

桑樹枝條萃取物之成分分析

詹岳堅、黃啟瑞、楊繼江*

國立臺東大學生物醫學碩士學位學程

摘要

本研究使用臺東產地的桑樹樹枝 (*Morus alba* L.) 通過液相層析串聯質譜儀 (LC/MS/MS) 來分析其中成分，以三種萃取方式 Distillation-distillation (dd) H₂O、1:1 水/酒精混合(47.5%)、95% 乙醇來探討其中有效成分的差異，其含的酚類化合物以及類黃酮化合物，為主要的生物活性指標。在dd H₂O 萃取方式的化合物中，奎尼酸 (Quinic acid) 為含量最多的化合物；1:1 水/乙醇混合(47.5%乙醇)萃取方式的化合物中，對香豆酸 (p-Coumaric acid) 為含量最多的化合物；95%乙醇萃取方式的化合物中，山柰酚 (Kaempferol)為最多的化合物。這些化合物已被證實有各種不同的功效。本研究提供了不同萃取方式其中成分的探討，發現裡面具有抗氧化、抗發炎、抗癌、對神經方面的調控等活性存在。本研究提供未來桑枝的後續研究，以作為保健及動物飼料產品之開發。桑樹作為經濟產物的一種，主打產品為桑葉和桑椹，枝條和根皮被作為少被利用之副產品來看待，導致有廢棄問題的發生，本研究可以知道枝條的有效成分，創造出新的價值。

關鍵字：咖啡酸、沒食子酸、柚皮素、免疫調節

詹岳堅，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程研究生。E-mail: 11001704@gm.nttu.edu.tw。

黃啟瑞，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程兼任助理教授、經濟部東部深層海水創新研發中心研究員。E-mail: crhuang.ksn@gmail.com

楊繼江(通訊作者)，國立臺東大學生物醫學碩士學位學程教授、國立臺東大學醫農食研究中心主任。E-mail: cyang@nttu.edu.tw

Composition analysis of Mulberry twig extract

Yueh-Chien Chan, Ci-Ruei Huang, Chi-Chiang Yang*

Abstract

In this study, mulberry twig (*Morus alba* L.) from Taitung were used to analyze their constituents by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) with three extraction methods, distillation-distillation (dd) H₂O, water-alcohol mixed (47.5 % ethanol), 95 % ethanol). To explore the differences in the active ingredients, the phenolic compounds and flavonoids were found to be the main biological activity indicators. p-Coumaric acid is the most abundant compound in 95 % ethanol extract; Kaempferol is the most abundant compound, and these compounds have been shown to have various effects. This study provides a discussion of the ingredients in different extraction methods. It is found that there are anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-cancer, regulation of nerves, etc. The main products are mulberry leaves and mulberry. The stem and root bark are regarded as by-products, which leads to the occurrence of waste problems. This research reveals the active ingredients of the branches for creating new value of *Morus alba* L.

Keywords: Caffeic acid、Gallic acid、Naringenin、Immune regulation

Yueh-Chien Chan, Master's Student, Master's Program in Biomedicine, National Taitung University. E-mail: 11001704@gm.nttu.edu.tw.

Ci-Ruei Huang, Adjunct Assistant Professor, Master's Program in Biomedicine, National Taitung University; Researcher, Eastern Taiwan Deep Sea Water Innovation and Research Center, Ministry of Economic Affairs. E-mail: crhuang.ksn@gmail.com

Chi-Chiang Yang (Corresponding Author), Professor, Master's Program in Biomedicine; Director, Biomedicine, Agriculture and Food Science Research Center, College of Science and Engineering, National Taitung University. E-mail: cyang@nttu.edu.tw

壹、前言

大自然植物中蘊含無數化合物等待發掘，天然產品一直是全球傳統治療系統的重點(Veeresham, 2012)。桑樹是一種經濟產物，是養蠶業必須的。桑樹作為傳統藥物的一種，在近代醫學尚未發達時，在過去被作為治療人體病痛的藥，所以才會有本草綱目的記載。桑樹全株都有各自不同的功效，不同植物部位治療的方式也會有所不同。有研究報導桑樹中原產於西亞地區，在歐洲和地中海地區種植之黑桑 (*Morus nigra* L.) 富含各種生物功效，通過不同部位的蒸餾萃取物，分離活性成分研究其生物功效和藥理特性(Lim & Choi, 2019)。黑桑葉萃取物對體外和體內感染的艾美球蟲(*Eimeria*)具有抗寄生蟲活性(Thagfan et al., 2020)。桑葉以類黃酮化合物為主要成分，具有多種生物活性，桑椹(果實)富含花青素和生物鹼，桑樹根皮中則含有類黃酮、生物鹼類和芪類(Chan et al, 2016)。

本研究選擇白桑 (*Morus alba* L.) 作為研究目標。本研究主要探討桑樹枝條萃取物的成分，其成分有哪些生物活性。枝條相較於其他部位來講被利用性比較低，葉子通常用於餵養蠶或用於動物飼料的添加，也是一種中藥，果實可以當作食品來食用，其營養價值也高，是整棵桑樹的精華所在，然而枝條作為副產品，除了一小部分作為中藥，絕大部分沒有甚麼利用的價值。通過這次研究，以三種不同溶劑萃取，期盼可以發現其萃取成分之異同，為後續開發新產品打下基礎。

貳、文獻探討

一、桑樹樹葉

桑葉萃取物對氟哌啶醇引起的顏面神經失調和氧化壓力具有保護作用(Nade et al., 2010)。用桑葉萃取物處理改善了曼氏血吸蟲(*Schistosoma mansoni*)感染小鼠大腦組織病理學切片的記錄損傷(Bauomy, 2014)。研究顯示，暴露在嘉磷塞(Glyphosate)的環境與氧化壓力和一些神經系統疾病有關，以桑葉萃取物酚類化合物部分的神經保護活性對減少大腦氧化損傷的能力，經動物實驗顯示，桑葉萃取物是一種有效的嘉磷塞(Glyphosate)毒性保護劑(Rebai et al., 2017)。臨床研究顯示，桑葉在糖尿病、血脂異常、肥胖、動脈粥樣硬化和高血壓等代謝性疾病的治療中發揮著重要作用(Zhang et al., 2022)。用嗜酸乳桿菌 A4 發酵的桑葉萃取物改善腸道黏膜炎(Oh et al., 2017)。桑葉多醣對小鼠骨髓來源的樹突狀細胞 (Bone marrow-derived dendritic cells, BMDCs) 的調節作用(Xue et al., 2015)。桑葉萃取物抑制受口腔微生物 (*F. nucleatum* and *S. mutans*) 感染的 THP-1 人類單核白血球細胞上的菌落生長(Kim & Kang, 2022)。桑葉具有抗癌特性，這些論文確定了對人類癌細胞系具有活性的萃取物或分離出來的化合物對體外和體內細胞毒性(Chan et al., 2020)。桑葉的植物化學和藥理學賦予其作為醫藥、食品、飼料和化妝品的傳統和現代用途。

二、桑樹果實

桑椹作為食用水果和傳統藥材的使用，根據品種和成熟階段的不同，在桑椹中發現了多種營養化合物和生物活性化合物，包括花青素、蘆丁、槲皮素、綠原酸和多醣(Yuan & Zhao, 2017)。桑椹中的Cyanidin-3-O-beta-d-glucopyranoside (C3G) 對體外暴露於過氧化氫的 PC12 細胞和體內腦部缺血損傷具有神經保護作用(Kang et al., 2006)。從桑椹中萃取的一些特定化合物，即 Mulberrofuran G、氧化白藜蘆醇和 C3G，可以預防中風前後的腦部缺血(Tam et al., 2021)。它還可以作為保肝免疫刺激劑，改善視力、

抗氧化壓力活性、動脈粥樣硬化(Manzoor et al., 2022)。桑椹多酚提取物能夠抑制 HepG2 細胞和 Hep3B 細胞的細胞生長，誘導肝癌細胞凋亡和自噬，達到預防肝癌的發生(Cheng et al., 2020)。桑椹可以控制通過高脂肪飲食導致內臟脂肪和肝臟脂肪的堆積以達到防止體重增加，還可改善血管纖維化和心臟肥大，進而預防心肌梗塞風險(Chaiwong et al., 2021)。桑椹含有豐富的植物化學物質和抗氧化劑，該果實更值得營養師和醫療保健行業在未來的繼續研究。

三、桑樹根&樹皮

桑樹根皮的乙酸乙酯萃取部分表現出良好的抗炎作用降低了誘導型一氧化氮合酶 (iNOS) 和環氧合酶-2 (COX-2) 的表達(Wu et al., 2020)。透過 HPLC-ESI-MS 系統分析桑皮中含有 22 種成分，其中含有 11 種獨特的化合物(Zheng et al., 2021)。桑樹根皮的抗炎作用是通過抑制 NF- κ B 和 ERK1/2 激活來調節的。桑樹根皮的抗癌活性與 ROS 依賴性細胞週期蛋白 D1 蛋白酶體降解和 ROS/GSK3 β 依賴性 ATF3 表達有關(Eo et al., 2014)。桑樹樹根可以刺激人類皮膚纖維母細胞 (HDF) 分泌促增殖和促血管生成旁分泌因子，因此桑樹樹根萃取物具有作為脫髮預防劑的治療潛力(Im et al., 2022)。桑樹不同部分的植物化學和藥理學賦予其作為飼料、食品、化妝品和藥物的傳統和當前用途。整體來說，*M. alba* 是一種具有良好藥用價值的多功能植物。

四、桑樹枝條

桑枝的一些功效已被證實，有研究指出桑枝生物鹼可以用於治療2型糖尿病有良好的抑制血糖的上升(Ren et al., 2022)。高脂肪誘導的肥胖小鼠使用桑枝萃取物可降低體重、肝臟重量和附睪脂肪組織重量，可用來當作減肥食品，被韓國食品藥品監督管理局 (KFDA) 批准為食品材料(Park et al., 2020)。具有良好的清除活性氧物質 (ROS) (Pannakal et al., 2022)；抑制單純皰疹病毒一型 (HSV-1) 包膜糖蛋白 D (gD) 和外皮蛋白 VP16 的表達(Kim et al., 2021)。桑枝表現出強烈的酪氨酸酶抑制活性，可作為美白的產品(Zhang et al., 2016)。桑枝萃取物和氧化白藜蘆醇顯示出作為減少退化性關節炎患者炎症和軟骨退化(Wongwat et al., 2020)。桑樹中，果實和葉子為研究的大宗，以桑枝和根、皮作為研究材料極少。

參、研究方法

一、材料

此研究使用的品種為白桑，其桑樹枝條來自臺東當地廠商御心頻有限公司(臺東，臺灣)購買，已先將其風乾裁剪，樣品抵達後放置於 -20°C 冰箱中進行保存，之後進行實驗先放置乾燥箱 (40°C) 進行烘乾 (5天)，隨後使用電動粉碎機將其磨成碎粉狀(研磨20秒休息10秒為一個循環，進行三個循環)，放到防潮箱中保存。

二、樣品製備

將桑樹枝條粉末分別與 dd H₂O、1:1 水/酒精混合(47.5%)、95% 乙醇進行混合(粉末:溶劑為1:10)，混合液體在室溫條件下，使用震盪儀(250 rpm)放置隔夜，再以80 mm 孔徑濾紙進行過濾，將過濾後之溶液放進烘乾箱 (40°C) 進行烘乾 (約為一個禮拜)，乾燥後的萃取物以濃度 250 mg/mL 與 dd H₂O 進行回溶，收集上清液使用 0.22 μ m 孔徑的 PTFE 膜針頭過濾器過濾，取得三種萃取液 (dd H₂O、47.5% 乙醇、95% 乙醇) 放置於 -20°C 冰箱進行保存。

三、成分分析方法

由東部深層海水創新研發中心提供 AB SCIEX QTRAP® 4500 LC/MS/MS System 以高效能液相層析串聯質譜儀 (LC/MS/MS)，先進行 HPLC 以高效層析系統先進行分離，再以熱電子撞擊分子，使其產生碎片及離子，再經由磁場分離分子碎片，依據質荷比之測量，來決定分子質量，通過資料的比對來確定最終是甚麼化合物。桑樹枝條萃取液功效成分分析，包含多酚類非揮發性功能成分檢測，將過濾之原液、濃縮液稀釋 100 至 10,000 倍並以 0.2 μm 過濾膜進行過濾，使用 C18 管柱進行梯度分析試驗，移動相為乙腈與 2.5% 甲酸溶液，並以梯度形式洗滌，有效分離出萃取物中的多酚與類黃酮物質，並以相對應的標準品進行標準曲線的繪製，測定其內之含量。

四、儀器設備

粉碎機 (探月, J-150A)、數位恆溫乾燥箱 (YIH DER, DFO-150)、震盪儀 (YIH DER, TS-500D)、磁石攪拌儀 (SUNTEX, SH-301)、液相層析串聯質譜儀 (LC/MS/MS) 含 Shimadzu LC-30A 與 Ab SCIEX Triple Quad 4500 System 設備、層析管 Dikma tech HPLC、C18(2)，5 μm ，內徑 4.6 mm X 150 mm。

肆、結果與討論

本研究以 LC/MS/MS 分析桑樹枝條萃取液中的化合物，首先是用 Distillation-distillation H₂O 萃取方式的化合物：奎尼酸 (Quinic acid) 為相對最多的化合物，對香豆酸 (p-Coumaric acid) 其次 (圖1)，再來是 1:1水/乙醇混合(47.5 % 乙醇)萃取方式的化合物：對香豆酸 (p-Coumaric acid) 為相對最多的化合物，奎尼酸 (Quinic acid) 其次，還有柚皮素 (Naringenin)、沒食子酸 (Gallic acid) 這些化合物在其中 (圖2)，最後是 95 %乙醇萃取方式的化合物：山柰酚 (Kaempferol) 為相對最多的化合物，對香豆酸其次，還有奎尼酸、咖啡酸 (Caffeic acid)、柚皮素、沒食子酸在其中佔一部分 (圖3)。以上三種萃取液尚有些無法分辨的化合物存在，這些化合物未知是否為有關生物活性的重要化合物。三種類型的萃取物中，95 %乙醇萃取方式的表現最好，撇除未知的部分，這六種化合物 (表1.2)都能夠在 95 %乙醇萃取中找到，只是含量比例的多寡不同。其中以對香豆酸在所有化合物中占比最多，咖啡酸的占比最低，並且只在95 %乙醇萃取出現 (表3)。

山柰酚、咖啡酸，這兩種化合物是只在95%乙醇萃取物中存在。山柰酚為典型的類黃酮化合物(表1)，在其他的研究顯示山柰酚具有良好的抗癌及抗發炎作用(Fang et al., 2022)，山柰酚還通過減弱氧化反應和 p53/Bax以及Bcl2 的激活，在體內和體外預防 DOX 誘導的心臟損傷，顯示了山柰酚強大的抗氧化作用(Xiao et al., 2012)，並還具有抗菌的效果。其他研究顯示山柰酚可以抑制肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)通過，同時抑制成孔毒素肺炎鏈球菌溶血素 (Pneumolysin) 介導的成孔活性和 SrtA 的肽酶活性(Zhang et al., 2022)。此外，類黃酮的強大生物活性對與飲食上膳食的補充與其具有的保健效果對人體都是幫助的，並且可以被人體所吸收。

咖啡酸是一種酚類化合物歸屬於羥基肉桂酸的有機化合物，同時具有酚羥基和丙烯酸兩種官能團結構 (表2)。因為咖啡酸是合成木質素的關鍵中間體，所以它廣泛存在於各種植物中。咖啡酸的幾種衍生物，如糖酯、有機酯、糖苷和酰胺，已被化學合成或天然分離為潛在的抗菌劑，被廣泛用來作為對抗由細菌、真菌等微生物引起的慢性感染治療的替代方案(Khan et al., 2021)。咖啡酸不僅具有抗菌的效果，也對免疫調節(Kepa et al., 2018)，抗發炎(Zielinska et al., 2021)，神經保護、抗焦慮(Koga et al., 2019)、

減輕帕金森氏症中多巴胺能神經元的損失(Zhang et al., 2019)、減輕癌細胞的多藥抗藥性(Teng et al., 2020)。咖啡酸對於代謝症候群的控制與調節也有明顯作用(Bocco et al., 2016)。咖啡酸可直接與 ERK1/2 相互作用，並在體外抑制 ERK1/2 活性顯著抑制人皮膚癌細胞的集落形成和EGF誘導人類皮膚角質細胞HaCaT的腫瘤轉化(Yang et al., 2014)。

柚皮素是一種無味，顏色由白色至淡黃的黃烷酮，屬於類黃酮化合物(見表1)，存在於多種水果與草藥中，柚皮素具有強抗炎活性，可減輕由甲硫氨酸膽鹼缺乏(MCD)飲食引起的小鼠非酒精性脂肪肝(NAFLD)(Wang et al., 2020)。能夠抑制乳腺癌的生長和遷移(Hermawan et al., 2021)。對於氧化應激，柚皮素的抗氧化作用主要歸因於減少自由基如活性氧物質(ROS)和增強抗氧化活性，如超氧化物歧化酶(SOD)、過氧化氫酶、穀胱甘肽腎病等慢性疾病中的作用(Zaidun et al., 2018)。對於模擬心肌梗塞小鼠模型，心臟血管新生有顯著的效果(Fu et al., 2022)。

沒食子酸為酚類化合物的一種(表2)，在植物中普遍存在，沒食子酸酯有多種工業用途，可作為食品、化妝品和製藥工業中的抗氧化劑。此外，沒食子酸被用作油墨、油漆和顯色劑的原料(Ow & Stupans, 2003)。沒食子酸自被發現以來，已經被大量使用在各種工業上，並且做為強抗氧化劑，也被用來作食品的添加劑。沒食子酸能夠轉化為沒食子酸甲酯(Methyl gallate)，顯示沒食子酸不僅是兒茶素的前體，還可以轉化為茶樹中的其他代謝物(Zhou et al., 2020)，可用作替代食品防腐劑來儲存食品和控制食物中毒疾病(Selvaraj et al., 2022)。沒食子酸已被證明通過幾種生物學途徑發揮抗癌活性，包括遷移、轉移、細胞凋亡、細胞週期停滯、血管生成和癌基因表達(Jiang et al., 2022)。

對香豆酸是一種羧基肉桂酸(表2)，其羧基在苯環上位置不同而形成的同分異構體包括鄰香豆酸(O-Coumaric acid)和間香豆酸(m-Coumaric acid)，對香豆酸是許多可食用植物中含有的天然化合物，其在抗氧化和抗發炎的生物活性已在各種實驗模型中得到證實(Calinoiu & Vodnar, 2018)。對香豆酸具有最佳結構，可作為酪氨酸酶的競爭性抑制劑，催化黑色素生物合成途徑中的關鍵反應，適合做為美白化妝品參考成分(Boo, 2019)。對香豆酸通過涉及PKA和p38-MAPK信號通路的機制顯著刺激人類纖維母細胞以促進其遷移，這在傷口癒合中是重要的作用(Aquino et al., 2021)。對香豆酸減弱了皮質酮(Cortisol)誘導的抑鬱樣行為和記憶障礙。對香豆酸的保護作用是由多個靶點和信號通路介導的，其中AGE/RAGE(Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGEs))可能是主要的信號通路(Yu et al., 2022)。

奎尼酸是一種環己多醇羧酸(表2)，能通過綠原酸水解合成。已證明奎尼酸衍生物具有抗人類免疫缺陷病毒(HIV)的抗病毒活性(Junior et al., 2013)、B型肝炎病毒(HBV)(Wang et al., 2009)、單純皰疹病毒第一型(HSV-1)(Ikeda et al., 2011)。登革熱病毒(DENV)(Zanello et al., 2015)。抑制葡萄膜黑色素瘤細胞的增殖，誘導細胞週期停滯和自噬(Kang et al., 2021)。奎尼酸對高脂肪誘導的脂肪沉積具有保肝和降血脂作用(Dong et al., 2022)。增強INS-1E細胞和小鼠胰島中葡萄糖刺激的胰島素分泌，提高胰腺β細胞線粒體Ca²⁺的生物活性劑可用於治療糖尿病(Heikkila et al., 2019)。

本研究選用桑樹的枝條以不同的萃取方式來比較其中的成分，以奎尼酸來講，在Distillation-distillation H₂O萃取方式中最多，其次為47.5%乙醇，最後是95%乙醇，這與極性相關。但在對香豆酸中卻沒有這種規律，反而是1:1水/乙醇混合(47.5%)最多，95%乙醇其次，ddH₂O最後。在其他的研究中，有一篇是使用桑葉來做成分分析(Panyatip et al., 2022)，兩篇研究有相似和相異的地方，首先兩篇的萃取方式不同，桑

葉的部分是用甲醇萃取，其成分中，酚類化合物的部分相近，反而是類黃酮化合物的部分有顯著差異，桑葉的部分只檢測到了芸香苷 (Rutin)，桑樹枝條的部分是山柰酚以及柚皮素，這或許是萃取部位不同的原因所造成。

植物中蘊含著酚類化合物以及類黃酮化合物，不同的植物部分，其蘊含的化合物也不近相同(宋, 2021；龔, 2021；劉, 2021；鄭, 2021)，其代表的生物活性也可能不一樣。藥物的合成出來純度高的單一化合物，對於疾病可能會立刻的見效，但是副作用也大，使用久了也會產生抗藥性，導致現代疾病難以根除，隨時會復發。植物含的化合物多且雜，有著各式各樣的生物活性，雖然相較於高純度化合物而言，其治癒時間會比較久，但勝在比較溫和且比較不易產生抗藥性。現代學者們也在積極地尋找生物活性高的中草藥植物，來做為疾病輔助或主要的療法，例如在 Covid-19 期間，臺灣研發清冠一號，清冠一號作為新型冠狀病毒 (SARS-CoV-2) 感染的中草藥複方，即為一例。

伍、結論

本研究使用臺東在地桑樹枝條，用不同的萃取溶液比較其中的差異性，並且與其他研究不同的部位進行比較，顯示隨著氣候產地與不同部位，所含的化合物也會有所不同。一般而言，這三種萃取方式所含的化合物(表3)，其含的酚類化合物以及類黃酮化合物越多，代表其生物活性越好，因此常常被作為研究的目標。通過以不同方式萃取，來比較生物活性相關研究的優劣，選出最適合的萃取方式，希望本研究可以做為未來萃取桑樹枝條開發新產品的選項，增加桑枝的附加價值。單純以成分分析的方式來看的話，95%乙醇萃取的效果最好，但真正對於生物活性的影響，則要靠後續的實驗來驗證。

表1. 桑樹枝條萃取物之類黃酮化合物

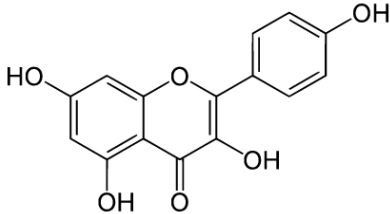
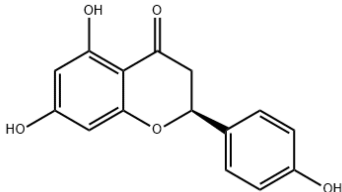
編號	化合物名稱	化學結構
1.	山柰酚 (Kaempferol)	
2.	柚皮素 (Naringenin)	

表2. 桑樹枝條萃取物之酚類化合物

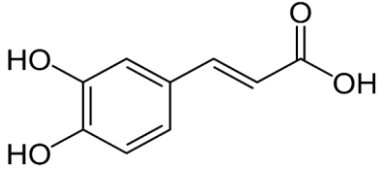
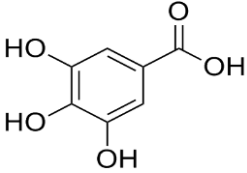
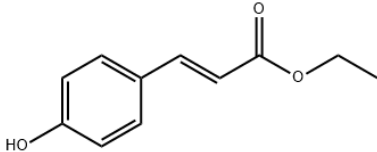
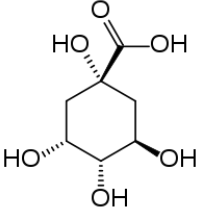
編號	化合物名稱	化學結構
1	咖啡酸 (Caffeic acid)	
2	沒食子酸 (Gallic acid)	
3	對香豆酸 (p-Coumaric acid)	
4	奎尼酸 (Quinic acid)	

表3. 桑樹枝條三組萃取物之主要成分比較

序號 ^a	化合物	水萃取物	水/乙醇混合萃取物	乙醇萃取物
1	對香豆酸(p-Coumaric acid)	✓	✓	✓
2	奎尼酸(Quinic acid)	✓	✓	✓
3	山柰酚(Kaempferol)			✓
4	柚皮素(Naringenin)		✓	✓
5	沒食子酸(Gallic acid)		✓	✓
6	咖啡酸(Caffeic acid)			✓

a: 依其含量多寡排序

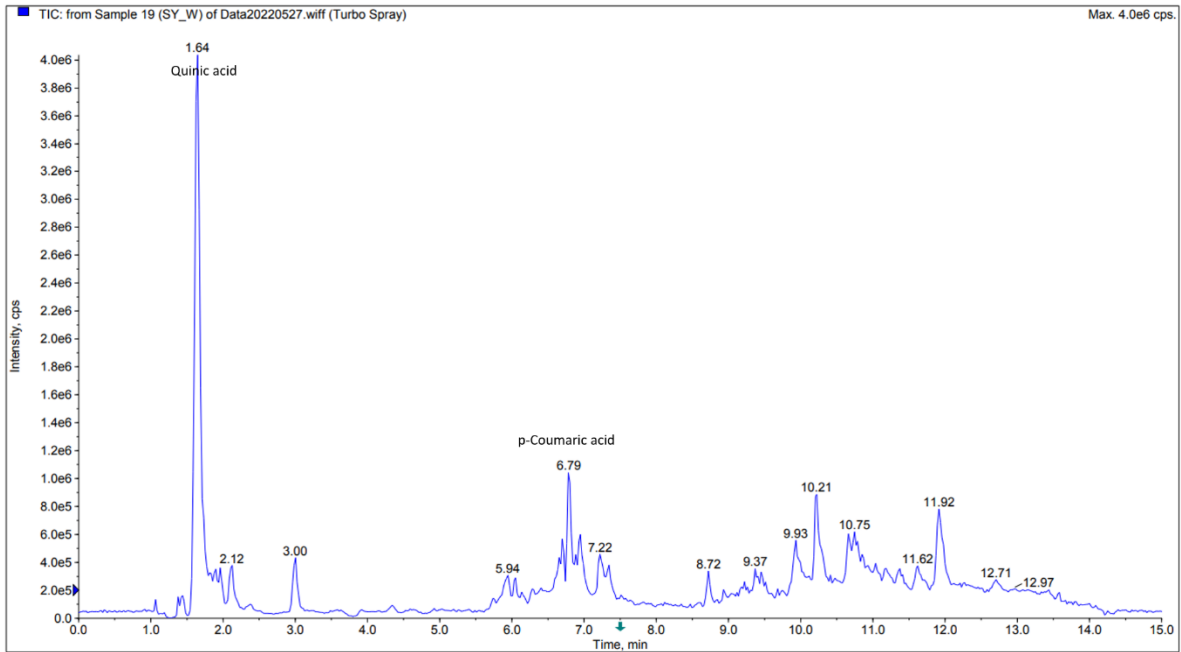


圖1 Distillation-distillation H₂O 萃取方式之成分分析

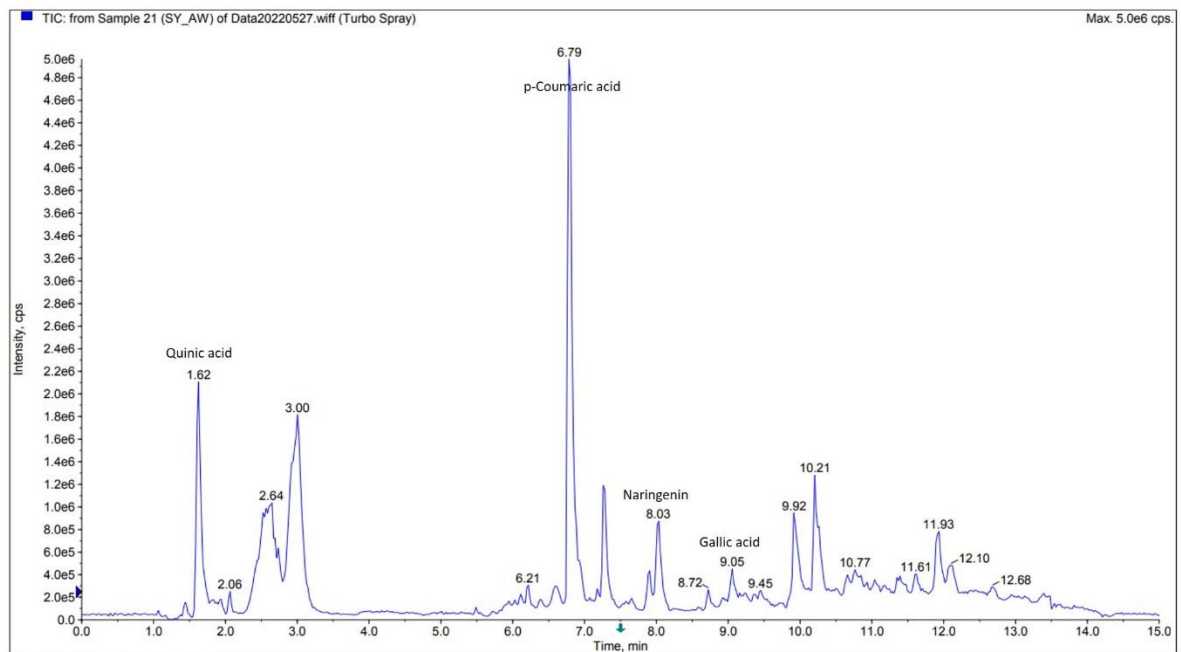


圖2 混合(47.5%)萃取方式之成分分析

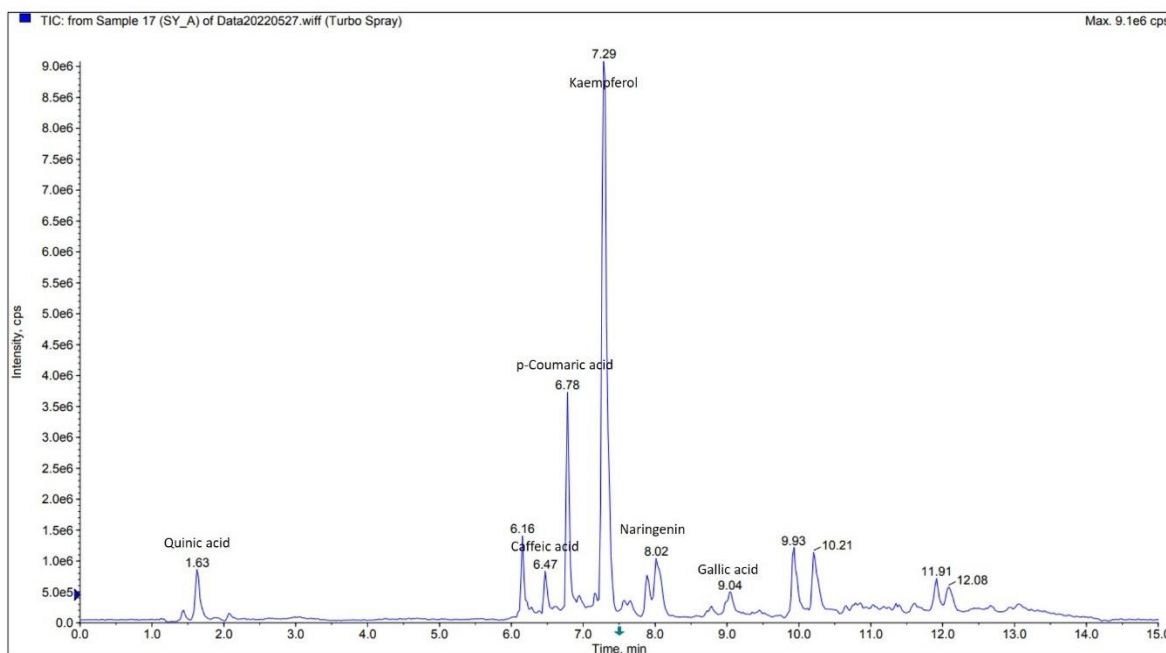


圖3 95 % 乙醇萃取方式之成分分析

引用文獻

一、中文部分

- 宋佳穎，黃啟瑞，黃信綸 & 楊繼江 (2021)。台灣檸檬枝葉萃取物之成分分析。臺東大學綠色科學學刊，11(1)，20-38。
- 劉炎明，黃啟瑞，黃信綸 & 楊繼江 (2021)。蓮子心萃取物之高效能液相層析串聯質譜儀(LC/MS/MS)分析。臺東大學綠色科學學刊，11(1)，60-71。
- 鄭佩宜，黃啟瑞，黃信綸 & 楊繼江 (2021)。細葉金午時花(*Sida acuta*)萃取物之成分分析。臺東大學綠色科學學刊，11(1)，72-90。
- 龔圓淑，黃啟瑞，黃信綸 & 楊繼江 (2021)。台灣小葉芭樂枝葉萃取物之成分分析。臺東大學綠色科學學刊，11(1)，39-59。

二、外文部分

- Aquino, F., Silva, J., Ferro, J., Lagente, V., & Barreto, E. (2021). trans-Cinnamic acid, but not p-coumaric acid or methyl cinnamate, induces fibroblast migration through PKA- and p38-MAPK signalling pathways. *Journal of tissue viability*, 30(3), 363–371. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2021.05.003>
- Bauomy A. A. (2014). The potential role of *Morus alba* leaves extract on the brain of mice infected with *Schistosoma mansoni*. *CNS & neurological disorders drug targets*, 13(9), 1513–1519. <https://doi.org/10.2174/1871527313666140806120717>

- Bocco, B. M., Fernandes, G. W., Lorena, F. B., Cysneiros, R. M., Christoffolete, M. A., Grecco, S. S., Lancellotti, C. L., Romoff, P., Lago, J. H., Bianco, A. C., & Ribeiro, M. O. (2016). Combined treatment with caffeic and ferulic acid from *Baccharis uncinella* C. DC. (Asteraceae) protects against metabolic syndrome in mice. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 49(3), e5003. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20155003>
- Boo Y. C. (2019). *p*-Coumaric Acid as An Active Ingredient in Cosmetics: A Review Focusing on its Antimelanogenic Effects. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 8(8), 275. <https://doi.org/10.3390/antiox8080275>
- Călinoiu, L. F., & Vodnar, D. C. (2018). Whole Grains and Phenolic Acids: A Review on Bioactivity, Functionality, Health Benefits and Bioavailability. *Nutrients*, 10(11), 1615. <https://doi.org/10.3390/nu10111615>
- Chaiwong, S., Chatturong, U., Chanasong, R., Deetud, W., To-On, K., Puntheeranurak, S., Chulikorn, E., Kajsongkram, T., Raksanoh, V., Chinda, K., Limpeanchob, N., Trisat, K., Somran, J., Nuengchamnon, N., Prajumwong, P., & Chootip, K. (2021). Dried mulberry fruit ameliorates cardiovascular and liver histopathological changes in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice. *Journal of traditional and complementary medicine*, 11(4), 356–368. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2021.02.006>
- Chan, E. W., Lye, P. Y., & Wong, S. K. (2016). Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chinese journal of natural medicines*, 14(1), 17–30. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1009.2016.00017>
- Chan, E., Wong, S. K., Tangah, J., Inoue, T., & Chan, H. T. (2020). Phenolic constituents and anticancer properties of *Morus alba* (white mulberry) leaves. *Journal of integrative medicine*, 18(3), 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.006>
- Cheng, K. C., Wang, C. J., Chang, Y. C., Hung, T. W., Lai, C. J., Kuo, C. W., & Huang, H. P. (2020). Mulberry fruits extracts induce apoptosis and autophagy of liver cancer cell and prevent hepatocarcinogenesis in vivo. *Journal of food and drug analysis*, 28(1), 84–93. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2019.06.002>
- Dong, J., Zheng, H., Zeng, Q., Zhang, X., Du, L., & Bais, S. (2022). Protective effect of D-(-)-quinic acid as food supplement in modulating AMP-activated protein kinase signalling pathway activation in HFD induced obesity. *Human & experimental toxicology*, 41, 9603271221119804. <https://doi.org/10.1177/09603271221119804>
- Eo, H. J., Park, J. H., Park, G. H., Lee, M. H., Lee, J. R., Koo, J. S., & Jeong, J. B. (2014). Anti-inflammatory and anti-cancer activity of mulberry (*Morus alba* L.) root bark. *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 200. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-200>
- Fang, Y., Wang, H., Xia, X., Yang, L., & He, J. (2022). Kaempferol 3-O-(2^G-glucosylrutinoside)-7-O-glucoside isolated from the flowers of *Hosta plantaginea* exerts anti-inflammatory activity via suppression of NF-κB, MAPKs and Akt pathways in RAW 264.7 cells. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 153, 113295. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113295>
- Fu, J., Niu, H., Gao, G., Wang, L., Yu, K., Guo, R., & Zhang, J. (2022). Naringenin promotes angiogenesis of ischemic myocardium after myocardial infarction through miR-223-3p/IGF1R axis. *Regenerative therapy*, 21, 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.07.008>

- Heikkilä, E., Hermant, A., Thevenet, J., Bermont, F., Kulkarni, S. S., Ratajczak, J., Santo-Domingo, J., Dioum, E. H., Canto, C., Barron, D., Wiederkehr, A., & De Marchi, U. (2019). The plant product quinic acid activates Ca^{2+} -dependent mitochondrial function and promotes insulin secretion from pancreatic beta cells. *British journal of pharmacology*, 176(17), 3250–3263. <https://doi.org/10.1111/bph.14757>
- Hermawan, A., Ikawati, M., Jenie, R. I., Khumaira, A., Putri, H., Nurhayati, I. P., Angraini, S. M., & Muflikhasari, H. A. (2021). Identification of potential therapeutic target of naringenin in breast cancer stem cells inhibition by bioinformatics and *in vitro* studies. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 29(1), 12–26. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.002>
- Ikeda, K., Tsujimoto, K., Uozaki, M., Nishide, M., Suzuki, Y., Koyama, A. H., & Yamasaki, H. (2011). Inhibition of multiplication of herpes simplex virus by caffeic acid. *International journal of molecular medicine*, 28(4), 595–598. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.739>
- Im, J., Hyun, J., Kim, S. W., & Bhang, S. H. (2022). Enhancing the Angiogenic and Proliferative Capacity of Dermal Fibroblasts with Mulberry (*Morus alba*. L) Root Extract. *Tissue engineering and regenerative medicine*, 19(1), 49–57. <https://doi.org/10.1007/s13770-021-00404-6>
- Jiang, Y., Pei, J., Zheng, Y., Miao, Y. J., Duan, B. Z., & Huang, L. F. (2022). Gallic Acid: A Potential Anti-Cancer Agent. *Chinese journal of integrative medicine*, 28(7), 661–671. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3345-2>
- Junior, C. O., Verde, S. C., Rezende, C. A., Caneschi, W., Couri, M. R., McDougall, B. R., Robinson, W. E., Jr, & de Almeida, M. V. (2013). Synthesis and HIV-1 inhibitory activities of dicaffeoyl and digalloyl esters of quinic acid derivatives. *Current medicinal chemistry*, 20(5), 724–733. <https://doi.org/10.2174/092986713804999349>
- Kang, H., Ling, F., Xin, X., & Ping, L. (2021). (-)-4-O-(4-O-β-D-glucopyranosylcaffeoyl) quinic acid exerts anti-tumour effects against uveal melanoma through PI3K/AKT pathway. *Cutaneous and ocular toxicology*, 40(2), 119–124. <https://doi.org/10.1080/15569527.2021.1914074>
- Kang, T. H., Hur, J. Y., Kim, H. B., Ryu, J. H., & Kim, S. Y. (2006). Neuroprotective effects of the cyanidin-3-O-beta-d-glucopyranoside isolated from mulberry fruit against cerebral ischemia. *Neuroscience letters*, 391(3), 122–126. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.08.053>
- Kępa, M., Mikłasińska-Majdanik, M., Wojtyczka, R. D., Idzik, D., Korzeniowski, K., Smoleń-Dzirba, J., & Wąsik, T. J. (2018). Antimicrobial Potential of Caffeic Acid against *Staphylococcus aureus* Clinical Strains. *BioMed research international*, 2018, 7413504. <https://doi.org/10.1155/2018/7413504>
- Khan, F., Bamunuarachchi, N. I., Tabassum, N., & Kim, Y. M. (2021). Caffeic Acid and Its Derivatives: Antimicrobial Drugs toward Microbial Pathogens. *Journal of agricultural and food chemistry*, 69(10), 2979–3004. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07579>
- Kim, D., & Kang, K. H. (2022). Anti-Inflammatory and Anti-Bacterial Potential of Mulberry Leaf Extract on Oral Microorganisms. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 4984. <https://doi.org/10.3390/ijerph19094984>

- Kim, T. I., Kwon, E. B., Oh, Y. C., Go, Y., & Choi, J. G. (2021). *Mori ramulus* and its Major Component Morusin Inhibit Herpes Simplex Virus Type 1 Replication and the Virus-Induced Reactive Oxygen Species. *The American journal of Chinese medicine*, 49(1), 163–179. <https://doi.org/10.1142/S0192415X21500099>
- Koga, M., Nakagawa, S., Kato, A., & Kusumi, I. (2019). Caffeic acid reduces oxidative stress and microglial activation in the mouse hippocampus. *Tissue & cell*, 60, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.07.006>
- Lim, S. H., & Choi, C. I. (2019). Pharmacological Properties of *Morus nigra* L. (Black Mulberry) as A Promising Nutraceutical Resource. *Nutrients*, 11(2), 437. <https://doi.org/10.3390/nu11020437>
- Manzoor, M. F., Hussain, A., Tazeddinova, D., Abylgazinova, A., & Xu, B. (2022). Assessing the Nutritional-Value-Based Therapeutic Potentials and Non-Destructive Approaches for Mulberry Fruit Assessment: An Overview. *Computational intelligence and neuroscience*, 2022, 6531483. <https://doi.org/10.1155/2022/6531483>
- Nade, V. S., Kawale, L. A., & Yadav, A. V. (2010). Protective effect of *Morus alba* leaves on haloperidol-induced orofacial dyskinesia and oxidative stress. *Pharmaceutical biology*, 48(1), 17–22. <https://doi.org/10.3109/13880200903029357>
- Oh, N. S., Lee, J. Y., Lee, J. M., Lee, K. W., & Kim, Y. (2017). Mulberry leaf extract fermented with *Lactobacillus acidophilus* A4 ameliorates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in rats. *Letters in applied microbiology*, 64(6), 459–468. <https://doi.org/10.1111/lam.12741>
- Ow, Y. Y., & Stupans, I. (2003). Gallic acid and gallic acid derivatives: effects on drug metabolizing enzymes. *Current drug metabolism*, 4(3), 241–248. <https://doi.org/10.2174/1389200033489479>
- Panyatip, P., Padumanonda, T., Yongram, C., Kasikorn, T., Sunghong, B., & Puthongking, P. (2022). Impact of Tea Processing on Tryptophan, Melatonin, Phenolic and Flavonoid Contents in Mulberry (*Morus alba* L.) Leaves: Quantitative Analysis by LC-MS/MS. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(15), 4979. <https://doi.org/10.3390/molecules27154979>
- Park, Y. H., An, M., Kim, J. K., & Lim, Y. H. (2020). Antiobesity effect of ethanolic extract of *Ramulus mori* in differentiated 3T3-L1 adipocytes and high-fat diet-induced obese mice. *Journal of ethnopharmacology*, 251, 112542. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112542>
- Rebai, O., Belkhir, M., Boujelben, A., Fattouch, S., & Amri, M. (2017). *Morus alba* leaf extract mediates neuroprotection against glyphosate-induced toxicity and biochemical alterations in the brain. *Environmental science and pollution research international*, 24(10), 9605–9613. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8584-6>
- Selvaraj, S., Amaral, J. M., & Murty, V. R. (2022). Kinetics and antimicrobial activity of gallic acid by novel bacterial co-culture system using Taguchi's method and submerged fermentation. *Archives of microbiology*, 204(9), 584. <https://doi.org/10.1007/s00203-022-03168-2>
- Tam, D., Nam, N. H., Elhady, M. T., Tran, L., Hassan, O. G., Sadik, M., Tien, P., Elshafei, G. A., & Huy, N. T. (2021). Effects of Mulberry on The Central Nervous System: A Literature Review. *Current neuropharmacology*, 19(2), 193–219. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200507081531>

- Teng, Y. N., Wang, C., Liao, W. C., Lan, Y. H., & Hung, C. C. (2020). Caffeic Acid Attenuates Multi-Drug Resistance in Cancer Cells by Inhibiting Efflux Function of Human P-glycoprotein. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(2), 247. <https://doi.org/10.3390/molecules25020247>
- Thagfan, F. A., Al-Megrin, W. A., Al-Quraishy, S., & Dkhil, M. (2020). Mulberry extract as an ecofriendly anticoccidial agent: in vitro and in vivo application. *Revista brasileira de parasitologia veterinaria = Brazilian journal of veterinary parasitology : Orgao Oficial do Colegio Brasileiro de Parasitologia Veterinaria*, 29(4), e009820. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612020072>
- Veeresham C. (2012). Natural products derived from plants as a source of drugs. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, 3(4), 200–201. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.104709>
- Wang, G. F., Shi, L. P., Ren, Y. D., Liu, Q. F., Liu, H. F., Zhang, R. J., Li, Z., Zhu, F. H., He, P. L., Tang, W., Tao, P. Z., Li, C., Zhao, W. M., & Zuo, J. P. (2009). Anti-hepatitis B virus activity of chlorogenic acid, quinic acid and caffeic acid in vivo and in vitro. *Antiviral research*, 83(2), 186–190. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.05.002>
- Wang, Q., Ou, Y., Hu, G., Wen, C., Yue, S., Chen, C., Xu, L., Xie, J., Dai, H., Xiao, H., Zhang, Y., & Qi, R. (2020). Naringenin attenuates non-alcoholic fatty liver disease by down-regulating the NLRP3/NF-κB pathway in mice. *British journal of pharmacology*, 177(8), 1806–1821. <https://doi.org/10.1111/bph.14938>
- Wongwat, T., Srihaphon, K., Pitaksutheepong, C., Boonyo, W., & Pitaksuteepong, T. (2019). Suppression of inflammatory mediators and matrix metalloproteinase (MMP)-13 by *Morus alba* stem extract and oxyresveratrol in RAW 264.7 cells and C28/I2 human chondrocytes. *Journal of traditional and complementary medicine*, 10(2), 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.03.006>
- Wu, Y. X., Kim, Y. J., Kwon, T. H., Tan, C. P., Son, K. H., & Kim, T. (2020). Anti-inflammatory effects of mulberry (*Morus alba* L.) root bark and its active compounds. *Natural product research*, 34(12), 1786–1790. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1527832>
- Xiao, J., Sun, G. B., Sun, B., Wu, Y., He, L., Wang, X., Chen, R. C., Cao, L., Ren, X. Y., & Sun, X. B. (2012). Kaempferol protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in vivo and in vitro. *Toxicology*, 292(1), 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.11.018>
- Xue, M., Sun, H., Cao, Y., Wang, G., Meng, Y., Wang, D., & Hong, Y. (2015). Mulberry leaf polysaccharides modulate murine bone-marrow-derived dendritic cell maturation. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 11(4), 946–950. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1011977>
- Yang, G., Fu, Y., Malakhova, M., Kurinov, I., Zhu, F., Yao, K., Li, H., Chen, H., Li, W., Lim, D. Y., Sheng, Y., Bode, A. M., Dong, Z., & Dong, Z. (2014). Caffeic acid directly targets ERK1/2 to attenuate solar UV-induced skin carcinogenesis. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 7(10), 1056–1066. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-14-0141>
- Yu, X. D., Zhang, D., Xiao, C. L., Zhou, Y., Li, X., Wang, L., He, Z., Reilly, J., Xiao, Z. Y., & Shu, X. (2022). P-Coumaric Acid Reverses Depression-Like Behavior and Memory Deficit Via Inhibiting AGE-RAGE-Mediated Neuroinflammation. *Cells*, 11(10), 1594. <https://doi.org/10.3390/cells11101594>

- Yuan, Q., & Zhao, L. (2017). The Mulberry (*Morus alba* L.) Fruit-A Review of Characteristic Components and Health Benefits. *Journal of agricultural and food chemistry*, 65(48), 10383–10394. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03614>
- Zaidun, N. H., Thent, Z. C., & Latiff, A. A. (2018). Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin. *Life sciences*, 208, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.07.017>
- Zanello, P. R., Koishi, A. C., Rezende Júnior, C., Oliveira, L. A., Pereira, A. A., de Almeida, M. V., Duarte dos Santos, C. N., & Bordignon, J. (2015). Quinic acid derivatives inhibit dengue virus replication in vitro. *Virology journal*, 12, 223. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0443-9>
- Zhang, L., Tao, G., Chen, J., & Zheng, Z. P. (2016). Characterization of a New Flavone and Tyrosinase Inhibition Constituents from the Twigs of *Morus alba* L. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(9), 1130. <https://doi.org/10.3390/molecules21091130>
- Zhang, R., Zhang, Q., Zhu, S., Liu, B., Liu, F., & Xu, Y. (2022). Mulberry leaf (*Morus alba* L.): A review of its potential influences in mechanisms of action on metabolic diseases. *Pharmacological research*, 175, 106029. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106029>
- Zhang, Y., Wu, Q., Zhang, L., Wang, Q., Yang, Z., Liu, J., & Feng, L. (2019). Caffeic acid reduces A53T α -synuclein by activating JNK/Bcl-2-mediated autophagy in vitro and improves behaviour and protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease. *Pharmacological research*, 150, 104538. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104538>
- Zheng, T. B., Wan, J. Q., Yang, C. Y., Wei, Y., Wen, C. W., & Ouyang, Z. (2021). *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*, 46(9), 2237–2244. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200818.202>
- Zhou, X., Zeng, L., Chen, Y., Wang, X., Liao, Y., Xiao, Y., Fu, X., & Yang, Z. (2020). Metabolism of Gallic Acid and Its Distributions in Tea (*Camellia sinensis*) Plants at the Tissue and Subcellular Levels. *International journal of molecular sciences*, 21(16), 5684. <https://doi.org/10.3390/ijms21165684>
- Zielińska, D., Zieliński, H., Laparra-Llopis, J. M., Szawara-Nowak, D., Honke, J., & Giménez-Bastida, J. A. (2021). Caffeic Acid Modulates Processes Associated with Intestinal Inflammation. *Nutrients*, 13(2), 554. <https://doi.org/10.3390/nu13020554>