

· 综述 ·

大蒜中含硫氨基酸研究进展

第一军医大学附属南方医院药学部 (广州 510515) 贾江滨* 许重远 罗景慧 谢立

摘要 介绍以蒜氨酸 (alliin, SACS) 为代表的大蒜等百合科植物中含硫氨基酸化学和药理等方面的研究进展, 为研究大蒜有效活性部位及相关开发提供参考。

关键词 大蒜 蒜氨酸 药理活性

蒜氨酸 (alliin) 化学名为: *S*-烯丙基-*L*-半胱氨酸亚砷 (*S*-allyl-*L*-cysteine sulfoxide, SACS) 是百合科葱属植物大蒜 *Allium sativum* L. 中独特的含硫氨基酸, 在蒜酶作用下生成蒜辣味的大蒜辣素。长期以来, 国内外学者都致力于非极性组分大蒜素、大蒜油、大蒜精油或混合组分大蒜粉、大蒜水提物及不同溶剂大蒜提取物的研究, 取得了大量的研究成果。近年来, 大蒜中的极性单体——蒜氨酸引起了国外学者的重视。1993年, Hayashi 用气液色谱法 (GLC) 分析了大蒜中 SACS 和其它 6 种含硫氨基酸组分, 经氢焰离子化检测器 (FID) 和火焰光度检测器 (FPD) 分析, 证实它们是既含碳元素又含硫元素的氨基酸^[1]。现代研究证明: 以蒜氨酸为代表的含硫氨基酸具有独特的药理活性。

1 大蒜及其他百合科植物中的含硫氨基酸

从大蒜中分离得到 SACS、*S*-烯丙基-*L*-半胱氨酸 (脱氧蒜氨酸, SAC)、*S*-甲基-*L*-半胱氨酸亚砷 (SMCS)、*S*-甲基-*L*-半胱氨酸 (SMC)、半胱氨酸 (cysteine)、蛋氨酸 (methionine)^[1] 和 γ -*L*-谷氨二酰基-*S*-烯丙基-*L*-半胱氨酸 (γ -*L*-glutamoyl-*S*-allyl-*L*-cysteine)^[2]。从大蒜叶即青蒜中分离得到 (-)-*N*-(1'-去氧-1' β -D-吡喃果糖基)-*S*-烯丙基-*L*-半胱氨酸亚砷 [(-)-*N*-(1'-deoxy-1' β -D-fructopyranose)-*S*-allyl-*L*-cysteine sulfoxide} SACS、SMCS (+)-*S*-(反式-1-丙烯基)-*L*-半胱氨酸亚砷 [(+)-*S*-(trans-1-propenyl)-*L*-cysteine sulfoxide, SPCS]^[3]。从大蒜陈品中分离得到 SAC 和 *S*-烯丙基巯基半胱氨酸 (*S*-allyl-mercapto cysteine, SAMC)^[4]。从葱属植物葱 *Allium. cepa*. Linn 中分离得到 SMCS^[5]。从百合科葱属植物小根蒜 *A. macrostemon* Bunge 和薤 *A. chinense* G. Don 的鳞茎中分离得到 SACS 和 SMCS。

2 药理活性

2.1 清除自由基与抗氧化活性: 有关 SACS 抗氧化活性早有报道。1986年 Choi 等就发现 SACS 的体外抗氧化活性优于人参^[6], Rabinkov 等利用自旋捕获和 ESR 技术发现 SACS 在芬顿氧自由基生成系统 [H_2O_2 -Fe(II)] 中具有显著抗氧化活性^[7], 但 Hirata 利用 ECD 实验证实 SACS 在亚油酸氧化系统中无抗氧化作用^[8]。Kourounakis 等指出 SACS 是良好的羟自由基清除剂^[9], SAC 则可保护肺动脉内皮细胞由 H_2O_2 引起的细胞损伤, 抑制内皮细胞释放乳酸脱氢酶 (LDH), 抑制脂质过氧化物的产生。SAMC 对化学发光抑制率为 60% 左右, 其活性与阳性对照品谷胱甘肽相当, SAC 为 33.4% 左右, 其口服能很好吸收和分布。在 1, 1-二苯基-2-苦基偕胺肼 (DPPH) 检测中, SAMC、SAC 均显示出对自由基的消除作用^[4]。

Rietz 等在考察了大蒜单体成分在多种模型中的自由基清除和脂质过氧化抑制作用后提出: 完整的 alliin-allinase 系统对体现以上活性至关重要^[10]。

2.2 抗糖尿病活性: Sheela 等对 SACS 等含硫氨基酸的抗糖尿病活性进行了长期的研究。给四氧嘧啶所致的糖尿病大鼠口服 SACS 和 SMCS, 对糖尿病改善程度相当于阳性对照品格列苯脲和胰岛素, 控制脂类过氧化物则优于这两个药物。同时指出: SACS 对危险因子的形成有抑制作用, 但实验显示只有格列苯脲和胰岛素能显著性增加醋酸盐标记的肝脏胆固醇的转换^[5]。每次口服 SACS 200 mg/kg, 发现能显著性降低糖尿病大鼠血清中碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、LDH 和肝葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-P) 的活性和血清中脂质、葡萄糖的浓度, 同时显著性地增加肝和肠中 3-羟基-3-甲基-谷氨酰辅酶 A

* Address: Jia Jiangbin, Department of Pharmacy, Affiliated Nanfang Hospital, the First Military Medical University, Guangzhou

贾江滨 1997年毕业于第二军医大学药学院, 药学本科专业, 获理学学士学位。现任广州第一军医大学附属南方医院药学部药师, 从事天然药物化学方向的科研工作。分题负责国家自然科学基金 1 项, 广东省中医药管理局科研基金 1 项。

(HM GCo A) 还原酶的活性和肝己糖激酶活性^[11]。体外实验显示, SACS显著刺激从正常小鼠分离出的B细胞的胰岛素分泌, 推测 SACS这一作用是由它的抗氧化和促分泌作用所引起的, 而前者起主导作用, 后者其次^[12]。Sheela等的研究结果证实 SACS和 SMCS能消耗还原型辅酶II (NADPH), 防止胰岛素破坏, 从而具有降血糖作用。

最近 Kawada等的研究指出, SACS能显著增加小鼠体液中肾上腺素和去甲肾上腺素的含量^[13]。因为肾上腺素和去甲肾上腺素对糖代谢的影响与胰岛素有拮抗作用, 所以关于 SACS等含硫氨基酸抗糖尿病活性机制仍需更深入的研究和探讨。

2.3 抗肿瘤活性: 40年代末, Eule就发现了 SACS能抑制大鼠的 Jensen 肿瘤的生长。Nakata报道艾氏腹水癌细胞及 Yoshida 癌细胞经含有 2.77×10^{-7} mol/L SACS的新鲜大蒜液处理后给小鼠接种, 则肿瘤不能生长^[14]。80年代, Cheng等发现荷瘤小鼠瘤灶注射 0.75 mg 的 SACS或蒜硫氨酸, S₁₈₀肿瘤的生长就受到显著性抑制, 同时 SACS可选择性地抑制腺癌细胞中还原谷胱甘肽 (GSH) 依赖的前列腺素 E₂的合成^[15]。还有研究表明 SACS能抑制人体对亚硝胺的合成和吸收, 并刺激体内产生抗癌干扰素, 增强抗癌的免疫力, 可以防止癌细胞的繁殖和扩散, 但这一结果未获得更广泛的支持。

SAC除能保护肝细胞外, 对 DMH诱发的结肠癌有预防作用, 对人体成神经细胞瘤有抗增生的作用^[16]。每周灌胃 3次, 连续两周, SAC可有效地抑制大鼠乳房组织中 7, 12-二甲基苯并蒽诱导的 DNA加合物的形成, 提示有抗乳腺癌发生作用^[17]。

2.4 保肝活性: Hikino等用原代培养的大鼠肝细胞进行试验, 证明大蒜挥发油和 SAMC对 CCl₄所致肝细胞毒有拮抗作用, 主要有效成分也包括 SACS及微量的 SAC和 SMC。用半乳糖胺 (GalN) 所致大鼠肝损伤模型进行体内试验, SAMC显示强效的抗 GalN所致急性肝损害, SACS和 SAMC对由 GalN引起的细胞毒性均有显著抑制作用^[18]。

体外实验表明大蒜水提物对猪肝微粒体中 NADPH细胞色素 P450还原酶和 NADPH细胞色素 P450还原酶活性有抑制作用, 这表明大蒜水提物具有保护微粒体不发生脂质过氧化作用, Oelkers进一步发现 SACS是这一作用的积极因素^[19]。

2.5 神经营养活性: Moriguchi报道从大蒜中提取的几个有机硫化物能促进小鼠海马神经元功能,

SAC能提升有学习效应的轴索分支神经的功能, 该研究结果也证明了 S-烯丙基基团对产生神经营养作用是必须的^[20]。

2.6 协同降血压作用: 将香菇嘌呤与 SACS或大蒜素在 pH 5下制成混合物, 以其制成的制剂在较小剂量下即可降低高血压。SACS或大蒜素在此过程中作为香菇嘌呤的载体而本身并不发挥降血压作用, 该制剂给药无不良反应发生, 在日本已应用于临床^[21]。

2.7 抗血小板聚集活性: Liakopoulou在 1985年报道 SACS具有抑制血小板聚集的作用, 并可降低动脉粥样硬化发生率^[22]。Eckner报道从大蒜叶提取的 4个含硫氨基酸中, 氨基酸糖苷 (-)-N-(1'-去氧-1'-β-D吡喃果糖基)-S-烯丙基-L-半胱氨酸亚砷是唯一的体外抗由 ADP和肾上腺素诱导的血小板聚凝作用的活性物质, 抑制浓度为 1 mmol/L, 而用胶原作为诱导物, 仅观察到微弱的抗凝活性, 能使血小板的滞后时间增加 50%~70%^[3]。

2.8 降血脂活性: 最近的一项研究指出: 大蒜油降血脂证据不足。但以 SACS为代表的含硫氨基酸的降血脂的活性却获得了许多学者的实验支持。

Sheela等对高胆固醇饲养的大鼠给予 SACS, 发现能有效逆转高血脂、动脉粥样硬化、脂质过氧化物的升高, 能使谷胱甘肽分解水平、超氧化物歧化酶和过氧化物酶活性显著性降低。同时大鼠体重、肝重和脂肪的增加也受到显著遏制。Sheela等从大蒜中分离得到 SMCS, 它能控制高胆固醇饲养大鼠的胆固醇过高、肥胖和酶促作用的紊乱, 这是由于 SMCS能在一定程度上抑制转氨酶、碱性磷酸酶、脂肪合成酶和 HM G CoA的活性, 并能刺激体液中胆固醇酰基转移酶、脂肪分解酶的活性, 促进胆汁酸和甾醇的代谢物排泄的结果^[23]。Gebhardt报道 SACS在很高浓度时仅能抑制脂肪酸合成酶, 其研究结果表明除 SACS外, 还存在其他的降血脂活性物质^[24]。尽管有关 SACS等含硫氨基酸的降血脂的活性研究还不多, 但却使长期围绕大蒜有无降血脂活性这一具有争议性的课题有了较为明确的研究位点。

3 与大蒜非极性组分的药理活性区别

长期体外研究结果证实 SACS不具备抗细菌和抗真菌活性。Weber等选用 I 型单纯性疱疹病毒 II 型单纯性疱疹病毒、III 型拟流感病毒、牛痘病毒、水疱性口腔炎病毒和 II 型人鼻病毒进行体外实验均未发现蒜氨酸及 SAC有抗病毒活性^[25]。从大蒜叶中得到的一个氨基酸糖苷和 SACS、SMCS、SPCS等在实验浓度下对草酸青霉、枯草杆

菌、藤黄细球菌及大肠杆菌均未显示出抗细菌和抗真菌活性^[3]。由此可见,与具有优良抗病毒、抗菌活性的大蒜烯(ajoene) 大蒜素(allicin aricine) 大蒜新素(allitridin)等非极性单体相比,SACS等含硫氨基酸是明显与之区别的活性物质,它们的药理活性贡献值得单独研究。

4 化学结构对药理活性的影响

存在于大蒜中的含硫氨基酸之一,蛋氨酸(methionine, 2-氨基-4-甲硫基-丁酸)目前已被开发成制剂在临床应用。从结构上来看,蛋氨酸比 SMC 多一个亚甲基,二者应属同系物,但在药理活性上二者有无区别目前尚无研究。除蛋氨酸外,以 SACS 为代表的大蒜及其他百合科植物中目前已知的含硫氨基酸的结构母体都是 L-半胱氨酸,区别主要在于不同的 S-取代基和有无亚砷基团。

Moriguchi 等已证明了 S-烯丙基基团是产生神经营养活性的必须基团^[20]。Sheela 等研究结果表明亚砷基团是降血脂药理活性的必要结构^[23]。Song 等报道 SACS 不能抑制大鼠乳房组织中 7, 12-二甲苯并蒽诱导的 DNA 加合物的形成,而 SAC 却有很强的抑制作用,说明亚砷基团对这一活性是无效的^[17]。Kawada 等研究了一系列的大蒜中的含硫有机化合物,试图寻找烯丙基基团与药理活性之间的关系,发现二烯丙基二硫化物、二烯丙基三硫化物和 SACS 均能显著增加小鼠体液中肾上腺素和去甲肾上腺素的含量,而不含烯丙基的二硫化物、二烯丙基单硫化物和 SAC 则无效,但所有的烯丙基硫化物都可增加小鼠肩胛间脂褐质中解偶联蛋白质含量^[13]。这说明了烯丙基基团、硫链长度和亚砷基团对于表现不同活性和体现同一活性至关重要。

5 小结

虽然对大蒜药理活性的研究已经进行了几十年,但对其单体的研究目前为止大多集中在 ajoene、allicin、allitridin 等几个早已合成或分离的化合物上,这对于阐明大蒜诸多的药理活性机制是不够的。SACS 的活性在 80 年代才受到少数国外学者的关注,目前对大蒜及其他百合科植物中的含硫氨基酸的研究仍然集中在国外,还不够系统和丰富,它们的潜在价值仍有待发现。但一个已经证实的结论是:含硫氨基酸的确是大蒜的活性成分之一,它们的研究成果对有效开发大蒜药用成分具有深远的意义。

参考文献

1 Hayashi T, *et al.* Biosci Biotechnol Biochem, 1993, 57(1): 162

2 Ueda Y, *et al.* Agric Biol Chem, 1990, 54(1): 163

3 Mü t sch M, *et al.* J Nat Prod, 1993, 56(6): 864

4 Imai J, *et al.* Planta Med, 1994, 60(5): 417

5 Sheela C G, *et al.* Planta Med, 1995, 61(4): 356

6 Choi J H, *et al.* Chem Abstr, 1986, 105 91305d

7 Rabinkov A, *et al.* Biochim Biophys Acta, 1998, 1379(2): 233

8 Hinata R, *et al.* Biosci Biotechnol Biochem, 1996, 60(3): 484

9 Kourounakis P N, *et al.* Res Commun Chem Pathol Pharmacol, 1991, 74(2): 249

10 Rietz B, *et al.* Boll Chim Farm, 1995, 134(2): 69

11 Sheela C G, *et al.* Indian J Exp Biol, 1992, 30(6): 523

12 August K T, *et al.* Experientia, 1996, 52(2): 115

13 Kawada T, *et al.* J Nutr, 1999, 129(2): 336

14 Dausch J G, *et al.* Prev Med, 1990, 19(3): 346

15 Shalinsky D R, *et al.* Prostaglandins, 1988, 37(1): 135

16 Nagae S, *et al.* Planta Med, 1994, 60(3): 214

17 Song K, *et al.* J Nutr, 1999, 129(3): 657

18 Hikino H, *et al.* Planta Med, 1986, (3): 163

19 Oelkers B, *et al.* Arzneim Forsch, 1992, 42(2): 136

20 Moriguchi T, *et al.* Neurochem Res, 1997, 22(12): 1449

21 Matsuda Y. JP57142917, 1982-09-03

22 Liakopoulou K M, *et al.* Phytochemistry, 1985, 24(3): 600

23 Sheela C G, *et al.* Indian J Exp Biol, 1995, 33(5): 337; 33(10): 749

24 Gebhardt R. Arzneim Forsch, 1991, 41(8): 800

25 Weber N D, *et al.* Planta Med, 1992, 58(5): 417

(1999-09-27收稿)

(上接第 434 页)

表 1 不同红豆杉各部位紫杉醇含量(%)

云南红豆杉						南方红豆杉						东北红豆杉			
皮	根	木	嫩枝	叶	种子	皮	根	木	嫩枝	叶	种子	皮	木	嫩枝	叶
0.018	0.0082	0.0034	0.0019	0.0011	0.01	0.016	0.017	0.0025	0.0022	0.0025	0.012	0.042	0.009	0.0042	0.0039

树皮中紫杉醇含量最高,叶中紫杉醇含量最低。

3 讨论

实验结果,东北红豆杉中紫杉醇含量高,植物中各部位分布规律同文献^[5]。

枝叶中紫杉醇的含量虽仅有干皮的 1/10 左右,但由于枝叶的总量远远大于干皮,加之枝叶中含有重要的紫杉醇半合成前体 baccatin III 或 10-去乙酰 baccatin III,其在枝叶中的含量与树皮中的紫杉醇

含量相当^[6],由此可见,利用红豆杉枝叶分离紫杉醇是保护红豆杉资源的良好途径之一。

参考文献

1 Wani M C, *et al.* J Am Chem Soc, 1971, 93(9): 2325

2 Denis J N, *et al.* J Am Chem Soc, 1988, 110: 5917

3 Christen A A, *et al.* U S Partent, 5019504, 1999-05-28

4 Vidensek N, *et al.* J Nat Prd, 1990, 53 1609

5 Borman S. Chemical and Engineering, 1992, (9): 12

6 Keity M, *et al.* J Nat Prod, 1990, 53(5): 1249

(1999-12-30收稿)