

# 药用植物微生物组及其与药用植物次生代谢产物的关系

周冬宇, 李杨, 邢咏梅, 郭顺星, 陈娟\*

中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

周冬宇, 李杨, 邢咏梅, 郭顺星, 陈娟. 药用植物微生物组及其与药用植物次生代谢产物的关系[J]. 微生物学通报, 2022, 49(9): 3989-4003

Zhou Dongyu, Li Yang, Xing Yongmei, Guo Shunxing, Chen Juan. Microbiome of medicinal plants and its effect on medicinal plant secondary metabolites: a review[J]. Microbiology China, 2022, 49(9): 3989-4003

**摘要:** 药用植物是中药的原料, 是中药产业的源头, 其生长发育受遗传和环境等诸多因素的影响。以往研究强调植物基因型及生态因子对药用植物产量和品质的影响。近几年, 随着人类微生物组研究的推进, 植物微生物组作为植物整体的重要组成部分在药用植物的生长发育、品质形成甚至药效等方面的作用也日益受到重视, 有关植物微生物组的多样性, 微生物组在植物生长发育中的作用已有较详细的综述, 而有关药用植物微生物组及其与药用植物次生代谢产物间关系的综述较少。本文重点总结了自 2010 年以来药用植物微生物组的研究进展, 包括药用植物微生物组种组成、功能及其与药用植物次生代谢产物产生的关系等, 并对其在药用植物提质增效及其生态种植中的潜在应用进行了展望。

**关键词:** 药用植物; 微生物组; 次生代谢产物; 生态种植

## Microbiome of medicinal plants and its effect on medicinal plant secondary metabolites: a review

ZHOU Dongyu, LI Yang, XING Yongmei, GUO Shunxing, CHEN Juan\*

Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract:** Medicinal plants are important raw materials for Chinese medicine industry. The yield and quality of medicinal plants are affected by diverse factors such as heredity and growth environment. Plant microbiome has attracted increasing attention for its positive role in the growth, development, and secondary metabolites accumulation of host plants and the related studies have been reviewed in detail

基金项目: 国家自然科学基金(81973423, 82173923)

Supported by: National Natural Science Foundation of China (81973423, 82173923)

\*Corresponding author: E-mail: chenjuan@implad.ac.cn

Received: 2021-12-15; Accepted: 2022-05-22; Published online: 2022-06-28

except the works around the microbiomes of medicinal plants. In this paper, we summarized the microbiome diversity of medicinal plants and their effects on the secondary metabolites of medicinal plants since 2010. Furthermore, we discussed the potential application of microbiome in the quality improvement and ecological cultivation of medicinal plants.

**Keywords:** medicinal plant; microbiome; secondary metabolites; ecological cultivation

药用植物作为重要的中药资源,为许多现代药物的发现提供了基础。药用植物含有多种生物活性化合物,如人参皂苷、丹参酮、长春碱和紫杉醇等均被证明具有缓解疲劳、调节血压、抗血栓和抗癌等功效,为我国新药研发提供了重要的先导化合物<sup>[1-5]</sup>。植物源性药物一直在医疗保健中发挥重要作用,越来越多的研究表明不仅植物本身能够产生具有疾病治疗特性的物质,而且与植物相关的特定微生物也能产生或者通过特定的机制刺激植物产生更多的生物活性物质<sup>[6]</sup>。近两年,中药材有效防治新型冠状病毒也被推测可能与药用植物根际微生物链霉菌(*Streptomyces*)相关,即链霉菌产生亮抑酶肽和亮抑酶肽类似物调节植物亮抑酶肽的产生,进而作用于新型冠状病毒以达到防病治病的效果<sup>[7-8]</sup>。随着微生物组概念的提出以及对植物-微生物互作关系的深入研究,微生物组与植物之间的互惠关系层层揭开,微生物不仅促进植物生长、提高植物抗性,还促进植物次级代谢产物的积累<sup>[9]</sup>,植物次生代谢产物作为一类特殊的化合物通常是中药材的主要药效成分,也是药用植物研究关注的重点。本文对植物微生物组的概念及药用植物微生物组近 10 年来的研究进展进行概述,重点总结药用植物次生代谢产物合成和累积相关微生物的研究。

## 1 植物微生物组的概念

Berg 等最早提出了微生物组为“微生物(microbe)”和“生物组(biome)”的组合,该定义明

确了微生物组包含具有不同特性和功能的微生物群落及其与环境的相互作用,将宿主和环境作为微生物组的一个整体生态组成部分<sup>[10]</sup>,该定义至今仍被广泛应用。植物是以基因型为主、环境因素作为驱动力构成的植物-微生物协同进化的整体(holobiont)<sup>[11]</sup>,自然条件下,其健康依赖于复杂且动态变化的植物微生物相互作用。植物微生物组中的微生物群通常包括细菌、古细菌、真菌、藻类和小的原生生物;而噬菌体、病毒、质粒、类病毒和游离 DNA 通常不纳入植物相关微生物群的范畴<sup>[10]</sup>。这些微生物成员通过协作和竞争,对植物生长发育、代谢、抗病、抗逆等发挥重要的积极作用,推动着植物生命历程的发展。

所有与植物相关的微环境都被微生物大量定殖<sup>[12]</sup>,而植物的各个部位也均含有微生物。按照组织部位划分,植物微生物组包括 3 个重要组成部分<sup>[13]</sup>:根际微生物组(rhizosphere microbiome)、叶际微生物组(phyllosphere microbiome)和内生微生物组(endosphere microbiome)。根际微生物组的微生物群落主要来源于根表面及其周围的土壤,受土壤因素影响较大,而叶际微生物组受空气、降水、植物和动物媒介等的影响较大<sup>[14]</sup>;内生微生物组生活于健康植物的组织和器官内部,受植物本身、植物器官及其生理条件、植物生长阶段和环境等影响较大<sup>[15]</sup>。考虑到土壤环境对植物生长的重要性以及土壤微生物在陆地生态系统中碳吸收和营养物质循环中的关键作用,已有研究大

多集中在根际微生物组<sup>[13]</sup>。有关植物微生物组的综述多重点关注经济作物农作物的微生物组尤其是植物根际微生物组, 而近年来药用植物根际微生物组的研究也越来越受到重视, 本文主要聚焦药用植物微生物组, 以期为了解药用植物-微生物相互作用提供参考。

## 2 药用植物微生物组物种多样性及其影响因素

随着高通量技术的发展和组学概念的提出, 许多植物的微生物组被解析。代表性植物如水稻(*Oryza sativa*)、拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)等微生物组研究不仅明确了其在自然土壤或实验室培养条件下的微生物组成, 更重要的是发展出了一套通过对植物的根际、叶际或内生微生物群落的 16S rRNA 基因(细菌)或核糖体内转录间隔区 ITS (真菌)序列进行扩增测序, 并结合生物信息学、统计学等方法进行分析进而解析植物微生物组的方法体系, 为更深入地认识植物微生物组的群落组成和生态功能奠定了基础<sup>[16-17]</sup>。本文列出了近几年国内外已报道的部分代表性药用植物的微生物组研究结果(表 1), 丹参(*Salvia miltiorrhiza*)<sup>[18]</sup>、大麻(*Cannabis sativa*)<sup>[19]</sup>和三七(*Panax notoginseng*)<sup>[20-21]</sup>等药用植物微生物组的研究表明, 药用植物通过根系分泌物招募特定微生物对抗生物胁迫或非生物胁迫, 微生物群落反过来影响植物的次生代谢水平, 为培育高品质药用植物提供了思路, 这也意味着微生物组的研究对农作物和模式植物以外的药用植物同样有着重要的潜在贡献。

根际是植物与土壤的界面, 是植物防御和根系微生物招募的首要部位<sup>[22]</sup>。药用植物根际微生物组在植物进化过程中具有一系列有益的功能, 包括获取养分、抵抗病原体和耐受不良

环境胁迫等<sup>[27]</sup>。土壤类型和宿主基因型协同调节微生物群落组装: 随着对模式植物拟南芥(*A. thaliana*)根系发育和结构的探索, 为当前甚至未来的根际研究提供了大量的机会, 研究发现在受控的环境条件下, 不同自然土壤中生长的拟南芥(*A. thaliana*)的根系会优先被变形菌门(*Proteobacteria*)、拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和放线菌门(*Actinobacteria*)定殖; 相比之下, 放线菌在代谢活跃的宿主细胞中富集, 说明菌群的定殖受细胞代谢的影响<sup>[17]</sup>。土壤等生长环境对根际微生物群落组成的影响在模式植物以外的药用植物中也有体现: 如 Haron 等通过控制土壤有机质含量对紫锥菊(*Echinacea purpurea*)的根际细菌群落组成进行研究, 发现放线菌属(*Actinomyces*)和海藻慢生杆菌属(*Lentibacter*)等在有机质含量高(67.5%)的根际富集, 伍氏束缚菌属(*Conexibacter*)、类诺卡氏属(*Nocardioides*)和薄层菌属(*Hymenobacter*)等在有机质含量低(10.4%)的根际富集<sup>[28]</sup>; 另外, 药用植物产生的次级代谢产物也会对其微生物群落组成产生影响, 如丹参活性成分丹参酮能够显著影响丹参的根际微生物群落, 包丽琼等分析了野生型和丹参酮含量较低的白根突变体根际微生物群落组成发现丹参酮对革兰氏阳性杆菌有一定的排斥作用, 对  $\beta$ -变形菌纲(*betaproteobacteria*)和  $\alpha$ -变形菌纲(*alphaproteobacteria*)有吸引作用<sup>[29]</sup>; 在干旱环境下的 3 种药用植物沙漠玫瑰(*Adenium obesum*)、芦荟(*Aloe dhufarensis*)和醉蝶花(*Cleome austroarabica*)中, 曲霉属(*Aspergillus*)、拟青霉属(*Paecilomyces*)和光黑壳属(*Preussia*)等是这 3 种药用植物中均为较丰富的真菌类群, 而链霉菌属、放线菌属和红色杆菌属(*Rubrobacter*)是这 3 种植物根际微生物组中的优势细菌类群<sup>[23]</sup>, 3 种抗旱植物的优势微生物组成基本相同。根据上述研究, 土壤类型不同, 微生物群

表 1 代表性药用植物微生物组物种多样性

Table 1 Examples for microorganisms that colonized in medicinal plants

Microbiome classification	Host plant	Location	Bacteria	Fungi	References
Rhizosphere microbiome	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	China	<i>Proteobacteria, Acidobacteria, Gemmatimonadetes, Planctomycetes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Verrucomicrobia, Firmicutes</i>	<i>Ascomycota, Basidiomycota, Zygomycota, Chytridiomycota, Neocallimastigomycota, Glomeromycota</i>	[18]
	<i>Cannabis sativa</i>	America	<i>Pseudomonas, Xanthomonas,</i>	<i>Neodidymelliopsis, Penicillium,</i>	[19]
		India	<i>Bacillus, Staphylococcus</i>	<i>Aspergillus, Acinetobacter</i>	
	<i>Panax notoginseng</i>	China	<i>Proteobacteria, Actinobacteria, Acidobacteria, Chloroflexi, Bacteroidetes, Gemmatimonadetes</i>	<i>Ascomycota, Zygomycota, Basidiomycota</i>	[20] [21]
	<i>Taxus cuspidata</i>	China	<i>Proteobacteria, Acidobacteria, Actinobacteria, Bacteroidetes, Planctomycetes, Nitrospirae, Chloroflexi, Gemmatimonadetes</i>	<i>Ascomycota, Zygomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota</i>	[22]
	<i>Adenium obesum</i>	Australia	<i>Actinobacteria, Proteobacteria, Cyanobacteria, Planctomycetes, Verrucomicrobia</i>	<i>Ascomycota, Basidiomycota</i>	[23]
	<i>Aloe dhufarensis</i>	Australia	<i>Streptomyces, Sphaerobacter, Actinomadura, Rubrobacter, Sphingomonas</i>	<i>Acremonium, Ascotricha, Ceratobasidium, Rhizopus, Orbiliaceae, Hypocreales</i>	[23]
Phyllosphere microbiome	<i>Cleome austroarabica</i>	Arabian Peninsula	<i>Sphingomonas, Ilumatobacte, Mesorhizobium, Ohtaekwangia, Solirubrobacter</i>	<i>Aspergillus, Paecilomyces, Preussia, Alternaria, Teratosphaeria, Acremonium, Corynascus</i>	[23]
	<i>Hamamelis virginiana</i>	German	<i>Sphingomonas, Methylobacterium, Massilia, Herbaspirillum, Kineococcus, Deinococcus</i>	<i>Microcyclospora, Capnodiales, Uwebraunia, Xenosonderhenia</i>	[24]
	<i>Achillea millefolium</i>	German	<i>Sphingomonas, Methylobacterium, Massilia, Herbaspirillum, Kineococcus, Deinococcus</i>	<i>Leucosporidium, Septoria, Filobasidium, Tetracadium, Stragonosporopsis</i>	[24]
	<i>Calendula ofcinalis</i>	Egypt	<i>Enterococcus, Lactococcus, Leuconostoc</i>		[8]
	<i>Chamomilla recutita</i>	Egypt	<i>Rhizobium, Pseudoxanthomonas, Pseudomonas, Flavobacterium, Arthrobacter</i>		[8]
Endosphere microbiome	<i>Dendrobium</i> spp.	China		<i>Xylaria, Fusarium, Alternaria, Colletotrichum</i>	[25]
	<i>Casuarina equisetifolia</i>	China		<i>Diaporthales, Saccharomycetes, Pleosporaceae</i>	[26]

落的组成也有差异,这可能与不同类型土壤的组成成分、土壤粒度等不同有关。除土壤因素外,某些药用植物中的化合物不仅是其活性物质的来源,而且也可能对本身的微生物群落组成产生影响。虽然不同植物微生物群落组成不同,但在沙漠玫瑰、芦荟和醉蝶花3种药用植物的根际微生物群落组成种类表现出高度同一性,这可能是由于这些药用植物均生长在干旱环境中,极端的生长环境选择了适应干旱的菌群,对抗不良环境的根际微生物的研究对植物的生态种植具有重要意义。

叶际微生物组是定殖于植物地上部分茎和叶表面的微生物,叶际碳和氮营养相对不足,加之叶际环境比较不稳定,处于高亮度、紫外线辐射、温度和易干燥脱水等极端环境中<sup>[30]</sup>,因此,定殖在叶际的微生物必须适应季节循环、昼夜循环和植物从芽到衰老叶或从花到果实的发育、形态变化等多重波动<sup>[30]</sup>。如在荒漠环境的树木会分泌可溶性化合物,导致叶片表面的碱化和盐渍化,从而使在这种环境生存的叶际微生物强调对盐碱胁迫的应激能力<sup>[31]</sup>。植物叶片角质层是气生植物表面的外源性蜡层,是附生细菌的栖息地,也是外来微生物入侵的屏障。研究表明约1/3的细菌群落定殖受角质层影响(这种影响或有利于或不利于细菌的定殖),而有些细菌群落定殖不受角质层影响,如隶属黄杆菌科(*Flavobacteriaceae*)、屈挠杆菌科(*Flexibacteriaceae*)和甲基杆菌科(*Methylobacteriaceae*)下的菌种,这类细菌被称为植物的“常驻细菌”<sup>[30]</sup>。Sauer等调查了菊科药用植物欧蓍草(*Achillea millefolium*)和蔷薇科药用植物金缕梅(*Hamamelis virginiana*)5个月内的叶际微生物群落,发现欧蓍草叶际甲基杆菌属、运动球菌属(*Kinneococcus*)和螺旋菌属(*Spirosoma*),金缕梅叶际异常球菌属(*Deinococcus*)和微小杆菌属(*Microvirga*)的相对

占比随着时间累积呈增长趋势,植物在叶子初生芽时可能表现出较低的微生物多样性,随着叶片的成熟,定殖微生物的多样性增加<sup>[24]</sup>。药用植物与微生物相互影响,不同宿主的微生物群落组成有所差异,如Köberl等分析了菊科药用植物金盏花(*Calendula officinalis*)和洋甘菊(*Matricaria chamomilla*)叶际微生物群落组成,发现金盏花叶际的主要细菌菌群是假单胞菌属(*Pseudomonas*)、伯克霍尔德氏菌属(*Burkholderia*)和肠球菌属(*Enterococcus*)等类群,而根瘤菌属(*Rhizobium*)、假黄色单胞菌属(*Pseudoxanthomonas*)和假单胞菌属等类群是在洋甘菊叶际富集的细菌群落<sup>[8]</sup>。在宿主基因型对植物叶片细菌群落组成和总丰度的影响的探究中,以4种模式植物拟南芥为实验材料在控制的生长环境下培养,经统计学检验发现节杆菌属(*Arthrobacter*)、鞘氨醇单胞菌属(*Sphingomonas*)、扭脱甲基杆菌(*Methylobacterium extorquens*)和耐辐射甲基杆菌(*M. radiotolerans*)的定殖与宿主基因型相关,即基因型对群落组成有显著影响,且微生物群落组成多样性也影响着宿主的生理和生态系统的功能<sup>[32]</sup>。药用植物释放挥发性有机化合物,可促进或抑制特定微生物的定殖,从而影响微生物-微生物相互作用,影响微生物群落的形成<sup>[33]</sup>。另一方面,微生物本身可以释放小分子化合物调控植物系统的信号传导,影响药用植物的特定功能特性<sup>[33]</sup>。

内生微生物组是通常以真菌或细菌的形式在其生命的一定阶段或全部阶段生活于健康植物的组织和器官内部且不引起植物明显病害症状微生物的集合<sup>[16]</sup>。有研究比较了植物根际和内生微生物的群落组成,揭示植物微生物定殖具有组织偏好性<sup>[16]</sup>。本课题组前期研究表明,石斛根内生真菌以子囊菌门中的炭角菌属(*Xylaria*)、镰刀菌属(*Fusarium*)、交链孢属(*Alternaria*)和刺盘

孢属(*Colletotrichum*)等真菌为优势类群,少数为担子菌门类群;相同生境下不同种类的药用石斛根内生真菌的组成也表现出很大的差异<sup>[34]</sup>,甚至是在植物不同的发育阶段也表现出真菌组成上的共性和差异性,如天麻种子萌发阶段与小菇属共生,而在成年阶段多与密环菌共生<sup>[35]</sup>。石斛种子萌发阶段与成年阶段根内生真菌在种类组成上也表现出差异<sup>[25]</sup>。此外,植物根内生真菌也显示了地域分布的差异,在云南热带亚热带地区的植物根中,炭角菌属等真菌占优势<sup>[36-37]</sup>,而高寒地区的植物根内生真菌多以暗色有隔内生真菌居多<sup>[38]</sup>。一般来说,在贫瘠的土壤环境中,植物根际微生物群落多样性低于内生的微生物群落,生长在土壤养分低水平的木麻黄(*Casuarina equisetifolia*)的根际真菌群落多样性远低于内生真菌<sup>[26]</sup>;而在高养分土壤的墨西哥番茄(*Physalis ixocarpa*)中根际比内生环境的微生物群落有更高的物种多样性<sup>[39]</sup>。另外,Edwards等对水稻的根际、根表面和根内部的微生物组研究发现根际和根表面微生物组的多样性高于根内部,而且在根表面未定殖的微生物在根内部也未定殖<sup>[16]</sup>,说明根表面可能对内部组织具有屏障作用,会限制一些微生物进入根内部,形成根部对内生定殖微生物的选择作用。

在已有研究中,真菌中的子囊菌门(*Ascomycota*)和担子菌门(*Basidiomycota*)及细菌中的变形菌门(*Proteobacteria*)、酸杆菌门(*Acidobacteria*)和放线菌门(*Actinobacteria*)在不同宿主的微生物群落组成中均被检测到,它们是药用植物微生物组中普遍存在的微生物类群。不同植物的微生物群落组成既有共性也有差异性,影响这种差异性的可能因素已有了很多的研究,而影响微生物群落组成的具体机制仍有待探究。药用植物微生物组的解析使微生物用于药用植物生态种植、提高中药材品质等成为可能。

### 3 药用植物微生物组与药用植物次生代谢产物

植物微生物组在保护和维持植物的生态系统中起着重要作用<sup>[40]</sup>。一方面,内生微生物组与植物的内部环境接触并从宿主组织中吸收养分,与宿主植物的生长发育有着密切联系;另一方面,定殖在宿主植物中的微生物可产生某些化学物质,这些物质可能对宿主次生代谢产物的合成和累积产生影响,还可能成为植物药用成分的重要来源<sup>[40]</sup>。本文主要总结了药用植物微生物组和药用植物有效成分的关系,以期解析微生物组在药用植物活性成分合成和累积中的作用提供参考。

#### 3.1 微生物组对药用植物次生代谢产物的影响

研究表明许多药用植物微生物组对其宿主次生代谢产物合成和累积有显著影响<sup>[41]</sup>,相关代表性研究见表2。如紫锥菊(*E. purpurea*)茎和叶内分离的内生菌能促进紫松果菊活性成分脂肪酰胺类化合物合成相关基因的上调表达,进而影响紫锥菊次生代谢产物的生成<sup>[42]</sup>。梨形孢霉菌(*Piriformospora indica*)与褐球固氮菌(*Azotobacter chroococcum*)的双重共生处理下促使黄花蒿细胞色素 P450 单加氧酶和细胞色素 P450 氧化还原酶(cytochrome P450 reductase, CPR)表达上调,提高植物中青蒿素产量<sup>[43]</sup>。药用植物微生物通过产生某些信号物质激活次生代谢产物产生的信号通路,以调节药用植物次生代谢产物的合成和积累<sup>[9]</sup>,而次生代谢产物在药用植物响应环境胁迫的过程中也起到了至关重要的作用<sup>[54]</sup>。洋甘菊内生菌多粘类芽孢杆菌(*Paenibacillus polymyxa*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)能够产生次生代谢产物芹菜素-7-o-葡萄糖苷,接种菌剂能提高洋甘菊内生

表 2 微生物影响药用植物生物活性代谢产物的产生

Table 2 Examples for microorganisms affecting the production of bioactive metabolites in medicinal plants

Bioactive compound	Therapeutic properties	Host plant	Microorganism	References
Alkamides	Immune activity	<i>Echinacea purpurea</i>	Endophytic communities	[42]
Artemisinin	Treatment of malaria	<i>Artemisia annua</i>	<i>Piriformospora indica</i> , <i>Azotobacter chroococcum</i>	[43]
Apigenin-7-O-glucoside	Immune regulation	<i>Chamomilla recutita</i>	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Polymyxa</i>	[44]
THC, cannabinoids compounds, terpenes	Antibacterial, antimycotic, antiplasmodial	<i>Cannabis</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Comamonas testosteroni</i>	[45]
Sesquiterpenoids	Antimicrobial	<i>Atractylodes macrocephala</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	[46]
Active components	Anticancer	<i>Taxus</i>	<i>Cytophora abiotis</i> , <i>Penicillium minioluteum</i> ,	[47]
Morphine	Alleviation of pain	<i>Opium poppy</i>	<i>Acinetobacter</i> , <i>Marmoricola</i>	[48]
Alkaloid, dendrobium polysaccharides	Immune activity	<i>Dendrobium candidum</i>	<i>Mycena</i>	[49]
Dragon's blood	Activating blood	<i>Dracaena cambodiana</i>	<i>Fusarium</i>	[50]
Glycosylated flavonoids	Antioxidant	<i>Cephalotaxus harringtonia</i>	<i>Paraconiothyrium variabile</i>	[51]
Berberine	Antimicrobial activity	<i>Coptis teeta</i>	<i>Microbacterium</i>	[52]
Carbazole derivatives	Anticancer	<i>Lychnophora ericoides</i>	<i>Actinomyces</i>	[53]
Ginsenoside	Anticancer	<i>Panax ginseng</i>	<i>Paenibacillus polymyxa</i>	[1]
Terpenoid polyketides	Antithrombus	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Seed-associated microbiome	[2]

菌产生菜素-7-o-葡萄糖苷的能力, 从而增加活性物质的积累<sup>[44]</sup>, 微生物可通过产生与宿主成分相似且具有生物活性的次生代谢产物刺激药用植物活性物质的积累。内生细菌在药用植物中可改善植物生长, 提高对生物和非生物胁迫的抗性, 并产生具有药用潜力的代谢产物。有研究发现约 40 科 86 种药用植物与内生细菌之间存在这样的互惠关系<sup>[55]</sup>, 如: 接种内生细菌能显著提高大麻素次级代谢产物大麻二酚和  $\Delta^9$ -四氢大麻酚的含量<sup>[45]</sup>; 白术(*Atractylodes macrocephala*)内生假单胞菌在赤霉素和茉莉酸介导下诱导倍半萜积累<sup>[46]</sup>。

20 世纪 90 年代初研究发现座线孢属(*Cytophora abiotis*)和朱黄青霉(*Penicillium minioluteum*)作为真菌诱导子可诱导中国红豆

杉次生代谢产物的积累, 截至目前很多种真菌诱导子已被用于药用植物的代谢物合成中<sup>[47]</sup>, 如: 在罂粟(*Opium poppy*)植株中联合使用两种内生菌不动杆菌属(*Acinetobacter*)和 *Marmoricola* 可以显著提高吗啡和甜菜碱含量<sup>[48]</sup>; 在铁皮石斛(*Dendrobium candidum*)原球茎中加入内生真菌可以有效地提高石斛多糖和生物碱含量<sup>[49]</sup>; 我国学者将龙血树(*Dracaena cambodiana*)产生天然血竭部位分离出的优势内生真菌镰孢菌接入健康的树木上在较短时间内产生了高质量的血竭<sup>[50]</sup>。这些研究均反映了微生物可能通过某种机制影响着宿主的次生代谢, 相当数量的天然产物实际上是由微生物和/或微生物作用产生的<sup>[56]</sup>。研究微生物组及其如何影响宿主植物次生代谢产物的产生对利用微生物技术提高药用

植物产量和品质具有重大意义。

### 3.2 药用植物相关微生物自身产生的活性物质是新天然产物的重要来源

除了促进宿主植物次生代谢产物的合成,药用植物相关微生物本身作为活性天然产物,甚至是新型抗生素的新的巨大潜力近年来持续受到关注<sup>[57]</sup>。本文列举了部分药用植物内生菌产生生物活性物质的代表性研究(表 3)。如药用植物卫矛(*Putterlickia verrucosa*)根际束丝放线菌(*Actinosynnema pretiosum*)能够产生美登素类物质<sup>[58]</sup>,可用于治疗跌打损伤、风湿痹痛、活血止血、杀虫解毒;红果木(*Dysoxylum binectariferum*)内生真菌层生镰刀菌(*Fusarium proliferatum*)产生与宿主植物相同但产量低于宿主植物的抗癌活性化合物罗希吐碱<sup>[59]</sup>。越南锯齿石杉(*Huperzia serrata*)内生青霉菌产生治疗阿尔茨海默病(alzheimer disease, AD)的关键化合物石松生物碱石杉碱甲(huperzine A)<sup>[60]</sup>。定

殖在药用植物沉香(*Aquilaria malaccensis*)中的真菌和细菌能产生药材活性成分和制香物质的琼脂螺醇(agarospirol)<sup>[61]</sup>。松红梅(*Leptospermum scoparium*)内生假单胞菌、伯克霍尔德菌<sup>[62]</sup>和芽孢杆菌能产生具有广谱抗菌作用的抗生素<sup>[63]</sup>。川芎(*Ligusticum chuanxiong*)根际内生枯草芽孢杆菌能产生治疗血管疾病药物的活性成分川芎嗪(ligustrazine)<sup>[64]</sup>。药用植物微生物本身产生的生物活性物质,将为人类寻求药用植物活性成分的新来源提供参考。

植物组织内均有微生物定殖,定殖的微生物产生具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等活性的化合物,这些化合物或是与宿主植物本身代谢产物相同,参与植物的代谢调节促进药用植物有效物质的积累;或是由内生菌利用“生物转化”作用将植物体内的化学物质转化为在正常情况下不存在的小分子如萜类、生物碱、皂苷、黄酮等抗菌物质,帮助宿主抵抗某些病原菌的侵害,

表 3 药用植物微生物产生的生物活性代谢物

Table 3 Examples for bioactive phytometabolites produced by plant microorganisms

Bioactive compound	Therapeutic properties	Host plant	Producing microorganism	References
Maytansine	Anticancer	<i>Putterlickia verrucosa</i>	<i>Actinosynnema pretiosum</i>	[58]
Rohitukine	Anticancer	<i>Dysoxylum binectariferum</i>	<i>Fusarium proliferatum</i>	[59]
Huperzine A	Active acetylcholinesterase inhibitor	<i>Huperzia serrata</i>	<i>Penicillium</i>	[60]
Vinblastine and vincristine	Anticancer	<i>Catharanthus roseus</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	[3]
Camptothecin	Anticancer	<i>Camptotheca acuminata</i>	<i>Fusarium solani</i>	[4]
Taxol	Anticancer	<i>Taxus cuspidata</i>	<i>Pestalotiopsis</i>	[5]
Agarospirol	Islamic, buddhist, and hindu ceremonies	<i>Aquilaria malaccensis</i>	<i>Penicillium polonicum</i> <i>Pantoea dispersa</i>	[61]
EOs	Antimicrobial, ilyonectria liriiodendri and neofusicocum luteum	<i>Leptospermum scoparium</i>	<i>Bacterial</i>	[62]
Surfactin, iturin, and fengycin	Inhibit pathogenic	<i>Bacopa monnieri</i>	<i>Bacillus</i>	[63]
Ligustrazine	Functions of the pain	<i>Ligusticum chuanxiong</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	[64]



也成为药用植物新的药用成分的来源途径<sup>[46]</sup>。然而当前研究仍缺乏具生物活性可培养内生菌的研究, 这种“生物转化”调控药用植物代谢产物的具体机制尚不清楚, 将药用植物微生物产生的活性物质充分开发利用用于天然产物实际生产仍不成熟。近几年的研究发现, 植物根际土壤微生物中多样性非常丰富, 而且很多内生微生物被发现能产生多种抗生素, 这些发现使得科学家们将植物根际和根内作为发现新型抗生素的“热点”来源<sup>[65]</sup>。尝试将微生物组与药用植物研究相结合, 应用生物化学(biochemistry)的方法进行活性成分的筛选和研究, 对发现有特色的新的高效先导化合物, 提高药用植物活性成分的含量和产量, 以及推动药用植物的研究开发及中药资源的可持续利用具有重要意义。

### 3.3 微生物促进药用植物次生代谢产物产生的作用机制

植物相关微生物不仅自身可产生次生代谢产物, 还可以调节宿主的代谢过程<sup>[66]</sup>。与植物共生或共栖的微生物可以通过“诱导子”效应(微生物释放小分子化合物作为信号物质, 通过化学识别系统影响宿主植物代谢)或“横向基因转移”(植物-内生菌之间发生横向基因交换)等调控植物初生或次生代谢相关基因的表达, 进而影响植物的代谢产物产生和累积<sup>[67]</sup>。此外, 植物在环境胁迫下往往会产生各类根系分泌物, 选择和招募特定的微生物类群, 与复杂且动态变化的微生物群落形成一个协同进化的整体以适应环境变化, 保护植物免受病原菌侵袭、抵抗干旱、低温等逆境, 这种现象也被称为“cry for help”<sup>[68]</sup>。这种作用机制同样适用于药用植物。事实上, 除微生物对次生代谢产物有影响外, 次生代谢产物也会反作用于微生物。丰富的药用植物次生代谢产物(如黄酮、皂苷等)在药用植物生长过程中很容易被释放到土壤中, 从

而改变根际土壤的理化性质, 进而影响根际微生物的群落结构<sup>[69]</sup>。

### 3.4 药用植物相关微生物(微生物组)在药物发现和中药材的生态种植中的应用潜力

近 20 年来, 通过依赖微生物纯培养技术和接种可培养微生物作为植物生长促进剂大大改善了实验室条件下的植物适应性<sup>[70]</sup>, 但依赖培养的方法分离获得可培养微生物的效率低(不足 1%), 而且在野外条件下大规模使用受到严重限制<sup>[71]</sup>。然而, 高通量测序技术的发展极大地提高了我们对植物根部可培养和不可培养微生物组成和功能的理解, 更好地了解了不同生态系统的植物微生物组及其关键微生物类群的作用, 有望助力研究者突破上述限制。如几种重要作物如水稻、大麦、玉米、甘蔗等的根部微生物组的初步解析, 为接种单一微生物菌株或转移整个微生物组作为接种剂达到促进作物生长和结实的目的提供了便利<sup>[72]</sup>。此外, 药用植物在种植选种时通常选用无菌苗进行培育, 仅根据其基因型与性状的相互作用来选择最佳品系, 这种选种方式可能会导致土壤及根际微生物类群与植物性状的分离<sup>[73]</sup>。因此, 未来的药用植物育种工作应结合微生物群落多样性进行选育。利用微生物组来提高农业生产力是一种非常有吸引力的方法, 可被视为植物基因组的扩展, 同样适用于药用植物。

药用植物是重要的中药资源, 这意味着植物微生物组在农业、作物领域及中药领域均具有积极重要的作用。针对当前道地药材规范化种植(good agricultural practice, GAP)过程中遇到的生态学问题如土壤微生态恶化和连作障碍等, 促进中药生态种植是中药生产的必经之路<sup>[74]</sup>。微生物尤其是植物根际微生物已在农业生态种植中发挥重要作用, 其在中药材的生态种植中同样潜力巨大, 具体表现在: (1) 微生物

可促进植物种子萌发和幼苗生长,如兰科药用植物天麻在野生条件下,种子萌发率极低,我国科学家徐锦堂等人自野生条件下天麻发芽种子中分离的紫萁小菇、兰小菇、石斛小菇等内生真菌能极大地提高天麻种子的发芽率,并且利用微生物与植物的共生关系,解决了大宗药材天麻的栽培难题,提高了天麻育种的品质<sup>[71]</sup>。真菌通过与种子内源激素的生物合成和信号转导途径的交互作用促进了兰科种子的萌发<sup>[75-76]</sup>。(2) 提高药用植物抗病性和抗逆性,如放线菌作为药用植物的常见内生微生物,通过产生铁载体和几丁质酶,与病原菌在环境中竞争铁来抑制病原菌生长<sup>[77]</sup>。(3) 修复药用植物栽培地的土壤微生态环境,大量的植物非共生微生物及植物生长促进微生物(plant growth promoting rhizobacteria, PGPR)通过分泌生长调节子来提高植物对重金属胁迫的耐受性,微生物还可以通过螯合、酸化和沉淀过程提高土壤中金属的生物利用度<sup>[66]</sup>。有些微生物已经被商业开发作为生物肥料、生防剂等用于农业生产<sup>[78]</sup>,而基于药用植物微生物的产品开发也有望成为新的资源用于今后药用植物的栽培和中药材生产中。目前,对药用植物的栽培以及将药用植物的生长与特定微生物相互作用联系起来的研究有限,仅有蜜环菌菌剂用于天麻栽培的成功案例<sup>[72]</sup>。

## 4 总结与展望

植物微生物组及其与植物互作关系的研究目前已成为生态学、植物学及微生物学领域研究的热点。植物微生物组工程也被称为下一次绿色革命<sup>[79]</sup>,其在农业可持续发展及中药的生态种植中将发挥重要作用,然而有关药用植物微生物组及其功能仍有待解析,随着现代生物技术的发展以及高通量测序技术的应用,微生

物组的解析有望成为分子生物学实验室普遍分析的内容。一方面,微生物作为生物防治剂替代化肥农药已成为一种趋势,具有重大的农业生态价值。然而,将药用植物的生长与特定微生物相互作用联系起来的研究有待更深的探索<sup>[80]</sup>,我们也致力于探究促进兰科植物种子萌发的可培养内生真菌以及其与宿主植物道地性关联的探究,发现在兰科植物铁皮石斛中的一些真菌如胶膜菌(*Tulasnella*),蜡壳菌(*Sebacina*)可促进铁皮石斛种子的萌发<sup>[81]</sup>,不同地区采集的样品其生长状态以及微生物类群不同<sup>[82]</sup>,然而对于细菌功能特性探究开展的工作仍较少,对于其他珍稀濒危药用植物的微生物组及其作用有待探索。另一方面,微生物组与药用活性成分积累及某些抗生素的产生有关,具有重要的药用价值,这为药物的开发提供了新思路,如药用植物石斛内生真菌被证明具有良好的抗菌、抗肿瘤活性,这部分真菌的化学成分分析及活性产生机制的跟踪也有待加强。药用植物及其微生物组的研究日益增加,但多数研究将重点放在了药用植物微生物组的生态价值上,而对其药用价值的研究有待进一步探索。因此,药用植物微生物组的研究应重点关注微生物-环境及微生物-微生物的相互作用,充分利用发展的研究方法和技术手段来保护和开发珍贵而丰富的药用植物及相关微生物资源。

## REFERENCES

- [1] Gao YG, Liu Q, Zang P, Li X, Ji Q, He ZM, Zhao Y, Yang H, Zhao XL, Zhang LX. An endophytic bacterium isolated from *Panax ginseng* C.A. Meyer enhances growth, reduces morbidity, and stimulates ginsenoside biosynthesis[J]. *Phytochemistry Letters*, 2015, 11: 132-138
- [2] Chen HM, Wu HX, Yan B, Zhao HG, Liu FH, Zhang HH, Sheng Q, Miao F, Liang ZS. Core microbiome of medicinal plant *Salvia miltiorrhiza* seed: a rich

- reservoir of beneficial microbes for secondary metabolism?[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 672
- [3] Kumar A, Patil D, Rajamohan PR, Ahmad A. Isolation, purification and characterization of vinblastine and vincristine from endophytic fungus *Fusarium oxysporum* isolated from *Catharanthus roseus*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e71805
- [4] Ran XQ, Zhang G, Li S, Wang JF. Characterization and antitumor activity of camptothecin from endophytic fungus *Fusarium solani* isolated from *Camptotheca acuminata*[J]. *African Health Sciences*, 2017, 17(2): 566-574
- [5] Kumaran RS, Kim HJ, Hur BK. Taxol-producing fungal endophyte, *Pestalotiopsis* species isolated from *Taxus cuspidata*[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2010, 110(5): 541-546
- [6] Fu LF, Shao S, Feng Y, Ye F, Sun X, Wang QL, Yu F, Wang QS, Huang BY, Niu PH, et al. Mechanism of microbial metabolite leupeptin in the treatment of COVID-19 by traditional Chinese medicine herbs[J]. *mBio*, 2021, 12(5): e0222021
- [7] Xian YF, Zhang J, Bian ZX, Zhou H, Zhang ZB, Lin ZX, Xu HX. Bioactive natural compounds against human coronaviruses: a review and perspective[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2020, 10(7): 1163-1174
- [8] Köberl M, Schmidt R, Ramadan EM, Bauer R, Berg G. The microbiome of medicinal plants: diversity and importance for plant growth, quality and health[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2013, 4: 400
- [9] Trivedi P, Leach JE, Tringe SG, Sa TM, Singh BK. Plant-microbiome interactions: from community assembly to plant health[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(11): 607-621
- [10] Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, Chen X, Cocolin L, Eversole K, Corral GH, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 103
- [11] Hassani MA, Durán P, Hacquard S. Microbial interactions within the plant holobiont[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 58
- [12] Mendes R, Garbeva P, Raaijmakers JM. The rhizosphere microbiome: significance of plant beneficial, plant pathogenic, and human pathogenic microorganisms[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2013, 37(5): 634-663
- [13] Fahimipour AK, Kardish MR, Lang JM, Green JL, Eisen JA, Stachowicz JJ. Global-scale structure of the eelgrass microbiome[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2017, 83(12): e03391-e03316
- [14] Hamonts K, Trivedi P, Garg A, Janitz C, Grinyer J, Holford P, Botha FC, Anderson IC, Singh BK. Field study reveals core plant microbiota and relative importance of their drivers[J]. *Environmental Microbiology*, 2018, 20(1): 124-140
- [15] Compant S, Cambon MC, Vacher C, Mitter B, Samad A, Sessitsch A. The plant endosphere world—bacterial life within plants[J]. *Environmental Microbiology*, 2021, 23(4): 1812-1829
- [16] Edwards J, Johnson C, Santos-Medellín C, Lurie E, Podishetty NK, Bhatnagar S, Eisen JA, Sundaresan V. Structure, variation, and assembly of the root-associated microbiomes of rice[J]. *PNAS*, 2015, 112(8): E911-E920
- [17] Bulgarelli D, Rott M, Schlaeppi K, Van Themaat EVL, Ahmadinejad N, Assenza F, Rauf P, Huettel B, Reinhardt R, Schmelzer E, et al. Revealing structure and assembly cues for *Arabidopsis* root-inhabiting bacterial microbiota[J]. *Nature*, 2012, 488(7409): 91-95
- [18] 王悦, 杨贝贝, 王浩, 杨程, 张菊, 朱濛, 杨如意. 不同种植模式下丹参根际土壤微生物群落结构变化[J]. *生态学报*, 2019, 39(13): 4832-4843
- Wang Y, Yang BB, Wang H, Yang C, Zhang J, Zhu M, Yang RY. Variation in microbial community structure in the rhizosphere soil of *Salvia miltiorrhiza* Bunge under three cropping modes[J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2019, 39(13): 4832-4843 (in Chinese)
- [19] Vujanovic V, Korber DR, Vujanovic S, Vujanovic J, Jabaji S. Scientific prospects for *Cannabis*-microbiome research to ensure quality and safety of products[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 290
- [20] Li MZ, Chen ZJ, Qian J, Wei FG, Zhang GZ, Wang Y, Wei GF, Hu ZG, Dong LL, Chen SL. Composition and function of rhizosphere microbiome of *Panax notoginseng* with discrepant yields[J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15: 85
- [21] Li Q, Ding G, Li B, Guo SX. Transcriptome analysis of genes involved in dendrobine biosynthesis in *Dendrobium nobile* lindl. infected with mycorrhizal fungus MF23 (*Mycena* sp.)[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 316
- [22] Hao DC, Song SM, Mu J, Hu WL, Xiao PG. Unearthing microbial diversity of *Taxus* rhizosphere via MiSeq

- high-throughput amplicon sequencing and isolate characterization[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 22006
- [23] Khan AL, Asaf S, Abed RMM, Chai YN, Al-Rawahi AN, Mohanta TK, Al-Rawahi A, Schachtman DP, Al-Harrasi A. Rhizosphere microbiome of arid land medicinal plants and extra cellular enzymes contribute to their abundance[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(2): 213
- [24] Sauer S, Dlugosch L, Kammerer DR, Stintzing FC, Simon M. The microbiome of the medicinal plants *Achillea millefolium* L. and *Hamamelis virginiana* L.[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 696398
- [25] Chen J, Wang H, Guo SX. Isolation and identification of endophytic and mycorrhizal fungi from seeds and roots of *Dendrobium (Orchidaceae)*[J]. *Mycorrhiza*, 2012, 22(4): 297-307
- [26] Huang R, Chen P, Wang X, Li HM, Zuo LZ, Zhang YQ, Li L. Structural variability and niche differentiation of the rhizosphere and endosphere fungal microbiome of *Casuarina equisetifolia* at different ages[J]. *Brazilian Journal of Microbiology: Publication of the Brazilian Society for Microbiology*, 2020, 51(4): 1873-1884
- [27] Sharma M, Sudheer S, Usmani Z, Rani R, Gupta P. Deciphering the omics of plant-microbe interaction: perspectives and new insights[J]. *Current Genomics*, 2020, 21(5): 343-362
- [28] Haron MH, Tyler HL, Chandra S, Moraes RM, Jackson CR, Pugh ND, Pasco DS. Plant microbiome-dependent immune enhancing action of *Echinacea purpurea* is enhanced by soil organic matter content[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 136
- [29] 包丽琼, 陈同, 靳保龙, 李奉胜, 李佐君, 陈美兰, 王铁霖, 崔光红, 黄璐琦. 丹参酮类化合物调控丹参根微生物组的研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(11): 2806-2815
- Bao LQ, Chen T, Jin BL, Li FS, Li ZJ, Chen ML, Wang TL, Cui GH, Huang LQ. Study on tanshinones regulating root-associated microbiomes of *Salvia miltiorrhiza*[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2021, 46(11): 2806-2815 (in Chinese)
- [30] Bringel F, Couée I. Pivotal roles of phyllosphere microorganisms at the interface between plant functioning and atmospheric trace gas dynamics[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 486
- [31] Finkel OM, Burch AY, Elad T, Huse SM, Lindow SE, Post AF, Belkin S. Distance-decay relationships partially determine diversity patterns of phyllosphere bacteria on *Tamarix* trees across the Sonoran Desert[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78(17): 6187-6193
- [32] Bodenhausen N, Bortfeld-Miller M, Ackermann M, Vorholt JA. A synthetic community approach reveals plant genotypes affecting the phyllosphere microbiota[J]. *PLoS Genetics*, 2014, 10(4): e1004283
- [33] Shiojiri K, Kishimoto K, Ozawa R, Kugimiya S, Urashimo S, Arimura G, Horiuchi J, Nishioka T, Matsui K, Takabayashi J. Changing green leaf volatile biosynthesis in plants: an approach for improving plant resistance against both herbivores and pathogens[J]. *PNAS*, 2006, 103(45): 16672-16676
- [34] Chen J, Zhang LC, Xing YM, Wang YQ, Xing XK, Zhang DW, Liang HQ, Guo SX. Diversity and taxonomy of endophytic xylariaceous fungi from medicinal plants of *Dendrobium (Orchidaceae)*[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58268
- [35] 郭顺星, 徐锦堂. 天麻消化紫萁小菇及蜜环菌过程中细胞超微结构变化的研究[J]. *真菌学报*, 1990, 9: 218-225
- Guo SX, Xu JT. Studies on the cell ultrastructure in the course of *Gastrodia elata* digesting *Mycena osmundicola* lange and *Armillaria mellea* fr.[J]. *Acta Mycologica Sinica*, 1990, 9: 218-225 (in Chinese)
- [36] 陈娟, 孟志霞, 邢咏梅, 郭顺星. 5种兰科药用植物可培养内生真菌的鉴定及多样性分析[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(4): 267-271
- Chen J, Meng ZX, Xing YM, Guo SX. Isolation and identification of endophytic fungi from five medicinal plants species of *Orchidaceae*[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2017, 52(4): 267-271 (in Chinese)
- [37] Chen J, Hu KX, Hou XQ, Guo SX. Endophytic fungi assemblages from 10 *Dendrobium* medicinal plants (*Orchidaceae*)[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, 27(5): 1009-1016
- [38] 陈娟, 朱军, 阎波, 李佳梅, 郭顺星. 新疆药用植物天山雪莲及红景天内生真菌的分离与初步鉴定[J]. *菌物学报*, 2018, 37(1): 110-119
- Chen J, Zhu J, Yan B, Li JM, Guo SX. Preliminary identification of endophytic fungi colonized in the root of *Saussurea involucreta* and *Rhodiola rosea* from Xinjiang region[J]. *Mycosystema*, 2018, 37(1): 110-119 (in Chinese)
- [39] Orozco-Mosqueda MDC, Rocha-Granados MDC, Glick BR, Santoyo G. Microbiome engineering to improve biocontrol and plant growth-promoting mechanisms[J]. *Microbiological Research*, 2018, 208: 25-31

- [40] Korenblum E, Dong YH, Szymanski J, Panda S, Jozwiak A, Massalha H, Meir S, Rogachev I, Aharoni A. Rhizosphere microbiome mediates systemic root metabolite exudation by root-to-root signaling[J]. PNAS, 2020, 117(7): 3874-3883
- [41] Nisa H, Kamili AN, Nawchoo IA, Shafi S, Shameem N, Bandh SA. Fungal endophytes as prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products: a review[J]. Microbial Pathogenesis, 2015, 82: 50-59
- [42] Maggini V, De Leo M, Mengoni A, Gallo ER, Miceli E, Reidel RVB, Biffi S, Pistelli L, Fani R, Firenzuoli F, et al. Plant-endophytes interaction influences the secondary metabolism in *Echinacea purpurea* L. Moench: an *in vitro* model[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 16924
- [43] Arora M, Saxena P, Choudhary DK, Abidin MZ, Varma A. Dual symbiosis between *Piriformospora indica* and *Azotobacter chroococcum* enhances the artemisinin content in *Artemisia annua* L.[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2016, 32(2): 19
- [44] Schmidt R, Köberl M, Mostafa A, Ramadan EM, Monschein M, Jensen KB, Bauer R, Berg G. Effects of bacterial inoculants on the indigenous microbiome and secondary metabolites of chamomile plants[J]. Frontiers in Microbiology, 2014, 5: 64
- [45] Taghinasab M, Jabaji S. *Cannabis* microbiome and the role of endophytes in modulating the production of secondary metabolites: an overview[J]. Microorganisms, 2020, 8(3): 355
- [46] Yang HR, Yuan J, Liu LH, Zhang W, Chen F, Dai CC. Endophytic *Pseudomonas fluorescens* induced sesquiterpenoid accumulation mediated by gibberellic acid and jasmonic acid in *Atractylodes macrocephala* Koidz plantlets[J]. Plant Cell, Tissue and Organ Culture: PCTOC, 2019, 138(3): 445-457
- [47] Zhai X, Jia M, Chen L, Zheng CJ, Rahman K, Han T, Qin LP. The regulatory mechanism of fungal elicitor-induced secondary metabolite biosynthesis in medical plants[J]. Critical Reviews in Microbiology, 2017, 43(2): 238-261
- [48] Ray T, Pandey SS, Pandey A, Srivastava M, Shanker K, Kalra A. Endophytic consortium with diverse gene-regulating capabilities of benzyloquinoline alkaloids biosynthetic pathway can enhance endogenous morphine biosynthesis in *Papaver somniferum*[J]. Frontiers in Microbiology, 2019, 10: 925
- [49] 陈晓梅, 郭顺星, 孟志霞. 真菌诱导子对铁皮石斛原球茎的影响[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(22): 1692-1694
- Chen XM, Guo SX, Meng ZX. Effects of fungal elicitor on the protocorms of *Dendrobium candidum*[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2006, 41(22): 1692-1694 (in Chinese)
- [50] Cui JL, Wang CL, Guo SX, Xiao PG, Wang ML. Stimulation of dragon's blood accumulation in *Dracaena cambodiana* via fungal inoculation[J]. Fitoterapia, 2013, 87: 31-36
- [51] Tian Y, Amand S, Buisson D, Kunz C, Hachette F, Dupont J, Nay B, Prado S. The fungal leaf endophyte *Paraconiothyrium variabile* specifically metabolizes the host-plant metabolome for its own benefit[J]. Phytochemistry, 2014, 108: 95-101
- [52] Liu TH, Zhang XM, Tian SZ, Chen LG, Yuan JL. Bioinformatics analysis of endophytic bacteria related to berberine in the Chinese medicinal plant *Coptis teeta* Wall[J]. 3 Biotech, 2020, 10(3): 96
- [53] Conti R, Chagas FO, Caraballo-Rodriguez AM, Da Paixão Melo WG, Do Nascimento AM, Cavalcanti BC, De Moraes MO, Pessoa C, Costa-Lotufo LV, Krogh R, et al. Endophytic actinobacteria from the Brazilian medicinal plant *Lychnophora ericoides* Mart and the biological potential of their secondary metabolites[J]. Chemistry & Biodiversity, 2016, 13(6): 727-736
- [54] Suzuki N, Rivero RM, Shulaev V, Blumwald E, Mittler R. Abiotic and biotic stress combinations[J]. New Phytologist, 2014, 203(1): 32-43
- [55] Wu W, Chen WH, Liu SY, Wu JJ, Zhu YT, Qin LP, Zhu B. Beneficial relationships between endophytic bacteria and medicinal plants[J]. Frontiers in Plant Science, 2021, 12: 646146
- [56] Gunatilaka AAL. Natural products from plant-associated microorganisms: distribution, structural diversity, bioactivity, and implications of their occurrence[J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(3): 509-526
- [57] Martinez-Klimova E, Rodríguez-Peña K, Sánchez S. Endophytes as sources of antibiotics[J]. Biochemical Pharmacology, 2017, 134: 1-17
- [58] Wings S, Müller H, Berg G, Lamshöft M, Leistner E. A study of the bacterial community in the root system of the maytansine containing plant *Putterlickia verrucosa*[J]. Phytochemistry, 2013, 91: 158-164
- [59] Mohana Kumara P, Zuehlke S, Priti V, Ramesha BT,

- Shweta S, Ravikanth G, Vasudeva R, Santhoshkumar TR, Spiteller M, Uma Shaanker R. *Fusarium proliferatum*, an endophytic fungus from *Dysoxylum binectariferum* Hook.f, produces rohitukine, a chromane alkaloid possessing anti-cancer activity[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2012, 101(2): 323-329
- [60] Le TTM, Hoang ATH, Le TTB, Vo TTB, Quyen DV, Chu HH. Isolation of endophytic fungi and screening of huperzine A-producing fungus from *Huperzia serrata* in Vietnam[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 16152
- [61] Chhipa H, Kaushik N. Fungal and bacterial diversity isolated from *Aquilaria malaccensis* tree and soil, induces agarospore formation within 3 months after artificial infection[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1286
- [62] Wicaksono WA, Jones EE, Monk J, Ridgway HJ. The bacterial signature of *Leptospermum scoparium* (Mānuka) reveals core and accessory communities with bioactive properties[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163717
- [63] Jasim B, Sreelakshmi S, Mathew J, Radhakrishnan EK. Identification of endophytic *Bacillus mojavensis* with highly specialized broad spectrum antibacterial activity[J]. *3 Biotech*, 2016, 6(2): 187
- [64] Yin DD, Wang YL, Yang M, Yin DK, Wang GK, Xu F. Analysis of Chuanxiong Rhizoma substrate on production of ligustrazine in endophytic *Bacillus subtilis* by ultra high performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *Journal of Separation Science*, 2019, 42(19): 3067-3076
- [65] Zhao K, Penttinen P, Chen Q, Guan TW, Lindström K, Ao XL, Zhang LL, Zhang XP. The rhizospheres of traditional medicinal plants in Panxi, China, host a diverse selection of actinobacteria with antimicrobial properties[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012, 94(5): 1321-1335
- [66] Khan N, Bano A, Babar MDA. The stimulatory effects of plant growth promoting rhizobacteria and plant growth regulators on wheat physiology grown in sandy soil[J]. *Archives of Microbiology*, 2019, 201(6): 769-785
- [67] Vives-Peris V, De Ollas C, Gómez-Cadenas A, Pérez-Clemente RM. Root exudates: from plant to rhizosphere and beyond[J]. *Plant Cell Reports*, 2020, 39(1): 3-17
- [68] Rodríguez R, Durán P. Natural holobiome engineering by using native extreme microbiome to counteract the climate change effects[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 568
- [69] Qu Q, Zhang ZY, Peijnenburg WJGM, Liu WY, Lu T, Hu BL, Chen JM, Chen J, Lin ZF, Qian HF. Rhizosphere microbiome assembly and its impact on plant growth[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(18): 5024-5038
- [70] Stringlis IA, De Jonge R, Pieterse CMJ. The age of coumarins in plant-microbe interactions[J]. *Plant and Cell Physiology*, 2019, 60(7): 1405-1419
- [71] Toju H, Peay KG, Yamamichi M, Narisawa K, Hiruma K, Naito K, Fukuda S, Ushio M, Nakaoka S, Onoda Y, et al. Core microbiomes for sustainable agroecosystems[J]. *Nature Plants*, 2018, 4(5): 247-257
- [72] Ray P, Lakshmanan V, Labbé JL, Craven KD. Microbe to microbiome: a paradigm shift in the application of microorganisms for sustainable agriculture[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 622926
- [73] 徐锦堂, 郭顺星, 范黎, 娜仁. 天麻种子与小菇属真菌共生萌发的研究[J]. *菌物系统*, 2001, 20(1): 137-141
- Xu JT, Guo SX, Fan L, Na R. Symbiotic germination between *gastrodia elata* and fungal species of *mycena*[J]. *Mycosystema*, 2001, 20(1): 137-141 (in Chinese)
- [74] 雒军, 王引权, 郭兰萍, 王振恒, 荔淑楠, 彭桐, 李钦, 姚阳阳, 祁正梅, 聂江涛. 凹凸棒石的土壤生态效应及其在中药材生态种植中的应用前景[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(9): 2031-2035
- Luo J, Wang YQ, Guo LP, Wang ZH, Li SN, Peng T, Li Q, Yao YY, Qi ZM, Nie JT. Soil ecological effect of attapulgite and its application prospect in ecological planting of Chinese materia medica[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(9): 2031-2035 (in Chinese)
- [75] Chen J, Liu SS, Kohler A, Yan B, Luo HM, Chen XM, Guo SX. iTRAQ and RNA-seq analyses provide new insights into regulation mechanism of symbiotic germination of *Dendrobium officinale* seeds (*Orchidaceae*)[J]. *Journal of Proteome Research*, 2017, 16(6): 2174-2187
- [76] Chen J, Yan B, Tang YJ, Xing YM, Li Y, Zhou DY, Guo SX. Symbiotic and asymbiotic germination of *Dendrobium officinale* (*Orchidaceae*) respond differently to exogenous gibberellins[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6104

- [77] Singh SP, Gupta R, Gaur R, Srivastava AK. Antagonistic actinomycetes mediated resistance in *Solanum lycopersicon* Mill. against *Rhizoctonia solani* Kühn[J]. PNAS, 2017, 87(3): 789-798
- [78] Syed Ab Rahman SF, Singh E, Pieterse CMJ, Schenk PM. Emerging microbial biocontrol strategies for plant pathogens[J]. Plant Science, 2018, 267: 102-111
- [79] Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future[J]. Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology, 2016, 43(2/3): 155-176
- [80] Huang AC, Jiang T, Liu YX, Bai YC, Reed J, Qu BY, Goossens A, Nützmann HW, Bai Y, Osbourn A. A specialized metabolic network selectively modulates *Arabidopsis* root microbiota[J]. Science, 2019, 364(6440): eaau6389
- [81] Chen J, Tang YJ, Kohler A, Lebreton A, Xing YM, Zhou DY, Li Y, Martin FM, Guo SX. Comparative transcriptomics analysis of the symbiotic germination of *D. Officinale* (Orchidaceae) with emphasis on plant cell wall modification and cell wall-degrading enzymes[J]. Frontiers in plant science, 2022, 13: 880600
- [82] 唐燕静. 药用石斛种子与菌根真菌共生萌发专一性及其作用机制初探[D]. 北京: 北京协和医学院硕士学位论文, 2021
- Tang YJ. Specificity of symbiotic germination and molecular mechanism between mycorrhizal fungi and medicinal plant *Dendrobium officinale* seeds[D]. Beijing: Master's Thesis of Peking Union Medical College, 2021 (in Chinese)