

# 硫化氢与生物脂代谢

徐大为<sup>1</sup>, 范文静<sup>2</sup>, 郭元宁<sup>1</sup> 综述, 屈顺林<sup>3</sup>, 姜志胜<sup>3</sup> 审校

(南华大学 1. 医学院临床医学系; 2. 附属第二医院; 3. 基础医学博士后流动站 病理生理学教研室  
心血管病研究所 动脉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; 脂代谢; 糖尿病

[摘要] 硫化氢( $H_2S$ )作为人类发现的第三种气体信号分子已引起学术界的广泛关注。关于  $H_2S$  的报道研究很多,大部分集中在  $H_2S$  与心血管系统的体内平衡的相关研究。然而,有关于  $H_2S$  与生物脂代谢的关系的研究尚不多见。本文将从  $H_2S$  的理化性质开始,介绍  $H_2S$  在机体中脂代谢的作用及其在机体脂代谢相关疾病中的作用。以  $H_2S$  为基础的药物将为治疗这些疾病带来新的希望。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## $H_2S$ and Lipid Metabolism

XU Da-Wei<sup>1</sup>, FAN Wen-Jing<sup>2</sup>, GUO Yuan-Ning<sup>1</sup>, QU Shun-Lin<sup>3</sup>, and JIANG Zhi-Sheng<sup>3</sup>

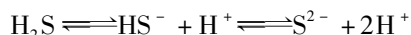
(1. Clinic Department, School of Medicine, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Post-doctoral Mobile Stations for Basic Medicine, Department of Pathophysiology, Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hydrogen Sulfide; Lipid Metabolism; Diabetes Mellitus

[ABSTRACT] As the third endogenous gasotransmitter, hydrogen sulfide( $H_2S$ ) has swept the research field. The overwhelming majority of researches have been involved in the field of  $H_2S$  with cardiovascular homeostasis. However, the data referred to the functions of  $H_2S$  on mammal biological lipid metabolism are still lacking. In this article, we will give a brief introduction about the role of  $H_2S$  in biological lipid metabolism and some lipid metabolism related diseases. At the end of this article, some discussions about therapies based on  $H_2S$  are presented.

硫化氢(hydrogen sulfide,  $H_2S$ )是一种具有强烈“臭鸡蛋”气味的无色、有毒、易燃气体。但在 20 世纪 90 年代以后,目前认为  $H_2S$  是人体内继一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)后的第三种气体信号分子。 $H_2S$  在哺乳动物组织内主要有酶和非酶两种途径产生,即酶途径由 L 型半胱氨酸通过胱硫醚- $\beta$ -裂解酶(cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS)、胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(cystathionine- $\gamma$ -lyase, CSE)、半胱氨酸氨基转移酶(cysteine aminotransferase, CAT)以及 3-巯基丙酮酸硫基转移酶

(3-mercapto-sulfurtransferase, 3-MST)作用下内源性生成。非酶途径则由体内糖通过糖酵解与血液中的硫元素结合生成少量  $H_2S$ 。 $H_2S$  在体内主要有两种形式存在,1/3 以气体形式存在,2/3 以  $HS^-$  形式存在,后者与体内的  $H^+$  结合又生成  $H_2S$ ,从而在  $H_2S$  和  $HS^-$  之间形成一种动态平衡:



$H_2S$  作为气体信号分子,与 NO、CO 相似,具有分子量小、弥散迅速、脂溶性强、可以自由通过细胞膜、可接受或不接受第二信使的调节等特点。

[收稿日期] 2013-08-30

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170277/81100212),中国博士点基金新教师类联合项目(20124324110003/20114324120004),中国博士后科学基金项目(2012M511383),湖南省教育厅科研项目(11C1094 和 08c743)和南华大学高层次人才科研启动项目(2011XQD24)资助

[作者简介] 徐大为,2010 级临床医学五年制本科学生,E-mail 为 348209172@qq.com。通讯作者屈顺林,副教授,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制,E-mail 为 qushunlin78@foxmail.com。通讯作者姜志胜,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化等心血管疾病的发病机制,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

1 硫化氢与脂代谢

脂质(lipid)又称脂类,是脂肪酸和醇作用生成的酯及其衍生物的总称。正常脂代谢由三部分组成:内源性途径、外源性途径和胆固醇逆转运。 $H_2S$ 参与了肝脏细胞、脂肪细胞、胰腺细胞、单核巨噬细胞等多器官组织细胞的脂类代谢,且作用途径多样。

NAD系烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine diuncleotide, NAD)的简写。在肝细胞中,目前有报导<sup>[1]</sup>称外源性 $H_2S$ 能改变肝细胞中 $NAD^+/NADH$ 的比例,活化SIRT1蛋白,维持生物节律基因的表达,从而阻止或治疗生物钟紊乱所造成的脂代谢疾病。

在脂肪细胞和骨骼肌细胞中,内源性CSE/ $H_2S$ 系统可通过蛋白激酶A-perlin(protein kinase A-perlin)/激素敏感的脂肪酶(hormone sensitive lipase, HSL)途径调节脂肪分解;通过 $\alpha$ 腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase  $\alpha$ , AMPK $\alpha$ )(一种与胰岛素敏感性相关的重要激酶)途径和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS-1)蛋白(胰岛素的信号转导)来影响胰岛素抵抗性<sup>[2]</sup>。phosphatidylinositol-3, 4, 5 trisphosphate(PIP3)在胰岛素信号通路以及维持葡萄糖体内平衡具有核心作用。有研究表明<sup>[3]</sup>,在脂肪细胞中,硫化氢可通过上调PIP3来提高葡萄糖利用率。

在胰岛 $\beta$ 细胞中 $H_2S$ 是目前发现唯一一种通过 $K_{ATP}^+$ 途径来调节胰岛素分泌的气体信号分子,但是 $H_2S$ 对ATP的浓度没有影响<sup>[4]</sup>。

硫化氢能可逆地灭活PTP1B<sup>[5]</sup>。作为蛋白质酪氨酸磷酸酶(Protein Tyrosin Phosphatases, PTPs)家族的一员,PTP1B不仅是一种已确定的胰岛素和瘦素信号的抑制物,而且是一种已经明确的干预治疗糖尿病以及肥胖的靶点<sup>[6-7]</sup>。

2 硫化氢与脂代谢相关疾病

脂类是脂肪和类脂的总称。研究表明,与脂代谢相关的诸多疾病或临床症状如:非酒精性脂肪肝、肝纤维化及肝硬化、糖尿病以及动脉粥样硬化等都与 $H_2S$ 有关。

2.1 硫化氢在肝脏脂代谢中的作用

肝脏是机体脂质代谢的主要场所之一,在脂类的消化、吸收、合成、分解和转运过程中发挥着不可

替代的作用,而各种病因导致的肝脏疾病无疑在很大程度上影响了脂代谢的正常进行,导致了血脂的紊乱,进而加重了心血管疾病、II型糖尿病和代谢综合征等与脂代谢密切相关的疾病<sup>[8-9]</sup>。近年来的研究表明, $H_2S$ 与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)和肝硬化(liver cirrhosis)的发生发展也有密切的关系。

脂代谢紊乱是非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的主要危险因素之一,反之,NAFLD也将促进脂代谢紊乱的发生率,其中甘油三酯(triglyceride, TG)为主的沉积造成了弥漫性肝细胞大泡性脂肪变。目前,有关 $H_2S$ 与NAFLD的直接关系的研究目前还十分缺乏,但从已有的国内的动物实验及临床研究来看, $H_2S$ 与NAFLD确实有着比较密切的关系。

谭华炳等<sup>[10]</sup>和李云静等<sup>[11]</sup>通过复制不同程度NAFLD兔和大鼠来测定肝组织 $H_2S$ 水平,发现脂肪肝程度与肝组织 $H_2S$ 浓度呈负相关。郑艳丽等<sup>[12]</sup>通过抽取已确诊的NAFLD病人血液,检测TG、胆固醇、一氧化氮及 $H_2S$ 水平,发现 $H_2S$ 的水平随NAFLD加重而下降,并进一步说明了NAFLD程度与高TG血症及TG代谢的密切相关。关望等<sup>[13]</sup>发现给予外源性 $H_2S$ 对高脂饮食所致的NAFLD大鼠的肝脏脂代谢异常有着明显的改善作用,可以使肝细胞内脂滴明显减少,细胞形态有所恢复。

目前解释NAFLD发生机制的主要是“二次打击”学说<sup>[14]</sup>。第一次打击中最重要的机制之一是高脂血症和外周脂肪组织脂肪动员增加,导致游离脂肪酸进入肝细胞增多。刘颖等<sup>[2]</sup>的研究表明 $H_2S$ 可能参与儿童高血脂症的发病过程,而国内有关 $H_2S$ 与NAFLD关系的研究所采用的动物模型也多是高脂饮食所致营养失调性脂肪肝模型。因此 $H_2S$ 可能是参与了血脂(特别是TG)的调节<sup>[12]</sup>,阻碍高脂血症的发生发展,从而缓解了NAFLD。高脂血症导致肝脏微循环血流动力学的改变、肝细胞脂肪变性造成的肝血管重构及炎症反应加重了组织的缺血缺氧,进而使反应性氧化代谢产物如活性氧类(reactive oxygen species, ROS)等积累增多,对肝脏进行了第二次打击。此时主要由肝星状细胞(hepatic satellite cell, HSC)和肝细胞分泌的内源性 $H_2S$ 作为气体信号分子、抗炎和抗氧化剂首先被消耗,我们推测这很可能是肝组织 $H_2S$ 水平下降与脂肪肝程度成负相关<sup>[10]</sup>的原因。另外, $H_2S$ 还通过开放

$K_{ATP}^{+}$  通道来影响 HSCs 的收缩,改善肝脏微循环<sup>[15]</sup>,从而缓解组织缺血缺氧和反应性氧化代谢产物积累的状态。

尽管 NAFLD 兔肝组织 CSE mRNA 表达增加<sup>[9]</sup>,可以补充一部分组织对  $H_2S$  的需要,但内源性  $H_2S$  仍然供不应求。 $H_2S$  的下降进一步加重了肝脏微循环障碍,形成恶性循环。于是,在此情况下引入外源性  $H_2S$ ,对于 NAFLD 具有积极意义。

在酒精性脂肪肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)的发病机制中除了乙醇在肝脏代谢过程中消耗大量的氧和产生了有损肝细胞和诱导免疫反应作用的中间代谢产物之外,代谢过程中消耗  $NAD^{+}$  而 NADH 增加,可导致代谢紊乱而造成高脂血症和脂质蓄积,高浓度酒精会造成肝血管收缩,微循环障碍及氧供不足,进一步加重病情。而  $H_2S$  的抗炎、抗氧化<sup>[16]</sup>、改善微循环<sup>[15]</sup>、改变肝细胞中  $NAD^{+}/NADH$  的比例<sup>[1]</sup>等作用是否可能缓解上述病理过程的加重有待进一步研究。

肝纤维化及肝硬化为脂肪变的最终结局之一,其主要的形成机制是<sup>[16,17]</sup>:多种致病因素造成肝细胞损伤,引发慢性炎症;在此过程中,炎症细胞释放的如  $TNF-\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ , 可溶性 ICAM-1,  $TGF-\beta$ , PDGF, ET-1 等的各种细胞因子一方面损伤和诱导肝细胞凋亡,另一方面刺激 HSCs 激活、转化、增生并分泌大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)并沉积于肝组织中,形成纤维化。持续的组织损伤与炎症反应最终导致不可逆转的肝硬化,并伴随血管重建及血流动力学改变从而发生门脉高压症。其中,HSCs 的激活并转化为肌成纤维细胞样细胞(myofibroblast-like cell)继而增生、分泌细胞外基质是肝纤维化发生发展的核心环节<sup>[18]</sup>。肝硬化时激活的 HSCs 降低了 CSE(肝组织主要表达 CSE)的表达和活性,并减少  $H_2S$  的合成<sup>[15]</sup>。

Fan 等<sup>[19]</sup>的研究表明,外源性  $H_2S$  可阻止活化 HSC 的增殖并诱导其凋亡,进而减轻  $CCl_4$  诱导的 ECM 生成和肝纤维化。其另一项研究表明<sup>[20]</sup>, $H_2S$  能有效降低 HSC 中磷酸化 p38MAPK 的表达而增加磷酸化 Akt 的表达,从而抑制  $CCl_4$  或 Fe-NTA 诱导的 HSC 的氧化应激、增生和胶原纤维的生成,延缓了纤维化的进展。Gang 等<sup>[16]</sup>的研究说明,外源性  $H_2S$  可通过抗炎、抗氧化、抗纤维化等机制,有效逆转  $CCl_4$  的肝细胞毒性损伤作用、肝纤维化和门静脉高压。Shen 等<sup>[21]</sup>通过动物试验得出结论,外源性  $H_2S$  也可以通过减少  $TGF-\beta 1$  的表达,减少肝组织

细胞外基质沉积物质的形成从而有效阻止肝硬化的进程。

另外, $H_2S$  通过调节  $K_{ATP}^{+}$  通道开放而影响 HSC 的收缩不仅可以改善微循环和缺血缺氧的状态,还最终调节了门静脉的压力<sup>[15]</sup>,这样则可以在已经发生纤维化的肝组织中起到了延缓纤维化的作用<sup>[22]</sup>。需要指出的是,在大鼠实验中, $H_2S$  并不能有效逆转肝纤维化及肝硬化,因此  $H_2S$  可能只能延缓肝纤维化的进程<sup>[16]</sup>,但  $H_2S$  的肝脏保护作用有效阻止了进行性加重的生物脂代谢紊乱,因此极有可能对患者的预后及并发症的防治产生积极的作用。

## 2.2 硫化氢在糖尿病脂代谢中的作用

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢疾病群。糖尿病的病因尚未完全阐明,目前公认糖尿病是由复合病因引起的综合征和靶细胞对胰岛素反应的缺陷。1 型糖尿病的主要病因为  $\beta$  细胞破坏,导致胰岛素的绝对缺乏;2 型糖尿病的主要病因是进行性胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗。胰岛素作用的靶组织主要是肝脏、肌肉和脂肪,促进这些组织中葡萄糖的吸收,抑制肝葡萄糖产生并调节脂质的生成。

DM 造成机体糖代谢紊乱的同时也会影响机体脂代谢,如 2 型糖尿病与脂肪肝相互影响,形成恶性循环<sup>[23,24]</sup>。由于  $H_2S$  与糖尿病的发展密切相关(见后文),所以我们可以推测  $H_2S$  也可以通过影响机体糖代谢间接影响脂代谢。

硫化氢与胰岛素的分泌有关。胰岛素的释放主要与  $K_{ATP}^{+}$  通道的激活相关。胰岛  $\beta$  细胞上  $K_{ATP}^{+}$  通道的开放能阻止胰岛素的释放,反之可以促胰岛素释放。 $H_2S$  作用于  $K_{ATP}^{+}$  通道没有特异性且已经有研究证实<sup>[25]</sup>  $H_2S$  通过作用于胰岛  $\beta$  细胞上的  $K_{ATP}^{+}$  通道,使得血浆胰岛素浓度降低而血糖浓度升高。Feng 等<sup>[26]</sup>发现在果糖诱导的糖尿病小鼠体内,脂肪组织中  $H_2S/CSE$  系统上调且葡萄糖的摄入减少。因此, $H_2S$  有阻止胰岛素的促成成熟脂肪细胞摄取葡萄糖的作用。

那么, $H_2S$  是否与胰岛素分泌及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有关? Bin 等<sup>[27]</sup>通过研究高脂喂养获得的过度肥胖的小鼠和正常喂养的小鼠,发现通过升高机体内  $H_2S$  可以降低肥胖的小鼠脂类分解;令人不解的是不论是升高还是降低机体内的  $H_2S$ ,都会降低胰岛素抵抗,但其具体机制仍不清楚。同时他们也发现在正常喂养的老鼠中,增加其体内  $H_2S$  的浓度会升高其胰岛素抵抗,其可能原因



是 H<sub>2</sub>S 本身就抑制鼠成熟脂肪细胞葡萄糖摄取和基础胰岛素刺激的葡萄糖摄入<sup>[26]</sup>。

2.3 硫化氢在动脉粥样硬化中脂代谢的作用

高脂血症是动脉粥样硬化( atherosclerosis, As) 的主要危险因素。2006 年刘颖等<sup>[2]</sup>的研究发现高脂血症儿童血浆 H<sub>2</sub>S 水平明显降低,推测 H<sub>2</sub>S 可能参与儿童高脂血症的发病过程。As 的病理基础之一是大量脂质沉积于动脉内皮下,被迁移的中膜平滑肌细胞,单核巨噬细胞等吞噬形成泡沫细胞。最近研究证明<sup>[28]</sup>, H<sub>2</sub>S 通过抑制趋化因子 CXCL1 以及趋化因子受体 CXCR1 的表达来阻止 CXCR1 介导的巨噬细胞的趋化作用,从而阻止动脉粥样斑块形成。血浆 LDL 量与质的变化均可导致 As 的发生。H<sub>2</sub>S 作为第三种气体信号分子已经被证实能保护脂蛋白不被过氧硝酸盐以及次氯酸氧化修饰,同时 H<sub>2</sub>S 也能抑制氧化型低密度脂蛋白的致病作用<sup>[29-31]</sup>。Muellner 等<sup>[32]</sup>推测, H<sub>2</sub>S 作为一种抗 As 的药剂,可通过将 LOOH (lipid hydroperoxides) 转变成活性较小的 LOH 来废除氧化低密度脂蛋白( oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 的致病作用( LOOH + H<sub>2</sub>S + O<sub>2</sub>  $\rightleftharpoons$  LOH + SO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O ), 并且 Muellner 等已通过实验证明: H<sub>2</sub>S 可以使 9-HPODE [ ( 9S )-hydroperoxy-( 10E, 12Z )-octadecadienoic acid ] ( ox-LDL 中的一种复合物) 的含量降低并转化成 9-HODE [ ( 9S )-hydroxy-( 10E, 12Z )-octadecadienoic acid ], 从而认为 H<sub>2</sub>S 对清除 ox-LDL 在内的过氧化脂质有一定作用。

3 临床应用及展望

随着人们生活水平不断提高以及生活方式的改变,诸如肝硬化、脂肪肝、As 发病率呈逐年上升趋势,心脑血管疾病的患病率和致死率也逐渐增加,严重危害人类健康。近年来,人们发现了外源性 H<sub>2</sub>S 的许多功能诸如抑制心肌纤维化和坏死、缓解肺动脉高压、缓解高血压的形成、抗动脉粥样硬化、抑制神经细胞变性损伤和抑制肝纤维化和肝硬化等等,然而有关 H<sub>2</sub>S 与生物脂代谢直接且具体关系的研究少之又少。但我们仍可以从已有的文献中可以看出在有关脂代谢各种疾病以及生理及病理过程中处处都有着 H<sub>2</sub>S 的身影,这为今后的研究内容和方向提供了很好的提示。

鉴于 H<sub>2</sub>S 在机体内有诸多功能,人们已经开始着手于以 H<sub>2</sub>S 为基础的药物的开发。现已研究的

药物至少有三大类<sup>[33]</sup>, (1) 外源性产生 H<sub>2</sub>S 的药物,如 Diallyl disulfide ( DADS)、Diallyl trisulphide、Allin、Allicin (2) 影响 H<sub>2</sub>S 生成代谢的药物,如钙离子浓度可以影响 CBS 的活性, NO 能影响 CBS 以及 CSE 活性; (3) 影响硫化氢分解代谢的药物,如一些氧化物等。另外,混合型药物可以同时具有多种药效,因而在未来 H<sub>2</sub>S 对治疗机体脂代谢相关疾病有着广阔的前景和挑战。理想的药物还应当能持续释放 H<sub>2</sub>S, 在一定时间内维持一定血药浓度。如 Diallyl disulfide ( DADS) 的药物就能缓慢释放 H<sub>2</sub>S, 并且具有抑制 HMG-CoA 的功能, 这提示我们 DADS 很有可能具有抗高脂血症的作用<sup>[34]</sup>。虽然 DADS 的来源物大蒜早已是临床治疗的研究热点, 然而却很少有关于大蒜的功能与其释放的多硫化物具体联系的报道<sup>[35]</sup>, 特别是关于大蒜及其相关产物对机体产生特殊的作用是否与释放 H<sub>2</sub>S 有关, 值得进一步研究。

[参考文献]

[1] Zhanxian Shang, Chao Lu, Sifeng Chen, et al. Effect of H<sub>2</sub>S on the circadian rhythm of mouse hepatocytes [J]. Lipids Health Dis, 2012, 11: 23.

[2] 刘颖, 米杰, 杜丁. 新型气体信号分子硫化氢在高脂血症儿童中的变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21 (4): 201-202.

[3] Prasenjit Manna and Sushil K. Jain. Hydrogen Sulfide and? l-Cysteine Increase Phosphatidylinositol 3, 4, 5-Triphosphate (PIP3) and Glucose Utilization by Inhibiting Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) Protein and Activating Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Serine/Threonine Protein Kinase (AKT)/Protein Kinase Cζ/λ (PKCζ/λ) in 3T3L1 Adipocytes [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (46): 39 848-859 .

[4] Zhao W, Zhang J, Yan JL, et al. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener [J]. EMBO J, 2001, 20(21): 6 008-016 .

[5] Navasona Krishnan, Cexiong Fu, Darryl Pappin, et al. H<sub>2</sub>S-induced sulphydration of PTP1B and its role in the endoplasmic reticulum stress response [J]. Science Signaling, 2011, 4(203): ra86 .

[6] Tonks NK. PTP1B: from the sidelines to the front lines [J]. FEBS letters, 2003, 546(1): 140-148 .

[7] Cook WS, Unger RH. Protein tyrosine phosphatase 1B: a potential leptin resistance factor of obesity [J]. Developmental cell, 2002, 2(4): 385-387.

[8] 李素红, 韩德五, 周鑫, 等. 非酒精性脂肪肝在动脉粥样硬化发生发展的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志,

- 2012, 20(1): 30-37 .
- [9] 顾 薇, 孙秀丽. 非酒精性脂肪肝患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗关系的研究[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(1): 45-49 .
- [10] 谭华炳, 朱德文, 谢杏榕, 等. 非酒精性脂肪性肝病兔脂肪肝程度与肝组织硫化氢浓度的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(22): 2 240-243 .
- [11] 李云静, 孙希杰, 李儒贵, 等. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织硫化氢的变化[J]. 中华全科医学, 2012, 10(4): 500-501, 505 .
- [12] 郑艳丽, 谢杏榕, 谭华炳, 等. 硫化氢及一氧化氮在非酒精性脂肪性肝病患者血浆中的变化 [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2011, 3(4): 1-4 .
- [13] 关 望, 刘文莉, 王海英, 等. 气体信号分子硫化氢对高脂饲养大鼠肝脏脂代谢的调节作用 [J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(7): 714-716 .
- [14] Day CP. Pathogenesis of steatohepatitis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(5): 663-678 .
- [15] Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis [J]. Hepatology, 2005, 42(3): 539-548 .
- [16] Tan G, Pan S, Li J, et al. Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats [J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25 943 .
- [17] Friedman SL. Mechanism of hepatic fibrogenesis [J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1655-669 .
- [18] Tarrats N, Moles A, Morales A, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis [J]. Hepatology, 2011, 54(1): 319-327 .
- [19] Fan HN, Wang HJ, Yang-Dan CR, et al. Protective effects of hydrogen sulfide on oxidative stress and fibrosis in hepatic stellate cells [J]. Mol Med Report, 2012, 7(1): 247-253 .
- [20] Fan HN, Wang HJ, Ren L, et al. Decreased expression of p38MAPK mediates protective effects of hydrogen sulfide on hepatic fibrosis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(5): 644-652 .
- [21] Shen Q, Qin Z, Lu A. Preventive effect of exogenous hydrogen sulfide on hepatic fibrosis in rats [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012, 37(9): 911-915 .
- [22] Distrutti E, Mencarelli A, Santucci L, et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats [J]. Hepatology, 2008, 47(2): 659-667 .
- [23] Melania Gaggini, Mariangela Morelli, and Amalia Gastaldelli. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. Nutrients, 2013, 5(5): 1 544-560 .
- [24] 辛苏萍, 项守奎. 2 型糖尿病患者血清脂蛋白比值与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国医师杂志, 2012, 14(5): 680-681 .
- [25] Patel M, Shah G. Possible role of hydrogen sulfide in insulin secretion and in development of insulin resistance [J]. J Young Pharm, 2010, 2(2): 148-151 .
- [26] Feng X, Chen Y, Zhao J, et al. Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(1): 153-159 .
- [27] Bin Geng, Bo Cai, Feng Liao, et al. Increase or decrease hydrogen sulfide exert opposite lipolysis, but reduce global insulin resistance in high fatty diet Induced obese mice [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e73 892 .
- [28] Huili Zhang, Changfa Guo, Duoqiao Wu, et al. Hydrogen Sulfide inhibits the development of atherosclerosis with suppressing CXCR1 and CXCL1 expression [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41 147 .
- [29] Laggner H, Muellner MK, Schreier S, et al. Hydrogen sulphide: a novel physiological inhibitor of LDL atherogenic modification by HOCl [J]. Free Radic Res, 2007, 41(7): 741-747 .
- [30] Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite scavenger? [J]. J Neurochem, 2004, 3(90): 765-768 .
- [31] 任 重, 赵战芝, 姜志胜, 等. 硫化氢对氧化型低密度脂蛋白诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(11): 891-896 .
- [32] Muellner MK, Schreier SM, Laggner H, et al. Hydrogen sulfide destroys lipid hydroperoxides in oxidized LDL [J]. Biochem J, 2009, 420(2): 277-281 .
- [33] Martelli A, Testai L, Breschi MC, et al. Hydrogen sulphide: novel opportunity for drug discovery [J]. Med Res Rev, 2012, 32(6): 1 093-130 .
- [34] Rai SK, Sharma M, Tiwari M. Inhibitory effect of novel diallyldisulfide analogs on HMG-CoA reductase expression in hypercholesterolemic rats: CREB as a potential upstream target [J]. Life Sci, 2009, 85(5-6): 211-219 .
- [35] Lavu M, Bhushan S, Lefer DJ. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: Mechanisms and therapeutic potential [J]. Clin Sci (Lond), 2011, 120(6): 219-229.