最初被用于工业杀真菌<sup>[39]</sup>,2013年美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于治疗MS,取得了较好的疗效。Hamidi等<sup>[40]</sup>指出,富马酸二甲酯作为MS较有效的治疗方法之一,其疗效可能与其抗真菌作用有关。此外,另一种新的MS治疗药物——芬戈莫德是基于真菌代谢产物多球壳菌素(ISP-I)的合成化合物<sup>[41]</sup>,其具体作用机制尚不明确,但基于其与真菌毒素的关系,有必要探索其是否有抗真菌作用。目前已有证据显示,酮康唑和伊曲康唑等抗真菌药物可缓解银屑病等自身免疫疾病的症状<sup>[4]</sup>,但MS抗真菌治疗的证据尚少。未来有必要探究其他抗真菌药物在MS中的疗效。

### 3 总结与展望

MS作为一种复发率、致残率均较高的疾病,其发病机制尚不明确,临床治疗以缓解症状、减少复发为主。早期识别及治疗对减少MS患者的神经功能缺损、改善预后具有重要意义。虽然真菌感染在MS中尚未得到广泛研究,但许多证据提示MS与真菌感染具有密切相关性。真菌可能通过直接作用或介导自身免疫等间接途径导致神经髓鞘缺失,参与MS的发病过程。抗真菌治疗可能有助于改善MS的预后。深入研究真菌与MS的关系,有助于探索MS防治的新策略,为靶向防治MS提供新的研究思路。

#### 【参考文献】

- [1] Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review[J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1): 27-40.
- [2] Dendrou CA, Fugger L. Immunomodulation in multiple sclerosis: promises and pitfalls[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49: 37-43.
- [3] Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, et al. Role of viruses in the pathogenesis of multiple sclerosis[J]. *Viruses*, 2020, 12(6): 643.
- [4] 牛凡琪,李怡霏,周文丽,等.真菌菌群在银屑病中的作用研究进展[J]. *中国真菌学杂志*, 2023, 18(6): 541-545, 559.

- [5] 汪花. 系统性红斑狼疮患者的肠道真菌群落多样性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [6] Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, *et al.* The immunology of multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(12): 734-750.
- [7] Wu C, Jiang ML, Jiang R, *et al.* The roles of fungus in CNS autoimmune and neurodegeneration disorders[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1077335.
- [8] Chen J, He R, Sun W, *et al.* TAGAP instructs Th17 differentiation by bridging Dectin activation to EPHB2 signaling in innate antifungal response[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1913.
- [9] Benito-León J, Pisa D, Alonso R, *et al.* Association between multiple sclerosis and *Candida* species: evidence from a case-control study[J]. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(9): 1139-1145.
- [10] Shah S, Locca A, Dorsett Y, *et al.* Alterations of the gut mycobiome in patients with MS[J]. *EBioMedicine*, 2021, 71: 103557.
- [11] Alonso R, Fernández-Fernández AM, Pisa D, *et al.* Multiple sclerosis and mixed microbial infections. Direct identification of fungi and bacteria in nervous tissue[J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 117: 42-61.
- [12] Pisa D, Alonso R, Jiménez-Jiménez FJ, *et al.* Fungal infection in cerebrospinal fluid from some patients with multiple sclerosis[J]. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32(6): 795-801.
- [13] Berer K, Mues M, Koutouros M, *et al.* Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination[J]. *Nature*, 2011, 479(7374): 538-541.
- [14] Fraga-Silva TFC, Munhoz-Alves N, Mimura LAN, *et al.* Systemic infection by non-albicans *Candida* species affects the development of a murine model of multiple sclerosis[J]. *J Fungi (Basel)*, 2022, 8(4): 386.
- [15] Fraga-Silva TF, Mimura LA, Marchetti CM, *et al.* Experimental autoimmune encephalomyelitis development is aggravated by *Candida albicans* infection[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 635052.
- [16] de Fino C, Lucchini M, Lucchetti D, *et al.* The predictive value of CSF multiple assay in multiple sclerosis: a single center experience[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 35: 176-181.
- [17] Pérez-Miralles F, Prefasi D, García-Merino A, *et al.* CSF chitinase 3-like-1 association with disability of primary progressive MS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2020, 7(5): e815.
- [18] Vogel DY, Vereyken EJ, Glim JE, *et al.* Macrophages in inflammatory multiple sclerosis lesions have an intermediate activation status[J]. *J Neuroinflamm*, 2013, 10: 35.
- [19] Kwok JY, Vaida F, Augst RM, *et al.* Mannose binding lectin mediated complement pathway in multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 239(1-2): 98-100.
- [20] 钮振宇, 金海强, 郝洪军. 正确认识寡克隆区带在多发硬化诊断中的价值[J]. *临床检验杂志*, 2022, 40(7): 481-484.
- [21] Fraga-Silva TFC, Mimura LAN, Leite LCT, *et al.* Gliotoxin aggravates experimental autoimmune encephalomyelitis by triggering neuroinflammation[J]. *Toxins(Basel)*, 2019, 11(8): 443.
- [22] Patel R, Hossain MA, German N, *et al.* Gliotoxin penetrates and impairs the integrity of the human blood-brain barrier *in vitro*[J]. *Mycotoxin Res*, 2018, 34(4): 257-268.
- [23] Jamjoum R, Majumder S, Issleny B, *et al.* Mysterious sphingolipids: metabolic interrelationships at the center of pathophysiology[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1229108.
- [24] Podbielska M, Szulc ZM, Ariga T, *et al.* Distinctive sphingolipid patterns in chronic multiple sclerosis lesions[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(11): 1464-1479.
- [25] Sheppard DC, Filler SG. Host cell invasion by medically important fungi[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2014, 5(1): a019687.
- [26] Liu Y, Mittal R, Solis NV, *et al.* Mechanisms of *Candida albicans* trafficking to the brain[J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(10): e1002305.
- [27] Kim J, Lee KT, Lee JS, *et al.* Fungal brain infection modelled in a human-neurovascular-unit-on-a-chip with a functional blood-brain barrier[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(8): 830-846.
- [28] 李平, 裴舒, 朱红梅, 等. 新生隐球菌通过血脑屏障的机制[J]. *中国真菌学杂志*, 2014, 9(2): 119-122.
- [29] 朱信霖, 扈东营, 陈显振, 等. 新生隐球菌感染流行病学现状及耐药机制相关研究进展[J]. *菌物学报*, 2022, 41(12): 1911-1920.
- [30] 杨帆, 颜光涛, 李涛. 多发性硬化相关T细胞免疫机制的研究进展[J]. *免疫学杂志*, 2013, 29(5): 452-456.
- [31] Ostkamp P, Deffner M, Schulte-Mecklenbeck A, *et al.* A single-cell analysis framework allows for characterization of CSF leukocytes and their tissue of origin in multiple sclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(673): eadc9778.
- [32] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, *et al.* The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(9): 585-600.
- [33] Frau J, Coghe G, Loreface L, *et al.* The role of microorganisms in the etiopathogenesis of demyelinating diseases[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(6): 1309.
- [34] Truss CO. The role of *Candida albicans* in human illness[J]. *J Orthomol Psychiatry*, 1981, 10: 38.
- [35] 肖玉焕, 保红坤. Dectin-1受体在相关疾病中作用的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(22): 2722-2725.
- [36] Deerhake ME, Danzaki K, Inoue M, *et al.* Dectin-1 limits autoimmune neuroinflammation and promotes myeloid cell-astrocyte crosstalk *via* Card9-independent expression of Oncostatin M[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 484-498.e8.
- [37] Fornari Laurindo L, Aparecido Dias J, Cressoni Araújo A, *et al.* Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1305933.
- [38] Pisa D, Alonso R, Carrasco L. Fungal infection in a patient with multiple sclerosis[J]. *Euro J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(10): 1173-1180.
- [39] Ma N, Wu Y, Xie F, *et al.* Dimethyl fumarate reduces the risk of mycotoxins *via* improving intestinal barrier and microbiota[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44625-44638.
- [40] Hamidi V, Couto E, Ringerike T, *et al.* A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs used for multiple sclerosis[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(2): 88-105.
- [41] Strader CR, Pearce CJ, Oberlies NH. Fingolimod (FTY720): a recently approved multiple sclerosis drug based on a fungal secondary metabolite[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4): 900-907.

(责任编辑: 蒋铭敏)