

# 桑药用资源的降糖作用机制研究进展

周吉银,王稳,周世文\*

(第三军医大学新桥医院国家药物临床试验机构,重庆 400037)

**[摘要]** 桑叶、桑椹、桑枝和桑白皮等桑药用资源均有降血糖作用,其已有的作用机制包括抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性、促进胰岛素释放、增加外周组织对糖的利用、增加肝脏对葡萄糖的摄取和抑制蛋白糖基化等。该文阐述了桑药用资源降血糖的多种作用机制,以促进对桑药用资源降血糖作用机制的进一步研究及其开发利用提供参考。

**[关键词]** 桑;降血糖;作用机制; $\alpha$ -葡萄糖苷酶;胰岛素

**[中图分类号]** R256.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0204-03

## Advances in Hypoglycemic Mechanisms of Medical Resources of Mulberry

ZHOU Ji-yin, WANG Wen, ZHOU Shi-wen\*

(National Base for Drug Clinical Trial, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**[Abstract]** Medical resources of mulberry include leave, fruit, stem, and root-bark and all of them have hypoglycemic effect. The mechanisms of hypoglycemic effect include inhibiting  $\alpha$ -glucosidase activity, promoting insulin release, increasing peripheral tissue utilization of glucose, increasing glucose uptake in liver, and inhibiting protein glycosylation. The paper reviews the present researches on hypoglycemic mechanisms for medical resources of mulberry and provides the reference for further mechanism research and future development.

**[Key words]** mulberry; hypoglycemic effect; mechanism;  $\alpha$ -glucosidase; insulin

桑科植物桑 *Morus alba* L. 是一种优良的药用植物,在东西方都作药用。在中国,桑入药可上溯到《神农本草经》,以后历代本草均有记载。桑叶、桑椹、桑枝、桑白皮都是传统的中药材,桑药用部位入药治疗糖尿病由来已久,其主要活性成分是黄酮类化合物、多糖或生物碱。现代药理学研究发现桑叶提取物对不同方法致糖尿病模型动物具有明显的降血糖作用<sup>[1-3]</sup>,不仅毒副作用小,而且具有降血脂、提高免疫力等多种药理活性,通过多种途径防治糖尿病及其并发症。近几十年来研究人员运用现代先进仪器设备,逐步探究出桑树的降糖成分和作用机制,同时加强了对其有效单体的分离和

筛选,对于降糖天然药物的研发及桑树药用资源的利用,都具有十分重要的意义。本文就已有研究显示的桑药用部位降糖作用机制作一综述。

### 1 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用

$\alpha$ -葡萄糖苷酶主要包括蔗糖酶、麦芽糖酶和乳糖酶,可以从多糖、二糖的非还原末端切下葡萄糖。人体对淀粉等糖类食品的最终消化都依赖于小肠上皮杯状细胞刷缘上  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的作用,其抑制剂可有效延缓肠道内多糖、寡糖或双糖的降解速率,使来自碳水化合物化合物的葡萄糖降解和吸收入血速度变慢,延缓餐后血糖的升高。

桑叶多糖对链脲菌素致 2 型糖尿病大鼠具有降低血糖的作用<sup>[4]</sup>。经体外酶动力学试验证明桑叶多糖是良好的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶竞争性抑制剂,多糖浓度为  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,其抑制率约比相同浓度拜糖平片( $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂型降糖药)高 8 倍多,且多糖浓度在  $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时,其抑制率与浓度呈线性关系;当浓度大于  $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时,其增大坡度趋平。抑制率在多糖浓度为  $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  时达到最大值 59.87%<sup>[5]</sup>。另有学者认为降低血糖的有效成分不仅仅是多糖,而是糖肽复合物。如果把该多糖肽复合物经胃蛋白酶水解就会改变多糖

**[收稿日期]** 2010-03-19

**[第一作者]** 周吉银,药理学博士,主管药师,研究方向为糖尿病及其并发症发生机制与中药防治的研究, Tel: 023-68755311, E-mail: zhoujiyin@gmail.com

**[通讯作者]** \*周世文,硕士,主任药师,教授,博导,研究方为糖尿病及其并发症发生机制和防治, Tel: 023-68755311, Fax: 023-68755311, E-mail: zhoushiwen2007@yahoo.com

的结构或性质,丧失降血糖的作用<sup>[6]</sup>。另有报道显示桑叶多糖对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用不够明显,在多糖浓度相当于 100, 200, 400  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  时,对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制率只有 10.5%, 26%, 14.3%<sup>[7]</sup>。

经糖尿病模型大鼠试验和体外酶动力学试验证实,桑叶总黄酮使糖尿病大鼠血糖降低<sup>[8]</sup>,具有抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和小鼠“餐后”血糖升高作用<sup>[6]</sup>。桑叶总黄酮对大鼠小肠蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶活性抑制率依次达 68.0%, 47.1%, 27.8%,使注入麦芽糖后门-外周静脉血糖浓度差降低,这说明桑叶总黄酮通过抑制大鼠小肠双糖酶活性从而显著地降低血糖<sup>[8]</sup>。另有文献报道桑叶总黄酮对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶作用较弱,在浓度相当于 50, 100, 200  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  时,对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制率只有 18.9%, 25.6%, 44.6%<sup>[7]</sup>。还有报道认为桑叶黄酮对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶有激活作用,是潜在的升糖功能因子<sup>[5]</sup>。此外,用不同方法干燥的桑叶  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用不一样<sup>[9]</sup>。桑白皮乙醇提取液能明显抑制猪小肠蔗糖酶活性,减少葡萄糖生成并阻碍肠道内壁细胞对葡萄糖的吸收,到达降血糖作用<sup>[10]</sup>。

桑叶中桑糖苷元主要通过抑制糖苷酶活性而降低碳水化合物消化和葡萄糖的吸收来降血糖<sup>[11]</sup>。桑糖苷元对四氧嘧啶障碍具有细胞保护作用,以及维持一定程度的胰岛素分泌功能,通过提高末梢组织的胰岛素利用能力和促进糖转运而降低血糖<sup>[12]</sup>。桑叶中生物碱成分 1-脱氧野尻霉素能同小肠中的麦芽糖酶、蔗糖酶和乳糖酶等二糖酶结合,阻碍了二糖与  $\alpha$ -糖苷酶的结合<sup>[13]</sup>;同时,由于糖分未被分解和吸收,不会回到血液循环中,有利于减少形成糖尿病原因的胰腺  $\beta$  细胞的疲惫<sup>[14]</sup>。

## 2 促进胰岛素释放

耐糖量试验表明桑叶能抑制胰腺兰格尔罕氏岛病变进展,维持胰岛素分泌,抑制血糖值升高,延缓糖尿病发生和恶化,认为这是由于促进胰岛素的分泌而抑制血糖升高<sup>[15]</sup>。给四氧嘧啶致糖尿病小鼠腹腔注射桑叶总多糖(50, 100, 200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),在给桑叶总多糖 100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  4, 6 h 后,均有非常显著的降血糖作用;桑叶总多糖为 50, 200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,给药 6 h 后,均有明显的降血糖作用,其降血糖作用的机制可能是通过促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素而发挥作用的<sup>[16]</sup>。国外有学者观察了含 N-糖化合物对链脲菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用,并用正常大鼠的胰腺灌流模型研究其作用机制,试验表明,桑叶中有效成分 N-Me-1-脱氧野尻霉素, GAL-1-脱氧野尻霉素、莽麦碱(300  $\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 和磺脲类降糖药优降糖(30  $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 都可显著地降低血糖水平,其中 GAL-1-脱氧野尻霉素和莽麦碱的降血糖作用最强,认为莽麦碱的降血糖作用机制与优降糖相同,是通过增加胰岛素的释放而引起的<sup>[16]</sup>。莽麦碱具有促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的作用<sup>[11]</sup>。

桑白皮中桑糖苷元能降低由链脲菌素诱导的糖尿病小鼠血糖水平,也能增加培养的附睾脂肪细胞葡萄糖转运<sup>[17]</sup>。

产于埃及的桑白皮 70% 醇提物富含黄酮类化合物部分,给链脲菌素诱导的糖尿病大鼠腹腔注射 600  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  醇提物,连续 10 d,每日 1 次,可显著降低血糖水平,同时升高胰岛素水平,提示富含黄酮类化合物部分可能保护退化的胰岛  $\beta$  细胞。

## 3 增加外周组织对糖的利用

宫司进之制备了大花紫薇和桑叶提取物的混合物(1:1),观察了对大鼠血糖值的影响。试验结果表明,大花紫薇和桑叶提取物的混合物对四氧嘧啶糖尿病模型大鼠的血糖升高具有抑制作用,推测是混合物中的 corosol 酸和桑糖苷元对四氧嘧啶障碍具有细胞保护作用,以及维持某种程度的胰岛素分泌作用。这 2 种物质通过提高末梢组织的胰岛素利用能力以及促进糖转运而降低血糖<sup>[12]</sup>。桑叶黄酮类物质还可发挥拟胰岛素作用,促进外周组织利用葡萄糖,降低血糖水平,适用于治疗 2 型糖尿病<sup>[18]</sup>。桑白皮、桑枝提取物在胰岛素存在时能显著降低离体肝灌流液中葡萄糖的浓度,桑枝、桑白皮在高糖状态下可使与人肝细胞表型相似的 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量增加,对胰岛素刺激的 HepG2 细胞的葡萄糖消耗量增加有协同作用,提示促进外周组织特别是肝脏的葡萄糖代谢和提高肝细胞对胰岛素的敏感性,这可能是桑枝、桑白皮防治 2 型糖尿病的作用机制之一<sup>[19-20]</sup>。

## 4 增加肝脏对葡萄糖的摄取

采用离体肝灌流技术将中药提取物加入灌流液中,观察灌流液中谷丙转氨酶及葡萄糖浓度的变化,用以评价中药提取物在胰岛素存在时对离体肝脏消耗葡萄糖的影响与肝脏损伤状况。结果表明,受试的中药提取液在 2 h 内对灌流液中谷丙转氨酶没有显著性影响,桑白皮和桑枝提取物能显著降低灌流液中葡萄糖浓度,在胰岛素存在时能增加离体肝脏葡萄糖的消耗<sup>[19]</sup>。连续给四氧嘧啶糖尿病小鼠灌胃 7 d,桑叶总多糖可明显增加肝糖原、降低肝葡萄糖含量,与糖尿病对照组相比有显著性差异,但比正常对照组略低,无显著性差异,说明桑叶总多糖可以增加糖尿病动物对糖的摄取与储存能力,并使之接近正常水平<sup>[16]</sup>。

## 5 对蛋白糖基化的抑制作用

蛋白非酶糖化是糖尿病慢性并发症发生发展的重要病理基础,是近年来糖尿病研究中的热点问题之一。用桑叶总黄酮灌胃四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠 4 周,与对照组比较,桑叶总黄酮组有明显降血糖作用,桑叶总黄酮组血糖、脂质过氧化物和果糖胺含量均明显降低,超氧化物歧化酶活性明显增强。分别以 0.001, 0.01, 0.1  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  桑叶总黄酮浓度加入体外蛋白糖基化体系孵育 1, 4, 7, 14, 21, 28 d,测定早期糖化蛋白产物的浓度,体外糖化蛋白产量孵育时间呈正相关,0.1  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  桑叶总黄酮在各时间点均能使糖化蛋白生成量降低。因此桑叶总黄酮能显著降低糖尿病大鼠血糖、脂质过氧化物含量并提高超氧化物歧化酶活性,抑制蛋白糖基化<sup>[21]</sup>。桑叶总黄酮有可能阻断蛋白非酶糖化。通过抑制蛋白糖基化阻止和减缓并发症的发生发展,对于糖尿病的防治

具有十分重要的意义。

## 6 展望

我国糖尿病患者人数众多且逐年增多,糖尿病及其各种并发症已成为威胁人类健康的第三大杀手。因此,加大降血糖天然药物的研发具有重大意义。桑叶、桑椹、桑枝和桑白皮等药用资源均有降血糖作用,至今已发现其降血糖机制包括抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性、促进胰岛素释放、增加外周组织对糖的利用、增加肝脏对葡萄糖的摄取和抑制蛋白糖基化等方面。传统中药中常将桑药用资源用于治疗糖尿病,在天然降糖药物的开发利用中具有极其广阔的开发应用前景。但目前国内外有关桑药用资源降血糖作用的大部分文献多局限于描述其降糖现象,对其确切的降血糖作用机制研究尚不够深入,且多以动物和细胞试验为主,有待从分子和基因层面阐明其降血糖作用机制;此外还需进行安全性和临床研究,为将其开发利用提供科学依据。

## [参考文献]

[1] Mohammadi J, Naik P. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model[J]. Indian J Pharmacol, 2008, 40(1): 15.

[2] 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.

[3] Andallu B, Varadacharyulu N. Gluconeogenic substrates and hepatic gluconeogenic enzymes in streptozotocin-diabetic rats; effect of mulberry (*Morus indica* L.) leaves[J]. J Med Food, 2007, 10(1): 41.

[4] 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.

[5] 马庆一,时国庆,陈春涛,等. 桑叶中  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性调节成分的研究[J]. 食品科学, 2006, 27(2): 108.

[6] 薛长勇,滕俊英,邱继红,等. 桑叶多糖-肽复合物的降血糖血脂作用[J]. 营养学报, 2005, 27(2): 167.

[7] 胡竟一,雷玲,刘亚欧,等. 桑叶的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用研究[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(6): 44.

[8] 俞灵莺,李向荣,方晓. 桑叶总黄酮对糖尿病大鼠小肠双糖酶的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 313.

[9] Wang L, Zhou Z. Effect of extracts of mulberry leaves processed differently on the activity of  $\alpha$ -glucosidase[J]. J Food, Agric & Environ, 2008, 6(3/4): 86.

[10] 刘晓雯,刘克武,江琰,等. 部分中药材及调味料对

小肠蔗糖酶活性的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2003, 24(5): 229.

[11] Kimura M, Chen F, Nakashima N, et al. Antihyperglycemic effects of *N*-containing sugars derived from mulberry leaves in streptozocin-induced diabetic mice[J]. Wakan Iyakugaku Zasshi, 1995, 12(3): 214.

[12] 宫司进之. 大花紫薇和桑叶提取物对大鼠血糖值的影响(日本)[J]. 和汉医药学杂志, 1999, 16(5/6): 208.

[13] Hughes A B, Rudge A J. Deoxyojirimycin: synthesis and biological activity[J]. Nat Prod Rep, 1994, 11(2): 135.

[14] 游祖持. 桑叶 DNJ 对糖尿病预防作用的机理分析[J]. 食品工业, 2002, 3(1): 34.

[15] 宫原智江子. 桑叶提取物对肥胖小鼠的降血糖作用[J]. 国外医学·中医中药分册, 1999, 21(4): 53.

[16] Chen F J, Lu J, Zhang Y Y. Pharmacological studies on morus (I): effect of total polysaccharide of morus (TPM) on carbohydrate metabolism in diabetic mice[J]. J Shenyang Pharm Uni, 1996, 13(1): 24.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Wang N, Zhu Q, Zhou Y W, et al. The effects of extracts of several Chinese medicines on glucose consumption stimulated by insulin of rat isolated liver [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2006, 17(4): 513.

[20] Wang N, Zhu Q, Zhou Y W, et al. Study on hypoglycemic effects of extracts of ramulus mori and cortex mori *in vitro* [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2005, 21(6): 35.

[21] Li X R, Fang X, Yu L Y. Effect of flavonoids from mulberry leaves on antioxidative enzyme and albumin glycosylation in diabetic rat [J]. J Zhejiang Uni (Agriculture and Life Sciences), 2005, 31(2): 203.

[责任编辑 蔡仲德]