

·综述·

本文引用:吴月峰,陈定芳,朱志飞,刘有志,李海英,周燕子,王敏存,袁筱,周晋,贺福元.桑源中药用药规律及超分子作用机制研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1807-1812.

桑源中药用药规律及超分子作用机制研究

吴月峰^{1,2,3},陈定芳^{1,2,3},朱志飞^{1,2,3},刘有志^{1,2,3},李海英^{1,2,3},周燕子^{1,2,3},王敏存^{1,2,3},袁筱^{1,2,3},周晋^{1,2,3*},贺福元^{1,2,3*}

(1.湖南中医药大学药学院,湖南长沙410208;2.中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室,湖南长沙410208;

3.湖南中医药大学中医药超分子机理与数理特征化实验室,湖南长沙410208)

[摘要] 本文以超分子“印迹模板”自主作用规律为基础,旨在阐明桑源中药“同源异效”用药规律的超分子作用机制:由于中药和人体均为由超分子自识别、自组装、自组织、自复制而成的巨复超分子体。在体内气析作用下,“印迹模板”与外邪侵扰状态下的超分子体产生印迹作用,纠正机体的病理状态。桑源中药在机体内“印迹模板”差异的程度及变化的程度就是造成“异效”的物质基础。该理论能为桑源中药及其他“同源异效”中药的用药规律及“同病异治”机制研究提供借鉴。

[关键词] 超分子化学;桑源中药;同源异效;印迹模板;用药规律;历史沿革;用药现状

[中图分类号]R285

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.028

Study on Medication Rules and Supramolecular Mechanism of Mulberry Source Chinese Medicine

WU Yuefeng^{1,2,3}, CHEN Dingfang^{1,2,3}, ZHU Zhifei^{1,2,3}, LIU Youzhi^{1,2,3}, LI Haiying^{1,2,3}, ZHOU Yanzi^{1,2,3},

WANG Mincun^{1,2,3}, YUAN Xiao^{1,2,3}, ZHOU Jin^{1,2,3*}, HE Fuyuan^{1,2,3*}

(1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of TCM, Changsha, Hunan 410208, China;

3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica,

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] To expound the supramolecular action mechanism of mulberry source Chinese medicine “homologous but different effect” based on the autonomous action rule of supramolecular “imprinted template”. Traditional Chinese medicine and human body are giant supramolecular bodies formed by supramolecular self-recognition, self-assembly, self-organization and self-replication. Under the action of Qi segregation in vivo, “imprinted template” produces imprinting effect with supramolecular bodies under the condition of external evil invasion, and corrects the pathological state of the body. The degree of difference and change of “imprinted template” in mulberry source Chinese medicine in the body is the material basis for “different effect”. This theory can provide reference for the study of the medication rule of mulberry source Chinese medicine and other “homologous but different effect” traditional Chinese medicine and the mechanism of “same disease and different treatment”.

[Keywords] supramolecular chemistry; mulberry source Chinese medicine; homologous but different effect; imprinted template; medication rules; historic evolution; status of medication

[收稿日期]2021-04-09

[基金项目]国家自然科学基金项目(81903759);国家留学基金项目(201708430243);长沙市科学技术局项目(kq2004059);湖南中医药大学学一流学科开放基金资助项目(2021YX16);湖南省研究生科研创新项目(CX20210711)。

[作者简介]吴月峰,男,在读硕士研究生,研究方向:中药质量分析与评价研究。

[通信作者]*周晋,女,博士,副教授,E-mail:hnhzhoujin@sina.com;贺福元,男,博士,教授,E-mail:pharmsharking@tom.com。

桑树(*Morus alba* L.)是桑科桑属的落叶乔木或灌木,用途非常广泛。桑叶可用作喂蚕,桑白皮早期是制纸的原料,桑椹可食用、酿酒,同时桑的不同部位(桑白皮、桑叶、桑椹和桑枝)都可用来入药,且功效各异^[1]。医家们以入药部位与药性药效的对应关系为切入点,阐述了药材不同入药部位的普遍用药规律,如清代医家吴仪洛在《本草从新·药性总义》曰:“药之为枝者达四肢;为皮者达皮肤;为心、为干者,内行脏腑。质之轻者,上入心肺;重者,下入肝肾。中空者发表;内实者攻里。枯燥者入气分;润泽者入血分。此上、下、内、外,各以其类相从也”^[2],这为桑源药材不同入药部位用药规律提供了依据。但是由于桑源药材用药规律的物质基础和作用机制尚未得到充分的阐明,桑源药材“同病异治”机制具有复杂性和多样性的难题难以攻克,其用药规律仍需要把宏观上的中医药基础理论同微观机制结合起来研究与总结。

本团队一直致力于超分子“印迹模板”理论的研究^[3-6],并发现桑源药材“异效”现象可由超分子“印迹模板”理论进行阐释:桑源药材不同入药部位的“印迹模板”群在“气析作用”下与拥有相似的空间孔穴通道“靶点”相互作用,其作用本质遵循超分子“印迹模板”自主作用规律;桑源药材因具有不同种类和含量的“印迹模板”作用群^[7],故对经络脏腑产生“各向异性”;而桑源药材体内“印迹模板”的相异程度决定了“异效”的结果。本文对桑源中药用药历史沿革和用药规律进行综述,再基于超分子“印迹模板”自主作用规律,从中药归经、四气五味、升降沉浮等角度深度剖析桑源中药“异效”的机制,旨在为揭示“同源异效”现象的本质提供理论依据。

1 桑源中药用药现象的历史沿革

1.1 秦汉至东晋时期桑源中药用药现象的记载

秦汉至东晋时期,《神农本草经》《名医别录》等^[8-9]本草、《肘后备急方》《抱朴子》等^[10-11]方药和《四民月令》等^[12]农业著作,初步记载了桑叶、桑白皮药性功效、配伍和组方及桑椹酒剂等用药现象。

秦汉时期《神农本草经》作为现存最早的中药学专著,简要地介绍了桑白皮和桑叶的功效,曰:“(桑根白皮)味甘,寒。主伤中,五劳六极羸瘦,崩中,脉绝,补虚益气。(桑叶)味苦、甘,寒,有小毒。主除寒

热,出汗”。后《名医别录》谓:“(桑白皮)去肺中水气,唾血,热渴,水肿,腹满腹胀,利水道,去寸白,可以缝金疮。”东汉《四民月令》记载了桑椹之酒剂的药用,曰:“四月宜饮桑椹酒,能理百种风热”。东晋《肘后备急方》记载了桑白皮、桑枝的用药现象,如将桑白皮以水煮浓汁,随意饮之,治“消渴尿多”,或是用炙桑白皮煮水饮之治“产后下血”,以及用(桑枝)桑木心一斛,“桑白汁一合,服之。须臾吐利,蛊出”。

综而言之,秦汉至东晋时期医家们对桑源中药用药现象进行了初步记载,尤其阐明了桑白皮和桑叶药性药效,且由于桑白皮、桑叶毒性均较小,故《本经》将他们列为中品。桑白皮、桑叶还可作为臣药配伍君药以增强药效,东晋《抱朴子》亦云:“桃胶以桑灰汁渍,服之百病愈”。虽也能在本草书籍中也可以见到桑枝和桑椹的药用现象,但尚未见到关于医家们阐述桑枝和桑椹性药归经和药效的记载。

1.2 唐宋时期桑源中药用药现象的记载

唐宋时期《新修本草》《日华子本草》《食疗本草》《本草图经》等^[13-16]本草及《备急千金要方》等^[17]方药,从食疗、药用功效、配伍和组方及用药方式等角度记载了桑叶、桑白皮、桑枝、桑椹的用药规律。

唐代《新修本草》在前人的基础上增加了桑椹功效及桑叶药用归经的记载,曰:“桑椹味甘,寒,无毒。单食,主消渴。(取桑叶)水煎取浓汁,除脚气、水肿,利大小肠”。唐代《日华子本草》更改了《本经》对桑叶记载有小毒的说法,道:“桑叶,暖,无毒”。唐代《食疗本草》辑佚本记载了桑白皮和桑叶均无毒性,谓:“桑根白皮,煮汁饮,利五脏。桑叶,炙,煎饮之止渴,一如茶法”。北宋《本草图经》补充了桑枝的功效,曰:“(桑枝)桑条性平,疗遍体风痒干燥,脚气风气,四肢拘挛……久服轻身,聪明耳目,令人光泽”。《备急千金要方》列出包含桑源中药的泽兰汤、昆布丸、桑根白皮汤、正禅方和炙牙疼方等复方。

总之,从该时期的本草方药中可以看出,医家们对各个桑源中药的功效均进行了记载,对他们用药规律的记载已经比较全面,桑叶、桑枝、桑白皮和桑椹的功效存在着差异,药用各有所长,且他们的毒性均较小,服用利五脏。但是对于桑源中药之间“异效”的比较还不够深入。

1.3 明清时期对桑源中药用药现象的记载

明清时期,《本草纲目》《玉楸药解》《本草分经》

《本草经解》等^[18-21]本草方药,基于前人的成果,增加并扩充了桑叶、桑白皮、桑枝、桑椹药材的功能主治、配伍与组方、用药理论,对于桑源中药用药规律的研究具有承上启下的作用。

明代李时珍基于前人对桑源药材用药现象记载的基础上,在《本草纲目》中总结道:“方书称桑之功最神,在人资用尤多”。他还从利水的部位和程度等角度比较了桑源药材在利水功效上的差异,曰:“桑白皮长于利肺中水气,善于利小水;桑叶煎饮代茶,除水肿,利大小肠;桑椹利水气,消肿;煎药用桑(枝)者,取其能利关节,除风寒湿痹诸痛也”。清代《玉楸药解》曰:“桑椹滋木利水,清风润燥,治消渴癃淋,瘰疬秃疮。”清代《本草分经》云:“桑枝苦,平。祛风利水,治手足风寒湿痹。”清代《本草经解》记载了桑叶和桑白皮的配伍,如桑白皮-白芍药对治水肿、虚劳,桑叶-黄芪药对治身热无汗。基于该时期的本草方药对桑源中药用药现象的记载,可以看出明清时期医家们对桑源中药功用“异效”的认识更加全面和深入,对后世桑源中药的用药及“同源异效”现象的研究仍有深远的影响。

综上所述,桑源中药用药现象属于“同源异效”现象,他们的基原是一致的,但是功效存在着差异。古人根据“取向比类”的抽象思维以及临床上“辨证论治”实践经验试图对桑源中药“同源异效”现象进行解释,具有一定的参考价值。但古人囿于科学技术和方法的限制,难以从微观机制上阐明桑源中药“同源异效”用药规律。

2 桑源中药用药规律研究现状

2.1 基于古今医案平台的桑源中药用药频次分析

通过古今医案平台(<http://www.yiankb.com/>)检

索桑源中药在古今医案的人药频次及用药规律,结果见表1和表2。从表1可以看出,医案使用桑叶的总频次在桑源中药中排名第一,桑椹排名最后;桑叶、桑枝在古代医案的使用占比大于现代医案的,桑白皮和桑椹在现代医案的使用占比大于古代医案的。

从表2可以看出桑源中药主治的疾病有较大的差异,如:桑叶和桑椹医方在糖尿病及其并发症的使用频次均较高,这类患者往往存在气虚、阴虚、湿热的病机;桑枝在类风湿(关节炎)疾病的使用频次较高,这类患者往往有内热、气虚、风湿的病机;桑白皮在咳嗽类疾病的使用频次较高,这类患者往往体内有内湿、痰饮、气逆、阴虚、暑热的病机。

桑源中药对于同一疾病用药规律也存在着很大差异。以糖尿病为例,国医大师吕仁和教授认为,“热伤气阴”“血气逆留”为糖尿病及其并发症的重要病机,在临床上基于糖尿病热伤气阴病机,重视清热解毒治法^[22]。除桑枝外,其他桑源中药的药性偏寒,具有一定的清热作用,能纠正机体因热邪入侵,伤气耗津造成引起的消渴症状,并且在医书中均记载了桑白皮、桑叶、桑椹能治消渴。国医大师吕仁和教授还认为,应用桑枝治疗糖尿病周围神经病变引起的肢体疼痛、寒凉、麻木等,属于“消渴病痹症”范畴^[23]。同时他还在配伍使用中充分发挥桑源药物的降糖、降压、降脂等现代药理作用,取得了较为满意的疗效^[24]。

2.2 桑源中药用药的物质基础

现代药理研究^[25-32]结果表明,桑源中药具有抗炎、镇咳平喘、降血糖、增强免疫力等功效。桑源中药生物碱、多糖、黄酮等活性成分能抑制 α -葡萄糖苷

表1 桑源中药在古今医案平台现代、古代、名医医案用药频次的占比及总医案频次

中药	现代医案占比/%	古代医案占比/%	名医医案占比/%	医案总频次/次
桑叶	25.44	67.47	5.11	5 542
桑枝	36.19	52.50	9.18	2 103
桑白皮	50.21	38.20	7.26	4 107
桑椹	71.16	14.06	12.17	690

表2 桑源中药在古今医案平台入药频次前4名的中(西)医类疾病(排名为入药频次的降序)

中药	中医类疾病	西医类疾病
桑叶	咳嗽、风湿、咳血、头痛	高血压、上呼吸道感染、糖尿病、前列腺炎
桑枝	痹症、中风、湿热、痿证	类风湿关节炎、痛风、类风湿病、硬皮病
桑白皮	咳嗽、哮喘、咳血、浮肿	支气管哮喘、肺癌、咳嗽、变异性哮喘
桑椹	眩晕、虚劳、不寐、油风	斑秃、糖尿病、弱精子不育症、糖尿病足

酶活性,控制糖尿病模型动物餐后血糖水平,改善糖尿病模型小鼠糖耐量损伤,修复胰岛细胞、促进胰岛素分泌、增强机体对胰岛素敏感性^[33-34]。但抑制 α -葡萄糖苷酶活性存在着差异,如李名洁等^[35]研究结果表明,桑不同药用部位总生物碱含有的 1-脱氧野尻霉素(1-Deoxynojirimycin, DNJ)质量分数大小排序为桑白皮生物碱>桑枝生物碱>桑叶生物碱,桑不同药用部位总生物碱抑制 α -葡萄糖苷酶作用强度大小排序为桑枝生物碱>桑叶生物碱>桑白皮生物碱>阿卡波糖。桑叶中 DNJ 和多聚糖的混合物,通过激活胰岛素启动子因子 1 信号通路能较好的控制血糖^[36]。

李德龙等^[37]采用网络药理学-分子对接研究桑不同入药部位防治糖尿病作用机制的结果表明,桑的不同入药部位主要有 11 个差异活性成分,调控促分裂原活化蛋白激酶 8、 α -丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶、血管内皮生长因子 A、白细胞介素-6、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 等 32 个核心靶点,靶点主要涉及急性炎症反应、有机氮化合物的反应、细胞增殖调控、对胰岛素刺激反应等生物过程,桑源中药治疗糖尿病的通路主要为炎症与免疫相关信号通路,可通过作用于全身其他系统发挥间接治疗糖尿病的作用,通过白细胞介素-17 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 信号通路和丝裂原活化蛋白激酶信号通路等来发挥治疗糖尿病的作用。桑叶与桑枝在防治糖尿病方面可能作用的途径差异较大,这与中医对桑叶和桑枝的用药规律是相符的,桑叶主消渴、散郁热、复津液、利水气,而桑枝以通达四肢、除风寒湿痹诸痛为长。

总之,随着现代天然药物化学、药物分析、药理学等学科的快速发展,以及质谱、核磁共振、色谱技术等相关技术在中药研究中的广泛应用,学者们加强了对桑源中药活性成分及药理机制研究,使得桑源药材不同入药部位用药规律背后的物质基础得到了进一步阐明。但是仍然缺乏对桑源药材“同病异治”机制系统的阐明。本团队经过前期中药超分子机制的研究^[38],表明桑源中药“同源异效”用药规律可由超分子“印迹模板”自主作用规律来阐明。

3 桑源中药用药规律可由超分子“印迹模板”自主作用规律来阐明

3.1 超分子化学与“印迹模板”的概念

超分子化学是以多个分子通过弱的分子间非共价键的相互作用为研究对象,研究分子间相互作用的科学,分子间的相互作用类似“锁钥关系”,分子之间产生非共价键作用从而形成复杂而有组织的超分子化学体系^[39]。贺福元教授团队将超分子化学应用于中医药理论,结合分子印迹基本理论,分析中药成分产生印迹现象的原理^[40]。将超分子化学与中医的经络脏腑理论及中药药性理论结合,提出“印迹模板”是分子空间的孔穴通道结构,机体内及中药成分与中医经络脏腑是通过超分子孔穴通道的“印迹模板”而产生相互作用^[41]。

3.2 基于超分子“印迹模板”理论对桑源中药“异效”的诠释

中药归经的机制实际上是为原中药主体“印迹模板”合成的客体成分群,经提取制备成制剂,经不同给药形式进入机体,能够通过自识别、自组装、自组织和自复制与机体超分子主体产生作用,宏观药效上表现为归经^[42]。本团队在前期基于分子连接性指数探寻了归肝经中药成分“印迹模板”的特征,得出肝经“印迹模板”与黄酮苷类和萜类最匹配^[43]。此外,归肺经药物偏向黄酮类、挥发油类、苷类、萜类成分,归心经药物偏向萜类、黄酮类、挥发油类成分,归肾经药物偏向萜类和生物碱类等成分^[44-45]。因此认为,桑叶、桑枝和桑椹共有种类成分群(黄酮苷类和萜类成分)是归肝经的物质基础,桑白皮和桑叶共有种类成分群(萜类、挥发油类和黄酮类等成分)是归肺经的物质基础。

以“味”为单位的中药有效成分群与不同状态人体的契合能够纠正由于受到外界邪气入侵而造成的机体阴阳失衡,这便解释了桑源中药五味的物质基础^[46]。桑叶、桑白皮和桑椹共有种类成分群(糖类、蛋白质、氨基酸类等成分)在入血后在气析作用下产生甘味“印迹模板”可与多个“经络脏腑”产生印迹作用,有扶正驱邪的作用,故均味甘,能补、能缓;桑叶、桑枝共有种类成分群(生物碱和苷类等成分)在入血后气析作用下产生苦味“印迹模板”与水湿邪痰饮状态下的自识别、自组装、自组织、自复制的超分子体

结合后,纠正水湿邪痰饮等病机引起的疾病,故均味苦,能泄、能燥;桑椹富含有机酸和鞣质等成分,在入血后气析作用下产生酸味“印迹模板”与病理状态下的脾胃及大、小肠等多个脏腑结合后,纠正病理脏腑由于正气不足腠理外开,而病邪乘虚而入、机体不能收敛的状态,故桑椹味酸,能收敛固涩、敛汗、止泻。若药物进入人体后,其有效成分群(客体分子)能够与热邪入侵状态下机体主体分子结合,吸收能量,纠正机体内子体超分子偏离正常轨道的组装方式,减缓组装速度,使机体回归正常状态,这类药物便被称之为寒凉药物^[47],反之则为温热药物。桑白皮、桑叶和桑椹药性偏向寒性,当人体受到热邪侵袭时,机体内子体超分子会自发组装成热邪侵袭状态下的母体超分子结构,当他们入血后在超分子气析作用下产生“印迹模板”,通过“印迹模板”与自发组装成热邪侵袭状态下的母体超分子结构产生“印迹”作用,从而纠正病理状态。桑枝药性平,偏性小,它的“印迹模板”主要与自发组装成机体产热放热均衡状态下的母体超分子结构进行结合。

中药成分群中的小分子多为升浮之品,大分子多为沉降之品^[48]。桑叶、桑枝均为升浮药,作用趋向均主上升、向外,故桑叶和桑枝的“印迹模板”以小分子为主,均主外主升,但桑叶主要作用到皮肤腠理,而桑枝在四肢关节,桑叶以散为要,桑枝以通为要,表现为桑叶为辛凉解表药,能散风热,桑枝为利关节药,且能祛风湿清热;桑白皮、桑椹均为沉降药,作用趋向都多主下行、向内,桑白皮和桑椹的“印迹模板”以大分子为主,均主内主下,但桑白皮以泻为长,而桑椹以补和润为长,前者作用程度更猛烈,而后者作用更加缓和,表现为桑白皮为止咳平喘药,且能利水消肿,桑椹为滋阴补血药,兼能润肠通便。

综上所述,本团队将中医药理论与超分子化学理论上相结合,提出桑源药材的“异效”是由于“印迹模板”差异造成的结果,超分子“印迹模板”自主作用规律为桑源药材“同源异效”现象及“同病异治”的机制提供了理论依据。

4 结语

本文首先从性味归经、功效等角度论证了桑源药材不同部位的用药规律,再从古今医案平台及用药物物质基础等方面总结归纳了目前桑源药材“同源

异效”的研究成果和不足之处,最后基于超分子“印迹模板”自主作用规律,提出了桑源药材“同源异效”的超分子作用机理,用以推动桑源中药及其他“同源异效”中药的深度研究。

前期基于超分子“印迹模板”理论,使用段带总量统计矩法和信息熵、总量统计矩相似度法、UPLC-Q-TOF-MS等方法分析了桑源药材不同入药部位“印迹模板”的差异,为本文桑源药材“同源异效”超分子机制的研究提供了依据。未来将通过把桑源药材各个成分(群)分子连接性指数与药效指标(四味药材能共同治疗的疾病)相关联,并根据“网通虹势”原理建立桑源药材入血成分-靶点、靶点-靶点、入血成分-入血成分的网络谱效图,从而对桑源药材进行生物异效性评价,旨在阐明桑源药材不同部位“同病异治”的机制,为揭示桑源药材“同源异效”作用机制提供更多的实验支撑。

参考文献

- [1] 郭美美,黄凌霞.桑树主要活性物质的研究进展[J].蚕桑通报,2021,52(1):6-9,17.
- [2] 吴仪洛.本草从新[M].太原:山西科学技术出版社,2015:1-3.
- [3] 邓凯文,刘文龙,樊启猛,等.基于中医药超分子“气析”理论探讨新型冠状病毒致疫病的中医理论现代化研究策略[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(11):28-34.
- [4] 邓凯文,陶叶琴,唐闻汉,等.循生物演化轨迹,析经络超分子体属性[J].中国针灸,2017,37(3):325-330.
- [5] 刘惠,贺红,朱志飞,等.金银花与山银花体外印迹等效性的研究[J].中草药,2019,50(4):829-835.
- [6] 潘雪,樊启猛,余格,等.基于超分子“印迹模板”特性的中药质量标志物研究模式的思考[J].中草药,2019,50(19):4569-4575.
- [7] 朱志飞,刘金玲,樊启猛,等.基于指纹图谱段带总量统计矩法和信息熵的桑源药材成分比较分析研究[J].中国中药杂志,2021,46(10):2547-2555.
- [8] 云雪林,杨碧仙.本草经解彩色药图[M].贵阳:贵州科技出版社,2007:105-107.
- [9] 陶弘景,陈芳,杨卫平.名医别录彩色药图[M].贵阳:贵州科技出版社,2017:145-146.
- [10] 葛洪.肘后备急方[M].撰汪剑,邹运国,罗思航,整理.北京:中国中医药出版社,2016:167-168.
- [11] 王玉芬.中国古典文学名著 抱朴子[M].呼和浩特:远方出版社,2006:74.
- [12] 崔寔.四民月令选读[M].北京:农业出版社,1984:13-15.
- [13] 苏敬.新修本草(辑复本)[M].合肥:安徽科学技术出版社,1981:387.
- [14] 日华子.日华子本草辑注[M].常敏毅,辑注.北京:中国医药科技出

- 版社,2016:76.
- [15] 孟 洗.食疗本草:考异本[M].尚志钧,辑校.合肥:安徽科学技术出版社,2003:60.
- [16] 苏 颂.本草图经[M].尚志钧,辑校.合肥:安徽科学技术出版社,1994:380-381.逸·精装藏书馆·千金方[M].北京:光明日报出版社,2015.
- [17] 孙思邈·千金方:第1卷[M].北京:光明日报出版社,2015:170-175,620-677.
- [18] 李时珍.本草纲目[M].马美著,校点.武汉:崇文书局,2017:170-171.
- [19] 黄元御.玉楸药解[M].北京:中国医药科技出版社,2017:45-46.
- [20] 张瑞贤.本草名著集成[M].北京:华夏出版社,1998:1152.
- [21] 姚 球.本草经解要[M].卞雅莉,校注.北京:中国中医药出版社,2016:102-103.
- [22] 赵进喜,肖永华.吕仁和临床经验集-第一辑[M].北京:人民军医出版社,2009:41-45.
- [23] 张海啸,周国民,李靖,等.吕仁和教授分期辨治糖尿病周围神经病变经验 [C]//中华中医药学会糖尿病分会 2016 年学术年会暨第十七次中医糖尿病大会论文集.厦门,2016:104-107.
- [24] 史银春,傅 强,王世东,等.国医大师吕仁和用桑科植物治疗糖尿病及并发症临床经验[J].海南医学院学报,2021,27(13):1028-1031.
- [25] GUO F, ZOU Y, ZHENG Y J. Moracin M inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in nucleus pulposus cells via regulating PI3K/Akt/mTOR phosphorylation[J]. International Immunopharmacology, 2018, 58:80-86.
- [26] CHEN H, PU J S, LIU D, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive properties of flavonoids from the fruits of black mulberry (*Morus nigra* L.)[J]. PLoS One, 2016, 11(4):? e0153080.
- [27] JUNG H W, KANG S Y, KANG J S, et al. Effect of Kuwanon G isolated from the root bark of *Morus alba* on ovalbumin-induced allergic response in a mouse model of asthma[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2014, 28(11): 1713-1719.
- [28] KIM H J, LEE H J, JEONG S J, et al. Cortex Mori Radicis extract exerts antiasthmatic effects via enhancement of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells and inhibition of Th2 cytokines in a mouse asthma model[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2011, 138(1): 40-46.
- [29] JIAO Y K, WANG X Q, JIANG X, et al. Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet-and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 199: 119-127.
- [30] WANG Y H, XIANG L M, WANG C H, et al. Antidiabetic and antioxidant effects and phytochemicals of mulberry fruit (*Morus alba* L.) polyphenol enhanced extract [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e71144. DOI:10.1371/journal.pone.0071144.
- [31] 周吉银,王 稳,周世文.桑的不同药用部位药理作用研究进展[J].中国新药与临床杂志,2009,28(12):895-899.
- [32] 马丽丽,邹欣蓉,刘 琼,等.桑树资源在预防和治疗 2 型糖尿病中的作用[J].中草药,2014,45(22):3337-3342.
- [33] 罗明琳,吴 薇,刘 伟,等.桑叶不同有效部位对 2 型糖尿病大鼠的降糖作用[J].中国医院药学杂志,2013,33(15):1221-1226.
- [34] 赵文杰.桑白皮提取物对胰岛素抵抗实验模型的降糖作用[D].长春:吉林农业大学,2012.
- [35] 李名洁,孙代华,王泽霞,等.桑不同药用部位总生物碱对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用[J].中国现代中药,2021,23(2):290-293.
- [36] 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(3): 961-970.
- [37] 李德龙,何 韬,陈冰婷,等.基于网络药理学-分子对接研究桑不同入药部位防治糖尿病的作用机制[J].天然产物研究与开发,2021,33(2):291-303.
- [38] 吴月峰,陈定芳,朱志飞,等.“同源异效”中药用药现象及超分子作用机制的研究[J].中草药,2021,52(18):5729-5740.
- [39] HUANG F, ANSLYN E V. Introduction: Supramolecular Chemistry[J]. Chemical Reviews, 2015, 115(15): 6999-7000.
- [40] 夏赞韶,贺福元,邓凯文,等.中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响[J].中国中药杂志,2013,38(8):1266-1270.
- [41] 贺福元,周逸群,邓凯文,等.超分子化学对中医药理论的特殊影响[J].中国中药杂志,2014,39(8):1534-1543.
- [42] 贺福元,邓凯文,杨岩涛,等.基于超分子化学的中药药性理论研究方法探讨(1)中药归经[J].中国中药杂志,2015,40(8):1624-1629.
- [43] 范诗琪,李 森,刘金玲,等.基于分子连接性指数探讨肝经中药成分“印迹模板”的特征[J].中国中药杂志,2017,42(2):390-395.
- [44] 王小雪,卢 杉,郑思悦,等.归经中药化学成分、药理作用及临床应用的实证分析[J].中华中医药杂志,2018,33(11):5193-5197.
- [45] 邹家丽,李安遥,王启铭,等.归肾经补阳药的网络药理学机制研究[J].中草药,2019,50(8):1838-1847.
- [46] 贺 鹏,李海英,樊启猛,等.超分子“印迹模板”理论解析中药五味[J].中草药,2019,50(12):2763-2770.
- [47] 刘 惠,刘文龙,唐闻汉,等.基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性[J].中草药,2018,49(19):4473-4479.
- [48] 刘润南,贺福元,刘文龙,等.基于超分子“印迹模板”理论探讨中药升降浮沉[J].中草药,2019,50(12):2771-2776.

(本文编辑 匡静之)