

桑叶的降糖作用及机制研究进展*

马知遥¹, 丁雷¹, 钟丰鹰¹, 陈源¹, 陶琳², 刘铜华^{1**}

(1. 北京中医药大学第二临床医学院 北京 100078; 2. 首都医科大学附属北京中医医院 北京 100069)

摘要:糖尿病是一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征,由胰岛素分泌不足或作用缺陷导致,以血中葡萄糖水平升高为生化特征,以多饮、多食、多尿、消瘦、乏力为临床表现的代谢紊乱综合群。糖尿病在中医学中属于“消渴病”、“脾瘕”等疾病的范畴。桑叶是采自桑科植物桑的干燥叶,使用历史非常的悠久,功效也十分多样。现临床主要用于风热感冒、肺热咳嗽、肝阳上亢和目赤肿痛等证候。《本草纲目》等书籍记载了其治疗消渴病的功效,随着现代技术和医学的发展,发现了桑叶可以有效改善胰岛素抵抗、改变葡萄糖吸收,并且对胰岛细胞有抗凋亡等多种作用,本文就桑叶治疗糖尿病的机制及临床研究进展进行综述。

关键词:糖尿病 桑叶 中医药防治 综述

doi: 10.11842/wst.20211204005 中图分类号: R285 文献标识码: A

1 引言

糖尿病是一组由多病因引起的,以长期高血糖为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和利用缺陷所引起的。糖尿病是由遗传因素和环境因素长期相互作用所引起的,主要生化特征为血中葡萄糖水平升高,临床表现为多饮、多食、多尿、消瘦、乏力等,其中2型糖尿病(T2DM)约占95%。糖尿病在中医学中属于“消渴病”、“脾瘕”等疾病的范畴^[1]。世界范围内,糖尿病患病率逐年上升,国内患病率与世界趋势相同。根据WHO糖尿病标准诊断,2007年中国成年人的总糖尿病的加权患病率为9.7%^[2],截止2019年国内约有11%的人患糖尿病,患病总人数全世界第一,但是中国糖尿病患者的糖尿病知晓率、治疗率和控制率均过低,增加了慢性并发症的风险,十分影响患者生活质量^[3]。Luk等^[4]统计了中国境内小范围地区糖尿病肾病的流行病学资料,发现糖尿病患者中糖尿病肾病在当地的粗发病率于2017年已达到22.5%。邓宇轩等^[5]收集了近年来中国糖尿病视网膜病变发病相关资料,发现截止2020年,国内糖尿病视网膜病变的患病率为

1.7%,在糖尿病患者中其发病率达到22.4%。

糖尿病对周身各脏器均有损害作用,还有许多相关的并发症同样给患者带来巨大的痛苦,常见的并发症有糖尿病肾病、糖尿病足、糖尿病视网膜病变、动脉粥样硬化性心血管疾病及神经系统并发症等等。目前国内糖尿病治疗主要参照《中国2型糖尿病防治指南(2017版)》^[6]。由于2型糖尿病是一种进展性的疾病,随着病程的发展,血糖会逐渐升高,所以控制血糖的治疗强度也需随之加强,常需要联合治疗。2017年指南中几线药物的分类方式被舍弃,改为单药治疗、二联治疗、三联治疗和胰岛素多次注射,并确定了单药治疗的基本药物。但仍然存在患者血糖控制不佳,胰岛素抵抗随着病情进展逐渐加重的情况。

桑叶是采自桑科植物桑的干燥叶,中医临床使用的一般是经霜后采收的冬桑叶,桑叶广泛产出于全国各地。桑叶的使用历史非常的悠久,功效也十分多样。桑叶最早于《神农本草经》记载:“气味苦甘寒,有小毒,主寒热出汗”。明朝李时珍所著《本草纲目》首先记载了桑叶治疗消渴病的功效,后《本草备要》、《本草从新》等著作均记载了桑叶的此种功效。随着现代

收稿日期:2021-12-04

修回日期:2022-05-18

* 国家科技部、国家教育部高等学校学科创新引智计划(B20055):中医药防治糖尿病及其并发症创新引智基地,负责人:刘铜华。

** 通讯作者:刘铜华,本刊编委,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究。

技术和医学的发展,对桑叶的现代研究越来越全面,发现了桑叶可以有效改善胰岛素抵抗、延缓葡萄糖吸收,并且其对胰岛 β 细胞有多种作用,对改善糖尿病症状、治疗糖尿病等方面有巨大的价值,有继续深入研究的潜力。随着近年来中医的认可程度不断提高,2017年糖尿病防治指南已将中医治疗列入其中,且中医药在控制血糖方面有其特有功效,本文就桑叶治疗糖尿病的机制及临床资料进展进行综述。

2 桑叶的中医应用

桑叶是一味传统的中医中药,《本草纲目》详细记载了桑叶的功效主治:“桑叶煎饮代茶除水肿利大小肠”,“桑叶末、地骨皮煎服并主吐血”,“桑叶肺风毒疮如癩蒸一夜晒研水服二钱”,“金疮出血不止以嫩紫苏叶、桑叶同捣贴之”,“令发长黑生麻油、桑叶煎过去滓沐发令长数尺”,“霍乱腹痛木瓜五钱桑叶三片枣肉一枚水煎服”等等诸多桑叶的功用;并且宋朝许洞在《虎铃经》卷十记载:“加减霍乱吐泻方:桑叶一握褊,竹一握右细锉末用水一大盏服”;元朝伊世珍在《琅嬛记》卷下记载:“端午日收桑叶,阴干为末,每朝白汤下三五匙,治痔”。清朝陈士铎在《本草新编》记载:“桑叶……最善补骨中之髓,添肾中之精,止身中之汗,填脑明目,活血生津,种子安胎,调和血脉,通利关节,止霍乱吐泻,除风湿寒痹,消水肿脚浮……”清朝汪切庵在《本草易读》记载:“家桑经霜者良……治劳热而除嗽,利五脏而通关,退诸风而下气。最能明目长发,尤解蜈咬蛇伤”。清朝张秉成在《本草便读》记载:“桑叶……能搜肝络风邪,禀青帝之权衡,善泄少阳气火,眵泪羞明等证”。由此可见桑叶是一味具有多功效、多靶点的中药材,诸多医家在不同的疾病中应用桑叶,且确有临床疗效。

除了以上这些,《本草纲目》还提到了:“震亨曰:经霜桑叶研末米饮服,止盗汗。时珍曰:桑叶乃手、足阳明之药,汁煎代茗能止消渴”,提出了桑叶可以治疗消渴的观点,在现代医学的研究中也确有相关实验证明了桑叶对糖尿病有正向治疗作用。

桑叶味甘、苦,性寒,归肺、肝经;具有疏散风热,清肺润燥,平抑肝阳,清肝明目的功效;中医临床多用于风热感冒、温病初起,肺热咳嗽、燥热咳嗽,肝阳上亢、头痛眩晕及目赤肿痛,目暗昏花等。桑叶的动物实验显示其对多种原因引起的动物高血糖症均有

降糖作用,但对血糖水平正常的动物没有影响。

3 桑叶降糖作用的临床试验及经验总结

3.1 桑叶对健康人群的降糖作用

Józefczuk等^[7]将25名健康成年人,随机分为对照组及实验组,实验组给予每个受试者含有36 mg 1-脱氧野尻霉素(DNJ)的桑叶提取物(MLE),用富含淀粉的玉米片作为测试膳食。通过测量用¹³C同位素标记的玉米在被消化后产生的CO₂,并以累积剂量回收率百分比值(CPDR)进行对比。1周后两组交换再进行1次实验。结果显示,摄入MLE的受试者CPDR显著低于对照组,实验组受试者明显降低了淀粉的消化和吸收的趋势,表明桑叶可减少健康人群碳水化合物消化吸收,在控制体质量和预防糖尿病等方面可能有较好的效果。Lown等^[8]将37名健康成年人作为受试者,随机分为4组,其中3组分别给予3种剂量的桑树提取物(250 mg MLE含12.5 mg DNJ、125 mg MLE含6.75 mg DNJ、500 mg MLE,含25 mg DNJ),联合50 g麦芽糖糊精,对照组只接受麦芽糖糊精,进行4次试验,每组患者每次都将接受不同剂量的MLE。于试验后15、30、45、60、90和120 min进行血液检测。结果显示,MLE可以降低血糖和血清胰岛素而没有明显的副作用。

通过对健康人群的研究可以发现,桑叶安全性较高,不易出现不良反应。因桑叶具有调节葡萄糖吸收、降低血糖和血清胰岛素的功效,与桑叶改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性密切相关,对预防和治疗糖尿病有较好的效果。

3.2 桑叶对糖尿病患者的降糖作用

Thaipitakwong^[9]等收入肥胖边缘性糖尿病患者,使用桑叶粉(脱氧野尻霉素含量为2.6 mg·g⁻¹)4.6 g小包装袋,每天3次,每次1袋治疗12周。结果显示,治疗组的空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)显著降低,HOMA-IR(胰岛素抵抗指数)降低至临界水平。可能与桑叶通过调节参与细胞葡萄糖代谢的肝酶并激活胰岛素受体的表达来减轻胰岛素抵抗有关。Riche等^[10]收入24名血糖控制平稳且HbA1c稳定的T2DM患者分为两组,治疗组每日3次给予1000 mg桑叶提取物治疗,连续治疗3个月后统计结果。结果显示,治疗组餐后血糖较对照组明显降低,但空腹血糖无明显变化及差异,猜测桑叶可能具有调节葡萄糖吸收作用。试验中未出现明显不良反应,桑叶相对安全并且耐受性

良好。

桑叶的临床对比试验表明桑叶可以有效降低糖尿病患者血糖、平稳控制血糖,对改善患者胰岛素抵抗有积极作用,具有继续深入研究的潜力。

谢秀英等^[11]收入 80 名肺热津伤证 2 型糖尿病患者随机分为两组,对照组给予二甲双胍,观察组在二甲双胍基础上加用桑叶代茶饮治疗 12 周。结果显示,对照组、观察组血糖指标均降低,观察组空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR、中医证候总评分及口渴喜饮、口干咽燥、烦热评分显著降低,也低于对照组;两组患者的炎症因子均降低,且观察组白介素-6(IL-6)低于对照组。结果表示桑叶代茶饮能更显著改善肺热津伤型 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗,以多饮为主的症状得到了明显缓解,同时显著抑制炎症因子 IL-6 水平,得出桑叶在改善糖代谢的同时可抑制胰岛素抵抗和炎症因子激活的结论。杨响亮等^[12]收入 100 名糖尿病前期及 2 型糖尿病患者随机分为两组,对照组患者给予常规降糖措施降糖,观察组在常规降糖措施基础上加用桑叶红茶(组成:桑叶)连续治疗 24 周。结果显示,治疗前后两组 FPG、Hb A1c、餐后两小时血葡萄糖(2 h PBG)值均降低,观察组与对照组比较,指标下降更低。在中医证候评分方面,观察组改善较对照组明显,且两组都未出现过敏和严重不良反应,更验证了桑叶“药食同源”的安全性。齐刚等^[13]收入 184 例肥胖型 2 型糖尿病患者随机分为对照组和观察组。对照组给予利拉鲁肽联合胰岛素治疗,观察组给予桑叶提取物联合有氧运动治疗 4 周。结果显示,经治疗后两组患者腰围、体质量、血糖、血脂、中医证候积分较治疗前均明显降低,而生存质量积分均明显增高,且上述观察指标观察组均明显优于对照组。同样得出了桑叶治疗 2 型糖尿病有显著疗效的结论。

3.3 桑叶降糖作用的中医经验总结

全小林教授提出了“郁-热-虚-损”辨治糖尿病的理论体系框架,基于多年临证实践探索,提出“态靶结合”辨证组方思想,在临床实际运用中疗效显著,2017 年 2 型糖尿病防治指南已将该理论体系收录。全教授临床中桑叶治疗糖尿病多与桑白皮、桑枝联合使用,这三味小方在治疗糖尿病早期患者时既能清热,又能通经入络,标本兼顾,清热降糖效果优良。三味药物通过不同的作用方式实现通络降糖、防治糖尿病血管并发症的效果,是“郁-热-虚-损”理论的经典体现^[14-15]。

经临床实际检验,此辨证思路和组方针对早期糖尿病确有一定的疗效。

通过上述文献我们可以看出,桑叶能显著降低健康人群及糖尿病患者血糖、改善胰岛素抵抗、改善患者症状、提高患者生活质量等等,对健康人群有预防糖尿病的作用,对糖尿病患者有改善症状等作用,在临床中取得了一定的效果,也得到了较为广泛的应用。桑叶在糖尿病早期及糖代谢异常期有独到的优势,可以有效预防糖尿病的发生,逆转发病趋势,同时在糖尿病早期能显著改善症状,延缓病情的进展。

4 桑叶降糖相关机制研究进展

4.1 桑叶治疗 2 型糖尿病机制研究

糖尿病的绝大多数比例为 2 型糖尿病占,约占 85%-95%,2 型糖尿病是以胰岛素抵抗为主伴胰岛素进行性分泌不足的疾病,后期以胰岛素进行性分泌不足为主伴胰岛素抵抗。改善胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性是防治 2 型糖尿病的关键措施。

4.1.1 桑叶通过调控蛋白质表达治疗 2 型糖尿病

Zeng 等^[16]认为 IRS-1(胰岛素受体底物-1)/PI3K(磷脂酰肌醇 3-激酶)/AKT(蛋白激酶 B)通路是影响胰岛素抵抗的关键通路,激活 IRS-1/PI3K/AKT 胰岛素途径可以增加肌细胞中的葡萄糖转运,从而有效改善胰岛素抵抗,治疗 2 型糖尿病。蔡晟宇等^[17]在此基础上认为调控 IRS-1/PI3K/GLUT4 通路可以改善胰岛素抵抗,使用链脲佐菌素造模 SPF 级雄性 SD 大鼠,分别用二甲双胍 $0.05 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 、桑叶提取物水溶液 $2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 灌胃,分别于治疗 2 周及 4 周后进行检测。结果显示,与模型组比较,桑叶提取物组 FBG、HOMA-IR、甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平下降;IRS-1、PI3K p85 α 、GLUT4(葡萄糖转运体-4)的 mRNA 及蛋白表达明显升高。得出桑叶提取物可以通过 IRS-1/PI3K/GLUT4 信号通路降低 T2DM 大鼠体质量、血糖水平及 TG、TC、LDL-C 从而改善 IR 的结论。

王念念^[18]使用链脲佐菌素诱导 T2DM 清洁级 ICR 雄性小鼠,用 $40 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 桑叶粉溶液 2 mL 灌胃小鼠 10 天后检测。结果显示,桑叶有降低小鼠的血糖水平和升高血清胰岛素水平的作用,发现糖尿病小鼠组的尿蛋白(MUP-2)的表达显著升高,而桑叶灌胃糖尿病小鼠组相对于糖尿病小鼠组 MUP-2 显著下降。另外,相对

于正常小鼠,糖尿病小鼠组“H”型铁蛋白(FHC)没有显著变化,桑叶灌胃小鼠组相对于糖尿病小鼠组FHC蛋白表达显著升高。提出桑叶降低小鼠血糖可能与降低MUP表达,和升高FHC表达有关。刘冬恋等^[19]用链脲佐菌素诱导T2DM雄性Wistar大鼠,分别用桑叶总黄酮200、100、50 mg·kg⁻¹灌胃4周。结果显示,经桑叶总黄酮治疗后,高、中剂量组大鼠血糖水平均明显降低。模型组大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α)和蛋白激酶 α 2(AMPK α 2)表达较正常对照组明显下降,而桑叶总黄酮组AMPK α 2蛋白表达较模型组显著增加。得出了桑叶对T2DM有明显疗效,其机制可能与增加肝脏AMPK α 2蛋白表达有关。

上述研究表明,桑叶可以有效降低血糖、血脂,改善胰岛素抵抗,其机制可能与调控机体的各类蛋白质的表达水平有关,通过调控IRS-1/PI3K/GLUT4信号通路、降低MUP表达、升高FHC表达和增加肝脏AMPK α 2蛋白表达等,实现桑叶治疗糖尿病的相关药理作用。

4.1.2 桑叶通过改善炎症反应治疗2型糖尿病

随着对T2DM研究的深入,慢性炎症导致T2DM的假说得到了越来越多的证实,Saket Gupta等^[20]发现在血糖控制良好的T2DM患者中TLR(Toll样受体)基因表达升高。血糖控制良好且有并发症的T2DM患者,与血糖控制良好且无并发症的个体相比,TLR的水平降低了。此外,血糖控制不良的T2DM患者与控制良好的患者相比,TLR基因表达水平降低。有学者使用胰岛素注射对TLRs表达的影响进行了研究,发现低剂量胰岛素注射可以控制血糖的同时降低血液中TLR1、TLR2、TLR4、TLR7和TLR9 mRNA的含量,说明胰岛素可能具有抑制TLR基因的表达的作用^[21]。王敏^[22]选用SPF级Wistar雄性大鼠建造T2DM模型,桑叶水提取物(相当于3.75 g·mL⁻¹生药量)灌胃治疗,分为高剂量组(2 g·kg⁻¹)和低剂量组(1 g·kg⁻¹)及二甲双胍对照组,每日1次连续灌胃12周后取样。结果发现桑叶可以明显降低大鼠肝脏TLR7、TLR8、TLR9的表达以及骨骼肌TLR1和TLR2 mRNA相对表达量。测定大鼠肝脏和肌肉组织TLRs下游信号转导元件的表达量后,表明桑叶水提取物治疗的大鼠肝脏和肌肉组织TLRs通路下游信号元件TRAF6(肿瘤坏死因子受体相关分子6)、NF- κ B(核因子kappa B)、IKK β (抑制I κ B激酶 β)和MyD88(髓样分化因子88)蛋白表达均有降低,说明了桑叶可以通过抑制TLRs的表达及其下游信号蛋

白元件的表达来抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗,从而发挥降糖作用^[23],但是下游炎症因子蛋白元件的抑制作用是否只通过TLRs的调控还有待进一步研究。

以上研究表明,桑叶还能通过调控各类蛋白水平,达到改善肌组织炎症反应的效果,从而实现对糖尿病的治疗,对胰岛素抵抗有一定的改善作用。延缓糖尿病的进展速度,从病因出发治疗疾病。

4.1.3 桑叶通过抗胰岛细胞凋亡治疗2型糖尿病

Zhang等^[24]认为桑叶多糖(MLP II)通过抑制糖尿病大鼠胰岛细胞凋亡和促进胰岛素分泌功能,从而实现治疗糖尿病。为了研究桑叶多糖对胰岛 β 细胞凋亡的抑制作用所相关的分子机制,Zhang等^[24]观察了MLP II对凋亡相关因子Bcl-2(B细胞淋巴瘤基因-2),Bax(Bcl-2相关X蛋白)和Bcl-2的可能作用。糖尿病大鼠体内的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶、Bcl-2及其结合伴侣Bax被认为是调节细胞凋亡的主要调节剂,并且认为细胞内Bcl-2与Bax的比例对于细胞响应凋亡刺激和决定细胞死亡或存活至关重要。Zhang等^[24]用STZ注射Wistar成年雄性白化病大鼠诱发T2DM,利用桑叶粉制备桑叶多糖含量约为99.6%的溶液,每日每只大鼠200 mg·kg⁻¹灌胃5周。结果表明,使用MLP II后,糖尿病大鼠胰岛细胞中抗凋亡因子Bcl-2的表达明显升高,促凋亡因子Bax的表达明显降低。向糖尿病大鼠施用MLP II可能会提高胰岛细胞中Bcl-2与Bax的比率,从而解耦联下游的凋亡效应子。Caspase-3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3)激活是凋亡级联反应中的一个远端过程,它刺激其他半胱天冬酶并最终诱导细胞凋亡。其研究表明,向糖尿病大鼠施用MLP II会导致胰岛细胞中Caspase-3活性形式的水平下调,得出了MLP II有抑制糖尿病大鼠胰岛细胞凋亡和促进胰岛素分泌的功能,由此来实现治疗糖尿病的目的。任春久等^[25]同样得出了桑叶多糖MLP II可明显改善T2DM大鼠胰腺组织氧化应激损伤,认为其作用机制可能是通过抑制胰腺组织NF- κ B(核因子 κ B)和TNF- α (肿瘤坏死因子 α)的表达来实现。

鱼晓敏等^[26]用链脲佐菌素(STZ)注射诱导T2DM小鼠,分别用桑叶水提取物(800 mg·kg⁻¹)、桑叶醇提取物(500 mg·kg⁻¹)、桑叶水提取物+醇提取物(低剂量150 mg·kg⁻¹、高剂量300 mg·kg⁻¹)灌胃4周。结果显示,桑叶水提取物、桑叶醇提取物以及桑叶水提取物+醇提取物均可有效降低小鼠血糖和改善胰岛素抵抗,

其效果与二甲双胍对照组相当。多糖与黄酮是桑叶水提取物+醇提取物中主要发挥降血糖效应的物质,高剂量条件下二者有较强的协同作用,降血糖效应比单独作用更强,且能增强抗氧化酶的活性,效果优于二甲双胍。

上述结果在一定程度上支持了桑叶多糖在糖尿病中具有关键抗胰岛细胞凋亡作用的理论。桑叶不仅能够降低血糖、改善胰岛素抵抗,同时还能抑制胰岛细胞凋亡,增加胰岛素的分泌,多方位、多靶点的治疗糖尿病。与现有降糖药物相比,不仅具有降低指标的作用,同时还能延缓机体的胰岛功能降低,可能还拥有逆转糖尿病发病及进展的功能。

4.1.4 桑叶通过调节线粒体代谢治疗2型糖尿病

蛋白激酶C(PKC)是体内具有调节代谢和调控基因表达功能的酶,通过抑制肝脏非典型PKC可充分改善系统性胰岛素抵抗,高胰岛素血症小鼠的有害作用可被非典型PKC抑制剂阻断^[27]。AK2(腺苷酸激酶2)是细胞内的单体酶,具有维持能量平衡的功能,其广泛表达于细胞线粒体内膜,能够影响二磷酸腺苷(ADP),三磷酸腺苷(ATP),三磷酸脱氧腺苷(dATP)的生成,主要通过调节AMP向ADP的转化而实现。过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (PGC1 α)是具有调节肝脏能量代谢功能的一种重要因子,具有促进脂肪酸的氧化、减少沉积的作用^[28]。黄链莎等^[29]采用STZ腹腔注射雄性SD大鼠造模。分别用吡格列酮 $0.005\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 及桑叶黄酮组 $8\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃6周。结果显示,桑叶黄酮组小鼠血糖、血脂、游离脂肪酸(FFA)、胰岛素水平明显改善。模型组大鼠血清FFA、PKC mRNA和蛋白水平明显升高,而AK2、PGC1 α 的转录水平受到抑制;同时,桑叶黄酮能够恢复大鼠AK2、PGC1 α 转录表达,抑制PKC表达。由此可知桑叶黄酮通过降低血清FFA水平,抑制FFA诱导的PKC途径以及改善基于AK2、PGC1 α 表达的能量稳态发挥抗糖尿病效果。

上述研究表明桑叶在线粒体动力学相关领域也有一定的干预效果,通过调节细胞内线粒体代谢达到调控细胞及人体的能量代谢、脂肪代谢等,达到降低血糖、改善胰岛素抵抗、治疗糖尿病的效果。

4.2 桑叶治疗妊娠糖尿病机制研究

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)是核受体超家族的成员,是胎盘中物质代谢以及炎症反应、

氧化应激反应的重要调节因子。研究表明,PPAR γ 失调与妊娠糖尿病(GDM)有关。Gao等^[30]证明了GDM妇女的脂肪和胎盘组织中PPAR γ 的下调,并且首次表明脂肪和胎盘组织中PPAR γ 的表达与高血糖呈负相关。研究还表明,PPAR γ 可能参与了GDM妇女的葡萄糖代谢,脂质和脂蛋白代谢的改变。

史纪芳等^[31]建立妊娠糖尿病(GDM)大鼠模型,分别用桑叶总黄酮50、100、200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 灌胃18天,结果显示,经桑叶总黄酮治疗后血糖、血清胰岛素及血脂明显下降,大鼠胎盘组织中PPAR γ 蛋白及mRNA、AMPK mRNA以及p-AMPK蛋白的表达量均显著升高,NF- κ B蛋白及mRNA的表达量均显著降低,提示桑叶总黄酮能够促进PPAR γ 途径的激活。得出了桑叶总黄酮对GDM模型大鼠的糖脂代谢、炎症和氧化应激均具有一定的改善作用的结论,其机制可能与激活PPAR γ 途径有关。

上述研究表明,桑叶主要通过调节PPAR γ 途径达到治疗妊娠糖尿病的效果。由于桑叶治疗妊娠糖尿病相关研究较少,详细的论述还需进一步的研究支持。

5 结语

随着现代社会物质生活水平的逐步提高,糖尿病发病率也随之增加,已经逐渐成为我国乃至世界中老年人的多发病、常见病。糖尿病疾病本身对患者生活质量便有较大影响,并且其并发症如糖尿病足、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变等疾病更给患者的身心带来巨大的伤害,严重影响患者的生活自理能力,甚至危及生命。现有的治疗手段不能有效改善糖尿病胰岛素抵抗等多种问题,研究进一步的治疗措施是非常有必要的。现有的实验表明,桑叶治疗糖尿病是多靶点、多通路的,尤其对改善胰岛素抵抗有其特有的功效,桑叶可能通过改善周围组织及肌细胞葡萄糖转运,调控蛋白水平、控制炎症反应、抑制胰岛细胞凋亡等来达到治疗各型糖尿病的作用,在糖尿病初期和糖代谢异常时期有独到的优势,通过调整机体状态达到预防糖尿病、延缓糖尿病进展等多种目的,对于已经较为严重的糖尿病患者也可以起到缓解症状、减慢病情发展速度等效果,但具体的机制还有待进一步研究来明确。

近期中药新药研发获得了较大的突破,其中一个重要成果就是降血糖原创天然药物“桑枝总生物碱

片”获国家药品监管局批准上市,成为十几年来我国首个获批的中药创新药,也是糖尿病治疗领域唯一有效组分天然药物。桑枝总生物碱(SZ-A)主要由3个成分组成,分别为1-脱氧野尻霉素(1-DNJ)、莽麦碱(fagomine)和1,4-双脱氧-1,4-亚氨基-D-阿拉伯糖醇(DAB),三者之和占总生物碱的90%以上,其中,1-DNJ含量最高,占总生物碱的60%以上^[32]。桑枝总生物碱的降糖作用主要通过抑制对小肠糖苷酶有高选择性的抑制作用来实现^[33],其对蔗糖酶和麦芽糖酶具有较强抑制活性,但对淀粉酶几乎无抑制作用,明确了SZ-A是一个选择性的双糖酶抑制剂。桑叶与桑枝同属桑科植物桑的一部分,桑叶中同样含有较多1-DNJ,且曾媛媛等^[34]研究发现,桑枝同等质量的桑叶原药材和桑枝原药材,桑叶中1-DNJ的含量高于桑枝中的1-DNJ,这也为桑叶降糖作用的进一步研究提供了一定的支持。桑叶是否具有通过抑制糖类吸收实现降糖作用还没有明确的资料支持,现有研究对桑叶及桑枝降糖作用的成分研究尚不明确,还需要进一步的研究和探索。

桑叶作为一味药用历史非常悠久的中药,本身具

有非常大的药用价值和挖掘潜力,且古代医家和现代研究均表明桑叶对治疗糖尿病有一定的疗效。但现有针对桑叶治疗糖尿病的疗效及机制的研究并不充分,相关的总结探讨也有一定的缺失,本文就桑叶的中医功效及近年来的现代研究进行归纳整理,有益于进一步发现和探索桑叶治疗糖尿病的相关机制。

现有的研究多针对于桑叶提取物,仍存在不能发现桑叶中具体产生药理作用的物质的问题,后续研究可能需要进一步提纯、对比,将桑叶中发挥降糖作用、改善胰岛抵抗作用及抑制胰岛细胞凋亡等作用的相关物质提取。现有研究主要针对于疾病已经发生后的治疗,对桑叶是否具有预防糖尿病的发病没有较为清晰地认识和结论,但中医中药在预防医学领域有特有的优势,进一步关注和探索桑叶在预防发病方面的作用有利于发挥中医中药的优势,并且现有实验对桑叶量效曲线的绘制还不是非常清晰,仍需要大量的实验研究来明确具体剂量相关的问题。这些问题都需要逐步研究来解决,尽早的研究有助于进一步改善糖尿病患者的痛苦,为治疗糖尿病提供多一种药物。

参考文献

- 1 庞国明,倪青,张芳. 2型糖尿病病证结合诊疗指南. 中医杂志, 2021, 62(4):361-368.
- 2 李咏泽. 中国成人甲状腺疾病与糖尿病患病率及危险因素流行病学研究. 沈阳:中国医科大学博士学位论文, 2020:80.
- 3 丁雷,朱怡霏,李梅,等. 苦瓜的降糖作用及机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):204-212.
- 4 Luk A O Y, Hui E M T, Sin M C, et al. Declining Trends of Cardiovascular-Renal Complications and Mortality in Type 2 Diabetes: The Hong Kong Diabetes Database. *Diabetes Care*, 2017, 40(7): 928-935.
- 5 邓宇轩,叶雯青,孙艳婷,等. 中国糖尿病视网膜病变患病率的荟萃分析. 中华医学杂志, 2020, 100(48):3846-3852.
- 6 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- 7 Józefczuk J. Mulberry leaf extract decreases digestion and absorption of starch in healthy subjects—a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Adv Med Sci*, 2017, 62(2):302-306.
- 8 Lown M, Fuller R, Lightowler H, et al. Mulberry-extract improves glucose tolerance and decreases insulin concentrations in normoglycaemic adults: Results of a randomised double-blind placebo-controlled study. *PLoS One*, 2017, 12(2):e0172239.
- 9 Thaipitakwong T, Supasyndh O, Rasmi Y, et al. A randomized controlled study of dose-finding, efficacy, and safety of mulberry leaves on glycemic profiles in obese persons with borderline diabetes. *Complement Ther Med*, 2020, 49:102292.
- 10 Riche D M, Riche K D, East H E, et al. Impact of mulberry leaf extract on type 2 diabetes (Mul-DM): A randomized, placebo-controlled pilot study. *Complement Ther Med*, 2017, 32:105-108.
- 11 谢秀英,雷涛,沙雯君,等. 桑叶代茶饮联合二甲双胍对肺热津伤证2型糖尿病患者的临床疗效. 中成药, 2020, 42(10):2627-2631.
- 12 杨响亮,方朝晖. 桑叶红茶干预2型糖尿病及糖尿病前期人群临床疗效评价. 中医药临床杂志, 2019, 31(11):2124-2127.
- 13 齐刚,王继锋,齐凤军,等. 桑叶提取物联合有氧运动治疗肥胖型2型糖尿病临床研究. 中医学报, 2018, 33(7):1230-1235.
- 14 王涵,顾成娟,仝小林. 桑叶、桑枝、桑白皮治疗糖尿病经验——仝小林三味小方撮萃. 吉林中医药, 2019, 39(11):1463-1465.
- 15 顾成娟,王涵,刘文科,等. 态靶辨证在糖尿病胃肠实热中的运用——大黄黄连泻心汤加知母、苦瓜、桑叶. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2):1-3.
- 16 Zeng X Q, Zhang C M, Tong M L, et al. Knockdown of NYGGF₄ increases glucose transport in C2C12 mice skeletal myocytes by activation IRS-1/PI3K/AKT insulin pathway. *J Bioenerg Biomembr*, 2012, 44(3):351-355.
- 17 蔡晟宇,李佑生. 桑叶提取物调控IRS-1/PI3K/GLUT4通路影响2型糖尿病胰岛素抵抗机制研究. 新中医, 2020, 52(1):1-6.
- 18 王念念. 二型糖尿病生物标志物的筛选及桑叶治疗二型糖尿病机

- 制研究. 镇江: 江苏大学硕士学位论文, 2019:43.
- 19 刘冬恋, 凌保东, 谭林, 等. 桑叶总黄酮对2型糖尿病大鼠肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和腺苷酸活化蛋白激酶 α 2蛋白表达的影响. 中国老年学杂志, 2017, 37(22):5521-5523.
 - 20 Gupta S, Maratha A, Siednienko J, *et al.* Author Correction: Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci Rep*, 2018, 8:5768.
 - 21 Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, *et al.* Acute modulation of toll-like receptors by insulin. *Diabetes Care*, 2008, 31(9):1827-1831.
 - 22 王敏. 基于TLRS信号通路和胰岛素信号通路探究桑叶对T2DM治疗作用及其机制. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2019:43.
 - 23 王敏, 马全涛, 李亚琪, 等. 桑叶对2型糖尿病大鼠肝脏Toll样受体及其下游信号元件基因表达的影响. 世界中医药, 2018, 13(12):3103-3107.
 - 24 Zhang Y, Ren C, Lu G, *et al.* Anti-diabetic effect of mulberry leaf polysaccharide by inhibiting pancreatic islet cell apoptosis and ameliorating insulin secretory capacity in diabetic rats. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(1):248-257.
 - 25 任春久, 孙永亮, 李伟庆, 等. 桑叶多糖MLP II对糖尿病大鼠胰腺组织氧化应激的保护作用. 蚕业科学, 2017, 43(4):671-676.
 - 26 鱼晓敏, 安馨, 鲁慧, 等. 桑叶水提物与醇提物对糖尿病小鼠的协同降血糖效应. 卫生研究, 2018, 47(3):432-436.
 - 27 Sajjan M P, Hansen B C, Higgs M G, *et al.* Atypical PKC, PKC δ , activates β -secretase and increases A β ₁₋₄₂ and phospho-tau in mouse brain and isolated neuronal cells, and may link hyperinsulinemia and other aPKC activators to development of pathological and memory abnormalities in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2018, 61:225-237.
 - 28 Moreno-Santos I, Pérez-Belmonte L M, Macías-González M, *et al.* Type 2 diabetes is associated with decreased PGC1 α expression in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease. *J Transl Med*, 2016, 14(1):243.
 - 29 黄链莎, 刘铜华, 孙文, 等. 桑叶黄酮对糖尿病大鼠血糖水平的影响及机制探讨. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16):152-156.
 - 30 Gao Y, She R L, Sha W Q. Gestational diabetes mellitus is associated with decreased adipose and placenta peroxisome proliferator-activator receptor γ expression in a Chinese population. *Oncotarget*, 2017, 8(69):113928-113937.
 - 31 史纪芳, 潘佳琪, 陈梦, 等. 基于PPAR γ 途径探讨桑叶总黄酮对妊娠期糖尿病模型大鼠糖脂代谢、炎症和氧化应激的改善作用. 中国药房, 2020, 31(06):671-676.
 - 32 刘玉玲, 汪仁芸, 夏学军, 等. 桑枝总生物碱研发历程回顾(一): 药学研究技术壁垒与规模化发展的挑战. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(7):555-560.
 - 33 李昊宇, 何华秋, 李强. 桑枝生物碱对糖脂代谢的作用. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(2):154-158.
 - 34 曾媛媛, 李瑶, 姜维, 等. 桑叶和桑枝不同炮制品中1-脱氧野尻霉素的含量测定. 西北药学杂志, 2018, 33(6):716-719.

Research Progress on Hypoglycemic Action and Mechanism of Mulberry Leaf

Ma Zhiyao¹, Ding Lei¹, Zhong Fengying¹, Chen Yuan¹, Tao Lin², Liu Tonghua¹

(1. The Second Clinical Medical School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

Abstract: Diabetes mellitus is a group of long-term high blood sugar as the main features of the metabolic syndrome, caused by insufficient insulin secretion or function defect, with elevated levels of glucose in the blood biochemical characteristics, to drink more, polyphagia, polyuria, emaciation and weakness for the clinical manifestations of metabolic disorder integrated group. Diabetes in TCM belongs to the "XiaoKe", "PiDan" category. Mulberry leaf is a dried leaf collected from the mulberry family. It has a long history of use and various effects. At present, it is mainly used for wind-heat cold, lung heat cough, hyperactivity of liver Yang and eye red swelling and pain. "Compendium of materia medica" recorded in the books such as the efficacy of its treatment of collateral, along with the development of modern technology and medicine, found that the mulberry leaves can make changes to improve insulin resistance, glucose absorption, and has a variety of action such as antiapoptotic to the islet cells, in this paper, the mechanism and clinical data of mulberry leaves to treat diabetes progress were summarized.

Keywords: Diabetes, Mulberry leaf, TCM prevention and treatment, Review

(责任编辑: 李青)