

大蒜素抗肿瘤的作用机制

柳 星, 袁 媛

柳星, 袁媛, 中国医科大学肿瘤研究所第三研究室 辽宁省沈阳市 110001
项目负责人: 袁媛, 110001, 辽宁省 沈阳市, 中国医科大学肿瘤研究所第三研究室.
收稿日期: 2004-07-26 接受日期: 2004-09-04

摘要

大蒜素(diallyl trisulfide, allicin)又名大蒜新素, 化学名二烯丙基三硫化物, 是从大蒜球茎中分离出的一种化合物, 有多种生物活性, 有抗真菌、抗细菌、降血脂、降血压、防治动脉粥样硬化等心血管疾病的作用, 并具有良好的抗癌、防癌的作用. 大蒜素的抗肿瘤机制为: (1)阻断致癌物的合成、抗突变、抗畸变; (2)对肿瘤细胞的影响: 直接杀伤; 抑制肿瘤细胞增生, 诱导细胞周期特异性阻滞, 诱导凋亡、诱导肿瘤细胞分化及对细胞通讯的影响; (3)调节机体免疫功能: 包括对红细胞、巨噬细胞, T淋巴细胞、NK细胞及IL-2的调节; (4)其他: 对肿瘤药物的增敏作用和抗耐药. 研究结果显示, 大蒜素确实有很好的抗肿瘤作用. 对大蒜素抗肿瘤作用机制的研究很多, 提示了大蒜素抗肿瘤作用是通过多个途径完成的.

柳星, 袁媛. 大蒜素抗肿瘤的作用机制. 世界华人消化杂志 2004;12(11): 2679-2682

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/2679.asp>

0 引言

大蒜素(diallyl trisulfide, allicin)又名大蒜新素, 化学名二烯丙基三硫化物, 是从大蒜球茎中分离出的一种化合物, 有多种生物活性, 不仅有抗真菌、抗细菌、降血脂、降血压、防治动脉粥样硬化等心血管疾病的作用^[1], 而且具有良好的抗癌、防癌的作用^[1]. 现就大蒜素的抗肿瘤机制方面的研究作一综述.

1 阻断致癌物的合成、抗突变、抗畸变

大蒜预防多环芳烃和亚硝胺类化学因素致癌^[2]阻断理化因素的致突变性已有报道^[1]. 亚硝酸盐是合成强致癌物亚硝胺的前身物, 大蒜可降低胃内亚硝酸盐含量, 从而影响亚硝胺的合成, 进而降低患胃癌的机率. 王美岭 *et al*^[3]通过体内外实验证明, 大蒜具有阻断亚硝胺合成和降低胃内亚硝胺含量的作用. 乙烯雌酚(DES)可以使人或动物致癌, Green *et al*^[4]研究提示大蒜素可以直接抑制DES的代谢, 阻止DNA加和物的形成, 从而预防雌激素诱导的肿瘤的发生. 邓大君 *et al*^[5]研究大蒜对MNNG(甲基硝基亚硝基胍)、MNU、ENNG以及亚硝化鱼露的致

突变性有阻断作用, 这可能与大蒜中所含有的有机硫化物能与亚硝基结合, 从而加速N-亚硝基化合物的灭活有关. 此外, 大蒜中含有许多富电子结构(-SO-, -SS-, C=C-)的分子, 能与亲电子的终致癌物结合, 从而发挥抗突变作用.

Arivazhagan *et al*^[6]在研究大蒜素的抗畸变性时, 给小鼠腹腔注射MNNG(40 mg/kg)之前先予水溶性大蒜提取物 250 mg/kg 5 d, 观察到其明显地减低了MNNG诱导的核仁和染色体畸变. 证实了大蒜提取物具有保护MNNG的致畸性. Velmurugan *et al*^[7]研究大蒜素对MNNG和S-NaCl(饱和氯化钠)诱导的Wister ♂ 鼠胃肿瘤具有抑制作用, 从而达到化学预防肿瘤的效果. Shukla *et al*^[8]在研究大蒜提取物的抗染色体畸变时, 给瑞士白变种鼠ip Cyclophosphamide(CP, 致畸变物)25 mg/kg 之前口服 25 g/L 和 50 g/L 新鲜大蒜提取物 5 d, 也观察到了其明显降低CP诱导的染色体畸变. 证实了大蒜提取物是有力的化学预防CP诱导的染色体畸变的物质. 微卫星序列不稳定性(MI)是细胞DNA遗传不稳定的重要标志^[9], 某些化学致癌物能诱导肿瘤细胞微卫星序列(MS)的突变^[10], 可发生在肿瘤产生的早期阶段^[11-12]. 最近, 文献报道MS是某些致癌物的直接作用环节, 由杂环胺类诱导的动物肿瘤中出现有MS的改变^[10]. 汪承亚 *et al*^[13]研究观察到以RER表型的结肠癌细胞受大蒜素和亚硒酸钠(Na₂SeO₃)作用 5 d, 能减少(Ca)₁₄重复序列的碱基插入或缺失的突变, 因此, 证明他们对DNA突变和MI有直接的抑制作用. 提示他们对人癌细胞MS遗传不稳定有保护作用.

2 对肿瘤细胞的作用

2.1 直接杀伤 解云涛 *et al*^[14]在大蒜素抑制小鼠S180生长的研究中, 从透射电镜中观察到, 肿瘤细胞膜和核膜皱缩, 断裂, 线粒体出现肿胀和空泡样改变, 表明大蒜素对肿瘤细胞有直接杀伤作用. 王海燕 *et al*^[15]在观察大蒜素对胃癌细胞株及移植瘤的作用中, 发现不同质量浓度的大蒜素对SGC-7901和MGC-803胃癌细胞均有一定的杀伤作用, 瘤体组织切片中可见大片肿瘤组织坏死, 得出大蒜素可以直接杀伤胃癌细胞的结论. 俞超芹 *et al*^[16]研究高浓度大蒜素(50-100 mg/L)对HO8910(卵巢癌细胞株)细胞呈直接杀伤作用, 从透射电镜中观察: HO8910细胞肿胀、细胞膜碎裂、胞质脱落、细胞核裸露. 哈敏文 *et al*^[17]研究大蒜素对MGC-803和SGC-

7901 两种胃癌细胞生长均有明显的抑制作用,且呈浓度依赖性.大蒜素抑制 MGC-803 细胞增生 50% 的药物浓度(IC₅₀)24 h 为 6.4 mg/L,大蒜素抑制 SGC-7901 细胞增生 50% 的药物浓度(IC₅₀)24 h 为 7.3 mg/L.

2.2 抑制肿瘤细胞增生

2.2.1 对细胞周期的影响 Sieger *et al*^[18]观察到 1 000 g/L 浓度的大蒜粉能抑制人肝癌细胞 Hep G₂ 和人结直肠癌 Caco2 细胞的生长.大蒜提取物却不能抑制这些细胞的生长,但是当大蒜提取物加上 10% 浓度的大蒜粉时却表现出浓度依赖性的抑制肿瘤细胞生长的作用. Frantz *et al*^[19]把 HT-29 人腺癌细胞培养在水溶性大蒜提取物中,发现一部分细胞离开培养瓶壁,大蒜能阻滞 HT-29 细胞的细胞周期.离开培养瓶的大蒜治疗组有 89% 的细胞在 G₂/M 期,贴在培养瓶的大蒜治疗组有 27% 的细胞在 G₂/M 期,而正常对照组只有 12% 停滞于 G₂/M 期.说明大蒜能使 HT-29 肿瘤细胞停滞于 G₂/M 期. Filomeni *et al*^[20]研究大蒜素使神经母细胞 SH-SY5Y 停滞于 G₂/M 期. Knowles *et al*^[21]应用 25, 50 和 100 mmol/L 的大蒜素作用于人结肠癌细胞(HCT-15)4 h,使 G₂/M 期细胞明显增加. Wu *et al*^[22]亦研究大蒜素能使人肝癌细胞(J5)阻滞于 G₂/M 期,并呈明显的时间,剂量依赖性.哈敏文 *et al*^[17]研究 MGC-803 细胞和 SGC-7901 细胞在不同浓度大蒜素诱导 24 h 后收集,流式细胞仪检测结果显示两种细胞的细胞周期均发生了明显变化,主要表现为 G₀/G₁ 期细胞逐渐减少,同时 G₂/M 期细胞逐渐增加,而 S 期细胞无明显变化.同时进行细胞形态学实验,瑞士-姬姆萨染色在光学镜下观察其形态,提示两种细胞系经大蒜素处理后细胞周期阻滞于 M 期.

2.2.2 对细胞信号传导系统的影响 环核苷酸(cAMP、cGMP)是体内重要的生物活性物质,也是体内重要的第二信使,肿瘤组织内 cAMP 含量低于正常组织,提高细胞内 cAMP 水平可抑制肿瘤组织的生长.王美岭 *et al*^[23]用苍山鲜大蒜滤液、大蒜油和大蒜素给 S₁₈₀ 小鼠腹腔注射,证实其可提高瘤组织内的 cAMP 水平.这一结果表明大蒜可能通过提高作为信号传导系统中第二信使的 cAMP 水平,使一些与细胞生长、分裂和增生有关的信号传递通路处于正常状态,也可能是由于调动了机体的内在抗癌因素 cAMP 的代谢,而抑制肿瘤细胞的过度生长繁殖而起抗癌作用. Sakamoto *et al*^[24]在研究大蒜中的含硫化合物抑制人类 A549 肺肿瘤细胞体外增生中发现: 10 mmol/L 的 DATS 在治疗的前 4 h 内,引起了 A549 细胞中的细胞内 Ca²⁺ 增加,这可能是在细胞信号传导系统中,作为第二信使的 Ca²⁺ 与钙调蛋白结合形成活性复合物,能够激活一系列酶,包括蛋白激酶、腺苷酸环化酶、磷酸酯酶等而影响细胞增生与分化. NFκB 是一种调控多种细胞基因的转录因子,是许多信号传导通路的共同环节,应激因子、细胞黏附分子、免疫因子、生长因子、凋亡相关因子及活性氧自由基等均是 NFκB 的激活因子. NFκB 的靶基因有多种,主要是与免疫反

应、应激反应、细胞增生及凋亡相关的基因^[25]. 扈启宽 *et al*^[26]初步证实了大蒜素可能通过降低活性氧类自由基水平,影响培养的胃癌细胞的 NFκB 活性,使 NFκB 结合 DNA 的活性降低, NFκB 通路受到抑制,导致某些基因表达水平改变,从而达到抑制胃癌细胞增生的作用.

2.3 诱导凋亡 Wong *et al*^[27]从大蒜等植物中提取有机硫化物(OSCs),研究 OSCs 与生长抑制活性的关系时发现: OSCs 能阻滞人类白血病细胞于 G₂/M 期,并于此期发生凋亡. Sigounas *et al*^[28]研究成熟大蒜提取物中的有机硫化物对红白血病细胞系 HEL 和 OCIM-1 的抗增生作用中,得出结论: 其能有效地抑制 HEL 和 OCIM-1 细胞增生,并诱导凋亡. Sengupta *et al*^[29]研究了大蒜素能抑制鼠结肠肿瘤增生并诱导凋亡. Filomeni *et al*^[20]研究大蒜素使诱导神经母细胞 SH-SY5Y 细胞凋亡. 孙丽 *et al*^[30]研究结果显示,大蒜素能诱导细胞凋亡,其原因可能和端粒酶活性下降有关.端粒酶活性下降后,端粒缩短,细胞有丝分裂受阻,导致细胞凋亡.

2.4 诱导肿瘤细胞分化 李晓光 *et al*^[31]用激光扫描共聚焦显微镜、Northern 印迹杂交等技术,研究了大蒜油对人胃癌 BGC-823 细胞的作用.结果表明,大蒜油对癌细胞形态结构有明显的影响,使癌细胞的裸鼠致瘤性得到明显抑制,可上调抑癌基因 P53, P21 的表达水平,并使人胃癌细胞中抑癌基因 P53 和 P21 mRNA 表达水平较对照组明显增高,提示大蒜油有诱导肿瘤细胞向正常分化的作用. P53 被认为与细胞分化有密切的关系^[32].

2.5 对细胞间通讯的影响 李晓光 *et al*^[31]借助于激光扫描共聚焦显微镜等技术观察到细胞在大蒜素无明显杀伤作用的情况下,细胞的增生和形态有明显改变,从形态和核质比例分析,细胞有明显的分化表现,特别是细胞间形成的突起相互连接在一起,从而考虑到多细胞生物体内有严密的细胞间通讯联络,传递基因信号,调控细胞的增生、分化和代谢功能,维持体内平衡.其中细胞间通讯是接触的细胞之间,细胞膜形成通道结构-间隙连接,能通透小分子的信号到另一个细胞的胞质,是组织或细胞群体内信号传递的主要通道.在成体组织和体外培养的细胞,他们与细胞增生调控密切相关.许多肿瘤细胞缺少或无间隙连接通讯.间隙连接通讯与细胞调控及癌变的关系已成为重要的研究领域.实验证明大蒜油有明显的恢复肿瘤细胞间通讯的作用.

3 对机体免疫功能的影响

3.1 对红细胞免疫功能的影响 红细胞除有运输氧及二氧化碳等功能外,还可以通过免疫黏附作用实现免疫功能^[33].红细胞表面具有 C₃b 受体,通过他可以黏附循环中的免疫复合物,将其带到吞噬系统清除,从而达到清除免疫复合物的作用^[33].恶性肿瘤患者红细胞免疫功能降低,主要因为血循环中的免疫复合物(有可能是

肿瘤抗原-抗体复合物)含量较高,黏附到红细胞膜C₃b受体增多,C₃b受体空位减少,影响红细胞免疫黏附功能,被称做继发性红细胞免疫功能低下^[34]。应用大蒜素3 mo后恶性肿瘤患者的红细胞免疫功能较用药前明显改善,RCRR(红细胞膜C₃b受体花环试验)明显增高。Virella *et al*^[34]证实红细胞对机体的体液免疫、细胞免疫都有一定的调节作用,且多与红细胞表面C₃b受体有关。

3.2 对巨噬细胞介导的细胞毒作用的影响 H₂O₂是巨噬细胞产生的重要的细胞毒效应分子^[35]。大蒜素可以促进巨噬细胞产生H₂O₂,从而促进巨噬细胞杀/抑癌活性;大蒜素能够增强肝癌细胞(HC)对巨噬细胞细胞毒作用的敏感性^[36]。NO是巨噬细胞产生的又一重要的细胞毒效应分子^[36],巨噬细胞产生的NO可以抑制T细胞激活^[37]。大蒜素能够抑制巨噬细胞产生的NO,促进T细胞激活^[38]。已知肿瘤细胞在生长过程中能够产生肿瘤免疫抑制因子(TDSF),抑制T细胞激活,从而可以逃避免疫攻击^[39]。大蒜素对S₁₈₀和EAC(艾氏腹水癌)产生的TDSF有拮抗作用,可使T细胞激活恢复至接近正常水平,起到了消除TDSF抑制作用的效果^[40]。

3.3 对T淋巴细胞免疫功能的影响 淋巴细胞在机体抗肿瘤免疫应答中通过细胞免疫和体液免疫的直接或间接作用杀伤肿瘤细胞。张志勉 *et al*^[41]研究大蒜素对恶性肿瘤患者淋巴细胞免疫功能的影响中得出:恶性肿瘤患者T淋巴细胞免疫功能显著低于对照组,服用3 mo大蒜素后,T淋巴细胞免疫指标(CD₃, CD₄, CD₈, CD₄/CD₈, CD₂₀, CD₂₅, CD₅₇)接近或高于对照组,即大蒜素能提高恶性肿瘤患者T淋巴细胞免疫功能。

3.4 对NK细胞活性和IL-2的影响 活化的自然杀伤细胞(NK细胞)能迅速分泌大量的细胞因子,如IFN- γ , IFN- α , IL-2, GM-CSF等,通过这些细胞因子发挥抗肿瘤作用,同时调节吞噬细胞的功能。而IL-2是由活化的T细胞合成和分泌的,只有被激活的T细胞才表达高亲和力的IL-2受体,故IL-2与其受体结合后能引起激活的T细胞克隆性增生。有研究表明^[42],大蒜素作为一种免疫激发剂,能有效地提高NK细胞活性和白介素-2(IL-2)水平,增强T淋巴细胞分裂增生及活性。Kasuga *et al*^[43]研究4种大蒜剂型(生大蒜汁、热大蒜汁、脱水大蒜粉、成熟大蒜提取物)均有显著提高患肿瘤鼠脾细胞NK细胞活性。

此外,陆婉芹 *et al*^[44]采用S180和人红白血病K₅₆₂,观察了大蒜对顺铂(PDD)、环磷酰胺(CYT)、5-氟尿嘧啶(5-Fu)、米托蒽醌等抗癌药物的增敏作用。体内实验表明,一次腹腔给予大蒜素(50-200 mg/L),除对CYT有增敏作用外,对上述其他抗癌药并不起增敏作用,而连续给予大蒜素d₁₋₉,对抗癌药才起增敏作用。提示适当调整抗癌药物和大蒜素的剂量,同时增加大蒜素给药次数,可能使大蒜素发挥很好的增敏作用。胎盘型谷胱甘肽转移酶(GST- π),其水平与肿瘤耐药密切相关^[45]。

GST- π 水平升高,标志肿瘤细胞易产生耐药性,反之,不易产生耐药性^[46]。李勇 *et al*^[47]人的研究表明,大蒜素可使人胃腺癌BGC-823细胞的GST- π 水平显著降低,说明大蒜素可以抑制胃癌细胞GST- π 的产生,是一种GST- π 活性抑制剂。据此推断,若大蒜素与其他化疗药联合应用,可增加疗效,降低耐药性。

4 参考文献

- 1 Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S. Allium vegetables in cancer prevention: an overview. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004; 5:237-245
- 2 Chen J. The antimutagenic and anticarcinogenic effects of tea, garlic and other natural foods in china: a review. *Biomed Environ Sci* 1992;5:1
- 3 王美岭. 大蒜在体内外抑制亚硝胺合成的研究. *实用肿瘤学杂志* 1990;4:26
- 4 Green M, Thomas R, Gued L, Sadrud-Din S. Inhibition of DES-induced DNA adducts by diallyl sulfide: implications in liver cancer prevention. *Oncol Rep* 2003;10:767-771
- 5 邓大君, 张利, 管政平, 周静, 张汝徽. 大蒜对N-亚硝酰胺致突变作用的影响. *癌变·畸变·突变* 1993;5:18-21
- 6 Arivazhagan S, Nagini S, Santhiya ST, Ramesh A. Protection of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced in vivo clastogenicity by aqueous garlic extract. *Asia Pac J Clin Nutr* 2001;10:238-241
- 7 Velmurugan B, Bhuvaneswari V, Nagini S. Effect of S-allylcysteine on oxidant-antioxidant status during N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine and saturated sodium chloride-induced gastric carcinogenesis in Wistar rats. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;12:488-494
- 8 Shukla Y, Taneja P. Antimutagenic effects of garlic extract on chromosomal aberrations. *Cancer Lett* 2002;176:31-36
- 9 Eshelman JR, Markowitz SD. Mismatch repair defects in human carcinogenesis [J]. *Human Molecular Genetics* 1996;5: 1489-1494
- 10 Canzian F, Ushijima T, Serikawa T, Wakabayashi K, Sugimura T, Nagao M. Instability of microsatellite in rat colon tumors induced by heterocyclic amines. *Cancer Res* 1994;54:6315-6317
- 11 Loeb LA. Microsatellite instability: marker of a mutator phenotype in cancer. *Cancer Res* 1994;54:5059-5063
- 12 Eshleman JR, Markowitz SD. Microsatellite instability in inherited and sporadic neoplasms. *Curr Opin Oncol* 1995;7: 83-89
- 13 汪承亚, 周建伟, 倪黎, 丁小健, 赵红, 唐玲芳. 大蒜素和亚硝酸钠对结肠癌细胞微卫星序列不稳定的抑制作用. *癌症* 2000;19:300-303
- 14 解云海, 杨国梁, 杨庆亿, 刘诗权, 侯汉英. 大蒜素对小鼠S₁₈₀的抑制作用及NK细胞活性的影响. *癌症* 1995;14:179-180
- 15 王海燕, 许才斌, 王庆莉. 大蒜素对胃癌细胞株及裸鼠移植瘤的抑制作用. *肿瘤防治研究* 2001;28:94-97
- 16 俞超芹, 蔡在龙, 颜永碧, 张亚妮, 潘瑞萍, 凌昌全. 大蒜素对卵巢癌细胞株HO8910生长的抑制作用. *安徽中医学院学报* 2001;20: 34-36
- 17 哈敏文, 董明, 王兰, 袁媛. 大蒜素协同抗癌药对肿瘤细胞杀伤作用的研究. *中国肿瘤临床* 2004;31:193-196
- 18 Siegers CP, Steffen B, Robke A, Pentz R. The effects of garlic preparations against human tumor cell proliferation. *Phytomedicine* 1999;6:7-11
- 19 Frantz DJ, Hughes BG, Nelson DR, Murray BK, Christensen MJ. Cell cycle arrest and differential gene expression in HT-29 cells exposed to an aqueous garlic extract. *Nutr Cancer* 2000; 38:255-264
- 20 Filomeni G, Aquilano K, Rotilio G, Ciriolo MR. Reactive oxygen species-dependent c-Jun NH2-terminal kinase/c-Jun signaling cascade mediates neuroblastoma cell death induced by diallyl disulfide. *Cancer Res* 2003;63:5940-5949
- 21 Knowles LM, Milner JA. Diallyl disulfide induces ERK phosphorylation and alters gene expression profiles in human colon tumor cells. *J Nutr* 2003;133:2901-2906

- 22 Wu CC, Chung JG, Tsai SJ, Yang JH, Sheen LY. Differential effects of allyl sulfides from garlic essential oil on cell cycle regulation in human liver tumor cells. *Food Chem Toxicol* 2004; 42:1937-1947
- 23 王美岭, 韩金祥. 大蒜与肿瘤. *中国肿瘤* 1994;3:6-8
- 24 Sakamoto K, Lawson LD, Milner JA. Allyl sulfides from garlic suppress the in vitro proliferation of human A549 lung tumor cells. *Nutr Cancer* 1997;29:152-156
- 25 Bours V, Bentires-Alj M, Hellin AC, Viatour P, Robe P, Delhalle S, Benoit V, Merville MP. Nuclear factor-KappaB, cancer, and apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol* 2000;60:1085-1089
- 26 扈启宽, 李文梅, 赵喜荣, 吕有勇. 大蒜素对胃癌细胞 NF κ B 活性的影响. *解放军药学报* 2002;18:7-10
- 27 Wong WW, Macdonald S, Langer RF, Penn LZ. Novel synthetic organosulfur compounds induce apoptosis of human leukemic cells. *Anticancer Res* 2000;20:1367-1374
- 28 Sigounas G, Hooker JL, Li W, Anagnostou A, Steiner M. S-allylmercaptocysteine, a stable thioallyl compound, induces apoptosis in erythroleukemia cell lines. *Nutr Cancer* 1997;28: 153-159
- 29 Sengupta A, Ghosh S, Bhattacharjee S, Das S. Indian food ingredients and cancer prevention -an experimental evaluation of anticarcinogenic effects of garlic in rat colon. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5:126-132
- 30 孙丽, 王绪, 潘友金. 大蒜素对人胃腺癌 SGC-7901 细胞株端粒酶活性和细胞凋亡的影响. *解放军医学杂志* 2003;28:445-446
- 31 李晓光, 谢锦玉, 李文梅, 季加孚, 赵敏, 崔建涛, 孙梅, 吕有勇. 大蒜油对人胃癌细胞恶性增生能力和细胞间通讯的影响. *中国科学 (C 辑)* 1998;28:366
- 32 Lee JM, Bernstein A. P53 mutations increase resistance to ionizing radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5742-5746
- 33 陈泉宁, 沈炎明, 郭峰. 胃癌患者红细胞免疫功能变化规律的研究. *实用医学杂志* 2004;20:243-245
- 34 Virella G, Rugeles MT, Hyman B. The interaction of CD₂ with its SLFA-3 ligand expressed by autologous erythrocytes results in enhancement of B cell responses. *Cell Immune* 1988; 116:308
- 35 Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ. Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *J Immunol* 1988; 141:2407-2412
- 36 张桂梅, 冯作化, 郝天玲, 张慧, 姜志尧. 大蒜素对巨噬细胞介导的细胞毒作用的影响. *中国中药杂志* 1996;21:45-47
- 37 Oh SK, Moolten FL. Nonspecific immunosuppressive factor in malignant ascites: further characterization and possible relationship to erythrocyte receptors of human peripheral T cells. *J Immunol* 1981;127:2300-2307
- 38 Stuehr DJ, Marletta MA. Mammalian nitrate nitrite and nitrate in response to escherichia colipolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7738-7742
- 39 张桂梅, 冯作化, 郝天玲, 张慧, 姜志尧. 大蒜素对 T 细胞激活的影响. *中药药理与临床* 1995;1:26-28
- 40 郝天玲, 张桂梅, 冯作化, 张慧, 姜志尧. 几种肿瘤免疫抑制因子作用的研究. *同济医科大学学报* 1995;24:105-108
- 41 张志勉, 高海青, 王德斌, 时庆. 大蒜素对恶性肿瘤患者淋巴细胞免疫功能的影响. *山东大学学报(医学版)* 2002;40:245-246
- 42 唐瞻贵, 沈子华, 刘蜀凡, 翦新春, 孙科柱, 燕美玉, 何堂良. 大蒜对口腔癌前病变的预防作用及其对 NK、T 淋巴细胞功能和 IL-2 影响的实验研究. *湖南医科大学学报* 1997;22:246
- 43 Kasuga S, Uda N, Kyo E, Ushijima M, Morihara N, Itakura Y. Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *J Nutr* 2001;131:1080s-1084s
- 44 陆婉琴, 金杏泉, 徐静芳. 大蒜素对抗癌药物作用的初步研究. *肿瘤* 1992;12:113-115
- 45 李继梅, 姜平, 唐睿珠, 王秦秦, 孙丽亚, 张立新, 李春海, 王红丽. 乳腺癌窝淋巴结 GST- π mRNA 的表达及其临床意义. *云南医药* 2000;21:1-2
- 46 张学庸. 胃癌的基础研究与临床. 北京: 科技出版社, 1996:70-71
- 47 李勇, 刘冀红, 赵群, 范立侨, 于跃明, 王力利, 赵雪峰, 张志栋, 焦志凯, 马志学, 刘品一. 大蒜素对人胃癌 BGC-823 细胞影响的研究. *中国中西医结合外科杂志* 2001;7:307-310