基于 PPARs 探讨桑叶的抗肥胖作用

郭晓烨[1], 王梦然[2], 张桂菊[2*]

(1. 山东中医药大学, 济南 山东 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 山东 250014)

摘要 近些年, 桑叶因其降糖、降脂作用广受关注, 利用桑叶防治肥胖具有巨大的开发前景, 利于发挥中医药的优势。本文总结发现桑叶可通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)影响肥胖机体的脂代谢、胰岛素敏感性及炎症反应, 同时对桑叶防治肥胖提供了新的见解。

关键词 肥胖; 桑叶; 过氧化物酶体增殖物激活受体

中图分类号: R285 **文献标识码**: A **文章编号**: 1002 - 2392(2025)11 - 0120 - 07

DOI: 10.19664/j.cnki.1002 - 2392.250243

肥胖症是指对健康产生不良影响的异常或过度脂肪蓄积的疾病, 其临床主要表现为 BMI ≧ 28 kg/m^2, 体脂率超过 25%(男性)和 30%(女性)等[1]。最近数据显示, 全世界已有超过 10 亿的儿童、青少年及成年人患有肥胖症[2]。从 2016 年至 2020 年, 我国中小学生肥胖率由 9.1% 增长至 11.6%, 大学生肥胖率由 3.4% 增长至 5.3%[3]。肥胖是一种多因素疾病, 可增加 2 型糖尿病、血脂紊乱、非酒精性脂肪肝、高血压、皮肤炎症等并发症几率[4-5]。因此, 寻找安全有效且具有防治肥胖作用的天然中草药具有重要意义。

1 肥胖的中医认识

《说文解字》中称肥为"多肉也",《说文解字注》言胖为"半体肉, 谓夹脊肉"。中医学关于肥胖的记载最早源于《黄帝内经》。《素问·通评虚实论》曰:"肥贵人, 则膏粱之疾也"。《成方切用·大清饮》言:"肥人之病, 多因血肉过盛, 而积饮食之热"。《脾胃论·脾胃胜衰论》载:"脾胃俱旺, 则能食而肥…或少食而肥, 虽肥而四肢不举, 盖脾实而邪气盛也"。《景岳全书发挥·十问篇》曰:"如体气肥胖, 过食厚味醇酒, 胃中必有痰饮随肝火升腾而作运者多"。上述论述均揭示肥胖多由饮食不节、嗜食肥甘厚味所致。《仁斋直指方论·火湿分治论》指出"肥人气虚生寒, 寒生湿, 湿生痰"。前人也已认识到肥胖之人并不等同于健壮之人,《脉诀乳海·形证相反歌》谓"肥脉沉结",《备急千金要方·论风毒状第一》言:"瘦人肉硬, 肥人肉软, 肉软则受疾至深矣, 难愈也"。《金匮要略·血痹虚劳病篇》直接指出肥胖者容易发生骨病变,"夫尊荣人骨弱肌肤盛"。《辨证录·痿证门(八则)》还认为肥胖者体虚易患痿证,"人有肥胖好饮, 素性畏热, 一旦得病, 自汗如雨, 四肢俱痿"。

中医认为肥胖的发生多与年老体弱、饮食不节、劳逸失调、情志所伤、先天禀赋等因素有关, 多见脾虚湿阻证、胃肠湿热证、肝郁气滞证及脾肾阳虚证。因此, 治疗上多采用健脾益气、清泻胃热、疏肝解郁、补益脾肾、温阳利水等治法, 以消散体内之痰湿[6]。外治法如针刺、电针、穴位埋线、推拿等对于控制体重均有明显疗效[7]。

2 桑叶的药用价值

桑叶(Morus alba L.)是桑科植物桑的干燥叶, 为药食两用之品, 首载于《神农本草经》[8]。《本草图经》言:"桑叶可常服, 神仙服食方, 以四月桑茂盛时采叶"。其性寒, 味甘、苦, 归肺、肝经, 具有疏散风热, 清肺润燥, 清肝明目, 凉血止血之功效。桑叶主要含黄酮类、生物碱类、氨基酸类及多糖类等活性成分[9]。近年来, 桑叶因其降糖、降脂作用受到颇多关注。现代药理学表明, 桑叶具有解热镇痛抗炎、降血糖、调血脂、抗氧化、抗动脉粥样硬化、抑制肿瘤等作用[9]。

3 PPARs 概述

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是核受体家族的一部分, 是代谢、炎症、免疫反应的关键调节因子[10], 参与细胞增殖、分化、代谢和凋亡等生命活动, 并调控脂质代谢、维持葡萄糖稳态、抑制炎症反应等生理病理过程[11]。PPARs 失调, 与 2 型糖尿病、高脂血

收稿日期: 2024 - 09 - 09 **修回日期**: 2025 - 08 - 28

基金项目: 山东省自然科学基金青年项目(ZR2023QH158); 山东省医药卫生科技项目(202306011459); 山东省中医药科技项目(2020Z01, Q - 2023001)

作者简介: 郭晓烨(1998 -), 女, 硕士研究生, 研究方向: 小儿呼吸、内分泌系统疾病。

* **通信作者**: 张桂菊(1973 -), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事小儿呼吸、内分泌系统疾病的研究工作。

症和癌症等的发生发展密切相关[12]。

PPARs 由 A/B、C、D 和 E/F 四个功能域组成。即 N 端非配体依赖的转录活化域(A/B 区);中央 DNA 结合域(DBD)(C 区),负责 PPARs 与过氧化物酶体增殖反应元件(PPRE)结合;协同因子结合域(D 区);C 端的配体结合结构域(LBD)(E/F 区),结合多种内源性或外源性亲脂性配体,并提供配体特异性[13]。

4 PPARS 与肥胖的关系

PPARs 包括 PPARα、PPARβ/δ 和 PPARγ,它们由不同基因编码,在不同的代谢过程中发挥作用。

PPARα 主要在棕色脂肪组织、肝脏、心脏、骨骼肌等表达[13],参与氨基酸代谢[14]、体内能量代谢,促进脂肪酸的氧化,减少脂质积聚以及减轻炎症反应和纤维化[15]。研究发现,PPARα 激动剂在调节脂质代谢及减轻动脉粥样硬化方面具有明显作用[16]。米色脂肪细胞是用于抗肥胖治疗的一种可诱导产热脂肪细胞,选择性激活 PPARα 可增强米色脂肪细胞的产热能力,抑制体重增加,并改善葡萄糖耐量受损[17]。

PPARβ/δ 几乎在所有的组织中表达,其可能通过调节脂肪因子的表达和抑制白介素 -6(IL-6)诱导的信号转导和转录激活因子 3(STAT3)激活来介导其对脂肪代谢的影响[18-19]。激活 PPARβ/δ 能提高能量代谢、增加脂肪酸的氧化,从而预防肥胖,PPARβ/δ 被认为是一种燃烧脂肪的广泛调节剂[20]。研究发现,PPARβ/δ 还可激活棕色脂肪组织和肌肉中的产热解偶联酶,降低血清甘油三酯及游离脂肪酸水平,预防肥胖和脂肪肝[21]。

PPARγ 主要在白色脂肪组织、肝脏、骨骼肌、肠道等表达[13],参与胎盘、心脏、脂肪组织的发育[22],主要在脂肪细胞分化中起主导作用[23]。哺乳动物中的白色脂肪细胞及棕色脂肪细胞均需要 PPARγ 的参与,来促进细胞生成、维持分化状态[24]。PPARγ 激动剂在改善胰岛素敏感性、降低血糖水平方面尤为有效[16]。它可通过对全身脂质的重新分配,刺激脂联素分泌,增强机体对胰岛素的敏感性[25]。研究发现,激活 PPARγ 可能有利于治疗肥胖相关的肾脏疾病,因为足细胞在肥胖状态下易受酯类毒性损伤,而激活 PPARγ 可减少相关损伤,对足细胞酯类毒性损伤具有一定的保护作用[26]。

5 桑叶通过影响 PPARs 发挥抗肥胖作用

桑叶通过影响 PPARs 信号通路,发挥抗肥胖作用,具体表现在以下几个方面。

5.1 调节脂代谢

桑叶多糖可通过诱导白色脂肪组织中棕色脂肪细胞的发育,加强棕色脂肪组织的活性来抑制大鼠体重增长,改善肝脏脂肪变性,调节脂质代谢[27]。研究表明,桑叶粉可降低轻度血脂异常患者甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)和 C 反应蛋白(CRP)水平,且不会引起严重不良反应[28]。桑叶片也能安全地降低轻度血脂异常患者的胆固醇(TC)水平并提高高密度脂蛋白(HDL)水平[29]。10 例高甘油三酯血症受试者在摄入富含 1-脱氧野尻霉素(DNJ)的桑叶提取物 12 周后,TG 水平降低,且脂蛋白谱发生有益变化[30]。

5.1.1 上调 PPARα 蛋白表达水平

文静等[31]选取桑叶总多糖、总黄酮、总生物碱这三类桑叶有效成分,对 L-谷氨酸钠诱导的肥胖大鼠进行研究,发现经桑叶不同成分作用后,大鼠血清、肝脏中 TC、TG 含量均降低,桑叶总生物碱高剂量组能显著降低大鼠骨骼肌 TC 含量,桑叶总黄酮高、低剂量组和总生物碱高剂量组能显著降低大鼠骨骼肌 TG 含量,同时各组大鼠肝脏、骨骼肌中 PPARα 基因表达均有一定程度升高,并诱导肉毒碱棕榈酰转移酶-1(CPT-1)和脂酰辅酶 A 氧化酶(ACOX1)表达水平上调,从而促进脂肪酸的分解代谢,并且在骨骼肌中 PPARα 基因相对表达升高更明显,表明桑叶通过调控 PPARα 通路促进脂代谢可能主要在骨骼肌中发挥作用。研究发现,桑叶水提物组大鼠磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(p-PI3K/PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt/Akt)、PPARα 和 CPT-1 蛋白表达显著增加,桑叶总黄酮高剂量组大鼠 PPARα 和 CPT-1 表达也有显著升高,表明桑叶水提物及桑叶总黄酮可能通过激活 PPARα/CPT-1 信号通路,从而改善肝脏脂肪酸代谢,提高酶活性、促进脂肪酸 β 氧化分解、减少脂质沉积[32-33]。

还有团队使用明桑降脂茶及其桑叶减味品进行动物实验,明桑降脂茶主要由咖啡、决明子、桑叶、山楂、菊苣、紫苏叶组成。薛帼珍等[34]以油酸诱导人正常肝细胞(LO2 细胞)建立脂肪变性细胞模型,分别使用全方及桑叶减味品对大鼠灌胃,以获取含药血清,发现与模型组相比,全方血清组和桑叶减味血清组均能清除 LO2 细胞脂质沉积,提高 PPARα 蛋白表达水平,下调固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)表达水平,且全方血清组作用更明显,同时利用高效液相色谱法(HPLC)测定指纹图谱对比分析推测桑叶中的绿原酸在降低脂质沉积方面发挥着重要作用。可见中药对疾病的预防和治疗是多成分、多靶点综合作用的结果,仍需进一步研究。

5.1.2 抑制 PPARγ 蛋白水平表达

吴雯等[35]分别应用桑叶提取物 5、10 mg·kg^{-1}对

饮食诱导性肥胖大鼠灌胃 13 周，大鼠体重、Lee's 指数（评价成年大鼠肥胖程度方面的有效指数）、肾脂体比、睾脂体比均有下降，且脂蛋白脂肪酶（LPL）、CCAAT 增强子结合蛋白 α（C/EBPα）、PPARγ 水平下调，脂肪磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 α（p－AMPKα）蛋白表达升高，认为这可能是桑叶提取物抑制前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化，减小脂肪细胞体积，从而发挥减肥作用的机制。研究发现，桑叶多酚可能通过抑制 PPARγ、C/EBPα 水平和脂肪酸合成酶（FAS）基因表达，促进脂联素（ADIPO）和瘦素蛋白的表达来抑制脂肪生成并调节脂质代谢，同时还发现桑叶多酚的有效成分苯甲酸及绿原酸对脂滴、TG 和 TC 的抑制作用最强[36]。Yang 等[37]发现桑叶乙醇提取物可降低小鼠胚胎成纤维细胞（3T3－L1）中 PPARγ、PPARγ 共激活因子 1α（PGC－1α）、脂肪酸合成酶（FAS）和脂联素的蛋白水平，表明桑叶乙醇提取物具有抗成脂作用。

综上，桑叶不同提取物及桑叶中的一些有效成分，如多糖、黄酮及生物碱等通过直接或间接作用于 PPARs，尤其是上调 PPARα 蛋白表达和抑制 PPARγ 蛋白表达，以促进脂肪酸的氧化代谢和脂肪细胞的再分化，从而减少脂肪积累以发挥抗肥胖作用（表 1）。

表 1　桑叶及其有效成分靶向调控 PPARs 调节脂代谢

分类	活性成分	实验模型	效应指标及通路	作用效果	参考文献
上调 PPARα 表达	桑叶总多糖、总黄酮、总生物碱	L－谷氨酸钠诱导肥胖大鼠模型	PPARα、CPT－1、ACOX1↑	TC、、TG、NEFA↓	[31]
	桑叶总黄酮	高脂饮食＋链脲佐菌素诱导 T2DM 大鼠模型	PPARα、CPT－1↑	TC、TG、LDL－C、HDL－C↑	[32]
	桑叶水提物	高脂饮食＋链脲佐菌素诱导 T2DM 大鼠模型	p－PI3K/PI3K、p－Akt/Akt、PPARα、CPT－1↑	TC、TG、LDL－C、ALT、AST↓	[33]
抑制 PPARγ 表达	桑叶提取物	高糖高脂饮食诱导大鼠模型	LPL、C/EBPα、PPARγ↓，p－AMPKα↑	体重、Lee's 指数、肾腺体比、睾脂体比↓	[35]
	桑叶多酚	Caco－2 肠上皮细胞偶联 T3－L1 脂肪细胞	C/EBPα、PPARγ、FAS mRNA↓，ADIPO、瘦素↑	脂滴、TC、TG↓	[36]
	桑叶乙醇提取物	3T3－L1 脂肪细胞	PPARγ、PGC－1α、FAS、脂联素、C/EBPα↓	脂肪积累↓	[37]

注：↑代表刺激或增强；↓代表抑制或减弱。

5.2　改善胰岛素敏感性

肥胖状态下，多个环节干扰胰岛素的正常信号转导，引发胰岛素抵抗（IR）[38]。IR 会使胰岛 β 细胞胰岛素分泌代偿性增加，诱发代偿性高胰岛素血症，促进脂质合成，加重肥胖，形成“肥胖－胰岛素抵抗－高胰岛素血症－更多脂肪积累”的恶性循环，随着胰岛 β 细胞失代偿，逐渐出现高血糖直至糖尿病[39]。研究表明，桑叶提取物可减少淀粉的消化和吸收，与安慰剂组相比，受试者血糖及胰岛素水平都较低[40－41]。桑叶的降糖作用与没食子酸、富马酸、绿原酸和槲皮素等有效成分相关[42]。

5.2.1　上调 PPARα 蛋白表达水平

研究发现，桑叶有效成分桑叶总黄酮虽然能降低 T2DM 大鼠的空腹血糖（FPG）、血清胰岛素（FINS）水平，但上调 PPARα 蛋白表达不明显，腺苷酸活化蛋白激酶 α2 抗体（AMPKα2）蛋白表达的升高更有统计学意义[43]。占鹏飞等[44]发现桑叶多酚可显著提高 C/EBPα、PPARα、内脂素的基因表达，从而提高脂肪酸 β－氧化，缓解高糖导致的脂代谢异常，缓解 IR。

5.2.2　PPARγ 具有双向作用

PPARγ 缺陷可增加肥胖及 IR 的可能[45]。肥胖儿童血清 miR－27a（一种非编码小分子单链 RNA）水平的高表达及 PPAR－γ 水平的低表达与 IR 相关[46]。朱玉霞等[47]将 40 只大鼠分为正常组、模型组、桑叶黄酮组、吡格列酮组，各组均干预 8 周，发现桑叶黄酮可增加 2 型糖尿病单纯性脂肪肝大鼠血清及肝组织 PPARγ 水平，表明激活 PPARγ 可能是桑叶黄酮增强大鼠胰岛素敏感性、改善 IR、降低血糖的作用机制之一。研究发现，葫芦巴籽和桑叶提取混合物可通过上调 PPARγ 蛋白表达，增加葡萄糖转运蛋白（GLUT4）表

达,从而增加细胞的葡萄糖摄取,减少外周胰岛素靶组织的 IR[48]。Li 等[49]发现桑叶中的生物碱、黄酮类和多糖通过调节葡萄糖、氨基酸和脂质代谢表现出降血糖活性,其中 1 - 脱氧野尻霉素(1 - DNJ)和异槲皮苷(QG)可增加葡萄糖摄取并促进人肝癌细胞(HepG2)分化,增加 3T3 - L1 细胞中 PPARγ、C/EBPα 和固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP - 1)的表达,抑制糖基化终产物(AGEs)诱导的肠道 L 细胞(GLUTag)损伤和凋亡[49]。

而 Kubota 等[50]通过敲除小鼠 PPARγ 基因的研究发现,PPARγ 在调节胰岛素敏感性方面具有双向性。当脂肪细胞在幼年时期以细胞分化为主时,PPARγ 的激活可减少肥大的脂肪细胞,改善 IR;而在成年期,PPARγ 的激活只能使肥大的细胞更肥大,加重 IR。Gurukar 等[51]研究发现,桑叶及其提取物可增加糖尿病大鼠肾脏中胞外信号调节激酶(ERK 42/44)介导的相关死亡促进因子抗体(Ser 112)对 PPARγ 的磷酸化,下调 PPARγ 水平。

单一 PPARα 和双重 PPARα/γ 激活可增加线粒体棕色脂肪解偶联蛋白 1(UCP1)依赖性及非依赖性产热,改善线粒体代谢,使体重和胰岛素敏感性正常化[52],但是激活 PPARγ 的双向作用不可忽视(表 2)。总体来看,桑叶有效成分可改善糖代谢,增加细胞对胰岛素的敏感性,帮助调节血糖水平,进而减轻体重。

5.3 抗炎

肥胖引起的炎症涉及脂肪、胰腺、肝脏、骨骼肌、心脏和大脑多个部位,且炎症程序在脂肪扩张早期和慢性肥胖期间即被激活,影响代谢稳态,使免疫系统偏向促炎表型[53]。而且脂肪的慢性炎症在肥胖相关 IR 的发展中也有至关重要的作用。巨噬细胞活化后分泌的多种细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子 - α(TNF - α)、白介素 - 1(IL - 1)、IL - 6 和单核细胞趋化蛋白 - 1(MCP - 1)等进一步激活巨噬细胞,以增加淋巴因子的产生和分泌,介导肥胖导致的 IR[54]。研究发现,新型 PPAR 配体可显著减少炎症标志物,提升抗氧化酶活性,促进白色脂肪向棕色脂肪转换[55]。

Hyunmi 等[56]用添加有桑叶高静水压提取物的高脂饮食喂养大鼠 14 周后,大鼠血清游离脂肪酸(FFA)、LDL - C、TG、TC 浓度下降,同时衔接因子相关蛋白复合体 2(AP2)、PPARγ 和 SREBP 1c 蛋白表达及巨噬细胞募集水平显著降低;肝脏相关炎性因子 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 及全身炎性因子 IL - 6、TNF - α 浓度均显著降低,说明桑叶高静水压提取物抑制肥胖相关炎症可能与降低肝脏脂肪摄取、脂肪酸氧化和合成相关的 mRNA 水平以减少肝脏脂肪沉积有关。

表 2 桑叶及其有效成分靶向调控 PPARs 改善胰岛素敏感性

分类	活性成分	实验模型	效应指标及通路	作用效果	参考文献
上调 PPARα 表达	桑叶总黄酮	高脂饮食 + 链脲佐菌素诱导 T2DM 大鼠模型	PPARα、AMPKα2 ↑	FPG、FINS ↓	[43]
	桑叶多酚	高糖诱导的 HepG2 细胞	PPARα、C/EBPα、Akt ↑, PGC - 1α ↓	葡萄糖异生、α - 葡萄糖苷酶活性 ↓	[44]
上调 PPARγ 表达	桑叶黄酮	高脂饮食 + 链脲佐菌素诱导糖尿病单纯性脂肪肝大鼠模型	PPARγ ↑	FPG、FINS ↓, ISI ↑	[47]
	桑叶多糖、黄酮、生物碱、1 - DNJ、QG	糖尿病小鼠和 HepG2 细胞	PPARγ、C/EBPα、SREBP - 1 ↑, GLUTag、AGEs/EBP、p38 MAPK/NF - κB ↓	葡萄糖摄取、PK、HK、ALT/GPT、HepG2 ↑, TC、TG ↓	[49]
抑制 PPARγ 表达	桑叶及其提取物	链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠	PPARγ ↓	FPG、微量白蛋白尿、肾小球滤过率 ↓	[51]

注:↑代表刺激或增强;↓代表抑制或减弱。

肥胖与炎症息息相关,桑叶可通过下调 PPARγ 蛋白表达,降低机体炎症反应,减少脂肪沉积以发挥其抗肥胖作用。但也有研究表明 PPARγ 激动剂可加强对 T 细胞的靶向免疫反应,从而克服高脂饮食和肥胖引起的病理改变[57]。通过 Cos - 7 细胞构建高通量筛选 PPARγ 激动剂模型,发现桑叶提取物中活性脂肪酸如

十四酸、十五酸、亚麻酸、亚油酸有激活 PPARγ 的作用,其他活性小分子物质也可协同作用产生 PPARγ 激动效应[58-59]。研究发现,桑叶总黄酮可通过激活 PPARγ,以改善妊娠期糖尿病模型大鼠的糖脂代谢,减轻炎症及氧化应激反应[60]。猜测桑叶可能通过对 PPARγ 的双向调节来达到抗炎降脂的作用(表 3)。

表 3 桑叶及其有效成分靶向调控 PPARs 抗炎

分类	活性成分	实验模型	效应指标及通路	作用效果	参考文献
抑制 PPARγ 表达	桑叶高静水压提取物	高脂饮食诱导肥胖大鼠	AP2、PPARγ、SREBP-1c ↓	FFA、LDL-C、TC、TG、IL-1β、IL-6、TNF-α ↓	[56]
上调 PPARγ 表达	桑叶总黄酮	高脂饮食 + 链脲佐菌素诱导妊娠期糖尿病大鼠模型	NF-κB、PPARγ、AMPK、p-AMPK ↑	FPG、TG、TC、LDL-C、TNF-α、IL-6、IL-8、MDA ↓, SOD、GSH、CAT ↑	[60]

注:↑代表刺激或增强;↓代表抑制或减弱。

6 讨论

我国拥有丰富的药食同源和可食性植物资源,桑叶作为其中代表之一,易于获取,价格低廉,毒副作用较小,具有巨大的开发前景,能充分发挥中医药的优势。桑叶可通过上调 PPARα、下调 PPARγ 蛋白表达水平来影响机体的脂代谢,上调 PPARα、双向调节 PPARγ 以调节糖代谢,以及双向调节 PPARγ 以发挥抗炎降脂作用。

不难发现,虽然 PPARβ/δ 与肥胖也有极其重要的联系[61],但桑叶调节 PPARβ/δ 信号通路抗肥胖的相关文献较少,需要更多的研究去明确桑叶及其有效成分是否能通过 PPARβ/δ 发挥抗肥胖作用。PPARs 作为关键信号分子,其上游及下游均含有大量信号分子,未来还应继续探索相关的其他通路,研究其与肥胖发病的相关机制。同时,桑叶作用受其成分、提取工艺、炮制工艺及生物转化等影响[62-64],研究不同的桑叶提取工艺、提取物浓度和摄入方式等对肥胖的影响,有利于将“成分-药效-机制”一一对应。此外,已有研究证明了桑叶不具有亚急性和亚慢性毒性,且桑叶水提物属于无毒级物质[65-66],但相关的动物及细胞实验较多,临床试验较少,桑叶对青少年、妊娠期、有合并疾病等不同肥胖人群的抗肥胖效果及安全性仍需进一步评估,未来应开展多中心、大样本的临床试验以提升研究证据等级。中药具有多成分、多靶点的特点,有组方优势,前文所述明桑降脂茶全方效果更明显,对中药组方进行研究能更好地发挥桑叶及其他中药协同抗肥胖作用,为临床治疗肥胖症作出贡献。

综上所述,桑叶抗肥胖的作用机制可能与抑制成脂分化、减少脂肪细胞的大小、控制脂肪积累,提高胰岛素敏感性及改善机体慢性炎症相关。相信对桑叶有效成分、组方及相关通路的深入研究,能够为开发安全、新型减肥药提供可能,为人类健康事业的发展作出贡献。

参考文献:

[1] 国家卫生健康委员会肥胖症诊疗指南编写委员会. 肥胖症诊疗指南(2024 年版)[J]. 中国循环杂志,2025,40(1):6-30.

[2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet,2024,403(10431):1027-1050.

[3] 张瀚月,马璐,孔振兴,等. 2016—2020 年我国学生超重、肥胖和营养不良状况的流行趋势与防控策略[J]. 北京体育大学学报,2023,46(11):118-131.

[4] 李晓南. 关注儿童青少年肥胖相关并发症的监测和指导[J]. 中国儿童保健杂志,2018,26(12):1277-1279.

[5] SIVASAMI P, ELKINS C, DIAZ-SALDANA P P, et al. Obesity-induced dysregulation of skin-resident PPARγ$^+$ Treg cells promotes IL-17A-mediated psoriatic inflammation[J]. Immunity, 2023, 56(8):1844-1861.

[6] 中华中医药学会《中医体重管理临床指南》专家组,广东省针灸学会肥胖专病联盟. 肥胖症中医诊疗方案专家共识[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(8):786-794.

[7] 卢莹,于凤菊. 中医外治法治疗单纯性肥胖效果的网状 Meta 分析[J]. 护理研究,2025,39(14):2383-2395.

[8] 范顺明,范伟,赵爱春. 桑树不同药用部位本草考证及现代研究进展[J]. 蚕业科学,2024,50(3):267-275.

[9] 林闪闪,王梦娇,许金国,等. 桑叶化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中草药,2023,54(15):5112-5127.

[10] RICOTE M, GLASS C K. PPARs and molecular mechanisms of transrepression[J]. Biochim Biophys Acta,2007,1771(8):926-935.

[11] KERSTEN S, DESVERGNE B, WAHLI W. Roles of PPARs in health and disease[J]. Nature,2000,405(6785):421-424.

[12] WAGNER N, WAGNER KD. The role of PPARs in disease[J]. Cells, 2020,9(11):2367.

[13] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. Metabolism,2021,114:154338.

[14] KERSTEN S, MANDARD S, ESCHER P, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α regulates amino acid metabolism[J]. FASEB, 2001, 15(11): 1971 – 1978.

[15] PAWLAK M, LEFEBVRE P, STAELS B. Molecular mechanism of PPARα action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non – alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatology, 2015, 62(3): 720 – 733.

[16] MIRZA A Z, ALTHAGAFI I I, SHAMSHAD H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications[J]. Eur J Med Chem, 2019, 166: 502 – 513.

[17] EGUSA G, OHNO H, NAGANO G, et al. Selective activation of PPARα maintains thermogenic capacity of beige adipocytes[J]. iScience, 2023, 26(7): 107143.

[18] CHOI K C, LEE S Y, YOO H J, et al. Effect of PPAR – delta agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and resistin in rat adipose tissue and 3T3 – L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(1): 62 – 67.

[19] SERRANO – MARCO L, RODRÍGUEZ – CALVO R, EL K I, et al. Activation of peroxisome proliferator – activated receptor – β/ – δ (PPAR – β/ – δ) ameliorates insulin signaling and reduces SOCS3 levels by inhibiting STAT3 in interleukin – 6 – stimulated adipocytes[J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1990 – 1999.

[20] WANG Y X, LEE C H, TIEP S, et al. Peroxisome – proliferator – activated receptor delta activates fat metabolism to prevent obesity[J]. Cell, 2003, 113(2): 159 – 170.

[21] WOLF G. The function of the nuclear receptor peroxisome proliferator – activated receptor delta in energy homeostasis[J]. Nutr Rev, 2003, 61(11): 387 – 390.

[22] BARAK Y, NELSON M C, ONG E S, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development[J]. Mol Cell, 1999, 4(4): 585 – 595.

[23] TONTONOZ P, SPIEGELMAN B M. Fat and beyond: the diverse biology of PPARgamma[J]. Annu Rev Biochem, 2008, 77: 289 – 312.

[24] ROSEN E D, MACDOUGALD O A. Adipocyte differentiation from the inside out[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(12): 885 – 896.

[25] EVANS R M, BARISH G D, WANG Y X. PPARs and the complex journey to obesity[J]. Nat Med, 2004, 10(4): 355 – 361.

[26] CARRASCO A G, IZQUIERDO – LAHUERTA A, VALVERDE Á M, et al. The protective role of peroxisome proliferator – activated receptor gamma in lipotoxic podocytes[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2023, 1868(7): 159329.

[27] LI R L, XUE Z H, LI S Q, et al. Mulberry leaf polysaccharides ameliorate obesity through activation of brown adipose tissue and modulation of the gut microbiota in high – fat diet fed mice[J]. Food Funct, 2022, 13(2): 561 – 573.

[28] ARAMWIT P, SUPASYNDH O, SIRITIENTHONG T, et al. Mulberry leaf reduces oxidation and C – reactive protein level in patients with mild dyslipidemia[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 787981.

[29] ARAMWIT P, PETCHARAT K, SUPASYNDH O. Efficacy of mulberry leaf tablets in patients with mild dyslipidemia[J]. Phytother Res, 2011, 25(3): 365 – 369.

[30] KOJIMA Y, KIMURA T, NAKAGAWA K, et al. Effects of mulberry leaf extract rich in 1 – deoxynojirimycin on blood lipid profiles in humans[J]. J Clin Biochem Nutr, 2010, 47(2): 155 – 161.

[31] 文静, 张德芹, 黄春丽, 等. 桑叶提取物对 MSG 肥胖大鼠脂代谢的影响及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 111 – 115.

[32] 段钰卉, 代泓钰, 安永铖, 等. 基于 PPAR – α/CPT – 1 信号通路的桑叶总黄酮调控 T2DM 大鼠肝脏脂质代谢作用及其机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(15): 61 – 69.

[33] 代泓钰, 王敬康, 王晨, 等. 桑叶调节 PI3K/Akt/PPARα/CPT – 1 通路改善 2 型糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢紊乱机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 105 – 112.

[34] 薛帼珍, 刘佳宁, 张敏爱, 等. 基于脂肪变性细胞模型研究明桑降脂茶调控 LO2 细胞脂代谢的作用[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(6): 152 – 160.

[35] 吴雯, 梁凯伦, 陈波, 等. 桑叶提取物对食源性肥胖大鼠的减肥作用及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1757 – 1761.

[36] LI Q, LIAO S T, PANG D R, et al. The transported active mulberry leaf phenolics inhibited adipogenesis through PPAR – γ and Leptin signaling pathway[J]. J Food Biochem, 2022, 46(10): e14270.

[37] YANG S J, PARK N Y, LIM Y. Anti – adipogenic effect of mulberry leaf ethanol extract in 3T3 – L1 adipocytes[J]. Nutr Res Pract, 2014, 8(6): 613 – 617.

[38] 宋桉, 赵家军. 肥胖致胰岛素抵抗的机制研究新进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4359 – 4361.

[39] 中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(12): 1368 – 1379.

[40] JÓZEFCZUK J, MALIKOWSKA K, GLAPA A, et al. Mulberry leaf extract decreases digestion and absorption of starch in healthy subjects – A randomized, placebo – controlled, crossover study[J]. Adv Med Sci, 2017, 62(2): 302 – 306.

[41] 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[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0172239.

[42] GE Q, CHEN L, TANG M, et al. Analysis of mulberry leaf components in the treatment of diabetes using network pharmacology[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 50 – 62.

[43] 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 α2 蛋白表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5521 – 5523.

[44] 占鹏飞, 陈田飞, 赵辉, 等. 桑叶多酚的降糖作用机制研究[J]. 蚕业科学, 2024, 50(3): 242 – 251.

[45] ODEGAARD J I, RICARDO – GONZALEZ R R, GOFORTH M H, et al. Macrophage – specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance[J]. Nature, 2007, 447(7148): 1116 – 1120.

[46] 寇永妹, 陈新春, 谷小娜, 等. 肥胖儿童血清 microRNA – 27a、PPAR – γ 与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(15): 14 – 19.

[47] 朱玉霞, 孙丽莎, 陈秋. 桑叶黄酮对糖尿病单纯性脂肪肝大鼠的治疗作用及其机制探讨[J]. 山东医药, 2015, 55(12): 27 – 28, 111.

[48] 匡荣, 刘璐, 刘艳, 等. 葫芦巴籽和桑叶提取混合物对胰岛素抵抗

糖脂代谢紊乱大鼠模型的降血糖作用及其机制研究[J]. 中国现代应用药学,2016,33(5):551 - 556.

[49] LI J S, JI T, SU S L, et al. Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF - κB pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 283: 114713.

[50] KUBOTA N, TERAUCHI Y, MIKI H, et al. PPAR gamma mediates high - fat diet - induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance[J]. Mol Cell, 1999, 4(4): 597 - 609.

[51] GURUKAR M S A, CHILKUNDA N D. Correction to Morus alba leaf bioactives modulate peroxisome proliferator activated receptor γ in the kidney of diabetic rat and impart beneficial effect[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(17): 5279.

[52] MIRANDA C S, SILVA - VEIGA F M, SANTANA - OLIVEIRA D A, et al. PPARα/γ synergism activates UCP1 - dependent and - independent thermogenesis and improves mitochondrial dynamics in the beige adipocytes of high - fat fed mice[J]. Nutrition, 2024, 117: 112253.

[53] SALTIEL A R, OLEFSKY J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 1 - 4.

[54] XU H Y, BARNES G T, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity - related insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2003, 112(12): 1821 - 1830.

[55] RECINELLA L, DE FILIPPIS B, LIBERO M L, et al. Anti - inflammatory, antioxidant, and WAT/BAT - conversion stimulation induced by novel PPAR ligands: results from ex vivo and in vitro studies[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2023, 16(3): 346.

[56] KO H, KIM C, LEE M S, et al. High hydrostatic pressure extract of mulberry leaf attenuated obesity - induced inflammation in rats[J]. J Med Food, 2022, 25(3): 251 - 260.

[57] BAPAT S P, WHITTY C, MOWERY C T, et al. Obesity alters pathology and treatment response in inflammatory disease[J]. Nature, 2022, 604(7905): 337 - 342.

[58] 宋如鋆. 桑叶中 PPARγ 激动剂活性组分的分离和筛选[D]. 杭州:浙江理工大学,2015.

[59] 宋如鋆,耿明星,吕正兵,等. 桑叶中对 PPARγ 有激活作用的组分分离和活性鉴定[J]. 蚕业科学,2015,41(3):511 - 517.

[60] 史纪芳,潘佳琪,陈梦,等. 基于 PPARγ 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[J]. 中国药房,2020,31(6):671 - 676.

[61] NEELS J G, GRIMALDI P A. Physiological functions of peroxisome proliferator - activated receptor β[J]. Physiol Rev, 2014, 94(3): 795 - 858.

[62] 解佳美,张慧琳,黄艳,等. 桑叶降糖有效部位提取工艺及作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(11):60 - 69.

[63] 田海英,李文娟,张鑫鑫,等. 不同炮制方法对桑叶品质的影响[J]. 中药材,2023,46(10):2451 - 2454.

[64] HAN J H, LEE H W, JUNG S H, et al. The anti - obesity effect of mulberry leaf (Mori Folium) extracts was increased by bioconversion with Pectinex[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 20375.

[65] 彭宝莹,唐娇,王进博,等. 桑叶安全性及保健功能评价研究进展[J]. 中国现代中药,2021,23(2):389 - 394.

[66] LI Y Z, ZHANG X P, LIANG C L, et al. Safety evaluation of mulberry leaf extract: acute, subacute toxicity and genotoxicity studies[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2018, 95: 220 - 226.

The Anti - Obesity Effect of Mulberry Leaf Based on PPARs

GUO Xiaoye[1], WANG Mengran[2], ZHANG Guiju[2]

(1. *Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*;
2. *The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250014, *China*)

Abstract With the development of economy and society, the global obesity rate and its complications are increasing. More than 1 billion children, adolescents and adults in the world are suffering from obesity. It is of great significance to find safe and effective Chinese herbs to prevent and treat obesity. In recent years, mulberry leaves have attracted wide attention because of their hypoglycemic and lipid - lowering effects. The use of mulberry leaves to prevent obesity has great development prospects and is conducive to the advantages of traditional Chinese medicine. This paper concludes that mulberry leaves can affect lipid metabolism, insulin sensitivity and inflammation in obese people by regulating peroxisome proliferator - activated receptors (PPARs), and provides new insights into the role of mulberry leaves in preventing and treating obesity.

Key words Obesity; Mulberry leaf; Peroxisome proliferator - activated receptors