

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.06.003

· 基础研究 ·

大蒜素联合5-氟尿嘧啶对黏液表皮样癌MEC-1细胞增殖与凋亡的作用及机制

吴发印, 徐海丽

遵义医科大学第五附属(珠海)医院口腔颌面外科, 广东 珠海(519100)

【摘要】 目的 探讨大蒜素联合5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)对黏液表皮样癌MEC-1细胞增殖抑制和凋亡的作用及机制,为临床药物应用提供相应基础。方法 取对数生长期的MEC-1细胞,随机分成对照组和实验组,对照组为含有0.1% DMSO的PBS组,实验组为大蒜素组、5-FU组、联合用药组(大蒜素联合5-FU组)。用CCK8法检测不同浓度(0、25、50、75 mg/L)大蒜素、5-FU及大蒜素联合5-FU作用于MEC-1细胞24 h后细胞增殖抑制率并计算作用24 h后大蒜素及5-FU IC₅₀值。用流式细胞仪检测不同浓度(0、25、50、75 mg/L)大蒜素、5-FU及大蒜素联合5-FU作用于MEC-1细胞24 h后细胞凋亡率。使用Western blot检测IC₅₀浓度的大蒜素、5-FU单独及联合作用于MEC-1细胞24 h后Bax、Bcl-2蛋白表达量。结果 联合用药组对MEC-1的增殖抑制率及凋亡率均强于大蒜素组和5-FU单独用药组($P < 0.01$)。大蒜素与5-FU单独及联合使用均可以下调Bcl-2蛋白和上调Bax蛋白表达量,且联合用药组Bax/Bcl-2比值最大($P < 0.05$)。结论 大蒜素和5-FU单独及联合使用均对MEC-1细胞具有增殖抑制作用和诱导凋亡作用,且大蒜素增强了5-FU对MEC-1细胞的凋亡作用,其诱导MEC-1凋亡机制可能与Bax/Bcl-2信号通路相关。

【关键词】 黏液表皮样癌; 大蒜素; 5-氟尿嘧啶; 增殖; 凋亡;
Bcl-2蛋白; Bax蛋白

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)06-0355-06

【引用著录格式】 吴发印,徐海丽.大蒜素联合5-氟尿嘧啶对黏液表皮样癌MEC-1细胞增殖与凋亡的作用及机制[J].口腔疾病防治,2020,28(6):355-360.

Effect and mechanism of allicin combined with 5-fluorouracil on proliferation and apoptosis of the MEC-1 cell line in mucoepidermoid carcinoma WU Fayin, XU Haili. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai 519100, China

Corresponding author: WU Fayin, Email: wufy0515@163.com, Tel: 86-15907568398

【Abstract】 Objective To investigate the effect and mechanism of allicin combined with 5-FU on proliferation inhibition and apoptosis of the mucoepidermoid carcinoma MEC-1 cell line in mucoepidermoid carcinoma in order to provide the corresponding basis for subsequent clinical drug application. **Methods** MEC-1 cells in the logarithmic growth phase were randomly divided into control groups and experimental groups. The control groups were PBS groups containing 0.1% DMSO, while the experimental groups were the allicin group, 5-FU group and combined drug group (the allicin combined with the 5-FU group). The proliferation inhibition rates of allicin, 5-FU and allicin combined with 5-FU in MEC-1 cells were detected by the CCK8 method at different concentrations (0, 25, 50, and 75 mg/L) for 24 h, and the IC₅₀ value of allicin and 5-FU after 24 hours was calculated. The apoptotic rate of MEC-1 cells treated with allicin, 5-FU and allicin combined with 5-FU at different concentrations (0, 25, 50, and 75 mg/L) for 24 hours was measured by flow cytometry. The expression of Bax and Bcl-2 protein was determined by Western blot analysis of the IC₅₀ concentration of allicin and 5-FU alone and in combination with MEC-1 cells for 24 hours. **Results** The growth inhibition rate

【收稿日期】 2019-09-05; **【修回日期】** 2019-12-12

【基金项目】 贵州省科技技术基金项目(黔科合J字LKZ[2010]07号)

【作者简介】 徐海丽, 医师, 硕士, Email: 906760828@qq.com

【通信作者】 吴发印, 教授, 硕士, Email: WuFY0515@163.com, Tel: 86-15907568398



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

and apoptosis rate of MEC-1 cells in the combined drug group were higher than those in the allicin group and the 5-FU alone group ($P < 0.01$). Allicin and 5-FU alone and in combination downregulated Bcl-2 protein and upregulated Bax protein expression, and the combined drug group had the largest ratio of Bax/Bcl-2 ($P < 0.05$). **Conclusion** Allicin and 5-FU both alone and in combination can inhibit the proliferation of and induce apoptosis in MEC-1 cells, and allicin can enhance the apoptosis of 5-FU in MEC-1 cells, which may be related to the apoptosis of the mitochondrial pathway.

【Key words】 mucoepidermoid carcinoma; allicin; 5-FU; proliferation; apoptosis; Bcl-2 protein; Bax protein

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(6): 355-360.

黏液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma, MEC)是人类涎腺恶性肿瘤中常见者,具有较高的致死率。目前治疗方式主要是以手术为主,术后辅以放化疗。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是目前临床上常用的化疗药物,因其毒副作用及耐药性,总体有效率不尽如人意。研究发现大蒜素联合其他抗肿瘤药物使用时,对常规抗肿瘤药物具有增敏作用,联合用药增加了肿瘤细胞生长抑制率及凋亡率^[1]。因此本实验通过体外培养MEC-1细胞并予以大蒜素、5-FU单独及联合用药干预,研究大蒜素联合5-FU对MEC-1增殖和凋亡的影响及可能的机制,为后续实验及临床药物应用提供一定的研究基础。

1 材料和方法

1.1 材料试剂

涎腺MEC-1细胞系(广州华拓生物科技有限公司);10%胎牛血清(Gibco公司,美国);1%青霉素-链霉素(碧云天生物技术研究);RPMI-1640(Gibco公司,美国)培养基。

大蒜素粉、5-FU(合肥博美生物科技有限责任公司);Cell Counting Kit-8(CCK-8试剂盒)、Annexin V-FITC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司);Bcl-2抗体、Bax抗体(Abcam公司,美国);羊抗兔IgG/HRP(上海艺佳生物科技有限公司)。

1.2 细胞培养与分组

涎腺MEC-1细胞系于含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的RPMI-1640培养基培养在体积分数5% CO₂细胞培养箱中,隔日换液,于对数期时进行传代。取对数期MEC-1细胞制成单细胞悬液,培养24 h后采取单纯随机抽样方法,把MEC-1细胞随机分为大蒜素组、5-FU组、联合用药组(大蒜素联合5-FU组);大蒜素组、5-FU组药物浓度均

分别设置0、25、50、75 mg/L 4个药物浓度;联合用药组两种药物按上4个药物浓度1:1配置。对照组(0 mg/L)均为含0.1%DMSO的PBS液组。分别计算大蒜素、5-FU对MEC的IC₅₀浓度值。

1.3 CCK8法检测细胞增殖抑制率

在96孔板各孔中接种处于对数期浓度为 5×10^4 个/mL MEC-1细胞,将96孔板置于细胞培养箱中,24 h细胞贴壁后加入10 μ L检测药物(大蒜素组、5-FU组、联合用药组,浓度为0、25、50、75 mg/L;对照组(0 mg/L)加入10 μ L的0.1%DMSO的PBS液),将96孔板放入37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂培养箱中培养。分别于加药24 h后,向各孔加入10 μ L CCK-8检测试剂,96孔板放在细胞培养箱内继续孵育1 h,酶标仪OD 450 nm波长处检测吸光值,细胞增殖抑制率 = (1-实验组吸光值均数/对照组吸光值均数) \times 100%。

1.4 流式细胞术检测细胞凋亡率

将处于数生长期MEC-1细胞制成单细胞悬液,调整成细胞浓度为 5×10^5 个/mL,接种于6孔板中。培养24 h加入待检测药物,每组设5个副孔。(大蒜素组、5-FU组、联合用药组,浓度为0、25、50、75 mg/L;对照组(0 mg/L)加入10 μ L的0.1%DMSO的PBS液)作用24 h后,用PBS液配置成浓度为 1×10^6 个/mL悬浮细胞液。将5 μ L AnnexinV-FITC和5 μ L PI加入取出的100 μ L细胞悬液中,轻轻混匀后室温避光孵育15 min,再加入400 μ L PBS混匀后,流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.5 Western blot检测Bcl-2及Bax蛋白表达

取传代后的对数期MEC-1细胞接种于中皿,放置于培养箱24 h细胞贴壁后加药。实验组分别加入IC₅₀浓度的大蒜素、IC₅₀浓度的5-FU及以上两种浓度1:1配比联合作用于MEC-1细胞,对照组加入含0.1%DMSO的PBS液,放入培养箱中24 h后收集细胞。按照说明书提取蛋白样本并测定蛋白浓

度,计算电泳蛋白上样量。按照SDS-PAGE凝胶配置试剂盒说明书配好分离胶和浓缩胶,灌胶,上样,在60 V的电压下进行电泳。

蛋白样品下层开始分离胶时,将电泳的电压调到120 V,继续电泳直至溴酚蓝抵达胶的底部,转膜,在室温下用5%的脱脂奶粉封闭90 min后,洗膜,孵育一抗,4℃下过夜,回收一抗,洗膜,孵育二抗,洗膜,显影成像,凝胶图像处理分析结果。

1.6 统计学方法

使用SPSS21.0进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用LSD-*t*检验;方差不齐

采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大蒜素、5-FU单独及联合使用对MEC-1细胞的增殖抑制作用

同种药物,三组药物对MEC-1细胞增殖抑制率均随着药物浓度增大而增强,且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

相同浓度三组药物组间比较,三组药物对MEC-1细胞的抑制作用总体均值不完全相同($F = 144.220, P < 0.001$),联合用药组MEC-1生长抑制率大于单独用药组,且差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表1)。

表1 作用24 h后MEC-1细胞生长抑制率

Groups	0 mg/L	25 mg/L	50 mg/L	75 mg/L	F	P
Allicin group	0	4.692 ± 0.795	16.889 ± 0.928 ¹⁾	28.861 ± 1.373 ¹⁾²⁾	648.490	0.001
5-FU group	0	5.133 ± 0.422	17.011 ± 2.248 ¹⁾	27.455 ± 1.419 ¹⁾²⁾	258.275	0.001
Combined drug group	0	15.874 ± 1.032 ³⁾⁴⁾	25.311 ± 1.247 ¹⁾³⁾⁴⁾	38.768 ± 4.093 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	102.483	0.001

1): compared with 25 mg/L group, $P < 0.01$; 2): compared with 50 mg/L group, $P < 0.01$; 3): compared with allicin at the same concentration, $P < 0.01$; 4): compared with 5-FU at the same concentration, $P < 0.01$

24 h大蒜素IC₅₀值为112.667 mg/L,5-FU IC₅₀值为119.689 mg/L。

2.2 大蒜素、5-FU单独及联合使用对MEC-1细胞凋亡的作用

0、25、50、75 mg/L同种药物作用于MEC-1细胞,

随着浓度的增加,细胞的凋亡率呈上升;相同浓度下三组药物组间比较,三组药物对MEC-1细胞的凋亡作用总体均值不完全相同($F = 29.975, P < 0.001$),且联合用药组凋亡率大于单独用药组细胞凋亡率,其差异具有统计学意义($P < 0.01$)(表2、图1)。

表2 作用24 h后MEC-1细胞凋亡率

Groups	0 mg/L	25 mg/L	50 mg/L	75 mg/L	F	P
Allicin group	9.387 ± 0.443	10.933 ± 0.794 ¹⁾	14.040 ± 0.505 ¹⁾²⁾	16.963 ± 1.009 ¹⁾³⁾	107.840	0.001
5-FU group	9.387 ± 0.443	11.423 ± 0.316 ¹⁾	13.120 ± 0.607 ¹⁾²⁾	15.770 ± 1.029 ¹⁾³⁾	84.804	0.001
Combined drug group	9.387 ± 0.443 ¹⁾⁵⁾	13.020 ± 0.204 ¹⁾⁴⁾⁵⁾	17.397 ± 1.485 ¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾	22.383 ± 1.335 ¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾	149.104	0.001

1): compared with the 0 mg/L group, $P < 0.01$; 2): compared with the 25 mg/L group, $P < 0.01$; 3): compared with the 50 mg/L group, $P < 0.01$; 4): compared with allicin at the same concentration, $P < 0.01$; 5): compared with 5-FU at the same concentration, $P < 0.01$

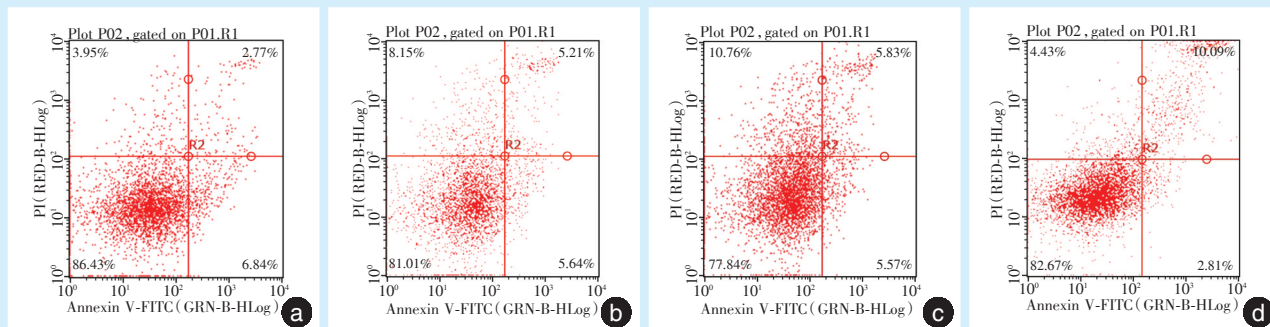
同种药物在不同浓度下(0、25、50、75 mg/L)对诱导MEC-1细胞的凋亡作用之间存在差异($F = 338.146, P < 0.01$)。在相同浓度下,大蒜素组、5-FU组及联合用药组诱导MEC-1细胞的凋亡作用之间存在差异($F = 85.872, P < 0.01$)。

2.3 大蒜素、5-FU单独及联合使用MEC-1细胞Bax和Bcl-2蛋白表达

如表3,图2所示,三个实验组作用于MEC-1细胞24 h后,与对照组比较Bax蛋白的表达水平上

调,Bcl-2蛋白表达水平下调,Bax/Bcl-2值增大,其中联合用药组蛋白表达情况变化最为明显。

采用ONE-Way ANOVA LSD-*t*检验,实验组与对照组相比,联合用药组和单独用药组相比,上调Bax蛋白表达量及下调Bcl-2蛋白表达量,差异具有统计学意义($P < 0.05$);采用Kruskal-wallis检验,实验组与对照组相比以及联合用药组和单独用药组相比,Bax/Bcl-2值上调变化差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表3、图2)。



a: control group; b: allicin group, compared with the control group, the apoptosis rate increased; c: 5-FU group, compared with the control group, the apoptosis rate increased; d: combined drug group, compared with other groups, the apoptosis rate increased

Figure 1 Apoptosis rate of MEC-1 cells after 24 h of treatment different drug groups with 25 mg/L

图1 25 mg/L不同药物组作用24 h后 MEC-1 细胞凋亡率

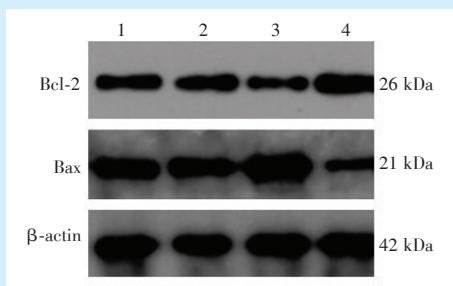
表3 药物作用后 MEC-1 细胞中 Bax、Bcl-2 蛋白表达及 Bax/Bcl-2 表达比值

Group	Bcl-2	Bax	Bax/Bcl-2
Control group	0.907 ± 0.015	0.353 ± 0.153	0.390 ± 0.023
Allicin group	0.580 ± 0.026 ¹⁾	1.027 ± 0.021 ¹⁾	1.773 ± 0.089 ¹⁾
5-FU group	0.567 ± 0.031 ¹⁾	1.040 ± 0.044 ¹⁾	1.839 ± 0.126 ¹⁾
Combined drug group	0.343 ± 0.025 ¹⁾²⁾³⁾	1.430 ± 0.040 ¹⁾²⁾³⁾	4.182 ± 0.373 ¹⁾²⁾³⁾
F	258.289	575.773	-
P	0.001	0.001	0.022

1): compared with the control group, $P < 0.05$; 2): compared with the allicin group, $P < 0.05$; 3): compared with the 5-FU group, $P < 0.05$

3 讨论

MEC 是涎腺中最常见的恶性肿瘤, 常见于 35 ~ 65 岁, 约占所有涎腺恶性肿瘤的 35%, 占有涎腺肿瘤的 3% ~ 15%, 占腮腺恶性肿瘤的 50%^[2]。MEC 以细胞多形性为特点, 显微镜下, MEC 根据其组成的黏液样细胞、表皮样细胞和中间细胞的比例和间变程度不同可分为高分化和低分化, 高分化预后较好, 较少发生远处转移, 低分化肿瘤具有典型的恶性特征, 局部复发率高 (78%), 预后差 (10 年生存率 27%)^[3-4]。目前大部分 MEC 的治疗仍是以手术治疗为主, 4 cm 以上肿瘤被认为是涎腺癌辅助治疗的适应证, 但是对于低分化或伴转移 MEC 目前还未有较好的治疗方



1: allicin group; 2: 5-FU group; 3: combination group; 4: control group

Figure 2 Expression of Bcl-2 and Bax protein by using allicin and 5-FU alone or in combination

图2 大蒜素与 5-FU 单独及联合使用 Bcl-2、Bax 蛋白表达情况

法, 主要是姑息治疗, 顺铂、长春新碱、紫杉醇、5-氟尿嘧啶等化疗药物作为目前癌症的常用药物^[5]。5-FU 是抗代谢药物的代表, 其参与核酸代谢过程, 可抑制参与 DNA 合成的胸腺嘧啶合成酶, 也可以在 DNA 合成过程中被错误地结合到 DNA 中代替胸腺嘧啶, 导致 DNA 的合成受阻, 最终诱导肿

瘤细胞的死亡^[6]。但由于其具有非特异毒性, 容易造成多种副作用, 如骨髓中毒症状、手足症状、口腔炎和神经、心脏毒性等, 且易产生耐药性, 故使其疗效受阻。研究发现中药联合化疗药物除了具有抗肿瘤作用外, 同时还能降低药物对人体的不良反应的发生及人体对药物产生的耐药性^[7]。

大蒜素是一种酶催化受损的大蒜组织产生的物质,以剂量依赖性的方式诱导细胞凋亡或坏死^[8]。大量研究表明大蒜素具有抗氧化剂、抗炎和抗心血管、促进胰岛素分泌、调节细胞免疫功能的效应^[9-11]。近年来,国内外学者在大蒜素的抗癌和防癌作用方面也做了大量研究。Bat-Chen等^[12]发现大蒜素用药后可诱导结肠癌细胞系 HCT-116 细胞凋亡,其表现为二倍体 DNA 含量增加, Bcl-2 水平降低, Bax 水平升高以及线粒体释放细胞色素 c 到细胞质的能力增强。Huang 等^[13]研究发现大蒜素以剂量依赖的方式抑制肺腺癌细胞的粘附、侵袭和迁移,并伴随着基质金属蛋白酶(MMP-2)和 MMP-9 的 mRNA 和蛋白水平降低。Li 等^[14]研究发现大蒜素处理后,内在的线粒体途径和外在的 Fas/FasL 介导的途径都在神经胶质瘤细胞中发生反应,然后激活主要的凋亡级联反应,结果暗示大蒜素作为治疗神经胶质瘤的新型抗肿瘤剂。Chen 等^[15]发现大蒜素可显著抑制胆管癌细胞增殖,通过激活半胱天冬酶级联反应,诱导细胞凋亡并降低 STAT3 下游蛋白,例如 Bcl-2 的表达,同时上调 Bax。Zhang 等^[16]研究证实大蒜素可能通过抑制 caspase-3 表达,诱导人胃癌 MGC803 细胞凋亡。

本实验通过 CCK8 法和流式细胞术检测不同浓度大蒜素、5-FU 单独及联合作用于 MEC-1 不同时间后对 MEC-1 的增殖活性及凋亡情况。结果显示:大蒜素、5-FU 单独及联合使用均对 MEC-1 细胞有抑制及凋亡作用,且同种药物对细胞的抑制率和凋亡率均与药物浓度和作用时间呈正相关:且联合用药组对 MEC-1 细胞的抑制率及凋亡率强于大蒜素组和 5-FU 组,差异具有统计学意义。由此可认为大蒜联合 5-FU 使用比大蒜素和 5-FU 单独使用对 MEC-1 凋亡作用更强,大蒜素和 5-FU 两药物在 MEC-1 细胞抑制作用中可能具有协同作用。研究证实大蒜素与 5-FU 联合应用能增加细胞内活性氧水平,降低线粒体膜电位,激活 caspase-3 和 PARP、抑制 bcl-2 通路,从而增强肝癌细胞对化疗药物的敏感,为肝癌的治疗提供了-定的实验依据^[1]。杨丹等^[17]使用 CCK8、流式细胞术和 Western Blot 法检测大蒜素对 5-FU 治疗肝癌的增效作用机制实验中发现大蒜素能够增强 5-FU 的抗肿瘤效果,其机制可能与大蒜素降低肝癌细胞内 Pgp 和 MRP-1 的表达,逆转耐药有关。由此可见大蒜素联合 5-FU 将在临床抗肿瘤治疗中具有良好的前景。

在肿瘤的发生发展中细胞凋亡起着重要的作

用,研究细胞的凋亡途径对肿瘤的靶向治疗具有重要的意义。Bcl-2 家族蛋白是线粒体凋亡通路上的关键蛋白,其中促凋亡基因 Bax 及抗凋亡基因 Bcl-2 在研究肿瘤细胞中促凋亡中已成为热点。在一般情况下,机体内的 Bax 和 Bcl-2 表达相对稳定。当其中一种蛋白含量发生变化时,机体的抗凋亡作用或促凋亡机制得以相应增强,故 Bax/Bcl-2 比值在细胞凋亡机制具有重要意义。马海滨^[18]在研究大蒜素对人喉癌 Hep-2 细胞增殖和凋亡作用的影响时,发现与凋亡相关基因 Bcl-2 mRNA 表达显著下调,而 Bax mRNA 显著上调、Bax/Bcl-2 比值显著升高。因此认为大蒜素对喉癌 Hep-2 细胞生长抑制作用机制可能与大蒜素能够抑制细胞并促进其凋亡有关。本次实验研究结果显示:与对照组比较,大蒜素组、5-FU 组及联合用药组中 Bax 蛋白含量增加, Bcl-2 蛋白含量减少, Bax/Bcl-2 比值增大,差异具有统计学意义,其中联合用药组变化最为显著。因此可认为大蒜素及 5-FU 单独及联合使用可以通过抑制细胞的增殖及促进细胞的凋亡和诱导 MEC-1 细胞凋亡,且大蒜素具有促进 5-FU 诱导细胞凋亡的作用。此结果与邵佳月等^[19]使用 PCR 方法检测大蒜素和 5-FU 单独及联合作用于结肠癌 HT-29 细胞 Bcl-2 mRNA 和 Bax mRNA 表达情况时结果趋势基本相同。

综上所述,本实验发现大蒜素、5-FU 单独及联合使用均对体外培养 MEC-1 具有诱导凋亡作用,其作用机制可能是通过抑制细胞增殖和促进细胞的凋亡有关,且大蒜素可能具有促进 5-FU 诱导 MEC-1 癌细胞凋亡的作用。本实验初步探索了大蒜素联合 5-FU 诱导 MEC-1 细胞的凋亡机制,为临床减少抗癌药物的毒副作用以及增强抗癌药物的治疗作用提供一定的证据,同时也为以后进一步的实验研究提供一定的基础。

参考文献

- [1] Zou X, Liang J, Sun J, et al. Allicin sensitizes hepatocellular cancer cells to anti-tumor activity of 5-fluorouracil through ROS-mediated mitochondrial pathway[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 131(4): 233-240.
- [2] Rajasekaran K, Stubbs V, Chen J, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland a national cancer database study[J]. *Am J Otolaryngol*, 2018, 39(3): 321-326.
- [3] Atarabashi S, Elahi M, Khani M, et al. Immunohistochemical analysis of B-cell lymphoma-2 in pleomorphic adenoma and mucoepidermoid carcinoma[J]. *Dent Res J*, 2014, 11(2): 257-263.
- [4] Janet -Ofelia GC, Rafael MV, Guillermo GA, et al. Mucoepider-

- moid carcinoma of the salivary glands: survival and prognostic factors[J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2017, 16(4): 431-437.
- [5] Alfieri S, Granata R, Bergamini C, et al. Systemic therapy in metastatic salivary gland carcinomas: apathology-driven paradigm?[J]. *Oral Oncol*, 2017, 66(3): 58-63.
- [6] Yousef HN, Aboelwafa HR. The potential protective role of taurine against 5-fluorouracil induced nephrotoxicity in adult male rats[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2017, 69(5): 265-274.
- [7] Jia Y, Du H, Yao M, et al. Chinese Herbal Medicine for myelo suppression induced by chemotherapy or radiotherapy: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2015, 21(1): 1-12.
- [8] Gruhlke MCH, Antelmann H, Bernhardt J, et al. The human alliin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance alliin and its biological effects[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 131(1): 144-153.
- [9] Leontiev R, Hohaus N, Jacob C, et al. A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of alliin[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6763.
- [10] Louis XL, Murphy R, Thandapilly SJ, et al. Garlic extracts prevent oxidative stress, hypertrophy and apoptosis in cardiomyocytes: a role for nitric oxide and hydrogen sulfide[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12(1): 140.
- [11] Alex H, Andrea T, Berlin LR, et al. Garlic organosulfur compounds reduce inflammation and oxidative stress during dengue virus infection[J]. *Viruses*, 2017, 9(7): 159-169.
- [12] Bat-Chen W, Golan T, Peri I, et al. Alliin purified from fresh garlic cloves induces apoptosis in colon cancer cells *via* Nrf2[J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(7): 947-957.
- [13] Huang L, Song Y, Lian J, et al. Alliin inhibits the invasion of lung adenocarcinoma cells by altering tissue inhibitor of met metalloproteinase/matrix metalloproteinase balance *via* reducing the activity of phosphoinositide 3-kinase/AKT signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(1): 468-474.
- [14] Li C, Jing H, Ma G, et al. Alliin induces apoptosis through activation of both intrinsic and Ex-trinsic pathways in glioma cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5976-5981.
- [15] Chen H, Zhu B, Zhao L, et al. Alliin inhibits proliferation and invasion *in vitro* and *in vivo via* SHP-1-mediated STAT3 signaling in cholangiocarcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(2): 641-653.
- [16] Zhang X, Zhu Y, Duan W, et al. Alliin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(4): 2755-2760.
- [17] 杨丹, 颜琼, 罗德兰, 等. 大蒜素对5-氟尿嘧啶治疗肝癌的增效作用及机制[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(1): 72-75.
- Yang D, Yan Q, Luo D, et al. Synergistic effects and mechanisms of alliin on 5-fluorouracil in the treatment of liver cancer[J]. *Chin J Chin Wes Med*, 2019, 39(1): 72-75.
- [18] 马海滨. 大蒜素对人喉癌Hep-2细胞增殖、凋亡的影响[J]. *安徽医学*. 2017. 21(7): 289-292.
- MA HB. Effect of alliin on proliferation and apoptosis of Hep-2 cells in human laryngeal carcinoma[J]. *Anhui Med*, 2017, 21(7): 289-292.
- [19] 邵佳月, 孙秀威. 大蒜素联合5-FU对结肠癌HT-29细胞凋亡的影响及机制[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 156(4): 7-10.
- SHAO JY, SUN X. Effects and mechanisms of alliin combined with 5-fluorouracil on apoptosis of HT-29 cells in colon cancer[J]. *J Appl Oncol*, 2018, 156(4): 7-10.

(编辑 张琳, 曾曙光)



官网



公众号