

文章编号: 1004-0374(2011)05-0487-05

大蒜中有机硫化物抗肿瘤的研究进展

陈 敏, 李逐波*

(西南大学药学院, 重庆 400716)

摘要: 大蒜是一种古老的药用植物, 具有广谱的抗肿瘤作用, 发挥其主要抗肿瘤作用的是多种烯丙基有机硫化物。从大蒜中有机硫化物调节致癌物的代谢、抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡、消除自由基和抗氧化等方面, 对其抗肿瘤作用机制研究进展作一综述。

关键词: 大蒜; 有机硫化物; 抗肿瘤

中图分类号: S663.4; R285; R979.1 **文献标志码:** A

Advance in antitumor of garlic vegetable-derived organosulfur compounds

CHEN Min, LI Zhu-Bo*

(College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400716, China)

Abstract: Garlic is an antiquity as medicine, it was proved by epidemiological observations and laboratory studies that garlic and its constituents possessed broad spectrum antitumor effects. But the protective effects of garlic are related to the presence of organosulfur compounds such as allyl derivatives. The antitumor mechanisms of garlic vegetable-derived organosulfur compounds mainly included, modulation of carcinogen metabolism, inhibition of cell cycle progression, induction of apoptosis, free-radical scavenging and oxidation resistance. The advances in the antitumor mechanism of garlic vegetable-derived organosulfur compounds are described in the following review.

Key words: garlic; organosulfur compounds; antitumor

大蒜 (*Allium sativum*) 属百合科葱类植物, 广泛用于食物、香料添加剂和民间药, 具有预防心血管疾病、糖尿病, 提高免疫功能、抗老化等多种药理作用^[1-3]。近几年大蒜及其活性成分的抗肿瘤和防癌作用受到广泛的关注。体内外的研究表明, 大蒜具有抗乳腺癌、皮肤癌、肺癌、结肠癌等作用^[4-7]。一些流行病学的研究也报道长期摄入大蒜可能与癌症患病风险降低有关^[8-9]。而发挥大蒜抗肿瘤和化学防癌作用的主要活性成分是大蒜中的有机硫化物, 尤其是烯丙基硫化物。

1 大蒜中有机硫化物的化学结构

大蒜中富含有机硫化物, 已证实大蒜中至少含33种不同种类的有机硫化物, 其中 γ -谷氨酰基-S-烷基(烯基)-L-半胱氨酸是大蒜中最主要的含硫化物, 它可以水解、氧化成无气味的蒜氨酸。蒜氨酸(Alliin)在蒜苷酶的作用下转化成烷基硫代亚磺

酸脂类, 如大蒜素(Allicin)。大蒜素性质极不稳定, 立即分解成多种不同的脂溶性有机硫化物, 包括二烯丙基一硫化物(DAS)、二烯丙基二硫化物(DADS)、二烯丙基三硫化物(DATS)和阿焦烯; 同时, γ -谷氨酰基半胱氨酸也能转化成水溶性有机硫化物, 如S-烯丙半胱氨酸(SAC)和S-烯丙巯基半胱氨酸(SAMC)^[10]。有机硫化合物的生成途径和化学结构如图1^[10]。大蒜中有机硫化物抗肿瘤作用与硫原子数量、有无烯丙基以及化合物的对称性有关。硫原子数越多, 含有烯丙基且结构对称, 则抗肿瘤作用越好^[11-12], 而符合该结构的多为脂溶性成分, 故目前研究较多的是大蒜中抗肿瘤活性较好的脂溶性有机硫化物。

收稿日期: 2010-11-29; 修回日期: 2011-01-11

基金项目: 重庆市科委攻关项目(2008AA1001)

*通信作者: E-mail: zb63@163.com; Tel: 023-68250587

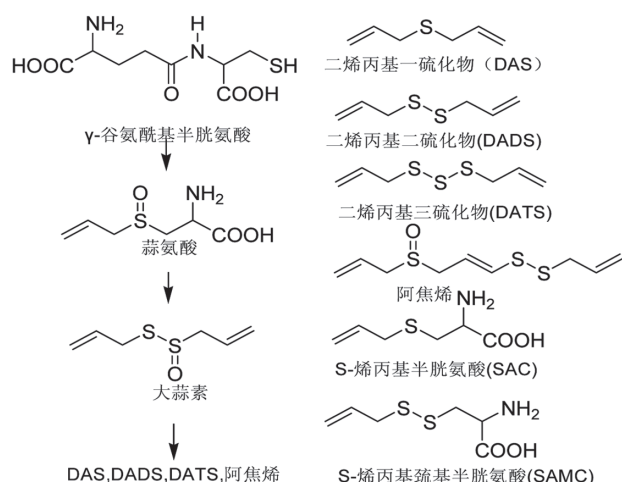


图1 有机硫化合物的生成途径及化学结构^[10]

2 有机硫化物的抗肿瘤作用

2.1 体外抗肿瘤作用

许多体外细胞培养实验研究证明,大蒜中有机硫化物能抑制肿瘤细胞的增殖,对体外建立的肿瘤细胞株,如人乳腺癌细胞、神经瘤细胞、前列腺癌细胞等的增殖有直接的抑制作用^[13-15]。Zhao等^[16]用DADS处理HL-60细胞,发现DADS能诱导癌细胞的分化和抑制其生长,并使细胞中组蛋白H3、H4和p21^{WAF1}的表达量明显增加。DATS能抑制结肠癌细胞HCT-15和DLD-1的微管蛋白解聚,将细胞周期阻滞在G₁/S期,从而诱导细胞凋亡^[17]。DADS诱导A549人肺癌细胞发生细胞凋亡,其以活性氧簇(ROS)为靶点,通过氧化应激来调节细胞增殖和诱导细胞凋亡^[18]。大蒜中烯丙基硫化物DAS、DADS、DATS呈剂量依赖性地抑制人胶质母细胞瘤T89G和U87MG细胞增殖,且DATS的活性最强^[19]。

2.2 体内抗肿瘤作用

动物实验研究证实大蒜中有机硫化物能预防和抑制由多种化学致癌物所诱发的恶性肿瘤。1983年Belman^[20]首次提出大蒜中油脂性成分对皮肤癌有预防作用。DAS可以抑制小鼠前胃癌、结肠癌、食道癌、乳腺癌和肺癌等^[21-22]。对于大鼠体内的人胃癌细胞MGC803细胞模型,DADS可明显抑制大鼠体内癌细胞的增殖,使恶性程度降低,促使向成熟方向分化^[23]。DATS可以抑制小鼠体内接种的外源性前列腺癌细胞PC-3的增殖,并与细胞凋亡因子Bax和Bak有关^[24]。

3 有机硫化物的抗癌机理

3.1 调节致癌物的代谢

多数致癌物需要体内一相代谢酶的活化而改变其功能基团,使其降解或转变成亲电子基团而具有致癌作用;而二相代谢酶,如谷胱甘肽转移酶,可以使活化的致癌物的中间体失活。大蒜中的有机硫化物可以抑制一相代谢酶的激活,增加二相代谢酶的表达,清除终致癌物的亲电子基团^[25-26]。DAS、DADS和AMS以单剂量200 mg/kg灌胃小鼠,分别使肝脏中CYP2E1蛋白的表达降低45%、25%和47%,给药1、4和8周后仍然能保持抑制率;同时DAS、AMS能增加CYP1A2蛋白(但CYP1A2 mRNA表达没变化)和CYP1A1蛋白的表达^[25]。DAS(100 μmol/kg)能显著性地增加一相代谢酶P450(CYP)2E1活性;而DATS(10 μmol/kg)和DADS(100 μmol/kg)显著性地增加二相代谢酶如谷胱甘肽硫转移酶(GST)、苯醌还原酶和谷胱甘肽过氧化酶的活性,却不影响一相代谢酶P450(CYP)2E1活性或总的CYP水平或CYP1A1/2活性^[27]。因此,大蒜中的有机硫化物抗肿瘤机理与改变致癌物的代谢酶活性和增加解毒酶活性有关。

3.2 影响细胞周期

研究发现大蒜中有机硫化物可以阻滞肿瘤细胞周期的进行。Knowles和Milner^[28]首次报道人结肠癌细胞株HCT-15经DADS作用后其细胞周期阻滞于G₂/M期,这是由于DADS抑制了CDK1/cyclin B复合物的形成,使CDK1高度磷酸化而失活,从而抑制CDK1/cyclin B激酶活性,使HCT-15细胞周期阻滞于G₂/M期。DADS将结肠癌细胞Caco-2和HT-29的细胞周期阻滞在G₂期,其组蛋白H3和H4去乙酰化,P21表达增加^[29]。DATS作用于人前列腺癌PC-3和DU145后使细胞周期阻滞在G₂/M期,而对正常的前列腺上皮细胞株(PrEC)的细胞周期进程没有影响;DATS诱导的周期阻滞与活性氧(ROS)有关,用ROS抑制剂NAC预处理PC-3和DU145细胞后,Cdc25C蛋白表达降低,DATS诱导的细胞周期阻滞作用减弱^[30]。DADS通过激活cyclin B1将人结肠癌HCT-16细胞周期阻滞在G₂/M期,使cyclin B1的激活受到抑制;同时DADS诱导细胞周期阻滞消除,且DADS诱导的细胞周期阻滞或恢复过程是p53非依赖性的^[31]。DAS、DADS、DATS及含有烯丙基的硫化物能破坏微管蛋白的形成使微管解聚,抑制有丝分裂使HT-29结肠癌细胞

阻滞在 G₂/M 期^[12]。

Chk1 和 Chk2 在细胞周期检验点信号转导通路中起着重要作用,主要参与细胞 G₂/M 期细胞周期检验点的激活。DATS 将人前列腺癌 PC-3 和 DU145 细胞周期阻滞于 M 期,Chk1 和 Chk2 表达减少,p-Chk1 和 p-Chk2 表达增加;将 Chk1 基因沉默后,p-Cdc25C、p-Cdk1 表达下调,M 期周期阻滞被消除,但对 G₂/M 期阻滞无影响^[32-33]。另外,DADS 将人胃癌 BGC823 细胞周期阻滞在 G₂/M 期与 Chk1 磷酸化有关,而与 Chk2 无关,DADS 阻滞 G₂/M 期可能是通过 ATR/Chk1/Cdc25C/cyclin B1 信号通路起作用^[34]。凌晖等^[35]进一步运用 RNAi 技术在 BGC823 细胞中将 Chk1、Chk2 基因沉默,结果显示 Chk1 基因沉默后 DADS 诱导的 G₂/M 期阻滞被明显抑制,但 Cdc25C 和 cyclin B1 表达无变化,而 Chk2 基因沉默对周期阻滞无影响。

3.3 诱导细胞凋亡

细胞凋亡是通过自身内部基因调控的细胞自主的程序性死亡,主要由线粒体途径和死亡受体途径组成。研究表明,大蒜中的有机硫化物诱导细胞凋亡主要是通过线粒体途径。DAS 显著性地下调人甲状腺癌细胞株 ARO 细胞中 Bcl-2 的表达,同时上调 Bax,并呈剂量依赖性增强;促进细胞色素 C 释放到胞质,激活 caspase-9,诱导细胞凋亡^[36]。DAS 和 DADS 作用于人神经瘤 SH-SY5Y 细胞后,Bax/Bcl-2 比例升高,胞质中的 Smac/Diablo 蛋白表达上调,凋亡抑制蛋白 IAP 和 NF-κB 下调,激活 calpain,启动 caspase 级联反应^[37]。近来,Nagaraj 等^[38]报道 DADS 诱导人肺癌 Calu-1、前列腺癌 Pc-3、乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡时,caspase-3、-9 水平升高;用 caspase-3、-9 抑制剂预处理后,DADS 诱导细胞凋亡被抑制;同时 Bcl-2 减少,Bax 线粒体转位,线粒体膜电位降低,Cyt C 释放到胞质中,表明 DADS 造成的 caspase 依赖性细胞凋亡是通过 Bax 触发的线粒体途径。

有丝分裂原激活的蛋白激酶 (MAPKs) 是细胞内一类富含丝/苏氨酸的蛋白激酶家族,参与细胞凋亡的分子调控,并且 ROS 介导的凋亡通路和细胞内 Ca²⁺ 水平与肿瘤关系的研究也越来越多。在研究 DADS 诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡时发现,ERK 磷酸化降低,p38 磷酸化和 JNK 磷酸化增加,MAPKs 总蛋白水平未有显著改变,p42/44 抑制剂显著减弱 DADS 诱导的细胞凋亡^[39]。Das 等^[19]提出,

DAS、DADS 和 DATS 诱导胶质母细胞瘤 T98G 和 U87MG 细胞凋亡时产生 ROS,促使 p38、JNK1 蛋白磷酸化;用抗氧化剂抗坏血酸预处理细胞后,ROS、p38 蛋白和 JNK1 的表达明显降低,且 p38 和 JNK1 抑制剂显著减弱 DAS、DADS 和 DATS 诱导的细胞凋亡;此外,细胞内 Ca²⁺ 水平升高,钙网织蛋白表达增加,caspase-4 蛋白水平升高。PI3K/AKT 信号转导途径在促进细胞增殖及抗细胞凋亡中也起着重要的作用。在研究 DATS 诱导人膀胱癌 T24 细胞凋亡中发现,PDK1 和 Akt 蛋白含量明显降低,DATS 可能通过抑制 PDK1 和 Akt 磷酸化,随后上调 Bax,下调 Bcl-2 和激活 caspase-3,导致细胞凋亡^[40]。

3.4 消除自由基和抗氧化

在肿瘤的发生过程中,细胞会产生过多的活性氧,并且超过细胞的清除能力时会引起 DNA 分子氧化性损伤,而这种损伤是致癌的始发原因。大蒜及其有机硫化物组分能消除自由基和抗氧化,从而避免 DNA 氧化性损伤而起到抗癌的作用。大蒜中有机硫化物能抑制 DMBA 诱导的小鼠皮肤癌中脂质过氧化和诱导抗氧化酶,可以延迟皮肤肿瘤的形成并抑制肿瘤尺寸和数量^[41]。DMBA 灌胃小鼠后导致小鼠肝脏的组织损伤和氧化应激,刺激 ROS 增加,使肝脏中 Bcl-2 表达降低,Bax 表达增加;高剂量的 DAS(500 ug/kg) 不仅使 DMBA 诱发的肝微粒体脂质过氧化降至对照组水平,而且 DAS 能降低 ROS 和线粒体跨膜电位,预防 DMBA 诱导的氧化损伤和抑制 DMBA 诱导的凋亡,表明 DAS 可能通过抗氧化作用抑制肝癌的形成^[42]。

4 有机硫化物与其他抗肿瘤药物的联合应用

目前许多化疗药物毒副作用较大,在对肿瘤细胞进行杀伤的同时也对正常细胞有毒副作用,大蒜中有机硫化物能够协同抗癌药物增强抗癌活性。近来有实验表明,低剂量 DATS 与 S 期特异性抗癌药物 CPT-11 联合使用,能明显增强其对入结肠癌细胞 LoVo 的细胞毒活性,同时也可降低 CPT-11 剂量以减轻不良反应^[43]。此外,周生财和唐伟^[44]采用 N-甲基亚硝基脲诱导建立大鼠膀胱肿瘤模型,用 DATS 和顺铂联合应用可共同诱导细胞凋亡,抑制膀胱肿瘤的生长,发挥协同效应,而且一定程度上避免了顺铂的毒副作用。目前本实验室对 DATS 金属络合物的抗肿瘤活性做了初步的探索,发现

DATS 金属络合物可能提高其抗癌活性。

5 结语

大蒜作为一种天然的药用植物,其抗肿瘤谱广,毒副作用小,大蒜中的这些有机硫化物能通过多靶点信号途径来抑制癌细胞的增殖,包括调节致癌物的代谢、细胞周期阻滞、诱导细胞凋亡、清除自由基和抗氧化等。尽管大量的实验研究证实大蒜及其有机硫化物具有抗癌的特性,但是大蒜中各有机硫化物极不稳定,易降解,其制剂的稳定性有待于更系统和深入的研究;此外,大蒜及其有机硫化物的代谢、组织分布、对正常细胞的毒性、有关动物模型的研究、抗肿瘤及防癌分子机制,尤其是细胞凋亡的死亡受体通路,以及多种信号途径之间的相互干扰等均是尚待研究的重点。因此,应在现有研究基础上,进一步更系统地深入研究大蒜中有机硫化物抗肿瘤作用机制及其他相关问题,对新药研发与临床应用具有重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Rivlin RS. Historical perspective on the use of garlic. *J Nutr*, 2001, 131(3): 951S-4S
- [2] Agarwal KC. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev*, 1996, 16(1): 111-24
- [3] Milner JA. Mechanisms by which garlic and allyl sulfur compounds suppress carcinogen bioactivation. *Garlic and carcinogenesis. Adv Exp Med Biol*, 2001, 492(5): 69-81
- [4] Singh A, Shukla Y. Antitumor activity of diallyl sulfide on polycyclic aromatic hydrocarbon induced mouse skin carcinogenesis. *Cancer Lett*, 1998, 131(2): 209-14
- [5] Hong YS, Ham YA, Choi JH, et al. Effects of allyl sulfur compounds and garlic extract on the expression of Bcl-2, Bax, and p53 in non small cell lung cancer cell lines. *Exp Mol Med*, 2000, 32(3): 127-34
- [6] Cheng JY, Meng CL, Tzeng CC, et al. Optimal dose of garlic to inhibit dimethylhydrazine-induced colon cancer. *World J Surg*, 1995, 19(4): 621-6
- [7] Yu FS, Yu CS, Lin JP, et al. Diallyl disulfide inhibits N-acetyltransferase activity and gene expression human esophagus epidermoid carcinoma CE81T/VGH cells. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(7): 1029-36
- [8] Fleischauer AT, Poole C, Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(4): 1047-52
- [9] Hsing AW, Chokkalingam AP, Gao YT, et al. Allium vegetables and risk of prostate cancer: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(21): 1648-51
- [10] Block E. The chemistry of garlic and onions. *Sci Am*, 1985, 252(3): 114-9
- [11] Bose C, Guo J, Zimniak L, et al. Critical role of allyl groups and disulfide chain in induction of Pi class glutathione transferase in mouse tissues *in vivo* by diallyl disulfide, a naturally occurring chemopreventive agent in garlic. *Carcinogenesis*, 2002, 23(10): 1661-5
- [12] Hosono T, Fukao TH, Inada K, et al. Alkenyl group is responsible for the disruption of microtubule network formation in human colon cancer cell line HT-29 cells. *Carcinogenesis*, 2008, 29(7): 1400-6
- [13] Pinto JT, Rivlin RS. Antiproliferative effects of Allium derivatives from garlic. *J Nutr*, 2001, 131(3s): 1058S-60S
- [14] Filomeni G, Aquilano K, Rotilio G, et al. 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(18): 5940-9
- [15] Arunkumar A, Vijayababu MR, Kanagaraj P, et al. Growth suppressing effect of garlic compound diallyl disulfide on prostate cancer cell line (PC-3) *in vitro*. *J Biol Pharm Bull*, 2005, 28(4): 740-3
- [16] Zhao J, Huang WG, He J, et al. Diallyl disulfide suppresses growth of HL-60 cell through increasing histone acetylation and p21WAF1 expression *in vivo* and *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin*, 2006, 27(11): 1459-66
- [17] Hosono T, Fukao TH, Ogiwara J, et al. Diallyl trisulfide suppresses the proliferation and induces apoptosis of human colon cancer cells through oxidative modification of β -tubulin. *J Biol Chem*, 2005, 280(50): 41487-93
- [18] Wu XJ, Kassie F, Mersch-Sundermann V. The role of reactive oxygen species (ROS) production on diallyl disulfide (DADS) induced apoptosis and cell cycle arrest in human A549 lung carcinoma cells. *Mutat Res*, 2005, 579 (1-2): 115-24
- [19] Das A, Banik NL, Ray SK. Garlic compounds generate reactive oxygen species leading to activation of stress kinases and cysteine proteases for apoptosis in human glioblastoma T98G and U87MG cells. *Cancer*, 2007, 110(5): 1083-95
- [20] Belman S. Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. *Carcinogenesis*, 1983, 4(8): 1063-5
- [21] Ludeke BI, Domine F, Ohgaki H, et al. Modulation of N-nitrosomethylbenzylamine bioactivation by diallyl sulfide *in vivo*. *Carcinogenesis*, 1992, 13(12): 2467-70
- [22] Wattenberg LW. Inhibition of carcinogenesis by naturally-occurring and synthetic compounds. *Basic Life Sci*, 1990, 52(9): 155-66
- [23] Liu Y, Huang WG, Yuan JP, et al. Inhibitory effect of diallyl disulfide on human gastric cancer cells MGC803 *in vivo*. *Chn Pharmacol Bull*, 2004, 20(7): 835-6
- [24] Xiao D, Lew KL, Kim YA, et al. Diallyl trisulfide suppresses growth of PC-3 human prostate cancer xenograft *in vivo* in association with bax and bak induction. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(22): 6836-43
- [25] Davenport DM, Wargovich MJ. Modulation of cytochrome P540 enzymes by organosulfur compounds from garlic. *Food Chem Toxicol*, 2005, 43(12): 1753-62
- [26] Wu CC, Sheen LY, Chen HW, et al. Differential effects of garlic oil and its three major organosulfur components on the hepatic detoxification system in rats. *Agric Food*

- Chem, 2002, 50(2): 378-83
- [27] Fukao T, Hosono T, Misawa S, et al. The effects of allyl sulfides on the induction of phase II detoxification enzymes and liver injury by carbon tetrachloride. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 743-9
- [28] Knowles LM, Milner JA. Diallyl disulfide inhibits p34(cdc2) kinase activity through changes in complex formation and phosphorylation. *Carcinogenesis*, 2000, 21(6): 1129-34
- [29] Druesne N, Pagniez A, Mayeur C, et al. Diallyl disulfide increases histone acetylation and p21waf1/cyp1 expression in human colon tumor cell lines. *Carcinogenesis*, 2004, 25(7): 1227-36
- [30] Antosiewicz J, Herman-Antosiewicz A, Marynowski SW, et al. c-Jun NH2-terminal kinase signaling axis regulates diallyl trisulfide-induced generation of reactive oxygen species and cell cycle arrest in human prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66(10): 5379-86
- [31] Jo HJ, Song JD, Kim KM, et al. Diallyl disulfide induces reversible G₂/M phase arrest on a p53-independent mechanism in human colon cancer HCT-116 cells. *Oncol Rep*, 2008, 19(1): 275-80
- [32] Herman-Antosiewicz A, Singh SV. Checkpoint kinase 1 regulates diallyl trisulfide induced mitotic arrest in human prostate cancer cells. *J Biol Chem*, 2005, 280(31): 28519-28
- [33] Herman-Antosiewicz A, Stan SD, Hahm ER, et al. Activation of a novel ataxia-telangiectasia mutated and Rad3 related/checkpoint kinase 1-dependent prometaphase checkpoint in cancer cells by diallyl trisulfide, a promising cancer chemopreventive constituent of processed garlic. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4): 1249-61
- [34] Ling H, Wen L, Ji XX, et al. Growth inhibitory effect and Chk1-dependent signaling involved in G₂/M arrest on human gastric cancer cells induced by diallyl disulfide. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(3): 271-8
- [35] Ling H, Li F, Wen L, et al. Interference of Chk1/2 by RNA regulates G₂/M arrest and expressions of cell cycle related proteins induced by diallyl disulfide. *Prog Biochem Biophys*, 2010, 37(2): 184-9
- [36] Shin HA, Cha YY, Park MS, et al. Diallyl sulfide induces growth inhibition and apoptosis of anaplastic thyroid cancer cells by mitochondrial signaling pathway. *Oral Oncol*, 2010, 46(4): e15-8
- [37] Karmakar S, Banik NL, Patel SJ, et al. Garlic compounds induced calpain and intrinsic caspase cascade for apoptosis in human malignant neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Apoptosis*, 2007, 12(4): 671-84
- [38] Nagaraj NS, Anilakumar KR, Singh OV. Diallyl disulfide causes caspase-dependent apoptosis in human cancer cells through a Bax-triggered mitochondrial pathway. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(5): 405-12
- [39] Lei XY, Yao SQ, Zu XY, et al. Apoptosis induced by diallyl disulfide in human breast cancer cell line MCF-7. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(10): 1233-9
- [40] Wang YB, Qin J, Zheng XY, et al. Diallyl trisulfide induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis via downregulation of Akt phosphorylation in human T24 bladder cancer cells. *Phytomedicine*, 2010, 17(5): 363-8
- [41] Das I, Saha T. Effect of garlic on lipid peroxidation and antioxidation enzymes in DMBA-induced skin carcinoma. *Nutrition*, 2009, 25(4): 459-71
- [42] Prasad S, Kalra N, Srivastava S, et al. Regulation of oxidative stress-mediated apoptosis by diallyl sulfide in DMBA-exposed Swiss mice. *Hum Exp Toxicol*, 2008, 27(1): 55-63
- [43] 高勇, 刘扬清, 曹维克, 等. 大蒜素及联合 CPT-11 对人结肠癌 LoVo 细胞的杀伤作用. *中国中药杂志*, 2009, 34(23): 92-5
- [44] 周生财, 唐伟. 大蒜素联合顺铂对大鼠膀胱肿瘤生长抑制和诱导凋亡的实验研究. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(1): 45-8