

桑椹化学成分与药理作用研究进展

韩非若¹, 李 婷¹, 阿力亚·麦麦提敏¹, 张仲瑞¹, 艾柯代·艾地汗¹, 徐 伟², 龚普阳^{1*}

1. 西南民族大学药学院, 四川 成都 610041

2. 枣庄市妇幼保健院 中医科, 山东 枣庄 277000

摘 要: 桑椹 *Mori Fructus* 是使用历史悠久的药食两用中药, 有滋阴补血及生津润燥之功效。现代研究表明桑椹主要含有黄酮、酚酸、生物碱、苯丙素、苯并呋喃、萜类及多糖等化学成分。药理学研究证实其主要具有调血脂、抗糖尿病、保肝、抗氧化、抗衰老、神经保护、免疫调节、抗炎、抗肿瘤、骨保护及抗便秘等作用。通过对近年来国内外关于桑椹化学成分和药理作用研究报道进行总结, 为桑椹药用价值的深入挖掘和相关产品的开发提供参考。

关键词: 桑椹; 多酚; 多糖; 保肝; 调血脂; 抗糖尿病; 抗动脉粥样硬化; 神经保护

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)15-5274-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.15.027

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of *Mori Fructus*

HAN Feiruo¹, LI Ting¹, ALIYA Mamitimin¹, ZHANG Zhongrui¹, AKIDA Adiham¹, XU Wei², GONG Puyang¹

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Maternity and Child Health Care of Zaozhuang, Zaozhuang 277000, China

Abstract: Sangshen (*Mori Fructus*) is an edible and medicinal homologous traditional Chinese medicine with a long history of use. It has the efficacies of nourishing yin, tonifying blood, generating fluids and moistening dryness. Modern phytochemical studies have shown that *Mori Fructus* mainly contains flavonoids, phenolic acids, alkaloids, phenylpropanoids, benzofurans, terpenoids and polysaccharides, etc. Pharmacological studies have shown that it mainly possesses the biological activities of regulating blood lipids, anti-diabetes, liver protection, anti-oxidation, anti-aging, neuroprotection, immune regulation, anti-inflammation, antitumor, bone protection and anti-constipation, etc. This paper summarizes the research reports on the chemical constituents and pharmacological effects of *Mori Fructus*, in order to provide reference for the in-depth excavation of the medicinal value and the development of related products of *Mori Fructus*.

Key words: *Mori Fructus*; polyphenol; polysaccharide; liver protection; regulating blood lipid; anti-diabetes; anti-atherosclerosis; neuroprotection

桑椹为桑科植物桑 *Morus alba* L. 的干燥果穗, 又名桑实、葚、乌椹等, 始载于《新修本草》, 且在《滇南本草》《本草纲目》等典籍中广泛记载^[1-2]。桑椹性甘、酸, 寒, 归心、肝、肾经, 具有滋阴补血、生津润燥等功效, 主要用于肝肾阴虚、眩晕耳鸣、心悸失眠、须发早白、津伤口渴、内热消渴及肠燥便秘^[1]。桑椹是多种经典方剂的重要组成药物, 其在现代成方制剂中亦见广泛应用, 《中国药典》2020

年版收载 14 个包含桑椹的成方制剂, 包括首乌丸、补肾益精丸、滋补生发片等。作为药食两用中药材, 桑椹近年来被广泛用于多种化妆品及功能保健产品的开发, 体现了较高的药用和经济价值。桑椹所含化学成分丰富, 包括黄酮类、酚酸类、多糖类、生物碱类、苯丙素类、苯并呋喃类、萜类及甾醇类等。现代药理研究已证实桑椹提取物或所含主要成分具有降血糖、调血脂、保肝及神经保护等诸多生物活

收稿日期: 2024-03-08

基金项目: 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项 (ZYN2024035); 西南民族大学大学生创新创业训练计划项目 (202310656009)

作者简介: 韩非若 (2003—), 本科生。E-mail: hanfeiruo87@163.com

*通信作者: 龚普阳 (1990—), 副教授, 博士, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: gongpuyang1990@163.com

性。本文系统总结了近年来桑椹化学成分与药理作用的研究进展，为桑椹在相关大健康产品和药物开发等提供理论依据。

1 化学成分

桑椹化学成分丰富，目前从桑椹中分离鉴定出的化合物主要为多酚类(黄酮类与酚酸类)、多糖类、生物碱类、苯丙素类、苯并呋喃类、萜类、甾醇类及脂肪酸等。

1.1 多酚类

桑椹中多酚类成分按照结构特征可分为黄酮与

酚酸，具有抗氧化、保护血管、促进肠胃消化、调血脂、增强免疫等药理作用，是桑椹的主要活性成分类型。

1.1.1 黄酮类 天然黄酮类化合物多以苷类形式存在，并且由于糖的种类、数量、链接位置及链接方式不同可以组成多种黄酮苷。桑椹中的黄酮类成分作为其主要药效物质，以黄酮及黄酮醇类、二氢黄酮、二氢黄酮醇及花色苷为主，相关化合物信息见表 1 和图 1。

1.1.2 酚酸类 酚酸是一类含酚环的酸，桑椹中含

表 1 桑椹中黄酮类化学成分
Table 1 Flavonoids in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	木犀草素	3	24	taxifolin-7-O-β-D-glucopyranoside	4
2	槲皮素	4	25	5,7-二羟基色原酮	8
3	山柰酚	5	26	矢车菊素	5
4	异槲皮素	6	27	矢车菊素-7-O-β-D-葡萄糖苷	10
5	芦丁	6	28	矢车菊素-3-O-β-D-葡萄糖苷	10
6	morkotin A	6	29	矢车菊素-3-O-β-D-半乳糖苷	10
7	nicotiflorin	6	30	cyandin 3-O-(6"-O-α-rhamnopyranosyl-β-D-glucopyranoside)	10
8	杨梅素	7	31	cyandin 3-O-(6"-O-α-rhamnopyranosyl-β-D-galactopyranoside)	10
9	quercetin-3-O-β-D-rutinoside	8	32	天竺葵素-3-O-氯化葡萄糖苷	6
10	quercetin-7-O-β-D-glucopyranoside	8	33	天竺葵素-3-O-氯化芸香糖苷	6
11	quercetin-3-O-β-D-glucopyranoside	8	34	gossypin	4
12	quercetin-3,7-di-O-β-D-glucopyranoside	8	35	3-hydroxyflavin	4
13	quercetin-3-O-(6"-O-acetyl)-β-D-glucopyranoside	8	36	原花青素 B2	11
14	桑脂素苷	9	37	原花青素 B1	7
15	柚皮素	4	38	表没食子儿茶素没食子酸酯	11
16	橙皮素	4	39	补骨脂乙素	8
17	kaempferol-3-O-β-D-glucopyranoside	8	40	2,4,2',4'-tetrahydroxy-3'-(3-methyl-2-butenyl)-chalcone(morachalcone)	8
18	kaempferol-3-O-β-D-rutinoside	8	41	2',4'-dihydroxy-7'-methoxy-8-prenylflavan	12
19	黄芪苷	5	42	(2E)-1-[2,3-dihydro-4-hydroxy-2-(1-methylethenyl)-5-benzofuranyl]-3-(4-hydroxyphenyl)-1-propanone	8
20	5,7,3'-trihydroxy-flavanone-4'-O-β-D-glucopyranoside	8			
21	5,7,4'-trihydroxy-flavanone-3'-O-β-D-glucopyranoside	8			
22	dihydrokaempferol-7-O-β-D-glucopyranoside	8			
23	taxifolin	4			

有多种酚酸化合物，主要以羟基肉桂酸和苯甲酸衍生物为代表，部分酚酸类成分还会与葡萄糖、芸香糖等糖苷取代基形成衍生物，见表 2 和图 2。

1.2 生物碱类

生物碱是一类含氮有机物，通常具有良好的抗菌、调血脂与调节血糖的作用。桑椹中的含氮化

物主要为吡咯生物碱和多羟基生物碱，且多羟基生物碱是桑椹的主要降糖活性成分类型之一^[3]，见表 3 和图 3。

1.3 苯丙素类

苯丙素类化合物一般分为苯丙酸类、香豆素类和木脂素类。桑椹中含有较多苯丙酸类(131~141、

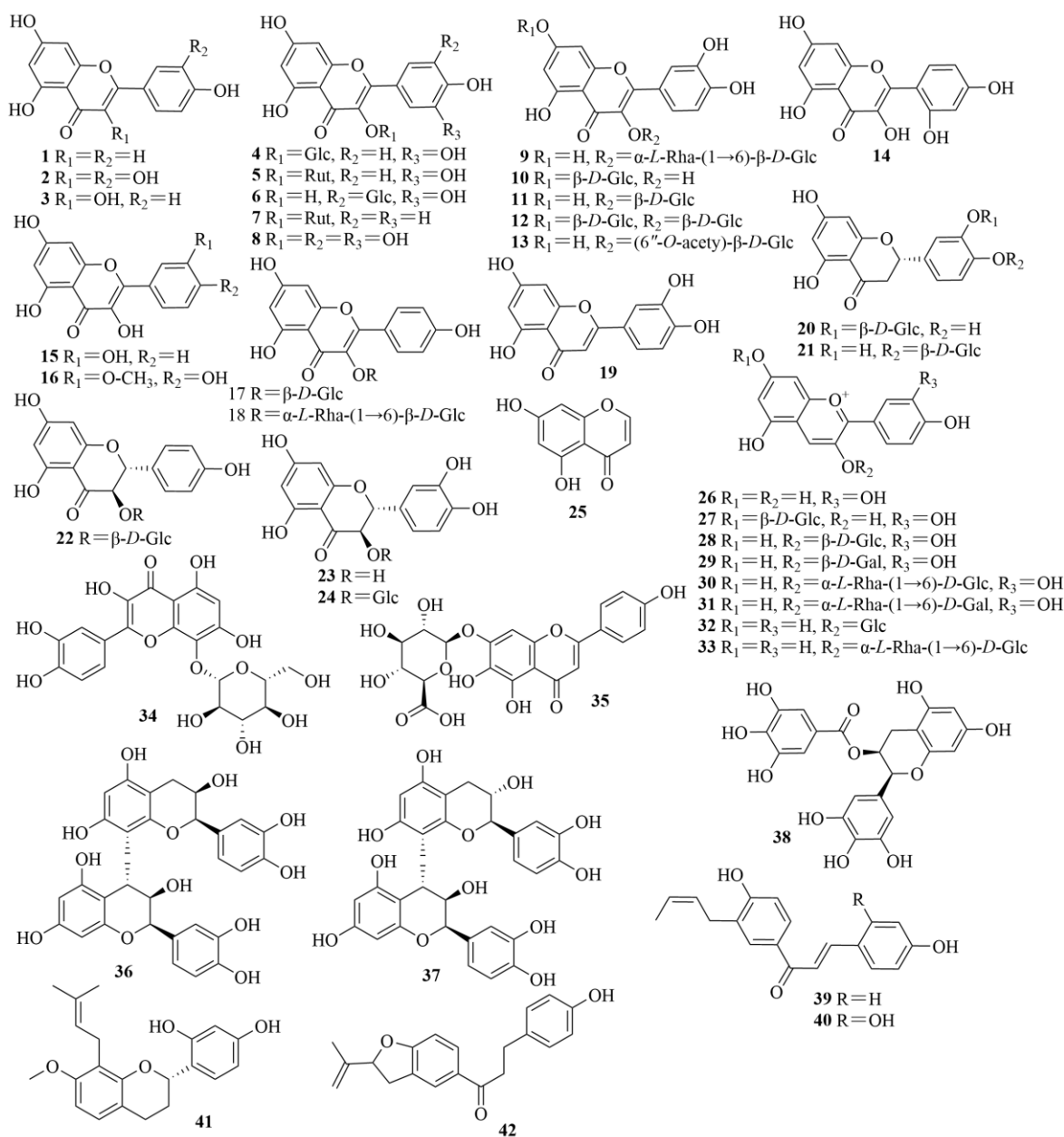


图1 桑椹中黄酮类成分的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of flavonoids in *Mori Fructus*

143~145、150~152) 和香豆素类 (142、146~149、153), 其中香豆素的母核结构为苯骈 α -吡喃酮, 见表4和图4。

1.4 苯并呋喃类

天然苯并呋喃类化合物具有较强的抗肿瘤、抗菌、抗氧化、抗病毒等生物活性。桑椹有多种苯并呋喃类成分及其衍生物^[3], 包括3-醛基苯并呋喃及5-羟甲基糠醛等, 见表5和图5。

1.5 多糖类

多糖是桑椹的主要活性成分之一, 多为吡喃型

多糖^[17], 具有较好的免疫调节与调血脂的药理活性, 目前大多研究通过傅里叶变换红外光谱、高效液相色谱和甲基化分析研究其理化性质和结构特征。Wei等^[22]在分离出桑椹多糖后, 通过化学表征分析得出其主链为 $\beta-D-(1\rightarrow3)-Manp$, 支链为 $\beta-D-(1\rightarrow6)-Galp-\beta-D-1)-Manp$ 、 $\beta-D-(1\rightarrow3)-Galp-\beta-D-1)-Manp$ 和 $\beta-D-(1\rightarrow4)-Glc-\beta-D-1)-Manp$; 其中 Manp 是末端残基, 与主链相连, 各链通过 β -吡喃键相连。

1.6 其他

除上述主要成分外, 桑椹中还含有甾醇类化合

表 2 桑椹中酚酸类及其衍生物

Table 2 Phenolic acids and their derivatives in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
43	对羟基苯甲酸	11	58	<i>o</i> -coumaric acid	14
44	protocatechuic acid	8	59	2- <i>O</i> -(3,4-dihydroxybenzoyl)-2,4,6-trihydroxyphenylacetic acid	8
45	vanillic acid	8	60	jaboticabin	8
46	3,4-二羟基苯甲酸甲酯	8	61	2-(4-hydroxyphenyl)ethanol	8
47	3,4-二羟基苯甲酸乙酯	8	62	2-phenylethyl- β - <i>D</i> -glucopyranoside	8
48	4-羟基苯甲醛	13	63	1'- <i>O</i> -phenethyl- β - <i>D</i> -apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β - <i>D</i> -glucopyranoside	8
49	3,4-dihydroxyphenyl aldehyde	8	64	儿茶酚	13
50	4-hydroxyphenylacetic acid methyl ester	8	65	salicyclic	8
51	没食子酸	13	66	benzyl- <i>O</i> - β -3- <i>D</i> -glucopyranoside	8
52	表没食子儿茶素	4	67	丁香酚葡萄糖苷	4
53	白藜芦醇	13	68	2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranosyl-4,6-dihydroxybenzaldehyde	4
54	oddioside A	4	69	绿原酸	4
55	sargentoside E	4	70	隐绿原酸	4
56	咖啡酸	4	71	表儿茶素	4
57	<i>p</i> -coumaric acid	11	72	丁香酸	9

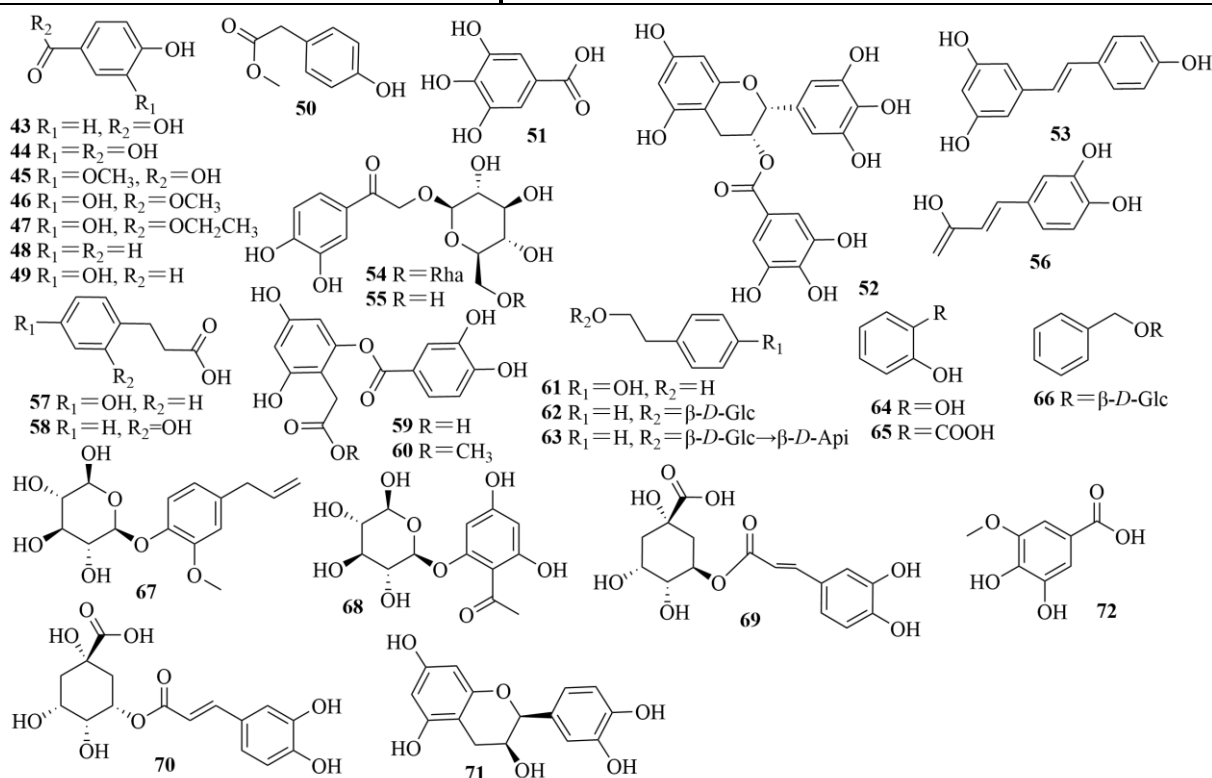


图 2 桑椹中酚酸类及其衍生物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of phenolic acids and their derivatives in *Mori Fructus*

物 (166~170) 与萜类化合物 (171~183), 见表 6。此外, 桑椹中含有包括氨基酸、油酸、棕榈酸、硬脂酸在内的近 30 种脂肪酸及其衍生物^[24]、多种矿物质及微量元素等^[25]。

2 药理作用

国内外研究者采用体内外药理学模型开展了桑椹提取物及其组分或成分的生物活性研究, 证实了其在调血脂、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、保肝、

表 3 桑椹中的生物碱类成分
Table 3 Alkaloids in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
73	(R)-5-hydroxypiperidin-2-one	15	105	1-脱氧野尻霉素	16
74	L-焦谷氨酸	13	106	N-甲基-1-脱氧野尻霉素	16
75	L-焦谷氨酸甲酯	15	107	2-O- α -D-galactopyranosyl-1-deoxynojirimycin	16
76	L-焦谷氨酸乙酯	13	108	6-O- β -D-glucopyranosyl-1-deoxynojirimycin	16
77	L-焦谷氨酸丁酯	13	109	1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol	16
78	2-甲酰-1-氢-吡咯-1-丁酸	16	110	1,4-dideoxy-1,4-imino-(2-O- β -D-glucopyranosyl)-D-arabinitol	16
79	morrole A	16	111	4-hydroxy-2-ethyl picolinate	13
80	morrole C	16	112	4-methoxy-2-ethyl picolinate	13
81	2-[2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]propanoic acid	16	113	2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrole-1-yl)propionic acid lactone	19
82	methyl-2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrole-1-yl]propanoate	16	114	2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrol-1-yl)isovaleric acid lactone	19
83	2-(5-hydroxymethyl-2',5'-dioxo-2',3',4',5'-tetrahydro-1'H-1,3'-bipyrrole) carbaldehyde	16	115	2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-1-butanoic acid	19
84	morrole G	16	116	2-formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrole-1-butanoic acid	19
85	mulbaine A	13	117	4-[formyl-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]butanoate	19
86	mulbaine B	13	118	4-[formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]butanoate	19
87	1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl] pyrrolidin-2-one	13	119	1-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carbaldehyde	19
88	1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrroldine-2-carboxylic acid	13	120	5-(hydroxymethyl)-1H-pyrrole-2-carboxaldehyde	19
89	divaricataester A	13	121	2-(5-hydroxymethyl-2-formylpyrrole-1-yl)isocaproic acid lactone	19
90	methyl-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate	13	122	2-[2-formyl-5-(hydroxymethyl)-1-pyrrolyl]-3-methylpentanoic acid lactone	19
91	哈尔满碱-3-羧酸	13	123	2-(5'-hydroxymethyl-2'-formylpyrrol-1'-yl)-3-phenylpropionic acid lactone	19
92	吲哚	15	124	2-(5'-hydroxymethyl-2'-formylpyrrol-1'-yl)-3-(4-hydroxyphenyl)propionic acid lactone	19
93	mulbaine C	13	125	methyl-4-amino-2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]-4-oxobutanoate	19
94	橙黄胡椒酰胺	17	126	methyl-2-[2-formyl-5-(methoxymethyl)-1H-pyrrol-1-yl]-3-(4-hydroxyphenyl)propanoate	19
95	cytochalasin B	17	127	1,2-dihydro-2-oxoquinidine-4-carboxylic acid	13
96	cyclo-(Phe-Tyr)	13	128	4-hydroxy-5-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)benzoic acid	13
97	calystegine B ₂	16	129	2-(furan-2-yl)-5-(2,3,4-trihydroxyl-butyl-1,4-diazine	13
98	2 α ,3 β -dihydroxynortropane	18	130	aurantiamide[N-(N'-benzoyl-S-phenylalaninyl)-S-phenylalaninol]	9
99	2 β ,3 β -dihydroxynortropane	18			
100	2 α ,3 β ,6-exo-trihydroxynortropane	18			
101	3 β ,6 β -dihydroxynortropane	18			
102	2 α ,3 β ,4 α -trihydroxynortropane	18			
103	3 β -hydroxynortropane	18			
104	4-O- α -D-galactopyranosyl-calystegine B ₂	16			

抗氧化、抗衰老、神经保护、免疫调节、抗炎、抗肿瘤、骨保护及抗便秘等方面的药理作用。其中，酚酸、黄酮及多糖为桑椹发挥活性的主要功能成分。

2.1 调血脂

在体内实验中，桑椹乙醇提取物可显著减少高脂饮食诱导的肥胖小鼠血清中总胆固醇与低密度脂

表 4 桑椹中苯丙素类成分
Table 4 Phenylpropanoids in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
131	3- <i>O</i> -caffeoylquinic acid	13	143	<i>p</i> -hydroxycinnamic acid	8
132	4- <i>O</i> -caffeoylquinic acid	13	144	umbellic acid	12
133	3-咖啡酰奎尼酸甲酯	13	145	<i>cis-p</i> -hydroxycinnamic acid	8
134	4-咖啡酰奎尼酸甲酯	13	146	7-羟基香豆素	8
135	5-咖啡酰奎尼酸甲酯	13	147	秦皮乙素	13
136	3-咖啡酰奎尼酸乙酯	13	148	东莨菪内酯	8
137	4-咖啡酰奎尼酸乙酯	13	149	6,7-dimethylesculetin	12
138	5-咖啡酰奎尼酸乙酯	13	150	(+)-demethoxypinoresinol	12
139	3-咖啡酰奎尼酸丁酯	13	151	(+)-pinoresinol	12
140	4-咖啡酰奎尼酸丁酯	13	152	咖啡酸乙酯	21
141	5-咖啡酰奎尼酸丁酯	13	153	7-羟基-6-甲氧基-2-氢-1-苯并吡喃-2-酮	20
142	8-羟基-2-氢-1-苯并吡喃-2-酮	20			

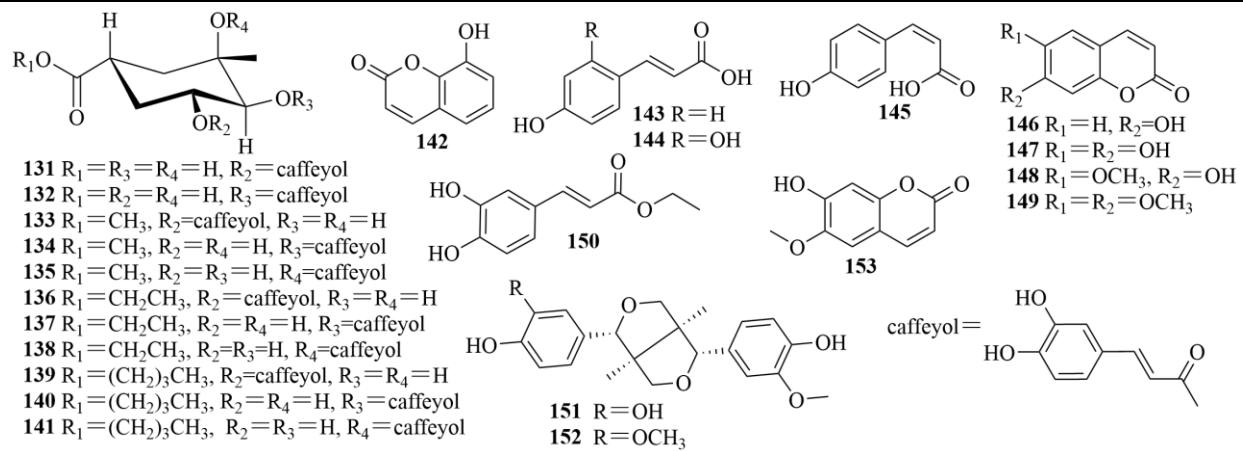


图 4 桑椹中苯丙素类成分化学结构

Fig. 4 Chemical structures of phenylpropanoids in *Mori Fructus*

表 5 桑椹中苯并呋喃类及其衍生物

Table 5 Benzofurans and their derivatives in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
154	3-醛基苯并呋喃	15	160	chalconoracin	16
155	isomoracin D	12	161	mulberrofuran E	16
156	moracin C	8	162	5-羟甲基糠醛	13
157	moracin D	12	163	1-[5-(2-formlfuryl) methyl] dihydrogen 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate 2,3-diethyl ester	13
158	moracin E	16	164	odisolane	15
159	artoindonesianin O	16	165	loliolide	15

调节肠道菌群等有关。

2.2 抗糖尿病

大量研究表明桑椹多种提取物可以有效降低血糖,改善糖尿病及其并发症。桑椹醋酸乙酯提取物可显著缓解四氧嘧啶诱导的小鼠体质量减轻和饮食饮水量增加,并显著降低血糖值,缓解高血糖

引起的肝肾功能损伤,增加脑组织 CA1 和 CA3 区域神经元细胞数目,分子生物学实验分析进一步证实其可能通过调控脑组织磷酸化环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 通路改善糖尿病小鼠学习和认知功能^[29]。此外,多项研究基于链脲佐菌素联合

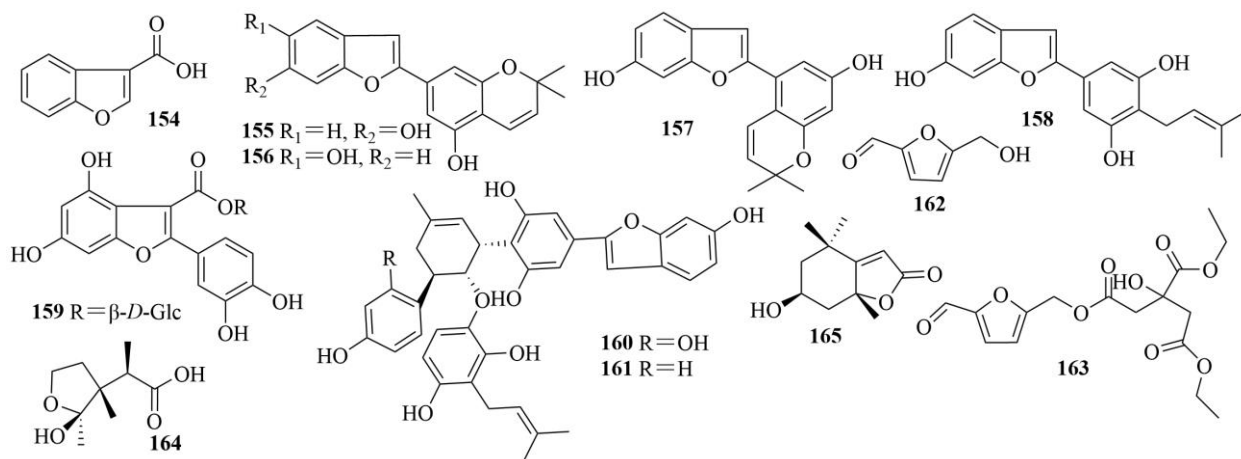


图 5 桑椹中苯并呋喃类及其衍生物化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of benzofurans and their derivatives in *Mori Fructus*

表 6 桑椹中的甾醇和萜类化合物

Table 6 Sterols and terpenoids in *Mori Fructus*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
166	(22 <i>E</i>)-24-methyl-5 α -cholesta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -triol	9	175	α -松油醇	23
167	β -谷甾醇	9	176	β -大马士酮	23
168	7 β -hydroxysitosterol	9	177	紫罗烯	23
169	daucosterine	9	178	β -紫罗兰酮	23
170	(22 <i>E</i>)-5 α ,8 α -epidioxyergosta-6,22-dien-3 β -ol	9	179	脱氢二氢- β -紫罗兰酮	23
171	伞花烃	23	180	对伞花烃	23
172	芳樟醇	23	181	β -环柠檬醛	23
173	4-萜烯醇	23	182	胡椒酮	23
174	β -环柠檬醛	23	183	对伞花烃-8-醇	23

高糖高脂饲料诱导的 2 型糖尿病模型动物证实了桑椹多种提取物及组分的药效作用。其中，桑椹多糖可以改善糖尿病小鼠的血糖升高、胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱，并可显著降低血清和结肠组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及 IL-6 水平，其恢复肠道稳态的作用机制可能与激活 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路，升高益生菌 *Allobaculum* 及 *Bifidobacterium* 的相对丰度有关^[30]。该项研究为桑椹多糖作为肠道稳态调节剂用于改善糖尿病及并发症提供了理论依据。桑椹醋酸乙酯提取物对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗、肝脂肪变性、胰腺损伤和脂肪细胞肥大均有显著的改善作用，其机制可能与 AMPK/葡萄糖转运蛋白 4 通路及 AMPK/乙酰辅酶 A-羧化酶通路有关^[31]。

2.3 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的重要诱因和

病理基础之一，以胆固醇、脂肪及其他物质在动脉内、外壁形成斑块为基本特征，该过程涉及血管内皮细胞、单核巨噬细胞和血管平滑肌细胞等多种细胞参与^[32-33]。研究发现，桑椹水提取物可呈剂量相关性抑制高胆固醇饮食诱发的兔动脉血管内膜增生，并降低血管平滑肌细胞中平滑肌肌动蛋白及基质金属蛋白酶 2 的表达^[34]。基于此发现，该研究进一步在体外实验中发现了桑椹水提取物可抑制大鼠 A7r5 胸主动脉平滑肌细胞迁移，并证实其作用机制可能与抑制整合素- β 3/黏着斑激酶复合物及下调糖原合成酶激酶-3 β /NF- κ B 信号通路有关。

2.4 保肝

已有诸多研究采用多种动物模型证实了桑椹的保肝作用，包括抗肝损伤、抗肝纤维化及肝癌等。桑椹水提取物可有效降低高脂饮食诱导的非酒精性脂肪肝模型大鼠血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine

aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、三酰甘油、总胆固醇及 LDL-C 含量,提高高密度脂蛋白胆固醇水平,组织病理学染色分析表明其可以改善肝细胞肿大及脂肪沉积^[35]。桑椹水提物可改善四氯化碳诱导的小鼠血清中 AST 与 ALT 水平异常,降低肝脏炎症反应和氧化应激,同时证明其可通过调节长链酰基辅酶 A 合酶 4、溶质载体家族成员 SLC7A11 及谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制肝组织铁死亡进而缓解纤维化进程^[36]。此外,桑椹水提物对二甲基亚硝胺诱导的肝癌大鼠具有改善作用,体外实验发现其可抑制人肝癌 HepG2 和 Hep3B 细胞增殖,促进 HepG2 细胞凋亡,并通过抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白磷酸化导致 Hep3B 细胞自噬^[37]。

2.5 抗氧化

桑椹总黄酮在 2,2-二苯基-1-三硝基苯肼清除活性、还原力和 Fe^{2+} 螯合能力实验中表现出良好的抗氧化活性,且桑椹总黄酮 100 $\mu\text{g/mL}$ 对 FeSO_4 -维生素 C 诱导的小鼠肝脏、肝线粒体和肝微粒体中丙二醛生成的抑制率分别为 45.51%、39.36% 和 42.78%,并能以剂量和时间相关性方式显著抑制由 H_2O_2 诱导的小鼠体内红细胞溶血作用,证明其在体内和体外均具有较强的抗氧化活性^[38]。桑椹提取物与叶黄素发挥协同作用,联合干预可显著提高视网膜光损伤小鼠血浆中 CAT 与总抗氧化能力 (total antioxidant capacity, T-AOC),减少丙二醛含量,显示出较好的抗氧化作用^[39]。

2.6 抗衰老

刘富饶等^[40]通过 ip D-半乳糖制备衰老小鼠模型,采用桑椹中性多糖干预后发现其可提高模型小鼠血清和肝组织 SOD、CAT、T-AOC 酶活性,减少丙二醛水平,提示其可能通过抗氧化途径缓解衰老。曾智康等^[41]以秀丽隐杆线虫为载体研究桑椹果粉乙醇提取物的抗衰老能力,发现其可显著提高线虫最长寿命、运动能力、抗热应激能力、吞噬能力,促进体内 SOD 和 CAT 活力提升,并能够上调抗氧化基因 *sir-2.1*、*skn-1* 及胰岛素基因 *daf-16* 表达水平,下调胰岛素基因 *daf-2* 表达水平,提高寿命和抗压力、热冲击性能的关键调节基因 *hsp-16.2*、*hsf-1* 表达水平以抗衰老。目前,桑椹抗衰老的作用机制研究主要停留在经典抗氧化途径上,未来应结合适宜的评价模型开展多层次的整合机制探索。

2.7 神经保护

桑椹甲醇提取物及其醋酸乙酯部位可显著逆转链脲佐菌素诱导的小鼠脑组织中乙酰胆碱酯酶活力升高,并改善谷胱甘肽、SOD 和髓过氧化物酶水平,减少神经元排列紊乱及空泡化,从而改善小鼠认知障碍^[42]。此外,Chen 等^[43]采用铅诱导的学习记忆缺陷小鼠模型观察桑椹提取物的药效作用,Morris 水迷宫测试结果发现富集花青素的桑椹提取物可显著降低模型小鼠逃逸潜伏期,并显著降低脑组织中铅含量。桑椹醋酸乙酯部位可缓解谷胱甘肽诱导的海马神经元 HT22 细胞存活率降低和胞内活性氧水平升高,抑制细胞凋亡和线粒体紊乱,并进一步证实其对莨菪碱诱导的小鼠记忆功能缺陷具有改善作用,综合体内外研究结果推断其可能通过激活酪氨酸激酶受体 B/Akt 通路上调 BDNF 和抗氧化酶的表达发挥神经保护作用^[44]。为探究桑椹对阿尔茨海默病神经损伤的改善作用,Kim 等^[45]以淀粉样蛋白- β 诱导大鼠海马体神经元损伤为体外模型证实了桑椹醇提物的保护作用,并发现其能够增加细胞中 Akt 和糖原合成酶激酶-3 β 的磷酸化,并减少 tau 蛋白磷酸化,缓解细胞凋亡。同时,桑椹醇提物可显著改善侧脑室注射淀粉样蛋白- β 诱导的阿尔茨海默病小鼠的认知功能,增加海马区 CA1 和 CA3 神经元数量,其机制主要与抑制线粒体介导的凋亡途径有关。

2.8 调节免疫

通过体外实验研究,Wang 等^[46]发现桑椹多糖 50~400 $\mu\text{g/mL}$ 可显著增强小鼠腹腔巨噬细胞对中性红的吞噬能力,促进一氧化氮、TNF- α 和细胞内活性氧产生。桑椹多糖组分对环磷酰胺诱导的小鼠胸腺和脾脏指数下降具有明显改善作用,并显著提高脾淋巴细胞转化功能、抗体分泌细胞功能及血清溶血素水平^[47]。目前,关于桑椹的免疫调节功能已在体内外实验中广泛证实,其活性物质基础主要为多糖组分,而桑椹中的酚酸及黄酮组分的免疫调节作用鲜见研究。

2.9 抗炎

在体外实验中,苏长英等^[48]研究发现桑椹提取物对脂多糖诱导的心肌细胞炎症有良好的改善效果,不同浓度的桑椹提取液处理的心肌细胞中 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的分泌水平降低,细胞凋亡率显著降低,B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 基因表达水平显著升高,钙结合蛋白 S100B 表达水平均显著降低,且呈剂量相关性。桑

槲多酚 10~50 $\mu\text{g/mL}$ 可有效抑制脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞一氧化氮释放量及促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 生成量增加, 显示出良好的抗炎活性, 其机制可能与调节丝裂原活化蛋白激酶信号通路及 NF- κB 信号通路有关^[49]。桑椹提取物可使葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎小鼠疾病活动指数降低, 显著改善体质量减轻、粪便不成型及便血等情况, 防止结肠缩短, 减轻结肠组织损伤和炎症反应及氧化应激, 恢复肠紧密连接蛋白的表达, 改善肠道菌群紊乱^[50]。此外, 桑椹提取物还可通过调节多种炎症因子表达, 改善皮肤屏障功能, 缓解特应性皮炎^[51]。

2.10 抗肿瘤

桑椹提取物及多种成分可通过诱导凋亡、改变细胞周期、诱导自噬及抗肿瘤细胞转移等途径抑制肿瘤发生发展, 包括乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、肝癌及甲状腺癌等。桑椹提取物中的矢车菊素-3-葡萄糖苷能够诱导人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡, 且呈剂量相关性, 其机制可能与调节 Bcl-2/Bcl-2 相关 X 蛋白/剪切型半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 信号通路有关^[52]。Yu 等^[53]发现从桑椹中分离得到的若干吡咯乙酸衍生物、黄酮苷和苯乙醇苷成分对人宫颈癌 HeLa 细胞均表现出较强的细胞毒性作用, 提示桑椹通过多成分协同抑制宫颈癌的潜在作用。桑椹花青素组分能够以剂量和时间相关性诱导人脑星形胶质细胞瘤 SW1763 细胞和人甲状腺癌 HTh-7 细胞凋亡和自噬介导的细胞死亡, 从而发挥抗甲状腺肿瘤作用^[54]。在二乙基亚硝胺联合 2-乙酰氨基苄诱导的大鼠肝癌前病变模型中, 桑椹中矢车菊素-3-葡萄糖苷可通过调节 hsa_circ_0001345/miRNA106b/自噬相关 16 样蛋白 1 轴, 促进癌细胞空泡化, 阻遏肝癌细胞生长及并促进凋亡^[55]。

2.11 调节便秘

桑椹粉可以显著增加地芬诺酯诱导的便秘小鼠的粪便含水量, 缩短首次排便时间, 提高胃肠转运率, 降低水通道蛋白基因的表达, 减少血清中抑制性神经递质(一氧化氮和血管活性肠肽), 提高乙酰胆碱及胃动素等兴奋性神经递质, 增加粪便中 *Lactobacillus* 和 *Bifidobacterium* 的丰度, 降低 *Helicobacter* 和 *Prevotellaceae* 的丰度, 进而发挥抗便秘作用^[56]。此外, 付山等^[57]同样证实了桑椹提取物对复方地芬诺酯诱导的便秘模型小鼠小肠中酚红推进效果较好, 且呈剂量相关性, 并结合成分分析

认为其物质基础可能为黄酮类成分。

2.12 其他

桑椹提取物还具有骨保护、保护肾脏、抗惊厥、抗焦虑等药理活性。桑椹水提物可以提高去势大鼠血清中成骨因子骨钙素含量和碱性磷酸酶活性, 显著提高成骨相关基因相关转录因子的表达量, 显著降低血清中破骨因子 I 型胶原 C 末端肽含量, 调节成骨细胞分化和破骨细胞增殖, 改善骨微结构损伤, 提高骨密度与相对骨体积, 改善骨质疏松^[58]。Wei 等^[59]研究发现桑椹水提物可降低四氯化碳诱导的肾损伤模型小鼠的肾脏指数, 组织病理学分析显示其能够降低近曲小管和远曲小管间的纤维化病变, 分子生物学分析表明其通过调控核因子 E2 相关因子 2 信号通路改善肾组织铁死亡, 并同时重塑肠道微生物结构, 表明其抗肾损伤的多靶点作用特点。亦有研究发现桑椹 80%乙醇粗提物可以降低壬基酚诱导大鼠下丘脑 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素水平, 进而缓解其焦虑行为^[60]。

3 结语与展望

桑椹作为常见的药食同源中药之一, 多样的生物活性和良好的安全性使其基础研究与产品开发日益增多^[61-62]。近年来, 国内外研究者对桑椹所含化学成分开展了系统的分离和表征研究, 较为全面的揭示了其含有的成分类型和结构特征, 为桑椹药效成分的发现与质量控制研究提供了基础。桑椹的药理学研究主要集中于糖脂代谢相关疾病、抗炎、抗衰老及神经保护等方面, 相关研究结果阐释了桑椹作为补益中药的多种传统功效。然而, 多数药效研究仍然主要关注于桑椹粗提物或多酚类成分, 其中含有的多种生物碱及苯丙素类等单体成分的活性研究相对不足。多糖作为桑椹发挥降血糖及免疫调节等作用的物质基础, 但目前对于其化学结构的表征及构效关系分析尚不全面。此外, 未来仍需借助不同疾病动物或细胞模型, 开展桑椹及其成分的新活性和新机制发现, 以深入挖掘该药材的药用和保健价值, 为其临床的合理应用和大健康产品创制提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 281
- [2] 刘有志, 朱志飞, 吴月峰, 等. 桑源药材的历史沿革及现代研究进展 [J]. 中成药, 2023, 45(1): 175-184.
- [3] 许雪. 桑椹的活性成分研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2020.

- [4] Kim K S, Kim R, Son S R, *et al.* Oddioside A, a new phenolic glycoside isolated from the fruits of *Morus alba* (mulberry), protects TNF- α -induced human dermal fibroblast damage [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1894.
- [5] 孙乐, 张小东, 郭迎迎. 桑葚的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 人参研究, 2016, 28(2): 49-54.
- [6] Khalifa I, Zhu W, Li K K, *et al.* Polyphenols of mulberry fruits as multifaceted compounds: Compositions, metabolism, health benefits, and stability-a structural review [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 28-43.
- [7] Butkhup L, Samappito W, Samappito S. Phenolic composition and antioxidant activity of white mulberry (*Morus alba* L.) fruits [J]. *Int J Food Sci Tech*, 2013, 48(5): 934-940.
- [8] 王宜海. 薤和桑葚化学成分及生物活性研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2014.
- [9] 许雪, 张远琪, 徐静雯, 等. 桑椹醇提物的化学成分研究 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1476-1480.
- [10] Du Q, Zheng J, Xu Y. Composition of anthocyanins in mulberry and their antioxidant activity [J]. *J Food Compos Anal*, 2008, 21(5): 390-395.
- [11] Natić M M, Dabić D Č, Papetti A, *et al.* Analysis and characterisation of phytochemicals in mulberry (*Morus alba* L.) fruits grown in Vojvodina, North Serbia [J]. *Food Chem*, 2015, 171: 128-136.
- [12] Pel P, Chae H S, Nhoek P, *et al.* Chemical constituents with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 mRNA expression inhibitory activity from dried immature *Morus alba* fruits [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(26): 5316-5321.
- [13] 王欣. 桑椹化学成分及生物活性的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [14] Gundogdu M, Muradoglu F, Gazioglu Sensoy R I, *et al.* Determination of fruit chemical properties of *Morus nigra* L., *Morus alba* L. and *Morus rubra* L. by HPLC [J]. *Sci Hortic*, 2011, 132: 37-41.
- [15] Lee S R, Park J Y, Yu J S, *et al.* Odisolane, a novel oxolane derivative, and antiangiogenic constituents from the fruits of mulberry (*Morus alba* L.) [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(19): 3804-3809.
- [16] 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.
- [17] Yuan Q X, Zhao L Y. The mulberry (*Morus alba* L.) fruit-a review of characteristic components and health benefits [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(48): 10383-10394.
- [18] Kusano G, Orihara S, Tsukamoto D, *et al.* Five new nortropane alkaloids and six new amino acids from the fruit of *Morus alba* LINNE growing in Turkey [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(2): 185-192.
- [19] Kim S B, Chang B Y, Jo Y H, *et al.* Macrophage activating activity of pyrrole alkaloids from *Morus alba* fruits [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 393-396.
- [20] Chen L, Zhang X X, Jin Q, *et al.* Free and bound volatile chemicals in mulberry (*Morus atropurpurea* Roxb.) [J]. *J Food Sci*, 2015, 80(5): C975-C982.
- [21] Butt M S, Nazir A, Sultan M T, *et al.* *Morus alba* L. nature's functional tonic [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2008, 19(10): 505-512.
- [22] Wei W X, Zhou W, Zang N, *et al.* Structural analysis of a polysaccharide from *Fructus Mori Albae* [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 70(3): 341-344.
- [23] 孙佳懿. 桑葚中萜烯类物质分析及桑葚果酒酿造 [D]. 石家庄: 河北科技大学, 2021.
- [24] 刘朝良, 孙辉, 尹志亮, 等. 桑椹粗提取物中的有效活性物质分析 [J]. 激光生物学报, 2007, 16(5): 547-551.
- [25] Sánchez-Salcedo E M, Mena P, García-Viguera C, *et al.* Phytochemical evaluation of white (*Morus alba* L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry fruits, a starting point for the assessment of their beneficial properties [J]. *J Funct Foods*, 2015, 12: 399-408.
- [26] Song H Z, Lai J, Tang Q, *et al.* Mulberry ethanol extract attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in high-fat diet-fed mice [J]. *Nutr Res*, 2016, 36(7): 710-718.
- [27] 柳丽萍, 杨娅楠, 霍进喜, 等. 桑椹醇提取物对高脂饮食小鼠肠道菌群结构与脂代谢异常的改善作用 [J]. 蚕业科学, 2023, 49(2): 159-173.
- [28] Lee M S, Kim Y. Mulberry fruit extract ameliorates adipogenesis via increasing AMPK activity and downregulating microRNA-21/143 in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Med Food*, 2020, 23(3): 266-272.
- [29] Min A Y, Yoo J M, Sok D E, *et al.* Mulberry fruit prevents diabetes and diabetic dementia by regulation of blood glucose through upregulation of antioxidative activities and CREB/BDNF pathway in alloxan-induced diabetic mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1298691.
- [30] Chen X X, Wu J L, Fu X, *et al.* *Fructus Mori* polysaccharide alleviates diabetic symptoms by regulating intestinal microbiota and intestinal barrier against TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 126038.
- [31] Zhang L L, Zhou X T, Chen H J, *et al.* Mulberry extract ameliorates T2DM-related symptoms via AMPK pathway in STZ-HFD-induced C57BL/6J mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313: 116475.
- [32] 高晟玮, 薛亚然, 张垚, 等. 基于生物信息学探讨 SARS-CoV-2 介导免疫炎症反应诱发动脉粥样硬化进展的潜在机制与防治中药筛选 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2523-2535.
- [33] 王鑫玉, 赵一慕, 高云, 等. 普洱茶素 II 改善高脂血症 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1157-1163.
- [34] Chan K C, Ho H H, Lin M C, *et al.* Mulberry water extracts inhibit atherosclerosis through suppression of the integrin- β 3/focal adhesion kinase complex and downregulation of

- nuclear factor κ B signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(39): 9463-9471.
- [35] 蒋焱, 蒋素文, 胡爱荣, 等. 桑葚对非酒精性脂肪性肝病模型大鼠脂质代谢的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2021, 31(5): 407-412.
- [36] Wei Y Y, Gao C, Wang H R, *et al.* Mori fructus aqueous extracts attenuates liver injury by inhibiting ferroptosis via the Nrf2 pathway [J]. *J Anim Sci Biotechnol*, 2023, 14(1): 56.
- [37] Cheng K C, Wang C J, Chang Y C, *et al.* Mulberry fruits extracts induce apoptosis and autophagy of liver cancer cell and prevent hepatocarcinogenesis *in vivo* [J]. *J Food Drug Anal*, 2020, 28(1): 84-93.
- [38] Raman S T, Ganeshan A K, Chen C, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of flavonoid extracted from mulberry fruit (*Morus alba* L.) [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(46): 128-133.
- [39] 陈春艳, 钱彩虹. 桑葚提取物与叶黄素联合干预对视网膜光损伤小鼠抗氧化能力的影响 [J]. 中国食物与营养, 2016, 22(5): 65-68.
- [40] 刘富饶, 郭子萌, 任婷, 等. 桑葚中性多糖结构及其对 D-半乳糖致衰老小鼠的抗氧化作用 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 246-250.
- [41] 曾智康, 朱晨, 魏瑞霖, 等. 桑葚果粉乙醇提取液对秀丽隐杆线虫衰老的影响及机制 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(3): 414-420.
- [42] Sood P, Singh V, Shri R. *Morus alba* fruit extract and its fractions ameliorate streptozotocin induced cognitive deficit in mice via modulating oxidative and cholinergic systems [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(1): 52-65.
- [43] Chen Y, Li Q, Zou Y, *et al.* Protective effect of mulberry extract against Pb-induced learning and memory deficits in mice [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27(1): 70-73.
- [44] Shin S K, Yoo J M, Li F Y, *et al.* Mulberry fruit improves memory in scopolamine-treated mice: Role of cholinergic function, antioxidant system, and TrkB/Akt signaling [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(12): 940-950.
- [45] Kim H G, Park G, Lim S, *et al.* *Mori Fructus* improves cognitive and neuronal dysfunction induced by beta-amyloid toxicity through the GSK-3 β pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 196-204.
- [46] Wang D X, Li H, Li B, *et al.* Systematic fractionation and immunoenhancement of water-soluble polysaccharides isolated from fruit of *Morus alba* L [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 116: 1056-1063.
- [47] 骆新, 王忠, 朱虎虎, 等. 桑葚多糖对环磷酰胺诱导小鼠免疫功能低下的调节作用 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(1): 75-78.
- [48] 苏长英, 孙学会, 吴美龄. 桑葚提取物对脂多糖诱导的心肌细胞炎症反应和细胞凋亡的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(2): 125-129.
- [49] 杜晓童. 桑葚抗炎活性物质分析及其作用机制研究 [D]. 湛江: 广东海洋大学, 2020.
- [50] Mo J L, Ni J D, Zhang M, *et al.* Mulberry anthocyanins ameliorate DSS-induced ulcerative colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1674.
- [51] Kim H M, Kang Y M, Jin B R, *et al.* *Morus alba* fruits attenuates atopic dermatitis symptoms and pathology *in vivo* and *in vitro* via the regulation of barrier function, immune response and pruritus [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154579.
- [52] 张丽梅, 雷泉, 王莉, 等. 桑椹花青素-3-葡萄糖苷调控 Bcl-2/Bax/cleaved Caspase-3 信号通路诱导乳腺癌 MDA-MB-231 细胞凋亡 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 22-26.
- [53] Yu J S, Lee D, Lee S R, *et al.* Chemical characterization of cytotoxic indole acetic acid derivative from mulberry fruit (*Morus alba* L.) against human cervical cancer [J]. *Bioorg Chem*, 2018, 76: 28-36.
- [54] Long H L, Zhang F F, Wang H L, *et al.* Mulberry anthocyanins improves thyroid cancer progression mainly by inducing apoptosis and autophagy cell death [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2018, 34(5): 255-262.
- [55] Zabady S, Mahran N, Soltan M A, *et al.* Cyanidin-3-glucoside modulates hsa_circ_0001345/miRNA106b/ATG16L1 axis expression as a potential protective mechanism against hepatocellular carcinoma [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(4): 1677-1687.
- [56] Hu T G, Wen P, Fu H Z, *et al.* Protective effect of mulberry (*Morus atropurpurea*) fruit against diphenoxylate-induced constipation in mice through the modulation of gut microbiota [J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1513-1528.
- [57] 付山, 吕开原, 贺凌霜, 等. 桑葚提取物主要成分分析及润肠通便作用的观察 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2019, 28(1): 1-5.
- [58] Jao H Y, Hsu J D, Lee Y R, *et al.* Mulberry water extract regulates the osteoblast/osteoclast balance in an ovariectomic rat model [J]. *Food Funct*, 2016, 7(12): 4753-4763.
- [59] Wei Y Y, Zhang Y N, Wang H R, *et al.* *Mori Fructus* aqueous extracts attenuate carbon tetrachloride-induced renal injury via the Nrf2 pathway and intestinal flora [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 245: 114118.
- [60] 刘焕, 杨婕, 黄少文, 等. 桑葚粗提液对壬基酚诱导大鼠焦虑行为的干预作用及其机制 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(14): 294-298.
- [61] 王聪聪, 马永昆, 许满青, 等. 桑椹浆果及其生物发酵制品研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2023, 44(10): 215-219.
- [62] 黄越, 黄传书, 吴均, 等. 桑资源生物活性物质及其在食品领域应用研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(23): 362-370.

[责任编辑 赵慧亮]