肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展

沈梦婷，白丹妮，王庆伟，平　洋，赵　宏，王丽红，苏　瑾*

佳木斯大学药学院 黑龙江省新药创制与药效毒理评价重点实验室，黑龙江 佳木斯　154007

摘　要：肉桂 *Cinnamomum cassia* 为樟科樟属植物，其干燥树皮、干燥嫩枝为中医临床常用药材，具有补火助阳、温里散寒的功效。近年来研究发现肉桂及其活性成分肉桂醛、反式肉桂醛、2′-羟基肉桂醛、2′-苯甲酰氧肉桂醛等具有良好的抗炎、解热镇痛、抗肿瘤、降糖等多种药理活性。基于中医药传统理论及现代医学研究，从调控细胞炎症分子、核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、丝裂原激活的蛋白激酶（mitogenactivated protein kinase，MAPK）、酪氨酸激酶（Janus kinase，JAK）/信号传导与转录活化因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路等方面，对肉桂及其活性成分治疗神经炎、关节炎、动脉粥样硬化等炎症性疾病作用机制的研究进展进行综述，为肉桂的深入研究及其在医药和保健品的应用开发提供参考。

关键词：肉桂；抗炎；神经炎症性疾病；关节炎；脓毒症；作用机制

中图分类号：R282.710.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2022)10 - 3218 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.10.032

Research progress on anti-inflammatory mechanism of *Cinnamomum cassia* and its active components

SHEN Meng-ting, BAI Dan-ni, WANG Qing-wei, PING Yang, ZHAO Hong, WANG Li-hong, SU Jin

Heilongjiang Provincial Key Laboratory of New Drug Development and Pharmacotoxicological Evaluation, Department of Pharmacy, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China

Abstract: *Cinnamomum cassia* is a plant of the genera *Cinnamomum* of Lauraceae. Its dried bark and twigs are commonly used in traditional Chinese medicine, which has the effect of supplementing fire to support yang and warming the interior to disperse cold. In recent years, it has been found that *C.* cassia and its active components cinnamaldehyde, *trans*-cinnamaldehyde, 2′-hydroxycinnamaldehyde and 2′-benzoyloxycinnamaldehyde had excellent anti-inflammatory, antipyretic analgesic, anti-tumor, hypoglycemic and other pharmacological activities. Based on the theory of traditional Chinese medicine and modern medical research, research progress of *C.* cassia and its active components in treatment of inflammatory diseases such as neuritis, arthritis and atherosclerosis from the aspects of regulating cellular inflammatory molecules, NF-κB, MAPK, JAK/STAT signal pathway were reviewed in this paper, in order to provide a reference for further study of *C.* cassia and application development of medicine and dietary supplement.

Key words: *Cinnamomum cassia* Presl; anti-inflammatory; neuroinflammatory diseases; arthritis; sepsis; action mechanism

肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 为樟科樟属植物，药用习称“桂类药材”，始载于《神农本草经》，药食用途非常广泛，用药配伍也较为灵活，其味辛，性燥，具有补火助阳、温里散寒的功效[1]。《中国药典》2020 年版规定肉桂、桂枝分别为肉桂的干燥树皮及干燥嫩枝[2]。关于肉桂的植物化学研究，目前共分离鉴定出 160 多种成分[3]，肉桂不同部位的化学成分相似，但在种类和含量上仍有一定差异，见表 1。其中，肉桂醛（cinnamaldehyde，CA）被认为是该植物的代表性成分，通常以反式肉桂醛（*trans*-cinnamaldehyde，TCA）存在于肉桂挥发油中[4]，是《中国药典》中肉桂和桂枝药材的标示成分[2]，为浅

收稿日期：2021-10-18

基金项目：黑龙江省北药与功能食品特色学科建设项目（2018-TSXK-02）；佳木斯大学优秀学科团队项目（JDXKTD-2019005）；黑龙江省卫生健康委立项课题（2018-482）

作者简介：沈梦婷（1998—），硕士研究生，研究方向为药剂学。E-mail: 935651537@qq.com

***通信作者：**苏　瑾（1976—），副教授，研究方向为新剂型及药动学研究。E-mail: sujin@jmsu.edu.cn

表 1 肉桂不同部位的化学成分

Table 1 Chemical constituents in different parts of *C. cassia*

主要成分	化学成分/种			
	皮	嫩枝	叶	共计
萜类	56	10	4	64
苯丙素类	14	9	3	16
糖苷类	21	5	0	24
木脂素类	16	10	0	26
内酯类	0	9	0	9
其他	21	13	0	27
共计/种	128	56	7	166

黄色油状液体，具有抗炎、解热镇痛、抗肿瘤、降糖等药理活性[5-6]。除肉桂醛外，2′-羟基肉桂醛（2′-hydroxycinnamaldehyde，HCA）、2′-苯甲酰氧肉桂醛（2′-benzoyloxycinnamaldehyde，BCA）等也具有良好抗炎活性。

炎症是机体对致炎因子损伤作用产生的一种反应，机体发生充血、肿胀、渗出、变性，局部组织缺血、缺氧伴有代谢机能改变、循环障碍等过程[7]。学者们将中医传统理论与现代医学相结合，并参考《金匮要略》中的记载“热之所过，其血必凝”，认为热毒血瘀证即是西医所讲的炎症。从中医的观点来说，炎症因子类似于热毒血瘀证中的毒邪[8]。各医家根据毒邪与络脉的关系，认为毒邪广泛存在于各类疾病，相继提出“毒损脑络”“毒损心络”“毒损肾络”“毒损骨络”“毒损肠络”等观点[9]。现代研究也证实有炎症性机制参与的疾病涵盖人体多个系统，部分慢性炎症还容易诱发形成恶性肿瘤[10]。肉桂的抗炎活性于 1987 年被首次报道[4]，本文通过查阅近 10 年的文献，对肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展进行综述，为其深入研究及在医药和保健品的应用开发提供参考。

1 神经炎症性疾病

1.1 发病原因及中医药治疗

中枢神经系统炎症与多种慢性神经退行性疾病的发生和发展密切相关，如阿尔茨海默症（Alzheimer’s disease，AD）、帕金森氏症、多发性硬化症和肌萎缩性侧索硬化症等[11]，控制神经炎症将有效改善上述疾病[12]。目前研究发现，小胶质细胞的活化水平以及炎性细胞因子的升高水平与疾病的严重程度密切相关[13-14]。从中医角度来看，神经炎症亦属于“毒邪”“痰浊瘀血”等范畴，毒邪易流窜形体、善行数变、易依附他邪，故治疗当以解毒通络、补脾益肾、调畅神机为法[15]，并遵循补虚、通瘀等治则[16]。研究表明，肉桂对改善神经炎症性疾病等有很好的作用[17-18]。

1.2 肉桂抗神经炎症性疾病的作用机制

1.2.1 核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路 NF-κB 作为一种转录因子，在炎症过程中启动和调节几个炎症过程的表达[19]。Fu 等[20]研究表明 TCA 10 μmol/L 预处理可显著抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导的一氧化氮（nitric oxide，NO）产生和诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、还氧化酶-2（cyclooxygenase-2，COX-2）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β 的表达，恢复小胶质细胞的形态学改变，但 20 μmol/L 剂量以上显示细胞毒性。同时 TCA 预处理可抑制 LPS 诱导 NF-κB 的抑制蛋白（inhibitor of NF-κB，IκB）磷酸化、NF-κB p65 核转运和 NF-κB 荧光素酶活性上调，发现 TCA 与 NF-κB 抑制剂 JSH-23 联用对 NO 产生和神经元存活的影响与单独使用 JSH-23 相似，表明 TCA 通过阻断 NF-κB 信号通路来防止神经炎症诱导的神经元损伤。

早老素基因（presenilin，PS）在 AD 病理学中起重要作用，条件性 PS1 和 PS2 双敲除（PS conditional knock out，PS cDKO）小鼠认知能力衰退，类似 AD 神经退行性病理变化[21]。Zhao 等[22]研究发现 TCA 2.40×10^{-6} μmo/L 可阻止 PS cDKO 小鼠髓部和前额皮层中 *iNOS*、*COX-2*、*IL-1β* 和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，*TNF-α*）的 mRNA 和蛋白水平的升高，通过将 shRNA-Rela 腺相关病毒注入 PS cDKO 小鼠的海马 CA1 区，证明 TCA 是通过干扰 IκB/NF-κB 通路来阻止神经炎症反应和小胶质细胞活化，从而逆转突触蛋白异常表达和 *N*-甲基-*D*-天门冬胺酸受体功能障碍，提示 TCA 可能是一种潜在的抑制 AD 神经退行性进展的抗炎药。

1.2.2 丝裂原激活的蛋白激酶（mitogenactivated protein kinase，MAPK）信号通路 MAPK 家族成员包括胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）1/2、p38 MAPK、c-Jun 氨基端激酶（c-Jun *N*-terminal kinase，JNK）、细胞外信号调节激酶（mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase，MEK）/ERK 通路在缺血后细胞的生长和分化中起重要作用[23]。Zhang 等[24]通过建立 LPS 100 ng/mL 诱导的小鼠记忆障碍模型，研究了

TCA 1.25～20 μmol/L 对 LPS 刺激的原代小胶质细胞的细胞活力的影响。结果显示 TCA 10 μmol/L 预处理可改变 LPS 刺激的小胶质细胞形态、阻止静止的小胶质细胞转化为激活的小胶质细胞并减少 IL-1β 释放。通过抑制 ERK1/2 途径阻止小胶质细胞介导的神经炎症，并抑制 MEK1/2-ERK1/2 信号通路，缩短 *iNOS* mRNA 的半衰期，阻断 LPS 诱导的 iNOS 表达，减少 NO 生成，表明 TCA 在 LPS 诱导的神经炎症状态下对小鼠具有有效的抗炎和神经保护作用，可被用于治疗与神经炎症密切相关的神经退行性疾病。

Hwang 等[25]观察了 LPS 刺激的小胶质细胞培养物和小胶质细胞/神经母细胞瘤共培养物，发现 HCA 和 BCA 具有潜在的抗神经炎症作用，通过减少小胶质细胞介导的神经母细胞瘤细胞死亡起到神经保护作用，认为低密度脂蛋白受体相关蛋白 1（low-density lipoprotein receptorrelated protein 1，LRP1）是 HCA 在小胶质细胞中的潜在分子靶点。同时，结果表明 HCA 2 μmol/L、BCA 1 μmol/L 通过阻断 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 和 NF-κB 通路的激活，抑制 iNOS、促炎细胞因子 IL-1β 和 TNF-α 的表达及 NO 的生成，HCA、BCA 可能有治疗神经炎性疾病的潜力。

2 关节炎

2.1 发病原因及中医药治疗

关节炎病因复杂，与自身免疫反应、创伤、退行性病变等因素有关，可分为类风湿性、骨性、强直性、痛风性、化脓性等[26-28]。现代医学认为类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）与 T 细胞衍生细胞因子释放、B 细胞亚群的聚集及大量促炎性细胞因子（TNF-α、IL-2、IL-6 等）的产生有关[29]，骨性关节炎（osteoarthritis，OA）与 IL、TNF-α、转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMPs）和骨桥骨蛋白等细胞因子的产生有关[30]。

中医研究类风湿性关节炎属于“尪痹病”，依据其症状命名为“痹证”“鹤膝风”等，虚、寒、湿、热、瘀为痹证最关键的病因病机[31]。骨关节炎是内外病理因素共同作用下，包括年老肾阳亏虚、风热湿邪的侵袭，导致的瘀血阻络、筋脉受阻、气血不通[32]。

研究发现，中医运用桂类药材治疗痹症历史悠久、简便验廉[33]，临床上治疗 RA 的方剂有很多，包括《金匮要略》中桂枝芍药知母汤、黄芪桂枝五物，《伤寒论》中桂枝加术附、柴胡桂枝汤、桂枝茯苓丸等，Sharma 等[34]实验证实通过口服肉桂水醇提取物 200 mg/kg 可治疗完全弗氏佐剂诱导的关节炎，与对照组吲哚美辛 3 mg/kg 相比，无显著差异。Lee 等[35]实验结果表明肉桂乙醇提取物 10～100 μg/mL 在体外对骨形成具有直接的刺激作用，并且可能有助于预防骨质疏松和炎性骨疾病。Liu 等[36]发现桂枝精油 15、30、60 mg/kg 也具有抗炎作用。

2.2 肉桂抗关节炎作用机制

2.2.1 琥珀酸/低氧诱导因子-1α（hypoxia inducible factor-1，HIF-1α）/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3（nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3，NLRP3）信号通路 Liu 等[37]通过考察 CA 对热痹模型、大鼠佐剂性关节炎模型和 LPS 和 5′-三磷酸腺苷二钠盐共诱导的 RAW264.7 炎性细胞模型，探讨其抗滑膜炎症的新机制，结果显示 CA 12.5、25 μmol/L 干预能明显减轻大鼠足肿胀度，改善滑膜细胞增生和炎性细胞浸润，降低外周血清 IL-1β 浓度，CA 6.25、12.5、25 μmol/L 可以明显抑制 NO 和 TNF-α 的释放，证明 CA 12.5、25 μmol/L 通过降低琥珀酸浓度，下调 NLRP3、HIF-1α 蛋白表达，改善热痹模型滑膜炎症。

2.2.2 磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylin-ositol-3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB/Akt）信号通路 PI3K/Akt 信号通路作为细胞内主要的信号转导通路之一，广泛存在于滑膜组织中，在滑膜成纤维样细胞（fibroblast-like synoviocytes，FLSs）的生长、增殖、存活、凋亡、黏附和迁移等过程中起着重要作用，与 RA-FLS 的活化、黏附、血管生成等密切相关。此外，PI3K/Akt 信号通路还参与滑膜炎的白细胞趋化、吞噬、炎症因子分泌和 NF-κB 活化，并在促进滑膜新生血管和基质降解中发挥重要作用[38]。Li 等[39]实验发现 CA 20 mg/(kg·d) 对大鼠II型胶原诱导的 RA 有明显改善作用，抑制了 Ki67 和增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen，PCNA）的上调水平，降低 RA-FLSs 中 TNF-α、IL-1β、IL-6 的表达水平，显著抑制 B 淋巴细胞瘤-2 基因（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）蛋白水平，提高 Bcl-2 相关蛋白 X（Bcl-2 associated X protein，Bax）、凋亡自噬相关蛋白活化的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（cleaved cystein-asparate protease-3，cleaved Caspase-3）、cleaved Caspase-9 的表达，证实该物质对 RA-FLSs

的增殖有抑制作用，并可诱导细胞凋亡。通过使用 PI3K/Akt 信号通路激活剂 740Y-P，提示 CA 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制 RA-FLSs 的增殖和转移。

2.2.3 酪氨酸激酶（Janus kinase，JAK）/信号传导与转录活化因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）信号通路 JAK/STAT 信号通路参与介导机体多种生理病理反应，尤其在调节机体炎症反应中扮演重要角色。炎性细胞因子与靶细胞表面受体结合后会激活与受体偶联的 JAK 激酶，JAK 激酶促使 STAT 磷酸化，磷酸化的 STAT 以二聚体的形式进入核内，激活靶基因转录，这就是经典的 JAK/STAT 信号通路[40]。Cheng 等[41]研究发现使用 CA 40、60、80 nmol/L 可使 IL-1β（20 ng/mL）刺激的人 RA 成纤维 MH7A 细胞和原代滑膜细胞中 IL-6、IL-8 和 TNF-α 水平降低。在 IL-1β 刺激后 60 min，CA 80 nmol/L 分别显著降低 p-STAT1/STAT1 和 p-STAT3/STAT3 42.3%、49.5%，比较 CA 80 nmol/L 和 JAK2 抑制剂 20 μmol/L 的效果，在 IL-1β 刺激后 60 min，CA 可降低 p-JAK2、p-STAT1 和 p-STAT3 的表达，而 JAK2 抑制剂可降低 p-STAT1 和 p-STAT3 的表达，但不降低 p-JAK2 的表达。另外 CA 40、60、80 nmol/L 可显著增加 p-Akt/Akt 的值，对 p-ERK1/2/ERK1/2 的值没有影响，表明该成分可促进 IL-1β 诱导的 MH7A 细胞 Akt 的磷酸化，通过 JAK/STAT 途径抑制 RA 滑膜细胞分泌促炎性细胞因子。

2.2.4 NF-κB/p38-JNK 信号通路 Xia 等[42]实验证实 TCA 10 μg/mL 通过抑制 NF-κB 和 p38-JNK 通路，抑制 IL-1β 诱导的人软骨肉瘤 SW1353 细胞 IκB 降解、p38 和 JNK1/2 的活化及人原代软骨细胞 *MMP-1*、*MMP-3* 和 *MMP-13* 的 mRNA 表达，并发现 TCA 降低了血小板反应蛋白解整合素金属肽酶-4（polyclonal antibody to a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-4，*ADAMTS-4*）和 *ADAMTS-5* 的 mRNA 表达水平。提示 TCA 可预防 IL-1β 诱导的人软骨细胞炎症，通过抑制 MMPs 的产生对人软骨细胞具有保护作用，从而减缓 OA 的进展。此外，Kim 等[43]从肉桂嫩枝中分离出一种新的丁内酯，已证实该化合物可抑制 RA-FLSs 中 *MMP-1*、*MMP-3*、*IL-1β* 的基因表达。

3 其他炎症性疾病及抗炎机制

3.1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是脂质在血管壁被动沉积的过程，与 RA 的滑膜炎症反应过程具有相似性，通过产生 TNF-α 和 IL-6，增加 MMPs 等路径激活全身及局部的免疫反应[44]。对于该病的症状和体征，中医历代文献均有阐述，根据临床表现的不同，本病多归属于“眩晕”“中风”“胸痹”等范畴[45]。李国强等[46]认为，中医的“内生之毒”与现代医学“炎症因子”相似，主要是机体阴阳失和、气血逆乱以及脏腑功能失和，导致机体病理产物蓄积所致，动脉粥样硬化的病机为本虚标实、虚实夹杂，从病机来看，补虚是治疗该病的根本手段之一。

关于动脉粥样硬化的临床治疗，谈晓东[47]实验结果显示枳实薤白桂枝汤对痰阻心脉型冠心病有显著的治疗作用，且能降低患者不良反应。Li 等[48]通过高脂饮食喂养 $ApoE^{-/-}$ 动脉粥样硬化小鼠模型发现 CA 5、10、20 mg/kg 可显著降低炎性细胞因子（TNF-α、IL-6）、NO 和单核细胞趋化蛋白-1（monocyte chemoattractant protein-1，MCP-1）的过量产生和血脂水平，提高血清高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein-cholesterol，HDL-C）水平，下调脂质过氧化产物丙二醛活性、减少 $ApoE^{-/-}$ 小鼠的动脉粥样硬化斑块面积、降低 MMP-2 的表达及 IκBα 和 p65 NF-κB 高磷酸化水平。提示 CA 可能通过 IκB/NF-κB 信号通路实现抗动脉粥样硬化作用。

3.2 脓毒症

脓毒症是微生物或毒素引发的人体血液、组织的炎症反应综合征，严重者会导致患者出现休克、多脏器功能衰竭等[49]。该病为急性感染性疾病，其病因、病机符合《伤寒论》《温热论》中伤寒和温病的概念。脓毒症的发生、发展与毒邪有关，该病初期，外来毒邪损伤机体，引起全身性反应，后通过进一步瘀滞，阻于络脉，产生大量的内生毒邪，广泛分布于机体。治疗脓毒症的根本治则，在于清热凉血、解毒通络、补益元气[50]。肉桂具有益气温阳的效果[51]，现代研究也证实其对脓毒症有治疗作用，主要通过抑制炎症小体的激活[52]。

NLRP3 炎性小体是一种存在于细胞质中的蛋白复合物[53]，受到刺激后，激活下游相关信号通路，生成大量的炎症介质，诱导机体发生严重的炎症反应[54]。Shin 等[55]采用骨髓来源的巨噬细胞 BMDMs 研究肉桂乙醇提取物 50、100 mg/kg 对炎症小体活化的调节作用。并建立 LPS 致脓毒症小鼠模型和尿酸单钠致痛风模型，研究发现该物质可提高 LPS 诱导的脓毒症休克小鼠的存活率，通过抑制 CARD 结构域凋亡

相关颗粒样蛋白寡聚化来抑制 NLRP3、NLRP4 和黑色素瘤缺乏因子 2 炎性小体激活，从而抑制 IL-1β 和 Caspase-1 的分泌。

Rao 等[56]实验发现，通过水蒸气蒸馏法提取的桂枝精油 0.191、0.382 g/kg 显著抑制血清中 IL-1β、IL-5 和 γ 干扰素（interferon-γ，IFN-γ）的表达，降低肺组织中 NLRP3、Caspase-1（p20）、IL-1β 蛋白的表达，降低嘌呤受体 P2X7 受体（P2X purinoceptor 7，P2X7R）在肺组织中的表达。此外，桂枝精油 0.191 g/kg 显著抑制 *IL-18*、*NLRP3* 和 *iNOS* mRNA 的表达；桂枝精油 0.382 g/kg 可使小鼠肺泡间隔增厚明显减轻，中性粒细胞数量显著减少，并显著抑制趋化因子 MCP-1、巨噬细胞集落刺激因子（macrophage colony stimulating factor，M-CSF）和巨噬细胞炎症蛋白-1β（macrophage inflammatory protein-1β，MIP-1β），减少了 *IL-1β* mRNA 的表达，降低肺 NO 水平。表明桂枝精油的抗炎作用与抑制 P2X7R/NLRP3 炎症小体通路的激活有关。

此外，肉桂醋酸乙酯提取物 0.039 1 g/kg 也可通过拮抗 NLRP3 炎性小体的活化来减轻内毒素中毒小鼠的肺损伤[57]

3.3　原发性痛经

中医所说的“经行腹痛”属于原发性痛经的范畴，主要分为寒凝血瘀证、气滞血瘀证、肾虚血瘀证等 8 个证型，“血瘀”为痛经病机的关键，故原发性痛经应以理气活性化瘀为治疗之法。现代医学对此病的主要研究方向是致病机制方面的探索和免疫、炎症或细胞学方面的实验研究，包括前列腺素（prostaglandins，PG）、IL、白三烯、催产素、性激素等。统计发现，桂类药材对于该类疾病具有很好的治疗作用[58]。Sun 等[59]研究表明，桂枝精油 61.3 μg/mL 能减轻原发性痛经相关的炎症和水肿，降低 COX-2 蛋白在子宫组织中的表达，抑制子宫肌层细胞中的 Ca^{2+}水平，并通过影响肌球蛋白轻链 20 磷酸化来抑制平滑肌收缩。

肉桂及其活性成分抗炎作用的机制见图 1。

4　结语与展望

肉桂抗炎作用主要体现在对炎症细胞因子、环氧化酶、免疫细胞（T/B）及相关信号通路（NF-κB、MAPK、JAK/STAT 等）的影响和对 PEG 类、NO 水

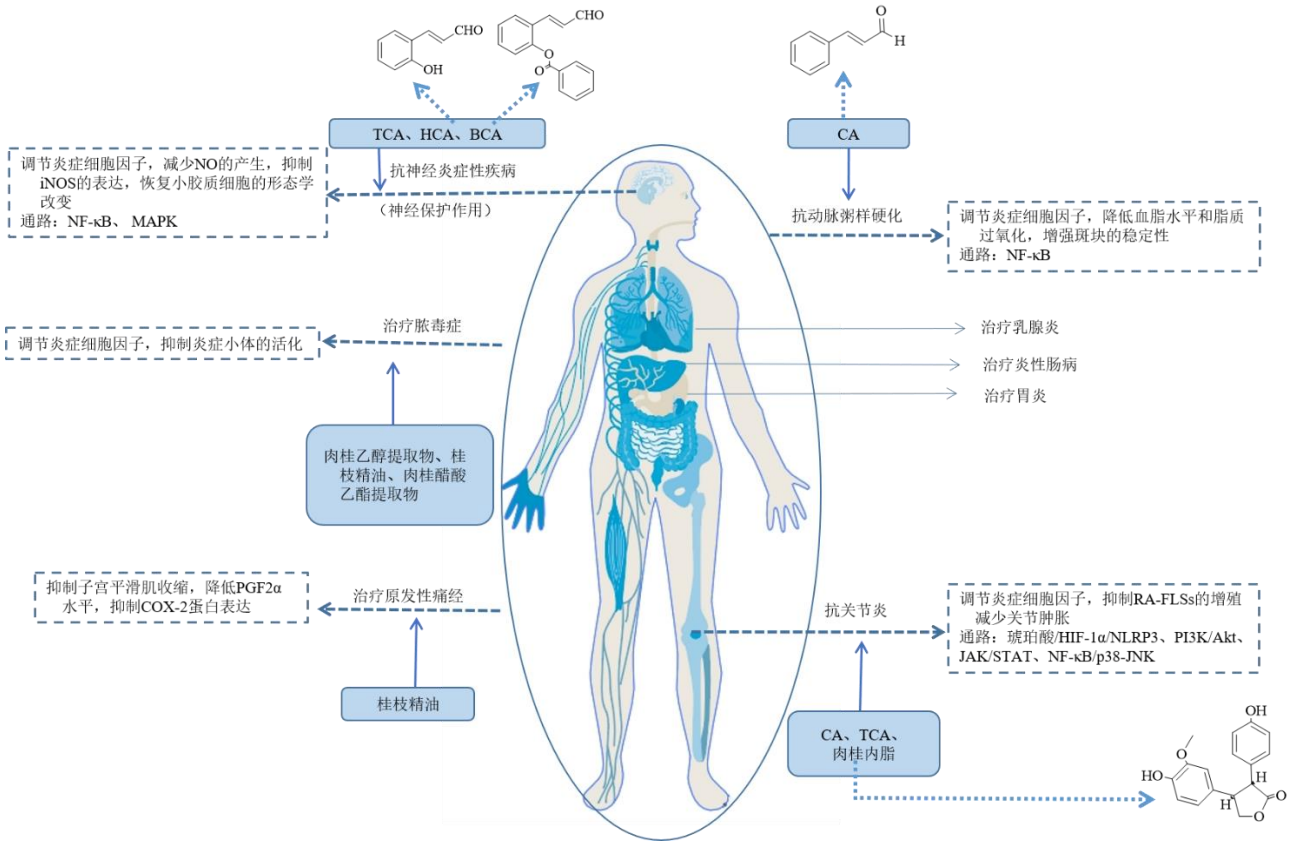

图 1　肉桂的抗炎作用机制

Fig. 1　Anti-inflammatory mechanism of *C. cassia*

平的调节。值得注意的是，高水平的 NO 和 PGE_2 主要由诱导酶 iNOS 和 COX-2 产生，因此，抑制 iNOS 和 COX-2 的表达可能成为治疗炎症性疾病的一个有吸引力的治疗靶点[60]。除上述炎性疾病外，研究人员发现肉桂对于治疗乳腺炎、炎性肠病、胃炎等也有一定的应用前景。如肉桂复方阳和汤可调控 IL-1α、IL-6 治疗急性乳腺炎[61]；马齿苋与肉桂联用可治疗溃疡性结肠炎小鼠[62]；服用富含 CA 的肉桂精油 15 mg/kg 可调节菌群失调，有效地减轻葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎，通过下调 Toll 样受体 4 信号传导和 IL-6 和 TNF-α，改善结肠组织学损伤[63]；桂枝乙醇提取物具有较强的抗氧化能力和酸性中和能力，对幽门螺杆菌具有一定的抑制作用，从嫩枝中分离出的丁香酚（100 mg/kg）和肉桂酸（50、100 mg/kg）对胃具有潜在的保护作用，且效果优于阳性对照西咪替丁（200 mg/kg）[64]。此外，国医大师张志远提出桂枝附子汤加减可通过温补、行气活血止痛治疗虚寒型慢性阑尾炎[65]。

尽管国内外对肉桂的化学成分和抗炎作用做了大量研究，但仍有不足：（1）从中医的观点来说，热毒血瘀证即是西医所讲的炎症，肉桂为温补药，其如何通过“补脾益肾”“活血化瘀”治疗“毒邪”“痰浊瘀血”“虚寒痹症”等症的相关研究仍有待深入；（2）肉桂方剂配伍的用法很多，疗效明显，但配伍机制和药效物质基础研究不够清楚，药用部位、活性成分多样，名实存异；（3）肉桂主要活性成分（如挥发性成分 CA）在水中的溶解性能较差，口服后难以被肠道吸收进入血液，生物利用度较低，虽然目前的制剂学手段在一定程度上改善了上述缺陷，但对于理想的精准、足量、可控递送仍然存在一定差距。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张雨燕, 周祖亮, 陈晓红. “桂”类药物研究现状及展望 [J]. 中医学报, 2021, 36(7): 1457-1461.

[2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 142, 288.

[3] Zhang C L, Fan L H, Fan S M, *et al*. *Cinnamomum cassia* presl: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): E3473.

[4] 吴修富. 肉桂提取物的主要化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(24): 3454-3456.

[5] 张利青, 张占刚, 付岩, 等. 桂皮醛药理作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4568-4572.

[6] 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.

[7] 杨翰林, 罗川晋, 吴伟. 湿热与瘀热类炎症的中医思考 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 464-467.

[8] 杨威, 张学进, 郭勇. 热毒血瘀证与炎症相关性研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2168-2171.

[9] 张翌蕾, 崔应麟. 毒邪学说研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5074-5076.

[10] 陈婧, 方建国, 吴方建, 等. 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 284-289.

[11] Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, *et al*. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 204-219.

[12] Subhramanyam C S, Wang C, Hu Q D, *et al*. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2019, 94: 112-120.

[13] Hickman S, Izzy S, Sen P, *et al*. Microglia in neurodegeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1359-1369.

[14] DiSabato D J, Quan N, Godbout J P. Neuroinflammation: The devil is in the details [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(Suppl 2): 136-153.

[15] 刘晶, 杨元元, 李喜情, 等. 从神经炎症发病机制探讨中医药治疗帕金森病的思路 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 92-94.

[16] 强伟杰, 陈颖, 蔡维艳, 等. 基于神经炎症的神经退行性疾病模型及中药治疗策略 [J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 461-466.

[17] 杨坦. 肉桂改善阿尔茨海默病大鼠学习记忆通过抑制海马氧化应激 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(2): 8-11.

[18] 张丽, 李凌军, 王玉真, 等. 基于网络药理学的温阳中药治疗脑部相关疾病研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(9): 2218-2220.

[19] Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi S Z, *et al*. Neuroinflammation pathways: A general review [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7): 624-633.

[20] Fu Y, Yang P, Zhao Y, *et al*. *trans*-cinnamaldehyde inhibits microglial activation and improves neuronal survival against neuroinflammation in BV2 microglial cells with lipopolysaccharide stimulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 4730878.

[21] Elder G A, Gama Sosa M A, De Gasperi R, *et al*. Presenilin transgenic mice as models of Alzheimer’s disease [J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(2/3): 127-143.

[22] Zhao Y, Deng H Y, Li K, *et al*. *Trans*-cinnamaldehyde improves neuroinflammation-mediated NMDA receptor dysfunction and memory deficits through blocking NF-κB pathway in presenilin 1/2 conditional double knockout

mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82: 45-62.

[23] 夏亚飞, 潘博宇, 阎姝. 基于网络药理学探究黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的作用机制 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3611-3618.

[24] Zhang L, Zhang Z, Fu Y, *et al*. *Trans*-cinnamaldehyde improves memory impairment by blocking microglial activation through the destabilization of *iNOS* mRNA in mice challenged with lipopolysaccharide [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 110(Pt A): 503-518.

[25] Hwang H, Jeon H, Ock J, *et al*. 2′-Hydroxycinnamaldehyde targets low-density lipoprotein receptor-related protein-1 to inhibit lipopolysaccharide-induced microglial activation [J]. *J Neuroimmunol*, 2011, 230(1/2): 52-64.

[26] Tang C H. Research of pathogenesis and novel therapeutics in arthritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1646.

[27] Sparks J A. Rheumatoid arthritis [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(1): ITC1.

[28] Firestein G S, McInnes I B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196.

[29] 胡晓敏, 宗英, 余珊珊, 等. 类风湿关节炎治疗药物的研发进展及趋势 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(1): 36-43.

[30] 杨波, 周明旺, 吉星, 等. 中药有效成分调节线粒体保护骨关节炎软骨的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 2117-2133.

[31] 黄淑敏, 钟森杰, 廖晓倩, 等. 基于中西医临床病症特点的类风湿性关节炎动物模型分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 5152-5158.

[32] 夏璇, 王焕锐, 吕媛, 等. 痹祺胶囊治疗膝骨关节炎的临床疗效及影像学评价 [J]. 中草药, 2020, 51(13): 3518-3522.

[33] 夏天卫, 周国威, 姚晨, 等. 桂枝及肉桂治痹的中医认识与现代药学研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 218-226.

[34] Sharma H, Chauhan P, Singh S. Evaluation of the anti-arthritic activity of *Cinnamomum cassia* bark extract in experimental models [J]. *Integr Med Res*, 2018, 7(4): 366-373.

[35] Lee K H, Choi E M. Stimulatory effects of extract prepared from the bark of *Cinnamomum cassia* blume on the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Phytother Res*, 2006, 20(11): 952-960.

[36] Liu J, Zhang Q, Li R L, *et al*. Anti-proliferation and anti-migration effects of an aqueous extract of *Cinnamomi ramulus* on MH7A rheumatoid arthritis-derived fibroblast-like synoviocytes through induction of apoptosis, cell arrest and suppression of matrix metalloproteinase [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 863-877.

[37] Liu P W, Wang J, Wen W, *et al*. Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL-1β via activating succinate/HIF-1 in rheumatoid arthritis rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106570.

[38] Sun K, Luo J, Guo J, *et al*. The PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in osteoarthritis: A narrative review [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(4): 400-409.

[39] Li X, Wang Y. Cinnamaldehyde attenuates the progression of rheumatoid arthritis through down-regulation of PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2020, 43(5): 1729-1741.

[40] 王志强, 宫彩霞, 李振彬. 基于信号通路的中药有效成分治疗类风湿关节炎机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 226-234.

[41] Cheng W X, Zhong S, Meng X B, *et al*. Cinnamaldehyde inhibits inflammation of human synoviocyte cells through regulation of JAK/STAT pathway and ameliorates collagen-induced arthritis in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2020, 373(2): 302-310.

[42] Xia T W, Gao R Z, Zhou G W, *et al*. *Trans*-cinnamaldehyde inhibits IL-1β-stimulated inflammation in chondrocytes by suppressing NF-κB and p38-JNK pathways and exerts chondrocyte protective effects in a rat model of osteoarthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4039472.

[43] Kim G J, Lee J Y, Choi H G, *et al*. Cinnamomulactone, a new butyrolactone from the twigs of *Cinnamomum cassia* and its inhibitory activity of matrix metalloproteinases [J]. *Arch Pharm Res*, 2017, 40(3): 304-310.

[44] 陈英, 张文玲, 黄涛, 等. 炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-17 与类风湿关节炎并发动脉粥样硬化的关系 [J]. 免疫学杂志, 2017, 33(3): 268-272.

[45] 张艺嘉, 樊珂, 崔小数, 等. 中医药治疗动脉粥样硬化临床研究进展 [J]. 中医学报, 2020, 35(9): 1908-1912.

[46] 李国强, 胡业彬. 毒邪致动脉粥样硬化的病因病机探讨 [J]. 河南中医, 2010, 30(12): 1155-1156.

[47] 谈晓东. 枳实薤白桂枝汤对稳定性冠心病痰阻心脉证患者疗效评估及其对 MLR、MHR、NLR 炎症指标的影响 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2019.

[48] Li W, Zhi W, Zhao J, *et al*. Cinnamaldehyde attenuates atherosclerosis via targeting the IκB/NF-κB signaling pathway in high fat diet-induced ApoE$^{-/-}$ mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 4001-4009.

[49] 朱伟奇, 王光瑛, 刘伟. 重症脓毒症细菌感染患者炎症因子与 FIB 和 AT-III的变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(4): 492-496.

[50] 谢静, 龚易昕悦, 丁立生, 等. 黄芪及其活性成分对脓毒症临床和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2502-2510.

[51] 陈若冰, 梁茂新, 张丽艳. 肉桂潜在功能的分析和挖掘 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2246-2248.

[52] 徐锋. 基于 NLRP3 炎症小体通路桂枝抗炎有效部位抗炎作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[53] 李翔, 刘红梅, 林文源. NLRP3 炎性小体在炎症疾病中的研究进展 [J]. 医学综述, 2015, 21(24): 4451-4454.

[54] 吕红君, 温桃群, 罗杰, 等. 荆芥挥发油抗内毒素中毒小鼠 NLRP3 炎症小体通路的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 371-376.

[55] Shin W Y, Shim D W, Kim M K, *et al*. Protective effects of *Cinnamomum cassia* (Lamaceae) against gout and septic responses via attenuation of inflammasome activation in experimental models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 205: 173-177.

[56] Rao Z L, Xu F, Wen T Q, *et al*. Protective effects of essential oils from *Rimulus Cinnamon* on endotoxin poisoning mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 304-310.

[57] Xu F, Sang W T, Li L, *et al*. Protective effects of ethyl acetate extracts of *Rimulus Cinnamon* on systemic inflammation and lung injury in endotoxin-poisoned mice [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42(3): 309-316.

[58] 刘晓利. 中医治疗原发性痛经文献研究概况 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

[59] Sun L, Liu L N, Li J C, *et al*. The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl inhibits oxytocin-induced uterine contraction *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 206: 107-114.

[60] Sun L, Zong S B, Li J C, *et al*. The essential oil from the twigs of *Cinnamomum cassia* Presl alleviates pain and inflammation in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 904-912.

[61] 楼丽华, 罗艳, 沃立科, 等. 阳和汤对急性乳腺炎患者血清 IL-1α、IL-6 的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 741-742.

[62] 任浪浪, 唐志书, 梁艳妮, 等. 马齿苋-肉桂联用提取工艺及其对 DSS 诱导溃疡性结肠炎的作用研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(2): 182-187.

[63] Li A L, Ni W W, Zhang Q M, *et al*. Effect of cinnamon essential oil on gut microbiota in the mouse model of dextran sodium sulfate-induced colitis [J]. *Microbiol Immunol*, 2020, 64(1): 23-32.

[64] Jung J, Lee J H, Bae K H, *et al*. Anti-gastric actions of eugenol and cinnamic acid isolated from *Cinnamomi Ramulus* [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2011, 131(7): 1103-1110.

[65] 张冰玉, 张天阳, 王玉凤, 等. 国医大师张志远治疗慢性炎症验案举隅 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2712-2715.

[责任编辑 崔艳丽]