

硫化氢和动脉粥样硬化

赵战芝 综述, 姜志胜 审校

(南华大学心血管病研究所暨动脉粥样硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 硫化氢; 动脉粥样硬化; 气体信号分子

[摘要] 硫化氢以其毒性作用为人所知几百年, 现在被誉为第三个气体信号分子。硫化氢主要在胱硫醚- β -合成酶和胱硫醚- γ -裂解酶作用下酶性产生, 具有舒张血管、调节血压、抑制血管平滑肌细胞增殖和低密度脂蛋白氧化修饰等功能。以载脂蛋白 E 基因敲除小鼠为模型的一项研究显示, 抑制内源性硫化氢产生将促进主动脉病变形, 而补充外源性硫化氢可抑制主动脉病变形。这些数据表明硫化氢是动脉粥样硬化发生发展的新调节物质。文章就硫化氢的抗动脉粥样硬化效应做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

器官和细胞功能是在无数信号分子包括脂质、肽、有机和无机分子、代谢中间物等作用下实现的, 气体信号分子作为其中的成员对器官和细胞功能的维持起重要作用。一氧化氮 (nitric oxide NO) 和一氧化碳 (carbon monoxide CO) 是人尽皆知的两个气体信号分子, 科学家对其进行了大量研究, 已经发现它们在心血管生物学、血流和血压调节等方面具有多效性。长期以来, 硫化氢 (hydrogen sulfide H_2S) 被认为是毒性气体和环境污染物质, 而最近被誉为是继 NO 和 CO 之后的第三个气体信号分子, 具有许多生理功能, 如调节血管紧张度和血管平滑肌细胞增殖、抗炎和抗氧化等。更令人兴奋的是, H_2S 是一种内源性的生理性气体信号分子。新近研究发现 H_2S 具有显著的抗动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 效应。本文拟对 H_2S 的合成、生物学特性及抗 As 效应的研究和认识作一综述。

1 硫化氢的体内合成及化学性质

内源性 H_2S 的生成可以通过酶性产生也可以通过非酶途径。在哺乳动物, H_2S 主要是由体内含硫氨基酸如 L-半胱氨酸、甲硫氨酸和胱氨酸在两种 5' 磷酸吡多醛依赖性酶即胱硫醚- β -合成酶 (cystathionine- β -synthase CBS) 和胱硫醚- γ -裂解酶 (cystathionine- γ -lyase CSE) 催化下产生的。CBS 和 CSE 大量表达于各种器官, 并具有一定的器官特异性。CBS 主要表达于脑、外周神经系统、肝、肾, 而 CSE 除在肝脏以外, 主要表达于心、血管内皮及平滑肌细胞, 是心血管系统中 H_2S 的主要来源。Yang 等^[1]用遗传学方法制造 CSE 基因缺乏小鼠, 测其主动脉、小动脉、肝、小肠的 H_2S 浓度分

别较野生型小鼠减少约 50% ~ 80%, 血清 H_2S 水平也减少 50%。 H_2S 的酶性产生可被许多激素和信号分子直接调节, 如糖皮质激素、环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate cAMP) 及 NO 和 CO 可以调控 CBS 的活性, 而 NO、髓样锌指 1 和特异蛋白 1 可调节 CSE 的活性^[2]。研究发现, 向大鼠主动脉匀浆组织中加入 NO 供体后, CSE 源性 H_2S 产生急剧增加, 此途径依赖于环磷酸鸟苷^[3]。另一实验发现, 用一氧化氮合酶抑制剂慢性处理大鼠, 其循环 H_2S 水平及心血管组织中 CSE 的表达和活性均降低; Zhao 等^[4]报道, 将血管平滑肌细胞与 NO 供体共育后明显增加 CSE mRNA 和蛋白水平。上述结果表明, NO 可能是调节心血管系统中 H_2S 产生的生理性物质。

内源性 H_2S 的第二个来源是肠道菌丛。红细胞是内源性 H_2S 的第三个来源, 在这里, H_2S 通过谷胱甘肽依赖性方式从多硫化物产生。因此, 在动脉, H_2S 既可由动脉壁的内皮和平滑肌细胞酶性产生, 也可由红细胞非酶性产生。

H_2S 的生理浓度因不同的器官而不同, 从 1 nmol/g 组织到 100 nmol/g 组织。血中 H_2S 浓度约为 10~300 μ mol/L。在 pH 7.4 的生理性水溶液中, 1/3 的 H_2S 以气体分子存在, 2/3 被解离为 H^+ 和 HS^- 。研究发现, H_2S 享有与 NO 和 CO 近似的生物化学性质, 如迅速透过质膜; 低浓度时产生生物效应, 而高浓度时产生毒性作用; 无需受体启动细胞内信号。

2 硫化氢与动脉粥样硬化

动脉壁产生的 NO 和 CO 通过抗炎、抗血小板聚集和抗增殖活性抑制 As 的发生发展。因此, H_2S 与 As 的关系备受关注。

2.1 硫化氢与冠心病的关系

在人类, 硫化氢对 As 的直接调节作用至今尚无报道。2005 年, 江海龙等^[5]调查了冠心病病人血浆 H_2S 水平的变化情况, 结果发现冠心病病人血浆中 H_2S 含量明显低于对照者, 且双支和多支病变者 H_2S 含量低于单支病变者。提示血浆 H_2S 水平降低是冠心病的危险因素。

[收稿日期] 2009-09-27 [修回日期] 2009-12-06

[基金项目] 湖南省自然科学基金 (09JJ6044)、湖南省科技计划项目 (2008TP4038-2) 和湖南省研究生创新项目 (2008CXJJ04)

[作者简介] 赵战芝, 博士研究生, 讲师, 研究方向为动脉粥样硬化病因发病学与防治, Email 为 zhaozz99@126.com。通讯作者姜志胜, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管闭塞性疾病的病因发病学与防治, Email 为 zsjiang2005@163.com。

2.2 硫化氢与小鼠动脉粥样硬化

硫化氢与 As 的直接关系来源于载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠的研究。Wang 等^[6]报道, 主动脉出现明显病变的 ApoE^{-/-} 小鼠其主动脉组织内源性 H₂S 产率明显低于年龄性别匹配的 C57BL/6 对照小鼠; 给小鼠注射 CSE 抑制剂炔丙基甘氨酸 (DL-propargylglycine, PPG) 后, 与 ApoE^{-/-} 对照小鼠比, 血浆 H₂S 水平和主动脉 H₂S 产率降低, 主动脉 As 斑块面积扩大; 而早期 (自 6 周龄) 给小鼠连续注射硫化氢钠 (sodium hydrosulfide, NaHS), 可预防 16 周龄时 ApoE^{-/-} 小鼠主动脉早期病变的形成。表明内源性 H₂S 水平降低失去抑制 As 病变形成的能力, 而提高 H₂S 水平具有抗 As 效应。

3 硫化氢抗动脉粥样硬化的可能机制

As 是一种慢性而复杂的炎症性疾病, 其病变过程包括血管炎症、内皮损伤、平滑肌细胞迁移增殖、泡沫细胞形成、脂质和胆固醇沉积。H₂S 可能通过作用于上述过程的多个环节, 调节 As 的发生与进程。

3.1 保护内皮功能

内皮细胞在维持血管壁功能的完整性上起重要作用。一旦内皮受损, 则失去它的生理作用, 并促进 As 的早期和后期机制。内皮功能障碍包括黏附分子如细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 分泌增加、白细胞黏附、内皮细胞对脂质和血浆其它成分的渗透性提高、单核巨噬细胞向内膜迁移等。

3.1.1 抑制内皮细胞表达黏附分子 单核细胞与血管壁细胞相互作用后从血流迁移入内膜, 并分化为巨噬细胞。这一过程由内皮细胞和平滑肌细胞分泌的各种黏附分子如 VCAM-1 和 ICAM-1 介导。2009 年, Wang 等^[6]在 ApoE^{-/-} 小鼠模型上发现, PPG 减少小鼠血浆 H₂S 水平, 但明显增加血浆和主动脉 ICAM-1 水平, 而 NaHS 增加血浆 H₂S 水平、下调 ICAM-1 水平; 进一步的体外实验发现 NaHS 通过抑制 IκB 降解和核因子 κB 核转录而抑制肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 诱导的人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 表达。Jin 等^[7]在自发性高血压大鼠模型上得到类似的结果, NaHS 下调自发性高血压大鼠主动脉内皮细胞核因子 κB p65 蛋白及 ICAM-1 mRNA 和蛋白表达, 上调 IκB-α 蛋白表达。上述结果提示 H₂S 可通过抑制 ICAM-1 表达及单核细胞的黏附活性而抑制 As 形成。

3.1.2 抑制内皮细胞凋亡 内皮细胞凋亡严重破坏血管内皮的完整性, 促进 As 的发生发展。新近作者实验室的研究发现, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) (100 mg/L) 明显诱导人脐静脉内皮细胞凋亡, 而 NaHS 呈剂量依赖性抑制 ox-LDL 诱导的内皮细胞凋亡。进一步的实验发现, NaHS 逆转 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞线粒体膜电位下降、抑制 ox-LDL 诱导的细胞内活性氧产生及 Caspase-3 和 Caspase-9 蛋白表达 (结果另文发表)。提示 H₂S 通过调控活性氧产生和线粒体膜电位抑制 ox-LDL

诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡, 从而保护血管内皮完整性。

3.1.3 抑制内皮细胞超氧阴离子形成 Muzaaffar 等^[8]报道 H₂S 供体 NaHS (10 nmol/L) 和 ACS6 (1 nmol/L) 与主动脉内皮细胞孵育 2 h 或 16 h 显著抑制 TNF-α 诱导的内皮细胞超氧阴离子形成; 且 100 nmol/L NaHS 和 1 nmol/L ACS6 能完全抑制 TNF-α 诱导的动脉内皮细胞表达 gp91phox, 而蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 抑制剂能阻断 NaHS 和 ACS6 的效应。进一步实验发现, NaHS 和 ACS6 增加细胞内 cAMP 水平。表明 H₂S 通过 cAMP-PKA 通路抑制动脉内皮细胞超氧阴离子形成。

3.2 抑制同型半胱氨酸诱导的血管损伤

高同型半胱氨酸血症是 As 的危险因素。实验证明, 膳食供应甲硫氨酸和同型半胱氨酸可诱发 ApoE^{-/-} 小鼠产生高同型半胱氨酸血症, 并促进 ApoE^{-/-} 小鼠早期 As 病变形成^[9]。Yang 等^[11]报道, 10 周龄的 CSE^{-/-} 小鼠和 CSE^{+/-} 小鼠血浆同型半胱氨酸水平较年龄性别匹配的野生型小鼠分别高 18 倍和 2 倍, 表明 CSE 基因敲除能诱发高同型半胱氨酸血症。而 Yan 等^[10]报道应用低水平 NaHS (30~50 μmol/L) 可保护平滑肌细胞免受同型半胱氨酸诱导的细胞毒性和活性氧类 (H₂O₂、ONOO⁻、O₂⁻) 产生, 改善细胞的存活能力。上述实验提示内源性 H₂S 水平降低可诱发同型半胱氨酸血症, 而提高血浆 H₂S 水平可抑制同型半胱氨酸的细胞毒性。

3.3 抑制平滑肌细胞增殖

平滑肌细胞增殖是 As 发病过程的一个主要事件。2004 年 Du 等^[11]通过体外实验发现内源性 H₂S 可通过 ERK1/2 通路剂量依赖性抑制血管平滑肌细胞增殖; 研究显示内皮素显著诱导胸主动脉平滑肌细胞增殖并激活 ERK1/2 而 NaHS 呈剂量依赖性抑制内皮素诱导的平滑肌细胞增殖和 ERK1/2 活化。2007 年 Meng 等^[12]报道, 用球囊诱导兔颈动脉损伤后, 颈动脉 CSE mRNA 水平及活性随着时间的延长而降低, 内源性 H₂S 的产生明显减少, 新生内膜形成; 而注射 NaHS 后, 明显抑制新生内膜的形成及平滑肌细胞增殖, 作者推测 NaHS 抑制球囊损伤诱导的颈动脉新生内膜形成的重要机制可能与 NaHS 抑制平滑肌细胞增殖有关。2008 年 Baskar 等^[13]报道, H₂S 释放药 S-diclofenac 能显著抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖。

研究发现 H₂S 还能诱导主动脉平滑肌细胞凋亡, 这可能是其抑制平滑肌细胞增殖的另一个机制。Yang 等^[14]在 CSE 高表达的人主动脉平滑肌细胞模型上发现, CSE 高表达能够抑制平滑肌细胞生长, 刺激其凋亡。先用 PPG 抑制内源性 H₂S 产生, 或用 siRNA 沉默 CSE 基因后, 再应用外源性 H₂S (50~100 μmol/L) 也能明显诱导主动脉平滑肌细胞凋亡, 但 CSE 酶促反应终产物铵和丙酮酸盐不能诱导平滑肌细胞凋亡。Yang 等^[15]还报道了一个有趣的现象, 若内源性 H₂S 产出预先不被抑制, 给予外源性 H₂S (100 μmol/L) 则不能诱导平滑肌细胞凋亡。提示内外源性 H₂S 存在相互作用。因此, 内外源性 H₂S 之间的相互作用及诱导平滑肌细胞凋亡的机制尚须进一步研究。

3.4 抑制高血压形成

高血压是As的独立危险因素。2004年,杜军保等^[16]在自发性高血压大鼠模型上发现,胸主动脉H₂S含量和生成速率显著降低,CSE基因表达受抑制,活性下降;而注以外源性H₂S后,自发性高血压大鼠的H₂S含量和生成速率均明显升高,血压显著下降。2008年Yang等探讨了CSE基因敲除对血压的影响,研究发现CSE基因敲除小鼠主动脉组织H₂S产率较野生型小鼠降低约80%,血清H₂S水平减少约50%。当7周龄时,产生明显的高血压,至12周龄时,动脉收缩压高于135 mmHg,较对照鼠约高出18 mmHg。由于CBS主要表达于脑,此实验中内皮型一氧化氮合酶的表达不受影响,因此作者推测外周动脉H₂S水平降低是导致高血压的主要原因。的确,作者采用单次注射NaHS后均能剂量依赖性瞬时降低CSE^{-/-}和CSE^{+/+}小鼠的收缩压^[11]。

大量实验证据表明,H₂S的降血压效应可能与通过多种途径触发血管舒张有关。Zhao等^[4]在外周血管平滑肌细胞上发现H₂S可开放平滑肌细胞K_{ATP}通道、增加K⁺电流,使平滑肌细胞膜超极化。此外,作者还发现电压门控性Ca²⁺通道抑制剂和无Ca²⁺孵液可降低H₂S的舒张效应^[17]。Laggner等^[18]研究发现H₂S可抑制人脐静脉内皮细胞血管紧张素转化酶的活性,通过减少血管紧张素Ⅱ的生成而产生舒血管效应。研究表明,拟胆碱药(乙酰胆碱)通过作用于内皮使血管舒张。Yang等报道CSE基因敲除使乙酰胆碱诱导肠系膜动脉舒张的幅度降低约50%~60%,当内皮剥除后,乙酰胆碱则不能舒张野生型小鼠和CSE^{-/-}小鼠的肠系膜动脉。免疫组织化学分析显示,CSE蛋白主要定位于动脉内皮,弱表达于平滑肌。这些结果提示H₂S是新的内皮源性舒张因子^[11]。

Zhao等给自发性高血压大鼠注以外源性H₂S后发现,H₂S不仅降低血压,而且显著减少血管胶原积聚;作者进一步在平滑肌细胞应用血管紧张素Ⅱ诱导胶原合成和分泌,而H₂S能显著抑制血管紧张素Ⅱ诱导的平滑肌细胞合成和分泌胶原^[19]。胶原是细胞外基质的一个主要成分,过度积聚将导致血管结构重塑。此结果表明H₂S可能通过抑制血管结构重塑而抗高血压形成。

3.5 抑制低密度脂蛋白修饰和脂质摄取

低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是血浆中的一类脂蛋白,一旦修饰后即转为促As形成的重要物质。Laggner等^[20]报道H₂S可抑制次氯酸盐(HOCl)诱导LDL发生致As性修饰;Jeney等^[21]报道,H₂S还可抑制氯高铁血红素介导LDL发生氧化修饰,并抑制ox-LDL诱导的内皮细胞氧化应激蛋白血红素加氧酶-1的表达,保护内皮细胞免受ox-LDL的细胞毒性。Muelher等^[22]研究发现H₂S可清除ox-LDL内的过氧化脂质。而大量研究报道过氧化脂质是ox-LDL致As形成的重要成分,由此推测H₂S可能通过抑制LDL修饰和清除过氧化脂质而维持内环境的稳态、保护细胞。当修饰的LDL蓄积于内膜,进而被巨噬细胞摄取形成泡沫细胞是As病变的早期事件之一。作者实验室前期工作发现,THP-1源性巨噬细胞存有内源性H₂S/CSE通路,ox-LDL

诱导巨噬细胞泡沫化过程中抑制H₂S生成,表现为细胞培养液中H₂S浓度呈时间依赖性降低;而NaHS能明显下调CD36表达、抑制THP-1源性巨噬细胞摄取DiI-ox-LDL^[23]。此结果提示H₂S参与调节THP-1源性巨噬细胞荷脂,而抑制巨噬细胞摄取ox-LDL可能是其机制之一。

3.6 抑制血管钙化

As的病人常常发生血管钙化(calcifications)。Wu等^[24]在用维生素D和烟碱诱导的实验性大鼠主动脉钙化模型发现,在主动脉钙化形成过程中,血浆H₂S水平下降、主动脉CSE表达及活性降低;而供以外源性H₂S(NaHS)不仅剂量依赖性减少血管钙含量和45Ca²⁺摄取,而且抑制ALP活性和骨桥蛋白表达。表明H₂S能明显逆转钙化过程。但目前H₂S抑制钙化的机制尚未阐明。

4 结论与展望

上述文献资料表明H₂S是继NO和CO之后又一个与As形成和发展关系密切的无机气体分子。H₂S不仅保护内皮功能,而且抑制血管平滑肌细胞增殖、高血压形成、LDL修饰和脂质摄取等。然而目前对H₂S的生理作用及作用机制的认识仍然不全面,尚需进一步探索。鉴于H₂S对As具有重要的调节作用,今后的工作应该检测拥有As各种危险因素如高血压、高脂血症、糖尿病等病人的血浆H₂S水平,并进一步研究H₂S与As危险因素和病变进程的关系。目前,仅知道吸烟能降低人血浆H₂S水平。Wang等的实验表明H₂S能有效干预ApoE^{-/-}小鼠As进程,H₂S主要生成酶CSE大量表达于主动脉,因而,调节体内H₂S水平可能成为防治As的新策略。

【参考文献】

- [1] Yang G, Wu L, Jiang R, et al. H₂S as a physiological relaxant hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase [J]. *Science* 2008; **322** (5901): 587-590
- [2] Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential [J]. *Nature* 2007; **6** (11): 917-935
- [3] Zhao W, Ndisang JF, Wang R. Modulation of endogenous production of H₂S in rat tissues [J]. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; **81**: 848-853
- [4] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener [J]. *EMBO J* 2001; **20** (21): 6008-016
- [5] 江海龙, 吴宏超, 李志梁, 等. 冠心病病人血浆中新型气体信号分子硫化氢的变化 [J]. *第一军医大学学报*, 2005; **25** (8): 951-954
- [6] Wang Y, Zhao X, Jin H, et al. Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; **29** (2): 173-179
- [7] Jin HF, Sun Y, Liang M, et al. Hypotensive effects of hydrogen sulfide via attenuating vascular inflammation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; **36** (6): 541-545
- [8] Muzaffar S, Jeremy JN, Sparatore A, et al. H₂S-donating sildenafil (ACS6) inhibits superoxide formation and gp91phox expression in arterial endothelial cells: role of protein kinases A and G [J]. *Br J Pharmacol* 2008; **155** (7): 984-994
- [9] Zhou J, Møller J, Danielsen CC, et al. Dietary supplementation with methionine and homocysteine promotes early atherosclerosis but not plaque rupture in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; **21** (9): 1470-476

(下转第 1044 页)

(上接第 1040 页)

- [10] Yan SK, Chang T, Wang H, et al Effects of hydrogen sulfide on homocysteine-induced oxidative stress in vascular smooth muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006 **351** (2): 485-491.
- [11] Du J Hui Y, Cheung Y, et al The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells [J]. *Heart Vessels* 2004 **19** (2): 75-80.
- [12] Meng QH, Yang GD, Yang W, et al Protective effect of hydrogen sulfide on balloon injury-induced neointima hyperplasia in rat carotid arteries [J]. *Am J Pathol* 2007 **170** (4): 1406-414.
- [13] Baskar R, Sparatore A, Del Soklato P, et al Effect of S-diclofenac a novel hydrogen sulfide releasing derivative inhibit rat vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Eur J Pharmacol* 2008 **594** (1-3): 1-8.
- [14] Yang G, Wu L, Wang R. Pro-apoptotic effect of endogenous H₂S on human aorta smooth muscle cells [J]. *FASEB J*, 2006 **20** (3): 553-555.
- [15] Yang G, Sun X, Wang R. Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen-activated protein kinases and caspase-3 [J]. *FASEB J*, 2004 **18** (14): 1782-784.
- [16] 杜军保, 闫辉, 唐朝枢, 等. 自发性高血压大鼠硫化氢 胱硫醚 γ 裂解酶体系的实验观察 [J]. *中华医学杂志*, 2004 **84** (13): 1114-117.
- [17] Zhao W, Wang R. H₍₂₎S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 **283** (2): H474-H480.
- [18] Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, et al The novel gaseous vasorelaxant hydrogen sulfide inhibits angiotensin-converting enzyme activity of endothelial cells [J]. *J Hypertens* 2007 **25** (10): 2100-104.
- [19] Zhao X, Zhang LK, Zhang CY, et al Regulatory effect of hydrogen sulfide on vascular collagen content in spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertens Res* 2008 **31** (8): 1619-630.
- [20] Laggner H, Mueller MK, Schreier S, et al Hydrogen sulphide a novel physiological inhibitor of LDL atherogenic modification by HOC1 [J]. *Free Radic Res* 2007 **41** (7): 741-747.
- [21] Jeney V, Komodi E, Nagy E, et al Suppression of hemin mediated oxidation of low-density lipoprotein and subsequent endothelial reactions by hydrogen sulfide (H₍₂₎S) [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009 **46** (5): 616-623.
- [22] Mueller MK, Schreier SM, Laggner H, et al Hydrogen sulfide destroys lipid hydroperoxides in oxidized LDL [J]. *Biochem J*, 2009 **420** (2): 277-281.
- [23] Zhao Z, Jiang Z, Tang C. Hydrogen sulfide prevents foam cell formation: possible involvement in down regulation of CD36 expression in THP-1-derived macrophages [J]. *Atherosclerosis Supplements* 2009 **10** (2): 1128.
- [24] Wu SY, Pan CS, Geng R, et al Hydrogen sulfide ameliorates vascular calcification induced by vitamin D3 plus nicotine in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2006 **27** (3): 299-306.

(此文编辑 许雪梅)