

- Med, 2014, 22(6): 1010-1018.
- [41] 陈晓. 扶正抗癌方联合吉非替尼对非小细胞肺癌细胞的作用与机制[D]. 广州中医药大学, 2013: 86-92.
- [42] 孙玺媛, 姜梅, 张伟, 等. 金复康口服液对非小细胞人肺腺癌吉非替尼获得性耐药的影响[J]. 中药材, 2014, 37(7): 1254-1258.
- [43] Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer[J]. Cancer Discov, 2014, 3, CD-14-0337.
- [44] Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2013, 31 (32): 4105-4114.
- [45] Takamizawa J, Konishi IH, Yanngisawa K, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival[J]. Cancer Res, 2004, 64(11): 3753-3756.
- [46] Garofalo M, Romano G, Di Leva G, et al. EGFR and MET receptor tyrosine kinase-altered micro-RNA expression induces tumorigenesis and gefitinib resistance in lung cancers[J]. Nat Med. 2011, 11, 18 (1): 74-82.
- [47] 赵艳华, 张新丽, 张文玲. 长链非编码 RNA 在肺癌中的功能及机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(23): 1473-1476.
- [48] 余南彬, 蒲江涛, 蒲强, 等. 肿瘤相关巨噬细胞分布及其对肺癌患者预后的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2009, 16(1): 43-47.
- [49] 安健. 肺癌 RNA Microarray 基因表达谱检测肿瘤相关成纤维细胞对肺癌细胞的作用及对肿瘤转移和耐药的影响[D]. 北京协和医学院, 2012: 22-25.
- (编辑: 梁进权)

大蒜中含硫化合物开发为硫化氢供体药物展望

李峰杰, 张金艳, 何 萍, 李贻奎(中国中医科学院西苑医院基础医学研究所, 中药药理北京市重点实验室, 北京 100091)

摘要: 大蒜是我国传统中药, 含硫有机化合物是大蒜的主要活性成分。胱硫醚 γ 裂解酶 / 硫化氢(CSE/H₂S)体系失调与心脑血管发病机制密切相关。大蒜含硫化合物作为外源性 H₂S 供体或参与内源性 H₂S 生成而发挥心血管效应。本文通过查阅国内外文献, 对大蒜含硫化合物心血管效应及其与 CSE/H₂S 体系的关系进行综述, 为大蒜含硫化合物开发为具备心血管效应的 H₂S 供体药物提供一定的参考。

关键词: 大蒜; 含硫化合物; 蒜氨酸; 蒜酶; 大蒜辣素; CSE; H₂S; 硫化氢供体药物

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2016)03-

doi: 10.19378/j. issn. 1003-9783. 2016. 04.0

The outlook of Garlic sulfur compounds develop as Hydrogen sulfide donor drugs

LI Fengjie, ZHANG Jinyan, HE Ping, LI Yikui (Institute of Basic Medical Sciences, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

Abstract: Garlic is a traditional Chinese medicine, Garlic sulfur compounds is the main active ingredient of garlic. The disorder of CSE/H₂S system closely associated with cardiovascular pathogenesis. Garlic sulfur compounds acting as the donor of exogenous H₂S generation or participating in generation of endogenous H₂S to play cardiovascular effect. Through consulting domestic and foreign references, the cardiovascular effect of garlic sulfur compounds and the relationship of garlic sulfur compounds and CSE/H₂S system are reviewed, to provide a certain reference for the development of garlic sulfur compounds as hydrogen sulfide donor drugs.

Keywords: garlic; sulfur compounds; alliin; allinase; allicin; CSE; H₂S; hydrogen sulfide donor drugs

收稿日期: 2016-01-14

作者简介: 李峰杰, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药药理。Email: lf1210@126.com。通讯作者: 李贻奎, 研究员, 主任医师, 研究方向: 中药药理。Email: lyk611@163.com。

基金项目: 北京自然科学基金(7162167)。

大蒜为百合科植物 *Allium sativum* L. 的地下鳞茎, 是我国传统中药。别名胡蒜、蒜、大蒜头、荤菜等。在《本草纲目》、《滇南本草》、《古今注》、《医普济方》等中医药古籍中均有记载。2010 年和 2015 版中国药典中均记载了大蒜药材。大蒜含有多种化学成分, 主要包括含硫有机化合物和皂苷类, 而含硫有机化合物是目前公认的大蒜主要活性成分。研究^[1-3]显示, 急性心肌缺血发病率与常服大蒜的数量呈明显负相关, 大蒜硫化物可能是降低急性心肌缺血发病的主要原因, 且大蒜含硫化合物与具备显著心血管效应的气体信号分子硫化氢(H₂S)关系密切^[4-7]。鉴于此, 本文就大蒜含硫化合物与硫化氢信号分子体系的关系作如下综述, 以期为大蒜含硫化合物开发为具备心血管效应的 H₂S 供体药物提供参考。

1 大蒜含硫化合物

大蒜含有多种化学成分, 主要包括含硫有机化合物和皂苷类, 而含硫有机化合物是大蒜中重要的活性物质, 主要包括蒜氨酸、蒜酶、大蒜辣素。

蒜氨酸(alliin), 是大蒜中最重要、最原始, 也是含量最高的含硫氨基酸, 化学名为 S-烯丙基半胱氨酸亚砷(S-allylcysteine sulfoxide), 其含量因品种和环境而异。蒜酶(allinase), 全称蒜氨酸裂解酶, 化学名是 5'-磷酸吡哆醛依赖酶, 分子质量约 51500 u, 亚单位有 448 个氨基酸^[8]。

在新鲜的大蒜中, 蒜氨酸与蒜酶处于不同的部位, 并不相互接触。当新鲜的大蒜被切开或碾碎后, 蒜氨酸和蒜酶相互接触, 蒜氨酸在蒜酶的催化裂解下, 生产大蒜辣素(allicin)。大蒜辣素性质不稳定, 可进一步分解生成一系列较稳定含硫衍生物, 如二烯丙基硫化物(DAS)、二烯丙基二硫化物(DADS)、阿霍烯(ajoene)及少量的三硫二丙烯(DATS, 即大蒜素)等。

2 大蒜含硫化合物的心血管效应

2.1 抗心肌缺血作用

目前, 国内对大蒜活性成分心血管效应的研究主要集中在大蒜素上。而对于大蒜中主要含硫化合物蒜氨酸、蒜酶、大蒜辣素抗心肌缺血、心肌梗死作用的研究较少。通过文献检索发现, 仅有少量国外学者对蒜氨酸抗心肌缺血作用进行了报道。Sangeetha 等^[9]学者对蒜氨酸抗异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤作用及其机制进行了一系列研究^[9-13], 研究发现蒜氨酸可以通过改善心肌细胞线粒体功能及抗氧化作用, 有效

减轻异丙肾上腺素诱导引起的大鼠心肌损伤。

2.2 清除自由基与抗氧化作用

心血管疾病具有多因素相互影响的发病特点, 其中自由基引发的脂质过氧化损伤是心血管疾病的病理基础之一。徐颖等^[14]研究发现, 一定浓度下, 蒜氨酸、蒜酶及其混合物能显著清除·O₂⁻和·OH, 并能抑制脂质过氧化; 且蒜氨酸、蒜酶混合物的清除能力更强, 提示两者混合产生的大蒜辣素具有较强的清除氧自由基作用, 是良好的体外抗氧化剂。Li X H 等^[15]研究发现, 大蒜辣素通过增强作为细胞核转录因子参与调节细胞氧化应激反应的 Nrf2 抗氧化应激信号通路, 有效改善大鼠心血管功能障碍诱导的心肌细胞肥厚和纤维化。综上所述, 大蒜含硫化合物具有较强的抗氧化、清除自由基作用, 能有效延缓心血管疾病的发生、发展进程。

2.3 降血脂作用

国内外大规模队列研究均证实, 血脂异常是心血管疾病的独立危险因素。研究发现, 大蒜含硫化合物还具有降血脂作用。Elkayam A 等^[16]就大蒜辣素对原发性高血压大鼠心血管危险因素作用进行研究, 结果显示大蒜辣素能明显降低原发性高血压大鼠血压水平和血浆中的甘油三酯水平。Rai SK 等^[17]研究发现, 大蒜含硫化合物 DADS 能够抑制高脂血症大鼠血清胆固醇的合成, 降低血清胆固醇水平。另有研究^[18]报道, 蒜氨酸 + 蒜酶能够明显降低高血脂小鼠血清 MDA、TC、LDL-C 水平, 提高血清 SOD 活性和 HDL-C 水平, 且呈剂量依赖性关系。

3 大蒜含硫化合物与胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢(CSE/H₂S)体系的关系

3.1 胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢(CSE/H₂S)体系简介

H₂S 是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后发现的第三种新型气体信号分子。H₂S 在哺乳动物体内的产生可通过酶系统或非酶系统两个途径。内源性 H₂S 的合成主要依靠胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)、胱硫醚-β-合酶(CBS)和 3-巯基丙酮酸硫基转移酶(3-MST)三种酶的协调作用。催化内源性 H₂S 产生的酶具有组织特异性, CSE 高表达于心血管系统^[19-20], CBS 主要存在于神经系统内, 其中 CSE 是心血管组织内唯一催化 H₂S 生成的酶^[21]。

除了经由酶系统途径外, 还有一种非酶途径可以释放 H₂S, 即从细胞内“酸-不稳定硫储库(acid-labile sulfur pool)”中释放, 如硫烷硫(sulfane sulfur), 而 DADS、DAT、DATS 释放 H₂S 的途径可能都与此

途径有关^[22]。

3.2 胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢(CSE/H₂S)体系的心血管效应

无论生理或是病理状态下 CSE/H₂S 体系的平衡在心脑血管的稳态维持发挥着重要的作用, CSE/H₂S 通路失调与心脑血管发病机制密切相关^[23]。谢英花^[24]研究显示, SD 大鼠心肌缺血 2 h 后, 随缺血时间延长, 心肌组织中 H₂S 含量和 CSE 活性明显降低, 心肌组织梗死体积逐渐增大, 提示 H₂S 与 CSE 参与了离体大鼠急性心肌缺血损伤。Elsey DJ 等^[25]研究发现, 给予心肌缺血再灌注损伤模型大鼠半胱氨酸(H₂S 底物), 从而在心肌中增加 H₂S 的合成, 可以降低模型大鼠的心肌梗死面积, 且这一作用会被 CSE 的抑制剂 PPG 所阻断; 与半胱氨酸结构类似的 S-allylcysteine 和 S-propargyl-cysteine 同样可以在心肌缺血再灌注损伤中, 通过增加 H₂S 的合成, 有效降低心肌梗死面积, 并且这一作用可以被 CSE 抑制剂所阻断^[26-27]。研究显示, 高表达 CSE 的转基因小鼠可以明显降低缺血再灌注心肌的损伤^[28]; 相反, 应用 CSE 抑制剂(PAG)则增加了心肌损伤^[29]; CSE 敲除小鼠的动脉、心脏及血浆中 H₂S 水平降低, 并且其高血压发病率显著提高^[30]。

3.3 大蒜含硫衍生物与胱硫醚 γ 裂解酶/硫化氢(CSE/H₂S)体系的关系

大量研究表明^[31-32], 大蒜含硫化合物与 H₂S 信号分子关系密切, 大蒜含硫化合物可能作为外源性 H₂S 供体或通过影响 H₂S 合成酶(CSE 和 CBS)参与内源性 H₂S 的生成而发挥生物学效应。Pan LL 等^[33]通过对 H9c2 心肌细胞研究发现大蒜含硫化合物 SAC 通过 CSE 和 CBS 产生 H₂S, 从而发挥心脏保护作用, 认为 SAC 可以作为 H₂S 的供体药物用于心脏保护; Gu X 等认为 SAC 可以作为 H₂S 供体^[34]; 苏彦斌等^[35]研究显示大蒜含硫化合物经心肌线粒体生成 H₂S, 认为大蒜硫化物和降解产物可以提供安全、稳定和可控的 H₂S, 可以作为 H₂S 供体成为抗急性心肌缺血的遴选药物; Benavides GA 等^[36]通过体外细胞实验验证了有机硫化物通过与红细胞作用直接产生 H₂S; Chuah 等^[37]就 S-烯丙基半胱氨酸经由硫化氢信号途径介导对急性心肌梗死模型大鼠的心脏保护作用进行研究, 结果显示大蒜含硫化合物 S-烯丙基半胱氨酸(SAC)在生物组织内通过 CSE 和 CBS 的作用产生 H₂S, 从而发挥心脏保护作用。

4 大蒜含硫化合物开发为硫化氢供体药物需要解决的关键性问题

基于 H₂S 信号分子具有的显著心血管效应, 2007 年之后, 众多药学者立刻将注意力转向 H₂S 供体药物的研究上。目前, NaHS 是用于研究的主要 H₂S 供体, 有难闻刺鼻气味, 性质极不稳定; NaHS 具有可以在体内迅速释放 H₂S, 使得体内血药浓度迅速达到峰值, 易导致中毒剂量, 不能模拟内源性 H₂S 生成等缺点, 在临床应用上受到了很大的限制^[38]。这提示我们需要寻找有机的缓释 H₂S 供体。

4.1 开发为硫化氢供体药物可行性研究

大蒜含硫化合物可以作为外源性 H₂S 供体或参与内源性 H₂S 的生成而发挥生物学效应, 已有研究设计各种硫化物供体药物并研究其在心血管疾病的治疗作用, 特别是心肌缺血疾病^[22]。近年来, 众多学者对将大蒜含硫化合物开发为硫化氢供体药物的可行性进行了研究。Gu X 等^[34]认为葱属植物中的有机含硫化合物如二硫化二烯丙基(DADS)、二烯丙基三硫化物(DATS)均可以作为硫化氢供体的候选药物。苏彦斌等^[35]认为大蒜硫化物和降解产物可以提供安全、稳定和可控的 H₂S, 可以作为 H₂S 供体成为抗急性心肌缺血的遴选药物。李新霞等^[22]认为源于大蒜的 H₂S 有机供体如 DADS、DATS、SAC 及类似物 SPC、SPRC, 均具备开发为治疗心血管疾病药物的潜能。

4.2 大蒜含硫化合物原料药生产工艺研究现状

蒜氨酸、大蒜辣素是大蒜中的主要含硫化合物, 是大蒜中各种含硫衍生物的前体物质。蒜氨酸是大蒜中含量最多的含硫氨基酸^[39], 文献报道其在新鲜大蒜中含量占比为 0.40 %–0.76 %, 含量高的大蒜中蒜氨酸可超过 1 %^[40]。大蒜辣素是大蒜粉碎后生成的一个含氧硫化物, 由蒜氨酸与蒜酶发生裂解反应生成。大蒜辣素性质不稳定, 难以对其进行进一步分离、提取、纯化、分析检测和保存, 使得大蒜辣素的开发和利用难以取得突破性进展。因此, 从大蒜中成功分离提取得到高纯度蒜氨酸、大蒜辣素等原料药, 是大蒜含硫化合物能否开发为硫化氢供体药物的关键所在。

有专利^[41]显示, 从新鲜大蒜中可以提取分离得到纯度 90 %以上的蒜氨酸, 适宜于以新鲜大蒜为原料批量生产药用蒜氨酸; 此外, 另有专利显示^[42]通过蒜酶催化蒜氨酸裂合生物合成大蒜辣素, 借助现代制药新技术生产出了大蒜辣素溶液、大蒜辣素注射液针剂和大蒜辣素对照品等产率高、质量优的大蒜辣素产品。蒜氨酸、大蒜辣素的成功提取分离, 并且批量化

生产,使得大蒜含硫化合物开发为硫化氢供体药物成为可能。

4.3 原药材新疆大蒜资源状况

蒜氨酸、大蒜辣素等原料药是从新疆大蒜中提取分离得到的。新疆地处大蒜的原产地—中亚,其地产大蒜是优势药用植物资源,在国际上被称为“高蒜氨酸大蒜”。常军民^[43]通过对不同主产区大蒜中的蒜氨酸进行含量测定,研究发现山东产大蒜中蒜氨酸含量为 0.74%,河南为 1.12%,新疆吉木萨尔大蒜为 1.5%。关明^[44]对新疆大蒜种质资源鉴定及规范化种植进行了研究,研究发现不同产地、不同品种大蒜含有的蒜氨酸含量不同,新疆境内大蒜中蒜氨酸含量较河南、山东等地高;新疆境内天山以南地区乌什县和阿合奇县的大蒜中蒜氨酸含量最高,样品药用优势明显,可以作为优质种质进行进一步研究开发;吉木萨尔县大蒜种植基地符合 GAP 规定的基地环境质量要求,适宜发展成为大蒜 GAP 种植基地。上述研究为新疆优势药用大蒜的筛选提供分子水平的佐证,同时为新疆优势药用大蒜的 GAP 规范化种植、优良育种提供依据,更为大蒜含硫化合物开发为硫化氢供体药物提供了可靠的大蒜原药材供应基础。

综上所述,基于大蒜含硫化合物与 H₂S 信号分子的密切关系以及 H₂S 信号分子的显著心血管效应,同时大蒜主要含硫化合物蒜氨酸、大蒜辣素等原料药的成功批量生产,为大蒜含硫化合物可以成功开发为具备心血管效应的 H₂S 供体药物奠定了坚实的理论依据和科学基础。

参考文献:

- [1] Anim-Nyame N, Sooranna SR, Johnson MR, Gamble J, Steer PJ. Garlic supplementation increases peripheral blood flow: a role for interleukin-6? [J]. *J Nutr Biochem*, 2004, 15 (1): 30-6.
- [2] Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2008, 8: 13.
- [3] Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review [J]. *Nutr J*, 2002, 1: 4.
- [4] Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6: 917-935.
- [5] Münchberg U, Anwar A, Mecklenburg S, Jacob C. Polysulfides as biologically active ingredients of garlic [J]. *Org Biomol Chem*. 2007, 5: 1505-1518.
- [6] Pan LL, Liu XH, Gong QH, Zhu YZ. S-Propargyl-cysteine (SPRC) attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory response in H9c2 cells involved in a hydrogen sulfide-dependent mechanism [J]. *Amino Acids*, 2011, 41: 205-215.

- [7] Gu X, Zhu YZ. Therapeutic applications of organosulfur compounds as novel hydrogen sulfide donors and/or mediators [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, 4(1): 123-133.
- [8] Kuettner EB, Hilgenfeld R, Weiss MS. Purification, characterization, and crystallization of alliinase from garlic [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2002, 402(2): 192-200.
- [9] Sangeetha, Quine SD. Antiliperoxidative and antioxidant effects of S-allylcysteine sulfoxide on isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2006, 20(4): 167-173.
- [10] Sangeetha T, Darlin Quine S. Preventive effect of S-allylcysteine sulfoxide (alliin) on cardiac marker enzymes and lipids in isoproterenol-induced myocardial injury [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58 (5): 617-623.
- [11] Sangeetha T, Darlin Quine S. Preventive effect of S-allylcysteine sulfoxide (alliin) on lysosomal hydrolases and membrane-bound ATPases in isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rat [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2007, 21(3): 118-124.
- [12] Sangeetha T, Quine S D. Protective effect of S-allylcysteine sulphoxide (alliin) on glycoproteins and hematology in isoproterenol induced myocardial infarction in male Wistar rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2008, 28(5): 710-716.
- [13] Sangeetha T, Quine SD. Preventive effect of S-allylcysteine sulphoxide (Alliin) on mitochondrial dysfunction in normal and isoproterenol induced cardiotoxicity in male Wistar rats: a histopathological study [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 328(1-2): 1-8.
- [14] 徐颖, 尹宗宁. 蒜氨酸、蒜酶及其混合物的体外抗氧化活性研究 [J]. *华西药理学杂志*, 2011, 26(4): 328-330.
- [15] Li XH, Li CY, Xiang ZG, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 457-465.
- [16] Elkayam A, Peleg E, Grossman E, et al. Effects of allicin on cardiovascular risk factors in spontaneously hypertensive rats [J]. *Isr Med Assoc J*, 2013, 15(3): 170-173.
- [17] Rai SK, Sharma M, Tiwari M. Inhibitory effect of novel diallyldisulfide analogs on HMG-CoA reductase expression in hypercholesterolemic rats: CREB as a potential upstream target [J]. *Life Sci*, 2009, 85(5-6): 211-219.
- [18] 赵立, 苟萍, 王霞, 等. 大蒜活性物质对高脂小鼠血脂代谢的影响 [J]. *中成药*, 2013, 35(1): 28-29.
- [19] Wang R. Two's company, three's a crowd: Can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? [J]. *FASEB J*, 2002, 16(13): 1792-1798.
- [20] Shibuya N, Mikami Y, Kimura Y, Nagahara N, Kimura H. Vascular endothelium expresses 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase and produces hydrogen sulfide [J]. *J Biochem*, 2009, 146(5): 623-626.
- [21] 肖健. 硫化氢通过抑制自噬减轻心肌缺血再灌注损伤的实验研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2011: 18.
- [22] 李新霞, 赵东升, 耿晶, 张海波, 陈坚. 大蒜活性成分与硫化氢的关系 [J]. *新疆医科大学学报*, 2014, 37(1): 12-15.
- [23] 王贤慧. 胱硫醚 γ 裂解酶 / 硫化氢通路失调在氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞炎症中的作用 [D]. 江苏: 苏州大学, 2014: 1.

- [24] 谢英花. 硫化氢对急性心肌缺血损伤的影响[D]. 河北: 河北医科大学, 2013: 2.
- [25] Elsey DJ, Fowkes RC, Baxter GF. L-cysteine stimulates hydrogen sulfide synthesis in myocardium associated with attenuation of ischemia-reperfusion injury[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2010, 15(1): 53-59.
- [26] Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway[J]. American journal of physiology Heart and circulatory physiology 2007, 293(5): H2693-2701.
- [27] Wang Q, Liu HR, Mu Q, Rose P, Zhu YZ. S-propargyl-cysteine protects both adult rat hearts and neonatal cardiomyocytes from ischemia/hypoxia injury: the contribution of the hydrogen sulfide-mediated pathway[J]. Journal of cardiovascular pharmacology 2009, 54(2): 139-146.
- [28] Wang R. Two's company, three's a crowd: Can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter?[J]. FASEB J, 2002, 16(13): 1792-1798.
- [29] Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener[J]. EMBO J 2001, 20 (21): 6008-6016.
- [30] Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, et al. Hydrogen sulphide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(39): 15560-15565.
- [31] Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6: 917-935.
- [32] Münchberg U, Anwar A, Mecklenburg S, Jacob C. Polysulfides as biologically active ingredients of garlic[J]. Org Biomol Chem. 2007, 5: 1505-1518.
- [33] Pan LL, Liu XH, Gong QH, Zhu YZ. S-Propargyl-cysteine (SPRC) attenuated lipopolysaccharide-induced inflammatory response in H9c2 cells involved in a hydrogen sulfide-dependent mechanism[J]. Amino Acids, 2011, 41: 205-215.
- [34] Gu X, Zhu YZ. Therapeutic applications of organosulfur compounds as novel hydrogen sulfide donors and/or mediators[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2011, 4(1): 123-133.
- [35] 苏彦斌. 大蒜硫化物对线粒体呼吸作用影响的研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2012: II.
- [36] Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic [J]. Proc Natl Acad Sci U A, 2007, 104(46): 17977-82.
- [37] Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(5): H2693-701.
- [38] 徐青荣. 硫化氢缓释供体 ADT 后处理对大鼠在体心肌缺血再灌注损伤的保护 -AMPK 介导的自噬流在其中的作用[D]. 江苏: 苏州大学, 2015: 2.
- [39] 李新霞, 赵东升, 关明, 陈坚. 有关 2010 年版中国药典大蒜质量标准的几点建议[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(4): 682-688.
- [40] Block E, Naganathan S, Putman D. Organosulfur chemistry of garlic and onion: Recent results. Pure Appl Chem, 1993, 65(4): 625.
- [41] 陈坚, 李新霞, 常军民, 王小明. 从鲜蒜中提取蒜氨酸生产工艺: 中国, CN1425650[P]. 2003-06-25.
- [42] 陈坚, 陈尚珂, 邓丽娟, 梁龙. 大蒜辣素溶液及其生产方法: 中国, CN 104490766 A[P]. 2015-04-08.
- [43] 常军. 蒜氨酸与蒜酶的制备、鉴定及药物动力学研究[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2003: 34.
- [44] 关明. 新疆大蒜种质资源鉴定及规范化种植研究[D]. 新疆: 新疆医科大学, 2011: 2-3.

(编辑:)

胃癌癌前病变细胞模型研究进展

刘 洪¹, 李海文¹, 刘凤斌² (1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

摘要: 萎缩性胃炎和肠上皮化生被定义为胃癌癌前病变, 目前, 关于 PLGC 的细胞研究较少。因此, 本文对 N-甲基-N'-硝基-N-亚硝基胍、鹅脱氧胆酸、肿瘤坏死因子- α 分别诱导人胃黏膜细胞株 GES-1 转化 PLGC 细胞模型, 及基底膜诱导 Runx3-/-p53-/- 胎鼠胃上皮细胞肠上皮化生模型进行了综述。分析 4 种 PLGC 细胞模型的应用现状及前景, 以推动抗 CAG 或 IM 的药物及相关机制研究。

收稿日期: 2016-03-25

作者简介: 刘洪, 女, 博士研究生, 研究方向: 。Email: 303280010@qq.com。通讯作者: 刘凤斌, 男, 教授, 研究方向: Email: liufb163@163.com。

基金项目: 广东省中医药局建设中医药强省专项资金中医优势病种突破项目(粤中医函[2015]19号); 中央财政支持地方高校发展专项资金中医内科学特色重点学科建设项目(粤财教[2014]276号)。