·述评·

桂皮醛抗肿瘤作用机制研究进展*

詹晓璇[1]，刘城移[1]，梁瑞宁[2]

1. 江西中医药大学，江西 南昌 330004；2. 江西中医药大学第二附属医院，江西 南昌 330012

摘要：桂皮醛是中药桂枝挥发油中的主要活性成分，在抗肿瘤方面潜力较大，对肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤抑制作用显著，作用机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、氧化应激和铁死亡，抑制细胞增殖、侵袭与转移，阻滞细胞周期以及逆转耐药性等，具有多靶点、多途径作用的优势，是一种有效安全的潜在抗肿瘤药物。目前，桂皮醛的临床转化仍面临诸多挑战：其一，挥发性强、水溶性差和生物利用度低等特性极大地限制了其临床应用；其二，缺乏高效的体内递送系统，需进一步发展纳米颗粒等封装技术以提高稳定性，并实现靶向递送；其三，用药剂量尚未统一，需建立安全有效的标准化给药方案；其四，桂皮醛的抗肿瘤作用机制尚未完全阐明，铁死亡诱导、周期阻滞等关键机制仍需深入研究。未来应综合运用代谢组学、蛋白组学、网络药理学等多学科技术，系统筛选药效靶标，结合分子信息学、结构生物学等明确桂皮醛如何调控多种信号通路、抑癌基因及相关蛋白及其之间的联系，为其临床开发提供新策略与理论依据。

关键词：桂皮醛；抗肿瘤作用；细胞凋亡；自噬；氧化应激

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.10.338

中图分类号：R285　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)10－2148－08

Research Progress on Anti－tumor Action Mechanism of Cinnamaldehyde

ZHAN Xiaoxuan[1], LIU Chengyi[1], LIANG Ruining[2]

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330004; 2. The Second Affiliated Hospital to Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang Jiangxi China 330012

Abstract: Cinnamaldehyde is the main active ingredient in the volatile oil of Guizhi (*Cassia twig*) in traditional Chinese medicine, which has great potential in anti－tumor, and has a significant inhibitory effect on liver cancer, gastric cancer, breast cancer, colorectal cancer and other malignant tumors, and its mechanism of action includes inducing apoptosis, autophagy, oxidative stress and ferroptosis, inhibiting cell proliferation, invasion and metastasis, blocking the cell cycle and reversing drug resistance, etc., and has the advantages of multi－target and multi－pathway action, and is an effective and safe potential anti－tumor drug. At present, the clinical transformation of cinnamaldehyde still faces many challenges: First, its strong volatility, poor water solubility and low bioavailability greatly limit its direct clinical application. Second, there is a lack of efficient in vivo delivery systems, and it is necessary to further develop packaging technologies such as nanoparticles to improve stability and achieve targeted delivery. Third, the dosage has not been unified, and a safe and effective standardized dosing regimen needs to be established. Fourth, the anti－tumor mechanism of cinnamaldehyde has not been fully elucidated, and the key mechanisms such as ferroptosis induction and cycle block still need to be deeply studied. In the future, multidisciplinary technologies such as metabolomics, proteomics, and network pharmacology should be comprehensively used to systematically screen pharmacodynamic targets, and clarify how cinnamaldehyde regulates multiple signaling pathways, tumor suppressor genes

* **基金项目**：国家自然科学基金项目(81160447，81760878)；江西省女性生殖健康中医研究重点实验室项目(20202BCD42015)；江西省教育厅科技研究项目 (GJJ2200919)；江西省中医药管理局科技项目 (2021A155)；江西省级大学生创新创业训练计划项目(S202210412069)；江西中医药大学科技创新团队项目(CXTD22013)

and related proteins and their connections in combination with molecular informatics and structural biology, to provide new strategies and theoretical basis for its clinical development.

Key words: cinnamaldehyde; anti - tumor action; apoptosis; autophagy; oxidative stress

恶性肿瘤的发病率与病死率在全球范围内呈逐年上升趋势。据统计，全球每年新发癌症病例 1 930 万例，因癌致死人数高达 1 000 万例[1]。目前，临床主要治疗手段包括手术、化疗和放疗，但普遍存在疗效不佳、复发率高、不良反应严重和肿瘤耐药性等问题。因此，深入研究肿瘤发生机制，开发安全、有效的抗肿瘤药物已成为当前研究的重点。中药在肿瘤治疗中具有独特优势，能够改善患者临床症状、减轻药物不良反应、提高药物疗效并延长患者生命周期，是治疗肿瘤的重要手段。近年来，中药的抗肿瘤作用日益受到关注。

桂皮醛（cinnamaldehyde），又名桂醛、苯基丙烯醛，是传统中药材桂枝挥发油中的主要活性成分之一[2]。作为一种天然中药单体，桂皮醛具有广泛的药理活性。相关研究表明，桂皮醛表现出显著潜力，其抑瘤作用广谱，对正常细胞毒性低或无毒性，可靶向选择肿瘤细胞[3-4]，对动物毒性反应相对较小[4-5]。该成分可多靶点、多途径作用于肿瘤细胞，被认为是一种安全有效的潜在抗肿瘤药物。桂皮醛对肝癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤具有显著的抑制作用，其机制涉及诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、氧化应激和铁死亡，抑制其增殖、侵袭和转移，阻滞细胞周期和抑制肿瘤细胞耐药性等。本文系统综述桂皮醛抗肿瘤的相关机制和靶点，以期为临床抗肿瘤治疗提供新思路。

1　桂皮醛的抗肿瘤作用与分子机制

1.1　诱导肿瘤细胞凋亡　细胞凋亡是在 DNA 及其他细胞器（如线粒体和内质网）受损后启动的程序性细胞死亡，是清除异常细胞和抑制恶性肿瘤发生发展的关键机制。研究表明，桂皮醛能够有效诱导肿瘤细胞凋亡，其作用主要通过线粒体通路（内源性途径）和死亡受体通路（外源性途径）实现，且以内源性途径为主。桂皮醛是细胞内源性凋亡的有效诱导剂，其机制涉及调控促凋亡与抗凋亡相关蛋白表达、改变线粒体膜通透性、促进细胞色素 C（cytochrome c，Cyt - c）释放、激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶（cysteine - containing aspartate - specific proteases，Caspase）和诱导多腺苷二磷酸核糖聚合酶（cleaved - PARP）裂解等。桂皮醛可诱导人肝癌细胞 PLC/PRF/5[6] 和 HepG2[7]、人乳腺癌细胞 MCF - 7[8]、人胃癌细胞 BGC - 823[9]、人急性早幼粒白血病细胞 HL - 60[10]、人头颈部癌细胞 SGT 和 YD - 10B[11] 发生凋亡，上调 Bax 促凋亡蛋白表达，下调 Bcl - 2、XIAP 抗凋亡蛋白表达，促使线粒体跨膜电位降低并释放 Cyt - c，随后激活 Caspase - 3、Caspase - 7、Caspase - 8、Caspase - 9 和 cleaved - PARP，启动细胞内源性途径凋亡程序。Kwon 等[12] 构建移植黑色素瘤 B16F10 小鼠模型，经桂皮醛处理后，Hoechst 染色结果提示肿瘤组织切片凋亡群体增加，细胞核形态固缩或分裂、核凝聚变小；蛋白免疫印迹结果提示，桂皮醛可显著降低肿瘤组织中 Bcl - 2 和 Bcl - xl 表达水平，上调 Caspase - 3 表达水平。另一方面，桂皮醛可通过外源性途径介导细胞表面受体与配体结合，进而参与细胞的死亡受体通路。Zhang 等[13] 发现桂皮醛可促进 Fas 受体/Fas 配体（Fas/Fas ligand，Fas/FasL）介导的外源性凋亡，呈一定浓度和时间依赖性上调人白血病细胞 K562 中 Fas/CD95 的表达，进而诱导细胞外源性凋亡。此外，Li 等[14] 发现桂皮醛可通过抑制磷脂酰肌醇 3 - 激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol 3 - kinase/protein kinase B，PI3K/AKT）信号通路参与人结直肠癌细胞 HCT116、Lovo、SW480 凋亡，抑制胰岛素样生长因子 - 1 诱导的 p - AKT、p - PI3K 蛋白表达。综上所述，桂皮醛是有效的肿瘤细胞凋亡诱导剂，是一种潜在的抗肿瘤药物。

1.2　抑制肿瘤细胞增殖　细胞不受控制地无限增殖是恶性肿瘤的典型特征之一，因此，抑制肿瘤细胞恶性增殖已成为抗肿瘤的重要策略。目前桂皮醛对肿瘤细胞的增殖作用尚存争议，多数研究表明其在体内外肿瘤模型中可显著抑制肿瘤细胞生长，且对肿瘤细胞具有特异性抑制作用，但也有少数研究提示桂皮醛可促进肿瘤细胞增殖。CCK - 8 法、MMT 实验及平板克隆形成实验证实，在人卵巢癌细胞（A2780、SKOV3）[15]、人宫颈癌细胞（Siha）[16]、人胃癌细胞（BGC - 823、SNU - 638、SNU - 216、AGS、NCI - N87、MKN - 45、MKN - 74）[9,17]、非小细胞肺癌细胞（H1299、YTMLC - 90、A549）[18] 以及人骨肉瘤细胞（143B、MG63）[4] 中，桂皮醛能够减弱肿瘤细胞活力和克隆形成能力，对肿瘤细胞增殖具有抑制作

用。有研究也得出类似结论,提出桂皮醛可通过下调 p－mTOR、p－PI3K 等增殖相关蛋白的表达,抑制内脂素(visfatin)诱导的人乳腺癌细胞(MCF－7、MDA－MB－231、HCC1419)增殖[2-3]。此外,桂皮醛对肿瘤细胞具有选择性抑制效应,可能与其作用浓度和肿瘤细胞类型有关,为靶向干预肿瘤细胞提供了参考依据。Caroline 等[3]证实,45 μmol·L^{-1}桂皮醛对正常乳腺上皮细胞 MCF－10A 和 MCF－12F 细胞活力无显著影响,而 35 μmol·L^{-1}即可使乳腺癌细胞 MCF－7 细胞活力降低 50%。体内实验证明,桂皮醛可抑制卵巢癌、食管癌、黑色素瘤、皮肤癌等多种移植瘤的生长,缩小异位种植瘤体积和质量,并下调相关肿瘤标志物[15,19-21]。如 Cui 等[19]研究证实,羟基桂皮醛能抑制裸鼠食管癌移植瘤的生长,并下调肿瘤组织中食管癌恶性标志物 C－myc 和 N－myc 的表达。有研究提示,桂皮醛可促进肿瘤细胞增殖。Zhao 等[22]研究证实,8 μg·L^{-1} 的桂皮醛能明显促进人舌癌 Tca8113 增殖。

综上所述,桂皮醛主要通过抑制细胞活力与克隆形成能力抑制肿瘤细胞增殖,但具体应用浓度尚无明确标准,可能与肿瘤细胞类型相关,未来可深入研究相关靶点与机制,以更好地应用于临床。

1.3　抑制肿瘤细胞侵袭和转移　肿瘤细胞的侵袭和转移是导致恶性肿瘤复发和转移的主要因素,抑制这一过程可有效抑制癌症的进一步恶化。研究表明,桂皮醛抑制癌细胞转移进展的作用靶点主要有:(1)抑制基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)的活性,防止其破坏细胞外基质(extracellular matrix,ECM)屏障;(2)抑制上皮－间充质转化(epithelial－mesenchymal transition,EMT);(3)抑制肿瘤新生血管生成。研究发现,桂皮醛可抑制体内外黑色素瘤、肉骨瘤和卵巢癌的生长和转移[4,15,23-24]。在体外实验中,桂皮醛能够抑制黑色素瘤细胞 B16F10、人骨肉瘤细胞 143B 和 MG63、人卵巢癌细胞 A2780 和 SKOV3 的侵袭和转移,下调细胞迁移率和侵袭率,减少侵袭细胞数量。其分子机制涉及下调 MMP－2、MMP－7 和 MMP－9 的表达;上调 EMT 相关蛋白 E－钙黏蛋白(E－cadherin);下调 Twist 转录因子(TWIST)、E 盒结合锌指蛋白 1(zinc finger E－box binding homeobox 1,ZEB1)、波形蛋白(Vimentin)、N－钙黏蛋白(N－cadherin)、Snail 蛋白,从而逆转 EMT 进程;抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)。在体内实验中,桂皮醛可显著缩小黑色素瘤荷瘤小鼠、肉骨瘤荷瘤小鼠和卵巢癌 A2780 裸鼠模型中肿瘤组织的体积和质量,减少肺和肝脏中转移灶的数量,上调肿瘤组织中 E－cadherin 表达水平,下调 MMP－2、MMP－9、VEGF、Vimentin 及 Bcl－2 表达水平。以上结果表明,桂皮醛抑制体内外肿瘤侵袭和转移的机制可能与下调 MMPs、阻断 EMT 及抑制血管生成有关。此外,Wu 等[25]报道桂皮醛可通过抑制 Wnt/β－catenin 信号通路逆转非小细胞肺癌 NSCLC 细胞的 EMT 进程。Chu 等[26]则证实其可通过抑制黏着斑激酶(FAK)信号通路减少骨肉瘤细胞 Saos－2 和 143B 侵袭。综上所述,桂皮醛可通过多种途径抑制肿瘤细胞的侵袭和转移,有望成为一种安全有效的癌症预防和治疗药物。

1.4　阻滞肿瘤细胞周期　细胞周期进展的异常是肿瘤发生的基本机制之一[27]。通过阻滞细胞周期抑制肿瘤细胞的无限增殖,已成为癌症治疗的有效策略。研究表明,桂皮醛可通过调控周期蛋白依赖性激酶(cyclin－dependent kinase,CDK)和细胞周期蛋白(cyclin)的表达,阻滞肿瘤细胞周期进程,导致 G2/M 期、G1 期和 S 期阻滞。Aggarwal 等[28]使用 20～80 μmol·L^{-1}桂皮醛处理人口腔癌细胞 SCC－9 和 SCC－25,细胞周期分布结果显示,SCC－9 和SCC－25 细胞的 G2/M 期分别从 6.20% 和 13.84% 增加到 22.70% 和 20.36%。蛋白免疫印迹结果提示,cyclin D1 表达下调,表明桂皮醛可能通过下调 cyclin D1 诱导细胞 G2/M 期阻滞。有研究结果与之类似,桂皮醛诱导人结肠癌细胞 HCT116、SW620 的 G2/M 期阻滞可能与下调 CDK1、cyclin E 和上调 cyclin A、cyclin B1 有关[29-30]。此外,桂皮醛抑制黑色素瘤细胞 A375[31]、人食管癌细胞 TE－13[32]增殖和诱导凋亡的机制可能与抑制 DNA 合成及 G1 期细胞周期停滞有关。Wu 等[33]研究提示,1 μmol·L^{-1}桂皮醛可呈时间依赖性将人肝癌细胞 PLC/PRF/5 阻滞于 S 期,表明桂皮醛可通过阻滞细胞周期抑制肿瘤发展。综上所述,桂皮醛阻滞细胞周期的特性使其成为化疗药物的候选者,但其作用机制研究单一,分子机制亦有待进一步研究。

1.5　诱导肿瘤细胞自噬　细胞自噬是一种Ⅱ型程序性细胞死亡,是肿瘤发生、发展过程中的重要机制。诱导细胞自噬被认为是增强现有化疗药物抗癌功效的新策略[34]。桂皮醛主要通过调控 PI3K/AKT/mTOR、PERK/CHOP 通路以及自噬相关蛋白诱导肿瘤细胞发生自噬。Aggarwal 等[28]证实,桂皮醛可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导细胞自

噬,显著上调自噬效应蛋白 Beclin1,诱导自噬小体形成,促进口腔癌细胞 SCC 凋亡。Kim 等[17]证实,桂皮醛呈一定剂量和时间依赖性上调人胃癌细胞 SNU－638、SNU－216、AGS、NCI－N87、MKN－45 和 MKN－74 胞质中游离 Ca^{2+} 浓度,磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶(p－PERK),磷酸化真核细胞翻译起始因子(p－eIF2α),激活转录因子 4(activating transcription factor 4,ATF4)和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)等触发 ER 应激途径的 PERK/CHOP 轴,抑制蛋白甲基转移酶(G9a)与 Beclin－1 和微管相关蛋白 1 轻链 3B(microtubule－associated protein 1 light chain 3B,LC3B)启动子的结合,促进 Bcl－2－Beclin－1 的解离,进而诱导细胞自噬和凋亡。Ahn 等[11]研究证实,桂皮醛衍生物能通过促进头颈部癌细胞 SGT 和 YD－10B 自噬标志物胞浆型 LC3(LC3 Ⅰ)转化为膜型 LC3(LC3 Ⅱ),从而激活自噬途径,诱导自噬囊泡形成。综上,桂皮醛通过诱导肿瘤细胞自噬发挥抑癌作用,有望成为癌症治疗的新选择。

1.6　抑制肿瘤细胞耐药性　肿瘤对化疗药物敏感性减弱、药效降低是临床化疗失败的主要原因。抑制肿瘤细胞耐药性是肿瘤治疗的关键。桂皮醛能够增强多种化疗药物的敏感性,降低肿瘤细胞相关化疗药物的有效浓度,从而抑制肿瘤细胞耐药性。研究表明,桂皮醛是 5－氟尿嘧啶(5－fluorouracil,5－FU)和奥沙利铂(oxaliplatin,OXA)的有效增敏剂,可显著降低化疗药物对人结直肠癌细胞 CRC 的半数抑制浓度 IC50,其机制为抑制 PI3K/AKT 信号通路以诱导细胞凋亡,以及抑制药物代谢基因 mRNA 的表达;与体外结果一致,在结直肠癌小鼠模型中,桂皮醛同样显著增强了 CRC 细胞对奥沙利铂的敏感性。桂皮醛和奥沙利铂联用可有效缩小肿瘤组织体积和重量,其机制为下调肿瘤组织中 Bcl－2 表达水平,上调 Bax、cleaved Caspase－3 和 cleaved－PARP 的表达水平[35－36]。Yun 等[37]研究发现桂皮醛对紫杉醇耐药肺癌细胞(H460/PT)、阿霉素耐药乳腺癌细胞 MCF－7/Adr 和结肠癌细胞(HCT15/cos)具有增敏作用,其机制主要为抑制 STAT3 和 AKT 信号传导,降低多药耐药基因 MDR1 表达,下调细胞中 Bcl－2、Bcl－xl 和 survivin 等存活蛋白,从而抑制肿瘤细胞对紫杉醇、阿霉素耐药性。综上,桂皮醛作为有效化疗药物增效剂可能是临床研究的新方向。

1.7　诱导氧化应激　氧化应激是细胞内氧化还原状态失衡,导致大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,进而诱导线粒体释放 Cyt－c,引起肿瘤细胞死亡的一种现象。诱导氧化应激是抗肿瘤药物发挥抗癌作用的机制之一。桂皮醛可刺激线粒体产生大量 ROS,诱导肿瘤细胞发生氧化应激,从而激活细胞凋亡通路。桂皮醛及其衍生物以时间和浓度依赖的方式显著抑制细胞内抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione,GSH)和蛋白硫醇水平,诱导大量 ROS,破坏线粒体膜电位并释放 Cyt－c,从而激活 Caspase－3、Caspase－9 和 cleaved－PARP,导致人白血病细胞 HL－60[10]、人肝癌细胞 PLC/PRF/5[6]、肾细胞癌细胞 ACHN[38]凋亡。在体内实验中,Cabello 等[31]证实桂皮醛可诱导 ROS 积累,抑制 NF－κB 信号通路,上调 CDKNIA 编码的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21,诱导 G1 期细胞周期阻滞,发挥抗黑色素瘤活性。综上,通过提高 ROS 水平,激活氧化应激反应诱导肿瘤细胞凋亡是桂皮醛发挥抗癌作用的机制之一。

1.8　诱导细胞铁死亡　铁死亡是一种非凋亡形式的程序性细胞死亡,其特征是铁依赖性脂质过氧化和代谢限制。铁死亡参与调节多种癌症的发生、发展、侵袭、转移和耐药[39－40]。肿瘤细胞依赖 GSH 通过谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)还原清除脂质过氧化物,该通路是桂皮醛诱导肿瘤细胞铁死亡的重要靶点。有研究构建了基于桂皮醛的聚合物纳米颗粒,并证实该纳米颗粒可显著抑制小鼠乳腺癌 4T1 细胞的增殖活力,其机制为消耗细胞内 GSH,导致 ROS、H_2O_2 水平升高;通过芬顿反应产生羟基自由基,并与 GPX4 表达抑制协同作用,加剧脂质过氧化进程,促进脂质过氧化积累,诱导肿瘤细胞铁死亡[39,41－42]。在动物实验中,同样证实纳米颗粒可引发 4T1 原位荷瘤小鼠肿瘤模型中肿瘤细胞的铁死亡,其机制可能与引起肿瘤组织氧化损伤、显著抑制 GPX4 表达及提高脂质过氧化(lipid peroxidation,LPO)水平有关。Yan 等[43]包封桂皮醛和 GSH 过氧化物酶 4 抑制剂(RSL3),利用酸响应纳米颗粒(RSL3@PCA)消耗 4T1 细胞异种移植模型内 GSH 并抑制 GPX4 活性,阻断脂质过氧化物的减少,从而诱导铁死亡。综上所述,桂皮醛在增强肿瘤细胞铁死亡中表现出较大潜力,为丰富癌症治疗策略提供了新的研究方向。桂皮醛抗肿瘤相关作用机制见表 1 和图 1。

表 1　桂皮醛抗肿瘤作用及机制

药理作用	模型	作用机制	文献
诱导肿瘤细胞凋亡	PLC/PRF/5、HepG2 细胞、MCF－7 细胞、BGC－823 细胞、HL－60 细胞、SGT、YD－10B 细胞	上调 Bax，下调 Bcl－2、XIAP，改变线粒体通透性，释放 Cyt－c，上调 Caspase－3、Caspase－7、Caspase－8、Caspase－9 和 cleaved－PARP	［6－11］
	黑色素瘤 B16F10 小鼠模型	下调 Bcl－2 和 Bcl－xl，上调 Caspase－3	［12］
	K562 细胞	Fas/FasL 介导的外源性凋亡信号转导途径	［13］
	HCT116、Lovo、SW480 细胞	抑制 PI3K/AKT 通路	［14］
抑制肿瘤细胞增殖	A2780、SKOV3 细胞、Siha 细胞、BGC－823	呈时间和剂量依赖性抑制肿瘤细胞活力和克隆形成能力	［4，9，15－18］
	SNU－638、SNU－216、AGS、NCI－N87、MKN－45、MKN－74 细胞、H1299、YTMLC－90、A549 细胞、143B、MG63 细胞		
	MCF－7、MDA－MB－231、HCC1419 细胞	下调增殖相关蛋白 p－mTOR、p－PI3K	［2－3］
	卵巢癌 A2780 裸鼠、食管癌小鼠、黑色素瘤荷瘤小鼠、皮肤癌小鼠	缩小异位种植瘤体积质量，下调肿瘤标志物	［15，19－21］
抑制肿瘤细胞侵袭和转移	B16F10 细胞、143B、MG63 细胞、A2780 和 SK-OV3 细胞	下调 MMPs，逆转 EMT，抑制 VEGF	［4，15，23－24］
	黑色素瘤荷瘤小鼠、肉骨瘤荷瘤小鼠、卵巢癌 A2780 裸鼠	下调 MMPs，逆转 EMT，瘤组织体积和质量，减少转移灶数量	［4，15，23－24］
	NSCLC 细胞	抑制 Wnt/β－连环蛋白信号通路	［25］
阻滞肿瘤细胞周期	Saos－2 和 143B 细胞	抑制 FAK 信号通路	［26］
	SCC－9、SCC－25 细胞	下调 Cyclin D1 诱导细胞 G2/M 期阻滞	［28］
	HCT116、SW620 细胞	下调 CDK1、cyclin E，上调 cyclin A、cyclin B1 诱导 G2/M 期阻滞	［29－30］
	A375、TE－13 细胞	抑制 DNA 合成、诱导 G1 期阻滞	［31－32］
	PLC/PR/5 细胞	诱导 S 期阻滞	［33］
诱导肿瘤细胞自噬	SCC 细胞	抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路	［28］
	SNU－638、SNU－216、AGS、NCI－N87、MKN－45、MKN－74 细胞	激活 PERK－CHOP 轴	［17］
	SGT、YD－10B 细胞	上调 LC3 Ⅱ，诱导自噬囊泡形成	［11］
增强抗肿瘤药物敏感性	CRC 细胞	抑制 PI3K/AKT 信号通路，抑制药物代谢基因 mRNA	［35－36］
	结直肠癌小鼠	抑制肿瘤组织体积和质量，下调 Bcl－2，上调 Bax、cleaved Caspase－3、cleaved－PARP 和 Bax	［35－36］
	H460/PT、MCF7/Adr、HCT15/cos 细胞	抑制 STAT3、AKT 信号通路，下调 MDR1、survivin、Bcl－xl 和 Bcl－2	［37］
诱导氧化应激	HL－60、PLC/PRF/5、ACHN	抑制 GSH 和蛋白硫醇，增加 ROS，释放 Cyt－c，上调 Caspase－3、Caspase－7、Caspase－8、Caspase－9 和 cleaved－PARP	［6，10，38］
	黑色素瘤小鼠	上调 ROS、CDKNIA 编码的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 p21，抑制 NF－κB	［12，31］
诱导细胞铁死亡	4T1 细胞	抑制 GSH、GPX4、LPO，增加 ROS、H_2O_2	［39，41－42］
	4T1 荷瘤小鼠肿瘤模型	诱导氧化损伤、下调 GPX4，上调 LPO	［39，43］

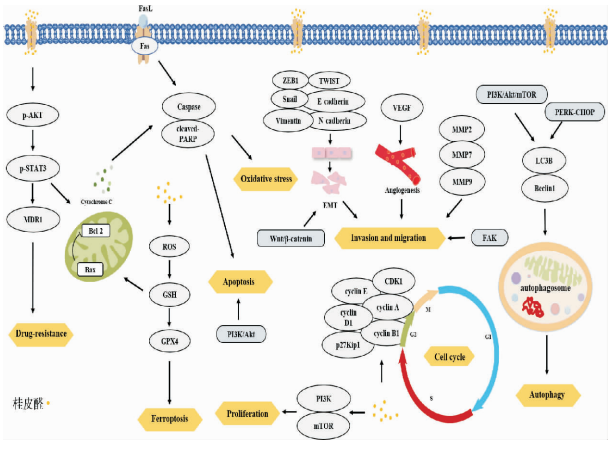


图 1　桂皮醛抗肿瘤作用机制

2　总结与展望

桂皮醛是我国传统中药材桂枝中的一种天然醛类有机化合物，作为具有广泛药理活性的天然中药单体，其抑瘤作用显著，对正常细胞毒性低或无毒性，并可靶向作用于肿瘤细胞[3-4]。动物实验表明其不良反应较小[4-5]，且可多靶点、多途径作用于肿瘤细胞，提示桂皮醛或可成为一种安全有效的潜在抗肿瘤药物。其抗肿瘤机制包括诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、氧化应激和铁死亡，抑制增殖、侵袭与转移，阻滞细胞周期以及逆转耐药性，为临床应用提供了科学依据。

目前，桂皮醛作为抗肿瘤药物应用于临床仍存在较多挑战。第一，尽管桂皮醛抗肿瘤作用在体外基础实验中表现出良好的抗肿瘤活性，但其体内应用受限于挥发性强、水溶性差、口服利用度和生物利用度低等问题。桂皮醛具有挥发性，在血液中不稳定[44]。大鼠药代动力学研究表明，静脉给药效果优于口服给药，胃内给药后吸收迅速，但 24 h 后桂皮醛及其体内代谢物水平非常低，绝对生物利用度低[45]，表明如需连续给药，至少每日 1 次。第二，缺乏高效的体内递送途径也可能影响桂皮醛疗效，封装技术是提高其稳定性、实现持续释放和拓宽应用范围的方法之一。桂皮醛负载颗粒的封装与应用已被广泛研究，复合凝聚、脂质体、纳米颗粒、乳液和喷雾干燥等输送系统已用于递送桂皮醛。在抗肿瘤研究中，纳米颗粒递送系统因具有高负载率、高稳定性、靶向选择性位点等特性成为重点方向。有研究构建了氧化石墨烯包覆的微球（MSN@GO）纳米颗粒，用于共递送具有肿瘤治疗潜力的疏水性小分子桂皮醛与水溶性化疗药物阿霉素[46]。纳米颗粒的介孔结构使桂皮醛能够自由扩散到其通道中，实现高负载效率。它不仅具有良好的血清稳定性和 pH 响应性释放行为，防止桂皮醛氧化失效及 DOX 在到达肿瘤组织前提前释放所导致的全身毒性，且对 MCF-7 人乳腺癌细胞的细胞毒性高于 H9c2 心肌细胞，对肿瘤细胞具有活性靶向作用，有效提高疗效，减少应用缺陷，为新型复合纳米给药体系的设计提供参考。另有研究将桂皮醛和二烯丙基三硫化物（DATS）共同封装于 PLGA-PEG 共聚物中制备纳米制剂，通过促进细胞内 ROS 生成与消耗抗氧化剂，增强氧化应激，同样实现了抗癌治疗[47]。第三，现有研究中桂皮醛的使用剂量差异较大，缺乏统一标准，需进一步明确其有效安全剂量，制定统一的用药方案。第四，桂皮醛的抗肿瘤作用机制尚未完全阐明，其在诱导铁死亡、阻滞细胞周期等方面的研究并不深入。后续研究需运用代谢组学、蛋白组学、基因组学、网络药理学等技术手段筛选药效靶标，结合分子信息学、结构生物学等明确桂皮醛如何调控多种信号通路、抑癌基因和相关蛋白及其之间的联系，进一步明确其抗肿瘤机制，以期为临床治疗提供新方案。

参考文献：

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] CHIANG Y F, CHEN H Y, HUANG K C, et al. Dietary antioxidant trans-cinnamaldehyde reduced visfatin-induced breast cancer progression: in vivo and in vitro study[J]. Antioxidants, 2019, 8(12): 625.

[3] SCHUSTER C, WOLPERT N, MOUSTAID-MOUSSA N, et al. Combinatorial effects of the natural products arctigenin, chlorogenic acid, and cinnamaldehyde commit oxidation assassination on breast cancer cells[J]. Antioxidants, 2022, 11(3): 591.

[4] HUANG Y R, CHEN J, YANG S D, et al. Cinnamaldehyde inhibits the function of osteosarcoma by suppressing the Wnt/β-catenin and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14: 4625-4637.

[5] 马鸣，白函瑜，李晓亚，等. 中药木鳖子乙醇提取物对羟基桂皮醛对小鼠的毒性[J]. 癌变·畸变·突变，2018，30(6)：452-456，462.

[6] LIN L T, TAI C J, CHANG S P, et al. Cinnamaldehyde-induced apoptosis in human hepatoma PLC/PRF/5 cells in-

volves the mitochondrial death pathway and is sensitive to inhibition by cyclosporin A and z – VAD – fmk[J]. Anticancer Agents Med Chem,2013,13(10):1565 – 1574.

[7]NG L T,WU S J. Antiproliferative activity of Cinnamomum Cassia constituents and effects of pifithrin – alpha on their apoptotic signaling pathways in hep G2 cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2011,2011:492148.

[8]RAD S K,KANTHIMATHI M S,ABD MALEK S N,et al. Cinnamomum cassia suppresses caspase – 9 through stimulation of AKT1 in MCF – 7 cells but not in MDA – MB – 231 cells[J]. PLoS One,2015,10(12):e0145216.

[9]冯程程,邹玺,吴坚,等. 桂皮醛诱导人胃癌 BGC – 823 细胞凋亡及相关分子机制的探讨[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2013,15(5):920 – 925.

[10]KA H,PARK H J,JUNG H J,et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis by ROS – mediated mitochondrial permeability transition in human promyelocytic leukemia HL – 60 cells[J]. Cancer Lett,2003,196(2):143 – 152.

[11]AHN S G,JIN Y H,YOON J H,et al. The anticancer mechanism of 2′ – hydroxycinnamaldehyde in human head and neck cancer cells[J]. Int J Oncol,2015,47(5):1793 – 1800.

[12]KWON H K,HWANG J S,SO J S,et al. Cinnamon extract induces tumor cell death through inhibition of NFkappaB and AP1[J]. BMC Cancer,2010,10:392.

[13]ZHANG J H,LIU L Q,HE Y L,et al. Cytotoxic effect of trans – cinnamaldehyde on human leukemia K562 cells[J]. Acta Pharmacol Sin,2010,31(7):861 – 866.

[14]LI J P,TENG Y H,LIU S L,et al. Cinnamaldehyde affects the biological behavior of human colorectal cancer cells and induces apoptosis via inhibition of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Oncol Rep,2016,35(3):1501 – 1510.

[15]WANG Y,LI Y,WANG L,et al. Cinnamaldehyde suppressed EGF – induced EMT process and inhibits ovarian cancer progression through PI3K/AKT pathway[J]. Front Pharmacol,2022,13:779608.

[16]紫若·塔里哈提,曙丽盼·木拉提,张伟怡,等. 桂皮醛诱导人宫颈癌 Siha 细胞凋亡并下调 HPV E6/E7 蛋白表达[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(9):1565 – 1572,1617.

[17]KIM T W. Cinnamaldehyde induces autophagy – mediated cell death through ER stress and epigenetic modification in gastric cancer cells[J]. Acta Pharmacol Sin,2022,43(3):712 – 723.

[18]TIAN F,YU C T,YE W D,et al. Cinnamaldehyde induces cell apoptosis mediated by a novel circular RNA hsa_circ_0043256 in non – small cell lung cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,493(3):1260 – 1266.

[19]崔雯萱,武一鹏,魏思思,等. 木鳖子单体化合物对羟基桂皮醛对食管癌移植瘤的抑制作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(2):145 – 150.

[20]ZHOU L,LU Y G,YANG G H,et al. Research on tumorigenicity of cinnamaldehyde in melanoma cell lines and its mechanism[J]. Tumour Biol,2014,35(6):5717 – 5722.

[21]KIM J E,SON J E,JEONG H,et al. A novel cinnamon – related natural product with pim – 1 inhibitory activity inhibits leukemia and skin cancer[J]. Cancer Res,2015,75(13):2716 – 2728.

[22]赵美林,黄萍. 桂皮醛对人舌癌 Tca8113 细胞体外增殖的影响[J]. 西部中医药,2013,26(10):10 – 13.

[23]PATRA K,JANA S,SARKAR A,et al. The inhibition of hypoxia – induced angiogenesis and metastasis by cinnamaldehyde is mediated by decreasing HIF – 1α protein synthesis via PI3K/Akt pathway[J]. Biofactors,2019,45(3):401 – 415.

[24]韩丽娜,张璁,魏思思. 木鳖子提取物对羟基桂皮醛对小鼠黑色素瘤移植瘤生长和转移的影响及其作用机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2021,28(6):590 – 597.

[25]WU C N,ZHUANG Y W,JIANG S,et al. Cinnamaldehyde induces apoptosis and reverses epithelial – mesenchymal transition through inhibition of Wnt/β – catenin pathway in non – small cell lung cancer[J]. Int J Biochem Cell Biol,2017,84:58 – 74.

[26]CHU S C,HSIEH Y S,HSU L S,et al. Cinnamaldehyde decreases the invasion and u – PA expression of osteosarcoma by down – regulating the FAK signalling pathway[J]. Food Funct,2022,13(12):6574 – 6582.

[27]LIU J,PENG Y H,WEI W Y. Cell cycle on the crossroad of tumorigenesis and cancer therapy[J]. Trends Cell Biol,2022,32(1):30 – 44.

[28]AGGARWAL S,BHADANA K,SINGH B,et al. Cinnamomum zeylanicum extract and its bioactive component cinnamaldehyde show anti – tumor effects via inhibition of multiple cellular pathways[J]. Front Pharmacol,2022,13:918479.

[29]NAGLE A A,GAN F F,JONES G,et al. Induction of tumor cell death through targeting tubulin and evoking dysregulation of cell cycle regulatory proteins by multifunctional cinnamaldehydes[J]. PLoS One,2012,7(11):e50125.

[30]JEONG H W,HAN D C,SON K H,et al. Antitumor effect of the cinnamaldehyde derivative CB403 through the arrest of cell cycle progression in the G2/M phase[J]. Biochem Pharmacol,2003,65(8):1343 – 1350.

[31]CABELLO C M,BAIR W B 3rd,LAMORE S D,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 – 231.

[32]单亚楠,董佩,武一鹏,等. 对羟基桂皮醛诱导食管癌 TE – 13 细胞分化及其作用机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(1):30 – 37.

[33]WU S J, NG L T, LIN C C. Cinnamaldehyde – induced apoptosis in human PLC/PRF/5 cells through activation of the proapoptotic Bcl – 2 family proteins and MAPK pathway[J]. Life Sci, 2005, 77(8): 938 – 951.

[34]LI X H, HE S K, MA B Y. Autophagy and autophagy – related proteins in cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 12.

[35]YU C, LIU S L, QI M H, et al. Cinnamaldehyde/chemotherapeutic agents interaction and drug – metabolizing genes in colorectal cancer[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(2): 669 – 676.

[36]WU C N, ZHUANG Y W, ZHOU J Y, et al. Cinnamaldehyde enhances apoptotic effect of oxaliplatin and reverses epithelial – mesenchymal transition and stemnness in hypoxic colorectal cancer cells[J]. Exp Cell Res, 2019, 383(1): 111500.

[37]YUN M Y, LEE D, PARK M N, et al. Cinnamaldehyde derivative (CB – PIC) sensitizes chemo – resistant cancer cells to drug – induced apoptosis via suppression of MDR1 and its upstream STAT3 and AKT signalling[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5): 1821 – 1830.

[38]AHN C R, PARK J, KIM J E, et al. Cinnamaldehyde and hyperthermia co – treatment synergistically induces ROS – mediated apoptosis in ACHN renal cell carcinoma cells[J]. Biomedicines, 2020, 8(9): 357.

[39]李佶锶. 基于肉桂醛的聚硫代缩醛的合成及其增强肿瘤细胞铁死亡的研究[D]. 广州:华南理工大学,2022.

[40]王新峰,姚宇欣,王攀. 铁死亡相关机制及其在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 中国医学科学院学报,2023,45(4):647 – 654.

[41]TU Y L, XIAO X, DONG Y S, et al. Cinnamaldehyde – based poly(thioacetal): a ROS – awakened self – amplifying degradable polymer for enhanced cancer immunotherapy[J]. Biomaterials, 2022, 289: 121795.

[42]LI J S, ZONG Q Y, LIU Y, et al. Self – catalyzed tumor ferroptosis based on ferrocene conjugated reactive oxygen species generation and a responsive polymer[J]. Chem Commun, 2022, 58(20): 3294 – 3297.

[43]YAN Z L, WU S J, ZHOU Y, et al. Acid – responsive micelles releasing cinnamaldehyde enhance RSL3 – induced ferroptosis in tumor cells[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2022, 8(6): 2508 – 2517.

[44]LAN H W, ZHENG Q, WANG K, et al. Cinnamaldehyde protects donor heart from cold ischemia – reperfusion injury via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 114867.

[45]ZHAO H, XIE Y H, YANG Q, et al. Pharmacokinetic study of cinnamaldehyde in rats by GC – MS after oral and intravenous administration[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, 89: 150 – 157.

[46]DONG K, ZHAO Z Z, KANG J, et al. Cinnamaldehyde and doxorubicin co – loaded graphene oxide wrapped mesoporous silica nanoparticles for enhanced MCF – 7 cell apoptosis[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 10285 – 10304.

[47]LIU Y H, LIU H B, WANG L, et al. Amplification of oxidative stress via intracellular ROS production and antioxidant consumption by two natural drug – encapsulated nanoagents for efficient anticancer therapy[J]. Nanoscale Adv, 2020, 2(9): 3872 – 3881.

收稿日期:2025 – 04 – 21

作者简介:詹晓璇(1998 –),女,广东潮州人,硕士研究生,研究方向:中西医结合临床妇科疾病研究。

通信作者:梁瑞宁(1963 –),男,江西南昌人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事生殖与内分泌研究工作。E – mail: jack169@ sina. com

编辑:吴楠