

本文引用: 谢利平, 孙仲煦, 季 勇. 气体信号分子与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 304-311.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.004.

· 氧化应激与动脉粥样硬化专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0304-08

气体信号分子与动脉粥样硬化

谢利平, 孙仲煦, 季 勇

(江苏省心血管病转化医学协同创新中心 南京医科大学, 江苏省南京市 211166)

[摘 要] 气体信号分子是一类相对分子质量小、可自由穿过生物膜、跨细胞或细胞器运输不完全依赖膜受体或转运体的内源性信号转导物质。气体信号分子发挥效应多样、作用机制复杂, 针对其研究一直是领域热点。文章将重点论述一氧化氮、一氧化碳和硫化氢三种气体信号分子在动脉粥样硬化中的作用及分子机制。

[关键词] 气体信号分子; 动脉粥样硬化; 一氧化氮; 一氧化碳; 硫化氢

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Gasotransmitters and atherosclerosis

XIE Liping, SUN Zhongxu, JI Yong

(Collaborative Innovation Center for Cardiovascular Disease Translational Medicine & Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211166, China)

[ABSTRACT] Gasotransmitters are a class of endogenous signal transduction molecules with low-molecular weight, which can freely permeable to biological membranes of cells. As such, their intercellular and intracellular movements do not exclusively rely on membrane receptors or other transporters. Gasotransmitters have multiple molecular effects with a diversity of mechanisms, and researches of them have always been hotspots in the cardiovascular field. This review will introduce the research progressions of gasotransmitters in atherosclerosis, with emphasis on nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide.

[KEY WORDS] gasotransmitters; atherosclerosis; nitric oxide; carbon monoxide; hydrogen sulfide

气体信号分子(gasotransmitters)是一类对生物膜具有自由渗透性的气体小分子,在体内可由相应的合成限速酶催化底物产生,发挥生理学功能具有一定的浓度范围,并可被外源性供体模拟^[1]。一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)以及硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)是目前公认的三种气体信号分子,它们可通过特定的细胞和分子靶点发挥多种生物学功能。近年来有研究表明二氧化硫和氨也可能在心血管系统中起重要作用,被认为是新型气体信号分子^[2]。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种主要累及大、中动脉的慢性炎症性病变,可引起缺血性心脏病、中风等多种心血管疾病^[3],其病理过程及

发生发展分子机制涉及血管内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)、单核巨噬细胞等多种细胞的功能改变。自NO的生理功能被证实后,气体信号分子的生物学效应也受到越来越广泛的关注,同时也为As的发病机制和防治策略提供了新的方向。本文就NO、CO、H₂S在As发生、发展中的作用及调控机制特点进行阐述。

1 一氧化氮

1.1 一氧化氮的生物合成

NO在体内可经酶催化途径或非酶途径产生^[4]。酶催化途径主要由一氧化氮合酶(nitric

[收稿日期] 2022-07-29

[修回日期] 2022-09-08

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2019YFA0802704)

[作者简介] 谢利平, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病分子机制与药物防治, E-mail: lipingxie@njmu.edu.cn。通信作者季勇, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病分子机制与药物防治, E-mail: yongji@njmu.edu.cn。

oxide synthase, NOS) 介导, 包括内皮型一氧化氮合酶 (endothelial NOS, eNOS)、神经型一氧化氮合酶 (neuronal NOS, nNOS) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible NOS, iNOS)。此外, 亚硝酸盐、S-亚硝基硫醇等 NO 衍生物的降解也可通过非酶途径产生 NO。

1.2 一氧化氮与血管内皮细胞

血管内皮细胞为衬贴在血管腔的单层扁平细胞, 是连接血液与血管组织的桥梁和屏障, 正常情况下通过感知和响应不同的物理化学等信号来维持血管稳态平衡。血管内皮细胞功能障碍 (endothelial cell dysfunction, ECD) 是 As 重要始动环节及促发因素^[5]。ECD 可表现为内皮依赖性血管舒张功能降低、高通透性、氧化应激、慢性炎症反应、内皮细胞的死亡及衰老等。Förstermann 等^[6]综述了 eNOS 催化合成的内皮源性 NO 可通过抑制低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的氧化、防止白细胞黏附到血管内皮和白细胞迁移到血管壁、拮抗 VSMC 增殖、抗氧化等途径发挥抗 As 的重要作用。多种因子可通过调控内皮细胞中 eNOS 磷酸化、活性或表达来影响 NO 生物利用度, 从而参与 As 病变, 如 miR-217、基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、细胞程序性死亡蛋白 5、DNA 甲基转移酶 3B 等^[7-10]; 规则的血流剪切应力 (层流) 可维持 eNOS 表达和活性, 降低炎症反应, 保护内皮细胞功能, 进而抑制 As^[11-12]; 以上研究表明, 通过上调内皮细胞中 eNOS 活性和功能, 增加 NO 生物利用度, 可发挥拮抗 As 的有益效应。

近年研究表明, NO 也可通过介导蛋白质翻译后修饰, 即巯基亚硝基化修饰 (S-nitrosylation, SNO), 调节心血管功能。一方面, NO 可介导多种靶蛋白 SNO 修饰拮抗 ECD。如 κ B 抑制因子激酶 β (inhibitor kappa B kinase β , IKK β) 和核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的 p65 亚基 SNO 修饰可减轻高糖高脂所致内皮细胞炎症反应^[13]; Lai 等^[14]报道, 亚硝酸盐来源的 NO 可诱导半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶 3 (cysteine-containing aspartate-specific proteases, Caspase-3) SNO 修饰, 从而导致 Caspase-3 失活, 保护缺氧条件下的内皮屏障功能。另一方面, NO 介导的 SNO 修饰也具有诱导 ECD、加快 As 发展的负面效应。研究显示, 在氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 作用下, 内皮细胞中参与 mRNA 剪接和翻译的蛋白质易发生异常的 SNO 修饰, 这可能是 ox-LDL 导致 ECD 的潜在机制之一^[15]。本课题组^[16]发现, ox-LDL 可诱导 eNOS 发生 SNO 修饰, 增强其与 β -连环蛋白相互

作用, 引起 ECD, 促进 As; 肌动蛋白丝束蛋白 3 的 SNO 修饰可损伤内皮细胞间正常连接和功能^[17]; 此外, 热休克蛋白 90 的 SNO 修饰可通过降低 NO 生物利用度及激活 NF- κ B, 引起内皮细胞的黏附和炎症反应, 促进 As 病变^[18]。本课题组^[19]的另一研究发现, 抑制型 G 蛋白 α 亚基 2 的 SNO 修饰可激活 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 依赖的内皮炎症反应, 加速糖尿病 As 的发生。以上研究表明 NO 介导的 SNO 修饰在 ECD 及 As 病变中发挥关键作用, 其作用效应的不同可能与 SNO 修饰的靶蛋白特性及损伤微环境有关, 明确 SNO 修饰的复杂调控网络及寻找核心节点, 有助于从 SNO 修饰角度探索潜在干预新靶点。

1.3 一氧化氮与血管平滑肌细胞

VSMC 的表型转化 (含增殖/迁移)、死亡等命运改变在 As 中发挥重要作用^[20]。VSMC 具有高度的可塑性, 当血管损伤或局部环境改变时, VSMC 可出现表型转化, 出现异常的增殖、迁移, 并合成和分泌细胞外基质, 促进早期 As 斑块的形成; 此外, VSMC 还具有向巨噬细胞、成骨细胞、软骨样细胞等转化的能力, 参与 As 脂质核心和钙化; 而在 As 晚期, VSMC 凋亡和坏死是导致斑块稳定性下降、斑块破裂的重要因素。NO 可通过鸟苷酸环化酶 (soluble guanylate cyclase, sGC)/环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) 依赖和非依赖途径抑制 VSMC 的增殖和迁移, 从而体现其在 As 中的有益效应^[21]。最近, 科研人员开发了一种用于血管支架的 NO 洗脱水凝胶涂层, 该水凝胶可有效抑制 VSMC 的增殖及血管炎症反应^[22], 表明局部运输 NO 对 VSMC 功能紊乱介导的血管病变可发挥重要保护效应。

此外, NO 介导的 SNO 修饰对 VSMC 也具有一定的调控作用。sGC 的 SNO 修饰可促使 VSMC 中 sGC 脱敏, 对 NO 反应性下降, 提示 sGC 的 SNO 修饰可能是 NO 及硝酸脂类药物耐受性的关键机制^[23-24]; Lin 等^[25]提出, 小 G 蛋白 Ras 同源基因家族成员 A 的 SNO 修饰会降低自身活性, 促进血管平滑肌舒张。以上研究表明 SNO 修饰在 VSMC 功能维持中发挥重要作用, 但其是否参与 As 病变尚不清楚。

1.4 一氧化氮与巨噬细胞

巨噬细胞在 As 病变早期及斑块破裂的各个阶段均发挥重要作用^[26]。在 As 发生早期, 循环血液中的单核细胞跨内皮迁移至内膜下, 分化为巨噬细胞, 吞噬氧化脂质, 形成泡沫细胞。此外, 巨噬细胞

受到微环境刺激后,会出现表型极化,而不同表型在 As 中发挥作用不同,如 M1 型参与炎症反应、M2 型发挥抗炎作用、M4 型促进 As 等。Huang 等^[27]表明 ox-LDL 诱导的 iNOS 表达增加可以抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的迁移,这种迁移能力的下降可能有助于泡沫细胞离开内皮下空间,拮抗斑块的形成。此外,eNOS 和 nNOS 源性的 NO 也会对巨噬细胞功能产生不一样的作用。有研究显示,巨噬细胞中 nNOS 产生的 NO 可促进细胞对 ox-LDL 的摄取和促炎因子的释放,也可介导细胞因子信号传导抑制蛋白 1 的 SNO 修饰,增加 NF- κ B 转录活性,增加促炎因子的释放^[28-29],提示抑制 nNOS 活性或表达可能是防止 As 的有效策略。而 eNOS 源性 NO 可激活巨噬细胞中的血管扩张刺激磷蛋白,促进巨噬细胞由 M1 向 M2 表型极化,从而发挥抗炎作用^[30]。因此,在不同的病理微环境下,NO 对巨噬细胞表型极化和功能的影响仍需进一步探索。

1.5 一氧化氮与其他

其他炎症细胞也可参与 As 病变。有研究报道,体内无机硝酸盐(NO_3^-)产生的 NO,可靶向中性粒细胞抑制急慢性炎症反应,增强 As 斑块稳定性^[31];T 细胞中蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB or Akt)的 SNO 修饰,可减轻高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)诱导的 As^[32];胰岛素诱导内皮细胞产生的 NO 可通过增加血管周围祖细胞向棕色脂肪分化来调节全身能量代谢,从而预防肥胖和 As 的发生^[33];斑块内出血可促进 As 的恶化,Tziakas 等^[34]发现,粥样斑块内出血伴红细胞外渗、溶解的情况下,红细胞中 eNOS 源性 NO 可通过 sGC 激活下游成骨特异性转录因子磷酸化,促进血管钙化,提示 As 的潜在新治疗靶点。以上研究表明 NO 作用多样、机制复杂,明确其不同细胞和不同诱导因素下的作用模式及调控网络,有助于为 As 的单独或联合防治策略提供新的理论依据和方向。

2 一氧化碳

2.1 一氧化碳的生物合成

CO 因可与体内血红蛋白或某些酶类的含铁血红素基团结合引发机体中毒,一直被人们视作有毒气体。但越来越多的研究证明,内源性 CO 是一种重要的细胞信使分子,可发挥多种生理学效应。在体内,CO 主要由血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)催化血红素降解产生。HO 分为 HO-1、HO-2 和

HO-3 三种亚型,其中只有应激诱导的 HO-1 和组成性表达的 HO-2 具有生物活性^[35]。

2.2 一氧化碳与血管内皮细胞

CO 可作为内皮细胞的保护因子而发挥作用。CO 可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)活性而抑制促凋亡因子 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)水平,拮抗内质网应激所致内皮细胞凋亡^[36];给予 CO 释放分子 3(carbon monoxide-releasing molecule-3, CORM-3)可抑制髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性,降低氧化应激,维持内皮细胞完整性,拮抗 ECD^[37];Yeh 等^[38]发现,CO 可诱导 NF- κ B p65 的谷胱甘肽化修饰,从而抑制 NF- κ B 的核转位,提示 CO 抑制内皮炎症反应的潜在机制;CO 还可通过上调去乙酰化酶沉默信息调节因子 2 相关酶类 1(silent mating type information regulation 2 homolog-1, SIRT1)改善由 5-氟尿嘧啶诱导的内皮细胞衰老^[39]。以上研究表明 CO 在维持内皮细胞结构和功能中起积极有效的作用(图 1 左),提示外源性给予 CORM 在 As 治疗中的潜在应用价值。

2.3 一氧化碳与血管平滑肌细胞

CO 对 VSMC 的增殖、迁移均具有一定的影响(图 1 中)。低浓度的 CO 也可通过 sGC/cGMP,抑制 VSMC 增殖,从而拮抗移植物慢性排斥反应性动脉硬化^[40];Kim 等^[41]证明,CO 通过激活 p38 MAPK,上调微囊蛋白 1(caveolin-1)的转录,从而抑制血清及球囊损伤所致的 VSMC 增殖。此外,CO 也可抑制不同刺激所致 VSMC 的迁移。如 CO 可通过下调尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase, NOX)亚型 1 活性抑制血小板源生长因子诱导的 VSMC 迁移^[42];给予 CORM-2 可抑制 NOX 活性,减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)含量,抑制 NF- κ B 通路,降低 MMP-9 表达,拮抗血管紧张素 II 诱导的 VSMC 迁移^[43]。以上研究提示,CO 在 VSMC 表型转化中发挥保护作用,为后期开发 As 的相关药物提供了潜在靶点。

2.4 一氧化碳与巨噬细胞

CO 同样参与了巨噬细胞表型极化等过程(图 1 右)。CORM-2 可促进髓系细胞向巨噬细胞分化,并可促进巨噬细胞向 M2 抗炎型转化^[44];纳米缓释 CO 供体 SMA/CORM-2 可通过抑制缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)来促使巨噬细

胞由 M1 型向 M2 型转化^[45-46]; Jamal Uddin 等^[47]报道,使用 CORM-2 或 HO-1 诱导剂可通过增加免疫应答基因 1 (immunoresponsive gene 1, IRG1) 表达,抑制脂多糖处理后巨噬细胞中促炎因子水平。以

上研究表明,CO 可促进单核细胞向巨噬细胞分化,并增加巨噬细胞抗炎潜能,提示,目前一些新型的 CO 供体可能对于防治 As 具有一定的有益效应。

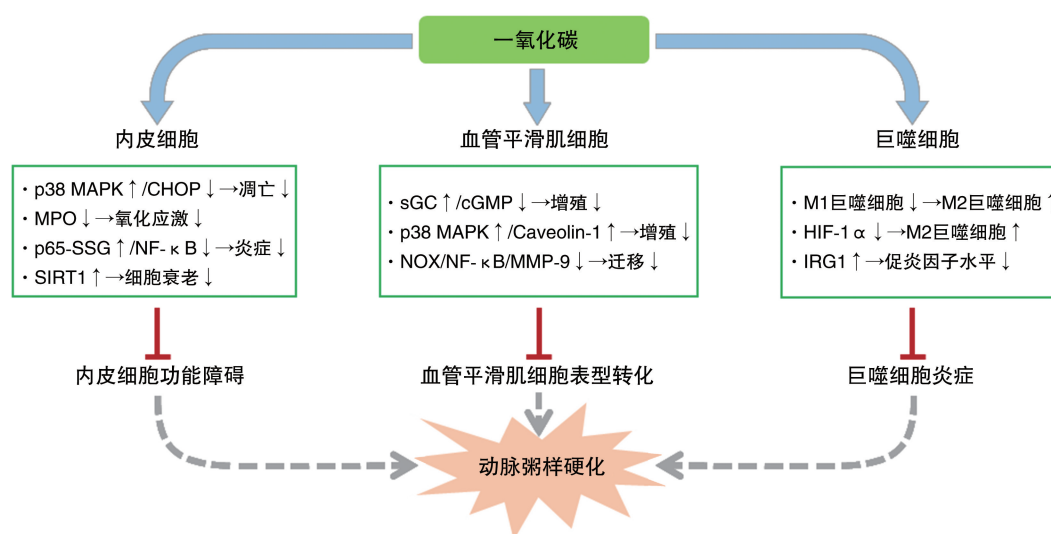


图 1. 一氧化碳对 endothelial 细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞功能的影响及机制示意图

Figure 1. The effect and mechanism of carbon monoxide on the function of endothelial cells, VSMC and macrophages

2.5 一氧化碳与其他

研究发现,CORM 可干扰多形核白细胞通过血管内皮屏障进行迁移,提示一种可缓解炎症细胞向血管大规模迁移、降低血管炎症反应的治疗靶点^[48];另有研究指出,CO 可在脂肪细胞中积累并引起线粒体解偶联,增加脂肪细胞的糖酵解^[49],提示 CO 可能通过调节脂代谢而影响 As 进程。

3 硫化氢

3.1 硫化氢的生物合成

哺乳动物体内的 H_2S 可由酶催化途径或非酶途径产生^[50]。体内主要有 4 种酶可介导 H_2S 的生成,分别是胱硫醚- γ 裂解酶 (cystathionine- γ lyase, CSE)、胱硫醚- β 合酶 (cystathionine- β synthase, CBS)、3-巯基丙酮酸硫转移酶 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, MST) 及半胱氨酸转移酶 (cysteine aminotransferase, CAT)。此外,D-氨基酸氧化酶 (D-amino acid oxidase, DAO) 也能催化 D-半胱氨酸生成 H_2S 。在非酶促反应中,主要是一些硫醇或含硫醇化合物经一系列生化反应生成 H_2S 。

研究显示,As 患者外周血 H_2S 水平下降,且血运重建术后,较低的血浆 H_2S 水平与术后死亡风险

增加相关^[51]。通过敲除 CSE 减少内源性 H_2S 含量可促进 As 病变,而外源性给予 H_2S 供体则可抑制血管黏附分子表达,减少 As 斑块的面积^[52-53],说明 H_2S 在抗 As 中的有益效应。接下来主要阐述 H_2S 发挥保护作用的分子机制。

3.2 硫化氢与血管内皮细胞

CSE 敲除小鼠及内源性 H_2S 含量降低可引起内皮依赖性血管舒张功能下降^[54]。如前所述,eNOS 源性 NO 产生下降是 ECD 的一个重要标志,多项研究表明 H_2S 可通过增加 eNOS 表达或活性,发挥内皮保护作用^[55-56]。

此外, H_2S 在血管内皮细胞的氧化应激、炎症、死亡、迁移、应对剪切应力等多个过程中发挥作用 (图 2 上)。 H_2S 已被证明通过多种机制发挥抗内皮氧化效应,包括直接清除活性氧,激活 Nrf2^[57-58],上调 SIRT1 和 SIRT3^[59-60]等。近年研究显示 H_2S 也可介导蛋白质翻译后修饰,即蛋白质巯基硫化修饰 (S-sulfhydration or persulfidation, SSH),且该修饰可能是 H_2S 发挥作用的最直接方式。如 H_2S 介导的 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) SSH 修饰可能是其激活 Nrf2、发挥抗氧化的关键机制^[58,61-62]。本课题组^[58]发现,抑制 Keap1 的 SSH 修饰可消除 H_2S 激活 Nrf2、抗内皮损

伤及糖尿病 As 作用,证明内皮细胞中 Keap1 的 SSH 修饰在 H₂S 抗氧化损伤及 As 中发挥核心调控作用。

H₂S 也可通过多种途径抑制内皮炎症反应及黏附分子表达,包括抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体活性^[57,63],增加 IKK β 的 SSH 修饰水平、拮抗 NF- κ B 信号通路活性^[64-65]等。Bibli 等^[66]发现,CSE 生成的 H₂S 能够引起人类抗原 R (human antigen R, HuR) 的 SSH 修饰,阻止 HuR 同源二聚体形成并抑制其在血管中的活性,减少单核细胞黏附,拮抗 ECD,从而抑制 As 的发展。

H₂S 同样在内皮细胞迁移和新生能力方面发挥一定作用。H₂S 可通过上调 SIRT1 表达,增强内皮细胞的运动及球体出芽能力^[67],也可通过抑制线粒体电子传递和氧化磷酸化促进血管生成,增加葡萄糖摄取和糖酵解 ATP 生成,从而促进内皮细胞迁移能力^[68],提示 H₂S 在 As 所致组织器官缺血损伤后修复方面具有重要作用。

在内皮细胞应对剪切应力方面,Bibli 等^[69]发现,湍流可抑制内皮细胞内 CSE 活性和 H₂S 生成,下调过氧化物氧化还原酶 6 (peroxiredoxin 6, Prx6) 和整合素 β 3 (integrin β 3, ITGB3) 的 SSH 修饰水平,外源性给予 H₂S 供体能增加 Prx6 活性,降低脂质过氧化反应及内皮氧化应激水平;而 ITGB3 的 SSH 修饰水平下降可诱导 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) 的激活,加重剪切应力对内皮细胞的损伤,参与 As 病变^[70]。

3.3 硫化氢与血管平滑肌细胞

CSE/H₂S 通路的异常可能与 VSMC 多种行为

有关(图 2 中)^[71]。H₂S 可诱导胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor-1 receptor, IGF-1R) 发生 SSH 修饰,从而抑制其与 IGF-1 的结合,拮抗 VSMC 增殖^[72];另一方面,IGF-1R 发生 SSH 修饰后与雌激素受体 α 形成的杂合体减少,抑制杂合体对 VSMC 增殖的刺激作用,揭示了绝经后妇女 As 发病率增加的可能机制^[73]。

H₂S 也可通过调节 VSMC 自噬和凋亡增加 As 斑块的稳定性。H₂S 可引起转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 的 SSH 修饰,促进其核易位,增加 VSMC 自噬,降低 As 斑块的易损性^[74]。Xiong 等^[75]报道,H₂S 下调血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 表达,抑制 Caspase-3 和 Caspase-9 活性,从而拮抗 VSMC 凋亡,增加 As 斑块稳定性。

3.4 硫化氢与巨噬细胞

Dilek 等^[76]已总结了 H₂S 在巨噬细胞黏附性、趋化性、凋亡及极化等方面的作用。Du 等^[60]发现,H₂S 可通过介导 SIRT1 的 SSH 修饰,提高 SIRT1 自身稳定性和去乙酰化能力,抑制巨噬细胞炎症反应和对胆固醇的吸收,拮抗泡沫细胞形成,从而减轻 As 病变。本课题组^[53]发现,H₂S 缓释剂 GYY4137,能够通过下调 LOX-1 水平,抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞内脂质沉积,减少泡沫细胞产生,缓解 As; GYY4137 也可通过促进 Nrf2 入核,拮抗高糖和 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化,从而减轻糖尿病 As^[58](图 2 下)。

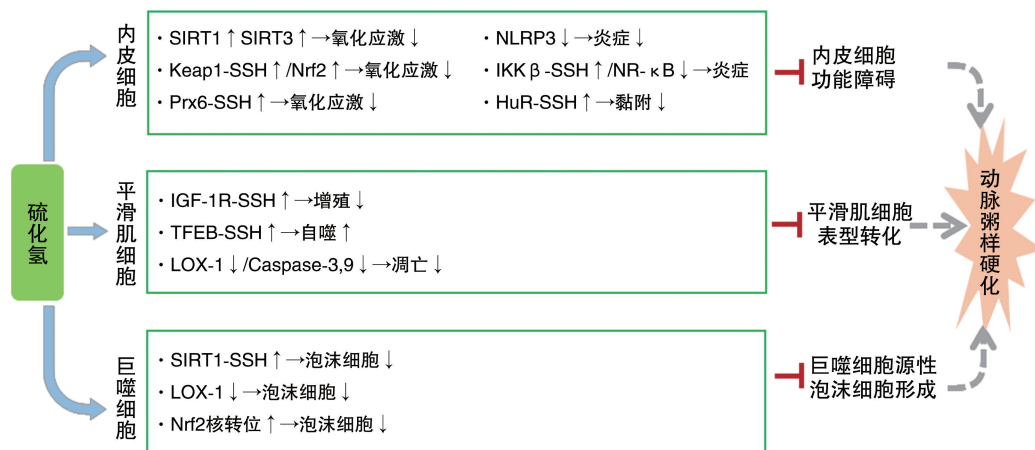


图 2. 硫化氢对内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞功能的影响及机制示意图

Figure 2. The effect and mechanism diagram of hydrogen sulfide on the function of endothelial cells, VSMC and macrophages

3.5 硫化氢与其他

HHcy 是 As 的重要危险因素。诱导性 CBS 缺失小鼠更易发生 As 病变,并伴随着同型半胱氨酸含量明显增加^[77]。HHcy 能够诱导 CSE 的 SNO 修饰导致其活性降低,给予 H₂S 能够介导 CSE 发生 SHH 修饰,上调 CSE 活性,降低 L-同型半胱氨酸水平,抑制 As 的发生^[78]。

4 总结与展望

综上,本课题组和其他团队的研究证明,气体信号分子 NO、CO 及 H₂S 通过参与调控氧化应激、炎症反应、自噬与凋亡、增殖与迁移等多个方面,在 As 中发挥关键作用,能够为疾病防治提供新的干预靶点和策略。

但该领域仍有以下问题需深入探讨:①新型气体信号分子二氧化硫和氨在 As 中的作用和机制尚不完全清楚;②NO 介导的 SNO 修饰及 H₂S 介导的 SSH 修饰均属于蛋白质巯基修饰,目前关于此类修饰的组学研究还处于起步阶段,质谱定量较难。且该类修饰为何发生在特定的半胱氨酸位点?是否及如何影响修饰蛋白自身的功能、活性及表达?③基于 CO 和 H₂S 的多靶点有益效应,目前已开发了多种供体,但已有供体能否有效、稳定、可控释放 CO 和 H₂S?靶向性如何?相关药物递送体系开发仍待深入;④如何将已发现的关键靶标用于临床疾病治疗,也是目前面临的一个挑战。因此,未来需要多学科交叉贯通,从广度和深度方面拓展气体信号分子对 As 的作用,并进行转化研究。

[参考文献]

- [1] WANG R. Gasotransmitters [M]. Cambridge, UK: The Royal Society of Chemistry, 2018: 283-295.
- [2] HUANG Y, ZHANG H, LV B, et al. Endogenous sulfur dioxide is a new gasotransmitter with promising therapeutic potential in cardiovascular system [J]. Sci Bull, 2021, 66(16): 1604-1607.
- [3] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [4] LUNDBERG J O, WEITZBERG E. Nitric oxide signaling in health and disease [J]. Cell, 2022, 185(16): 2853-2878.
- [5] XU S, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 924-967.
- [6] FÖRSTERMANN U, XIA N, LI H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2017, 120(4): 713-735.
- [7] DE YÉBENES V G, BRIONES A M, MARTOS-FOLGADO I, et al. Aging-associated miR-217 aggravates atherosclerosis and promotes cardiovascular dysfunction [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(10): 2408-2424.
- [8] DIAZ-CANESTRO C, PUSPITASARI Y M, LIBERALE L, et al. MMP-2 knockdown blunts age-dependent carotid stiffness by decreasing elastin degradation and augmenting eNOS activation [J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(10): 2385-2396.
- [9] LEE S H, SEO J, PARK S Y, et al. Programmed cell death 5 suppresses AKT-mediated cytoprotection of endothelium [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(18): 4672-4677.
- [10] LIU Y, TIAN X, LIU S, et al. DNA hypermethylation: a novel mechanism of CREG gene suppression and atherosclerogenic endothelial dysfunction [J]. Redox Biol, 2020, 32: 101444.
- [11] WANG L, LUO J Y, LI B, et al. Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow [J]. Nature, 2016, 540(7634): 579-582.
- [12] PENG Z, SHU B, ZHANG Y, et al. Endothelial response to pathophysiological stress [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(11): e233-e243.
- [13] CHEN G, AN N, YE W, et al. bFGF alleviates diabetes-associated endothelial impairment by downregulating inflammation via S-nitrosylation pathway [J]. Redox Biol, 2021, 41: 101904.
- [14] LAI Y C, PAN K T, CHANG G F, et al. Nitrite-mediated S-nitrosylation of caspase-3 prevents hypoxia-induced endothelial barrier dysfunction [J]. Circ Res, 2011, 109(12): 1375-1386.
- [15] XU X, QIU H, SHI F, et al. The protein S-nitrosylation of splicing and translational machinery in vascular endothelial cells is susceptible to oxidative stress induced by oxidized low-density lipoprotein [J]. J Proteomics, 2019, 195: 11-22.
- [16] WANG W, WANG D, KONG C, et al. eNOS S-nitrosylation mediated oxLDL-induced endothelial dysfunction via increasing the interaction of eNOS with β -catenin [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(7): 1793-1801.
- [17] PAN L, LIN Z, TANG X, et al. S-nitrosylation of plastin-3 exacerbates thoracic aortic dissection formation via endothelial barrier dysfunction [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(1): 175-188.
- [18] ZHAO S, TANG X, MIAO Z, et al. Hsp90 S-nitrosylation at Cys521, as a conformational switch, modulates cycling of Hsp90-AHA1-CDC37 chaperone machine to aggravate atherosclerosis [J]. Redox Biol, 2022, 52: 102290.
- [19] CHAO M L, LUO S, ZHANG C, et al. S-nitrosylation-mediated coupling of G-protein α -2 with CXCR5 induces Hippo/YAP-dependent diabetes-accelerated atherosclerosis [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 4452.
- [20] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12): 727-744.
- [21] BONETTI J, CORTI A, LEROUGE L, et al. Phenotypic modulation of macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerosis-nitro-redox interconnections [J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(4): 516.
- [22] CHEN Y, GAO P, HUANG L, et al. A tough nitric oxide-eluting

- hydrogel coating suppresses neointimal hyperplasia on vascular stent [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7079.
- [23] SAYED N, BASKARAN P, MA X, et al. Desensitization of soluble guanylyl cyclase, the NO receptor, by S-nitrosylation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(30): 12312-12317.
- [24] SAYED N, KIM D D, FIORAMONTI X, et al. Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance [J]. *Circ Res*, 2008, 103(6): 606-614.
- [25] LIN L, XU C, CARRAWAY M S, et al. RhoA inactivation by S-nitrosylation regulates vascular smooth muscle contractile signaling [J]. *Nitric Oxide*, 2018, 74: 56-64.
- [26] BARRETT T J. Macrophages in atherosclerosis regression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1): 20-33.
- [27] HUANG H, KOELLE P, FENDLER M, et al. Induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression by oxLDL inhibits macrophage derived foam cell migration [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(1): 213-222.
- [28] ROY A, SAQIB U, WARY K, et al. Macrophage neuronal nitric oxide synthase (NOS1) controls the inflammatory response and foam cell formation in atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106382.
- [29] BAIG M S, ZAICHICK S V, MAO M, et al. NOS1-derived nitric oxide promotes NF- κ B transcriptional activity through inhibition of suppressor of cytokine signaling-1 [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(10): 1725-1738.
- [30] LEE W J, TATEYA S, CHENG A M, et al. M2 macrophage polarization mediates anti-inflammatory effects of endothelial nitric oxide signaling [J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2836-2846.
- [31] KHAMBATA R S, GHOSH S M, RATHOD K S, et al. Anti-inflammatory actions of inorganic nitrate stabilize the atherosclerotic plaque [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(4): E550-E559.
- [32] LI J, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. GSNOR modulates hyperhomocysteinemia-induced T cell activation and atherosclerosis by switching Akt S-nitrosylation to phosphorylation [J]. *Redox Biol*, 2018, 17: 386-399.
- [33] PARK K, LI Q, LYNES M D, et al. Endothelial cells induced progenitors into brown fat to reduce atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): 168-183.
- [34] TZIAKAS D N, CHALIKIAS G, PAVLAKI M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification [J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2032-2048.
- [35] FERNÁNDEZ-FIERRO A, FUNES S C, RIOS M, et al. Immune modulation by inhibitors of the HO system [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 294.
- [36] KIM K M, PAE H O, ZHENG M, et al. Carbon monoxide induces heme oxygenase-1 via activation of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase and inhibits endothelial cell apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress [J]. *Circ Res*, 2007, 101(9): 919-927.
- [37] PATTERSON E K, FRASER D D, CAPRETTA A, et al. Carbon monoxide-releasing molecule 3 inhibits myeloperoxidase (MPO) and protects against MPO-induced vascular endothelial cell activation/dysfunction [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70: 167-173.
- [38] YEH P Y, LI C Y, HSIEH C W, et al. CO-releasing molecules and increased heme oxygenase-1 induce protein S-glutathionylation to modulate NF- κ B activity in endothelial cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70: 1-13.
- [39] ZHENG M, CHEN Y, PARK J, et al. CO ameliorates endothelial senescence induced by 5-fluorouracil through SIRT1 activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 677: 108185.
- [40] OTTERBEIN L E, ZUCKERBRAUN B S, HAGA M, et al. Carbon monoxide suppresses arteriosclerotic lesions associated with chronic graft rejection and with balloon injury [J]. *Nat Med*, 2003, 9(2): 183-190.
- [41] KIM H P, WANG X, NAKAO A, et al. Caveolin-1 expression by means of p38 β mitogen-activated protein kinase mediates the anti-proliferative effect of carbon monoxide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(32): 11319-11324.
- [42] RODRIGUEZ A I, GANGOPADHYAY A, KELLEY E E, et al. HO-1 and CO decrease platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell migration via inhibition of Nox1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(1): 98-104.
- [43] TSAI M H, LEE C W, HSU L F, et al. CO-releasing molecules CORM2 attenuates angiotensin II-induced human aortic smooth muscle cell migration through inhibition of ROS/IL-6 generation and matrix metalloproteinases-9 expression [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 377-388.
- [44] KANG I S, KIM R I, KIM C. Carbon monoxide regulates macrophage differentiation and polarization toward the M2 phenotype through upregulation of heme oxygenase 1 [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3444.
- [45] SONG B, ZHANG C, HU W, et al. Nano-designed carbon monoxide donor SMA/CORM2 exhibits protective effect against acetaminophen induced liver injury through macrophage reprogramming and promoting liver regeneration [J]. *J Control Release*, 2021, 331: 350-363.
- [46] GUO C, ZHANG C, XIA Z, et al. Nano-designed CO donor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via macrophage manipulation [J]. *J Control Release*, 2022, 341: 566-577.
- [47] JAMAL UDDIN M, JOE Y, KIM S K, et al. IRG1 induced by heme oxygenase-1/carbon monoxide inhibits LPS-mediated sepsis and pro-inflammatory cytokine production [J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(2): 170-179.
- [48] INOUE K, PATTERSON E K, CAPRETTA A, et al. Carbon monoxide-releasing molecule-401 suppresses polymorphonuclear leukocyte migratory potential by modulating F-actin dynamics [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(5): 1121-1133.
- [49] BRAUD L, PINI M, MUCHOVA L, et al. Carbon monoxide-induced metabolic switch in adipocytes improves insulin resistance in obese mice [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(22): e123485.
- [50] TESTAI L, CITI V, MARTELLI A, et al. Role of hydrogen sulfide in cardiovascular ageing [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 105125.
- [51] LONGCHAMP A, MACARTHUR M R, TROCHA K, et al. Plasma hydrogen sulfide is positively associated with post-operative survival in patients undergoing surgical revascularization [J].

- Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 750926.
- [52] MANI S, LI H, UNTEREINER A, et al. Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis [J]. Circulation, 2013, 127(25): 2523-2534.
- [53] LIU Z, HAN Y, LI L, et al. The hydrogen sulfide donor, GYY4137, exhibits anti-atherosclerotic activity in high fat fed apolipoprotein E^{-/-} mice [J]. Br J Pharmacol, 2013, 169(8): 1795-1809.
- [54] GREANEY J L, KUTZ J L, SHANK S W, et al. Impaired hydrogen sulfide-mediated vasodilation contributes to microvascular endothelial dysfunction in hypertensive adults [J]. Hypertension, 2017, 69(5): 902-909.
- [55] XIAO L, DONG J H, TENG X, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction in hypertension by activating peroxisome proliferator-activated receptor delta/endothelial nitric oxide synthase signaling [J]. J Hypertens, 2018, 36(3): 651-665.
- [56] SZIJÁRTÓ I A, MARKÓ L, FILIPOVIC M R, et al. Cystathionine γ -lyase-produced hydrogen sulfide controls endothelial NO bioavailability and blood pressure [J]. Hypertension, 2018, 71(6): 1210-1217.
- [57] LI J, TENG X, JIN S, et al. Hydrogen sulfide improves endothelial dysfunction by inhibiting the vicious cycle of NLRP3 inflammasome and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats [J]. J Hypertens, 2019, 37(8): 1633-1643.
- [58] XIE L, GU Y, WEN M, et al. Hydrogen sulfide induces Keap1 S-sulfhydration and suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via Nrf2 activation [J]. Diabetes, 2016, 65(10): 3171-3184.
- [59] XIE L, FENG H, LI S, et al. SIRT3 mediates the antioxidant effect of hydrogen sulfide in endothelial cells [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(6): 329-343.
- [60] DU C, LIN X, XU W, et al. Sulfhydrated sirtuin-1 increasing its deacetylation activity is an essential epigenetics mechanism of anti-atherogenesis by hydrogen sulfide [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(2): 184-197.
- [61] YANG G, ZHAO K, JU Y, et al. Hydrogen sulfide protects against cellular senescence via S-sulfhydration of Keap1 and activation of Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 18(15): 1906-1919.
- [62] ZHAO S, SONG T, GU Y, et al. Hydrogen sulfide alleviates liver injury through the S-sulfhydrated-Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear erythroid 2-related factor 2/low-density lipoprotein receptor-related protein 1 pathway [J]. Hepatology, 2021, 73(1): 282-302.
- [63] ZHENG Q, PAN L, JI Y. H₂S protects against diabetes-accelerated atherosclerosis by preventing the activation of NLRP3 inflammasome [J]. J Biomed Res, 2019, 34(2): 94-102.
- [64] ZHANG D, WANG X, CHEN S, et al. Endogenous hydrogen sulfide sulfhydrates IKK β at cysteine 179 to control pulmonary artery endothelial cell inflammation [J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(20): 2045-2059.
- [65] YUAN S, YURDAGUL A J, PERETIK J M, et al. Cystathionine γ -lyase modulates flow-dependent vascular remodeling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(9): 2126-2136.
- [66] BIBLI S I, HU J, SIGALA F, et al. Cystathionine γ lyase sulfhydrates the RNA binding protein human antigen R to preserve endothelial cell function and delay atherogenesis [J]. Circulation, 2019, 139(1): 101-114.
- [67] DAS A, HUANG G X, BONKOWSKI M S, et al. Impairment of an endothelial NAD⁺-H₂S signaling network is a reversible cause of vascular aging [J]. Cell, 2018, 173(1): 74-89.
- [68] LONGCHAMP A, MIRABELLA T, ARDUINI A, et al. Amino acid restriction triggers angiogenesis via GCN2/ATF4 regulation of VEGF and H₂S production [J]. Cell, 2018, 173(1): 117-129.
- [69] BIBLI S I, HU J, LEISEGANG M S, et al. Shear stress regulates cystathionine γ lyase expression to preserve endothelial redox balance and reduce membrane lipid peroxidation [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101379.
- [70] BIBLI S I, HU J, LOOSO M, et al. Mapping the endothelial cell S-sulphydrome highlights the crucial role of integrin sulfhydration in vascular function [J]. Circulation, 2021, 143(9): 935-948.
- [71] ZHANG H, BAI Z, ZHU L, et al. Hydrogen sulfide donors: therapeutic potential in anti-atherosclerosis [J]. Eur J Med Chem, 2020, 205: 112665.
- [72] SHUANG T, FU M, YANG G, et al. The interaction of IGF-1/IGF-1R and hydrogen sulfide on the proliferation of mouse primary vascular smooth muscle cells [J]. Biochem Pharmacol, 2018, 149: 143-152.
- [73] SHUANG T, FU M, YANG G, et al. Interaction among estrogen, IGF-1, and H₂S on smooth muscle cell proliferation [J]. J Endocrinol, 2021, 248(1): 17-30.
- [74] CHEN Z, OUYANG C, ZHANG H, et al. Vascular smooth muscle cell-derived hydrogen sulfide promotes atherosclerotic plaque stability via TFEB (transcription factor EB)-mediated autophagy [J]. Autophagy, 2022, 18(10): 2270-2287.
- [75] XIONG Q, WANG Z, YU Y, et al. Hydrogen sulfide stabilizes atherosclerotic plaques in apolipoprotein E knockout mice [J]. Pharmacol Res, 2019, 144: 90-98.
- [76] DILEK N, PAPAPETROPOULOS A, TOLIVER-KINSKY T, et al. Hydrogen sulfide: an endogenous regulator of the immune system [J]. Pharmacol Res, 2020, 161: 105119.
- [77] ZHANG D, JIANG X, FANG P, et al. Hyperhomocysteinemia promotes inflammatory monocyte generation and accelerates atherosclerosis in transgenic cystathionine beta-synthase-deficient mice [J]. Circulation, 2009, 120(19): 1893-1902.
- [78] FAN J, ZHENG F, LI S, et al. Hydrogen sulfide lowers hyperhomocysteinemia dependent on cystathionine γ lyase S-sulfhydration in ApoE-knockout atherosclerotic mice [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(17): 3180-3192.

(此文编辑 许雪梅)