

大蒜素抑制脑缺血再灌注诱导细胞凋亡机制的研究进展

黄冬冬¹ 孙玉敏¹ 刘志金¹ 李清君² 郭莉华³

(1 沧州医学高等专科学校 河北 沧州 061001 2 河北医科大学 河北 石家庄 050017 ;

3 邢台医学高等专科学校 河北 邢台 054000)

摘要 脑缺血再灌注损伤的主要机制是多种因素诱导的神经元凋亡。近些年来,大蒜素以其脂溶性好,可通过血脑屏障,并具有多种生物功效比如被用于抗菌、病毒和真菌的感染,尤其是其对于脑保护的作用日益受到重视。本文主要对大蒜素抑制脑缺血再灌注诱导的细胞凋亡的作用及其机制方面做一综述。

关键词 脑缺血再灌注 细胞凋亡 大蒜素

中图分类号 R285.5 R743 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2012)04-755-02

Research Progress of Allicin Inhibition on Mechanisms of Cerebral Ischemia-Reperfusion Induced Apoptosis

HUANG Dong-dong¹, SUN Yu-min¹, LIU Zhi-jin¹, LI Qing-jun², GUO Li-hua³

(1 Medical College Cangzhou Cangzhou china 061001 2 Hebei Medical University Shijiazhuang china 050017 ;

3 Xingtai Medical College Xingtai china 054000)

ABSTRACT: The main mechanism of Cerebral ischemia-reperfusion injury is a variety of factors induced neuronal apoptosis. In recent years, Allicin is more and more attentioned for its fat-soluble extract, passing through blood-brain barrier, and a variety of biological effects such as anti-bacterial, viral and fungal infections, particularly its role in brain protection. This paper mainly reviewed the Allicin inhibition on cerebral ischemia-reperfusion induced apoptosis and its mechanisms.

Key words: Cerebral ischemia; Cell Apoptosis; Allicin

Chinese Library Classification(CLC): R285.5 R743 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)04-755-02

大蒜素(Allicin, All)又名大蒜新素(Allitridi, All),是大蒜的有效成分,可通过血脑屏障,在防止脑血管疾病中具有广阔的应用前景。本文对现阶段大蒜素在抑制脑缺血再灌注诱导细胞凋亡的作用及其机制方面的研究进展做一综述。

1 大蒜素抑制脑缺血再灌注诱导神经元凋亡的作用

脑组织对缺血缺氧最为敏感,尤其是海马区。有研究发现,大蒜素预处理可使缺血再灌注后的海马神经元超微结构维持在近乎正常形态,维持细胞的正常功能,有效抑制凋亡的发生。任丽丽、郭莉华等通过实验观察到,在全脑缺血再灌注大鼠模型中,大蒜素预处理组海马 CA1 区锥体细胞排列和形态与单纯缺血再灌注组比较,细胞排列规整,结构完整,胞核饱满,核仁清晰,海马组织学分级分布在 0-1 级,存活神经元密度值明显增加^[1]。神经元超微结构与假手术组相似,线粒体、内质网、高尔基体等细胞器丰富,核大而圆,染色质密度均匀,核仁明显,少见凋亡神经元;DNA 电泳及流式细胞仪检测海马神经元的凋亡率,证实大蒜素预处理组较单纯缺血再灌注组海马 DNA 电泳带呈大致正常条带,神经元凋亡率明显降低^[2]。

2 大蒜素抑制脑缺血再灌注诱导海马神经元凋亡的机制

2.1 大蒜素可减少活性氧的产生

作者简介 黄冬冬(1981-),女,硕士,讲师,主要研究方向 脑缺血,电话:15132793808, E-mail: luanma2006@sina.com

(收稿日期:2011-06-07 接受日期:2011-06-30)

活性氧(reactive oxygen species, ROS)包括氧自由基、过氧化氢(H₂O₂)、单线态氧等含氧代谢物,可以通过直接攻击 DNA 分子、直接或间接激活 NF-κB、诱导 P53 活化等多种途径诱导细胞发生凋亡^[3]。

张久亮等首先应用电子顺磁共振仪测试大蒜素对·O₂·及·OH 的清除效果,并与川芎嗪比较,结果发现不同剂量大蒜素的清除氧自由基的作用均较川芎嗪明显,大蒜素具有直接清除氧自由基的功效^[4-5]。郑燕华等通过测定大鼠大脑中动脉缺血再灌注模型脑组织中具有清除自由基作用的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH)活性以及 ROS 和诱导自由基产生的 MPO 活性,检测血浆中 NO 以及可以反应氧化损伤程度的丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量,证实大蒜素预处理组 SOD 的活力及 GSH 含量均升高,MDA 的含量及髓过氧化物酶(myeloperoxidase deficiency, MPO)活性降低,从而发挥了抗氧化作用,抑制神经元凋亡的发生^[6]。任丽丽用比色法测定大鼠全脑缺血再灌注模型海马组织 NO 和 MDA 含量及 SOD 活性,结果也发现大蒜素预处理组大鼠海马组织中 NO 和 MDA 含量明显低于单纯缺血再灌注组,而 SOD 活性显著增高^[7-8]。这些结果表明,大蒜素具有明显的抗氧化作用,是其抑制脑缺血-再灌注诱导神经元凋亡的重要机制之一。

2.2 大蒜素可抑制缺血再灌注引起的细胞内钙超载

缺血-再灌注损伤时细胞内钙浓度明显增加,这一现象称为钙超载。细胞内钙离子的持续增加,可激活 Ca²⁺/Mg²⁺依赖性

核酸内切酶引起 DNA 断裂^[9-11] ,激活 NOS ,促进 NO 合成 ,直接损伤 DNA^[12] ,导致细胞凋亡。有研究者应用 Fura2-AM 做为细胞内游离钙的荧光指示剂 ,应用 AR-CM-MIC 阳离子测定系统直接测定离体新生大鼠脑细胞内游离钙 $[Ca^{2+}]_i$ 含量 ,观察大蒜素对不同诱导因素所致离体大鼠脑细胞内游离钙含量改变的影响 ,结果发现大蒜素对正常大鼠脑细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 无明显影响 ,但能剂量依赖性地抑制高钾和谷氨酸增加诱导的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高^[13]。郭莉华等研究发现经大蒜素预处理后 ,缺血再灌注大鼠海马组织 Ca^{+} -ATP 酶活性明显增加 ,组织钙含量降低 ,海马 CA1 区组织学变化明显改善 ,细胞凋亡率明显降低 ,提示了大蒜素具有促进钙泵功能、减轻钙超载程度^[1] ,从而有效地防止细胞凋亡的发生。

2.3 大蒜素可抑制缺血再灌注诱导的 p53 表达

细胞内 p53 的表达也是促神经元凋亡的重要调控机制之一。有研究发现^[14] ,脑缺血及再灌注损伤诱导 p53 基因表达和细胞凋亡的程度是一致的 ,p53 过表达可以启动促凋亡基因(如 Bax 等)、抑制凋亡负控制基因(如 Bcl-2、mdm-2 等)。郭莉华实验结果发现^[1] ,经大蒜素预处理后大鼠海马 CA1 区 p53 表达较单纯缺血再灌注组显著减少 ,细胞凋亡率明显降低。表明大蒜素可以通过抑制 p53 的表达起到抑制细胞凋亡的作用 ,减轻脑缺血再灌注后神经元损伤^[15]。

2.4 大蒜素可增加热休克蛋白的表达

热休克蛋白(Heat Shock Protein,HSP)是细胞在缺血尤其是脑缺血损伤时产生的应激蛋白 ,对细胞具有重要的保护作用。按其分子量大小主要分为 HSP27、HSP70、HSP90 等。其中 HSP70 的表达是预示受损神经元能否存活的一个敏感指标。在局灶性脑缺血时 ,核心区仅内皮细胞既有 HSP70 的诱导又有蛋白的翻译合成 ,梗死边缘区神经元出现 HSP70 蛋白表达增加 ,而神经元则无 HSP70 蛋白合成。Tsuchiya 等研究了 HSP70 转基因大鼠脑缺血后细胞凋亡的变化 ,显示 HSP70 转基因大鼠细胞凋亡数较野生型大鼠显著降低^[16-17]。蔡飞等通过实验研究发现 ,大蒜素治疗组与单纯缺血组相比脑组织 HSP70 的表达明显增加 ,脑梗死体积缩小 ,证实大蒜素对遭受局灶性脑缺血的大鼠脑组织具有明显的保护作用^[18] ,其作用机制可能与上调 HSP70 的表达有关。

3 展望

大蒜素作为从天然植物中提取分离出的单体化合物 ,具有来源广、结构简单、易合成、生物活性作用明显、治疗范围广泛等特点。因其具有易透过血脑屏障且发挥作用快速特性 ,在临床治疗脑血管疾病的应用中前景广阔。现如今虽然对大蒜素抑制凋亡作用的研究已经展开 ,但是其对治疗脑缺血再灌注的机制还需进一步深入。

参考文献(References)

- [1] Guo Lihua, Li Qingjun, Li Wenbin, et al. Allitridi on cerebral ischemia protective effect of rat hippocampus [J]. Journal of Pharmacology and Toxicology, 2007, 21(3): 197-200
- [2] 任丽丽, 李清君, 李文斌, 等. 大蒜素对全脑缺血 - 再灌注诱导的海马神经元凋亡的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 23(4) : 402-403

- Ren Li-li, Li Qing-jun, Li Wen-bin, et al. Allicin on cerebral ischemia - reperfusion-induced apoptosis of hippocampal neurons [J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2007, 23 (4): 402-403
- [3] Quan-Sheng Su. Effects of allicin supplementation on plasma markers of exercise-induced muscle damage, IL-6; antioxidant capacity [J]. European Journal of Applied Physiology, 2008, 103(3): 275-283
- [4] Li Yan, Huang Qiren. Allicin and mechanism of pharmacological action of [J]. Practical Clinical Medicine, 2008, 9(1): 134-135
- [5] Zhang Jiu-liang, Shi Zai-xiang, Huang Li. Allicin scavenging oxygen free radicals in the experimental study [J]. Sino-Japanese Friendship Hospital, 2002, 52 (16): 298-300
- [6] Zheng Yan-hua, Chen Chong-hong. Allicin on acute cerebral ischemia-reperfusion injury study [J]. Pharmacol. 2004, 20(7): 821-824
- [7] 任丽丽, 李清君, 李文斌, 等. 大蒜素抑制脑缺血 - 再灌注诱导的海马神经元凋亡及其机制初探 [J]. 中国病理生理学杂志, 2005, 21(10): 2022-2026
- Ren Li-li, Li Qing-jun, Li Wenbin, et al. allicin inhibition of cerebral is- chemia-reperfusion-induced hippocampal neuronal apoptosis and its mechanism [J]. Chinese Journal of Physiology, 2005, 21 (10): 2022-20 26
- [8] Ma Shao-qin. Allicin combined with insulin treatment of type 2 diabetes, blood glucose, blood lipid level changes and the impact of NO [J]. Asia-Pacific Traditional Medicine. 2009, 9(5): 80-81
- [9] Kiewert C, Hartmann J, Stoll J, et al. NGPI-01 is a brain-per-meable dual blocker of neuronal voltage- and ligand-operated calcium channels [J]. Neurochem Res, 2006, 31(3): 395-399
- [10] Ren Li-li, Li Qing-jun, Li Wen-bin. Allicin prevention and treatment of heart, brain ischemia and reperfusion injury and its mechanism [J]. Hebei Medical University, 2004, 25 (6): 369-372
- [11] Koinig H, Vomik V, Rueda C, et al. Lubeluzole inhibits accumulation of extracellular glutamate in the hippocampus during transient global cerebral ischemia [J]. Brain Res, 2001, 898(2): 297-302
- [12] Peng YP, Qiu YH, Lu JH. Interleukin-6 protects cultured cerebellar granule neurons against glutamate-induced neurotoxicity [J]. Neurosci Lett, 2005, 374(3): 192-196
- [13] Ma Xiao-hong, Pan Xin-xin, Liu Tian-pei. Effects of allitridi on intracellular Ca^{2+} concentration in isolated rat brain cells [J]. Acta Pharmacol Sin. 1999, 20(7): 609-612
- [14] Fang Yuan, Wei Gui-ying, Wu Mei-fang, et al. Ischemia reperfusion p53 expression and cell apoptosis [J]. Tongji Medical University. 2001, 30(2): 158-162
- [15] Liu Ke-yun, Huang Xian-zhen, Huang Debin. Allicin on focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. Hubei Institute for Nationalities Medical Sciences, 2006, 23(1): 11-13
- [16] Chen Feng, Chen Jian, Xu Yan. Progress in anti-tumor effects of garlic [J]. Chinese medicine, 2008, 12(10): 9-12
- [17] Zhang Rong, Zhou Fanmin, ZHOU Liang-fu, et al. HSP70 expression in the brain after cerebral ischemia experimental study [J]. Chinese Journal of Clinical Neuroscience, 1998, 6 (1): 13-17
- [18] Cai Fei, Li Cairong, Wu Jiliang. Allicin on focal cerebral ischemia in heat shock protein [J]. Medicine, 2005, 24(3): 183-184