

• 综述 •

大蒜辣素保护心血管的药理作用及其机制研究进展

阳莹¹, 李敏¹, 包海燕¹, 李新霞^{1,2*}, 李建光^{1,3*}

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 新疆地区高发疾病研究教育部重点实验室, 新疆乌鲁木齐 830011; 3. 新疆科技学院, 新疆库尔勒 841000)

[摘要] 心血管疾病是全球发病率和病死率最高的疾病,严重危害人类健康。大蒜辣素作为大蒜最主要活性成分之一,不仅具有心血管保护作用,而且对心血管疾病的危险因素也具有一定的防治作用。体内、外研究表明,大蒜辣素主要通过抗氧化应激,抑制细胞凋亡,抑制自噬及炎症反应,调节脂质代谢、肠道微生物群,诱导硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)生成,舒张血管等途径发挥心血管保护作用。值得注意的是,虽然大蒜辣素有着较好的心血管保护作用,但其不稳定性,使得大蒜辣素的基础研究及临床应用受到一定阻碍。该文就近10年大蒜辣素保护心血管的药理作用及相关机制的研究,以及提高大蒜辣素稳定性的方法进行综述,以期为大蒜辣素在心血管领域进一步的研究与开发提供参考。

[关键词] 大蒜辣素; 心血管疾病; 心脏保护; 血管保护

Advances in cardiovascular protection effects and mechanisms of allicin

YANG Ying¹, LI Min¹, BAO Hai-yan¹, LI Xin-xia^{1,2*}, LI Jian-guang^{1,3*}(1. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;
2. Key Laboratory of High Incidence Diseases in Xinjiang, Ministry of Education, Urumqi 830011, China;
3. Xinjiang University of Science and Technology, Korla 841000, China)

[Abstract] Cardiovascular diseases (CVD) with high morbidity and mortality pose severe threats to human life. Allicin, a main active ingredient of garlic, possesses multiple pharmaceutical activities. It not only exerts cardioprotective effects but also prevents the risk factors for CVD. Allicin exerts cardioprotective effects via a variety of mechanisms, including inhibiting oxidative stress, apoptosis, autophagy, and inflammatory responses, regulating lipid metabolism and gut microbiota, inducing hydrogen sulfide production, and dilating vessels. Despite the valuable cardioprotective effects, the instability of allicin has hindered the basic research and clinical application. This paper reviews the progress in the cardioprotective effects and mechanisms of allicin in the last decade and summarizes the methods to improve the stability of allicin. In addition, this review provides a reference for further research and development of allicin in cardiovascular protection.

[Key words] allicin; cardiovascular diseases; cardioprotective effects; vascular protective effects

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20230320.601

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)是全球发病率和病死率最高的疾病,约占全球死亡人数的三分之一,中国

因CVD死亡人数,约占国民死因的五分之二^[1-4]。CVD发病机制复杂,尽管目前临床已有大量药物用于CVD的治疗,但

[收稿日期] 2023-02-09

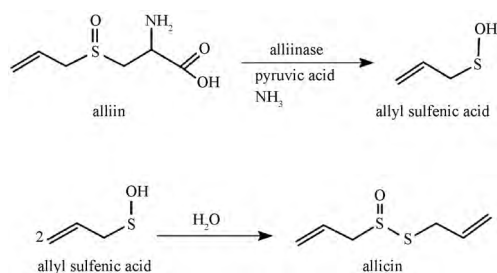
[基金项目] 新疆维吾尔自治区杰出青年科学基金项目(2022D01E17);新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室项目(XJDX1713);新疆省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题(SKL-HIDCA-2018-11)

[通信作者] *李建光,博士,教授,博士生导师,主要从事天然药物资源的研究与开发, E-mail: xjykd_xljg@163.com; *李新霞,博士,教授,博士生导师,主要从事现代药物分析技术及体内药物分析研究, E-mail: lxx6668@163.com

[作者简介] 阳莹,博士研究生, E-mail: yy350823080@163.com

其疗效参差不齐、副作用较多,如他汀类药物易发生肌肉不良反应,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEIs)易引起持续性干咳等。因此找寻新的防治CVD药物,一直是CVD研究的热点与难点。中药具有多靶点、毒副作用少等优点,在CVD的药物研发中备受关注。

大蒜 *Allium sativum* L. 长期以来在亚洲民间医学中备受重视,在我国中医使用大蒜防病治病也有悠久的历史,中医古籍《名医别录》《新修本草》《本草纲目》等均记载大蒜具有“通五脏、达诸窍、去寒湿、避邪恶、消脓肿、化积食”的功能^[5-6]。大蒜辣素(allicin,二烯丙基硫代亚磺酸酯)是大蒜中最具生物活性的化合物之一,由蒜氨酸(alliin, S-烯丙基半胱氨酸亚砷)在蒜氨酸裂解酶(alliinase, 5'-磷酸吡哆醛依赖酶)介导的酶催化反应过程中生成,生成过程见图1^[7-9]。现代药理学研究表明,大蒜辣素具有保护心血管、防治糖尿病、保护肝脏、抗肿瘤、抗菌、治疗银屑病等多种生理活性^[9-11]。本文就近10年来大蒜辣素对心血管的保护作用及相关机制进行综述,为其在心血管领域的进一步研发提供参考。



2分子的2-烯丙基硫醇自发脱水缩合生成大蒜辣素。

图1 蒜氨酸在蒜氨酸裂解酶作用下生成2-烯丙基硫醇

Fig. 1 Alliinase catalyzes conversion of alliin to allyl mercaptan

1 大蒜辣素对心脏的保护作用

1.1 改善心肌缺血损伤 缺血性心脏病是最危险的心血管疾病之一^[12]。研究发现大蒜辣素能够显著减小急性心肌缺血模型动物的心肌梗死面积,减轻心肌缺血程度^[13]。马丽娜等^[14-15]研究发现大蒜辣素能够增加血浆中硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)的含量,降低血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)水平及心肌组织TUNEL染色阳性细胞数,抑制促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,同时促进抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达,抑制心肌细胞凋亡。据报道,在急性心肌缺血后,心肌组织中的H₂S合成酶胱硫醚-β-合成酶(cystathionine-β-synthase, CBS)、胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)表达均下降,心肌组织及血液中的H₂S减少。然而大蒜辣素可增加心肌组织中CBS与CSE的表达,通过调节H₂S生成,维持心肌细胞Ca²⁺稳态,介导冠状动脉血管舒张,发挥对缺血心肌的保护作用^[16-17]。体外研究结果表明,大蒜辣素能够抑制缺血缺氧诱导的H9c2心肌细胞凋亡,其

抑制作用可能与激活内源性保护通路内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)/一氧化氮(nitric oxide, NO)及核因子E2相关因子2(nuclear factor E2 associated factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)抗氧化应激信号通路有关^[18]。

此外,研究发现大蒜辣素能够降低异丙肾上腺素(isoproterenol, ISO)引起的大鼠心电图T波的增加,通过调节c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路,减轻心肌缺血大鼠模型的氧化应激损伤和心肌细胞凋亡^[19]。上述研究结果显示,大蒜辣素能够诱导H₂S生成,通过调控eNOS/NO、Nrf2/HO-1信号通路,减轻心肌细胞氧化应激损伤,抑制心肌细胞凋亡,改善心肌缺血损伤,见图2、表1。然而心肌缺血除了会引起心肌细胞氧化应激损伤及心肌细胞凋亡外,还会诱导无菌炎症反应,导致心肌细胞损伤和不良的心脏重塑^[20-21]。大蒜辣素在其他的研究中显示其对炎症反应有较好的抑制作用,其能否通过抑制缺血心肌的炎症反应,改善心肌缺血损伤,有待研究。

1.2 减轻心肌缺血/再灌注损伤 心肌缺血/再灌注损伤(myocardial ischemia/reperfusion injury, MI/RI)是心肌梗死血管再开通、心脏移植等心肌所受损伤的基础,其特征是由氧化应激、Ca²⁺超载等造成的各种形式的细胞死亡^[22-24]。既往研究发现大蒜辣素可以改善心肌缺血/再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤后的心功能,其可通过抑制Ca²⁺超载,调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)轴加速梗死周围区域毛细血管生成。同时大蒜辣素可激活miR-19a-3p/PI3K/Akt信号通路,抑制β-AR激酶(β-AR kinase, GRK2)/磷脂酶C-γ(phospholipase C-γ, PLC-γ)/1,4,5-三磷酸肌醇受体(1,4,5-trisphosphate receptors, IP3R)信号通路逆转MI/RI^[25-26]。DENG X Y等^[27]利用猪的原代心肌细胞构建缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)模型,发现大蒜辣素能够增强心肌细胞的活力,通过调控Bax、Bcl-2、切割型半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(cleaved caspase-3)等细胞凋亡相关蛋白表达,减轻H/R诱导的细胞凋亡。这些研究结果表明,大蒜辣素通过对PI3K/Akt信号通路及GRK2/PLC-γ/IP3R信号通路的调控,抑制I/R损伤后心肌细胞氧化应激损伤及Ca²⁺超载,减轻MI/RI,见图2、表2。如1.1项所述,大蒜辣素能够通过诱导H₂S生成,保护缺血心肌,其是否也能够通过诱导H₂S生成,减轻MI/RI,需进一步研究。本课题组前期研究发现,大蒜辣素在心肌缺血/再灌注的不同阶段对心肌均有较好的保护作用,其不同阶段发挥保护作用的机制目前正在研究中。

1.3 改善心肌纤维化 心肌纤维化主要表现为心肌成纤维细胞过度增殖与分化而引起心肌间质扩张与重构,其病理机制是心肌外基质过度累积、排列紊乱、胶原网络重建^[28]。早期研究发现大蒜辣素可改善心肌梗死、高血压病、糖尿病

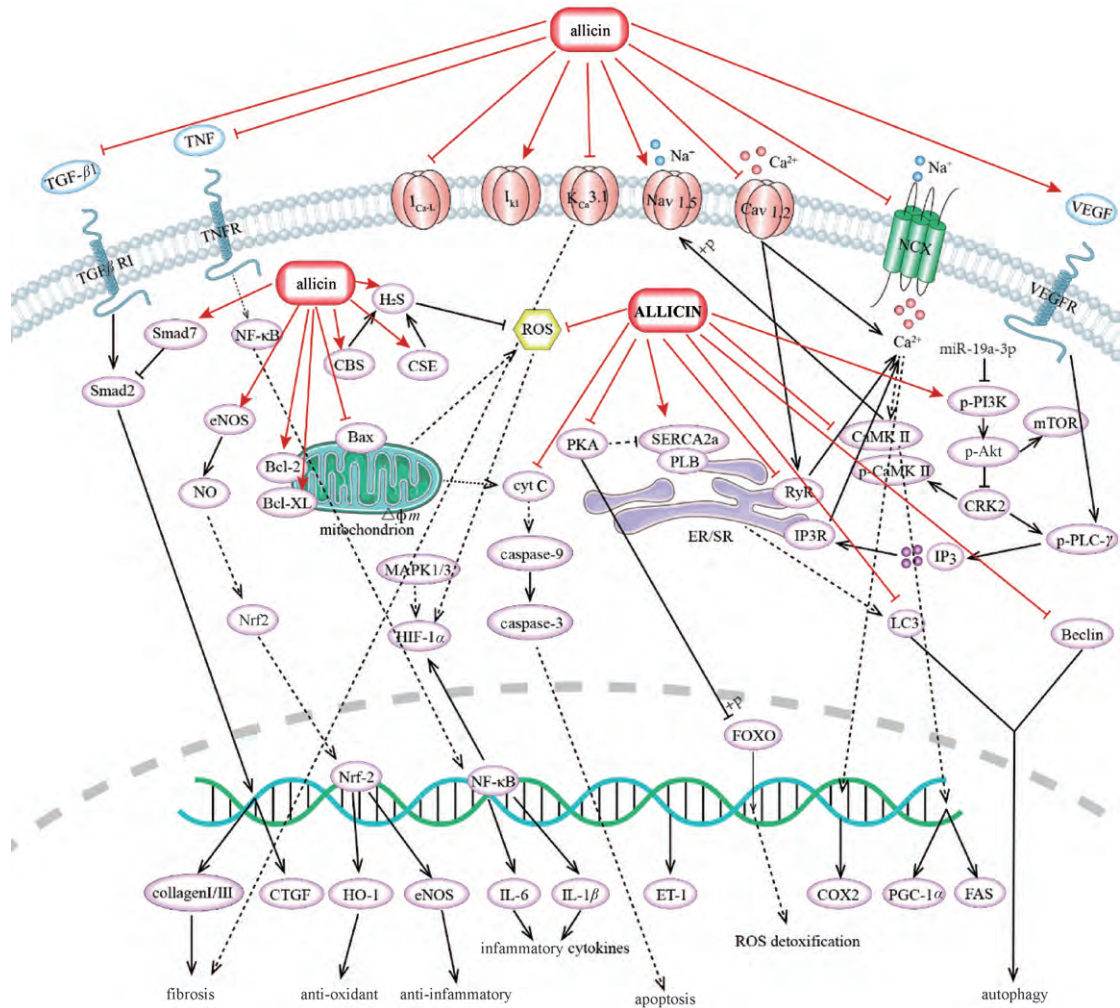


图2 大蒜辣素对心脏保护作用的相关机制

Fig. 2 Mechanism of the cardioprotective effect of allicin

等疾病诱发的心肌纤维化。大蒜辣素能够抑制胶原纤维增生,通过调控转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smads 信号通路,下调 I 型胶原蛋白 (collagen I)、III 型胶原蛋白 (collagen III)、TGF- β 1 和 Smad3 表达,上调 Smad7 表达改善心肌梗死后的心肌纤维化^[13,29]。LIU W 等^[30]研究发现,大蒜辣素能够减小自发性高血压病大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 主动脉厚度及主动脉纤维胶原蛋白、减小 SHR 的左心室壁厚度及心肌纤维胶原蛋白,通过抑制钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 II (Ca^{2+} /calmodulin dependent protein kinase II, CaMK II)/NF- κ B 信号通路,改善高血压引起的血管和心脏重塑。李少春^[31]利用血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 构建大鼠心肌纤维化模型,发现大蒜辣素可以抑制心肌成纤维细胞增殖,并抑制心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,从而改善心肌纤维化。大蒜辣素可以降低糖尿病大鼠的血糖及心肌组织胶原含量,通过降低 TGF- β 1、有丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen ac-

tivated protein kinase, MAPK) 1/3、基质金属蛋白酶-8 (matrix metalloprotein-8, MMP-8) 及结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 的表达水平,改善糖尿病大鼠心肌纤维化^[32-33]。据报道,中电导钙激活钾离子通道 (intermediate conductance Ca^{2+} -activated K^{+} channels, $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$) 可调节心肌成纤维细胞的增殖分化,并影响其胶原的产生,研究发现大蒜辣素可以降低 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 的钾电流密度,下调 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 离子通道表达,抑制心肌成纤维细胞的增殖分化,抑制心肌纤维化进程,改善心功能^[31]。由此可见,大蒜辣素对心肌纤维化的改善作用主要通过其对 TGF- β /Smads 信号通路、CaMK II/NF- κ B 信号通路及 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 离子通道的调控作用,见图 2、表 3。有研究显示 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$ 是心肌梗死后室性心律失常新的治疗靶点^[34],大蒜辣素能否通过调控 $\text{K}_{\text{Ca}3.1}$,改善心梗后的室性心律失常有待研究。

1.4 改善心律失常 心脏动作电位产生和/或传导紊乱导致的常规心律改变,称为心律失常^[35-36]。研究发现大蒜辣素

表 1 大蒜辣素改善心肌缺血损伤的作用及机制

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内	Wistar 大鼠、杂种犬	观察蒜氨酸(SAS)+蒜酶(SM)对急性心肌梗血模型大鼠的心肌缺血保护作用; SAS+SM 对麻醉犬急性心肌梗血的影响	300,600 mg·kg ⁻¹ SAS+SM(大鼠),十二指肠给药; 84,168 mg·kg ⁻¹ SAS+SM(犬),十二指肠给药	大蒜辣素显著减小急性心肌梗血模型大鼠、急性心肌梗血模型犬的心肌梗死面积,减轻心肌缺血程度	[13]
体内、外	Wistar 大鼠、H9c2 细胞	制作体内外心肌缺血模型,观察大蒜辣素对心肌缺血后细胞凋亡的保护作用,并探讨其可能的分子机制	1.2、1.8、3.6 mg·kg ⁻¹ 连续 21 d,腹腔注射给药; 0.2、1.5 μmol·L ⁻¹	①大蒜辣素能够改善缺血模型大鼠心肌组织形态学特征,减少 CK、LDH 酶的渗出,降低心肌组织凋亡细胞数,调控凋亡相关蛋白 Bax、Bcl-2 的表达,表明大蒜辣素对心肌缺血诱导的细胞凋亡具有抑制作用;②大蒜辣素能够减少缺血缺氧诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡,抑制细胞内 Ca ²⁺ 超载和线粒体膜电位降低,通过调控凋亡相关蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡,其抑制作用能够被 H ₂ S 合成酶抑制剂部分逆转;③大蒜辣素的抗 H9c2 细胞凋亡作用可能与激活内源性保护通路 eNOS/NO 及 Nrf2/HO-1 抗氧化应激信号通路有关	[14-15,18]
体内	SD 大鼠	明确大鼠心肌组织中硫化氢合成酶的表达,大蒜辣素对 AMI 保护作用及其与 H ₂ S 生成的相关性,大蒜辣素对心肌细胞钙离子转运的影响及其与 H ₂ S 生成的相关性	14 mg·kg ⁻¹ ,十二指肠给药; 14 mg·kg ⁻¹ 连续 4 d,腹腔注射给药	大蒜辣素能够通过诱导 H ₂ S 生成,介导急性心肌梗血中冠状动脉扩张和调节心肌细胞 Ca ²⁺ 稳态,发挥对心肌缺血模型的心脏保护作用	[16-17]
体内	SD 大鼠	探讨大蒜辣素通过 JNK 信号通路对大鼠心肌梗死模型的保护作用	1.2、1.8、3.6 mg·kg ⁻¹ 连续 7 d,腹腔注射给药	大蒜辣素能减轻心肌梗死大鼠模型的氧化应激损伤和心肌细胞凋亡,并能显著调节 JNK 信号通路	[19]

表 2 大蒜辣素减轻心肌缺血/再灌注损伤的作用及机制

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内、外	Wistar 大鼠、大鼠原代心肌细胞	探讨大蒜辣素对心肌缺血/再灌注损伤的保护作用及其机制	1.88 mg·kg ⁻¹ 缺血前 12 h,灌胃给药	大蒜辣素对 MI/R 损伤有保护作用,这种效应可能与抑制 Ca ²⁺ 超载诱导的细胞凋亡和抑制 PI3K 介导的 GRK2/PLC-γ/IP3R 信号通路有关	[25]
体内、外	C57BL/6 小鼠、Tie ²⁺ macrophages	探讨大蒜辣素抵抗 MI/R 的潜在机制	3 mg·mL ⁻¹ ,10 min; 5 mg·mL ⁻¹ ,15 min,静脉注射	大蒜辣素预处理能够激活 miR-19a-3p/PI3K/Akt 通路保护心肌免受 I/R 损伤	[26]
体外	猪原代心肌细胞	评估大蒜辣素对心肌细胞 I/R 损伤的体外保护作用	5、10、20、40 μg·mL ⁻¹	大蒜辣素通过减少细胞凋亡、炎症和线粒体损伤,保护心肌细胞免受缺氧复氧损伤	[27]

能够通过影响多离子通道改善心律失常。CAO H 等^[37]报道大蒜辣素对小鼠心室肌细胞中的瞬时外向钾电流(transient outward potassium current, I_{to})具有抑制作用,高剂量的大蒜辣素($\geq 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能够加速小鼠心室肌细胞中 I_{to} 的电压依赖性失活。HUANG W 等^[38]利用氯化钡(barium chloride, BaCl_2)诱导糖尿病大鼠构建心律失常模型,发现大蒜辣素能够降低模型鼠的血糖水平,并以剂量依赖的方式使心脏的 RR 间期、QT 间期和 QTc [$\text{QTc} = \text{QT}/(\text{RR})^{1/2}$]恢复正常;大蒜辣素能够降低 L 型钙通道(L-type calcium current, $I_{\text{Ca-L}}$)的电流密度,增加内向整流钾通道(inwardly rectifying potassium channels, I_{K1})的电流密度,通过激活钾通道蛋白(Kir2.1),抑制 L 型钙通道蛋白($\alpha 1\text{C}$)表达,抑制 Cav1.2 通道对钙离子的转运,改善心律失常^[39]。此外,大蒜辣素被证明能够有效地降低先天性长 QT 综合征 3 型(long QT syndrome type 3, LQT3)中 $\Delta\text{KPQ-SCN5A}$ 突变而增加的晚期钠电流,通过增加

Nav1.5 在细胞膜上的分布,降低晚期钠电流/最大峰电流($I_{\text{Na,L}}/I_{\text{Na,P}}$)比率,发挥对 LQT3 的治疗作用^[40]。由此可见,大蒜辣素能够影响 I_{to} 、 $I_{\text{Ca-L}}$ 、 I_{K1} 、Cav1.2、Nav1.5 等离子通道,发挥改善心律失常的作用,见图 2、表 4。然而大蒜辣素是如何发挥对离子通道的调控作用,以及除上述离子通道外大蒜辣素能否通过影响其他离子通道改善心律失常,均有待阐明。

1.5 减轻心肌肥厚 心肌肥厚是心脏对血流动力学超负荷的最初反应,是心力衰竭的主要前兆过程之一^[41-42]。LI X H 等^[43]研究发现大蒜辣素能够通过抗氧化应激,降低细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)、硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)等的水平,增加谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)活性,激活 Nrf2/HO-1 抗氧化应激信号通路来阻断氧化损伤,抑制 Ang II 诱导的心肌细胞肥大及心肌纤维化,防止心肌肥厚向

表 3 大蒜辣素改善心肌纤维化的作用及机制

Table 3 Effect and mechanism of allicin in mitigating myocardial fibrosis

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内	Wistar 大鼠	SAS+SM 抗心肌纤维化作用及其机制研究	75、150 mg·kg ⁻¹ SAS+SM 连续 14 d,灌胃给药	大蒜辣素可以显著改善心肌梗死大鼠非梗死区心肌纤维化程度	[13]
体内	Wistar 大鼠	观察大蒜辣素对大鼠心肌梗死后纤维化的影响,并探讨其作用与 TGF-β/Smads 信号通路的关系	1.2、1.8、3.6 mg·kg ⁻¹ 连续 21 d,腹腔注射给药	大蒜辣素具有抑制心肌梗死后心肌纤维化发生的作用,这一作用的发生与调节 TGF-β/Smads 信号通路有关。大蒜辣素可通过下调 TGF-β1 和 Smad3 表达,上调 Smad7 表达改善心肌梗死后纤维化的发生	[29]
体外	大鼠原代心肌成纤维细胞	探究大蒜辣素对 Ang II 刺激后的心肌成纤维细胞增殖及分泌功能的影响,探讨大蒜辣素抗心肌纤维化作用的可能机制	0.2、1、5 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素可显著抑制由 Ang II 刺激导致的心肌成纤维细胞增殖,抑制心肌成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,大蒜辣素还可抑制心肌成纤维细胞 K _{Ca} 3.1 电流密度,这一作用与影响 K _{Ca} 3.1 的激活性质无关,而是通过下调细胞 K _{Ca} 3.1 通道表达而实现	[30]
体内	自发性高血压大鼠	评估大蒜辣素对自发性高血压病大鼠血管和心脏重塑的影响	14 mg·kg ⁻¹ 连续 4 周,灌胃给药	大蒜辣素可以通过抑制 CaMK II/NF-κB 信号通路来改善高血压引起的血管和心脏重塑	[31]
体内	SD 大鼠	探讨大蒜辣素对大鼠心肌纤维化和 MAPK1/2 和 MMP-8 表达的改善作用	40 mg·kg ⁻¹ 连续 8 周,腹腔注射给药	大蒜辣素能改善糖尿病大鼠心肌纤维化,其机制可能与抑制 MAPK1/3/MMP-8 信号通路有关	[32]
体内	Wistar 大鼠	评价大蒜辣素对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠心肌损伤的保护作用	4、8、16 mg·kg ⁻¹ 连续 28 d,腹腔注射给药	大蒜辣素可以有效地保护心肌细胞凋亡和纤维化	[33]

表 4 大蒜辣素改善心律失常的作用及机制

Table 4 Effect and mechanism of allicin in alleviating arrhythmia

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体外	C57 小鼠原代心室肌细胞	研究大蒜辣素对小鼠心室肌细胞中 I _{to} 的影响	10、30、100、300 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素能抑制小鼠心室肌细胞中的 I _{to}	[37]
体内、外	Wistar 大鼠、大鼠原代心肌细胞	评估大蒜辣素对链脲毒素诱导的糖尿病大鼠的抗心律失常作用,并探讨可能的机制	4、8、16 mg·kg ⁻¹ 连续 28 d,腹腔注射;125、250、500 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素通过激活钾通道蛋白(Kir2.1),抑制 L 型钙通道蛋白(α1C)表达对链脲毒素诱导的糖尿病大鼠发挥抗心律失常作用	[38]
体外	SD 大鼠原代心肌细胞	评估大蒜辣素对大鼠原代心肌细胞 Cav1.2 通道表达的影响	0.000 1、0.001、0.01、0.1、1、10、100 μg·mL ⁻¹	大蒜辣素通过干扰 Ca ²⁺ 的转运,抑制心脏 Cav1.2 通道,发挥抗心律失常作用	[39]
体外	HEK293 细胞	探究大蒜辣素对 HEK293 细胞中 ΔKPQ-SCN5A 突变引起的晚期钠电流的影响	30 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素被证明能够有效地降低因 ΔKPQ-SCN5A 突变而增加的晚期钠电流,从而将 I _{Na,I} /I _{Na,P} 的比率从 0.94%±0.04%降至 0.32%±0.02%	[40]

心肌功能障碍的发展。BA L 等^[44]利用腹主动脉缩窄术构建心肌肥厚模型,发现大蒜辣素能够降低左心室舒张末期压力,增加左心室收缩压及左室内压变化速率,降低 2 种心肌肥厚标志物脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)及 β-肌球蛋白重链(β-myosin heavy chain, β-MHC)水平,抑制自噬相关蛋白微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated protein light chain 3, LC3-II)和 Bcl-2 同源结构域蛋白(Bcl-2)的蛋白表达,对其作用机制进一步研究发现大蒜辣素通过激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和 MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)/mTOR 信号通路抑制自噬调节病理性心肌肥厚。总之,大蒜辣素可能主要通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路及 mTOR 信号通路,发挥

抗氧化应激及抑制自噬的作用,从而减轻病理性心肌肥厚,见图 2、表 5。虽然大蒜辣素在抑制心肌细胞肥大,减轻病理性心肌肥厚方面有着较好的药效,但对其作用机制的研究屈指可数。

1.6 其他 除上述药理作用外,大蒜辣素对反复力竭运动及抗肿瘤药物引起的心脏损伤也具有一定的保护作用。FAN Y Y 等^[45]研究发现,大蒜辣素可增加反复力竭运动大鼠的心肌超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,缓解大鼠心肌细胞肿胀和炎症细胞浸润,通过激活 Akt 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent mating type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)增强叉头框转录因子 O3A(fork-head box transcription factor O3A, FOXO3A)的磷酸化,保护大鼠心肌细胞不受氧化应激引起的损伤和凋亡。葱环类抗肿

表 5 大蒜辣素减轻心肌肥厚的作用及机制

Table 5 Effect and mechanism of allicin in mitigating cardiac hypertrophy

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内	SD 大鼠	大蒜辣素对 Ang II 诱导的心肌肥厚的影响	180 mg · kg ⁻¹ 连续 8 周, 饮食添加	大蒜辣素可通过增强 Nrf2 抗氧化信号通路, 防止心肌重塑的发生, 防止心肌肥厚向心肌功能障碍的发展	[43]
体内、外	Wistar 大鼠、新生大鼠原代心肌细胞	研究大蒜辣素对心肌肥厚的心脏保护作用与自噬之间的关系	5、10、20 mg · kg ⁻¹ 连续 4 周, 腹腔注射; 25、50、100 μmol · L ⁻¹	大蒜辣素可以通过激活 PI3K/Akt/mTOR 和 MAPK/ERK/mTOR 信号通路抑制自噬来调节病理性心肌肥厚	[44]

瘤抗生素——多柔比星是一种广谱抗肿瘤药, 但由于其具有心脏毒性, 使其临床应用受到限制, 大蒜辣素能够通过抑制多柔比星引起的心脏氧化损伤、细胞凋亡和炎症反应, 发挥对心脏的保护作用^[46], 见图 2、表 6。

表 6 大蒜辣素改善心脏其他损伤的作用及机制

Table 6 Effect and mechanism of allicin in alleviating other cardiac injuries

实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
SD 大鼠	研究大蒜辣素对反复力竭运动大鼠心肌氧化损伤的影响及其分子机制	4. 2、6. 3、12. 6 mg · kg ⁻¹ 连续 7 d, 腹腔注射给药	大蒜辣素通过激活 Akt 和 SIRT1 来增强 FOXO3A 的磷酸化, 从而保护大鼠心肌细胞在反复力竭运动中免受氧化应激引起的损伤和凋亡	[45]
瑞士白化小鼠	评估大蒜辣素对多柔比星诱导的心脏毒性的影响	10、20 mg · kg ⁻¹ 连续 14 d, 灌胃给药	大蒜辣素能有效缓解急性多柔比星中毒引起的心脏氧化损伤、细胞凋亡和炎症反应	[46]

注: 实验类型均为体内(表 8 同)。

2 大蒜辣素对血管的保护作用

2.1 抗动脉粥样硬化 脂质代谢异常是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)重要的危险因素^[47]。研究发现, 大蒜辣素能够降低高胆固醇饮食小鼠体内总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量^[48], 减轻高胆固醇饮食引起的氧化应激损伤、炎症反应、血管功能障碍和主动脉病变^[49]。LIN X L 等^[50]研究发现, 大蒜辣素能够显著降低 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的 TC 水平, 促进细胞内胆固醇外流, 通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator activated receptor γ, PPARγ)/肝 X 受体 α(liver X receptor alpha, LXRα)信号通路, 上调 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达, 减少 THP-1 泡沫细胞中的脂质堆积。对大蒜辣素改善脂质代谢异常作用的进一步研究发现, 其可通过激活胆固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding proteins 2, SREBP2)上调低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的表达, 抑制肝细胞核因子 1α(hepatocyte nuclear factor 1α, HNF1α)下调前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)的表达, 发挥降血脂作用^[51]。

最近研究发现, 氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)也是促进 AS 的一种新的独立危险因素, TMAO 不仅参与炎症反应、氧化应激、糖代谢, 还参与胆固醇和胆汁酸代谢、泡沫细胞形成以及血小板活化^[52]。WU W K 等^[53]、PANYOD S 等^[54]研究

发现, 补充大蒜辣素或生大蒜汁可抑制小鼠和人类通过肠道微生物群将左旋肉碱代谢为 TMAO 的能力, 防止 TMAO 引起的动脉粥样硬化。综上, 大蒜辣素主要通过改善脂质代谢异常、调控肠道微生物群, 发挥抗 AS 作用, 见图 3、表 7。除上述危险因素之外, 研究表明吸烟、肥胖、糖尿病或糖耐量异常等也是 AS 的主要危险因素。对大蒜辣素的研究显示, 大蒜辣素能够降低糖尿病模型小鼠的血糖水平, 激活棕色脂肪组织, 调节能量稳态, 治疗肥胖和相关代谢紊乱^[55-57]。大蒜辣素如何通过降低血糖、治疗肥胖, 发挥抗 AS 作用, 有待研究。

2.2 抗高血压 高血压是 CVD 主要危险因素之一, 也是 CVD 发病和死亡的最常见因素^[58]。研究表明大蒜辣素具有降血压作用, 可使高血压病患者的收缩压和舒张压均降低 10%^[59], 大蒜辣素还能够降低由于慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)^[60]及糖尿病(diabetes mellitus, DM)^[61]所引起的高血压。研究人员利用皮下注射地塞米松诱导建立高血压病模型后给予 8 mg · kg⁻¹ 的大蒜辣素, 结果显示大蒜辣素对该模型具有降血压作用^[62]。崔天薇等^[63-64]利用 SHR 探究大蒜辣素单次给药或长期给药其发挥降压作用的机制, 结果显示无论是单次给药还是长期给药, 大蒜辣素均能诱导 H₂S 生成, 舒张血管(其舒张作用呈现剂量依赖性及内皮依赖性), 并显著降低 SHR 的收缩压和舒张压。在长期给药研究中发现大蒜辣素的内皮依赖性血管扩张作用是由 NO-鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、前列环素(prostacyclin, PGI₂)-腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)-环磷酸腺苷

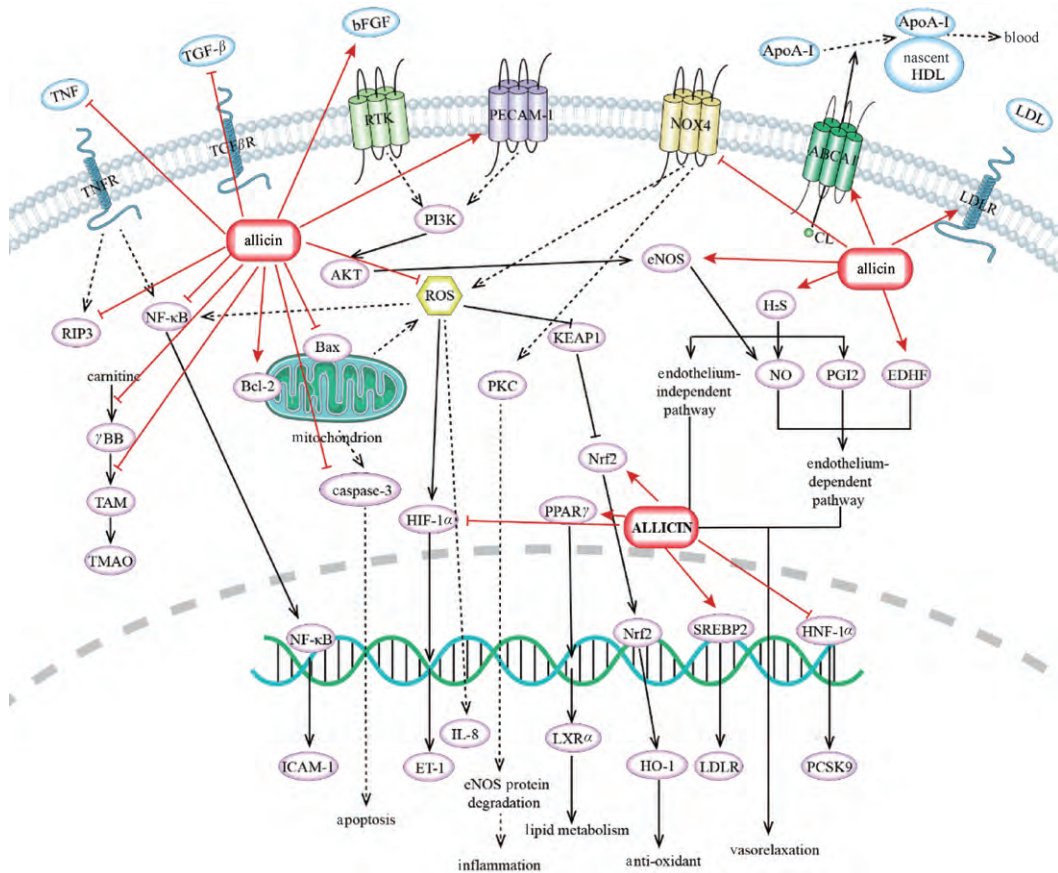


图3 大蒜辣素对血管保护作用的相关机制
Fig. 3 Mechanism of the vascular protective effect of allicin

表7 大蒜辣素抗动脉粥样硬化的作用及机制
Table 7 Anti-atherosclerosis effect and mechanism of allicin

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量、方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内	ICR 小鼠	研究大蒜辣素降胆固醇作用	5、10、20 mg·kg ⁻¹ , 连续口服给药 12 周	大蒜辣素可作为一种降低胆固醇候选物质, 防止动脉粥样硬化的发生	[48]
体内	雄性新西兰大白兔	研究大蒜辣素能否预防高胆固醇饮食所致的雄性兔氧化应激、炎症和内皮功能障碍	10 mg·kg ⁻¹ , 连续口服给药 4 周	大蒜辣素可能有助于减少高胆固醇兔子的氧化应激、炎症、血管功能障碍和主动脉病变	[49]
体外	THP-1 细胞	通过观察大蒜辣素对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞脂质蓄积和胆固醇代谢相关基因表达的影响, 探讨胆固醇外流对 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞的影响	5 g·L ⁻¹	大蒜辣素通过激活 PPARγ/LXRα 通路, 上调 ABCA1 的表达, 促进胆固醇外流, 减少 THP-1 泡沫细胞中的脂质堆积	[50]
体外	HepG2 细胞	研究大蒜辣素对 HepG2 细胞中 LDLR 和 PCSK9 的表达的影响	200 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素通过激活 SREBP2 上调 LDLR 的表达, 抑制 HNF1α 下调 PCSK9 的表达, 发挥降低血脂的作用	[51]
体内	C57BL/6 小鼠	探究大蒜辣素能否通过调节肠道微生物来减少摄入的 L-carnitine 转化为 TMAO	10 mg·kg ⁻¹ 连续 6 周, 灌胃给药	大蒜辣素能够有效中和每日摄入左旋肉碱所诱发的肠道微生物群产生 TMAO 的能力	[53]
体内	C57BL/6 小鼠; ApoE ^{-/-} 小鼠; 高 TMAO 患者	探究生蒜中的大蒜辣素能否通过调节肠道微生物群及其代谢物改善动脉硬化	10 mg·kg ⁻¹ 连续 2 周, 灌胃给药; 10 mg·kg ⁻¹ 连续 15 周, 灌胃给药; 55 mL 生大蒜汁 (相当于 48 mg 大蒜辣素), 连续 1 周, 口服	补充大蒜辣素或生大蒜汁可抑制小鼠和人类通过肠道微生物群的左旋肉碱代谢产生 TMAO, 并防止左旋肉碱引起的 ApoE ^{-/-} 小鼠的动脉粥样硬化	[54]

(cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和内皮源性超极化因子 (endothelium derived hyperpolarizing factor, EDHF) 途径所介导, 其中 H_2S 参与了 NO-sGC-cGMP、PGI₂-AC-cAMP 途径, 但没有参与 EDHF 途径。上述结果显示, 大蒜辣素抗高血压的作用主要是通过诱导 H_2S 生成, 以内皮依赖性的方式

发挥扩张血管的作用, 从而使血压降低, 见图 3、表 8。虽然大蒜辣素有着较好的降血压作用, 但对大蒜辣素降血压作用的机制研究较少, 其除了通过诱导 H_2S 生成使血管扩张发挥降血压作用之外, 是否还通过其他途径发挥抗高血压作用仍需进一步研究。

表 8 大蒜辣素抗高血压的作用及机制

实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
25~55 岁的受试者	探究大蒜辣素能否降低高血压患者血压	25 g 新鲜大蒜加水碾碎的蒜水, 口服给药	大蒜辣素能够降低高血压患者血压, 其生理效应和作用机制应有待进一步研究	[59]
Wistar 大鼠	研究大蒜辣素对地塞米松诱导的 Wistar 大鼠高血压的降压作用	8 mg·kg ⁻¹ 连续 4 周, 灌胃给药	大蒜辣素对地塞米松诱导的 Wistar 大鼠高血压有降血压作用	[60]
Wistar 大鼠	比较大蒜辣素和氯沙坦在实验性 CKD 治疗中的作用	40 mg·kg ⁻¹ , 灌胃给药	大蒜辣素具有抗高血压、抗氧化和肾保护作用	[61]
Wistar 大鼠	研究大蒜辣素在糖尿病高血压大鼠中的可能机制	8 mg·kg ⁻¹ 连续 8 周, 灌胃给药	大蒜辣素可能对糖尿病高血压的治疗有效	[62]
自发性高血压病大鼠	研究大蒜辣素一次性给药对正常大鼠和自发性高血压病大鼠的降压作用, 探讨其与硫化氢 (H_2S) 相关的作用机制	7, 14 mg·kg ⁻¹ , 单次或连续 4 周, 腹腔注射给药	大蒜辣素通过血管舒张特性和 H_2S 机制表现出有效的降血压作用。此外, 大蒜辣素的血管扩张部分依赖于内皮细胞。大蒜辣素的内皮依赖性血管舒张由 NO-sGC-cGMP、PGI ₂ -AC-cAMP 和 EDHF 途径介导, 其中 H_2S 参与前 2 种途径, 但不参与第 3 种途径。内皮非依赖性血管舒张主要归因于 H_2S 的产生	[63-64]

2.3 保护血管内皮细胞 血管内皮细胞是血管腔表面的单层细胞, 内皮细胞异常死亡会引起血管壁的稳态失衡, 引起动脉硬化等疾病^[65]。氧化应激和 ROS 是导致内皮细胞损伤的关键因素^[66], 研究表明大蒜辣素能够通过减少 ROS 的产生, 抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 [poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 的剪切及 Bax 的蛋白表达, 增加 SIRT1 的蛋白表达, 保护人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 免受过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2) 诱导的氧化应激损伤、细胞老化及凋亡^[67-68]。据报道, 氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 能够破坏血管内皮的抗氧化活性, 诱导内皮细胞凋亡, 大蒜辣素能够抑制 ox-LDL 诱导的 caspase-3 的激活、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 的释放、ROS 的生成和 NADPH 氧化酶的激活, 从而抑制 ox-LDL 诱导的 HUVECs 细胞凋亡, 提高 HUVECs 细胞的细胞活力^[69]。在另一项研究中, 大蒜辣素能够增加脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 HUVECs 的细胞活力, 减少中性粒细胞对 LPS 诱导的 HUVECs 的黏附及 NF- κ B 等的蛋白表达, 增加 Nrf2、LXR α 的蛋白表达, 通过抑制线粒体功能障碍和激活 Nrf2 信号通路, 减少 LPS 诱导的 HUVECs 的氧化应激和炎症反应^[70]。WANG S L 等^[71]探究了大蒜辣素对高糖/缺氧诱导的主动脉内皮细胞损伤的保护作用及相关机制, 结果显示大蒜辣素能够增加高糖/缺氧诱导的主动脉内皮细胞的细胞活力, 降低细胞内 ROS 水平、抑制 8-羟基-2-脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2 deoxyguanosine, 8-OHdG)、NF- κ B、NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxi-

dase 4, NOX4) 和低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的蛋白表达及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的活性, 改善高糖/缺氧引起的内皮细胞损伤。

大蒜辣素除了能够减少氧化应激引起的血管内皮细胞损伤外, PUTRI A Y 等^[72]研究发现大蒜辣素可剂量依赖性地增加稳定型冠状动脉疾病患者外周血中内皮祖细胞的增殖。大蒜辣素能够增加心脏肥厚大鼠心脏微血管的血管密度, 改善心脏微血管内皮细胞的功能, 通过增加血小板内皮细胞黏附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1) 蛋白表达, 对 Ang II 诱导的体外心脏微血管内皮细胞功能障碍起保护作用^[73]。LIU D S 等^[74]发现大蒜辣素能够增加血清中 SOD、NO 水平; 降低血清同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY)、丙二醛 (malonaldehyde, MDA)、血浆内皮素 (ET) 水平及 ET/NO 比率; 增加主动脉中基本成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factors, bFGF)、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 等的蛋白表达, 保护血管内皮细胞免受高半胱氨酸血症引起的血管内皮功能障碍。由此可见, 大蒜辣素主要通过调控 Nrf2、HIF-1 α 及 NF- κ B 信号通路, 减少 ROS 的产生, 抑制血管内皮细胞氧化应激损伤和炎症反应, 保护血管内皮免受各种因素引起的损伤, 见图 3、表 9。上述研究结果显示, 大蒜辣素对血管内皮细胞有着较好的保护作用, 但血管除血管内皮细胞外还有血管平滑肌细胞及血管成纤维细胞, 大蒜辣素对血管平滑肌细胞或血管成纤维细胞是否同样具有保护作用及发挥保护作用的机制有待研究。

表 9 大蒜辣素保护血管内皮细胞的作用及机制

Table 9 Effect and mechanism of allicin on vascular endothelial cell

实验类型	实验对象	实验目的	给药剂量及方式	药理作用/相关机制	参考文献
体内、外	Wistar 大鼠、心脏微血管内皮细胞	研究大蒜辣素对心脏肥厚大鼠心脏微血管内皮细胞功能的影响	5、10、20 mg·kg ⁻¹ 连续 4 周,腹腔注射给药;25、50、100 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素通过增加 PECAM-1 改善心脏肥厚大鼠的心脏微血管内皮细胞功能	[67]
体外	人脐静脉内皮细胞	阐明大蒜辣素对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞衰老的影响以及 SIRT1 在此现象中的作用	5 ng·mL ⁻¹	大蒜辣素通过激活 SIRT1 保护 HUVECs 免受 H ₂ O ₂ 诱导的氧化应激损伤和细胞老化	[68]
体外	人脐静脉内皮细胞	研究大蒜辣素对人脐静脉内皮细胞凋亡的影响和机制	1、10、20、40 μg·mL ⁻¹	大蒜辣素能够减轻 HUVECs 细胞的氧化应激损伤,抑制 H ₂ O ₂ 诱导的细胞凋亡	[69]
体外	人脐静脉内皮细胞	研究大蒜辣素对氧化低密度脂蛋白诱导的血管内皮损伤的影响	10、30、100 μmol·L ⁻¹	大蒜辣素通过抑制细胞凋亡和氧化应激,减少氧化低密度脂蛋白诱导的内皮细胞损伤	[70]
体外	人脐静脉内皮细胞	研究大蒜辣素对脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞的保护作用及相关机制	0~40 μg·mL ⁻¹	大蒜辣素通过抑制线粒体功能障碍和激活 Nrf2 减少脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化应激和炎症反应	[71]
体外	内皮祖细胞	分析大蒜辣素对稳定型冠状动脉疾病患者的内皮祖细胞的影响	10、50、100 mg·mL ⁻¹	大蒜辣素可以增加稳定型冠状动脉疾病患者外周血中内皮祖细胞的增殖	[72]
体外	原代小鼠主动脉内皮细胞	探讨大蒜辣素对高糖/缺氧诱导的主动脉内皮细胞损伤的保护作用及相关机制	10 μg·mL ⁻¹	大蒜辣素通过降低 8-OHdG、NF-κB、Nox4 和 HIF-1α 的蛋白水平,抑制 PKC 的活性,改善高糖/缺氧引起的内皮细胞损伤	[73]
体内	Wistar 大鼠	探讨大蒜辣素对高半胱氨酸血症引起的大鼠实验性血管内皮功能障碍的影响和机制	6、10 mg·kg ⁻¹ 连续 6 周,腹腔注射给药	大蒜辣素能抑制高半胱氨酸血症引起的脂质过氧化,调节 ET 和 NO 的平衡,表明大蒜辣素可能对预防高半胱氨酸血症引起的内皮功能障碍有帮助	[74]

3 提高大蒜辣素稳定性的方法

大蒜辣素 (allicin, diallyl thiosulfinate) 化学名为二烯丙基硫代亚磺酸酯, 分子式 C₆H₁₀OS₂, 相对分子质量 162.3, CAS 号 539-86-6。大蒜辣素是大蒜中的主要活性成分, 然而大蒜辣素由于稳定性不佳, 限制了其相关研究及临床应用。WANG H P 等^[75]对影响大蒜水提取液中大蒜辣素稳定性的因素进行了研究, 结果表明大蒜辣素易受 pH、温度等因素影响, 高浓度大蒜辣素比低浓度大蒜辣素更稳定。新疆医科大学药学院陈坚教授课题组联合新疆埃乐欣药业有限公司以蒜氨酸、蒜酶为原料, 制备了高纯度大蒜辣素, 其纯度 ≥95.0%, 极大地提高了大蒜辣素的纯度和稳定性^[76]。

除提高大蒜辣素纯度, 增加其稳定性之外, 研究人员将性质稳定的大蒜辣素前药-蒜氨酸与蒜氨酸裂解酶利用药剂学手段将其制备成稳定制剂, 如周圆等^[77]将蒜氨酸和蒜氨酸裂解酶制备成双层片芯, 外层配以控酸组分, 制备大蒜辣素前体包芯片; 陶娟等^[78]将分别将蒜氨酸、蒜氨酸裂解酶和控酸剂制成微丸并压制成微丸片, 制备大蒜辣素前体微丸片; 艾波等^[79]将蒜氨酸、蒜氨酸裂解酶和隔离层分别制粒压片, 之后按照蒜氨酸片、隔离片、蒜氨酸裂解酶片顺序将其压制成三层片并在三层片外包裹肠溶衣, 得到大蒜辣素多层肠溶片。上述方法不仅能够体内获得较高产率的大蒜辣素, 而且能够解决大蒜辣素体外稳定性差的问题。此外研究人员利用聚吡咯纳米粒子、甘草次酸表面修饰明胶纳米颗粒等纳米材料负载大蒜辣素, 构建大蒜辣素纳米颗粒, 不仅提高

了大蒜辣素的稳定性, 还增加了大蒜辣素的药理活性^[80-82]。综上, 目前多通过提高纯度、利用纳米载体包载、制备蒜氨酸/蒜氨酸裂解酶二元制剂等手段提高大蒜辣素稳定性。

4 小结与展望

CVD 作为发病率和病死率最高的疾病, 给全球带来了巨大的社会和经济压力。大蒜辣素具有抗氧化应激损伤、抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、诱导 H₂S 生成、抑制心脏重构、调节脂质代谢及肠道微生物群、舒张血管等多种药理活性, 在治疗 CVD 方面展现出广阔的应用前景。然而, 大蒜辣素的体内药物代谢动力学过程相关研究较少, 大蒜辣素进入体内是直接和疾病靶点结合, 还是通过其代谢产物间接结合疾病靶点发挥药效, 值得深入研究。

大蒜资源丰富, 价格低廉, 大蒜辣素作为大蒜的主要活性成分, 不仅具有心血管保护作用, 而且对心血管疾病的危险因素也具有一定的防治作用, 是极具研究价值与开发前景的心血管疾病治疗药用化合物。加强对大蒜辣素药理作用机制的研究, 积极阐明其心血管保护作用及相关作用机制, 有助于大蒜辣素药物的开发和临床应用, 满足 CVD 患者的用药需求。

[参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(25): 2361.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病

- 报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553.
- [3] ATTARDO S, MUSUMECI O, VELARDO D, et al. Statins neuromuscular adverse effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8364.
- [4] GHOUSE J, TRAGANTE V, MUHAMMAD A, et al. Polygenic risk score for ACE-inhibitor-associated cough based on the discovery of new genetic loci [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(45): 4707.
- [5] 李新霞, 史荣梅, 刘睿婷. 大蒜主要化学成分及检测标准[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(6): 697.
- [6] LIN J J, CHANG T, CAI W K, et al. Post-injury administration of allicin attenuates ischemic brain injury through sphingosine kinase 2: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Neurochem Int*, 2015, 89: 92.
- [7] HAASE H, HIEKE N, PLUM L M, et al. Impact of allicin on macrophage activity[J]. *Food Chem*, 2012, 134(1): 141.
- [8] SHARIFI-RAD J, SILVA N C C, JANTWAL A, et al. Therapeutic potential of allicin-rich garlic preparations: emphasis on clinical evidence toward upcoming drugs formulation [J]. *App Sci*, 2019, 9(24): 5555.
- [9] SALEHI B, ZUCCA P, ORHAN I E, et al. Allicin and health: a comprehensive review[J]. *Trend Food Sci Technol*, 2019, 86: 502.
- [10] BORLINGHAUS J, ALBRECHT F, GRUHLKE M C, et al. Allicin: chemistry and biological properties[J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 12591.
- [11] ZHANG L, MA X H, SHI R M, et al. Allicin ameliorates imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation via disturbing the interaction of keratinocytes with IL-17A [J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(5): 628.
- [12] PEI J Q, CAI L, WANG F, et al. LPA₂ contributes to vascular endothelium homeostasis and cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2022, 131(5): 388.
- [13] 李峰杰. SAS+SM 抗心肌缺血作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [14] 马丽娜. 大蒜辣素抗缺血诱导的大鼠心肌细胞凋亡作用及机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [15] MA L N, LI L D, LI S C, et al. Allicin improves cardiac function by protecting against apoptosis in rat model of myocardial infarction[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(8): 589.
- [16] 刘伟宇. 大蒜辣素调控心肌细胞钙转运的抗心肌缺血作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [17] CUI T W, LIU W Y, YU C H, et al. Protective effects of allicin on acute myocardial infarction in rats via hydrogen sulfide-mediated regulation of coronary arterial vasomotor function and myocardial calcium transport[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 752244.
- [18] MA L N, CHEN S K, LI S C, et al. Effect of allicin against ischemia/hypoxia-induced H9c2 myoblast apoptosis via eNOS/NO pathway-mediated antioxidant activity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3207973.
- [19] XU W, LI X P, LI E Z, et al. Protective effects of allicin on ISO-induced rat model of myocardial infarction via JNK signaling pathway[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9/10): 505.
- [20] ZHANG Z W, CHEN Y, ZHENG L X, et al. A DUSP6 inhibitor suppresses inflammatory cardiac remodeling and improves heart function after myocardial infarction[J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16(5): dmm049662.
- [21] HAN D J, WANG F H, QIAO Z T, et al. Neutrophil membrane-camouflaged nanoparticles alleviate inflammation and promote angiogenesis in ischemic myocardial injury [J]. *Bioact Mater*, 2022, 23: 369.
- [22] XIAO H W, ZHANG M Y, WU H, et al. CIRCIL exacerbates cardiac ischemia/reperfusion injury by interacting with Ku70[J]. *Circ Res*, 2022, 130(5): e3.
- [23] MA X H, LIU J H, LIU C Y, et al. ALOX15-launched PUFA-phospholipids peroxidation increases the susceptibility of ferroptosis in ischemia-induced myocardial damage[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 288.
- [24] REDD M A, SCHEUER S E, SAEZ N J, et al. Therapeutic inhibition of acid-sensing ion channel 1a recovers heart function after ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2021, 144(12): 947.
- [25] GAO T, YANG P, FU D L, et al. The protective effect of allicin on myocardial ischemia-reperfusion by inhibition of Ca²⁺ overload-induced cardiomyocyte apoptosis via the PI3K/GRK2/PLC-gamma/IP3R signaling pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15): 19643.
- [26] LIU M R, YANG P, FU D L, et al. Allicin protects against myocardial I/R by accelerating angiogenesis via the miR-19a-3p/PI3K/AKT axis[J]. *Aging-Us*, 2021, 13(19): 22843.
- [27] DENG X Y, YANG P, GAO T, et al. Allicin attenuates myocardial apoptosis, inflammation and mitochondrial injury during hypoxia-reoxygenation: an *in vitro* study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 200.
- [28] 周子默, 周驰, 杨雅元, 等. 心肌纤维化的发病及治疗研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2022, 36(5): 452.
- [29] 李少春, 马丽娜, 陈坚, 等. 大蒜辣素对大鼠心肌梗死后纤维化的影响及与 TGFβ/Smads 信号通路的关系 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2517.
- [30] LIU W, XU S, LIANG S, et al. Hypertensive vascular and cardiac remodeling protection by allicin in spontaneous hypertension rats via CaMK/NF-kappaB pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113802.
- [31] 李少春. 大蒜辣素对心肌缺血大鼠的心肌保护作用及机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [32] ZHANG Y Y, QIAN C Z. Allicin improve myocardial fibrosis by regulation mitogen-activated protein kinase 1/3 and matrix metalloprotein-8 expression[J]. *J Biomater Tissue Eng*, 2019, 9(12): 1621.
- [33] LIU Y, QI H P, WANG Y, et al. Allicin protects against myo-

- cardial apoptosis and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(8/9): 693.
- [34] 费聿东. 巨噬细胞通过缝隙连接与 KCa3.1 对心肌梗死后室性心律失常作用的研究[D]. 上海:上海交通大学, 2020.
- [35] 王晓宇, 胡海殷, 季昭臣, 等. 养心定悸胶囊治疗心律失常的疗效及安全性系统评价及 Meta 分析[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(20): 5418.
- [36] VARRO A, TOMEK J, NAGY N, et al. Cardiac transmembrane ion channels and action potentials: cellular physiology and arrhythmogenic behavior[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1083.
- [37] CAO H, HUANG C X, WANG X. Allicin inhibits transient outward potassium currents in mouse ventricular myocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(5): 1896.
- [38] HUANG W, WANG Y, CAO Y G, et al. Antiarrhythmic effects and ionic mechanisms of allicin on myocardial injury of diabetic rats induced by streptozotocin[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013, 386(8): 697.
- [39] HAN D, XU L P, LIU P, et al. Allicin disrupts cardiac Cav1.2 channels via trafficking[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 245.
- [40] CHEN Y T, HUANG Y, BAI J, et al. Effects of allicin on late sodium current caused by deltaKPQ-SCN5A mutation in HEK293 cells[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 636485.
- [41] KASHIHARA T, MUKAI R, OKA S I, et al. YAP mediates compensatory cardiac hypertrophy through aerobic glycolysis in response to pressure overload[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(6): e150595.
- [42] LIN H B, NAITO K, OH Y, et al. Innate immune Nod1/RIP2 signaling is essential for cardiac hypertrophy but requires mitochondrial antiviral signaling protein for signal transductions and energy balance[J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2240.
- [43] LI X H, LI C Y, XIANG Z G, et al. Allicin ameliorates cardiac hypertrophy and fibrosis through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2012, 26(6): 457.
- [44] BA L, GAO J Q, CHEN Y P, et al. Allicin attenuates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting autophagy via activation of PI3K/Akt/mTOR and MAPK/ERK/mTOR signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152765.
- [45] FAN Y Y, ZHANG R, LI Y, et al. Allicin prevents rat cardiomyocytes from oxidative injury and apoptosis during repeated exhaustive exercise via Akt and sirtuin 1 pathways[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2018, 11(8): 7885.
- [46] ABDEL-DAIM M M, KILANY O E, KHALIFA H A, et al. Allicin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 80(4): 745.
- [47] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [48] LU Y, HE Z J, SHEN X Y, et al. Cholesterol-lowering effect of allicin on hypercholesterolemic ICR mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 489690.
- [49] EL-SHEAKH A R, GHONEIM H A, SUDDEK G M, et al. Attenuation of oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits by allicin[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(2): 216.
- [50] LIN X L, HU H J, LIU Y B, et al. Allicin induces the upregulation of ABCA1 expression via PPARgamma/LXRalpha signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39(6): 1452.
- [51] NAWAKA N, WANMASAE S, MAKARASEN A, et al. Allicin and capsaicin ameliorated hypercholesterolemia by upregulating LDLR and downregulating PCSK9 expression in HepG2 cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14299.
- [52] 徐雁云, 陈民利. 肠道菌群与肠屏障互作影响动脉粥样硬化形成的研究进展[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30(7): 973.
- [53] WU W K, PANYOD S, HO C T, et al. Dietary allicin reduces transformation of L-carnitine to TMAO through impact on gut microbiota[J]. *J Funct Foods*, 2015, 15: 408.
- [54] PANYOD S, WU W K, CHEN P C, et al. Atherosclerosis amelioration by allicin in raw garlic through gut microbiota and trimethylamine-N-oxide modulation[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2022, 8(1): 4.
- [55] ARELLANO-BUENDÍA A S, CASTAÑEDA-LARA L G, LOREDO-MENDOZA M L, et al. Effects of allicin on pathophysiological mechanisms during the progression of nephropathy associated to diabetes[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1134.
- [56] ZHANG C H, HE X Y, SHENG Y, et al. Allicin-induced host-gut microbe interactions improves energy homeostasis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10682.
- [57] ZHANG C H, HE X Y, SHENG Y, et al. Allicin regulates energy homeostasis through brown adipose tissue[J]. *iScience*, 2020, 23(5): 101113.
- [58] CAREY R M, MORAN A E, WHELTON P K. Treatment of hypertension: a review[J]. *J Am Med Assoc*, 2022, 328(18): 1849.
- [59] BHARDWAJ K, VERMA M, VERMA N, et al. Effect of long term supplementation of active garlic allicin in reducing blood pressure in hypertensive subjects[J]. *Int J Adv Med*, 2015, 2(3): 231.
- [60] GARCIA TREJO E M A, ARELLANO BUENDIA A S, SANCHEZ REYES O, et al. The nefarious effects of allicin in chronic kidney disease are comparable to losartan[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1980.
- [61] DUBEY H, SINGH A, PATOLE A M, et al. Allicin, a SUR2 opener: possible mechanism for the treatment of diabetic hypertension in rats[J]. *Revista Brasileira De Farmacognosia*, 2012, 22(5): 1053.
- [62] DUBEY H, SINGH A, PATOLE A M, et al. Antihypertensive effect of allicin in dexamethasone-induced hypertensive rats[J].

- Integr Med Res, 2017, 6(1): 60.
- [63] 崔天薇, 余丞浩, 刘伟宇, 等. 大蒜辣素的急性降压作用及其与硫化氢相关的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2618.
- [64] CUI T W, LIU W Y, CHEN S K, et al. Antihypertensive effects of allicin on spontaneously hypertensive rats via vasorelaxation and hydrogen sulfide mechanisms[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110240.
- [65] 牛帅, 张锐, 荣智华, 等. 铁死亡在血管内皮损伤机制中的研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(7): 1418.
- [66] 杨春昆, 潘清泉, 吉奎, 等. 川芎嗪对心血管的保护机制综述[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1446.
- [67] LIN X L, LIU Y, LIU M, et al. Inhibition of hydrogen peroxide-induced human umbilical vein endothelial cells aging by allicin depends on sirtuin1 activation[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 563.
- [68] CHEN S S, TANG Y Y, QIAN Y, et al. Allicin prevents H_2O_2 -induced apoptosis of HUVECs by inhibiting an oxidative stress pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 321.
- [69] CHEN X S, PANG S A, LIN J F, et al. Allicin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced endothelial cell injury by inhibiting apoptosis and oxidative stress pathway[J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 133.
- [70] ZHANG M, PAN H, XU Y, et al. Allicin decreases lipopolysaccharide-induced oxidative stress and inflammation in human umbilical vein endothelial cells through suppression of mitochondrial dysfunction and activation of Nrf2[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2255.
- [71] WANG S L, LIU D S, LIANG E S, et al. Protective effect of allicin on high glucose/hypoxia-induced aortic endothelial cells via reduction of oxidative stress[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(4): 1394.
- [72] PUTRI A Y, PIKIR B S, OKTAVIONO Y H, et al. Effects of garlic extract (allicin) on proliferation of endothelial progenitor cells (EPC) in patients with stable coronary artery disease[J]. IOP Conf Ser Earth Environ Sci, 2020, 441(1): 012163.
- [73] SHI P L, CAO Y G, GAO J Q, et al. Allicin improves the function of cardiac microvascular endothelial cells by increasing PECAM-1 in rats with cardiac hypertrophy[J]. Phytomedicine, 2018, 51: 241.
- [74] LIU D S, GAO W, LIANG E S, et al. Effects of allicin on hyperhomocysteinemia-induced experimental vascular endothelial dysfunction[J]. Eur J Pharmacol, 2013, 714(1/3): 163.
- [75] WANG H P, LI X X, LIU X Y, et al. Influence of pH, concentration and light on stability of allicin in garlic (*Allium sativum* L.) aqueous extract as measured by UPLC[J]. J Sci Food Agric, 2015, 95(9): 1838.
- [76] 陈尚珂, 邓丽娟, 胡小霞, 等. 高纯度大蒜辣素及其制备方法: CN108486181A [P]. 2018-01-19.
- [77] 周圆, 郑春丽, 朱家壁. 大蒜辣素前体包芯片的制备[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(23): 2316.
- [78] 陶娟, 苏艳慧, 周圆, 等. 大蒜辣素前体微丸片的制备及其体内评价[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(2): 200.
- [79] 艾波, 王涛, 赵东升, 等. 大蒜辣素多层肠溶片及其制备方法: CN104523637A [P]. 2014-11-08.
- [80] OSSAMA M, HATHOUT R M, ATTIA D A, et al. Enhanced allicin cytotoxicity on HEPG-2 cells using glycyrhethinic acid surface-decorated gelatin nanoparticles[J]. ACS Omega, 2019, 4(6): 11293.
- [81] HATHOUT R M, METWALLY A A, EL-AHMADY S H, et al. Dual stimuli-responsive polypyrrole nanoparticles for anticancer therapy[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2018, 47: 176.
- [82] SOUMYA R S, SHERIN S, RAGHU K G, et al. Allicin functionalized locust bean gum nanoparticles for improved therapeutic efficacy: an *in silico*, *in vitro* and *in vivo* approach[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 109: 740.

[责任编辑 丁广治]