

## 肉桂在糖尿病治疗中的研究进展

王 淼<sup>1</sup>, 蓝培书<sup>1</sup>, 潘晓川<sup>1</sup>, 彭思涵<sup>1,2\*</sup>, 杜全宇<sup>1,2\*</sup>

1. 成都中医药大学附属医院 内分泌科, 四川 成都 610072

2. 中医药调节代谢性疾病四川省重点实验室, 四川 成都 610072

**摘要:** 糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 受生活方式和饮食结构的影响, 患病率逐年上升。肉桂 *Cinnamomi Cortex* 是一种广泛应用的天然药物和食物, 常用于调味品、香料、农业、医药等领域。肉桂对血糖具有调节作用, 为了促进其在医疗和日常生活中更好、更安全的应用, 对肉桂调节血糖的作用和机制, 以及潜在不良反应进行了综述。发现肉桂降血糖的化学成分包括肉桂多酚、肉桂醛、肉桂多糖、羟基肉桂酸、反式肉桂酸、樟脑、黄酮类化合物等。它作为一种补充剂, 可能可以通过调节糖原代谢、糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、肠促胰素、消化酶活性等多种途径发挥调节血糖的作用。肉桂是一种相对安全的补充剂, 但在较高剂量下仍存在毒性反应, 包括肝脏毒性、肾脏毒性、皮肤过敏等。

**关键词:** 肉桂; 糖尿病; 肉桂醛; 糖脂代谢; 氧化应激; 肉桂多酚; 肉桂多糖; 羟基肉桂酸; 反式肉桂酸; 黄酮类化合物; 樟脑

中图分类号: R283

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)06-2433-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.06.034

## Research progress of *Cinnamomi Cortex* in treatment of diabetes

WANG Miao<sup>1</sup>, LAN Peishu<sup>1</sup>, PAN Xiaochuan<sup>1</sup>, PENG Sihan<sup>1,2</sup>, DU Quanyu<sup>1,2</sup>

1. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610072, China

**Abstract:** Diabetes is a chronic metabolic disease, and its prevalence is increasing annually owing to the influence of lifestyle and diet structure. Rougui (*Cinnamomi Cortex*) is a widely used natural medicine and food commonly used in condiments, spices, agriculture, medicine, and other fields. *Cinnamomi Cortex* exerts a regulatory effect on blood glucose. To promote its better and safer application in medical practice and daily life, this article reviews the role and mechanism of *Cinnamomi Cortex* in regulating blood glucose, as well as its potential toxic and side effects. It is found that the chemical components of cinnamon responsible for lowering blood glucose include cinnamon polyphenols, cinnamaldehyde, cinnamon polysaccharides, hydroxycinnamic acid, trans-cinnamic acid, flavonoids, camphor, etc. As a supplement, it may regulate blood glucose through multiple pathways such as regulating glycogen metabolism, glycolipid metabolism, oxidative stress, inflammatory response, incretins, and digestive enzyme activity. *Cinnamomi Cortex* is a relatively safe supplement, but toxic reactions may still occur at higher doses, including hepatotoxicity, nephrotoxicity, and skin allergies.

**Key words:** *Cinnamomi Cortex*; diabetes; cinnamaldehyde; glucose and lipid metabolism; oxidative stress; cinnamon polyphenols; cinnamon polysaccharides; hydroxycinnamic acid; trans-cinnamic acid; flavonoids; camphor

糖尿病是一种慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>, 因胰岛素的绝对或相对不足, 引起机体糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱<sup>[2]</sup>。随着对天然药物作用机制研究的深入, 发现许多中草药都有助于降低血糖、减少血糖波动, 肉桂即是其中之一。肉桂 *Cinnamomi Cortex* 是一种

药食同源的樟属植物。既作食品香料, 用于生产甜品、腌制、调味, 也具有抗菌、抗糖尿病、抗氧化、抗炎等药理特性<sup>[3]</sup>。德国植物疗法委员会和欧洲植物疗法科学合作组织批准了 2 种樟属的草药, 分别是锡兰肉桂 *Cinnamomum zeylanicum* Bl.

收稿日期: 2025-11-02

基金项目: 四川省科技计划重点研发项目 (2024YFFK0159); 中国博士后科学基金面上项目 (2023MD734104)

作者简介: 王 淼, 硕士研究生, 研究方向中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail: wmia203@163.com

\*通信作者: 杜全宇, 副教授, 硕士生导师, 从事中医药治疗呼吸与内分泌疾病的临床与基础研究。E-mail: quanyu@cdutcm.edu.cn

彭思涵, 副教授, 从事中医药治疗内分泌疾病的临床与基础研究。E-mail: pengsh310@163.com

和肉桂 *C. cassia* (L.) D. Don<sup>[4]</sup>。肉桂干燥树皮作为药材被收录在历版《中国药典》中<sup>[5-6]</sup>，为进一步揭示肉桂在糖尿病中的有益作用，本综述主要纳入关于锡兰肉桂、肉桂的研究，探讨其化学成分对糖尿病的治疗作用和分子机制，并详细总结了文献中已报道的肉桂的不良反应和毒性，以促进肉桂在糖尿病中的研究和应用。

## 1 肉桂化学成分及对血糖的调节作用

### 1.1 肉桂化学成分

肉桂的化学成分复杂，挥发性成分是其活性成分（图1）。此外还包括多酚类（酚酸、黄酮）、糖类、香豆素、木脂素类化合物、无机元素等<sup>[7-9]</sup>。肉桂醛（cinnamaldehyde）是该植物的代表性成分，占挥发油的75%~90%<sup>[10]</sup>。在《中国药典》2020年版中，肉桂醛被列为肉桂的质控指标成分，规定高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）测定干燥桂皮中肉桂醛不得少于1.5%<sup>[11]</sup>。不同品种肉桂的化学成分存在一定差异，这些成分常借助HPLC等方法进行精确测定。HPLC建立的肉桂干燥树皮化学成分指纹图谱中，最大峰面积依次为肉桂醛、2-甲氧基桂皮醛、桂皮酸、香豆素、桂皮醇<sup>[12]</sup>。而锡兰肉桂皮中最大峰面积依次为肉桂醛、甲基丁香酚和肉桂酸<sup>[13]</sup>。目前发现肉桂参与调节血糖主要与肉桂多酚、肉桂醛、肉桂多糖、羟基肉桂酸、反式肉桂酸、黄酮类化合物、樟脑有关。

### 1.2 肉桂对血糖的影响

肉桂具有广泛的药理学活性，表现出显著的抗氧化与抗炎作用，有助于调节脂质代谢、降低血压，并



图1 锡兰肉桂各部位挥发油的主要成分

Fig. 1 Main components of volatile oil in different parts of *C. zeylanicum*

延缓动脉粥样硬化进程<sup>[4]</sup>。肉桂降糖作用也在越来越多的研究中被证实。多项研究表明，肉桂可以改善糖尿病患者的血糖水平，包括对空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c, HbA1c）、胰岛素抵抗指数、胰岛素水平等指标的改善<sup>[15-16]</sup>。土肉桂 *C. osmophloeum kanehira* 是中国台湾省特有植物，俗称台湾原产肉桂。土肉桂叶片的水溶胶、提取物、纳米乳均可使2型糖尿病大鼠的FPG、胰岛素、胰岛素抵抗指数均降低。还可显著改善口服葡萄糖耐量试验的结果，其中以高剂量肉桂纳米乳的疗效最佳<sup>[17]</sup>。如果同时配合体力活动，肉桂对HbA1c的降低效果将会更为显著<sup>[18]</sup>。在一项安慰剂对照的临床试验中，试验组患者每天补充3g肉桂，与对照组相比HbA1c降低了0.2%，FPG降低了0.55 mmol/L<sup>[19]</sup>。在超重和肥胖受试者中，每餐加入6g肉桂，可通过调节胰岛素改善血糖。对于超重患者，餐后胰岛素  $\Delta$ I<sub>AUC0~180 min</sub> 的平均值可由153 852 pg/(min·mL<sup>-1</sup>)降低至125 112 pg/(min·mL<sup>-1</sup>)；对于肥胖患者，餐后30 min血清胰岛素水平也显著降低。但对体质量正常的受试者，胰岛素无明显变化<sup>[20]</sup>。表1对肉桂调节血糖的临床试验进行了总结。

## 2 肉桂治疗糖尿病的药理作用及机制

### 2.1 调节肝糖原代谢

2.1.1 腺苷酸激活蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）/沉默信息调节因子2相关酶1（silent information regulator factor 2-related enzyme 1, SIRT1）/过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ （PPAR- $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ ）AMPK在细胞能量稳态调节中发挥着关键作用。肉桂粉可以通过调节AMPK/SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 介导的糖异生和肝糖原分解来改善胰岛素抵抗，调节葡萄糖代谢紊乱。AMPK磷酸化后，经过SIRT1去乙酰化激活，促进下游靶点PGC-1 $\alpha$ 的转录<sup>[29]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 可以降低糖原磷酸化酶活性，抑制糖原分解，从而增加糖原储存，对葡萄糖代谢起到重要调节作用<sup>[30]</sup>。PGC-1 $\alpha$ 也是糖异生途径的关键调节因子，可以抑制糖异生。在给予糖尿病小鼠800 mg/kg的肉桂粉后，糖尿病小鼠中p-AMPK、SIRT1和PGC-1 $\alpha$ 的相对表达显著增加，肝脏中糖异生前体丙酮酸的水平降低，肝糖原含量增加<sup>[31]</sup>。

2.1.2 磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3 kinase, PI3K）/蛋白激酶B（protein kinase B, Akt）/糖原合成酶激酶-3（glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ）

表 1 肉桂调节血糖的临床试验总结

Table 1 Clinical trial summary of cinnamon regulating blood glucose

植物来源	肉桂剂型	使用量/(g·d <sup>-1</sup> )	样本量/例	干预时间/d	研究结果
锡兰肉桂 <sup>[19-20]</sup>	肉桂粉	3	154	90	HbA1c降低0.2%; FPG降低0.55 mmol·L <sup>-1</sup>
肉桂 <sup>[21]</sup>	肉桂粉	1	140	90	FPG、2hpp、HbA1c、空腹胰岛素、胰岛素抵抗、TC、LDL-C、HDL-C均得到改善
肉桂 <sup>[22]</sup>	肉桂提取物	0.12或0.36	66	90	HbA1c、FPG显著降低
肉桂 <sup>[23]</sup>	肉桂粉	1	26	42、84	FPG分别降低10.12%、17.4%; HbA1c分别降低2.625%、8.25%
锡兰肉桂 <sup>[24]</sup>	-	0.5	58	112	血清胰岛素显著降低
肉桂 <sup>[25]</sup>	肉桂粉	2	58	84	平均HbA1c、FPG显著降低
肉桂 <sup>[26]</sup>	肉桂提取物	0.12	43	84	肉桂组治疗前后HbA1c从8.90%降低到8.23%; FPG平均减少1.01 mmol·L <sup>-1</sup>
肉桂 <sup>[27]</sup>	肉桂胶囊	1	109	90	HbA1c降低0.83%
肉桂 <sup>[28]</sup>	肉桂胶囊	3	18	84	HbA1c显著降低

HbA1c-糖化血红蛋白; FPG-空腹血糖; 2hpp-餐后 2 h 血糖; TC-总胆固醇; LDL-C-低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C-高密度脂蛋白胆固醇。

HbA1c-hemoglobin A1c; FPG-fasting plasma glucose; 2hpp-2-hour postprandial plasma glucose; TC-total cholesterol; LDL-C-low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C-high-density lipoprotein cholesterol.

PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  是影响肝糖原合成的重要通路。进食后胰岛  $\beta$  细胞分泌的胰岛素入血, 作用于肝细胞膜表面的胰岛素受体, 激活细胞质内的  $\beta$  亚基酪氨酸磷酸化位点, 进而促使 PI3K 发生磷酸化。磷酸化后的 PI3K 可以催化第二信使激活 Akt, 抑制 GSK-3 $\beta$  和糖原合酶下游信号转导, 最终增加糖原的生成<sup>[32]</sup>。肉桂粉可以通过调节此通路, 促进肝糖原合成以改善葡萄糖代谢紊乱。经实验验证, 糖尿病大鼠 PI3K 和糖原合酶转录水平降低, GSK-3 $\beta$  转录水平升高, 胰岛素信号转导明显受损。肉桂粉 (200、400、800 mg/kg) 的干预显著改善 PI3K 和糖原合酶的转录水平、抑制 GSK3 $\beta$  的转录水平<sup>[31]</sup>。

**2.1.3 其他 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)** 是参与初级葡萄糖代谢的特征性酶, 负责催化糖异生的关键步骤。葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6pase) 在糖异生的最后一步将葡萄糖-6-磷酸转化为葡萄糖<sup>[33]</sup>。肉桂水提取物处理抑制 PEPCK、G6Pase 基因的表达, 从而抑制肝脏中葡萄糖产生<sup>[34]</sup>。肉桂多糖 (200 mg/kg) 可修复受损胰腺, 促进胰岛素分泌, 下调 PEPCK 表达, 促进葡萄糖的摄取并抑制糖异生, 改善肝脏对葡萄糖的利用率, 发挥降糖作用<sup>[35]</sup>。另一项实验也证明, 肉桂醛可以改善丙酮酸激酶、PEPCK 的 mRNA 表达水平, 具体表现为肝脏中丙酮酸激酶 mRNA 的表达增加、PEPCK mRNA 的表达降低<sup>[36]</sup>。

## 2.2 调节肌糖原代谢

骨骼肌是餐后葡萄糖摄取的主要部位。正常条件下, 约 80% 葡萄糖摄取发生在骨骼肌中。糖尿病小鼠中, GSK-3 $\beta$  蛋白表达和激酶活性升高, 糖原合成受到抑制。敲除小鼠骨骼肌中 GSK-3 $\beta$  后, 小鼠表现出葡萄糖耐量的改善。锡兰肉桂可以抑制 GSK-3 $\beta$ , 激活肌肉中糖原合酶刺激的葡萄糖摄取, 从而降低血糖<sup>[37]</sup>。羟基肉桂酸对葡萄糖代谢和胰岛素敏感性具有潜在的调节作用。与对照组相比, 羟基肉桂酸 (10、1、0.1  $\mu$ mol/L) 能显著增加 C2C12 肌管细胞对葡萄糖的摄入, 且作用效果随给药浓度的升高逐渐增强<sup>[38]</sup>。GLUT1 和 GLUT4 2 种葡萄糖转运蛋白亚型在肌肉组织中表达。GLUT4 是胰岛素敏感性葡萄糖转运蛋白, 储存于囊泡, 从细胞内储存池转移到质膜。在质膜上沉积 GLUT4 蛋白后, 大幅度增加葡萄糖的摄取<sup>[39]</sup>。胰岛素介导的葡萄糖摄取减少是由 GLUT4 蛋白减少引起的。肉桂醛可以促进骨骼肌中 GLUT4 易位, 增加葡萄糖摄取<sup>[36]</sup>。

## 2.3 调节糖脂代谢

**2.3.1 肉桂对糖脂代谢的影响** 肝脏中的脂质堆积容易引起糖代谢紊乱和胰岛素抵抗。在糖尿病患者体内血浆 HDL-C 水平较低, 而三酰甘油 (triglyceride, TG)、LDL-C 水平较高。LDL-C 水平升高会抑制胰岛  $\beta$  细胞功能并诱导其凋亡, 而 HDL 水平升高可以改善其功能防止凋亡, 增加血浆胰岛素<sup>[40]</sup>。肉桂醛在糖尿病小鼠中同时具有降血糖和调血脂作用, 表现为血清 FPG 和胰岛素水平降低, 血

清 HDL-C 水平升高<sup>[41]</sup>。也有 Meta 分析涉及 1 025 名受试者,表明肉桂可显著降低 2 型糖尿病患者血清 TG、TC 和 LDL-C 浓度,但对 HDL-C 水平没有影响<sup>[42]</sup>。肉桂多糖对糖脂代谢具有调节作用。在糖尿病小鼠为模型的实验中,肉桂多糖高剂量组(200 mg/kg)表现出 TC、TG 和 LDL-C 水平下降,而 HDL-C、INS、肝糖原、肌糖原水平显著上升<sup>[35]</sup>。一项实验针对肉桂提取物对肝脏脂肪的影响,测定了锡兰肉桂(0.8 g/kg)治疗 6 周前后肝组织中 TG 含量和胰岛素受体磷酸化水平。得出结论,肉桂治疗能促进糖尿病小鼠肝组织中胰岛素受体的酪氨酸磷酸化,并抑制肝脏中的脂肪堆积<sup>[43]</sup>。

**2.3.2 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ ) 信号通路** 过氧化物酶体增殖物激活受体是核受体超家族成员,在糖脂代谢中发挥重要作用<sup>[44]</sup>。PPAR $\alpha$  可以增加细胞脂肪酸摄取、酯化和运输,并调节脂蛋白代谢基因。在肥胖大鼠中 PPAR $\alpha$  表达降低<sup>[45]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 是调节配体激活后基因表达的转录因子。有促进脂肪酸摄取、TG 形成和储存的作用,从而增加胰岛素敏感性和葡萄糖代谢<sup>[46]</sup>。活化的 PPAR $\gamma$  可以增强 PI3K/Akt 信号传导,增强胰岛素敏感性,加速 TG 在外周组织的分解和在脂肪组织中的合成,进而改善糖脂代谢紊乱<sup>[47-48]</sup>。PPAR $\delta$  在细胞中普遍表达,在控制脂质代谢的组织中表达水平更高,如脂肪细胞、小肠、心脏和骨骼肌。PPAR $\delta$  对脂质和脂蛋白代谢有良好的调节作用,可以减少肥胖并改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性<sup>[49]</sup>。

肉桂可以通过调节 PPAR 介导的糖脂代谢来改善高血糖和高血脂。在经肉桂[200 mg/(kg·d)]处理 12 周的糖尿病小鼠中,PPAR $\alpha$  mRNA(肝脏)和 PPAR $\gamma$  mRNA(脂肪组织)表达水平显著增加<sup>[50]</sup>。肉桂多酚也可以增加高脂饮食大鼠肝脏中 PPAR $\alpha$  的表达<sup>[51]</sup>。在对妊娠中期的高血糖大鼠注射肉桂醛(20 mg/kg)后,发现在妊娠后期大鼠空腹血糖和胰岛素水平均接近正常。并且在该实验中观察到妊娠糖尿病大鼠脂肪组织中 PPAR $\gamma$  mRNA 表达显著降低,用肉桂醛处理后此情况显著改善,表现出 PPAR $\gamma$  基因表达上调<sup>[52]</sup>。在 3T3-L1 脂肪细胞中,肉桂醛可以诱导 PPAR $\delta$  和 PPAR $\gamma$  靶基因 aP2 和 CD36 的表达,激活 PPAR $\delta$ 、PPAR $\gamma$ ,从而增强骨骼肌和脂

肪组织中的胰岛素敏感性和脂肪酸  $\beta$  氧化<sup>[49]</sup>。另一项实验证明,肉桂也可以增加 3T3-L1 脂肪细胞 PPAR $\alpha$  及其靶基因的表达<sup>[53]</sup>。

**2.3.3 AMPK 信号通路** AMPK 可以磷酸化多种途径以恢复机体能量平衡,是治疗代谢紊乱相关疾病的潜在靶点。其下游靶点包括 PGC-1 $\alpha$ 、固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)等<sup>[54]</sup>。SREBP-1c 是调控脂合成的重要转录因子,促进 TG 和脂质的沉积,SREBP-2 主要参与胆固醇的合成<sup>[38]</sup>。AMPK/ACC 是调节脂肪酸合成和代谢的关键通路,在 2 型糖尿病中被抑制。使用 ACC 抑制剂喂养大鼠后,观察到大鼠脂肪酸氧化增加,脂肪 TG 降低,胰岛素敏感性增加<sup>[55]</sup>。

用 1%锡兰肉桂提取物处理 3T3-L1 后,细胞中 AMPK 和 p-AMPK 信号转导得以相对促进,AMPK 通过磷酸化抑制 ACC 活性,刺激脂肪酸氧化,促进脂质分解代谢、抑制脂肪生成<sup>[7]</sup>。肉桂中分离出的反式肉桂酸和肉桂醛可以通过此通路改善血糖血脂<sup>[56]</sup>。有实验在对糖脂代谢相关基因表达的检测中发现,羟基肉桂酸能显著降低 SREBP-1a、SREBP-1c、SREBP-2、ACC 的表达,在调控胆固醇和脂肪酸的合成中起到关键作用。同时,PPAR $\alpha$  的表达也明显升高<sup>[38]</sup>。

## 2.4 减轻氧化应激

氧化应激是糖尿病及其相关并发症发病和进展的主要因素之一。组织中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的过度产生增加脂质过氧化,并降低抗氧化酶活性和还原型谷胱甘肽含量,引发胰岛  $\beta$  细胞铁死亡<sup>[57]</sup>。实验和临床数据表明,胰岛素敏感性与 ROS 水平呈负相关。氧化环境会导致胰岛素信号传导受损、胰岛素抵抗、 $\beta$  细胞功能障碍、糖耐量受损等<sup>[58]</sup>。这可能与高血糖条件下,ROS 激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、蛋白激酶 C 等多种信号通路有关<sup>[59]</sup>。

有部分实验证明肉桂可以通过核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)通路抑制氧化应激,保护胰岛  $\beta$  细胞功能。Nrf2 是哺乳动物的一种转录因子,负责调节细胞氧化还原平衡和保护性抗氧化。HO-1 是一种应激反应酶,具有抗氧化损伤、调节细胞凋亡、调节炎症和促进血管生成等作用,其表达主要由 Nrf2 调节<sup>[60]</sup>。在高糖条件

下,肉桂醛可以通过激活 Nrf2 信号通路增强对 ROS 的抗氧化防御,抑制氧化应激,预防糖尿病血管病变,保护内皮功能<sup>[61-62]</sup>。肉桂皮提取物的醋酸乙酯部分富含天然抗氧化剂:黄酮类化合物。可以激活 Nrf2/HO-1 通路,抑制四氧嘧啶/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导的氧化应激,从而抑制  $\beta$  细胞中 ROS 的产生、减少 ROS 积累。保护  $\beta$  细胞避免氧化应激诱导的细胞凋亡,提高抗氧化能力,增强胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌功能<sup>[63]</sup>。肉桂多酚也可以增强高脂饮食大鼠肝脏中 Nrf2 和 HO-1 的表达,从而抑制氧化应激<sup>[51]</sup>。

过氧化氢酶、超氧化物歧化酶是 2 种中和自由基的关键酶,其作用分别是将 O<sup>2-</sup> 转化为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 转化为 H<sub>2</sub>O 和氧气。谷胱甘肽过氧化物酶是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解酶,可以降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和脂质过氧化物等其他过氧化物水平。糖尿病大鼠各组织中过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性受到抑制,脂质过氧化反应增强。樟脑是存在于锡兰肉桂中的一种萜类化合物,化学式为 C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O,具有抗氧化活性。有研究针对此活性进行实验,发现樟脑具有中和 O<sup>2-</sup> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 自由基的作用,从而降低了脂质过氧化程度。樟脑还可以提高过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,减少氧化应激对胰岛素分泌功能的影响,对糖尿病具有积极影响<sup>[64]</sup>。

## 2.5 减轻炎症反应

肥胖诱导的炎症细胞因子与胰岛素抵抗和糖尿病的发生密切相关。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 (interleukin, IL)、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等细胞因子和炎症介质在胰岛素抵抗中表现出上调。其中 TNF- $\alpha$  可以通过胰岛素底物受体的丝氨酸磷酸化损害胰岛素信号传导,减少 GLUT4 表达,从而减少细胞对葡萄糖的摄取<sup>[65]</sup>。同时, TNF- $\alpha$  还可以抑制 PPAR 的表达。脂肪是血循环中 IL-6 的重要来源,IL-6 水平与  $\beta$  细胞损伤程度成正相关。患者体内的 IL-6 通过激活 Fas 基因转录,诱导  $\beta$  细胞凋亡<sup>[66]</sup>。IL-1 $\beta$  也被认为是损害  $\beta$  细胞质量和功能的主要细胞因子,实验发现阻断 IL-1 $\beta$  的激活可以改善  $\beta$  细胞质量和功能的恶化<sup>[67]</sup>。

有 Mata 分析纳入 6 项随机对照试验,表明补充锡兰肉桂可降低血清 C 反应蛋白水平,特别是在基础 C 反应蛋白水平升高的慢性病中<sup>[68]</sup>。一项关于肉桂降糖作用的对照试验发现,与空白组比较,

db/db 糖尿病小鼠模型组中肝脏 IL-6 含量明显增多,肉桂组小鼠使用肉桂 (1.82 g/kg) 干预 8 周后,此情况得以明显改善<sup>[66]</sup>。肉桂醛可以抑制高脂肪饮食诱导的炎症反应。在高脂肪饮食喂养小鼠体内,血清炎症标志物 IL-1 $\beta$  的水平显著升高,而肉桂醛 (10 mg/kg) 与高脂肪饮食共处理的小鼠中,血清 IL-1 $\beta$  的水平得到显著降低。同时也降低了白色脂肪组织中单核细胞趋化蛋白-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 的表达<sup>[69]</sup>。

## 2.6 调节肠促胰素

肠促胰素主要由肠道内分泌细胞分泌,可刺激机体产生胰岛素来调节血糖。肠促胰素包括胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP) 2 种。二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 在体内可以降解 GLP-1, 因此 DPP-4 抑制剂也具有降血糖作用<sup>[70]</sup>。一项关于不同剂量的肉桂治疗链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的研究显示,与模型组相比,0.45、0.90 g/kg 剂量的肉桂均可降低大鼠胰腺组织中 DPP-4 蛋白的表达,升高 GLP-1 蛋白表达。表明肉桂具有类似于 DPP-4 抑制剂的作用,可通过降低 DPP-4 来调节肠促胰素效应,发挥降糖作用<sup>[71]</sup>。

胆汁酸 (bile acids, BAs) /胆汁酸受体 G 蛋白偶联 5 (G protein-coupled bile acid receptor 5, TGR5) 是一种介导胆汁酸信号转导的膜受体,可刺激 GLP-1 分泌。TGR5/GLP-1 通路是参与糖代谢的重要信号通路之一。乳酸杆菌、双歧杆菌等可以加快胆汁酸的代谢,从而调节 BAs/TGR5/GLP-1, 促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,降低血糖<sup>[72]</sup>。动物实验发现,肉桂多酚与小檗碱联合使用,一方面可以改变肠道微生物菌群的结构和物种丰富度,另一方面还可以提高 TGR5 和 GLP-1 的表达水平。推测肉桂多酚与小檗碱联合使用能够调节肠道微生物群,影响胆汁酸代谢。通过增强 BAs/TGR5/GLP-1 通路,促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,起到调节血糖的作用<sup>[73]</sup>。

## 2.7 抑制消化酶活性

肉桂可以抑制消化酶活性从而延缓碳水化合物消化,降低餐后血糖的波动。计算机分子对接模拟表明,肉桂精油中的成分可能会影响  $\alpha$ -葡萄糖苷酶、 $\alpha$ -淀粉酶活性<sup>[74]</sup>。哺乳动物  $\alpha$ -葡萄糖苷酶在小肠黏膜刷缘中,是催化碳水化合物消化过程最后一步的关键酶。如果此过程受到抑制,可以延缓葡萄糖吸收,降低餐后血糖<sup>[75]</sup>。锡兰肉桂提取物对  $\alpha$ -葡

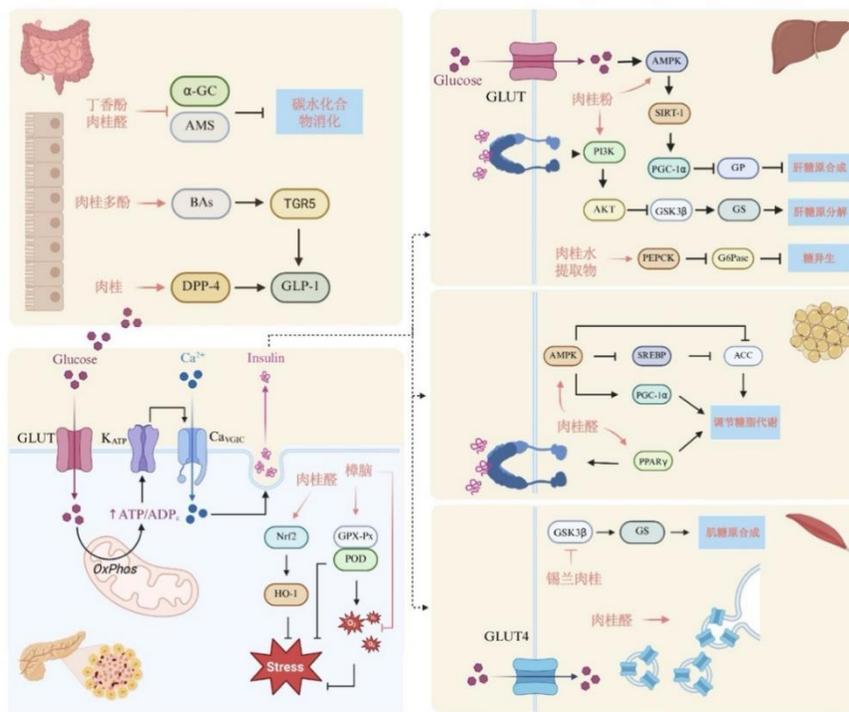
葡萄糖苷酶具有可逆的竞争性抑制作用。可以通过抑制α-葡萄糖苷酶，使负载麦芽糖、蔗糖的糖尿病大鼠餐后血糖降低，改善餐后高血糖<sup>[76]</sup>。肉桂也可以抑制α-淀粉酶的活性，肉桂中的醇溶性化合物如丁香酚和肉

桂醛，可能在此过程中发挥重要作用<sup>[77]</sup>。在各肉桂种类中，锡兰肉桂被认为是最有效的肠道蔗糖酶和胰液α-淀粉酶抑制剂<sup>[78]</sup>。但另一项实验认为肉桂对α-淀粉酶的抑制作用最显著<sup>[77]</sup>。见表2和图2。

表2 肉桂在糖尿病治疗中的作用机制

Table 2 Mechanism of cinnamon in treatment of diabetes

作用机制	重要靶点	主要作用
调节肝糖原代谢	AMPK/SIRT1/PGC-1α PI3K/Akt/GSK-3β PEPCK、G6Pase	糖原分解↓、抑制糖异生↓ 糖原合成↑ 糖异生↓
调节肌糖原代谢	GSK-3β/GS GLUT4	葡萄糖摄取↑ 葡萄糖摄取↑
调节糖脂代谢	PPARα、PPARγ、PPARδ AMPK	脂肪酸摄取↑ 葡萄糖摄取↑、脂肪合成↓
减轻氧化应激	Nrf2/HO-1 CAT、GPx	胰岛素分泌功能↑ 胰岛素分泌功能↑
减轻炎症反应	MCP-1、TNF-α、IL-6	胰岛素抵抗↓
调节肠促胰素	DPP-4/GLP-1 BAs/TGR5/GLP-1	胰岛素分泌↑ 胰岛素分泌↑
抑制消化酶活性	α-葡萄糖苷酶、α-淀粉酶	葡萄糖吸收↓



α-GC-α-葡萄糖苷酶；AMS-α-淀粉酶；BAS-胆汁酸；TGR5-G 蛋白偶联胆汁酸受体；DPP-4-二肽基肽酶-4；GLP-1-胰高血糖素样肽-1；GSK3β-糖原合酶激酶-3β；GS-糖原合酶；AMPK-AMP 活化蛋白激酶；PGC-1α-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α；PPAR-γ-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ；Nrf2-核因子 E2 相关因子 2；POD-过氧化酶；GPX/Px-谷胱甘肽过氧化物酶；PI3K-磷脂酰肌醇 3-激酶；Akt-蛋白激酶 B；SIRT-1-沉默信息调节因子 2 相关酶 1；GP-糖原磷酸化酶；PEPCK-磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶；G6Pase-葡萄糖-6-磷酸酶。

α-GC-alpha-glucosidase；AMS-alpha-amylase；BAS-bile acids；TGR5-G protein-coupled bile acid receptor；DPP-4-dipeptidyl peptidase-4；GLP-1-glucagon-like peptide-1；GSK-3β-glycogen synthase kinase-3β；GS-glycogen synthase；PGC-1α-PPAR-γ coactivator 1 alpha；PPAR-γ-peroxisome proliferator-activated receptor-γ；Nrf2-nuclear factor erythroid 2-related factor 2；POD-peroxidase；GPX/Px-glutathione peroxidase；PI3K-phosphoinositide 3 kinase；Akt-protein kinase B；SIRT-1-silent information regulator 2-related enzyme 1；GP-glycogen phosphatase；PEPCK-phosphoenolpyruvate carboxykinase；G6Pase-glucose-6-phosphatase。

图2 肉桂调节血糖整体机制示意图

Fig. 2 Overall mechanism diagram of cinnamon regulating blood glucose

### 3 肉桂的安全性

#### 3.1 系统评价显示肉桂具有较好的安全性

在大部分研究中肉桂的安全性较高,不良反应轻微。有综述纳入了3项Meta分析和1项系统评价,总结了现有关于肉桂安全性的证据,表明使用肉桂无明显的不良反应,肉桂组和安慰剂组之间没有明显的不良反应作用<sup>[79]</sup>。一项研究从8个品牌和1个散装肉桂粉产品中抽取6g作为样品,评估其危害商数(hazard quotient, HQ)和危害指数(hazard index, HI)。其估计值均小于1,表明每日食用6g肉桂,对健康不存在潜在的非致癌性风险<sup>[80]</sup>。一项关于服用肉桂后对肝功能影响的临床研究显示,连续12周每天摄入6g肉桂不会对肝功能造成影响,血清中丙氨酸氨基转移酶、谷草转氨酶水平无显著性变化<sup>[81]</sup>。在对肉桂不良事件系统评价中,纳入了38项临床试验、20例病例报告和7例病例系列,共包含了165例不良实践的报告,最常见的为胃肠道疾病和过敏反应,其中大多数不良反应较轻微且是可逆的<sup>[82]</sup>。但在一些病例报告和动物实验中,肉桂仍显示出一些毒副作用。

#### 3.2 过敏反应

过敏反应是使用肉桂后最常见的不良反应之一,是需要特别关注的安全性问题。肉桂的主要活性成分肉桂醛可能引起过敏反应<sup>[83]</sup>。有病例报道了一名女性在摄入锡兰肉桂后,于腹部、手臂、胸部、腿部、大腿部出现广泛的斑丘疹性皮疹,在停止摄入后皮疹消失,且随访6年没有复发<sup>[84]</sup>。另一名患者在许多食物中添加肉桂,导致上眼睑出现皮疹4年,停止食用肉桂后皮疹在2d内得到改善,5d内完全清除<sup>[85]</sup>。肉桂还可能引起口腔内变应性接触性皮炎,这属于一种迟发性(IV型)超敏反应。常在食用含肉桂粉的食物或口香糖后诱发<sup>[86]</sup>。以口周皮肤红斑、裂缝、溃疡、黏附和剥落、白色斑块、脱落、水泡性病变为主要临床表现。这种变应性皮炎在55例患者中,女性发生率较高,为9.1%<sup>[86-87]</sup>。

#### 3.3 肝脏毒性

肉桂的香豆素和丁香酚是主要的肝毒性物质,可导致不同程度的肝损伤。一名73岁的女性服用肉桂补充剂约1周,并且同时服用他汀类药物,出现上腹部疼痛伴有呕吐和腹泻,疼痛放射到右上腹和胸部。经实验室检查和影像学检查诊断为急性肝炎。因此推测肉桂和他汀类药物的组合有可能造成严重的肝损伤<sup>[88]</sup>。香豆素是肉桂中最重要肝毒性

物质,长期使用香豆素后会出现肝毒性<sup>[89]</sup>。一项针对香豆素肝毒性的研究发现,在摄入香豆素超过每日可耐受摄入量的98例患者中,23例患者肝功能检查发生异常变化<sup>[90]</sup>。其含量从0.01g/kg到3.6g/kg不等<sup>[91]</sup>,肉桂中含有大量的香豆素,而锡兰肉桂的香豆素含量可以忽略不计,因此锡兰肉桂是一个更好的替代品<sup>[92]</sup>。欧洲食品安全局认为香豆素的每日可耐受摄入量为0.1mg/(kg·d)。丁香酚的肝毒性也不容忽视,向雄性大鼠持续10d口服0.2、0.3μg/g的丁香酚,每天1次,并评估丁香酚对大鼠肝功能的影响。发现总胆红素显著增加,碱性磷酸酶、转氨酶、乳酸脱氢酶活性呈剂量相关性增加,而谷氨酰转移酶活性降低,这些结果提示丁香酚对肝脏具有毒性作用<sup>[93]</sup>。也有病例研究揭示了意外摄入丁香酚后导致与扑热息痛中毒相似的肝毒性作用<sup>[94]</sup>。

#### 3.4 肾脏毒性

香豆素具有一定的肾脏毒性,可能与其抑制有机阴离子转运体的作用有关<sup>[95]</sup>。一项为期13周的重复剂量口服毒性研究显示,在接受高达2000mg/kg的肉桂提取物后,对大鼠具有潜在的肾毒性和肝毒性,表现为肾脏/肝脏质量明显增加,总胆固醇水平略有升高。但该研究中导致肝肾毒性的剂量远高于推荐的日安全剂量<sup>[96]</sup>。有机阴离子转运体1(organic anion transporter, OAT1)、OAT2及OAT3是OAT家族的主要成员,均参与介导有机阴离子型化合物由血液向肾小管细胞的转运。对氨基马尿酸为其共同底物。在给予小鼠肉桂(1.6、0.4g/kg)后,观察到OAT2、OAT3 mRNA表达水平均显著上调,肾组织中对氨基马尿酸蓄积量明显高于纯水组。这证明肉桂可能通过抑制有机阴离子转运体中的3个主要成员OAT1、OAT2、OAT3而导致肾损伤<sup>[97]</sup>。

#### 3.5 呼吸系统毒性

丁香酚是肉桂叶中主要的挥发油成分,可能对呼吸系统具有毒性。在大鼠iv 4、8μL(6.52mol/L)丁香酚后,观察到呼吸窘迫和出血性肺水肿的现象<sup>[98]</sup>。将大鼠暴露于丁香酚亚微米气溶胶4h,发现其唾液分泌增加、烦躁不安并出现异常呼吸模式,证实了丁香酚的急性吸入毒性<sup>[99]</sup>。此外,加工肉桂的工人由于长期接触大量的肉桂粉尘,有22.5%的工人出现哮喘,这可能与肉桂粉的呼吸道刺激性有关<sup>[100]</sup>。

#### 3.6 生殖毒性

部分研究表明,母亲在哺乳期摄入肉桂可能对

后代具有不良影响。对哺乳期母鼠（Wistar 大鼠）补充锡兰肉桂水提取物[400 mg/(kg·d)]后,发现其 180 日龄的后代出现代谢紊乱,包括高胰岛素血症、内脏脂肪含量较高和肝脏脂质蓄积。因此推测母亲哺乳期摄入锡兰肉桂水提取物会诱导成年后代长期代谢和激素变化<sup>[101]</sup>。另一项实验中,母鼠在哺乳期口服锡兰肉桂提取物[400 mg/(kg·d)],断奶时雄性子鼠表现出低

胰岛素血症,雌性子鼠表现出较低的血糖。在成年后,只有雌性子代表现出激素水平改变,血清瘦素、脂联素和胰岛素水平降低,并伴有较低的血糖<sup>[102]</sup>。这些都说明大剂量的肉桂可能具有生殖毒性。

综上所述,肉桂是一种较安全的补充剂,当摄入量过高时可能会产生过敏反应等毒性风险,但在合理的剂量范围内使用较为安全(表 3)。

表 3 肉桂的毒副作用汇总

Table 3 Summary of toxic and side effects of cinnamon

不良反应	相关成分	主要表现
过敏反应	肉桂醛	皮疹、接触性皮炎
肝脏毒性	香豆素、丁香酚	上腹部疼痛、肝功能异常
肾脏毒性	香豆素	肾脏/肝脏重量明显增加、抑制OAT
呼吸系统毒性	丁香酚	呼吸窘迫伴出血性肺水肿、哮喘
生殖毒性		后代代谢变化

#### 4 结论与展望

本文综述了肉桂作为补充剂干预糖尿病的化学成分和作用机制。肉桂作为一种应用广泛的天然产物在糖尿病中发挥着重要的调节作用。其化学成分丰富,药理作用具有多靶点、多通路的特点。肉桂醛是肉桂的主要成分,可以通过调节 PEPCK、GLUT4、PK、PPAR、Nrf2/HO-1、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6 参与血糖的调节。肉桂的其他活性成分也具有血糖调节作用,肉桂多酚的调节靶点包括 BAs/TGR5/GLP-1、PPAR- $\alpha$ 、Nrf2/HO-1;肉桂多糖的调节靶点包括 GLUT2、PEPCK、G6Pase 等;樟脑、反式肉桂酸、黄酮类化合物可通过 CAT、GPx、AMPK, Nrf2/HO-1 等途径。这些通路主要通过调节糖原代谢、糖脂代谢、氧化应激、炎症反应、调节肠促胰素、消化酶活性,实现对血糖的改善作用。安全性数据显示,肉桂是一种较为安全的补充剂,使用剂量过大出现的不良反应以过敏反应最为常见。香豆素和丁香酚具有肝脏毒性。另外,哺乳期不建议摄入肉桂,可能对后代成年后的代谢功能造成影响。

综上所述,肉桂对糖尿病具有积极的干预作用,但其临床应用仍面临挑战。进一步探索肉桂降糖作用的量效关系,以及与现有抗糖药物联合应用的协同疗效,有助于推动其从基础研究向临床实践的转化。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7):

377-390.

[2] 潘涛,戴爱国. 内科学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 458-477.

[3] Kowalska J, Tyburski J, Matysiak K, et al. Cinnamon as a useful preventive substance for the care of human and plant health [J]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5299.

[4] Gruenwald J, Freder J, Armbruester N. Cinnamon and health [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2010, 50(9): 822-834.

[5] Barceloux D G. Cinnamon (*Cinnamomum* species) [J]. *Disease-a-Month*, 2009, 55(6): 327-335.

[6] Jayaprakasha G K, Rao L J M. Chemistry, biogenesis, and biological activities of *Cinnamomum zeylanicum* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2011, 51(6): 547-562.

[7] Oh J, Ahn S, Zhou X Q, et al. Effects of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) extract on adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells and lipid accumulation in mice fed a high-fat diet [J]. *Nutrients*, 2023, 15(24): 5110.

[8] Wang Y H, Avula B, Dhammika Nanayakkara N P, et al. *Cassia* cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(18): 4470-4476.

[9] 陈少东. ICP 法测定肉桂中无机元素的研究 [J]. 中国调味品, 2011, 36(7): 107-109.

[10] 杨亚玲, 罗碧, 张红, 等. 肉桂质量研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2792-2799.

[11] 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): 3473.

[12] 袁鹏飞, 尚明英, 蔡少青. 桂枝、肉桂化学成分指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2917-2921.

- [13] Sedighi M, Nazari A, Faghihi M, *et al.* Protective effects of cinnamon bark extract against ischemia-reperfusion injury and arrhythmias in rat [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 1983-1991.
- [14] 范春梅, 卢健棋, 吴佳吉, 等. 肉桂化学成分及其防治心血管疾病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(11): 91-96.
- [15] Zarezadeh M, Musazadeh V, Foroumandi E, *et al.* The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes or with polycystic ovary syndrome: An umbrella meta-analysis on interventional meta-analyses [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 127.
- [16] Akilen R, Tsiami A, Devendra D, *et al.* Cinnamon in glycaemic control: Systematic review and meta analysis [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(5): 609-615.
- [17] Huang Y C, Chen B H. A comparative study on improving streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats by hydrosol, extract and nanoemulsion prepared from cinnamon leaves [J]. *Antioxidants*, 2022, 12(1): 29.
- [18] Tayebi S M, Nouri A H, Tartibian B, *et al.* Effects of swimming training in hot and cold temperatures combined with cinnamon supplementation on HbA1C levels, TBC1D1, and TBC1D4 in diabetic rats [J]. *Nutr Diabetes*, 2024, 14(1): 1.
- [19] Lira Neto J C G, Damasceno M M C, Ciol M A, *et al.* Efficacy of cinnamon as an adjuvant in reducing the glycemic biomarkers of type 2 diabetes mellitus: A three-month, randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Am Nutr Assoc*, 2022, 41(3): 266-274.
- [20] Wang J, Wang S J, Yang J P, *et al.* Acute effects of cinnamon spice on post-prandial glucose and insulin in normal weight and overweight/obese subjects: A pilot study [J]. *Front Nutr*, 2021, 7: 619782.
- [21] Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas M M, *et al.* Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 549-556.
- [22] Lu T, Sheng H G, Wu J, *et al.* Cinnamon extract improves fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Nutr Res*, 2012, 32(6): 408-412.
- [23] Sahib A S. Anti-diabetic and antioxidant effect of cinnamon in poorly controlled type-2 diabetic Iraqi patients: A randomized, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Intercult Ethnopharmacol*, 2016, 5(2): 108-113.
- [24] Citarrella R, Chianetta R, Amodeo S, *et al.* Effectiveness of a food supplement based on glucomannan, D-chiro-inositol, *Cinnamomum zeylanicum* Blume and inulin in patients with metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2024, 16(2): 249.
- [25] Akilen R, Tsiami A, Devendra D, *et al.* Glycated haemoglobin and blood pressure-lowering effect of cinnamon in multi-ethnic type 2 diabetic patients in the UK: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial [J]. *Diabet Med*, 2010, 27(10): 1159-1167.
- [26] 陆婷, 盛宏光. 肉桂提取物对2型糖尿病患者空腹血糖的影响 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2013, 23(1): 46-48.
- [27] Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial [J]. *J Am Board Fam Med*, 2009, 22(5): 507-512.
- [28] Delgadillo-Centeno J S, Grover-Páez F, Hernández-González S O, *et al.* *Cinnamomum cassia* on arterial stiffness and endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: Outcomes of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *J Med Food*, 2023, 26(6): 428-434.
- [29] 何蕴良, 万生芳, 张磊, 等. 基于 AMPK/PGC-1 $\alpha$  信号通路研究红芪多糖对糖尿病胃轻瘫大鼠胃窦组织能量代谢的影响及作用机制 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(3): 96-100.
- [30] Mormeneo E, Jimenez-Mallebrera C, Palomer X, *et al.* PGC-1 $\alpha$  induces mitochondrial and myokine transcriptional programs and lipid droplet and glycogen accumulation in cultured human skeletal muscle cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29985.
- [31] Liu Y Y, Liu F, Xing D X, *et al.* Effects of cinnamon powder on glucose metabolism in diabetic mice and the molecular mechanisms [J]. *Foods*, 2023, 12(20): 3852.
- [32] 卢宇佳, 邵晨, 张珊, 等. 电针通过 PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  信号通路调节抑郁大鼠糖代谢紊乱 [J]. 针刺研究, 2023, 48(3): 247-252.
- [33] Silva M L, Bernardo M A, Singh J, *et al.* Cinnamon as a complementary therapeutic approach for dysglycemia and dyslipidemia control in type 2 diabetes mellitus and its molecular mechanism of action: A review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2773.
- [34] Cheng D M, Kuhn P, Poulev A, *et al.* *In vivo* and *in vitro* antidiabetic effects of aqueous cinnamon extract and cinnamon polyphenol-enhanced food matrix [J]. *Food Chem*, 2012, 135(4): 2994-3002.
- [35] 张铭儒, 黄嘉欢, 黎雨菲, 等. 肉桂多糖的单糖组成分析及其降血糖作用研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15): 1533-1538.
- [36] Anand P, Murali K Y, Tandon V, *et al.* Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of

- pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 186(1): 72-81.
- [37] Couturier K, Qin B L, Batandier C, *et al*. Cinnamon increases liver glycogen in an animal model of insulin resistance [J]. *Metabolism*, 2011, 60(11): 1590-1597.
- [38] 李欣, 王帅, 周岳, 等. 羟基肉桂酸对 HepG2 和 C2C12 细胞糖脂代谢的调节作用 [J]. 国际药理学杂志, 2017, 44(7): 693-698.
- [39] 王薪, 徐文君, 林美爱, 等. 糖尿病和肿瘤与 GLUT4 相关性研究进展 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(14): 13-15.
- [40] Pereira A S P, Banegas-Luna A J, Peña-García J, *et al*. Evaluation of the anti-diabetic activity of some common herbs and spices: Providing new insights with inverse virtual screening [J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4030.
- [41] Li J E, Liu T H, Wang L, *et al*. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of cinnamaldehyde in C57BLKS/J db/db mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2012, 32(3): 446-452.
- [42] Jamali N, Kazemi A, Saffari-Chaleshtori J, *et al*. The effect of cinnamon supplementation on lipid profiles in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. *Complement Ther Med*, 2020, 55: 102571.
- [43] Sartorius T, Peter A, Schulz N, *et al*. Cinnamon extract improves insulin sensitivity in the brain and lowers liver fat in mouse models of obesity [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92358.
- [44] 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.
- [45] Li B C, Li J, Hu S W. Cinnamon could improve hepatic steatosis caused by a high-fat diet via enhancing hepatic beta-oxidation and inhibiting hepatic lipogenesis, oxidative damage, and inflammation in male rats [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(6): e14077.
- [46] Moutaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(12): 809-823.
- [47] 宋燕娟, 马春莲, 肖笑, 等. 中等强度有氧运动调节 PPAR  $\gamma$ /PI3K/AKT 通路改善 2 型糖尿病大鼠肝脏糖、脂代谢紊乱及炎症 [J]. 中国运动医学杂志, 2023, 42(1): 48-56.
- [48] Chen T B, Zhang Y, Liu Y L, *et al*. miR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR- $\gamma$ -mediated PI3K/AKT signaling [J]. *Aging*, 2019, 11(18): 7510-7524.
- [49] Li J E, Futawaka K, Yamamoto H, *et al*. Cinnamaldehyde contributes to insulin sensitivity by activating PPAR $\delta$ , PPAR $\gamma$ , and RXR [J]. *Am J Chin Med*, 2015, 43(5): 879-892.
- [50] Kim S H, Choung S Y. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of *Cinnamomi Cassiae* (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(2): 325-333.
- [51] Tuzcu Z, Orhan C, Sahin N, *et al*. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1): 1583098.
- [52] Hosni A A, Abdel-Moneim A A, Abdel-Reheim E S, *et al*. Cinnamaldehyde potentially attenuates gestational hyperglycemia in rats through modulation of PPAR $\gamma$ , proinflammatory cytokines and oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 52-60.
- [53] Sheng X Y, Zhang Y B, Gong Z W, *et al*. Improved insulin resistance and lipid metabolism by cinnamon extract through activation of peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *PPAR Res*, 2008, 2008: 581348.
- [54] Herzig S, Shaw R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [55] Xu J, Chen P, Wu D Z, *et al*. The novel GLP-1/GIP dual agonist DA3-CH improves rat type 2 diabetes through activating AMPK/ACC signaling pathway [J]. *Aging*, 2023, 15(20): 11152-11161.
- [56] Kopp C, Singh S P, Regenhard P, *et al*. Trans-cinnamic acid increases adiponectin and the phosphorylation of AMP-activated protein kinase through G-protein-coupled receptor signaling in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(2): 2906-2915.
- [57] Sha W X, Hu F, Xi Y, *et al*. Mechanism of ferroptosis and its role in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 9999612.
- [58] Rains J L, Jain S K. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 50(5): 567-575.
- [59] Singh A, Kukreti R, Saso L, *et al*. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 950.
- [60] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, *et al*. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [61] 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.

- [62] Wang F, Pu C H, Zhou P, *et al.* Cinnamaldehyde prevents endothelial dysfunction induced by high glucose by activating Nrf2 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(1): 315-324.
- [63] Li W L, Qiao J L, Lin K, *et al.* Ethyl-acetate fraction from a cinnamon-cortex extract protects pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative stress damage [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111860.
- [64] Drikvandi P, Bahramikia S, Alirezaei M. Modulation of the antioxidant defense system in liver, kidney, and pancreas tissues of alloxan-induced diabetic rats by camphor [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(12): e13527.
- [65] Yaribeygi H, Farrokhi F R, Butler A E, *et al.* Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- [66] 穆国华, 赵宗江, 周婧雅, 等. 黄连肉桂对 db/db 小鼠肠道菌群、炎症因子及短链脂肪酸的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2): 134-142.
- [67] Rohm T V, Meier D T, Olefsky J M, *et al.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55(1): 31-55.
- [68] Vallianou N, Tsang C, Taghizadeh M, *et al.* Effect of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*) supplementation on serum C-reactive protein concentrations: A meta-analysis and systematic review [J]. *Complement Ther Med*, 2019, 42: 271-278.
- [69] Khare P, Jagtap S, Jain Y, *et al.* Cinnamaldehyde supplementation prevents fasting-induced hyperphagia, lipid accumulation, and inflammation in high-fat diet-fed mice [J]. *Biofactors*, 2016, 42(2): 201-211.
- [70] 陆菊明. 基于肠促胰素治疗药物在中国或亚洲患者中的应用比较 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(5): 476-480.
- [71] 顾嘉琪, 覃骊兰, 苏榕, 等. 肉桂对糖尿病大鼠肠促胰素效应的调节作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 104-111.
- [72] 穆国华. 黄连-肉桂治疗 T2DM 的临床应用及对基于肠道菌群的 BA/TGR5/GLP-1 通路影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [73] 刘万, 梁菲, 蔡铁全, 等. 小檗碱和肉桂多酚联合使用可通过 Bas-TGR5/GLP-1 改善 T2DM 大鼠的葡萄糖代谢 [J]. 药学学报, 2024, 59(1): 135-142.
- [74] Stevens N, Allred K. Antidiabetic potential of volatile cinnamon oil: A review and exploration of mechanisms using in silico molecular docking simulations [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 853.
- [75] Sutedja A M, Yanase E, Batubara I, *et al.* Identification and characterization of  $\alpha$ -glucosidase inhibition flavonol glycosides from jack bean (*Canavalia ensiformis* (L.) DC [J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2481.
- [76] Mohamed Sham Shihabudeen H, Hansi Priscilla D, Thirumurugan K. Cinnamon extract inhibits  $\alpha$ -glucosidase activity and dampens postprandial glucose excursion in diabetic rats [J]. *Nutr Metab*, 2011, 8(1): 46.
- [77] Hayward N J, McDougall G J, Farag S, *et al.* Cinnamon shows antidiabetic properties that are species-specific: Effects on enzyme activity inhibition and starch digestion [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2019, 74(4): 544-552.
- [78] Adisakwattana S, Lerdsuwankij O, Poputtachai U, *et al.* Inhibitory activity of cinnamon bark species and their combination effect with acarbose against intestinal  $\alpha$ -glucosidase and pancreatic  $\alpha$ -amylase [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2011, 66(2): 143-148.
- [79] Gu D T, Tung T H, Jiesisibieke Z L, *et al.* Safety of cinnamon: An umbrella review of meta-analyses and systematic reviews of randomized clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 790901.
- [80] L Gonçalves L, Fernandes T, Bernardo M A, *et al.* Assessment of human health risk of toxic elements due to cinnamon ingestion in the diet [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 189(2): 313-324.
- [81] Wickenberg J, Lindstedt S, Nilsson J, *et al.* Cassia cinnamon does not change the insulin sensitivity or the liver enzymes in subjects with impaired glucose tolerance [J]. *Nutr J*, 2014, 13: 96.
- [82] Hajimonfarednejad M, Ostovar M, Raae M J, *et al.* Cinnamon: A systematic review of adverse events [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 594-602.
- [83] Yanakiev S. Effects of cinnamon (*Cinnamomum* spp.) in dentistry: A review [J]. *Molecules*, 2020, 25(18): 4184.
- [84] Mertens M, Gilissen L, Goossens A, *et al.* Generalized systemic allergic dermatitis caused by *Cinnamomum zeylanicum* in a herbal tea [J]. *Contact Dermatitis*, 2017, 77(4): 259-261.
- [85] Vandersall A, Katta R. Eyelid dermatitis as a manifestation of systemic contact dermatitis to cinnamon [J]. *Dermatitis*, 2015, 26(4): 189.
- [86] Syrigos N, Grapsa D, Zande M, *et al.* Distinct clinical and sensitization patterns of cinnamon-induced contact stomatitis: A propos of two cases [J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(12): 1506-1508.
- [87] Isaac-Renton M, Li M K, Parsons L M. Cinnamon spice and everything not nice: Many features of intraoral allergy to cinnamic aldehyde [J]. *Dermatitis*, 2015, 26(3): 116-121.
- [88] Brancheau D, Patel B, Zughuib M. Do cinnamon supplements cause acute hepatitis? [J]. *Am J Case Rep*,

- 2015, 16: 250-254.
- [89] Felter S P, Vassallo J D, Carlton B D, *et al.* A safety assessment of coumarin taking into account species-specificity of toxicokinetics [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(4): 462-475.
- [90] Iwata N, Kainuma M, Kobayashi D, *et al.* The relation between hepatotoxicity and the total coumarin intake from traditional Japanese medicines containing cinnamon bark [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 174.
- [91] Sproll C, Ruge W, Andlauer C, *et al.* HPLC analysis and safety assessment of coumarin in foods [J]. *Food Chem*, 2008, 109(2): 462-469.
- [92] Pitaro M, Croce N, Gallo V, *et al.* Coumarin-induced hepatotoxicity: A narrative review [J]. *Molecules*, 2022, 27(24): 9063.
- [93] Soundran V, Namagiri T, Manonayaki S, *et al.* Hepatotoxicity of eugenol [J]. *Anc Sci Life*, 1994, 13(3/4): 213-217.
- [94] Fuentes C, Fuentes A, Barat J M, *et al.* Relevant essential oil components: A minireview on increasing applications and potential toxicity [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(8): 559-565.
- [95] Lungarini S, Aureli F, Coni E. Coumarin and cinnamaldehyde in cinnamon marketed in Italy: A natural chemical hazard? [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2008, 25(11): 1297-1305.
- [96] Yun J W, You J R, Kim Y S, *et al.* *In vitro* and *in vivo* safety studies of cinnamon extract (*Cinnamomum cassia*) on general and genetic toxicology [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 95: 115-123.
- [97] 孙晨, 奇锦峰, 余文浩, 等. 肉桂等八种中药对小鼠肾脏三种主要有机阴离子转运体的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(9): 985-992.
- [98] Kamatou G P, Vermaak I, Viljoen A M. Eugenol: From the remote Maluku Islands to the international market place: A review of a remarkable and versatile molecule [J]. *Molecules*, 2012, 17(6): 6953-6981.
- [99] Clark G C. Acute inhalation toxicity of eugenol in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1988, 62(5): 381-386.
- [100] Uragoda C G. Asthma and other symptoms in cinnamon workers [J]. *Br J Ind Med*, 1984, 41(2): 224-227.
- [101] Neto J G O, Bento-Bernardes T, Pazos-Moura C C, *et al.* Maternal cinnamon intake during lactation led to visceral obesity and hepatic metabolic dysfunction in the adult male offspring [J]. *Endocrine*, 2019, 63(3): 520-530.
- [102] Bento-Bernardes T, Toste F P, Pazos-Moura C C, *et al.* Maternal cinnamon extract intake during lactation leads to sex-specific endocrine modifications in rat offspring [J]. *J Sci Food Agric*, 2017, 97(11): 3855-3863.

[责任编辑 时圣明]