

妊娠高血压综合征大鼠血清硫化氢浓度的变化及意义

周建斌¹, 刘小叶¹, 欧阳新平², 何平平³, 王波⁴, 周寿红², 潘思⁴, 唐艳艳², 李元辉², 李额²

(南华大学 1. 附属第二医院妇产科, 2. 医学院生理学教研室 心血管疾病研究所, 3. 护理学院, 4. 附属第一医院, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 妊娠高血压综合征; 硫化氢; 亚硝基左旋精氨酸甲酯; 大鼠

[摘要] **目的** 探讨妊娠高血压综合征大鼠血清硫化氢(H₂S)的浓度变化及其意义。**方法** 成年雌性 Wistar 大鼠 32 只, 随机分为正常对照组、正常妊娠组、妊娠高血压综合征组和妊娠高血压综合征 + 硫化氢钠组, 采用腹腔注射一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME [250 mg/(kg·d)] 建立妊娠高血压综合征大鼠模型。采用套尾法测量大鼠收缩压, 分光光度法测量血清 H₂S 浓度, 自动生化分析仪测定尿蛋白、血肌酐和血尿素氮。测量胎鼠身长及胎鼠、胎盘和胎头重量。**结果** 与正常妊娠组比较, 妊娠高血压综合征组大鼠收缩压、尿蛋白、血肌酐和血尿素氮水平显著增加 ($P < 0.05$); 胎鼠宫内发育迟缓, 胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长显著减小 ($P < 0.05$); 血清 H₂S 水平从妊娠第 10 天开始显著降低 ($P < 0.05$), 直到分娩实验结束。外源性 H₂S 逆转了上述改变。**结论** 妊娠高血压的发生可能与内源性 H₂S 的减少有关, 外源性 H₂S 可抑制妊娠高血压综合征的发生。

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

Change and Significance of Serum Hydrogen Sulfide Levels in Rats with Pregnancy-induced Hypertension Syndrome

ZHOU Jian-Bin¹, LIU Xiao-Ye¹, OUYANG Xin-Ping², HE Ping-Ping³, WANG Bo⁴, ZHOU Shou-Hong², PAN Si⁴, TANG Yan-Yan², LI Yuan-Hui², and LI E²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Physiology & Institute of Cardiovascular Disease, Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 3. Nursing School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001 China; 4. The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Pregnancy-induced Hypertension Syndrome; Sodium Hydrosulfide; L-nitro-arginine Methylester; Rats

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the change and significance of serum hydrogen sulfide levels in rats with pregnancy-induced hypertension syndrome (PIHS). **Methods** Thirty two adult female Wistar rats were randomly divided into normal control group, normal pregnant group, PIHS group and PIHS + sodium hydrosulfide (NaHS) group. The pregnant rats were treated with nitric oxide synthase inhibitor L-nitro-arginine methylester (L-NAME) [250 mg/(kg·d)] by intraperitoneal injection to induce hypertension. The exogenous sodium hydrosulfide (H₂S) donator NaHS (56 μmol/kg) was used in the experiment. Systolic blood pressure (SBP) of rat was measured by use of tail-cuff. The level of H₂S in serum was detected by spectrophotometry. The levels of urine protein, blood creatinine (BCr) and blood urea nitrogen (BUN) were measured by automatic biochemistry analyzer. The length and weight of fetal rat, weight of placenta and head of fetal rat were measured. **Results** Compared with the normal pregnant group, SBP, urine protein, BCr and BUN were significantly increased in PIHS group. The fetal rats in the uterus were hypoevolutism and the length and weight of fetal rat, weight of placenta and head of fetal rat were significantly decreased in PIHS group compared with the normal pregnant group. The levels of H₂S in serum were significantly decreased from day tenth of pregnancy to start in

[收稿日期] 2013-05-23

[基金项目] 2012 年湖南省高校科研项目 (12C0350); 湖南省科学技术发展计划资助项目 (2013FJ3027); 衡阳市科技局项目资助 (2012KJ22)

[作者简介] 周建斌, 硕士, 副主任医师, 研究方向为妊娠高血压综合征的防治, E-mail 为 zjb75750440@163.com。刘小叶, 主治医师, 研究方向为妊娠高血压综合征的防治。通讯作者何平平, 博士研究生, 讲师, 研究方向为妊娠高血压综合征的防治, E-mail 为 hpp-612@163.com。

PIHS group compared with the normal pregnant group. **Conclusion** The decrease of endogenous H₂S may be an important reason for the PIHS and exogenous H₂S inhibits the formation of PIHS in rats.

妊娠高血压综合征(简称妊高征)是妊娠特有的疾病,也是妊娠严重的并发症^[1]。妊高征其病因和发病机理还不完全清楚,其主要病理生理学改变是全身小动脉收缩,外周阻力增加,造成高血压,出现水肿和蛋白尿等现象,可损伤机体多系统和脏器,严重影响母亲和胎儿的健康^[2]。

硫化氢(H₂S)是继一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化碳之后被发现的第三种气体信号分子,广泛分布于心血管、内脏和神经系统等^[3,4]。研究显示 H₂S 在心血管系统中具有非常重要的生物学功能^[5-7],同 NO 和一氧化碳一样,在调节血管缩舒反应方面发挥着重要作用。研究表明 H₂S 与高血压的发生发展密切相关,高血压患者血浆中 H₂S 水平降低^[8-10]。因此本研究旨在观察妊高征大鼠血清 H₂S 的浓度变化并观察外源性 H₂S 供体硫化氢钠(NaHS)对妊娠高血压的影响,探讨 H₂S 在妊高征形成中的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器

HX-II型鼠尾动脉血压仪(中南大学湘雅医学院生理学教研室提供);ECG-6511型心电图机(上海 KOHDEN 医疗仪器厂);HITACH717全自动生化分析仪(日本日立);紫外可见分光光度计(上海天普);电子天平(日本三洋)。NaHS、亚硝基左旋精氨酸甲酯(L-nitro-arginine methylester, L-NAME)(美国 Sigma 公司)。普通大鼠饲料由南华大学实验动物学部提供。

1.2 实验动物及分组

体重 200~220 g 的 Wistar 雌性大鼠 32 只、雄性大鼠 12 只,由南华大学实验动物学部提供。雌性大鼠分为正常对照组、正常妊娠组、妊高征组和妊高征 + NaHS 组。随机取 8 只健康孕龄雌鼠为正常对照组。妊娠大鼠按雌雄 2:1 合笼,第二天清晨找到“阴道脱落栓”者为妊娠第 1 天。妊高征大鼠于妊娠第 7 天开始腹腔注射一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂 L-NAME(250 mg/kg),每日 1 次,直至分娩结束。妊高征 + NaHS 组大鼠于妊娠第 7 天开始腹腔同时注射 L-NAME(250 mg/kg)和外源性 H₂S 供体 NaHS(56 μmol/kg),每日 1 次,直至分娩结束^[11]。

1.3 血压测定

各组大鼠均于妊娠第 7、10、13、16、19 和 22 天

在清醒状态下用尾套法(尾动脉血压计与心电图机相连)测量尾动脉收缩压(systolic blood pressure, SBP),每日 1 次。

1.4 肾功能检测

各组大鼠均于妊娠第 6、9、12、15、18 和 21 天开始,隔日收集 24 h 尿量用以测定尿蛋白。在妊娠第 7、10、13、16、19 和 22 天尾动脉采血测定血肌酐(blood creatinine, BCr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)。采用自动生化分析仪测定尿蛋白、BCr 和 BUN。

1.5 胎鼠身长及胎鼠、胎盘和胎头重量测定

妊娠第 22 天在乙醚麻醉下剖宫取鼠胎,测量每只胎鼠的身长,用电子天平称量每只胎鼠、胎盘和胎头的重量。

1.6 H₂S 浓度的测定

各组大鼠均于妊娠第 7、10、13、16、19 和 22 天通过尾动脉采血制备血清标本, -20℃ 保存,采用分光光度法检测血清 H₂S 浓度。取 0.2 mL 血清样本,然后加入 0.6 mL 醋酸锌(10 g/L),震荡混匀,再依次加入 0.6 mL 对氨基二甲基苯胺盐酸盐(20 mmol/L)、0.6 mL 三氯化铁(30 mmol/L)、0.6 mL 三氯乙酸(100 g/L)和 25 mL 去离子水,充分混匀,室温下孵育 20 min,用紫外可见分光光度计检测波长为 670 nm 时混合溶液的吸光度,根据 H₂S 标准曲线计算出血清 H₂S 浓度。

1.7 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,采用单因素方差分析后,组间差异的两两比较再用 LSD-t 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 妊娠第 22 天大鼠血压、尿蛋白、BCr 和 BUN 水平

与正常妊娠组和正常对照组比较,妊高征组大鼠收缩压从妊娠第 13 天开始显著增加(P < 0.05),并随孕龄增加逐渐升高(P < 0.05;表 1);与正常妊娠组和正常对照组比较,妊高征组大鼠尿蛋白、BCr、BUN 水平从妊娠第 16 天开始显著增加(P < 0.05),并随孕龄增加逐渐升高(P < 0.05;表 2-4)。

2.2 各组胎鼠发育情况

与正常妊娠组胎鼠比较,妊高征组胎鼠宫内发育迟缓,胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长

显著减小 ($P < 0.05$), 与人类妊高征的症状相似。 胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长显著增加, 胎鼠没有与妊高征组胎鼠比较, 妊高征 + NaHS 组胎鼠重量、 有出现明显畸形 ($P < 0.05$; 表 5)。

表 1. 各组大鼠收缩压的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmHg}$)

Table 1. Changes of systolic blood pressure in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmHg}$)

分 组	孕 7 天	孕 10 天	孕 13 天	孕 16 天	孕 19 天	孕 22 天
正常对照组	102.31 ± 7.11	99.72 ± 8.52	103.57 ± 10.22	104.61 ± 7.94	103.86 ± 1.67	106.48 ± 9.36
正常妊娠组	98.76 ± 6.52	102.44 ± 8.13	102.89 ± 8.76	105.87 ± 10.61	106.34 ± 8.55	110.16 ± 11.42
妊高征组	100.43 ± 7.88	109.86 ± 9.34	123.78 ± 10.84 ^{ab}	131.76 ± 11.76 ^{ab}	138.69 ± 13.18 ^{ab}	142.83 ± 15.18 ^{ab}
妊高征 + NaHS 组	101.75 ± 7.69	102.45 ± 8.41	105.64 ± 9.74 ^c	109.27 ± 8.22 ^c	111.44 ± 9.55 ^c	113.73 ± 10.94 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; c 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

表 2. 各组大鼠尿蛋白水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{g/L}$)

Table 2. Changes of levels of urine protein in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{g/L}$)

分 组	孕 7 天	孕 10 天	孕 13 天	孕 16 天	孕 19 天	孕 22 天
正常对照组	0.19 ± 0.02	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.24 ± 0.03	0.21 ± 0.02	0.23 ± 0.04
正常妊娠组	0.21 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.24 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.27 ± 0.05
妊高征组	0.22 ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.54 ± 0.05	0.81 ± 0.07 ^{ab}	1.37 ± 0.14 ^{ab}	1.89 ± 0.17 ^{ab}
妊高征 + NaHS 组	0.21 ± 0.03	0.23 ± 0.03	2.22 ± 0.02	0.27 ± 0.04 ^c	0.31 ± 0.04 ^c	0.34 ± 0.05 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; c 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

表 3. 各组大鼠 BCr 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \mu\text{mol/L}$)

Table 3. Changes of levels of BCr in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8, \mu\text{mol/L}$)

分 组	孕 7 天	孕 10 天	孕 13 天	孕 16 天	孕 19 天	孕 22 天
正常对照组	37.61 ± 2.85	38.22 ± 4.63	40.18 ± 5.04	42.11 ± 4.87	39.76 ± 3.39	43.72 ± 5.44
正常妊娠组	40.13 ± 4.11	38.74 ± 3.53	42.35 ± 4.32	40.08 ± 3.19	41.56 ± 5.27	44.38 ± 4.26
妊高征组	39.87 ± 4.62	46.74 ± 5.07	50.62 ± 5.18 ^{ab}	63.49 ± 6.54 ^{ab}	78.54 ± 716 ^{ab}	86.12 ± 7.31 ^{ab}
妊高征 + NaHS 组	41.33 ± 3.86	44.32 ± 4.07	44.29 ± 5.32	46.38 ± 3.74 ^c	46.92 ± 4.26 ^c	48.93 ± 5.47 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; c 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

表 4. 各组大鼠 BUN 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmol/L}$)

Table 4. Changes of the level of BUN in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmol/L}$)

分 组	孕 7 天	孕 10 天	孕 13 天	孕 16 天	孕 19 天	孕 22 天
正常对照组	3.84 ± 0.28	4.13 ± 0.37	3.94 ± 0.42	4.09 ± 0.37	4.21 ± 0.47	4.28 ± 0.43
正常妊娠组	3.93 ± 0.33	4.15 ± 0.45	4.17 ± 0.35	3.91 ± 0.42	4.03 ± 0.43	4.13 ± 0.55
妊高征组	3.89 ± 0.34	4.18 ± 0.51	4.92 ± 0.47	6.15 ± 0.62 ^{ab}	7.34 ± 06.7 ^{ab}	7.85 ± 0.84 ^{ab}
妊高征 + NaHS 组	4.03 ± 0.34	4.19 ± 0.39	4.53 ± 0.53	4.67 ± 0.41 ^c	4.73 ± 0.51 ^c	4.82 ± 0.64 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; c 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

表 5. 各组胎鼠发育情况 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5. The developmental condition of fetal rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

分 组	胎鼠重量 (g)	胎盘重量 (g)	胎头重量 (g)	胎鼠身长 (cm)
正常妊娠组	4.56 ± 0.57	0.63 ± 0.07	0.75 ± 0.07	4.13 ± 0.54
妊高征组	2.77 ± 0.23 ^a	0.41 ± 0.03 ^a	0.42 ± 0.03 ^a	2.68 ± 0.31 ^a
妊高征 + NaHS 组	4.52 ± 0.61 ^b	0.56 ± 0.06 ^b	0.71 ± 0.06 ^b	4.08 ± 0.42 ^b

a 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; b 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

2.3 各组大鼠血清 H₂S 水平的变化

与正常妊娠组和正常对照组比较,妊高征组大鼠血清 H₂S 水平从妊娠第 10 天开始显著降低($P < 0.05$),直到分娩实验结束;与妊高征组比较,妊高

征 + NaHS 组大鼠血清 H₂S 水平从妊娠第 10 天开始显著增加($P < 0.05$);而正常对照组和正常妊娠组大鼠血清 H₂S 水平均没有显著差异($P > 0.05$;表 6)。

表 6. 各组大鼠血清 H₂S 水平的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \mu\text{mol/L}$)

Table 6. Changes of levels of serum H₂S in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8, \mu\text{mol/L}$)

分 组	孕 7 天	孕 10 天	孕 13 天	孕 16 天	孕 19 天	孕 22 天
正常对照组	37.23 ± 4.21	36.12 ± 3.25	35.79 ± 3.58	38.22 ± 4.36	39.07 ± 4.25	37.56 ± 3.18
正常妊娠组	38.12 ± 3.74	37.44 ± 2.94	36.71 ± 3.06	35.65 ± 4.15	35.34 ± 3.44	33.76 ± 2.83
妊高征组	37.82 ± 4.28	28.31 ± 2.76 ^{ab}	26.72 ± 3.09 ^{ab}	22.75 ± 2.55 ^{ab}	18.34 ± 1.41 ^{ab}	13.28 ± 1.05 ^{ab}
妊高征 + NaHS 组	37.86 ± 4.22	34.69 ± 3.17 ^c	35.79 ± 2.96 ^c	34.21 ± 3.19 ^c	32.81 ± 2.75 ^c	32.16 ± 3.13 ^c

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与正常妊娠组比较; c 为 $P < 0.05$, 与妊高征组比较。

2.4 相关性分析

妊娠第 22 天,大鼠血清 H₂S 水平与收缩压、尿蛋白、BCr 和 BUN 水平呈负相关(r 分别为 -0.9986 、 -0.9873 、 -0.9906 、 -0.9840 , $P < 0.01$),大鼠血清 H₂S 水平与胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长呈正相关(r 分别为 0.9987 、 0.9698 、 0.9991 、 0.9992 , $P < 0.01$)。

3 讨 论

妊高征按发病基础和脏器损害程度分为妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压伴子痫前期和慢性高血压五类,主要是指妊娠 20 周以后出现高血压、浮肿和尿蛋白等临床症状,病情严重者可发生抽搐、昏迷以及心肾功能衰竭^[12]。妊高征主要的病理生理改变是全身小动脉痉挛,内皮细胞功能障碍以及全身多系统靶器官血流灌注减少等。妊高征的发病机制还没有完全阐明清楚,与免疫耐受异常、胎盘或滋养细胞缺血、氧化应激以及遗传因素等有关^[13,14]。在我国妊高征发病率高达 $9.4\% \sim 10\%$,严重影响母婴的身心健康,是导致孕产妇和围生儿死亡的主要原因^[15],因此研究妊高征的病因和发病机制,寻找新的防治策略具有十分重要的意义。

NO 是由内皮细胞中 NOS 催化生产的血管舒张因子,具有强烈的舒张血管作用。NOS 抑制剂 L-NAME 通过抑制 NOS 活性减少 NO 的生成,引起阻力血管的收缩,导致血压升高,是公认的建立妊高征动物模型的有效方法之一^[16,17]。在本研究中我们采用 NOS 抑制剂 L-NAME 注射妊娠的 Wistar 大鼠,结果发现,与正常妊娠组比较,L-NAME 使妊娠大鼠收缩压、尿蛋白、BCr 和 BUN 水平显著增加;胎

鼠宫内发育迟缓,胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长显著减小,与人类妊高征的特征相似。这些结果表明妊高征大鼠模型已经成功构建。

目前妊高征的防治仍是困扰产科领域的难题,寻找新的有效的防治策略显得十分重要。研究表明新型气体信号分子 H₂S 广泛参与了高血压发病机制的各个环节,包括调节血流阻力、抑制氧化应激和炎症反应,抑制血管重塑和抑制心肌的收缩力作用等方面,在高血压的发生和发展中发挥着重要的作用^[18-20]。H₂S 在体内存在有两种形式,气体 H₂S 形式和 NaHS 形式。NaHS 在体内液体环境中可离解为钠离子和硫氢根离子,而硫氢根离子与体内的氢离子结合生成 H₂S, H₂S 和 NaHS 之间形成一种动态平衡^[21]。NaHS 比 H₂S 更容易保证溶液中 H₂S 浓度的稳定和准确度,因此常使用 NaHS 作为外源性 H₂S 的供体。我们的研究发现,与正常妊娠组比较,妊高征组大鼠血清 H₂S 水平从妊娠第 10 天开始显著降低;与妊高征组比较,外源性 H₂S 显著降低了妊高征大鼠的收缩压、尿蛋白、BCr 和 BUN 水平的增加,升高血清 H₂S 水平,也显著改善了妊高征胎鼠宫内发育迟缓的状况,包括胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长显著增加。相关分析表明大鼠血清 H₂S 水平与收缩压、尿蛋白、BCr 和 BUN 水平呈负相关,而与胎鼠重量、胎盘重量、胎头重量和胎鼠身长呈正相关。这些结果表明外源性 H₂S 可抑制 NOS 抑制剂 L-NAME 诱导的妊高征的发生。而且外源性 H₂S ($56 \mu\text{mol/kg}$) 处理没有导致胎鼠出现明显的畸形,这表明实验中所用的 H₂S 剂量没有明显致畸作用,但是外源性 H₂S 的剂量多少是安全的,还有待进一步研究。

内源性 H₂S 在哺乳动物细胞中可经胱硫酰 β

合成酶、胱硫醚 1 裂解酶和半胱氨酸转移酶等催化产生。在机体内 H_2S 大部分经氧化代谢形成硫代硫酸盐和硫酸盐,少部分可经甲基化代谢而形成甲硫醇和甲硫醚而降解。血清 H_2S 水平的高低是 H_2S 生成和降解平衡的结果。妊高征时血清 H_2S 水平降低既有可能是内源性 H_2S 生成有关酶的活性被抑制,减少 H_2S 的产生;也可能是肝脏等器官对 H_2S 的降解作用增强,而降低血清 H_2S 水平,具体的机制还有待下一步研究。

总之,我们的研究表明新型气体信号分子内源性 H_2S 是维持妊娠期正常血压的重要因素,妊娠高血压的发生可能与内源性 H_2S 的减少有关,而给予外源性 H_2S 可抑制妊高征的发生。我们的研究为妊高征的发病机制和干预策略的研究提供了新的线索和思路。

[参考文献]

- [1] Van Marter LJ, Hernandez-Diaz S, Werler MM, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in late pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. *Pediatrics*, 2013, 131 (1): 79-87.
- [2] Deak TM, Moskovitz JB. Hypertension and pregnancy[J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2012, 30 (4): 903-917.
- [3] Martelli A, Testai L, Marino A, et al. Hydrogen sulphide: biopharmacological roles in the cardiovascular system and pharmaceutical perspectives[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19 (20): 3 325-336.
- [4] 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.
- [5] Chen Y, Zhao J, Du J, et al. Hydrogen sulfide regulates cardiac sarcoplasmic reticulum $Ca(2+)$ uptake via K (ATP) channel and PI3K/Akt pathway [J]. *Life Sci*, 2012, 91 (7-8): 271-278.
- [6] 赵战芝,姜志胜,易光辉,等. 硫化氢对 THP-1 源性巨噬细胞脂质摄取的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (2): 85-88.
- [7] Lavu M, Bhushan S, Lefer DJ. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120 (6): 219-229.
- [8] 闫辉,杜军保,唐朝枢. 新型气体信号分子硫化氢在高血压发病中的变化及意义[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42 (3): 172-175.
- [9] 张红广,屈顺林,姜志胜. 硫化氢在心力衰竭干预中的

作用[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2012, 32 (4): 316-319.

- [10] Zheng M, Zeng Q, Shi XQ, et al. Erythrocytic or serum hydrogen sulfide association with hypertension development in untreated essential hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124 (22): 3 693-701.
- [11] 周燕,朱剑文,邹丽,等. 改良法建立妊娠期高血压疾病大鼠模型[J]. *中国实验动物学报*, 2009, 17 (1): 53-56.
- [12] Park YH, Lee GM, Yoon JM, et al. Effect of early postnatal neutropenia in very low birth weight infants born to mothers with pregnancy-induced hypertension[J]. *Korean J Pediatr*, 2012, 55 (12): 462-469.
- [13] 李霞,陈建国. 妊娠期高血压疾病患者血管活性物质检测及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2008, 18 (9): 1 287-291.
- [14] Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, et al. Renal disease and hypertension in pregnancy[J]. *Clin Med*, 2013, 13 (1): 57-62.
- [15] 孙静,吴寿岭,黄玉艳,等. 妊娠高血压综合征对远期血压水平的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (1): 11-14.
- [16] Barron C, Mandala M, Osol G. Effects of pregnancy, hypertension and nitric oxide inhibition on rat uterine artery myogenic reactivity [J]. *J Vasc Res*, 2010, 47 (6): 463-471.
- [17] Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, et al. Protein restriction during pregnancy induces hypertension and impairs endothelium-dependent vascular function in adult female offspring [J]. *J Vasc Res*, 2009, 46 (3): 229-239.
- [18] 柳子静,钟光珍,高明明. 新型气体信号分子硫化氢与高血压发病[J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37 (1): 49-52.
- [19] 黄贤生,王东明,郑锦滨. 硫化氢下调血管紧张素 II 1 型受体表达抑制高血压大鼠心肌重构[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (9): 672-675.
- [20] Yang Y, Zhang BK, Liu D, et al. Sodium hydrosulfide prevents hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in broilers[J]. *Br Poult Sci*, 2012, 53 (5): 608-615.
- [21] Medeiros JV, Bezerra VH, Lucetti LT, et al. Role of KATP channels and TRPV1 receptors in hydrogen sulfide-enhanced gastric emptying of liquid in awake mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 693 (1-3): 57-63.

(此文编辑 文玉珊)