

肉桂醛防治糖尿病的药理作用研究进展

褚鹿鹿, 郭智慧, 侯婧悦, 周艳

开滦总医院 内分泌科, 河北 唐山 063000

摘要: 糖尿病是人类最常见的代谢疾病之一, 目前尚缺乏根治的药物。肉桂醛是从肉桂、决明子树皮中提取的醛类化合物。肉桂醛能够通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)、蛋白激酶 B2 (Akt2) 信号通路提高胰岛素敏感性, 通过激活核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路、调节胰岛素受体底物 1 (IRS1)/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抗氧化反应, 促进胰岛素分泌, 减轻胰岛素抵抗, 抑制炎症反应, 调节肠道菌群多种途径发挥防治糖尿病的作用。探讨了肉桂醛防治糖尿病的作用机制, 为肉桂醛的临床应用提供依据。

关键词: 肉桂醛; 糖尿病; 胰岛素敏感性; 抗氧化反应; 胰岛素分泌; 胰岛素抵抗; 炎症反应; 肠道菌群

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)02-0483-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.02.043

Progress on pharmacological effects of cinnamaldehyde in prevention and treatment of diabetes

CHU Lu-lu, GUO Zhi-hui, HOU Jing-yue, ZHOU Yan

Department of Endocrinology, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, China

Abstract: Diabetes mellitus is one of the most common metabolic diseases in human beings. At present, there is still a lack of radical treatment drugs. Cinnamaldehyde is an aldehyde compound extracted from the bark of *Cinnamomi Cortex* and *Cassiae Semen*. Cinnamaldehyde can improve insulin sensitivity by regulating PPAR signaling pathway and Akt2 signaling pathway, has antioxidant reaction by activating Nrf2 signaling pathway and regulating IRS1/PI3K/Akt2 signaling pathway, promote insulin secretion, reduce insulin resistance, reduce inflammatory response, and regulate intestinal flora in various ways to play a role in the prevention and treatment of diabetes. This article reviews the mechanism of cinnamaldehyde in prevention and treatment of diabetes, and provides evidence-based support for the clinical application of cinnamaldehyde.

Key words: cinnamaldehyde; diabetes mellitus; insulin sensitivity; antioxidant reaction; insulin secretion; insulin resistance; inflammatory response; intestinal flora

糖尿病是人类最常见的代谢疾病之一, 其特征包括高血糖症、糖尿病血管并发症, 高血糖水平是引起糖尿病血管病理、生理改变的主要致病因素^[1]。尽管临床治疗糖尿病取得了进步, 但仍有部分糖尿病患者血糖控制不佳, 糖尿病相关并发症的发病率仍较高^[2]。目前尚缺乏根治的药物, 因此寻求防治糖尿病的新药物至关重要。肉桂醛是从肉桂、决明子树皮中提取的醛类化合物。药理研究证实肉桂醛具有抗高血糖、抗氧化应激、抗癌、调节脂质、改善胰岛素抵抗、心血管保护等多种药理作用^[3]。肉桂醛能增强在高血糖条件下抑制活性氧 (ROS) 产

生的抗氧化防御能力, 以保护胰腺 β 细胞的形态和功能, 表现出抗糖尿病特性^[4]。肉桂醛还是一种天然的抗氧化酶核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) 诱导剂, 能够激活人上皮结肠细胞中 Nrf2 依赖性抗氧化反应, 对糖尿病和相关并发症有益^[5]。肉桂醛能够通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路、蛋白激酶 B2 (Akt2) 信号通路提高胰岛素敏感性, 通过激活 Nrf2 信号通路、调节胰岛素受体底物 1 (IRS1)/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抗氧化反应, 促进胰岛素分泌, 减轻胰岛素抵抗, 抑制炎症反应, 调节肠道

收稿日期: 2022-12-13

基金项目: 河北省卫生和计划生育委员会科研基金项目 (20201291)

作者简介: 褚鹿鹿 (1983—), 女, 河北唐山人, 主管护师, 本科, 研究方向为糖尿病。E-mail: 1115373569850@163.com

菌群多种途径发挥防治糖尿病的作用。本文探讨了肉桂醛防治糖尿病的作用机制,为肉桂醛的临床应用提供依据。

1 提高胰岛素敏感性

1.1 调节 PPAR 信号通路

PPAR 是配体激活的转录因子,属于核受体超家族的配体激活转录因子家族,是脂质和葡萄糖稳态的关键协调剂,并被认为是 2 型糖尿病治疗的药理学靶点^[6]。3 个不同的 PPAR 基因(δ 、 γ 和 RXR)在不同的组织分布,通过与基因启动子区域的 PPAR 响应元件(PRE)结合,调节目标基因的转录,能促进前脂肪细胞分化,刺激脂肪细胞中脂肪酸的储存,有助于改善了糖耐量和胰岛素敏感性^[7]。

Li 等^[8]将肉桂醛(5、10、50 mmol/L)用于人胚胎肾细胞系(TSA201),发现肉桂醛能提高原生 PPAR δ 、PPAR γ 和 RXR 的转录活性,促进细胞中 CD36、*aP2* 基因的表达,显著降低血糖水平,改善胰岛功能,表明肉桂醛通过激活 PPAR δ 、PPAR γ 和 RXR 提高胰岛素敏感性。Hosni 等^[9]将肉桂醛(20 mg/kg)用于脱脂饮食/链脲佐菌素诱导的妊娠糖尿病大鼠,发现肉桂醛显著降低果糖胺、总胆固醇、三酰甘油、瘦素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)的水平,还能提高高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇、脂联素、肝糖原、还原型谷胱甘肽(GSH)和过氧化氢酶的水平,上调了 PPAR γ mRNA 表达,显著改善胰岛功能,降低空腹血糖水平,其机制与肉桂醛促进 PPAR γ 基因表达和抑制促炎因子分泌以增强胰岛素分泌和敏感性有关。

1.2 调节 Akt2 信号通路

Akt2 主要在骨骼肌和脂肪组织等胰岛素反应组织中表达,可调节葡萄糖代谢,糖尿病患者伴有胰岛素抵抗可出现 Akt2 基因突变,特异性靶向调节 Akt2 是治疗糖代谢紊乱的可行治疗方法^[10]。Urasaki 等^[11]选取原代人皮下脂肪细胞进行体外实验,结果显示,40 mmol/L 肉桂醛能提高 Akt2 的翻译和修饰,增强胰岛素刺激的 Akt2 活化,增加 Akt 磷酸化,下调蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶 2A(PP2A)和蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)的活性,其机制与肉桂醛提高 Akt2 的翻译和修饰改善胰岛素敏感性有关。

2 抗氧化反应

2.1 激活 Nrf2 信号通路

高血糖诱导的 ROS 是导致糖尿病患者慢性炎

症反应和内皮功能障碍的重要原因,内源性 Nrf2 是 ROS 生成的生理调节因子,通过与靶基因启动子中的抗氧化反应元件相互作用,调节血红素加氧酶 1(HO-1)和 NAD(P)H 脱氢酶醌 1(NQO1)等多种基因的表达,这些基因的蛋白质产物可加速环境自由基的清除^[12]。

Wang 等^[13]研究证实,肉桂醛(10 mmol/L)能显著降低高葡萄糖引起的内皮依赖性松弛,提高主动脉一氧化氮(NO)的水平,促进 HO-1、NQO1、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶 1(GPx-1)的表达,促使 Nrf2 激活减轻氧化应激反应。Wang 等^[14]将肉桂醛(20 mg/kg)用于糖尿病小鼠,发现肉桂醛能显著提高主动脉 ROS、NO 的分泌,消除了乙酰胆碱诱导的内皮依赖性松弛,降低肾小球纤维化,降低尿白蛋白和肌酐清除率,减轻硝基酪氨酸、P22、IV 型胶原蛋白、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、P47 的蛋白质表达,上调 Nrf2 的靶蛋白,包括 HO-1、GPx-1 和 NQO-1 的表达,其机制与肉桂醛激活 Nrf2 发挥抗氧化作用有关。Buglak 等^[15]将肉桂醛(100 mmol/L)用于 Zucker 糖尿病高脂肪大鼠,结果显示肉桂醛能有效抑制血小板衍生因子(PDGF)引起的血管平滑肌细胞增殖和迁移,促使细胞核内 Nrf2 的表达,增加超氧化歧化酶(SOD)、GSH、过氧化物还原蛋白 1(Prx1)的水平,显著降低颈动脉氧化负荷,降低 CD68 等凋亡相关蛋白的表达,抑制颈动脉新生内膜增生,其机制与肉桂醛激活 Nrf2 调节氧化还原稳态、提高机体抗氧化反应有关。

2.2 调节 IRS1/PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是胰岛素调节葡萄糖代谢的经典途径,参与肝脏、骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取,大多数胰岛素通过激活 PI3K 进而激活 IRS1 和 IRS2 进行代谢作用,减少或阻断该途径可降低胰岛素抵抗的发生^[16]。IRS1 在胰岛素受体与 PI3K 的偶联信号传导以及内皮型一氧化氮合酶(eNOS)激活后起关键作用,IRS1 激活可抑制 NADPH 氧化酶 4(NOX4)的激活,进一步降低 NO 的形成,从而减轻氧化应激反应引起的线粒体功能障碍^[17]。

Abdelmageed 等^[18]通过链脲佐菌素诱导建立 2 型糖尿病大鼠模型,结果发现,肉桂醛(10 mg/kg)能显著降低胰岛素耐受实验(ITT)、口服糖耐量试验(OGTT)试验结果,显著降低空腹血糖、空腹胰

胰岛素和胰岛素抵抗,减轻血脂异常,提高血清晚期糖基化终末产物(AGE)、晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的水平,提高 SOD、GSH 的水平,降低 MDA 的水平,提高肝脏 *RS1*、*Akt2* 和主动脉 *eNOS* mRNA 的表达水平,显著减轻肝脏炎症细胞浸润,其机制与肉桂醛通过调节 *IRS1/PI3K/Akt2* 通路发挥抗氧化作用有关。

3 促进胰岛素分泌

诱导型一氧化氮合酶(*iNOS*)表达与胰岛素抵抗、肥胖和糖尿病的发病机制有关,*iNOS* 激活可产生 *eNOS*、*nNOS*,并促使 NO 的分泌,NO 的过量产生可导致不可逆的组织损伤,进一步造成 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌受损,导致碳水化合物代谢紊乱^[19]。

Ataie 等^[20]将肉桂醛(20 mg/kg)用于高脂肪饮食大鼠的实验发现,肉桂醛能有效降低血清 NO 的水平,促进胰岛素的分泌,抑制 *iNOS* 的活性,其机制与肉桂醛抑制 NO 合成来促进胰岛素分泌有关。Guo 等^[21]将肉桂醛(50 mmol/L)用于 db/db 小鼠,发现肉桂醛不影响小鼠食物摄入量,但能显著降低空腹血糖,显著提高胰岛素敏感性,改善小鼠胰岛细胞紊乱、肥大的症状,提高胰岛素水平,降低超氧阴离子和 NO 水平,改善乙酰胆碱诱导内皮依赖性血管扩张功能,减少血管内膜介质厚度,其机制与肉桂醛促进胰岛素分泌有关。

4 减轻胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要病理原因之一,控制胰岛素抵抗在防治糖尿病中具有重要作用,*miR320* 参与胰岛素信号传导,能增加胰岛素抵抗脂肪细胞中的胰岛素敏感性和 *p85* 表达,促使 *Akt* 磷酸化和葡萄糖转运蛋白 4 (*GLUT4*) 的表达,*miR26-b* 参与 *PTEN/PI3K/Akt* 途径和增强胰岛素抵抗,脂肪细胞产生胰岛素抵抗后 *miR320* 表达增加,*miR26-b* 表达降低^[22]。Naghiaee 等^[23]选取 3T3-L1 前脂肪细胞进行体外实验,结果发现,肉桂醛(100 $\mu\text{g/mL}$)能改善细胞形态,促进脂肪细胞分化,上调 *miR320* 的表达和下调 *miR26-b* 的表达,促进 *GLUT4* 蛋白的表达,与二甲双胍的抗胰岛素抵抗作用相似,其机制与肉桂醛通过调节 *MiR320* 和 *MiR26-b* 的表达促进 *GLUT4* 蛋白的分泌有关。Li 等^[24]研究发现,肉桂醛(20 mg/kg)用于 db/db 小鼠能提高小鼠体质量,显著提高胰岛素水平,降低胰岛素抵抗,提高 *Akt*、*GLUT4* 基因的表达,其机

制与肉桂醛减轻胰岛素抵抗有关。

5 减轻炎症反应

65 岁以上的老年糖尿病患者更易发展为认知缺陷和痴呆,糖尿病诱发的认知障碍是长期不受控制的高血糖和胰岛素功能受损的结果,高血糖诱发的神经炎症反应可影响神经递质稳态改变和认知功能障碍^[25]。

Jawale 等^[26]将肉桂醛(10、20、40 mg/kg)用于高脂肪饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,发现肉桂醛呈剂量相关性降低血糖、糖化血红蛋白,改善大鼠开放肠行为,缩短双臂闭合和张开时间,降低乙酰胆碱酯酶活性,降低脑组织 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸的水平,抑制海马区 *TNF- α* 、*IL-6* 的表达,其机制与肉桂醛减轻糖尿病引起的神经炎症有关。Yang 等^[27]研究发现,肉桂醛(25、50、100 nmol/L)能显著降低高血糖引起的神经细胞凋亡,呈剂量相关性降低 *NF- κ B p65* mRNA 的表达,减轻 *IL-6*、*TNF- α* 、*NOS* 的水平,其机制与肉桂醛通过抑制 *NF- κ B* 信号通路减轻高血糖引起的炎症反应有关。

6 调节肠道菌群

肠道微生物群在调节宿主代谢、全身和局部免疫方面起着至关重要的作用,肠道生态失调与乳糜泻、肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病、炎症性肠病和免疫功能障碍有关^[28]。Zhao 等^[29]将肉桂醛用于链脲佐菌素建立的糖尿病小鼠,发现肉桂醛(20 mg/kg)能显著降低小鼠的葡萄糖水平,促进肝组织糖原合成,减轻心肌纤维化,提高肠道微生物群的 β 多样性,增加了小鼠肠球菌和肠球菌的丰度,降低了拟杆菌的丰度,增加 1 型糖尿病小鼠牛磺去氧胆酸、牛磺酸去氧胆酸、牛磺酸- α -穆里胆酸、牛磺酸- β -穆里胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺酸和牛磺酰脱氧胆酸的水平,其机制与肉桂醛通过调节肠道微生物群和代谢组学发挥降血糖作用有关。

7 结语

目前全球约有 3.82 亿人患有糖尿病,预计到 2035 年将增加到 5.92 亿人,已成为威胁人类健康的主要疾病之一^[30]。糖尿病患者因长期高血糖、脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化还原失衡、炎症反应、血脂异常、内皮功能障碍等因素造成全身血管内皮功能障碍,可引发冠心病、肾衰竭、失明、脑卒中、足部坏疽、神经病变等多种严重并发症^[31-32]。本文从分子角度总结了肉桂醛能通过调节 *PPAR* 信

号通路、Akt2 信号通路提高胰岛素敏感性,通过激活 Nrf2 信号通路、调节 IRS1/PI3K/Akt 信号通路减轻氧化应激反应,促进胰岛素分泌,减轻胰岛素抵抗,减轻炎症反应,调节肠道菌群,多种途径发挥抗糖尿病的作用。因此肉桂醛防治糖尿病的疗效确切,但其对人体的药效作用及其作用机制仍需更多研究进行探讨,以有助于肉桂醛作为药物的开发和使用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhu M, Li Y, Dong G, *et al.* Prevalence and phenotypic features of diabetes due to recessive, non-syndromic WFS1 mutations [J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 186(2): 163-170.
- [2] Avogaro A, Fadini G P. Microvascular complications in diabetes: A growing concern for cardiologists [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 291: 29-35.
- [3] Zhu R, Liu H, Liu C, *et al.* Cinnamaldehyde in diabetes: A review of pharmacology, pharmacokinetics and safety [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 122: 78-89.
- [4] Singh S S B, Patil K N. trans-ferulic acid attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress and modulates glucose metabolism by activating AMPK signaling pathway *in vitro* [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(2): e14038.
- [5] Cartaya A E, Lutz H, Maiocchi S, *et al.* Delivery of cinnamic aldehyde antioxidant response activating nanoparticles (ARAPas) for vascular applications [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(5): 709.
- [6] Cheng H S, Tan W R, Low Z S, *et al.* Exploration and development of PPAR modulators in health and disease: An update of clinical evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20): 5055.
- [7] Nicholls S J, Uno K. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α/γ) agonists as a potential target to reduce cardiovascular risk in diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(2): 89-94.
- [8] Li J E, Futawaka K, Yamamoto H, *et al.* Cinnamaldehyde contributes to insulin sensitivity by activating PPAR δ , PPAR γ , and RXR [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(5): 879-892.
- [9] Hosni A A, Abdel-Moneim A A, Abdel-Reheim E S, *et al.* Cinnamaldehyde potentially attenuates gestational hyperglycemia in rats through modulation of PPAR γ , proinflammatory cytokines and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 52-60.
- [10] Zhao H, Zhang F, Sun D, *et al.* Branched-chain amino acids exacerbate obesity-related hepatic glucose and lipid metabolic disorders via attenuating Akt2 signaling [J]. *Diabetes*, 2020, 69(6): 1164-1177.
- [11] Urasaki Y, Le T T. Cinnamaldehyde and curcumin prime Akt2 for insulin-stimulated activation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3301.
- [12] Behl T, Kaur I, Sehgal A, *et al.* Unfolding Nrf2 in diabetes mellitus [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(1): 927-939.
- [13] Wang F, Pu C, Zhou P, *et al.* Cinnamaldehyde prevents endothelial dysfunction induced by high glucose by activating Nrf2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 315-324.
- [14] Wang P J, Yang Y, Wang D, *et al.* Cinnamaldehyde ameliorates vascular dysfunction in diabetic mice by activating Nrf2 [J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(7): 610-619.
- [15] Buglak N E, Jiang W, Bahnson E S M. Cinnamic aldehyde inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in Zucker diabetic fatty rats [J]. *Redox Biol*, 2018, 19: 166-178.
- [16] Gerald P, Yagi K, Ohshiro Y, *et al.* Selective regulation of heme oxygenase-1 expression and function by insulin through IRS1/phosphoinositide 3-kinase/Akt-2 pathway [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(49): 34327-34336.
- [17] Copps K D, White M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2 [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10): 2565-2582.
- [18] Abdelmageed M E, Shehatou G S, Abdelsalam R A, *et al.* Cinnamaldehyde ameliorates STZ-induced rat diabetes through modulation of IRS1/PI3K/AKT2 pathway and AGEs/RAGE interaction [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(2): 243-258.
- [19] Davanzo M R, Crisma A R, Braga T T, *et al.* Macrophage inflammatory state in Type 1 diabetes: triggered by NLRP3/iNOS pathway and attenuated by docosahexaenoic acid [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(1): 19-34.
- [20] Ataie Z, Dastjerdi M, Farrokhfall K, *et al.* The effect of cinnamaldehyde on iNOS activity and NO-induced islet insulin secretion in high-fat-diet rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 9970678.
- [21] Guo X, Sun W, Huang L, *et al.* Effect of cinnamaldehyde on glucose metabolism and vessel function [J]. *Med Sci Monitor*, 2017, 23: 3844.
- [22] Chakraborty C, Doss C G, Bandyopadhyay S, *et al.* Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2014, 5(5): 697-712.

- [23] Naghiae Y, Vakili M, Mohammadi M, *et al.* Comparing the effect of cinnamaldehyde and metformin on expression of MiR320 and MiR26-b in insulin resistant 3T3L1 adipocytes [J]. *Phytomed Plus*, 2021, 1(4): 100122.
- [24] Li J, Liu T, Wang L, *et al.* Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of cinnamaldehyde in C57BLKS/J db/db mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(3):446-52.
- [25] Pignalosa F C, Desiderio A, Mirra P, *et al.* Diabetes and cognitive impairment: A role for glucotoxicity and dopaminergic dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12366.
- [26] Jawale A, Datusalia A K, Bishnoi M, *et al.* Reversal of diabetes-induced behavioral and neurochemical deficits by cinnamaldehyde [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(9): 923-930.
- [27] Yang D, Liang X C, Shi Y, *et al.* Anti-oxidative and anti-inflammatory effects of cinnamaldehyde on protecting high glucose-induced damage in cultured dorsal root ganglion neurons of rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(1): 19-27.
- [28] Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(1): 3-15.
- [29] Zhao H L, Wu H Y, Duan M T, *et al.* Cinnamaldehyde Improves metabolic functions in streptozotocin-induced diabetic mice by regulating gut microbiota [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2021, 15: 2339-2355.
- [30] Gillani S M R, Raghavan R, Singh B M. A 5-year assessment of the epidemiology and natural history of possible diabetes in remission [J]. *Prim Care Diabetes*, 2021, 15(4): 688-692.
- [31] 李丛宇, 曹世杰, 邱峰, 等. 常见甘味中药抗糖尿病作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(11): 3531-3537.
- [32] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.

[责任编辑 解学星]