

· 药学基础 ·

## 基于分子连接性指数探讨桑源药材不同入药部位 “异效”的物质基础

吴月峰, 朱志飞, 刘金玲, 樊启猛, 刘有志, 周晋\*, 贺福元\*  
(湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,  
中医药超分子机理与数理特征化实验室, 长沙 410208)

**[摘要]** 目的: 基于分子连接性指数(MCI)探讨桑源药材不同部位药效存在差异的物质基础。方法: 通过查阅国内外相关文献及中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)建立桑源药材化学成分数据库, 对桑源药材间的成分进行 Venn 分析, 将化学成分数据库成分分为 10 个类别, 分析成分信息; 根据 MCI 将桑源药材所有成分划分为不同成分群; 运用夹角余弦法计算 MCI 相似度; 计算桑源药材共有成分群 0~8 阶 MCI 平均值和药材物芯指数(CI)。结果: 筛选出了(+)-环橄榄树脂素、1'-甲氧基-2'-羟基二氢大叶茜草素、桑黄酮、桑辛素、1-脱氧野尻霉素等相似度高的成分作为潜在药效成分; 桑源药材可划分为 5 个成分群, 成分群与总成分之间的相似度在 0.760~0.999, 成分群之间的相似度在 0.248~0.999; 桑枝、桑叶、桑白皮、桑椹黄酮类成分 0~8 阶 MCI 平均值分别为 4.57、4.59、6.41、4.24; 生物碱类成分 0~8 阶 MCI 平均值分别为 2.65、4.55、2.58、2.78; 0~8 阶 CI 平均值分别为 5.51、5.49、5.44、2.88。结论: 初步推断桑白皮与其他 3 味桑源药材发挥降糖作用的黄酮类成分及途径存在较大差异; 桑叶、桑椹生物碱类成分的 MCI 较高, 但抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性低, 桑枝、桑白皮则反之; CI 表征的桑椹总成分结构特征与桑枝、桑叶、桑白皮存在较大差异。

**[关键词]** 桑树; 桑源药材; 同源异效; 分子连接性指数; 物芯指数; 质量标志物; 物质基础

**[中图分类号]** R22; R28; R311; C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)13-0152-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20211858

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210818.1631.003.html>

**[网络出版日期]** 2021-08-18 17:47

### Discussion on Material Basis of Different Parts of Mulberry with Different Effects Based on Molecular Connectivity Index

WU Yuefeng, ZHU Zhifei, LIU Jinling, FAN Qimeng, LIU Youzhi, ZHOU Jin\*, HE Fuyuan\*  
(School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-physics Characterization for Chinese Materia Medica, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the material basis for the difference in the efficacy of different parts of mulberry based on molecular connectivity index (MCI). **Method:** By referring to the relevant literature at home and abroad and traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform (TCMSP) database, the chemical composition database of mulberry-source medicinal materials was established. Venn analysis was carried out on the components among mulberry-source medicinal materials. The components

**[收稿日期]** 2021-06-04

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81903759); 国家留学基金项目(201708430243); 长沙市科学技术局项目(kq2004059); 湖南省教育厅科学研究项目(21A0256); 湖南中医药大学药学一流学科开放基金项目(2021YX16); 湖南省研究生科研创新项目(CX20210711)

**[第一作者]** 吴月峰, 在读硕士, 从事中药质量分析与评价研究, E-mail: yuefen\_g@163.com

**[通信作者]** \* 周晋, 博士, 副教授, 从事药物制剂质量评价研究与中医药超分子与数理特征化的研究, E-mail: hnzhoujin@sina.com;

\* 贺福元, 博士, 教授, 从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究, E-mail: pharmsharking@tom.com

in the database were divided into 10 categories, and the composition information was analyzed. According to MCI value, all components of mulberry-source medicinal materials were divided into different groups. The angle cosine method was used to calculate the MCI similarity. The average MCI values of the common component group from 0-8 orders and CI of mulberry-source medicinal materials were calculated. **Result:** The components with high similarity such as (+)-cyclooolivil, 1'-methoxy-2'-hydroxydihydromollugin, kuwanon, morusin and 1-deoxynojirimycin were selected as potential pharmacodynamic components. Mulberry-source medicinal materials could be divided into five component groups. The similarity between component groups and total components was 0.760-0.999, and the similarity between component groups was 0.248-0.999. In Mori Ramulus, Mori Folium, Mori Cortex and Mori Fructus, the average MCI values of their flavonoids from 0-8 orders were 4.57, 4.59, 6.41, 4.24, respectively. The average MCI values of alkaloids from 0-8 orders were 2.65, 4.55, 2.58, 2.78, respectively. The average CI values from 0-8 orders were 5.51, 5.49, 5.44 and 2.88, respectively. **Conclusion:** It is preliminarily concluded that there are differences in the flavonoids and pathways of hypoglycemic effects between Mori Cortex and the other three mulberry-source medicinal materials. The MCI values of alkaloids from 0-8 orders in Mori Folium and Mori Fructus were higher, but their inhibitory activity of  $\alpha$ -glucosidase were lower than those of Mori Ramulus and Mori Cortex. The structural characteristics of the total components of Mori Fructus represented by CI were quite different from the other three mulberry-source medicinal materials.

**[Keywords]** mulberry; mulberry-source medicinal materials; homologous and heterologous effects; molecular connectivity index; core index; quality marker; material basis

桑 *Morus alba* 隶属桑科桑属,是我国的传统药食两用植物。2020年版《中华人民共和国药典》收录的桑源中药材有桑的嫩枝、叶、根皮、果穗,分别名为桑枝、桑叶、桑白皮和桑椹,四者来源同一植株,但功效却不同,属于“同源异效”中药。尽管学者们已对桑源中药的活性成分、药物代谢、药理作用机制等进行了深入研究<sup>[1-2]</sup>,试图揭示桑源药材不同入药部位的物质基础差异,但“同源异效”的本质尚未得到系统阐明,值得进一步研究。

在前期研究中,基于段带总量统计矩法和信息熵对桑枝、桑叶、桑白皮及桑椹的高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱进行分析,4种桑源药材指纹图谱总量零阶矩(AUC<sub>T</sub>)、总量一阶矩(MCRT<sub>T</sub>)、总量二阶矩(VCRT<sub>T</sub>)、信息熵值成对配对 *t* 检验的 *P* 均 < 0.05,差异具有统计学意义,说明桑源药材彼此所含成分的含量与配比存在差异<sup>[3]</sup>。由于分子连接性指数(MCI)可以跟药理活性相关联,学者们建立了MCI与药理活性的定量构效关系(QSAR)模型<sup>[4-8]</sup>。其优势在于2个方面:①利用MCI可描述成分结构、定性定量表征构效关系,揭露中药成分(群)与复杂体系间的联系;②MCI还可作为研究中药质量标志物的1个潜在参数,并应用于中药质量控制和物质基础的研究。综上所述,MCI为桑源药材“异效”本质的探索奠定了技术基础,基于此,本研究拟通过

计算桑源药材成分(群)0~8阶的MCI,并将MCI与药效相关联,探讨桑源药材不同部位“异效”的物质基础,以期助力桑源中药的深度开发与研究。

### 1 MCI及物芯指数(CI)

MCI是在Radic分支指数基础上发展起来,为隐氢分子图中(在结构式中去掉氢原子)单个原子或相邻原子间成键原子点价( $\delta$ )的乘积平方根倒数的总和<sup>[9]</sup>。MCI将分子结构转化为数值表示,并定量描述分子结构信息,以及分子结构与理化性质、生物活性之间的构效关系<sup>[10-12]</sup>,具有分子结构数字化、构效关系定量化等特点。MCI有0阶、1阶及多阶指数之分,计算公式<sup>[13]</sup>分别为 ${}^0\chi = \delta_1^{-1/2} + \delta_2^{-1/2} + \delta_3^{-1/2} + \dots + \delta_n^{-1/2}$ ;  ${}^1\chi = \sum(\delta_i\delta_j)^{-1/2}$ ;  ${}^m\chi = \sum(\delta_i\delta_j\delta_k \dots \delta_{i+m})^{-1/2}$ 。式中 *m* 代表不同的阶项, ${}^0\chi$  表示化合物的0阶MCI, ${}^1\chi$  表示化合物的1阶MCI, ${}^m\chi$  表示化合物的 *m* 阶MCI, $\delta$  表示构成键原子的点价,*n* 为去掉氢原子的原子个数,*i*、*j*、*k* 等表示分子中依次排列的各成键原子(氢除外)。分子连接性是针对单一化合物中原子的连接方式而言,MCI经键的加权计数可以定量描述分子中原子的组成和排列,从而可对分子结构进行定量表征。多成分体系的中药则用CI来表征,中药的CI是其所含成分的MCI与其对应质量分数的几何平均,是中药成分群空间拓扑结构的一种精确的数学描述。CI计算公式<sup>[14]</sup>见公式(1),式中 ${}^m\chi_i$



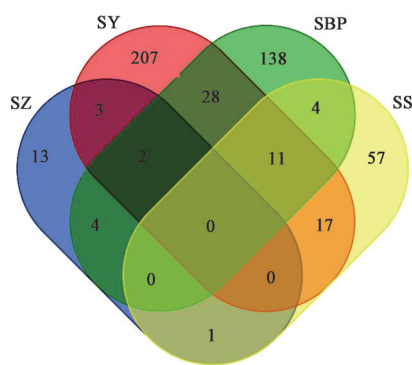


图1 桑源药材共有成分的 Venn 分析

Fig. 1 Venn analysis of common components in mulberry-source medicinal materials

3.2 桑源药材共有成分 MCI 及其相似度分析 桑源药材共有成分的名称、分子式、部分 MCI 和 MCI 相似度见表 3。结果发现(+)-环橄榄树脂素、1'-甲氧基-2'-羟基二氢大叶茜草素、桑黄酮 H、氧化血根碱、β-胡萝卜素、morusignin L、moscatin、芦丁、环桑素、槲皮素、桑辛素 D、桑黄酮 C、morindone-6-O-β-D-primeveroside、桑色素、tectorigenin、桑辛素 C、桑辛素 F、山柰酚、桑辛素 B、桑呋喃 A、1-脱氧野尻霉素等的<sup>0</sup>χ~<sup>8</sup>χ矩阵与总成分群<sup>0</sup>χ~<sup>8</sup>χ矩阵相似度高，故推测这些成分可能是桑源中药潜在的药效成分。

3.3 表征 4 味药材共有种类成分群的特征 通过

表 2 桑源药材各类成分占总成分的比例

Table 2 Percentages of various components in total components of mulberry-source medicinal materials

药材	黄酮类/%	有机酸类/%	萜类/%	甾体类/%	苯丙素类/%	糖及苷类/%	醌类/%	鞣质类/%	生物碱类/%	其他 <sup>1)</sup> /%	成分总数/个
SZ	39.1	-	8.7	-	-	13.0	4.3	-	8.7	26.1	23
SY	6.3	13.4	14.5	4.8	4.8	1.5	1.1	-	3.7	49.8	289
SBP	46.9	9.3	8.3	2.0	4.2	6.3	-	0.5	1.6	20.8	192
SS	5.5	19.8	9.8	-	2.2	-	-	1.1	11.0	50.5	91

注：<sup>1)</sup>主要指小分子烷烃、烯烃、酯类、醚类(表 4 同)

表 3 桑源药材共有成分的分子式、部分 MCI 及其相似度

Table 3 Molecular formula, partial MCI and similarity of common components in mulberry-source medicinal materials

MOL 编号	成分	分子式	<sup>0</sup> χ	<sup>1</sup> χ	<sup>2</sup> χ	MCI 相似度
MOL000422	山柰酚	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	10.569	5.983	4.494	0.936
MOL000738	桑黄酮 C	C <sub>25</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	17.984	9.923	8.009	0.968
MOL001393	肉豆蔻酸	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	10.841	6.988	4.679	0.866
MOL000869	正二十一烷	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	15.435	10.414	7.010	0.866
MOL000860	硬脂酸	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	13.669	8.988	6.093	0.867
MOL000198	(R)-3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O	7.723	3.971	3.381	0.888
MOL000131	(9Z,12Z)-十八碳-9,12-二烯酸	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	13.150	8.288	5.374	0.863
MOL000415	芦丁	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	22.289	13.008	10.278	0.985
MOL000069	棕榈酸	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	12.255	7.988	5.386	0.866
MOL000098	槲皮素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	10.939	6.123	4.650	0.977
MOL002229	正二十七烷	C <sub>27</sub> H <sub>56</sub>	19.678	13.414	9.132	0.866
MOL004729	1-脱氧野尻霉素	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>	6.012	3.550	2.746	0.929
MOL002376	正二十五烷	C <sub>25</sub> H <sub>52</sub>	18.263	12.414	8.425	0.866
MOL000726	morindone-6-O-β-D-primeveroside	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	21.817	12.785	10.294	0.967
MOL000729	氧化血根碱	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>5</sub>	13.867	8.296	6.474	0.997
MOL000745	灰毡毛忍冬皂苷甲	C <sub>59</sub> H <sub>96</sub> O <sub>27</sub>	50.295	31.116	28.990	0.894
MOL000735	环桑素	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	17.815	10.000	8.220	0.983
MOL000740	(+)-环橄榄树脂素	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>7</sub>	15.215	8.589	6.859	0.998
MOL012688	4-[(E)-2-(3,5-二羟基苯基)乙烯基]苯-1,3-二醇	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	9.408	5.275	3.859	0.840
MOL000728	桑呋喃 A	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	17.451	9.789	7.582	0.923
MOL000737	桑色素	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	10.939	6.123	4.648	0.965
MOL002943	叔丁醇	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub> O	3.569	2.023	1.077	0.787
MOL000114	香草酸	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	6.443	3.252	2.192	0.866

续表 3

MOL 编号	成分	分子式	$^0\chi$	$^1\chi$	$^2\chi$	MCI 相似度
MOL005121	十八烷醛	$C_{18}H_{36}O$	13.299	8.851	5.905	0.819
MOL012720	morusignin L	$C_{25}H_{26}O_7$	18.392	10.348	9.302	0.990
MOL003865	moscatin	$C_{15}H_{12}O_3$	9.844	5.619	4.187	0.988
MOL003857	桑辛素 C	$C_{19}H_{18}O_4$	12.998	7.350	5.811	0.940
MOL012682	5,7-二羟基香豆素	$C_9H_6O_4$	6.520	3.625	2.631	0.906
MOL000105	3,4-二羟基苯甲酸	$C_7H_6O_4$	5.482	2.863	2.009	0.853
MOL001747	正二十四烷	$C_{24}H_{50}$	17.556	11.914	8.071	0.820
MOL003860	桑辛素 F	$C_{16}H_{14}O_5$	11.583	6.294	4.594	0.938
MOL004881	(E)-1-[2,4-二羟基-3-(3-甲基-2-丁烯基)苯基]-3-(2,4-二羟基苯基)-2-丙烯-1-酮	$C_{20}H_{20}O_5$	14.023	7.708	5.886	0.917
MOL000357	sitogluside	$C_{35}H_{60}O_6$	26.674	17.096	15.653	0.889
MOL002558	7-羟基香豆素	$C_9H_6O_3$	6.150	3.485	2.477	0.888
MOL003840	1'-甲氧基-2'-羟基二氢大叶茜草素	$C_{18}H_{20}O_6$	13.992	7.589	6.310	0.998
MOL005538	次亚麻醇	$C_{18}H_{32}O$	12.689	7.973	4.927	0.814
MOL002522	$\beta$ -香茅醇	$C_{10}H_{20}O$	7.930	4.407	3.476	0.844
MOL001399	正二十二烷	$C_{22}H_{46}$	16.142	10.914	7.364	0.820
MOL003856	桑辛素 B	$C_{16}H_{14}O_5$	11.583	6.294	4.592	0.935
MOL003853	桑黄酮 H	$C_{45}H_{44}O_{11}$	31.584	18.087	14.886	0.997
MOL000879	棕榈酸甲酯	$C_{17}H_{34}O_2$	13.216	8.377	5.569	0.822
MOL000040	东莨菪素	$C_{10}H_{18}O_4$	7.481	4.014	2.816	0.908
MOL001401	正二十六烷	$C_{26}H_{54}$	18.971	12.914	8.778	0.820
MOL000635	香兰素	$C_8H_8O_3$	6.073	3.098	2.049	0.854
MOL003858	桑辛素 D	$C_{19}H_{16}O_4$	12.830	7.394	6.279	0.971
MOL000511	熊果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	22.208	13.876	14.484	0.830
MOL000263	齐墩果酸	$C_{30}H_{48}O_3$	22.260	13.761	15.052	0.821
MOL003767	tectorigenin	$C_{16}H_{12}O_6$	11.530	6.365	4.676	0.959
MOL000358	$\beta$ -谷甾醇	$C_{29}H_{50}O$	20.922	13.579	12.851	0.858
MOL003493	萘	$C_{10}H_8$	5.619	3.405	2.347	0.946
MOL000675	油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	13.410	8.638	5.728	0.905
MOL001619	正十九烷	$C_{19}H_{40}$	14.021	9.414	6.303	0.905
MOL003877	异戊醇	$C_5H_{12}O$	4.439	2.379	1.906	0.890
MOL001335	苯甲醇	$C_7H_8O$	4.541	2.580	1.644	0.907
MOL000676	邻苯二甲酸二丁酯	$C_{16}H_{22}O_4$	12.185	7.135	4.525	0.941
MOL000885	正十二烷	$C_{12}H_{26}$	9.071	5.914	3.828	0.904
MOL001099	对二甲苯	$C_8H_{10}$	5.309	2.821	2.155	0.918
MOL002773	$\beta$ -胡萝卜素	$C_{40}H_{56}$	27.326	15.301	13.275	0.994
MOL004480	乙酸	$C_2H_4O_2$	2.355	0.928	0.519	0.849
MOL000868	正二十烷	$C_{20}H_{42}$	14.728	9.914	6.657	0.905
MOL000122	桉叶油醇	$C_{10}H_{18}O$	7.814	4.721	4.930	0.906
MOL000867	正十七烷	$C_{17}H_{36}$	12.607	8.414	5.596	0.905
MOL001402	正二十八烷	$C_{28}H_{58}$	20.385	13.914	9.485	0.905
MOL000886	正十四烷	$C_{14}H_{30}$	10.485	6.914	4.536	0.904
MOL000432	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	12.891	7.938	4.994	0.903
MOL000346	丁二酸	$C_4H_6O_4$	4.125	2.063	1.287	0.856
MOL000123	香叶醇	$C_{10}H_{18}O$	7.723	4.064	3.053	0.893
MOL003050	壬酸	$C_9H_{18}O_2$	7.305	4.488	2.912	0.877
MOL000864	正十五烷	$C_{15}H_{32}$	11.192	7.414	4.889	0.649
MOL000002	cyanidol	$C_{15}H_{11}O_6^+$	15.146	9.952	9.618	0.715

公式计算得到桑源药材各类成分的 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$ ,包括黄酮类、有机酸类、萜类、甾体类、苯丙素类、糖及苷类、醌类、鞣质类、生物碱类及其他(小分子烷烃、烯烃、酯类、醚类),具体见表4。结果显示,就黄酮类成分而

言,桑白皮、桑椹黄酮类成分的 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$ 平均值分别为最大值和最小值;就生物碱类成分而言,桑叶、桑白皮生物碱类成分的 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$ 平均值分别为最大值和最小值。

表4 桑源药材各类成分的 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$

Table 4  ${}^0\chi\sim{}^8\chi$  Values of common components in mulberry-source medicinal materials

药材	成分	${}^0\chi$	${}^1\chi$	${}^2\chi$	${}^3\chi$	${}^4\chi$	${}^5\chi$	${}^6\chi$	${}^7\chi$	${}^8\chi$	${}^0\chi\sim{}^8\chi$ 平均值
SZ	黄酮类	14.67	8.27	6.73	2.75	1.65	1.55	1.15	1.47	2.88	4.57
	萜类	44.54	27.60	26.16	14.06	10.57	12.75	12.10	15.93	34.46	22.02
	糖及苷类	13.58	7.96	6.23	2.69	1.57	1.05	0.92	1.01	1.71	4.08
	醌类	21.82	12.79	10.29	4.58	4.17	2.65	2.52	2.31	4.12	7.25
	生物碱类	4.45	2.69	2.14	1.98	1.95	1.95	2.11	2.18	4.37	2.65
	其他 <sup>1)</sup>	10.39	5.86	4.55	1.93	1.18	0.82	0.78	0.97	1.85	3.15
SY	黄酮类	14.84	8.38	6.59	2.77	1.67	1.54	1.48	1.41	2.65	4.59
	有机酸类	10.86	6.76	4.69	1.62	0.86	0.58	0.53	0.51	0.70	3.01
	萜类	13.38	7.90	7.43	2.55	2.16	2.52	3.03	3.80	6.25	5.45
	甾体类	22.22	13.91	13.42	7.30	5.70	4.62	6.77	9.47	19.41	11.42
	苯丙素类	8.71	4.92	3.58	1.44	0.82	0.53	0.45	0.46	0.69	2.40
	糖及苷类	13.97	8.03	6.43	2.81	1.72	1.19	1.09	0.93	1.55	4.19
	醌类	16.14	9.34	7.48	3.33	3.06	1.97	1.91	1.78	3.23	5.36
	生物碱类	14.24	8.22	6.48	2.84	1.80	1.30	1.30	1.71	3.09	4.55
SBP	其他 <sup>1)</sup>	9.73	5.79	4.23	1.17	0.78	0.70	0.68	0.67	1.17	2.77
	黄酮类	20.72	11.94	9.72	4.14	1.94	1.87	1.89	1.90	3.56	6.41
	有机酸类	9.27	5.56	3.78	1.30	0.90	0.43	0.31	0.22	0.31	2.45
	萜类	16.73	10.25	10.72	6.24	5.17	5.07	6.67	9.07	12.37	9.14
	甾体类	22.32	14.40	13.79	5.11	4.63	5.55	6.91	8.79	18.23	11.08
	苯丙素类	10.05	5.75	4.35	1.79	1.04	0.68	0.57	0.60	0.90	2.86
	糖及苷类	20.03	11.83	9.19	3.85	2.23	1.46	1.27	1.38	1.38	5.85
	鞣质类	9.78	5.47	4.21	1.82	1.67	1.08	1.05	0.98	1.81	3.10
	生物碱类	9.49	5.27	3.77	1.50	1.18	0.67	0.51	0.36	0.45	2.58
	其他 <sup>1)</sup>	13.27	8.01	5.89	1.62	1.09	0.97	0.94	1.23	1.56	3.84
SS	黄酮类	13.87	7.88	6.10	2.54	2.23	1.36	1.23	1.08	1.86	4.24
	有机酸类	7.86	4.64	3.05	0.99	0.47	0.32	0.19	0.17	0.21	1.99
	萜类	9.95	5.64	5.17	1.66	1.25	1.28	1.19	1.03	1.66	3.20
	苯丙素类	6.86	5.75	2.50	0.90	0.66	0.35	0.24	0.15	0.18	1.96
	鞣质类	59.89	33.18	25.13	10.19	8.53	4.95	4.30	3.62	6.01	17.31
	生物碱类	8.66	5.28	3.63	2.30	1.71	1.28	0.72	0.53	0.89	2.78
	其他 <sup>1)</sup>	9.95	6.06	4.34	1.66	0.91	0.55	0.47	0.51	0.94	2.82

3.4 通过MCI划分成分群及MCI相似度计算 根据表4中的 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$ 平均值,分别将桑源中药的成分划分成不同的成分群,见表5。同时,根据夹角余弦法分别计算桑源中药成分群间 ${}^0\chi\sim{}^8\chi$ 矩阵的相似度,分别将5个类别成分群进行相似度比较,见表6,结果

发现桑枝各类成分群与其总成分的相似度在0.760~0.996,桑叶各类成分群与其总成分的相似度在0.865~0.999,桑白皮各类成分群与其总成分的相似度在0.844~0.997,桑椹各类成分群与其总成分的相似度在0.951~0.998。各成分群之间的相似度范围

较大,桑枝成分群间的相似度处于0.248~0.999,桑叶成分群间的相似度处于0.552~0.992,桑白皮成分

群间的相似度处于0.466~0.953,桑椹成分群间的相似度处于0.879~0.997。

表5 桑源药材成分群的划分

Table 5 Division of component groups of mulberry-source medicinal materials

药材	成分群1	成分群2	成分群3	成分群4	成分群5
SZ	萜类	醌类	黄酮类、糖及苷类	其他	生物碱类
SY	甾体类	醌类	黄酮类、糖及苷类、萜类、生物碱类	其他、苯丙素类	有机酸类
SBP	甾体类	黄酮类、糖及苷类	萜类	有机酸类、苯丙素类、鞣质类、生物碱类	其他
SS	鞣质类	黄酮类	有机酸类、生物碱类	萜类、苯丙素类	其他

表6 桑源药材成分群的MCI相似度

Table 6 MCI similarity of component groups of mulberry-source medicinal materials

药材	成分群	成分群1	成分群2	成分群3	成分群4	成分群5	总成分
SZ	1	1.000	0.950	0.945	0.811	0.248	0.809
	2	0.950	1.000	0.999	0.944	0.480	0.934
	3	0.945	0.999	1.000	0.943	0.474	0.930
	4	0.811	0.944	0.943	1.000	0.737	0.996
	5	0.248	0.480	0.474	0.737	1.000	0.760
SY	1	1.000	0.794	0.864	0.700	0.552	0.865
	2	0.794	1.000	0.992	0.988	0.938	0.990
	3	0.864	0.992	1.000	0.963	0.892	0.999
	4	0.700	0.988	0.963	1.000	0.978	0.964
	5	0.552	0.938	0.892	0.978	1.000	0.893
SBP	1	1.000	0.889	0.572	0.466	0.720	0.864
	2	0.889	1.000	0.832	0.810	0.953	0.997
	3	0.572	0.832	1.000	0.928	0.930	0.868
	4	0.466	0.810	0.928	1.000	0.946	0.844
	5	0.720	0.953	0.930	0.946	1.000	0.970
SS	1	1.000	0.997	0.973	0.960	0.994	0.998
	2	0.997	1.000	0.954	0.976	0.986	0.986
	3	0.973	0.954	1.000	0.879	0.989	0.982
	4	0.960	0.976	0.879	1.000	0.933	0.951
	5	0.994	0.986	0.989	0.933	1.000	0.998

3.5 桑源药材的0~8阶CI 对4味药材的0~8阶CI进行统计,见表7。结果发现桑枝、桑叶、桑白皮及

桑椹药材之间的0~8阶CI存在一定差异。由于4味桑源药材同源,故有一些共有成分群,但受到其他成分群的影响,引发了“异效”,而通过CI可以定量表征同源异效中药之间的整体差异。

#### 4 讨论

通过建立桑源药材成分数据库及计算成分(群)的MCI和CI,结合药效、药理等实验研究,可建立中药成分(群)MCI、CI与药效相关联的方法,从“点”(单味药各成分MCI的计算)到“面”(单味药整体CI的计算)静态定量表征药材成分(群)的结构特点和构效关系,探讨桑源药材不同部位“异效”的物质基础。同时,信息熵、总量统计矩能够定性或定量表征药材成分的“量-时”特征<sup>[15]</sup>,结合超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF/MS)<sup>[16]</sup>等色谱学方法即可动态表征其物质基础。总之,MCI、CI与药效相关联法、总量统计矩分析法和信息熵法等技术可用于中药物质基础的深度研究,为桑源药材及其他具有“同源异效”现象的中药提供一种新的研究思路<sup>[17-18]</sup>。

黄酮类、生物碱类是4味桑源药材共有种类成分群,具有显著降糖功效。通过将4味药材共有种类成分群的0~8阶平均MCI与药理活性关联,可比较4味药材异效的物质基础。结果表明桑白皮黄酮类成分MCI最大,桑枝、桑叶、桑椹黄酮类成分MCI较小且数值较接近。据报道,桑白皮中黄酮类主要成分有桑根酮C、桑根酮D、桑黄酮C、桑黄酮G、桑

表7 桑源药材的0~8阶CI

Table 7 CI values of mulberry-source medicinal materials from 0-8 orders

药材	0阶CI	1阶CI	2阶CI	3阶CI	4阶CI	5阶CI	6阶CI	7阶CI	8阶CI	0~8阶CI平均值
SZ	15.41	8.98	7.53	3.52	2.42	2.35	1.36	2.64	5.39	5.51
SY	29.25	5.08	4.02	1.95	1.36	1.22	1.99	1.62	2.88	5.49
SBP	17.06	10.02	8.15	3.37	1.95	1.79	0.83	2.22	3.55	5.44
SS	10.08	6.04	4.37	1.72	1.10	0.74	0.52	0.49	0.84	2.88

色素等<sup>[19-20]</sup>,对胰脂肪酶(PL)有较好的抑制作用,并可能通过胰岛素受体底物/蛋白激酶B(IRS/Akt)介导的胰岛素信号通路,增加磷酸化(p)-IRS、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、p-Akt和葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)表达,改善由高脂饮食引起C57BL/6小鼠的认知功能损害和神经元缺陷<sup>[21]</sup>。从桑白皮中分离得到的桑黄酮对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶和蛋白酪氨酸磷酸酶1B均具有抑制活性,使存在胰岛素抵抗的HepG2细胞加强葡萄糖摄取<sup>[20,22]</sup>;还可以通过抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性来降糖<sup>[23]</sup>。桑枝降糖的主要黄酮类成分是槲皮素、槲皮苷、异槲皮苷、芦丁等<sup>[24]</sup>,这些成分可能通过抗氧化作用降低糖尿病大鼠的血糖、改善胰岛素抵抗<sup>[25]</sup>。桑叶降糖的主要黄酮类成分有芦丁、异槲皮苷、槲皮苷等<sup>[26-27]</sup>,可以通过IRS-1/PI3K/GLUT4信号通路增加葡萄糖吸收。桑椹降糖的主要黄酮类成分有芦丁、槲皮苷、花青素等<sup>[28-29]</sup>,其中,芦丁、槲皮苷等可通过Akt和单磷酸腺苷(AMP)激活的蛋白激酶促进3T3-L1脂肪细胞摄取葡萄糖,而花青素则可通过上调一磷酸腺苷激活蛋白激酶(AMPK)磷酸化,下调乙酰辅酶A羧化酶,改变在胰岛素敏感组织中p38-丝裂原活化蛋白激酶和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (PGC1 $\alpha$ )表达。说明桑白皮和其他3味桑源药材降糖的黄酮类成分及途径存在较大差异,且桑枝、桑叶、桑椹降糖的黄酮类成分及作用途径相似。

由表4可知,桑树各部位生物碱类成分的 $^0\chi^8$ 平均值大小排序为桑叶>桑椹>桑枝>桑白皮。据报道,4味药材生物碱类降糖的主要成分为1-脱氧野尻霉素<sup>[30]</sup>,其对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶有很强的抑制作用,对酶活性的抑制能力排序为生物碱(1-脱氧野尻霉素)>黄酮(芦丁)>多糖类(多糖)<sup>[31]</sup>。桑叶和桑椹的生物碱提取物抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性较低,而桑枝和桑白皮的生物碱提取物抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性较高<sup>[32]</sup>。因此,桑叶、桑椹生物碱类成分的MCI较高,但抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性较低,桑枝、桑白皮的MCI较低,反而抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性较高。本文采用MCI、CI和药效相关法对桑源药材不同部位药效存在差异的物质基础进行了探索,但MCI、CI与“异效”相关结论的准确性、重复性仍需从多方位进行验证,后续将通过动物实验、细胞实验探索桑源药材不同部位“异效”的药理机制,将药效指标与MCI特征值相关联,并结合前期利益色谱学方法对桑源药材化学成分进行快速分析等研究,整体阐释“同源异效”中药的物质基础。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] 成胜荣. 同源异效桑源药材(桑叶、桑枝、桑白皮、桑椹)的物质基础研究[D]. 镇江:江苏大学,2019.
- [2] 李德龙,何韬,陈冰婷,等. 基于网络药理学-分子对接研究桑不同入药部位防治糖尿病的作用机制[J]. 天然产物研究与开发,2021,33(2):291-303.
- [3] 朱志飞,刘金玲,樊启猛,等. 基于指纹图谱段带总量统计矩法和信息熵的桑源药材成分比较分析研究[J]. 中国中药杂志,2021,46(10):2547-2555.
- [4] BRAHMBHATT H, MOLNAR M, PAVIĆ V, et al. Synthesis, characterization, antibacterial and antioxidant potency of *N*-substituted-2-sulfanylidene-1,3-thiazolidin-4-one derivatives and QSAR study[J]. Med Chem,2019,15(8):840-849.
- [5] KUMAR A, GREWAL A S, SINGH V, et al. Synthesis, antimicrobial activity and QSAR studies of some new sparfloxacin derivatives[J]. Pharm Chem J, 2018,52(5):444-454.
- [6] GUPTA S, SINGH M, MADAN A K. Application of graph theory: Relationship of eccentric connectivity index and Wiener's index with anti-inflammatory activity[J]. J Math Anal Appl,2002,266(2):259-268.
- [7] GOZALBES R, GALVEZ J, MORENO A, et al. Discovery of new antimalarial compounds by use of molecular connectivity techniques [J]. J Pharm Pharmacol,1999,51(2):111-117.
- [8] ROUVRAY D H. The prediction of biological-activity using molecular connectivity indexes[J]. Acta Pharm Jugosl,1986,36(2):239-252.
- [9] ESTRADA E. Physicochemical interpretation of molecular connectivity indices [J]. J Phys Chem A, 2002,106(39):9085-9091.
- [10] KIER L B, HALL L H, MURRAY W J, et al. Molecular connectivity I :Relationship to nonspecific local anesthesia[J]. J Pharm Sci,1975,64(12):1971-1974.
- [11] AVRAM S, BUIU C, DUDA-SEIMAN D, et al. Evaluation of the pharmacological descriptors related to the induction of antidepressant activity and its prediction by QSAR/QRAR methods [J]. Mini Rev Med Chem,2012,12(6):467-476.
- [12] MILIČEVIĆ A, ŠINKO G. Development of a simple QSAR model for reliable evaluation of acetylcholinesterase inhibitor potency [J]. Eur J Pharm Sci,2021,160:105757.
- [13] 贺福元,贺红,邓凯文,等. 借超分子“印迹模板”的自

- 主作用解开金(山)银花纷争[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.
- [14] 潘雪, 樊启猛, 余格, 等. 基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考[J]. 中草药, 2019, 50(19): 4569-4575.
- [15] 李海英, 樊启猛, 贺玉婷, 等. 金银花、山银花动态挥发性成分的质量控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 148-155.
- [16] 石典花, 戴衍朋, 王丽凤, 等. 基于UHPLC-QTOF-MS/MS辨识的侧柏叶炒炭前后化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 107-116.
- [17] 祝婧, 袁恩, 牟俊雍, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS分析江西特色炮制工艺对枳壳化学成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 142-153.
- [18] 刘静, 陈莎, 刘安. 荷叶和莲子心“同源异效”的物质基础分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 131-139.
- [19] HOU X H, GE G B, WENG Z M, et al. Natural constituents from Cortex Mori radices as new pancreatic lipase inhibitors [J]. Bioorg Chem, 2018, 80: 577-584.
- [20] PAUDEL P, YU T, SEONG S H, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibition and glucose uptake potentials of mulberrofuran G, albanol B, and kuwanon G from root bark of *Morus alba* L. in insulin-resistant HepG2 cells: An *in vitro* and *in silico* study [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1542.
- [21] YOU S, JANG M, KIM G. Mori Cortex Radicis attenuates high fat diet-induced cognitive impairment via an IRS/Akt signaling pathway [J]. Nutrients, 2020, 12(6): 1851.
- [22] CHEN Z Y, DU X, YANG Y Y, et al. Comparative study of chemical composition and active components against alpha-glucosidase of various medicinal parts of *Morus alba* L [J]. Biomed Chromatogr, 2018, 32(11): e4328.
- [23] LI M, WU X W, WANG X N, et al. Two novel compounds from the root bark of *Morus alba* L [J]. Nat Prod Res, 2018, 32(1): 36-42.
- [24] 张丹丹. 桑枝化学成分黄酮的药理作用及其应用研究进展[J]. 中医临床研究, 2017, 9(30): 146-147.
- [25] 邢冬杰, 李广元, 孙永庆, 等. 桑枝总黄酮提取物对2型糖尿病大鼠的作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(7): 57-58.
- [26] CAI S Y, SUN W, FAN Y X, et al. Effect of mulberry leaf (Folium Mori) on insulin resistance via IRS-1/PI3K/Glut-4 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus rats [J]. Pharm Biol, 2016, 54(11): 2685-2691.
- [27] HUNYADI A, MARTINS A, HSIEH T, et al. Chlorogenic acid and rutin play a major role in the *in vivo* anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e50619.
- [28] LIM S H, YU J S, LEE H S, et al. Antidiabetic flavonoids from fruits of *Morus alba* promoting insulin-stimulated glucose uptake via Akt and AMP-activated protein kinase activation in 3T3-L1 adipocytes [J]. Pharmaceutics, 2021, 13(4): 526.
- [29] YAN F J, ZHENG X D. Anthocyanin-rich mulberry fruit improves insulin resistance and protects hepatocytes against oxidative stress during hyperglycemia by regulating AMPK/ACC/mTOR pathway [J]. J Funct Foods, 2017, 30: 270-281.
- [30] ASANO N, OSEKI K, TOMIOKA E, et al. N-containing sugars from *Morus alba* and their glycosidase inhibitory activities [J]. Carbohydr Res, 1994, 259(2): 243-255.
- [31] 张波. 桑枝降糖活性成分及协同作用研究[D]. 重庆: 西南大学, 2013.
- [32] LIU C, XIANG W, YU Y, et al. Comparative analysis of 1-deoxyojirimycin contribution degree to alpha-glucosidase inhibitory activity and physiological distribution in *Morus alba* L [J]. Ind Crop Prod, 2015, 70: 309-315.

[责任编辑 刘德文]