

硫化氢:动脉粥样硬化研究新靶点

廖玲, 邹丽君 综述, 刘录山 审校

(南华大学心血管疾病研究所 湖南省动脉硬化化学重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 硫化氢; 动脉粥样硬化; 血管平滑肌细胞; 内皮细胞; 氧化应激

[摘要] 硫化氢是继一氧化氮和一氧化碳之后又一新的具有心血管调节功能的内源性气体信号分子。硫化氢能够通过保护血管内皮、抑制血管平滑肌细胞增殖和泡沫细胞的形成来抑制动脉粥样硬化的发展, 硫化氢的这种保护作用是通过抗炎、抗氧化应激等机制实现的。因此, 硫化氢有望成为一种新的抗动脉粥样硬化作用的药物研发靶点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Hydrogen Sulfide: A New Targetin of Atherosclerosis Research

LIAO Ling, ZOU Li-Jun, and LIU Lu-Shan

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hydrogen Sulfide; Atherosclerosis; Vascular Smooth Muscle Cell; Endothelial Cell; Oxidative Stress

[ABSTRACT] Hydrogen sulfide (H_2S) is the new gasotransmitter to regulate the function of cardiovascular system after nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO). H_2S can hinder the development of atherosclerosis by protecting vascular endothelium and inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and foam cell formation. This protective effect of H_2S is achieved through the mechanisms such as anti-inflammation, against oxidative stress. Therefore, hydrogen sulfide is expected as a promising therapeutic target for atherosclerosis.

越来越多的研究表明, 硫化氢 (hydrogen sulfide, H_2S) 的缺乏与很多心血管疾病相关, 如高血压、心肌缺血/再灌注损伤^[1]。Wang 等^[2] 利用 ApoE 敲除小鼠证明 H_2S 与动脉粥样硬化有直接关系。Mani 等^[3] 研究发现, 同样在动脉粥样硬化饮食喂养条件下, 胱硫醚 γ -裂解酶 (cystathionine γ -lyase, CSE) 敲除型鼠的主动脉根部较早出现脂质条纹, 且病变处氧化应激增加, 主动脉内膜增生, 小鼠出现高同型半胱氨酸血症, 给予硫化氢钠 (sodium hydrosulfide, NaHS) 后则能显著抑制动脉粥样硬化的发展。唐氏综合征患者体内 H_2S 表达增多, 动脉粥样硬化进展显著降低^[4]。这些都表明功能失调的 CSE 和内源性 H_2S 水平降低都与动脉粥样硬化的发病

机制密切相关。 H_2S 已成为动脉粥样硬化机制研究和防治研究的新靶点。

1 硫化氢的生成与代谢

哺乳动物的细胞能通过酶或者非酶途径生成 H_2S , 其中非酶途径只占很少一部分。体内大部分的 H_2S 是由胱硫醚 β -合成酶 (cystathionine β -synthase, CBS)、胱硫醚 γ -裂解酶及 3-巯基丙酮酸硫基转移酶 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3MST) 利用半胱氨酸或者同型半胱氨酸生成的。研究报道, 不同的器官合成 H_2S 的能力也有所不同^[5]。在成年大鼠中, 生成 H_2S 最多的是肝脏和大脑, 其次

[收稿日期] 2014-10-21

[修回日期] 2014-11-26

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81370376); 南华大学大学生研究性学习和创新性实验计划项目和南华大学研究生科研创新项目 (2012XCX14)

[作者简介] 廖玲, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及防治, E-mail 为 815529776@qq.com。邹丽君, 南华大学 2013 级卓越医生班本科生。通讯作者刘录山, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及防治, E-mail 为 liuls2000@163.com。

是肾脏、心脏、主动脉和小肠^[6]。H₂S 也可由多种途径进行代谢,以维持生理平衡,主要的分解代谢途径有线粒体氧化、胞质甲基化以及含二硫化物的分子结合被清除。线粒体的氧化途径主要是将 H₂S 转化为硫代硫酸盐,然后再进一步转化为亚硫酸盐,经肾脏排泄,这也是 H₂S 的主要代谢途径;还有一种代谢途径是经硫醇 S-甲基转移酶在细胞质的

甲基化^[7]。此外,H₂S 还与高铁血红蛋白以及氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG)等含有二硫化物的分子结合,然后被辅酶 II 氧化酶氧化生成二氧化硫(sulphur dioxide, SO₂),经肺呼出^[8](图 1)。目前,H₂S 在各种组织的确切生理浓度仍然是未知的,体内 H₂S 的新陈代谢过程还有待更深入的研究^[9]。

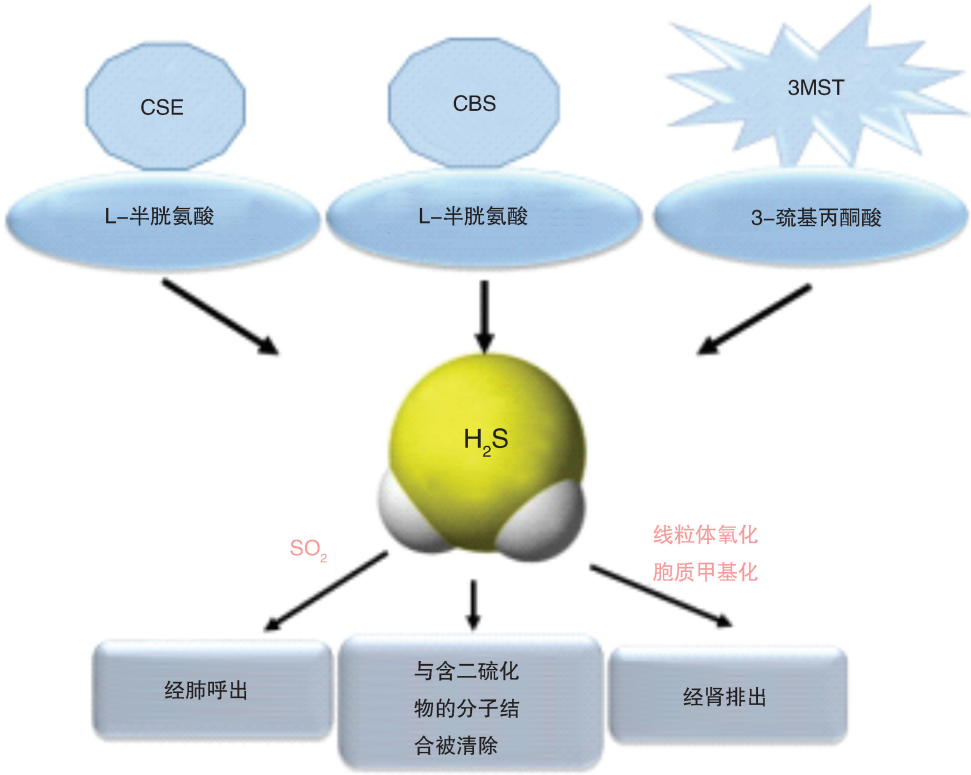


图 1. H₂S 的生成与代谢
Figure 1. Synthesis and metabolism of H₂S

2 H₂S 具有保护血管内皮功能

血管内皮作为血管壁与血流之间的屏障,具有选择性通透功能。此外,血管内皮还可以合成分泌多种生物活性物质,在血管自稳态调节中起重要作用。正常的血管内皮主要功能是抑制血管平滑肌收缩、血小板聚集、血管平滑肌细胞增生、白细胞黏附和血栓形成等。在内皮损伤等因素刺激下,血管内皮会出现功能障碍,表现为:内皮依赖性血管舒张功能下降,血管通透性增加,白细胞黏附,炎症反应,内皮结构性损害,这些都是早期动脉硬化发展的关键事件。因此,改善和提高血管内皮功能是防治动脉粥样硬化的一种新思路。

目前研究表明,血管内皮细胞中 CSE 和 3MST 表达减少, H₂S 分泌减少,会导致内皮功能障

碍^[10,11]。Cai 等^[10]研究发现 H₂S 能通过血管内皮生长因子信号通路促进内皮细胞的生长、迁移,并可以促进小鼠新生血管的形成。此外,H₂S 浓度的高低也会影响内皮细胞的增殖及血管形成,低浓度的 H₂S(10 ~ 20 μmol/L)会促进内皮细胞增殖,微血管形成;然而,高浓度的 H₂S(200 μmol/L)则会抑制内皮细胞增殖和微血管形成。同样,在 RF/6A 内皮细胞中,低浓度的 NaHS 会刺激内皮细胞的生长,而高浓度的 NaHS 则会显著降低细胞的生成能力。Papapetropoulos 等^[11]应用鸡胚尿素囊膜模型观察新生血管形成,他们发现 H₂S 能够呈浓度依赖性的增加新生血管的长度和血管网的复杂度。那么 H₂S 促血管生成的作用,也同样有助于伤口愈合;CSE 敲除鼠的伤口愈合速度就要明显慢于野生型鼠。

目前认为,H₂S 是激活了 PI3K/Akt 和丝裂原激

活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 以及 K_{ATP} 通道, 产生了促进内皮细胞增殖和血管新生的作用^[12]。在 RF/6A 内皮细胞中, NaHS 激活磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 信号途径, 促进管状结构的血管形成^[10]。Akt 是一种丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 在血管生成中扮演重要角色, 它是 PI3K 通路下游的调节分子。H₂S 能够诱发 Akt 磷酸化产生促血管生成作用, 这一作用可被 PI3K/Akt 抑制剂 LY294002 阻断。Papapetrooulos 等^[11]还发现, H₂S 能激活细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 p38 促进人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 增殖, 使用降糖药格列本脲能够阻断 H₂S 引起的 p38 磷酸化和内皮细胞增殖; K_{ATP} 通道以及其上游的 MAPK 信号通路也在血管生成中发挥了重要的作用。

H₂S 对内皮细胞的作用复杂, 其他机制还包括保护线粒体功能, 减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 自由基生成, 与一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的协同作用, 促进内皮细胞中 NO 的释放, 舒张平滑肌以及调控内质网应激等。总之, 缺乏内源性的 H₂S 会导致内皮功能障碍, 加速动脉粥样硬化的发展。

3 H₂S 能够诱导血管平滑肌细胞凋亡和抑制血管平滑肌细胞增殖

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的增殖和迁移是动脉粥样硬化发生的重要机制。动脉粥样硬化时, VSMC 在诸多因素的作用下, 由收缩型转化为分泌型, 分泌多种细胞因子和生长因子, 如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β); 其中 VEGF 能增加血管通透性和促进斑块内的血管形成, 导致细胞黏附分子增多, 促进炎性细胞对血管壁的黏附, 进而加重动脉粥样硬化。

体内实验和体外实验都表明, H₂S 是强有力的血管平滑肌细胞调节因子。VSMC 的增殖和迁移会导致内膜增生, H₂S 能够减少内膜增生。Meng 等^[13]在球囊损伤的大鼠模型中发现 CSE 表达降低, 内源性的 H₂S 水平也随之降低, 出现内膜增生增厚; 给予外源性 NaHS 后, 内膜增生减少。Yang 等^[14]也发现, 结扎小鼠的颈动脉会出现内膜增生,

CSE 表达下降, H₂S 缺乏; CSE 敲除鼠血管损伤或者结扎后内膜增生显著升高, 与野生型鼠相比 VSMC 的增殖和迁移增多, 给予 NaHS 后会显著抑制 VSMC 的增殖和迁移; 作者又进一步揭示了 CSE/H₂S 减少内膜增生与整合素 β 1 和基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 减少相关。此外, 在动脉粥样硬化大鼠模型中, 血清 H₂S 浓度减少, 血管病变加剧, 给予外源性 H₂S 后, 动脉粥样硬化病变受到抑制, 这一作用被认为是通过抑制 VEGF、减少血管损伤实现的^[15]。Yang 等^[16]发现 H₂S 的抗 VSMC 增殖的作用是通过激活 ERK 和 p21^{Cip/WAK-1} 介导的。

Wang 等^[17]发现 H₂S 除了能抑制肺动脉血管平滑肌细胞增殖外, 还能通过抑制 Bcl-2 促进血管平滑肌细胞凋亡, 以延缓肺动脉高压的进程。Li 等^[18]研究表明, 内源性 H₂S 是导致肺动脉 VSMC 凋亡的重要诱导物, 且主要是通过激活 Fas 和抑制 Bcl-2 途径起作用的。Yang 等^[19]研究发现, 在人大动脉平滑肌细胞中 CSE 的过表达会增加血管平滑肌细胞的凋亡; 在人主动脉平滑肌细胞中, H₂S 通过激活 MAPK/ERK1/2 信号通路诱导血管平滑肌细胞凋亡。硫化氢衍生的非甾体抗炎药 S-双氯芬酸, 在体外实验中也显示出能抑制主动脉 VSMC 增殖及促进 VSMC 凋亡^[20]的作用。以上研究表明内源性 H₂S 减少或者合成 H₂S 的酶 CSE 减少都会刺激 VSMC 的增殖和迁移, 加剧血管内膜损伤, 加速动脉粥样硬化的发展; 给予外源性 H₂S 能抑制 VSMC 的增殖、迁移和内膜增生, 减缓动脉粥样硬化进程。

4 H₂S 具有调节脂质代谢作用

血脂异常是动脉粥样硬化形成的主要危险因素之一。当血液中的低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 水平升高时, 过量的 LDL 被活性氧等自由基氧化修饰形成氧化 LDL (oxidized LDL, ox-LDL); 巨噬细胞表面的清道夫受体进入细胞内, 吞噬 ox-LDL, 导致细胞内脂质堆积, 形成泡沫细胞。由于该途径缺乏负反馈调节, 导致大量泡沫细胞堆积, 形成脂质条纹乃至脂质斑块, 最终导致动脉粥样硬化。

Namekata 等^[21]研究发现, 2~3 周的 CBS 敲除鼠出现 LDLC 增加, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 减少, 脂质代谢异常。也有研究表明, H₂S 能促进 LDL 干预的人肝癌 HepG2

细胞低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 表达, 给予高脂饮食的 LDLR^{-/-} 小鼠补充 NaHS 后血脂紊乱没有改善。说明 H₂S 能通过上调肝脏组织 LDLR 的表达降低 LDL 水平来发挥对高脂血症的调节作用^[22]。但在 Zhang 等^[23] 研究中, 经 NaHS 或炔丙基甘氨酸 (propargyl glycine, PPG) 处理 ApoE 敲除鼠, 血浆脂质水平没有明显区别。出现这种矛盾结果, 可能在于后者未考虑到内源性的 H₂S 在动脉粥样硬化发展中的作用, 而且在动物实验中 PPG 也不能完全抑制 CSE 的活性。

ox-LDL 能够诱导巨噬细胞转换成泡沫细胞, 促进 VSMC 增殖。H₂S 则可抑制巨噬细胞转换成泡沫细胞。Zhao 等^[24] 研究发现, ox-LDL 处理巨噬细胞, 出现脂质蓄积, 用 NaHS 抑制剂 PPG 处理会进一步加重脂质的蓄积, 用 NaHS 处理, 脂质蓄积减轻, 且清道夫受体水平降低; 提示 H₂S 参与调节巨噬细胞荷脂, 其抑制巨噬细胞摄取 ox-LDL 可能是通过 K_{ATP}/ERK1/2 途径实现的。H₂S 是一种强还原剂, 可以与活性氧反应, 如超氧阴离子 (superoxide anion, O₂⁻) 和过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂)。Jeney 等^[25] 研究发现, H₂S 能够抑制低密度脂蛋白氧化修饰过程中脂氢过氧化物的形成, 对抗 ox-LDL 和过氧化氢介导的内皮细胞毒性。

而 H₂S 抑制 LDL 的氧化和胆固醇的摄入, 可能是通过黏附分子降低循环中的单核细胞黏附, 诱导抗炎因子的表达, 抑制了促炎因子的表达, 从而起到抗动脉粥样硬化效应^[26]。

5 H₂S 抗动脉粥样硬化的作用机制

5.1 H₂S 的抗炎效应

动脉粥样硬化是一个慢性的炎症过程, 众多炎症细胞和炎症介质都参与其中。H₂S 能抑制白细胞黏附和渗出, 抑制核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB) 的活化, 减少肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-α, TNF-α) 和白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 产生, 降低白细胞对内皮的黏附, 进而发挥抗炎效应。

H₂S 对炎症的影响是复杂的, 不仅依靠浓度的变化, 还与 H₂S 的生成率相关。低浓度 (100 ~ 500 μmol/L) 的 NaHS 会导致抗炎性细胞因子合成增加, 而高浓度 (500 ~ 1000 μmol/L) 的 NaHS 会导致促炎性细胞因子合成增加。虽然 H₂S 在炎症中具有促炎和抗炎的双重效应, 但是目前关于动脉粥样硬化

的研究都支持 H₂S 的抗炎作用。Whiteman 等^[27] 研究报道, H₂S 的促炎和抗炎效应都是由于脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导巨噬细胞炎性介质形成。Zanardo 等^[28] 研究发现, 通过抑制 CSE 的表达, 减少内源性 H₂S 的分泌, 会导致白细胞黏附、浸润, 进而形成水肿, 而给予 H₂S 供体 NaHS 和硫化钠 (sodium sulfide, Na₂S) 则产生相反的作用, 这种反作用又可被 K_{ATP} 通道阻断剂格列本脲逆转, 提示 H₂S 的抗炎作用可能与 K_{ATP} 通道相关。此外, H₂S 可以抑制 NF-κB 信号通路的激活, 调节细胞因子及趋化因子产生抗炎作用^[29]。NF-κB 是一个转录因子蛋白家族, 在动脉粥样硬化的发展中起促炎作用, 在参与炎症反应各阶段的许多分子都受 NF-κB 的调控, 包括: TNF-α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、诱导型一氧化氮合酶、环氧合酶 2、趋化因子、黏附分子、集落刺激因子等。有研究表明在腺泡细胞中, H₂S 通过 PI3K/Akt-NF-κB 信号通路引起 TNF-α、IL-1β 等表达下降^[30]。

5.2 H₂S 抗氧化应激作用

氧化应激在动脉粥样硬化的发展过程中扮演着一个重要角色。氧化应激发生时体内高活性分子如 ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 自由基产生过多; ROS 包括 O₂⁻、羟自由基 (hydroxyl radical, OH) 和 H₂O₂ 等。当活性氧的产生和细胞抗氧化能力二者失去平衡的时候, 就出现了氧化应激, 导致氧化还原状态的改变, 促使血管内皮功能障碍和细胞凋亡, 平滑肌细胞向内膜层迁移, 黏附分子表达增加, 脂质氧化, 泡沫细胞形成。

高胆固醇血症刺激血管平滑肌细胞和巨噬细胞产生 ROS, 形成 ox-LDL, H₂S 能够消除 H₂O₂ 引起的 LDL 氧化修饰, 抑制 ox-LDL 的形成^[31]。在鼠的血管平滑肌细胞中, NaHS 可以降低由同型半胱氨酸诱导的 H₂O₂ 生成^[32]。此外, 在人脐静脉内皮细胞, 给予外源性 H₂S 能通过抑制黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 降低 H₂O₂ 水平^[33]。研究表明给予外源性低浓度的 H₂S (10 ~ 100 μmol/L) 能提供抗氧化保护^[34]。Muzaffar 等^[35] 研究发现, 在人血管平滑肌细胞, 给予一种含血栓素 A2 的 U46619 会增强 O₂⁻ 的表达, 而给予 NaHS 则会抑制 O₂⁻ 的形成, 作者认为 H₂S 的这种阻止 O₂⁻ 上调的抑制作用是激活了环磷酸腺苷及蛋白激酶, 进而激活了辅酶 II 氧化酶及其辅助因子 Rac1。另一方面, 高浓度的 NaHS (>200 μmol/L) 能诱导自由基和氧化剂的生成。这些发现都表明, H₂S 有能力阻止 ROS 的生成

和清除 ROS,还能增强内源性的抗氧化系统。

6 结语与展望

当前的临床与实验资料都表明, H_2S 通过其抗炎、抗氧化、保护血管内皮、抑制血管平滑肌细胞增殖、影响脂质代谢而发挥显著的抗动脉粥样硬化效应(图 2)。因而,含硫供体类药物如大蒜衍生的聚硫化物,一些可促进 H_2S 释放的药物如昔多芬、双氯芬酸、阿司匹林等,以及新合成的一种新型有

机、水溶性 H_2S 供体 GYY4137,均有望用于动脉粥样硬化等心血管疾病的治疗。还有一些食品的抗动脉粥样硬化作用也与 H_2S 密切相关,如洋葱提取物可通过上调 CSE/ H_2S 途径,促进内源性 H_2S 生成,起到抗动脉粥样硬化的作用^[36]。但是,这些药物也存在缺陷,它们都属于 H_2S 供体,难以在有效时间内精确调控体内 H_2S 的含量,因而针对 H_2S 的治疗方法应该继续寻求更具效率性和安全性的方法,并从基础研究拓展到临床应用。

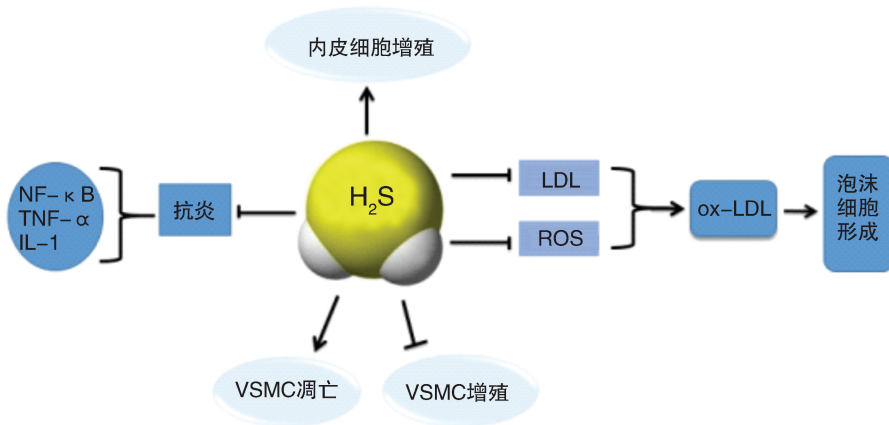


图 2. H_2S 抗动脉粥样硬化的作用机制

Figure 2. Protective effects of H_2S against atherosclerosis

[参考文献]

- [1] Yu XH, Cui LB, Wu K, et al. Hydrogen sulfide as a potent cardiovascular protective agent[J]. Clin Chim Acta, 2014, 437: 78-87.
- [2] 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.
- [3] Mani S, Li H, Untereiner A, et al. Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis[J]. Circulation, 2013, 127(25): 2523-534.
- [4] Kamoun P, Belardinelli MC, Chabli A, et al. Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome[J]. Am J Med Genet A, 2003, 116 A(3): 310-311.
- [5] Doeller JE, Isbell TS, Benavides G, et al. Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues[J]. Anal Biochem, 2005, 341(1): 40-51.
- [6] Geng B, Yang J, Qi Y, et al. H_2S generated by heart in rat and its effects on cardiac function[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(2): 362-368.
- [7] Elsey DJ, Fowkes RC, Baxter GF. Regulation of cardiovascular cell function by hydrogen sulfide (H_2S) [J]. Cell Biochem Funct, 2010, 28(2): 95-106.
- [8] Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, et al. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity[J]. Crit Rev Toxicol, 1984, 13(1): 25-97.
- [9] Altaany Z, Moccia F, Munaron L, et al. Hydrogen sulfide and endothelial dysfunction: relationship with nitric oxide[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(32): 3646-661.
- [10] Cai WJ, Wang MJ, Moore PK, et al. The novel proangiogenic effect of hydrogen sulfide is dependent on Akt phosphorylation[J]. Cardiovasc Res, 2007, 76(1): 29-40.
- [11] Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(51): 21972-977.
- [12] Szabo' C, Papapetropoulos A. Hydrogen sulphide and angiogenesis: mechanisms and applications[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(3): 853-865.
- [13] Meng QH, Yang G, 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.
- [14] Yang G, Li H, Tang G, et al. Increased neointimal for-

- mation in cystathionine gamma-lyase deficient mice; role of hydrogen sulfide in $\alpha 5\beta 1$ -integrin and matrix metalloproteinase-2 expression in smooth muscle cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52(3): 677-688.
- [15] Chen SJ, Yan XH, Zhu XY, et al. Effect of hydrogen sulfide on antiatherosclerosis in rats[J]. *Zhong Guo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2010, 26(1): 1-7.
- [16] Yang G, Cao K, Wu L, et al. Cystathionine gamma-lyase overexpression inhibits cell proliferation via a H_2S -dependent modulation of ERK1/2 phosphorylation and p21^{Cip/WAK-1} [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 49 199-205.
- [17] Wang MJ, Cai WJ, Zhu YC. Mechanisms of angiogenesis; role of hydrogen sulphide[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(7): 764-771.
- [18] Li W, Jin HF, Liu D, et al. Hydrogen sulfide induces apoptosis of pulmonary artery smooth muscle cell in rats with pulmonary hypertension induced by high pulmonary blood flow [J]. *Chin Med J*, 2009, 122(24): 3 032-038.
- [19] Yang G, Wu L, Wang R. Pro-apoptotic effect of endogenous H_2S on human aorta smooth muscle cells [J]. *FASEB J*, 2006, 20(3): 553-555.
- [20] Baskar R, Sparatore A, Del Soldato 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.
- [21] Namekata K, Enokido Y, Ishii I, et al. Abnormal lipid metabolism in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model for hyperhomocysteinemia [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(51): 52 961-969.
- [22] 王 圆, 李 薇, 陈斯瑶, 等. 气体信号分子硫化氢对高脂血症的影响及其机制[C]//生理科学进展编辑部. 第三届全国气体信号分子硫化氢研讨会论文集. 北京: 2013; 21-22.
- [23] Zhang H, Guo C, Wu D, et al. Hydrogen sulfide inhibits the development of atherosclerosis with suppressing CX3CR1 and CX3CL1 expression[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41 147.
- [24] Zhao ZZ, Wang Z, Li GH, et al. Hydrogen sulfide inhibits macrophage derived foam cell formation[J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(2): 169-176.
- [25] 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_2S) [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(5): 616-623.
- [26] Wang XH, Wang F, You SJ, et al. Dysregulation of cystathionine γ -lyase (CSE)/hydrogen sulfide pathway contributes to ox-LDL-induced inflammation in macrophage [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(11): 2 255-262.
- [27] 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): 1 147-154.
- [28] Zanardo RC, Brancialeone V, Distrutti E, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation[J]. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2 118-120.
- [29] Pan LL, Liu XH, Gong QH, et al. Hydrogen sulfide attenuated tumor necrosis factor- α -induced inflammatory signaling and dysfunction in vascular endothelial cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19 766.
- [30] Tamizhselvi R, Sun J, Koh YH, et al. Effect of hydrogen sulfide on the phosphatidyl inositol 3-kinase-protein kinase B pathway and on caerulein-induced cytokine production in isolated mouse pancreatic acinar cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(3): 1 166-177.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Qi HN, Cui J, Liu L, et al. Exogenous hydrogen sulfide delays the senescence of human umbilical vein endothelial cells by lessening oxidative stress[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2012, 64(4): 425-432.
- [34] Chang T, Untereiner A, Liu J, et al. Interaction of methylglyoxal and hydrogen sulfide in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1 093-100.
- [35] Muzaffar S, Shukla N, Bond M, et al. Exogenous hydrogen sulfide inhibits superoxide formation, NOX-1 expression and Rac1 activity in human vascular smooth muscle cells[J]. *J Vasc Res*, 2008, 45(6): 521-528.
- [36] Li W, Tang C, Jin H, et al. Effects of onion extract on endogenous vascular H_2S and adrenomedulin in rat [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 12(9): 1 427-439.

(此文编辑 曾学清)