桑叶化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物预测分析

林闪闪，王梦娇，许金国，皮文霞，潘林梅*，毛春琴，陆兔林*
南京中医药大学药学院 江苏 南京 210023

摘 要：传统大宗中药材桑叶具有多种药用价值及保健功效，是我国首批认定的药食同源品种。其量产区主要于广东、广西、安徽、重庆、云南等地，国内外学者对桑叶的化学成分、药理机制等分别开展了大量的研究。传统上桑叶的功效包括疏散风热、清肺润燥、平肝明目、凉血止血；现代研究显示其主要药效包括抗炎镇痛、调节血糖等，主要效应成分有生物碱、黄酮、多糖类等化合物。从桑叶资源分布、化学成分、药理机制等分析近 10 年研究成果，对其质量标志物进行预测分析，探讨可表征其质量的成分指标与药理作用的内在关联性，为桑叶饮片的质量评价及临床应用研究提供科学依据。

关键词：桑叶；生物碱；黄酮；多糖；抗炎；调节血糖；质量标志物；预测分析
中图分类号：R286 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2023)15 - 5112 - 16
DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.15.034

Predictive studies of quality markers in *Mori Folium* based on chemical constituents and pharmacological mechanism

LIN Shan-shan, WANG Meng-jiao, XU Jin-guo, PI Wen-xia, PAN Lin-mei, MAO Chun-qin, LU Tu-lin
College of Pharmaceutical Science, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Sangye (*Mori Folium*), a traditional Chinese medicine (TCM) with a variety of medicinal value and health function, it is the first batch of food and medicine homologous varieties of TCM in China. Its resources are widely distributed, and the production areas are mainly in Guangdong, Guangxi, Anhui, Chongqing, Yunnan and other places. A lot of studies on chemical constituents and pharmacological mechanisms of *Mori Folium* have been carried out by scholars at home and abroad. The traditional effects of *Mori Folium* include dispersing wind and heat, clearing lungs and moistening dryness, pacifying liver and eyesight, cooling blood and stopping bleeding, the modern research shows that its main effects include anti-inflammatory, analgesic, and hypoglycemic. The main effective components conclude alkaloids, flavonoids and polysaccharides etc. In this paper, from studying the literature in the past 10 years, we analyze the results of its separation, detection, action mechanism in *Mori Folium*, in order to make a scientific prediction of its Q-Marker, analyze the internal relationship between the composition index and action mechanisms, so we could provide a scientific basis for the research of quality evaluation and clinical application of *Mori Folium*.

Key words: *Morus alba* L.; alkaloids; flavonoids; polysaccharides; anti-inflammatory; hypoglycemic; quality markers; predictive analysis

桑叶为桑科植物桑 *Morus alba* L.的干燥叶，是常用的大宗中药材品种，1993 年国家卫生部认定桑叶为首批药食同源的中药材，其在普通食品及保健品领域的应用也越来越广。桑叶最早收载于《诗经》，在《神农本草经》中列为中品，桑叶主除寒热、虚寒[1]。传统中医药理论中，桑叶归肺、肝经，《本草纲目》记载：“其性寒，味甘苦，具有疏散风热、清肺润燥、清肝明目之功效，常用于风热感冒、肺热燥咳、头晕头痛、目赤昏花等”，应用历史悠久。现代药理研究表明，桑叶具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、降血糖、调血脂、护肝脏、护心脏等多种药理作用[2]。

中药特征效应成分及其含量是鉴别中药材真伪、评价品质优劣、制定质量控制标准的重要依据，高品质中药是临床应用中安全有效的前提。受产地、品种、

收稿日期：2022-12-03
基金项目：国家重点研发计划资助项目（2018YFC1707000）
作者简介：林闪闪，硕士研究生，研究方向为中药饮片质量识别关键技术研究。Tel: 18637855702 E-mail: 18637855702@163.com
***通信作者：**潘林梅，教授，硕士生导师。Tel: (025)85811064 E-mail: linmeipan@njucm.edu.cn
陆兔林，教授，博士生导师。Tel: (025)85811835 E-mail: lutuling2005@126.com

采收时期、贮藏、提取等多种因素影响，桑叶所含化学成分的种类和含量存在差异，因而进一步影响桑叶的药效。《中国药典》2020 年版中桑叶含量测定指标是芦丁，较为单一，且与药理作用关联性不强，因此亟待探索一种更加系统而全面的方法整体评价和控制桑叶的质量。近年来，刘昌孝院士提出建立中药质量标志物（quality markers，Q-Marker）的新思路[3-4]，贯穿中药种植、生产、加工、制剂等全过程，与中药化学成分、安全性和有效性紧密相关，可为中药整体质量标准建立提供思路。本文系统综述了桑叶资源分布、化学成分及其药理作用的研究现状，对其 Q-Marker 进行预测分析，为桑叶饮片品质评价、质量控制及临床应用提供科学依据。

1 资源分布概况

全世界有 30 多种桑属植物，广泛种植于热带、亚热带和温带地区，分布于印度、中国、日本、北非、南欧等地[5]，在 Web of science 中的核心期刊中，对 2009—2019 年有关桑叶文献报道借助文献在线分析平台进行文献计量分析，对桑叶在全球区域的研究范围及各国之间的科研相互合作进行了比较，该平台主要是对 Citespace 的简化，分析结果具有可靠性，可视化图见图 1，结果显示我国是研究桑叶最多的国家，其次是韩国和巴基斯坦，世界范围内多个国家应用这味药材。我国是桑树的发源地也是桑树的最大生产国，在全国各地均有分布，从最西的新疆喀什市到最东的吉林和龙县，从最南的海南三亚市到最北的新疆维阿勒泰市，所跨经纬度 73°20′～129°24′（E）和 18°25′～47°86′（N），其中，重庆南部、湖北南部、湖南西北部、贵州中南部、云南东部和广西西部桑属种植较为多样化[6]，我国的种植面积有 100 万 hm^2，居于世界首位[7]。其中药用桑品种主要有桑、黑桑、白桑、华桑、基隆桑、鸡桑、长穗桑、蒙桑等，基原较为复杂，值得深入探究不同基原的异同。

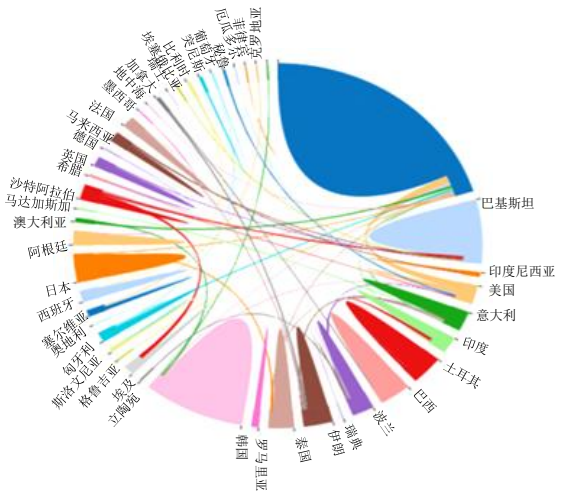


图 1 桑叶全球研究范围及各国之间的合作关系分布

Fig. 1 Distribution of *Mori Folium* in global research area and its cooperation among countries

2 化学成分

桑叶中化学成分主要有黄酮类、生物碱类、氨基酸类、多糖类等，其中黄酮类、生物碱类、多糖类化合物为桑叶的主要药效成分。分析中国知网 1980—2019 年对桑叶成分的 353 篇具体研究，可见成分研究热点主要集中在黄酮类、生物碱类和桑叶多糖，分别占研究总数的 24%、37%、17%，见图 2。

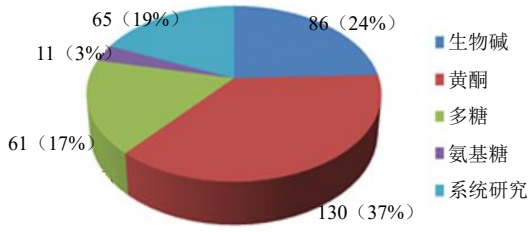


图 2 桑叶中成分研究分布

Fig. 2 Constituents distribution research graph of *Mori Folium*

2.1 黄酮类化合物

黄酮类化合物是桑叶中主要的活性成分之一，目前从桑叶中分离得到的黄酮类化合物共有 60 余种[8-22]，主要以含有异戊烯基的黄酮类化合物为主，根据母核结构的不同，分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、黄烷、查耳酮，分别标记为 A、B、C、D、E，黄酮类化合物名称及文献来源见表 1，结构骨架见图 3。

2.2 有机酸及其类似化合物

桑叶中的酚酸类化合物可通过抑制或清除自由基而达到良好的抗氧化作用，研究表明在含有绿原酸的单酚组合中具有较强的协同抗氧化作用，为抗氧化的核心多酚类单体之一，含量测定结果表明，绿原酸的含量高达 4.38%，为桑叶中显著量丰成分[1]。桑叶中有机酸及其类似化合物主要有 25 种[8-10,12-13,17-18,20-23]，其化合物名称及文献来源见表 2，结构骨架见图 4。

表 1 桑叶中黄酮类化合物

Table 1 Flavonoid compounds from *Mori Folium*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
1	3',8-二戊二烯基-4',5,7-三羟基黄酮	21	37	槲皮素-3-*O*-鼠李糖苷-7-*O*-葡萄糖苷	20
2	norartocarpetin	13,17-19,21,22	38	槲皮素-3-*O*-葡萄糖苷-7-*O*-鼠李糖苷	20
3	桑皮酮 C	17-18,22	39	槲皮苷	9,21,23
4	3-异戊二烯-3'-香叶基-2',4',5,7-四羟基黄酮	21	40	(2*R*)/(2*S*)-euchrenone a7	13,21
5	8-geranylapigenin	21	41	7,2',4'-三羟基黄酮	17-18
6	mornigrol F	22	42	黄芩素	17-18
7	atalantoflavone	21	43	柚皮苷	9
8	6-geranylapigenin	22	44	(2*S*)-7-甲氧基-8-羟乙基-4'-羟基-2'-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	11,19,21
9	morusin	11,21-22	45	(2*S*)-7-羟基-8-羟乙基-4'-甲氧基黄酮-2'-β-*D*-吡咯葡萄糖苷	11,19,21
10	3-(2"-羟基-3"-甲基-3"-丁烯基)-桑辛素	22	46	morusyunnansinI/moracinflavan B (±)	13,16
11	mornigrol G	22	47	morusyunnansinH/moracinflavan A (±)	13,16
12	芦丁	8-12,15,20-23	48	morusyunnansinJ/ moracinflavan C	13,16
13	异槲皮苷/槲皮素-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	8-12,14-15,17-18,20-23	49	(2*S*)-2',7-二羟基-4'-甲氧基-8-异戊烯基黄烷	13,16,22
14	山柰酚-3-*O*-芸香糖苷	9,21	50	8-异戊烯基-2',4'-二羟基-7'-甲氧基黄烷	13-14,16,22
15	6"-乙酰异槲皮苷/槲皮素-3-*O*-(6"-*O*-乙酰基)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9-11,20-22	51	7-甲氧基-8-羟乙基-2',4'-二羟基黄烷	13,16,19,21
16	紫云英苷/山柰酚-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷/黄芪苷	8-11,14-15,17-18,21-23	52	8-异戊烯基-2',7-二羟基-4'-甲氧基黄烷	14
17	6"-*O*-巴豆酰紫云英苷	9	53	(2*R*/2*S*)-7-甲氧基-8-乙基-2',4'-二羟基黄烷-2"-*O*-β-*D*-吡喃糖苷	19,21
18	6"-乙酰紫云英苷/山柰酚-3-*O*-(6"-*O*-乙酰基)-β-*D*-葡萄糖苷	9-11,20,22	54	8-羟乙基-7,4'-二甲氧基黄烷-2'-*O*-β-*D*-喃葡萄糖苷	19,21
19	槲皮素-3,7-二-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9-11,20-23	55	(2*R*)-4'-羟基-2'-甲氧基-8-(2'"-羟乙基)-黄烷-2'-*O*-β-*D*-葡萄糖苷	11
20	槲皮素-3-*O*-β-*D*-吡喃糖基-(1-6)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9-10	56	8-异戊烯基-4',7-二羟基黄烷	14,22
21	槲皮素	8-9,11-12,17-19,21-23	57	(2*S*)-2',4'-二羟基-7-甲氧基-8-丁酸黄烷	22
22	桑黄素-3-*O*-β-*D*-葡萄糖苷	9	58	morusyunnansin N/ moracinflavan D	11,13,16
23	山柰酚-7-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9,20-21	59	morusyunnansin M/moracinflavan G	11,13,16
24	异鼠李素	17-18	60	morusyunnansin K/moracinflavan E	13,16
25	山柰酚-3,7-二-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9-11,22	61	morusyunnansin L/ moracinflavan F	13,16
26	3'-甲氧基槲皮素	9	62	(2*R*,4*S*)-2',4'-二羟基-2*H*-furo-(3",4":8,7)-黄烷-4-醇	22
27	山柰酚-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基(1-6)-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	10,20,22	63	morachalcone A	13-14,17-18,22
28	山柰酚	11-13,17-19,21,23	64	isobavachaleone/isoflavonoids	13-14,22
29	鼠李素-*O*-乙酰基-吡喃葡萄糖苷	22	65	4,2',4',2"-四羟基-3'-(3"-甲基-2"-丁烯基)-查耳酮	13
30	桑色素	13,23	66	2,4,2',4'-四羟基查耳酮	13
31	槲皮素-3-*O*-β-(2"-*O*-乙酰基)半乳糖吡喃糖苷-7-*O*-α-阿拉伯吡喃葡萄糖苷	15	67	morachalcone B	14,21,22
32	山柰酚-3-*O*-β-(2"-*O*-α-*L*-吡喃鼠李糖基)-葡萄糖醛酸苷	15	68	morachalcone C	22
33	鼠李素-3-*O*-半乳糖苷	15			
34	槲皮素-3'-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	15			
35	金丝桃苷/槲皮素-3-*O*-β-*D*-吡喃半乳糖苷	15			
36	红景天素/草质素-7-*O*-(3"-*O*-β-*D*-葡萄糖基)-α-*L*-鼠李糖苷	15			

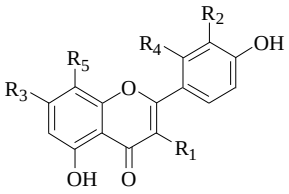
2.3 香豆素类化合物

目前，从桑叶中提取的香豆素类及其衍生物共有 7 种[9,11,14,21-23]，其化合物名称及文献来源见表 3，结构骨架见图 5。

2.4 Diels-Alder 型加合物

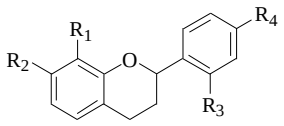
在桑属植物中，Diels-Alder 型加合物主要是由查耳酮及其衍生物与异戊二烯基团的化合物发生[4＋2]环加成反应而得到的产物，属于桑属植物

中特有的化学成分，目前从桑属植物不同部位分离得到 60 多种，主要在桑根皮中，其中桑叶中有 7 种[9,21-22,24-26]，其化合物中英文名称及文献来源见表 3，结构骨架见图 5。



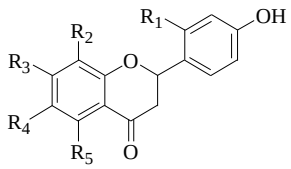
A

1 R_1=R_4=H R_3=OH R_2=R_5=$CH_2C{=}CH_2CH{=}CH_2$
2 R_1=R_2=R_5=H R_3=R_4=OH
3 R_1=R_5=$CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_3=R_4=OH R_2=H
4 R_1=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_3=R_4=OH R_5=H
R_2=$CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)_2$
5 R_1=R_2=R_4=H R_3=OH
R_5=$CH_2CH{=}C(CH_3)CH_2CH_2CH{=}C(CH_3)_2$
6 R_3=R_4=OH R_2=H R_5=$CH_2CHOHC(CH_3){=}CH_2$



D

44 R_1=CH_2CH_2OH R_2=OCH_3 R_4=OH R_3=*O*-β-*D*- glucopyranoside
45 R_1=CH_2CH_2OH R_4=OCH_3 R_2=OH R_3=*O*-β-*D*-glucopyranoside
46 R_1=CH_2CH_2OH R_2=R_4=OCH_3 R_3=OH
47 R_1=$CH_2CHOHC(CH_3){=}CH_2$ R_4=OCH_3 R_2=R_3=OH
48 R_1=CH_2CH_2OH R_2=OH R_3=R_4=OCH_3
49 R_1=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=R_3=R_4=OH
50 R_1=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=OCH_3 R_3=R_4=OH
51 R_1=CH_2CH_2OH R_2=OCH_3 R_3=R_4=OH
52 R_1=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=R_3=OH R_4=OCH_3
53 R_1=*O*-β-*D*-glucopyranoside R_2=OCH_3 R_3=R_4=OH
54 R_1=CH_2CH_2OH R_2=R_4=OCH_3 R_3=*O*-β-*D*-glucopyranoside
55 R_1=CH_2CH_2OH R_3=OCH_3 R_4=OH R_2=*O*-β-*D*-glucopyranoside
56 R_1=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=R_4=OH R_3=H
57 R_1=$CH_2CH_2CH_2COOH$ R_2=OCH_3 R_3=R_4=OH

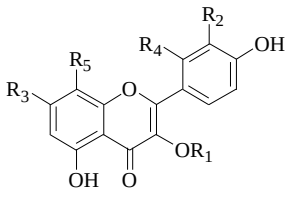


C

40 R_1=R3=OH R_4=R_5=H R_2=$CH_2CH{=}C(CH_3)_2$
41 R_1=R_3=OH R_2=R_4=R_5=H
42 R_1=R_3=R_5=OH R_2=R_4=H

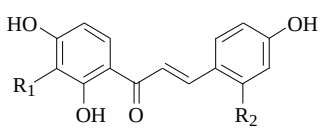
2.5 萜类化合物

萜类化合物主要是以白藜芦醇或其他二苯乙烯类为单体聚合而成的一类化合物。桑叶中的萜类化合物主要有苯并呋喃类、二苯乙烯类、萜类低聚物



B

12 R_1= rutinoside R_2=OH R_3=R_4=R_5=H
13 R_1=β-*D*-glucopyranoside R_2=R_3=OH R_4=R_5=H
14 R_1=rutinoside R_3=OH R_2=R_4=R_5=H
15 R_1=(6"-*O*-acetyl)-glucopyranoside
R_2=R_3=OH R_4=R_5=H
16 R_1=β-*D*-glucopyranoside R_3=OH R_2=R_4=R_5=H
17 R_1=(6"-*O*-2"'-butenoyl)-β-*D*-glucopyranoside
R_3= OH R_2=R_4=R_5=H
18 R_1=(6"-*O*-acetyl)-β-*D*-glucopyranoside
R_3=OH R_2=R_4=R_5=H
19 R_1=β-*D*-glucopyranoside R_3=*O*-β-*D*-glucopyranoside
R_2=OH R_4=R_5=H
20 R_1=glucopyranosyl(1-6)-β-*D*-glucose
R_2=R_3=OH R_4=R_5=H
21 R_1=R_4=R_5=H R_2=R_3=OH
22 R_1=β-*D*-glucoside R_2=R_5=H R_3=R_4=OH
23 R_1=R_2=R_4=R_5=H R_3=*O*-β-*D*-glucoside
24 R_1= R_4=R_5=H R_3=OH R_2=OCH_3
25 R_1=β-*D*-glucopyranoside R_3=*O*-β-*D*-glucopyranoside
R_2=R_4=R_5=H
26 R_1=CH_3 R_2=R_3=OH R_4=R_5=H
27 R_1=glucopyranosyl(1-6)-β-*D*-glucose
R_2=R_4=R_5=H R_3=OH
28 R_1=R_2=R_4=R_5=H R_3=OH
29 R_1=(6"-*O*-acetyl)-glucopyranoside R_2=OCH_3
R_3=OH R_4=R_5=H
30 R_1=R_2=R_5=H R_3=R_4=OH
31 R_1=β-(2"-*O*-acetyl)galactopyranoside R_2=OH
R_3=*O*-arabinpyranoside R_4=R_5=H
32 R_1=β-(2"-*O*-α-*L*-rhamnopyranosyl)glucuronide
R_2=R_4=R_5=H R_3=OH
33 R_1=galactoside R_2=OH R_3=OCH_3 R_4= R_5=H
34 R_2=*O*-β-*D*-glucoside R_1= R_4=R_5=H R_3=OH
35 R_1=β-*D*-galactopyranoside R_2=R_3=OH R_4=R_5=H
36 R_3=*O*-(3"-*O*-β-*D*-glucopyranosyl)-rhamnopyranoside
R_1= R_2=R_4=H R_5=OH
37 R_1=rhamnose R_2=OH R_3=*O*-glucose R_4=R_5=H
38 R_1=glucose R_2=OH R_3=*O*-rhamnose R_4=R_5=H



E

63 R_1= $CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=OH
64 R_1= $CH_2CH{=}C(CH_3)_2$ R_2=H
65 R_1=$CH_2CHOHC(CH_3){=}CH_2$ R_2=H
66 R_1=H R_2=OH

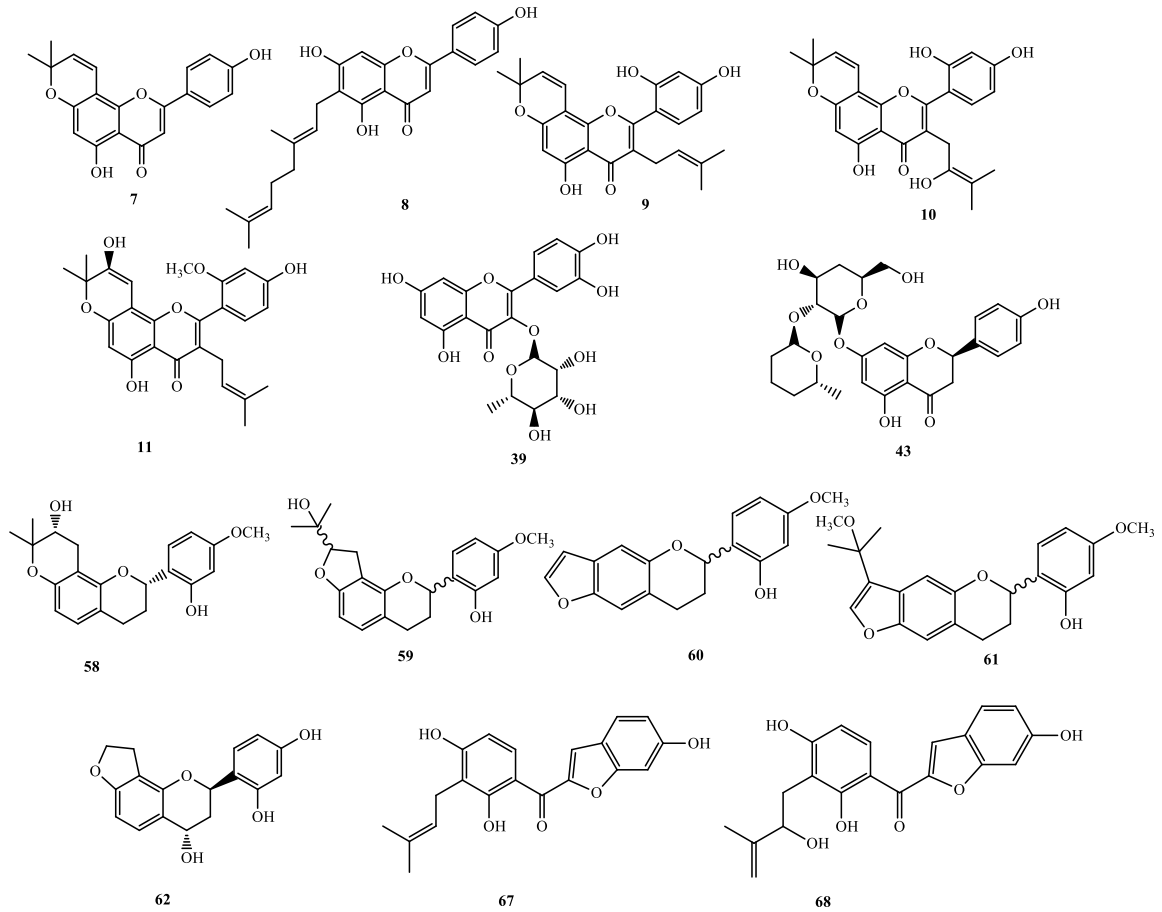


图 3　桑叶中黄酮类化合物结构

Fig. 3　Structural skeletons of flavonoids in *Mori Folium*

表 2　桑叶中有机酸及其类似化合物

Table 2　Organic acids and its similar compounds in *Mori Folium*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
69	*L*-苹果酸	8	82	二咖啡酸	22
70	奎宁酸	8-9	83	对香豆酸/对羟基肉桂酸	21-22
71	柠檬酸	8	84	没食子酸	21
72	咖啡酸	8,20,23	85	原儿茶酸/3,4-二羟基苯甲酸	21-22
73	间香豆酸/间羟基肉桂酸	21	86	阿魏酸	21
74	二咖啡酰奎宁酸	8,22	87	原儿茶醛/3,4-二羟基苯甲醛	21,23
75	9,16-二氧-10,12,14-十八碳三烯酸	13	88	丁香醛	21
76	氧化白藜芦醇	17-18,23	89	丁香酸	21
77	对苯二甲酸二丁酯	13	90	香草酸	21
78	邻苯甲二酸二丁酯	13	91	新绿原酸	8-9,22
79	隐绿原酸	8-9,20,22	92	绿原酸	8-10,12,20-23
80	*E*-阿魏醇	22	93	1-咖啡酰奎宁酸	8-9,20,22
81	芥子醇	22			

3 类。主要包括 29 个[9,13-14,17-19,21-22]，其中化合物（**108**～**134**）属于苯并呋喃类化合物，桑皮苷 A 属二苯乙烯类，桑皮苷 B 属苊类低聚物，其化合物名称及文献来源见表 4，结构骨架见图 6。

2.6　生物碱类化合物

桑叶中的生物碱以含氮糖环为主要结构特征，其中脱氧野尻霉素（1-deoxynojirimycin，DNJ）和 fagomine 为代表的一类生物碱，具有显著的 α-糖苷酶抑制作用，其降血糖功能、降糖机制是目前生物碱成分主要的研究热点，目前，从桑叶中提取分离的生物碱主要有 12 个[22,27-33]，其化合物名称及文献来源见表 5，结构骨架见图 7。

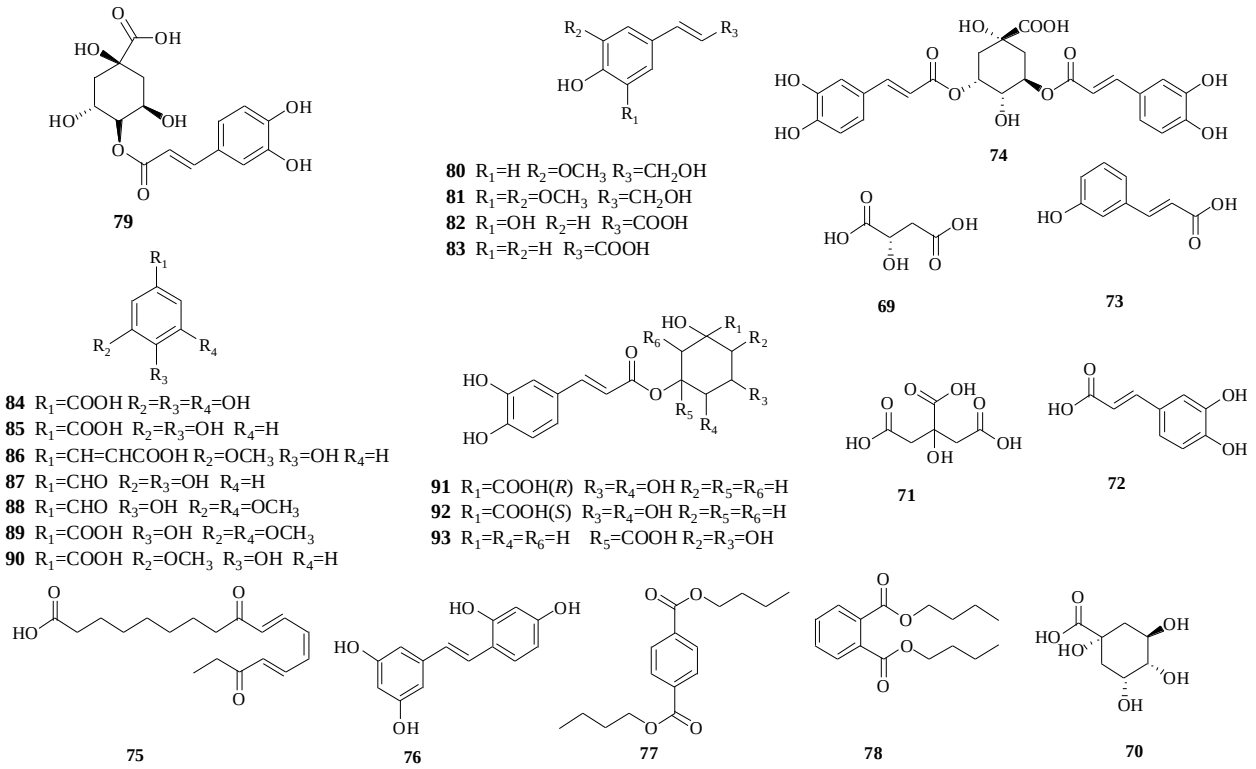


图 4　桑叶中有机酸类化合物结构

Fig. 4　Structural skeletons of organic acids in *Mori Folium*

表 3　桑叶中香豆素及 Diels-Alder 型加合物

Table 3　Coumarin and Diels-Alder type admixtures in *Mori Folium*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
94	5,7-二羟基香豆素-7-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷	9,11	101	桑呋喃 F1	22,24-25
95	伞形花内酯/7-羟基香豆素	11,14,22	102	桑呋喃 F	22,24-25
96	东莨菪内酯/7-羟基-6-甲氧基香豆素	11,14,23	103	查库霉素	22,24-25
97	滨蒿内酯/6,7-二甲氧基香豆素	11	104	桑皮酮 J	21-22,24-25
98	茵芋苷	11,21-22	105	guangsangon L	9
99	东莨菪苷	11,22-23	106	桑皮酮 G	21
100	菊苣苷	11	107	桑皮酮 H	21

2.7　桑叶多糖类

桑叶多糖具有降血糖、抗氧化的作用，主要采用热水浸提、酶法提取、超声波辅助提取、超高压提取等方法进行总糖的提取，共分离出 33 种多糖成分[34-40]，见表 6。

2.8　其他类化合物

桑叶中的氨基酸种类十分丰富，有蛋白质类氨基酸同时也有非蛋白质类氨基酸，是一种自然界优质的蛋白质资源。桑叶中的氨基酸共有 24 种[41-42]，其中谷氨酸的含量最高，是目前的研究热点。桑叶中的矿物元素非常丰富，含量较多的主要有 K（**182**，3.101%）、Ca（**183**，2.699%）、Mg（**184**，0.362%）、P（**185**，0.238%）、Fe（**186**，0.441%）等 23 种微量元素[37,43-45]。

同时，桑叶中还含有维生素主要以 B 族和 C 族为主，每 100 g 干桑叶约含维生素 A（**187**）4130 IU、维生素 B1（**188**）0.59 mg、维生素 B2（**189**）1.35 mg、胡萝卜素（**190**）7.40 mg、维生素 C（**191**）31.60 mg、视黄醇（**192**）0.67 mg、烟酸（**193**）4.00 mg[46]。此外还含有维生素 B6（**194**）、维生素 D（**195**）、维生素 E（**196**）、叶黄素（**197**）、叶酸（**198**）。其中，对于金属元素的形态分析，主要包括初级形态、次

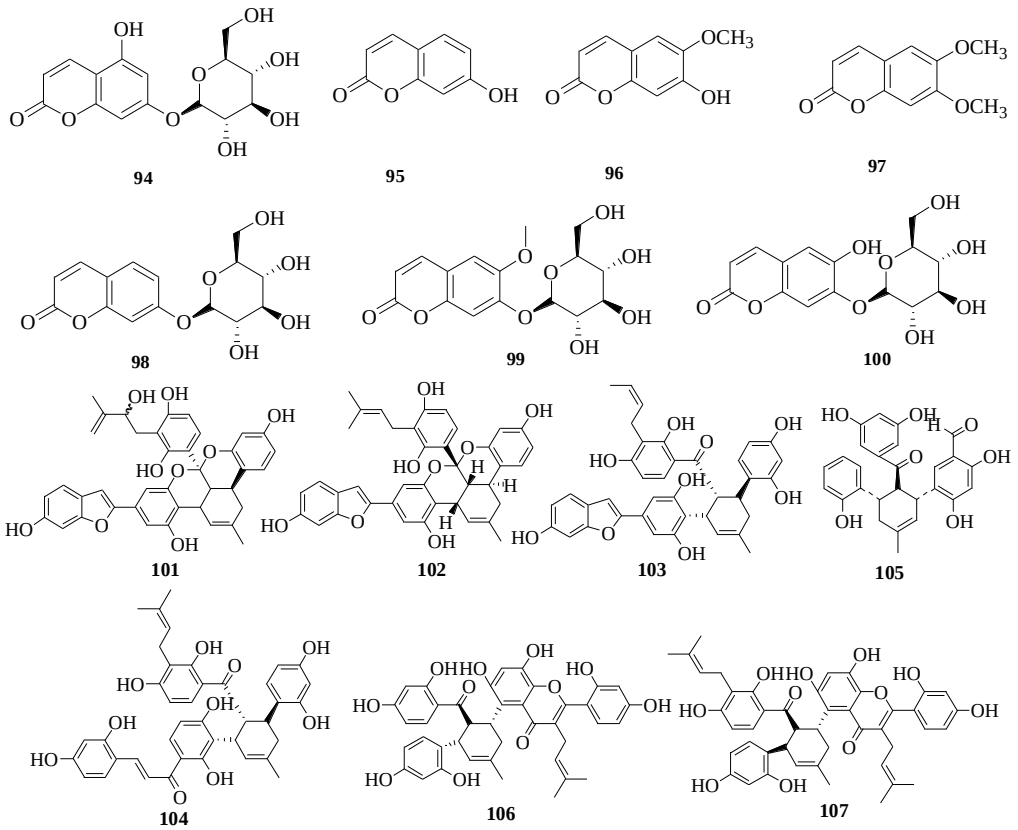


图 5　桑叶中香豆素及 Diels-Alder 加合物结构

Fig. 5　Structural skeletons of coumarin and Diels-Alder type admixtures in *Mori Folium*

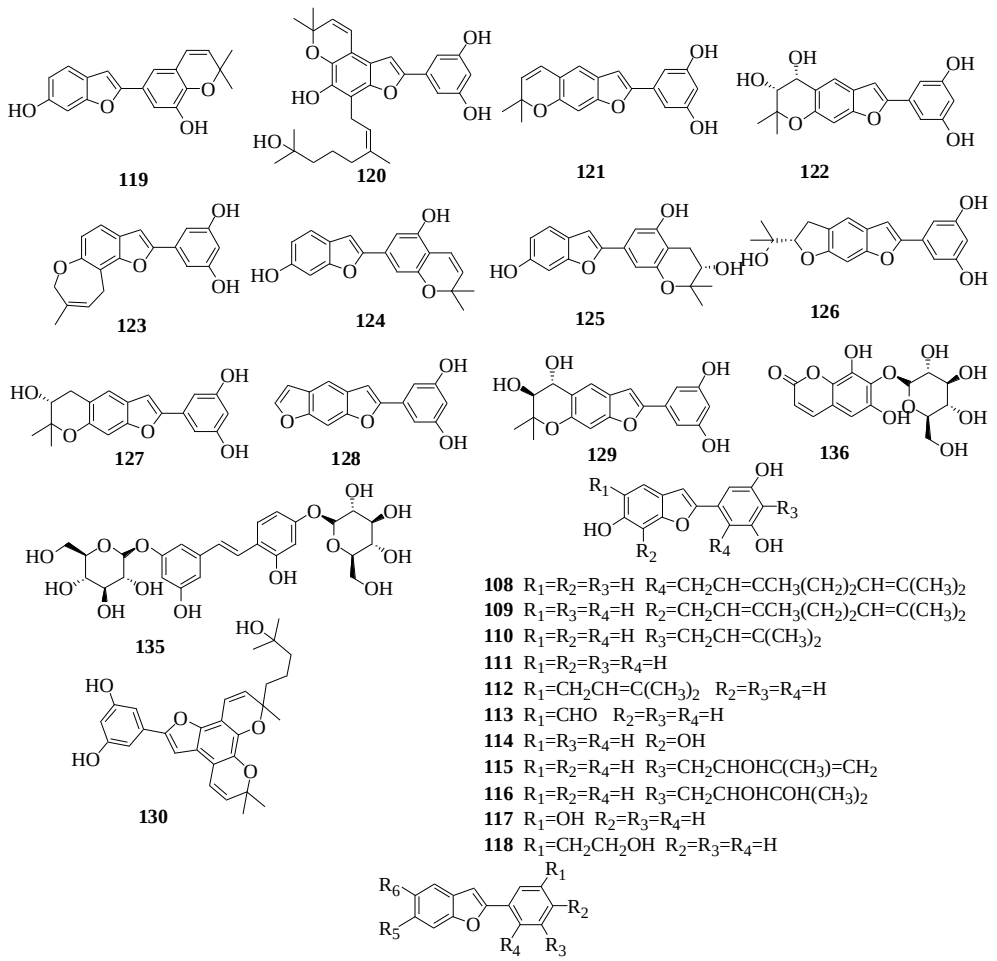
表 4　桑叶中芪类化合物

Table 4　Stilbene compounds in *Mori Folium*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
108	桑呋喃 A	17-18,22	123	桑辛素 G	9
109	桑呋喃 B	22	124	桑辛素 D	9,13,19,21
110	桑辛素 C	9,13-14,21,17-19,22	125	桑辛素 Z	22
111	桑辛素 M	9,13-14,17-18,21	126	桑辛素 O	21
112	桑辛素 N	13,17-19,21-22	127	桑辛素 P	13,21-22
113	桑辛素 Y	21-22	128	桑辛素 X	13,17-18,21-22
114	wittifuran E	17-18	129	桑辛素 V	13,21-22
115	wittifuran X	13	130	wittifuran R	22
116	wittifuran Y	13	131	桑辛素 I	13,22
117	2-(3,5-二羟苯基)-5,6-二羟基苯并呋喃	17-18	132	桑皮苷 F	21
118	5-羟乙基桑辛素 M	13	133	6-*O*-(β-*D*-吡喃葡萄糖苷)桑辛素 M	19
119	桑辛素 E	13	134	3’5’-二甲氧基 wittifuran Y	13
120	桑辛素 W	21-22	135	桑皮苷 A	21
121	morunigrol C	17-18	136	桑皮苷 B	21
122	wittifuran Z	13			

级形态研究，其目的主要是对中药中微量元素的含量进行考察，进而考究金属元素对桑叶的药效、药理和生物学活性的影响。

除了黄酮、生物碱、多糖、氨基酸、维生素和矿物元素，桑叶中还含有 β-谷甾醇（**199**）、豆甾醇（**200**）、菜油甾醇（**201**）、蜕皮甾酮（**202**）、β-香树脂醇（**203**）、羽扇豆醇（**204**）、牛膝甾酮（**205**）、内消旋肌醇（**206**）、蚊麻脂醇（**207**）甾醇类物质[12]，综上分析，桑叶中成分极其丰富，临床应用时针对不同病症存在不同的物质基础组成，并可能是以网络的形式发挥作用。其中量丰物质与微量物质之间关系如何都需要结合药理机制进行深入的比对研究。



119 **120** **121** **122** **123** **124** **125** **126** **127** **128** **129** **136** **135** **130**

108 R_1=R_2=R_3=H R_4=CH_2CH=$CCH_3(CH_2)_2CH$=$C(CH_3)_2$
109 R_1=R_3=R_4=H R_2=CH_2CH=$CCH_3(CH_2)_2CH$=$C(CH_3)_2$
110 R_1=R_2=R_4=H R_3=CH_2CH=$C(CH_3)_2$
111 R_1=R_2=R_3=R_4=H
112 R_1=CH_2CH=$C(CH_3)_2$ R_2=R_3=R_4=H
113 R_1=CHO R_2=R_3=R_4=H
114 R_1=R_3=R_4=H R_2=OH
115 R_1=R_2=R_4=H R_3=$CH_2CHOHC(CH_3)$=CH_2
116 R_1=R_2=R_4=H R_3=$CH_2CHOHCOH(CH_3)_2$
117 R_1=OH R_2=R_3=R_4=H
118 R_1=CH_2CH_2OH R_2=R_3=R_4=H

131 R_1=R_5=OH R_2=R_6=H R_3=OCH_3 R_4=CH_2CH=$C(CH_3)_2$
132 R_1=R_5=*O*-β-*D*-glucopyranoside R_2=R_4=R_6=H R_3=OH
133 R_5=*O*-β-*D*-glucopyranoside R_2=R_4=R_6=H R_1=R_3=OH
134 R_1=R_3=OCH_3 R_4=R_6=H R_5=OH R_2=$CH_2CH(CH_3)C(CH_3)$=CH_2

图 6 桑叶中芪类化合物结构

Fig. 6 Structural skeletons of stilbene compounds in *Mori Folium*

表 5 桑叶中生物碱类化合物

Table 5 Alkaloid compounds in *Mori Folium*

序号	化合物	文献	序号	化合物	文献
137	1-DNJ	22,27-33	143	*N*-甲基-1-DNJ	22,29-32
138	荞麦碱	22,27-31,33	144	1,4-二脱氧-1,4-亚氨基-(2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷)-阿拉伯糖醇	22,30-33
139	异荞麦碱	27	145	3-表荞麦碱	30,32-33
140	2-*O*-α-*D*-Gal-DNJ	22,27-32	146	打碗花素	29
141	4-*O*-β-*D*-Glc-荞麦碱	27,30	147	去甲莨菪碱	30,31-33
142	1,4-二脱氧-1,4-亚胺基-*D*-阿拉伯糖醇	22,28-32	148	甜菜碱	22
143	*N*-甲基-1-DNJ	22,29-32			

3 药理作用

基于 Web of science 和文献计量分析在线平台对 2012—2020 年 SCI 收录的桑叶关键词报道文献进行汇总分析，发现以血糖、抗氧化、炎症、肥胖为主题词的药理作用研究较多，见图 8。Thaipitakwong 等[47]对近 20 年桑叶的化学成分及临床药理作用进行了综述，表明桑叶具有多种抗心血管风险的有益作用，包括抗高血糖、抗高血脂、抗肥胖、

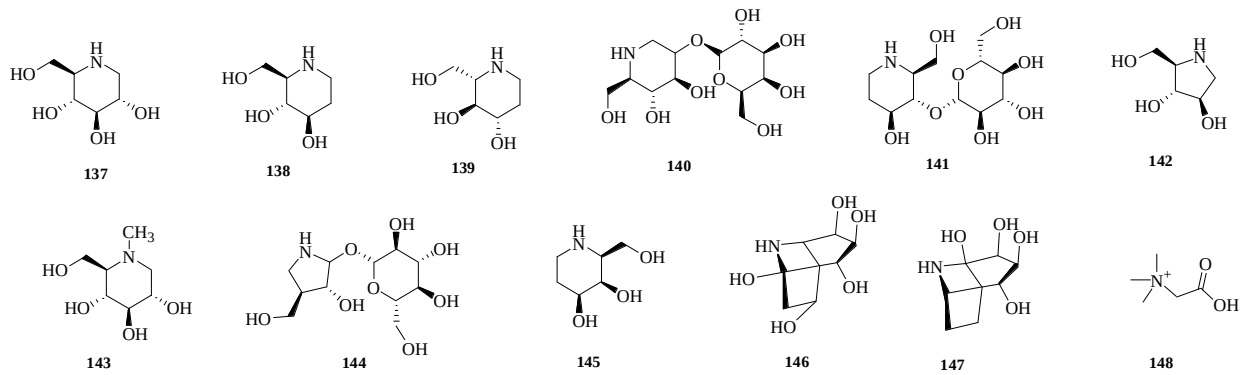


图 7 桑叶中生物碱类化合物结构

Fig. 7 Structural skeletons of alkaloid compounds in *Mori Folium*

表 6 桑叶中多糖类化合物组成及比例

Table 6 Composition and proportion of polysaccharides in *Mori Folium*

序号	化合物名	单糖组成（物质的量比）	参考文献
149	MPL1	Flu∶Ara∶Rha∶Xyl∶Glu＝58.00∶9.90∶5.80∶5.10∶21.20	34,39
150	MPL2	Flu∶Ara∶Rha∶Xyl∶Glu＝45.00∶6.74∶17.20∶7.30∶24.10	35,39
151	MP11	Rha∶Ara∶Xyl∶Man∶Glu∶Gal＝21.00∶16.00∶3.00∶3.00∶1.00∶20.00	34,39
152	MP12	Rha∶Glu＝3.00∶1.00	34,39
153	MP13	Rha	34,39
154	W1	Rha∶Ara∶Xyl∶Man∶Glu∶Gal＝7.16∶9.59∶1.09∶1.05∶12.36∶15.52	36
155	N1	Rha∶Ara∶Glu∶Gal＝5.25∶5.76∶9.28∶11.66	36
156	N2	Glu∶Gal＝3.00∶4.00 左右	36
157	N4	Glu∶Gal＝3.00∶4.00 左右	36,39
158	MPS-1	GLcN∶Rha∶Ara∶GalN∶Gal∶Glu∶Xyl∶Man＝1.44∶37.91∶9.68∶0.82∶20.96∶19.96∶4.78∶4.85	37
159	MPS-2a	GLcN∶Rha∶Ara∶GalN∶Gal∶Glu∶Xyl∶Man＝2.12∶8.86∶12.24∶2.15∶24.68∶31.98∶9.84∶8.13	37
160	MPS-2b	Rha∶Ara∶Gal∶Glu＝9.60∶18.50∶47.0∶24.90	37
161	MPS-2c	Rha∶Ara∶Gal∶Glu∶Xyl＝9.79∶36.75∶43.08∶5.08∶5.30	37
162	MPS-3	Rha∶Ara∶Gal∶Glu∶Xyl∶Man＝6.17∶11.80∶38.87∶21.58∶11.80∶9.78	37
163	MLP	Man∶Rha∶GlcA∶GalA∶Glc∶Gal∶Ara＝0.51∶5.13∶2.13∶3.02∶2.13∶2.95∶2.55	38-39
164	MLP-3a	Man∶Rha∶GlcA∶GalA∶Glc∶Gal∶Ara＝0.77∶4.53∶0.81∶1.21∶3.47∶12.55∶11.14	38-39
165	MLP-3b	Rha∶GlcA∶GalA∶Gal∶Ara＝1.57∶0.20∶6.10∶1.27∶0.89	38-39
166	MLP3	Ara∶Man∶Rha∶Gal∶Glc＝5.27∶0.75∶6.83∶1.89∶1.72	39
167	WSPSs	Gal∶Glc∶Man∶Xyl∶Ara∶Rha＝6.00∶9.70∶1.30∶1.00∶4.40∶5.30	39
168	PcSs	Gal∶Glc∶Man∶Xyl∶Ara∶Rha∶GalA＝12.60∶17.40∶1.60∶1.00∶5.90∶4.20∶49.30	39
169	HMCs-A	Gal∶Glc∶Man∶Xyl∶Ara∶Rha＝13.90∶4.90∶2.00∶5.70∶1.10∶1.00	39
170	HMCs-B	Gal∶Glc∶Man∶Xyl∶Ara∶Rha＝16.50∶23.60∶1.00∶16.10∶13.30∶20.60	39
171	APFM	Rha∶Ara∶Fru∶Glc∶Gal＝8.91∶2.71∶1.00∶3.75∶6.04	39
172	MP-3	Rha∶Gal∶Glc∶GalA∶GlcA＝1.00∶0.20∶0.50∶2.30∶1.50	37,39
173	SJB	Rha∶Ara∶Glc∶Gal∶GalA＝1.00∶1.26∶0.66∶2.04∶0.95	39
174	Hw	Rha∶Ara∶Gal∶Glc∶Xyl∶Man＝23.47∶20.00∶23.13∶26.19∶7.03∶0.23	39
175	Alk	Rha∶Ara∶Gal∶Glc∶Xyl∶Man＝27.11∶21.48∶23.62∶21.37∶6.17∶0.22	39
176	HDP	Glc∶Rha∶Ara∶Gal∶Xyl∶Man∶GalA∶GlcA＝1.00∶5.39∶2.04∶5.02∶0.20∶0.49∶5.67∶6.14	39
177	SDC	Rha∶Ara∶Xyl∶Gal∶GalA＝1.00∶1.60∶1.20∶2.00∶41.70	39
178	PMP11	Rha∶GalA∶GlcA＝2.27∶1.59∶1.00	39
179	PMP12	Rha∶Ara∶Gal∶GlcA＝1.00∶1.56∶1.57∶1.08	39
180	MPA-1	Glc	39
181	SDA	Rha∶Ara∶Xyl∶Glu∶Gal∶GalA＝5.00∶4.00∶1.00∶2.00∶6.00∶38.00	40

抗高血压、抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化和心脏保护作用。本节从桑叶的传统功效出发，用现代药理研究思路就其解热镇痛抗炎、降血糖、调血脂、抗氧化、抗动脉粥样硬化等药理机制进行分析。

3.1 解热镇痛、抗炎

通过副伤寒甲乙杆菌疫苗引起的发热和醋酸诱发的扭体实验观察发现，桑叶甲醇提取物主要是通过抑制前列腺素的合成实现外周镇痛。对于 CFA 诱导的慢性关节炎，主要是通过降低血管通透性和抑制 COX 或 LOX 途径而抑制急性炎症反应，从而显著降低体液免疫应答[48]。

桑叶水提物对碘乙酸钠诱导的骨关节炎大鼠模

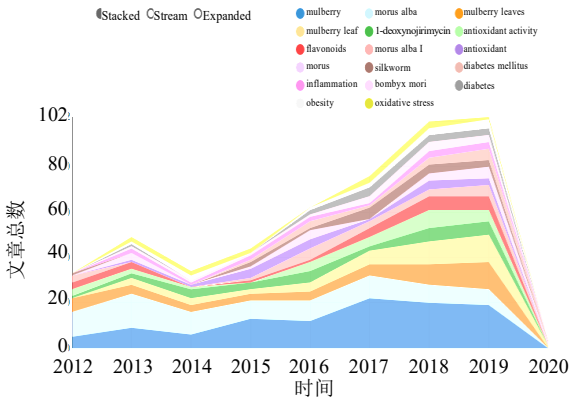


图 8　桑叶文献报道中药效相关关键词分布图

Fig. 8　Key word distribution in literature reports of *Mori Folium*

型软骨降解和炎症反应具有保护作用，改善骨关节炎大鼠血清基质金属蛋白酶-13 和软骨寡聚基质蛋白、II 型胶原 C-端肽 2 个骨关节炎诊断和进展的生物标志物水平，抑制白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-6 和肿瘤坏死因子等促炎性细胞因子的产生[49]。说明桑叶的水提物、甲醇提取物针对不同病理模型，均可发挥解热、镇痛、抗炎作用。

3.2　降血糖

以桑叶多糖、多酚、生物碱、黄酮类为主要研究对象，通过测定糖尿病动物模型的血糖、低/极低/高密度脂蛋白、胰岛素、胆固醇和胰岛直径等指标，发现桑叶不同提取物治疗的糖尿病组血糖及其他指标均降至对照组水平。糖尿病组胰岛直径和细胞数减少，桑叶提取物治疗后均达到对照组水平，桑叶各提取物对糖尿病大鼠有一定的治疗作用，并能恢复细胞数量的减少[50]。其作用机制分别涉及多条通路。

3.2.1　抑制 α-葡萄糖苷酶的活性　葡萄糖苷酶可以水解碳水化合物的糖苷键，形成单糖、低聚糖或糖缀合物，进而被人体吸收进而升高血糖。桑叶中主要的活性物质多糖、生物碱、黄酮均可以作为 α-葡萄糖苷酶抑制剂，降低肝组织中葡萄糖-6-磷酸激酶的活性，竞争性抑制碳水化合物底物与 α-葡萄糖苷酶的结合，延迟胃肠道葡萄糖的吸收，降低淀粉降解为葡萄糖的速率，减缓胃肠道葡萄糖的吸收，从而降低餐后血糖水平，此外，可通过抑制 α-葡萄糖苷酶分解代谢，减缓小肠内碳水化合物的分解，从而延缓对葡萄糖的吸收速度，抑制餐后血糖和胰岛素的增加[51]。

3.2.2　抑制跨上皮葡萄糖运输系统相关蛋白　口服葡萄糖耐量试验和静脉葡萄糖耐量试验研究发现，生物碱中代表性成分 DNJ 是通过对肠道葡萄糖吸收抑制来降低最大血糖水平，通过 qRT-PCR 和 Western blotting 方法，检测到其抑制机制主要是下调小肠 SGLT1、Na1/K1-ATP 和 Glut2 的 mRNA 和蛋白表达，提高肝糖酵解酶（GK、PFK、PK、PDE1 mRNA 和蛋白的水平，降低糖异生酶（PEPCK、G-6-Pase）的表达，即 DNJ 可通过抑制跨上皮葡萄糖运输系统相关蛋白来降低血糖[52]。

3.2.3　抑制胰岛 β-B 细胞凋亡　桑叶多糖中的 MLPs、MRPs 和 MFPs 可上调糖尿病大鼠炎症因子 PDX-1、INS-1 和 INS-2 在胰腺中的表达，改善胰岛 β 细胞的超微结构变化，从而促进胰岛素分泌，抑制 β 细胞凋亡，增加 β 细胞计数抑制 α-淀粉酶和 α-糖苷酶，恢复胰岛素依赖性和非胰岛素依赖性途径中的葡萄糖代谢来降低血糖[53]。

除此之外，桑叶多酚提取物和桑叶多糖中的 MLPII 可通过上调 IRS-1/PI3K/Glut-4 的信号传导，使肝葡萄糖代谢和胰岛素信号传导正常化，降低血糖[39,54]。桑叶中黄酮类化合物槲皮素、芦丁具有抗氧化性和金属结合性，它们可减轻氧化应激和螯合氧化还原反应中涉及的微量元素，从而减弱矿物质在组织过剩的负后果，进而减轻糖尿病的症状[55]；桑叶多糖中的 MLPII 可通过增加胰十二指肠同源盒-1 的表达，恢复 PDX-1 的核定位，改善胰岛素分泌能力，增加胰岛 β 细胞胰岛素含量，从而反式激活葡萄糖转运蛋白 2 和胰岛素、葡萄糖激酶的表达[39,56]。

3.3　调血脂

桑叶多糖、生物碱、黄酮类从多条信号通路干预调节血脂代谢。

3.3.1　抑制转录因子的表达　桑叶提取物中的主要成分槲皮素、咖啡酸、羟基黄素和橙皮苷能有效抑制固醇调节元件结合蛋白和核激素受体过氧化物酶体增殖物激活受体转录因子和脂肪特异性蛋白 A-FABP 和 FAS 的表达，抑制 3T3-L1 前脂肪细胞的分化和诱导凋亡，进而抑制脂肪的生成[57]。

3.3.2　调节 MAPKs 信号通路　桑叶多糖 JS-MP-1 可以通过调节 MAPKs 信号通路诱导前脂肪细胞凋亡，诱导线粒体功能障碍来减少脂肪细胞数量和脂肪质量 3T3-L1 脂肪细胞的 DNA 断裂，有效的抑制脂肪细胞增殖，高纯度 MLP、MFP50 和 MFP90 可通过降低血清总胆固醇和三酰甘油水平，提高血清

高密度脂蛋白胆固醇水平，改善血脂[39]。

3.4 抗氧化

Jeszka-Skowron 等[58]研究发现桑叶水提物对 ABTS 的清除率为（72.35＋4.91）%，对 DPPH 的清除率为（388.12＋10.62）%。提示桑叶抗氧化特性是由于它有防止脂质过氧化和脂肪细胞因子失调，清除自由基的能力。Sun 等[59]通过纯化馏分进行分析其自由基清除活性、溶血抑制能力、和细胞抗氧化活性，得到 3 个新的抗氧化肽-P1、P2 和 P3，研究表明，总酚的含量与清除自由基活性的关系成正比例，此外其抗氧化活性易受基因、生长环境、提取方法等多重因素的影响。

3.5 抗动脉粥样硬化

桑叶提取物富含的多酚类物质，能有效抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移，上调 p53 肿瘤阻抑蛋白，抑制细胞周期蛋白依赖性激酶和小 GTPase 和蛋白激酶 B/核因子-κB 信号传导，从而抑制动脉粥样硬化的发展[60]。

3.6 抑制肿瘤

桑叶多酚提取物中的芦丁和槲皮素，具有诱导肝癌细胞凋亡的能力，多酚提取物激活磷酸化 AMP 依赖的蛋白激酶后，脂肪酸合酶的表达降低，蛋白激酶 B 随之降低，导致细胞色素 c 从线粒体膜释放，然后激活的凋亡蛋白酶导致肿瘤细胞死亡[61]。

3.7 神经保护

桑叶中含有的黄酮类化合物，可以通过抗氧化剂的作用起到强有力的神经保护剂的作用，这些抗氧化剂增强了对氧化损伤造成的活性氧的防御能力，增强了对体内脑缺血（如体外）的神经保护作用，减少缺氧葡萄糖缺乏引起的脑缺血和脑内 γ-氨基丁酸耗竭，可用于抗神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病[62]。

3.8 心脏保护

桑叶中 DNJ、酚类化合物和黄酮类化合物可保护心脏结构和功能，对异丙肾上腺素所致心肌损伤有明显的改善作用。与未治疗组相比，治疗组心肌标志物升高水平较低，心肌炎和心肌坏死面积较小，同样，在肌球蛋白诱导的心肌炎模型中，桑叶治疗与心肌组织结构接近正常，没有大量炎性细胞因子和纤维组织浸润，此外，通过逆转心肌的收缩和舒张损伤来维持心脏血流动力学功能，表明桑叶对左心室重构发育的保护作用[47]。

3.9 其他作用

桑叶提取物能够使凝血酶水解纤维蛋白原转化成纤维蛋白过程受到抑制，从而延长血浆部分凝血，凝血酶和凝血酶原的时间，同时，也显著延长去抗凝血酶 3 和去纤溶酶原血浆凝血酶时间，从而达到抗凝血作用。

此外，桑叶提取物芦丁、桑色素、山柰酚具有抗菌作用，对呼吸道合胞病毒、HSV-1 病毒、HSV-2 病毒均有明显的抑制作用；桑叶内含物还可以加强肠道蠕动、改善消化系统，在增强免疫美白方面也有显著功效[43]。

4 多层面桑叶 Q-Marker 的预测分析探讨

中药 Q-Marker 是关于中药质量控制的新概念，是与中药的临床作用密切相关的一种、几种、一类或几类的化学物质，反映包括中药安全性和有效性在内的完整的中药质量的标示性物质[3]，其根本目的是从不同侧面和不同角度，将中医药理论体系中的“药效”和“药性”紧密的结合起来，为遣药组方提供可示依据。

伴随新技术发展，桑叶的药效机制研究也逐步深入，与内在相关物质基础不能准确对应等局限性也随之有了一定突破，真正的 Q-Marker 是能体现出与相应药效的高度相关。以下将结合中药 Q-Marker 的内涵，从药材基原、成分分析、成分体内过程、药效作用多层面进行桑叶 Q-Marker 分析预测，以建立更全面的饮片质量控制体系及评价的方法。

4.1 基于基原特性与生长期差异的 Q-Marker 预测分析

桑科植物由遍及全球的 37 个属组成[63]，我国桑属共 15 种，4 个变种，包括长穗桑、长果桑、鲁桑、白桑、黑桑、华桑、广东桑、细齿桑、蒙桑、山桑、川桑、唐鬼桑、瑞穗桑、滇桑、鸡桑，4 个变种包括鬼桑、大叶桑、白脉桑、垂枝桑[64]。Mathithumilan 等[65]利用位点特异性基因和基因组 SSR 标记共分析了 11 个桑属品种 3485 条序列，检测到大约 41%的基因标记在不同桑品种之间存在遗传变异性。

桑属植物黄酮类化合物占主导地位[66]，植物中黄酮类化合物前期合成的途径大致相同，主要是多酮化途径与莽草酸途径生物合成的产物，以 3 个丙二酰辅酶 A 与 1 个香豆酰辅酶 A 为前体，在查耳酮合成酶的作用下合成查耳酮，然后经查耳酮异构

酶进行分子内环化，生成二氢黄酮类化合物，而二氢黄酮类化合物是黄酮、二氢黄酮、黄酮醇、异黄酮等黄酮类化合物的前体物质，通过不同的分支途径产生[67-68]。通过区别桑属成分特征，在考究植物亲缘学及化学成分特有性，将黄酮类成分初步作为桑属桑叶药材 Q-Marker 的指标。

从药材生长期研究来看，嫩桑叶和霜桑叶都入方药，《中药药典》2020 年版规定桑叶初霜后采收，张丽丽等[69]为探讨桑叶适宜采收期，对不同生长期的 11 个品种 88 个桑叶样品进行分析评价，研究结果表明，不同品种、不同生长期桑叶中的生物碱类和黄酮类成分含量差异较大，且随着季节的更替，生物碱类的含量呈总体下降趋势，在 10 月份后大幅下降，黄酮类成分的含量变化较小，但 10 月份之后亦呈下降趋势，对每个月份所有样品中各成分含量的中位数做比较分析，结果显示 DNJ 在不同生长期变化最大，其不同生长期的变化近 8 倍，荞麦碱的变化近 5 倍；黄酮类成分中异槲皮苷与芦丁是主要成分，2 者约占总黄酮的 77.8%～85.1%，随着生长期的变化，2 者的相对含量发生改变，异槲皮苷由原来的次最大含量成分替代芦丁成为最高含量成分，因此可选取 DNJ、芦丁、异槲皮素等作为考察不同季节桑叶的 Q-Marker。

4.2 基于量丰化学成分可测性的桑叶 Q-Marker 预测分析

化学成分的可测性也是中药 Q-Marker 筛选的主要原则之一。目前桑叶中化学成分可通过薄层色谱、高效液相、气相色谱等来进行分析测定，其中指纹图谱也是最重要的手段之一。孙莲等[70-72]利用 TLC-薄层生物自显影技术、薄层-紫外分光光度法、微乳薄层色谱法，对桑叶中黄酮，绿原酸进行表征识别；Sánchez-Salcedo 等[8]采用 UHPLC-MS 对桑叶的多酚指纹图谱和化学计量学鉴别；曾卫湘[43]对 53 份桑叶要用品质进行了综合评价，表明发现各批桑叶中均含有多糖、黄酮类和生物碱类物质，郝静怡[12]采用液质联用对 8 个地区 48 个样品的桑叶进行了定性鉴别和含量测定，共检测出具有代表性的绿原酸、异槲皮苷、芦丁、槲皮素、山柰酚 5 种酚类化合物。

黄酮类和生物碱类是桑叶化学成分可测性 Q-Marker 的重要选择，多糖类成分结构复杂，分离纯度和结构鉴定难度较大，氨基酸类指纹图谱研究较少，生物碱类因没有发色基团而对定性定量条件要求苛刻，黄酮类成分含量大于生物碱类成分。因此首先选用黄酮类化合物作为桑叶化学成分可测性的 Q-Marker 的指标。并探索新的分析检测技术对黄酮和生物碱的成分进行同时鉴定和含量测定，为桑叶的质量评价提供更加科学，完善的技术评价体系。

4.3 基于主要成分药动学特征的桑叶 Q-Marker 预测分析

季涛[73]对桑叶中黄酮类、生物碱类部分成分体内过程进行了药代动力学研究，结果表明，槲皮素、山柰酚在 ig 0.333 h 后就达到峰值，DNJ 和荞麦碱在 0.667 h 后达到峰值，说明黄酮和生物碱在体内均能较快入血，迅速分布。但是槲皮素和山柰酚在 4 h 后血药浓度再次达到峰值，说明 2 者在体内代谢时间较长，可能肝肠循环导致血药浓度再次升高，双峰的出现说明槲皮素和是山柰酚在肠道内存在重吸收。而 DNJ 和荞麦碱在 6 h 是为峰值的 1/20，说明 2 者不易在体内蓄积，鉴于此，将 DNJ 和荞麦碱作为研究药代动力学桑叶的 Q-Marker。

4.4 基于成分间相互作用的桑叶 Q-Marker 预测分析

近代有研究认为中草药微量元素是决定中草药寒热温凉 4 性的物质基础之一[74]，同时也是中草药有效成分的核心成分之一。金属元素的含量和形态也会对桑叶的药效作用产生一定的影响，但更多的可能是有机成分与金属元素组成的配位化合物，金属配位化合物更能从整体上反映出桑叶的真正物质基础。在目前对桑叶中金属元素的含量和形态研究的基础上，钙和钾在金属成分中含量较高，因此将钙和钾作为研究金属配位复合物的 Q-Marker 的指标[74]。

4.5 基于农药残留对饮片质量影响的 Q-Marker 预测分析

桑叶作为药食同源大宗饮片，农药残留将严重影响其使用安全性，对其农药残留量限度的控制具有迫切的必要性。各类成分含量在有农药存在时是否稳定可控，这种影响不可忽视。黄莉莉等[75]采用 LC-MS/MS 对桑叶药材中 100 种农药残留进行了检查，检测其在 0.003～16.000 μg/kg 的线性范围，加样回收率和检测限都比较良好的吡虫啉、多菌灵、毒死蜱、敌敌畏、乙酰甲胺磷最具有代表性，同时对最近几年桑叶农药研究情况进行比较[76-79]，选取最常用的农药，残留量和毒性较大且消除速度较慢

的毒死蜱和吡虫啉作为农药残留限量指标，其检测限范围作为桑叶饮片限量 Q-Marker 的指标。

4.6 基于传统功效的桑叶 Q-Marker 预测分析

传统功效是现代药理学和临床研究的重要参考，桑叶是中药中清凉解表之要药，《神农本草经》记载，传统功效具“除寒热，出汗”“治劳热咳嗽，明目，长发”，后《本草从新》记载：“滋燥，凉血，止血”[80]。收载于《中国药典》2020 年版具有疏散风热、清肺润燥、清肝明目。桑叶味甘，性寒，甘能养血滋阴、寒则清热，在桑叶有效成分中黄酮化合物的止咳祛痰与其传统功效“清肺润燥、祛痰止咳”相类似，同时，伴随着霜桑叶黄酮含量的增加，其止咳抑制效率由 25%上升至 38%[81]。此外，桑叶退热效应与光谱相关性显示，色氨酸在霜冻后含量显著增加，其霜前霜后解热效果差异性可归因于结霜增效物质-色氨酸，其滋养神经、降低兴奋性毒性与传统功效“疏散风热”相一致[82]。桑叶中黄酮类化合物和绿原酸对于急性炎症具有显著作用，绿原酸对控制核因子-κB 激活的蛋白酶体复合物的活性具有抑制作用，单独摄入绿原酸可预防肠道炎症，同时黄酮类化合物可清除自由基改善氧化应激导致的炎症[83]。综上，黄酮类化合物、色氨酸、绿原酸可作为桑叶传统功效的 Q-Marker 的重要选择。

4.7 基于网络药理学及临床研究的桑叶 Q-Marker 预测分析

网络药理学将药物的发现从“一靶一药”转变为“网络靶向、多组分治疗”，为传统中药研究提供了独特而创新的途径。近年的现代临床应用中，桑叶多用于治疗糖尿病。Ge 等[84]运用网络药理学分析糖尿病相关的靶蛋白，结果表明桑叶中的没食子酸、富马酸、绿原酸和槲皮素通过多种途径治愈或缓解糖尿病的症状。Kwon 等[85]研究发现在一定浓度条件下，桑叶提取物与 DNJ 显示出非常相似的抑制模式，表明桑叶提取物对 α-糖苷酶的抑制作用主要依赖于 DNJ，且无其他成分产生拮抗作用。除此之外，在体外细胞摄取葡萄糖实验中，单一化合物 DNJ 没有表现出抑制葡萄糖吸收的作用，桑叶提取物中的槲皮素作为一种强有力的糖吸收的抑制剂与可溶性膳食纤维协同作用，可使葡萄糖的肠道运输下降 13.6%。Li 等[86]研究发现，利用桑叶多糖清除自由基和修复受损的胰岛 β 细胞的功能，DNJ 与桑叶多糖杂化物质通过激活 PDX-1/胰岛素-1 信号通路，比单用 DNJ 更能有效地调节糖尿病小鼠的并发症。分析提示这组物质可以作为与桑叶改善糖尿病相关药效的 Q-Marker 的重要选择。

5 结语

桑叶中不同成分组成与结构性质对应于不同的临床应用，分析探讨并制定 Q-Marker 具有重要的研究意义，旨在从不同角度和不同层次，科学系统地评价出高质量的桑叶饮片，并表征出“异病同治”的不同物质基础组，将现代研究结果与中医药理论体系中的“功效”和“药性”有机结合，为组方、制剂等提供确实依据。结合课题组前期已开展的 30 余批次不同产地桑叶的 HPLC 指纹图谱研究、体外调节血糖的研究，运用数据分析软件比对，初步发现寻找桑叶 Q-Marker，综合实验及统计软件分析，探索“结构-含量-效应”的相关性、因果性等，确定桑叶类药材 Q-Marker，建立全程质量控制体系并指导临床应用。2020 年 3 月 26 日，在世界中医药学会联合会主办的中医药参与全球抗疫支持行动中医药抗疫专家经验全球直播中，张伯礼院士在中药新药研发板块中指出：“据广州呼吸疾病国家重点实验室，中科院上海药物所开展体外活性验证发现，桑叶具有较好的抗新型冠状病毒活性，具有强活性的组分化合物。”提示与病毒抑制功效相关的桑叶 Q-Marker 研究值得深入展开。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张立雯. 桑叶多组分对糖尿病及其并发肝肾损伤的改善作用与效应机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[2] 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.

[3] 刘昌孝. 中药质量标志物（Q-Marker）研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.

[4] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.

[5] 路丹桂, 邱丽氚, 常虹, 等. 中国桑科植物属的空间分布及多样性 [J]. 西北植物学报, 2019, 39(6): 1127-1134.

[6] 冯淦熠, 贺喜, 杨浩然, 等. 桑叶多酚提取与体外抗氧化能力研究进展 [J]. 饲料研究, 2019, 42(2): 68-72.

[7] 张丽丽. 桑属植物资源性化学成分积累动态评价及桑叶适宜干燥加工技术研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.

[8] Sánchez-Salcedo E M, Tassotti M, del Rio D, *et al*. (Poly)phenolic fingerprint and chemometric analysis of

white (Morus alba L.) and black (Morus nigra L.) mulberry leaves by using a non-targeted UHPLC-MS approach [J]. *Food Chem*, 2016, 212: 250-255.

[9] 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.

[10] 于小凤. 经霜对桑叶黄酮类成分积累影响的分子机制研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2018.

[11] 陈晓燕. 桃仁、桑叶化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.

[12] 郝静怡. 不同产地桑叶中功能成分的含量分析及桑叶体外生物活性的研究 [D]. 镇江: 江苏科技大学, 2018.

[13] 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.

[14] 杨永玉. 桑叶黄酮类化学成分研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2011.

[15] 张贵会. 新疆药桑叶黄酮类化合物提取分离及协同抗氧化活性研究 [D]. 阿拉尔: 塔里木大学, 2016.

[16] Zhang H R, Li M, Wang M M, *et al*. Antioxidant flavan derivatives from the leaves of *Morus alba* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 29: 84-90.

[17] Jeong J Y, Jo Y H, Kim S B, *et al*. Pancreatic lipase inhibitory constituents from *Morus alba* leaves and optimization for extraction conditions [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(11): 2269-2274.

[18] Jeong J Y, Liu Q, Kim S B, *et al*. Characterization of melanogenesis inhibitory constituents of *Morus alba* leaves and optimization of extraction conditions using response surface methodology [J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8730-8741.

[19] Yang Z Z, Wang Y C, Wang Y, *et al*. Bioassay-guided screening and isolation of α-glucosidase and tyrosinase inhibitors from leaves of *Morus alba* [J]. *Food Chem*, 2012, 131(2): 617-625.

[20] Thabti I, Elfalleh W, Hannachi H, *et al*. Identification and quantification of phenolic acids and flavonol glycosides in Tunisian *Morus* species by HPLC-DAD and HPLC-MS [J]. *J Funct Foods*, 2012, 4(1): 367-374.

[21] Chan E W, Lye P Y, Wong S K. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(1): 17-30.

[22] 唐明敏. 桑叶降糖有效物质基础及其作用机理研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[23] 刘芳. 中药桑叶中主要成分的含量测定的研究进展 [J]. 天津药学, 2018, 30(2): 53-57.

[24] 王婷婷, 马天宇, 李琪, 等. 桑叶化学成分及生物活性研究进展 [J]. 食品与药品, 2018, 20(5): 390-393.

[25] Yang Y, Wang H Q, Chen R Y. Flavonoids from the leaves of Morus alba L [J]. *Acta Pharm Sin*, 2010, 45(1): 77-81.

[26] 郑重飞. 金银花和鸡桑的化学成分与生物活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2010.

[27] Ji T, Li J, Su S L, *et al*. Identification and determination of the polyhydroxylated alkaloids compounds with α-glucosidase inhibitor activity in mulberry leaves of different origins [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): E206.

[28] 沈小月, 宋敏, 杭太俊. LC-MS 法鉴定桑叶中生物碱类成分 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1737-1744.

[29] 葛建兵, 翟百强, 盛耀, 等. 桑叶功效成分与指纹图谱分析技术研究进展 [J]. 蚕业科学, 2018, 44(1): 156-165.

[30] 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): 4208-4213.

[31] 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.

[32] 贺胜, 周杏子, 何海, 等. 桑叶生物碱类成分研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 222-226.

[33] 尚磊, 欧阳臻, 赵明, 等. HPLC-MS-MS 分析桑叶总生物碱组成及含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 47-51.

[34] 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): 181-184.

[35] 罗晶洁, 曹学丽. 桑叶多糖的组成及结构表征 [J]. 食品科学, 2010, 31(17): 136-140.

[36] 孙莲, 于小蓉, 孟磊. 新疆药桑叶多糖的分离纯化及结构研究 [J]. 化学研究与应用, 2014, 26(8): 1282-1286.

[37] 张入飞, 蔡为荣, 谢亮亮, 等. 桑叶多糖的分离纯化及其抗凝血活性的研究 [J]. 安徽工程大学学报, 2015, 30(2): 27-31.

[38] Yuan Q X, Xie Y F, Wang W, *et al*. Extraction optimization, characterization and antioxidant activity *in vitro* of polysaccharides from mulberry (*Morus alba* L.) leaves [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 128: 52-62.

[39] He X R, Fang J C, Ruan Y L, *et al*. Structures, bioactivities and future prospective of polysaccharides from *Morus alba* (white mulberry): A review [J]. *Food Chem*, 2018, 245: 899-910.

[40] Xia W, Liu S Q, Zhang W Q, *et al*. Structural features of a pectic polysaccharide from mulberry leaves [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2008, 10(9/10): 857-865.

[41] Zhang L L, Bai Y L, Shu S L, *et al*. Simultaneous quantitation of nucleosides, nucleobases, amino acids, and alkaloids in mulberry leaf by ultra high performance liquid chromatography with triple quadrupole tandem mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(11): 1265-1275.

[42] Chen H W, He X H, Liu Y, *et al*. Extraction, purification and

anti-fatigue activity of γ-aminobutyric acid from mulberry (*Morus alba* L.) leaves [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18933.

[43] 曾卫湘. 53 份桑资源叶的药用品质评价 [D]. 重庆: 西南大学, 2017.

[44] 许浩男, 王莹. ICP-AES 法测定桑葚和桑叶中的微量元素 [J]. 食品科技, 2013, 38(5): 300-302.

[45] Yigit D, Akar F, Baydas E, *et al*. Elemental composition of various mulberry species [J]. *Asian J Chem*, 2010, 22(5): 3554-3560.

[46] 陈会良. 桑叶活性成分及药理作用研究进展 [J]. 当代畜牧, 2017(15): 57-60.

[47] Thaipitakwong T, Numhom S, Aramwit P. Mulberry leaves and their potential effects against cardiometabolic risks: A review of chemical compositions, biological properties and clinical efficacy [J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 109-118.

[48] Chauhan S, Devi U, Kumar V R, *et al*. Dual inhibition of arachidonic acid pathway by mulberry leaf extract [J]. *Inflammopharmacology*, 2015, 23(1): 65-70.

[49] Jeong J W, Lee H H, Kim J, *et al*. Mori Folium water extract alleviates articular cartilage damages and inflammatory responses in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis rats [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 3841-3848.

[50] Mohammadi J, Naik P R. Evaluation of hypoglycemic effect of *Morus alba* in an animal model [J]. *Indian J Pharmacol*, 2008, 40(1): 15-18.

[51] Wang R H, Li Y F, Mu W, *et al*. Mulberry leaf extract reduces the glycemic indexes of four common dietary carbohydrates [J]. *Medicine,* 2018, 97(34): e11996.

[52] Li Y G, Ji D F, Zhong S, *et al*. 1-Deoxynojirimycin inhibits glucose absorption and accelerates glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1377.

[53] 王春亮, 齐鹏, 陈爱荣. 桑叶多糖治疗糖尿病机制的研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(1): 91-95.

[54] 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.

[55] Król E, Jeszka-Skowron M, Krejpcio Z, *et al*. The effects of supplementary mulberry leaf (Morus alba) extracts on the trace element status (Fe, Zn and Cu) in relation to diabetes management and antioxidant indices in diabetic rats [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 174(1): 158-165.

[56] Liu H Y, Fang M, Zhang Y Q. In vivo hypoglycaemic effect and inhibitory mechanism of the branch bark extract of the mulberry on STZ-induced diabetic mice [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 614265.

[57] Chang Y C, Yang M Y, Chen S C, *et al*. Mulberry leaf polyphenol extract improves obesity by inducing adipocyte apoptosis and inhibiting preadipocyte differentiation and hepatic lipogenesis [J]. *J Funct Foods*, 2016, 21: 249-262.

[58] Jeszka-Skowron M, Flaczyk E, Podgórski T. *In vitro* and *in vivo* analyses of *Morus alba* Polish var. wielkolistna zolwinska leaf ethanol-water extract-antioxidant and hypocholesterolemic activities in hyperlipideamic rats [J]. *Eur J Lipid Sci Techno*l, 2017, 119(10): 1600514.

[59] Sun C Z, Tang X, Ren Y, *et al*. Novel antioxidant peptides purified from mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) leaf protein hydrolysates with hemolysis inhibition ability and cellular antioxidant activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(27): 7650-7659.

[60] Chan K C, Yang M Y, Lin M C, *et al*. Mulberry leaf extract inhibits the development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and in cultured aortic vascular smooth muscle cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(11): 2780-2788.

[61] Yang T P, Lee H J, Ou T T, *et al*. Mulberry leaf polyphenol extract induced apoptosis involving regulation of adenosine monophosphate-activated protein kinase/fatty acid synthase in a p53-negative hepatocellular carcinoma cell [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(27): 6891-6898.

[62] Rebai O, Belkhir M, Boujelben A, *et al*. *Morus alba* leaf extract mediates neuroprotection against glyphosate-induced toxicity and biochemical alterations in the brain [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(10): 9605-9613.

[63] 胡娟霞, 张和禹. 桑科植物的药用价值 [J]. 蚕桑茶叶通讯, 2011(1): 3-5.

[64] 夏明炯. 桑属植物的分类检索及中国桑种的特征性状与分布 [J]. 中国蚕业, 2015, 36(4): 8-14.

[65] Mathithumilan B, Kadam N N, Biradar J, *et al*. Development and characterization of microsatellite markers for *Morus* spp. and assessment of their transferability to other closely related species [J]. BMC Plant Biol, 2013, 13: 194.

[66] 何雪梅, 张晓琦, 王国才, 等. 桑属植物的化学成分及药理活性综述 [J]. 蚕业科学, 2014, 40(2): 328-338.

[67] 张魏琬麒. 桑叶经霜前后次生代谢产物表达差异及机制初步研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2016.

[68] 康亚兰, 裴瑾, 蔡文龙, 等. 药用植物黄酮类化合物代谢合成途径及相关功能基因的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1336-1341.

[69] 张丽丽, 白永亮, 宿树兰, 等. 不同品种不同生长期桑

叶中生物碱类与黄酮类化学成分的积累动态分析评价 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4822-4828.

[70] 孙莲, 李玲, 阿布都许库尔·吐尔逊, 等. 药桑叶中黄酮类物质的薄层色谱鉴别和活性筛选及含量测定的研究 [J]. 化学研究与应用, 2015, 27(3): 268-273.

[71] 孙莲, 胡尔西丹, 常军民, 等. 薄层-紫外分光光度法测定桑叶中的绿原酸 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(7): 1199-1201.

[72] 孙莲, 骈继鑫, 李娟. 微乳薄层色谱法对桑叶桑枝中活性成分的鉴别 [J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(2): 237-241.

[73] 季涛. 桑叶防治糖尿病的效应成分群及其作用机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[74] 张英. 桑叶、桑枝和桑根皮中金属元素的形态分析 [D]. 镇江: 江苏科技大学, 2016.

[75] 黄莉莉, 李丽莉, 罗轶, 等. LC-MS/MS 法测定桑叶药材中 100 种农药残留量 [J]. 中国药房, 2016, 27(15): 2122-2126.

[76] Sun J, Jiang S Y, Zhang M X, *et al*. Detection of pesticide residues in mulberey leaves using vis-nir hyperspectral imaging technology [J]. *J Residuals Sci Technol*, 2016, 13(2): S125-S131.

[77] Paramasivam M, Chandrasekaran S, Naik R H, *et al*. Determination of imidacloprid residues in mulberry leaves by QuEChERS and liquid chromatography with diode array detection [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2014, 37(1): 122-129.

[78] 孙俊, 张梅霞, 毛罕平, 等. 基于高光谱图像的桑叶农药残留种类鉴别研究 [J]. 农业机械学报, 2015, 46(6): 251-256.

[79] 王凌志, 刘冉, 王彦文, 等. 速测卡法检测桑叶中吡虫啉农药残留的效果 [J]. 北方蚕业, 2018, 39(3): 17-20.

[80] 李玲. 桑叶古今研究与临床应用浅析 [J]. 江西中医药, 2017, 48(5): 9-11.

[81] 王笃军, 康立欣, 赵力, 等. 桑叶经霜对其传统功效清肺润燥作用的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(9): 1546-1550.

[82] Qu Y, Wang L, Guo W. Screening and identification of antipyretic components in the postfrost leaves of Morus alba based on multivariable and continuous-index spectrum-effect correlation [J]. *J Anal Methods Chem*, 2019, 2019: 8796276.

[83] Oliveira A M, Nascimento M F, Ferreira M R, *et al*. Evaluation of acute toxicity, genotoxicity and inhibitory effect on acute inflammation of an ethanol extract of *Morus alba* L. (Moraceae) in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 162-168.

[84] Ge Q, Chen L, Tang M, *et al*. Analysis of mulberry leaf components in the treatment of diabetes using network pharmacology [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 50-62.

[85] 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.

[86] 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.

[责任编辑 时圣明]