

苦杏仁成分及其在肺癌防治中的靶点预测研究进展



孙翠鸽^{1, 2}, 郑潇楠^{1, 2}, 邸 晴^{1, 2}, 胡丽萍³, 赵相轩^{1, 2}

1. 辽宁中医药大学实验动物医学院 (沈阳 110847)
2. 辽宁中医药大学药学院 (沈阳 110847)
3. 辽宁中医药大学辽宁省中医科学院 (沈阳 110847)

【摘要】苦杏仁作为传统中药,具有止咳平喘、润肠通便之功效,现代药理学研究中还发现其具有抗癌作用。本文首先分析总结了苦杏仁中的化学成分,包括多种生物活性成分,比如苷类成分、脂肪类、挥发油类、黄酮类、酚酸类、苯丙素类、氨基酸类、蛋白质类、维生素和微量元素等。其次,归纳总结了当前苦杏仁及苦杏仁苷抗肺癌的体内外实验进展及临床应用情况。最后,利用现代网络药理学预测其抗肺癌靶点及通路等,初步分析了核心靶点在非小细胞肺癌患者治疗和预后中可能作用,为将其深入开发为用于肿瘤防治的新药提供有益线索。

【关键词】苦杏仁;化学成分;分子靶点;网络药理学;肺癌

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Progress in the components of Semen Armeniacae Amarum and its target prediction in the prevention and treatment of lung cancer

SUN Cuige^{1,2}, ZHENG Xiaonan^{1,2}, DI Qing^{1,2}, HU Liping³, ZHAO Xiangxuan^{1,2}

1. College of Laboratory Animal Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

2. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

3. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Corresponding author: ZHAO Xiangxuan, Email: xiangxuanzhao@163.com

【Abstract】As a traditional Chinese medicine, Semen Armeniacae Amarum has the effects of relieving cough and asthma, moistening dryness and promoting bowel movements, and it has been found to have anti-cancer effects in modern pharmacological research. In this paper, we first analyzed and summarized the chemical constituents of Semen Armeniacae Amarum, including many bioactive components, such as glycosides, fats, volatile oils, flavonoids, phenolic acids, phenylpropanoids, amino acids, proteins, vitamins and trace elements. Secondly, the experimental progress and clinical application of Semen Armeniacae Amarum and amygdalin against lung cancer in vitro and in vivo were summarized. Finally, we employed modern network pharmacology to predict its anti-lung cancer targets and pathways, and preliminarily analyzed the potential role of core targets in the treatment and prognosis of non-small cell lung cancer patients, providing valuable insights for its in-depth development as a novel drug for tumor prevention and treatment.

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202507098

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31371425); 辽宁中医药大学高层次人才科研启动经费 (21601A2177)

通信作者: 赵相轩, 教授, 博士研究生导师, Email: xiangxuanzhao@163.com

【Keywords】Semen Armeniacae Amarum; Chemical composition; Molecular target; Network pharmacology; Lung cancer

苦杏仁为蔷薇科植物山杏 (*Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim.)、西伯利亚杏 (*Prunus sibirica* L.)、东北杏 [*Prunus mandshurica* (Maxim.) Koehne] 或杏 (*Prunus armeniaca* L.) 的干燥成熟种子。苦杏仁始载于《神农本草经》，此后《本草经集注》《新修本草》《嘉祐本草》《本草纲目》等均有相关记载^[1]。根据《中国药典(2020年版)》(以下简称《药典》)描述苦杏仁“味苦，微温，有小毒，归肺、大肠经”，苦杏仁降气、祛痰止咳、平喘、润肠，可以治疗外感咳嗽、喘满、喉痹、肠燥便秘^[2]。苦杏仁是多种经典方剂的重要组成成分，《药典》收录的 99 种含苦杏仁制剂中以生品苦杏仁入药的有 62 种，炒苦杏仁入药的有 35 种，燀苦杏仁的有 2 种^[3]。

1 化学成分

苦杏仁中含有多种化学成分，包括苷类、脂肪类、挥发油类、黄酮类、维生素、微量元素、酚酸类、苯丙素类、氨基酸类和蛋白质类等^[4-6]。

1.1 苷类成分

苦杏仁中的苷主要由生氰糖苷组成，生氰糖苷既是苦杏仁的主要毒性成分，也是苦杏仁的主要抗氧化活性成分。苦杏仁中最主要的苷类成分为苦杏仁苷，常将其作为苦杏仁质量标志物^[7-8]。《药典》规定，苦杏仁干燥品含苦杏仁苷含量不少于 3.0%^[2]。目前已发现苦杏仁苷可以用于治疗咳嗽、哮喘、便秘、偏头痛和高血压病，以及癌症治疗^[9]，19 世纪 30 年代研究人员从苦杏仁中分离出苦杏仁苷，近年来发现一种新的苦杏仁苷，新苦杏仁苷是苦杏仁苷的表型异构体，在加工过程中两种苦杏仁苷可发生转换^[10]。除苦杏仁苷外，苦杏仁中其他苷类成分主要有野黑樱苷、丙基- β -龙胆二糖苷、扁桃酸酰胺- β -D-吡喃葡萄糖苷、扁桃酸- β -龙胆二糖苷、扁桃酸- β -D-吡喃葡萄糖苷、苜蓿基- β -龙胆二糖苷等^[11]。

1.2 脂肪类

脂肪是苦杏仁中主要的营养成分，苦杏仁含有多种脂肪酸。杏仁脂肪含量为 40.0%~46.7%，其中不饱和脂肪酸与总脂肪酸平均比值约为

94.635%；不饱和脂肪酸中单不饱和脂肪酸相对含量为 67.495%~67.738%，油酸相对含量为 66.844%~67.083%^[12]。杏仁油具有预防心血管疾病、预防癌症、降血糖、降血脂等功效，是一种较好的功能性食用油，其含有大量单不饱和油酸(60%~70%)及中等含量亚油酸(20%~30%)^[13-14]。

1.3 挥发油类

苦杏仁中挥发油成分主要为苦杏仁苷经自身酶或酸水解后产生的苯甲醛，利用微波照射-同时蒸馏萃取法提取苦杏仁挥发性物质，采用气相色谱-质谱联用技术测得苦杏仁挥发油的含量为 4.5%，其中苯甲醛占挥发油的 89.1%^[15]。苯甲醛一般作为医药、染料、香料的中间体，其也具有药用价值，可以预防治疗癌症^[16]。

1.4 黄酮类

多酚类成分可分为黄酮类、酚酸类、木脂素类、芪类和其他类，其中主要为黄酮类和酚酸类。杏仁中含有多中多酚类成分，其中黄烷醇和黄酮醇含量最高，占总酚含量的 38%~57% 和 14%~35%^[17-21]。杏仁中总黄酮量约为 1.2%^[22]，经过响应面法优化微波提取技术后总黄酮提取量可达 15.198 mg/g^[23]。通过 HPLC 测定发现苦杏仁中含量最高黄酮类化合物的是异鼠李素糖苷总酚类的 43%~46%^[24]。

1.5 酚酸类

杏仁中含有多种多酚类成分，杏仁皮中酚酸含量非常高，占整个杏仁酚酸含量的 70%~100%^[19, 22-25]。酚酸类成分具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗过敏等作用^[26-27]。

1.6 苯丙素类

目前已经从苦杏仁中分离出 16 种苯丙素类化合物，香豆素和补骨脂素为香豆素类，五味子为木脂素类，其余 13 种为苯丙酸及其衍生物类。

1.7 氨基酸类

苦杏仁中含有 17 种氨基酸，含量为 26.725%，其中必需氨基酸与总氨基酸比值范围在 28.0%~28.9%，部分品种苦杏仁的必需氨基酸与总氨基酸比值可达 40% 以上(如甘肃镇原县苦杏仁、内蒙古赤峰苦杏仁)，通过检测不同地区苦杏仁含量发现必需氨基酸均值为 54.2 mg/g，亮

氨酸含量最高, 占必需氨基酸总量的 25.4%; 非必需氨基酸平均值为 190.3 mg/g; 谷氨酸含量最高, 占非必需氨基酸总量的 34.6%^[12, 14, 28]。

1.8 蛋白质类

苦杏仁中含有丰富的蛋白质, 含量达 25% 以上, 通过双向电泳对苦杏仁蛋白质进行分析, 共得到 188 个不同组分蛋白质, 含量最多的为分子量和等电点分别为 25.479 6 (Mr/103) 和 5.076 的蛋白质, 进一步研究发现经过焯制的苦杏仁比生品苦杏仁总蛋白质含量高, 而炒制过后的苦杏仁蛋白质总含量降低^[29-30]。

苦杏仁中含有一种属于 11S 球蛋白家族的蛋白质, 即苦杏仁球蛋白 (semen armeniacae amarum globulin, SAP), SAP 是一种异六聚体, 由两种亚基组成, 每种亚基均为异二聚体, 包含一条酸性多肽链和一条碱性多肽链, 二者通过二硫键共价连接^[31]。SAP 纳米颗粒具有低细胞毒性, 其独特的结构和热组装特性使其在药物递送等领域具有应用价值。

1.9 维生素和微量元素

苦杏仁含丰富的维生素如: 维生素 A、维生素 E、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 C, 其中维生素 E 的含量最高。苦杏仁含有多种微量元素如 K、Mn、Ca、Fe、Zn、Cu、Mg、Na 等, 王香爱^[32]采用火焰原子吸收光谱法测定太白山苦杏仁微量元素, 发现苦杏仁中 Ca 含量最高, Zn、Fe 次之。李科友等^[28]对内蒙古赤峰、陕西永寿等不同地区苦杏仁成分进行分析, 发现不同地区苦杏仁中微量元素含量有所不同, 其中陕西永寿苦杏仁微量元素含量丰富, K 含量最高, Mg、Ca 次之, 而在内蒙古赤峰杏仁中未检出 K。

1.10 其他成分

苦杏仁中含有 β -葡萄糖苷酶、 β -D-半乳糖苷酶等糖苷酶, 可以水解苦杏仁苷。苦杏仁皮中含有黑色素, 其主要是由酚类或吡啶类化合物的氧化和聚合产生的具有高分子质量的黑色或棕色物质, 天然黑色素具有良好的抗炎抗氧化功效^[33-34]。

2 苦杏仁在抗癌中的应用

中国、印度、土耳其等地, 杏仁及其提取物常被用作治疗癌症的药物^[35-36]。苦杏仁苷是苦杏仁抗癌的主要成分, 目前苦杏仁苷已被证明可以诱导前列腺、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、肝癌、肾

癌细胞等凋亡^[37-42]。Ayaz 等^[43]通过计算机软件 MATLAB (Simbio 模块) 构建癌症通路模型验证苦杏仁苷可能通过靶向抑制磷脂酰肌醇 3-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3 kinase-mammalian target of rapamycin, PI3K-mTOR) 通路发挥抗癌作用。Yamshanov 等^[44]在移植了 YO-1 和 Ehrlich 癌细胞的小鼠饲料中添加苦杏仁苷, 发现苦杏仁苷能够抑制肿瘤生长并延长动物寿命。

2.1 肺癌

肺癌是一种高发且高死亡率的恶性肿瘤, 且经常转移至肝、脑、骨、肾等多种器官。非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是肺癌中最主要的亚型之一, 占有肺癌病例 80% 以上。目前, 治疗策略包括手术切除、化疗、靶向治疗和放疗。尽管有这些选择, 但预后仍然非常差, 5 年生存率很低^[45]。苦杏仁是常用于改善 NSCLC 患者呼吸功能的药物之一, 在临床上, 含苦杏仁的中药复方既可以降低肺癌患者的死亡风险, 改善肺癌患者呼吸功能, 又可以减少术后并发症^[46-58]。Qian 等^[49]发现苦杏仁苷通过调节整联蛋白和钙粘蛋白 E 表达以及下游关键信号通路对基因表达进行更广泛的调控从而抑制 NSCLC 细胞系 H1299/M 和 PA/M 体外增殖、侵袭和迁移。孙卓林等^[50]发现苦杏仁苷过影响整联蛋白表达及其下游蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) -mTOR 信号通路活性, 显著抑制 H1299 细胞体外增殖, 和肿瘤细胞侵袭、迁移能力。刘奎^[51]发现苦杏仁苷能够过调节 Hippo-YAP/ 程序性死亡配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 轴以调节肿瘤免疫, 抑制 KRAS 突变型 NSCLC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并诱导细胞凋亡。Lin 等^[52]发现苦杏仁苷通过增强核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 亚基 1 的表达和灭活 NF- κ B 信号级联, 进一步改变凋亡相关蛋白的表达, 诱导线粒体介导的肺癌细胞凋亡。

2.2 其他癌症

苦杏仁苷可以抑制乳腺癌细胞活力、迁移及迁移相关基因表达和促进其凋亡, Mosayyebi 等^[53]发现 β -环糊精可以增强苦杏仁苷治疗乳腺癌效果。Cecarini 等^[54]揭示了苦杏仁提取物可通过抑制 20S 和 26S 蛋白酶体活性降低乳腺癌细胞迁移能力。Juengel 等^[55]证明了苦杏仁苷可以通过调节 α 5 和 α 6 整联蛋白抑制肾细胞癌扩散

和转移。Zhou 等^[56]利用化学偶联法将淀粉包被的磁性纳米粒子依次与 β -葡聚糖和聚乙二醇偶联,固定化 β -葡萄糖苷酶靶向积累至前列腺癌细胞位置,激活苦杏仁苷,被激活的苦杏仁苷可以杀伤前列腺癌细胞。Hosny 等^[57]发现苦杏仁提取物和苦杏仁苷可以通过上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine-asspartic acid protease 3, Caspase-3) 表达和下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2),降低血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 水平,抑制 HepG2 和 EAC 细胞增殖并上调自噬相关蛋白 Beclin-1 表达,参与增殖、血管生成、自噬和凋亡的关键蛋白调节,实现对肝癌的抑制。

2.3 临床应用

虽然苦杏仁及其主要成分在体内外实验中取得了良好的成果,但其在临床上的应用仍然面临很多挑战。美国食品药品监督管理局未批准苦杏仁苷用于癌症治疗或其他医疗用途,因其有效性数据不足且存在毒性风险^[58-59]。成人连续服用 50 粒左右生苦杏仁可能引发中毒,婴儿仅服用 5~10 粒生苦杏仁即有中毒风险(苦杏仁经炮制后毒性会显著降低)^[60]。苦杏仁苷是苦杏仁毒性来源,苦杏仁苷本身无毒性,但经过碾碎后会与内源性酶(β -葡萄糖苷酶)发生水解反应,最后转化为葡萄糖、苯甲醛和剧毒的氢氰酸,氢氰酸会导致细胞色素 C 与铁离子结合,抑制三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 合成,最后导致细胞死亡^[61]。氰化物中毒的不良副作用包括心动过速、精神错乱、恶心、头痛,更严重的还有神经肌病、发绀、昏迷、惊厥和死亡^[62]。此外,苦杏仁代谢过程影响治疗有效性和标准化。苦杏仁苷在人体内的代谢存在变异性,肠道菌群的波动会影响氰化物的释放量,阻碍治疗效果的发挥,对剂量标准化及临床应用造成阻碍^[63]。苦杏仁中除苦杏仁苷、多酚、挥发油外,还存在很多其他成分,其药理作用及机制的研究不足,限制了其临床应用的精准性^[64]。

虽然基于临床试验的苦杏仁苷抗癌作用科学证据有限,但已有部分试验探究了苦杏仁苷对人类恶性肿瘤的作用。1981 年,6 名晚期癌症患者通过静脉注射和口服苦杏仁苷 21 d,结果未发现

毒性反应。1982 年,另一项临床试验对 178 名癌症患者进行了苦杏仁苷治疗,在治愈、改善、稳定癌症及癌症相关症状或寿命延长方面,均未观察到显著变化^[65-67]。

3 苦杏仁预防和治疗 NSCLC 靶点

3.1 苦杏仁活性成分及作用靶点信息的收集

通过 TC MSP (<https://www.tcmsp-e.com/>) 以苦杏仁为关键词,设置口服生物利用度 $\geq 30\%$,药物类药性 ≥ 0.18 为筛选条件,检索其主要成分,共获得 19 个活性化合物。通过 SwissTargetPrediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 查询化合物的预测结果中可能性 (probability) > 0 的靶点的并集剔除重复项,得到 344 个苦杏仁活性化合物的靶点。

3.2 NSCLC 相关靶点的获取结果

以 NSCLC 或 non small cell lung cancer 为关键词在 Gene Cards (<https://www.genecards.org/>)、毒理学数据库 (CTD, <http://ctdbase.org>) 以及治疗靶标数据库 (TTD, <https://db.idrblab.net/ttd/>) 中进行检索,获得 NSCLC 的相关靶点并建立 NSCLC 疾病靶点数据集。合并数据库的靶点数据去重后,最终得到 NSCLC 相关的 5 865 个靶点基因。

3.3 苦杏仁治疗 NSCLC 潜在靶点

借助 Venny 2.1.0 平台取 344 个杏仁化合物的预测靶点与 5 865 个 NSCLC 靶点交集,绘制韦恩图 (图 1),交集靶点 218 个,为苦杏仁治疗 NSCLC 潜在靶点。

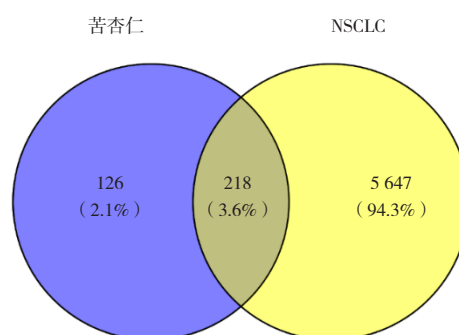


图1 苦杏仁-NSCLC交集靶点维恩图

Figure 1. Semen Armeniacae Amarum and NSCLC intersection target venny diagrams

3.4 蛋白互作网络与关键靶点

利用 STRING (<https://string-db.org/>) 平台对 218 个苦杏仁治疗 NSCLC 潜在靶点进行 Multiple Protein 分析,以 Homo sapiens 为背景,

构建蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络。将苦杏仁治疗 NSCLC 的 PPI 网络导入 Cytoscape 3.7.0 软件, 删除网络中游离部分后, 利用 CentiScaPe2.2 插件根据度 (degree) 值、介数中心性、紧密中心性进行分析并计算相应阈值, 结果显示: degree 值为 24.792 6, 介数中心性为 240.580 6, 紧密中心性为 0.002 2。在网络中以同时 ≥ 3 个阈值为条件筛选, 结果得到 42 个节点作为苦杏仁抗肺癌核心靶点 (图 2), 将所得到的核心靶点按照 degree 值进行排列: 节点颜色越深, 尺寸越大, degree 值越高; 连接蛋白的边线越粗, 关联性越强。主要靶点为白介细胞

素 (interleukin, IL)-6、雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ESR1)、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)、SRC 原癌基因 (SRC proto-oncogene, SRC)、Jun 原癌基因 (jun proto-oncogene, JUN)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPARG)、HSP90AA1 蛋白、NF- κ B 亚基 1 等。

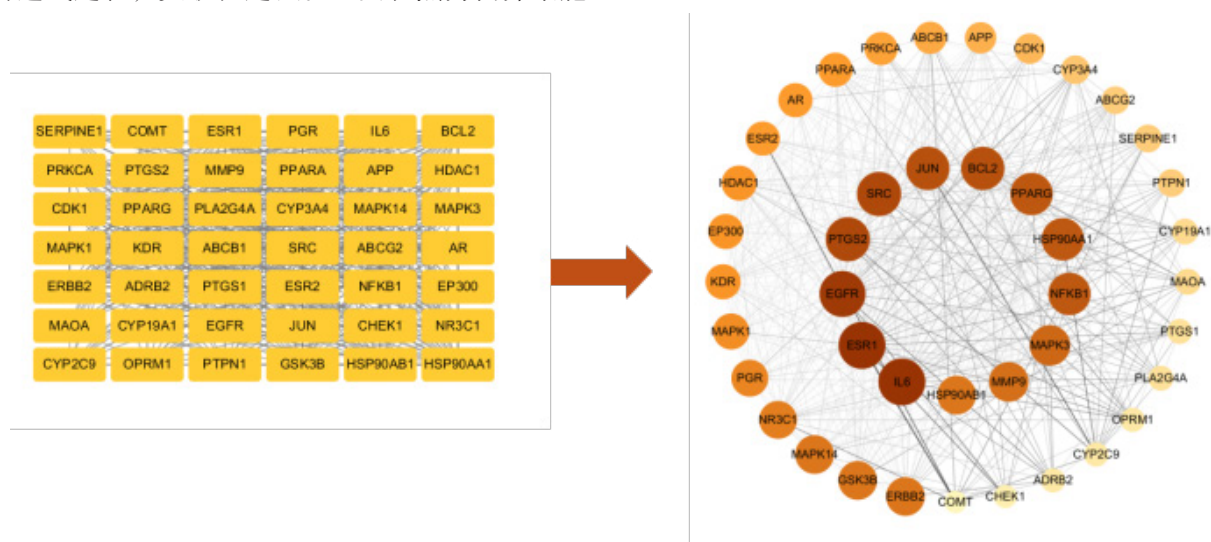


图2 核心靶点PPI网络图

Figure 2. Core target PPI network map

3.5 GO和KEGG富集分析

3.5.1 GO富集分析

将苦杏仁治疗 NSCLC 关键靶点导入 DAVID 平台 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>) 进行 GO 功能注释与 KEGG 通路富集分析, 设置分析条件为 OFFICIAL_GENE_SYMBOL, 种属 Homo sapiens。

对 GO 富集结果进行筛选, 选取生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC)、分子功能 (molecular function, MF) 三部分中 $P < 0.01$ 且富集基因数排前 10 的功能注释进行分析, 并在微生信平台绘制图表 (图 3)。苦杏仁活性成分参与抗 NSCLC 的 BP 有蛋白质磷酸化 (protein phosphorylation)、RNA 聚合酶 II 转录正调控 (positive regulation of transcription by RNA polymerase II)、RNA 聚合酶 II 转录负调控 (negative regulation of

transcription by RNA polymerase II)、染色质重塑 (chromatin remodeling)、基因表达正调控 (positive regulation of gene expression)、细胞增殖正调控 (positive regulation of cell population proliferation)、凋亡过程负调控 (negative regulation of apoptotic process)、信号传导 (signal transduction)、DNA 模板转录正调控 (positive regulation of DNA-templated transcription)、外源性刺激反应 (response to xenobiotic stimulus)。CC 主要有细胞质 (cytoplasm)、胞质溶胶 (cytosol)、质膜 (plasma membrane)、细胞核 (nucleus)、核质 (nucleoplasm)、膜 (membrane)、胞外分泌体 (extracellular exosome)、胞外区 (extracellular region)、线粒体 (mitochondrion)、膜性细胞器 (intracellular membrane-bounded organelle)。MF 主要有蛋白结合 (protein binding)、ATP 结

合 (ATP binding)、同源蛋白结合 (identical protein binding)、蛋白激酶活性 (protein kinase activity)、丝氨酸蛋白激酶活性 (protein serine kinase activity)、酶结合 (enzyme binding)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活性 (protein serine/threonine kinase activity)、蛋白同源二聚化活性 (protein homodimerization activity)、锌离子结合 (zinc ion binding)。

3.5.2 KEGG富集分析

从 DAVID 数据库中获得 163 条 KEGG 通路, 对前 20 条通路进行可视化分析 (图 4), 纵轴代表富集分析通路名称, 横轴代表富集度; 气泡越大代表该通路基因富集数量越多; P 越小, 则

条目富集越集中, 气泡的颜色也会相应变深, 主要涉及癌症通路 (pathways in cancer)、化学致癌作用-受体激活 (chemical carcinogenesis-receptor activation)、脂质与动脉粥样硬化 (lipid and atherosclerosis)、微小 RNA 在癌症中的作用 (microRNAs in cancer)、PI3K/Akt、环磷酸腺苷信号通路 (cyclic adenosine monophosphate signaling pathway)、化学致癌作用-活性氧物种 (chemical carcinogenesis-reactive oxygen species)、蛋白多糖在癌症中的作用 (proteoglycans in cancer)、神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、内分泌抵抗 (endocrine resistance) 等。

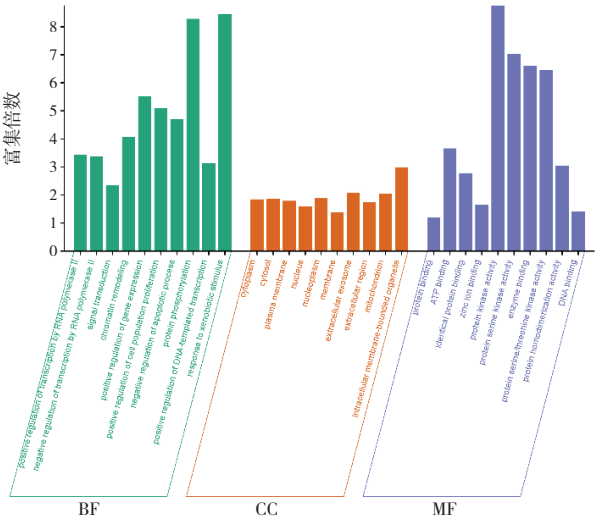


图3 GO富集分析柱状图

Figure 3. GO enrichment analysis bar plot

4 结语

NSCLC 的发生与 EGFR 突变密切相关, 在临床上所有 NSCLC 患者检测 EGFR 突变亚型是非常必要的, 常见的敏感突变有外显子 19 缺失 (Exon 19 deletions) 和外显子 21 L858R 点突变, 这两种突变在临床患者中约占 80%~90%; 罕见 EGFR 突变包括点突变、插入、缺失、重复等, 分布于外显子 18~25, 在临床中占 10%~20%^[68]。目前, 针对 EGFR 突变的靶向药, 最常见的是表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂。

目前 NSCLC 治疗面临的主要挑战是耐药和疗效局限, 具体体现在靶向治疗耐药和免疫治疗疗效欠佳两个方面。研究发现肿瘤细胞可通过快速调整信号通路 (如丝裂原活化蛋白激酶激酶抑制

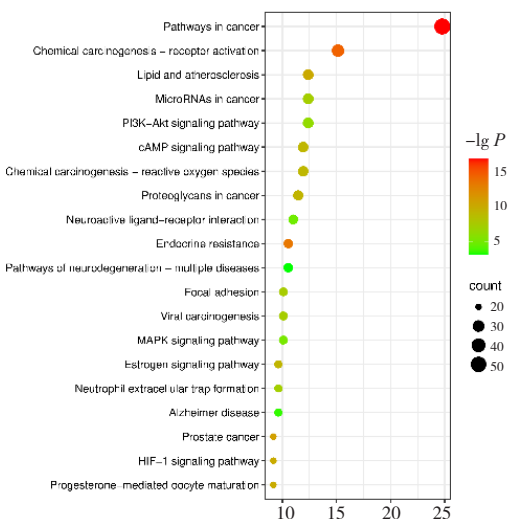


图4 KEGG富集分析气泡图

Figure 4. KEGG enrichment analysis bar plot

剂诱导信号转导与转录激活因子 3/IL-6 激活) 逃避 酪氨酸激酶抑制剂抑制, 需联合靶向下游通路 (如 NF- κ B、IL-6 通路) 以改善疗效^[69]。

IL-6 在 NSCLC 的发生、发展和预后中扮演关键角色。一方面 IL-6 可以直接促进肿瘤生长, 另一方面可以通过调节免疫微环境促进癌症的发生, 在临床中发现血清 IL-6 升高与晚期 NSCLC 患者生存期缩短相关^[70-72]。在 NSCLC 细胞系 (如 PC9、H520 等)、组织及 NSCLC 患者中 ESR1 表达水平显著升高, 使用雌激素受体抑制剂可抑制 NSCLC 异种移植瘤的生长, ESR1 可能是 NSCLC 的潜在治疗靶点^[73]。PTGS2 通过促进前列腺素 E2 的产生上调 MYC 基因的表达, 导致 miR-17-92 簇水平升高, 进而抑制抑癌基因 PTEN 的表达, 从而增强 NSCLC 细胞的抗凋亡能

力^[74]。SRC 通过刺激 JUN 介导的多药耐药相关蛋白 ATP 结合盒亚家族 C 成员 1 和细胞周期驱动因子 CCND1 编码基因的反式激活,在 G12Gi 诱导的多药耐药中发挥重要作用。抑制 SRC 和 JUN 可增强 MRTX849 的抗肿瘤活性,并逆转多药耐药表型^[75]。Bcl-2 为凋亡蛋白家族核心成员,肺癌中高表达,通过抑制线粒体凋亡通路促进肿瘤存活和治疗耐药,是重要的治疗靶点^[76-77]。PPAR γ 的激活会阻碍肺肿瘤的进展,PPARG 配体可能作为 NSCLC 的潜在治疗药物^[78-79]。HSP90AA1 参与癌蛋白折叠与稳定,在 NSCLC 组织中显著上调,与 NSCLC 侵袭、转移及不良生存相关,抑制其功能可抑制 NSCLC 生存和发展^[80-82]。NF- κ B 在许多信号级联反应中处于核心地位,其可能通过细胞周期失调和抑制凋亡来促进化疗耐药和肿瘤发生,阻断 NF- κ B 可抑制癌细胞的存活、转移和降低对治疗药物的耐药性^[83-84]。

目前苦杏仁抗癌研究主要集中在苦杏仁苷,尽管有苦杏仁苷在体内外抗癌已经取得了很多理想的结果,但缺乏最新的苦杏仁苷临床治疗数据,在临床应用上仍然需要克服很多挑战,尤其是降低其毒性作用。目前对苦杏仁其他成分抗癌成分研究较少,缺乏体内外研究数据。因此,需要继续深入研究苦杏仁及其主要成分抗癌机制,并扩大其有效成分研究范围,促进从基础研究向临床应用转化。

本研究汇总了苦杏仁治疗肺癌及其他癌症的体内外实验研究进展,通过网络药理学对苦杏仁治疗 NSCLC 靶点进行了初步预测。结果显示苦杏仁及苦杏仁苷治疗癌症主要机制可能是通过调节细胞凋亡及抗凋亡基因的平衡实现,苦杏仁抗 NSCLC 活性成分可能通过调节 EGFR 信号通路网络实现。鉴于 EGFR 过度激活或突变在是 NSCLC 发生及靶向治疗中产生耐药性重要靶点。未来研究需通过更深入的分子对接和分子动力学模拟开展药物开发设计,并通过体外和体内实验验证所预测靶点分子在 NSCLC 治疗中的真实作用。

参考文献

- 1 杜丽佳,于彩娜.苦杏仁之药性考证[J].中国民族民间医药,2023,32(15):46-49.[Du LJ, Yu CN. Textual research on the medicinal properties of bitter almonds[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2023, 32(15): 46-49.] DOI:

- 10.3969/j.issn.1007-8517.2023.13.zgmzmjyzz202315011.
- 2 中国药典 2020 版.一部[S].2020.
- 3 陈霞,李计萍.苦杏仁及其制剂的质量控制体系探讨[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(19):200-205.[Chen X, Li JP. Discussion on quality control of Armeniacae Semen Amarum and its preparations[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(19): 200-205.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20211651.
- 4 王力生,邹节明,袁伟恩,等.苦杏仁的炮制及有效成分提取和分析进展[J].分析测试技术与仪器,2005,11(1):34-38.[Wang LS, Zou JM, Yuan WE, et al. Processing of Semen Armeniacae Amanrum, extraction and analyzing of its effective compounds[J]. Analysis and Testing Technology and Instruments, 2005, 11(1): 34-38.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-3757.2005.01.009.
- 5 薛海峰.内蒙古不同种源西伯利亚杏仁主要成分分析及评价[D].呼和浩特:内蒙古农业大学,2016. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10129-1016249796.htm>.
- 6 赵文彬,刘金荣,黄韶光,等.新疆地产苦杏仁及油的营养成分研究[J].中国油脂,2002,27(2):31-33.[Zhao WB, Liu JR, Huang SG, et al. Research on nutrition components of oil and Semen Armeniacae Amarum of Xinjiang[J]. China Oils and Fats, 2002, 27(2): 31-33.] DOI: 10.3321/j.issn:1003-7969.2002.02.011.
- 7 刘立轩,李吉宁,陈海燕,等.基于 HPLC 法及电子鼻技术的苦杏仁药材不同炮制方法研究[J].沈阳药科大学学报,2023,40(4):494-500.[Liu LX, Li JN, Chen HY, et al. Study on different processing methods of bitter almond based on HPLC and electronic nose technology[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2023, 40(4): 494-500.] DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0514.
- 8 辛洁萍,王海丽,王敏,等.苦杏仁药材及其饮片质量标准提高[J].中国现代中药,2020,22(7):1016-1021.[Xin JP, Wang HL, Wang M, et al. Quality standards improvement of medicinal materials and cut crude drugs of bitter almond[J]. Modern Chinese Medicine, 2020, 22(7): 1016-1021.] DOI: 10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.0514.
- 9 Rai I, Bachheti RK, Saini CK, et al. A review on phytochemical, biological screening and importance of Wild Apricot (*Prunus armeniaca* L.)[J]. Orient Pharm Exp Med, 2015, 16(1): 1-15. DOI: 10.1007/s13596-015-0215-5.
- 10 Xu S, Xu X, Yuan S, et al. Identification and analysis of amygdalin, neoamygdalin and amygdalin amide in different processed bitter almonds by HPLC-ESI-MS/MS and HPLC-DAD[J]. Molecules, 2017, 22(9): 1425. DOI: 10.3390/molecules22091425.
- 11 周熙,谢斌,黄晓兰,等.基于高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法的苦杏仁与桃仁化学成分差异研究[J].分析测试学报,2021,40(6):940-946.[Zhou X, Xie B, Huang XL, et al. Study on chemical constituents differences between Armeniacae Amarum Semen and persicae semen based on high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2021, 40(6): 940-946.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-4957.2021.06.021.

- 12 吴月亮, 许森, 董胜君, 等. 不同产区苦杏仁营养成分分析[J]. 食品工业科技, 2019, 40(23): 300–305. [Wu YL, Xu M, Dong SJ, et al. Analysis of nutritional composition of bitter almond from different growing areas[J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(23): 300–305.] DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2019.23.049](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.23.049).
- 13 陈莉纯, 生庆海, 刘敬科, 等. 杏仁油的功能特性、提取和微胶囊化研究综述[J]. 食品工业科技, 2024, 45(5): 384–392. [Chen LC, Sheng QH, Liu JK, et al. A Review on the functional properties, extraction and microencapsulation of almond oil[J]. Science and Technology of Food Industry, 2024, 45(5): 384–392.] DOI: [10.13386/j.issn1002-0306.2023030340](https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2023030340).
- 14 李科友, 史清华, 朱海兰, 等. 苦杏仁主要营养成分研究[J]. 西北农业学报, 2003(2): 119–121. [Li KY, Shi QH, Zhu HL, et al. Study on main nutrient compositions of bitter almond[J]. Acta Agriculturae Boreali-occidentalis Sinica, 2003(2): 119–121.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-1389.2003.02.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-1389.2003.02.031).
- 15 回瑞华, 侯冬岩, 李铁纯, 等. 苦杏仁挥发油化学成分的微波-同时蒸馏萃取 GC-MS 分析[J]. 分析测试学报, 2003, 22(1): 55–57. [Hui RH, Hou DY, Li TC, et al. Analysis of volatile components in semen armeniacae amarum by GC-MS with microwave radiation and SDE method[J]. Journal of Instrumental Analysis, 2003, 22(1): 55–57.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-4957.2003.01.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-4957.2003.01.017).
- 16 Saito J, Onishi N, Yamasaki J, et al. Benzaldehyde suppresses epithelial-mesenchymal plasticity and overcomes treatment resistance in cancer by targeting the interaction of 14–3–3 ζ with H3S28ph[J]. Br J Cancer, 2025, 133(1): 27–39. DOI: [10.1038/s41416-025-03006-4](https://doi.org/10.1038/s41416-025-03006-4).
- 17 吴东栋, 张清安, 范学辉, 等. 苦杏仁皮中生物活性成分的研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(7): 288–293. [Wu DD, Zhang QA, Fan XH, et al. Bioactive components of apricot kernel skin[J]. Food and Fermentation Industries, 2019, 45(7): 288–293.] DOI: [10.13995/j.cnki.11-1802/ts.018986](https://doi.org/10.13995/j.cnki.11-1802/ts.018986).
- 18 Bolling BW, Dolnikowski G, Blumberg JB, et al. Polyphenol content and antioxidant activity of California almonds depend on cultivar and harvest year[J]. Food Chem, 2010, 122(3): 819–825. DOI: [10.1016/j.foodchem.2010.03.068](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.03.068).
- 19 Milbury PE, Chen CY, Dolnikowski GG, et al. Determination of flavonoids and phenolics and their distribution in almonds[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(14): 5027–5033. DOI: [10.1021/jf0603937](https://doi.org/10.1021/jf0603937).
- 20 Monagas M, Garrido I, Lebrón-Aguilar R, et al. Almond [*Prunus dulcis* (Mill.) D.A. Webb] skins as a potential source of bioactive polyphenols[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(21): 8498–8507. DOI: [10.1021/jf071780z](https://doi.org/10.1021/jf071780z).
- 21 Monagas M, Garrido I, Lebrón-Aguilar R, et al. Comparative flavan-3-ol profile and antioxidant capacity of roasted peanut, hazelnut, and almond skins[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(22): 10590–10599. DOI: [10.1021/jf901391a](https://doi.org/10.1021/jf901391a).
- 22 王海洋. 苦杏仁生产高值精细化学品工艺研究[D]. 北京: 中国石油大学(北京), 2019. DOI: [10.27643/d.cnki.gsybu.2019.001202](https://doi.org/10.27643/d.cnki.gsybu.2019.001202).
- 23 文连君, 张清安, 张志琪. 响应曲面法优化苦杏仁皮总黄酮的微波提取工艺研究[J]. 南方农业学报, 2011, 42(1): 74–78. [Wen LJ, Zhang QA, Zhang ZQ. Effects of processing conditions on microwave extraction of total flavonoids from bitter almond skin and optimization of response surface methodology[J]. Journal of Southern Agriculture, 2011, 42(1): 74–78.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-1191.2011.01.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-1191.2011.01.017).
- 24 Teets AS, Minardi CS, Sundararaman M, et al. Extraction, identification, and quantification of flavonoids and phenolic acids in electron beam-irradiated almond skin powder[J]. J Food Sci, 2009, 74(3): 298–305. DOI: [10.1111/j.1750-3841.2009.01112.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01112.x).
- 25 Hrichi S, Rigano F, Chaabane-Banaoues R, et al. Identification of fatty acid, lipid and polyphenol compounds from *Prunus armeniaca* L. kernel extracts[J]. Foods, 2020, 9(7): 896. DOI: [10.3390/foods9070896](https://doi.org/10.3390/foods9070896).
- 26 Bak EJ, Kim J, Jang S, et al. Gallic acid improves glucose tolerance and triglyceride concentration in diet-induced obesity mice[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2013, 73(8): 607–614. DOI: [10.3109/00365513.2013.831470](https://doi.org/10.3109/00365513.2013.831470).
- 27 Thakare VN, Dhakane VD, Patel BM. Attenuation of acute restraint stress-induced depressive like behavior and hippocampal alterations with protocatechuic acid treatment in mice[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 401–413. DOI: [10.1007/s11011-016-9922-y](https://doi.org/10.1007/s11011-016-9922-y).
- 28 李科友, 史清华, 朱海兰, 等. 苦杏仁化学成分的研究[J]. 西北林学院学报, 2004, 19(2): 124–126. [Li KY, Shi QH, Zhu HL, et al. Chemical compositions in bitter almond[J]. Journal of Northwest Forestry University, 2004, 19(2): 124–126.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-7461.2004.02.037](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-7461.2004.02.037).
- 29 李东栋, 何韶衡. 食入性过敏原杏仁蛋白组分的双电泳分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2004, 20(4): 473–477. [Li DD, He SH. Analysis of total proteins in the seed of almond (*Prunus dulcis*) by two-dimensional electrophoresis[J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2004, 20(4): 473–477.] DOI: [10.3321/j.issn:1007-8738.2004.04.027](https://doi.org/10.3321/j.issn:1007-8738.2004.04.027).
- 30 王奕洁. 苦杏仁蛋白组分鉴别方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2007. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10026-2007078052.htm>.
- 31 Lin D, Lin W, Gao G, et al. Purification and characterization of the major protein isolated from Semen Armeniacae Amarum and the properties of its thermally induced nanoparticles[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 159: 850–858. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2020.05.070](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.070).
- 32 王香爱. 太白山苦杏仁中微量元素的光谱测定[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(10): 117–119. [Wang AX. Determination of microelements in Taibaishan *Prunus dulcis* by flame atomic absorption spectrometry[J]. Food Research and Development, 2016, 37(10): 117–119.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-6521.2016.10.029](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6521.2016.10.029).
- 33 李红姣, 赵忠, 李巨秀. 杏仁种皮黑色素抑制晚期糖基化末端产物的研究[J]. 中国粮油学报, 2015, 30(2): 50–56. [Li HJ, Zhao Z, Li JX. Inhibitory effects of melanin derived from apricot

- testa on the formation of advanced glycation end products[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2015, 30(2): 50–56.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZLYX201502012.htm>.
- 34 Wu J, Jin Y, Zhang M. Evaluation on the physicochemical and digestive properties of melanoidin from black garlic and their antioxidant activities *in vitro*[J]. Food Chem, 2021, 340: 127934. DOI: [10.1016/j.foodchem.2020.127934](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127934).
 - 35 Dwivedi T, Kanta C, Singh LR, et al. A list of some important medicinal plants with their medicinal uses from Himalayan State Uttarakhand, India[J]. J Med Plants Studies, 2019, 7(2): 106–116. <https://www.plantsjournal.com/archives/2019/vol7issue2/PartB/7-2-10-476.pdf>.
 - 36 Ceylan K. An Ethnobotanical Survey from Yahyali (Kayseri) and Tarsus (Mersin)[EB/OL]. (2014) [2025-03-15]. https://www.academia.edu/92235411/An_Ethnobotanical_Survey_from_Yahyali_Kayseri_and_Tarsus_Mersin.
 - 37 Chang HK, Shin MS, Yang HY, et al. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(8): 1597–602. DOI: [10.1248/bpb.29.1597](https://doi.org/10.1248/bpb.29.1597).
 - 38 Chen Y, Al-Ghamdi AA, Elshikh MS, et al. Phytochemical profiling, antioxidant and HepG2 cancer cells' antiproliferation potential in the kernels of apricot cultivars[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(1): 163–172. DOI: [10.1016/j.sjbs.2019.06.013](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.06.013).
 - 39 Chen Y, Ma J, Wang F, et al. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2013, 35(1): 43–51. DOI: [10.3109/08923973.2012.738688](https://doi.org/10.3109/08923973.2012.738688).
 - 40 Lee HM, Moon A. Amygdalin regulates apoptosis and adhesion in Hs578T triple-negative breast cancer cells[J]. Biomol Ther (Seoul), 2016, 24(1): 62–66. DOI: [10.4062/biomolther.2015.172](https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.172).
 - 41 Shi J, Chen Q, Xu M, et al. Recent updates and future perspectives about amygdalin as a potential anticancer agent: a review[J]. Cancer Med, 2019, 8(6): 3004–3011. DOI: [10.1002/cam4.2197](https://doi.org/10.1002/cam4.2197).
 - 42 Barakat H, Aljutaily T, Almujaydil MS, 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. DOI: [10.3390/biom12101514](https://doi.org/10.3390/biom12101514).
 - 43 Ayaz Z, Zainab B, Khan S, et al. In silico authentication of amygdalin as a potent anticancer compound in the bitter kernels of family rosaceae[J]. Saudi J Biol Sci, 2020, 27(9): 2444–2451. DOI: [10.1016/j.sjbs.2020.06.041](https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.041).
 - 44 Yamshanov VA, Kovan'ko EG, Pustovalov YI. Effects of amygdaline from apricot kernel on transplanted tumors in mice[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 160(5): 712–714. DOI: [10.1007/s10517-016-3257-x](https://doi.org/10.1007/s10517-016-3257-x).
 - 45 Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115891. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.115891](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115891).
 - 46 Tang M, Wang S, Zhao B, et al. Traditional Chinese medicine prolongs progression-free survival and enhances therapeutic effects in epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) treated non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients harboring EGFR mutations[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 8430–8437. DOI: [10.12659/MSM.917251](https://doi.org/10.12659/MSM.917251).
 - 47 Zhao X, Dai X, Wang S, et al. Traditional Chinese medicine integrated with chemotherapy for stage II–IIIA patients with non-small-cell lung cancer after radical surgery: a retrospective clinical analysis with small sample size[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 4369027. DOI: [10.1155/2018/4369027](https://doi.org/10.1155/2018/4369027).
 - 48 Tsai FJ, Cheng CF, Chen CJ, et al. Effects of Chinese herbal medicine therapy on survival and hepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection in Taiwan[J]. Phytomedicine, 2019, 57: 30–38. DOI: [10.1016/j.phymed.2018.09.237](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.237).
 - 49 Qian L, Xie B, Wang Y, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191238/>.
 - 50 孙卓琳, 刘京伟, 匡长春. 苦杏仁苷抑制人肺癌 NCI-H1299 细胞体外侵袭的机制[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(4): 479–482. [Sun ZL, Liu JW, Kuang CC. Inhibitions and mechanisms of amygdalin in non-small cell lung cancer NCIH1299 cell line invasion *in vitro*[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2016, 47(4): 479–482.] DOI: [10.11665/j.issn.1000-5048.20160415](https://doi.org/10.11665/j.issn.1000-5048.20160415).
 - 51 刘奎. 苦杏仁苷在 KRAS 突变非小细胞肺癌细胞生长和肿瘤免疫中的作用及机制[J]. 皖南医学院学报, 2025, 44(2): 107–111. [Liu K. Role and mechanism of amygdalin in cell growth and tumor immunity in KRAS mutated non-small cell lung cancer cells[J]. Acta Academiae Medicinae Wannan, 2025, 44(2): 107–111.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-0217.2025.02.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0217.2025.02.002).
 - 52 Lin S, Wen J, Xu X, et al. Amygdalin induced mitochondria-mediated apoptosis of lung cancer cells via regulating NF-κB/NF-κB signaling cascade *in vitro* and *in vivo*[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(5): 1361–1386. DOI: [10.1142/S0192415X22500586](https://doi.org/10.1142/S0192415X22500586).
 - 53 Mosayyebi B, Imaniet M, Mohammadali L, et al. Comparison between β-cyclodextrin-amygdalin nanoparticle and amygdalin effects on migration and apoptosis of MCF-7 breast cancer cell line[J]. J Clust Sci, 2022, 33(3): 935–947. DOI: [10.1007/s10876-021-02019-2](https://doi.org/10.1007/s10876-021-02019-2).
 - 54 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. DOI: [10.3390/molecules27217591](https://doi.org/10.3390/molecules27217591).
 - 55 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. DOI: [10.3892/ijmm.2016.2454](https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2454).
 - 56 Zhou J, Hou J, Rao J, et al. Magnetically directed enzyme/prodrug prostate cancer therapy based on beta-glucosidase/amygdalin[J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15: 4639–4657. DOI: [10.2147/IJN.S242359](https://doi.org/10.2147/IJN.S242359).
 - 57 Hosny S, Sahyon H, Youssef M, et al. *Prunus armeniaca* L. seed extract and its amygdalin containing fraction induced mitochondrial-mediated apoptosis and autophagy in liver

- carcinogenesis[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(5): 621–629. DOI: [10.2174/1871520620666200608124003](https://doi.org/10.2174/1871520620666200608124003).
- 58 Curran WJ. Law-medicine notes. Laetrile for the terminally ill: Supreme Court stops the nonsense[J]. *N Engl J Med*, 1980, 302(11): 619–621. DOI: [10.1056/NEJM198003133021108](https://doi.org/10.1056/NEJM198003133021108).
- 59 Milazzo S, Horneber M. Laetrile treatment for cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(4): CD005476. DOI: [10.1002/14651858.CD005476.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005476.pub4).
- 60 Chaouali N, Gana I, Dorra A, et al. Potential toxic levels of cyanide in almonds (*prunus amygdalus*), apricot kernels (*prunus armeniaca*), and almond syrup[J]. *ISRN Toxicol*, 2013: 610648. DOI: [10.1155/2013/610648](https://doi.org/10.1155/2013/610648).
- 61 Jaswal V, Palanivelu JCR. Effects of the gut microbiota on Amygdalin and its use as an anti-cancer therapy: substantial review on the key components involved in altering dose efficacy and toxicity[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2018, 14: 125–132. DOI: [10.1016/j.bbrep.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.04.008).
- 62 Thanacoody R, Anderson M. Epidemiology of poisoning[J]. *Pharmacol Ther*, 1993, 59(3): 251–256. DOI: [10.1016/0163-7258\(93\)90069-p](https://doi.org/10.1016/0163-7258(93)90069-p).
- 63 Carbone K, Sytar O, Sharopov F, et al. Anticancer attributes and multifaceted pharmacological implications of laetrile and amygdalin[J]. *Cell Biol Int*, 2025, 49(3): 205–220. DOI: [10.1002/cbin.12276](https://doi.org/10.1002/cbin.12276).
- 64 Tang S, Wang M, Peng Y, et al. Armeniacae Semen Amarum: a review on its botany, phytochemistry, pharmacology, clinical application, toxicology and pharmacokinetics[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1290888. DOI: [10.3389/fphar.2024.1290888](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1290888).
- 65 National cancer institute begins laetrile clinical trial[J]. *JAMA*, 1980, 244(6): 538. DOI: [10.1001/jama.1980.03310060004002](https://doi.org/10.1001/jama.1980.03310060004002).
- 66 Moertel CG, Fleming TR, Rubin J, et al. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(4): 201–206. DOI: [10.1056/NEJM198201283060403](https://doi.org/10.1056/NEJM198201283060403).
- 67 Ames MM, Kovach JS, Flora KP. Initial pharmacologic studies of amygdalin (laetrile) in man[J]. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 1978, 22(1): 175–185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/725316/>.
- 68 Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by mutations: the predictive value of mutation subtype in EGFR-mutated non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4): 612–623. DOI: [10.1016/j.jtho.2016.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.12.014).
- 69 Lee HJ, Zhuang G, Cao Y, et al. Drug resistance via feedback activation of Stat3 in oncogene-addicted cancer cells[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(2): 207–221. DOI: [10.1016/j.ccr.2014.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.019).
- 70 Rice SJ, Liu X, Zhang J, et al. Advanced NSCLC patients with high IL-6 levels have altered peripheral T cell population and signaling[J]. *Lung Cancer*, 2019, 131: 58–61. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.03.014](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.03.014).
- 71 Zheng X, Lu G, Yao Y, et al. An autocrine IL-6/IGF-1R loop mediates EMT and promotes tumor growth in non-small cell lung cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(9): 1882–1891. DOI: [10.7150/ijbs.31999](https://doi.org/10.7150/ijbs.31999).
- 72 Hua X, Xu Q, Wu R, et al. ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progression and susceptibility to anti-PD-L1 therapy by modulating interactions between tumor and macrophages[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 164. DOI: [10.1186/s13046-024-03073-0](https://doi.org/10.1186/s13046-024-03073-0).
- 73 Xu X, Qiu S, Zeng B, et al. N(6)-methyladenosine demethyltransferase FTO mediated m(6)A modification of estrogen receptor alpha in non-small cell lung cancer tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2024, 43(17): 1288–1302. DOI: [10.1038/s41388-024-02992-8](https://doi.org/10.1038/s41388-024-02992-8).
- 74 Krysan K, Kusko R, Grogan T, et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(5): 765–774. DOI: [10.1158/1541-7786.MCR-13-0377](https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-13-0377).
- 75 Song X, Zhou Z, Elmezayen A, et al. SRC kinase drives multidrug resistance induced by KRAS-G12C inhibition[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(50): eadq4274. DOI: [10.1126/sciadv.adq4274](https://doi.org/10.1126/sciadv.adq4274).
- 76 Martin B, Paesmans M, Berghmans T, et al. Role of Bel-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(1): 55–64. DOI: [10.1038/sj.bjc.6601095](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601095).
- 77 Pore MM, Hiltermann TJ, Krut FA. Targeting apoptosis pathways in lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 332(2): 359–368. DOI: [10.1016/j.canlet.2010.09.012](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2010.09.012).
- 78 Ni J, Zhou LL, Ding L, et al. PPARGgamma agonist efatutazone and gefitinib synergistically inhibit the proliferation of EGFR-TKI-resistant lung adenocarcinoma cells via the PPARGgamma/PTEN/Akt pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 361(2): 246–256. DOI: [10.1016/j.yexcr.2017.10.024](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.10.024).
- 79 Susaki Y, Inoue M, Minami M, et al. Inhibitory effect of PPARGgamma on NR0B1 in tumorigenesis of lung adenocarcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4): 1278–1284. DOI: [10.3892/ijo.2012.1571](https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1571).
- 80 Bhattacharyya N, Gupta S, Sharma S, et al. CDK1 and HSP90AA1 appear as the novel regulatory genes in non-small cell lung cancer: a bioinformatics approach[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 393. DOI: [10.3390/jpm12030393](https://doi.org/10.3390/jpm12030393).
- 81 Burrows F, Zhang H, Kamal A. Hsp90 activation and cell cycle regulation[J]. *Cell Cycle*, 2004, 3(12): 1530–1536. DOI: [10.4161/cc.3.12.1277](https://doi.org/10.4161/cc.3.12.1277).
- 82 Wong DS, Jay DG. Emerging roles of extracellular Hsp90 in cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2016, 129: 141–163. DOI: [10.1016/bs.acr.2016.01.001](https://doi.org/10.1016/bs.acr.2016.01.001).
- 83 Ryan SL, Beard S, Barr MP, et al. Targeting NF-kappaB-mediated inflammatory pathways in cisplatin-resistant NSCLC[J]. *Lung Cancer*, 2019, 135: 217–227. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.07.006).
- 84 Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, et al. NSCLC and the alternative pathway of NF-kappaB: uncovering an unknown relation[J]. *Virchows Arch*, 2012, 460(5): 515–523. DOI: [10.1007/s00428-012-1230-2](https://doi.org/10.1007/s00428-012-1230-2).

收稿日期: 2025 年 07 月 28 日 修回日期: 2025 年 09 月 05 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮