

硫代蒜素的钙拮抗作用

陈淑华、尹钟洙、马彬彬、史载祥¹

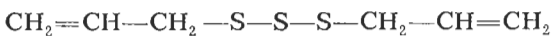
(中日友好医院临床医学研究所药物药理室, ¹中医心肾内科, 北京100013)

提要 硫代蒜素能明显抑制钙激动剂卡西霉素(calcimycin, A-23187)诱导的人血小板聚集反应, 抑制去甲肾上腺素(NE)和KCl引起的大鼠胸主动脉条收缩, 使NA和CaCl₂剂量-反应曲线右移, 最大反应降低。硫代蒜素对血管平滑肌的作用与已知钙拮抗剂维拉帕米(Ver)相似。这些结果表明硫代蒜素可能具有钙拮抗作用。

关键词 硫代蒜素; 卡西霉素(A-23187); 血小板聚集; 维拉帕米; 去甲肾上腺素; 主动脉条; 氯化钙; 钙通道阻滞剂

大蒜具有抗菌、抗原虫、抗肿瘤、降血脂和降血压等作用。从大蒜中分离得到并人工合成的硫代蒜素(allitridi), 为二烯丙基三硫化物(diallyltrisulfide), 较稳定, 具有较强的抗菌⁽¹⁾和抗血小板聚集作用⁽²⁾。由于动脉粥样硬化、缺血性心脏病和血栓性疾病的发生和发展与血小板聚集性升高关系密切, 因此硫代蒜素有可能成为防治心脑血管疾病的有效药物。

本文观察了人工合成硫代蒜素对钙激动剂卡西霉素(calcimycin)诱导的血小板聚集的影响, 以及对大鼠离体动脉平滑肌的松弛作用, 以便为硫代蒜素应用于心脑血管疾病提供实验证据。



Allitridi

材 料 和 方 法

硫代蒜素为上海天丰药厂出品(大蒜素)。Calcimycin系日本Sigma公司产品。维拉帕米和去甲肾上腺素为天津和平制药厂出品。

硫代蒜素对 calcimycin 诱导的血小板聚集的影响 选健康成人4例, 空腹从肘静脉取

血, 以3.8%枸橼酸钠抗凝, 制备富含血小板血浆(PRP)和贫血小板血浆(PPP), 取200 μl于比浊管中, 在PAM 2型PPP自动血小板聚集仪的比色槽内37℃搅拌2 min后加入 calcimycin 5 μmol/L 或者在比浊管中加 PRP 同时加入不同浓度的硫代蒜素后再加入 calcimycin 5 μmol/L, 记录5 min血小板聚集曲线, 药物作用以血小板聚集抑制%表示。

硫代蒜素对大鼠离体动脉平滑肌的松弛作用 取体重261±SD 32 g的Wistar大鼠, ♀♂兼用, 击头致昏, 取出胸主动脉, 剪成螺旋条(2×20 mm), 置于含Krebs溶液的浴槽中, 保持37℃, 通以95%O₂+5%CO₂, pH 7.3±0.1, 静息张力(负荷)0.5 g⁽³⁾, 肌条平衡2 h。肌条收缩通过肌力换能器记录在3066-23型台式记录仪。

无钙高钾去极化液, 将Krebs溶液中的CaCl₂去掉, 用40 mmol KCl代替等克分子的NaCl。

结 果

对 calcimycin 诱导的血小板聚集的影响 如表1所示, 硫代蒜素明显抑制 calcimycin 诱导的人血小板聚集, 随剂量加大而加强, 最终

Tab 1. Effects of allitridi on human platelet aggregation induced by calcimycin (5 μmol/L). n=4, $\bar{x}\pm\text{SD}$. *p>0.05, **p<0.05, ***p<0.01

Allitridi (μmol/L)	Aggregation (%)	Inhibition (%)
0	87±4	
25	83±5*	4±6
50	51±23**	41±26
75	29±20***	66±22
100	2.0±2.3***	97.6±2.8

Tab 2. Effects of allitridi (100 $\mu\text{mol/L}$) on rat aortic strips contraction induced by norepinephrine (NE) (10 nmol/L) and KCl (40 mmol/L). $n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$. *** $p<0.01$

	Contraction tension (mg)		Inhibition (%)
	Control	Allitridi	
NE	290 \pm 88	52 \pm 23***	82 \pm 7
KCl	356 \pm 133	140 \pm 123***	66 \pm 18

浓度为 50、75 和 100 $\mu\text{mol/L}$ 时血小板聚集抑制%分别为 41 \pm 26, 66 \pm 22 和 97.6 \pm 2.8%。

对大鼠离体动脉平滑肌的影响

1. 对 NE 和 KCl 引起收缩的大鼠动脉条的影响 肌条平衡后用 NE 和 KCl 分别引起收缩, 待收缩达最大并维持平稳时加硫代蒜素, 肌条立即渐渐松弛, 15 min 时肌条张力变化见表 2。

2. 对累积给 NE 和 CaCl_2 引起收缩的大鼠主动脉条的影响 肌条平衡后以累积给药法

制作 NE 和 CaCl_2 剂量-反应曲线。作 CaCl_2 剂量-反应曲线时先用无钙的 Krebs 溶液平衡, 实验前换入无钙高钾去极化液, 待平稳后加入 CaCl_2 。给硫代蒜素 5 min 重复制剂量-反应曲线, 结果表明硫代蒜素使 NE 和 CaCl_2 引起的肌条收缩作用减弱, 反应曲线右移, 最大反应降低, 随剂量增加作用加强。

用同样方法, 观察了维拉帕米对 NE 和 CaCl_2 剂量-反应曲线的影响, 结果与硫代蒜素相似(图 1)。

按文献(4)方法计算硫代蒜素和维拉帕米拮抗 NE 和 CaCl_2 的 pD'_2 值。 pD'_2 值是非竞争性拮抗剂使激动剂剂量-反应曲线的最大反应压低 50% 时所需的克分子浓度的负对数, pD'_2 越大其拮抗活性越强。硫代蒜素对 CaCl_2 和 NE 的 pD'_2 值分别为 5.95 \pm 0.25 和 5.6 \pm 0.4, $\Delta\text{pD}'_2$ 为 0.38 ($p>0.05$), Ver 的 pD'_2 值为 7.0 \pm 0.4 和 4.8 \pm 0.4, $\Delta\text{pD}'_2$ 为 2.14 ($p<0.01$)。

讨 论

硫代蒜素具有较强的体内抗血小板聚集作用^(2,5)。本实验用 calcimycin 促使血小板内游离钙增加, 诱导血小板聚集⁽⁶⁾, 硫代蒜素仍有较强的抑制作用, 提示硫代蒜素抗血小板聚集作用可能通过抗钙机理实现。

为进一步证实硫代蒜素的抗钙作用, 我们选用了适宜于评定钙拮抗剂的离体血管平滑肌作标本进行实验, 结果进一步表明硫代蒜素可能是一钙拮抗剂。大蒜的降压作用很可能与其抗钙机理有关。

近年来研究认为, 在平滑肌细胞膜上至少存在两个分别被不同机理所开放的钙通道⁽⁷⁾, 电位操纵的钙通道(POCs)和受体操纵的钙通道(ROCs), 二者分别被高钾去极和 α 受体兴奋剂 NA 激活。本实验中硫代蒜素对 NE 和 CaCl_2 剂量-反应曲线的影响与已知钙拮抗剂 Ver 相似, 但他们的 pD'_2 值有所不同, Ver 对高钾去极时 CaCl_2 的量效曲线抑制作用较对

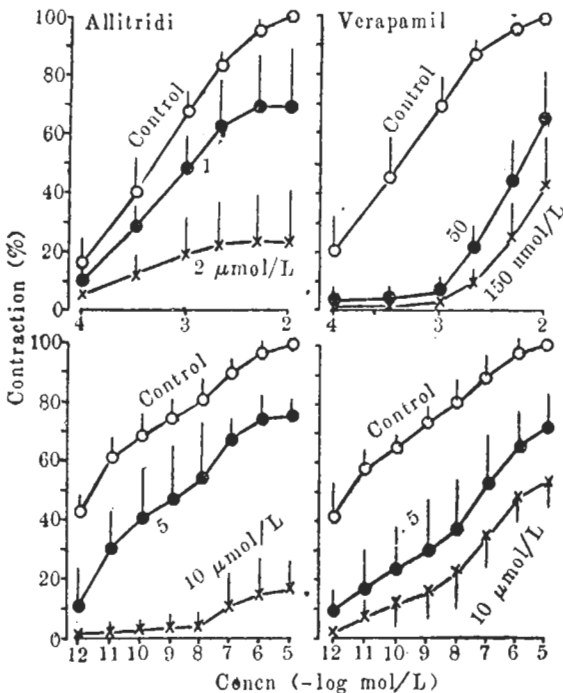


Fig 1. Effects of allitridi and verapamil on contracting rat aortic strips induced by CaCl_2 (upper panels) and norepinephrine (lower panels). $n=6$, $\bar{x}\pm\text{SD}$

NE 的抑制作用强 138 倍, 而硫代蒜素只强 2.4 倍, 可见二者的作用方式不完全相同, 有可能硫代蒜素对 POCs 选择性阻断作用不如 Ver 强, 而对两种通道均有抑制作用。

致谢 刘干中教授给予指正。

参 考 文 献

- 1 郎彝江、张光远。大蒜有效成份研究。中草药 1981, 12 : 4
- 2 Yue ZS, Sun YL, Liu XF, *et al.* Effect of allitridi on platelet aggregation, a preliminary study. *J Tradit Chin Med* 1984, 4 : 29
- 3 Fujimoto S, Aoki K, Matsuda T. Comparative

- effect of bepridir and diltiazem on systemic blood pressure and isolated peripheral arteries in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1986, 124 : 243
- 4 van Rossum JM. Cumulative dose-response II. Technique for the making of drug parameters. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963, 143 : 299
 - 5 张胜乐、徐英杰、陆通、李荃、高春义。大蒜素对实验性高胆固醇血症兔的抗血小板聚集作用。中西医结合杂志 1986, 6 : 677
 - 6 White JG, Rao GHR, Gerrard JM. Effects of the ionophore A23187 on blood platelets. I. Influence on aggregation and secretion. *Am J Pathol* 1974, 77 : 135
 - 7 Julou G, Freslon JL. Effects of calcium entry blockers on Ca^{2+} -induced contraction of depolarized and noradrenaline-exposed rat resistance vessels. *Eur J Pharmacol* 1986, 129 : 261

Acta Pharmacologica Sinica 1988 Nov, 9 (6) : 533-535

Calcium antagonism of allitridi

CHEN Shu-Hua, YIN Zhong-Zhu, MA Bin-Bin, SHI Zai-Xiang¹ (*Department of Materia Medica and Pharmacology, Institute of Clinical Medical Sciences and the Heart-Kidney Division, ¹Department of Traditional Chinese Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100013*)

ABSTRACT Allitridi inhibited human platelet aggregation induced by calcimycin and significantly decreased tension contraction of rat aortic strips induced by norepinephrine and KCl, caused the dose-response curves of norepinephrine and $CaCl_2$ to shift rightward and depressed the maximal response. The influences of allitridi and verapamil on the dose-response curves of norepi-

nephrine and $CaCl_2$ were similar. The results indicate that allitridi may be a calcium antagonist.

KEY WORDS allitridi; calcimycin (A-23187); platelet aggregation; verapamil; norepinephrine; aorta strip; $CaCl_2$; calcium channel blockers