

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.21.007

文章编号: 1005-8982(2020)21-0034-05

综述

硫化氢在心血管疾病中的研究进展*

徐明星, 刘文秀, 梁雨亭, 赵德超

(哈尔滨医科大学附属第一医院 心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 硫化氢被认为是重要的内源性气体递质, 可以在哺乳动物的组织中合成并自由地穿过细胞膜, 通过多种机制对心肌细胞发挥保护作用, 并在心血管系统内发挥许多生物学效应。内源性硫化氢和外源性硫化氢供体, 如硫化氢钠、硫化二钠、P-(4-甲氧基苯基)-p-4-吗啉代二硫代磷酸等的释放, 在包括动脉粥样硬化、高血压、心肌损伤和心力衰竭等心血管疾病中发挥重要作用。然而, 关于硫化氢在健康及疾病状态中的作用及机制仍待更深入地探讨。该文将对硫化氢在心血管疾病中的研究进展进行概述, 并讨论其作用机制。

关键词: 心血管疾病; 硫化氢; 硫化氢供体; 动脉粥样硬化; 高血压病; 心肌损伤; 心力衰竭

中图分类号: R54

文献标识码: A

Recent research of H₂S and autophagy in cardiovascular diseases*

Ming-xing Xu, Wen-xiu Liu, Yu-ting Liang, De-chao Zhao

(Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Hydrogen sulfide (H₂S) is considered being an important endogenous gas transmitter that can be synthesized and freely passed through cell membranes in mammalian tissues. It protects cardiomyocytes through a variety of mechanisms and exerts many biological effects in the cardiovascular system. The release of endogenous H₂S and exogenous H₂S donor, such as sodium hydrogen sulfide (NaHS), disodium sulfide (Na₂S), and P-(4-methoxyphenyl)-p-4-morpholino dithiophosphate (GYY4137), plays a role in many cardiovascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, myocardial damage, and heart failure. However, the function and mechanism of H₂S in health and disease states remains to be explored. This article will summarize the research progress of H₂S in cardiovascular diseases, and discuss its mechanism of action in depth.

Keywords: cardiovascular diseases; hydrogen sulfide; hydrogen sulfide releasing compounds; atherosclerosis; hypertension; myocardial damages; heart failure

硫化氢参与调节心血管系统健康和疾病状态, 由胱硫醚 β-合成酶 (cystathionine β-synthase, CBS), 胱硫醚 γ-裂解酶 (cystathionine γ-lyase, CSE) 和 3-巯基丙酮酸硫转移酶 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST) 酶参与内源性合成, 其中在心肌中主要靠 CSE

发挥作用^[1]。硫化氢通过多种机制在抑制心肌细胞的氧化应激和衰老过程中起重要作用, 包括抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡、促血管生成、离子通道调节等^[2]。研究表明^[3-5], 硫化氢可能在心脏病中发挥细胞保护作用。本文将重点对硫化氢在心血管疾病中的研究情况

收稿日期: 2019-12-15

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81570340); 国家自然科学基金 (No: 81700318); 黑龙江省博士后科学基金 (No: LBH-Z17145)

[通信作者] 赵德超, E-mail: drzhaodechao@163.com

进行综述。

硫化氢是一种无色的酸性气体, 在过去被认为是对人体有毒有害的物质。而如今, 在一氧化碳和一氧化氮之后, 硫化氢被认为是生物体中第 3 重要的内源性气体分子^[6]。它是具有中心生理和药理作用的气体递质, 在心血管系统的稳态中起着关键作用。在哺乳动物中, 酶促硫化氢生物合成主要来源于半胱氨酸和同型半胱氨酸代谢, 这是由于 CSE、CBS 和 3-MST/半胱氨酸氨基转移酶作用所致^[7]。在人类的心血管系统中, CSE 是主要的硫化氢生成酶, 它主要在肝脏和血管/非血管平滑肌中表达。但在大鼠冠状动脉中产生硫化氢的主要酶是 3-MST。常见的硫化氢供体包括: 硫化氢钠、P-(4-甲氧基苯基)-p-4-吗啉代二硫代磷酸等^[8]。硫化氢可以调节自噬、氧化应激反应, 在心血管系统中发挥重要作用。硫化氢是一种强抗氧化剂, 并且对心脏系统有保护作用, 被认为是响应氧化应激而产生的内源性还原剂^[9-10]。硫化氢是一种高活性分子, 很容易与其他化合物反应, 至少可以与 4 种不同的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 反应, 例如: 超氧自由基阴离子、过氧化氢、过氧亚硝酸盐、次氯酸盐等。硫化氢可以抑制 ROS 的产生和维持线粒体功能, 抑制心肌细胞凋亡和调节自噬。有研究观察到硫化氢的保护作用与调节白细胞黏附、白细胞介导的炎症、增加抗炎细胞因子、减少促炎细胞因子有关^[11]。因此, 硫化氢可能通过多种途径参与心血管疾病, 发挥一定的保护作用。

1 硫化氢与心血管疾病

心血管疾病是全球主要的死亡原因之一, 其病死率远高于包括肿瘤在内的其他疾病。在我国, 伴随着经济的蓬勃发展, 人民的生活方式、饮食习惯逐渐改变, 人口老龄化日趋严重, 心血管疾病的危险性愈加显现。因此, 探索心血管疾病的机制迫在眉睫。硫化氢对多种心血管疾病具有重要作用, 如动脉粥样硬化、高血压、心肌损伤、心力衰竭等。

1.1 硫化氢与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种缓慢进展的心血管疾病, 严重的动脉粥样硬化病变是心脏病等缺血性疾病的高危因素。胆固醇沉积, 脂质氧化, 细胞黏附, 血管炎症, 泡沫细胞积聚, 平滑肌细胞迁移和斑块钙化都涉及病理过程的不同阶段。越来越多的证据表明硫化氢有助于抑制动脉粥样硬化的发病机制。文献报道^[12]在关

于动脉粥样硬化的临床与实验研究中, 为检测硫化氢的功能, 研究人员收集 54 例颈动脉内膜切除术的患者, 结果发现来源于患者颈动脉标本的动脉粥样硬化病变部位的 CSE 的表达主要在巨噬细胞、泡沫细胞和肌纤维母细胞中上调; 给予动脉硬化饮食组小鼠硫化氢钠后, 可以抑制血红蛋白-脂质相互作用, 降低氧化血红蛋白介导的内皮细胞黏附分子的诱导, 破坏内皮细胞的完整性^[12]。也有文献报道^[13]在 ApoE 敲除所致的动脉粥样硬化小鼠中, 应用硫化氢供体后可减少动脉粥样硬化斑块面积, 改善巨噬细胞浸润、主动脉炎症和血脂状态。硫化氢可以通过半胱氨酸 S-硫醇清除自由基, 抑制氧化应激发挥作用, 从而抑制动脉粥样硬化^[14]。在通过左颈总动脉部分结扎诱导的动脉粥样硬化小鼠模型中^[15], 硫化氢钠的使用可以降低动脉粥样硬化的严重程度, 这可能是由于硫化氢上调血管紧张素转换酶 2 在颈动脉中的表达, 从而将血管紧张素 2 转化为血管紧张素 1~7。有报道称内皮细胞敲除 CSE 的小鼠, 出现内皮功能障碍和动脉粥样硬化的加速发展, 硫化氢供体治疗后可逆转此结果^[16]。虽然动脉粥样硬化是一种慢性全身性疾病, 由多种原因参与其发生及发展, 但硫化氢的特定作用可能有助于抑制动脉粥样硬化形成。

1.2 硫化氢与高血压

高血压表现为动脉血压升高并常常伴有靶器官损害, 严重者可威胁生命。文献报道硫化氢可以通过 1 $\mu\text{mol/L}$ 的去甲肾上腺素作用于大鼠的胸主动脉和门静脉来缓解收缩的平滑肌诱导的血压^[17]。2018 年 NI 等使用硫化氢钠治疗自发性高血压大鼠, 以 Wistar 京都大鼠为对照组, 尾袖法监测动脉压, 发现治疗后自发性高血压大鼠血压降低^[18]。2017 年有文献报道麻醉的 Sprague-Dawley 大鼠体内静脉注射硫化二钠可以降低平均动脉压, 减慢心率^[19]。2017 年 LI 等用维生素 D₃ 加尼古丁诱导 4 周复制大鼠血管硬化模型, 使用硫化氢钠治疗后, 发现硫化氢钠治疗可防止压力反射敏感性受损及剂量依赖性地改善血管硬化大鼠的敏感性^[20]。作为内皮细胞衍生的松弛因子, 硫化氢和一氧化氮对钙动员有交叉作用^[21], 能活化内皮型一氧化氮合酶^[22-24]。因此, 目前研究表明硫化氢有益于对高血压病的治疗。

1.3 硫化氢与心肌损伤

心肌损伤可由各种原因导致, 包括: 心肌缺血再灌注、慢性糖尿病、脓毒血症、化疗药物的使用

等。再灌注对改善缺血是必要的,但它也会引起不可逆的心肌损伤。新型硫化氢供体 4-羧基苯基异硫氰酸酯能减少离体大鼠心脏的心肌梗死面积和改善室性心律失常^[25]。有研究发现^[26],线粒体特异性硫化氢供体 AP39 通过抑制线粒体通透性转换孔开放和线粒体 ROS 产生,能减少大鼠心肌缺血再灌注(I/R)损伤诱导的梗死面积。2016 年,RAVINDRAN 等^[27]研究发现硫化氢能减少离体心脏的 I/R 梗死面积,降低心脏组织中肌酸激酶和乳酸脱氢酶的活性,并恢复线粒体功能障碍。除研究心脏心肌 I/R 损伤的动物模型外,在心肌细胞的缺氧/复氧损伤模型中,硫化氢可通过减弱内/肌浆网应激来抑制大鼠心肌细胞 H₂O₂ 的缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡^[28]。小鼠脓毒血症模型证实硫化氢可下调炎症因子和心肌损伤因子的表达^[29]。亦有研究报道称硫化氢在化疗过程中具有心脏保护作用^[30]。因此目前的研究证明硫化氢可能对心肌损伤的患者有改善疾病进展、优化生活质量、保护心脏功能的作用。

1.4 硫化氢与心力衰竭

由各种原因导致的血管功能障碍、细胞凋亡、进行性心脏肥大、心室扩张、心脏纤维化、血管功能障碍等的心脏重塑,可发展成为心力衰竭。在冠状动脉左前降支左冠状动脉结扎诱发心肌梗死后的心力衰竭模型中,硫化氢抑制心肌细胞凋亡并改善心肌细胞线粒体功能障碍^[31]。外源性硫化氢还通过维持线粒体膜电位和减少线粒体中 ROS 的产生来抑制心脏细胞凋亡,并抑制异丙肾上腺素(ISO)诱导的心脏重塑^[32]。心力衰竭时氧化应激增加,心血管系统中的血红素加氧酶-1(HO-1)上调。HO-1 还可减少动脉粥样硬化病变、缺血性心肌损伤和调节血压,硫化氢通过上调 HO-1 表达抑制体积超负荷诱导的慢性心力衰竭^[33]。硫化氢对小鼠心肌梗死后的左心室肥大有益,其通过抑制氧化,增加线粒体生物合成和减少细胞凋亡来改善小鼠的缺血性心力衰竭^[34]。2018 年 ZHANG 等^[35]将硫化氢供体灌注到分离的搏动大鼠心房中,测量心房钠尿肽(ANP)的分泌情况,发现硫化氢以剂量依赖性方式增加高弹性诱导的 ANP 分泌并降低心房压力。另外还有研究表明^[36],使用血液硫化氢水平调节剂,可减少脂质过氧化和保留线粒体功能,阻滞动物心力衰竭的发展。还有类似研究证明硫化氢和一氧化碳可协同通过血管内皮生长因子/环鸟苷酸途径,减缓心脏功能障碍发展过程中的左心室重构和功能障碍进程以减轻心

力衰竭的恶化^[37]。孟艳霞等^[38]发现硫化氢可以改善糖尿病大鼠的心肌纤维化。此外,在小鼠的动静脉痿导的心力衰竭模型中,硫代硫酸钠通过增加硫化氢的产生部分地改善小鼠的心脏功能障碍^[9]。因此,硫化氢在心力衰竭的发病机制中发挥积极作用。

2 硫化氢的研究意义

在过去的几十年中,对硫化氢在心血管疾病的潜在治疗作用和分子机制方面的研究取得了重大进展。硫化氢作为重要的内源性气体递质之一,与其他机制相互作用,直接或间接参与动脉粥样硬化、高血压、心肌损伤、心力衰竭等心血管疾病的发生、发展过程。在心血管疾病中硫化氢发挥保护作用的机制包括氧化应激应答的下调,线粒体功能的恢复,自体吞噬的调控,细胞凋亡的衰减。然而,该保护作用的证据许多来自动物和细胞模型,缺乏强有力的临床证据。未来最紧迫的任务可能是临床关于硫化氢对心脏保护机制的研究,明确硫化氢在心血管疾病中的调节机制,为后续治疗提供更好的指导。

参 考 文 献:

- [1] CORSELLO T, KOMARAVELLI N, CASOLA A. Role of hydrogen sulfide in NRF2-and sirtuin-dependent maintenance of cellular redox balance[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2018, 7(10): 129.
- [2] XU S W, LIU Z P, LIU P Q. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis[J]. *International Journal of Cardiology*, 2014, 172(2): 313-317.
- [3] LIU M H, LIN X L, YUAN C, et al. Hydrogen sulfide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibiting the expression of peroxiredoxin III in H9c2 cells[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 13(1): 367-372.
- [4] CSABA S. Gasotransmitters in cancer: from pathophysiology to experimental therapy[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2016, 15(3): 185-203.
- [5] HUANG P, SHEN Z Z, YU W, et al. Hydrogen sulfide inhibits high-salt diet-induced myocardial oxidative stress and myocardial hypertrophy in dahl rats[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 128.
- [6] HARTLE M D, PLUTH M D. A practical guide to working with H₂S at the interface of chemistry and biology[J]. *Chemical Society Reviews*, 2016, 45(22): 6108-6117.
- [7] KIMURA H. Hydrogen sulfide: from brain to gut[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1111-1123.
- [8] BANKHELE P, SALVI A, JAMIL J, et al. Comparative effects of hydrogen sulfide-releasing compounds on [³H] D-aspartate release from bovine isolated retinae[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(3): 692-

- 701.
- [9] SHEN Y Q, SHEN Z Q, LUO S S, et al. The cardioprotective effects of hydrogen sulfide in heart diseases: From molecular mechanisms to therapeutic potential[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 2015: 1-13.
- [10] KIMURA Y, GOTO Y I, KIMURA H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(1): 1-13.
- [11] WANG Q, WANG X L, LIU H R, et al. Protective effects of cysteine analogues on acute myocardial ischemia: Novel modulators of endogenous H₂S production[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2010, 12(10): 1155-1165.
- [12] LÁSZLÓ P, PÉTER N, GÁBOR M, et al. Hydrogen sulfide abrogates hemoglobin-lipid interaction in atherosclerotic lesion[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 2018(4): 1-16.
- [13] DU C K, LIN X J, XU W J, et al. Sulfhydrated sirtuin-1 increasing its deacetylation activity is an essential epigenetics mechanism of anti-atherogenesis by hydrogen sulfide[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2018, 30(2): 184-197.
- [14] CHEUNG S H, LAU J Y W. Hydrogen sulfide mediates atheroprotection against oxidative stress via S-sulfhydration[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194176.
- [15] LIN Y J, ZENG H S, GAO L, et al. Hydrogen sulfide attenuates atherosclerosis in a partially ligated carotid artery mouse model via regulating angiotensin converting enzyme 2 expression[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 782.
- [16] BIBLI S I, HU J, SIGALA F, et al. Cystathionine γ lyase sulfhydrates the RNA binding protein HuR to preserve endothelial cell function and delay atherogenesis[J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 101-104.
- [17] WHITEMAN M, LI L, ROSE P, et al. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(10): 1147-1154.
- [18] NI X, ZHANG L, PENG M, et al. Hydrogen sulfide attenuates hypertensive inflammation via regulating connexin expression in spontaneously hypertensive rats[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24: 1205-1218.
- [19] SWAN K W, SONG B M, CHEN A L. Analysis of decreases in systemic arterial pressure and heart rate in response to the hydrogen sulfide donor sodium sulfide[J]. *American Journal of Physiology Heart & Circulatory Physiology*, 2017, 313(4): H732-H743.
- [20] LI H, TENG X, YANG R, et al. Hydrogen sulfide facilitates the impaired sensitivity of carotid sinus baroreflex in rats with vascular calcification[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 629.
- [21] MOCCIA F, BERTONI G, FLORIO PLA A, et al. Hydrogen Sulfide regulates intracellular Ca²⁺ concentration in endothelial cells from excised rat aorta[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12(9): 1416-1426.
- [22] IBRAHIM M Y, AZIZ N M, KAMEL M Y, et al. Sodium hydrosulphide against renal ischemia/reperfusion and the possible contribution of nitric oxide in adult male Albino rats[J]. *Bratislavske Lekarske Listy*, 2015, 116(11): 681-688.
- [23] KRAM L, GRAMBOW E, MUELLER-GRAF F, et al. The anti-thrombotic effect of hydrogen sulfide is partly mediated by an upregulation of nitric oxide synthases[J]. *Thrombosis Research*, 2013, 132(2): e112-e117.
- [24] TAO B B, LIU S Y, ZHANG C C, et al. VEGFR2 functions as an H₂S-targeting receptor protein kinase with its novel Cys1045-Cys1024 disulfide bond serving as a specific molecular switch for hydrogen sulfide actions in vascular endothelial cells[J]. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2013, 19(5): 448-464.
- [25] TESTAI L, MARINO A, PIANO I, et al. The novel H₂S-donor 4-carboxyphenyl isothiocyanate promotes cardioprotective effects against ischemia/reperfusion injury through activation of mitoKATP channels and reduction of oxidative stress[J]. *Pharmacological Research*, 2016, 113: 290-299.
- [26] KARWI Q G, BORNBAUM J, BOENGLER K, et al. AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H₂S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(4): 287-301.
- [27] RAVINDRAN S, BANU S A, KURIAN G A. Hydrogen sulfide preconditioning shows differential protection towards inter-fibrillar and subsarcolemmal mitochondria from isolated rat heart subjected to regularization injury[J]. *Cardiovascular Pathology*, 2016, 25(4): 306-315.
- [28] LI C Y, HU M, WANG Y, et al. Hydrogen sulfide preconditioning protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through inhibition of endo/sarcoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 7740-7751.
- [29] LI X Q, CHENG Q H, LI J H, et al. Significance of hydrogen sulfide in sepsis? induced myocardial injury in rats[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(3): 2153-2161.
- [30] DU S X, HUANG Y Q, JIN H F, et al. Protective mechanism of hydrogen sulfide against chemotherapy-induced cardiotoxicity[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9: 32.
- [31] CALVERT J W, ELSTON M, NICHOLSON C K, et al. Genetic and pharmacologic hydrogen sulfide therapy attenuates ischemia-induced heart failure in mice[J]. *Circulation*, 2010, 122(1): 11-19.
- [32] LU F H, XING J, ZHANG X Y, et al. Exogenous hydrogen sulfide prevents cardiomyocyte apoptosis from cardiac hypertrophy induced by isoproterenol[J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2013, 381: 41-50.
- [33] ZHANG C Y, LI X H, ZHANG T, et al. Hydrogen sulfide upregulates heme oxygenase-1 expression in rats with volume overload-induced heart failure[J]. *Biomedical Reports*, 2013, 1(3): 454-458.
- [34] WU T, LI H, WU B, et al. Hydrogen sulfide reduces recruitment

- of CD11b⁺ Gr-1⁺ cells in mice with myocardial infarction[J]. Cell Transplantation, 2017, 26(5): 753-764.
- [35] ZHANG L, WANG Y, LI Y, et al. Hydrogen sulfide (HS)-releasing compounds: therapeutic potential in cardiovascular diseases[J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 1066.
- [36] WU D, HU Q X, TAN B, et al. Amelioration of mitochondrial dysfunction in heart failure through S-sulfhydration of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II[J]. Redox Biology, 2018, 19: 250-262.
- [37] WU D, HU Q X, XIONG Y, et al. Novel H₂S-NO hybrid molecule (ZYZ-803) promoted synergistic effects against heart failure[J]. Redox Biology, 2018, 15: 243-252.
- [38] 孟艳霞, 邓立普. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌纤维化及基质金属蛋白酶 7 和缝隙连接蛋白 43 表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(1): 21-24.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 徐明星, 刘文秀, 梁雨亭, 等. 硫化氢在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(21): 34-38.