

## 桑白皮研究进展

★ 杨乐 (南昌大学二附院 南昌 330006)

★ 陈泣 (江西中医学院 南昌 330001)

关键词:桑白皮;化学成分;药理作用;炮制;综述

中图分类号:R 282 文献标识码:A

桑白皮(Cortex Mori)是桑科桑属植物 *Morus alba* L. 的干燥根皮。始载于《神农本草经》,列为中品,历代本草均有收载。桑白皮性甘、寒,归肺经,具有泻肺平喘、利水消肿功能,主治肺热喘咳、水肿胀满尿少、面目肌肤浮肿<sup>[1]</sup>。民间常用于消炎、利尿、解热、镇咳、祛痰等。笔者对桑白皮的化学成分、药理作用、炮制等几个方面研究进展做一综述。

### 1 桑白皮主要化学成分

物活性已经被广泛研究<sup>[15]</sup>。Hadjeri 等<sup>[16,17]</sup>用 N-(乙酰基-3,5-二甲氧基苯基)三氟乙酰胺为原料合成了 5-羟基-7-甲氧基喹诺酮。用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在甲醇中将 N-(乙酰基-3,5-二甲氧基苯基)三氟乙酰胺去保护得中间体 2-乙酰基-3,5-二甲氧基苯胺,中间体再与芳酰氯缩合定量得到相应的酰胺,该酰胺在 t-BuOK/tBuOH 中回流发生闭环反应生成喹诺酮,其 5 位的甲氧基可被 BBr<sub>3</sub> 选择性的脱去甲基而得到产物 5-羟基-7-甲氧基喹诺酮。

### 5 结束语

当今,黄酮类化合物因其广泛而重要的生物活性和药理作用使其一直是广大有机化学家和药物化学家研究的热点之一。近年来黄酮类化合物的合成研究方兴未艾,而且有机合成的新方法和新技术在黄酮化合物的合成方面的应用,必定是今后黄酮类化合物合成研究的发展趋势。

### 参考文献

- [1]徐任生,叶阳,赵维民.天然产物化学[M].北京:科学出版社,2004,562~564
- [2]Miao H, Yang Z. Regiospecific Carbonylative Annulation of iodophenol acetates and acetylenes to construct the Flavones by a new catalyst of Palladium-thiourea-dppp complex[J]. Org Lett, 2000, 2(12), 1 765~1 768
- [3]Anthoni U. Aurones: A Subclass of Flavones with Promising Biological Potential[J]. Acta Chemica Scandinavica, 1995, 49: 357~366
- [4]Lin GQ, Zhong M. A First Enantioselective Synthesis of Optically Pure (R)- and (S)-5,5'-Dihydroxy-4,4'',7,7''-tetramethoxy-8,8''-biflavone and the Reconfirmation of their Absolute Configuration[J]. Tetrahedron Lett, 1997, 38: 1 087~1 092
- [5]Bois F, Beney C, Mariotte A. A One-Step Synthesis of 5-Hydroxyflavones[J]. Synthlett, 1999, 1 480~1 482
- [6]Deka N, Hadjeri M, Lawson M, et al. Acetylated Dimethoxyaniline as a key Intermediate for the Sythesis of Aminoflavones and

1.1 黄酮类化合物 桑白皮中黄酮类化合物主要包括:桑素(Mulberrin)、桑色烯(Mulberrochromene)、桑酮(Kuwanon) A-V、桑酮醇(Kuwanol)、二氢黄酮类桑根酮(Sanggenone A-P)、桑根酮醇(sanggenol)、桑根白皮素(Morusin)、桑根皮醇(Morusinol)、环桑根皮素(Cyclomorusin)、桑素(Cyclomulberrin)、环桑色烯素(Cyclomulbenochromene)、羟基二氢桑根皮素(Oxydiphydromorusin)、桑皮根素氢过氧化物(Morusinhy

Quinolones[J]. Heterocycles, 2002, 57(1): 123~128

- [7]Yu. LJ, Hu. YZ. Studies on the Synthesis of Bavachin[J]. J. Chin-Pharm, 2005, 40(13): 1 029~1 031
- [8]Yang YG, Zhang Y, Cao XP. Total Synthesis of (±)Cudraflavanone B and (±)-5-O-MethylCudraflavanone B[J]. Acta Chimica Sinica 2005, 63(20): 1 901~1 905
- [9]Zhao LY. A Simple and Rapid Method for Synthesis of N,2-Diaryl Diazenecarboxamide[J]. Chinese Chemical Letters, 1998, 19: 351
- [10]Tokunaru H, Miyazaki H. et al. the Synthesis and Structure-Activity Relationships of Flavanones And Quinolones[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 44: 486~491
- [11]孙亚捷,李裕林. 4',5,7-三羟基-2'-甲氧基-6,8-二异戊烯基黄烷酮的全合成[J]. 合成化学, 1995, 3(2): 127~130
- [12]McGarry LW, Dettly MR. Synthesis Highly Functionalized Flavones and Chromones Using Cycloacylation Reactions and C-3 Function-lion. A total Synthesis of Harmathamnione[J]. J Org Chem, 1990, 55: 4 349~4 356
- [13]Chisem J, Chisem IC, Rafelt JS, et al. Liquid phase Oxidations using novel Surface Functionalised Silica supported metal Catalysts[J]. Chem Commun, 1997, 2 203~2 204
- [14]Varma RS, Boschell DH, the Synthesis of Flavones using novel Surface Functionalised Silica supported metal and Microwave[J]. J Chem Res Synop, 1998: 348
- [15]Westwell AD, Boschell DH. Novel Antitumor Melocules[J]. Drug Discovery Today, 2002, 7(4): 269~272
- [16]Hadjeri M, Mariotte AM, Boumendiel A. Alkylation of 2-phenyl-4-quinolones: Synthesis and Structural Studies[J]. Chem. Pharm. Bull, 2001, 49(10): 1 352~1 355
- [17]Hadjeri M, Beney C, Boumendiel R. Recent Advances in the Synthesis of Conveniently Substituted Flavones, Quinolones, Chalcones and Aurones: Potential Biologically Active Molecules[J]. A Curr Org Chem, 2003, 7(7): 679~689

(收稿日期:2007-03-30)

droperoxide)、桑根皮素-4-葡萄糖苷(Morusin-4-glucoside)、Chalomoracin、morusignins(A-K)、环桑色醇(Mulberranol)、Moranoline、桑苷A-D(MoraceninA-D)、摩查尔酮A(MorachalconeA)、MoruseninA-B、5,7-二羟基色酮(5,7-dihydroxychromone)(2-4)。

1.2 香豆素类化合物 香豆素类化合物主要包括:5,7-羟基香豆素(5,7-dihydroxycoumarin)、伞形花内脂(Umbelliferone)、东莨菪素(Scopoletine)、skimmi、东莨菪内酯(6-甲氧基-7-羟基-香豆素)<sup>[5]</sup>。

1.3 多糖类 粘液素、桑多糖(为干扰素诱发物Interferon inducer)、甲壳素、壳聚糖<sup>[6]</sup>。

1.4 其它类化合物 丁醇、桑辛素(A、B、C、D、F、G)、3,4-二羟基苯甲酸乙酯、桑皮呋喃(mulberrofuran A-Z)、桦皮酸(Betulinic acid)、二苯乙烯苷类化合物<sup>[7]</sup>、β-谷甾醇、鞣质和挥发油等。

## 2 药理作用

2.1 对心血管系统的作用 冯冰虹<sup>[8]</sup>在对桑白皮的丙酮及非丙酮提取物研究后指出,桑白皮丙酮提取物能够使豚鼠肠系膜毛细血管交叉数目明显增加,改善血流状态,增加血流速度;在离体条件下,显著抑制苯肾上腺素引起的主动脉血管环的收缩,在预加优降糖或普萘洛尔孵育下,其对苯肾上腺素引起的主动脉血管环的收缩作用仍然有舒张作用,并均具有量效关系,但引起去内皮后大鼠胸主动脉环收缩;桑白皮非丙酮提取物能明显增加血管内NO含量,表明其扩张血管作用是通过促进血管eNOS的合成,增加血管NO含量,引起血管舒张<sup>[9]</sup>。朱自平<sup>[10]</sup>研究了桑白皮的乙醇提取物后发现,桑白皮可以显著延长大鼠的凝血时间,对大鼠体内血栓形成时间以及对凝血酶原时间未见明显影响。其作用机理可能是桑白皮所含桑根素、氧二氢桑根素(oxydihydromorusin)及桑酮C能够抑制血小板环氧化酶合成血栓素B<sub>2</sub>的形成<sup>[11]</sup>。20世纪70年代开始,日本野村太郎等人系统地研究了中药桑白皮及其他桑属类植物(鸡桑、印度桑、蒙桑、黑桑)根皮的化学成分,分离出了一系列的组分,确定了它们的化学结构,并发现桑酮(G、H)、桑呋喃(C、F、G)、桑根酮(C、D)等成份具有较为显著的降血压作用。

2.2 镇痛、抗炎作用 张明发<sup>[12]</sup>将桑白皮75%乙醇提取物以15 g生药/kg对小鼠灌胃,结果表明其能明显延长小鼠热痛刺激甩尾反应潜伏期,但不明显减少乙酸引起的小鼠扭体反应次数。王鹏<sup>[13]</sup>指出桑白皮水提物(2 g/kg)灌胃能明显抑制醋酸所致的小鼠扭体反应,桑白皮水提物涂布能明显抑制二甲苯所致小鼠耳肿胀。陈福君<sup>[14]</sup>研究发现,桑叶、桑枝对巴豆油致小鼠耳肿胀、角叉菜胶致足浮肿均有较强的抑制作用,并可抑制醋酸引起的小鼠腹腔液渗出。表现出较强的抗炎活性,但桑白皮对小鼠耳肿胀的抑制作用并不明显。冯冰虹<sup>[15]</sup>等用二甲苯致小鼠耳肿为模型,探讨桑白皮抗炎作用的有效部位,发现其水煎剂经氯仿萃取的弱碱性提取物为桑白皮抗炎作用的有效部位。以后他们又报道桑白皮弱碱性部位的丙酮提取物<sup>[8]</sup>和非丙酮提取物<sup>[9]</sup>都是其抗炎作用的有效部位。

2.3 镇咳、祛痰和平喘作用 冯冰虹<sup>[16]</sup>经研究发现,桑白皮丙酮提取物高剂量组(3 g/kg)对氨水引起的咳嗽有明显的镇咳作用,低剂量(1.5 g/kg)组无明显的镇咳作用,但可以显著性延长咳嗽潜伏期,无论高剂量和低剂量均可显著性增加小鼠支气管酚红排出量,并呈剂量依赖效应关系。桑白皮丙酮提取物高剂量组能对乙酰胆碱引起的豚鼠痉挛性哮喘有明显的平喘作用,并指出其原理可能是通过提高支气管NO含量,松弛支气管平滑肌来达到平喘作用。徐宝林<sup>[17]</sup>在实验中发现,桑白皮平喘作用的主要有效成分是东莨菪内酯。李崧<sup>[18]</sup>报道,桑白皮60%乙醇提取液的丙酮萃取物通过剂量依赖对抗白三烯D<sub>4</sub>(LTD<sub>4</sub>)引起豚鼠气管水肿(减少气管组织重量和依文氏蓝渗出量)以及LTD<sub>4</sub>和组胺引起豚鼠气管痉挛性收缩而产生平喘作用。

2.4 利尿作用 徐宝林<sup>[17]</sup>在实验中发现,在桑白皮水提物、60%和95%乙醇提取物、丙酮提取物中,以60%乙醇提取物对兔利尿作用最强,与空白组相比有极显著性的差异,进一步分离后确认其乙酸乙酯萃取物是桑白皮利尿活性部位。

2.5 抗癌、抗病毒作用 周德文<sup>[19]</sup>经研究发现,桑根白皮素(morusin)、桑呋喃G、桑酮(kuwanon G、M)和桑根酮(sanggenon D)均可抑制十四烷酰氟琥珀酸酯(TPA)与细胞受体结合。桑酮(Kuwanon H)、桑根酮(sanggenon A、D)对促癌因子杀鱼菌素的蛋白激酶C有剂量依赖的抑制作用,对促癌因子鸟氨酸脱羧酶(ODC)活性的诱导有抑制作用。张国刚<sup>[20]</sup>在桑白皮中分离得到四个黄酮化合物,分别是2',4',5'-三羟基-3-(γ,γ,γ-羟基-二甲基)丙基-2',2'-二甲基吡喃-5',6',6',7'-黄酮、6,3'-二甲氧基-5,7,4'-三羟基异黄酮、7-甲氧基-5,4'-二羟基二氢黄酮醇、6-甲氧基-5,7,4'-三羟基异黄酮。进一步研究表明,化合物1和化合物3在体外有较好的抑制副流感病毒、流感病毒的致病作用;化合物1具有抗呼吸道合胞病毒作用,延缓腺病毒Ⅲ、HSV-1致病作用;化合物2有部分抗病毒作用;化合物4能抑制腺病毒Ⅲ、柯萨奇病毒B<sub>3</sub>、HS-1、副流感病毒的致细胞病变作用。实验结果表明桑白皮提取物对呼吸道常见病毒有抑制作用。

2.6 降糖作用 刘晓雯<sup>[21]</sup>研究发现,桑白皮75%乙醇提取液能明显抑制猪小肠蔗糖酶活性,从而使葡萄糖生成减少,而阻碍肠道内壁细胞对葡萄糖的吸收,从而产生降血糖作用。钟国连<sup>[22]</sup>对大鼠实验性糖尿病模型用桑白皮水-醇提取物给予灌胃后,结果糖尿病大鼠血糖从20 mmol/L下降至12 mmol/L,具有显著的降血糖作用,而对血脂无明显影响。汪宁<sup>[23]</sup>报道,在高糖环境中,桑枝、桑白皮均有一定的降糖作用,可使培养液中的人肝癌细胞株(HepG<sub>2</sub>)的葡萄糖消耗量增加,同时桑枝、桑白皮对胰岛素刺激的人肝癌细胞株(HepG<sub>2</sub>)葡萄糖消耗有协同增强作用。提示桑白皮降糖作用机理可能是通过促进外周组织特别是肝脏的葡萄糖代谢、提高肝细胞对胰岛素的敏感性而起效。

2.7 对消化系统的作用 桑白皮水提物灌胃小鼠可排出液状粪便,表明有导泻作用<sup>[24]</sup>。在麻醉大鼠十二指肠内注射桑白皮75%乙醇提取物,3 g/kg和10 g/kg剂量都不明显影

响大鼠的胆汁分泌<sup>[25]</sup>。将桑白皮 75% 乙醇提取物分别以 5 g/kg 和 15 g/kg 对小鼠灌胃,发现可明显抑制小鼠叫噪美辛-乙醇性溃疡和水浸应激性溃疡形成,但对盐酸性溃疡形成的抑制不明显<sup>[26]</sup>。以上述剂量灌胃的桑白皮 75% 乙醇提取物不明显影响小鼠墨汁胃肠推进运动和番泻叶所致小鼠大肠性腹泻,但明显抑制蓖麻油所致小鼠小肠性腹泻,且止泻作用达 8 小时以上,4 小时腹泻次数减少率分别为 65.2% 和 79.3%<sup>[27]</sup>。

### 3 炮制研究

**3.1 炮制历史沿革** 桑白皮的炮制在汉代就有文字记载,《金匱要略方论》谓:“桑根皮,烧灰存性、勿令灰过。”即制炭方法,桑白皮炭。南北朝刘宋《雷公炮炙论》详细记载桑白皮采挖和加工过程:“凡使十年以上向东畔嫩根,采得后,铜刀剥上青黄皮一重,只取第二重白嫩青涎者,于槐砧上用铜刀锉了,焙令干,勿使皮上涎落,涎是药力。此药恶铁并铅也。”宋《圣济总录》记载了豆煮法和米泔浸法,曰:“以水二升同豆煮候豆烂滤取汁;米泔浸一宿剖焙。”《太平惠民和剂局方》记载蜜制法,“蜜炒微赤再泔浸一宿焙。”宋以后沿用以前的方法,无新的发展。1995 年版《中国药典》,各省、市的炮制规范也都收载桑白皮、蜜桑白皮二种规格。

**3.2 炮制与功效** 从汉代到宋朝,未有蜜炙法以前常用桑白皮炭,是为减其寒凉之性。李杲云:“桑白皮,以泻肺之有余,而止嗽,然性不纯良不宜多用。”是制炭药用的主要原因,但制炭的疗效远不如蜜制。自有了蜜制后,制炭几乎不用。蜜桑白皮在《太平惠民和剂局方》被首次收载,《本草备要》首次记载了蜜炙药用理论,“如恐真泻气,用蜜炙。”《得配本草》记载:“疏散风热用生,入补肺药用蜜水炒拌。”用蜜炙后可减其凉泻之性,而兼有润肺止咳之功。李崧<sup>[28]</sup>在对桑白皮的不同炮制品种研究后指出,桑白皮水煎剂在小剂量(0.3~3 g/kg)灌胃时剂量依赖性地增加兔和大鼠尿量,且蜜炙桑白皮提取物的利尿作用弱于桑白皮生品,并指出,炮制过的蜜炙桑白皮水提取物对二氧化硫引起小鼠咳嗽的抑制作用明显强于生桑白皮。张文娟<sup>[29]</sup>发现,不去除粗皮的桑白皮和去除粗皮的桑白皮具有同等强度的利尿作用。

### 4 总结

综上所述,桑白皮在化学研究和药理方面都已取得了较好的成果,尤其在心血管系统方面、抗病毒和降糖方面尤为令人关注,有着非常广阔的发展前景。

#### 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京: 化学工业出版社, 2005. 209
- [2] 江苏新医学院. 中药大辞典(下册)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003
- [3] 肖培根. 新编中药志(第三卷)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002. 655
- [4] 宋立人. 现代中药学大辞典(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001
- [5] 孙静芸, 徐宝林, 张文娟, 等. 桑白皮平喘、利尿有效成分研究[J]. 中国中药杂志, 2002. 5(27): 366~367
- [6] 杨道嘉, 郑显明. 桑白皮中壳聚糖的分离与鉴定[J]. 天然产物研究与开发, 1999. 11(5): 38~40
- [7] 朴淑娟, 曲戈霞, 邱峰, 等. 桑白皮水提物中化学成分的研究[J]. 中国药物化学杂志, 2006. 16(69): 40~45
- [8] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物舒张血管作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2005. 04(16): 247~250
- [9] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮非丙酮提取物的药效学研究[J]. 中药材, 2005. 04(28): 322~325
- [10] 朱自平, 张明发, 沈雅琴, 等. 厚朴、桑白皮的抗血栓及抗凝作用[J]. 西北药学杂志, 1997(12): 32
- [11] Kimura Y, Okuda H, Nomura T, et al. Effects of flavonoids and related compounds from mulberry tree on arachidonate metabolism in rat platelet homogenates[J]. Chem Pharm Bull, 1986. 34(3): 1 223
- [12] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(Ⅳ)镇痛作用[J]. 中药药理与临床, 1996. 12(4): 1
- [13] 王鹏. 桑白皮水提物的抗炎镇痛作用[J]. 河南医药信息, 2003. 2(24): 54~55
- [14] 陈福君, 林一星, 许春泉, 等. 桑的药理研究(Ⅱ)-桑叶、桑枝、桑白皮抗炎药理作用的初步比较研究[J]. 1995, 64(12): 222~224
- [15] 冯冰虹, 赵宇红, 黄建. 桑白皮的有效成分筛选及其药理学研究[J]. 中药材, 2004. 27(3): 204
- [16] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物对呼吸系统的药理作用[J]. 广东药学院学报, 2005. 01(21): 47~49
- [17] 徐宝林, 张文娟, 孙静芸. 桑白皮提取物平喘、利尿作用的研究[J]. 中成药, 2005. 09(25): 758~760
- [18] 李崧, 闵阳, 刘泉海. 桑白皮醇提物对白三烯拮抗活性的研究(2)[J]. 沈阳药科大学学报, 2004. 21(2): 137
- [19] 周德文, 李长敏. 桑白皮的药理活性[J]. 国外医药: 植物分册. 1997. 12(3): 155~157
- [20] 张国刚, 黎琼红, 叶英子博, 等. 桑白皮抗病毒有效成分的提取分离及体外抗病毒活性研究[J]. 沈阳药科大学学报. 2005. 03(22): 207~209
- [21] 刘晓雯, 刘克武, 江琰, 等. 部分中药材及调味料对小肠蔗糖酶活性的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2003. 24(5): 229
- [22] 钟国连, 邱立明, 高晓梅. 桑白皮水-醇提取物对糖尿病模型大鼠血糖和血脂的影响[J]. 实验动物科学与管理, 2003. 02(20): 24~25
- [23] 汪宁, 朱茎, 周义维, 等. 桑枝、桑白皮体外降糖作用研究[J]. 中药药理与临床, 2005. 21(6): 35~36
- [24] 中国医学科学院药用植物资源开发研究所等. 中药志 V[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 482~493
- [25] 张明发, 朱自平, 沈雅琴, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(Ⅰ)利胆作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 1998. 4(8): 16
- [26] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(Ⅱ)抗溃疡作用[J]. 中药药理与临床, 1997. 13(4): 1
- [27] 张明发, 沈雅琴, 朱自平, 等. 辛温(热)合归脾胃经中药药性研究(Ⅴ)抗腹泻作用[J]. 中药药理与临床, 1997. 13(5): 2
- [28] 李崧, 王澈, 贾天柱, 等. 炮制对桑白皮止咳平喘、利尿作用的影响[J]. 中成药, 2004. 26(6): 71
- [29] 张文娟, 徐宝林, 孙静芸. 桑白皮除粗皮和未除粗皮利尿及急性毒性比较研究[J]. 中成药, 2001. 23(12): 887

(收稿日期: 2006-12-19)