

桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进展

何美霞^{1,2}, 苏楠^{1,2}, 吴新荣^{1*}

(1. 广州军区广州总医院药学部, 广州 510010; 2. 广州中医药大学, 广州 510405)

[摘要] 桑叶含有多种功能性成分,如矿物质、维生素、食物纤维、氨基酸、植物甾醇、生物碱、黄酮、多糖等。文章总结出桑叶作为药用资源的降糖有效部位,且论述了其有效部位在糖尿病方面的作用。桑叶是一种优良的降糖中药材,其生物碱、黄酮和多糖具有重要的降糖活性,对于其进一步深层的研究具有重要的科学和临床价值。目前国内外对桑叶降糖作用的研究大多局限于桑叶的单个单体或者桑叶的单个有效部位的药理分子机制的研究,其对于桑叶总降糖活性成分的化学和药理分子机制研究尚不够深入,且缺乏系统的报道。因此,接下来还需做进一步研究以全面评价桑叶的降血糖活性。

[关键词] 糖尿病; 桑叶; 有效部位; 降糖活性

[中图分类号] R284.1;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0245-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfix.2014070245

Research Progress of Hypoglycemic Effective Parts and Hypoglycemic Activity of Mulberry Leaves

HE Xian-xia^{1,2}, SU Nan^{1,2}, WU Xin-rong^{1*}

(1. General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China;

2. Guangzhou University of Chinese medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] This article focused on the research progress of the hypoglycemic effective parts and hypoglycemic activity of mulberry leaves. Through consulting a large number of literatures, hypoglycemic effective parts of mulberry leaves and its research progress of hypoglycemic activity were reviewed. Summed up the mulberry leaves as hypoglycemic effective parts of medicinal resources, and discussed the effective parts in the role of the diabetes. Mulberry leaves were excellent hypoglycemic herbs, its alkaloids, flavonoids and polysaccharide have a significant hypoglycemic activity, and for the further research has an important scientific and clinical value.

[Key words] diabetes; mulberry leaf; effective parts; hypoglycemic activity

糖尿病是以高血糖为特征的代谢疾病,已成为严重危害人类健康的重大疾病之一^[1]。在 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》中指出,我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%,已成为糖尿病患者人数最多的国家^[2]。现今,治疗糖尿病的方式主要是改变患者的生活方式和口服西药降糖药物,

如二甲双胍、磺脲类、二肽基肽酶 IV 抑制药,PPAR- γ 激动药、 α -葡萄糖苷酶抑制药、胰岛素、胰高血糖素样肽-1 类似物等。虽然西药降糖药物有一定的疗效,但都存在疗效低、耐用性低、毒性大等问题。为此,加大降血糖天然药物的研发具有重大意义。近年来,许多研究已经证实桑叶在降血糖方面的作用^[3-5],作者对桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进行了综述,为研发和开发桑叶资源,寻找有降糖作用的天然产物提供参考。

1 桑叶降糖有效部位研究

桑叶入药可追溯到《神农本草经》,为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的干燥叶。其传统上种植于中国、韩国和日本等亚洲国家,是家喻户晓的养蚕作

[收稿日期] 20130523(018)

[基金项目] 广东省科技重点项目(2008A030201031)

[第一作者] 何美霞,在读硕士,从事天然药物有效部位开发研究, Tel:15017556894, E-mail: xianxiah@sina.cn

[通讯作者] * 吴新荣,主任药师,博士生导师,从事中药筛选及药理研究, Tel:020-36653476, E-mail: gzwrxrong@yahoo.com

物^[6]。在中医书籍记载中,桑叶乃手、足阳明之药,治疗劳热咳嗽,明目长发,止消渴,其味苦、甘,性微寒,归肺、肝经^[7]。经研究,桑叶表现出明显降糖性质^[8-9],大量的在体动物实验^[10-11]和人体实验^[8,12-13]都证实桑叶中多种成分的降血糖活性,其降血糖活性部位主要分为三类,分别是生物碱类、黄酮类和多糖类。

1.1 生物碱类 桑属植物中多含四氢吡啶类生物碱、去甲莨菪烷类生物碱、六氢吡啶生物碱及其苷,由于具有与糖相类似的多羟基结构,且其二位被还原,故多被看成含氮糖(*N*-containing sugars),也可称为氮糖类成分。Asano^[14]等通过离子交换色谱,从桑叶、桑根皮和桑葚中分离出了十几种多羟基生物碱,包括 1-脱氧野尻霉素(1-DNJ)、*N*-甲基-1-脱氧野尻霉素(*N*-Me-1-DNJ)、2-氧- α -*D* 半乳糖吡喃糖苷-1-脱氧野尻霉素、莽麦碱(fagomine)、1,4-二脱氧-1,4-亚胺基-*D*-阿拉伯糖醇、1,4-二脱氧-1,4-亚胺基-(2-氧- β -*D*-吡喃葡萄糖苷)-*D*-阿拉伯糖醇和 1 α ,2 β ,3 α ,4 β -四羟基-去甲莨菪烷(去甲莨菪碱)等。其中,脱氧野尻霉素(DNJ)类是众多生物碱中降血糖活性最强的一种有效成分。

1.2 黄酮类 桑叶中黄酮类成分含量比较丰富^[15],富含大量的芸香苷(芦丁)、桑苷、槲皮素、槲皮苷、异槲皮苷和槲皮素-3-三葡萄糖苷等化合物,约占桑叶干重的 1.0%~3.0%。Dugo 等^[16]采用高效液相色谱法分离桑叶成分,得到 12 种黄酮类化合物,紫外鉴定均为糖苷类,包括芦丁、槲皮素、异槲皮素、紫云黄芩苷、槲皮素-吡喃葡萄糖苷及其衍生物。朝鲜学者 Kim^[17]等从桑叶中分离得到 9 种类黄酮,分别是山奈酚-3-氧- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷(紫芸甙),山奈酚-3-氧(6''-氧-乙酰基)- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷,槲皮素-3-氧- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷,山奈酚-3-氧- α -*L*-鼠李吡喃糖苷- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷,槲皮素-3-氧- α -*L*-鼠李吡喃糖苷- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷(芦丁)、槲皮素-3-氧- β -*D*-吡喃葡萄糖糖基- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷、槲皮素-3,7-二氧-- β -*D*-吡喃葡萄糖糖苷和槲皮素。

1.3 多糖类 欧阳臻等^[18]通过对桑叶多糖粗品进行脱蛋白、乙醇分级沉淀、二乙氨基纤维素柱和葡聚糖凝胶 G-100 柱色谱,纯化得 MP11,MP12,MP13 多糖组分。经糖脲乙酰化处理后进行气相色谱分析得知,MP11 由 *L*-鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、*D*-甘露糖、葡萄糖、半乳糖组成,其比例为 21:16:3:3:1:20;MP12 由 *L*-鼠李糖和葡萄糖组成,其比例为 3:1;MP13 主要由 *L*-鼠李糖组成。而赵明等^[19]对桑叶经

热水提取、乙醇分级沉淀、脱蛋白、脱色,经 DEAE-纤维素和 Sephadex G-100 凝胶柱色谱,得到一个均一多糖组分 PMP12,再采用气相(GC)、高效液相(HPLC)、红外(IR)、核磁(NMR)、Smith 降解和糖醛酸还原等方法分析其组成为鼠李糖(Rha)、阿拉伯糖(Ara)、半乳糖(Gal)和葡萄糖醛酸(GluA),其摩尔比 Rha-Ara-Gal-GluA = 1:1.56:1.57:1.08,其 PMP12 主链主要是以 β 1 \rightarrow 3 糖苷键连接的鼠李糖,侧链主要是以 β 1 \rightarrow 2 糖苷键及 β 1 \rightarrow 4 糖苷键连接的阿拉伯糖、半乳糖和葡萄糖醛酸。通过实验可知,桑叶中多糖组分和化学结构复杂,其确切的分子结构及其活性需进一步研究。

2 桑叶降糖有效部位的降血糖活性研究

2.1 生物碱类的降血糖活性 桑叶中的生物碱是有效的降糖部位之一,尤以 DNJ 为代表。DNJ 是生物碱中研究最多、降糖活性最强的有效成分。欧洲应用最广泛且最有效的口服降糖药米格列醇就是 1-DNJ 的合成衍生物。此外,阿卡波糖和伏格列波糖这两种降糖药也有类似 DNJ 的结构。

现代药理研究,1-DNJ 对餐后血糖有很强的抑制作用。日本、韩国等国家均采用其作为糖尿病的辅助治疗^[20-22]。Kimura 等^[23]通过桑叶对健康或者轻微的糖尿病患者进行研究,发现 DNJ 能抑制餐后血糖水平的升高和增加胰岛素水平,在长期治疗的研究,桑叶 DNJ 的摄入量不伴有异常的情况。

而 Kong 等^[24]通过 OLETF 大鼠与 LETO 大鼠对比来评估降糖作用,发现 1-DNJ 在 OLETF 大鼠中表现出显著的降糖效果,能明显改善空腹血糖水平和糖耐量,特别是增加胰岛素敏感性。在此实验中,两个组中的大鼠都有显著的体重减轻表现,表明 1-DNJ 具有抗肥胖效果,这也可能是降低血糖的另一个作用机制。

另外,Tsudoku 等^[25]在大鼠的研究结果表明,DNJ 和桑叶提取物可上调 AMPK 和血清脂联素水平,刺激 β -氧化酶的激活,抑制脂质在肝脏中的积累,从而改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗。而 Kojima 等^[6]通过组织受试者评估了 DNJ 对人体高血清 TG 水平的影响,发现 7/9 的受试者在给药 12 周后血清 TG 水平均降低。这些研究表明,DNJ 能调控血脂水平,从而更有利于血糖水平的调控。

2.2 黄酮类的降糖活性 桑叶中的黄酮成分具有降血压、舒血管、清除自由基、抑制血清脂质增加和抑制动脉粥样硬化形成的活性。它与桑叶中富含的多糖、生物碱等成分在降血糖活性方面有很好的协

同配伍作用,可通过刺激胰岛素释放、增加胰岛素敏感性、抑制 α -糖苷酶、增加外周糖的利用等机制而起到降低血糖的作用。

Hunyadi 等^[26]观察测定绿原酸、芦丁和异槲皮苷对 2 型糖尿病大鼠模型的抗糖尿病活性,结果发现异槲皮苷、绿原酸和芦丁表现出剂量依赖性的抗糖尿病活性,其主要的降糖机制主要是抑制 α -糖苷酶,对胰腺 β 细胞产生保护作用。

Park 等^[27]通过设计 5 份食谱:正常饮食、0.5% 桑叶、0.5% 韩国红参、0.5% 大叶紫薇、0.5% 混合物(桑叶、韩国红参、大叶紫薇),定时喂养 DB/DB 糖尿病小鼠,每 2 周取血测血糖、胰岛素、三酰甘油、血红蛋白。发现除了正常饮食组,其他组均能降低血糖、胰岛素、三酰甘油含量,而且小鼠肝内 PPAR- α 、PPAR- γ ,脂肪组织内的 LDL 均表达上调。说明桑叶、韩国红参、大叶紫薇能通过调节 PPAR 介导的脂质代谢来增加胰岛素的敏感性从而降血糖。

另外,黄酮类物质具有很强的抗氧化性,能清除自由基,保持胰岛素 β 细胞的完整性。Iqbal 等^[28]通过测量 3 个品种桑叶的 DPPH 自由基清除活性,ABTS 阳离子自由基清除能力和铁离子还原能力来比较各品种桑叶的抗氧化活性。而 Enkhmaa 等^[29]报道桑叶槲皮素可以防止 LDL 氧化,减弱缺乏 LDL 受体小鼠的动脉粥样硬化。

2.3 黄酮类的降糖活性 桑叶多糖具有显著的降血糖作用,在治疗 2 型糖尿病上具有多项调节作用^[30-32]。刘洪凤等^[33-35]探讨桑叶多糖对 2 型糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA,Resistin mRNA 和 Resistin 蛋白表达的影响,通过采用 RT-PCR 检测 GLUT4 mRNA,Resistin mRNA 基因表达水平和采用 SDS-PAGE 检测 Resistin 蛋白质表达水平,结果发现桑叶多糖可上调 2 型糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA 表达,下调 2 型糖尿病大鼠 Resistin mRNA 和 Resistin 蛋白的表达,从而实现其降血糖作用。

总的来说,桑叶中的多糖^[8,36]能改善糖耐量,抑制血脂升高,降低外周血清胰岛素水平,改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗,对治疗 2 型糖尿病具有多项调节,故其可能对多种原因引起的糖尿病均有治疗作用。

3 结语

根据统计,在 2000 年全球有 1.71 亿糖尿病患者,而到 2030 年糖尿病患者预计会上升到 3.66 亿。为此,寻找更合适、更有效的天然降糖药物来阻止糖尿病上升的严峻趋势显得尤为重要。糖尿病是一种

与糖、蛋白和脂肪代谢障碍有关的疾病。而桑叶中含有生物碱、黄酮和多糖类化合物,其对于各种代谢性疾病,尤其是糖尿病的预防和治疗疗效显著。从开发临床降糖药物的角度看,寻求疗效高、不良反应小的天然降糖药物是国内外研究开发治疗糖尿病药物的热点,可以将桑叶的 3 个降糖有效部位作为研究天然降糖药物的重要靶点。但是,目前国内外对桑叶降糖作用的研究大多局限于桑叶的单个单体或者桑叶的单个有效部位的药理分子机制的研究,其对于桑叶总降糖活性成分的化学和药理分子机制研究尚不够深入,且缺乏系统的报道。因此,接下来还需做进一步研究以全面评价桑叶的降血糖活性。

[参考文献]

- [1] 贺娅, 郭伟魁, 杨启悦, 等. 降糖药物新剂型开发研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(24): 265.
- [2] 曹拥军, 陈亚琴, 李靖, 等. 降糖精颗粒治疗 2 型糖尿病疗效观察及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 307.
- [3] Taniguchi S, Asano N, Tomino F, et al. Potentiation of glucose-induced insulin secretion by fagomine, a pseudo-sugar isolated from mulberry leaves [J]. Horm Metab Res, 1998, 30(11): 679.
- [4] Chen F, Nakashima N, Kimura I, et al. Hypoglycemic activity and mechanisms of extracts from mulberry leaves (*Folium mori*) and cortex mori radices in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. Yakugaku Zasshi, 1995, 115(6): 476.
- [5] 周吉银, 王稳, 周世文. 桑药用资源的降糖作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 204.
- [6] Kojima Y, Kimura T, Nakagawa K, et al. Effects of mulberry leaf extract rich in 1-deoxynojirimycin on blood lipid profiles in humans [J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 47(2): 155.
- [7] 陈建国, 来伟旗, 步文磊, 等. 桑叶多糖调节血糖及其作用机制的实验研究 [J]. 中国预防医学杂志, 2009, 10(12): 1126.
- [8] Andallu B, Suryakantham V, Lakshmi S B, et al. Effect of mulberry (*Morus indica* L.) therapy on plasma and erythrocyte membrane lipids in patients with type 2 diabetes [J]. Clin Chim Acta, 2001, 314(1/2): 47.
- [9] Andallu B, Varadacharyulu N C. Antioxidant role of mulberry (*Morus indica* L. cv. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats [J]. Clin Chim Acta, 2003, 338(1/2): 3.
- [10] Miyahara C, Miyazawa M, Satoh S, et al. Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial

- hyperglycemia in normal rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2004, 50(3):161.
- [11] Lemus I, Garcia R, Delvillar E, et al. Hypoglycaemic activity of four plants used in *Chilean popular* medicine [J]. *Phytother Res*, 1999, 13(2):91.
- [12] Murata K, Yatsunami K, Mizukami O, et al. Effects of propolis and mulberry leaf extract on type 2 diabetes [J]. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, 2003, 8(4):524.
- [13] Mudra M, Ercan-Fang N, Zhong L, et al. Influence of mulberry leaf extract on the blood glucose and breath hydrogen response to ingestion of 75 g sucrose by type 2 diabetic and control subjects [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(5):1272.
- [14] Asano N, Yamashita T, Yasuda K, et al. Polyhydroxylated alkaloids isolated from mulberry trees (*Morus alba* L.) and silkworms (*Bombyx mori* L.) [J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(9):4208.
- [15] 张如松, 许静怡, 叶益萍, 等. 产地对桑叶中黄酮类成分含量的影响 [J]. *中国现代应用药学*, 2000, 17(1):13.
- [16] Dugo P, Donato P, Cacciola F, et al. Characterization of the polyphenolic fraction of *Morus alba* leaves extracts by HPLC coupled to a hybrid IT-TOF MS system [J]. *J Sep Sci*, 2009, 32(21):3627.
- [17] Kim S Y, Gao J J, Lee W C, et al. Antioxidative flavonoids from the leaves of *Morus alba* [J]. *Arch Pharm Res*, 1999, 22(1):81.
- [18] 欧阳臻, 陈钧, 李永辉. 桑叶多糖的分离纯化及组成研究 [J]. *食品科学*, 2005, 26(3):181.
- [19] 赵明, 常钰, 王佩香, 等. 桑叶多糖 PMP12 的分离纯化及结构初步分析 [J]. *江苏大学学报:医学版*, 2010(2):153.
- [20] Park S, Park J S, Go H, et al. The efficacy and safety study of dietary supplement PURIAM110 on non-insulin taking Korean adults in the stage of pre-diabetes and diabetes mellitus: protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, and multicenter trial-pilot study [J]. *Trials*, 2011, 12:38.
- [21] Singab A N, El-Beshbishy H A, Yonekawa M, et al. Hypoglycemic effect of Egyptian *Morus alba* root bark extract; effect on diabetes and lipid peroxidation of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 100(3):333.
- [22] Nakagawa K, Kubota H, Kimura T, et al. Occurrence of orally administered mulberry 1-deoxynojirimycin in rat plasma [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(22):8928.
- [23] Kimura T, Nakagawa K, Kubota H, et al. Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(14):5869.
- [24] Kong W H, Oh S H, Ahn Y R, et al. Antiobesity effects and improvement of insulin sensitivity by 1-deoxynojirimycin in animal models [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(8):2613.
- [25] Tsuduki T, Nakamura Y, Honma T, et al. Intake of 1-deoxynojirimycin suppresses lipid accumulation through activation of the beta-oxidation system in rat liver [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(22):11024.
- [26] Hunyadi A, Martins A, Hsieh T J, 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.
- [27] Park M Y, Lee K S, Sung M K. Effects of dietary mulberry, Korean red ginseng, and banaba on glucose homeostasis in relation to PPAR-alpha, PPAR-gamma, and LPL mRNA expressions [J]. *Life Sci*, 2005, 77(26):3344.
- [28] Iqbal S, Younas U, Sirajuddin, et al. Proximate Composition and antioxidant potential of leaves from three varieties of mulberry (*Morus* sp.): A comparative study [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(6):6651.
- [29] Enkhmaa B, Shiwaku K, Katsube T, et al. Mulberry (*Morus alba* L.) leaves and their major flavonol quercetin 3-(6-malonylglucoside) attenuate atherosclerotic lesion development in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Nutr*, 2005, 135(4):729.
- [30] 赵骏, 高岚. 桑叶多糖的降糖降脂作用 [J]. *天津中医药*, 2004, 21(6):505.
- [31] WANG F, LI J, JIANG Y. Polysaccharides from mulberry leaf in relation to their antioxidant activity and antibacterial ability [J]. *J Food Process Eng*, 2010, 33(1):39.
- [32] Hosseinzadeh H S A. Antihyperglycemic effects of *Morus nigra* and *Morus Alba* in mice [J]. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, 2013, 2(9):63.
- [33] 刘洪凤, 韩智学, 赵正林, 等. 桑叶多糖对 2 型糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA 表达的影响 [J]. *中国食物与营养*, 2012, 18(3):68.
- [34] 刘洪凤, 任岩海, 宋铁军, 等. 桑叶多糖对糖尿病大鼠 resistin mRNA 表达的影响 [J]. *中国食物与营养*, 2012(4):67.
- [35] 任岩海, 刘洪凤, 宋铁军, 等. 桑叶多糖对糖尿病大鼠 Resistin 蛋白表达的影响 [J]. *中医药信息*, 2012, 18(6):22.
- [36] 王芳, 励建荣. 桑叶的化学成分、生理功能及应用研究进展 [J]. *食品科学*, 2005, 26(S1):111.

[责任编辑 邹晓翠]