

桂枝及肉桂治疗的中医认识与现代药学研究进展

夏天卫¹, 周国威¹, 姚晨², 张超², 蒋青³, 沈计荣^{2*}

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210023;

2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029;

3. 南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

[摘要] 桂枝、肉桂是治疗痹证的常用中药,相关的古籍记载众多、繁杂。桂枝气薄,走而不守,温通之力强,可祛风散寒化痰,常配伍辛温、辛热之品,治疗实痹、初痹;肉桂气厚,守而不走,温补之力强,善温补肾阳,多配伍温补之品,治疗虚痹、久痹。现代药学研究发现二药活性成分大体相同,肉桂的活性成分多于桂枝。其治疗痹证的机制主要体现在:通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B),丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),两面神激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)等信号通路发挥抗炎或免疫调节作用;通过抑制成纤维细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞等细胞的增殖,促进成骨细胞的增殖,发挥调节细胞增殖的作用;通过清除氧自由基发挥抗氧化作用;通过调节瞬时感受器电位通道 A1 和 V1 亚型(TRPA1,TRPV1)发挥调节疼痛的作用;通过调节肠道激素-1(GLP-1)分泌、改善胰岛素抵抗等发挥增加糖脂代谢、减重的作用。主要活性成分肉桂醛体内代谢不稳定,易被氧化成肉桂酸。二药及其所含成分的毒性相对较小。现梳理二药的古籍记载、中医对二药治疗痹证功效的认识,综述近年来相关药化、药理、药代、毒理的研究成果,并分析相关的问题,旨在为进一步研究与应用提供依据。

[关键词] 痹证;桂枝;肉桂;肉桂醛;现代药学研究

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0218-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190607

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181204.1054.016.html>

[网络出版时间] 2018-12-05 09:05

Traditional Chinese Medicine Cognition and Modern Pharmaceutical Research on Effect of Cassia Twig and Cinnamomum Cassia in Treating Paralysis

XIA Tian-wei¹, ZHOU Guo-wei¹, YAO Chen², ZHANG Chao², JIANG Qing³, SHEN Ji-rong^{2*}

(1. *The First Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;*

2. Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

3. Drum Tower Hospital, School of Medicine, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

[Abstract] Cinnamomi Ramulus and Cinnamomi Cortex are widely used to treat paralysis in traditional Chinese medicine (TCM). There are numerous and complicated relative records in ancient literatures. Doctors often use Cinnamomi Ramulus to dispel wind and cold, remove blood stasis and combine with warm-natured and heat-natured herbs to treat excess paralysis and early-stage paralysis. And Cinnamorni Cortex is used to warm and invigorate kidney Yang and combine with warm-benefiting herbs to treat deficiency paralysis and chronicle paralysis. However, modern pharmaceutical studies reported that their active substances are almost the same. The active substances in Cinnamomi Cortex are more than those in Cinnamomi Ramulus. The mechanisms of treating paralysis include: suppressing inflammation and regulating immunity by down-regulating nuclear factors

[收稿日期] 20180907(005)

[基金项目] 国家自然科学基金国际合作与交流项目(201510315108);江苏省重点研发专项(BE2016608);江苏省中医院院级课题(Y17k03-5)

[第一作者] 夏天卫,在读硕士,从事骨与关节疾病的研究,E-mail:1263638610@qq.com

[通信作者] *沈计荣,博士,教授,主任中医师,从事骨与关节疾病的研究,E-mail:joint66118@sina.com

(NF) - κ B, mitogen activated protein kinase (MAPK), Janus kinase-signal transducers/activators of transcription (JAK/STAT) signaling pathways, regulating cell proliferation by inhibiting the proliferation of fibroblasts, osteoclasts and bone marrow mesenchymal stem cells and promoting the proliferation of osteoblast, resisting oxidation by scavenging oxygen free radicals, regulating pain by mediating TRPA1 and TRPV1, and enhancing substance metabolism and losing weight by regulating the secretion of intestinal hormones (Ghrelin, GLP-1) and improving insulin resistance. The main active ingredient Cinnamaldehyde is unstable *in vivo* and easily oxidized to cinnamic acid. The toxicity of the two medicines and their components are relatively low. This paper reviews and analyses relative records in ancient literatures, traditional Chinese medicine cognition of their effects in treating paralysis, the achievements and problems of chemical, pharmacological, pharmacokinetic and toxicological researches in recent years, with the aim to provide theoretical basis for further research and application.

[Key words] paralysis; Cinnamomi Ramulus; Cinnamomi Cortex; cinnamaldehyde; modern pharmaceutical Research

痹证是常见病,相当于现代医学中骨性关节炎(OA),类风湿性关节炎(RA)等病^[1]。OA 是一种以软骨退行性变为主要病变的疾病,中老年人群的发病率达 40% ~ 80%,致残率大于 50%^[2]。RA 是一种以滑膜血管炎为主要病变的自身免疫病,以 30 ~ 50 岁为发病高峰,我国患病率约为 0.42%^[3]。

桂枝、肉桂是 2 种常见的治痹中药。现代药学的研究日新月异,但也揭示出一些问题,引发了争议。笔者一方面查阅了记载桂枝、肉桂治痹的历代古籍,另一方面检索了 CNKI,万方,PubMed 等数据库里近五年来、国内外的研究文献(检索词:桂

枝,肉桂,桂皮醛(肉桂醛),桂枝成分,肉桂成分,药理研究, Cinnamomi Ramulus, Cinnamorni Cortex, cinnamaldehyde, components of Cinnamomi Ramulus, components of Cinnamorni Cortex, pharmacological study of Cinnamorni Cortex, pharmacological study of cinnamaldehyde 等),对二药的药性、功效、配伍禁忌、现代药学研究等进行分析、总结,现详述于下。

1 桂枝、肉桂的中医药典籍考察

1.1 桂枝、肉桂药名考 桂类药材在历代本草、医籍中名称不一,尤其宋代以前名称繁多。见表 1。

表 1 宋及宋以前古籍中所载桂类药物情况

Table 1 Ancient literature about Cinnamomi Ramulus and Cinnamorni Cortex in Song and before Song danasty

朝代	方剂学著作	本草学著作
先秦两汉	《五十二病方》:以桂、菌桂、美桂为药名;《养生方》:以桂、菌桂为药名	《神农本草经》:菌桂、牡桂
魏晋南北朝	葛洪·《肘后备急方》:多以桂、桂心为药名;陈延之·《小品方》:厚朴汤,桂枝汤加乌头汤条文记载与今金匱相近;以桂肉为药名	陶弘景·《名医别录》:桂、菌桂、牡桂
隋唐五代	孙思邈·《备急千金要方》卷九“伤寒上”:仅桂枝汤、桂枝二麻黄一汤、桂枝加黄芪汤以桂枝为药名;其余以桂心为药名;孙思邈·《千金翼方》:以桂枝为药名;王焘·《外台秘要》卷一、二“伤寒门”:桂枝汤方名及药名均“桂枝”;麻黄汤、葛根汤、小建中汤等均以桂枝为药名;桂枝附子汤及桂枝二麻黄一汤等是以桂枝为方名而以桂心为药名;丹波康赖·《医心方》卷一“医门方”:桂枝麻黄汤及桂枝加附子汤以桂心为药名,有“茯苓桂心甘草大枣汤”方名的条文记载	《新修本草》:菌桂、牡桂、桂(桂枝作为牡桂别名出现);《蜀本草》:桂、菌桂、牡桂(桂枝、肉桂为牡桂别名)
两宋	淳化本《伤寒论》:7 方以桂枝为药名,13 方以桂心为药名	唐慎微·《证类本草》:桂、牡桂、菌桂(附有“桂枝汤”);陈衍·《本草折衷》:桂(桂枝附于后)

肉桂之名,首出于《新修本草》。《神农本草经》上品列有牡桂、菌桂^[4]。李时珍认为牡桂(桂)、肉桂为同一物^[5]。至于菌桂,晋《名医别录》称其“正圆如竹”^[6]。《新修本草》曰:“此桂嫩而易卷如筒,即古所谓筒桂也,筒似菌字,后人误

书为菌^[7]。”

桂枝之名,首见于《伤寒论》。据学者考证在汉唐之间所谓“桂枝”多使用樟科植物肉桂的枝皮,其药用部位近似现今的肉桂^[8-10]。后至宋代,理学兴起及受法象药理学的影响,肉桂、桂枝药用部位渐渐

分化,桂枝始以嫩小枝条入药^[8-10]。陈承《重广补注神农本草图经》云:“《伤寒论》发汗用桂枝……取其轻薄而能发散。桂之嫩小枝条也,尤宜入治上焦药用也”。《药性赋》曰:“其在下、最厚者曰肉桂……其在嫩桂发者曰桂枝。”

由此可观,本草中牡桂、菌桂、桂、筒桂、桂心、肉桂、桂枝等均与现今的肉桂均为同一植物来源,但药用部位不同。目前认为桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥嫩枝,肉桂为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* 的干燥树皮^[11-12]。

1.2 桂枝、肉桂治痹功效考 《黄帝内经·素问·痹论》:“风寒湿三气杂至,合而为痹”^[13]。《金匱要略》论患者脉象“沉即主骨,弱即主筋,沉即为肾,弱即为肝”。故后世认为痹证外伤于风寒湿,内责于肝肾。

桂枝,辛、甘、温,可解肌发表,温经通脉,除风寒湿痹,又可反佐治热痹,另可助阳化气,治肾虚痹证。诚如清《本草害利》言“温经通脉,发汗解肌,无汗能发,有汗能止”^[14]。肉桂,辛、甘、大热,善补火助阳、温里散寒,治肾阳虚痹。正如明《本草征要》记“益火消阴,救元阳之痼冷……坚筋骨,强阳道,乃助火之勋”^[15],明《本草蒙荃》云“堪疗下焦寒冷……坚筋暖脏”^[16]。

1.2.1 桂枝辛温、肉桂辛热,皆可祛风散寒,治风、寒、湿痹 早在东汉,仲景即根据桂枝(药用部位近似现今的肉桂)解肌发表、祛风散寒的功效,配葛根、麻黄、附子等辛温、辛热之品,创桂枝加葛根汤、桂枝附子汤、麻黄加术汤等名方治痹。后世发皇古义,融会新知,认为用其嫩枝(现今的桂枝)更善于散风寒之邪。如董延芬等^[17]认为,痹证中风湿相搏之表证,解表发汗为重要治则,宜用桂枝,并加柴、葛解表,苓、术祛湿。李宁等^[18]扶阳派亦喜用桂枝,多合姜、附,温散寒湿。叶丽君^[19]分析近十年来治痹方药配伍后发现:桂枝是治疗风寒湿痹的主选药物。较之桂枝,肉桂温热之性更强,强于散寒止痛,《医学衷中参西录》载肉桂可“治周身血脉因寒而痹”。

1.2.2 桂枝辛温,反佐以治热痹 热痹治当以清热为主^[20]。但纯用寒凉难免拥塞气血,故常佐以桂枝辛散、温通。诚如《医衡》所云“降火清热豁痰为主,参以通经活血疏散邪滞之剂”。仲景白虎加桂枝汤,在石膏、知母等寒凉之品中佐以桂枝(近似现今的肉桂)温阳通络,共奏清热通络、祛风除湿之功^[21]。后世宗其意换其药,主张用肉桂的嫩枝(现今的桂枝)发散、温通。故多用嫩枝配石膏、知母化

裁治疗热痹的湿热痹阻证、风湿郁热证^[22-26]。而寒湿痹阻,化热伤阴而致寒热错杂者,医家多将嫩枝与芍药、知母等清热药相配,以桂枝芍药知母汤化裁^[27]。

1.2.3 桂枝辛温,疏通经络,宣导瘀血,治痰瘀痹 诸多医家认为痰瘀为重要的致痹因素^[28-31]。其胶滞骨骱,易致生顽痹。桂枝可疏通经络,导瘀蠲痹。诚如金元·王好古《汤液本草》云“宣导百药,通血脉,止烦出汗,是调其血而汗自出也”^[32],清·黄元御《长沙药解》“桂枝入肝家而行血分,走经络而达荣郁”^[33],指出桂枝有疏经祛瘀之功。清·叶天士根据痹证“新病湿热在经”^[34]选木防己汤以治湿热痹病,方中桂枝即有通血脉、散结气之功。痰瘀痹证多兼虚证,故医家常将其与当归、黄芪等补益药相配,以求标本兼顾。

1.2.4 肉桂甘热气厚、温补肾阳,桂枝甘温气薄、助阳化气,皆可治虚痹 肾阳为一身阳气之本。肉桂辛、甘、热,可补火助阳、温里散寒。右归丸、右归饮、独活寄生汤等千古名方,均以肉桂为主药,配之附子、熟地,峻补元阳,补肾除痹。桂枝辛、甘、温,异于肉桂,是通过温阳化气、温通经脉以治虚痹^[35]。曹卓青等^[36]认为用金匱肾气丸,可选现今的桂枝,取其“少火生气”之义,微微生火,化生肾气。当下诸多医家亦依桂枝温肾助阳、温通经脉的双重功效,伍以细辛,温通蠲痹^[37-39]。

1.3 二药治痹的功效、配伍差异浅括与禁忌 肉桂与桂枝均可治痹,尤乃虚痹。然因两药应用广泛、记载繁杂,特别宋元以后二药分开使用,医家重视比较二药的功效与配伍差异。

金元·李东垣《珍珠囊补遗药性赋》云:“气薄则发泄,桂枝上行而发表;气厚则发热,肉桂下行而补肾”^[40]。明·张景岳言:“走者可行,守者可安”。桂枝气薄,走而不守,温通之力强,一可配伍辛温、辛热之品以治风寒湿痹。二可配伍寒凉之药,反佐以防凉遏。三可与活血、行气药物相配,以达疏通经络,宣导瘀血之功。另外,桂枝还有少火生气之力,适用于肾气不足,阳气难以外达之初痹。肉桂亦有辛味,可与辛温、辛热之品伍以驱风寒湿邪。然肉桂气厚,守而不走,温补之力强,医家更常将其与附子、熟地等温补药相配,用于治疗肾阳亏虚,下焦冷惫之久痹^[41]。

《得配本草》言桂枝:“阴虚血乏,素有血症,外无寒邪,阳气内盛,四者禁用”。《本草求真》记肉桂:“精亏血少,肝盛火起者切忌”。一般来说,外感

热病、阴虚火旺、血热妄行的患者以及孕妇忌用桂枝、肉桂。

2 桂枝、肉桂的现代药学研究

2.1 药物化学研究 桂枝与肉桂的成分类似^[42-44]。HPLC 化学成分指纹图谱分析显示,桂枝、肉桂指纹图谱的相似度高于 0.99,提示两者有很大的相似性。主要活性成分均是挥发油^[44],且挥发油中主要成分均为肉桂醛(桂皮醛),其次为肉桂酸(桂皮酸)、肉桂醇(桂皮醇)。除挥发油类,二药均含苯丙素类(香豆素类)、脂肪酸类、内酯、糖类、甾体等^[43]。

但二药中各成分的含量存在差异。其一,主要活性成分挥发油和肉桂醛,在肉桂中的含量高于桂枝。肉桂的挥发油含量约 1.0% ~ 2.0%,肉桂醛含量约 0.70%;而桂枝中分别为 0.2% ~ 1.0% 和 0.61%^[43]。其二,其他成分亦有差别。指纹图谱分析显示,肉桂醇,肉桂酸,2-甲氧基肉桂酸在桂枝中的平均峰面积高于肉桂;而 2-羟基肉桂醛,香豆素,2-甲氧基肉桂醛在肉桂中的平均峰面积高于桂枝^[44]。

2.2 药理学研究 因桂枝与肉桂成分类似,下文将二药的现代药理研究合二为一叙述。

2.2.1 抗炎作用 诸多体内外实验结果显示肉桂中挥发油类,尤其肉桂醛是重要的抗炎活性物质^[45-46]。并有学者认为肉桂醛的抗炎作用与其侧链取代基的位置和数目有关^[47]。

2.2.1.1 抑制体外细胞的炎症反应 RAW 264.7 细胞属小鼠巨噬细胞系,在炎症反应、免疫调节中起重要作用^[48]。Youn 等^[49]在脂多糖(LPS)诱导的 RAW 264.7 细胞的研究中发现,肉桂醛可通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)的寡聚化过程,抑制 TLR2,TLR4,髓样分化蛋白 88(MyD88) mRNA 的高表达,下调环氧合酶 2(COX-2),干扰素- β (IFN- β)的表达。姜涛等^[50]发现,肉桂醛可显著抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞的迁移和 M1 极化发挥抗炎作用,效果呈浓度依赖性。Kim 等^[51]最近发现肉桂醛可显著抑制细胞外信号调节激酶(ERK),c-Jun 氨基末端激酶(JNK),p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MPK)的磷酸化,从而抑制核转录因子(NF)- κ B 通路的激活,抑制炎症。肉桂醛还能减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导的 COX-2 的激活和一氧化氮(NO),前列腺素 E₂(PGE₂),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子的产生^[52-53],发挥抗炎作用。肉桂醛还可抑制滑膜成纤维细胞基质金属蛋白酶 13(MMP-13)的

释放,抑制炎症^[53]。Kim 等^[54]研究表明,E-肉桂醛可通过与磷脂酰肌醇 3 激酶、丙酮酸脱氢酶激酶同工酶-1 中半胱氨酸残基的硫醇化作用,抑制单核、巨噬细胞介导的炎症。

2.2.1.2 抑制动物体内的炎症反应 Qadir 等^[55]发现肉桂的醇类抽提物(肉桂醛等)可减轻 RA 小鼠模型的软骨的炎症与降解,降低淋巴细胞中氮自由基含量,抑制血清中核因子活化的 T 细胞 C1(NFATc1),TNF- α ,碳酸酐酶 II(CA II),钙依赖型蛋白酶的 mRNA(m-Calpain)的表达。SUN 等^[56]研究发现挥发油类能够抑制角叉菜胶诱导的小鼠趾蹼的炎症,降低炎症因子的表达。

其他成分亦有抗炎作用。2'-羟基肉桂醛可抑制 RAW 264.7 细胞中 NO 的产生,抑制 NF- κ B 通路,抑制炎症^[57]。肉桂内酯能够抑制 TNF- α 刺激下 RA 滑膜成纤维细胞 MMP-3,IL-1 β ,MMP-1 的表达,抑制炎症^[58]。肉桂水提部位总多酚对 LPS 诱导的小鼠炎症模型具有抗炎作用,机制与下调血清中 TNF- α ,IL-6 和 NF- κ B 抑制蛋白 α (I κ B α)水平及抑制 JNK,p38 MAPK 和 ERK1/2 的活化有关^[59]。Vetal 等^[60]研究表明肉桂多酚中的 A 型原花青素具有抗炎作用。

2.2.2 免疫调节作用 ZENG 等^[61]发现肉桂的乙酸乙酯部位有免疫抑制作用。深入研究发现从乙酸乙酯部位分离得到的化合物 3 有免疫抑制活性^[62]。其机制与抗炎机制类似,如肉桂水提取物可通过抑制 CD3 诱导的细胞因子反应与 p38 MAPK,JNK,ERK1/2,STAT4 的活化,发挥免疫调节作用^[63]。

2.2.3 调节细胞增殖 肉桂醛等成分可抑制成纤维细胞、破骨细胞、骨髓间充质干细胞等细胞的增殖,促进成骨细胞增殖,发挥骨重建作用,进而发挥治疗的功效。

2.2.3.1 抑制成纤维细胞的增殖 成纤维细胞(FLS)的异常增殖可促使细胞外基质的降解、软骨细胞的损伤^[64]。王欢等^[65-66]发现高浓度的肉桂醛对 OA 患者病变滑膜 FLS 的生长有明显的抑制作用。

2.2.3.2 抑制破骨细胞、促进成骨细胞增殖 低浓度肉桂醛可显著提高成骨细胞的碱性磷酸酶活性,上调骨形态发生蛋白-2(BMP-2) mRNA 表达,促进成骨细胞增殖分化及成骨功能^[67-68]。另有研究表明,肉桂提取物(醛类成分)和肉桂醛均可降低 RANKL/RANK 信号通路中 RANK,NFATc1 mRNA 的表达,抑制破骨细胞的分化成熟^[69-70]。

2.2.3.3 抑制骨髓间充质干细胞的增殖、促进成骨分化 杨健等^[71]发现肉桂酸可通过降低自发转化后大鼠骨髓间充质干细胞(BMSCs)端粒酶活性, c-fos 基因的表达, 抑制自发转化后大鼠 BMSCs 的增殖, 且促进其向成骨细胞分化。肉桂酸亦可使正常大鼠 BMSCs 的增殖在 G₀/G₁ 期阻滞^[72]。

2.2.4 抗氧化 OA 患者软骨细胞与滑膜细胞的线粒体功能障碍^[73], 产生大量 NO 和活性氧, 引起氧化损伤^[74], 终致软骨细胞衰老、凋亡。肉桂醛能够增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性, 降低丙二醛水平和髓过氧化物酶活性, 抑制氧化^[75]。Khuwijtjaru 等^[76]证明肉桂多酚具有抗氧化能力。研究发现肉桂多酚含量越高, 抗氧化能力越强^[77-78]。肉桂多酚具有较强的还原性, 通过酚羟基与氧结合、清除生物体内的自由基发挥抗氧化作用。Jarvilltaylor 等^[79]发现肉桂中提取的羟基查耳酮亦可通过清除自由基, 抑制脂质的过氧化。

2.2.5 调节疼痛与镇静 组织损伤产生众多炎症介质, 激活瞬时感受器电位通道 A1 和 V1 亚型 (TRPA1 和 TRPV1), 导致降钙素基因相关肽, P 物质等释放, 加剧炎症^[80-82]。肉桂醛是 TRPA1 和 TRPV1 的特异性激动剂, 短期刺激加剧 TRPA1, TRPV1 诱导的痛觉过敏; 长期刺激则可使通道脱敏、发挥镇痛效果^[80, 83]。张利青等^[47]研究发现挥发油类可抑制角叉菜胶导致的小鼠趾蹼的痛觉过敏。肉桂醛还能提高肾阳虚大鼠 γ -氨基丁酸 a 受体 mRNA 的表达水平, 发挥镇静作用^[83]。

2.2.6 增加糖脂代谢与减重 肉桂醛可激活 TRPA1, 抑制肠道激素胃饥饿素 (Ghrelin) 的分泌从而减少摄食, 进而减重。肉桂醛可促进胰岛素^[84]和肠道激素高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的分泌^[85]、改善胰岛素的敏感性^[86]。JIANG 等^[87]研究发现, 用肉桂醛处理志愿者的脂肪细胞时, 增强脂代谢的基因和酶的表达显著增强, 参与产热的重要调节蛋白线粒体脱偶连蛋白 1 (Ucp1) 和成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 的表达增加。提示肉桂醛可能通过增强脂代谢与能量消耗发挥减重、治痹的功效。

2.2.7 药代动力学(药代)研究 目前药代研究主要集中于肉桂醛。肉桂醛是疏水分子, 难溶于水和油脂, 不容易被胃肠道或皮肤吸收。口服或灌胃肉桂醛, 体内代谢不稳定, 进入人或小鼠体内会被迅速氧化成肉桂酸, 造成肉桂醛血药浓度与生物利用度较低^[88-89]。灌胃肉桂醛, 代谢产生的氧化产物——

肉桂酸, 长时间以较高浓度存在于小鼠体内, 并且比直接灌胃肉桂酸持续时间长。小鼠静脉注射肉桂酸与灌胃肉桂酸, 在体内的代谢过程符合二室模型。静脉注射肉桂酸时量曲线下面积 (AUC) 为 38.19 h·mg·L⁻¹; 灌胃肉桂酸 AUC 为 105.06 h·mg·L⁻¹, 药峰时间为 0.16 h, 药峰浓度为 134.19 mg·L⁻¹^[89]。李钰等^[90]发现肉桂油中的肉桂醛比肉桂醛单体的透皮吸收率高, 提示存在多成分协同作用。

2.3 毒理学研究

2.3.1 单体毒性 肉桂酸的毒性低, 大鼠、小鼠、豚鼠的急性半数致死浓度 (LD₅₀) 均 > 5 g·kg⁻¹, 大鼠长期毒性对肝功能无影响, 无胚胎毒性。但由于肉桂酸的化学结构和有毒化合物香豆素和苯乙烯的结构相似, 因此欧美国家和联合国卫生组织对肉桂酸、肉桂醛、肉桂酸酯类人体每天最大摄入量规定为 1.25 mg·kg⁻¹。Hossein 等^[91]发现接触肉桂酸后, 可发生口腔炎、口周皮炎、龈炎、接触性皮炎等超敏反应。肉桂酸酯类以苜基肉桂酯的毒性较高; 丙烯肉桂酯对人的皮肤亦有刺激。肉桂醛、肉桂醇的毒性较肉桂酸大, 大鼠饲料中加入 1% 肉桂醛可导致轻度肝细胞水肿。肉桂醛、肉桂醇对人和豚鼠的皮肤为强致敏剂, 外用易引起接触性皮炎。

2.3.2 混合物毒性 过量服用肉桂、桂枝容易产生头晕、眼花、咳嗽、干渴等毒性反应。中国药典规定桂枝的用量为 3~10 g, 肉桂的用量为 1~5 g^[92]。美国已在食品和化妆品中推广使用肉桂, 但只主张小剂量口服或外用, 每日 6 g 以下, 连用 6 周以内^[93]。

3 问题与展望

目前痹证患者众多, 治疗棘手。中医运用桂枝、肉桂治痹源远流长、简便验廉。现代药学对其所含成分的研究提示: 肉桂醛等单体具有抗炎、调节免疫、调节细胞增殖、抗氧化等治痹活性。更重要的是, 这些单体的毒性相对较小。可见中药值得推广, 单体值得开发。

笔者建议未来对桂枝、肉桂治痹的研究可围绕两个大方面。首先, “古为今用”。加强对相关古籍的发掘、整理工作。其次, “洋为中用”。积极运用现代技术开展研究、突破瓶颈。“洋为中用”的大方面可围绕下面三个小方面展开。第一, 药化方面。现代药化分析显示桂枝与肉桂成分类似, 且肉桂中活性成分的含量高。因此倾向于认为肉桂的功效优

于桂枝^[42],与传统中医的认知有所不符。①可结合古籍记载,对不同品种、不同产地、不同炮制方法的桂枝、肉桂的成分、含量深入研究,注重比较之间的差异性。②可运用新仪器、新技术对二药的微量未知成分(可聚焦其中多酚类、萜类、黄烷醇类等成分)进行提取、鉴定。第二,药理方面。目前二药的药理研究集中在肉桂醛,热衷于研究其抗菌、抗肿瘤、治疗糖尿病的机制。①可对桂皮醛治疗的机制深入研究(如信号通路与基因调控水平)。②可对其他活性成分(如肉桂水提部位的各种多酚)治疗机理进行研究。精准辨识其功效成分,建立组效关系。同时可以结合药化研究,明确桂枝、肉桂的质量标志物(quality marker, Q-marker)。③中医认为肉桂能够“散寒止痛”。而现代医学关于肉桂醛的研究倾向于认为:短期使用肉桂醛会激活 TRPA1, TRPV1 通道,加剧疼痛;长期刺激则脱敏镇痛。具体机制尚需定量、深入研究^[79,81]。第三,药代、药剂学方面。①肉桂醛易挥发,水溶性与油溶性差,血药浓度较低,无法直接成药(参见上文)。研究发现通过将肉桂醛制成微乳、制成自乳化纳米乳剂或聚乳酸羟基乙酸纳米粒包合,提高了桂皮醛的溶解性、稳定性及生物利用度^[94-96]。提示可对肉桂醛进行结构修饰、包合^[95]或现代剂型改革(关键问题)^[93]。②可加强对活性单体在动物体内的药代学研究与潜在的多成分协同效应,以便优化药理实验的给药方法。

相信随着古籍的挖掘与现代药学研究的突破,桂枝、肉桂治疗的功效会得到进一步彰显、阐明,肉桂醛等单体成药的技术瓶颈会得到突破。

[参考文献]

[1] 薛博瑜,吴伟. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:349-350.
[2] Hootman J M, Helmick C G, Barbour K E, et al. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among us adults, 2015-2040 [J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(7):1582-1587.
[3] 曾小峰,朱松林,谭爱春,等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(3):300-307.
[4] 孙星衍. 神农本草经[M]. 北京:人民卫生出版社,1985:35.
[5] 李时珍. 本草纲目(金陵本)[M]. 中国古籍出版社,1994:820.

[6] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:35-37.
[7] 苏敬. 新修本草[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,1981:304,306.
[8] 宋立人. 桂的考证[J]. 南京中医药大学学报,2001,17(2):73.
[9] 赵艺涵,屈会化,赵琰. 宋以前《伤寒论》中“桂枝”名实考[J]. 环球中医药,2016,9(8):957-960.
[10] 许利平;杨涛. 桂枝古今名实发微[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(3):64,27.
[11] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草. 卷三[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:1625.
[12] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:410-411.
[13] 何文彬,谭一松. 素问[M]. 北京中国医药科技出版社,1998:244.
[14] 凌奂. 本草害利[M]. 北京:中医古籍出版社,1982:49.
[15] 李中梓. 本草征要[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:24.
[16] 陈嘉谟. 本草蒙荃[M]. 北京:人民卫生出版社,1988:207-209.
[17] 董延芬,李秋艳. 运用经方从表论治痹症临床体会[J]. 四川中医,2015,33(1):38-39.
[18] 李宁,王寅,张晓琳,等. 吴佩衡扶阳学术思想在痹证治疗中的经验总结[J]. 中国民族民间医药,2016,25(12):75,77.
[19] 叶丽君. 近十年治疗痹证方剂组方配伍规律研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
[20] 娄玉铃. 中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:45-48.
[21] 纪慧君. 湿热痹证中医辨治研究[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
[22] 丁仲华. 白虎加桂枝汤加减治疗热痹的体会[J]. 中医药学刊,2005,23(8):1489-1490.
[23] 王锦霞. 白虎加桂枝汤合四妙散治疗风湿郁热型急性痛风性关节炎40例[J]. 河南中医,2015,35(12):2986-2987.
[24] 王挺挺,朱红,张茂华. 白虎加桂枝汤合四妙丸治疗急性痛风性关节炎疗效分析[J]. 新中医,2016,48(1):63-64.
[25] 马学玉. 加味白虎加桂枝汤治疗类风湿关节炎湿热痹阻证临床研究[J]. 中医学报,2016,31(10):1573-1577.
[26] 苏利生,林学明,陈贤涛. 白虎加桂枝汤合四妙散辨治急性痛风性关节炎湿热蕴结证临床研究[J]. 河南中医,2015,35(4):769-771.
[27] 李雪萍,刘伟伟,郑川,等. 从“络病-风药”新识桂枝

- 芍药知母汤治疗类风湿性关节炎[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 391-393.
- [28] 李满意, 娄玉铃, 杨林江. 娄多峰教授治疗类风湿关节炎经验总结[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 7: 45-50.
- [29] 李靖, 高想. 朱良春教授治疗痹证药对举要[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 265-266.
- [30] 杜明瑞, 冯福海. 从“痰”“瘀”“虚”论治难治性类风湿关节炎[J]. 中医研究, 2015, 28(3): 8-10.
- [31] 王红权, 詹杰. 从虚邪痰瘀探讨类风湿关节炎的辨治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 169-170.
- [32] 王好古. 汤液本草[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [33] 黄元御. 黄元御医书十一种[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [34] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [35] 朴持炫. 桂枝文献的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [36] 曹卓青, 杨晶晶, 马静, 等. 《金匮》肾气丸桂枝、肉桂应用之不同[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(3): 409-410.
- [37] 白丽萍. 当归四逆汤合温针灸对阳虚络瘀型2型糖尿病周围神经病的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [38] 朴书仪. 基于数据挖掘技术的当归四逆汤方证研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [39] 叶冰, 照日格图, 毛晓健, 等. 吴萸当归四逆汤治疗阳虚肝郁型不孕症20例临床观察[J]. 四川中医, 2015, 33(4): 138-139.
- [40] 李东垣. 珍珠囊补遗药性赋[M]. 北京: 学苑出版社, 2011: 98-131.
- [41] 张景岳. 景岳全书[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 8.
- [42] 刘浩. 中药桂枝与肉桂的成分及药理作用比较[J]. 临床医药文献电子杂志: 电子版, 2017, 4(98): 19398-19399.
- [43] 赵菊宏, 刘书苑. 桂枝的药理作用和临床应用[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 1575.
- [44] 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.
- [45] Kim B H, Lee Y G, Lee J, et al. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses [J]. Mediators Inflamm, 2010, doi: 10. 1155/2010/529359.
- [46] Hanc D, Altun H, Etinkaya E A, et al. Cinnamaldehyde is an effective anti-inflammatory agent for treatment of allergic arthritis in a rat model [J]. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2016, 84: 81-87.
- [47] 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.
- [48] 赵丽雪, 杜俊蓉. 氧化还原蛋白1对RAW264.7巨噬细胞炎症反应的刺激作用[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(2): 170-171.
- [49] Youn H S, Lee J K, Choi Y J, et al. Cinnamaldehyde suppresses toll-like receptor 4 activation mediated through the inhibition of receptor oligomerization [J]. Biochem Pharmacol, 2008, 75(2): 494-502.
- [50] 姜涛, 王剑. 肉桂醛对LPS诱导的Raw264.7巨噬细胞迁移和M1极化的抑制作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(3): 361-365.
- [51] Kim M E, Na J Y, Lee J S. Anti-inflammatory effects of trans-cinnamaldehyde on lipopolysaccharide-stimulated macrophage activation via MAPKs pathway regulation [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2018, 40(3): 219-224.
- [52] CHEN Y F, WANG Y W, HUANG W S, et al. Trans-cinnamaldehyde, an essential oil in cinnamon powder, ameliorates cerebral ischemia-induced brain injury via inhibition of neuroinflammation through attenuation of iNOS, COX-2 expression and NF- κ B signaling pathway [J]. Neuromol Med, 2016, 18: 322.
- [53] GUO J Y, HUO H R, ZHAO B S, et al. Cinnamaldehyde reduces IL-1 β -induced cyclooxygenase-2 activity in rat cerebral microvascular endothelial cells [J]. Pharmacol, 2006, 537(1/3): 174-180.
- [54] Kim B H, Lee Y G, Lee J, et al. Regulatory effect of cinnamaldehyde on monocyte/macrophage-mediated inflammatory responses [J]. Mediators Inflamm, 2010, doi: 10. 1155/2010/529359.
- [55] Qadir M M F, Bhatti A, Ashraf M U, et al. Immunomodulatory and therapeutic role of Cinnamomum verum extracts in collagen-induced arthritic BALB/c mice [J]. Inflammopharmacology, 2018, 26(1): 157-170.
- [56] 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.
- [57] Lee S H, Lee S Y, Son D J, 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): 791-799.
- [58] Qadir M M F, Bhatti A, Ashraf M U, et al. Immunomodulatory and therapeutic role of Cinnamomum verum, extracts in collagen-induced arthritic BALB/c

- mice [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 26(4):1-14.
- [59] HONG J W, YANG G E, Bum K Y, 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):1-8.
- [60] Vetal S, Bodhankar S L, Mohan V, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity of type-a procyanidine polyphenols from bark of *Cinnamomum zeylanicum* in rats [J]. *Food Sci Human Well*, 2013, 2(2):59-67.
- [61] ZENG J F, XUE Y B, SHU P H, et al. Diterpenoids with immunosuppressive activities from *Cinnamomum cassia* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(8):1948-1954.
- [62] 曾俊芬, 鲁建武, 朱虎成. 半制备高效液相色谱法同时分离制备肉桂中5种苯丙素类化合物及其免疫抑制活性考察[J]. *中国药师*, 2016, 19(9):1625-1628.
- [63] Lee B J, Kim Y J, Cho D H, et al. Immunomodulatory effect of water extract of cinnamon on anti-CD3 induced cytokine responses and p38, JNK, ERK1/2, and STAT4 activation [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(4):714-722.
- [64] SUN S, Bay-Jensen A C, Karsdal M A, et al. The active form of MMP-3 is a marker of synovial inflammation and cartilage turnover in inflammatory joint diseases [J]. *Bmc Musculoskelet Disord*, 2014, 15:93.
- [65] 王欢, 王庆甫, 杨黎黎, 等. 肉桂醛对滑膜成纤维细胞增殖、凋亡及周期影响的实验研究 [J]. *天津中医药*, 2017, 34(1):54-58.
- [66] 王欢, 唐学章, 丁海涛, 等. 肉桂醛对 miRNA-146a 干扰的骨关节炎滑膜炎性反应影响的实验研究 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(10):2408-2413.
- [67] SHAO P, CAO G F, ZHAO M L, et al. Effects of cinnamaldehyde on osteoblast proliferation and differentiation [J]. *Chin J Oral Implantol*, 2009, 14(4):111-114.
- [68] 郝文秀. 肉桂醛对成骨细胞成骨功能及 BMP-2 mRNA 表达的影响 [D]. 烟台: 滨州医学院, 2016.
- [69] Tsuji-Naito K. Aldehydic components of cinnamon bark extract suppresses RANKL-induced osteoclasto-genesis through NFATc1 downregulation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(20):9176-9183.
- [70] 张洪海, 郭钰琪, 李霞, 等. 肉桂醛对激素诱导的破骨细胞分化过程的保护作用及分子机制 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(1):92-96.
- [71] 杨健, 吴艳. 肉桂酸对自发转化后大鼠骨髓间充质干细胞增殖和分化的影响 [J]. *湖北医药学院学报*, 2016, 35(3):246-250.
- [72] 杨健, 于龙顺, 龚应霞, 等. 肉桂酸对大鼠骨髓间充质干细胞增殖及分化的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(29):3211-3213.
- [73] Loeser R F, Collins J A, Diekman B O. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(7):412-420.
- [74] Reed K N, Wilson G, Pearsall A, et al. The role of mitochondrial reactive oxygen species in cartilage matrix destruction [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 397(1-2):195-201.
- [75] LIAO J C, DENG J S, CHIU C S, et al. Anti-inflammatory activities of cinnamomum cassia constituents *in vitro* and *in vivo* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/429320.
- [76] Khuwijitjaru P, Sayputikasikorn N, Samuhasaneetoo S, et al. Subcritical water extraction of flavoring and phenolic compounds from cinnamon bark (*Cinnamomum zeylanicum*) [J]. *J Oleo Sci*, 2012, 61(6):349-355.
- [77] LI R, LIANG T, XU L, et al. Protective effect of cinnamon polyphenols against STZ-diabetic mice fed high-sugar, high-fat diet and its underlying mechanism [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 51(1):419-425.
- [78] Im K, Issac A, Nm J, et al. Effects of the polyphenol content on the anti-diabetic activity of *Cinnamomum zeylanicum* extracts [J]. *Food Funct*, 2014, 5(9):2208-2220.
- [79] Jarvilltaylor K J, Anderson R A, Graves D J. A hydroxychalcone derived from cinnamon functions as a mimetic for insulin in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(4):327-336.
- [80] Patapoutian A, Tate S, Woolf C J. Transient receptor potential channels: targeting pain at the source [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(1):55-68.
- [81] 隋峰, 张畅斌, 杜新亮, 等. 寒热性中药的成分对 TRPV1 通道蛋白功能的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(5):18-20.
- [82] 刘晓丽, 吕翠, 张文生. TRPV1 与中药止痛作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(10):1757-1760.
- [83] 王晓彤, 林海雄, 杜秀婷, 等. 桂皮醛对肾虚大鼠 GABA_A 受 mRNA 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(2):271-273.
- [84] Numazawa S, Takase M, Ahiko T, et al. Possible involvement of transient receptor potential channels in electrophile-induced insulin secretion from RINm5F cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(3):346-354.
- [85] Emery E C, Diakogiannaki E, Gentry C, et al. Stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion downstream of the ligandgated ion channel TRPA1 [J]. *Diabetes*, 2015, 64

- (4):1202-1210.
- [86] 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.
- [87] JIANG J, Emont M P, Jun H, et al. Cinnamaldehyde induces fat cell-autonomous thermogenesis and metabolic reprogramming [J]. *Metabolism*, 2017, 77:58-64.
- [88] Greim A D, Miyachi H, Saurat Y, et al. A toxicologic and dermatologic assessment of cinnamyl phenylpropyl materials when used as fragrance ingredients [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(2):256-267.
- [89] 冯慧萍. 肉桂有效成分的提取和药代动力学研究 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2002.
- [90] 李钰, 姚俊宏, 刁叶婷, 等. 肉桂油与桂皮醛体外透皮吸收促进作用比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43 (17):3493-3497.
- [91] Hossein N, Zahra Z, Abolfazl M, et al. Effect of cinnamon zeylanicum essence and distillate on the clotting time [J]. *J Med Plant Res*, 2013, 7(7):1339-1343.
- [92] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:276, 136.
- [93] Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. *Herbs at a Glance: Cinnamon* [M/OL]. <http://cinnamonvogue.com/DOWNLOADS/Cinnamon%20Side%20Effects>.
- [94] 吴敬超, 欧阳五庆, 芮弦, 等. 肉桂醛微乳的制备及其抑菌活性研究 [J]. *中草药*, 2012, 43(7):1310-1313.
- [95] Gomes C, Moreira R G, Castell-Perez E, et al. Poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) nanoparticles with entrapped trans-cinnamaldehyde and eugenol for antimicrobial delivery applications [J]. *J Food Sci*, 2011, 76(2):16-24.
- [96] TIAN W L, LEI L L, ZHANG Q, et al. Physical stability and antimicrobial activity of encapsulated cinnamaldehyde by self-emulsifying nanoemulsion [J]. *J Food Pro Eng*, 2016, 39(5):462-471.

[责任编辑 周冰冰]