

肉桂多次ig给药在肾阳虚大鼠体内的积累和代谢分析

张哲^{1#}, 汪祺^{2#}, 陈建华¹, 赵雯雯¹, 孙秀蕊¹, 韩洪翠¹, 王雪¹, 荆紫琪¹, 张玉杰^{1*}, 马双成^{2*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 中国食品药品检定研究院 中药民族药研究所, 北京 100010

摘要: **目的** 考察肉桂多次ig给予肾阳虚大鼠后, 鉴定大鼠肾脏、血液、尿液、粪便中原型成分和代谢产物。**方法** 采用ip氢化可的松方法制备大鼠肾阳虚模型, 造模成功后按照生药量 $1.35\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ig肉桂提取物, 连续15 d。末次给药后, 收集大鼠血浆、尿液、粪便和肾组织样品, 进行UPLC-LTQ-Orbitrap-MS分析。根据色谱保留时间、精确相对分子质量、多级质谱碎片信息结合文献报道对各样本中的成分进行确认, 并推测代谢物的代谢途径。**结果** 从肾阳虚模型大鼠各样本中共鉴定出24个成分, 其中3个原型成分, 21个代谢产物, 包括12个原花青素类、8个木脂素类、2个二萜类、2个有机酸。**结论** 肉桂成分在肾阳虚大鼠体内代谢广泛, 代谢途径主要包括甲基化、硫酸化和葡萄糖醛酸化反应。尿液中检出的化学成分最多, 其次为血液、肾组织、粪便。长期给药情况下以原型存在于靶器官和血中成分很少, 推测代谢物发挥药效的可能性较大。

关键词: 肉桂; 肾阳虚; 代谢; 积累; 线性离子阱-静电场轨道阱联用质谱

中图分类号: R285.51 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2022)12-2450-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.007

Analysis of accumulation and metabolism of *Cinnamomum cassia* after multiple intragastric administration in kidney-yang deficiency rats

ZHANG Zhe¹, WANG Qi², CHEN Jianhua¹, ZHAO Wenwen¹, SUN Xiurui¹, HAN Hongcui¹, WANG Xue¹, JING Ziqi¹, ZHANG Yujie¹, MA Shuangcheng²

1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Institute of Chinese Medicine and Ethnic Medicine, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100010, China

Abstract: Objective To investigate the archetypal components and metabolites in kidney, blood, urine and feces of kidney-yang deficiency rats after repeated administration with *Cinnamomum cassia*. **Method** The rat model of kidney-yang deficiency was established by intraperitoneal injection of cortisol, and the extract of *C. cassia* was administered at the dosage of $1.35\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 15 days. Plasma, urine, fecal and renal tissue samples were collected after the last administration of the extract of *C. cassia* and analyzed by UPLC-LTQ-Orbitrap-MS. Based on the retention time of chromatography, accurate relative molecular mass, and multi-level mass spectrometry fragment information, the components in each sample were identified and the metabolic pathways of metabolites were inferred. **Results** A total of 24 components (three prototypes and 21 metabolites) were identified, including 12 procyanidins, 8 lignans, two diterpenoids and two organic acids. **Conclusion** Components of *C. cassia* have a wide metabolism in kidney-yang deficiency rats, and the metabolic pathways mainly include methylation, sulfation and glucuronic acid reaction. Most of the chemicals were found in urine, followed by blood, kidney tissue and feces. In the case of long-term administration, there are few components in the target organs and blood in the prototype, so it is more likely that the metabolites will exert their effects.

Key words: *Cinnamomum cassia* Presl; kidney-yang deficiency; metabolism; accumulation; UPLC-LTQ-Orbitrap-MS

收稿日期: 2022-05-29

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673680)

*共同第一作者: 张哲, 硕士研究生, 主要从事中药药动学研究。E-mail: zhangzhe321129@163.com

汪祺, 研究员, 研究方向为中药毒理。E-mail: sansan8251@sina.com

*共同通信作者: 张玉杰, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药动学研究。E-mail: zhyj227@126.com

马双成, 研究员, 研究方向为中药民族药物物质基础与质量安全评价。E-mail: msc@nifdc.org.cn

肾阳虚是常见的中医证候,症见腰膝酸软、畏寒肢冷、阳痿早泄等^[1],是肾阳虚弱,温煦无力,气化失常,阴寒内生,并使性与生殖能力减退的病理表现^[2]。肉桂是樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮,性热,味辛、甘,归肾、肝、心、脾经,具有补火助阳、引火归源、散寒止痛、活血通经的功效,是调理肾阳虚证的常用药物^[3]。研究表明肉桂含有多种类型化合物,包括挥发油、二萜及其苷类、原花青素、有机酸类等^[4-5]。肉桂的化学成分复杂,体内代谢途径明晰,肉桂治疗肾阳虚证的药效物质基础尚未明确。

研究药物在体内的代谢和积累,尤其是机体处于病理状态下药物的存在形式,对于中药的药效物质基础阐释具有积极的意义^[6]。目前,关于肉桂体内代谢研究主要以正常大鼠体内外代谢产物鉴定为主^[7-8],未见其在肾阳虚大鼠体内的吸收及代谢变化研究报道。线性离子阱-静电场轨道阱联用质谱(LTQ-Orbitrap-MS)是近年来发展起来的一项新质谱联用技术,综合了LTQ的多级质谱功能及Orbitrap的高分辨能力,可在较短时间内同时实现对母离子、子离子的高分辨采集和多级质谱碎裂,显著提高了复杂体系中化学成分的快速鉴别与分析能力。本研究利用UPLC-LTQ-Orbitrap-MS技术对肉桂提取物中多种化学成分及肉桂提取物给药后在肾阳虚大鼠体内药物成分和代谢产物进行快速准确识别并鉴定,推测肉桂成分在肾阳虚大鼠体内代谢途径。阐明肉桂在肾阳虚大鼠体内吸收代谢和累积情况,为探明药效物质基础提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

SPF级雄性SD大鼠,体质量(200±20)g,购于斯贝福(北京)实验动物科技有限公司,许可证号SCXK(京)2019-0010。动物实验方案经北京中医药大学医学与实验动物伦理委员会批准(编号:BUCM-4-2021090305-3065)。

1.2 仪器

UPLC-LTQ-Orbitrap XL质谱仪,配有热电喷雾离子源(HESI),Xcalibur 2.1工作站(美国Thermo Fisher Scientific公司);T10 basic电动匀浆机(德国IKA);TGL20M高速冷冻离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司);CM-12水浴氮吹仪(北京成萌伟业科技有限公司);MVS-1漩涡混合器(北京金北德工贸有限公司);SPE固相萃取小柱(规格为150 mg:6 mL⁻¹,

Nano Chrom公司)。

1.3 药材与试剂

肉桂饮片(产地广西,批号:160724,由北京中医药大学中药学院刘春生教授鉴定为*C. cassia* Presl干燥树皮),购自北京鹤延龄药业发展有限公司;氢化可的松注射液(批号:2011171,国药集团容生制药有限公司);环磷酸腺苷(cAMP)ELISA试剂盒和环磷酸鸟苷(cGMP)ELISA试剂盒(江苏科特生物有限公司);乙腈(质谱纯,Fisher公司);甲酸(质谱纯,德国Merk公司);超纯水(广州屈臣氏食品饮料有限公司);其他试剂均为市售分析纯(北京化工厂)。

2 方法

2.1 肉桂提取液的制备

肉桂饮片330 g加入8倍量蒸馏水浸泡30 min,用挥发油提取器提取4 h,收集挥发油,即得肉桂油(31 g);滤过提取液,减压浓缩,冷冻干燥,得干浸膏40 g,出膏率为21.5%。精密称取9.01 g干浸膏、7.09 g肉桂油分散于50 mL去离子水中制成质量浓度为0.16 g·mL⁻¹的肉桂混悬液(含肉桂油9.4%),每毫升相当于0.75 g肉桂生药量,备用。

2.2 肾阳虚大鼠模型的制备^[9]及分组给药

大鼠适应性饲养7 d后,随机分为对照组(每日ip等体积0.9%氯化钠溶液)和模型组,模型组大鼠ip 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹氢化可的松注射液,连续15 d,每天观察大鼠生存状态。造模结束后大鼠眼眶取血,按试剂盒方法测定血浆cAMP、cGMP水平。后将模型组大鼠分为肉桂组和肾阳虚组,肉桂组大鼠按生药量1.35 g·kg⁻¹·d⁻¹^[10-11] ig肉桂混悬液,肾阳虚组大鼠每日ig同体积去离子水,连续15 d。

2.3 样品采集

2.3.1 血浆样品和肾脏组织样品 取肾阳虚组和肉桂组大鼠各5只,末次给药前禁食12 h,自由饮水。末次给药后2 h,ip 25%乌拉坦麻醉大鼠,麻醉后立即解剖,由腹主动脉取血,置于肝素化试管中,15 000 r·min⁻¹离心10 min,取血浆存于-20 °C,待测。再用冰冷的0.9%氯化钠溶液经心脏灌注全身,排出血液至肝脏呈土黄色后,取出肾组织,在冰浴中用0.9%氯化钠溶液洗净,用滤纸吸干表面水分,样品置于-80 °C保存。

2.3.2 尿液和粪便样品 取肾阳虚组和肉桂组大鼠各3只,末次给药前禁食12 h,自由饮水。末次给药后置于代谢笼中,自由饮水,分别收集0~24 h尿液和粪便样品。置于-80 °C保存。

2.4 样品处理

2.4.1 血浆样品处理 将同组大鼠血浆样品混合,涡旋振荡,混匀。取各组混合血浆样品1 mL,加入4倍甲醇,涡旋振荡1 min,混匀,以15 000 r·min⁻¹离心10 min,取出全部上清液,氮气吹干。残渣用1 mL甲醇,超声复溶,以15 000 r·min⁻¹离心15 min,取上清液0.45 μm微孔滤膜滤过后于4 °C保存,待测。

2.4.2 肾脏组织样品处理 取同组肾脏样品剪碎、混合并摇匀,取0.5 g混合肾脏组织样品置于离心管中,加入1 mL生理盐水,充分匀浆后吸取400 μL匀浆液,15 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清,加入1.2 mL乙腈,涡旋混匀后继续在15 000 r·min⁻¹下离心10 min,取上清,统一氮气吹干,使用1 mL甲醇复溶,经0.22 μm有机滤膜滤过后于4 °C保存,待测。

2.4.3 尿液样品处理 将同组尿液样品混合,涡旋振荡,混匀。取混合尿液样品2 mL,加在预处理好的SPE柱(预处理方法先用2 mL色谱甲醇活化后,再用3 mL超纯水洗净甲醇溶液),用2 mL超纯水洗去水溶性杂质,最后用1 mL甲醇洗脱分析物,氮气吹干,加入400 μL甲醇复溶,经0.22 μm有机滤膜滤过后于4 °C保存,待测。

2.4.4 粪便样品处理 取同组粪便样品剪碎、混合并摇匀,称取0.5 g混合粪便样品,以体积比1:4加入甲醇,浸泡研碎后,匀浆,取0.5 mL匀浆液,超声提取30 min。15 000 r·min⁻¹离心15 min,精密吸取上清液0.2 mL,甲醇定量稀释至1 mL,经0.22 μm有机滤膜滤过后于4 °C保存,待测。

2.5 检测条件^[7]

色谱条件:Waters BEH C₁₈色谱柱(100 mm×2.1 mm,1.7 μm);C₁₈保护柱(10 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为0.05%甲酸-水(A)-0.05%甲酸-乙腈(B);洗脱梯度:0~2 min,5%B;2~15 min,5%~16%B;15~20 min,16%~50%B;20~28 min,50%~80%B;28~33 min,80%~100%B;33~35 min,100%B;35.1~40 min,5%B。体积流量0.3 mL·min⁻¹;柱温35 °C;进样量:10 μL;分流比4:1;样品架温度4 °C。

质谱条件:电喷雾电离(ESI)离子源;负离子模式;喷雾电压:3 000 V;干燥器温度:350 °C;雾化器设置:206.90 kPa;鞘气(N₂)体积流量:10.0 L·min⁻¹;扫描范围m/z:100~1 200。

2.6 数据处理

利用Xcalibur工作站进行数据处理。

3 结果

3.1 肾阳虚模型评价

造模期间模型组大鼠精神萎靡不振、烦躁、拱背扎堆、毛发干枯无光泽,身体发凉,大便溏薄,尿量增多,抓取激惹反应减弱,造模结束时血浆cAMP水平较对照组显著降低($P<0.01$)、cGMP水平较对照组显著升高($P<0.05$),确定肾阳虚证造模成功,结果见表1。

表1 肾阳虚大鼠血浆cAMP和cGMP水平的变化
Table 1 Changes of levels of cAMP and cGMP in kidney-yang deficiency rats

组别	n/只	cAMP/(nmol·L ⁻¹)	cGMP/(nmol·L ⁻¹)
对照	8	32.840±0.937	2.078±0.181
模型	16	21.400±2.846**	4.643±0.606 [△]

与对照组比较:* $P<0.05$ ** $P<0.01$

[△] $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

3.2 各样品中肉桂成分的UPLC-LTQ-Orbitrap-MS鉴定

样品在负离子模式下一级全扫描(m/z :100~1 200),鉴定肉桂原型成分和代谢产物。药物在生物体内发生代谢保留药物原型成分基本骨架,再发生官能团加减、结合反应等,所以存在中性丢失和特征质谱裂解碎片代谢产物。通过与文献报道^[7]中已知对照品比对保留时间、相对分子质量等分别对从生物样本中获得的数据进行解析。最终从大鼠血浆、尿液、粪便和肾组织样本中初步鉴定出3个原型成分和21个代谢产物,见表2。肾阳虚组和肉桂组总离子流图见图1。

3.3 代谢途径分析

3.3.1 原花青素类 肉桂中丰富的原花青素类成分^[4-5]在肠道菌群作用下可降解为单体和有机酸或酯类,并发生结合甲基化、葡萄糖醛酸化等反应,通过尿液和胆汁排泄^[12],M1~M11碎片离子同文献报道一致,为儿茶素的甲基化和葡萄糖醛酸化产物^[13-14],代谢途径见图2。

3.3.2 木脂素类 结肠末端和盲肠^[15]是木脂素类成分主要吸收部位,植物木脂素糖苷类成分先在肠内水解,脱糖基后生成苷元,进一步通过水解、去甲基化、去羟基化、不对称加氢等途径代谢为肠二醇和肠内脂,最终以肠二醇和肠内脂的葡萄糖醛酸化产物和硫酸化产物从尿液和胆汁中排出^[16-17]。在ig给予肉桂水提取物的大鼠体内共检测到8个(M13~M20)木脂素类相关代谢产物,代谢途径为葡萄糖醛

表2 肾阳虚大鼠血浆、尿液、肾脏和粪便中肉桂成分代谢物的UPLC-LTQ-Orbitrap-MS分析^[7]Table 2 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS analysis of component metabolites of *C. cassia* in plasma, urine, kidney and feces of rats with kidney-yang deficiency

编号	分子式	t_R / min	理论值 (m/z)	测定值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	$MS^2(m/z)$	原型成分或 代谢产物	来源
M1	$C_{21}H_{21}O_{12}$	6.92	465.102 8	465.104 4	-0.182	288.963 9, 245.007 7, 221.996 0, 174.792 6, 151.103 9, 136.998 6	原花青素葡萄糖醛 酸化代谢产物	尿液
M2	$C_{21}H_{21}O_{12}$	7.19	465.102 8	465.102 6	-0.392	447.186 8, 288.963 9, 245.016 9, 203.197 0, 178.798 8, 174.880 3, 166.911 9, 150.670 2	原花青素葡萄糖醛 酸化代谢产物	尿液
M3	$C_{21}H_{21}O_{12}$	10.70	465.102 8	465.101 5	-2.693	447.240 7, 288.956 8, 220.766 6, 212.235 6, 174.842 1, 186.734 0, 178.708 9, 136.689 1	原花青素葡萄糖醛 酸化代谢产物	尿液
M4	$C_{22}H_{23}O_{12}$	6.49	479.118 4	479.112 0	3.251	461.194 1, 312.968 5, 303.058 0, 289.065 8, 285.023 8, 260.796 3, 174.951 0	原花青素甲基化和 葡萄糖醛酸化代谢 产物	尿液
M5	$C_{22}H_{23}O_{12}$	6.78	479.118 4	479.120 4	4.086	461.052 7, 313.101 6, 303.049 2, 289.091 6, 203.024 7, 174.982 8, 136.930 5	原花青素甲基化和 葡萄糖醛酸化代谢 产物	尿液
M6	$C_{22}H_{23}O_{12}$	11.04	479.118 4	479.118 9	0.997	461.150 3, 313.086 0, 303.004 9, 289.016 8, 245.016 7, 193.055 1, 174.874 2, 167.084 2	原花青素甲基化和 葡萄糖醛酸化代谢 产物	尿液
M7	$C_{22}H_{23}O_{12}$	20.49	479.118 4	479.119 8	2.917	464.029 2, 313.010 8, 303.027 5, 289.014 8, 259.116 9, 217.048 7, 174.907 7	原花青素甲基化和 葡萄糖醛酸化代谢 产物	尿液
M8	$C_{23}H_{25}O_{12}$	10.13	493.134 1	493.134 2	0.167	317.082 1, 303.123 5, 285.227 8, 174.944 4	原花青素双甲基化和葡 萄糖醛酸化代谢产物	尿液
M9	$C_{23}H_{25}O_{12}$	13.58	493.134 1	493.133 9	-0.309	457.214 9, 317.099 4, 303.155 5, 285.074 1, 269.211 1, 174.821 6	原花青素双甲基化 和葡萄糖醛酸化代 谢产物	尿液
M10	$C_{23}H_{25}O_{12}$	17.19	493.134 1	493.134 0	-0.107	317.081 2, 303.123 5, 285.227 8, 270.935 8, 174.944 4, 164.111 1	原花青素双甲基化 和葡萄糖醛酸化代 谢产物	尿液
M11	$C_{23}H_{25}O_{12}$	18.15	493.134 1	493.133 8	-0.472	475.089 9, 317.024 8, 303.153 6, 285.227 8, 174.889 0, 161.113 6	原花青素双甲基化 和葡萄糖醛酸化代 谢产物	尿液
M12	$C_{10}H_9O_4$	11.81	193.049 5	193.050 7	6.033	177.937 2, 148.932 9, 130.950 2	原花青素类代谢产 物阿魏酸	尿液、 血浆
M13	$C_{20}H_{23}O_9S$	13.34	439.105 7	439.105 9	0.161	359.136 2, 344.163 2, 313.221 1, 298.877 6, 241.162 4	异落叶松脂素硫酸 化代谢产物	尿液
M14	$C_{26}H_{31}O_{12}$	12.00	535.181 0	535.180 8	-0.397	517.259 7, 359.077 1, 341.195 3, 313.171 1, 174.905 2	异落叶松脂素葡萄 糖醛酸化代谢产物	尿液
M15	$C_{26}H_{31}O_{12}$	13.10	535.181 0	535.180 9	-0.285	517.229 0, 359.062 1, 344.070 6, 313.161 1, 174.963 2	异落叶松脂素葡萄 糖醛酸化代谢产物	尿液
M16	$C_{26}H_{31}O_{12}$	17.28	535.181 0	535.180 6	-0.753	517.112 1, 489.092 1, 359.231 6, 3, 344.183 1, 329.119 8, 174.833 7	异落叶松脂素葡萄 糖醛酸化代谢产物	尿液
M17	$C_{28}H_{33}O_8$	12.40	567.170 8	567.170 0	-0.032	417.148 0, 402.214 3, 387.100 9, 181.043 8, 165.934 7	丁香脂素葡萄糖醛 酸化代谢产物	肾脏
M18	$C_{34}H_{41}O_{20}$	15.80	769.218 6	769.217 9	0.039	593.094 8, 417.071 5, 402.200 8, 387.100 2, 181.051 1, 165.939 9	丁香脂素双葡萄糖醛 酸化代谢产物	尿液、肾 脏

续表2

编号	分子式	t_R / min	理论值 (m/z)	测定值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	$MS^2(m/z)$	原型成分或 代谢产物	来源
M19	$C_{18}H_{17}O_4$	19.72	297.112 1	297.112 6	-0.036	252.995 8, 188.918 3, 144.941 7, 120.911 9	木脂素代谢产物	肾脏、血 浆、粪便
M20	$C_{24}H_{25}O_{10}$	9.96	473.144 7	473.144 2	-0.023	297.124 7, 253.156 7, 174.853 5, 189.156 2	木脂素葡萄糖醛 化代谢产物	肾脏、血 浆、尿液、 粪便
M21	$C_{20}H_{31}O_7$	13.36	383.206 4	383.206 5	0.183	365.192 5, 347.177 1, 285.092 2, 243.114 5, 203.030 7	锡兰肉桂醇原型成 分	尿液、血 浆、肾脏、 粪便
M22	$C_{20}H_{29}O_6$	18.91	365.194 8	365.195 8	-0.178	329.144 0, 285.252 4, 277.098 2, 177.092 8, 166.984 7, 149.017 3	脱水锡兰肉桂醇原 型成分	尿液、肾 脏、粪便
M23	$C_9H_8NO_3$	7.18	178.049 9	178.050 7	4.664	133.890 0	肉桂醛、肉桂酸代谢 产物	尿液
M24	$C_9H_9O_5$	5.79	197.044 5	197.043 0	-1.440	152.912 5, 128.919 7, 107.710 3	丁香酸原型成分	血浆

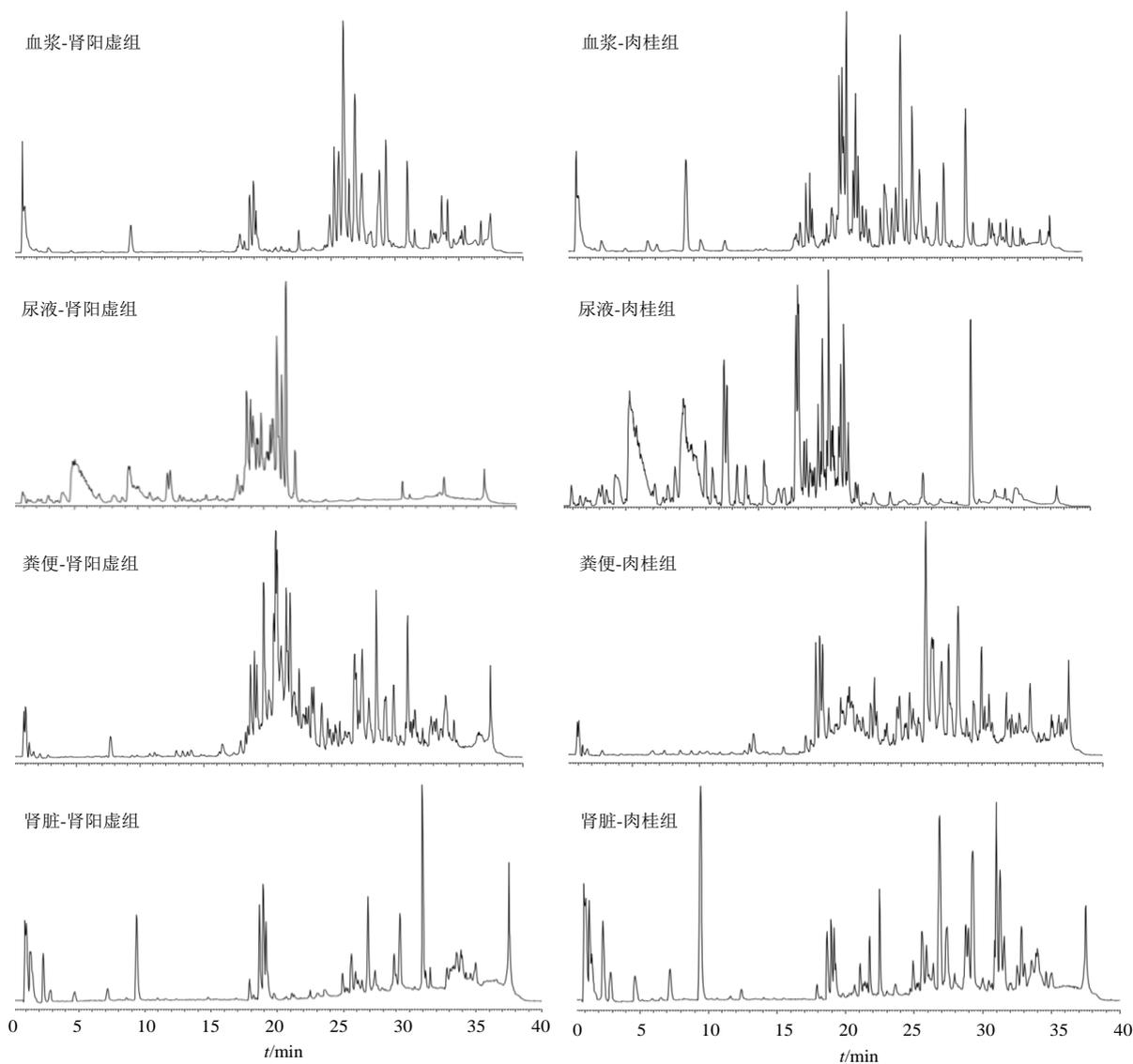


图 1 肾虚大鼠血浆、尿液、粪便和肾组织样品总离子流图

Fig. 1 Total ion flow diagram of plasma, urine, feces, and kidney tissue samples of rats with kidney-yang deficiency

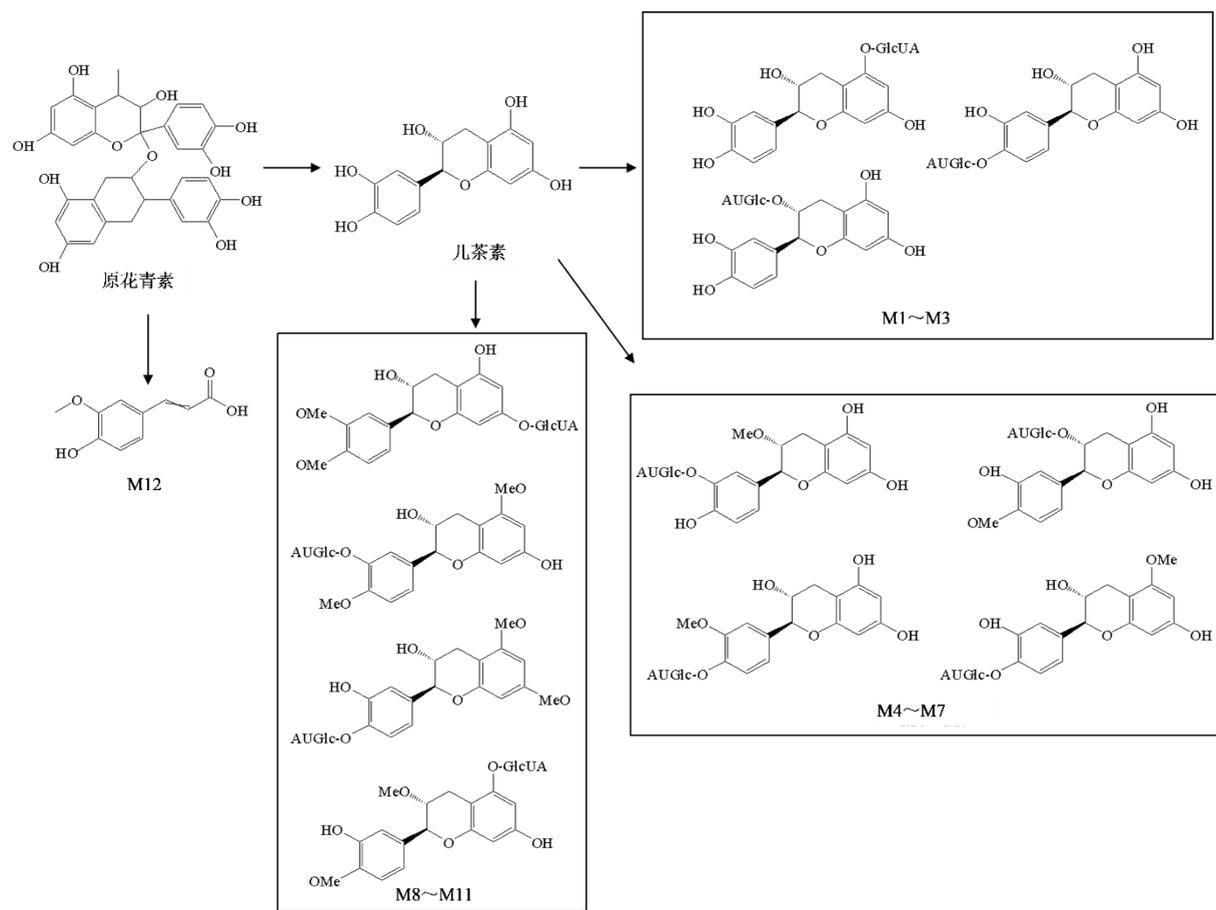


图2 原花青素类成分代谢途径

Fig. 2 Metabolic pathway of proanthocyanidins

酸化和硫酸化,如图3所示。

3.3.3 二萜类 肉桂中的二萜类成分在尿液和血浆中以原型检出,推测该类成分代谢相对稳定,不易形成II相结合产物。共检测到2个二萜成分(M21~M22)。

3.3.4 其他类 检测到肉桂醛和肉桂酸的代谢产物马尿酸,以及原型成分丁香酸。肉桂醛代谢途径见图4。

4 讨论

长期ig肉桂提取物后,在肾阳虚大鼠体内内外共鉴定出24个代谢物及原型成分,包括原花青素类代谢物、木脂素类代谢物、肉桂醛的代谢物,及原型成分二萜类、阿魏酸、丁香酸。原花青素类在生物体内以水解和降解反应为主,再发生甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化结合反应,由尿液排出。木脂素类成分在生物体内存在肝肠循环^[15],产生硫酸化和葡萄糖醛酸化反应,借助尿液和粪便清除^[16-17]。二萜化合物的代谢比较稳定,二相结合困难,在血液、尿液、粪便和肾脏中检出原型成分。挥发性成分肉桂醛在肾阳虚大鼠体内不稳定,易发生代谢,转化为马尿酸排出体外,推测肉桂醛可能通过代谢反应发

挥药效。综合分析吸收代谢结果及相关原型成分的裂解规律,推测肉桂提取物在肾阳虚大鼠体内代谢反应广泛,代谢途径以甲基化、硫酸化和葡萄糖醛酸化反应为主。

大部分成分主要分布在尿液中,血液、粪便和肾脏中检测到的成分较少。但前期研究明确了肉桂对肾组织病理损伤的改善作用,故本研究重点关注肾脏组织中肉桂成分的积累情况,木脂素类代谢产物和原型成分锡兰肉桂醇、脱水锡兰肉桂醇在肾脏聚集,锡兰肉桂醇、脱水锡兰肉桂醇等肉桂中二萜类化合物有抗补体的药理作用^[5],可调节免疫系统治疗肾阳虚证,可能是作用于肾脏的药效物质基础。木脂素类化合物药理作用广泛,涉及消化系统、心血管系统、中枢神经系统、生殖系统等方面^[18],包括抗病毒、抗肿瘤、抗菌、提高免疫力等^[19],其代谢产物可能发挥药效作用。

与短期给药检测正常大鼠体内代谢产物相比^[7],在长期给药的前提下,肉桂提取物在肾阳虚大鼠体内检测到的成分总量更少,但在血液中检测到肉桂中的原型成分丁香酸、阿魏酸,丁香酸具有广

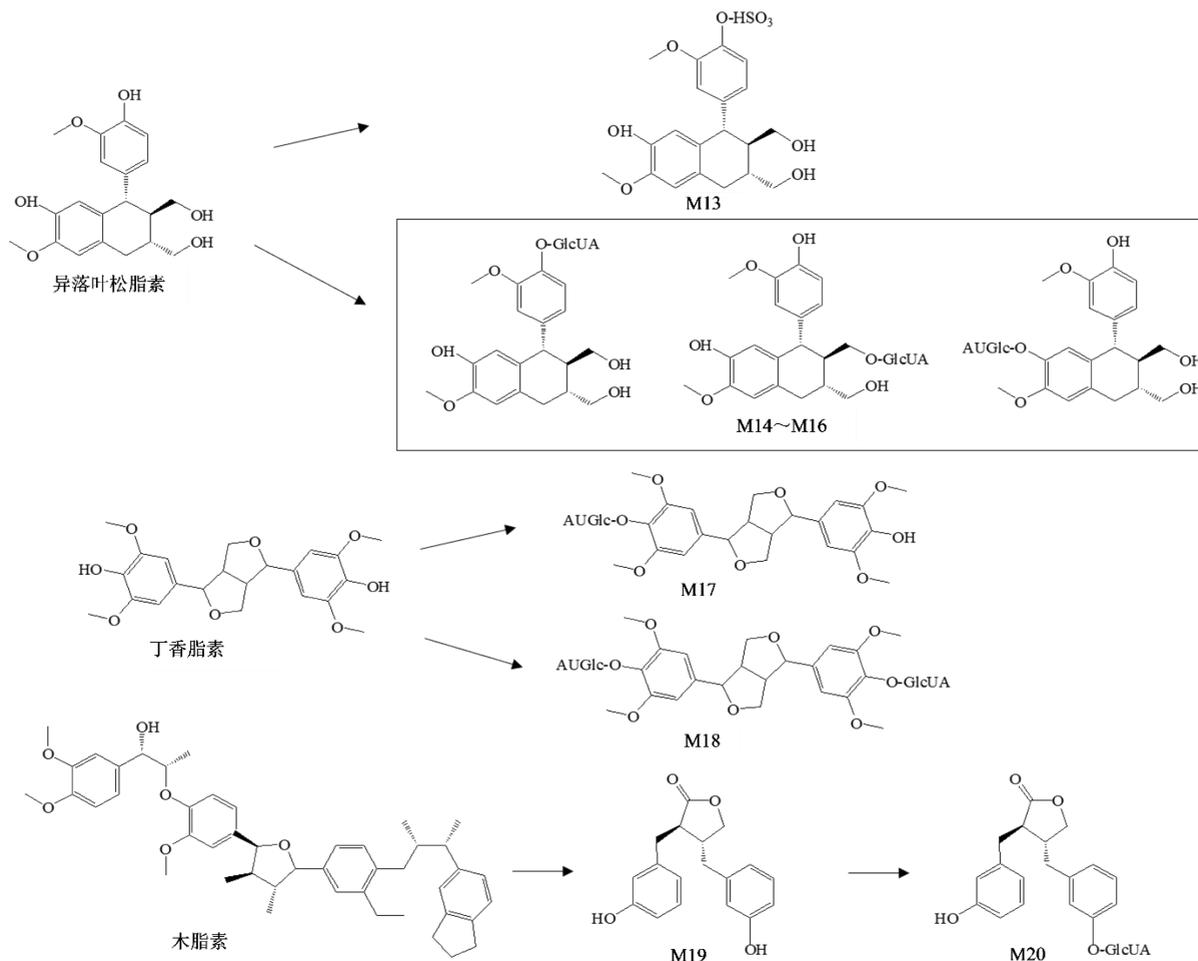


图 3 木脂素类成分代谢途径

Fig. 3 Metabolic pathway of lignans

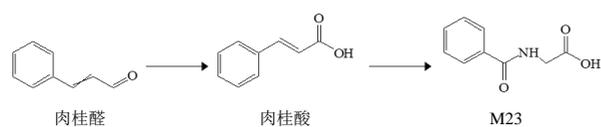


图 4 肉桂醛代谢途径

Fig. 4 Metabolic pathway of cinnamaldehyde

泛的药理作用,如抗氧化、抗菌、抗炎、抗癌、抗糖尿病以及对心脏、肝脏和大脑保护作用^[20-21],可通过保护大脑,调控下丘脑功能,调节神经内分泌免疫网络治疗肾阳虚证。阿魏酸有改善心肌缺血、抑制血小板聚集、扩张冠状动脉、增加血流量等药理作用^[22],其改善心肌缺血、增加血流量等作用类似于温肾助阳方剂的温煦、推动功能,可改善肾阳虚证畏寒肢冷等症状。推测丁香酸和阿魏酸可能是肉桂中治疗肾阳虚的药效成分。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 翟武杰,于春泉. 肾阳虚证症状表现规律的临床研究[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(8): 22-23.

Zhai W J, Yu C Q. A clinical study on the regularity of symptoms of renal yang deficiency [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2011, 32(8): 22-23.

[2] 潘文,邓海平,程珂,等. 中医治疗肾阳虚模型研究进展[J]. 新中医, 2020, 52(23): 28-32.

Pan W, Deng H P, Cheng K, et al. Research progress of Chinese medicine for kidney Yang deficiency models [J]. J New Chin Med, 2020, 52(23): 28-32.

[3] 牟海栋,屠鹏飞,姜勇. 基于网络药理学的肉桂温经通脉的作用机制研究[J]. 药学报, 2016, 51(11): 1724-1733.

Mu H D, Tu P F, Jiang Y. Network pharmacology-based study on mechanisms of warming channel and relieving stagnation effects of *Cinnamomum cassia* Presl [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(11): 1724-1733.

[4] 何珊,姜勇,屠鹏飞. 肉桂的化学成分研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3598-3602.

He S, Jiang Y, Tu P F. Chemical constituents from *Cinnamomum cassia* [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(18): 3598-3602.

[5] 赵凯,薛培凤,屠鹏飞. 肉桂的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2013, 35(1): 63-74.

- Zhao K, Xue P F, Tu P F. Research progress of chemical constituents and pharmacological activities of cinnamon (*Cinnamomum cassia*) [J]. J Inn Mong Med Univ, 2013, 35(1): 63-74.
- [6] 张晓芳, 周芳, 王广基, 等. 疾病状态下的药物代谢处置变化及其机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 369-377.
- Zhang X F, Zhou F, Wang G J, et al. Changes and related mechanisms of drug metabolism and disposition under diseases status [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(3): 369-377.
- [7] 施梦玲, 宋月林, 陈金凤, 等. UPLC-Qtrap-MS法分析鉴定肉桂水提物给药后大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中的药源性成分 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(21): 4720-4727.
- Shi M L, Song Y L, Chen J F, et al. Identification of metabolites in rat plasma, bile, urine and feces after oral administration of *Cinnamomi Cortex* aqueous extract by UPLC-Qtrap-MS [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(21): 4720-4727.
- [8] Mateos-Martín M L, Pérez-Jiménez J, Fuguet E, et al. Profile of urinary and fecal proanthocyanidin metabolites from common cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* L.) in rats [J]. Mol Nutr Food Res, 2012, 56(4): 671-675.
- [9] 吕弘, 王晓明, 刘小梅, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法的兴安升麻甲醇提取物化学成分分析 [J]. 食品科学, 2019, 40(16): 169-176.
- Lü H, Wang X M, Liu X M, et al. Identification of chemical constituents of methanol extract of *Cimicifuga dahurica* by ultra performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time of flight-tandem mass spectrometry [J]. Food Sci, 2019, 40(16): 169-176.
- [10] 陈群雅. 肉桂功效及临床用药思维的文献研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- Chen Q Y. A literature study of cinnamon efficacy and clinical medication thinking [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2010.
- [11] 吉红玉, 曾方兴, 朱瑞雪, 等. 肉桂临床应用及其用量 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(3): 317-320.
- Ji H Y, Zeng F X, Zhu R X, et al. Exploration about the clinical application and dosage of cinnamon [J]. Jilin J Chin Med, 2019, 39(3): 317-320.
- [12] 胡宗潇. 秸秆木质素的提取及其制备芳香醛 [D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2019.
- Hu Z X. Catalytic conversion of lignin extracted from straw to aromatic aldehyde [D]. Wuhan: Wuhan Polytechnic University, 2019.
- [13] Monagas M, Urpi-Sarda M, Sánchez-Patán F, et al. Insights into the metabolism and microbial biotransformation of dietary flavan-3-ols and the bioactivity of their metabolites [J]. Food Funct, 2010, 1(3): 233-253.
- [14] Mateos-Martín M L, Pérez-Jiménez J, Fuguet E, et al. Profile of urinary and fecal proanthocyanidin metabolites from common cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* L.) in rats [J]. Mol Nutr Food Res, 2012, 56(4): 671-675.
- [15] 郭铁英, 李名扬. 木脂素类化合物的研究进展 [J]. 现代农业科技, 2008, 9: 199.
- Guo T Y, Li M Y. Research progress of lignans [J]. Mod Agric Sci Technol, 2008, 9: 199.
- [16] 李欣, 袁建平, 刘昕, 等. 木脂素: 一类重要的天然植物雌激素 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(24): 2021-2025, 2093.
- Li X, Yuan J P, Liu X, et al. Lignan: An important natural estrogen from plants [J]. China J Chin Mater Med, 2006, 31(24): 2021-2025, 2093.
- [17] 赵楠, 徐世一, 阎雪莹. 木脂素类化合物的代谢研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2015, 28(2): 261-263.
- Zhao N, Xu S Y, Yan X Y. Advances in research on metabolism of lignans [J]. Heilongjiang Med J, 2015, 28(2): 261-263.
- [18] 黄晓东, 任旷. 五味子木脂素研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2010, 31(1): 46-49.
- Huang X D, Ren K. Study progress on lignanoid in *Schisandra* [J]. J Jilin Med Coll, 2010, 31(1): 46-49.
- [19] 安娜. 木脂素类化合物药理作用的研究进展 [J]. 科学技术创新, 2019(4): 28-29.
- An N. Research progress on the pharmacological effects of lignans [J]. Sci Technol Innov, 2019(4): 28-29.
- [20] 沈兰芳. 丁香酸抗多重耐药金黄色葡萄球菌活性及其机制研究 [D]. 西安: 陕西科技大学, 2020.
- Shen L F. Antibacterial activity and mechanism of syringic acid against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology, 2020.
- [21] 侯小涛, 陈晓璐, 郝二伟, 等. 基于谱效关系的肉桂改善肾阳虚作用的质量标志物 (Q-Marker) 研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2597-2607.
- Hou X T, Chen X L, Hao E W, et al. Quality marker study of *Cinnamomi Cortex* on improving kidney-yang deficiency based on spectrum-effect relationship [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(9): 2597-2607.
- [22] 谢智彬, 黄开远. 坚龙胆及其掺伪品当归尾的比较鉴别 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(12): 42-46.
- Xie Z B, Huang K Y. Comparison and identification of *Gentian rigescens* franch and its adulteration Chinese *Angelica* tail [J]. China J Pharm Econ, 2020, 15(12): 42-46.

[责任编辑 刘东博]