

肉桂提取物的主要化学成分及药理活性研究进展

吴修富*(泰山医学院附属新泰医院, 山东 泰安 251400)

中图分类号 R284.1;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)24-3454-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.24.49

摘要 目的:为肉桂提取物的深入开发提供参考。方法:对PubMed数据库、谷歌学术及Elsevier电子期刊全文数据库中1980—2014年发表的肉桂提取物中主要化学成分及药理活性研究文献进行系统完整的检索和综述。结果与结论:肉桂提取物(挥发油)中主要含有肉桂醛等成分,主要有抗氧化、抗炎、降血糖、抗心血管疾病、抗癌等多种药理活性,在新药研发中具有广阔的前景,但其分离提取率的提高及药理活性的分子机制的揭示尚需更进一步的研究。

关键词 肉桂提取物;化学成分;药理活性;研究进展

肉桂,原名茵桂、牡桂,是樟科(*Lauraceae*)植物樟属(*Cinnamomum*)肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的干燥树皮,是全世界最重要、最流行的香料之一,且为常用中药。肉桂的嫩枝(桂枝)、幼嫩果实(桂丁)、叶均可供药用。肉桂中主要含有挥发油、二萜及其糖苷、黄烷醇及其多聚体,此外还含有黄酮类、多酚类等化合物,其中最重要的活性成分是肉桂醛(Cinnamaldehyde),以反式结构的形式存在于肉桂挥发油中。肉桂中的肉桂醛等成分具有多种药理活性,如抗氧化、抗炎、降血糖、抗心血管疾病、抗癌等^[1-5]。近年来,国内外学者对肉桂提取物的主要化学成分及药理活性进行了广泛而深入的研究,本文对PubMed数据库、谷歌学术及Elsevier电子期刊全文数据库中1980—2014年发表的相关研究文献进行系统地检索和综述,旨在为肉桂提取物的深入开发提供参考。

1 化学成分

Geng S等^[6]从不同的肉桂挥发油中分离鉴定出41种不同成分,包括肉桂醛、肉桂酸、肉桂醇乙酸酯等,其组成比例主要取决于肉桂的生长阶段和产地。Tung YT等^[7]从土肉桂的嫩枝中提取不同蒸馏时段的挥发油,并利用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法进行分析,其主要成分包括丁香酚、石竹烯氧化物、 β -石竹烯、 γ -桉叶油醇、 δ -荜澄茄油烯、 δ -杜松醇、L-冰片、E-橙花叔醇等。梁忠云等^[8]从肉桂皮挥发油中鉴定出21个组分,包括咕吧烯(Copaene)、反式-肉桂醛、 α -依兰油烯等。

2 药理活性

2.1 抗氧化

肉桂中的抗氧化化合物在延缓和防止食物变质中发挥着越来越重要的作用,而且该类化合物对因年老引起的自由基损伤和代谢类疾病综合征等都具有明显的抑制作用^[9]。肉桂提取物的化学成分多为高极性化合物,采用乙醇提取法制备的提取物比超临界流体技术具有更高的抗氧化活性。Shobana S等^[10]报道,肉桂的乙醚、水以及甲醇提取物具有较强的抗氧化活性,能够在体外显著抑制脂肪酸的氧化和脂质的过氧化反应。Aravind R等^[11]的初步研究表明,肉桂叶各类提取物(如正己烷、乙醇、水提取物)中都含有酚类化合物,且该类化合物具有潜在的抗过氧化氢、一氧化氮和脂质过氧化自由基的作用。Dong Y等^[12]研究发现,肉桂提取物的主要抗氧化活性成分为E-肉桂醛,其在肉桂叶中含量高达72%。此外,肉

桂提取物作为一种酪氨酸酶活性抑制剂能够抑制色素沉着、褐变等,在食品、化妆品以及药品中均发挥着重要的作用^[13]。

2.2 抗炎

肉桂植物的抗炎活性于1987年被首次报道。迄今为止,已有来自不同部位的多种肉桂提取物被发现具有明显的抗炎活性,其抗炎机制也各有不同。Lee SH等^[14]从肉桂皮中提取出的2'-羟基肉桂醛是一种较好的消炎剂,其抗炎机制主要是通过抑制核因子NF- κ B的激活来降低一氧化氮的生成。Yu T等^[15]认为,肉桂乙醇提取物主要通过抑制Src/Syk-酪氨酸酶介导的NF- κ B的活性来发挥其抗炎活性。同时,有研究指出,多种肉桂提取物可通过抑制中枢神经系统中诱导型一氧化氮(iNO)、环氧化酶2(COX-2)的合成发挥其抗炎活性。由此提示,肉桂提取物可成为炎症介导的神经变性疾病的预防与治疗的潜在新型化合物^[16]。此外,肉桂水提物可通过降低人血浆中脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达来发挥抗炎机制^[17]。

2.3 降血糖

肉桂提取物对2型糖尿病的治疗作用越来越引起人们的关注,并被誉为“胰岛素强化因子”(IPF),其水提物的胰岛素增效作用比其他香料高约20倍^[18]。

据报道,肉桂水提物中的多酚类化合物在体外和体内均能增强胰岛素的生物活性,而且分离纯化的肉桂多酚A型聚合物还可作为胰岛素样分子提高体内葡萄糖的代谢^[19-20]。Kim SH等^[21]对肉桂多酚A型聚合物进行结构改造,得到一种新型羧基肉桂酸衍生物萘甲基酯,对C57BL/Ksdb/db型糖尿病小鼠给药12周后,小鼠的血糖水平和脂质过氧化反应均可明显降低。Cao H等^[22]用高效液相色谱(HPLC)法对多酚类化合物进行纯化得到一系列化合物,包括芦丁(9.0672%)、儿茶素(1.9%)、槲皮素(0.172%)、山柰酚(0.016%)、异鼠李素(0.103%)等,这些化合物均具有胰岛素样活性,能够参与胰岛素受体信号转导和葡萄糖转运蛋白的生成。

Zheng H等^[23]提取出了一系列的肉桂挥发油成分,该类成分能靶向激活核因子E₂相关因子2(Nrf2),改善糖尿病肾病引起的代谢紊乱,保护肾功能。另有研究显示,肉桂提取物能竞争性抑制哺乳动物 α -葡萄糖苷酶的活性,降低餐后高血糖,从而使整体血糖趋于平稳,这与阿卡波糖的降糖作用相似^[24]。

2.4 抗心血管疾病

现代药理学研究表明,肉桂能够增加冠脉血流量,改善冠

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: 369670882@qq.com

脉循环和心肌营养状况,故常用于冠心病、心律失常、风心病等心血管疾病的预防与治疗^[25]。

据报道,肉桂挥发油中的主要成分肉桂醛、肉桂酸等均能够保护模型大鼠伴发缺血性心肌损伤,这与二者减少一氧化氮的生成、抗炎、抗氧化的活性有关^[26]。Hwa JS等^[27]从肉桂中分离提取出化合物2-甲氧基肉桂醛(2-MCA),并利用成年大鼠缺血再灌注模型证实该化合物能减少TNF- α 活化的内皮细胞中血管细胞黏附分子1(VCAM-1)表达以及诱导血红素氧合酶1(HO-1)生成来改善局部缺血/再灌注(I/R)损伤。Xue YL等^[28]研究表明,肉桂醛能够扩张内皮非依赖性大鼠血管平滑肌的舒张,这与其能够阻滞Ca²⁺通道有关。

此外,肉桂提取物对心血管的保护作用研究较多的是一种木脂素类化合物Cinnamophilin。该化合物是一种新型的血栓素A₂受体拮抗药(TXA₂)和潜在的血栓素合成酶抑制剂,能够抑制血栓素受体介导的血管平滑肌细胞的增殖,对预防血管疾病和治疗动脉粥样硬化具有潜在作用^[29]。

2.5 抗癌

近年来,水溶性聚合物肉桂多酚类化合物的抗肿瘤作用日益引起关注。Schoene NW等^[30-31]研究发现,肉桂总多酚能抑制急性淋巴细胞白血病细胞的增殖,其可能机制是通过调节p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)和细胞周期蛋白B1两种信号蛋白,破坏细胞周期G₂/M期中磷酸化/去磷酸化作用,阻碍细胞周期G₂/M期的进程。Assadollahi V等^[32]研究发现,肉桂水提取物能抑制急性髓系白血病细胞HL-60的增殖,并且呈现剂量和时间依赖性,这与其能阻滞细胞周期于G₁期有关。

此外,肉桂醛在体内外对多种肿瘤细胞也具有明显的杀伤、抑制或细胞毒作用。King AA等^[33]研究发现,用最小浓度(0.5~2.5 mmol/L)的肉桂醛体外作用于结肠癌HCT细胞4~6 h即可以明显诱导肿瘤细胞DNA损伤发生,抑制其DNA修复重组,减少自发性突变的发生。给予雄性转基因小鼠CB6F1-TgHras2(rasH2) 5 000 ppm肉桂醛26周后发现,甲基盐硝氨基吡啶(NNK)诱发的肺癌发生率以及肿瘤的基因多态性均明显降低^[34]。Cabello CM等^[35]研究发现,反式-肉桂醛是一种亲电的迈克尔反应受体分子,其在低浓度时能够抑制黑色素瘤细胞的增殖,且对荷黑色素瘤的SCID小鼠(T、B淋巴细胞缺陷型)模型也表现出明显的治疗作用。

2.6 其他

肉桂提取物除了上述药理活性之外,还具有止咳、治疗神经系统疾病以及抑制晚期糖基化终末产物(Advanced glycation end products, AGEs)形成等活性[衰老、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)及动脉粥样硬化的发生、发展跟体内AGEs的慢性蓄积有着密切的关系]。

侯仙明等^[36]利用小鼠哮喘模型观察肉桂的镇咳、平喘机制,发现肉桂能够通过显著降低小鼠血清中的白细胞介素2和5(IL-2、5)的含量,减少内皮素(ET)的分泌,以及抑制内源性一氧化氮和IL-5的分泌等,达到舒张支气管和减轻炎症反应的作用。

AD是一种中枢神经系统退行性疾病,AD老年斑的核心成分是 β -淀粉样蛋白多肽聚合物(A β)。Frydman-Marom A等^[37]从肉桂皮中提取出一种天然化合物CEppt,该化合物能够显著减少毒性A β 聚合物的形成与沉淀,且在体外能有效抑制神经嗜铬细胞瘤(PC12)细胞的活性。对AD转基因小鼠口服100 μ g/ml CEPpt化合物4个月后,发现小鼠脑内56 KDa A β 聚

合物水平明显降低,其认知行为也发生了明显的改善。

从肉桂中提取分离的酚类化合物,如表儿茶素、儿茶酸和原花青素B₂等能够显著抑制AGEs的形成^[38]。而AGEs与单核细胞表面特异性受体结合可产生一系列的病理学作用,导致慢性肾衰竭患者远期并发症如心血管病变、动脉粥样硬化及透析相关性淀粉样变的发生和发展。

3 结语

综上所述,肉桂提取物中含有丰富的化学成分并具有多种药理活性,其中肉桂醛类、酚类等是肉桂提取物中发挥药理活性的主要有效成分,这对于揭示肉桂提取物的药效物质基础提供了有力的依据,也为相关多活性新药的研发奠定了基础。但是,对具有多种生理活性的肉桂提取物的分离提取率的提高及药理活性的分子机制的揭示尚需更进一步的研究。

参考文献

- [1] Yeh HF, Luo CY, Lin CY, *et al.* Methods for thermal stability enhancement of leaf essential oils and their main constituents from indigenous cinnamon: *Cinnamomum osmophloeum*[J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(26): 6293.
- [2] Lin CC, Wu SJ, Chang CH, *et al.* Antioxidant activity of *Cinnamomum cassia*[J]. *Phytother Res*, 2003, 17(7):726.
- [3] Ooi LS, Li Y, Kam SL, *et al.* Antimicrobial activities of cinnamon oil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia* Blume[J]. *Am J Chin Med*, 2006, 34(3): 511.
- [4] Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* in vivo and in vitro[J]. *Phytother Res*, 2005, 19(3):203.
- [5] Nagai H, Shimazawa T, Matsuura N, *et al.* Immunopharmacological studies of the aqueous extract of *Cinnamomum cassia* (CCAq). I: Anti-allergic action[J]. *Jpn J Pharmacol*, 1982, 32(5):813.
- [6] Geng S, Cuia Z, Huang X, *et al.* Variations in essential oil yield and composition during *Cinnamomum cassia* bark growth[J]. *Industrial Crops and Products*, 2011, 33(1):248.
- [7] Tung YT, Chua MT, Wang SY, *et al.* Anti-inflammation activities of essential oil and its constituents from indigenous cinnamon: *Cinnamomum osmophloeum* twigs[J]. *Bioresour Technol*, 2008, 99(9):3 908.
- [8] 梁忠云,刘虹.肉桂皮挥发油的化学成分研究[J]. *香精香料化妆品*, 2008, 2(1):7.
- [9] Halliwell B. Free radicals and antioxidants-quo vadis? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(3): 125.
- [10] Shobana S, Naidu KA. Antioxidant activity of selected Indian spices [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2000, 62(2): 107.
- [11] Aravind R, Aneesh T, Bindu A, *et al.* Estimation of phenolics and evaluation of antioxidant activity of *Cinnamomum malabattrum* (Burm. F). Blume[J]. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 2012, 5(5):628.
- [12] Dong Y, Lu N, Cole RB. Analysis of the volatile organic compounds in *Cinnamomum cassia* bark by direct sample

- introduction thermal desorption gas chromatography mass spectrometry[J]. *J Essent Oil Res*, 2013, 25(6):458.
- [13] Georgiev L, Chochkova M, Totseva I, *et al*. Anti-tyrosinase, antioxidant and antimicrobial activities of hydroxycinnamoylamides[J]. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, 22(9):4173.
- [14] Lee SH, Lee SY, Son DJ, *et al*. Inhibitory effect of 2-hydroxycinnamaldehyde on nitric oxide production through inhibition of NF- κ B activation in RAW 264.7 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69(5):791.
- [15] Yu T, Lee S, Yang WS, *et al*. The ability of an ethanol extract of *Cinnamomum cassia* to inhibit Src and spleen tyrosine kinase activity contributes to its anti-inflammatory action[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2):566.
- [16] Hwang SH, Choi YG, Jeong MY, *et al*. Microarray analysis of gene expression profile by treatment of *Cinnamomi Ramulus* in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 cells [J]. *Gene*, 2009, 443(1/2):83.
- [17] Hong JW, Yang GE, Kim YB, *et al*. Anti-inflammatory activity of cinnamon water extract in vivo and in vitro LPS-induced models[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12(1):237.
- [18] Broadhurst CL, Polansky MM, Anderson RA. Insulin-like biological activity of culinary and medicinal plant aqueous extracts in vitro [J]. *J Agric Food Chem*, 2000, 48(3):849.
- [19] Cheng DM, 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.
- [20] Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, *et al*. Isolation and characterization of polyphenol type-A polymers from cinnamon with insulin-like biological activity[J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(1):65.
- [21] Kim SH, Choung SY. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic action of *Cinnamomi cassiae* (Cinnamon bark) extract in C57BL/Ks db/db mice[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(2):325.
- [22] Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 459(2):214.
- [23] Zheng H, Whitman SA, Wu W, *et al*. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2011, 60(11):3055.
- [24] Derosa G, Maffioli P. α -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5):899.
- [25] 侯家玉. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2002:30-31.
- [26] Song F, Li H, Sun J, *et al*. Protective effects of cinnamic acid and cinnamic aldehyde on isoproterenol-induced acute myocardial ischemia in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1):125.
- [27] Hwa JS, Jin YC, Lee YS, *et al*. 2-Methoxycinnamaldehyde from *Cinnamomum cassia* reduces rat myocardial ischemia and reperfusion injury in vivo due to HO-1 induction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2):605.
- [28] Xue YL, Shi HX, Murad F, *et al*. Vasodilatory effects of cinnamaldehyde and its mechanism of action in the rat aorta[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7:273.
- [29] Ko FN, Yu SM, Kang YF, *et al*. Characterization of the thromboxane (TP-) receptor subtype involved in proliferation in cultured vascular smooth muscle cells of rat[J]. *Br J Pharmacol*, 1995, 116(2):1801.
- [30] Schoene NW, Kelly MA, Polansky MM, *et al*. Water soluble polymeric polyphenols from cinnamon inhibit proliferation and alter cell cycle distribution patterns of hematologic tumor cell lines[J]. *Cancer Lett*, 2005, 230(1):134.
- [31] Schoene NW, Kelly MA, Polansky MM, *et al*. A polyphenol mixture from cinnamon targets p38 MAP kinase-regulated signaling pathways to produce G2/M arrest [J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(8):614.
- [32] Assadollahi V, Parivar K, Roudbari NH, *et al*. The effect of aqueous cinnamon extract on the apoptotic process in acute myeloid leukemia HL-60 cells[J]. *Adv Biomed Res*, 2013, 2:25.
- [33] King AA, Shauqhnessy DT, Mure K, *et al*. Antimutagenicity of cinnamaldehyde and vanillin in human cells: Global gene expression and possible role of DNA damage and repair [J]. *Mutat Res*, 2007, 616(1/2):60.
- [34] Imai T, Yasuhara K, Tamura T, *et al*. Inhibitory effects of cinnamaldehyde on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung carcinogenesis in rasH2 mice[J]. *Cancer Lett*, 2002, 175(1):9.
- [35] Cabello CM, Bair WB 3rd, Lamore SD, *et al*. The cinnamon-derived Michael acceptor cinnamic aldehyde impairs melanoma cell proliferation, invasiveness, and tumor growth[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(2):220.
- [36] 侯仙明, 王文智, 王亚利, 等. 肉桂对哮喘模型豚鼠血清中 IL-2, 5 的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(7):543.
- [37] Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, *et al*. Orally administered cinnamon extract reduces β -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16564.
- [38] Peng X, Ma J, Chao J, *et al*. Beneficial effects of cinnamon proanthocyanidins on the formation of specific advanced glycation end products and methylglyoxal-induced impairment on glucose consumption[J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(11):6692.

(收稿日期:2014-09-18 修回日期:2015-07-19)

(编辑:周 箐)