

桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物及其药理活性研究进展

姜 玥, 刘洋洋, 田海涛, 邓志鹏*

山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

摘 要: 桑科桑属植物在我国分布广泛, 其枝、叶、根皮、果实均可入药, 具有很高的药用价值。目前从桑属植物中分离得到的化学成分有黄酮、生物碱、香豆素、萜类、多糖等, 其中异戊烯基黄酮类化合物为其特征成分, 具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血压、降血糖、抗氧化等多种药理活性。主要对桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物及其药理活性的研究进展进行综述, 为桑属植物的开发利用和药效物质研究提供参考。

关键词: 桑属; 异戊烯基黄酮; 抗菌; 抗炎; 抗肿瘤; 抗病毒

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)21-6948-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.033

Research progress on prenylated flavonoids from *Morus* plants and their pharmacological activities

JIANG Yue, LIU Yang-yang, TIAN Hai-tao, DENG Zhi-peng

School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: *Morus* plants in Moraceae family are widely distributed in our country with high value for the medicinal uses of their branches, leaves, root bark, and fruits. At present, chemical constituents isolated from *Morus* plants mainly are flavonoids, alkaloids, coumarins, terpenes, polysaccharides, etc. Among them, prenylated flavonoids are the characteristic components in *Morus* plants with multiple pharmacological properties, such as antibacterial, anti-inflammatory, antitumor, antiviral, hypotensive, hypoglycemic and antioxidant activities. In this paper, research progress on prenylated flavonoids from *Morus* plants and their pharmacological activities was reviewed, in order to provide references for development and medicinal substances of *Morus* plants.

Key words: *Morus* Linn.; prenylated flavonoids; antibacterial; anti-inflammatory; antitumor; antiviral

桑科桑属植物全世界有 30 种 10 变种, 我国目前已有桑属植物 15 种 4 变种, 是世界上桑属植物最多的国家^[1]。桑属种类丰富, 分布广泛, 多种可供药用, 包括桑 *Morus alba* L.、鸡桑 *M. australis* Poir.、吉隆桑 *M. serrata* Roxb.、黑桑 *M. nigra* Linn.、华桑 *M. cathayana* Hemsl.、长穗桑 *M. wittiorum* Hand.、蒙桑 *M. mongolica* Bur. Schneid.、奶桑 *M. macroura* Miq. 等^[2-3], 其各部位均可入药。桑属植物的药用价值最早记载于《神农本草经》“中经·木”中的“桑根白皮”, 具有泻肺平喘、利水消肿的功效^[4]。《中国药典》2020 年版收载了桑的干燥叶、嫩枝、根皮及果穗, 分别为桑叶、桑枝、桑白皮和桑椹^[5]。桑属植物中含有黄酮、生物碱、香豆素、萜类、多糖等

化学成分^[6], 其中黄酮类化合物为主要活性成分之一。目前从桑科植物分离出多达 6500 个黄酮类化合物, 其中 400 个化合物是异戊烯基和香叶基取代黄酮^[7]。通过文献查阅, 统计出桑属植物中至少有 109 种异戊烯基黄酮类化合物, 其异戊烯基取代位置多样, 可与酚羟基或双键环合, 形成结构类型多样的黄酮、二氢黄酮、双黄酮类等类型化合物, 表现出抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒、降血压、降血糖、抗氧化、抗骨质疏松等药理活性。本文主要对桑属植物的异戊烯基黄酮类化合物及其药理活性的研究进展进行综述。

1 化学成分

桑属植物中含有丰富的黄酮类化合物, 根皮的

收稿日期: 2022-05-20

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2019MH051); 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2021QC080)

作者简介: 姜 玥 (1999—), 女, 研究方向为中药分析。E-mail: jiangyue@163.com

*通信作者: 邓志鹏 (1980—), 男, 副教授, 博士, 研究方向为中药分析。E-mail: depon2005@126.com

含量最高,其次是茎皮、小枝和老叶^[8]。桑属植物中含有的黄酮类化合物主要以含有异戊烯基的黄酮类化合物为主,其是该属植物的特征成分^[9-10]。黄酮母核上有 1 个或多个异戊烯基取代,且这些取代基可与羟基环合形成呋喃环或吡喃环,或通过 Diels-Alder 反应形成结构新颖的双黄酮类化合物。异戊烯基主要有 12 种异构形式,见图 1,其中 A1 型为主要结构类型,并且在黄酮母核 A、B、C 环上均有分布。目前从桑属植物发现的异戊烯基黄酮类化合物

多达 109 个,包括黄酮、二氢黄酮、二氢异黄酮、查耳酮及双黄酮等多种类型。

1.1 黄酮类

该类化合物的结构特点是在黄酮母核的 C-3、6、8、3'和 5'位上含有多个异戊烯基取代,且这些取代基大多与其邻位或 C-2'位上的羟基环合,形成五元、六元或七元环系。该类化合物是桑属植物异戊烯基黄酮中数量最多的,多达 54 个。化学结构见图 2,具体信息见表 1。

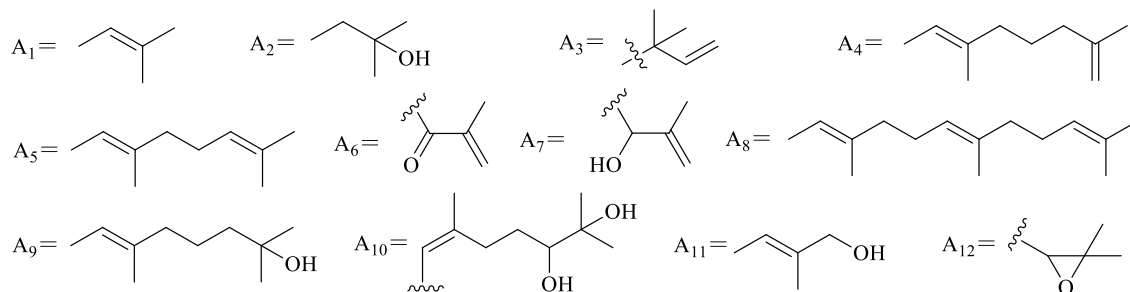


图 1 异戊烯取代基的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of isopentene substituent group

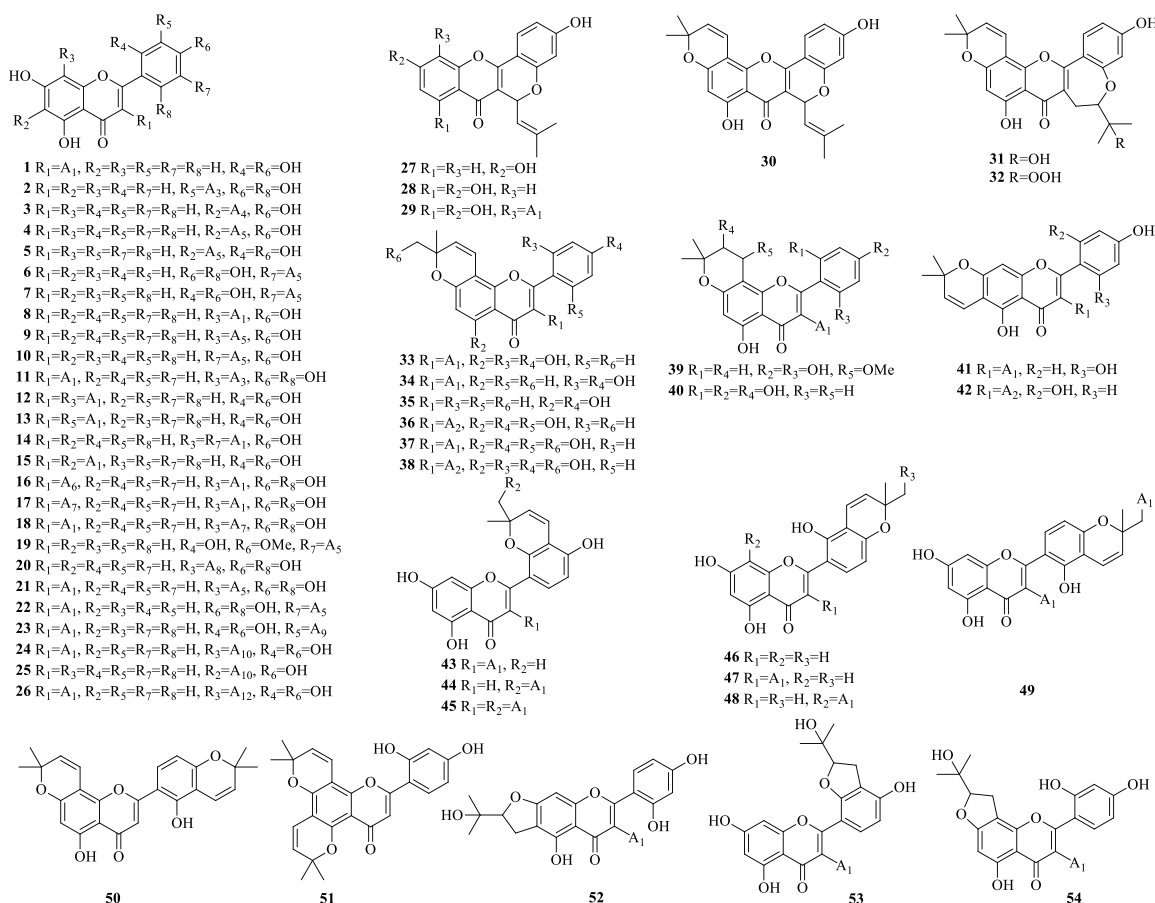


图 2 桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of prenylated flavonoids from *Morus* plants

表 1 桑属植物中的异戊烯基黄酮类化合物
Table 1 Prenylated flavonoids from *Morus* plants

编号	化合物名称	来源	文献
1	albanin A	桑根皮	11
2	5'-(1'',1''-dimethylallyl)-5,7,2',4'-tetrahydroxyflavone	桑根皮	12
3	(7''R)-(-)-6-(7''-hydroxy-3'',8''-dimethyl-2'',8''-octadien-1''-yl) apigenin	桑嫩枝	13
4	albanin D	桑嫩枝	13
5	albanin E	鞑靼桑 <i>M. alba</i> var. <i>tatarica</i> (L.) Ser.根皮	14
6	桑根酮 W (sanggenon W)	桑根皮	15
7	5'-geranyl-5,7,2',4'-tetrahydroxyflavone	桑根皮	16
8	甘草黄酮 C (licoflavone C)	桑根皮	17-18
9	8-geranylapigenin	桑叶	19
10	桑皮酮 S (kuwanon S)	桑叶、根皮	19
11	nigrasin I	黑桑嫩枝	20
12	桑皮酮 C (kuwanon C)	鲁桑 <i>Morus alba</i> Linn. var. <i>multicaulis</i> (Perrott.) Loud.根皮	21
13	桑皮酮 T (kuwanon T)	鲁桑根皮	21
14	8,3'-diprenylapigenin	桑叶	19
15	cudraflavone C	桑根皮	22
16	10-oxomornigrol F	桑嫩枝	13,23
17	mornigrol E	桑嫩枝	13
18	mornigrol F	桑嫩枝	13
19	5'-geranyl-4'-methoxy-5,7,2'-trihydroxyflavone	<i>M. alba</i> var. <i>lhou</i> 根皮	14
20	moralbanone	桑叶	24
21	morunigrol C	黑桑嫩枝	25
22	3'-geranyl-3-prenyl-2',4',5,7-tetrahydroxyflavone	桑叶	19
23	mortatarin E	桑叶	26
24	mortatarin B	鞑靼桑根皮	14
25	mortatarin C	鞑靼桑根皮	14
26	mortatarin A	鞑靼桑根皮	27
27	morunigrol D	黑桑嫩枝	25
28	cyclcommumol	桑根皮	12
29	环桑素 (cyclomulberrin)	黑桑嫩枝	20
30	环桑黄酮 (cyclomorusin A)	桑根皮	28-29
31	新环桑色烯 (neocyclomorusin)	<i>M. alba</i> var. <i>lhou</i> 根皮	14
32	eudraflavone B hydroperoxide	桑根皮	29
33	桑辛素 (morusin)	桑叶、根皮	30-31
34	albasin D	桑根皮	11
35	atalantoflavone	桑叶	32
36	桑根皮醇 (morusinol)	桑根皮	29
37	2-(2,4-dihydrophenyl)-5-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-8-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-(9CI)	桑嫩枝	13
38	mormin	<i>M. alba</i> var. <i>lhou</i> 茎皮	14

续表 1

编号	化合物名称	来源	文献
39	14-methoxy-dihydromorusin	桑根皮	12
40	mornigrol G	黑桑茎皮	33
41	cudraflavone B	桑嫩枝	13
42	morusignin L	桑根皮	16
43	桑皮酮 A (kuwanon A)	<i>M. alba</i> var. <i>multicaulis</i> 根皮	21
44	桑根酮 V (sanggenon V)	桑根皮	15
45	桑根酮 K (sanggenon K)	桑叶	32
46	mornigrol H	黑桑茎皮	33
47	桑皮酮 B (kuwanon B)	桑根皮	16
48	morunigrol B	黑桑皮	34
49	桑根酮 J (sanggenon J)	桑根皮	15
50	morunigrol A	桑根皮	12
51	austraone A	桑根皮	16
52	mulberranol	桑嫩枝	13
53	albanin T	桑根皮	14
54	albanin C	桑根皮	14

1.2 二氢黄酮类

目前,从桑属植物中分离得到的二氢黄酮类化合物共有 32 个。异戊烯基大多位于其二氢黄酮母核的 C-2、3、6、8、3'和 5'上,大多以链状或与其邻位的羟基环合形成吡喃环的形式存在。部分二氢

黄酮醇的 C-3 位羟基与 C-2'位羟基发生分子脱水形成呋喃环。少数的二氢黄酮类化合物的异戊烯基可与小分子酚酸类化合物中的双键发生 Diels-Alder 反应,如化合物 78。该类型化合物的化学结构见图 3,具体信息见表 2。

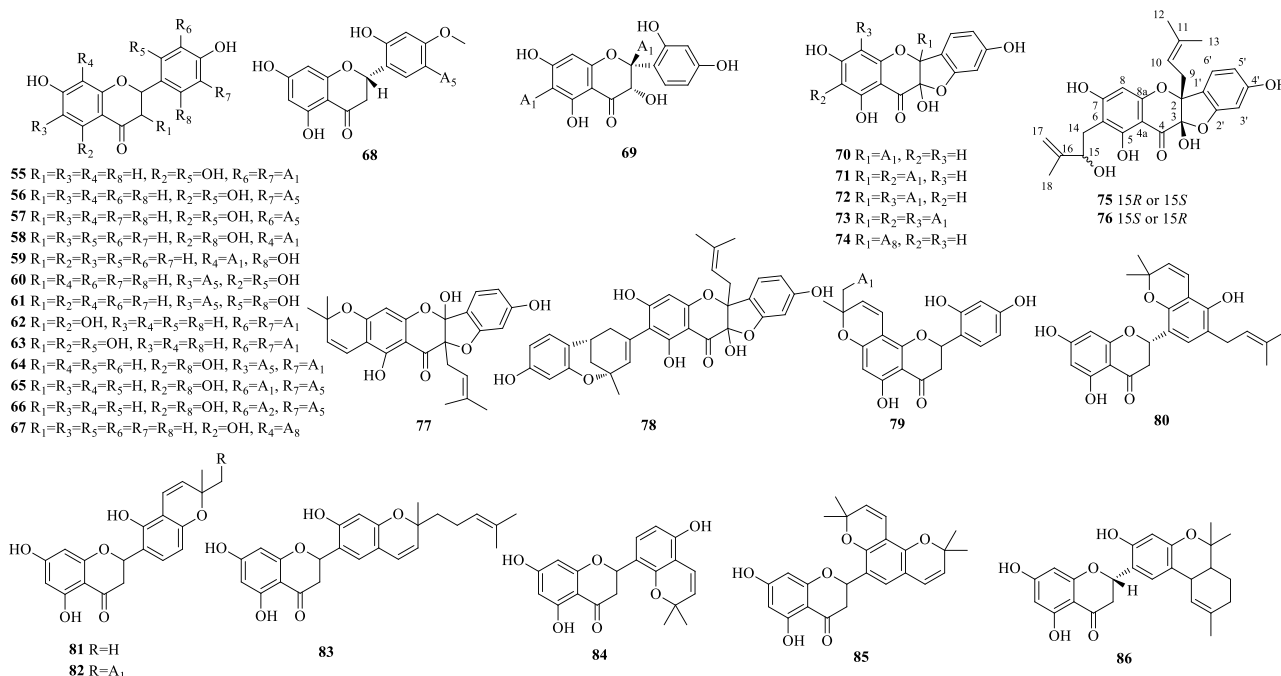


图 3 桑属植物中异戊烯基取代二氢黄酮类化合物的化学结构
 Fig. 3 Chemical structures of prenylated dihydroflavones from *Morus* plants

表 2 桑属植物中的异戊烯基取代二氢黄酮类化合物

Table 2 Prenylated dihydroflavones from *Morus* plants

编号	化合物名称	来源	文献
55	sanggenol Q	桑根皮	28
56	桑皮酮 E (kuwanon E)	<i>M. alba</i> var. <i>multicaulis</i> 根皮	21
57	桑根酮醇 A (sanggenol A)	桑根皮	28
58	里查酮 G (leachianone G)	桑根皮	29
59	euchrenone a7	桑根皮	15
60	sepicanin A	桑根皮	22
61	7,2',4',6'-tetrahydroxy-6-geranylfavanone	桑根	24
62	cathayanon H	华桑茎皮	14
63	cathayanon I	华桑茎皮	14
64	morusalnol A	华桑根皮	35
65	桑根酮醇 P (sanggenol P)	桑根皮	36-37
66	桑根酮 U (sanggenon U)	桑根皮	15
67	mortatarin D	鞑靼桑根皮	27
68	桑皮酮 U (kuwanon U)	桑根皮	16,36
69	nigragenon A	黑桑嫩枝	20
70	nigragenon E	黑桑嫩枝	20
71	sanggenol F	黑桑嫩枝	20
72	nigrasin K	黑桑嫩枝	20
73	nigragenon D	黑桑嫩枝	20
74	sanggenol H	黑桑嫩枝	20
75	nigragenon B	黑桑嫩枝	20
76	nigragenon C	黑桑嫩枝	20
77	桑根酮 A (sanggenon A)	桑根皮	30
78	桑根酮 B (sanggenon B)	桑根皮	38
79	桑根醇 L (sanggenol L)	桑根皮	28
80	morusalnol B	桑根皮	35
81	桑根酮 F (sanggenon F)	桑根皮	21,28
82	桑根酮 N (sanggenon N)	桑根皮	28
83	桑皮酮 F (kuwanon F)	桑根皮	12
84	桑根酮 H (sanggenon H)	桑根皮、黑桑根	17
85	桑根酮醇 O (sanggenol O)	桑根皮	28
86	dicyclokuwanon E	桑根皮	16

1.3 其他类型

除了黄酮类和二氢黄酮类之外,桑属植物中还发现了少量的异黄酮类、查耳酮类和双黄酮类化合物。其中,双黄酮类化合物大多是由黄酮或二氢黄酮结构中的异戊烯基与查耳酮结构中的 α,β 位的双键通过 Diels-Alder 反应所形成,少数由 2 分子的二氢黄酮通过醚键形成。目前已报道的双黄酮类化合物

有 17 个(化合物 93~109)。而异黄酮和查耳酮类化合物的异戊烯基大多以链状形式存在。该类型化合物的化学结构见图 4, 具体信息见表 3。

2 药理作用

2.1 抗菌和杀虫

桑属植物中的多种异戊烯基黄酮活性成分对金黄色葡萄球菌等有一定的抗菌活性。Wu 等^[31]发现

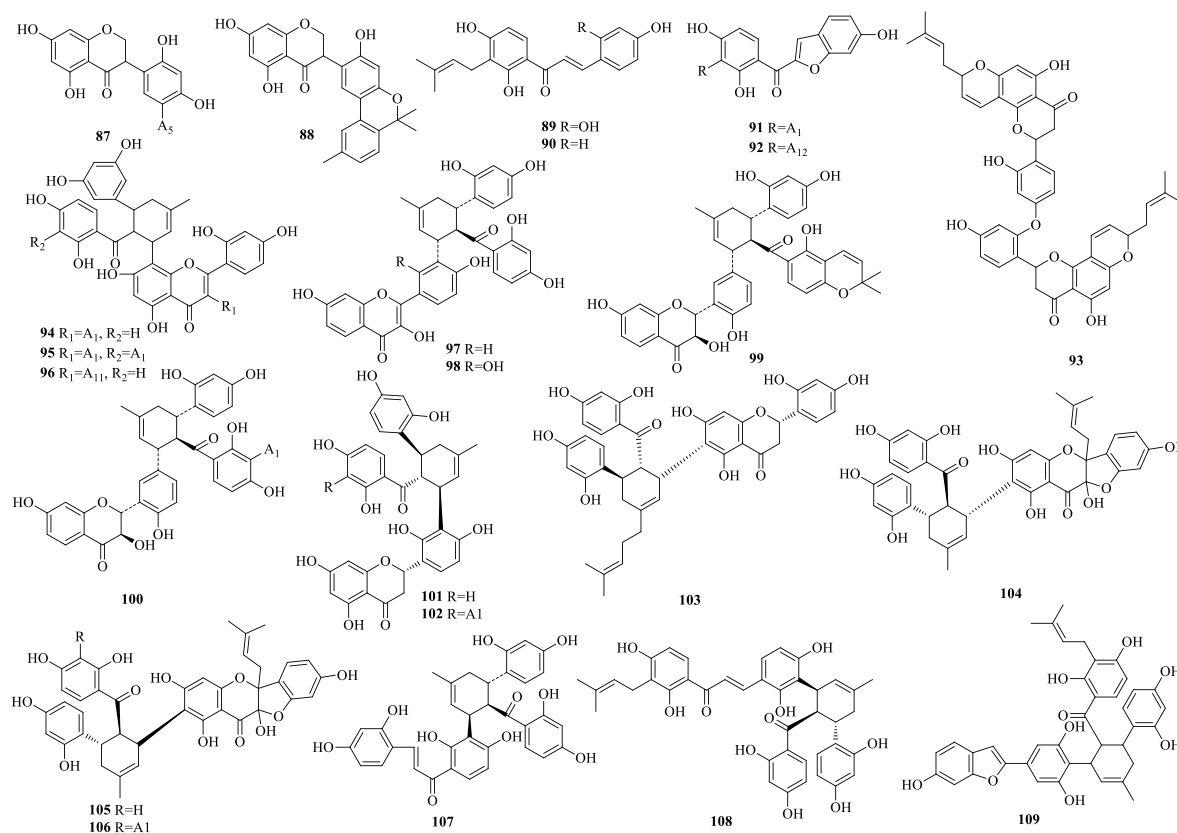


图 4 桑属植物中其他类型异戊烯基取代黄酮化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of other prenylated flavonoids from *Morus* plants

表 3 桑属植物中其他类型异戊烯基取代黄酮化合物

Table 3 Other prenylated flavonoids from *Morus* plants

编号	化合物名称	来源	文献
87	kenusanone A	桑根皮	23,39
88	tetrapterol A	桑根皮	24
89	摩查耳酮 A (morachalcone A)	桑嫩枝	22
90	异补骨脂查耳酮 (isobavachalcone)	桑果实	40-41
91	morachalcone B	桑叶	40
92	morachalcone C	桑叶	40
93	australone B	鸡桑皮层	42
94	桑皮酮 G (kuwanon G)	桑根皮	31
95	桑皮酮 H (kuwanon H)	桑根皮	31
96	moracenin D	鸡桑根	14
97	guangsangon G	奶桑茎皮	43
98	guangsangon I	奶桑茎皮	43
99	guangsangon F	奶桑茎皮	43
100	guangsangon H	奶桑茎皮	43
101	桑皮酮 L (kuwanon L)	桑根皮	16
102	桑皮酮 O (kuwanon O)	桑根皮	16
103	桑根酮 G (sanggenon G)	桑根皮	38
104	桑根酮 C (sanggenon C)	桑根皮	38
105	桑根酮 D (sanggenon D)	桑根皮	38
106	桑根酮 E (sanggenon E)	桑根皮、黑桑根	17
107	桑皮酮 J (kuwanon J)	奶桑茎皮	43
108	ramumorin A	桑嫩枝	13
109	chalcomoracin	桑叶	44

化合物 **12**、**33**、**94** 和 **95** 能够通过增加膜渗透性和耗散质子动力对多种耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 表现出较高的抗菌活性, 结构中的环己烯-苯基酮和异戊烯基是其主要活性基团。化合物 **94** 能够通过形成氢键和静电相互作用靶向作用于细胞膜上的磷脂酰甘油和心磷脂, 表现出快速的杀菌活性, 且不易产生耐药性。此外, 化合物 **8**、**12**、**13**、**33**、**95** 还对粪肠球菌和耐万古霉素肠球菌具有很好的抑制活性, 且其抗菌活性优于标准抗生素氨苄青霉素和环丙沙星^[45], 提示结构中某些核心基团对抗菌活性至关重要。研究发现, 不同位置的异戊烯基黄酮类化合物如 **12**、**13** 对 MRSA 具有相同活性, 具有改良 C-3 戊烯基的化合物 **36** 抗菌活性明显弱于未改良化合物 **33**, 化合物 **30**、**80** 在 B 环上引入 1 个烯丙基环化, 其抗菌活性表现不活跃, 这些足以证明异戊烯基的重要性。Zuo 等^[46]研究发现化合物 **33**、**56** 不仅具有抗甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (meticillin sensitive *S. aureus*, MSSA) 和 MRSA 的活性, 并且与部分常规抗菌药物联合使用对 MRSA 和 MSSA 表现出不同程度的协同作用; 化合物 **36** 单独使用时活性较弱, 但与阿米卡星、环丙沙星、万古霉素和链霉素的协同作用很好, 可进一步作为联合用药的候选药物。桑属植物中的异戊烯基黄酮还具有一定的杀虫活性。从桑的根皮中分离得到的化合物 **94** 和 **102** 能够通过破坏细胞膜, 杀灭寄生在淡水鱼鳃和皮肤上的重要纤毛虫, 减轻嗜水气单胞菌感染, 具有成为安全有效的鱼鳞病防治药物的潜力^[47]。

2.2 抗炎

桑属植物具有抗炎作用, 异戊烯基黄酮是其主要活性成分。Kavitha 等^[48]证实化合物 **41** 可以通过抑制细胞因子的形成, 表现出抗炎活性。化合物 **13** 和 **77** 能够明显抑制脂多糖诱导的小胶质细胞和巨噬细胞中一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生, 表现出显著的抗炎活性^[49]。Wu 等^[50]对桑根皮提取物进行抗炎实验研究, 发现化合物 **78** 和 **105** 对脂多糖刺激的小鼠单核细胞 RAW264.7 巨噬细胞产生 NO 有抑制作用, 其分子机制是通过减少促炎细胞因子和介质的产生, 并降低诱导型 NO 合酶和环氧化酶-2 的表达, 为新型抗炎药物发现提供潜在的自然来源。化合物 **104** 能够抑制醋酸所致小鼠腹腔毛细血管通透性的增加以及足肿胀, 减少中性粒细胞浸润及抑制各种炎症反应介质的生成和释放, 改善小鼠的急

性炎症反应^[51]。Zhao 等^[52]发现化合物 **104** 可下调促炎因子 (肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6) 水平, 上调心肌细胞缺氧时抗氧化酶的活性, 可通过抑制心脏炎症反应, 显著改善主动脉束带引起的心肌肥厚、纤维化及收缩舒张功能恶化, 治疗 1 周可减少炎症和氧化反应, 抑制脑内细胞凋亡。此外, 化合物 **12**、**33**、**36**、**56** 和 **79** 也被证实具有一定的抗炎活性^[18,53]。以上数据均表明, 桑属植物的抗炎活性与其所含异戊烯基黄酮类化合物关系密切。这些研究从多途径深入探讨了各种抗炎机制之间相互影响协作, 为异戊烯基黄酮类化合物的活性研究提供理论依据。

2.3 抗肿瘤

桑属植物含有的异戊烯基黄酮类化合物, 对肝癌细胞、巨噬细胞、结肠癌细胞、结直肠癌细胞等均具有细胞毒性, 表现很好的抗癌活性, 其作用机制多样。化合物 **30**、**33** 和 **35** 通过阻滞细胞周期于 G₂/M 期和抑制拓扑异构酶 II 活性来发挥体外抗肝癌活性^[54]。化合物 **33** 还可以显著抑制人结直肠癌 HT-29 细胞的生长和克隆原性^[55]。化合物 **41** 是通过阻断核因子- κ B 从人单核细胞系来源的巨噬细胞 THP-1 的胞质转位到细胞核来发挥其抗癌作用, 被确定为肿瘤坏死因子 R 基因表达和分泌的有效抑制剂^[56]。化合物 **21** 和 **109** 能够诱导凋亡和抑制癌细胞的生长, 对人结肠癌 HCT-15 细胞和乳腺癌 MCF-7 细胞等有细胞毒活性^[7,57]。化合物 **104** 对游离脂肪酸诱导的人肝癌 HepG2 细胞脂质蓄积具有改善作用, 并且能够显著抑制黑色素瘤和肝癌细胞的生长和增殖, 可以作为候选抗癌药物使用^[58-59]。化合物 **103** 通过激活胱天蛋白酶 3 和抑制核糖体蛋白 L5 介导的 *c-Myc* 基因来诱导细胞凋亡, 且化合物 **103** 增强了与阿霉素共同作用的凋亡效应, 具有与阿霉素联合使用的可能^[60]。此外, Smejkal 等^[61]对从桑属植物中分离得到的化合物 **56** 和 **68** 进行了 7 种不同人细胞系的细胞毒活性试验, 结果证实异戊烯基黄酮类化合物比普通黄酮表现出更强的细胞毒活性。细胞毒实验证明化合物 **8**、**22**、**33**、**36**、**79** 表现出对人骨髓细胞白血病细胞、海拉细胞系、肝母细胞瘤、人非小细胞肺癌细胞和人胃腺癌细胞种人肿瘤细胞系的细胞毒活性^[18]。桑属植物中具有抗肿瘤活性的异戊烯基黄酮类化合物种类多样, 细胞毒实验充分验证异戊烯基的存在显著增强了该类化合物的抗肿瘤活性, 并且部分化合物还具有联合用药的潜

能,可开发为联合抗肿瘤的候选药物。

2.4 抗病毒

桑属植物中的黄酮类化合物被证明对单纯疱疹病毒、鼻病毒、轮状病毒、人体免疫缺陷病毒和各种呼吸道病毒表现出很好的抑制活性。体外抗病毒研究证明,化合物 **94** 可能通过抑制人冠状病毒 229E 包膜病毒的配体来抑制病毒与宿主细胞结合位点的相互作用,能够抑制或阻止产生新型冠状病毒(严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2)的菌株^[62],为抗人类冠状病毒的研究提供了一种创新药物疗法的替代方案。此外,化合物 **101** 对副流感病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒 III 和单纯疱疹病毒-1 (herpes simplex virus-1, HSV-1) 等均具有很好的抑制活性^[63]。Kim 等^[64]发现化合物 **33** 可通过降低被 HSV-1 感染的细胞和线粒体活性氧水平来抑制 HSV-1 的复制,提高感染 HSV-1 的非洲绿猴肾细胞的存活率。化合物 **12**、**13**、**56**、**68** 对 HSV-1 和 HSV-2 的复制具有抑制活性,构效关系表明含有 2 个异戊烯基的化合物 **13** 活性最高,其次是具有相似结构的化合物 **12**^[45]。

2.5 降血压

桑白皮具有降血压的功效^[65],异戊烯基黄酮是其主要活性成分。化合物 **33**、**94**、**95**、**104**、**105** 具有显著的降压作用,且其降压作用均呈剂量相关性^[66-67]。化合物 **33** 和 **93** 能够浓度相关性地抑制肾上腺素及花生四烯酸等诱发的血小板聚积;并通过抑制环磷酸腺苷磷酸二酯酶的活性达到降压作用^[42,67]。化合物 **94**、**95**、**104**、**105** 的降压机制主要包括 2 个方面:(1)通过促进血管结构型 NO 合酶的合成来增加血管 NO 含量,从而引起血管舒张,最终达到降血压效果^[68];(2)通过抑制 12-羟基-5,8,10-十七碳三烯酸和血栓素 B 的形成,从而达到降血压效果^[69]。有关桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物的降压作用研究相对较少,其主要降压机制还有待进一步明确。

2.6 降血糖

桑叶具有很好的降血糖的功效^[70],其降糖作用与异戊烯基黄酮关系密切。Liu 等^[71]证实化合物 **43** 和 **85** 具有 α -葡萄糖苷酶抑制活性,有助于降低餐后血糖水平。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 主要表达于脂肪组织及免疫系统,与胰岛素抵抗关系密切,是一个重要的抗糖尿病靶点。化合物 **71** 和 **72** 具有 PPAR γ 激动作用^[20]。Zhang 等^[27]经实验研

究证实化合物 **1**、**4**、**5**、**12**、**13**、**18**、**24**、**26**、**67**、**68** 表现出一定程度的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,其中化合物 **4**、**67**、**68** 抑制活性最强,化合物 **1**、**5**、**12**、**13**、**18** 为中等抑制活性,通过构效关系研究发现 1 个额外的异戊烯基基团提高了对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。Kwon 等^[72]通过分子对接和酶动力学等研究显示化合物 **12**、**94** 对 α -葡萄糖苷酶具有良好的抑制作用,其半数抑制浓度为 1.44~47.35 $\mu\text{mol/L}$ 。以上表明,异戊烯基的存在能够显著提高降糖活性,提示异戊烯基对降糖机制的发挥具有重要影响,很有可能是配体结合部位。

2.7 抗氧化

桑属植物中的异戊烯基黄酮类成分在抑制氧化应激方面发挥极其重要作用,具有很强的抗氧化能力。Mazimba 等^[73]测定了单体化合物清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基的活性,发现化合物 **12**、**30**、**33** 自由基清除活性依次降低,推测化合物 **30** 活性较低是因为其结构中 C-3 异戊二烯基被环化,化合物 **33** 活性最强是因为 C-8 丙烯基的环化增加了 **33** 的共轭效应。Martins 等^[74]发现化合物 **33** 与其他活性物质通过协同作用发挥抗氧化活性,且抗氧化活性具有浓度相关性。在研究抗氧化作用时,值得注意的是异戊烯基是否环化及共轭效应对其活性的影响,由于该方面研究相对较少,其机制及作用靶点尚未明确,抗氧化作用方面也有待进一步研究。

2.8 抗骨质疏松

异戊烯基黄酮类化合物 **104** 和 **105** 能够有效地抑制破骨细胞并促进成骨细胞分化,可以激活分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路中 Runt 相关转录因子 2,表现出良好的抗骨质疏松作用^[75]。刘芬等^[76]进一步证实桑白皮中异戊烯基黄酮类化合物 **104** 能促进小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 增殖、分化和矿化,其机制可能与 Wnt/ β -catenin 信号通路中的 Runt 相关转录因子 2 蛋白表达有关。以上结果表明,桑属植物中的异戊烯基黄酮类成分是其抗骨质疏松的药效成分之一。

3 结语与展望

桑属植物药用历史悠久,且药用价值广泛,是一种具有很大应用前景的中药资源。黄酮类化合物是其主要活性成分之一,异戊烯基取代的黄酮显著增强了黄酮类化合物的活性。因其异戊烯基的疏水特性导致化合物更大的脂水分配系数,提高其成药性,然而桑属植物中的异戊烯基黄酮类化合物的研

究开发依旧有很多制约因素,大部分化合物的药理研究仅停留在细胞活性筛选上,尚未开展深入的药理机制研究,且其被认为是多靶点药物,大部分药理作用靶点尚不明确,还有一部分的药理作用研究也相对较少如抗氧化作用。因此,加强对桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物的深入研究对于阐释桑属植物的药用价值显得十分必要。根据构效关系,了解到异戊烯基的种类、数目、位置等与黄酮类化合物的药理活性相关,它甚至决定着部分黄酮类化合物活性的强弱,对部分活性弱的化合物进行结构修饰也是有必要的。今后应对已筛选出的桑属植物中活性较强的异戊烯基黄酮类化合物的药理机制及作用靶点、构效关系等进一步的研究,明确其机制及靶点,为其药动学及临床研究提供依据。本文对桑属植物中异戊烯基黄酮类化合物及药理作用进行总结,以期为此类化合物的深入研究提供帮助,也为桑属植物药效物质研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 夏明炯. 桑树的分类及研究简史 [J]. 中国蚕业, 2015, 36(3): 7-13.
- [2] 宿树兰, 段金彪, 欧阳臻, 等. 我国桑属 (*Morus* L.) 药用植物资源化学研究进展 [J]. 中国现代中药, 2012, 14(7): 1-6.
- [3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 2006: 6.
- [4] 尚志钧校注. 神农本草经校注 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 310.
- [6] 钟熙, 杨鹤, 柯晓雪, 等. 桑树化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2373-2391.
- [7] 陈积常, 黄初升, 刘红星, 等. 具有生物活性的异戊烯基及香叶基黄酮类化合物 [J]. 化工技术与开发, 2013, 42(1): 12-17.
- [8] Hawari D, Mutakin M, Wila G, et al. Flavonoids of *Morus*, *Ficus*, and *Artocarpus* (Moraceae): A review on their antioxidant activity and the influence of climate on their biosynthesis [J]. *J App Pharm Sci*, 2021: 45-64.
- [9] 李炳钦. 新疆药桑叶化学成分和生物活性研究 [D]. 阿拉尔: 塔里木大学, 2019.
- [10] 李明. 桑叶和桑枝的化学成分及生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2017.
- [11] Huang Q H, Lei C, Wang P P, et al. Isoprenylated phenolic compounds with PTP1B inhibition from *Morus alba* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 122: 138-143.
- [12] Guo Y Q, Tang G H, Lou L L, et al. Prenylated flavonoids as potent phosphodiesterase-4 inhibitors from *Morus alba*: Isolation, modification, and structure-activity relationship study [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 758-766.
- [13] Tran H N K, Nguyen V T, Kim J A, et al. Anti-inflammatory activities of compounds from twigs of *Morus alba* [J]. *Fitoterapia*, 2017, 120: 17-24.
- [14] Yan J J, Ruan J Y, Huang P J, et al. The structure-activity relationship review of the main bioactive constituents of *Morus* genus plants [J]. *J Nat Med*, 2020, 74(2): 331-340.
- [15] Jung J W, Park J H, Lee Y G, et al. Three new isoprenylated flavonoids from the root bark of *Morus alba* [J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1112.
- [16] Zhu M, Wang Z J, He Y J, et al. Bioguided isolation, identification and bioactivity evaluation of anti-MRSA constituents from *Morus alba* Linn. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114542.
- [17] 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.
- [18] Qin J, Fan M, He J, et al. New cytotoxic and anti-inflammatory compounds isolated from *Morus alba* L. [J]. *Nat Prod Res*, 2015, 29(18): 1711-1718.
- [19] Chan E W C, Lye P Y, Wong S K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(1): 17-30.
- [20] Xu L J, Yu M H, Huang C Y, et al. Isoprenylated flavonoids from *Morus nigra* and their PPAR γ agonistic activities [J]. *Fitoterapia*, 2018, 127: 109-114.
- [21] Yang Z G, Matsuzaki K, Takamatsu S, et al. Inhibitory effects of constituents from *Morus alba* var. *multicaulis* on differentiation of 3T3-L1 cells and nitric oxide production in RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2011, 16(7): 6010-6022.
- [22] Ha M T, Tran M H, Ah K J, et al. Potential pancreatic lipase inhibitory activity of phenolic constituents from the root bark of *Morus alba* L. [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(12): 2788-2794.
- [23] Tran P L, Tran P T, Tran H N K, et al. A prenylated flavonoid, 10-oxomornigrol F, exhibits anti-inflammatory effects by activating the Nrf2/heme oxygenase-1 pathway in macrophage cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 165-173.
- [24] Ram, Singh E, Bagachi A, et al. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Morus alba* Linn.: A review [J]. *J Med Plants Res*, 2013, 7: 461-469.
- [25] Qu K J, Wang B, Jiang C S, et al. Rearranged Diels-alder adducts and prenylated flavonoids as potential PTP1B inhibitors from *Morus nigra* [J]. *J Nat Prod*, 2021, 84(8): 1-12.

- 2303-2311.
- [26] Ma G Q, Chai X Y, Hou G G, *et al.* Phytochemistry, bioactivities and future prospects of mulberry leaves: A review [J]. *Food Chem*, 2022, 372: 131335.
- [27] Zhang Y L, Luo J G, Wan C X, *et al.* Four new flavonoids with α -glucosidase inhibitory activities from *Morus alba* var. *tatarica* [J]. *Chem Biodivers*, 2015, 12(11): 1768-1776.
- [28] Jung J W, Ko W M, Park J H, *et al.* Isoprenylated flavonoids from the root bark of *Morus alba* and their hepatoprotective and neuroprotective activities [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(11): 2066-2075.
- [29] Du J, He Z D, Jiang R W, *et al.* Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. [J]. *Phytochemistry*, 2003, 62(8): 1235-1238.
- [30] Nomura T, Fukai T, Hano Y. Constituents of the Chinese crude drug "sāng-bái-pí" (*Morus* root bark) [J]. *Planta Med*, 1983, 47(1): 30-34.
- [31] Wu S C, Han F, Song M R, *et al.* Natural flavones from *Morus alba* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* via targeting the proton motive force and membrane permeability [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(36): 10222-10234.
- [32] Dat N T, Binh P T X, Quynh L T P, *et al.* Cytotoxic prenylated flavonoids from *Morus alba* [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 1224-1227.
- [33] Wang L, Yang Y, Liu C, *et al.* Three new compounds from *Morus nigra* L. [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(6): 431-437.
- [34] Wang L, Cui X Q, Gong T, *et al.* Three new compounds from the barks of *Morus nigra* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(9/10): 897-902.
- [35] Ha M T, Shrestha S, Tran T H, *et al.* Inhibition of PTP1B by farnesylated 2-arylbenzofurans isolated from *Morus alba* root bark: Unraveling the mechanism of inhibition based on *in vitro* and *in silico* studies [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(9): 961-975.
- [36] Kollar P, Bárta T, Keltošová S, *et al.* Flavonoid 4'-O-methylkuwanon E from *Morus alba* induces the differentiation of THP-1 human leukemia cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 251895.
- [37] 耿长安, 姚淑英, 薛多清, 等. 桑白皮中 1 个新的异戊二烯基取代黄酮 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(12): 1560-1565.
- [38] Grienke U, Richter M, Walther E, *et al.* Discovery of prenylated flavonoids with dual activity against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 27156.
- [39] Sohn H Y, Son K H, Kwon C S, *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussonetia papyrifera* (L.) Vent, *Sophora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(7/8): 666-672.
- [40] Chen C, Mohamad Razali U H, Saikim F H, *et al.* *Morus alba* L. plant: Bioactive compounds and potential as a functional food ingredient [J]. *Foods*, 2021, 10(3): 689.
- [41] Seo K H, Lee D Y, Jeong R H, *et al.* Neuroprotective effect of prenylated arylbenzofuran and flavonoids from *Morus alba* fruits on glutamate-induced oxidative injury in HT22 hippocampal cells [J]. *J Med Food*, 2015, 18(4): 403-408.
- [42] Ko H H, Wang J J, Lin H C, *et al.* Chemistry and biological activities of constituents from *Morus australis* [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1428(2/3): 293-299.
- [43] Dai S J, Ma Z B, Wu Y, *et al.* Guangsangons F-J, anti-oxidant and anti-inflammatory Diels-alder type adducts, from *Morus macroura* Miq [J]. *Phytochemistry*, 2004, 65(23): 3135-3141.
- [44] Chan E W C, Wong S K, Tangah J, *et al.* Phenolic constituents and anticancer properties of *Morus alba* (white mulberry) leaves [J]. *J Integr Med*, 2020, 18(3): 189-195.
- [45] Čulenová M, Sychrová A, Hassan S T S, *et al.* Multiple *in vitro* biological effects of phenolic compounds from *Morus alba* root bark [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112296.
- [46] Zuo G Y, Yang C X, Han J, *et al.* Synergism of prenylflavonoids from *Morus alba* root bark against clinical MRSA isolates [J]. *Phytomedicine*, 2018, 39: 93-99.
- [47] Liang J H, Fu Y W, Zhang Q Z, *et al.* Identification and effect of two flavonoids from root bark of *Morus alba* against *Ichthyophthirius multifiliis* in grass carp [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(5): 1452-1459.
- [48] Kavitha Y, Geetha A. Anti-inflammatory and preventive activity of white mulberry root bark extract in an experimental model of pancreatitis [J]. *J Tradit Complement Med*, 2018, 8(4): 497-505.
- [49] Ko W, Liu Z M, Kim K W, *et al.* Kuwanon T and sanggenon a isolated from *Morus alba* exert anti-inflammatory effects by regulating NF- κ B and HO-1/Nrf2 signaling pathways in BV2 and RAW264.7 cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(24): 7642.
- [50] Wu Y X, Kim Y J, Kwon T H, *et al.* Anti-inflammatory effects of mulberry (*Morus alba* L.) root bark and its active compounds [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(12): 1786-1790.
- [51] 周萍, 董晓先, 汤平. 桑根酮 C 抗炎作用实验研究 [J].

- 广州医科大学学报, 2017, 45(3): 10-14.
- [52] Zhao Y L, Xu J F, Sanggenon C ameliorates cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammation and oxidative stress through regulating RhoA-ROCK signaling [J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1476-1487.
- [53] Zelová H, Hanáková Z, Čermáková Z, *et al.* Evaluation of anti-inflammatory activity of prenylated substances isolated from *Morus alba* and *Morus nigra* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(6): 1297-1303.
- [54] Rafiq I, Buhroo Z I, Nagoo S A. Mulberry (*Morus spp.*): A versatile tree with inherent bioactive compounds of promising pharmaceutical and nutraceutical properties [J]. *J Pharmacogn Phytochem*, 2019, 8(1): 731-738.
- [55] Lee J C, Won S J, Chao C L, *et al.* Morusin induces apoptosis and suppresses NF-kappaB activity in human colorectal cancer HT-29 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 372(1): 236-242.
- [56] Hošek J, Bartos M, Chudík S, *et al.* Natural compound cudraflavone B shows promising anti-inflammatory properties *in vitro* [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(4): 614-619.
- [57] Deepa M, Sureshkumar T, Satheeshkumar P K, *et al.* Antioxidant rich *Morus alba* leaf extract induces apoptosis in human colon and breast cancer cells by the downregulation of nitric oxide produced by inducible nitric oxide synthase [J]. *Nutr Cancer*, 2013, 65(2): 305-310.
- [58] 邢菊玲, 刘芬, 冯萌, 等. 桑根酮 C 对游离脂肪酸诱导人肝癌 HepG2 细胞脂质蓄积的改善作用 [J]. 中国药房, 2021, 32(15): 1868-1873.
- [59] 王艺, 李妍, 谢天平, 等. 桑根酮 C 体内外抗肿瘤作用研究 [J]. 石河子大学学报: 自然科学版, 2019, 37(4): 524-528.
- [60] Park J E, Jung J H, Lee H J, *et al.* Ribosomal protein L5 mediated inhibition of c-Myc is critically involved in sanggenon G induced apoptosis in non-small lung cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(2): 1080-1088.
- [61] Smejkal K, Svacinová J, Slapetová T, *et al.* Cytotoxic activities of several geranyl-substituted flavanones [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 568-572.
- [62] Thabti I, Albert Q, Philippot S, *et al.* Advances on antiviral activity of *Morus spp.* plant extracts: Human coronavirus and virus-related respiratory tract infections in the spotlight [J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1876.
- [63] 张国刚, 黎琼红, 叶英子博, 等. 桑白皮抗病毒有效成分的提取分离及体外抗病毒活性研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2005, 22(3): 207-209.
- [64] Kim T I, Kwon E B, Oh Y C, *et al.* *Mori ramulus* and its major component morusin inhibit herpes simplex virus type 1 replication and the virus-induced reactive oxygen species [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(1): 163-179.
- [65] Chang B Y, Koo B S, Kim S Y. Pharmacological activities for *Morus alba* L., focusing on the immunostimulatory property from the fruit aqueous extract [J]. *Foods*, 2021, 10(8): 1966.
- [66] Nomura T. Chemistry and biosynthesis of prenylflavonoids [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2001, 121(7): 535-556.
- [67] 杨爽, 王宝莲, 李燕. 植物桑的药理研究进展 [J]. 药学报, 2014, 49(6): 824-831.
- [68] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物舒张血管作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2005, 16(4): 247-250.
- [69] Kimura Y, Okuda H, Nomura T, *et al.* Effects of phenolic constituents from the mulberry tree on arachidonate metabolism in rat platelets [J]. *J Nat Prod*, 1986, 49(4): 639-644.
- [70] 买买提明, 卢红, 木合达尔, 等. 新疆药桑的有效成分测定及药理作用的研究初报 [J]. 北方蚕业, 2006, 27(4): 16-18.
- [71] Liu B R, Yan T N, Xiao J, *et al.* A-Glucosidase inhibitors and antioxidants from root bark of *Morus alba* [J]. *Chin Herb Med*, 2018, 10(3): 331-335.
- [72] Kwon R H, Thaku N, Timalisina B, *et al.* Inhibition mechanism of components isolated from *Morus alba* branches on diabetes and diabetic complications via experimental and molecular docking analyses [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 383.
- [73] Mazimba O. Antioxidant and antibacterial constituents from *Morus nigra* [J]. *Afr J Pharm Pharmacol*, 2011, 5(6): 751-754.
- [74] Martins B A, Sande D, Solares M D, *et al.* Antioxidant role of morusin and mulberrofurin B in ethanol extract of *Morus alba* roots [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(24): 5993-5996.
- [75] 邢菊玲, 党院霞, 刘芬, 等. 桑白皮总黄酮联合知母总皂苷改善高脂血症伴骨质疏松症大鼠的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 37-43.
- [76] 刘芬, 党院霞, 邢菊玲, 等. 基于分子对接的方法探讨桑根酮 C 对 MC3T3-E1 细胞的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 44-50.

[责任编辑 崔艳丽]