

基于网络药理学探究苦杏仁的治疗潜能及作用机制

龚荣英, 梁建东, 杨灵丽, 晋海军, 田维毅*

贵州中医药大学, 贵州 贵阳

收稿日期: 2022年10月24日; 录用日期: 2022年11月22日; 发布日期: 2022年11月28日

摘要

目的: 基于网络药理学探究苦杏仁治疗疾病的潜能及作用机制。方法: 从TCMSP中检索出苦杏仁的有效活性成分, 收集其靶点; 利用String数据库构建蛋白互作网络; 使用Cytoscape软件进行可视化并分析筛选核心靶点; 应用DAVID数据库进行GO功能及KEGG通路富集分析; 应用CTD数据库预测苦杏仁治疗疾病的潜能; 最后使用Cytoscape软件构建“药物-成分-靶点-通路-疾病”网络图。结果: 最终获得76个苦杏仁活性成分, 如苦杏仁苷、熊果酸、异甘草素、醇溶蛋白、薄荷醇、香叶醇等, 作用靶点236个, 涉及通路主要有: 癌症、脂质和动脉粥样硬化、乙型肝炎、糖尿病并发症AGE-RAGE等, 具有治疗肝硬化、乳腺肿瘤、糖尿病、白血病、淋巴瘤、前列腺肿瘤、关节炎等的潜能。结论: 通过网络药理学的方法分析了苦杏仁的药效物质基础, 挖掘了苦杏仁治疗肿瘤、糖尿病、白血病等疾病的潜能, 为进一步研究奠定了基础。

关键词

苦杏仁, 治疗潜能, 富集分析, 通路分析, 网络构建

Exploring the Therapeutic Potential and Mechanism of Semen Armeniacae Amarum Based on Network Pharmacology

Rongying Gong, Jiandong Liang, Lingli Yang, Haijun Jin, Weiyi Tian*

Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Oct. 24th, 2022; accepted: Nov. 22nd, 2022; published: Nov. 28th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 龚荣英, 梁建东, 杨灵丽, 晋海军, 田维毅. 基于网络药理学探究苦杏仁的治疗潜能及作用机制[J]. 药物资讯, 2022, 11(6): 439-448. DOI: 10.12677/pi.2022.116058

Abstract

Objective: To explore the therapeutic potential and mechanism of Semen Armeniacaee Amarumon multiple diseases based on network pharmacology. **Methods:** The active ingredient of Semen Armeniacaee Amarum was retrieved from TCMSP and their targets were collected; Construction of the protein interaction network using the String database; Visualization and analytical screening of core targets using Cytoscape software; Application of CTD database to predict the therapeutic potential of Semen Armeniacaee Amarum for diseases; Finally, Cytoscape software was used to construct a “drug-component-target-pathway-disease” network diagram. **Results:** 76 active ingredients of Semen Armeniacaee Amarum were obtained, including Amygdalin, ursolic acid, isoliquiritigenin, Glabridin, menthol, geraniol and so on, corresponding to 236 targets. The main pathways involved are: cancer, Lipid and atherosclerosis, Hepatitis B, AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications and other signal pathways. It has the potential to treat liver cirrhosis, breast neoplasms, diabetes mellitus, leukemia, lymphoma, prostatic neoplasms, arthritis and other diseases. **Conclusion:** The material basis of the medicinal effects of Semen Armeniacaee Amarum was analyzed through the method of network pharmacology, and the potential of Semen Armeniacaee Amarum for the treatment of tumors, diabetes mellitus, leukemia and other diseases was explored, laying the foundation for its further research.

Keywords

Semen Armeniacaee Amarum, Therapeutic Potential, Enrichment Analysis, Pathway Analysis, Network Construction

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

苦杏仁为蔷薇科植物山杏、西伯利亚杏、东北杏或杏的干燥成熟种子[1]。其经历两千余年漫长岁月至今仍常用不衰，具有很好的开发前景[2]。随着国内外的研究者对其进行深入的研究与分析，目前已发现苦杏仁化学成分主要是蛋白质、氨基酸、维生素、糖类和微量元素等。现代药理研究表明，苦杏仁具有广泛的生物活性，包括抗高脂血症、抗炎、抗癌、抗氧化、平喘、止痛、预防心脏病和动脉粥样硬化等。作为一种传统的东方药材，其因广泛的生物活性而被广泛用于治疗呼吸系统疾病(咳嗽、哮喘、肺气肿和支气管炎)和皮肤病(痤疮、头皮屑和红肿)等[3] [4] [5] [6]。苦杏仁在我国具有十分广阔的地域分布，尤其是以“三北”地区——新疆、陕西、宁夏、河北与吉林等地为主，均有大面积种植，年产量可达2.5万吨左右。鉴于我国拥有的丰富苦杏仁资源，有必要对其进行深入研究并加以合理的开发与利用，为苦杏仁行业创造更多的价值[7]。因此，苦杏仁中所含的功能化合物及其药效有待于深入研究，以开发其生产潜力和特定的营养和药用品质。

中药是由多种化学成分组成的复杂体系，可以作用于多个内源性靶点，并从多个生物学通路来控制一些复杂性疾病的发病进程[8]。合理利用网络药理学进行系统化探索研究中药的作用靶点及机制，契合中医药的整体观念，且结果可信度较高[9]。所以本文将通过网络药理学方法探究苦杏仁的治疗潜能及其作用机制，以为苦杏仁的应用与开发提供理论基础。

2. 材料与方法

2.1. 苦杏仁活性成分的查找与筛选

将“苦杏仁”作为检索词条,运用 TCMSp 数据库(<https://tcmsp-e.com/>)获得其包含的已知化学成分和相关靶点,删除重复值后得到其潜在靶点,并通过 UniProt 数据库将靶点的蛋白名转化成 symbol 名,最终建立成分靶点数据集。

2.2. 潜在靶点 PPI 网络构建

将筛选出的靶点导入 String 数据库(<https://string-db.org/>)中,设置种类为“Homo sapiens (人类)”构建靶点互作网络图(PPI),置信度为 0.9,隐藏网络中离散点,将结果保存为 tsv 文件,导入 Cytoscape3.9.0 中,采用“Analyze Network”插件进行分析,确定苦杏仁潜在核心靶点。

2.3. 富集分析及通路分析

在 DAVID 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)中输入苦杏仁潜在核心靶点基因,选定物种为人,对上述靶点进行 GO 生物过程富集分析和 KEGG 通路富集分析,结果以气泡图的形式进行展示。

2.4. 苦杏仁治疗疾病潜能预测

在 CTD 数据库(<http://ctdbase.org/>)中导入将筛选的 KEGG 信号通路,使用“Batch Query”分析后获得每条通路相关联的疾病。将获得的所有疾病进行合并,筛选出频次高的疾病。

2.5. “药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图的构建

为了更清晰的展现有效成分、潜在靶点、通路与疾病之间的关系。利用 Cytoscape3.9.0 软件将苦杏仁中的成分、靶点、疾病、通路进行网络可视化分析,通过网络药理学构建出其“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图,可更直观更清晰的看出各成分治疗对应疾病的作用途径。

3. 实验结果

3.1. 化学成分及靶点筛选结果

依托 TCMSp 平台检索苦杏仁的化学成分,共获得 113 个化学成分,能查到靶点的有 76 个,包括苦杏仁苷(Amygdalin)、熊果酸(ursolic acid)、异甘草素(isoliquiritigenin)、光甘草定(Glabridin)、薄荷醇(menthol)、香叶醇(geraniol)等,对应靶点 943 个,删除重复值后共有潜在靶点 236 个。

3.2. 蛋白互作网络构建及核心靶点筛选结果

用 String 数据库构建靶点之间的相互作用图,将 236 个靶点数据导入 String 数据库中,得到蛋白互作网络图,见如图 1。该网络中共有 236 个节点,852 条边,平均节点度 7.22,平均局部聚类系数 0.391。将结果以 TSV 格式导出,通过 Cytoscape3.9.0 获取 PPI 网络中拓扑参数。采用插件“Analyze Network”分析找到前 10 个核心靶点,如图 2 所示。结果发现 STAT3 (Degree = 47)、MAPK3 (Degree = 46)、JUN (Degree = 46)和 MAPK1 (Degree = 44)等综合排名较前,说明苦杏仁的核心靶点包括 STAT3、MAPK3、JUN、MAPK1、TP53、RELA、AKT1 等。

3.3. GO 富集分析结果

GO 富集分析包括生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。将 236 个苦杏仁靶点导入 David 数据库中进行 GO 富集分析,共得到 GO 注释

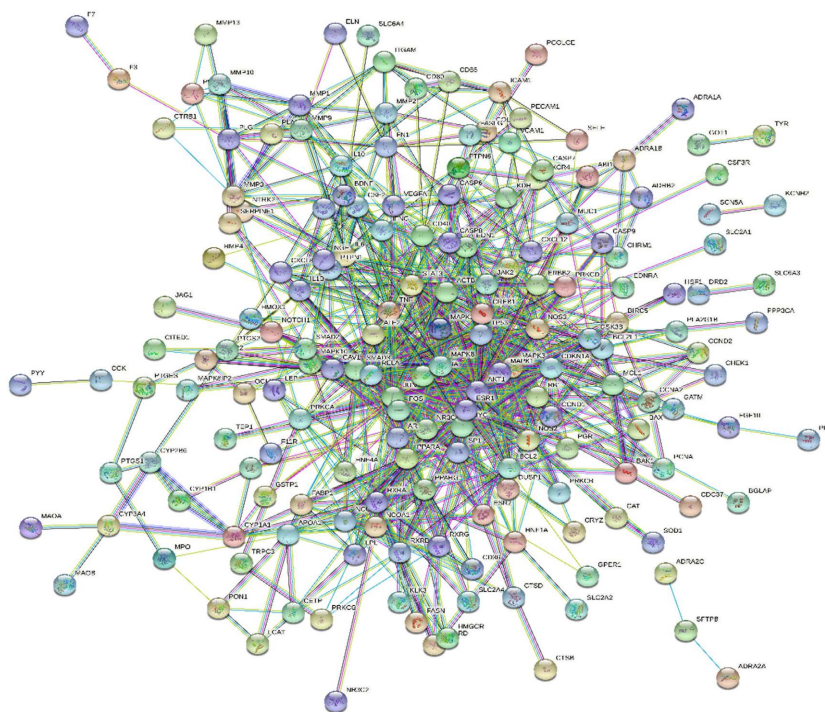


Figure 1. Protein interaction network diagram
图 1. 蛋白互作网络图

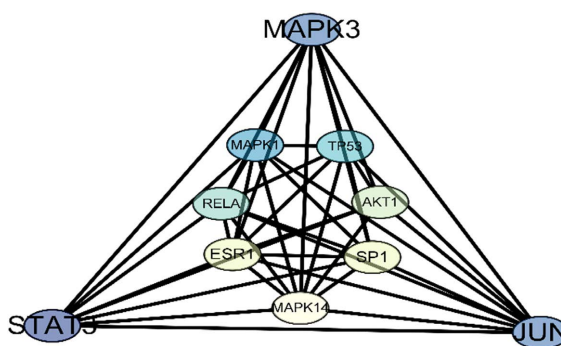


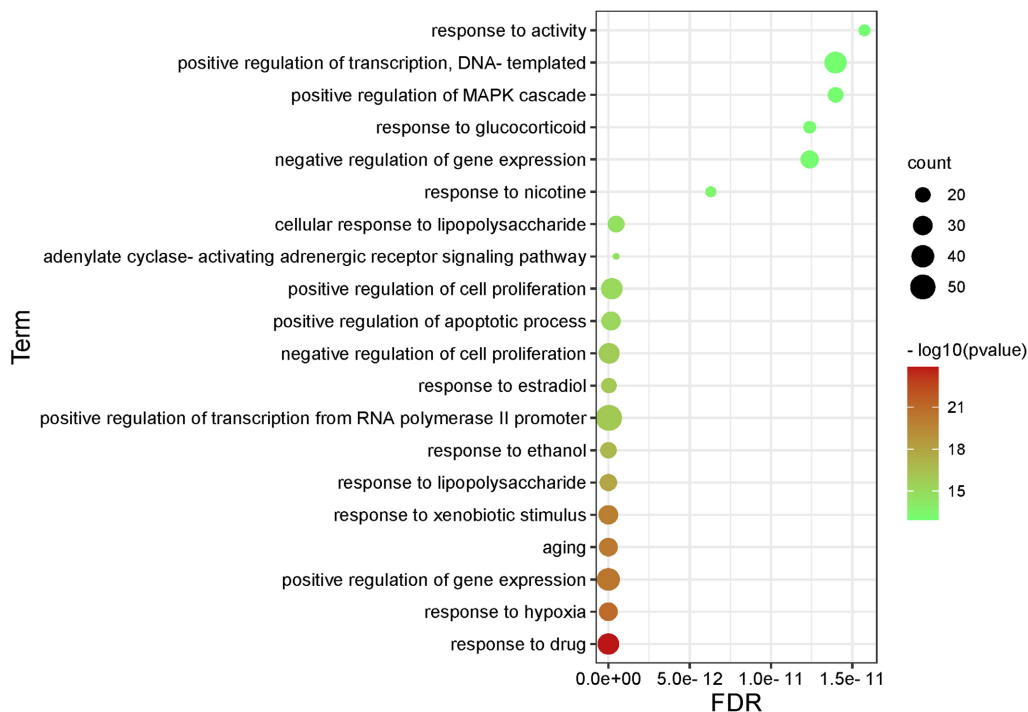
Figure 2. Protein interaction diagram of top ten targets
图 2. 前十靶点蛋白互作图

1205 个。以 $P < 0.05$ 为标准，筛选出 FDR 值排名前 20 条结果进行可视化处理，圆圈的颜色越深代表可信度越高；圆圈的大小表示通路中富集的基因数目，越大则表示基因越多。最终显示生物过程包括 response to drug、response to hypoxia、positive regulation of gene expression、aging 等。细胞组分主要包括 integral component of plasma membrane、plasma membrane、extracellular space、extracellular region 等。分子功能包括 enzyme binding、identical protein binding、RNA polymerase II transcription factor activity、ligand-activated sequence-specific DNA binding、protein homodimerization activity 等。这表明了苦杏仁可能主要通过调节这些生物过程发挥治疗疾病作用(图 3)。

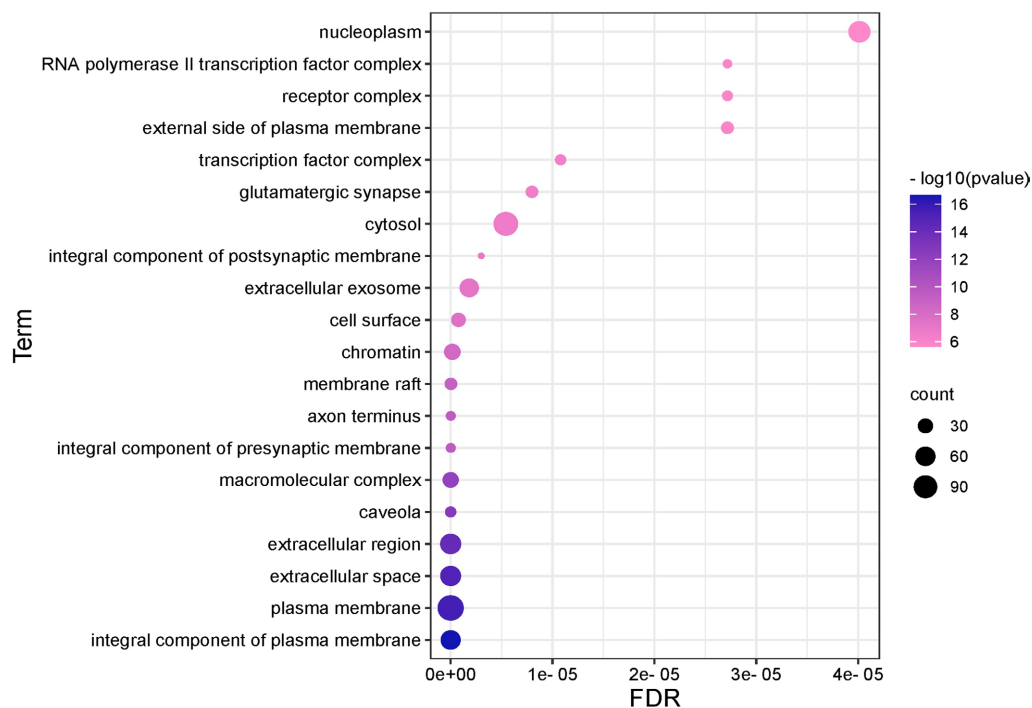
3.4. KEGG 通路分析结果

将 236 个靶点映射到 David 数据库中进行 KEGG 通路富集分析，将物种定义为“Homo sapiens”，

共得到信号通路 182 条。对 FDR 值排名前 20 条结果进行可视化处理，如图 4 所示。其中前几条通路为 Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications 和 Hepatitis B 等。这表明了苦杏仁可能主要通过调控这些通路发挥治疗疾病作用。



(a)



(b)

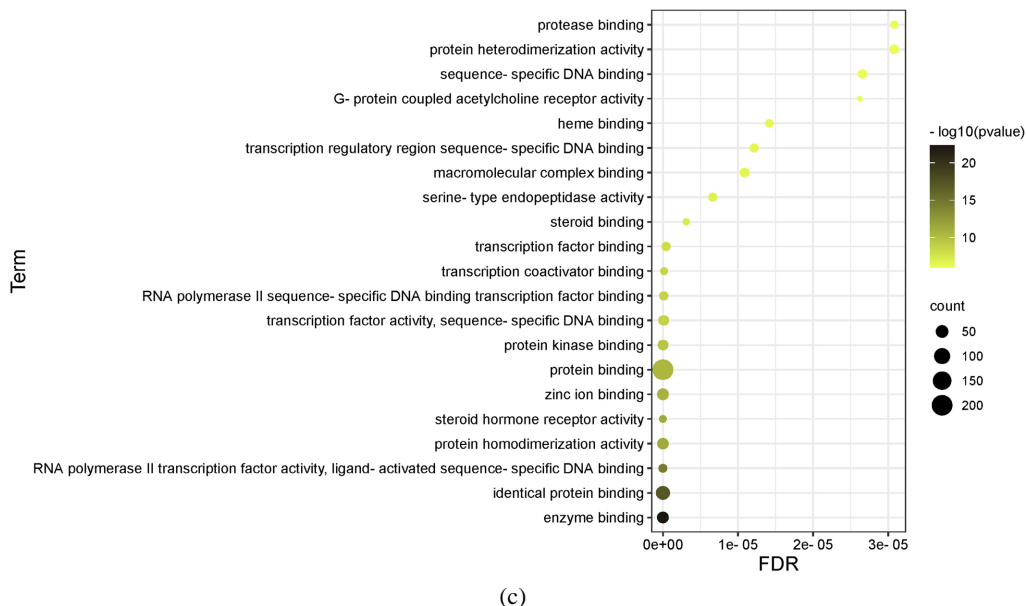


Figure 3. (a) GO enrichment bubble diagram (BP); (b) GO enrichment bubble diagram (CC); (c) GO enrichment bubble diagram (MF)

图 3. (a) GO 富集气泡图(BP); (b) GO 富集气泡图(CC); (c) GO 富集气泡图(MF)

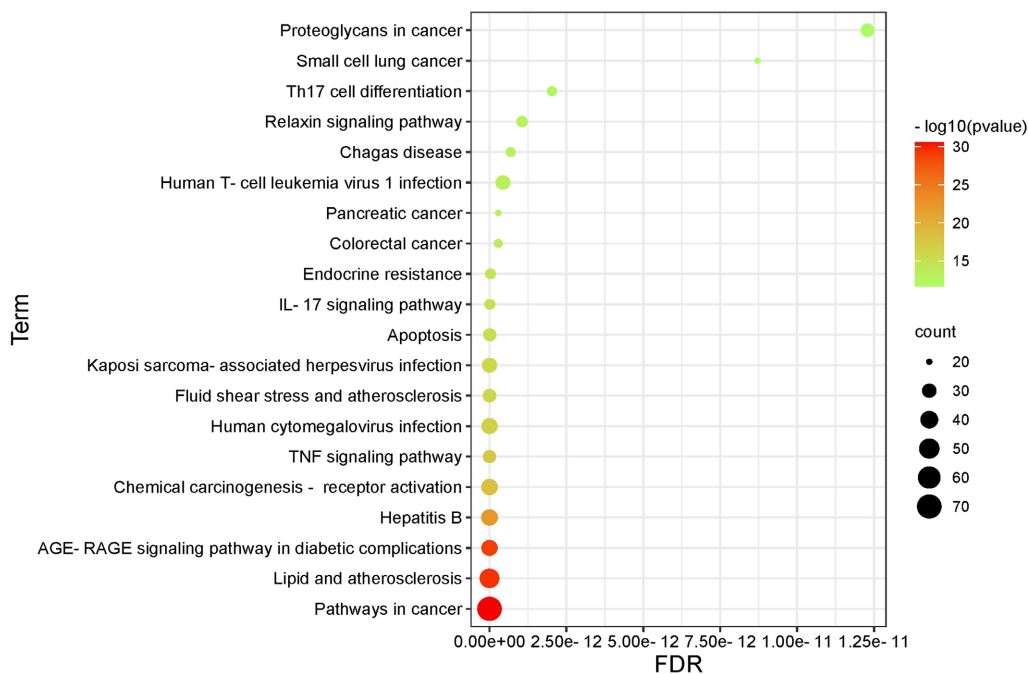


Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis

图 4. KEGG 通路富集分析图

3.5. 治疗潜能预测结果

将 KEGG 的前 20 条通路导入 CTD 数据库进行疾病分析, 前 10 个疾病按出现频次排名获得, 分别是肝硬化、乳腺肿瘤、糖尿病、白血病、淋巴瘤、前列腺肿瘤、关节炎、腺癌、高血压、肺肿瘤, 如表 1 所示。

Table 1. Potential targets of Semen Armeniacae Amarum in the treatment of diseases

表 1. 苦杏仁治疗疾病的潜在靶点

疾病	频次	交集靶点
肝硬化	272	CCL2, F3, IL6, MMP2, SMAD3, STAT1, TGFB1, NFKB1, TNF
乳腺肿瘤	256	FOS, HIF1A, FN1, IGF1, GNAI2, KRAS, MMP2, MDM2, LPAR1, FGF3
糖尿病	246	MMP2, IL6, TP53, NOS2, PPARG, MMP9, FAS, AKT1, BCL2, ETS1
白血病	206	TP53, ABL1, SPI1, DAPK1, FAS, BC, L2, HDAC2, VEGFA
淋巴瘤	206	CDKN2A, MLH1, RAC2, BCL2, FAS, PTEN, NRAS, GLI1
前列腺肿瘤	204	HIF1A, GSTP1, HRAS, IGF1, IL6, JAK1, KLK3, MAPK9, JUP
关节炎	199	IL6, STAT1, STAT3, DAPK1, EGF, JUN, BMP4, NOS2, FOS
腺癌	187	AKT2, BIRC5, BCL2, DAPK1, PTGS2, FGF9, NFKB1, PTEN,
高血压	177	FN1, TNF, PRKCD, NOS3, CCL2, TNF, JUN, L1B, CXCL8, MMP2,
肺肿瘤	159	IL1B, AKT1, EGR1, JUN, MAPK1, MAPK14, TNF, KRAS, IL6

注：交集靶点为苦杏仁作用靶点与疾病靶点的交集。

3.6. “药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络构建

为了更清晰的展现有效成分、核心靶点疾病与通路之间的关系。利用 Cytoscape3.9.0 软件将苦杏仁中的成分、共有靶点、通路与疾病进行可视化分析，构建苦杏仁“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”网络图(如图 5)，其中蓝色代表药物，紫色代表苦杏仁成分，黄色代表通路，绿色代表疾病，粉色代表蛋白靶点，可更直观更清晰的看出各成分对应的靶点调控。

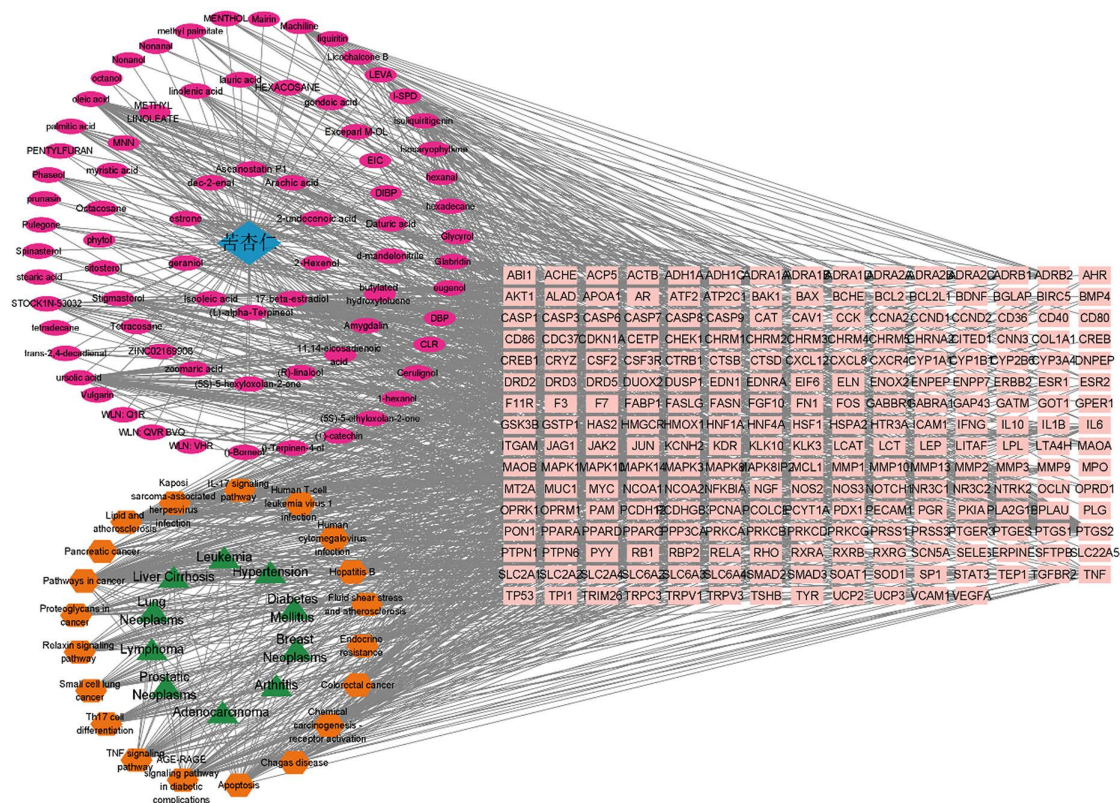


Figure 5. The “drug-component-target-pathway-disease” interactive network of Semen Armeniacae Amarum for the treatment of multiple diseases

图 5. 苦杏仁治疗多疾病的“药物 - 成分 - 靶点 - 通路 - 疾病”交互网络

4. 讨论与结论

网络药理学基本思路是通过药物-成分-靶点-通路-疾病互作网络,经拓扑参数分析及蛋白互作网络等可视化分析,探索药物对疾病网络的影响与干预[10]。利用网络药理学研究中药的作用靶点及机制,契合中医药的整体观念,且结果可信度较高。苦杏仁已被使用两千余年,具有抗癌、抗炎、抗高脂血症、抗氧化、抗菌、平喘、止痛等作用。所以研究基于网络药理学研究方法,挖掘苦杏仁对疾病的治疗潜能,为其日后开发应用提供科学依据,研究其多成分-多靶点-多通路-多疾病作用机制,以阐明其分子间互相作用的内涵。最后发现,苦杏仁主要通过苦杏仁苷(Amygdalin)、熊果酸(ursolic acid)、异甘草素(isoliquiritigenin)、光甘草定(Glabridin)等化学成分发挥作用,主要涉及 Pathways in cancer、Lipid and atherosclerosis、AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications、Hepatitis B 等信号通路,可能对肝硬化、白血病、关节炎、乳腺肿瘤、糖尿病、高血压等疾病具有治疗潜能。

肝硬化在世界范围内广泛流行,由不同的原因引起,如肥胖、高酒精摄入、乙型或丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性疾病等[11]。从发病学看,肝纤维化是肝硬化的前期病变,肝硬化是肝纤维化进一步发展的结果。研究表明,苦杏仁的主要成分苦杏仁苷与苦参素联合应用具有显著的抗肝纤维化作用,且治疗效果明显优于单用苦参素或苦杏仁苷[12]。大黄蛰虫丸出自张仲景的《金匮要略》,临床上用于治疗各种原因引起的肝纤维化、脂肪肝、高脂血症、肝硬化等病症,并具有良好的疗效,其组成之一就是苦杏仁[13]。

白血病是一种恶性血液疾病,急性髓系白血病(AML)是成年白血病中最常见的类型,随着年龄的增长,AML 发病率增加[14][15]。熊果酸为苦杏仁的三萜类成分,也是本研究筛选出的主要活性成分之一。有研究探讨了熊果酸对人急性髓系白血病细胞株 U937 细胞的作用及机制,结果表明熊果酸对 U937 白血病细胞有显著的增殖抑制和诱导凋亡作用,其机制可能为抑制 Wnt/ β -catenin/p53 信号途径促发白血病细胞死亡[16]。

关节炎是指由炎症、感染、创伤或其他因素所致的关节及其周围组织的炎性病变。有研究比较了雷公藤、白芍总苷、苦杏仁水煎剂对佐剂性关节炎(AA)大鼠模型抗炎作用效果及机制差异,结果表明三者均可起到抗类风湿关节炎作用,白芍总苷、苦杏仁水煎剂可有效降低血清中 TNF- α 的水平[17]。罗德梅等[18]证明苦杏仁苷能有效通过抑制 CIA 大鼠外周血中炎症细胞因子 IL-1 β 、s ICAM-1 的表达水平,以及下调滑膜 ASIC3 蛋白的表达,干扰对关节滑膜的损伤,起到抗炎和免疫抑制作用,这可能是苦杏仁苷的抗炎镇痛和保护软骨作用的机制之一。

恶性肿瘤通常称为“癌症”,从组织学分为上皮性的癌和间叶性的肉瘤及血液癌,其特征是异常细胞的失控生长、浸润和转移。所以,促进癌细胞死亡或抑制癌细胞转移或转化是治疗肿瘤等疾病的关键[19][20]。苦杏仁的主要成分苦杏仁苷的抗肿瘤作用主要是通过影响细胞周期、诱导细胞凋亡、调节机体免疫功能来实现的[21]。有研究[22][23]探讨苦杏仁提取物对 MCF-7 (人乳腺癌)细胞凋亡和抗癌活性的调节作用,证明苦杏仁提取物具有抗乳腺癌作用,可能通过调节相关基因的表达而影响细胞的凋亡途径。熊果酸能够降低 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL2)的水平,激活 caspase-3,并诱导聚(ADP-核糖基)聚合酶裂解来触发细胞凋亡[24]。异甘草素(isoliquiritigenin, ISL)也是本研究筛选出的苦杏仁活性成分之一。KWON 等[25]探讨 ISL 对人前列腺癌 DU145 细胞迁移、侵袭和黏附特性的影响,结果表明 ISL 可以显著抑制前列腺癌的转移和侵袭能力,抑制 JNK/AP-1 信号转导可能是 ISL 抑制癌细胞侵袭和迁移的机制之一。TIAN 等[26]研究表明异甘草素通过促进细胞凋亡对 A549 细胞的增殖和迁移具有显著的抑制作用,其机制可能涉及 A549 细胞中 PI3K/AKT 信号通路,这可能是其治疗肺癌的潜在靶点。光甘草定也是苦杏仁主要成分之一,研究表明光甘草定可通过上调 miR-148a 的表达水平从而下调乳腺癌细胞的干细胞特性,并且可以阻断

NF- κ B 通路进而抑制乳腺癌诱导的血管生成[27]。以上研究表明苦杏仁能够通过多成分、多靶点、多通路治疗肿瘤类疾病, 说明其抗肿瘤的潜力不容忽视。

糖尿病和高血压均是极为常见的慢性病, 发病机制和危险因素有着许多交叉之处, 二者相互影响, 高血压可增加糖尿病患者心脑血管并发症的风险[28] [29]。美国食品和药品监督管理局(FDA)称, 苦杏仁中营养丰富, 其中不饱和脂肪酸、苦杏仁苷等含量很高, 众多学者证实其具有控制血糖和调节血脂的作用[30]。研究表明补充富含蛋白质的杏仁可能通过恢复精氨酸和 NO 的再生, 减轻盐诱导的氧化应激来预防盐源性高血压的发展[31]。RAAFAT 等[32]人用红外辅助提取(IR-AE)方法提取苦杏仁提取物, 并对其降血糖作用进行了监测, 结果表明其抗糖尿病作用可能是通过减轻葡萄糖引起的氧化应激、抑制 α -葡萄糖苷酶和显著的胰岛素促分泌作用来实现的。许多现代研究表明, 苦杏仁具有降糖、调脂、镇咳平喘、抗炎、镇痛、抗肿瘤等多种作用, 并对肝、肾有一定保护作用[33] [34] [35] [36], 其中苦杏仁苷的相关研究较多。

简言之, 苦杏仁能够通过多成分与多靶点治疗多种疾病, 具有多成分, 多层次的特点。

通过对苦杏仁治疗潜能的网络药理学研究, 我们初步探索和阐明了其对多疾病治疗潜在的作用机制、作用靶点、有效成分, 这与其现有药效研究高度吻合, 可为其进一步研究提供参考, 为其他学者研究苦杏仁临床应用与开发提供一定客观依据。

基金项目

贵州省科技支撑计划项目(黔科合支撑[2021]一般 131); 贵州省科技创新人才团队(黔科合平台人才[2020] 5010); 贵州省发改委工程研究中心建设项目(黔发改高技(2020) 896 号)。

参考文献

- [1] 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, 2020: 210, 290.
- [2] 殷寻嫣. 苦杏仁的文献及组方配伍规律研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [3] Gao, L. (2014) Literature-Based Analysis on Relationship of Symptoms, Drugs and Therapies in Treatment of Intestinal Diseases. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **34**, 106-114. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(14\)60063-7](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(14)60063-7)
- [4] Qin, F., Yao, L., Lu, C., et al. (2019) Phenolic Composition, Antioxidant and Antibacterial Properties, and *in Vitro* Anti-HepG2 Cell Activities of Wild Apricot (*Armeniaca sibirica* L. Lam) Kernel Skins. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, **129**, 354-364. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.05.007>
- [5] He, X.-Y., Wu, L.-J., Wang, W.-X., et al. (2020) Amygdalin—A Pharmacological and Toxicological Review. *Journal of Ethnopharmacology*, **254**, Article ID: 112717. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112717>
- [6] 肖勋泽. 三个野生种扁桃种子萌发过程苦杏仁苷代谢机理初探[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国林业科学研究院, 2020.
- [7] 张馨允. 超声波诱导苦杏仁脱苦过程中苦杏仁苷及 β -葡萄糖苷酶变化的研究[D]: [硕士学位论文]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- [8] 李煦照, 朱魁元, 张帅男. 生物标签的探索: 中药药性研究的新模式[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(1): 14-18.
- [9] 郭金铭, 周峰, 谭洋, 等. 基于网络药理学探讨茯苓治疗糖尿病肾病的研究[J]. 中成药, 2020, 42(6): 1640-1646.
- [10] 任艳, 邓燕君, 马焱彬, 等. 网络药理学在中药领域的研究进展及面临的挑战[J]. 中草药, 2020, 51(18): 4789-4797.
- [11] Ginès, P., Krag, A., Abralde J.G., et al. (2021) Liver Cirrhosis. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1359-1376. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01374-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01374-X)
- [12] 闫冰川, 江鹏, 江伟焱, 等. 苦参素联合扁桃苷治疗小鼠肝纤维化的相关研究[J]. 新中医, 2018, 50(12): 25-27.
- [13] 张桂平, 王东旭. HPLC-PDA 法同时测定大黄蛰虫丸中 6 种成分的含量[J]. 中国药房, 2019, 30(1): 54-58.

- [14] Alaswad, H.A., Mahbub, A.A., Le Maitre, C.L., *et al.* (2021) Molecular Action of Polyphenols in Leukaemia and Their Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3085. <https://doi.org/10.3390/ijms22063085>
- [15] 赵晓东, 黄赛兰, 郑雨雨, 等. 地西他滨/阿扎胞苷联合 HAAG 方案治疗老年急性髓系白血病患者临床疗效[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(1): 35-40.
- [16] 潘莉萍, 袁伟, 郭静明. 熊果酸诱导人急性髓系白血病细胞株 U937 细胞凋亡的实验研究[J]. 实用药物与临床, 2016, 19(8): 942-945.
- [17] 周晓涛, 周文涛, 何佳颖, 等. 雷公藤、白芍总苷、苦杏仁水煎剂对佐剂型关节炎大鼠治疗效果及机制的比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(10): 1048-1050.
- [18] 罗德梅, 刘青, 董旭南, 等. 苦杏仁苷对 II 型胶原诱导关节炎大鼠关节滑膜 ASIC3 表达的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(11): 1839-1842+1866.
- [19] 向亮, 何东, 曹科, 等. 铁死亡在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2021, 30(4): 300-308.
- [20] 张競文, 续倩, 李国亮. 癌症发生发展中的表观遗传学研究[J]. 遗传, 2019, 41(7): 567-581.
- [21] Shi, J., Chen, Q., Xu, M., *et al.* (2019) Recent Updates and Future Perspectives about Amygdalin as a Potential Anti-cancer Agent: A Review. *Cancer Medicine*, **8**, 3004-3011. <https://doi.org/10.1002/cam4.2197>
- [22] Abdel-Fattah, W.I., Eid, M.M., Abd El-Moez, S.I., *et al.* (2017) Synthesis of Biogenic Ag@Pd Core-Shell Nanoparticles Having Anti-Cancer/Anti-Microbial Functions. *Life Sciences*, **183**, 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.06.017>
- [23] Abdolahi-Majd, M., Hassanshahi, G., Vatanparast, M., *et al.* (2022) Investigation of the Effect of Prunus Amygdalus Amara on the Expression of Some Genes of Apoptosis and Immortality in Breast Cancer Cells (MCF-7). *Current Drug Research Reviews*, **14**, 73-79. <https://doi.org/10.2174/2589977513666211202094433>
- [24] Jung, J., Seo, J., Kim, J., *et al.* (2018) Ursolic Acid Causes Cell Death in PC-12 Cells by Inducing Apoptosis and Impairing Autophagy. *Anticancer Research*, **38**, 847-853. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12293>
- [25] Kwon, G.T., Cho, H.J., Chung, W.-Y., *et al.* (2009) Isoliquiritigenin Inhibits Migration and Invasion of Prostate Cancer Cells: Possible Mediation by Decreased JNK/AP-1 Signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **20**, 663-676. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2008.06.005>
- [26] Tian, T., Sun, J., Wang, J., *et al.* (2018) Isoliquiritigenin Inhibits Cell Proliferation and Migration through the PI3K/AKT Signaling Pathway in A549 Lung Cancer Cells. *Oncology Letters*, **16**, 6133-6139. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9344>
- [27] 宁士龙. RECK 蛋白在异甘草素抑制乳腺癌细胞侵袭转移中的作用[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2016.
- [28] 徐艺峰, 王忆勤, 郝一鸣. 2 型糖尿病及其合并高血压高血脂患者四诊客观参数分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 591-596.
- [29] 张念荣, 李文歌. 糖尿病患者高血压的治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(12): 1399-1402.
- [30] 生庆海, 何双宁, 安彦君, 等. 复合杏仁粉对糖脂代谢紊乱模型大鼠的降血糖活性研究[J]. 食品与机械, 2021, 37(7): 153-158.
- [31] Zeng, L., Liu, Z., Zhou, L., *et al.* (2022) Effects of Almonds on Ameliorating Salt-Induced Hypertension in Dahl Salt-Sensitive Rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **102**, 2710-2722. <https://doi.org/10.1002/jsfa.11611>
- [32] Raafat, K., El-Darra, N., Saleh, F.A., *et al.* (2018) Infrared-Assisted Extraction and HPLC-Analysis of *Prunus armeniaca* L. Pomace and Detoxified-Kernel and their Antidiabetic Effects. *Phytochemical Analysis: PCA*, **29**, 156-167. <https://doi.org/10.1002/pca.2723>
- [33] 吴玲, 郑琴, 张科楠, 等. 菜部类、谷部类和其他药食同源中药安全性评价研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(16): 3990-3996.
- [34] Bai, W., Liu, Q., Chang, H., *et al.* (2021) Metabolomics Reveals the Renoprotective Effect of n-Butanol Extract and Amygdalin Extract from *Amygdalus mongolica* in Rats with Renal Fibrosis. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **49**, 556-564. <https://doi.org/10.1080/21691401.2021.1952212>
- [35] Chen, J., Hu, Y., Mou, X., *et al.* (2021) Amygdalin Alleviates Renal Injury by Suppressing Inflammation, Oxidative Stress and Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Life Sciences*, **265**, Article ID: 118835. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118835>
- [36] Zhang, C., Lin, J., Zhen, C., *et al.* (2022) Amygdalin Protects against Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure by Reducing Inflammatory Response and Inhibiting Hepatocyte Death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **602**, 105-112. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.03.011>