

桑叶生物碱类化合物的研究进展

张军¹, 宛晓春², 陆翠珍³, 刘朝良¹

(1. 安徽农业大学生命科学学院, 合肥 230036; 2. 安徽农业大学农业部茶叶生物化学与生物技术重点实验室, 合肥 230036; 3. 安徽农业大学生物技术中心, 合肥 230036)

摘要: 桑叶中生物碱类化合物是糖环上的氧原子被氮原子取代的一系列多羟基生物碱, 为高效的糖苷酶抑制剂, 促进胰岛素分泌, 抑制糖原分解和抑制糖原合成酶的作用。桑叶富含生物碱类化合物, 通过研究桑叶生物碱类化合物的生物活性及其作用机理, 可为桑叶药用水平提高与应用范围扩大提供科学依据。

关键词: 桑叶; 拟糖类化合物; 活性; 应用

中图分类号: Q946.88

文献标识码: A

文章编号: 1672-352X (2012)06-0993-05

The research progress of sugar-mimic alkaloids in mulberry

ZHANG Jun¹, WAN Xiao-chun², LU Cui-zhen³, LIU Chao-liang¹

(1. School of life science, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China;

2. Key Laboratory of Tea Biochemistry and Biotechnology, Anhui Agricultural University, Hefei 230036;

3. Biotechnology Centre, Anhui Agricultural University, Hefei 230036)

Abstract: Series of the polyhydroxylated piperidine alkaloids in mulberry are sugar mimics with a nitrogen atom in place of the ring oxygen of monosaccharides. Modern pharmacological studies have confirmed that these compounds inhibit glycosidases enzymes, further insulin release and inhibit glycogen-degrading enzyme. In this review, the general bioactivity, current applications, and the prospects for new therapeutic applications are described.

Key words: mulberry; sugar mimics; bioactivity; applications

桑叶为桑科植物桑 (*Morus alba* L.) 的叶片, 中医又称“铁扇子”, 是桑树的主要产物, 约占地上部产量的 64%。本属植物全球约 16 种, 分布于北温带、亚洲热带和非洲热带及美洲地区。中国是桑树的故乡, 也是世界上主要的桑叶产地之一。桑属在中国已有 4 000 多年的栽培历史, 资源极其丰富, 品种繁多, 主要有: 家桑或白桑 (*M.alba* Linn.)、鸡桑 (*M.australis* Poir)、华桑 (*M.cathayana*)、蒙桑 (*M.mongolia*)、山桑 (*M.diabolia*) 等 10 多个品系和变种。本品性寒、味甘苦, 具有疏散风热、清肺润喉、清肝明目的功能, 是常用的中药之一。自古以来, 中医就将桑叶作为治疗消渴证 (相当于现代医学的糖尿病) 的中药应用于临床, 《本草纲目》中记载: 桑叶“汁煎代茗, 能止消渴”; “灸熟煎饮, 代茶止渴”。近代医家也常将桑叶配伍于中药复方中应用于临

床, 且每每多获效。《神农本草经》称桑叶为“神仙叶”, 具有滋阴补血, 疏散风热、益肝通气、降压利尿之功效。国家卫生部于 1993 年公布桑叶为药食两用品。桑叶作为一种价廉物美的新型功能性保健品, 具有降血压、抗衰老、防癌、抑制血清脂质增加和动脉粥样硬化形成、改善肝功能、软化毛细血管、改善血液循环系统、抗炎、抗过敏、利尿、解痉、镇咳、降血脂、强心、祛风清热、凉血明目等抗炎、抗过敏、利尿、解痉、镇咳、降血脂、强心、祛风清热、凉血明目等作用, 可有效防治脑中风、脑血栓、脑溢血等心脑血管疾病。

1 桑叶生物碱类化合物的生物活性

近年来, 人们对生物碱类化合物对糖苷酶抑制作用产生了极大的兴趣, 因为已经证明了这类化合

物及其衍生物具有治疗糖尿病、病毒性感染等许多疾病的作用^[1-3]。糖苷酶涉及到广泛的重要生物过程,如小肠消化、糖蛋白的糖链翻译后加工、糖蛋白等及溶酶体的复合糖的分解代谢。因此,抑制糖苷酶可以影响小肠碳水化合物的代谢、糖蛋白的分泌、细胞与细胞或细胞与病毒的识别过程等,从而表现出降血糖、抗病毒、抗肿瘤等作用^[4]。

Inoue 于 1966 年发现了第一个天然氮糖类化合物 nojirimycin (NJ), 糖环上的氧原子被氮原子取代^[5]。NJ 首先被认为是由链霉菌属 (*Streptomyces species*) 产生的抗生素, 而且显示出对 α 、 β -葡萄糖苷酶具有抑制性。然而, NJ 相当不稳定, 它通常被保存在酸性亚硫酸盐或者采用铂作为催化剂或用 NaBH₄ 还原为 DNJ^[6]。Yagi 等从桑根中分离出 DNJ, 并称为 molanoline。进一步研究发现, 在许多芽孢杆菌和链球菌属菌株中能产生 DNJ^[7]。

桑叶中含丰富的生物碱, 通过离子交换色谱可从桑叶中分离出多种多羟基生物碱, 包括 1-DNJ、N-甲基-1-DNJ、2-氧- α -D-半乳糖吡喃糖苷-1-DNJ (GAL-DNJ)、fagomine、1,4-二脱氧-1, 4-亚氨基-D-阿拉伯糖醇(D-ABI)、1,4-二脱氧-1, 4-亚氨基-(2-氧- β -1)-吡喃葡萄糖苷-D-阿拉伯糖醇和 1a, 2 β , 3a, 4 β -四羟基-去甲莨菪烷(Calystegine B₂)^[8-9]。桑叶中 DNJ 含量为 0.11%, 桑根中 DNJ 含量为 0.14%^[10-11]。

2 桑叶生物碱类化合物对 α -糖苷酶抑制作用

α -糖苷酶参与多糖分解代谢, 使多糖分解为单糖, 通过小肠吸收进入体内。研究发现 DNJ 对各种 α -糖苷酶具有比较强的抑制性^[12]。含有 DNJ 的桑叶提取物可以通过抑制 α -糖苷酶活性来抑制链脲霉素诱导的血糖升高, 从而预防糖尿病的发展^[13-15]。Wang 研究了鲜叶桑叶、冷冻干燥桑叶、自然干燥桑叶和桑叶茶等对 α -糖苷酶的体外抑制效果, 结果显示鲜叶桑叶和冷冻干燥 I 桑叶对 α -糖苷酶的体外抑制效果非常显著, 并且效果比自然干燥桑叶的要好, 桑叶茶对 α -糖苷酶显示出最高的抑制效果, 这可能由于添加其它的中药材之故^[16]。Miyahara 等考察了桑叶乙醇提取物对正常大鼠餐后高血糖的抑制效果, 显示其抑制效果与剂量呈正相关关系, 桑叶对蔗糖酶、麦芽糖酶和淀粉的半数有效剂量(ED₅₀)分别为 0.11、0.44 和 0.38 g·kg⁻¹, 桑叶乙醇提取物对蔗糖酶、异麦芽糖酶、麦芽糖酶的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为 3.2、10 和 51 mg·mL⁻¹; 桑叶 DNJ 对蔗糖酶、麦芽糖酶的 IC₅₀ 分别为 0.015、0.21 mg·mL⁻¹, 抑制效果比得上伏格列波糖(voglibose)的

抑制效果, 但对 α -淀粉酶(α -amylase)抑制效果比较弱^[17]。Tsuneyuki 等将桑叶提取物(含 0.24% DNJ)经 1 000 倍稀释后, 对人小肠蔗糖酶、麦芽糖酶和异麦芽糖酶的抑制率分别为 96%、95%和 99%; 对海藻糖酶和乳糖酶的抑制率分别为 44%和 38%; 同等含量 DNJ 对蔗糖酶、麦芽糖酶和异麦芽糖酶的抑制浓度分别为 2.1×10^{-4} , 2.5×10^{-4} 和 4.5×10^{-4} mmol·L⁻¹^[18]。

第一个 DNJ 天然衍生物 α -homonojirimycin (HNJ)于 1988 年从藤本植物 *Omphalea diandra* (*Euphorbiaceae*)中分离^[19], 其抑制 α -糖苷酶活性与 DNJ 相同^[22], 在这之前已经人工合成了 7-O- β -D-glucopyranosyl- α -HNJ(Glc-HNJ)并作为治疗糖尿病药物加以应用^[20-21]。在 20 世纪 70 年代, 已经认识到抑制所有的或部分的肠道二糖酶和胰腺 α -淀粉酶的活性可以调控单糖的吸收, 这些抑制剂可以在临床上用来口服治疗非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM, type II diabetes)。德国拜耳制药公司发现 DNJ 衍生物—阿卡波糖(acarbose)对蔗糖酶有抑制作用, 并于 1990 年以糖拜平的名字上市, 成为第一个临床上用来治疗 II 型糖尿病药物的 α -糖苷酶抑制剂^[23]。1984 年报道井冈霉素(validamycin)能合成 DNJ 衍生物—井冈霉素醇, 此物质能抑制猪小肠麦芽糖酶和蔗糖酶的活性, 其 IC₅₀ 值分别为 $2.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.049 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[24]。人工合成的井冈霉素醇的衍生物, 能提高其体外的抑制活性, 其中结构简单的衍生物—伏格列波糖(voglibose)被选为口服抗糖尿病药物^[25], 并于 1994 年在日本以倍欣的品牌上市。目前市场上可买到的抗糖尿病药物米格列醇(miglitol)是 DNJ 的 N-羟乙基的衍生物, 该衍生物能够推迟摄取的碳水化合物消化, 使餐后血糖浓度上升比较慢。研究表明, DNJ 在体外抑制 α -糖苷酶活性比较强, 但是在体内却比较温和^[26]。

研究 α -糖苷酶抑制活性的细胞模型, 通常采用存在于小鼠小肠黏膜细胞刷状缘 (brush border membranes) 的 α -糖苷酶来筛选 α -糖苷酶的抑制剂。原爱红采用柱色谱法对桑叶水提物进行分离, 利用此模型对活性进行研究, 结果表明桑叶提取物中的生物碱、黄酮、多糖均对糖苷酶有抑制活性, 其中生物碱的活性最强^[27]。李有贵对来自云南省不同地区的 59 份野生桑桑叶中的 1-脱氧野尻霉素(DNJ)含量以及桑叶粗提物对淀粉酶、蔗糖酶和麦芽糖酶的体外抑制活性进行了测定, 发现不同来源的野生桑桑叶中的 DNJ 含量存在明显差异, 其中来自开远地区的岩桑桑叶中 DNJ 含量最高; 不同来源的野

生桑桑叶粗提物对淀粉酶、蔗糖酶和麦芽糖酶活力的体外抑制率差异显著, 但抑制活性的大小与样品中的 DNJ 含量不成正比, 推测桑叶中除含有 DNJ 外, 还含有其他 α -糖苷酶抑制活性的物质; 从野生桑桑叶粗提物中分离纯化的 DNJ 对淀粉酶无明显抑制活性, 但对蔗糖酶和麦芽糖酶有显著的抑制活性, 对蔗糖酶表现为非竞争性抑制作用^[28]。Chanida 等利用 Caco-2 细胞模型研究了桑叶茶对 α -糖苷酶活性抑制作用, 发现桑叶茶能减少细胞单层顶端 (apical side) 和底端 (basal side) 释放出的葡萄糖量, 桑叶热水提取物能够抑制 α -糖苷酶、蔗糖酶、麦芽糖酶的活性^[29]。Kim 采用 GC-TOF-MS 比较了桑叶水提取物中 DNJ 与纯化 DNJ 的吸收与排泄, 发现小鼠血浆中来自桑叶提取物中的 DNJ 显著低于纯化 DNJ ($P < 0.05$), 桑叶水提取物中 DNJ 的代谢多数最终以粪便排出, 而在尿液中只有微量被检出, 这些结果表明桑叶提取物中 DNJ 的生物利用性可能比纯化 DNJ 的要低^[30]。近年来研究, DNJ 和 HNJ 能抑制 Caco-2 细胞单层模型麦芽糖酶活性, 其 IC_{50} 分别为 0.06 和 0.10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而 Glc-HNJ 对 Caco-2 细胞单层模型麦芽糖酶活性抑制效果要十倍弱于 HNJ。伏格列波糖 (倍欣)、米格列醇 (glyset)、阿卡波糖 (拜糖平) 现在已广泛用于 II 型糖尿病的治疗, 其中伏格列波糖对 α -糖苷酶的抑制效果最好, 它们作为抗糖尿病的抑制剂对 Caco-2 细胞单层模型麦芽糖酶活性的 IC_{50} 分别为 0.07、1 和 5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, DNJ 和 HNJ 对麦芽糖酶抑制效果等同于伏格列波糖^[31]。虽然 DNJ 对麦芽糖酶抑制效果等同于伏格列波糖, 但是 DNJ 在体内的效果是温和的, 不像在体外对 α -糖苷酶的抑制的效果那么显著^[26]。

3 桑叶生物碱类化合物对胰岛素的作用

Tanabe 等研究发现桑叶的提取物能降低老鼠胰岛素耐受性^[32], 对健康人群餐后血糖和胰岛素的抑制作用最佳的桑叶与糖果比例为 1:10^[33]。桑叶中另一种活性成分 fagomine 首先在蓼科植物的荞麦种子中发现^[34], 后在荞麦秆和 *Xanthocercis zambesiaca* (*Leguminosae*) 中也发现含有 fagomine^[35-36]。采用阳离子交换 HPLC/ESI-Q-MS 测定桑叶中 fagomine 含量, 发现其含量微小^[37]。D-Fagomine 能降低餐后血糖^[34], 尽管其对 α -糖苷酶抑制活性要比 DNJ 的弱, 但具有 DNJ 所缺乏的一些活性^[38]。用正常大鼠的胰腺灌注模型研究 fagomine 的作用机制, 发现 3 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可显著增加葡萄糖 (8.3 $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 引起的胰岛素释放, 其胰岛素水平是单独用葡萄糖时的 4

倍^[39]。

4 桑叶生物碱类化合物对糖原分解、合成酶的作用

在哺乳动物中, 糖原以溶酶体形式存在细胞液中。糖原的合成由己糖激酶和葡糖糖激酶等催化, 并可以通过不同的路径分解。肝脏是最主要的血糖来源, 葡萄糖-6-磷酸酶是肝脏保证血糖稳定的重要酶, 是葡萄糖异生途径不可缺少的酶。You 研究了桑叶 DNJ 与多糖组合对四氧嘧啶诱导糖尿病老鼠的保护作用, 发现桑叶 DNJ 与多糖组合能调控肝糖原代谢和葡萄糖异生, 作用机理主要是上下调控肝脏的葡糖糖激酶、磷酸烯醇式丙酮酸激酶、葡萄糖—6—磷酸酶基因的表达量^[40]。现在普遍认为 II 型糖尿病的肝糖是上升的, 从而大大促进了高血糖的出现。治疗 II 型糖尿病的一个可能的方法, 是通过抑制磷酸化酶 (GP) 来抑制肝葡萄糖量和降低血糖。Fosgerau 等分析并发现亚氨基糖 -1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol (D-AB1) 对磷酸化酶 (GP) 具有抑制作用, 其 IC_{50} 值为 1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[41]。Minami 研究了 D-AB1 氨基糖及其衍生物对磷酸化酶 (GP) 的抑制活性, 发现 D-AB1 具有抑制兔子肌肉 GPb, 其 IC_{50} 值为 0.43 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 但 D-AB1 异构体对兔子肌肉 GPb 有的没有抑制作用, 有的异构体抑制活性要比 D-AB1 低 60 倍, 这表明 D-AB1 结构的修饰会明显降低或消除对 GP 的抑制作用^[42]。GP 是糖原分解的第 1 个酶, 磷酸化酶是 2 个相同亚基构成的二聚体, 存在去磷酸化形式 (GPb) 和 Ser14 的羟基磷酸化 (GPa) 两个相互转化的形式。磷酸化酶 b 和磷酸化酶 a 各自都有 2 种别构状态: 活化的 R 状态和钝化的 T 状态。磷酸化酶 (GPb) 受 AMP 的活化, 受 ATP 和 G-6-P 葡萄糖的抑制。Oikonomakos 等研究了 D-AB1 与兔子肌肉 GP b 结合的 X-射线结构, 表明在底物磷酸存在的条件下, 抑制剂能紧紧地与催化位点结合, 诱使构象变化, 使酶具有活化的 R 形。D-AB1 是目前为止非常好的 GP 抑制剂, 已经在体内和体外试验显示对糖原分解的抑制作用。然而, D-AB1 作为抗糖尿病药物还没有实际运用, 这可能由于在人体内抑制 GP 的效果不太明显。对 GP 的抑制和对分支酶的抑制的结合, 也许对糖原的分解更加有效^[43]。研究发现桑叶 DNJ 对磷酸化酶 (GP) 的抑制效果不显著, 但对另一糖原分解酶—脱支酶 (1,6-GL) 具有抑制作用, 其 IC_{50} 为 0.161 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[44]。D-AB1 在加入 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DNJ 后, 能进一步提高抑制肝葡萄糖含量^[31]。

5 结论

目前,天然药物因具有减轻各种慢性病的良好效果而日益受到民众重视。健康与饮食的关系已经被证明,消费者已开始反省自己的饮食习惯。研究健康与饮食的关系导致了功能性保健品的出现,在全球营养品市场上占据很大的份额。在饮食中,植物营养素能够预防像糖尿病等一系列的慢性疾病。自从在桑根中发现 1-脱氧野尻霉素(DNJ)等生物碱,现代研究证明 DNJ 具有稳定的抑制 α -糖苷酶的作用。DNJ 衍生物伏格列波糖(倍欣)、米格列醇(glyset)、阿卡波糖(拜糖平)现在已广泛用于 II 型糖尿病的治疗。桑叶生物碱 fagomine 能降低餐后血糖,对 α -糖苷酶抑制活性要比 DNJ 的弱,但能引起胰岛素释放,其胰岛素水平是单独用葡萄糖时的 4 倍,因此对 I 型糖尿病有抑制作用。D-ABI 通过抑制糖原磷酸化酶(GP)减轻与 II 型糖尿病有关的高血糖,糖原磷酸化酶(GP)的抑制剂在高血糖时,能降低肝糖的产出,同时能预防低血糖的反弹。这种抑制糖原磷酸化酶(GP)的抗糖尿病的药物在商业上未被开发,主要原因在人体中效果不明显。DNJ 对磷酸化酶(GP)的抑制效果不显著,但对另一糖原分解酶—脱支酶(1, 6-GL)具有抑制作用。因此,通过对桑资源营养成分深入的研究,运用高新技术、新工艺提取桑资源的活性成分,是桑资源综合利用的发展趋势。

参考文献:

- [1] Asano N, Nash R J, Molyneux R J, et al. Sugar-mimic glycosidase inhibitors: natural occurrence, biological activity and prospects for therapeutic application[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11: 1-36.
- [2] Asano N. Glycosidase inhibitors: update and perspectives on practical use [J]. Glycobiology, 2003, 13: 93-104.
- [3] Watson A A, George W J Fleet, Naoki Asano, et al. Polyhydroxylated alkaloids -natural occurrence and therapeutic applications[J]. Phytochemistry, 2001, 56: 265-295.
- [4] Butters T D, Dwek R A, Platt F M. Iminosugar inhibitors for treating the lysosomal glycosphingolipidoses[J]. Glycobiology, 2005, 15: 43-52.
- [5] Inoue S, Tsuruoka T, Niida T. The structure of nojirimycin, piperidine sugar antibiotic [J]. J Antibiot, 1966, 19: 288-292.
- [6] Inoue S, Tsuruoka T, Ito T, et al. Structure and synthesis of nojirimycin[J]. Tetrahedron, 1968, 24: 2125-2144.
- [7] Yagi M, Kouno T, Aoyagi Y, et al. The structure of moranoline, a piperidine alkaloid from *Morus* species [J]. Nippon Nogei Kagaku Kaishi (in Japanese), 1976, 50: 571-572.
- [8] 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): 243-55.
- [9] 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: 4208-4213.
- [10] Kimura M, Chen F. Antihyperglycemic effects of N-containing sugars derived from mulberry leaves in streptozocin-induced diabetic mice [J]. Wakan Lyakugaku Zasshi, 1995, 12(3): 214-219.
- [11] Yagi M, Kouno T, Aoyagi Y, et al. The structure of moranoline, a piperidine alkaloid from *Morus* species [J]. Nippon Nogei Kagaku Kaishi, 1976, 50: 571-572.
- [12] Zechel D L, Boraston A B, Gloster T, et al. Iminosugar glycosidase inhibitors: structural and thermodynamic dissection of the binding of isofagomine and 1-deoxynojirimycin to beta-glucosidases [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(47): 14313-14323.
- [13] Chen F, Nakashima N, Kimura I, et al. Potentiating effects on pilocarpine-induced saliva secretion, by extracts and N-containing sugars derived from mulberry leaves, in streptozocin-diabetic mice[J]. Biol Pharm Bull, 1995, 18(12): 1676-1680.
- [14] Kimura T, Nakagawa K, Kubota H, et al. Food-grade mulberry powder enriched with 1-deoxynojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(14): 5869-5874.
- [15] Nojima H, Kimura I, Chen F J, et al. Antihyperglycemic effects of N-containing sugars from *Xanthocercis zambesiaca*, *Morus bombycis*, *Aglaonema treubii*, and *Castanospermum australe* in streptozotocin-diabetic mice[J]. J Nat Prod, 1998, 61(3): 397-400.
- [16] Wang L L, Zhou Z Y. Effect of extracts of mulberry leaves processed differently on the activity of alpha-glucosidase [J]. J Food Agr Environ, 2008, 6(3): 86-89.
- [17] Miyahara C, Miyazawa M, Satoh S, et al. Inhibitory effects of mulberry leaf extract on postprandial hyperglycemia in normal rats[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology, 2004, 50(3): 161-164.
- [18] Oku T, Yamada M, Nakamura M, et al. Inhibitory effects of extractives from leaves of *Morus alba* on human and rat small intestinal disaccharidase activity[J]. Br J Nutr, 2006, 95(5): 933-938.
- [19] Kite G C, Fellows L E, Fleet G W, et al. α -homonojirimycin 2,6-dideoxy-2,6-imino-D-glycero-L-gulo-heptitol from *Omphalea diandra* L.: isolation and glucosidase inhibition[J]. Tetrahedron Lett, 1988, 29: 6483-6486.
- [20] Liu P S. 2, 6-Dideoxy-2, 6-imino-7-O-b-D- glucopyranosyl-D-glycero-L-gulo-heptitol hydrochloride: a potent inhibitor of α -glucosidases[J]. J Org Chem, 1987, 52: 4717-4721.
- [21] Rhinehart B L, Robinson K M, Liu P S, et al. Inhibition of intestinal disaccharidases and suppression of blood glucose by a new α -glucohydrolase inhibitor—MDL25,637[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1987, 24: 915-920.
- [22] Asano N, Nishida M, Kato A, et al. Homonojirimycin isomers and N-alkylated homonojirimycins: structural basis of inhibition of glycosidases[J]. J Med Chem, 1998, 41: 2565-2571.
- [23] Schmidt D D, Frommer W, Mller L, et al. α -glucosidase

- inhibitors, new complex oligosaccharides of microbial origin[J]. *Naturwissenschaften*, 1977, 64: 535-536.
- [24] Kameda Y, Asano N, Yoshikawa M, et al. Valiolamine, a new α -glucosidase inhibiting aminocyclitol produced by *Streptomyces hygroscopicus*[J]. *J Antibiot*, 1984, 37: 1301-1307.
- [25] Horii S, Fukase H, Matsuo T, et al. Synthesis and α -glucosidase inhibitory activity of N-substituted valiolamine derivatives as potential oral antidiabetic agents[J]. *J Med Chem*, 1986, 29: 1038-1046.
- [26] Junge B, Matzke M, Stoltefuss J. Chemistry and structure-activity relationships of glucosidase inhibitors[J]. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 1996, 119: 411-482.
- [27] 原爱红, 马骏, 蒋晓峰, 等. 桑叶中糖苷酶抑制活性组分的筛选及体外活性研究[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2005, 26(4): 8-11.
- [28] 李有贵, 储一宁, 钟石. 59 份野生桑桑叶中的 DNJ 含量及粗提物对 α -糖苷酶的抑制活性[J]. *蚕业科学*, 2010, 36(5): 729-737.
- [29] Hansawasdi C, Kawabata J. Alpha-glucosidase inhibitory effect of mulberry (*Morus alba*) leaves on Caco-2[J]. *Fittoterapia*, 2006, 77(7/8): 568-573.
- [30] Kim J Y, Kwon H J, Jung J Y, et al. Comparison of absorption of 1-deoxynojirimycin from mulberry water extract in rats[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 9:58(11): 6666-6671.
- [31] Kuriyama T, Kamiyama O, Ikeda K, et al. In vitro inhibition of glycogen-degrading enzymes and glycosidases by six-membered sugar mimics and their evaluation in cell cultures[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 7330-7336.
- [32] Tanabe K, Nakamura S, Omagari K, et al. Repeated ingestion of the leaf extract from *Morus alba* reduces insulin resistance in KK-Ay mice[J]. *Nutr Res*, 2011, 31(11): 848-854.
- [33] Mariko N, Sadako N, Tsuneyuki O. Suppressive response of confections containing the extractive from leaves of *Morus Alba* on postprandial blood glucose and insulin in healthy human subjects [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2009; 6: 29-34.
- [34] Gómez L, Molinar-Toribio E, Calvo-Torras M Á, et al. D-Fagomine lowers postprandial blood glucose and modulates bacterial adhesion[J]. *Br J Nutr*, 2012, 107(12): 1739-1746.
- [35] Iqbal Z, Nasir H, Fujii Y. Allelopathic activity of buckwheat: a ground cover crop for weed control[M]// *Allelopathy new concepts and methodology*. Enfield, NH: Science Publishers Inc, 2007: 173-183.
- [36] Ramalingam S. Synthetic studies towards bioactive molecules using asymmetric dihydroxylation and organic transformation using yttrium-zirconia and other heterogeneous catalysts [D]. India: University of Pune, 2005: 333-336.
- [37] Amézqueta S, Galán E, Fuguet E, et al. Determination of D-fagomine in buckwheat and mulberry by cation exchange HPLC/ESI-Q-MS[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 402(5): 1953-1960.
- [38] Asano N, Oseki K, Kizu H, et al. Nitrogen-in-the-ring pyranoses and furanoses: structural basis of inhibition of mammalian glycosidases[J]. *J Med Chem*, 1994,37: 3701-3706.
- [39] Taniguchi S, Asano N, Tomino F, et al. Potentiation of glucose-induced insulin secretion by fagomine, a pseudo-sugar isolated from mulberry leaves [J]. *Horm Metab Res*, 1998, 30: 679-683.
- [40] 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]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 134: 961-970.
- [41] Fosgerau K, Westergaard N, Quistorff B, et al. Kinetic and functional characterization of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol: a potent inhibitor of glycogen phosphorylase with antihyperglycemic effect in ob/ob mice[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 380: 274-284.
- [42] Minami Y, Kuriyama C, Ikeda K, et al. Effect of five-membered sugar mimics on mammalian glycogen-degrading enzymes and various glycosidases[J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 2734-2740.
- [43] Jakobsen P, Lundbeck J M, Kristiansen M, et al. Iminosugars: potential inhibitors of liver glycogen phosphorylase[J]. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9(3): 733-744.
- [44] Kuriyama C, Kamiyama O, Ikeda K, et al. In vitro inhibition of glycogen-degrading enzymes and glycosidases by six-membered sugar mimics and their evaluation in cell cultures[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16: 7330-7336.