

苦杏仁苷药理作用及新型制剂研究

刘钰扬¹, 王雯琪¹, 李文静¹, 张可¹, 王欣竹¹, 杨静雯¹, 付京², 曲昌海¹, 尹兴斌¹, 倪健¹, 董晓旭¹

(1. 北京中医药大学, 北京 102488; 2. 首都医科大学附属北京中医医院, 北京市中医药研究所, 北京 100010)

摘要:苦杏仁苷是存在于苦杏仁等蔷薇科植物中的一种含氰基糖苷化合物。近年研究显示苦杏仁苷具有较好的抗纤维化作用, 主要与调控相关细胞凋亡、控制有关胶原蛋白表达等密切相关。此外, 苦杏仁苷抗肿瘤、抗炎等药理作用也取得明显进展, 其通过抑制细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、调节免疫反应等抑制肿瘤生长, 通过抑制炎症介质[白细胞介素-17 (IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]表达, 调节MAPK/NF- κ B等信号通路, 减轻炎症反应。但苦杏仁苷被 β -葡萄糖苷酶代谢分解后形成有害物质氢氰酸, 导致其临床应用受到限制。为解决苦杏仁苷生物利用度低、稳定性差限制其应用的问题, 有研究将其开发成新型制剂, 如自微乳化药物递送系统、纳米制剂、凝胶等, 实现靶向递送并调控代谢路径, 有效提高其稳定性和安全性, 对提升苦杏仁苷的临床用药疗效具有重要的应用价值。该文基于国内外对苦杏仁苷的研究现状, 通过检索中国知网、维普、PUBMED、Web of Science等国内外数据库, 综述苦杏仁苷的药理作用及其制剂的研发进展, 为苦杏仁苷的研究开发和临床应用提供科学依据。

关键词:苦杏仁苷; 药理作用; 新型制剂

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.03.011

Research on the Pharmacological Effects of Amygdalin and Its New Preparations

LIU Yuyang¹, WANG Wenqi¹, LI Wenjing¹, ZHANG Ke¹, WANG Xinzhu¹, YANG Jingwen¹, FU Jing²,
QU Changhai¹, YIN Xingbin¹, NI Jian¹, DONG Xiaoxu¹

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University Beijing Institute of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100010, China)

Abstract: Amygdalin is a cyanoglycoside compound existing in plants of the *Rosaceae* family such as bitter almonds. Recent studies have shown that amygdalin has a good anti-fibrotic effect, which is mainly closely related to regulating the apoptosis of related cells and controlling the expression of related collagen proteins. In addition, significant progress has been made in the pharmacological effects of amygdalin such as anti-tumor and anti-inflammatory properties. It inhibits tumor growth by suppressing the cell cycle, inducing apoptosis of tumor cells, and regulating immune responses. It also alleviates inflammatory responses by inhibiting the expression of inflammatory mediators (IL-17, TNF- α) and regulating signaling pathways such as MAPK/NF- κ B, etc. However, amygdalin is metabolized and decomposed by β -glucosidase to form hydrocyanic acid, which leads to its limited clinical application. To address the issues of low bioavailability and poor stability of amygdalin that limit its application, some studies have developed it into new formulations, such as self-microemulsified drug delivery systems, nano-formulations, gels, etc., to achieve targeted delivery and regulate its metabolic pathways, effectively enhancing its stability and safety. This has significant application value for improving the clinical efficacy of amygdalin. Based on the current research status of amygdalin at home and abroad, this paper reviewed the pharmacological effects of amygdalin and the development progress of its preparations by searching domestic and foreign databases such as CNKI, VIP, PUBMED, Web of Science, etc., so as to provide scientific basis for the research and development and clinical application of amygdalin.

Keywords: amygdalin; pharmacologic effect; novel formulations

苦杏仁苷又名维生素B₁₇, 是两种糖分子, 即苯甲醛和氰化物组成的化合物。其主要存在于蔷薇科植物种仁中, 如苦杏仁、桃仁等。苦杏仁苷分子式C₂₀H₂₇NO₁₁(见图1), 脂溶性较弱, 主要因其分子结构中含多个羟基, 易溶于水, 可溶于甲醇、乙醇, 不溶于乙醚、石油醚等溶剂。苦杏仁苷具有抗纤维化、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗炎等多种药理作用^[1-3]。但

苦杏仁苷在一定条件下会分解产生有害物质, 对机体造成负面影响, 阻碍其在临床的进一步应用。研究发现通过将其制备为自微乳化药物递送系统、纳米制剂等新型制剂可较好保证药物的安全性, 提高稳定性和疗效。本文通过检索中国知网、维普、Web of Science等数据库, 对苦杏仁苷的药理作用以及目前制剂的研究进展进行综述, 旨在为苦杏仁苷的研

基金项目: 国家中医药管理局高水平建设学科项目 (zyydxk-2023272)

作者简介: 刘钰扬 (2002-), 女, 贵州贵阳人, 硕士在读, 研究方向: 中药新剂型与新技术。

通讯作者: 倪健 (1964-), 男, 山东青岛人, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 中药新剂型与新技术。

董晓旭 (1989-), 男, 山东烟台人, 副教授, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 中药新剂型与新技术。

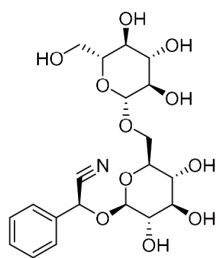


图1 苦杏仁苷化学结构图

Fig. 1 Amygdalin chemical structure diagram

发及应用提供思路。

1 药理作用

1.1 抗纤维化

脏器纤维化是一种不可逆的严重病理生理过程,主要存在于心、肺、肝、肾等主要脏器中,是炎症介质刺激机体产生炎症反应和血管中的细胞发生异常增殖活动所造成的病理反应^[4]。其中,苦杏仁苷对肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化都有较好的改善缓解的药理作用。

1.1.1 肝纤维化

肝主藏血,若气血失常,疏泄不畅可能导致血管瘀阻,久之使瘀血堆积不散,最终导致肝纤维化^[5]。研究显示,苦杏仁苷有改善肝组织中丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和血脂水平的效果,起到保护肝脏的作用^[6]。研究探索苦杏仁苷处理甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠,发现其可明显增强谷胱甘肽含量,抑制羟脯氨酸(hydroxyproline, Hyp)、血清谷草转氨酶表达,减少肝损伤,抑制脂质过氧化水平^[7]。研究发现,苦杏仁苷可抑制大鼠肝星状细胞(HSC-T6)活化后的分泌作用,影响血小板衍生因子表达,调控抗肝纤维化细胞因子网络^[8]。研究表明,苦杏仁苷可通过抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)信号转导通路中的Ca²⁺效应,从而抑制HSC内钙升高,抑制HSC活化增殖,控制肝纤维化病程^[9]。有研究通过建立大鼠皮下注射四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)复制肝纤维化模型,应用苦杏仁苷治疗后肝纤维化模型组大鼠的脾脏指数、肝脏指数及AST、ALT水平均呈下降趋势,表明苦杏仁苷对CCl₄导致的肝纤维化有一定的治疗效果^[10]。苦杏仁苷抑制肝纤维化作用的主要机制是通过抑制HSC细胞Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白等表达,从而控制肝纤维化病程^[11]。

1.1.2 肺纤维化

肺纤维化的主要病机是肺受邪痹、气血不畅、瘀血内滞^[12],实验发现导致肺纤维化发生的关键原因之一是转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)影响Ⅱ型上皮细胞-间充质转化^[13]。研究通过建立肺纤维化模型大鼠,探索苦杏仁苷对慢性阻塞性肺疾病患者支气管上皮细胞的上皮-间充质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)过程的影响,结果发现苦杏仁苷可抑制由吸烟导致的EMT过程,抑制TGF-β的表达,进而抑制TGF-β/Smad通路,降低磷酸化的Smad2/3表达,减轻

纤维化^[14]。此外,苦杏仁苷还能通过降低博莱霉素诱导的Ⅰ型胶原蛋白(collagen-Ⅰ, Col-Ⅰ)、Ⅲ型胶原蛋白(collagen-Ⅲ, Col-Ⅲ)表达,从而改善肺纤维化的病理状态^[15]。

1.1.3 肾纤维化

肾纤维化的病理基础是痰瘀互结,是大多数慢性肾病必经的一个过程,主要病理类型有肾小管间质细胞增殖、肾小球系膜细胞增殖等,其中肾纤维化主要发病机制是TGF-β1表达的上调和肾间质成纤维细胞的活化^[16]。研究发现,苦杏仁苷可以减弱肾成纤维细胞的活化并降低大鼠肾间质纤维化程度,从而推断其对肾纤维化疾病有潜在治疗作用,主要通过抑制单侧输尿管梗阻模型大鼠外周血淋巴细胞中TGF-β1的分泌,消除堆积的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。小剂量的苦杏仁苷有利于保护肾脏,通过干预TGF-β1/Smad信号通路,下调TGF-β1、Smad3 mRNA表达,上调Smad7 mRNA表达,提高机体抗氧化作用^[17]。苦杏仁苷除降低纤维化程度,还能对肾间质纤维化有较为可观的阻断和逆转效果,主要体现在增强肾成纤维细胞中Ⅰ型胶原酶活性,减少Col-Ⅰ产生,进而抑制肾成纤维细胞增殖并促进其凋亡^[18]。

综上,不同脏器的纤维化病理机制虽有差异,但大多与纤维化细胞、EMT的过程、ECM的代谢有关,苦杏仁苷对脏器纤维化的调节改善主要与通过调控相关细胞凋亡、控制有关胶原蛋白表达等密切相关。

1.2 抗动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种心脑血管疾病,其主要特征是在动脉血管内壁中沉积的炎症物质和脂质成分使动脉逐渐变窄变硬,影响血液流动,严重会导致机体器官缺血,造成生命危险^[19]。有研究通过建立动脉粥样硬化小鼠模型发现,苦杏仁苷能改善氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)诱导的人冠状动脉内皮细胞的细胞焦亡,提高载脂蛋白E基因敲除小鼠巨噬细胞的吞噬活性^[20],其中细胞焦亡是动脉粥样硬化小鼠体内细胞死亡的主要方式^[21]。关于减轻载脂蛋白E缺陷小鼠的抗动脉粥样硬化,苦杏仁苷可通过调节T淋巴细胞抑制炎症反应。研究发现,苦杏仁苷对低密度脂蛋白基因敲除(low density lipoprotein receptor^{-/-}, LDLR^{-/-})小鼠的动脉粥样硬化斑块有抑制作用,可抑制M1巨噬细胞的细胞因子分泌功能^[22]。有学者发现,苦杏仁苷能降低高脂饮食喂养的低密度脂蛋白缺陷小鼠体内甘油三酯、低密度脂蛋白、总胆固醇水平,抑制动脉粥样硬化的发展^[23]。研究发现,苦杏仁苷在动脉粥样硬化过程中起到保护作用,可降低Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)、TLR2、TLR4的信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)和蛋白水平^[24]。随着研究的深入,有必要进一步探讨苦杏仁苷对动脉粥样硬化的治疗作用机制,为其抗动脉粥样硬化的药理作用提供理论依据。

1.3 抗肿瘤

研究发现,苦杏仁苷在治疗肿瘤时有较明显的疗效,其主要的抗肿瘤机制包括抑制人机体细胞周期生长、诱导肿瘤细胞凋亡、细胞毒性作用刺激、抑制细胞扩散转移等^[25]。

1.3.1 抗肝癌

苦杏仁苷用于抗癌药的辅助药物已有两百多年的历史,有研究利用MTT法证明苦杏仁苷能使肝癌细胞HuH-7存活率逐渐降低,诱导肝癌细胞凋亡^[26]。研究发现,苦杏仁苷与索拉菲尼合用,通过AMP依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,对肝癌细胞有抑制增殖、促进凋亡的作用,展现良好的协同作用^[27]。苦杏仁苷与二甲双胍合用展现更明显的细胞毒活性,诱导细胞凋亡和周期阻滞,降低甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)水平,使肝功能恢复正常^[28]。除诱导细胞凋亡,苦杏仁苷可通过免疫调节以达到治疗肝癌的效果。研究表明,苦杏仁苷可部分恢复CD4⁺ T和CD8⁺ T细胞亚群占CD3⁺ T细胞的比值,增强乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)肝癌患者T细胞免疫功能^[29]。

1.3.2 抗肺癌

研究发现苦杏仁苷可能是核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的潜在激活剂,促进NF- κ B参与细胞的增殖与凋亡^[30],增强其表达,影响与肺癌细胞凋亡有关的蛋白表达,诱导线粒体介导的肺癌细胞凋亡^[31]。研究表明,苦杏仁苷通过抑制非小细胞肺癌的高转移性细胞系H1299/M和PA/M的增殖、扩散和转移,减少促癌细胞转移因子的表达,升高抑制癌细胞转移的钙黏蛋白E的表达,降低磷酸化水平从而抑制AKT/mTOR信号转导通路^[32]。此外,研究发现加味麻杏石甘汤中苦杏仁苷联合黄芩苷调控中性粒细胞靶点,调节上皮生长因子细胞增殖和信号转导的受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路和核呼吸因子2(nuclear respiratory factor 2, Nrf2)/血红素氧合酶1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路,达到防治肺癌的效果^[33]。

1.3.3 抗乳腺癌

研究发现,苦杏仁苷可通过抑制乳腺癌MDA-MB-231细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)、NF- κ B mRNA和蛋白表达,进而使ERK/NF- κ B通路的激活受到抑制,达到抗乳腺癌的效果^[34]。除抑制表达,苦杏仁苷还可以激活促凋亡信号分子p38 MAPK,下调B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2),上调Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax),激活半胱天冬蛋白酶-3(cysteine-dependent aspartate-specific protease-3, Caspase-3)和裂解的DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP),诱导乳腺癌细胞凋亡,抑制癌细胞黏附^[35]。研究发现,苦杏仁苷可以靶向调控乳腺癌细胞内的蛋白水解,诱导细胞凋亡^[36]。在体外,苦杏仁苷处理乳腺癌细胞MCF-7,可下调影响脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)表达的基因,阻断细胞DNA复制^[37]。研究发现,苦杏仁苷-叶酸纳米颗粒可作为免疫抑制剂,抑制乳腺癌的肿瘤促进因子,应用于放疗前的乳腺癌细胞可以增强放射敏感性,提高放疗效果^[38]。

1.3.4 其他

苦杏仁苷单独应用促进凋亡蛋白Bax的表达增加,降低抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,激活Caspase-3诱导宫颈癌细胞凋亡。联合其他药物使用时,可通过线粒体凋亡途径增强其他药物的抗宫颈癌作用^[39]。苦杏仁苷能体外抑制口腔癌细胞的增殖生长,具有体外抗多西紫杉醇、顺铂和5-氟尿嘧啶(docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, TPF)不敏感喉癌效应^[40]。研究表明,苦杏仁苷以浓度依赖性的方式诱导胃癌细胞株HGC-27细胞凋亡。具有与生长抑素受体3(somatostatin receptor 3, SSTR3)结合的活性,作为类似生长抑素的物质,调控胃癌细胞凋亡^[41]。研究发现,苦杏仁苷可通过调节前列腺癌细胞周期蛋白cdk1、cdk2、cdk4及细胞周期蛋白A、B、D3的表达,下调相关蛋白基因,降低mRNA表达,抑制Caspase-3酶活性,下调Bcl-2表达,上调Bax蛋白表达,有望成为一种抗前列腺癌的药物^[42-43]。研究发现苦杏仁苷能阻断细胞周期,停滞在G₀/G₁期或S期,调节整联蛋白,减少整合素 α 和 β 亚型、整合素连接激酶和总活化黏着斑激酶的表达,抑制肿瘤细胞黏附与转移,下调cdk2和细胞周期蛋白A而发挥抗膀胱癌作用^[44-46]。研究发现,苦杏仁苷可减少G₂/M期细胞,增加G₀/G₁期细胞,抑制肾癌细胞的增殖,下调整合素 α 5和 α 6含量,降低肾癌细胞黏附性^[47-48]。

1.4 抗炎

炎症是机体面对病原体或其他物质刺激后做出的防御性反应,严重甚至会产生免疫性疾病。研究表明,不同剂量苦杏仁苷可以缓解哮喘模型小鼠的临床反应,抑制白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)的产生,促进IL-10的分泌,调节小鼠肺组织中IL-17、IL-10炎症介质水平,且发现苦杏仁苷对于IL-10的分泌促进作用优于地塞米松,可作为治疗T辅助17细胞/调节性T细胞失衡的哮喘潜在药物^[49]。研究观察小鼠足弓处肿胀程度,发现苦杏仁苷具有与非甾体抗炎药相似的抗炎性,可抑制环氧合酶,对抗内源性促炎介质^[50]。苦杏仁苷通过减少转录过程IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)和IL-6的表达,抑制肝脏炎症反应,减轻急性肝衰竭对机体的二次损伤^[51]。对于鸡卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的小鼠过敏性哮喘,苦杏仁苷通过调控MAPK信号通路,下调肺部炎症介质的浸润,减少血清中免疫球蛋白E含量以及支气管肺泡灌洗液中炎症细胞数^[52]。研究发现,苦杏仁苷通过抑制JAK2/STAT3通路改善C3H/HeJ小鼠的免疫性疾病,并降低促炎介质水平,降低葡聚糖硫酸钠对肠道屏障功能的负面影响,达到缓解小鼠结肠炎的效果^[53]。研究表明,苦杏仁苷能抑制LDLR^{-/-}小鼠体内血清炎症因子如IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达,且呈现剂量依赖性^[22]。因此,苦杏仁苷抗炎机制涉及多靶点调控,需进一步研究其安全性与作用机制。

1.5 免疫调节

免疫调节是指机体识别抗原性异物后将其排除,从而维持体内生理动态平衡稳定,一般作用于预防过度炎症反应或防止自身免疫病发生。研究发现,

苦杏仁苷可治疗OVA诱发的哮喘小鼠,通过胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopietin, TSLP)/树突状细胞(dendritic cell, DC)/OX40L通路调节小鼠Th1/Th2免疫失衡^[54]。研究通过苦杏仁苷通过JAK2/STAT3通路调控CD4⁺/CD8⁺T细胞,减少对HBV-T细胞的免疫抑制作用,上调TNF- α 、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、IL-2水平,增强T淋巴细胞免疫作用^[29]。研究通过将不同浓度苦杏仁苷加入至人周围血液中,发现苦杏仁苷能促进人周围血T淋巴细胞早熟凝集染色体的分裂增殖,促进外周血淋巴细胞分泌IL-2和IFN- γ ,抑制TGF- β 1分泌,增强免疫系统^[55]。

目前苦杏仁苷的免疫调节作用主要与抗炎作用结合进行研究,通过免疫调节来发挥抗炎作用,抑制炎症介质的释放。

1.6 抗氧化

氧化应激反应是指生物体内产生过多氧化物质或氧化物质作用减弱,导致细胞内氧化还原平衡被打破,引起一系列有害反应。研究建立衣霉素诱导的内质网应激小鼠模型,给予苦杏仁苷后发现肝组织上清液中丙二醛水平降低,超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平升高,减轻应激反应,可能是一种具有保肝和降血脂作用的天然抗氧化剂^[56]。研究发现,苦杏仁苷通过激活Nrf2/抗氧化应答元素(antioxidant response element, ARE)信号通路抑制高葡萄糖刺激的人视网膜内皮细胞中的铁死亡和氧化应激^[57]。研究建立骨质疏松大鼠模型,发现苦杏仁苷能减轻大鼠骨显微结构损伤,促进激活环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)信号通路,降低氧化应激反应,改善骨生物力学性能,促进相关骨细胞分化、愈合,抑制破骨细胞活性,从而减轻大鼠骨质疏松的症状^[58]。苦杏仁苷可以降低耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染后A549细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)表达,避免细胞焦亡^[59]。苦杏仁苷的抗氧化应激反应可应

用于生殖方面的疾病,研究发现,苦杏仁苷在醋酸铅致雄性小鼠的生精障碍中发挥抗氧化作用,减少一氧化氮,稳定细胞膜,增强生精相关酶活性且抑制炎症因子^[60]。

1.7 降血糖

苦杏仁苷可以抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性,展现较明显的体外降血糖作用,在苦杏仁苷用量处于0~200 mg/mL时,对 α -淀粉酶的抑制率可最高达到75.42%,用量超过50 mg/mL,对 α -葡萄糖苷酶活性的抑制作用趋于稳定^[61]。研究发现,苦杏仁苷可以降低四氧嘧啶诱导的高血糖小鼠的血糖水平,且降血糖程度与药物血浆浓度呈正相关^[62]。

1.8 止咳平喘

苦杏仁苷在苦杏仁酶的作用下,分解生成氢氰酸,直接作用于呼吸中枢,起到止咳平喘的作用。研究发现,给予大鼠苦杏仁苷后,其肺组织中的苦杏仁苷浓度高于其他组织和血浆,表明苦杏仁苷集中有效地在呼吸组织中发挥药效^[63]。研究应用苦杏仁苷处理体外支气管平滑肌细胞,表现出抑制作用,推断其有止咳功效^[64]。乙酰胆碱和磷酸组致豚鼠哮喘模型显示,苦杏仁苷延长豚鼠哮喘潜伏期,抑制炎症因子和舒缩性介质,可体现明显平喘作用^[65]。

1.9 消化系统保护

苦杏仁苷有抗胃溃疡的功效,有研究建立了3种有关胃溃疡的小鼠、大鼠模型,发现苦杏仁苷在不同剂量下能抑制小鼠束缚-冷冻应激性胃溃疡,促进大鼠醋酸致灼烧的溃疡愈合,还可以降低幽门结扎导致的胃溃疡面积,减弱了胃蛋白酶活性^[66]。研究表明,苦杏仁苷能通过修复部分干细胞因子(stem cell factor, SCF)/c-Kit信号通路,促进缝隙连接蛋白43(connexin 43, Cx43)的表达进一步达到改善肠道消化系统的作用^[67]。

综上所述,苦杏仁苷具有抗纤维化、抗炎、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤、免疫调节等药理作用,作用机制与抑制细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、调节MAPK/NF- κ B等通路有关。见表1。

表1 苦杏仁苷药理作用及机制
Table 1 Pharmacological action and mechanism of amygdalin

药理作用	细胞系/模型	剂量	作用机制	文献
抗纤维化	内质网应激小鼠模型	3 g/kg	降低血清ALT、AST活性	[6]
	肝纤维化大鼠模型	10 mL/(kg·d)	降低肝组织Hyp含量,抑制脂质过氧化水平	[7]
	HSC-T6	1、10 ⁻¹ 、10 ⁻² 、10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ 、10 ⁻⁶ mol/L	抑制HSC-T6分泌作用,调控抗肝纤维化细胞因子网络	[8]
	HSC-T6	10 ⁻³ 、10 ⁻⁴ 、10 ⁻⁵ mol/L	抑制Ang II信号转导通路中的Ca ²⁺ 效应,抑制HSC内钙升高和HSC活化增殖	[9]
	肝纤维化大鼠模型	40、80、120 mg/kg	降低脾脏指数、肝脏指数及AST、ALT水平	[10]
	肝纤维化大鼠模型	3 mg/(kg·2d)	抑制HSC细胞I、III型胶原蛋白等表达	[11]
	肺纤维化大鼠模型	400、200、100 μ g/mL	抑制EMT过程,干预TGF- β 1/Smad信号通路	[14]
	博莱霉素肺纤维化大鼠模型	15 mg/kg	降低Col-I、Col-III表达	[15]
	单侧输尿管梗阻大鼠模型	20、40、80 mg/kg	下调TGF- β 1、Smad3 mRNA,上调Smad7 mRNA	[17]
	单侧输尿管梗阻大鼠模型	3、5 mg/d	增强肾成纤维细胞中I型胶原酶活性,减少Col-I产生	[18]
抗动脉粥样硬化	动脉粥样硬化小鼠模型	1 mg/kg	改善ox-LDL诱导的细胞焦亡,增强巨噬细胞的吞噬活性	[20]
	LDLR ^{-/-} 小鼠模型	10 mg/kg	抑制M1巨噬细胞的细胞因子分泌功能	[22]
	低密度脂蛋白缺陷小鼠模型	1、3、10 mg/(kg·d)	降低甘油三酯、低密度脂蛋白等水平	[23]
	ApoE敲除小鼠模型	—	降低TLR、TLR2、TLR4 mRNA和蛋白水平	[24]

续表1 苦杏仁苷药理作用及机制
Continued Table 1 Pharmacological action and mechanism of amygdalin

药理作用	细胞系/模型	剂量	作用机制	文献	
抗肿瘤	HuH-7	1、2、4、8、16 mg/mL	诱导肝癌细胞凋亡	[26]	
	HepG2	2.6 mg/mL	通过 AMPK/mTOR 信号通路,抑制肝癌细胞增殖,促进凋亡	[27]	
	HepG-2, Huh-7	—	诱导细胞凋亡和周期阻滞能力,降低 AFP 水平	[28]	
	HBV 肝癌患者 T 细胞	5、10、15、20 mg/mL	部分恢复 CD4 ⁺ T 和 CD8 ⁺ T 细胞亚群占 CD3 ⁺ T 细胞的比值	[29]	
	A549、PC9	—	促进 NF- κ B 参与细胞的增殖与凋亡,诱导线粒体介导的肺癌细胞凋亡	[30-31]	
	H1299/M、PA/M	2.5、5 mg/mL	升高钙黏蛋白 E 表达,抑制 AKT-mTOR 信号转导通路	[32]	
	Lewis 鼠源性肺腺癌细胞	—	调节 EGFR/MAPK 信号通路和 Nrf2/HO-1 信号通路	[33]	
	MDA-MB-231	20、40 μ g/mL	抑制 ERK/NF- κ B 通路	[34]	
	MCF7、MDA-MB-231、Hs578T	10、20、40 mg/mL	激活 p38 MAPK,下调 Bcl-2,上调 Bax,激活 Caspase-3 和 PARP	[35]	
	MCF-7	—	下调影响 DNA 表达的基因,阻断细胞 DNA 复制	[37]	
	MCF-7、MDA-MB-231、MCF-10A	—	诱导细胞周期阻滞,抑制肿瘤促进因子	[38]	
	HeLa	1.25、2.5、5、10、20 mg/mL	上调 Bax,下调 Bcl-2,激活 Caspase-3	[39]	
	FaDu	80 mg/kg	抑制癌细胞增殖,诱导癌细胞凋亡	[40]	
	HGC-27	1~10 mg/mL	与 SSTR3 结合,调控胃癌细胞凋亡	[41]	
	PC3, DU-145 和 LNCaP	1~10 mg/mL	抑制 Caspase-3 酶活性,下调 Bcl-2,上调 Bax	[42-43]	
	EJ	1、5、10、15 mmol/L	减少整合素 α 和 β 亚型、整合素连接激酶和总活化黏着斑激酶的表达	[44-46]	
	抗炎	A498、Caki-1、KTCTL-26	10 mg/mL	减少 G ₂ /M 期细胞,下调整合素 α 5 和 α 6 含量	[47-48]
		哮喘小鼠模型	0.015、0.15 mg/mL	下调 IL-17、上调 IL-10 炎症介质水平	[49]
		急性局部炎症小鼠模型	—	对抗内源性促炎介质,抑制环氧合酶	[50]
急性肝衰竭小鼠模型		2.5、5 mg/kg	抑制 TNF- α 和 IL-6 的表达	[51]	
过敏性哮喘小鼠模型		2 mg/kg	调控 MAPK 信号通路,减少免疫球蛋白 E 和炎症细胞数	[52]	
免疫调节	C3H/HeJ 雌性小鼠模型	60、90、120 mg/kg	抑制 JAK2/STAT3 通路	[53]	
	LDLR ^{-/-} 小鼠模型	1、3、10 mg/kg	抑制 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达	[22]	
	OVA 诱发的哮喘小鼠模型	15 mg/ (kg \cdot d)	促进 DC 细胞成熟,降低 OX40L 表达	[54]	
抗氧化	HBV-T 细胞	—	通过 JAK2-STAT3 通路调控 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞	[29]	
	人周围血 T 淋巴细胞	25~800 μ g/mL	促进 IL-2 和干扰素 γ 分泌,抑制 TGF- β 1 分泌	[55]	
降血糖	内质网应激小鼠模型	—	升高超氧化物歧化酶和过氧化氢酶水平	[56]	
	人视网膜内皮细胞	10、20、40、80 μ mol/L	激活 Nrf2/ARE 信号通路抑制细胞铁死亡和氧化应激	[57]	
	骨质疏松大鼠模型	60、120 mg/ (kg \cdot d)	激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路	[58]	
	A549 细胞	—	降低 ROS 表达,抑制 IL-6、IL-1 β 表达	[59]	
止咳平喘	雄性小鼠生精障碍模型	15、30、60 mg/kg	减少一氧化氮,增强相关酶活性且抑制炎症因子	[60]	
	高脂血症 C57 小鼠模型	0~200 mg/mL	抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性	[61]	
消化系统保护	高血糖小鼠模型	—	降低四氧嘧啶诱导的血糖水平	[62]	
	SD 大鼠	100 mg/kg	集中于肺部发挥药效,具有高度组织分布特异性	[63]	
消化系统保护	体外支气管平滑肌细胞	—	抑制平滑肌细胞增殖	[64]	
	哮喘豚鼠模型	—	延长哮喘潜伏期,抑制炎症因子和舒缩性介质	[65]	
	小鼠束缚-冷冻应激性胃溃疡模型	10、20、40 mg/kg	降低胃溃疡指数	[66]	
	大鼠幽门结扎胃溃疡模型	10、20 mg/kg	减少胃溃疡的溃疡面积	[66]	
	大鼠醋酸烧灼溃疡模型	5、10、20 mg/kg	促进大鼠醋酸致灼烧的溃疡愈合,减少溃疡面积	[66]	
老年慢传输型便秘大鼠模型	—	修复 SCF/c-Kit 信号通路,促进 Cx43 表达	[67]		

2 苦杏仁苷新制剂研发

苦杏仁苷在机体内被肠道微生物酶或苦杏仁酶水解成剧毒物质氢氰酸,对机体可能产生极大的危害^[68-69],因此对其进行新制剂研发可较好保证药物的

安全性,提高其稳定性和疗效,这对于进一步提升苦杏仁苷临床应用疗效具有重要的科学意义和应用价值。

2.1 自微乳化药物递送系统

自微乳化药物递送系统是一种由药物、油相、乳

化剂和助乳化剂按特定比例组成的均一混合物,一般有液体剂型和固体剂型^[70]。当系统与胃肠液接触后,无需外界介入,即可自发乳化成热力学稳定的微乳,提升药物的溶解度和生物利用度,同时药物被油相包裹,在外层水相的药物量偏少,可有效避免药物因局部浓度过大,分解后产生毒性,进而提高生物利用度^[71]。有研究制备苦杏仁苷自微乳,对其粒径、多分散系统、稳定性等方面进行评价,得出最优自微乳配方,油相选择单油酸甘油酯-中碳链脂肪酸甘油酯(1:1)混合物,助乳化剂选择1,2-丙二醇,得到稳定可控的苦杏仁苷自微乳,保证苦杏仁苷在肠胃中的稳定性,降低不良反应的发生率^[72]。

2.2 纳米制剂

纳米制剂是基于纳米技术构建的一种药物递送系统,其主要特征是由特定的纳米材料或载体将药物进行包合、靶向输送、控释等,这类系统显著提升了药物溶解性、安全性、生物利用度,是未来医疗领域实施精准、安全、智能用药的关键技术。

2.2.1 纳米粒

纳米粒指药物与载体经纳米技术分散形成粒径<500 nm的固体粒子,可减少巨噬细胞的摄入,增强靶向性^[73]。壳聚糖是一种带正电荷的天然氨基多糖,可抑制酶及胃黏附作用,增加药物在细胞旁路的吸收^[74]。研究发现,苦杏仁苷封装的羧甲基壳聚糖纳米颗粒延长了药物的释放时间,增强其疗效,与单体苦杏仁苷相比,该制剂对人结肠HCT-116和乳腺MCF-7癌细胞具有显著细胞毒作用^[75]。研究通过藻酸盐-壳聚糖纳米颗粒对苦杏仁苷进行包合,递送至H1299肺癌细胞,发现该制剂具有良好的黏附性能,可提高生物利用度,对癌细胞的毒性作用更明显^[76]。研究利用苦杏仁苷与壳聚糖结合交联的银纳米颗粒,控制药物的释放速度,可显著增强其抑制乳腺癌细胞效果,减少高浓度苦杏仁苷的低细胞毒作用^[77]。有研究制备了苦杏仁苷-叶酸纳米颗粒,通过调节肿瘤促进因子抑制相关癌细胞增殖并增强放疗效果^[78]。相关领域致力于将更多纳米材料用于提升苦杏仁苷的临床用药安全,比如银纳米颗粒、氧化石墨烯纳米颗粒、金纳米颗粒、纳米纤维、纳米小体和磁性纳米颗粒,主要用于癌症治疗方面^[79]。

2.2.2 脂质体

脂质体是一种由磷脂双层膜包裹水性内核形成的囊泡,与生物膜类似的双层膜结构。其作为载体的优势在于既亲水又亲油,还可以促进水溶性功能因子的吸收,提高生物利用度,改善药物的控释与靶向运输作用^[75]。有研究通过逆向蒸发法制备苦杏仁苷脂质体,其受温度影响较大,正常情况下具有良好的稳定性,利于储存。同时通过体外释放实验发现苦杏仁苷脂质体有明显的控释效果,可降低苦杏仁苷的释放速度^[80]。

2.3 凝胶

凝胶是一种介于固态和液态之间的软物质状态,可作为药物载体控制药物的释放^[81]。透皮给药能使药物直接进入血液,避免接触胃肠道液,对于苦杏仁苷这类易受肠道细菌 β -葡萄糖苷酶分解产生有害物质影响的药物,凝胶可以提高药物的安全性。有研究利用水溶性高分子材料作为基质,丙二醇作

为促渗剂,制作苦杏仁苷凝胶剂,发现该制剂温和和无刺激,有活血止痛的功效,在胰腺炎和脑缺血等方面有确切的疗效^[82]。另研究发现,苦杏仁苷/壳聚糖-聚乙烯醇/铸-单宁酸水凝胶有良好的安全性和抗菌活性,凋亡百分比从10 $\mu\text{g/mL}$ 升至100 $\mu\text{g/mL}$,促进细胞凋亡^[83]。

3 结语与展望

苦杏仁苷作为一种天然活性成分,具有抗肿瘤、抗纤维化、抗炎、免疫调节、抗动脉粥样硬化等药理作用。在现阶段研究中,苦杏仁苷的抗肿瘤、抗炎等药理作用及机制取得了明显的进展,证实其通过抑制细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、细胞毒作用刺激、调节免疫反应等抑制肿瘤生长,抑制炎症介质(IL-17、TNF- α)表达,调节MAPK/NF- κ B等信号通路,减轻炎症反应。为了解决苦杏仁苷生物利用度低、稳定性差限制其应用的问题,研究开发了多种新型制剂,如自微乳化药物传递系统、纳米制剂、凝胶等,但仍需优化制剂工艺与性能,以保证苦杏仁苷的稳定与有效。苦杏仁苷的临床应用依旧面临诸多挑战,未来研究应重点关注3个方面:(1)深入探讨苦杏仁苷的多靶点作用机制,其作用复杂,涉及多信号通路,进一步阐明药理作用,为临床应用提供理论依据。(2)开展临床试验,目前苦杏仁苷的临床应用仍处于初级阶段,缺少临床数据验证其安全性及疗效。(3)研究苦杏仁苷与其他药物联合治疗的效果,拓宽其治疗范围及强度,探索药物与苦杏仁苷发挥协同作用,为苦杏仁苷临床应用提供新方向。

参考文献

- [1] 李露,戴婷,李小龙,等. 苦杏仁苷药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2016,37(1):63-66.
- [2] 聂鲁,丁永萍,程春萍,等. 苦杏仁苷的研究进展[J]. 阴山学刊(自然科学版),2012,26(4):27-30.
- [3] ORLIKOVA B, LEGRAND N, PANNING J, et al. Anti-inflammatory and anticancer drugs from nature[J]. Cancer Treat Res,2014,159:123-143.
- [4] 赵鑫,吕文良,李娟梅,等. 苦杏仁苷抗纤维化作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(10):109-112.
- [5] 刘梅,张斌. 从痰论治肝纤维化[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):310-314.
- [6] MOSLEHI A, FARAHABADI M, CHAVOSHZADEH S A, et al. The effect of amygdalin on endoplasmic reticulum (ER) stress induced hepatic steatosis in mice[J]. Malays J Med Sci,2018,25(1):16-23.
- [7] 李雪梅,冯琴,彭景华,等. 苦杏仁苷对二甲亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化的防治作用[J]. 中西医结合肝病杂志,2011,21(4):221-223,259.
- [8] 骆欢欢. 苦杏仁苷对HSC活化增殖及其相关细胞因子网络的作用[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [9] 骆欢欢,赵昉,张奉学,等. 苦杏仁苷对血管紧张素II刺激HSC-T6细胞Ca²⁺效应的抑制作用[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(2):216-219.
- [10] 王诗洋,王泉,徐祖清,等. 苦杏仁苷通过抑制氧化应激及炎症反应减轻四氯化碳诱导的大鼠肝纤维化作用[J]. 现代免疫学,2020,40(6):471-475,481.
- [11] WANG R Y, ZHANG D, TANG D, et al. Amygdalin inhibits TGF β 1-induced activation of hepatic stellate cells (HSCs) in vitro and CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats in vivo[J]. Int Immunopharmacol,2021,90:107151.
- [12] 魏媛,郭思佳,宋雅琳,等. 肺痿、肺痹与肺间质纤维化证候认识[J]. 吉林中医药,2020,40(1):28-32.
- [13] 冯周利,宋忠阳,张志明,等. 中药靶向调控上皮-间质转化干预肺纤维化的研究进展[J]. 智慧健康,2023,9(16):177-182.
- [14] 方克勇. 苦杏仁苷对慢性阻塞性肺疾病小鼠肺组织上皮间质转化的作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2018.
- [15] 杜海科,宋福成,周欣,等. 苦杏仁苷对博来霉素大鼠肺纤维化I、III型胶原表达的影响[J]. 军医进修学院学报,2009,

- 30(5): 712-714, 717.
- [16] 刘国菊,李从丛,李睿坤,等.转化生长因子 $\beta 1$ 在纤维化疾病发病中作用的研究进展[J].山东医药,2018,58(30): 106-109.
- [17] 李想,刘庆,高晨,等.苦杏仁苷对肾纤维化大鼠的保护作用及其机制[J].医药导报,2022,41(9): 1282-1289.
- [18] 郭君其,盛明雄,谭建明,等.苦杏仁苷抑制大鼠肾脏纤维化的实验研究[J].实用医学杂志,2007,23(17): 2628-2630.
- [19] 魏辉,李慧,余国华,等.白细胞介素-38对ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化作用及机制研究[J].实用医学杂志,2021,37(7): 858-862.
- [20] DENG J G, WANG H L, LIU Y D, et al. Anti-atherosclerotic effects mediated by the combination of probucol and amygdalin in apolipoprotein E-knockout mice fed with a high fat diet[J]. J Anim Vet Adv, 2012, 11(1): 20-25.
- [21] 刘瑾,张洁,冯莹.苦杏仁苷减少冠状动脉内皮细胞焦亡并改善载脂蛋白E缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块形成[J].实用医学杂志,2023,39(14): 1746-1755.
- [22] 雷甜甜.苦杏仁苷抑制LDLR^{-/-}小鼠动脉粥样硬化的作用及机制研究[D].成都:电子科技大学,2020.
- [23] LV J Z, XIONG W, LEI T T, et al. Amygdalin ameliorates the progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8171-8179.
- [24] ZHAO F, YANG Z R. Amygdalin attenuates atherosclerosis progress through inhibiting of toll-like receptors expression and activity[J]. J Anim Vet Adv, 2012, 11(10): 1613-1621.
- [25] SPANOUDAKI M, STOUMPOU S, PAPAPOULOU S K, et al. Amygdalin as a promising anticancer agent: molecular mechanisms and future perspectives for the development of new nanoformulations for its delivery[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14270.
- [26] 王青瑛,王郁金,邢文文,等.苦杏仁苷介导人肝癌细胞HuH-7凋亡的实验研究[J].现代生物医学进展,2021,21(17): 3227-3231, 3216.
- [27] EL-SEWEDY T, SALAMA A F, MOHAMED A E, et al. Hepatocellular carcinoma cells: activity of amygdalin and sorafenib in targeting AMPK/mTOR and BCL-2 for anti-angiogenesis and apoptosis cell death[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 329.
- [28] MAMDOUH A M, KHODEER D M, TANTAWY M A, et al. *In-vitro* and *in-vivo* investigation of amygdalin, metformin, and combination of both against doxorubicin on hepatocellular carcinoma[J]. Life Sci, 2021, 285: 119961.
- [29] 伍玉南.苦杏仁苷通过JAK2/STAT3通路促进T细胞活性抑制HBV相关性肝癌进展的机制研究[D].长沙:湖南中医药大学,2019.
- [30] 史佳民,范理宏.苦杏仁苷抗肿瘤机制的研究进展[J].生命的化学,2019,39(1): 147-152.
- [31] LIN S M, WEN J, XU X, et al. Amygdalin induced mitochondria-mediated apoptosis of lung cancer cells via regulating NF κ B-1/NF κ B signaling cascade in vitro and in vivo[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(5): 1361-1386.
- [32] QIAN L Y, XIE B, WANG Y G, et al. Amygdalin-mediated inhibition of non-small cell lung cancer cell invasion in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(5): 5363-5370.
- [33] 王越华.加味麻杏石甘汤调控中性粒细胞防治肺癌的作用及机制研究[D].开封:河南大学,2021.
- [34] 章阳,刘晖杰,曹立功,等.基于ERK/NF- κ B通路探讨苦杏仁苷对乳腺癌MDA-MB-231细胞增殖、侵袭、迁移的影响[J].中国老年学杂志,2024,44(1): 81-85.
- [35] LEE H M, MOON A. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triple-negative breast cancer cells[J]. Biomol Ther, 2016, 24(1): 62-66.
- [36] CECARINI V, SELMI S, CUCCIOLONI M, et al. Targeting proteolysis with cyanogenic glycoside amygdalin induces apoptosis in breast cancer cells[J]. Molecules, 2022, 27(21): 7591.
- [37] ALBOGAMI S, ALNEFAIE A. Role of amygdalin in blocking DNA replication in breast cancer in vitro[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2021, 22(12): 1612-1627.
- [38] ASKAR M A, EL-SAYYAD G S, GUIDA M S, et al. Amygdalin-folic acid-nanoparticles inhibit the proliferation of breast cancer and enhance the effect of radiotherapy through the modulation of tumor-promoting factors/immunosuppressive modulators in vitro[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 162.
- [39] CHEN Y, MA J S, WANG F, et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2013, 35(1): 43-51.
- [40] 龙超.通过苦杏仁苷调控Bax/Bcl-2与Caspase-3探讨TPF不敏感喉癌细胞凋亡的机制[D].银川:宁夏医科大学,2023.
- [41] 彭琳,廖彬,龙慧玲.基于网络药理学和分子对接探讨苦杏仁苷治疗胃癌的作用机制及实验验证[J].中中药学,2024, 22(12): 3200-3205.
- [42] MAKAREVIĆ J, TSAUR I, JUENGEL E, et al. Amygdalin delays cell cycle progression and blocks growth of prostate cancer cells in vitro[J]. Life Sci, 2016, 147: 137-142.
- [43] TSAUR I, THOMAS A, MONECKE M, et al. Amygdalin exerts antitumor activity in taxane-resistant prostate cancer cells[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(13): 3111.
- [44] 聂振,周洁,王启辉,等. β -葡萄糖苷酶激活苦杏仁苷诱导膀胱癌EJ细胞凋亡的实验研究[J].现代泌尿外科杂志, 2013, 18(2): 113-116.
- [45] LI Y L, LI Q X, LIU R J, et al. Chinese medicine amygdalin and β -glucosidase combined with antibody enzymatic prodrug system as a feasible antitumor therapy[J]. Chin J Integr Med, 2018, 24(3): 237-240.
- [46] MAKAREVIĆ J, RUTZ J, JUENGEL E, et al. Amygdalin influences bladder cancer cell adhesion and invasion in vitro[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110244.
- [47] JUENGEL E, THOMAS A, RUTZ J, et al. Amygdalin inhibits the growth of renal cell carcinoma cells in vitro[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(2): 526-532.
- [48] JUENGEL E, AFSCHAR M, MAKAREVIĆ J, et al. Amygdalin blocks the in vitro adhesion and invasion of renal cell carcinoma cells by an integrin-dependent mechanism[J]. Int J Mol Med, 2016, 37(3): 843-850.
- [49] 周欢,刘亚尊,杨艳,等.苦杏仁苷对哮喘模型小鼠肺组织病理及辅助性T细胞17/调节性T细胞免疫平衡的影响[J].世界中医药,2024,19(19): 2920-2923.
- [50] LEHMANE H, KOHONOU A N, TCHOGOU A P, et al. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer properties of amygdalin extracted from three cassava varieties cultivated in Benin[J]. Molecules, 2023, 28(11): 4548.
- [51] ZHANG C C, LIN J C, ZHEN C, et al. Amygdalin protects against acetaminophen-induced acute liver failure by reducing inflammatory response and inhibiting hepatocyte death[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 602: 105-112.
- [52] 单丽沈.苦杏仁苷通过调控MAPK信号通路抑制过敏性哮喘小鼠的炎症反应[C]//中国中西医结合学会.第二十三次全国儿科中西医结合学术会议资料汇编.北京:中国中西医结合学会,2019: 149.
- [53] HE X, LIU J S, GONG Y G, et al. Amygdalin ameliorates alopecia areata on C3H/HeJ mice by inhibiting inflammation through JAK2/STAT3 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 331: 118317.
- [54] 周欢,薛征,刘亚尊,等.苦杏仁苷通过TSLP-DC-OX40L通路改善哮喘小鼠Th1/Th2免疫失衡的研究[J].医学研究杂志,2022,51(7): 31-35, 40.
- [55] SABERI HASANABADI P, SHAKI F. The pharmacological and toxicological effects of amygdalin: a review study[J]. Pharm Biomed Res, 2022, 8(1): 1-11.
- [56] BARAKAT H, ALJUTAILY T, ALMUJAYDIL M S, et al. Amygdalin: a review on its characteristics, antioxidant potential, gastrointestinal microbiota intervention, anticancer therapeutic and mechanisms, toxicity, and encapsulation[J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1514.
- [57] LI S Y, LU S H, WANG L, et al. Effects of amygdalin on ferroptosis and oxidative stress in diabetic retinopathy progression via the NRF2/ARE signaling pathway[J]. Exp Eye Res, 2023, 234: 109569.
- [58] 增强.苦杏仁苷对II型胶原诱导型关节炎大鼠的疗效及PGRN水平的影响[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022.
- [59] WANG Z L, DU H X, WAN H F, et al. Amygdalin prevents multidrug-resistant staphylococcus aureus-induced lung epithelial cell injury by regulating inflammation and oxidative stress[J]. PLoS One, 2024, 19(9): e0310253.
- [60] 范红艳,李小龙,张小洁,等.苦杏仁苷对醋酸铅所致雄性小鼠生精障碍的影响[J].毒理学杂志,2016,30(5): 353-357.
- [61] 李彦灵.苦杏仁降血脂部位筛选及质量标准制定[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [62] HE X Y, WU L J, WANG W X, et al. Amygdalin—a pharmacological and toxicological review[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112717.
- [63] 杨玉妃,谢冰晶,黄瑞林.大鼠口服苦杏仁苷组织分布和血浆药物代谢动力学研究[J].按摩与康复医学,2021,12(4): 91-93, 90.
- [64] 甘露.大鼠pEGFP-N1-BK β 真核表达载体的构建及苦杏仁苷对支气管平滑肌细胞增殖的研究[D].武汉:华中科技大学,2007.
- [65] 李寅超,郭琰,张金艳.苦杏仁和桔梗平喘作用的配伍研究[J].中药药理与临床,2012,28(2): 112-115.

熟地黄及常用药对在不孕症中临床研究

梁嘉麒¹, 凌娜²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 不孕症是一种复杂的生育障碍状态, 中医认为“肾精亏虚, 冲任失调”为核心病机。熟地黄作为玄参科植物地黄或怀庆地黄的根茎, 首见于《本草图经》。熟地黄归肝、肾二经, 具有滋阴补血、益精填髓的功效, 是补肾的核心药物, 为养精神玉汤、四物汤等助孕经典方的君药, 在治疗不孕症方面有明显疗效。现代药理学证实其活性成分例如熟地黄多糖、梓醇等通过清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)、抑制核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)炎症通路及调节单胺类神经递质具有显著的抗氧化、抑制炎症因子释放、抗抑郁等药理作用。在治疗不孕症的临床配伍体系中, 熟地黄通过协同增效机制与当归、白芍、川芎、巴戟天、菟丝子、枸杞子等药物配伍形成经典药对, 以补肾柔肝、温肾助阳、滋肾养阴、调和冲任, 使肾精充盈, 胎孕可成。作者现通过探究熟地黄的中医应用原理、药理作用和系统梳理历代医籍及现代临床研究, 归纳出熟地黄治疗不孕症的6组核心药对配伍规律, 不仅为中医治疗不孕症的方剂优化提供理论依据, 更为现代生殖医学研究提供新的视角和灵感。

关键词: 熟地黄; 药对; 不孕症; 综述

中图分类号: R271.14

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.03.012

Clinical Research on Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata) and Commonly Couplet Medicinals in Infertility

LIANG Jiaqi¹, LING Na²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China)

Abstract: Infertility represents a complex condition characterized by fertility disorders. According to traditional Chinese medicine (TCM), the core pathogenesis of infertility is attributed to “deficiency of kidney essence and imbalance of the Chong and Ren meridians”. Shudihuang (Rehmanniae Radix Praeparata), derived from the rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. or *Rehmannia glutinosa* (Gaetn.) Libosch., was first documented in the *Illustrated Materia Medica*. This herb targets the liver and kidney meridians and exhibits therapeutic effects such as nourishing Yin, enriching blood, replenishing essence,

基金项目: 辽宁省自然科学基金项目(L201905)

作者简介: 梁嘉麒(2000-), 女, 辽宁大连人, 硕士在读, 研究方向: 妇科生殖内分泌学。

通讯作者: 凌娜(1977-), 女, 辽宁沈阳人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 妇科生殖内分泌学。E-mail: lingna270@163.com。

- [66] 蔡莹, 李运曼, 钟流. 苦杏仁苷对实验性胃溃疡的作用[J]. 中国药科大学学报, 2003, 34(3): 254-256.
- [67] 徐立宇, 陈新宇. 苦杏仁对老年慢传输型便秘大鼠结肠组织干细胞因子、酪氨酸激酶受体、间隙连接蛋白43表达的影响[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2020, 7(2): 22-25.
- [68] 魏金婷, 刘文奇. 方药中苦杏仁苷的研究和应用进展[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(6): 589-591, 596.
- [69] ZHANG G M, JIN B Q. Pharmacokinetics of amygdalin in rabbits[J]. Zhongguo Yao Li Xue Bao, 1986, 7(5): 460-462.
- [70] 张娜, 康虞玲, 刘智勤, 等. 自微乳化药物传递系统的应用与进展[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(11): 960-962.
- [71] TAE G, HYON S, WOO Y, et al. Enhanced oral bioavailability of valsartan in rats using a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system with P-glycoprotein inhibitors[J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(2): 178-186.
- [72] 樊丽雅, 胡丽, 张璐, 等. 苦杏仁苷自微乳的制备及理化性质的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 475-479.
- [73] KHANDELIA R, HODGKINSON T, CREAM D, et al. Reproducible synthesis of biocompatible albumin nanoparticles designed for intra-articular administration of celecoxib to treat osteoarthritis[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, 16(12): 14633-14644.
- [74] 阮慧妮, 丁文雅, 杨旭, 等. 中药皂苷类成分纳米制剂的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(7): 827-833.
- [75] EL-HOUSSINY A S, SOLIMAN A A F, ABDEL-NOUR K N. Assessment of the cytotoxic effect of carboxymethyl chitosan-loaded amygdalin nanoparticles against human normal and cancer cell lines[J]. Discov Nano, 2024, 19(1): 62.
- [76] SOHAIL R, ABBAS S R. Evaluation of amygdalin-loaded alginate-chitosan nanoparticles as biocompatible drug delivery carriers for anticancerous efficacy[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 153: 36-45.
- [77] PANDEY A, ALI A, NEGI Y. Synthesis of polygonal chitosan microcapsules for the delivery of amygdalin loaded silver nanoparticles in breast cancer therapy[J]. Mater Today Proc, 2021, 43: 3744-3748.
- [78] FERNANDES Q, BILLA N. Amygdalin in antineoplastic medicine and the relevance of nanotechnology[J]. Biomed Pharmacother, 2025, 182: 117772.
- [79] PRAJAPATI M, DESHMUKH R, HARWANSH R K. Recent trends in nanoparticulate delivery system for amygdalin as potential therapeutic herbal bioactive agent for cancer treatment[J]. Curr Drug Deliv, 2025, 22(1): 63-79.
- [80] 刘瑞霞, 潘丽, 丁冬冬. 苦杏仁苷脂质体的制备及特性研究[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2020, 41(5): 57-63, 78.
- [81] EL-ELA F I A, GAMAL A, ELBANNA H A, et al. In vitro and in vivo evaluation of the effectiveness and safety of amygdalin as a cancer therapy[J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(11): 1306.
- [82] 刘俊红, 卓玉珍, 李建华, 等. 苦杏仁苷凝胶制备工艺的研究[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(10): 1085-1088.
- [83] HAKIMI F, SHARIFYRAD M, SAFARI H, et al. Amygdalin/chitosan-polyvinyl alcohol/cerium-tannic acid hydrogel as biodegradable long-time implant for cancer recurrence care applications: an in vitro study[J]. Heliyon, 2023, 9(11): e21835.