

前已发现了一些新的作用靶点和新结构类型的先导化合物。今后新型抗真菌药物的研究方向应致力于对已有先导化合物进行优化,并深入研究类药物与靶点的作用机制,同时应将真菌基因组学、分子模拟技术和组合化学技术等新方法、新技术应用于抗真菌药物研究,努力寻求多作用于多个靶位的药物或者多种药物联合应用以开发出新一代高效、广谱、低毒的抗真菌药物。

参考文献:

- [1] Groll AH, De Lucca AJ, Walsb TL. Emerging targets for the development of novel antifungal therapeutics[J]. *Trend Microbiol*, 1998, 6(3):117.
- [2] Maertens JA, Boogaterts MA. Fungal cell wall inhibitors emphasis on clinical aspects [J]. *Curr Pharm Des*, 2000, 6(2):225.
- [3] Andriole VT. The 1998 Garrod lecture. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal agents[J]. *Antimicrob Chemother*, 1999, 44(2):151.
- [4] Stone EA, Fung HB, Kirschenbaum HL. Caspofugin: an echinocandin antifungal agent[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(3):351.
- [5] Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, et al. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A(1), fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*[J]. *Antimicrob Agents Chemother* 2000, 44(3):739.
- [6] Horch M, Mayer C, Sennhauser U, et al. Beba-N-acetylhexosaminidase: a target for the design of antifungal agents [J]. *Pharmacol Ther*, 1997, 76(1-3):187.
- [7] Brajthburg J. Current understanding of mechanisms of action [J]. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990, 34(2):183.
- [8] 唐建国译. 抗真菌多烯大环内脂类抗生素的构效关系 [J]. *国外医药:抗生素分册*. 1990; 11(5):346.
- [9] Ryder NS. Inhibition of squalene epoxidase and sterol side-chain methylation by allylamines [J]. *Biochem Soc Trans* 1990; 18(1):45.
- [10] Lamb DC. Role of sterol 5,6-desaturase in azole antifungal mode of action and resistance [J]. *Pestic Sci*, 1996; 46(3):294.
- [11] Groll AH, Piscitelli SC, Wash TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development [J]. *Adv Pharmacol*. 1998, 44(2):343.
- [12] Dickson RC, Lester RL. Yeast sphingolipids [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1426(2):347.
- [13] Perlin DS, Seto-Young D, Monk BC. The plasma membrane H⁺-ATPase of fungi. A candidate drug target [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 834:609.
- [14] Dominguez JM, Kelly VA, Kinsman OS, et al. Sordarin: a new class of antifungals with selective inhibition of the protein synthesis elongation cycle in yeasts [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(9):2274.
- [15] Graybill JR, Najvar L, Fothergill A, et al. Activities of sordarins in murine histoplasmosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(7):1716.
- [16] Weston SA, Camble R, Colls J, et al. Crystal structure of the anti-fungal target N-myristoyl transferase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43(7):1716.
- [17] Lunde CS, Kubo I. Effect of polygodial on the mitochondrial ATPase of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44(7):1943.
- [18] Ueki M, Taniguchi M. The mode of UK-2A and UK-3A novel antifungal antibiotics from *Streptomyces* [J]. *Antibiot (Tokyo)*, 1997, 50(12):1052.

收稿日期:2004-12-23

桑叶抗糖尿病研究概况

程凤银¹, 叶盛英² (1. 中国人民解放军第464医院药剂科, 天津 300381; 2. 中国人民解放军第254医院药剂科, 天津 300142)

摘要 综述了近几年来国内外关于桑叶降血糖、预防和治疗糖尿病的活性成分药理研究等进展。

关键词 桑叶; 糖尿病; 活性成分; 药理研究

中图分类号: R977.1⁺5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2005)02-0071-04

桑叶异名铁扇子, 桑科桑属植物桑 *Morus alba* L. 的树叶。桑叶的药用首载于《神农本草经》, 桑叶性味苦甘、寒, 甘所以益血, 寒所以凉血。甘寒相合, 故下气而益阴, 又能止咳, 有补益之功, 是中医清热

解毒之要药。主治风热感冒, 肺热燥咳, 头晕头疼, 目赤晕花等症^[1,2]。现代药理研究证明桑叶具有抑制血糖上升的功能, 可预防和治疗糖尿病。糖尿病是以胰岛素分泌绝对或相对不足, 以糖代谢紊乱为主要表现的内分泌代谢性疾病。其特征性表现为高血糖和糖尿。同时也包括脂肪、蛋白质、水电解质等

作者简介: 程凤银 (1972-) 女, 大学中药专业, 药师。

Tel: (022) 89811756; E-mail: yeshy66880675@sina.com






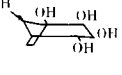
的紊乱,常导致严重并发症,如冠心病、脑血管病、肾病、眼及神经病变等。因此降血糖治疗,只能从一定程度上控制血糖,而不能从根本上驱除病因及防止并发症。因此研究开发既能降糖又能治疗并发症的药物,成为目前糖尿病药物开发的方向。本文就近几年国内外关于桑叶降血糖,预防和治疗糖尿病的研究进展作一综述,为合理利用植物资源,深入研究桑叶的药理作用提供依据。

1 抗糖尿病活性成分

近年来,国内外学者对桑叶的降血糖活性成分进行了深入研究。陈福君等^[3]报道了自桑叶中提取的桑叶总多糖(TPM)对四氧嘧啶糖尿病小鼠有显著的降血糖作用。方晓等^[4]研究了桑叶浸出液对糖尿病大鼠降血糖作用,试验发现对实验性糖尿病大鼠有显著的降血糖作用,初步认为降血糖的活

性成分为生物碱。Asano等^[5]从桑叶中分离出6种生物碱,并确定了其结构(见表1)。Kimura^[6]等观察了以上6种生物碱对SIZ引起的糖尿病小鼠降糖作用,实验结果表明:N-MeDNJ、GAL-DNJ、fagomine都可显著地降低血糖水平,其中GAL-DNJ和fagomine降血糖作用最强^[7]。GAL-DNJ这种生物碱,植物中唯独桑叶含有,它是一种糖苷酶的抑制剂。宫司进之等制备了大花紫薇与桑叶提取物的混合物,发现此混合物对四氧嘧啶糖尿病模型大鼠的血糖升高有抑制作用,认为降糖主要活性成分为corosol酸和maron A^[8]。俞灵芎报道^[9]桑叶总黄酮通过抑制大鼠小肠双糖酶活性有显著的降血糖作用。而后又研究^[10]桑叶总黄酮有可能阻断蛋白非酶糖化。蛋白非酶糖化是器官老化和糖尿病慢性并发症发生、发展的重要病理基础。

表1 从桑叶中分离出N-糖化化合物的结构^[5]

序号	化合物名	缩写名	化学结构	其中	
				R ₁	R ₂
1	1-deoxyojinimycin	DNJ		H	OH
2	N-methyl-1-deoxyojinimycin	N-Me-DNJ		CH ₃	OH
3	2-O-α-D-galactopyranosyl-1-deoxyojinimycin	GAL-DNJ		H	0-α-D-galactopyranosyl
4	fagomine	-		H	H
5	1,4-dideoxy-1,4-mimono-arabinitol	DAB			
6	calystegin B ₂ (nortropanoline)				

2 药理研究

2.1 降血糖作用

2.1.1 抑制α-糖苷酶的活性

糖尿病的病情发展与血糖浓度的变化密切相关。在调节血糖浓度中,减缓小肠对多糖的消化与葡萄糖的吸收是一个重要机制。俞灵芎等^[9]给糖尿病大鼠予桑叶总黄酮灌胃,观察给药前后血糖变化;剥离小肠刷状缘膜,匀浆后加桑叶总黄酮,测定对双糖酶活性的抑制率;大鼠小肠注入麦芽糖30、60、120min后取门静脉、外周静脉血,测门外周静脉血糖差。结果桑叶总黄酮使糖尿病大鼠血糖降低;对蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶活性抑制率依次达68.0%、47.1%、27.8%;使注入麦芽糖后门、外周静脉血糖浓度差降低。结论表明桑叶总黄酮通过抑制大鼠小肠双糖酶活性有显著的降血糖作用。李宏^[11]通过桑叶对实验性四氧嘧啶高血糖大鼠降糖

实验,麦芽糖耐量测试发现,桑叶通过降低和减慢麦芽糖的降解速度来达到降低和延缓大鼠血糖峰值的作用。模型组比较有显著性的降糖效果($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),大、中剂量组在第5周降低血糖值达到49.56%、45.62%,说明桑叶具有降低四氧嘧啶引起高血糖大鼠餐后血糖升高的作用,同时表明随着桑叶剂量的增大,降糖效果越明显。佐藤修二报道^[12],用桑叶50%甲醇提取物(ME)进行大鼠小肠管流实验,在ME(相当0.1%桑叶)共存时迅速抑制蔗糖吸收,中止加ME时,立即恢复。显示桑叶成分对二糖类分解酶(sucrase)活性的抑制作用。饭冢幸澄等^[13]将桑叶水提,冻干作试验材料(得率55%),7周龄Wistar雄性大鼠,给药剂量100、10、1mg/kg,注入门静脉,30~120min后外周静脉血葡萄糖分别降至50%、20%、7%。显示桑叶的提取物作用于淀粉消化的最后阶段,对二糖酶(麦芽糖酶和乳糖酶)有明显地抑制作用,桑叶提取物可能是控制餐后血糖的有效手段。宫原等^[7]发现大鼠血

糖值的降低均系桑叶中所含的1-脱氧野尻霉素(1-deoxyojirimycin, DNJ)阻碍了 α -糖苷酶的活性。DNJ能同小肠中的麦芽糖酶、蔗糖酶和乳糖酶等2-糖苷酶结合,使二糖不能进一步分解为单糖而被吸收,从而明显地抑制了食后血糖值急剧升高现象,耐糖量试验(GTT)亦表明桑叶能抑制胰腺兰格尔罕氏岛的病变进展,同时可维持胰岛素的分泌,抑制血糖值的升高,延缓糖尿病的发作和恶化。

2.1.2 促进胰岛素释放 陈福君等^[3]自桑叶中提取桑叶总多糖(TPM),给四氧嘧啶致糖尿病小鼠ip给药(50、100、200mg/kg),结果表明:在给TPM100mg/kg 4、6h后,血糖的下降率分别为(64.9/18.1)%和(78.2/11.2)%,有非常显著的降血糖作用($P < 0.01$);TPM为50、200mg/kg时,给药6h后,血糖的下降率分别为(52.4 + 16.5)%和(46.4 + 21.5)%($P < 0.05$),有明显的降血糖作用,TPM的降血糖作用的机制可能是通过促进胰岛B细胞分泌胰岛素而发挥作用的。Kimura M等^[8]观察了含N-糖化合物对STZ引起的糖尿病小鼠的降血糖作用,并用正常大鼠的胰腺灌流模型研究其作用机制,试验表明:N-Me-DNJ、GAL-DNJ和fago-mine(剂量为300mmol/kg)和优降糖(30 μ mol/kg)都可显著地降低血糖水平,其中GAL-DNJ和fagomine的降血糖作用最强。认为fagomine的降血糖作用机制与优降糖相同,是通过增加胰岛素的释放而引起的。

2.1.3 促进外周组织对糖的利用 宫司进之制备了大花紫薇和桑叶提取物的混合物(1:1),观察了对大鼠血糖值的影响。试验结果表明,大花紫薇和桑叶提取物的混合物对四氧嘧啶糖尿病模型大鼠的血糖升高具有抑制作用,推测是混合物中的corosol酸和maronA对四氧嘧啶障碍具有细胞保护作用,以及维持某种程度的胰岛素分泌作用。这两种物质通过提高末梢组织的胰岛素利用能力以及促进糖转运而降低血糖^[9]。

2.1.4 增加糖尿病动物肝糖元含量 陈福君等^[3]选四氧嘧啶糖尿病小鼠20只,根据血糖值分为2组,治疗组腹腔注射给予TPM 100mg/kg,对照组给予同容量生理盐水,并与正常小鼠(10只)进行平行对照(同容量生理盐水),连续给药7d,与第8天测定血糖值后,断头处处死小鼠,取适量肝脏按Kemp's氏法测定肝糖元、肝葡萄糖含量。结果表明,TPM可明显增加肝糖元、降低肝葡萄糖含量,与糖尿病对照组相比有显著性差异($P < 0.05$),但与正常对照组相比,略低,但无显著性差异($P < 0.05$),说明TPM可以增加糖尿病动物糖的储存能力,并使之接近正常水平。

2.2 对蛋白糖基化的抑制作用 蛋白非酶糖化是器官老化和糖尿病慢性并发症发生、发展的重要病理基础,是近年来老年医学和糖尿病研究中的热点问题之一。俞灵莺^[10]研究桑叶总黄酮对非酶糖基化的抑制作用。从桑叶中提取不同浓度(0.001,0.01,0.1g/L)总黄酮加入体外白蛋白糖基化体系中,分别孵育1、4、7、14、21、28d,测定早期糖化白蛋白产物的浓度。结果桑叶总黄酮对体外蛋白非酶糖化具抑制作用,随浓度增高有增强趋势。其中0.1g/L浓度组从孵育第1天起即显示出抑制作用,并与其他浓度组及MF对照组有显著性差异;其差异具有统计学意义($P < 0.001$)。0.001R/L、0.01g/L浓度在第4、7天作用有显著性意义,第7天最强,以后减弱。结论:蛋白质非酶糖化与葡萄糖孵育时间正相关,桑叶总黄酮有可能阻断蛋白非酶糖化。应用糖基化抑制剂则对减缓或阻止糖尿病并发症发展具有重要意义^[14]。在临床中为防止糖尿病并发症的发生、发展,应尽可能早地控制病人的高血糖以阻止大量蛋白质糖化产物的形成并转变为糖化终产物。

2.3 抗氧化作用 李向荣等^[14]观察桑叶提取液对实验性糖尿病大鼠血糖、LPO含量及SOD活性的影响。以200mg/kg四氧嘧啶皮下注射造成糖尿病大鼠模型,以拜糖平为阳性药物对照,用桑叶提取液(0.4g/mL)灌胃4周,测定各组血糖,LPO、SOD水平。结果:与对照组比较,桑叶提取液、拜糖平均有明显降血糖作用($P < 0.05$),桑叶提取液组LPO含量由(10.20 \pm 2.5)降至(5.56 \pm 2.38)nmol/L, ($P < 0.05$),SOD水平由(5.61 \pm 2.03)升至(7.45 \pm 2.14) μ /mL, ($P > 0.05$),拜糖平组LPO含量由(9.57 \pm 2.41)降至(4.82 \pm 2.32)nmol/L, ($P < 0.05$),SOD水平由(6.57 \pm 2.45)升至(7.14 \pm 3.16) μ /mL, ($P > 0.05$),结果表明蚕桑叶水提取液能降低四氧嘧啶糖尿病大鼠血糖及LPO含量,同时能升高SOD水平。方晓等^[15]给予实验动物桑叶提取液或拜糖平4周后,结果二组均有显著的降血糖作用,糖尿病症状有较大改变,并且LPO含量明显下降($P < 0.05$),SOD水平亦有较大升高,说明桑叶水提取液降血糖作用与LPO下降,SOD活性升高有关,其降糖机制可能是抑制自由基的产生和加快自由基的清除。高岭^[16]等也观察桑叶茶对高脂血症大鼠体内血脂和过氧化物的影响,发现桑叶茶不但能明显降低高脂血症大鼠体内血脂含量,同时过氧化脂质(LPO)也显著降低($P < 0.01$)。近年来大量研究结果表明:糖尿病患者体内自由基升高与血糖升高有着密切关系^[17],而自由基、脂质过氧化、低密度脂蛋白氧化性改变参与糖尿病进一步发展。糖尿

病患者血液或组织中 LPO 水平明显高于健康人,而红细胞 SOD 活性水平明显下降,这表明机体内抗氧化功能受到严重损害,其原因可能是糖尿病因葡萄糖和糖基化蛋白质自动氧化等产生大量自由基,同时机体抗氧化酶活性如 VE、GSH、胡萝卜素等浓度降低,对自由基清除力减弱,从而产生明显的氧化应激,而氧化应激可加重糖尿病代谢紊乱。

2.4 降血脂作用 高岭^[16]等观察桑叶茶对高脂血症大鼠的影响,选 Wistar 雄性大鼠 40 只,随机分成 4 组。正常组对照组、高脂血症对照组、高脂饲料桑茶叶组、阳性对照组(山楂精降脂片),4 周后,分别测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、甘油三酯(TG)。发现高脂血症对照组大鼠比正常饲养组大鼠血清中 TC、LDL-C 明显升高($P < 0.01$),TG 明显升高($P < 0.05$),HDL-C)、HDL-C/TC 明显下降($P < 0.01$)。高脂血症桑茶叶组大鼠比高脂血症对照组大鼠血清中 HDL-C、HDL-C/TC 明显升高($P < 0.05$);TC、LDL-C、TG,明显降低($P < 0.05$)。高脂血症桑茶叶组与高脂血症山楂精降脂片两组大鼠血清中 TC、LDL-C、HDL-C、HDL-C/TC、TG,量相近似无显著差异($P > 0.05$)。证实桑叶茶可降低动物血清 TC、LDL-C、TG、LPO 含量,增加动物血清 HDL-C、HDL-C/TC 含量,提示桑茶叶具有软化血管作用。

2.5 抗凝血作用 彭延吉等^[18]观察桑叶提取物对凝血机制的影响。方法:小鼠腹腔注射桑叶提取物后测定全血凝固时间;在兔血浆中加入桑叶提取物后,测定激活的部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT),在去抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)和去纤溶酶原兔血浆中加入桑叶提取物后测定 TT。结果桑叶提取物能明显延长小鼠全血凝固时间和显著延长兔血浆的 APTT、PT 和 TT,显有明显的剂量-效应依赖关系($P < 0.01$),对去 ATⅢ和去纤溶酶原血浆同样有显著的延长 TT 的作用($P < 0.01$)。结论桑叶提取物具有明显的抗凝作用,其抗凝作用主要是通过抑制凝血酶水解纤维蛋白原转变为纤维蛋白而实现的。

3 结语

综上所述,许多桑叶具有良好的降血糖抗糖尿病作用,其作用机制是多方面的,有通过抑制 α -糖苷酶的活性和促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素等途径降低血糖,有通过促进外周组织对葡萄糖的利用以及增强肝糖原的含量来调节血糖。桑叶降血糖抗糖尿病作用机制往往不是单一环节起作用,具有多种作用机制,多种环节综合作用,且降血糖的同时还兼

有降血脂,抑制血小板聚集以及降低血液粘滞性,改善血液循环等多种作用。随着科学研究的不断深入,对糖尿病治疗也有新的认识。糖尿病的治疗不仅应降血糖,更应防治糖尿病并发症。因此,桑叶不仅能降糖且对其并发症有显著的针对性和防治作用。桑叶含有多种降血糖抗糖尿病活性成分,具有显著的降血糖作用,且毒性小,服用安全,作为抗糖尿病新药开发应用具有广阔前景。

参考文献

- [1] 中国医学科学院药物研究所. 中药志[M]. 北京:人民卫生出版社,1960.
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典(下册)[M]. 上海:上海人民卫生出版社,1977.
- [3] 陈福君,卢军,张康煜. 桑的药理研究(1)桑叶降血糖有效组分对糖尿病动物糖代谢的影响[J]. 沈阳药科大学学报,1996,13(1):24.
- [4] 方晓. 桑叶浸出液对糖尿病模型大鼠降血糖作用初步观察[J]. 浙江医学,1997,21(4):218.
- [5] Asano N, Tomioka E, Kizu H, et al. Sugars with nitrogen in the ring isolated from the leaves of *Morus bombycis*[J]. Carbohydr Res,1994,253:235.
- [6] Kimura M, Chen F. Antihyperglycemic effects of N-containing sugars derived from mulberry leaves in streptozocin-induced diabetic mice.[J]. WakanlyakugakuZasshi1995,12(1):214.
- [7] 宫司进之. 大花紫薇和桑叶提取物对大鼠血糖值的影响[J]. 国外医学-中医中药分册,2000,22(4):232.
- [8] 李有业,卜颖,耿凤琴. 桑叶制品在日本的研究和利用[J]. 桑蚕茶叶通讯,2000,(1):33.
- [9] 俞灵莺,李向荣,方晓,等. 桑叶总黄酮对糖尿病大鼠小肠双糖酶的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2002,18(4):313.
- [10] 俞灵莺,李向荣. 桑叶总黄酮对体外蛋白糖基化的抑制作用[J]. 中国公共卫生,2002,18(8):929.
- [11] 李宏,黄金山,胡浩. 桑叶降糖作用的研究初报[J]. 北方蚕业,2002,23(94):19.
- [12] 佐藤修仁. 桑叶提取物对大鼠小肠二糖类吸收的抑制作用[J]. 国外医学-中医药分册,1999,21(4):54.
- [13] 饭冢幸澄. 桑叶对二糖酶的抑制作用[J]. 国外医学-中医学分册,1999,21(3):54.
- [14] 李向荣,龙宇红. 桑叶提取液对实验性糖尿病大鼠血糖、LPO 含量及 SOD 水平的影响,中国老年学杂志,2003,23(2):101.
- [15] 方晓,李向荣,俞灵莺. 桑叶提取液降血糖及抗氧化作用的实验研究[J]. 浙江预防医学,2002,14(10):10.
- [16] 高岭,凌学静,刘俊权. 桑叶茶对高脂血症大鼠脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 宁夏医学院学报,2000,22(2):93.
- [17] Wolff SP. The potential role of oxidation stress in diabetes and its complications for theory and therapy diabetic complications: Scientific and Clinical Aspects. Crabbe MJC Ed. New York Churchill Livingstone,1987. 1673.
- [18] 彭延吉,葛金文,付灿云,等. 桑叶提取液对凝血机制的影响[J]. 湖南中医学院学报,2002,22(4):21.