

· 综 述 ·

桑树资源在预防和治疗 2 型糖尿病中的作用

马丽丽, 邹欣蓉, 刘 琼, 步世忠*

宁波大学糖尿病研究中心, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 浙江 宁波 315211

摘 要: 桑树作为药用早已被中医应用于临床, 桑叶 *Mori Folium*、桑椹 *Mori Fructus*、桑枝 *Mori Ramulus*、桑白皮 *Mori Cortex* 等桑树资源均可入药, 特别是桑树资源对预防和治疗 2 型糖尿病具有多种重要调节作用。就桑树资源的化学成分及其降血糖、调血脂、抗炎、抗氧化等多方面药理作用进行综述, 为进一步利用桑树资源和开发治疗糖尿病药物提供参考。

关键词: 桑树资源; 桑叶; 桑椹; 桑枝; 桑白皮; 2 型糖尿病

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)22-3337-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.22.023

Role of mulberry resources in prevention and treatment of type 2 diabetes

MA Li-li, ZOU Xin-rong, LIU Qiong, BU Shi-zhong

Diabetes Research Center of Ningbo University, Zhejiang Province Key Laboratory of Pathophysiology Technological Research, Ningbo 315211, China

Abstract: Mulberry resources including *Mori Folium*, *Mori Fructus*, *Mori Ramulus*, and *Mori Cortex* are used in clinic of traditional Chinese medicine, and have important functional effects on type 2 diabetes. In order to better explore diabetic drugs and take better advantage of mulberry resources, we review the chemical constituents and pharmacological effects of mulberry including hypoglycemic, hypolipidemic, anti-inflammatory, and anti-oxidant activities.

Key words: mulberry resource; *Mori Folium*; *Mori Fructus*; *Mori Ramulus*; *Mori Cortex*; type 2 diabetes

随着饮食习惯、生活方式的改变和人口老龄化进程的加速, 糖尿病已经成为世界性的重要公共卫生问题。糖尿病是由于胰岛素相对或绝对不足, 造成糖代谢障碍、血糖持续升高, 逐渐发生发展为糖尿病的内分泌代谢性疾病。目前, 糖尿病患病率正以惊人的速度上升, 已成为患病率最高的疾病之一, 仅次于肿瘤和心脑血管疾病。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)最新统计, 糖尿病在全球 20~79 岁成人中的发病率为 8.3%, 患者人数已达 3.82 亿, 其中 80% 发生在中等和低收入国家, 并且在这些国家呈快速增长趋势, 预计到 2035 年全球将有近 5.92 亿人患糖尿病^[1]。

2 型糖尿病比 1 型糖尿病更为复杂, 占糖尿病总数的 90%~95%, 最重要的 2 个发病因素是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损^[2-3]。2 型糖尿病并发

症可引起多系统损害, 如神经、眼、肾、心脑血管等慢性进行性病变。目前尚无临床药物可有效治疗 2 型糖尿病, 并且 2 型糖尿病的治疗, 大部分为口服合成药, 长期服用对人的肝脏、肾脏等器官会造成损害。因此从中药入手, 特别是植物资源中寻找治疗糖尿病的药物是极具前景的。

桑树为桑科(Moraceae)桑属 *Morus* L. 落叶乔木, 在我国南北方均有生长, 作为药用早已被中医应用于临床, 桑叶 *Mori Folium*、桑椹 *Mori Fructus*、桑枝 *Mori Ramulus*、桑白皮 *Mori Cortex* 均可入药, 其中以桑叶为主。随着医学及相关科学的发展, 桑树资源的医用价值得到进一步拓展, 现代医学证实桑树资源对糖尿病的预防和治疗具有一定作用。本文将就桑树资源的化学成分及其降血糖、调血脂、抗炎、抗氧化等多方面药理作用进行综述。

收稿日期: 2014-07-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81370165); 宁波市自然科学基金(2013A610209, 200701A6304004); 宁波大学王宽诚基金资助项目

作者简介: 马丽丽, 女, 硕士在读, 研究方向为生物化学与分子生物学。E-mail: mllstyle@163.com

*通信作者 步世忠, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为纤维化、糖尿病。Tel: (0574)87609607 E-mail: bushizhong@nbu.edu.cn

1 化学成分

1.1 桑叶

桑叶为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的叶,在霜后采收。全国大部分地区均产,以南部育蚕区产量较大。桑叶性味苦、寒,入肺、肝经。《本草经疏》载:“经霜则兼清肃,故又能明目而止渴”。《本草纲目》载:“汁煎代茗,能止消渴”。桑叶除具有较高量的氨基酸、维生素、矿物质外,还含有生物碱、黄酮、多糖等降糖活性成分^[4]。Li 等^[5]和李鑫等^[6]从桑叶总碱中分离出 8 个降糖化合物,除了已经报道过的 1-脱氧野尻霉素(1-dexynojirimycin, DNJ)、fagomine、1, 4-dideoxy-1, 4-imino-*D*-arabinitol 外,还得到 2-methyl-hydrazine-carboxylic acid、zarzissine、*N*-脘基脯氨酸、去甲茛菪碱、gratelopinamide。Hunyadi 等^[7]从桑叶水提物中分离鉴定出具有抗糖尿病作用的活性成分,分别是 benzyl alcoholethyl benzoate、*t*-cinnamic acid、*p*-hydroxyacetophenone、*t*-coniferyl alcohol、synapil alcohol。

1.2 桑椹

桑椹为桑科植物桑的成熟果穗,呈红紫色时采收。中医认为“桑椹味甘性寒,可滋补肝肾、养血祛风、安神养心、延缓衰老”。《唐本草》载:“单食,主消渴”。《本草经疏》载:“桑椹,甘寒益血而除热,为凉血补血益阴之药。消渴由于内热,津液不足,生津故止渴。五脏皆属阴,益阴故利五脏。阴不足则关节之血气不通,血生津满,阴气长盛,则不饥而血气自通矣”。桑椹富含果糖、氨基酸、维生素、磷脂及矿物质等,是维生素 C 和钾的优质来源^[8]。王欣等^[9]首次从桑椹中分离出 15 个化合物,分别鉴定为 1-[5-(2-formylfuryl) methyl] dihydrogen 2 hydroxypropane-1, 2, 3-tricarboxylate 2, 3-diethyl ester、1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl] pyrrolidin-2-one、divaricataester A、methyl 1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate、1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid、焦谷氨酸、焦谷氨酸乙酯、3-*O*-咖啡酰奎宁酸甲酯、3-*O*-咖啡酰奎宁酸乙酯、5-*O*-咖啡酰奎宁酸甲酯、5-*O*-咖啡酰奎宁酸乙酯、4-*O*-咖啡酰奎宁酸甲酯、4-*O*-咖啡酰奎宁酸乙酯、4-*O*-咖啡酰奎宁酸、3-*O*-咖啡酰奎宁酸。花青素是桑椹中含有的一种重要的生物活性成分及特征性物质,主要包括 cyanidin 3-glucoside、cyanidin 3-rutinoside、petunidin 3-glucoside、petunidin 3-rutinoside 和 malvidin 3-rutinoside 等^[10-12]。

1.3 桑枝

桑枝为桑科植物桑的枝条,其性味苦、平,入肝经,于春末夏初采收。《本草图经》载:“疗遍体风痒干燥,脚气风气,四肢拘挛,上气,眼晕,肺气嗽,消食,利小便,久服轻身,聪明耳目,令人光泽,兼疗口干”。桑枝资源在养蚕业中生物产量丰富,可作为中药材获得有效的利用。降血糖物质 *D*-fagomine 主要来源于桑枝^[13]。佟亚楠^[14]利用 NMR、MS 等波谱学技术并结合理化性质,鉴定了 7 个化合物的结构,分别是 3, 4, 5-三甲氧基苯基-1-*O*-β-*D*-芹糖 (1→6)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷、桑皮苷 A、顺式-桑皮苷 A、香豆素-7-*O*-α-*L*-鼠李糖基-(1→6)-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷、氧化白藜芦醇-2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷、β-谷甾醇、β-胡萝卜苷。Choi 等^[15]鉴定出在桑枝中氧化白藜芦醇-3'-*O*-β-*D*-葡萄糖苷量较丰富。

1.4 桑白皮

桑白皮为桑科植物桑除去栓皮的根皮,其性味甘、寒,入肝、脾经,于冬季采挖,刮去棕黄色栓皮,用木槌轻击,使皮部与木心分离,剥取白皮,晒干。桑白皮具有润肺平喘、利水消肿的功能,主治肺热喘咳、面目浮肿、小便不利、高血压等。《本草纲目》载:“桑白皮主治消渴尿多”。桑白皮化学成分以 Diels-Alder 型加合物及黄酮类化合物为主。Yunanensin B、D 是新发现的 2 种 Diels-Alder 型加合物^[16],黄酮类化合物主要包括 quercetin、5, 7, 3', 4'-tetrahydroxy-3-methoxyflavone、norartocarpanone、dihydrokaempferol、euchrenone a7、morachalcone A^[17]。此外还含有苯并呋喃类化合物,如 wittifuran D、wittifuran E、moracin C、moracin M、moracin P、2-(3, 5-dihydroxyphenyl)-5, 6-dihydroxybenzofuran 和 mulberroside C^[18]。张尧等^[19]还从桑白皮混合溶剂提取物中鉴定了 8 个化合物,分别是 3-乙酰基-β-香树脂醇、新生育酚、α-香树精、川贝海绵甾醇、桦木酸、桑辛素 O、摩鲁新和摩鲁新 L。

2 桑树资源对糖尿病的药理作用

2.1 调血脂作用

Mohammad 等^[20]利用桑叶提取物对糖尿病 Wistar 大鼠进行干预,结果显示桑叶提取物表现出强大的降血糖作用,可使糖尿病 Wistar 大鼠的血糖、血红蛋白、三酰甘油、低密度脂蛋白和极低密度脂蛋白水平恢复到正常对照组水平;同时,糖尿病发病组大鼠的胰岛直径和 β 细胞的数量也显著增加,

说明桑叶提取物对糖尿病有一定的治疗作用。另有研究将10名血清三酰甘油 ≥ 20 mg/L的受试者作为研究对象,在餐前给予富含DNJ的桑叶提取物胶囊,每日3次,维持12周。研究结果显示,所有受试者的三酰甘油水平均有显著降低,且在研究期间,未见不良反应发生^[21]。

同桑叶一样,桑椹也具有调血脂作用。通常作为膳食补充剂的桑椹冻干粉(MFP)具有调血脂、抗氧化作用,大鼠经喂养高脂饮食或添加5%或10% MFP的正常饮食喂养4周后,发现高脂饮食大鼠的血清和肝脏中三酰甘油、总胆固醇、血清低密度脂蛋白以及胆固醇浓度均降低,动脉粥样硬化指数下降,而血清高密度脂蛋白胆固醇显著增加^[22]。

2.2 降血糖作用

有研究推测桑叶水提取物(MLE)的一些活性成分能有效抑制肠道葡萄糖吸收,因此MLE被认为是一种有前景的肠道葡萄糖抑制剂。Kwon等^[23]在体外实验中利用单层Caco-2细胞,研究发现MLE对2-脱氧葡萄糖有显著抑制作用,且根据血浆浓度与时间曲线下面积的变化情况得出糖负荷前预先给药可使Caco-2细胞对葡萄糖的摄取显著减少。

桑叶中多糖的量较多,深入研究桑叶多糖对于桑树资源的综合开发和利用同样具有十分重要的意义。桑叶中的DNJ和多聚糖的混合物(HDP)通过激活PDX-1信号通路,调节四氧嘧啶诱导的糖尿病鼠的限速酶(葡萄糖激酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶和葡萄糖-6-磷酸酶)的表达,使糖尿病鼠的血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶水平明显下降,体质量、血浆胰岛素和高密度脂蛋白水平明显增加,发挥了明显的降血糖作用^[24]。

1,2-二去氧氮糖是另一类相当重要的糖苷酶抑制剂,fagomine就是其中一员。研究表明,fagomine是桑叶中起降血糖作用的主要成分之一,具有改善胰岛素抵抗、防止超重、抵制过量潜在致病细菌增殖的作用^[25-26]。另外,桑叶的多种成分如氮杂糖(如DNJ)、黄酮类、多糖、糖肽和蜕皮激素均已被报道具有降血糖作用。Hunyadi等^[27]采用2型糖尿病大鼠模型观察桑叶3种主要成分绿原酸、芦丁、异槲皮素的降血糖作用程度,结果显示除异槲皮素外,绿原酸、芦丁均能降低非空腹血糖水平,是桑叶提取物中降血糖效果最好的成分。因此,绿原酸和芦丁可以作为评价桑产品质量的指标成分。此外,从桑叶首次分离出的双烯加成类加合物kuwanon G、

H,也具有降血糖效果^[28]。

2.3 抗氧化作用

桑叶是一种天然的抗氧化资源。红桑的桑叶水提取物能控制链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠的高血糖症,改善血脂异常,并具有抗氧化特性^[29]。通过检测铁还原能力、总抗氧化能力、DPPH自由基清除活性和抑制体外脂质体系硫酸亚铁诱导的氧化能力评价桑叶甲醇、丙酮、水提取物的抗氧化能力并测定总酚的量,发现3种不同剂量提取物分别显示出不同程度的抗氧化效果,其中甲醛提取物的总酚量最高,是最有效的抗氧化剂^[30]。

Andallu等^[31]在正常Wistar大鼠和STZ诱导的糖尿病大鼠的食物中添加25%的干桑叶粉,8周后,通过测定肝脂质过氧化作用、肝脏抗氧化酶的活性、血清抗氧化维生素量,以确定桑叶的抗氧化作用。结果发现,桑叶能抑制糖尿病大鼠肝组织中脂质过氧化和过氧化氢酶的活性,并能促进血清抗坏血酸(维生素C)和生育酚(维生素E)量的增加。此外,实验还观察到药物治疗组相对于对照组大鼠的肝脏抗氧化酶活性显著升高,其中葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和超氧化物歧化酶(SOD)的活性分别增加34%、61%、19%和53%。以上结果说明桑叶可以使STZ诱导糖尿病大鼠免受脂质过氧化,并通过提高其防御酶活性而发挥出强大的抗氧化作用。

在体外,桑椹醋酸乙酯提取物(MFE)显示出强效的 α -葡萄糖苷酶抑制活性和清除DPPH自由基和超氧阴离子自由基的活性。在体内,MFE能降低空腹血糖(FBG)和糖化血清蛋白水平,并增加由STZ诱导的糖尿病小鼠的抗氧化酶(SOD、CAT、GSH-Px)活性,从MFE分离出的25种多酚化合物均具有显著的抑制 α -葡萄糖苷酶和清除自由基的活性,表明多酚可能是桑椹发挥抗糖尿病和抗氧化活性的部分原因^[32]。

有报道指出桑叶能改善2型糖尿病患者或STZ诱导的2型糖尿病大鼠的空腹血糖水平,而且桑叶中主要成分之一黄酮醇苷槲皮素-3(Q3MG)可以调节高脂饮食诱导的肥胖小鼠的糖代谢和脂代谢,能有效降低肥胖小鼠的血糖,增加糖酵解相关基因表达,并能抑制硫代巴比妥酸反应物浓度,从而降低肝脏中的氧化应激^[33]。

有研究显示,每天给予STZ诱导的糖尿病模型

大鼠 600 mg/kg 桑白皮黄酮类化合物, 能使其血糖降至较低水平, 且胰岛素水平有显著提高; 血清脂质过氧化物水平从 (6.3 ± 0.8) nmol TBARS/mL 降至 (5.1 ± 0.7) nmol TBARS/mL。从这项研究中获得的数据显示, 桑白皮黄酮类化合物可能具有保护胰岛 β 细胞退化和降低脂质过氧化作用^[34]。

2.4 抗炎作用

炎症是 2 型糖尿病发病机制中的媒介, C 反应蛋白 (CRP) 是血管异常导致的血管炎症的炎症标记物。有研究表明, 桑叶粉具有改善血脂异常患者的三酰甘油、低密度脂蛋白和 CRP 水平的潜能, 而且无严重的不良反应发生。

Seo 等^[35]利用小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 研究证实, 桑白皮提取物含有的 5 种主要成分 (新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸和对香豆酸) 对 RAW264.7 细胞 NO 的产量无影响, 而咖啡酸和对香豆酸可以抑制其前列腺素 E_2 (PGE₂) 的量和环氧合酶-2 (COX-2) mRNA 的表达, 从而进一步抑制炎症发生, 进而表明桑白皮提取物可作为炎症治疗剂。桑枝提取部位及其组合对炎症某些靶点均有较好的协同调控作用, 抗炎效果更佳^[36]。

有研究显示, 经过二甲双胍和桑枝中分离出的桑枝多糖 (RMP) 治疗后, STZ 诱导的糖尿病小鼠的体质量和胰岛水平显著增加, 而血糖明显降低。HE 染色实验表明, 经 RMP 治疗能减轻胰腺组织病理损伤; 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)、IL-6 和 COX-2 的表达水平也显著减少, 说明 RMP 有降血糖和促进代谢正常化的作用, 并且可以通过抑制炎症反应来改善胰岛功能^[37]。

2.5 胰岛素增敏剂

桑叶能明显抑制血糖升高, 并能使血液中的胰岛素浓度增加, 这主要是因为桑叶中含有一种特有的天然碳水化合物——DNJ, 它是一种 α -糖苷酶抑制剂。有研究者从家蚕中分离出 DNJ, 通过自发持续高血糖动物模型雄性 (OLETF) 大鼠与对照组 LETO 大鼠 (非糖尿病) 证明了 DNJ 具有显著的减脂作用并能提高胰岛素敏感性^[38]。

Tanabe 等^[39]通过检测伴有自发性 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠的空腹血糖、血浆胰岛素、尿糖排泄量等参数, 验证了持续摄取含有桑叶提取物的饮食能够减少胰岛素抵抗并延迟糖尿病发生, 尤其是 2 型糖尿病。

2.6 膀胱保护作用

桑椹色素是桑椹中含有的一种花青素类成分,

不仅色泽亮丽, 安全性良好, 而且具有养血、润脑、补肝、利尿、通便、抗氧化及清除自由基等作用。花青素-3-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷 (C3G) 是桑椹色素中的成分。Ha 等^[40]报道糖尿病大鼠比正常对照大鼠的最大膀胱内压力低, 氧化应激标志物 8-羟基-2-脱氧鸟苷量高。经 C3G 治疗后糖尿病大鼠的最大膀胱内压力上升, 促凋亡刺激物受到显著抑制, 同时 8-羟基-2-脱氧鸟苷量也显著减少, 进而表明桑椹色素具有膀胱保护作用^[40]。

2.7 排尿酸与肾脏保护作用

糖尿病患者极易继发高尿酸血症。桑枝乙醇提取物 (ERM) 主要含有桑皮苷 A、氧化白藜芦醇、羟基肉桂酸、白藜芦醇 7-香豆素以及桑色素等成分, 能显著降低血清尿酸, 并增加 24 h 尿的尿酸排泄。同时增强肾脏尿酸盐重吸收转运体 1 (mURAT1)、葡萄糖转运体 9 (mGLUT9)、有机阴离子转运体 1 (mOAT1) 基因表达, 使得尿酸排泄增强。ERM 还能有效降低血清肌酐、尿素氮水平, 并增加肌酐清除率, 上调 mOCT1 和 mOCTN1/2 的表达, 有助于肾脏功能的改善^[41]。

国外研究显示糖尿病病程达 10~20 年者, 50% 合并糖尿病肾病。采用 STZ 诱导的糖尿病小鼠研究桑枝多糖 (RMP) 对肾脏保护作用及其机制, 研究结果表明 RMP 能显著降低血糖、血清糖基化蛋白、胆固醇、尿素氮 (Urea-N)、肌酐以及 24 h 尿蛋白水平, 同时升高白蛋白水平。与此同时, STZ 损伤小鼠肾组织经 RMP 治疗后促炎症细胞因子如 IL-6、 γ -干扰素 (IFN- γ) 和 TNF- α 的表达水平降低, 炎症减轻。病理检查结果也显示, RMP 能有效减轻 STZ 诱导的肾损伤。此外还发现, 肾组织中的 IL-1 和 IL-1 受体水平明显下降, 磷酸化-1 κ B (p-1 κ B) 和核因子- κ B (NF- κ B) 的内源表达下调, 同时发现 RMP 能有效减弱肾组织细胞毒性, 其对肾脏的保护作用可能与阻断 IL-1/NF- κ B 途径有关, 以此减弱肾脏炎症反应维持肾内稳态^[42]。

2.8 周围神经保护作用

由于高血糖及其相应的代谢紊乱, 糖尿病患者可出现神经系统病变。马松涛等^[43]用四氧嘧啶糖尿病大鼠模型研究了桑白皮对糖尿病大鼠早期周围神经病变的预防作用及其机制, 结果显示桑白皮能调节血糖, 升高糖尿病大鼠血清 SOD, 降低血清 MDA 量, 增加糖尿病大鼠坐骨神经中环磷酸鸟苷 (cGMP)、环磷酸腺苷 (cAMP)、坐骨神经突触素

的量,同时降低大鼠坐骨神经组织糖基化终产物,还能有效增加糖尿病大鼠坐骨神经髓鞘面积、髓外纤维、髓鞘横断面,明显改善和增加糖尿病大鼠坐骨神经的感觉及运动传导速度,缩短其潜伏期,进而证明桑白皮能缓解糖尿病大鼠周围神经早期病变,优于传统药物甲钴胺。

3 结语

桑树资源中含有众多有效成分,如生物碱、多糖、黄酮类物质、花青素以及多酚类物质,其可以通过抑制 α -糖苷酶、修复损伤胰岛 β 细胞、刺激胰岛细胞分泌胰岛素以及抗炎、抗氧化等机制降低血糖并预防和改善糖尿病并发症。目前,临床上治疗2型糖尿病的药物以化学药为主,化学药作用单一,有一定的毒副作用,而中药是从多角度、多靶点综合产生药效,具有不良反应少、疗效高等优点,适宜长期服用。因此,从桑树资源中寻找降血糖成分,并明晰其对糖尿病的作用机制具有十分重要的意义,桑树作为一种宝贵的药用资源,必将在糖尿病预防和治疗方面显示其独特的优势和良好的发展前景。

参考文献

- [1] Gariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diab Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [2] Kashyap S R, Bhatt D L, Wolski K, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in patients with moderate obesity and type 2 diabetes: analysis of a randomized control trial comparing surgery with intensive medical treatment [J]. *Diab Care*, 2013, 36(8): 2175-2182.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diab Care*, 2014, 37(Suppl 1): 81-90.
- [4] 何羨霞, 苏楠, 吴新荣. 桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(7): 245-248.
- [5] Li Y G, Ji D F, Zhong S, et al. Cooperative anti-diabetic effects of deoxynojirimycin-polysaccharide by inhibiting glucose absorption and modulating glucose metabolism in streptozocin-induced diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65892.
- [6] 李鑫, 曾光尧, 谭健兵, 等. 桑叶降糖有效部位活性成分研究 [J]. *中国中药*, 2012(4): 245-248.
- [7] Hunyadi A, Veres K, Danko B, et al. In vitro anti-diabetic activity and chemical characterization of an apolar fraction of *Morus alba* leaf water extract [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(6): 847-851.
- [8] Liang L, Wu X, Zhu M, et al. Chemical composition, nutritional value, and antioxidant activities of eight mulberry cultivars from China [J]. *Pharmacogn Mag*, 2012, 8(31): 215-224.
- [9] 王欣, 王洪庆, 康洁, 等. 桑葚的化学成分研究 [J]. *药学学报*, 2014, 49(4): 504-506.
- [10] Pawlowska A M, Oleszek W, Braca A. Quali-quantitative analyses of flavonoids of *Morus nigra* L. and *Morus alba* L. (Moraceae) fruits [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(9): 3377-3380.
- [11] Sarikaphuti A, Nararatwanchai T, Hashiguchi T, et al. Preventive effects of *Morus alba* L. anthocyanins on diabetes in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(3): 689-695.
- [12] Wang H. Rapid quantitative analysis of individual anthocyanin content based on high-performance liquid chromatography with diode array detection with the pH differential method [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(18): 2535-2544.
- [13] Gómez L, Molinar-Toribio E, Calvo-Torras M Á, et al. D-Fagomine lowers postprandial blood glucose and modulates bacterial adhesion [J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(12): 1739-1746.
- [14] 佟亚楠. 桑枝化学成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [15] Choi S W, Jang Y J, Lee Y J, et al. Analysis of functional constituents in mulberry (*Morus alba* L.) twigs by different cultivars, producing areas, and heat processings [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2013, 18(4): 256-262.
- [16] Kang J, Cui X Q, Wang H Q, et al. Two new diels-alder-type adducts from the stem barks of *Morus yunnanensis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16(6): 617-622.
- [17] 谭永霞, 刘超, 陈若芸. 长穗桑茎皮中的酚类成分及其抗炎和细胞毒活性 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(20): 2700-2703.
- [18] 谭永霞, 刘超, 陈若芸. 长穗桑中的笨并呋喃类化合物 [J]. *药学学报*, 2008, 43(11): 1119-1122.
- [19] 张尧, 俸婷婷, 赵致, 等. 桑白皮化学成分研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(7): 1101-1103.
- [20] Mohammad I J, Naik P R. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model [J]. *Indian J Pharmacol*, 2008, 40(1): 15-18.
- [21] 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): 155-161.
- [22] Yang X, Yang L, Zheng H. Hypolipidemic and

- antioxidant effects of mulberry (*Morus alba* L.) fruit in hyperlipidaemia rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(8/9): 2374-2379.
- [23] Kwon H J, Chung J Y, Kim J Y, *et al.* Comparison of 1-deoxynojirimycin and aqueous mulberry leaf extract with emphasis on postprandial hypoglycemic effects: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(7): 3014-3019.
- [24] Li Y G, Ji D F, Zhong S, *et al.* Hybrid of 1-deoxynojirimycin and polysaccharide from mulberry leaves treat diabetes mellitus by activating PDX-1/insulin-1 signaling pathway and regulating the expression of glucokinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in alloxan-induced diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 961-970.
- [25] Amezcua S, Galan E, Fuguet E, *et al.* Determination of D-fagomine in buckwheat and mulberry by cation exchange HPLC/ESI-Q-MS [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402(5): 1953-1960.
- [26] Gomez L, Molinar-Toribio E, Calvo-Torras M A, *et al.* D-Fagomine lowers postprandial blood glucose and modulates bacterial adhesion [J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(12): 1739-1746.
- [27] 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.
- [28] Nomura T, Hano Y, Fukai T. Chemistry and biosynthesis of isoprenylated flavonoids from Japanese mulberry tree [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2009, 85(9): 391-408.
- [29] Sharma S B, Gupta S, Ac R, *et al.* Antidiabetogenic action of *Morus rubra* L. leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 62(2): 247-255.
- [30] Jung C H, Seog H M, Choi I W, *et al.* Antioxidant properties of various solvent extracts of mulberry (*Morus indica* L.) leaves [J]. *J Food Chem*, 2007, 102(4): 1233-1240.
- [31] Andallu B, Kumar A V, Varadacharyulu N C. Oxidative stress in streptozotocin-diabetic rats: Amelioration by mulberry (*Morus indica* L.) leaves [J]. *Chin J Integr Med*, 2012, doi: 10.1007/s11655-012-1234-4.
- [32] Wang Y, Xiang L, Wang C, *et al.* Antidiabetic and antioxidant effects and phytochemicals of mulberry fruit (*Morus alba* L.) polyphenol enhanced extract [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e71144.
- [33] Katsube T, Yamasaki M, Shiwaku K, *et al.* Effect of flavonol glycoside in mulberry (*Morus alba* L.) leaf on glucose metabolism and oxidative stress in liver in diet-induced obese mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2010, 90(14): 2386-2392.
- [34] Singab A N, Ha E B, 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): 333-338.
- [35] Seo C S, Iml H S, Jeong S J, *et al.* HPLC-PDA analysis and anti-inflammatory effects of *Mori Cortex Radicis* [J]. *Nat Prod Commun*, 2013, 8(10): 1443-1446.
- [36] 章丹丹, 唐宁, 华晓东, 等. 桑枝提取部位及其组合对巨噬细胞炎症介质的影响 [J]. *中草药*, 2013, 44(2): 186-192.
- [37] Guo C, Li R, Zheng N, *et al.* Anti-diabetic effect of ramulus mori polysaccharides, isolated from *Morus alba* L, on STZ-diabetic mice through blocking inflammatory response and attenuating oxidative stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 16(1): 93-99.
- [38] 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): 2613-2619.
- [39] Tanabe K, Nakamura S, Omagari K, *et al.* Repeated ingestion of the leaf extract from *Morus alba* reduces insulin resistance in KK-Ay mice [J]. *Nutr Res*, 2011, 31(11): 848-854.
- [40] Ha U S, Bae W J, Kim S J, *et al.* Protective effect of cyanidin-3-O- β -D-glucopyranoside fraction from mulberry fruit pigment against oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rat bladder [J]. *NeuroUrol Urodyn*, 2013, 32(5): 493-499.
- [41] Shi Y W, Wang C P, Wang X, *et al.* Uricosuric and nephroprotective properties of *Ramulus Mori* ethanol extract in hyperuricemic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(3): 896-904.
- [42] Guo C, Liang T, He Q, *et al.* Renoprotective effect of ramulus mori polysaccharides on renal injury in STZ-diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62: 720-725.
- [43] 马松涛, 张效科, 王秋林. 桑白皮提取物对糖尿病大鼠坐骨神经结构影响的实验研究 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2008, 24(2): 201-204.