

DOI:CNKI;11-3495/R. 20110321. 1139. 018

霜制对苦杏仁中苦杏仁苷在大鼠体内代谢及组织分布的影响

房敏峰,付志玲,王启林,郑晓晖*

(西北大学生命科学学院 西部资源生物与现代生物技术教育部重点实验室,西安 710069)

[摘要] 目的:探讨霜制对苦杏仁在大鼠体内的代谢及组织分布影响。方法:分别给 SD 大鼠注射苦杏仁苷,灌胃苦杏仁生品和霜制品水煎液后,采用 HPLC 测定血浆及各组织中苦杏仁苷及其代谢产物的血药浓度及组织中的含量,进一步利用 LC-MSⁿ 鉴定代谢产物的结构。结果:苦杏仁苷注射给药后在大鼠体内主要以原型分布,苦杏仁生品和霜制品灌胃后均以次级代谢产物野樱苷的形式分布;且霜制后野樱苷在大鼠各组织中的分布时间延长,分布量更平均,且呈现 2 次达峰现象。结论:霜制对苦杏仁在大鼠体内的代谢及组织分布有较大影响,该研究结果为探讨苦杏仁炮制机制积累资料。

[关键词] 苦杏仁;霜制;代谢;组织分布

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0132-06

Effect of Cream Processing on Metabolism and Tissue Distribution of Bitter Almond in Rat

FANG Min-feng, FU Zhi-ling, WANG Qi-lin, ZHENG Xiao-hui*

(Key Laboratory of Resource Biology and Biotechnology in Western China, Ministry of Education, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China)

[Abstract] **Objective:** To study the influence of cream processing on metabolism and tissue distribution of bitter almond in rat. **Method:** Amygdalin was set as control group given by mainline, bitter almond and its cream product were given to SD rats by oral, HPLC was employed for the determination of amygdalin and its metabolite in blood, heart, liver, spleen, lung and kidney, and LC-MSⁿ was used for further identification of the metabolite structure. **Result:** Amygdalin was distributed in the tissues as prototype after given by mainline, while in the groups of oral administration, it was distributed as the secondary metabolite prunasin; and compared to bitter almond crude material, the time of prunasin distribution in the tissues was prolonged after cream processing, and showed two peaks phenomenon. **Conclusion:** Cream processing have a significant effect on the metabolism and tissue distribution of bitter almond, this provides information for the mechanism of bitter almond's processing.

[Key words] bitter almond; cream processing; metabolite; tissue distribution

[收稿日期] 20110107(011)

[基金项目] 陕西省中医管理局基金项目(陕中医发 20072507)

[第一作者] 房敏峰,副教授,从事中药炮制与代谢研究, Tel: 029-88302686, E-mail: fmf885@126.com

[通讯作者] * 郑晓晖,教授,从事复方代谢研究, Tel: 029-88302686, E-mail: zhengxh@nwu.edu.cn

[网络出版时间] 2011-03-21 11:39

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110321.1139.018.html>

苦杏仁有小毒,归肺、大肠经,具有降气止咳平喘,润肠通便的作用^[1]。临床内服常用炮制品,常用的焯制和炒制旨在杀酶保苷,而传统霜制则可避免滑肠,功专降气止咳平喘^[2]。有关苦杏仁药理药效研究文献较多^[3-4],而炮制影响苦杏仁有效成分体内分布的研究尚未见报道。本文以苦杏仁霜为研究对象,以苦杏仁苷注射给药为参照,比较苦杏仁生品和霜制品灌胃给药后苦杏仁苷在大鼠体内的代谢及组织分布状况,探讨霜制影响苦杏仁功效的体内机制,

为中药炮制理论积累资料。

1 材料

Agilent 1100 系列高效液相色谱-电喷雾-离子阱质谱联用仪;岛津 LC-10AT vp 高效液相色谱仪;SPD-10A vp 紫外检测器;SHIMADZU CBM-102 色谱工作站(日本 Shimadzu Corporation);FA2004 型电子天平(中国上海良平仪器仪表有限公司);DY89-II 型电动玻璃匀浆机(宁波新芝生物科技股份有限公司);KQ2200DA 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);BF2000 氮气吹干仪。

苦杏仁药材购自陕西省药材公司,经西北大学王玛丽教授鉴定为蔷薇科植物杏 *Prunus armeniaca* L. 的干燥成熟种子;苦杏仁苷对照品由中国药品生物制品检定所提供(批号 110820-200403);色谱甲醇(美国 Fisher 公司,批号 086961)。苦杏仁霜按照《中国药典》(2010 年版一部)规定的炮制方法制得,苦杏仁苷参考肖波等^[5]方法制备,按面积归一化法计算,纯度为 98.2%。

SD 大鼠,雌雄兼用,体重 250~280 g,由西安交通大学实验动物中心提供(合格证号医动字第 08-023 号)。

2 方法

2.1 色谱条件 Thermo Hypersil Gold C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-水-甲酸(13:87:0.1),流速 0.8 mL·min⁻¹,柱温 25 °C,检测波长 220 nm。

2.2 质谱条件 电喷雾离子源,正离子检测,喷雾电压 3.5 kV,干燥气流速 8.0 L·min⁻¹,干燥气温度 350 °C,雾化气压力 35.0 Psi, *m/z* 50~1 000;流动相甲醇-水-甲酸-甲酸铵(13:87:0.1:0.1),流速 0.8 mL·min⁻¹,入质谱分流比 3:1。

2.3 药材供试品溶液的制备 取苦杏仁药材生品 50 g 捣碎,加入 800 mL 沸水中,加热保持微沸,回流提取 2 次,每次 15 min,合并 2 次滤液,于旋转蒸发器减压浓缩至约 50 mL,得生药质量浓度 1 g·mL⁻¹ 的苦杏仁药材供试品溶液。同法制得相当于 1 g·mL⁻¹ 的苦杏仁霜供试品溶液。

2.4 对照品溶液的制备 精密称取苦杏仁苷对照品 2.0 mg,加甲醇定容于 2.0 mL 的量瓶中,摇匀,配制成质量浓度为 1.0 g·L⁻¹ 的苦杏仁苷对照品储备液。

2.5 空白及空白组织加标供试品溶液的制备 取

健康 SD 大鼠,断颈处死后迅速取出心、肝、脾、肺、肾各组织,用生理盐水冲净表面血液及内容物后,装入密封袋中,液氮冷冻, -20 °C 冻存。解冻后取组织样品(心、肝、脾、肺、肾)各 1 g,加入 3 倍量生理盐水,冰浴匀浆,匀浆液超声 10 min 后,8 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,吸出上清液, -20 °C 冻存。①取上清液 1 mL,加入 2 mL 醋酸乙酯萃取,涡旋 2 min,离心 5 min(8 000 r·min⁻¹),定量吸取上清液;将剩余匀浆液加 2 mL 乙腈沉淀蛋白,涡旋 2 min 后,再加 2 mL 醋酸乙酯萃取,涡旋 2 min,离心 5 min(1 万 r·min⁻¹),定量吸取上清液,合并 2 次上清液,氮气流吹干,残渣用 0.1 mL 流动相溶解,0.45 μm 微孔滤膜过滤,4 °C 冷藏,得到空白组织供试品溶液。②取上清液 1 mL,加入适量苦杏仁苷对照品溶液,漩涡混匀后按①操作,得苦杏仁苷系列浓度的空白加标组织供试品溶液,4 °C 冷藏备用。

2.6 给药与样品的采集 取健康 SD 大鼠 18 只,雌雄各半,平均分为 3 组。分别尾静脉注射苦杏仁苷(0.2 g·kg⁻¹),灌胃苦杏仁生品、霜制品水煎液(7 g·kg⁻¹),于给药前取全血 0.5 mL 作为空白对照,给药后 5,15,30,60,90,120,180,240,300,420,540 min,眼底静脉丛取全血 0.5 mL 于肝素化的离心管中,8 000 r·min⁻¹ 离心 10.0 min,分离血浆, -20 °C 冻存备用。另取 SD 大鼠 54 只,雌雄各半,随机均分为空白组,苦杏仁生品组、苦杏仁霜制品组(7 g·kg⁻¹),分别于给药后 0.5,3,5 h 处死,迅速取出心、肝、脾、肺、肾组织;生理盐水冲净表面血液及内容物后,称重,装入自封袋中,液氮冷冻, -20 °C 冻存,备用。另取 6 只注射给药苦杏仁苷,作为对照组,在给药后 1.5 h 处死,取出心、肝、脾、肺、肾组织;按照上述方法处理,备用。

2.7 血浆及组织样品的预处理 取 2.6 项下的血浆样品 0.2 mL,加入 0.4 mL 乙腈沉淀蛋白,涡旋 1 min 后,加 0.4 mL 醋酸乙酯,涡旋 2 min,离心 5 min(1 万 r·min⁻¹),定量吸取上清液,氮气流吹干,残渣用 0.1 mL 流动相溶解,0.45 μm 微孔滤膜过滤,待测。

取 2.6 项下各组织样品(心、肝、脾、肺、肾、脑)各 1 g,加入 3 倍量生理盐水,冰浴匀浆,匀浆液超声 10 min 后,8 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,取上清液 1 mL,加入 2 mL 乙腈沉淀蛋白,涡旋 2 min 后,加 2 mL 醋酸乙酯萃取,涡旋 2 min,离心 5 min(1 万

$r \cdot \text{min}^{-1}$), 定量吸取上清液, 氮气流吹干, 残渣用 0.1 mL 流动相溶解, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 待测。

3 结果

3.1 方法有效性确证

3.1.1 专属性

在拟定分析条件下, 将空白组织样品和空白组织加标供试品溶液分别进样, 结果见图 1, 基线噪音小, 组织中内源性物质对目标样品峰干扰小, 苦杏仁苷的峰形良好, 保留时间为 27 min。

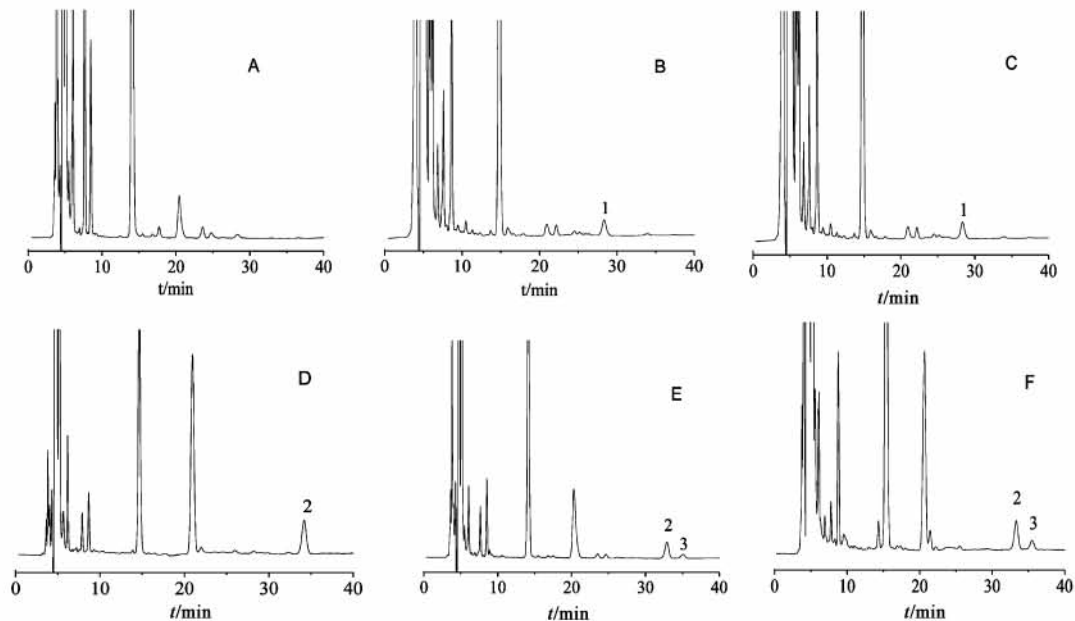


图 1 含药血浆及组织(肾)的液相色谱

A. 空白; B. 空白加标血浆; C. 苦杏仁苷注射; D. 苦杏仁苷灌胃; E. 苦杏仁生品灌胃; F. 苦杏仁霜灌胃; 1. 苦杏仁苷; 2. D-野樱苷; 3. L-野樱苷

3.1.2 标准曲线

在拟定分析条件下, 将 2.5 项下的空白组织加标系列供试品溶液进样分析, 记录峰面积, 以苦杏仁苷浓度 ($X, \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标, 以峰面积 (Y) 为纵坐标, 进行回归分析, 得苦杏仁苷在各组织样品中的线性方程如表 1。

表 1 各组织样品中苦杏仁苷的标准曲线

组织	回归方程	线性范围/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	R^2
心	$Y = 2667.1X - 5902.9$	0.6 ~ 200	0.9978
肝	$Y = 2767.3X + 3176.3$	0.6 ~ 200	0.9977
脾	$Y = 2718.7X - 18495.5$	0.6 ~ 200	0.9980
肺	$Y = 2696.4X - 10264.9$	0.6 ~ 200	0.9979
肾	$Y = 2739.3X + 5867.8$	0.6 ~ 500	0.9997

3.1.3 准确度

按 2.5 项下 ② 制备高、中、低 3 个浓度的心、肝、脾、肺、肾空白组织加标样品, 平行 5 份, 测定。由各组织中苦杏仁苷的线性方程计算测得量, 以测定量平均值与实际加入量比较, 计算相对回收率, 测定结果见表 2。

3.1.4 精密度

按 2.5 项下 ② 制备高、中、低 3 个浓度的心、肝、脾、肺、肾空白组织加标样品, 在 1 d 内重复测定 6 次, 求得日内 RSD。将上述样品分别在 6 日内连续测定 6 次, 求得日间 RSD, 结果见表 3。

3.1.5 提取回收率

按 2.5 项下 ② 制备高、中、低 3 个质量浓度的空白组织加标样品, 平行 5 份; 另取等

表 2 各组织样品中苦杏仁苷准确度 ($n = 5$)

组织	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	RSD/%
心	15.0	13.11	87.4 ± 3.3	3.4
	4.0	3.36	84.0 ± 1.3	4.9
	0.4	0.34	83.7 ± 0.1	5.0
肝	15.0	13.12	87.5 ± 3.1	3.4
	4.0	3.36	84.0 ± 1.4	5.4
	0.4	0.33	81.9 ± 0.2	7.4
脾	15.0	13.16	87.8 ± 3.4	3.4
	4.0	3.35	83.7 ± 1.6	5.8
	0.4	0.33	82.2 ± 0.1	5.3
肺	15.0	13.27	88.4 ± 2.5	2.5
	4.0	3.34	83.6 ± 1.8	6.8
	0.4	0.33	82.4 ± 0.1	5.7
肾	40.0	35.49	88.7 ± 6.6	2.3
	4.0	3.35	83.6 ± 1.7	6.5
	0.4	0.33	83.1 ± 0.1	4.9

量相同质量浓度的苦杏仁苷标准溶液, 用流动相稀释至同体积, 同法测定, 计算提取回收率, 结果见表 4。

提取回收率 = (标品测得量 - 相同浓度组织加标样品测得量) / 加入苦杏仁苷量 $\times 100\%$

3.1.6 冻融稳定性

按 2.5 项下 ② 制备高、中、低 3 个质量浓度各组织空白加标溶液, 置于 -20°C 冷冻, 24 h 后于室温下解冻, 重复 5 次, 考察冻融周期

表3 各组织样品中苦杏仁苷的精密度的(n=6)

组织	加入量/ μg	精密度 RSD/%	
		日内	日间
心	15.0	4.8	5.6
	4.0	5.4	5.3
	0.4	5.8	5.7
肝	15.0	4.4	4.8
	4.0	5.2	5.3
	0.4	5.9	6.2
脾	15.0	3.9	4.8
	4.0	4.6	5.1
	0.4	5.3	5.7
肺	15.0	4.3	5.2
	4.0	4.7	5.1
	0.4	5.2	5.6
肾	40.0	3.7	4.1
	4.0	4.2	4.8
	0.4	5.1	5.6

表4 苦杏仁苷提取回收率试验结果(n=5)

组织	加入量/ μg	样品中测得峰面积	标准溶液测得峰面积	平均提取回收率/%	RSD
					/%
心	15.0	371 675.8	415 143.4	89.5 \pm 1.4	2.2
	4.0	97 921.02	114 442.4	85.7 \pm 1.7	2.8
	0.4	11 327.7	14 061.62	80.6 \pm 1.7	2.5
肝	15.0	366 537.8	421 442.2	86.9 \pm 1.8	2.6
	4.0	98 426.84	117 570	83.9 \pm 1.7	4.8
	0.4	11 267.38	13 867.56	81.2 \pm 1.2	3.9
脾	15.0	359 434.2	422 828.8	85.0 \pm 4.1	6.1
	4.0	101 694.4	123 499.1	82.4 \pm 3.6	5.6
	0.4	11 354.3	14 240.94	79.8 \pm 3.3	5.8
肺	15.0	363 019.9	423 024.8	85.8 \pm 3.9	5.7
	4.0	102 623.9	124 655	82.5 \pm 3.3	5.2
	0.4	11 534.42	14 190.1	81.3 \pm 1.4	2.3
肾	40.0	1 111 675	1 234 073	90.3 \pm 2.3	3.5
	4.0	105 124	126 831.5	82.8 \pm 2.0	4.0
	0.4	11 467.52	14 048.76	81.7 \pm 2.8	4.8

对样品稳定性的影响,结果见表5。

3.2 含药血浆及各组织样品的 HPLC 分析 取 2.6 项下的含药血浆及组织供试品溶液,在拟定色谱条件下进样分析,结果显示大鼠注射苦杏仁苷后可在血浆和各组织样品中检测到苦杏仁苷原型,而灌胃给药后均未检测到苦杏仁苷原型,分别检测到代谢产物 M_1 (峰 2)和 M_2 (峰 3),见图 1。经多级质谱解析,推测峰 2、峰 3 为野樱苷的同分异构体^[6-7],其中峰 2 为 *D*-野樱苷,峰 3 为 *L*-野樱苷。苦杏仁苷的代谢产物见图 2。

表5 冻融稳定性试验测定

组织	加入量/ μg	测得量/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$						RSD
		1	2	3	4	5	6	/%
心	15.0	133.2	134.6	123.4	137.5	125.7	130.9	4.1
	4.0	33.8	32.1	36.0	32.0	34.0	37.0	5.9
	0.4	3.2	3.2	3.2	3.8	3.6	3.4	7.4
肝	15.0	132.8	135.7	128.5	131.7	129.0	125.7	2.7
	4.0	33.8	35.9	34.2	32.1	34.8	36.7	4.7
	0.4	3.1	3.4	3.4	3.1	3.1	3.2	4.9
脾	15.0	134.5	135.1	128.2	125.9	134.1	127.3	3.2
	4.0	35.0	32.9	31.4	32.5	33.9	34.7	4.1
	0.4	3.0	3.5	3.3	3.0	3.4	3.3	5.6
肺	15.0	135.9	130.7	133.0	129.3	132.9	127.4	2.3
	4.0	32.3	33.1	35.1	36.2	31.8	32.2	5.4
	0.4	3.3	3.7	3.4	3.4	3.2	3.4	4.9
肾	40.0	359.0	339.8	347.7	352.0	336.8	367.8	3.3
	4.0	36.6	33.2	32.9	31.1	30.1	32.9	6.8
	0.4	3.6	3.3	3.5	3.3	3.3	3.4	4.0

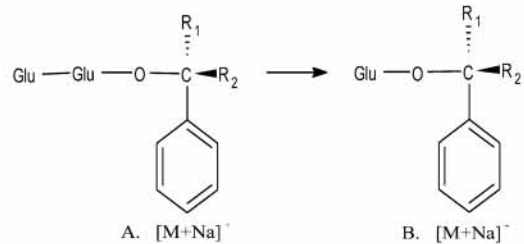


图2 苦杏仁苷的裂解

A. 苦杏仁苷;B. 野樱苷(*D*-: $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CN}$; *L*-: $R_1 = \text{CN}, R_2 = \text{H}$)

3.3 给药后苦杏仁苷及其代谢产物野樱苷的药时曲线 精密吸取 2.5 项下给药后的血浆样品,在拟定色谱条件下进样分析,计算注射给药后苦杏仁苷的血药浓度,绘制药时曲线(图 3),记录苦杏仁生品和霜制品灌胃给药后 M_1, M_2 的峰面积,以时间(t)为横坐标,峰面积为纵坐标绘制药-时曲线,见图 4。

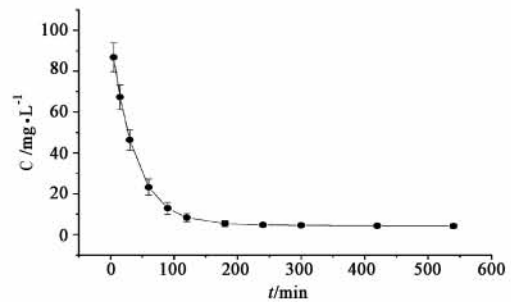


图3 苦杏仁苷静脉给药的平均血药浓度-时间曲线

A. 苦杏仁生品;B. 苦杏仁霜

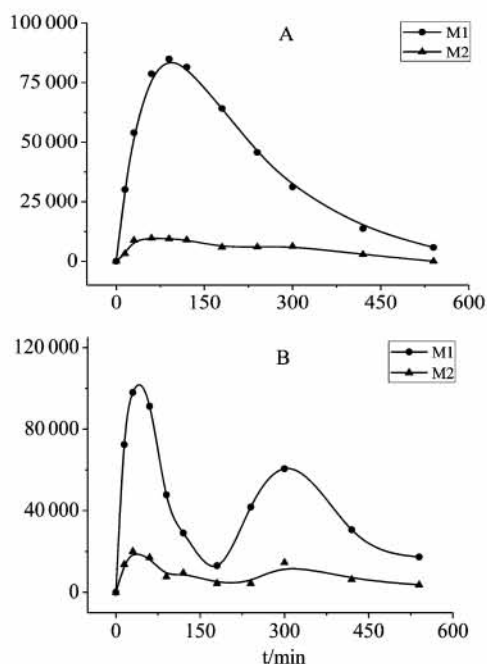


图 4 灌胃给药后野樱苷的药-时曲线
A. 苦杏仁生品; B. 苦杏仁霜

3.4 苦杏仁苷及代谢产物野樱苷在各组织中的分布 精密吸取 2.5 项下制备的组织样品供试品溶液,在拟定条件下检测,考察给药后各组织样品中苦杏仁苷及其代谢产物野樱苷(以峰面积为单位)的分布情况。对照组苦杏仁苷参照图 4A,测定注射后 1.5 h 时各组织中苦杏仁苷及其代谢产物含量,旨在建立组织样品中苦杏仁苷和野樱苷的测定方法,结果见表 6,分布见图 5。苦杏仁生品与霜制品参照图 4B,灌胃给药后分别测定 0.5, 3, 5 h 野樱苷在各组织中的分布,结果见表 7,分布见图 6。

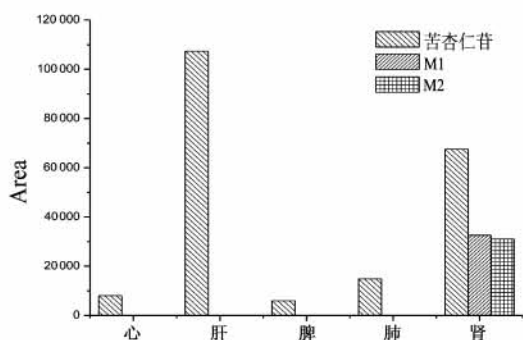


图 5 苦杏仁苷注射给药 1.5 h 后在各组织的分布

结果显示,对照组苦杏仁苷注射给药后以原型在各组织分布顺序为肝 > 肾 > 肺 > 心 > 脾,且在肾中有代谢产物野樱苷出现;灌胃给药后各组织中未

表 6 注射给药 1.5 h 后苦杏仁苷及其代谢产物的组织分布 (n = 6)

组织	苦杏仁苷	M ₁	M ₂
心	8 040.3	0	0
肝	107 311.6	0	0
脾	5 916.5	0	0
肺	14 834.5	0	0
肾	67 544.8	32 596.3	31 041.2

表 7 灌胃苦杏仁生品和霜制品后野樱苷的组织分布 (n = 6)

t/h	组织	苦杏仁生品		苦杏仁霜	
		M ₁	M ₂	M ₁	M ₂
0.5	心	33 325.4	1 607.2	15 227.5	1 968.3
	肝	88 455.7	12 290.2	43 014.2	7 646.5
	脾	35 039.1	4 016.8	13 201.2	0
	肺	73 041.2	10 508.3	21 603.9	14 039.4
	肾	945 716.4	125 406.9	195 978.6	40 433.3
3	心	40 653.8	4 671.2	18 291.2	10 058.3
	肝	35 098.7	4 177.5	24 060.2	4 761.5
	脾	34 776.6	4 452.4	15 817.5	6 317.1
	肺	26 614.8	2 990.7	20 225.3	5 292.9
	肾	235 586	28 211.2	181 294.7	52 822.5
5	心	0	0	22 557.9	6 078.1
	肝	0	0	80 694.3	21 377.6
	脾	4 132.1	0	15 294.5	5 745.1
	肺	7 429.4	0	17 878.7	10 663.8
	肾	41 889.1	8 789.7	377 274.3	103 697.1

检测到原型,代谢产物野樱苷在各组织中的分布情况为肾 > 肺 > 心 > 肝 > 脾。

苦杏仁生品和霜制品灌胃给药后,野樱苷在各组织中的分布顺序一致,均为肾 > 肝 > 肺 > 心 > 脾,但在时间分布上有较大差异,生品灌胃后野樱苷在各组织中的分布在 0.5 h 时达到最高后呈依次递减趋势,而霜制品灌胃在 0.5 h 时达到较大浓度之后分布量趋于稳定,5 h 时再次升高,这与其在血浆中的代谢研究结果一致,苦杏仁霜灌胃给药后野樱苷在大鼠血浆中呈现双峰现象。

4 讨论

野樱苷是苦杏仁苷水解反应的中间产物,在体外极不稳定,不易获得,故国内外市场上目前均无销售。但该化合物作为苦杏仁苷的代谢产物,在大鼠血液及组织脏器中能稳定存在及规律性变化,提示该产物可能是苦杏仁苷发挥药理效应的体内物质基础之一。

本实验将苦杏仁苷注射给药作为对照参考组,建立分析方法,比较分析不同给药方式下苦杏仁苷的体内代谢过程,结果表明苦杏仁注射给药后,以原

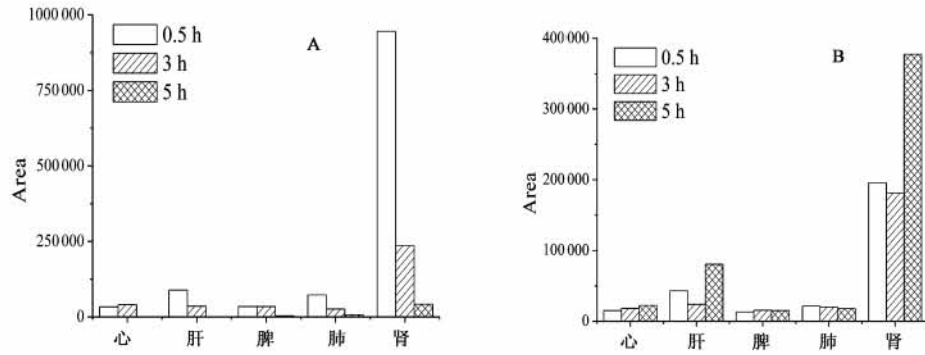


图6 灌胃苦杏仁生品A和霜制品B后野樱苷在各组织中的分布

型入血,而灌胃苦杏仁生品和苦杏仁霜制品后均未检测到原型,说明苦杏仁苷不能经过胃肠道直接进入血液及各组织,而是在肠道内代谢生成其次生代谢产物野樱苷进入体循环,且经霜制后野樱苷的代谢过程与生品有较大差异,霜制后其药时曲线呈现双峰现象,提示霜制对苦杏仁中苦杏仁苷的代谢有较大影响。

除肝肾为药物的主要代谢器官,药物分布量较大之外,苦杏仁苷与其代谢产物野樱苷在肺部都有相对较多的分布,这一现象可能与苦杏仁归肺经的理论相关。苦杏仁经霜制后代代谢产物野樱苷在各组织中的代谢与分布情况与生品有明显不同,分布时间延长,在各时间点的分布量更加平均,使药物在体内的分布时间更长,作用更加持久,这一影响可能与霜制对苦杏仁功效的改变机制具有相关性。

本课题组曾对苦杏仁苷与家兔肺组织中 β_2 受体的作用进行研究,结果显示苦杏仁苷可与家兔肺组织中 β_2 受体结合^[8]。本文的研究结果显示,注射给药后苦杏仁苷可迅速分布于各组织中,而灌胃给药时苦杏仁苷原型未能吸收入血及各组织中,其代谢产物野樱苷能否与肺组织中 β_2 受体结合,与其药理作用是否相关还需进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 中国药典.一部[S]. 2010.
- [2] 张振凌. 临床中药炮制学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:206.
- [3] 张宏安,朱素芳,上东友. 中药炮制研究[J]. 现代中医药,2004(2):68.
- [4] 李贵海,刘青,孙付军,等. 不同炮制方法对苦杏仁主要药效作用的影响[J]. 中成药,2007,29(7):1031.
- [5] 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.
- [6] 阎肖波,苏宝根,杨亦文,等. 纯苦杏仁苷的制备[J]. 中国医药工业杂志,2006,37(3):165.
- [7] Ge B Y, Chen H X, Han F M, et al. Identification of amygdalin and its major metabolites in rat urine by LC-MS-MS [J]. J Chromatogr B,2007,857:281.
- [8] Koo J Y, Hwang E Y, Cho S, et al. Quantitative determination of amygdalin epimers from armeniacaese men by liquid chromatography [J]. J Chromatogr B, 2005,814:69.
- [9] 郑晓晖,赵新锋,杨荣,等. β_2 -肾上腺素受体亲和色谱及其在苦杏仁活性成分筛选中的应用[J]. 科学通报, 2007,52(18):2111.

[责任编辑 邹晓翠]