

苦杏仁苷的药理作用研究进展

吕建珍, 邓家刚*

广西中医药大学, 广西 南宁 530001

摘要: 苦杏仁苷为传统中药苦杏仁中的有效成分之一, 广泛存在于蔷薇科植物的种子中。从抗动脉粥样硬化、抗肾间质纤维化、抗肺纤维化、抗高氧诱导肺损伤、免疫抑制、免疫调节、抗肿瘤、抗炎以及抗溃疡 9 个方面概括苦杏仁苷的药理作用, 以为科技工作者对苦杏仁苷进一步的研究提供参考。

关键词: 苦杏仁苷; 抗动脉粥样硬化; 抗肾间质纤维化; 抗肺纤维化; 抗高氧诱导肺损伤; 免疫调节; 抗肿瘤; 抗炎
中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2012)05 - 0530 - 06

Research progress in pharmacological effects of amygdalin

LV Jian-zhen, DENG Jia-gang

Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530001, China

Abstract: Amygdalin is one of the active ingredients in *Armeniaca Amarum Semen*, which is widely available in seeds of the plants in Rosaceae. The pharmacological effects of amygdalin were summarized from anti-atherosclerosis, antirenal interstitial fibrosis, antipulmonary fibrosis, antihyperoxia-induced lung injury, immune inhibition, immune regulation, antitumor, anti-inflammation and antiulcer aspects, which could provide a reference for the further study of amygdalin.

Key words: amygdalin; anti-atherosclerosis; antirenal interstitial fibrosis; antipulmonary fibrosis; antihyperoxia-induced lung injury; immune regulation; antitumor; anti-inflammation

苦杏仁苷属于传统中药苦杏仁中的有效成分之一, 广泛存在于蔷薇科植物果实的种子中, 如杏、桃、李子、苹果、山楂等, 其中尤以苦杏仁中含量较高, 一般在 2%~3%。自 1803 年 Schrader 在研究苦杏仁成分时发现了此类物质, 1830 年 Robiquet 等^[1]从苦杏仁中分离出苦杏仁苷以来, 对苦杏仁苷的研究已有近 200 年历史。迄今它已成为医药上常用的祛痰止咳剂、辅助性抗癌药^[1]。现代有关苦杏仁苷的研究文献十分丰富, 笔者对 2000 年以来国内外的苦杏仁苷药理研究进展进行综述, 以为科技工作者对苦杏仁苷的进一步研究提供参考。

1 抗动脉粥样硬化

邓家刚等^[2-3]采用研究自发性动脉粥样硬化病理机制和治疗方法的经典的动物实验模型——载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠, 将实验动物随机分为 6 组: (1) C57BL/6J 对照组, 取 8 周龄的近交

系 Inbred 小鼠喂养 12 周, (2) ApoE^{-/-}对照组, 8 周龄的雄性 ApoE^{-/-}小鼠, 给予高脂饲料喂养 12 周, (3) 寒凝血瘀证对照组, 8 周龄的雄性 ApoE^{-/-}小鼠, 给予高脂饲料喂养, 每天置于 -20 °C 环境中 2 h 建立寒凝血瘀证模型, (4) 苦杏仁苷治疗动脉粥样硬化寒凝血瘀证组 (喂养方式如同寒凝血瘀证对照组, 造模成功后用药组每天 ip 苦杏仁苷 1 mg/kg, 连续给药 4 周), (5) 瘀热互结证对照组, 8 周龄雄性 ApoE^{-/-}小鼠, 给予高脂饲料喂养 12 周, 并且每天 ip 角叉菜胶 5 mL/kg, 建立瘀热互结证模型, (6) 苦杏仁苷治疗动脉粥样硬化瘀热互结证组 (喂养方式如同瘀热互结证组, 造模成功后用药组每日 ip 苦杏仁苷 1 mg/kg, 连续给药 4 周) 等, 给药治疗 4 周后, 主要观察给药后小鼠三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的变化, 以及对动脉粥

收稿日期: 2012-06-10

基金项目: 广西科技厅科技基础条件平台建设项目 (10-046-04)

作者简介: 吕建珍 (1978—), 女, 广西平南人, 讲师, 硕士, 研究方向为蛋白质化学与蛋白质工程。Tel: (0771)3131086

E-mail: cancan912@126.com.

*通讯作者 邓家刚 (1953—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向中药药性理论与药效筛选。Tel: (0771)3137577 E-mail: dengjg@tom.com

样硬化斑块的影响。结果显示, 苦杏仁苷对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的血清 TC、TG 和 LDL-C 具有降低作用, 通过有效诱导人叉头型基因 P3 (Foxp3) 阳性的调节性 T 细胞, 增强巨噬细胞的吞噬作用, 进而促进斑块部位细胞的凋亡以减少斑块面积和斑块覆盖率, 提高有效管腔面积, 同时能抑制代偿性管腔增大。

2 抗肾间质纤维化

屈燧林等^[4]主要从人瘢痕疙瘩成纤维细胞 (KFB) 表达 I 型胶原酶活性、肾 KFB 细胞增殖与凋亡、人 KFB 的 I 型胶原表达 3 个方面, 比较了汉防己甲素、川芎嗪、苦杏仁苷对人 KFB 细胞的影响。结果发现: 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 苦杏仁苷作用于人 KFB 细胞 48~72 h 后, 能显著抑制人 KFB 分泌的 I 型胶原酶活性, 而当浓度降为 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、作用时间不变时, 却能显著促进 KFB 分泌的 I 型胶原酶活性。浓度为 50~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、作用时间为 48~72 h 时, 苦杏仁苷对人 KFB 细胞的抑制作用明显高于对照组, 并且作用时间为 48 h 苦杏仁苷对人 KFB 细胞的抑制作用具有明显的浓度相关性。苦杏仁苷浓度为 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、作用时间为 24~48 h, 均能显著促进人 KFB 凋亡; 48 h 时明显抑制 I 型胶原表达。结果表明, 苦杏仁苷在体外有效发挥抗肾间质细胞纤维化的作用。

郭君其等^[5]将 60 只 Wistar 大鼠随机分成 4 组, 每组 15 只, 分别为假手术组 (实行手术分离, 但左侧输尿管不结扎)、单侧输尿管梗阻组 (实行手术结扎左侧输尿管近肾盂段, 术后 ip 生理盐水 1 mL/d)、苦杏仁苷 3 mg/kg 治疗组 (行单侧输尿管梗阻手术后每天 ip 苦杏仁苷 3 mg/kg)、苦杏仁苷 5 mg/kg 治疗组 (行单侧输尿管梗阻手术后, 每天 ip 苦杏仁苷 5 mg/kg)。分别于术后 7、14、21 d 处死动物, 每次各组均处死 5 只大鼠, 左侧肾脏行原位灌流去除血细胞后, 用 10% 中性甲醛固定, 检查肾脏病理学改变。肾脏术后, 在第 7、14、21 天 3 个时间点上, 观察大鼠肾脏纤维化程度, 探讨苦杏仁苷对肾脏纤维化程度的治疗效果。结果显示: 第 21 天苦杏仁苷治疗组大鼠肾间质病变程度明显低于单侧输尿管梗阻组, 苦杏仁苷 3 mg/kg 治疗组降低了 35%; 苦杏仁苷 5 mg/kg 治疗组降低了 28%。进一步表明苦杏仁苷能延缓肾间质纤维化的进程, 从而证明苦杏仁苷具有抗纤维化作用。

作为苦杏仁苷对肾脏纤维化在细胞水平上的研

究, 郭君其等^[6]采用消化法原代培养人肾成纤维细胞, 以不含苦杏仁苷的 10% 灭活的新生小牛血清的 RPMI-1640 为对照组, 检测不同质量浓度的苦杏仁苷 (25、50、80、100、200 mg/L) 对人肾成纤维细胞增殖的影响。结果显示: 培养 24 h 时, 对照组与不同质量浓度的苦杏仁苷组对人肾成纤维细胞的增殖差异无统计学意义, 48、72 h 时不同质量浓度的苦杏仁苷组对人肾成纤维细胞的增殖活性均有抑制作用, 且呈一定的剂量相关, 以 100 mg/L 苦杏仁苷抑制作用最强, 抑制率分别为 31.53%、17.41%。可见, 苦杏仁苷在最佳质量浓度 (100 mg/L) 和最佳作用时间 (48 h) 内能显著抑制人肾脏纤维化细胞增殖。但目前苦杏仁苷抑制人肾成纤维细胞增殖的作用机制尚不明确, 有待进一步研究。

3 抗肺纤维化

杜海科等^[7]采用气管暴露法建立大鼠博莱霉素肺纤维化模型, 将大鼠随机分为对照组 (生理盐水 5 mg/kg)、博莱霉素组 (5 mg/kg) 和苦杏仁苷组 (肺纤维化模型建立后第 2 天, ip 苦杏仁苷 15 mg/kg) 3 组, 在模型建立后, 每组分别在 3 个时间点上 (第 7、14、28 天) 主要从大鼠肺组织结构、肺组织 I、III 型胶原形成以及面积方面, 探讨苦杏仁苷对大鼠博莱霉素肺纤维化的影响。大鼠肺组织经过 HE 染色后, 观察肺组织肺泡及肺间质的巨噬细胞浸润、淋巴细胞和成纤维细胞, 结果在第 7、14、28 天, 苦杏仁苷组病变有不同程度的减轻。第 28 天时苦杏仁苷组的 I 胶原面积百分率低于博莱霉素组; 在第 7、14、28 天等 3 个作用时间点上, 苦杏仁苷组的 III 胶原面积百分率均低于博莱霉素组, 并且明显抑制博莱霉素诱导的 III 型胶原表达的增加, 从而有效地减缓博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化形成。

4 抗高氧诱导肺损伤

祝华平等^[8]在苦杏仁苷对体外高氧损伤早产鼠肺泡 II 型细胞 (AEC II) 模型的影响的研究中, 原代培养早产鼠 AEC II 后, 将细胞贴壁纯化后随机分为空气组、高氧组、空气+苦杏仁苷组、高氧+苦杏仁苷组共 4 组, 比较各组细胞生长情况、细胞周期各期百分率以及培养细胞中小鼠抗大鼠增殖细胞核抗原 (PCNA)、大鼠肺表面活性蛋白 A (SP-A)、SP-B、SP-C mRNA 的表达强度。倒置显微镜检查结果显示: 空气组和空气+苦杏仁苷组培养细胞 24 h 后, 细胞无明显改变; 高氧组和高氧+苦杏仁苷组细胞表现为生长不良状态。MTT 法显示, 苦杏仁苷

浓度为 50~200 $\mu\text{mol/L}$ 时,促进 AEC II 细胞生长并且呈剂量相关;200~300 $\mu\text{mol/L}$ 时,对细胞生长促进作用的差异无统计学意义;当浓度升至 400 $\mu\text{mol/L}$ 时,细胞生长却呈现受抑制状态。对 AEC II 细胞周期频数分布的影响结果显示:与高氧组相比,高氧+200 $\mu\text{mol/L}$ 苦杏仁苷组的 Sub-G₁ 期(细胞凋亡率)细胞比例的差异无统计学意义, G₀/G₁ 期细胞比例明显低于高氧组, S、G₂/M 期细胞比例明显高于高氧组。空气+200 $\mu\text{mol/L}$ 苦杏仁苷组的 PCNA 蛋白质的表达明显高于空气组,高氧+200 $\mu\text{mol/L}$ 苦杏仁苷组的 PCNA 表达强度明显高于高氧组。RT-PCR 法检测 200 $\mu\text{mol/L}$ 苦杏仁苷对 AEC II 细胞肺表面活性蛋白 mRNA 表达的影响,结果推测苦杏仁苷通过抑制 SP-A、SP-B、SP-C mRNA 的表达下调来实现抗早产鼠高氧肺损伤的作用。

5 免疫抑制

郭君其等^[9]将近交系 Wistar 大鼠(供鼠)和近交系 SD 大鼠(受鼠)建立大鼠肾移植模型,移植成功后,受鼠随机分成 4 组:空白对照组(ip 生理盐水,1 次/d)、苦杏仁苷组(ip 苦杏仁苷,10 mg/kg,隔日 1 次)、环孢素组(ip 8 mg/kg,1 次/d)、苦杏仁苷+环孢素组(ip,剂量、注射次数同苦杏仁苷组、环孢素组);随后观察肾移植大鼠的存活状况以及时间、肾组织病理变化。结果表明:苦杏仁苷在一定程度上可以延长肾脏移植大鼠的存活时间;与环孢素联合用药后,效果明显优于单用环孢素;进而推测苦杏仁苷通过直接抑制肾移植大鼠的免疫细胞(免疫因子)的增殖,发挥肾移植大鼠的免疫抑制作用。但是具体的作用机制还需进一步实验证实。

6 免疫调节

方伟蓉等^[10]用大鼠慢性免疫萎缩性胃炎模型(sc 0.3 mL 的弗氏完全佐剂抗原)、大鼠佐剂性关节炎模型(足跖皮内注射 0.1 mL 的 Freund' s 完全佐剂抗原)以及小鼠碳粒廓清实验来研究苦杏仁苷的免疫调节作用。在大鼠慢性免疫萎缩性胃炎模型中,SD 大鼠被随机分为正常组、慢性免疫萎缩性胃炎模型组(5 mL 生理盐水)、受试药组(ig 苦杏仁苷 5、10、20 mg/kg,给药容积 5 mL/kg,1 次/d,连续 6 周)、阳性对照组(ig 三九胃泰 0.4 g/kg,给药容积 5 mL/kg,1 次/d,连续 6 周),并进行胃液游离酸度、总酸度及胃蛋白酶活性的测定。结果,与慢性免疫萎缩性胃炎模型组比较:苦杏仁苷 10 mg/kg 组可以降低胃蛋白酶的活性;20 mg/kg 组可更为显著地降

低胃蛋白酶的活性。但是,各剂量组的苦杏仁苷对胃液酸度都无明显影响。与正常组比较,苦杏仁苷各剂量组都能促使胃液酸度增高、胃液总酸度降低、胃蛋白酶活性升高。在佐剂性关节炎原发病变实验中,SD 大鼠被随机分为模型对照组、受试药组(ig 苦杏仁苷 5、10、20 mg/kg,给药容积 5 mL/kg,1 次/d,连续 7 d)、阳性对照组(ig 阿司匹林 0.1 g/kg,1 次/d,连续 7 d),于末次给药后 1 h 后给大鼠右足跖注入 0.1 mL 弗氏完全佐剂抗原,在注射后的 4、5、6、24 h 测量足跖周长,并计算足跖肿胀度。结果高、中剂量(20、10 mg/kg)组的苦杏仁苷能显著抑制致炎后的足跖肿胀度,低剂量(5 mg/kg)虽然也有一定的抑制作用,但与模型组之间的差异无显著统计学意义。在随后的佐剂性关节炎继发病变实验中,实验分组以及致炎方式均如佐剂性关节炎原发病变实验,致炎后 7 d 开始 ig 给药,并测量致炎后 10~14 d 左足跖周长、肿胀率以及炎症抑制率。结果高、中剂量(20、10 mg/kg)组的肿胀率明显低于模型对照组;模型对照组中有 80% 的大鼠的耳部或尾部出现炎症小结,而苦杏仁苷高中低剂量组中炎性小结出现率分别为 20%、30%、45%。在小鼠碳粒廓清实验中,小鼠被随机分为 5 组:模型对照组(ig 蒸馏水 20 mL/kg,1 次/d,连续 7 d)、阳性对照组(ig 云芝多糖 0.8 g/kg,给药容积 20 mL/kg,1 次/d,连续 7 d)、受试药组(ig 苦杏仁苷 10、20、40 mg/kg,给药容积 20 mL/kg,1 次/d,连续 7 d)。廓清指数及吞噬指数的计算结果显示:与模型对照组比较,高、中剂量(40、20 mg/kg)组的苦杏仁苷均能明显提高小鼠的廓清指数和吞噬指数。实验研究表明苦杏仁苷能抑制佐剂性关节炎,具有增强巨噬细胞的吞噬功能,有调节免疫功能的作用。

7 抗肿瘤

苦杏仁苷是中药苦杏仁中的主要成分,在 β -葡萄糖苷酶的作用下可产生氢氰酸,氢氰酸能与细胞内的细胞色素氧化酶三价铁结合,抑制该酶的活性,引起细胞呼吸抑制,致细胞死亡^[11]。根据这一特性,为了将其作为一种新的天然前药用于抗体靶向酶解前药疗法(ADEPT),连彦军等^[12]在“抗 CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物/苦杏仁苷前药系统对裸鼠结肠癌移植瘤的疗效观察”实验研究中,采用 BALB/c 裸鼠建立移植瘤模型后随机分为 3 组:A 组(尾 iv 抗 CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物)、B 组(尾 iv 给药 50 mg/kg 苦杏仁苷,1 周给药 1 次,共 3 次)、C

组（尾 iv 等体积的磷酸盐缓冲液）。所有裸鼠 6 周后处死，观察其肿瘤组织凋亡变化，计算肿瘤抑制率。结果与 B、C 组对照，A 组裸鼠的肿瘤质量、体积明显减小，肿瘤抑制率和体积率分别达 56.17%、57.9%。在连彦军以前的实验研究中，将 0.01、0.1、1.0、50 mmol/L 苦杏仁苷单独以及分别联合 β -葡萄糖苷酶 250 mmol/L、抗-CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物 250 mmol/L 体外作用于人大肠癌 LoVo 细胞株，以完全培养基作空白对照组，24 h 后计算细胞存活率。结果苦杏仁苷被 250 nmol/L β -葡萄糖苷酶或相同浓度的抗-CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物作用后，其对细胞的毒性作用明显提高将近 40 倍，并且细胞毒作用与同样浓度的氰化钾相当。该结果提示苦杏仁苷可能成为一种新型、有效的肿瘤治疗的前体药物而用于 ADEPT。进一步模拟抗体-酶偶联物联合前药对肿瘤的选择性杀伤作用，将 LoVo 细胞与 MCF-7 细胞以不同比例（0、10%、30%、50%、70.9%、100%）共同培养 48 h 后，待形成细胞克隆后给药（250 nmol/L 抗-CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物+10 mmol/L 苦杏仁苷），24 h 后计算细胞存活率。结果发现：细胞毒作用随着 LoVo 细胞比例的增加而增加，表明该疗法具有肿瘤靶向特异性，能够减轻药物对非靶器官的不良反应。

Park 等^[13]在人结肠癌克隆细胞 SUN-C4 研究中发现，0.25、0.5、2.5、5 mg/mL 苦杏仁苷与人类结肠癌细胞 SUN-C4G 共同作用 24 h 后，cDNA 芯片以及 RT-PCR 检测结果显示：与不含苦杏仁苷的培养液空白对照组比较，加药处理过后的细胞组中与细胞周期相关的蛋白因子：核酸外切酶-1 (EXO1)、ATP 结合匣式转运子、ATP 结合家族亚家族 F 成员 2 (ABCF2)、磷酸化 DNA 损伤关键蛋白 (Mre11A)、拓扑异构酶 I (TOP1)、FK506 结合蛋白 12-雷帕霉素相关蛋白 1 (FRAP1) 以及相关的 mRNA 的表达水平均有所下调，并且呈剂量相关。进而表明苦杏仁苷通过下调细胞周期相关因子达到抗癌作用。

Chang^[14]和 Kwon 等^[15]分别发现苦杏仁苷对前列腺癌、人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞也有一定的抑制作用。Chang 等^[14]在研究苦杏仁苷诱导前列腺癌细胞 DU145、LNCaP 凋亡时，通过检测细胞存活率发现：与只含 RPMI1640 培养基的空白对照组比较，不同质量浓度（0.01、0.1、1、10 mg/mL）的苦杏仁苷作用 24 h 后，对前列腺癌细胞 DU145、

LNCaP 的存活率均有抑制作用，尤其在质量浓度为 0.1、1、10 mg/mL 时抑制作用比较显著，且呈一定的剂量相关性；用 DAPI 荧光染色以及原位末端标记法 (TUNEL) 观察凋亡小体以及 DNA 链断裂损伤情况，结果显示随着苦杏仁苷浓度的增加，DU145、LNCaP 细胞凋亡小体增多以及阳性率明显增加，且呈一定剂量相关。免疫印迹法结果揭示：苦杏仁苷通过调控 BCL-2（抗细胞凋亡蛋白）以及凋亡前体蛋白 (Bax) 来诱导前列腺癌细胞的凋亡，即抑制 BCL-2 蛋白的 mRNA 表达而使其下调、促进 Bax 蛋白的 mRNA 表达而使其增加。

Kwon 等^[15]在运用酸性着色法从桃仁中成功分离提取苦杏仁苷后，采用 MTT 比色法观察其对 HL-60 细胞株生长的影响发现：不同质量浓度（0、1、2、5、10 mg/mL）的苦杏仁苷治疗 48 h 后，HL-60 细胞株生长明显受到抑制，并且随着苦杏仁苷剂量的增加，HL60 细胞株生长受抑制就越明显。另外，与 β -硫代葡萄糖苷酶（250 nmol/L）联用时苦杏仁苷的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 6.4mg/mL；相反，单独使用苦杏仁苷时其 IC_{50} 为 11 mg/mL。细胞凋亡小体与梯状 DNA 观察结果显示：不同质量浓度（0、1、2、5、10、20 mg/mL）或不同治疗时间（0、3、7、16、24 h），苦杏仁苷对细胞凋亡的影响不一样。 β -硫代葡萄糖苷酶（250 nmol/L）+苦杏仁苷（10 mg/mL），作用时间为 3 h 时或 β -硫代葡萄糖苷酶（250 nmol/L）+苦杏仁苷（5 mg/mL），作用时间为 7 h 时，琼脂糖凝胶 DNA 电泳首次可检测出 DNA 片段，说明苦杏仁苷诱导 HL-60 细胞凋亡，并且与质量浓度、时间呈正相关。

8 抗炎

Yang 等^[16]从苦杏仁中提取苦杏仁苷后，观察苦杏仁苷对脂多糖 (LPS) 诱导的炎症反应的作用：以不含苦杏仁苷的培养液为空白对照组，小鼠 BV2 胶质细胞分别经不同质量浓度（1、10、100、1 000 μ g/mL）的苦杏仁苷治疗 24 h 后，生长情况表现为不同程度的抑制。当苦杏仁苷增至 1 000 μ g/mL 时，细胞生长明显受抑制，苦杏仁苷具有显著的细胞毒性作用。观察不同质量浓度（10、100 μ g/mL）的苦杏仁苷对环氧合酶-1 (COX-1)、COX-2、诱导型一氧化氮合成酶 (iNOS) mRNA 的表达水平的影响，结果发现 LPS 能明显促进 COX-2、iNOS 基因的产生，而苦杏仁苷能对该反应起到抑制作用。这表明：在小鼠小神经胶质细胞中，苦杏仁苷通过抑制 LPS

诱导的 COX-2、iNOS 的 mRNA 的表达而抑制前列腺素 E₂ 的合成和一氧化氮的生成, 进而产生抗炎效应。

Hwang 等^[17]的体外细胞实验说明, 与不加苦杏仁苷的空白对照组比较, 不同浓度的苦杏仁苷治疗组 (1、10、100 mmol/L) 对 RAW 264.7 癌细胞的炎症分子标志物血清肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的抑制效果不一样, 其中浓度为 1 mmol/L 苦杏仁苷抑制作用明显, 100 mmol/L 苦杏仁苷却没有表现出抑制作用。Hwang 等^[17]将大鼠随机分为 5 组 (正常组、角叉菜胶+生理盐水治疗组、角叉菜胶+0.1 mg/kg 苦杏仁苷治疗组、角叉菜胶+0.05 mg/kg 苦杏仁苷治疗组、角叉菜胶+0.005 mg/kg 苦杏仁苷治疗组) 后, 发现苦杏仁苷不仅对角叉菜胶诱导的大鼠踝关节炎模型脊髓中 3 种炎症分子标志物 c-Fos (原癌基因), TNF- α 和 IL-1 β 具有明显抑制作用, 而且对踝水肿也具有明显抑制作用, 尤其是角叉菜胶+0.05 mg/kg 苦杏仁苷治疗组作用最为明显。

另外, 邓嘉元等^[18]实验证明苦杏仁苷对大鼠慢性胃炎及慢性萎缩性胃炎有较好的防治作用: 建立慢性胃炎模型 (牛胆汁与甘油混合液对大鼠进行灌胃 10 周造模)、慢性萎缩性胃炎模型 (2%水杨酸钠溶液灌服大鼠 8 周造成), 造模同时给予苦杏仁苷作为预防给药。将大鼠随机分为正常对照组 (ig 给予蒸馏水, 1 次/周, 0.5 mL/100 g 大鼠)、单纯造模组 (牛胆汁与甘油的混合液 ig, 4 mL/次, 1 次/周)、造模苦杏仁苷预防组 (20.8、10.4、5.2 mg/kg, 1 次/d, ig 给药)、阳性对照组 (胃复春 0.44 g/kg, 1 次/d, ig 给药), 结果发现与模型对照组比较, 苦杏仁苷治疗组病理形态学有改善, 腺体萎缩程度以及黏膜变薄程度均有所减轻; 炎细胞浸润程度也有所减轻, 腺体排列紧密; 有效抑制胃蛋白酶活力。

9 抗溃疡

苦杏仁苷具有较好的抗溃疡作用, 蔡莹等^[19]采用小鼠束缚-冷冻应激性胃溃疡模型、大鼠醋酸烧灼溃疡模型、大鼠幽门结扎胃溃疡模型进行试验。在小鼠束缚-冷冻应激性胃溃疡模型实验中, 将小鼠按照体质量、性别均均衡随机分为 5 组: 生理盐水对照组、西米替丁组 (100 mg/kg, 给药体积 0.02 mL/g)、苦杏仁苷组 (40、20、10 mg/kg, ig 给药, 给药体积 0.02 mL/g, 1 次/d, 连续 7 d)。研究表明: 质量浓度为 40 mg/kg 或 20 mg/kg 时, 苦杏仁苷能够有

效抑制小鼠束缚-冷冻应激性胃溃疡。在大鼠醋酸烧灼溃疡模型实验时, 从手术次日起, 将大鼠分为 3 组: 生理盐水对照组、西米替丁组 (50 mg/kg, 给药体积 0.01 mL/g)、苦杏仁苷组 (20、10、5 mg/kg, ig 给药, 给药体积 0.01 mL/g, 连续 12 d), 结果苦杏仁苷能促进醋酸型胃溃疡的愈合。在大鼠幽门结扎胃溃疡模型实验中, 将大鼠随机分为 5 组: 生理盐水对照组、西米替丁组 (50 mg/kg, 给药体积 0.01 mL/g)、苦杏仁苷组 (20、10、5 mg/kg, ig 给药, 给药体积 0.01 mL/g, 连续 7 d, 实验前 1 h, 行最后 1 次 ig 给药)。结果质量浓度为 10、20 mg/kg 时, 苦杏仁苷能减少幽门结扎所致胃溃疡的溃疡面积, 降低胃蛋白酶活性。

10 其他作用

李旭东等^[20]采用 CCl₄ 与高脂饲料联合喂养方法建立大鼠肝纤维化模型, 将大鼠随机分为 6 组: 苦杏仁苷组、丹参水溶性提取物组、冬虫夏草组、苦杏仁苷+冬虫夏草组、秋水仙碱组及模型对照组, 60 d 后均从所有分组中随机抽取 5 只大鼠, 进行肝细胞体外原代培养, 加药治疗 24 h 后, 观察各组体外对大鼠肝纤维化肝细胞白蛋白合成、分泌的影响时发现: 与水仙碱组、冬虫夏草组, 丹参水溶性提取物组相比较, 苦杏仁苷与冬虫夏草联合作用于体外原代单层培养的大鼠纤维化肝细胞, 对肝细胞合成、分泌白蛋白的作用最明显。

把苦杏仁苷作为治疗牙斑药的一种成分, 已有制剂生产的报道^[15]。

11 结语

苦杏仁苷具有明确的药理活性, 但是有关苦杏仁苷药理作用机制深入研究方面尚少, 所以对苦杏仁苷药理活性的机制进行系统的研究并进行药品开发具有重要应用价值。

参考文献

- [1] 邢国秀, 李楠, 杨美燕, 等. 天然苦杏仁苷的研究进展 [J]. 中成药, 2003, 25(12): 1007-1009.
- [2] Deng J G, Li C, Wang H, et al. Amygdalin mediates relieved atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice through the induction of regulatory T cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411(3): 523-529.
- [3] 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 An Vet Adv*, 2012, 11(1): 20-25.
- [4] 屈燧林, 方勤, 陈高翔, 等. 汉防己甲素、川芎嗪和

- 苦杏仁苷对人肾成纤维细胞的影响 [J]. 中华肾脏病杂志, 2000, 16(3): 186-189.
- [5] 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.
- [6] 郭君其, 盛明雄, 王灵杰, 等. 苦杏仁苷抑制成人肾脏成纤维细胞的增殖 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 4(29): 3575-3578.
- [7] 杜海科, 宋福成, 周欣, 等. 苦杏仁苷对博莱霉素大鼠肺纤维化 I、III型胶原表达的影响 [J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(5): 712-717.
- [8] 祝华平, 常立文, 李文斌, 等. 苦杏仁苷对高氧暴露早产鼠肺泡 II 型细胞表面活性物质蛋白 A、B、C mRNA 表达的影响 [J]. 中华围产医学杂志, 2004, 7(4): 238-241.
- [9] 郭君其, 王灵杰, 叶永峰, 等. 苦杏仁苷对肾脏移植大鼠存活情况的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(1): 22-25.
- [10] 方伟蓉, 李运曼, 钟林霖. 苦杏仁苷对佐剂性炎症影响的实验研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(3): 289-293.
- [11] 穆静. 苦杏仁苷的研究进展 [J]. 中医药信息, 2002, 19(3): 19-21.
- [12] 连彦军, 许天文, 郑勇, 等. 抗 CEA 单抗- β -葡萄糖苷酶偶联物/苦杏仁苷前药系统对裸鼠结肠癌移植瘤的疗效观察 [J]. 华中医杂志, 2005, 9(1): 49-50.
- [13] Park H J, Yoon S H, Han L S, *et al.* Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-C4 human colon cancer cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(33): 72-77.
- [14] Chang H K, Shin M S, Yang H Y, *et al.* Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 B expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(8): 1597-1602.
- [15] Kwon H Y, Hong S P, Hahn D H, *et al.* Apoptosis induction of *Persicae Semen* extract in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells [J]. *Arch Pharm Res*, 2003, 26(2): 157.
- [16] Yang H Y, Chang H K, Lee J W, *et al.* Amygdalin suppresses lipopolysaccharide-induced expressions of cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase in mouse BV2 microglial cells [J]. *Neurol Res*, 2007, 29(11): 59-64.
- [17] Hwang H J, Lee H J, Kim C J, *et al.* Inhibitory effect of amygdalin on lipopolysaccharide-inducible TNF-alpha and IL-1beta mRNA expression and carrageenan-induced rat arthritis [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2008, 18(10): 1641-1647.
- [18] 邓嘉元, 李运曼, 鲁林琳, 等. 苦杏仁苷对大鼠慢性胃炎的药效学研究 [J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(1): 45-47.
- [19] 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.
- [20] 李旭东, 王树槐, 蒋家道, 等. 扶正化瘀中药体外对大鼠纤维肝细胞蛋白合成、分泌的影响 [J]. 中成药, 2001, 23(4): 274-277.