

大蒜及其活性成分抗病原微生物作用的研究进展

蒲 川¹, 胡海波¹, 匡海学², 彭金年¹, 谭 莹³, 黄 浩¹, 胡 斌^{1*}

1. 赣南医学院药学院 国家中药现代化工程技术研究中心客家中医药资源研究分中心, 江西 赣州 341000

2. 黑龙江中医药大学 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150040

3. 牡丹江市食品药品检验检测中心, 黑龙江 牡丹江 157000

摘 要: 大蒜 *Allium sativum* 是一种常见的药食两用草本植物, 因其具有抗病原微生物、抗癌、抗氧化、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化和抗高血压等生物学活性而被广泛使用。研究显示, 大蒜提取物含有多种具有生物学活性的化学成分, 如有机硫化物、黄酮类化合物和皂苷类化合物等, 其中, 大蒜素的生物活性最为显著, 也是研究者最为关注的物质。大蒜素是一种具有广泛抗病原微生物作用的有机硫化物, 研究显示其对细菌、真菌、病毒和寄生虫具有明显的抑制作用。大蒜素显示出的抗病原微生物机制主要是对菌体巯基酶的竞争性抑制、对菌体结构的破坏及对生物被膜的影响等。近年来, 研究证明大蒜素在与其他药物载体联用时能有效提高其抗病原微生物的活性或延长其作用时间。因此, 大蒜素与其他药物载体的联用可以成为提高大蒜素化学性质稳定性的一种可行的替代方法。主要总结了近 10 年来大蒜及其活性成分在抗病原微生物方面发挥的作用并阐述了大蒜素发挥作用的机制以及与其他药物载体联用的效果, 以期为大蒜在抗病原微生物中的应用提供参考。

关键词: 大蒜; 大蒜素; 抗病原微生物; 机制; 生物被膜; 药物载体

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)07-2174-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.07.028

Research progress on antiviral effects of *Allium sativum* and its active ingredients

PU Chuan¹, HU Hai-bo¹, KUANG Hai-xue², PENG Jin-nian¹, TAN Ying³, HUANG Hao¹, HU Bin¹

1. National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine-Hakka Medical Resources Branch, College of Pharmacy, Gannan Medical University, Ganzhou 341000, China

2. Heilongjiang Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine Pharmacodynamic Material Bases, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. Mudanjiang Food and Drug Inspection and Testing Center, Mudanjiang 157000, China

Abstract: *Allium sativum* is an herbaceous plant with homology of medicine and food. It has wide application because of its biological activities including anti-pathogenic microorganism, anticancer, anti-oxidation, anti-diabetes, anti-atherosclerosis and anti-hypertension. Studies have shown that *A. sativum* extracts contain a variety of biologically active chemical ingredients, such as organic sulfur compounds, flavonoids and saponins. Among them, allicin has the most significant bioactive compounds and it's also the most concerned substance by researchers. Allicin is a kind of organic sulfur compounds which exhibits extensive antibacterial, antifungal, antiviral and antiparasitic properties. The antimicrobial mechanism of allicin is mainly the competitive inhibition of thiol enzymes, the destruction of bacterial structure and the effect on biofilm, etc. In recent years, studies have proved that allicin can effectively improve its antimicrobial activities or prolong its action time when combined with drug carriers. Therefore, the combination of allicin and other drug carriers is a feasible alternative method, which can improve the chemical stability of allicin. In this paper, the role of *A. sativum* and its active ingredients on antimicrobial activities in recent 10 years are summarized, and the mechanism and the effect of allicin combined with drug carriers are described, in order to provide reference for *A. sativum* in anti-pathogenic microorganism application.

Key words: *Allium sativum* L.; allicin; anti-pathogenic microorganism; mechanism; biofilm; drug carriers

收稿日期: 2021-09-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81803493); 江西省中医药科技计划一般项目 (2020A0357); 赣南医学院高层次人才科研启动基金资助项目 (QD202009)

作者简介: 蒲 川, 男, 硕士, 从事中药及复方药效物质基础研究。E-mail: pu15284936213@163.com

*通信作者: 胡 斌, 男, 研究生导师, 讲师, 从事中药及复方药效物质基础研究。Tel: (0797)8169805 E-mail: hubin12332117@sina.com

近年来, 各类细菌、真菌、病毒和寄生虫的传播已成为全球感染性疾病治疗中的一个严重问题。经过各国研究者的不断努力开发出许多用于治疗传染性疾病的抗生素, 但由于抗生素的频繁使用导致了病原微生物特性的改变, 如生物被膜的形成, 最终导致耐药性的提高。因此, 研发更加高效且降低病原微生物耐药性发生的药物就显得尤为重要。

大蒜 *Allium sativum* L. 为百合科葱属类植物, 以鳞茎入药, 是一种传统中药, 也是日常生活中常见的调味品, 在我国有着悠久的历史^[1]。根据史料记载大蒜原产于中亚和地中海地区, 其中, 张华的《博物志》记载了大蒜是在汉朝时期被引入到中国, 从那时起大蒜在我国的种植历史距今已有上千年^[2]。大蒜之所以能成为一种传统药物以及对人们的身体健康具有许多益处, 主要是由于其含有多种生物活性化合物, 如有机硫、黄酮类、皂苷类、酚类和多糖等。其中, 生物学活性最为显著的是大蒜素, 也是各国科研工作者关注的主要活性物质之一。大蒜素是从大蒜中提取出来的一种具有挥发性且带有刺激气味的有机硫化合物, 是大蒜发挥生物学活性的主要成分之一, 其作用包括抗病原微生物、抗癌、抗氧化、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化、抗高血压和提高机体免疫力等, 所以, 在人们的医疗服务和日常饮食中发挥着重要作用^[3-5]。大蒜素表现出的作用机制主要为选择性地抑制病原微生物中含硫醇蛋白质的合成和酶的活性、对微生物结构的破坏和

对生物被膜的影响, 从而达到抑制病原体引发感染的目的。当与其他药物载体结合使用时, 大蒜素的抗病原体作用得到明显的提高。因此, 推测大蒜素和其他药物载体的联合使用可能是解决病原微生物耐药性问题的一种可行的替代方法。本文主要综述了近 10 年大蒜及其活性成分抗病原微生物作用及机制的研究进展, 并关注了大蒜素与其他药物载体联用时的抗病原微生物效果, 以期为更好地利用大蒜为人类健康服务提供最新的科学依据。

1 大蒜及其活性成分

大蒜中最主要的抗菌成分在 1944 年被发现并被命名为大蒜素^[6]。大蒜素是一种具有挥发性并带有芳香气味的有机含硫化合物, 是大蒜发挥生物学活性的主要成分之一。新鲜大蒜的组织被切碎时大蒜体内的蒜氨酸与储存在液泡中的蒜氨酸酶相接触进而发生水解反应生成烯丙基次磺酸和脱氢丙氨酸, 2 分子的烯丙基次磺酸会自发缩合成 1 分子的大蒜素和 1 分子的水^[7-8]。大蒜素的具体形成和反应过程见图 1。由于大蒜素是一种脂溶性含硫化合物, 所以其化学性质极不稳定, 随着周围环境的改变, 其化学结构发生不同形式的变化, 生成其他类型的大蒜素衍生物。首先, 在常温下随着氧原子和硫原子的脱落, 形成二烯丙基硫化物、二烯丙基二硫和二烯丙基三硫等。其次, 当大蒜素加热分解或聚合可生成链式或杂环类化合物, 如阿霍烯和乙烯基二硫杂苯草^[5,9]。大蒜素在不同条件下生成衍生物的化学结构见图 2。

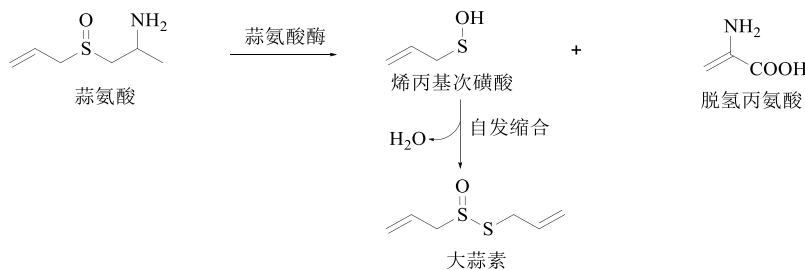


图 1 大蒜素的形成过程

Fig. 1 Forming process of allicin

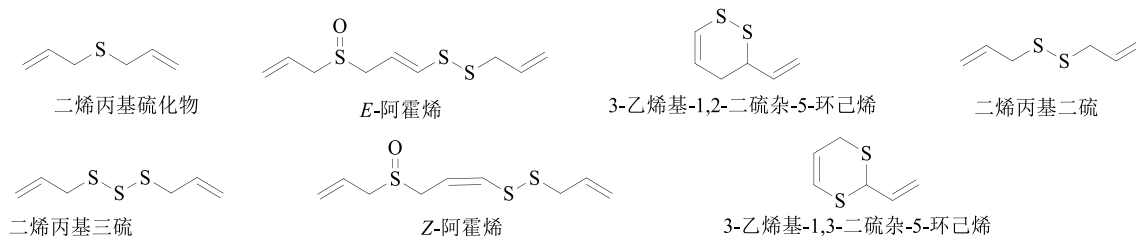


图 2 大蒜素衍生物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of derivatives of allicin

2 大蒜及其活性成分的抗病原微生物作用

大蒜素是大蒜体内发生化学反应生成的一种防御分子,是大蒜具有广泛生物学活性的关键。大蒜素不仅具有抗细菌和真菌的作用,研究证明大蒜素对病毒和寄生虫也有明显的抑制作用。

2.1 抗细菌

大蒜素在较低浓度范围内对革兰阳性和革兰阴性细菌具有广泛的作用。研究发现大蒜素对口腔的牙龈卟啉单胞菌、变异链球菌、放线共生放线杆菌和梭形杆菌^[10-12],呼吸系统的结核分枝杆菌、肺炎克雷伯杆菌、肺炎链球菌和绿脓杆菌^[13-16],消化系统的志贺毒素大肠杆菌、双歧杆菌和霍乱弧菌都具有不同程度的抑制作用^[17-18]。也有研究发现多重耐药菌对大蒜素同样具有敏感性,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和抗万古霉素肠球菌^[19]。Serrano 等^[20]研究发现同一种大蒜水提取物对单核细胞增生利斯特菌的抑菌活性最强,其次是金黄色葡萄球菌,对大肠埃希菌的抑菌活性最弱。此外,在与四环素做活性对比时发现其敏感性基本相当。

大蒜素的化学性质极不稳定,因此,如何高效的使用大蒜素对研究者来说是一个考验。在室温下,大蒜素易降解成阿霍烯等化合物,其抗菌活性明显下降。当气温大于 80 °C 时,大蒜素的抗菌活性完全丧失^[21]。对此,Nidadavolu 等^[22]建立起体外创面生物膜模型来研究大蒜的抗生物被膜活性,结果显示其对金黄色葡萄球菌和鲍曼不动杆菌等多种细菌具有抑制作用,且大蒜软膏在常温下抗葡萄球菌的活性超过 3 个月。Reiter 等^[18]利用大蒜素来治疗结核分枝杆菌,研究显示大蒜素能够杀死包括耐多药菌株在内的多种肺部病原菌。Dwivedi 等^[14]研究显示大蒜与其他抗菌物质不同的是,大蒜素的抗菌作用不仅表现在体外,同时也体现在提高机体免疫力方面^[23]。不同种类的细菌对大蒜素和大蒜提取物的敏感度存在差异,见表 1。

2.2 抗真菌

真菌感染是动植物发病和死亡的一个重要原因。大蒜素对真菌具有广泛的抑制作用,使其在医学和农业上的应用成为一种有吸引力的可能性。研究者发现

表 1 不同种类的细菌对大蒜素和大蒜提取物的敏感度差异

Table 1 Differences in sensitivity of different bacteria to allicin and garlic extract

细菌种类	革兰染色	MIC/(mg·mL ⁻¹)	作用物质	文献	备注
变异链球菌	阳性	32	大蒜素或大蒜汁	10-12	
放线共生放线杆菌	阴性	0.062 5	大蒜素或大蒜汁	10-11,13	
牙龈卟啉单胞菌	阴性	0.016 6~0.062 5	大蒜素或大蒜汁	10-11,13	
结核分枝杆菌	阳性	0.002 5	二烯丙基三硫	8,15-16	
大肠杆菌	阴性	0.03~0.14	大蒜汁	17	产志贺毒素
霍乱弧菌	阴性	59.1~90.8	大蒜水提取物	18	
大肠杆菌	阴性	0.032	合成大蒜素	20-21	
荧光假单胞菌	阴性	0.128	合成大蒜素	21	
藤黄微球菌	阳性	0.016	合成大蒜素	21	
鲍氏不动杆菌	阴性	0.016	合成大蒜素	8,22	
肺炎链球菌	阳性	0.064	合成大蒜素	8	耐多药菌株
肺炎链球菌	阳性	0.032~0.064	合成大蒜素	8	
化脓性链球菌	阳性	0.032	合成大蒜素	8	耐多药菌株
停乳链球菌	阳性	0.064	合成大蒜素	8	
肺炎克雷伯菌	阴性	0.128	合成大蒜素	8	
大肠杆菌	阴性	125~250	大蒜水提取物	24	产超广谱 β-内酰胺酶
A 型链球菌	阳性	0.032	合成大蒜素	25	链球菌致热外毒素 B
蜡样芽胞杆菌	阴性	0.078~0.156	大蒜甲醇和乙醇提取物	26	
变形杆菌	阴性	0.089	大蒜乙醇提取物	27	

MIC-最低抑菌浓度,下表示同

MIC-minimum inhibitory concentration, same as below tables

大蒜素和大蒜提取物对红色毛癣菌、杂色曲霉菌、白色念珠菌、申克氏孢子丝菌、大丽轮枝菌、烟草疫霉菌和绳状青霉菌等真菌具有杀菌作用^[28-34]。近年来, Pârvu 等^[35]研究发现大蒜提取物对季也蒙毕赤酵母和胶红酵母具有显著的抑制作用。大蒜素和大蒜提取物对不同种类真菌的敏感度见表 2。同时, 大蒜素的活性不仅体现在单独抑菌方面, 也体现在与其他合成药物联用上。Aala 等^[36]发现大蒜素在治疗真菌性皮肤病时与合成药物酮康唑具有相当的作用。

表 2 不同种类的真菌对大蒜素和大蒜提取物的敏感度差异

Table 2 Differences in sensitivity of different species of fungi to allicin and garlic extract

真菌种类	MIC/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	作用物质	文献
红色毛癣菌	40	大蒜乙醇提取物	28
白色念珠菌	0.35	大蒜油	30
申克氏孢子丝菌	620	大蒜水提取物	31
大丽轮枝菌	39~195	大蒜素	32
胶红酵母菌	120 000	大蒜油或乙醇提取物	34-35
绳状青霉菌	0.69	大蒜油	36
啤酒酵母菌	2	合成大蒜素	18
黑曲霉	<400	大蒜水提取物	37
烟曲霉	3600	大蒜水提取物	37
新型隐球菌	0.79~3.13	合成大蒜素	38
白癣菌	1.57~6.25	合成大蒜素	38
絮状表皮癣菌	0.78~6.25	合成大蒜素	38

2.3 抗病毒

大蒜提取物及其相关产品长期以来被广泛用于治疗包括病毒感染在内的多种感染, 其纯化的活性成分是研制新型抗病毒药物的优良前体。大蒜素对人体感染的腺病毒、单纯疱疹性病毒、甲型肝炎病毒、人类免疫缺陷型病毒和轮状病毒等具有灭活作用^[39-43]; 对动物、植物病毒如蓝耳病毒、马铃薯 Y 病毒和斑枯病毒等同样具有灭活的效果^[44-45]。大蒜利用不同溶液提取的物质对同一病毒的抑制作用不相同, 如单纯疱疹性病毒 I 型和新城疫病毒^[41]。Hall 等^[46]研究显示大蒜素及其相关有机硫化物能减轻人体在感染登革热病毒期间的炎症和氧化应激反应。Khubber 等^[47]证实大蒜素的生物活性位点和丝氨酸蛋白酶之间形成氢键从而预防新型冠状病毒的感染。大蒜素和大蒜提取物的抗病毒活性见表 3。

2.4 抗寄生虫

大蒜自古以来就被用来治疗寄生虫引起的疾

表 3 大蒜素和大蒜提取物的抗病毒活性

Table 3 Antiviral activities of allicin and garlic extract

病毒种类	EC ₅₀ /($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	作用物质	文献
麻疹病毒	0.009	金纳米粒子与大蒜素	39
腺病毒 III 型	>3.5	大蒜水提取物	40
腺病毒 IV 型	>3.5	大蒜水提取物	40
单纯疱疹性病毒 I 型	0.32	大蒜油	41
甲型肝炎病毒	0.05	大蒜甲醇提取物	42
轮状病毒 SA-11	0.025	大蒜水提取物	43
甲型流感病毒 H1N1	>0.1	大蒜油	48
甲型流感病毒 H1N1	0.01	新鲜蒜液	49
甲型流感病毒 H1N1	0.01	新鲜蒜液	50
人类免疫缺陷型病毒 I 型	0.06	大蒜正己烷提取物	51
新城疫病毒	0.025	大蒜乙醇提取物	52
禽流感病毒 H9N2 型	15	大蒜水提取物	53

EC₅₀-半数最大效应浓度

EC₅₀-concentration for 50% of maximal effect

病, 在 1987 年 Mirelman 等^[54]证实寄生在人类肠道内的痢疾阿米巴原虫在大蒜素 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 中被完全抑制且不再生长。同时, Ankri 等^[55]研究发现大蒜素 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 也能有效的抑制梨形鞭毛虫、利什曼原虫和短膜虫属等。不同的大蒜提取物具有不同的抗寄生虫活性, 在体外实验中大蒜水提取液对十二指肠贾第虫及其滋养体有很好的抑制作用^[56]。此外, 另有研究者证实大蒜甲醇提取物和水提取物对皮肤性利什曼原虫病的半抑制浓度分别为 12.3、19.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 这种情况或许与不同提取物中大蒜素的浓度有关^[57]。从表 4 可以看出大蒜素和大蒜提取物对不同类型寄生虫的抑制效果。

表 4 大蒜素和大蒜提取物对寄生虫的抑制效果

Table 4 Inhibitory effect of allicin and garlic extract on parasites

寄生虫	MIC/($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)	作用物质	文献
十二指肠贾第虫	0.425	大蒜水提取物	56
皮肤利什曼原虫	0.038 4	大蒜甲醇提取物	57
鸽毛滴虫	75	大蒜水提取物	58
阴道毛滴虫	0.012 5~0.100 0	大蒜水提取物	59
蜥蜴利什曼原虫	0.005 7~0.005 86	大蒜素	60
布氏锥虫	0.001 82~0.001 98	大蒜素	60
旋核鞭毛虫	>0.16	大蒜素	61
捻转血矛线虫	3.8~7.9	大蒜正己烷提取物	62
曼氏血吸虫	5	大蒜素	63

3 大蒜素的抗菌机制

目前,普遍认为大蒜素的抗菌活性与其特有的化学结构有关,其中含有硫醚基和烯丙基的化合物抗菌活性更强^[3,7-8]。大蒜素的抗菌机制主要与菌体

巯基酶的竞争性抑制、对病原微生物菌体结构的侵入和破坏、生物被膜的抑制和消散以及大蒜素的作用靶点及多重抑制效应等有关。其主要的作用机制图见图 3。

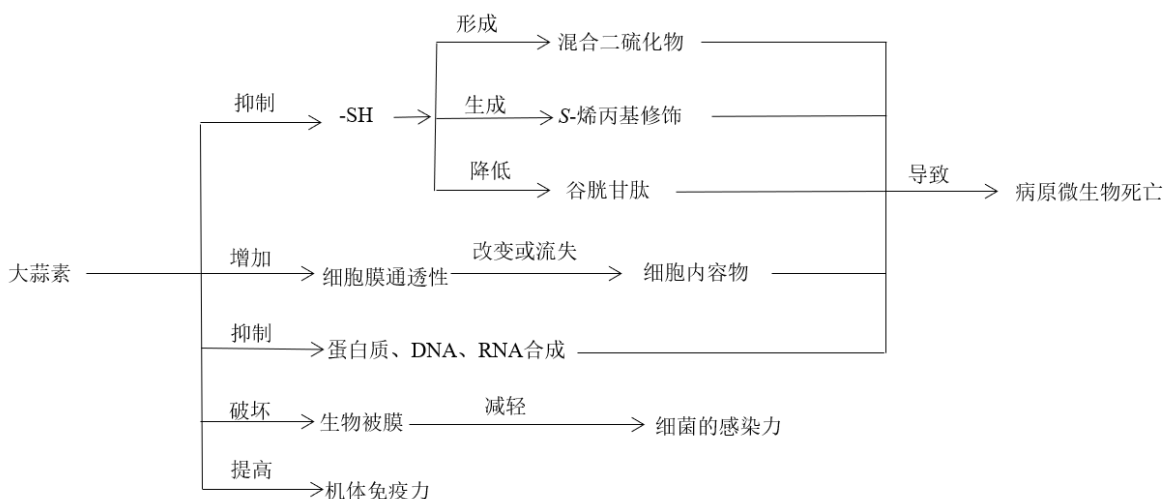


图 3 大蒜素的抗菌机制

Fig. 3 Antibacterial mechanism of allicin

3.1 对菌体巯基酶的竞争性抑制

大蒜素具有良好的疏水性,非常容易透过细胞膜,因此其能够直接与生物体内的分子发生反应。其抑制病原微生物的主要机制是大蒜素分子透过细菌的细胞膜,其氧原子与半胱氨酸分子中的巯基相结合或使菌体内的巯基酶失活,从而抑制微生物的生长繁殖^[64]。同时, Kyung^[65]也报道了大蒜素通过其 S-(O)-S 基团与病原微生物中含有-SH 基团的蛋白发生反应,形成混合二硫化物,从而达到抑制病原微生物生长的目的。

谷胱甘肽是微生物体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂,能够有效的将机体内的有毒物质进行转化和排出^[64]。S-烯丙基巯基谷胱甘肽由大蒜素与谷胱甘肽反应生成,且生成的 S-烯丙基巯基谷胱甘肽无法被谷胱甘肽进行有效的转化或谷胱甘肽氧化还原酶还原从而导致生物体内谷胱甘肽的总量下降。机体内谷胱甘肽发挥主要作用的是还原性谷胱甘肽,当还原性谷胱甘肽减少时机体产生氧化应激反应,对病原微生物有不可逆的损伤从而达到抗菌的作用^[66]。同时,大蒜素与微生物体内的蛋白质发生反应形成二硫键,竞争性地抑制菌体巯基酶的活性^[32,54,56,66-68]。实验结果显示,大蒜素通过 S-烯丙基巯基修饰蛋白质可以有效的抑制微生物体内的

蛋白质活性,从而加速病原微生物的死亡^[64,66]。

Wallock-Richards 等^[69]将大蒜素作为一种亲电子试剂,利用蛋白质质谱分析大蒜素与洋葱伯克氏菌中半胱氨酸残基发生的反应,结果显示细菌体内的蛋白质硫醇被作为靶点来抑制细菌的生长繁殖。Getti 等^[70]通过时间飞行质谱法观察到大蒜素通过参与肽聚糖合成酶的巯基反应作用于金黄色葡萄球菌的肽聚糖层,使大蒜素能够更加快速地进入细菌体内,加速细菌的凋亡。

3.2 对病原微生物菌体结构的侵入和破坏

细胞膜具有重要的生理功能,既能维持细胞代谢的稳定,又能调节和选择物质进出细胞,由此可见,对细胞膜的调节可以一定程度地改变细胞的内环境。大蒜素是一种具有疏水性的化合物,因此,病原微生物暴露在大蒜素中其菌体结构会受到不同程度的破坏。扫描电镜图像显示,大蒜素可能改变细胞膜的通透性,从而破坏菌体结构的完整性,最终导致细胞死亡^[71]。Getti 等^[70]通过时间飞行质谱法观察到大蒜素透过细胞膜与肽聚糖合成酶的巯基发生反应直接作用于金黄色葡萄球菌的细胞壁上的肽聚糖,使细菌细胞壁变得更薄或出现空隙导致内容的流出从而导致细菌的死亡。Pârnu 等^[35]利用透射电子显微镜发现大蒜素能透过季也蒙毕赤酵母的

细胞膜,使细胞内容物发生改变和沉淀,由于细胞质的改变及细胞核和细胞器的破坏,从而导致细胞死亡。因此,大蒜素通过脂质氧化等作用使细胞膜的通透性增加,从而导致细胞内的细胞质和细胞器等结构的破坏,达到抑制病原微生物的生长繁殖或直接诱导病原微生物死亡^[30,32-33,36]。

3.3 生物被膜的抑制和消散

大量研究显示细菌引起的持续性或慢性感染与生物被膜的形成有密切关系^[10,17,22,26,64]。生物被膜是指附着在机体黏膜表面并嵌入由胞外多糖、DNA 和蛋白质组成的基质中的聚集性微生物群落。生物被膜的形成提高了细菌的耐药性和为其躲避宿主的免疫系统提供了合适的生存场所,并为细胞外 DNA (质粒)交换提供了最佳的环境^[64]。生物被膜的形成过程是附着、成熟和分散,因此,对生物被膜形成过程任意环节的破坏都能有效减轻细菌的感染力。Zhai 等^[72]证实大蒜素在体外可以抑制细菌的黏附和聚集,进而阻止生物被膜的形成。同时,由于抗菌剂只能杀死生物被膜中浅层的细菌,因此,联用大蒜素时可以有效地抑制新生物被膜的产生,从而使深层次的细菌暴露,提高抗菌药物的杀菌效果。Yang 等^[73]也证实了大蒜素能够抑制尿源性大肠杆菌的泳动能力并能促使生物被膜的消散。群体感应系统是细菌形成生物被膜的信号传导路径,包括 3 条传导路径 *las*、*rhl* 和 *pqs*^[64]。对铜绿假单胞菌的研究发现,大蒜素通过下调 *rhl* 和 *pqs* 相关基因从而抑制细菌的毒力并影响生物被膜的形成。还发现生物被膜的胞外多糖物质的分泌受到了抑制^[74-75]。Said 等^[76]通过对白色念珠菌的研究也观察到类似现象,发现大蒜素对真菌的生物被膜同样具有抑制作用。因此在抗菌的过程中如何更好地抑制生物被膜的形成和促进其消散对治疗慢性或持续性的感染具有重要作用。

3.4 作用靶点及多重抑制效应

病原微生物的蛋白质、DNA 或 RNA 的合成受到调控也是控制感染的重要手段。早在 1988 年 Feldberg 等^[77]通过用标记 ³H 大蒜素中的尿苷、亮氨酸和胸苷,观察到大蒜素 0.2~0.5 mmol/L 对鼠伤寒沙门氏菌的 DNA 和蛋白质合成有一定的延迟和部分抑制作用,但对 RNA 合成的影响是直接的,这可能是大蒜素的主要作用靶点。大肠杆菌的 RNA 聚合酶,在其 α 亚基中,含有 1 个巯基,被证明与荧光素的单汞衍生物反应,荧光素是一种专门用于巯

基的试剂,这一实验证明 RNA 聚合酶也是大蒜素的作用靶点之一^[66]。此外,Loi 等^[19]通过蛋白质组学分析发现大蒜素可使 DNA 旋转酶发生硫代烯丙基化,并鉴定出 DNA 旋转酶是大蒜素的又一作用靶点。DN 旋转酶是一种必需的原核酶,是抗生素临床应用的重要靶点^[68]。Booyens 等^[18]利用傅里叶变换红外光谱根据病原微生物的有机分子官能团吸收红外光的不同,来检查细胞内成分的变化,结果显示大蒜素在双歧杆菌中有多个靶点,穿透细胞膜进入细胞质,引起碳水化合物、脂肪酸、蛋白质和核酸的变化。这些成分的变化影响其在宿主肠道内的定植,从而减弱了益生菌的作用。大蒜素除了对蛋白质、DNA、RNA 的调控之外还能抑制细菌的毒素产生和提高机体的免疫力。González-Fandos 等^[78]研究发现在脑心浸液培养基中大蒜素对金黄色葡萄球菌的耐热核酸酶的影响来抑制肠毒素 A、B、C1 的产生。Dwivedi 等^[14]证实大蒜素在治疗结核分枝杆菌时能诱导巨噬细胞产生促炎细胞因子,从而提高机体的免疫力。同样,研究也证实了大蒜素能够提高机体的抵抗力^[31,39]。

4 与药物载体的联用效果

大蒜素的化学性质极不稳定,易受多种因素影响,如温度、pH 值、紫外线、药效作用时间、保存时间等^[3]。随着其化学结构的改变,其生物学活性也发生相应的变化。药物载体在大规模生产过程中有着简便、快速、廉价、无毒、高效、环保的特点,由于其独特的性质,所以在医药和生物领域的应用具有很大的需求。因此,寻求更好地药物载体与大蒜素进行联用,对提高其化学性质的稳定性,提高抗菌效果和延长抗菌时间具有重要意义。

近年来,研究者将大蒜素与 β -环糊精、纳米银和纳米金等药物载体联用后取得了良好的效果。Piletti 等^[79]使用 β -环糊精保护底物免受氧化和热降解的影响,保持其底物原有的抗菌活性。因此,用 β -环糊精对大蒜油进行包裹后能够有效提高其热稳定性,在 60 °C 处理 1 h 后仍具有抗菌活性。热重分析显示大蒜油在 30 °C 时开始受热挥发和分解, β -环糊精在温度低于 100 °C 时,其结构上吸附的水发生挥发,因而其质量损失为 13.8%,因此,使用 β -环糊精对大蒜油进行包裹后发现在 65~283 °C 的温度区域约有 7% 的质量损失,说明与纯 β -环糊精的结构有关。在抑菌实验结果显示,包裹的大蒜油与纯大蒜油对金黄色葡萄球菌的抑菌效果相当,其

MIC 在 5~10 mg/mL。

Robles-Martínez 等^[28]将大蒜素和银纳米离子联用,结果显示大蒜素的抗真菌活性明显提高。大蒜素(MIC=0.04 mg/mL)分别与银纳米离子 0.01、0.02、0.04、0.06、0.08 mg/mL 联用时,结果显示大蒜素能很好地抑制红色毛癣菌的生长,即使当大蒜素质量浓度低至 0.4 μg/mL 时仍能完全抑制菌体的生长。其作用机制在抑制谷镰刀菌病时得以证实,纳米银离子和大蒜素联用后菌体的菌丝形态发生改变,从而抑制孢子的萌发和真菌的凋亡。大蒜素和纳米银离子的联用具有很好的协同效应。二者的联合使用是一种无毒、有效和安全的治疗真菌引起感染的替代品^[80]。

Meléndez-Villanueva 等^[39]通过实验证实大蒜素与金纳米粒子联用后有更高的稳定性和生物兼容性,经定量聚合酶链式反应证实大蒜素和金纳米粒子二者相互作用 2 h 后仍具有灭活作用,相互作用 3 h 病毒的感染率减少 84%,相互作用 6 h 病毒的感染率减少 92%。由此可见,与金纳米粒子的联用可以延长大蒜素的抗病毒时间,提高抗病毒的作用。实验结果显示,其选择指数为 16.05,表明大蒜素和金纳米粒子的联用在抑制病毒感染的浓度下对细胞没有毒性,因此大蒜素和金纳米粒子的联用是一种很好的病毒灭活剂。研究发现大蒜素与金纳米粒子联用比利巴韦林疗效更高,有效抑菌浓度比利巴韦林低 10 倍。大蒜素与金纳米粒子联用能有效地直接阻断病毒进入细胞,并能有效的抑制麻疹病毒在细胞中的复制。

5 结语

大蒜是人们日常生活中常见的传统药物和调味品,其主要的活性成分大蒜素具有显著的抗细菌、抗真菌、抗病毒和抗寄生虫活性,且不良反应较小,因此,大蒜素可作为传统抗菌药物的有效替代品或辅助品。由于大蒜素的化学性质极不稳定,易受多种因素影响,易转化为其他衍生物,所展现的抑菌效果差异较大,因此通过引入药物载体与大蒜素联用,使其抗菌活性增强或抗菌时间延长,具有广阔的发展前景。在近年来的研究中,大蒜素抗病原微生物的机制逐渐清晰。但由于大蒜素的稳定性低和抗病原微生物的抑菌浓度高,使大蒜无法得到广泛的应用。且大量的实验以体外实验为主,体内实验数据不足,尤其是临床实验数据缺乏。今后,应加强大蒜素在抗病原微生物体内实验和临床试验的研

究,使其能够为人类健康事业的发展提供更加充足的数据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丽珍,甄莉娜,崔乃忠,等.大蒜素的提取及抑菌效果研究[J].中国调味品,2021,46(2):79-82.
- [2] 张德纯.蔬菜史话·大蒜[J].中国蔬菜,2013(21):36.
- [3] 苏贝婷,苏振丹,张宿荣.大蒜素抗菌作用机制的研究进展[J].中华生物医学工程杂志,2020,26(2):187-192.
- [4] 胡斌,匡海学,辛运杰,等.大蒜降血脂作用及机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(8):181-186.
- [5] El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, Wasef L G, et al. Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 872.
- [6] Cavallito C J, Bailey J H. Allicin, the antibacterial principle of *Allium sativum*. I. isolation, physical properties and antibacterial action [J]. *J Am Chem Soc*, 1944, 66(11): 1950-1951.
- [7] Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke M C, et al. Allicin: chemistry and biological properties [J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 12591-12618.
- [8] Reiter J, Levina N, van der Linden M, et al. Diallylthiosulfinate (allicin), a volatile antimicrobial from garlic (*Allium sativum*), kills human lung pathogenic bacteria, including MDR strains, as a vapor [J]. *Molecules*, 2017, 22(10): 1711.
- [9] 商春锋,周一冉,付彤.大蒜中蒜氨酸及大蒜素检测方法研究进展[J].现代食品,2018(10):36-39.
- [10] Bachrach G, Jamil A, Naor R, et al. Garlic allicin as a potential agent for controlling oral pathogens [J]. *J Med Food*, 2011, 14(11): 1338-1343.
- [11] Kshirsagar M M, Dodamani A S, Karibasappa G N, et al. Antibacterial activity of garlic extract on cariogenic bacteria: An *in vitro* study [J]. *Ayu*, 2018, 39(3): 165-168.
- [12] Lee H J, Park H S, Kim K H, et al. Effect of garlic on bacterial biofilm formation on orthodontic wire [J]. *Angle Orthod*, 2011, 81(5): 895-900.
- [13] Shetty S, Thomas B, Shetty V, et al. An *in-vitro* evaluation of the efficacy of garlic extract as an antimicrobial agent on periodontal pathogens: A microbiological study [J]. *Ayu*, 2013, 34(4): 445-451.
- [14] Dwivedi V P, Bhattacharya D, Singh M, et al. Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 243: 111634.
- [15] Yadav S, Trivedi N A, Bhatt J D. Antimicrobial activity of

- fresh garlic juice: An *in vitro* study [J]. *Ayu*, 2015, 36(2): 203-207.
- [16] Oosthuizen C, Arbach M, Meyer D, *et al.* Diallyl polysulfides from *Allium sativum* as immunomodulators, hepatoprotectors, and antimycobacterial agents [J]. *J Med Food*, 2017, 20(7): 685-690.
- [17] Bhatwalkar S B, Gound S S, Mondal R, *et al.* Anti-biofilm and antibacterial activity of *Allium sativum* against drug resistant shiga-toxin producing *Escherichia coli* (STEC) isolates from patient samples and food sources [J]. *Indian J Microbiol*, 2019, 59(2): 171-179.
- [18] Booyens J, Thantsha M S. Fourier transform infra-red spectroscopy and flow cytometric assessment of the antibacterial mechanism of action of aqueous extract of garlic (*Allium sativum*) against selected probiotic *Bifidobacterium* strains [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 289.
- [19] Loi V V, Huyen N T T, Busche T, *et al.* *Staphylococcus aureus* responds to allicin by global S-thioallylation: Role of the Brx/BSH/YpdA pathway and the disulfide reductase MerA to overcome allicin stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 139: 55-69.
- [20] Serrano H D, Mariezcurrena-Berasain M A, Del Carmen Gutiérrez Castillo A, *et al.* Antimicrobial resistance of three common molecularly identified pathogenic bacteria to *Allium aqueous* extracts [J]. *Microb Pathog*, 2020, 142: 104028.
- [21] Leontiev R, Hohaus N, Jacob C, *et al.* A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6763.
- [22] Nidadavolu P, Amor W, Tran P L, *et al.* Garlic ointment inhibits biofilm formation by bacterial pathogens from burn wounds [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(pt 5): 662-671.
- [23] Choi J A, Cho S N, Lim Y J, *et al.* Enhancement of the antimycobacterial activity of macrophages by ajoene [J]. *Innate Immun*, 2018, 24(1): 79-88.
- [24] Idris A R, Afegbua S L. Single and joint antibacterial activity of aqueous garlic extract and Manuka honey on extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* [J]. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2017, 111(10): 472-478.
- [25] Arzanlou M. Inhibition of streptococcal pyrogenic exotoxin B using allicin from garlic [J]. *Microb Pathog*, 2016, 93: 166-171.
- [26] Mohsenipour Z, Hassanshahian M. The effects of *Allium sativum* extracts on biofilm formation and activities of six pathogenic bacteria [J]. *Jundishapur J Microbiol*, 2015, 8(8): e18971.
- [27] Karuppiah P, Rajaram S. Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2012, 2(8): 597-601.
- [28] Robles-Martínez M, González J F C, Pérez-Vázquez F J, *et al.* Antimycotic activity potentiation of *Allium sativum* extract and silver nanoparticles against *Trichophyton rubrum* [J]. *Chem Biodivers*, 2019, 16(4): e1800525.
- [29] Kocić-Tanackov S, Dimić G, Lević J, *et al.* Effects of onion (*Allium cepa* L.) and garlic (*Allium sativum* L.) essential oils on the *Aspergillus versicolor* growth and sterigmatocystin production [J]. *J Food Sci*, 2012, 77(5): M278-M284.
- [30] Li W R, Shi Q S, Dai H Q, *et al.* Antifungal activity, kinetics and molecular mechanism of action of garlic oil against *Candida albicans* [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 1-9.
- [31] Burian J P, Sacramento L V S, Carlos I Z. Fungal infection control by garlic extracts (*Allium sativum* L.) and modulation of peritoneal macrophages activity in murine model of sporotrichosis [J]. *Braz J Biol*, 2017, 77(4): 848-855.
- [32] Hayat S, Cheng Z, Ahmad H, *et al.* Garlic, from remedy to stimulant: Evaluation of antifungal potential reveals diversity in phytoalexin allicin content among garlic cultivars; allicin containing aqueous garlic extracts trigger antioxidants in cucumber [J]. *Front Plant Sci*, 2016, 7: 1235.
- [33] Wang Y C, Wei K K, Han X B, *et al.* The antifungal effect of garlic essential oil on *Phytophthora nicotianae* and the inhibitory component involved [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 632.
- [34] Li W R, Shi Q S, Liang Q, *et al.* Antifungal effect and mechanism of garlic oil on *Penicillium funiculosum* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2014, 98(19): 8337-8346.
- [35] Pârvu M, Moț C A, Pârvu A E, *et al.* *Allium sativum* extract chemical composition, antioxidant activity and antifungal effect against *Meyerozyma guilliermondii* and *Rhodotorula mucilaginosa* causing onychomycosis [J]. *Molecules*, 2019, 24(21): 3958.
- [36] Aala F, Yusuf U K, Jamal F, *et al.* Antimicrobial effects of allicin and ketoconazole on *Trichophyton rubrum* under *in vitro* condition [J]. *Braz J Microbiol*, 2012, 43(2): 786-792.
- [37] Pai S T, Platt M W. Antifungal effects of *Allium sativum* (garlic) extract against the *Aspergillus* species involved in otomycosis [J]. *Lett Appl Microbiol*, 1995, 20(1): 14-18.
- [38] Yamada Y, Azuma K. Evaluation of the *in vitro* antifungal activity of allicin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1977,

- 11(4): 743-749.
- [39] Meléndez-Villanueva M A, Morán-Santibañez K, Martínez-Sanmiguel J J, *et al.* Virucidal activity of gold nanoparticles synthesized by green chemistry using garlic extract [J]. *Viruses*, 2019, doi: 10.3390/v11121111.
- [40] Chen C H, Chou T W, Cheng L H, *et al.* *In vitro* anti-adenoviral activity of five *Allium* plants [J]. *J Taiwan Inst Chem Eng*, 2011, 42(2): 228-232.
- [41] Romeilah R M, Fayed S A, Mahmoud G I. Chemical compositions, antiviral and antioxidant activities of seven essential oils [J]. *J Appl Sci Res*, 2010, 6(1): 50-62.
- [42] Seo D J, Lee M, Jeon S B, *et al.* Antiviral activity of herbal extracts against the hepatitis A virus [J]. *Food Control*, 2017, 72: 9-13.
- [43] Al-Ballawi Z F S, Redhwan N A, Ali M. *In vitro* studies of some medicinal plants extracts for antiviral activity against rotavirus [J]. *IOSR J Pharm Biol Sci*, 2017, 12(2): 53-58.
- [44] Liu Y, Che T M, Song M, *et al.* Dietary plant extracts improve immune responses and growth efficiency of pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus [J]. *J Anim Sci*, 2013, 91(12): 5668-5679.
- [45] Mohamed, E. F. Antiviral properties of Garlic Cloves Juice compared with Onion Bulbs Juice against potato virus Y (PVY) [J]. *J Amer Sci*, 2010, 6(8):196-199.
- [46] Hall A, Troupin A, Londono-Renteria B, *et al.* Garlic organosulfur compounds reduce inflammation and oxidative stress during dengue virus infection [J]. *Viruses*, 2017, 9(7): 159.
- [47] Khubber S, Hashemifesharaki R, Mohammadi M, *et al.* Garlic (*Allium sativum* L.): A potential unique therapeutic food rich in organosulfur and flavonoid compounds to fight with COVID-19 [J]. *Nutr J*, 2020, 19(1): 1-3.
- [48] Choi H J. Chemical constituents of essential oils possessing anti-influenza A/WS/33 virus activity [J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2018, 9(6): 348-353.
- [49] Mehrbod P, Amini E, Tavassoti-Kheiri M, *et al.* Antiviral activity of garlic extract on influenza virus [J]. *Iran J Virol*, 2009, 3(1): 19-23.
- [50] Mehrbod, P, Aini I, Amini E, *et al.* Assessment of direct immunofluorescence assay in detection of antiviral effect of garlic extract on influenza virus [J]. *Afr J Microbiol Res*, 2013, 7(21): 2608-2612.
- [51] Kun S, Pongsanarakul P, Hannongbua S, *et al.* Anti-HIV-1 reverse transcriptase activities of hexane extracts from some Asian medicinal plants [J]. *J Med Plants Res*, 2011, 5(19): 4899-4960.
- [52] Mehmood M. Antiviral activity and its prospective mechanism of action on newcastle disease virus using crude extract of four medicinal plants [J]. *World Res J Pharm Res*, 2018, 7(18): 130-141.
- [53] Rasool A, Khan M U R, Ali M A, *et al.* Anti-avian influenza virus H9N2 activity of aqueous extracts of *Zingiber officinalis* (ginger) and *Allium sativum* (garlic) in chick embryos [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2017, 30(4): 1341-1344.
- [54] Mirelman D, Monheit D, Varon S. Inhibition of growth of *Entamoeba histolytica* by allicin, the active principle of garlic extract (*Allium sativum*) [J]. *J Infect Dis*, 1987, 156(1): 243-244.
- [55] Ankri S, Mirelman D. Antimicrobial properties of allicin from garlic [J]. *Microbes Infect*, 1999, 1(2): 125-129.
- [56] Argüello-García R, de la Vega-Arnaud M, Loredó-Rodríguez I J, *et al.* Activity of thioallyl compounds from garlic against *Giardia duodenalis* trophozoites and in experimental giardiasis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 353.
- [57] Mahmoudvand H, Sepahvand P, Jahanbakhsh S, *et al.* Evaluation of the antileishmanial and cytotoxic effects of various extracts of garlic (*Allium sativum*) on *Leishmania tropica* [J]. *J Parasit Dis*, 2016, 40(2): 423-426.
- [58] Seddiek ShA, El-Shorbagy M M, Khater H F, *et al.* The antitrichomonal efficacy of garlic and metronidazole against *Trichomonas gallinae* infecting domestic pigeons [J]. *Parasitol Res*, 2014, 113(4): 1319-1329.
- [59] Ibrahim A N. Comparison of *in vitro* activity of metronidazole and garlic-based product (Tomex®) on *Trichomonas vaginalis* [J]. *Parasitol Res*, 2013, 112(5): 2063-2067.
- [60] Krstin S, Sobeh M, Braun M, *et al.* Anti-Parasitic Activities of *Allium sativum* and *Allium cepa* against *Trypanosoma brucei* and *Leishmania tarentolae* [J]. *Medicines*, 2018, 5(2): 37.
- [61] Millet C O, Lloyd D, Williams C, *et al.* Effect of garlic and allium-derived products on the growth and metabolism of *Spironucleus vortens* [J]. *Exp Parasitol*, 2011, 127(2): 490-499.
- [62] Palacio-Landín J, Mendoza-de Gives P, Salinas-Sánchez D O, *et al.* *In vitro* and *in vivo* nematocidal activity of *Allium sativum* and *Tagetes erecta* extracts against *Haemonchus contortus* [J]. *Turkiye Parazit Derg*, 2015, 39(4): 260-264.
- [63] Lima C M, Freitas F I, Morais L C, *et al.* Ultrastructural study on the morphological changes to male worms of *Schistosoma mansoni* after *in vitro* exposure to allicin [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011, 44(3): 327-330.

- [64] Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, *et al.* Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(4): 493-512.
- [65] Kyung K H. Antimicrobial properties of *Allium* species [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2012, 23(2): 142-147.
- [66] Müller A, Eller J, Albrecht F, *et al.* Allicin induces thiol stress in bacteria through S-allylmercapto modification of protein cysteines [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(22): 11477-11490.
- [67] Velliyagounder K, Ganeshnarayan K, Velusamy S K, *et al.* *In vitro* efficacy of diallyl sulfides against the periodontopathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(5): 2397-2407.
- [68] Reiter J, Hübbers A M, Albrecht F, *et al.* Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria [J]. *Int J Med Microbiol*, 2020, 310(1): 151359.
- [69] Wallock-Richards D, Doherty C J, Doherty L, *et al.* Garlic revisited: Antimicrobial activity of allicin-containing garlic extracts against *Burkholderia cepacia* complex [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e112726.
- [70] Getti G T M, Poole P L. Allicin causes fragmentation of the peptidoglycan coat in *Staphylococcus aureus* by effecting synthesis and aiding hydrolysis: A determination by MALDI-TOF mass spectrometry on whole cells [J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(4): 667-677.
- [71] Chen C, Liu C H, Cai J, *et al.* Broad-spectrum antimicrobial activity, chemical composition and mechanism of action of garlic (*Allium sativum*) extracts [J]. *Food Control*, 2018, 86: 117-125.
- [72] Zhai H, Pan J, Pang E, *et al.* Lavage with allicin in combination with vancomycin inhibits biofilm formation by *Staphylococcus epidermidis* in a rabbit model of prosthetic joint infection [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102760.
- [73] Yang X L, Sha K H, Xu G Y, *et al.* Subinhibitory concentrations of allicin decrease uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) biofilm formation, adhesion ability, and swimming motility [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 979.
- [74] Xu Z, Zhang H, Yu H, *et al.* Allicin inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence by suppressing the *rhl* and *pqs* quorum-sensing systems [J]. *Can J Microbiol*, 2019, 65(8): 563-574.
- [75] Li W R, Ma Y K, Shi Q S, *et al.* Diallyl disulfide from garlic oil inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors by inactivating key quorum sensing genes [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(17): 7555-7564.
- [76] Said M M, Watson C, Grando D. Garlic alters the expression of putative virulence factor genes SIR2 and ECE1 in vulvovaginal *C. albicans* isolates [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-9.
- [77] Feldberg R S, Chang S C, Kotik A N, *et al.* *In vitro* mechanism of inhibition of bacterial cell growth by allicin [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32(12): 1763-1768.
- [78] González-Fandos E, García-López M L, Sierra M L, *et al.* Staphylococcal growth and enterotoxins (A-D) and thermonuclease synthesis in the presence of dehydrated garlic [J]. *J Appl Bacteriol*, 1994, 77(5): 549-552.
- [79] Piletti R, Zanetti M, Jung G, *et al.* Microencapsulation of garlic oil by β -cyclodextrin as a thermal protection method for antibacterial action [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 94: 139-149.
- [80] Ibrahim E, Zhang M C, Zhang Y, *et al.* Green-synthesization of silver nanoparticles using endophytic bacteria isolated from garlic and its antifungal activity against wheat *Fusarium* head blight pathogen *Fusarium graminearum* [J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(2): 219.

[责任编辑 崔艳丽]