

大蒜提取物防治缺血性脑血管疾病的进展

张久亮¹ 史载祥¹ 张厚毅²

大蒜(*Allium sativum*)为百合科多年生草本植物大蒜的鳞茎,近年来对其提取物(包括大蒜素)进行了大量的研究。除具有抗肿瘤、抗菌的作用外,还具有降低血脂、扩张血管、抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、溶栓等作用^(1, 2)。最近我们又发现大蒜提取物还具有抗自由基保护脑细胞的作用⁽³⁾。为防治缺血性脑血管疾病提供了理论基础。临床应用也已逐渐展开,现将国内外的临床及实验研究资料综述如下,以供参考。

降脂及抗动脉粥样硬化作用

高血脂是导致动脉粥样硬化的重要因素,动脉粥样硬化是缺血性脑血管病的主要病理基础。高血脂又可使血凝增加、血小板聚集及纤维蛋白溶解酶系统活性下降,这些又成为缺血性脑血管疾病的一个重要致病因素。研究表明 cAMP 可调节脂质代谢、膜运转及细胞增殖,钱晓涛等⁽⁴⁾观察到大蒜素可使饲高胆固醇饮食的鹌鹑动脉、肝脏 cAMP 水平明显高于对照组,高春义等⁽⁵⁾亦观察到相似结果。Bordia 等⁽⁶⁾在观察大蒜精油对高血脂症家兔的作用中发现给大蒜精油组血液中 β/α 脂蛋白比值没有显著性改变,而对对照组则发生显著改变,并且发现大蒜精油可明显降低血清中甘油三酯和总胆固醇的含量。国内有研究发现大蒜素不仅具有上述相同作用,并且还可减轻动脉粥样硬化灶的形成,提高血清中 α 脂蛋白的含量⁽⁷⁾。Bordia 等^(8, 9)还发现大蒜提取物可明显降低高胆固醇血症家兔的血脂及低密度脂蛋白加极低密度脂蛋白含量,升高高密度脂蛋白含量,并可使主动脉脂质含量下降 72%,动脉粥样硬化灶明显缩小,其降低动脉中脂质含量的作用明显优于安妥明。许荣家等⁽¹⁰⁾对临床脑梗塞及动脉粥样硬化患者给予大蒜素治疗,发现大蒜素可明显降低血清甘油三酯的含量。以上所述表明大蒜提取物对高血脂症及动脉粥样硬化具有良好的防治作用。

溶栓及抗血小板聚集作用

缺血性脑血管病最常见的直接致病因素是脑血栓形成。抗血小板聚集及增加纤溶活性,可有效地阻止血栓的形成或扩大。影响血小板聚集的因素有血小板内 cAMP 水平, $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 水平,膜 Ca 通道的激活及凝血酶的作用等。张胜乐等⁽¹¹⁾发现大蒜素可以

提高血小板内 cAMP 水平,从而抑制血小板的聚集性。众所周知, TXA_2 是强有力的血小板聚集剂,而 PGI_2 则完全相反,二者的平衡维持血管正常的紧张性和血小板正常的聚集作用。在脑缺血及再灌注过程中,由于细胞能量耗竭,膜功能紊乱, Ca 大量进胞浆,同时细胞内钙库也大量释放 Ca,使细胞内 Ca 浓度骤增⁽¹²⁾。高浓度的 Ca 激活磷脂酶 A_2 和 C,使细胞内多不饱和脂肪酸,包括花生四烯酸(AA)大量释放,AA 在酶的作用下生成前列腺素 PGG_2 , PGG_2 可进一步生成 PGI_2 和 TXA_2 。氧自由基及过氧化脂质在此过程中亦大量生成,进而可抑制 PGI_2 合成酶,使 TXA_2 生成过多。使脑血管痉挛和血小板聚集加强,从而加重脑缺血后脑损伤⁽¹³⁾。Makheja 等⁽¹⁴⁾在研究大蒜提取物抑制血小板聚集的机理中发现大蒜提取物可抑制血小板内 TXA_2 的生成。Ali 等⁽¹⁵⁾在观察大蒜提取物对静脉注射花生四烯酸、胶原蛋白动物的血清中 TXB_2 及 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平影响的实验中发现,给大蒜提取物组血清中 TXA_2 比对照组明显降低,但对 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 水平无明显影响。Srivastava⁽¹⁶⁾认为大蒜提取物可降低外源性 AA 对 TXA_2 的生成,可降低血小板内磷脂酶的活性,并可降低 AA 与血小板磷脂的结合。此外还指出大蒜提取物可抑制 A 23187(Ca 离子载体)及肾上腺素对血小板的聚集作用。提示其作用的机制是与抑制细胞膜内 Ca 浓度的升高有关,并认为大蒜提取物可能在各个环节上抑制血小板的聚集。脑缺血发生后纤维蛋白原含量的增加可促使红细胞和血小板的聚集,增加血液粘度,而且纤溶酶活性明显降低,使血液处于高凝状态。提高纤溶活性,即增加溶栓作用及降低纤维蛋白原含量可以有效地保护脑细胞。国内研究发现大蒜素可提高血清纤溶酶活性⁽¹⁾。此外张吟秋等⁽²⁾亦发现大蒜精油可增加纤溶酶活性,同时可降低纤维蛋白原含量及延长全血凝血时间。Bordia 等^(6, 9)的实验结果与此相同,并证明大蒜精油的作用明显优于安妥明。许荣家等⁽¹⁰⁾发现,经大蒜素治疗后可使脑血栓及动脉硬化的患者血小板粘附性明显下降,并且可抑制肾上腺素对血小板聚集的诱导作用。上述表明大蒜提取物可通过其抗血小板聚集,降低纤维蛋白原含量,增加纤溶酶活性等作用对缺血性脑血管病起到良好的治疗作用。

1. 中日友好医院中医心肾科(北京 100029); 2. 山东省滕州市中心人民医院

Ca拮抗性及其扩管作用

脑缺血后细胞内Ca浓度的骤增是造成脑损伤的一个主要因素⁽¹²⁾。应用Ca拮抗剂有一定的疗效。前文已提到大蒜提取物可抑制血小板内Ca的升高,陈淑华等⁽¹⁷⁾发现大蒜素可抑制Calcimycin诱导的血小板聚集,其作用随浓度的升高而加强,并且对CaCl₂及去甲肾上腺素诱导的大鼠主动脉条的收缩也有抑制作用,呈量效关系,与Verpamil(维拉帕米)作用相似。提出大蒜素具有Ca拮抗性。解释了以往发现的大蒜的降压作用⁽¹⁸⁾。

保护脑细胞的作用

现已发现在脑缺血发生后,白细胞被激活,使血液流变性有改变,即变形性下降,粘附性增加。导致白细胞阻塞毛细血管而加重脑缺血。此外白细胞在缺血灶被激活,释放多种活性物质,可直接造成局部脑损伤⁽¹⁹⁾。阻止白细胞粘着及其释放反应便可减少脑梗塞后脑损伤。Mayeux等⁽²⁰⁾报道大蒜中的一种有效成分Allicin可抑制A 23187(Ca载体)诱导的白细胞的释放反应。前文已述在脑缺血及再灌注过程中有大量的AA释放,AA在脂氧合酶作用下生成氢过氧化花生四烯酸(HPETE),其中有5-HPETE和15-HPETE,分别为白三烯(LTs)的前身物。LTs可引起血管的强烈收缩、通透性改变、白细胞活化,从而造成脑损伤⁽¹³⁾。Srivastava⁽¹⁶⁾还发现大蒜提取物可抑制HPETE的生成。由此说明大蒜提取物可抑制LTs的生成及白细胞反应。

近年发现自由基是造成脑缺血-再灌注损伤的一个主要原因,清除自由基便可减轻脑损伤⁽²¹⁾。卢景芬等⁽²²⁾用电子自旋顺磁共振波谱仪(ESR)直接观察(到大蒜提取物可有效地清除超氧阴离子自由基(O₂⁻)及羟自由基(·OH)。韩娜等⁽²³⁾在观察大蒜素在体外可清除(O₂⁻),在体内可以提高GSH-PX和CAT的活性,并可降低LPO的生成。我们在观察大蒜素对大鼠全脑缺血-再灌注血清MDA水平影响的实验中发现,大蒜素组血清MDA水平较对照组明显下降,说明大蒜素具有清除自由基,减轻自由基对脑细胞的损伤作用⁽³⁾。大蒜素的结构式是:CH₂=CH-CH₂-S-S-S-CH₂-CH=CH₂,可人工合成。合成品与天然品理化性质及药理作用一致,为脂溶性物质,可透过血脑屏障⁽⁷⁾。为治疗缺血性脑病提供了有效的保障。史载祥等⁽²⁴⁾率先应用大蒜素治疗经CT确诊的脑梗塞患者,并与已知有效的川芎嗪加低分子右旋糖酐做对照。临床疗效表明大蒜素治疗组优于川

芎嗪加低分子右旋糖酐组。

综上所述,大蒜提取物具有溶栓,抗血小板聚集,扩张血管,Ca拮抗性,抑制白细胞释放反应,抑制白三烯前身物的生成,以及清除自由基保护脑细胞等作用。临床的初步应用已取得良好的效果。我们认为:应用大蒜有效成分治疗缺血性脑血管疾病有着良好的前景。

参 考 文 献

1. 刘直. 大蒜的研究进展. 上海中医药杂志 1989; (5): 45.
2. 张吟秋, 陈珏, 龚维桂. 大蒜精油预防动脉粥样硬化的实验研究. 中成药研究 1984; (6): 23.
3. 张久亮, 史载祥, 郑肖钊, 等. 大蒜素、川芎嗪对实验性脑缺血的保护作用. 中国中西医结合杂志基础理论研究特集 1993; 13(特集): 11.
4. 钱晓涛, 黄文兴. 大蒜新素对高胆固醇饮食的鹌鹑动脉及肝脏cAMP水平的影响. 山东医学院学报 1985; 23: (2)35.
5. 高春义, 徐英杰, 陆通, 等. 大蒜素对实验性高胆固醇血症家兔血和主动脉cAMP的影响. 中西医结合杂志 1991; 11(4): 227.
6. Bordia A, Verma SK, Vyas AK, et al. Effect of essential oil of onion and garlic on experimental atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis. 1977;26: 379.
7. 军队卫生教研室, 等. 合成大蒜素防治动脉粥样硬化症的研究. 第二军医大学学报 1981; 2: 86.
8. Bordia A, Verma SK. Effect of garlic feeding on regression of experimental atherosclerosis in rabbits. Artery, 1980;7(5): 428.
9. Bordia A, Arora SK, Kothari LK, et al. The protective action of essential oils of onion and garlic in cholesterol-fed rabbits. Atherosclerosis. 1975;22: 103.
10. 许荣家, 陈同慧, 王雪青, 等. 大蒜素对血小板功能及血脂影响的临床观察. 中华神经精神科杂志 1990; 23(1): 52.
11. 张胜乐, 徐英杰, 陆通. 大蒜素对实验性高胆固醇血症兔的抗血小板聚集作用. 中西医结合杂志 1986; 6(11): 677.
12. 刘忠奇, 郑建仲, 陈志敏, 等. Ca在脑缺血/再灌注损伤中的作用. 中风与神经疾病杂志 1990; 7(3): 131.
13. CHen S.T, Ysu CH, Hogan EL, et al. Thromboxane, prostacyclin and leukotrienes in cerebral ischemia. Neurology. 1986;36: 466.
14. Makheja AN, Vanderhoek JY, Bailey JM. Inhibition of platelet aggregation and thromboxane synthesis by onion and garlic. The Lancet. 1979;(7): 781.
15. Ali M, Thomson M, Alaqeeb A, et al. Antithrombotic

- activity of garlic: its inhibition of the synthesis of thromboxane- B_2 during infusion of arachidonic acid and collagen in rabbits. Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids. 1990; 41: 95.
16. Srivastava KC. Evidence for the mechanism by which garlic inhibits platelet aggregation. Prostaglandins Leukotrienes and Medicine. 1986;22: 313.
17. 陈淑华, 尹钟洙, 马彬彬, 等. 硫代蒜素的钙拮抗作用. 中国药理学报 1988, 9(6): 533.
18. Ernst E. Cardiovascular effects of garlic (*Allium Sativum*); A review. Pharmtherapeutica. 1987; 5(2): 83.
19. Ernst E, Matrai A, Paulsen F. Leukocyte rheology in recent stroke. Stroke. 1987;18(1): 59.

20. Mayeux PR, Agrawal K, Tou TS, et al. The pharmacological effects of allicin, a constituent of garlic oil. Agents-Actions. 1988;25(1-2): 182.
21. Schmidley JW. Free radicals in central nervous system ischemia. Stroke. 1990;21(7): 1086.
22. 卢景芬, 高梅, 杨铭, 等. 大蒜及分离物清除活性氧自由基的 ESR 研究. 第三届全国自由基生物学与自由基医学学术会议论文摘要汇编 1991: 12.
23. 韩娜, 刘斌, 王美岭. 大蒜素体内外抗氧化的作用. 第三届全国自由基生物学与自由基医学学术会议论文摘要汇编 1991: 12.
24. 史载祥, 杜金行, 武泽民, 等. 大蒜素治疗脑梗塞临床及实验研究. 中国医药学报 1991; 6(1): 33.

(收稿: 1992-02-24 修回: 1994-10-20)

四联疗法治疗流行性出血热并急性肾功能衰竭 40 例

童聚三 郑元悦

自 1990~1993 年我们应用四联疗法治疗流行性出血热(EHF)并急性肾功能衰竭(ARF)40 例, 疗效满意。

临床资料 80 例系我院收治的 EHF 少尿期并发 ARF 患者, 均符合 1987 年全国流行性出血热防治方案(中华传染病杂志 1988; 6(3): 188)与全国“三衰”工作会议制定的 ARF 诊断及分型标准(中医杂志 1988; 30(9): 327)诊断并经免疫荧光镜检测证实 EHF 特异性抗体阳性。随机分为两组, 治疗组 40 例, 男 30 例, 女 10 例, 年龄 20~59 岁, 平均 37.1 岁, 病程 6~14 天, 平均 8.2 天; 其中中型 20 例, 重型 14 例, 危重型 6 例。对照组 40 例, 男 29 例, 女 11 例, 年龄 18~64 岁, 平均 38.2 岁; 病程 6~13 天, 平均 7.8 天; 其中中型 20 例, 重型 15 例, 危重型 5 例。两组资料经统计学处理具有可比性。

治疗方法 治疗组采用四联疗法: (1)每日补 10%葡萄糖溶液(其量均不计前日出量), 少尿者控制在 500~600 ml/24 h, 尿闭者控制在 300~400 ml/24 h。(2)血管扩张剂: 立其丁每次 20~40 mg 加多巴胺 10~20 mg 于 10%葡萄糖溶液中静脉滴注, 每日 2 次, 其剂量及滴速视病情而调整。(3)中药护肾液改良方(组方: 丹参 30 g 生大黄 30 g 白茅根 60 g 黄芩炭 12 g 川芎 12 g 当归 12 g 黄芪 24 g 党参 24 g 甘草 9 g 板蓝根 30 g 金银花 20 g 连翘 20 g 蒲公英 20 g 生地 15 g 玄参 15 g)每日 2~4 剂, 每剂煎汤取汁 300 ml, 60~80 滴/min 高位直肠滴入, 疗程至多尿移行阶段停用。(4)速尿每次 200 mg, 间隔 6~8 h 静脉注射 1 次。对照组:

(1)每日补 10%葡萄糖溶液(其量按前日出量加 500~600 ml/24 h)。(2)速尿 200 mg, 每 6~8 h 静脉注射 1 次。(3)立其丁每次 20 mg 加入 10%葡萄糖溶液中静脉滴注, 如血压偏低改用多巴胺 20 mg 静脉滴注, 均每日 2 次。(4)20%甘露醇每次 125 ml 口服, 每日 2 次(导泻)。

结果 疗效评定标准: 治愈: 临床症状、体征消失, 肾功能及血小板、尿常规复常, 无效: 病情恶化或死亡。结果治疗组治愈 39 例, 死亡 1 例; 对照组治愈 35 例, 死亡 5 例。并发症发生率治疗组为 10%(4/40), 对照组 25%(10/40)。尿素氮及血小板复常时间: 治疗组分别为 8.43 ± 3.23 天及 6.72 ± 3.86 天, 对照组分别为 12.9 ± 3.13 天及 9.31 ± 3.72 天, 两组上述疗效比较均有显著性差异($P < 0.01$)。

体会 EHF 病程至少尿期血浆容量已较正常增加 25%, 采用小剂量液体疗法可以从根本上杜绝高血容量综合征, 立其丁及多巴胺均可扩张肾脏血管, 改善肾组织血液灌注量及肾小球滤过率, 明显减轻和防止肾脏进一步损害, 再加用速尿确能有效的促进利尿。EHF 属中医学温病范畴, 其少尿期肾衰则属“热毒”, “血瘀”, “癃闭”等症, 中药护肾液原方具有清营凉血, 活血化瘀, 通瘀泄浊及通利二便等作用; 但重型 EHF 患者热毒深陷下焦, 结于膀胱, 气化不行, 水道阻遏, 同时邪毒内盛真阴被灼也影响膀胱气化功能, 故在原方中加入板蓝根, 金银花, 生地等清热解毒及滋阴药以弥补其不足。四联疗法临床应用治疗 EHF 并发 ARF 疗效确切、安全, 尤适用广大无血液透析条件的基层医院。

(收稿: 1994-04-04 修回: 1994-11-20)