

范清华,周珂青,吴晓燕,等. 肉桂防治中枢神经系统疾病作用机制实验研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(5): 102-113.

Fan QH, Zhou KQ, Wu XY, et al. Progress in experimental research on the mechanism of action of cinnamon in central nervous system diseases [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(5): 102-113.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.05.011

肉桂防治中枢神经系统疾病作用机制实验研究进展

范清华¹,周珂青¹,吴晓燕¹,伍叙州¹,胡跃强^{2*}

(1.广西中医药大学,南宁 530001;2.广西中医药大学第一附属医院,南宁 530023)

【摘要】 肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)属樟科常绿乔木植物,以其树皮入药,其主要含有挥发油、多酚类、多糖类、黄酮类、萜烯醇类等化学成分,具有抑制神经炎症反应、氧化应激、神经细胞凋亡,神经保护以及改善脑缺血再灌注等作用。随着现代医学的进步,发现该药在防治中枢神经系统疾病(central nervous system diseases, CNSD)方面具有独特的优势,肉桂及其制剂已广泛应用于阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的治疗,因此,肉桂治疗 CNSD 成为热点研究方向之一。目前,肉桂在神经系统中的作用机制尚未有全面的概括与总结,因此,本文通过总结近年来国内外肉桂治疗 CNSD 实验研究进展进行归纳,为肉桂的临床研究及开发利用提供循证医学证据。

【关键词】 肉桂;中枢神经系统疾病;作用机制;活性成分;实验研究

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 05-0102-12

Progress in experimental research on the mechanism of action of cinnamon in central nervous system diseases

FAN Qinghua¹, ZHOU Keping¹, WU Xiaoyan¹, WU Xuzhou¹, HU Yueqiang^{2*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China.

2. the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023)

【Abstract】 *Cinnamomum cassia* Presl belongs to the camphor family of evergreen trees, and its bark is used as a medicine. It contains volatile oils, polyphenols, polysaccharides, flavonoids, flavanols, and other chemical constituents that can inhibit the neuroinflammatory response, oxidative stress, and neuronal apoptosis, and provide neuroprotection, as well as improving cerebral ischemia-reperfusion. Progress in modern medicine has demonstrated that cinnamon has unique advantages in terms of the prevention and treatment of central nervous system diseases (CNSD), and cinnamon and its preparations have been widely used to treat neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. The role of cinnamon for the treatment of CNSD has thus become a hot research topic; however, its mechanism of action in the nervous system has not been comprehensively outlined and

【基金项目】 国家中医药管理局高水平重点学科-中医内科(ZYYZDXK-2023166);广西中医药大学“歧黄工程”高层次人才团队(202410);广西中医药重点学科建设项目(GZXK-Z-20-13)。

【作者简介】 范清华(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治缺血性中风的基础与临床研究。

E-mail:595913369@qq.com

【通信作者】 胡跃强(1973—),男,博士,教授,博士生导师,研究方向:中医药防治缺血性脑血管疾病。E-mail:137463195@qq.com

summarized. This review therefore summarizes the progress in experimental research worldwide, regarding the use of cinnamon to treat CNSD, to provide an evidence base for clinical research and to develop the use of cinnamon.

【Keywords】 cinnamon; central nervous system disorders; mechanism of action; active ingredient; experimental research

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肉桂是樟科常绿乔木植物肉桂(*Cinnamomum cassia* Presl)的干燥树皮,主要分布在广东、广西、福建等省区的热带及亚热带地区。肉桂始载于《神农本草经》,其性味辛甘,大热^[1],在《日华子本草》中记载其具有通九窍、益精、益火消阴、温补命门之功^[2]。肉桂的化学成分目前分离鉴定出 160 多种^[3],其主要由挥发性和非挥发性两个部分组成,以肉桂醛(Cinnamaldehyde, CA)、乙酸肉桂酯^[3]、邻甲氧基肉桂醛等为主的挥发性成分和肉桂多酚类、肉桂多糖类、肉桂黄酮类及其他成分在内的非挥发性成分^[4]。

最新研究表明,肉桂可通过多靶点及多通路对神经炎、动脉粥样硬化^[5]、胃溃疡^[6]、糖尿病^[7]等疾病发挥出抗氧化、神经保护等功效^[4]。目前肉桂及其制剂已广泛应用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson's disease, PD)^[8]等神经退行性疾病^[9]的治疗,且疗效显著,现将肉桂及其制剂治

疗中枢神经系统相关疾病的实验研究做一综述,以探讨其防治 CNSD 的作用机制。

1 肉桂在中枢神经系统疾病中的应用及作用机制

CNSD 是一类全球发病率极高的疾病,包括缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, IS)、AD、PD、情绪障碍、脊髓障碍等疾病^[10],严重影响患者的生活和工作,给家庭和社会带来沉重的经济负担^[11]。故需对 CNSD 引起高度重视,防治此类疾病刻不容缓。研究表明,肉桂及其化学成分具有抗神经炎症、神经保护、抗氧化、抑制神经细胞凋亡、改善认知障碍、抗焦虑抑郁等作用,其通过多样化的生物途径及通路协同作用,发挥治疗 CNSD 的作用,如图 1 所示。

1.1 AD

AD 是以进行性认知、记忆障碍为主要临床表现神经退行性疾病^[11]。AD 的典型病理特征

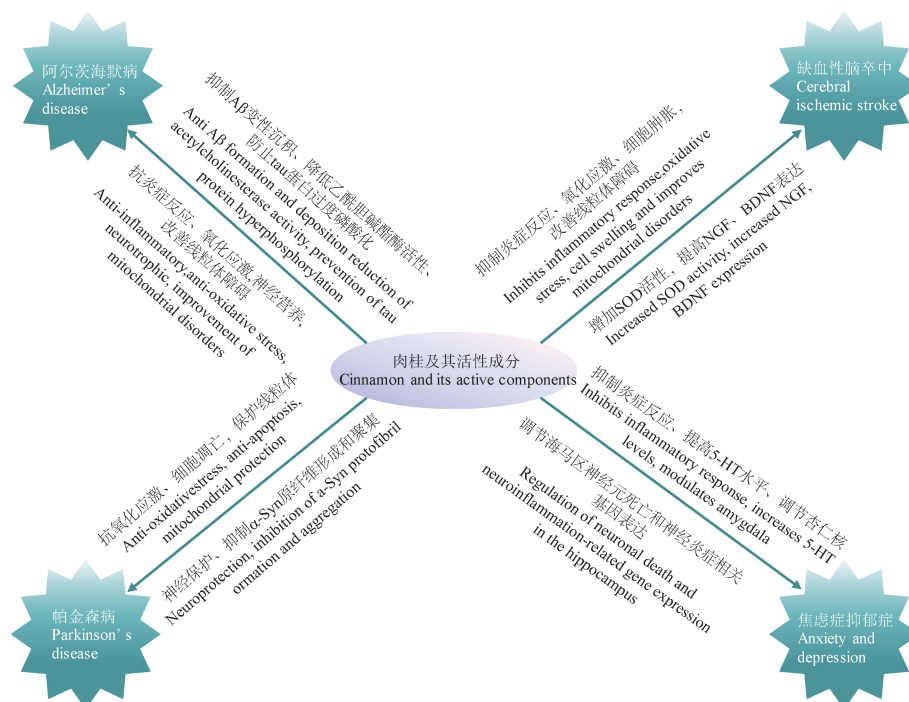


图 1 肉桂在中枢神经系统疾病中的作用及机制

Figure 1 Role and mechanism of cinnamon in central nervous system diseases

是 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, $A\beta$) 沉积形成的老年斑和由 tau 蛋白质过度磷酸化后形成的神经纤维缠结 (neurofibrillary tangle, NFT) 所致细胞内扭曲纤维^[12]。另外,炎症反应^[13]和氧化应激^[14]作用对神经细胞结构和功能的改变也有所影响。

肉桂活性成分通过抑制 $A\beta$ 形成与沉积、降低乙酰胆碱酯酶活性、防止 tau 蛋白过度磷酸化、抑制炎症信号通路、减少炎症因子产生、抗氧化应激,营养神经以及改善线粒体功能障碍等多途径对 AD 的治疗发挥神经保护作用。

1.1.1 抗 $A\beta$ 形成与沉积

肉桂提取物 (Cortex cinnamomum extract, CE) 可有效抑制有毒 $A\beta$ 寡聚物的产生和斑块形成,进而防止 $A\beta$ 对神经元 PC12 细胞的毒性作用^[15]。CE 中 CA、黄烷醇和原花青素,可减少 SH-SY5Y 细胞系中 $A\beta$ 的聚集,并抑制 $A\beta$ 诱导的神经毒性^[16]。CE 含有的苯丙类化合物可使稳定表达淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的中国仓鼠卵巢细胞 (Chinese hamsters ovary, CHO) 中 β 分泌酶 (β -secretase) 和 β -secretase 切割产生的片段 (soluble β amyloid precursor protein, sAPP β) 的含量降低,从而有效降低 $A\beta_{40}$ 的产生。根据开柱色谱法和高效液相色谱法可引导分离出以下 6 种苯丙类化合物:丁香树脂醇、中间树脂醇、香豆素、2'-羟基肉桂醛 (2-hydroxycinnamaldehyde, HCA)、cryptamigin A、3',5,7-三甲氧基表儿茶素^[17]。

$A\beta$ 在某些自然条件下转化为不溶性聚集体,这类由于蛋白质错误折叠所形成的聚集体,在细胞外积累并形成细胞内包涵体时,也被称为淀粉样原纤维或斑块^[18]。在 CE 对鸡卵蛋白溶菌酶 (Hen egg white lysozyme, HEWL) 颤动抑制作用的体外研究中,发现 CE 的芳香族小分子可以直接插入早期聚集体的淀粉化核中,通过破坏 π - π 相互作用抑制淀粉样纤维形成^[19]。

1.1.2 抑制乙酰胆碱酯酶活性

AD 的发病机制尚不清楚,目前有研究认为其发病与乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 的水解密切相关。乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 可以快速水解突触前膜的 ACh,使神经递质对突触后膜的兴奋作用下降,导致 AD 的认知障碍^[20]。同时,也有研究认为 AChE 在淀粉样斑

块形成的过程中起到关键作用,可促进毒性 $A\beta$ 的合成、沉积和聚集^[21]。因此,抑制 AChE 可以延迟 ACh 的水解来改善脑区胆碱能功能和降低 $A\beta$ 沉积,这是治疗 AD 的关键策略之一。

在谷氨酸钠诱导下的非转基因 AD 大鼠模型 (non-transgenic rat model of AD, NTAD) 的生命早期阶段给予 CE,发现其更适用于预防治疗,因为它能增加磷酸化糖原合酶激酶-3 β (phosphorylated glycogen synthase kinase-3 β , pGSK3 β),抑制 AChE 活性,增加海马区域的神经元数量^[22]。其中,pGSK3 β 是胆碱代谢的关键因素^[23]。有研究发现肉桂精油可有效地在体外抑制 AChE 和丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE) 的活性,表明其具有治疗 AD 患者的潜力^[24]。

1.1.3 抗 tau 蛋白过度磷酸化

在甲醛诱导的大鼠模型实验中,CE 可显著改善大鼠的 Morris 水迷宫表现,通过降低高度磷酸化的 tau 蛋白 (p-tau)、蛋白酶 Caspase-8、白细胞介素 IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- α 的水平,从而改善认知能力^[25]。CA 和表儿茶素通过与 Tau187 半胱氨酸相互作用,抑制 Tau187 淀粉样蛋白形成,以促使神经纤维缠结解离;同时,通过抗氧化作用以保护 tau 蛋白免受活性氧物质刺激,降低缠结产生,从而降低 $A\beta$ 沉积^[12]。

1.1.4 抗神经炎症反应

神经炎症可能是 AD 发病的重要组成部分^[26]。常见炎症通路主要有核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路和丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路,它们可启动和调节几个炎症过程的表达^[5]。小胶质细胞可介导神经细胞的炎症反应,激活后产生大量的炎症因子 (如 TNF- α 、IL-6、IL-8 等)、趋化因子、神经调节素等,这不仅对血脑屏障产生了破坏作用,还会加剧多巴胺能神经元的退行性变性、缺失甚至坏死^[27]。

在 Morris 水迷宫物体识别测试和矿场测试下发现,反式肉桂醛 (Trans-Cinnamaldehyde, TCA) 可明显提高脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导下神经炎症模型小鼠的空间学习和记忆能力。TCA 通过激活核因子红细胞 2 相关因子 2 (Nrf2),恢复海马中下游抗超氧化物歧化酶

(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)的水平,同时降低海马 IL-1 β 、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和 Caspase-3 的表达,从而发挥抗氧化应激、抑制神经炎症作用^[28]。在 LPS 诱导下小鼠小胶质细胞(BV-2)体外实验中,TCA 可通过抑制细胞外信号调节激酶通路 MEK1/2-ERK1/2,缩短诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA 的半衰期,阻断 iNOS 表达,减少一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,从而减少神经炎症发生^[5]。TCA 也可通过阻断 NF- κ B 信号通路,来抑制 LPS 诱导的 NO 产生和 iNOS、IL-1 β 等促炎因子的表达,以减弱小胶质细胞活化,从而防止神经炎症诱导的神经元损伤^[29]。有研究发现,HCA 可通过靶向 LRP1 抑制 ERK、JNK、p38 MAPK 和 NF- κ B 信号通路活化,降低促炎因子表达^[9]。

1.1.5 抗氧化应激、营养神经

肉桂粉溶剂通过提高 D-半乳糖(D-galactose, D-gal)诱导的 AD 大鼠海马组织中 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,降低 MDA 含量,改善大鼠学习记忆能力^[29]。肉桂中苯甲酸钠(sodium benzoate, NaB)通过抑制 D-氨基酸氧化酶(D-amino acid oxidase, DAAO)的活性,改善轻度 AD 患者的认知功能和整体功能^[30]。肉桂粉溶剂及代谢产物 NaB 通过抑制 5XFAD 转基因小鼠海马体中激活激酶 P21^{rac} 的活化,降低同型半胱氨酸和谷胱甘肽水平,以改善小鼠的记忆和学习能力;NaB 可减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,抑制海马体中 A β 的沉积^[31]。同时,肉桂粉溶剂及代谢产物 NaB 通过作用于 PKA-CREB 信号通路,上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和神经营养蛋白-3(neurotrophin-3, NT-3)的水平,体现了 NaB 对神经细胞的营养特性^[32]。

1.1.6 改善线粒体功能障碍、抗细胞凋亡

有研究表明,CA 可通过维持线粒体正常形态、抑制 A β 沉积后诱导的线粒体毒素反应、维持线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)和降低 ROS 产生,改善线粒体功能障碍,从而延缓 AD 病程进展^[32]。CA 通过抑制 Drp1 蛋白表达来维持线粒体功能正常,同时也能抑制

A β 的寡聚化,降低其细胞毒性^[33]。半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶(Caspase)是一类与凋亡密切相关的蛋白水解酶家族,必须通过自身活化或相互激活,经过裂解和重新组装,形成活性复合物才能启动凋亡程序^[34]。其中,线粒体途径(Caspase-9)是导致 AD 细胞凋亡的主要途径之一。CA 可减轻神经细胞活力丧失,稳定 MMP,减少 ROS 和细胞色素 c 的含量的作用,此外,可通过抑制 Caspase-9 和-3 的活性和促凋亡蛋白 Bax 的表达,增加抗凋亡相关蛋白 Bcl-2 表达,并降低细胞自噬标志物 LC3-II/LC3-I 比值对受损神经细胞可起到抗细胞凋亡作用^[35]。

1.2 IS

IS 又称脑梗死,是临床最常见的脑血管疾病。IS 通常由动脉闭塞引起,具有高发病率、病死率和致残率的特点^[36],会导致一系列生理和病理过程,包括氧化应激、细胞凋亡和炎症等,对神经细胞造成不可逆的损伤^[37]。

肉桂及其活性成分通过作用于包括经典的 NF- κ B 信号通路在内的多通路来起到抗神经炎症,抑制氧化应激、减轻细胞肿胀、改善线粒体功能障碍,同时提高 SOD 活性、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和 BDNF 表达来发挥治疗作用,对恢复 IS 大脑的正常功能、保护血脑屏障、减轻脑梗死引起的组织损伤和功能障碍。

1.2.1 抗神经炎症反应

动脉粥样硬化引起颈动脉和颅内动脉狭窄是 IS 发病因素之一,同时动脉粥样硬化也是一种慢性炎症性疾病。目前炎症在 IS 机制中的相对作用尚未清楚,多项研究表明抗炎疗法可降低血管风险,包括脑梗死、冠状动脉疾病^[38]。实验发现,CA 能够明显降低 Toll 样受体 4(Toll like receptors 4, TLR4)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)和 NF- κ B 信号通路的活化,从而降低 TNF- α 、IL-1 β 、趋化因子配体 2(chemokine(C-C motif) ligand 2, CCL2)和内皮细胞白细胞黏附分子-1(ELAM-1)的水平,通过抗炎来改善永久性脑缺血^[39]。TCA 通过降低缺血再灌注(middle cerebral artery occlusion, MCAO)诱导脑损伤小鼠中 iNOS 和环氧化酶(Cyclooxygenase-2, COX-2)蛋白表达,可显著减少脑组织梗塞面积^[40]。该研究进一步验

证实验发现,TCA 可抑制 LPS 诱导的小胶质细胞中 NO 产生,降低 iNOS 和 COX-2 蛋白表达。此外,TCA 还可抑制 NF- κ B 信号通路中 p65 和 p50 的核转位来降低肿瘤坏死因子相关核酸 TNF- α mRNA 表达,增加 I κ B α ^[40]。I κ B α 通过与 NF- κ B 结合,阻止其进入细胞核,从而抑制 NF- κ B 的转录活性^[41]。

1.2.2 抗氧化应激

肉桂水提液通过增加 SOD 活性、提高 NGF 和 BDNF 表达,降低 MDA 含量,对脑组织起到抗氧化应激和改善神经因子表达的作用,对慢性脑缺血大鼠起保护作用^[42]。亦有研究发现,肉桂水提液,通过抑制羟自由基(hydroxyl radical, OH)的生成和提高 GSH-Px 的活性具有抗氧化作用,可修复脑缺血再灌注后损伤,并预防性降低自由基代谢后损伤^[43]。肉桂中槲皮素可降低 ROS 含量,并诱导核转录因子红系 2 相关因子 2/血红素加氧酶-1(nuclear factor erythroid -2-related factor2 / heme oxygenase 1, Nrf2/HO-1) 信号通路表达,从而调控抗氧化蛋白的表达,维持细胞内的氧化还原平衡^[44]。

1.2.3 减轻细胞肿胀、改善线粒体功能障碍

星形胶质细胞肿胀是一种细胞源性水肿,多发生于脑缺血,与血管源性水肿共同导致脑水肿。在缺血性损伤中,线粒体功能障碍导致细胞肿胀^[45],原理多与线粒体通透性转变(mPT)导致内膜电位去极化有关。肉桂多酚提取物(cinnamon polyphenol extract, CPE),通过抑制 mPT 以实现减少细胞肿胀,并降低线粒体内膜电位 DeltaPsi (m) 来保护氧糖剥夺(oxygen and glucose deprivation, OGD)后神经细胞的线粒体生物能,从而改善脑缺血^[46]。此外,肉桂有效成分中的原花青素 A 型三聚体,通过降低神经细胞自由基、细胞内钙([Ca²⁺]_i)含量,改善线粒体功能障碍和减少谷氨酸(glutamate, Glu)摄取^[47]。

1.3 PD

PD 是第二大常见神经退行性疾病,临床表现为姿势和步态异常、运动迟缓、静止性震颤等^[11],其特征是黑质(substantia nigra, SN)致密部的多巴胺能神经元显著减少,致使 SN-纹状体通路受损,并且残存神经细胞内出现嗜酸性包涵体,即路易小体^[8]。PD 的发病机制尚未明确,

可能与线粒体功能障碍、氧化应激、细胞凋亡和炎症等有关^[48]。

酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)是一种儿茶酚胺合成的限速酶,可作为中脑神经元的标志物。 α -突触核蛋白(α -Syn)是多种神经系统疾病胞质包涵体的组成结构之一,在神经细胞的突触释放多巴胺(dopamine, DA)的过程中起关键作用^[32]。其一般具有维护突触传递神经冲动、参与调节多巴胺合成和保护神经细胞的功能。但是在外界损伤的条件下, α -Syn 聚集成神经细胞中的原纤维,损害神经细胞。对过表达 α -Syn 基因 PD 黑腹果蝇进行体内实验发现,CE 可以减少脑内 α -Syn 积累,具有抑制 α -Syn 原纤维形成和聚集作用^[8]。CA 通过增加 SN 内 TH 的含量和降低 α -Syn 的过表达,从而减轻多巴胺能神经元损伤,对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的亚急性帕金森病模型小鼠具有神经保护作用^[49]。在利血平诱导的 PD 大鼠模型中,CA 可使大鼠黑质中多巴胺受体 D1(dopamine receptor D1, DRD1)阳性表达面积占比增多, α -Syn 水平下调,TH 的表达上调,且脑中 DA、3,4-二羟基苯乙酸(3,4-dihydroxyphenethylamine, DOPAC)和高香草酸(Homovanillic acid, HVA)神经递质水平上调^[50]。

现代研究表明,星形胶质细胞中 PD 相关有益蛋白 Parkin 和 DJ-1 的上调和/或维持对 PD 具有治疗效果。肉桂及其代谢产物 NaB 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中发挥神经保护作用,通过抑制 iNOS 保护激活的星形胶质细胞中的 Parkin/DJ-1,使 DJ-1 和 Parkin 水平上调。此外,肉桂和 NaB 改善了运动表现,可使 PD 小鼠模型的 SN 和纹状体中的多巴胺水平恢复正常化^[51]。肉桂总黄酮通过抑制神经细胞 DNA 损伤,降低 Caspase-9 表达及 MDA 含量,升高 SOD 及对 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)活性对神经细胞具有抗氧化应激、保护线粒体、减少细胞凋亡作用^[52]。

综上,肉桂中的活性成分对 PD 可以起到神经保护作用,通过抑制 α -Syn 异常聚集、抗氧化应激、细胞凋亡、保护线粒体,从而改善 PD 行为学障碍,起到治疗作用。同时,肉桂醛与已被临床

应用于治疗 PD 的首选药物美多芭具有相似的抗帕金森病作用^[50]。这表明肉桂在抗帕金森病方面具有一定的潜力,有望成为治疗 PD 的新药。

1.4 焦虑症和抑郁症

焦虑症是最常见的精神障碍之一,大多数焦虑亚型的一线药物是选择性血清素再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI),包括帕罗西汀、舍曲林等。然而,长期服用 SSRI 会带来各种不良反应^[53]并且存在起效延迟和快速耐受的不足。抑郁症是一种广泛存在的精神疾病,以情绪低落、思维迟缓和自主活动减少为特征。由于发病机制复杂且常伴随其他慢性疾病,抑郁症在治疗上有起效难、病情反复和药物依赖的缺点^[54]。

肉桂及其活性成分通过调节杏仁核功能、抑制炎症通路相关作用、减少炎症因子表达、提高 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平,调节海马区神经元死亡和神经炎症相关基因表达来起到缓解焦虑抑郁的作用。最新研究表明,对睡眠不足模型大鼠的杏仁核(Amygdala, CeA)内注射 CA,通过记录和观察小鼠直立试验、排便情况、伤害性行为,以及焦虑测试,得出 CA 可缓解 CeA 和腹侧前扣带皮层(Ventral anterior cingulate cortex, vACC)之间的功能障碍,减少负性情绪,从而改善急性疼痛和焦虑感^[55]。TCA 对慢性不可预知应激模型(Chronic unpredictable mild stress model, CUMS)小鼠可通过抑制前额皮质和海马中的 NF- κ B 通路和 NLRP3 炎症小体的激活,使 TLR4、P50、P-P65、TNF- α 、NLRP3、调节细胞焦亡蛋白 ASC、Caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 减少^[54]。在强迫游泳实验中,经 TCA 处理后小鼠不动时间显著减少,表明 TCA 具有改善抑郁行为作用;进一步研究发现,TCA 可提高海马中 5-HT 水平,并降低 Glu/ γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)比值、COX-2、瞬时受体电位香草酸亚型 1 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)和大麻素受体 1(Cannabinoid 1 receptor, CB1)的含量^[56]。研究发现,吸入肉桂精油(Cinnamon essential oil, CIEO)可使海马体中的 17 个基因下调,15 个基因上调,其中 DCC、EG2 和 FOS 是参与焦虑相关生物过程和途径的最重要的基因,包括神经元死亡和神经炎症的调节,具有缓解焦虑作

用^[49]。肉桂油固体自微乳可改善海马损伤,通过提高 5-HT、NE 和 DA 的含量,降低炎症因子表达^[57]。

2 肉桂与其他中药配伍在中枢神经系统疾病中的应用

王月儿等^[58]发现“肉桂-黄连”可调节 PI3K、AKT、mTOR、4EBP1 蛋白表达水平,从而调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,发挥抗抑郁作用。最新研究发现,由肉桂、黄连组成的交泰丸通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴的反馈及负反馈平衡,降低 IL-1 β 和 TNF- α 表达,来缓解大鼠的失眠症状^[59]。交泰丸通过降低 APP^{swe}/PS1dE9 双转基因小鼠脑组织内氧化应激水平,激活 PI3K/AKT 信号通路,从而改善记忆障碍^[60]。翟振威^[61]发现交泰丸,通过 AKT1、TP53、IL6 以及 TNF 等核心靶点来调控内源性褪黑素,同时可提高 5-HT、五羟吲哚乙酸、DA、Glu 和乙酰胆碱的表达,降低肾上腺素和去甲肾上腺素的表达,改善睡眠障碍。“附子-肉桂”是经典温阳药对,叶强等发现附子、肉桂配伍后总碱、酯型生物碱含量均有所下降,但附子成分总体升高,反映出附子肉桂配伍能较好促进附子成分溶出,有利于缓解附子毒性且发挥温肾补火作用^[62]。陆欣怡等^[63]研究温阳生肌膏中肉桂与丁香配伍可通过清除细胞 ROS,改善线粒体功能,增加 ATP 生成,从而减轻高糖诱导的血管内皮细胞损伤。

3 总结与展望

在近年来针对 CNSD 的治疗和疗效机制研究中,肉桂提取物、肉桂醛、反式肉桂醛、表儿茶素、肉桂代谢产物苯甲酸钠和肉桂多酚提取物展现出了显著的神经保护作用,这些活性成分通过抑制神经炎症、氧化应激、神经细胞凋亡和改善线粒体功能障碍等提高神经细胞存活率、减少神经元损伤。此外,肉桂相关活性成分可改善认知功能障碍、减少缺血再灌注损伤和缓解焦虑抑郁症状,从而有效地干预、缓解以及治疗 CNSD。值得注意的是肉桂在抑制神经炎症反应中的表现,其可通过对炎症因子、环氧化酶及相关炎症信号通路(NF- κ B、MAPK 等)的影响和对 NO 水平的调节,从而在 AD、IS、PD、焦虑症和抑郁症模型中发

挥神经保护作用。随着基因组学、转录组学、蛋白质组学等技术的发展,未来的研究可以利用多组学数据的整合,以深入地了解肉桂防治 CNSD 的复杂网络。表 1 显示根据现有研究,肉桂及

表 1 肉桂活性成分防治中枢神经系统疾病作用及机制

Table 1 Effects and mechanisms of active components of cinnamon against central nervous system diseases

疾病 Diseases	活性成分 Active ingredient	模型 Model	剂量 Dosage	机制 Machine
AD	CE ^[15]	PC12 细胞 PC12 cell	10、100 μg/mL	Aβ 寡聚体和斑块形成 ↓ Aβ oligomers and plaques ↓
	CE ^[16]	SH-SY5Y 细胞 SH-SY5Y cell	2、5 μmol/L	Aβ 聚集和毒性 ↓ Aβ aggregation and toxicity ↓
	CE ^[17]	APP-CHO	50、100 μg/mL	β-secretase ↓ sAPPβ ↓ Aβ40 ↓
	CE ^[19]	HEWL	0.1~1 mg/mL	淀粉样纤维形成 ↓ Amyloid fibril formation ↓
	CE ^[22]	NTAD 大鼠 NTAD rat	50 mg/kg	pGSK3β ↑ AChE ↓
	肉桂精油 ^[24] Cinnamon oil	AChE	100、500 mg/mL	AChE ↓ BChE ↓
	CE ^[25]	Wistar 大鼠 Wistar rat	100、200、 400 mg/kg	p-tau ↓ Caspase-8 ↓ IL-6 ↓ TNF-α ↓
	CA、表儿茶素 ^[12] CA, epicatechin	Tau187	200 μg/mL	Tau187 ↓ NFT ↓ Aβ ↓
	TCA ^[28]	LPS 诱导小鼠 LPS-induced mouse	50 mg/kg	Nrf2 ↑ Aβ ↓ IL-1β ↓ MDA ↓ Caspase-3 ↓ SOD ↑ GST ↑
	TCA ^[5]	LPS 诱导 BV-2 LPS-induced BV-2	10 μmol/L	MEK1/2-ERK1/2 ↓ iNOS mRNA ↓ NO ↓
	TCA ^[29]	LPS 诱导 BV-2 LPS-induced BV-2	10 μmol/L	NF-κB ↓ NO ↓ iNOS ↓ IL-1β ↓
	HCA ^[9]	LPS 诱导 BV-2 LPS-induced BV-2	2 μmol/L	ERK ↓ JNK ↓ p38 MAPK ↓ NF-κB ↓
	肉桂粉溶剂 ^[29] Cinnamon powder solvent	D-半乳糖诱导 SD 大鼠 D-Gal induced SD rat	4 g/kg	SOD ↑ GSH-Px ↑ MDA ↓
	NaB ^[30]	aMCI、AD 患者 aMCI, AD patient	250~750 mg/d	DAAO ↓
	肉桂粉溶剂及 代谢产物 NaB ^[31] Cinnamon powder solvent and metabolite NaB	5XFAD 小鼠 5XFAD mouse	100 mg/kg	P21 ^{rac} ↓ ROS ↓ Aβ ↓
	肉桂粉溶剂及 代谢产物 NaB ^[32] Cinnamon powder solvent and metabolite NaB	原代人星形 胶质细胞 Primary human astrocyte	250、500 μmol/L	BDNF、NT-3 ↑
	CA ^[32]	SH-SY5Y 细胞 SH-SY5Y cell	100 μmol/L	Aβ 聚集和毒性 ↓ ROS ↓ 维持 MMP Aβ aggregation and toxicity ↓ ROS ↓ maintenance of MMP
	CA ^[35]	谷氨酸诱导 PC12 细胞 Glutamate-induced PC12 cells	5、10、 20 μmol/L	ROS ↓ 细胞色素 c ↓ Caspase-9 和 -3 活性 ↓ Bax ↓ Bcl-2 ↑ LC3-II/LC3-I ↓ 稳定 MMP ROS ↓ cytochrome c ↓ Caspase-9 and -3 activity ↓ Bax ↓ Bcl-2 ↑ LC3-II/LC3-I ↓ maintenance of MMP
	CA ^[39]	永久性 MCAO 诱导 SD 大鼠 Permanent MCAO- induced in SD rat	50 mg/kg	TLR4 ↓ TRAF6 ↓ TNF-α ↓ IL-1β ↓ CCL2 ↓ ELAM-1 ↓ NF-κB ↓

续表1

疾病 Diseases	活性成分 Active ingredient	模型 Model	剂量 Dosage	机制 Machine
IS	TCA ^[40]	MCAO 再灌注 BL/6 小鼠 MCAO reperfusion in BL/6 mouse	10、20、 30 mg/kg	INOS ↓ COX-2 ↓ NF-κB ↓
	TCA ^[40]	LPS 诱导 BV-2 LPS-induced BV-2	12.5、25、 50 μmol/L	NO ↓ iNOS ↓ COX-2 ↓ TNF-α mRNA ↓ NF-κB p6 ↓ NF-κB p50 ↓ IκBα ↑
	肉桂水提液 ^[42] Cinnamon aqueous extract	Wistar 大鼠 Wistar rat	2.1、4.2 g/kg	SOD ↑ NGF ↑ BDNF ↑ MDA ↓
	肉桂水提液 ^[43] Cinnamon aqueous extract	MCAO 再灌注 SD 大鼠 MCAO reperfusion in SD rat	10、20、40 g/kg	.OH ↓ GSH-Px ↑
	槲皮素 ^[44] Quercetin	MCAO 再灌注 SD 大鼠 MCAO reperfusion in SD rat	10 μmol/L	ROS ↓ Nrf2/HO-1 ↑
	CPE ^[46]	OGD 处理后 C6 神经胶质瘤细胞 OGD-treated C6 glioma cell	0.01 mg/mL	mPT ↓ DeltaPsi(m) ↓
	原花青素 A 型 三聚体 ^[47] Proanthocyanidin A-Trimer	OGD 处理后 C6 神经 胶质瘤细胞 OGD-treated C6 glioma cell	11.57~ 115.00 μmol/L	自由基 ↓ [Ca ²⁺] _i ↓ Free radicals ↓ [Ca ²⁺] _i ↓
PD	CE ^[8]	黑腹果蝇 Drosophila melanogaster	0.75 mg/mL	α-Syn ↓
	CA ^[49]	MPTP 诱导小鼠 MPTP-induced mouse	0.15、0.3、 0.6 mg/g	TH ↑ α-Syn ↓
	CA ^[50]	Wistar 大鼠 Wistar rat	200 mg/kg	DRD1 ↑ α-Syn ↓ TH ↑ DA ↑ DOPAC ↑ HVA ↑
	肉桂粉溶剂及 代谢产物 NaB ^[51] Cinnamon powder solvent and metabolite NaB	MPTP 诱导小鼠 MPTP-induced mouse	50、100 mg/kg	iNOS ↓ DJ-1 ↑ Parkin ↑
焦虑症、 抑郁症 Anxiety, depression	肉桂总黄酮 ^[52] Cinnamon total flavonoids	6-OHDA 诱导 PC12 细胞 6-OHDA induced PC12 cell	40、60、 80 μg/mL	Caspase-9 ↓ MDA ↓ SOD ↑
	CA ^[55]	Wistar 大鼠 Wistar rat	10 μmol/L	CeA 和 vACC 之间的功能障碍 ↓ 负面情绪 ↓ Alleviates dysfunction between CeA and vACC ↓ negative emotions ↓
	TCA ^[54]	CUMS 小鼠 CUMS mouse	10 mg/kg	NF-κB ↓ NLRP3 ↓ TLR4 ↓ P50 ↓ p-p65 ↓ TNF-α ↓ NLRP3 ↓ ASC ↓ Caspase-1 ↓ IL-1β ↓ IL-18 ↓
	TCA ^[56]	CUMS 小鼠 CUMS mouse	50 mg/kg	5-HT ↑ Glu/GABA ↓ COX-2 ↓ TRPV1 ↓ CB1 ↓
	CIEO ^[53]	CUMS 小鼠 CUMS mouse	20、40 mg/mL	海马区神经元死亡和神经炎症相关基因表达 ↓ Expression of genes associated with neuronal death and neuroinflammation in the hippocampus ↓
	肉桂油固体自微乳 ^[57] Cinnamon oil solid self-microemulsion	CUMS 小鼠 CUMS mouse	40、100、 200 mg/kg	5-HT ↑ NE ↑ DA ↑ 炎症因子 ↓ 5-HT ↑ NE ↑ DA ↑ inflammatory factors ↓

注：“↑”表示表达水平增加，“↓”表示表达水平降低。
Note: ‘↑’ indicates an increase in expression level, ‘↓’ indicates a decrease in expression level.

其活性成分在 CNSD 的动物模型、细胞实验和分子生物学研究中,所使用的剂量范围并未展现出明显的毒性反应,反而均表现出了良好的治疗效果。

目前肉桂及其活性成分在动物、细胞和分子模型中取得了较好的疗效,而且在治疗多种神经系统疾病中与相应的西药治疗效果相仿,其安全性更高,毒副作用相对较少,因此,值得推广应用于各种神经系统疾病。然而,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,使其难以广泛应用。关于肉桂递送体系最新研究发现,乳液、微乳液、纳米乳液、皮克林乳液和微胶囊等先进的药物载体技术能够有效地修饰和递送肉桂主要活性成分,提高了其水溶性、稳定性、缓释性以及生物利用率^[4],为肉桂的广泛应用提供了新的途径和方向。最后,肉桂的应用仍需结合中医的辨证论治思想,加强肉桂与其他中药配伍治疗 CNSD 的药理机制研究,为肉桂及其活性成分的临床应用和相关制剂的研发提供理论依据。

参考文献:

- [1] 张帅. 基于引经报使理论的《本草纲目》中 24 味引经药特点研究 [D]. 保定:河北大学, 2024.
ZHANG S. A Study on the Characteristics of 24 Medicines for Introducing Meridians in the Compendium of Materia Medica Based on the Theory of Introducing Meridians and Promoting Meridians [D]. Baoding: Hebei University, 2024.
- [2] 殷胜骏, 周畅, 刘月, 等. 《韩氏医通》交泰剂用于失眠的方证对应关系探赜 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39 (9): 4726-4729.
YIN S J, ZHOU C, LIU Y, et al. Exploration on the formula-pattern correspondence of Jiaotai Prescription in HANs' Clear View of Medicine for insomnia [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39 (9): 4726-4729.
- [3] GUO J, JIANG X, TIAN Y, et al. Therapeutic potential of cinnamon oil: chemical composition, pharmacological actions, and applications [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2024, 17(12): 1700.
- [4] 刘婕琳, 刘功良, 李南薇, 等. 肉桂活性成分、功效及递送体系研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2024, 45(10): 196-202.
LIU J L, LIU G L, LI N W, et al. Research progress in bioactive ingredients, health benefits and delivery systems of cinnamon [J]. Food Res Dev, 2024, 45(10): 196-202.
- [5] 沈梦婷, 白丹妮, 王庆伟, 等. 肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3218-3225.
SHEN M T, BAI D N, WANG Q W, et al. Research progress on anti-inflammatory mechanism of Cinnamomum cassia and its active components [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(10): 3218-3225.
- [6] ABDEL-KAWI S H, HASHEM K S, SAAD M K, et al. The ameliorative effects of cinnamon oil against ethanol-induced gastric ulcer in rats by regulating oxidative stress and promoting angiogenesis [J]. J Mol Histol, 2022, 53 (3): 573-587.
- [7] MORIDPOUR A H, KAVYANI Z, KHOSRAVI S, et al. The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Phytother Res, 2024, 38 (1): 117-130.
- [8] ANGELOPOULOU E, PAUDEL Y N, PIPERI C, et al. Neuroprotective potential of cinnamon and its metabolites in Parkinson's disease: Mechanistic insights, limitations, and novel therapeutic opportunities [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(4): e22720.
- [9] HAJINEJAD M, GHADDARIPOURI M, DABZADEH M, et al. Natural cinnamaldehyde and its derivatives ameliorate neuroinflammatory pathways in neurodegenerative diseases [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1034325.
- [10] 薛剑, 马伟, 徐世一, 等. 赤芍活性成分治疗中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6806-6819.
XUE J, MA W, XU S Y, et al. Research progress on treatment of central nervous system diseases with active ingredients of Paeoniae Radix Rubra [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(19): 6806-6819.
- [11] 张千, 钟光成, 李舒婷, 等. 蛇床子素防治中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(17): 4650-4657.
ZHANG Q, ZHONG G C, LI S T, et al. Research progress in osthole for prevention and treatment of centralnervous system diseases [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49 (17): 4650-4657.
- [12] RITA L, NEUMANN N R, LAPONOGOV I, et al. Alzheimer's disease: using gene/protein network machine learning for molecule discovery in olive oil [J]. Hum Genomics, 2023, 17(1): 57.
- [13] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and

- treatment: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6518.
- [14] BAI R, GUO J, YE X Y, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 77: 101619.
- [15] SUZZI S, CROESE T, RAVID A, et al. N-acetylneuraminic acid links immune exhaustion and accelerated memory deficit in diet-induced obese Alzheimer's disease mouse model [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1293.
- [16] CIARAMELLI C, PALMIOLI A, ANGOTTI I, et al. NMR-driven identification of cinnamon bud and bark components with anti-a β activity [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 896253.
- [17] KANG Y J, SEO D G, PARK S Y. Phenylpropanoids from cinnamon bark reduced β -amyloid production by the inhibition of β -secretase in Chinese *Hamster ovarian* cells stably expressing amyloid precursor protein [J]. *Nutr Res*, 2016, 36(11): 1277–1284.
- [18] KUNDU D, PRERNA K, CHAURASIA R, et al. Advances in protein misfolding, amyloidosis and its correlation with human diseases [J]. *3 Biotech*, 2020, 10(5): 193.
- [19] CHOWDHURY S, KUMAR S. Bioactive phytochemicals: anti-amyloidogenic effects against hen egg-white lysozyme aggregation [J]. *Protein J*, 2021, 40(1): 78–86.
- [20] ZHAO X, HU Q, WANG X, et al. Dual-target inhibitors based on acetylcholinesterase: novel agents for Alzheimer's disease [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 279: 116810.
- [21] ÁLVAREZ-BERBEL I, ESPARGARÓ A, VIAYNA A, et al. Three to tango: inhibitory effect of quercetin and apigenin on acetylcholinesterase, amyloid- β aggregation and acetylcholinesterase-amyloid interaction [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2342.
- [22] SAHINER M, YILMAZ A S, GUNGOR B, et al. A review on *Phyto*-therapeutic approaches in Alzheimer's disease [J]. *J Funct Biomater*, 2023, 14(1): 50.
- [23] LU Y W, XIE L Y, QI M H, et al. Platycodin D ameliorates cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice *via* regulating PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(22): 12516–12528.
- [24] SAEEDI M, IRAJI A, VAHEDI-MAZDABADI Y, et al. *Cinnamomum verum* J. presl. bark essential oil: *in vitro* investigation of anti-cholinesterase, anti-BACE1, and neuroprotective activity [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1): 303.
- [25] SAYAD-FATHI S, ZAMINY A, BABAEI P, et al. The methanolic extract of *Cinnamomum zeylanicum* bark improves formaldehyde-induced neurotoxicity through reduction of phospho-tau (Thr231), inflammation, and apoptosis [J]. *EXCLI J*, 2020, 19: 671–686.
- [26] LENG F, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 17(3): 157–172.
- [27] YASSAGHI Y, NAZERIAN Y, GHASEMI M, et al. Microglial modulation as a therapeutic strategy in Alzheimer's disease: Focus on microglial preconditioning approaches [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(15): e18554.
- [28] ABOU EL-EZZ D, MAHER A, SALLAM N, et al. Trans-cinnamaldehyde modulates hippocampal Nrf2 factor and inhibits amyloid beta aggregation in LPS-induced neuroinflammation mouse model [J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(12): 2333–2342.
- [29] SAJADI E, SAJEDIANFARD J, HOSSEINZADEH S, et al. Effect of insulin and cinnamon extract on spatial memory and gene expression of GLUT1 3, and 4 in streptozotocin-induced Alzheimer's model in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(6): 680–687.
- [30] CUMMINGS J L, OSSE A M L, KINNEY J W. Alzheimer's disease: novel targets and investigational drugs for disease modification [J]. *Drugs*, 2023, 83(15): 1387–1408.
- [31] XU J, FU C, SUN Y, et al. Untargeted and oxylipin-targeted metabolomics study on the plasma samples of primary open-angle glaucoma patients [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 307.
- [32] 安迎凤, 李根林, 吴宿慧, 等. 肉桂及其有效成分治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(9): 2282–2288.
- AN Y F, LI G L, WU J H, et al. Research progress of cinnamon and its active ingredients in the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(9): 2282–2288.
- [33] BAI L D, LI X, CHANG Q, et al. Cinnamaldehyde promotes mitochondrial function and reduces A β toxicity in neural cells [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(8): 605–613.
- [34] 程宗伟, 曾博宁, 邢飞跃. TPOL 通过激活 ROS 依赖的 p53/p21/p27/Rb/Bax/Cyto C/caspase 信号引发伴随线粒体损伤的细胞凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(8): 1488–1496.
- CHENG ZW, ZENG BN, XING FY. TPOL triggers apoptosis with mitochondrial injury through activating a ROS-dependent p53/p21/p27/Rb/Bax/Cyto C/caspase-mediated signaling [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2024, 40(8): 1488–1496.
- [35] PENG J, SONG X, YU W, et al. The role and mechanism of cinnamaldehyde in cancer [J]. *J Food Drug Anal*, 2024, 32(2): 140–154.
- [36] LEE E C, HA T W, LEE D H, et al. Utility of exosomes in ischemic and hemorrhagic stroke diagnosis and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8367.

- [37] RIGUAL R, FUENTES B, DíEZ-TEJEDOR E. Management of acute ischemic stroke [J]. *Med Clínica Engl Ed*, 2023, 161(11): 485–492.
- [38] ANNAELLE Z, SARAH G, KELLY PETER J, et al. Targeting inflammation to reduce recurrent stroke [J]. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*, 2023, 19(4): 17474930231207777.
- [39] VOET S, SRINIVASAN S, LAMKANFI M, et al. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6): e10248.
- [40] XU Y, JIA B, LI J, et al. The interplay between ferroptosis and neuroinflammation in central neurological disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(4): 395.
- [41] GUO D, TONG Y, JIANG X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of IκBα [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1312–1324.
- [42] YULUG B, KILIC E, ALTUNAY S, et al. Cinnamon polyphenol extract exerts neuroprotective activity in traumatic brain injury in male mice [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(6): 439–447.
- [43] 黄宏妙, 郭占京, 罗佩卓, 等. 肉桂水提液对全脑缺血再灌注损伤大鼠羟自由基和谷胱甘肽过氧化物酶的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(16): 3083–3085.
- HUANG H M, GUO Z J, LUO P Z, et al. Effects of aqueous extract of cinnamon on ·OH and GSH-Px in the whole cerebral ischemia reperfusion injury rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2011, 31(16): 3083–3085.
- [44] ORELLANA-URZÚA S, BRIONES-VALDIVIESO C, CHICHIARELLI S, et al. Potential role of natural antioxidants in countering reperfusion injury in acute myocardial infarction and ischemic stroke [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9): 1760.
- [45] CHEN K, XU B, QIU S, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 attenuates aquaporin 4 expression and astrocyte swelling following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Glia*, 2024, 72(9): 1629–1645.
- [46] SHARIFI-RAD J, DEY A, KOIRALA N, et al. *Cinnamomum* species: bridging phytochemistry knowledge, pharmacological properties and toxicological safety for health benefits [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 600139.
- [47] MAFFEI M E, SALATA C, GRIBAUDO G. Tackling the future pandemics: broad-spectrum antiviral agents (BSAAs) based on A-type proanthocyanidins [J]. *Molecules*, 2022, 27(23): 8353.
- [48] 郑娜, 徐宏, 卢昌均, 等. 肉桂治疗神经系统疾病的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(1): 114–118.
- ZHENG N, XU H, LU C J, et al. Research progress of the use of cinnamon for treating nervous system diseases [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(1): 114–118.
- [49] 吴宿慧, 史亚瑾, 安迎凤, 等. 肉桂醛对 MPTP 诱导的亚急性帕金森模型小鼠的神经保护机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(23): 6485–6493.
- WU S H, SHI Y J, AN Y F, et al. Neuroprotective effect of cinnamaldehyde in MPTP-induced mouse model of subacute Parkinson's disease [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(23): 6485–6493.
- [50] 焦盼盼, 董贝贝, 吴宿慧, 等. 肉桂醛对利血平致帕金森病大鼠模型改善作用的初步研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(5): 1318–1326.
- JIAO P P, DONG B B, WU S H, et al. Improvement effect of cinnamaldehyde on reserpine-induced Parkinson's disease rat model [J]. *China J Chin Mater Med*, 2024, 49(5): 1318–1326.
- [51] RANGASAMY S B, RAHA S, DASARATHY S, et al. Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, improves cognitive functions in mice after controlled cortical impact injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 192.
- [52] 曾华君, 何广俊, 黄海潮, 等. 肉桂总黄酮对 6-羟基多巴胺致 PC12 细胞损伤的保护作用 [J]. *中药材*, 2017, 40(12): 2936–2940.
- ZENG H J, HE G J, HUANG H C, et al. Protective effect of total flavonoids of cinnamomi cortex on PC12 cell injured by 6-hydroxydopamine [J]. *J Chin Med Mater*, 2017, 40(12): 2936–2940.
- [53] NGUYEN L T H, NGUYEN N P K, TRAN K N, et al. Anxiolytic-like effect of inhaled cinnamon essential oil and its main component cinnamaldehyde in animal models [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7997.
- [54] WANG M, YAN S, ZHOU Y, et al. *Trans*-cinnamaldehyde reverses depressive-like behaviors in chronic unpredictable mild stress rats by inhibiting NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4572185.
- [55] HADEIY S K, HABTEMARIAM S, SHANKAYI Z, et al. Amelioration of pain and anxiety in sleep-deprived rats by intra-amygdala injection of cinnamaldehyde [J]. *Sleep Med X*, 2023, 5: 100069.
- [56] WU Q, DUAN W Z, CHEN J B, et al. Extracellular vesicles: emerging roles in developing therapeutic approach and delivery tool of Chinese herbal medicine for the treatment of depressive disorder [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 843412.
- [57] 马天宇, 平洋, 沈梦婷, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨肉桂抗抑郁的作用机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(13): 1775–1784.
- MA T Y, PING Y, SHEN M T, et al. Investigation on the

- mechanism of antidepressant effect of cinnamomi cortex based on network pharmacology and experimental verification [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(13): 1775-1784.
- [58] 王月儿, 李珠, 冯曼, 等. 交泰丸对慢性温和不可预知性应激抑郁大鼠肠道菌群的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(2): 204-211.
WANG Y E, LI Z, FENG M, et al. Effects of Jiaotai Pills on intestinal flora in depression model mice with chronic unpredictable mild stress [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2022, 41(2): 204-211.
- [59] 黄茜, 戴国梁, 杨欣怡, 等. UHPLC-TOF-MS 结合网络药理学及实验验证研究交泰丸治疗抑郁症的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(7): 1896-1904.
HUANG Q, DAI G L, YANG X Y, et al. Mechanism of Jiaotai Pills in treatment of depression by UHPLC-TOF-MS combined with network pharmacology and experimental validation [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(7): 1896-1904.
- [60] 高欣, 蔡伟武, 魏素芬, 等. 基于网络药理学探讨交泰丸治疗阿尔茨海默病的物质基础及作用机制 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 7-13.
GAO X, CAI W W, WEI S F, et al. Study on material basis and mechanism of Jiaotaiwan in the treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(1): 7-13.
- [61] 翟振威. 基于中药调控内源性褪黑素改善睡眠障碍的数据挖掘和靶点预测 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
ZHAI Z W. Data mining and target prediction based on traditional Chinese medicine regulation of endogenous melatonin ameliorated in sleep disorders [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [62] 黎豫川, 杨元凤, 马鹏, 等. UPLC-Q-TOF-MS 背景扣除法结合多元统计分析不同比例附子-肉桂配伍前后化学成分变化 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2287-2294.
LAI Y C, YANG Y F, MA P, et al. Changes of chemical composition of monkshood-cassia couplet medicines with different proportions before and after compatibility by UPLC-Q-TOF-MS background subtraction and multivariate statistical analysis. [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(9): 2287-2294.
- [63] 陆欣怡, 周忠志, 王君, 等. 温阳生肌膏及其有效成分改善线粒体功能减轻高糖诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(9): 2053-2057.
LU X Y, ZHOU Z Z, WANG J, et al. Wenyang Shengji Ointment and its active ingredients improve mitochondrial function and alleviate high glucose induced damage to vascular endothelial cells [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(9): 2053-2057.

〔收稿日期〕2024-12-12