

· 学术探讨 ·

大蒜作为一种抗氧化剂的喜和忧

张京春 陈可冀

古今中外都认为大蒜(bulb of *Allium sativum*)具有较高的食用和药用价值,在某些西方国家,其相关制剂已作为一种主要的处方药销售。而我国早在晋代《名医别录》、唐代《千金方》及《新修本草》中就已分别记述了它的性能。明代李时珍《本草纲目》指出大蒜出“胡地”,系张骞出使西域带回中国的,认为有“下气、消谷、化肉食”等作用。《证类本草》引陈藏器论大蒜的功用,认为有“久食令人血清”的功效。清代汪昂《本草备要》认为大蒜有“破癥积,化肉食”的效能。由于大蒜辛热臭烈之性盛于葱薤,被誉为“五荤之首”。随着现代科学技术的发展,对大蒜作用机理研究已愈发受到重视。大蒜对人体健康有诸多益处已被广泛接受。大蒜治疗疾病的范围也相当广泛,包括用于治疗心血管疾病、肝病、癌症以及某些微生物感染性疾病等。但大蒜的某些治疗机理仍令人难以琢磨,能够说明其治疗机理的共识理论也尚未形成。现在大家比较公认的是活性氧类物(reactive oxygen species, ROS)可能是许多疾病形成的核心问题,而目前比较引人注意和简明的假说认为大蒜是通过调节 ROS 的调节而发挥作用。然而,大量的数据分析表明,大蒜在抗氧化作用方面,有喜、也有忧。

2003 年 Phytotherapy Research 发表了印度学者关于大蒜功能的综述[Banerjee SK, Mukherjee PK, Maulik SK, et al. Garlic as an antioxidant: the good, the bad and the ugly. Phytotherapy Research 2003; 17(25):97—106],现将其主要观点介绍如下。

1 大蒜具有重要的抗氧化作用

目前德国,已有大蒜制剂处方药的销售。大蒜用于降脂、抗动脉粥样硬化、降糖、抗凝、降压、抗微生物、抗癌、解毒(重金属中毒)、保肝及免疫调节作用等均有报道,然而,其作用机理尚不清楚。一般认为,大蒜能够调节氧化应激作用的不协调,即组织中自由基的产生以及关键性的内源性抗氧化防御作用的不平衡。

ROS 能够损伤生物大分子例如 DNA、碳水化合物和蛋白质。为避免 ROS 的依赖性损伤,生物体以内源性抗氧化作用形式产生保护作用。在不同的内源性抗

氧化物中,诱导型谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)在抑制氧化应激方面起着更重要的作用。但是,在病理状态下内源性抗氧化剂并不能抵抗人体内不断产生的 ROS。天然的外源性抗氧化补充剂如维生素 C、维生素 E、黄酮及 β -胡萝卜素等的应用,已取得了不同程度的成效。几项最新研究成果表明大蒜及其不同制剂也具有相似特征。

抗氧化剂具有与其相反功能的前氧化作用(pro-oxidant effect)一直是科学工作者关注的问题。有某些新发现,如过量维生素 C 也许作为前氧化剂在金属的过渡产物 Fe^{3+} 和 Cu^{2+} 转运中产生作用并可导致脂质过氧化。最近,也有报道称大剂量的生蒜匀浆可产生氧化作用,其对体内细胞可能造成的损害值得注意。

2 大蒜制剂中可能存在抗氧化化合物

各种大蒜制剂的作用和被分离出的各种大蒜化合物的抗氧化应激作用不尽相同(见表 1)。对各种大蒜制剂中的主要有机硫化化合物的名称和化学结构亦有诸多阐述。这些分离的化合物和大蒜不同制剂的抗氧化作用业已被全球研究者所证明。

考虑到多少世纪以来人们一直食用大蒜,所以认为大量食用大蒜是安全的。然而最近一些研究报告揭示了大蒜的一些毒性作用。摄入较高浓度的大蒜提取物可导致小鼠染色体断裂。浓度较低则断裂减少。长期给大鼠喂食高于常规水平的生大蒜可导致贫血、体重下降和由于红细胞溶解而引发的生长发育障碍。以 5ml/kg 的剂量生蒜喂食,可导致大鼠因胃损伤而死亡。幸存的大鼠则表现为肝肿胀、脾脏和肾上腺增大,3~8 天后出现伴有各种形态学改变的红细胞减少。服用 10 天大蒜水提物(每升饮用水含 200g 提取物)表现为天冬氨酸转氨酶(AST)明显升高,肝脏病理组织检查示非特异性损害引起的肝细胞炎性渗出。有报道用新鲜大蒜以 2~4g/kg 的剂量喂食大鼠 7 天可引起肝脏过氧化氢酶活性降低。以每日 1g/kg 的大蒜匀浆喂食 30 天,超微结构研究示肝、心及肾脏中的正常结构的细胞明显减少。以每日 100mg/kg 大蒜素喂食大鼠 15 天,可提高肝脏脂肪酶和 α -葡萄糖苷酶磷酸化酶的活性,降低葡萄糖-6-磷酸酶的活性。这种大蒜诱导细胞结构和功能改变的作用机理尚不十分清楚。

作者单位:中国中医研究院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:张京春, Tel:010-62875599 转 6617

表 1 各种大蒜制剂及所分离出化合物的抗氧化应激作用

	清除自由基	增强内源性 抗氧化物作用	抑制脂质过氧化 及 LDL 氧化	缺血再灌注 损伤的预防	化学诱致 毒性的保护	抑制 P450 细胞色素	增加 NO 生成
生蒜匀浆	++	+	++	+	++	+	++
大蒜素	+/-	-	+/-	-	+/-	+	-
热处理大蒜	++	-	+	-	-	-	-
大蒜粉末	+	-	+	+	+	-	-
久置大蒜提取物	++	++	++	+	++	-	+
N-乙酰半胱氨酸	+	-	++	+	+	-	+
大蒜油(蒸馏)	+	++	+	-	++	+	-
大蒜蛋白	-	-	+	-	+	-	-

另有一些关于大蒜粉末的毒性研究。长期服用大蒜粉末每日 50mg 可导致大鼠精子生成障碍。睾丸和附睾及精囊中盐酸浓度降低及 Leydig 细胞功能的减低,反映了大蒜抗雄性激素的特性。在离体灌注大鼠肝脏中,可发现高浓度的大蒜粉末(200mg/ml)或大蒜素引起的肝脏门脉区细胞损伤,而低浓度时则未观察到损害。另一项体外研究显示应用 5mmol/L 二丙烯基硫化物(diallyl sulphide)氧化大蒜素,可明显降低肝细胞的活力。

还有一项关于大蒜油安全问题的研究示,以 100mg/kg 剂量空腹喂食大鼠 24h 后,可引起致死性损害,其死亡原因是由于严重肺充血而导致急性肺水肿。大蒜油及氧化大蒜素可明显降低大鼠体重,提示其具有毒性作用。但尚未见久置大蒜提取物引起病理变化及毒性反应的报告。

一种从大蒜中衍生的天然化合物并且以大蒜油的形式存在的物质 Ajonet,是与人体谷胱甘肽还原酶基质共存的一种氧化抑制剂,可能有增强细胞氧化应激的作用。Ajonet 具有诱致白血病细胞凋亡的作用,与 NF-κB(Kappa-B)活化有关,这在解释大蒜化合物抗肿瘤的基本分子机理方面迈出了一大步。

上述毒性作用机理还未被充分阐明,但由于生物体的 pH 值和温度的改变,能够自发性地抑制大蒜提取物中存在的硫氧化物与机体中 SH 组酶和蛋白质的相互作用。业已证明大蒜具有抑制碱性磷酸酶、蛋白酶和乙醇脱氢酶的作用,这些酶的变化与大蒜中化学成分相互作用,也许就是大蒜产生毒性的原因。

3 未来研究方向

流行病学调查显示,大蒜的消费量与癌症、心血管病危险性的发生成负相关。其保护机制尚不十分清楚。大蒜含有大量的化学物质,这些化学物质既有抗氧化性活性,亦有氧化活性。从大蒜中确认并提取出抗氧化活性的化合物,并从大蒜中制备出一种无毒性或非氧化制剂是非常重要的。是否放置一段时间的大蒜提取物比新鲜大蒜的抗氧化物与氧化物的混合物对我们的身体健康更有益处?是否这种氧化物与抗氧化物的混合物涉及到维持细胞的氧化还原作用?尚未研究清楚。

大蒜制剂在体外试验中表现为浓度依赖性自由基清除的作用及脂质过氧化物的抑制作用。大蒜及其成分的直接清除自由基作用不如维生素 C 和维生素 E 那样令人满意。大蒜及其相关制剂也可抑制脂质过氧化并表现出在体化学诱致的氧化应激情况下的对抗作用。然而,这些在体效应不仅仅是通过清除自由基作用进行调节。大蒜对化学诱致氧化物质的对抗作用有两个缘由,其一是由于长期服用大蒜使各器官中内源性的抗氧化防御作用得以加强,另一原因是由于 CYP2E1 的不可逆转的抑制作用,CYP2E1 使自由基生成并影响毒性药物的代谢。S-丙烯基半胱氨酸(S-allyl cysteine)抑制 NF-κB(Kappa-B)的转录。NF-κB 能够刺激活性氧化物的产生,大蒜则因其能够调节氮氧合成从而在体内产生抗氧化作用。

应用大剂量大蒜的利弊见于很多研究中。每 1g/kg 的大蒜匀浆可引起心、肝、肾的组织病理学改变。大蒜油应用的剂量范围较大,某些剂量实为毒性剂量,所以进行在体抗氧化作用研究之前,一定要考虑剂量是否在安全范围。

另一项大蒜抗氧化研究,证实了大蒜在体内含有抗氧化作用的活性化合物。蒜氨酸、大蒜素、γ-谷氨酰半胱氨酸、丙烯基硫化物以及在体外试验中表现有抗氧化作用的丙烯基二硫化物等,在生蒜消化后的血清和尿样中均未能测得。因此,不值得通过体外试验研究细胞培养系中大蒜的抗氧化和抑制脂质过氧化物的作用,并推断其效应。最好首先确定大蒜及其代谢产物的血液水平。丙烯基硫醇是食用蒜瓣以后在人呼吸中一直存在的一种主要的硫化物。因此硫醇或其进一步的代谢产物也许就是蒜氨酸、大蒜素和二丙烯基二硫化物发挥的系统生物学作用的化合物。丙烯基硫醇也是一个良好的抗氧化剂。

食用大蒜能够产生明显的抗氧化作用是毋庸置疑的,更主要的问题在于确认大蒜及其大蒜相关产品中含有的特定化合物及其抗氧化效应化合物,以及如何最有成效地应用它们以治疗各种疾病。

(收稿:2003-05-30 修回:2004-02-20)