

硫化氢在动脉粥样硬化病变中的研究进展

李 博, 周春阳

(川北医学院药学院, 川北医学院药物研究所, 四川省南充市 637007)

[关键词] 气体信号分子; 硫化氢; 动脉粥样硬化

[摘 要] 动脉粥样硬化病变是导致心血管疾病发生率和死亡率居高不下的重要原因, 对人们的生命健康安全产生严重危害。新近研究表明硫化氢作为气体信号分子在动脉粥样硬化病变中具有重要生理功能, 其缺乏可能会导致动脉粥样硬化病变的早期发展。这篇综述从机体生物脂代谢异常、硫化氢与抗凝血关系、内皮细胞的增殖或迁移受到抑制等方面介绍了硫化氢在动脉粥样硬化发展中起到的保护作用, 以及硫化氢可以改变动脉粥样硬化代谢的特征。本文也对今后进一步的工作提出了一定的设想与展望。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Research Progress of Hydrogen Sulfide in the Atherosclerotic Lesions

LI Bo, and ZHOU Chun-Yang

(School of Pharmacy, Institute of Materia Medica, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637007, China)

[KEY WORDS] Gaseous Signal Molecule; Hydrogen Sulfide; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is an important cause of high morbidity and mortality of cardiovascular disease. It has serious harm to people's health and safety of life. Recent studies show that hydrogen sulfide (H_2S) as a gaseous signal molecule has important physiological functions in As lesions, and its deficiency may lead to the early development of As lesions. This review describes the protective effects of H_2S in the development of As, from biological lipid metabolism disorders, relationship between H_2S and anti-coagulation, inhibition of endothelial cell proliferation or migration, and that H_2S can change the characteristics of As metabolism. This article also puts forward some ideas and prospects for the further works.

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)作为第 3 种气体信号分子,其在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变中的作用越来越受到人们的重视。本文对已证实的 H_2S 对 As 病变中的作用机制进行阐述,为制定具体、有效的治疗 As 策略提供理论帮助。

1 硫化氢的生物学特征及其在体内的生成与代谢

硫化氢是具有臭鸡蛋气味的无色气体,传统上被认为是一种有毒的环境污染物。上世纪 90 年代末, H_2S 被证明是继一氧化氮和一氧化碳后第 3 种与生理功能相关的气体信号分子^[1],并诱导许多不同的生物效应^[2]。 H_2S 在生理浓度下可以增强 N-

甲基-D-天冬氨酸受体介导的反应,这对 H_2S 作为新的气体信号分子开辟了一个新的研究角度。 H_2S 在心血管、神经、免疫、泌尿、呼吸、消化、生殖系统和内分泌系统都发挥着重要作用^[3]。它是许多生理调控中的重要分子,并且能够在生理状态下保持动态平衡。哺乳动物细胞可以通过酶或非酶机制产生 H_2S 。非酶途径只占 H_2S 产生的极小部分,在糖的氧化过程中由硫元素还原生成。内源性 H_2S 主要由 3 种酶催化产生,分别为胱硫醚 γ 裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)、胱硫醚 β 合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)和 3-巯基丙酮酸硫基转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3MST), 3 种酶都参与转硫和反向转硫的途径。一般来说 CBS 主要分布于中枢神经系统,而 CSE 主要分布于外周器

[收稿日期] 2015-08-13

[修回日期] 2015-12-15

[基金项目] 四川省教育厅重点项目(13ZA0231);川北医学院药理学重点学科建设项目(2016)

[作者简介] 李博,硕士研究生,研究方向为心血管基础与临床药理学,E-mail 为 lbjlspsy@163.com。通讯作者周春阳,博士,教授,研究方向为心血管药理,E-mail 为 chunyangzhou@hotmail.com。

官,如心血管系统等。体内的 H_2S 有三分之一可能以气体形式存在,三分之二可能以硫化氢钠(sodium hydrosulfide, NaHS) (HS^-) 的形式存在。为了保持体内 H_2S 的生理平衡,哺乳动物系统主要有 3 个 H_2S 代谢途径,这些代谢机制包括线粒体氧化,胞质甲基化,与含二硫化物的分子结合,以及经肺呼出等^[4](图 1)。

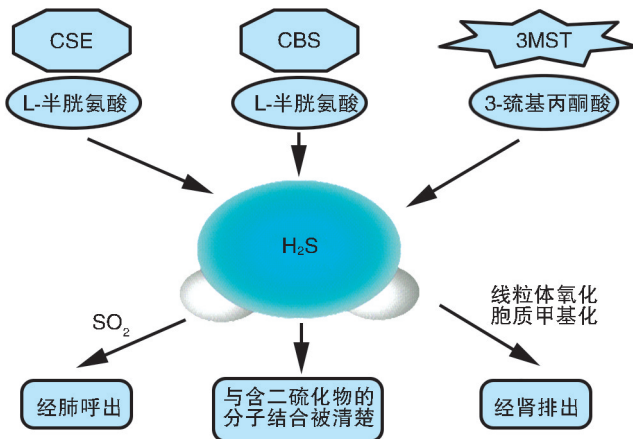


图 1. 硫化氢的生成与代谢 该图源自廖玲等^[5]的报道。
 SO_2 : 二氧化硫(sulfur dioxide)。

Figure 1. Synthesis and metabolism of H_2S

2 动脉粥样硬化病理

目前 As 是世界上心血管疾病发生率与死亡率居高的首位原因,严重危害人们的生命健康安全。As 是一种主要发生在易感染位点上的动脉血管疾病。As 的病理复杂,包括内皮细胞功能障碍,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖和迁移,炎症细胞的聚集,脂质和基质的积聚,以及血栓的形成^[6]。As 是主要影响大、中型动脉的病理性疾病^[7],是冠状动脉疾病发展中最常见的慢性免疫炎症、纤维增生性疾病。As 多因素的发病机制主要涉及血脂异常、血管炎症、单核细胞分化为泡沫细胞等,这些都会导致血管内皮功能的损伤^[8]。泡沫细胞和 VSMC 的增殖累积会进一步促进血管损伤和斑块形成,降低血流量,降低血管顺应性。As 斑块的形成主要发生在主动脉、冠状动脉和颈动脉中,而斑块形成率最高的是分支和弯曲动脉的位置,因为此位置对血流通过干扰最大^[9]。在 As 病变的发生和发展过程中存在许多危险因素,如糖尿病、吸烟、高血压、高脂血症、肥胖、运动量少等^[10]。

3 硫化氢与动脉粥样硬化

随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,As 的发病率在我国逐渐提高。周红等^[11]研究表明,在高脂饮食载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因敲除小鼠的 As 模型中,不同剂量 H_2S 抗 As 效应不同;其结果显示, $2.8 \times 10^{-3} \text{ mg/g}$ NaHS 组内皮略有损伤,内膜增厚,中层平滑肌细胞轻度增生,未见 As 斑块。Xu 等^[12]研究表明, H_2S 减少了 As 实验动物模型血浆中同型半胱氨酸水平。在人体内,As 与血管 CSE/ H_2S 缺乏以及外源性 H_2S 供体衰减相关,也表明 H_2S 抑制剂加重 As 斑块的形成。适当补充外源性 H_2S 可提高 As 动物血清 H_2S 水平,降低血脂,抑制 As 斑块形成。在此基础上对 H_2S 抗 As 的作用机制进行探讨,可以更好的了解 H_2S 的疗效和安全性。

4 硫化氢抗动脉粥样硬化的可能机制

硫化氢对抗 As 病变的作用不可小觑。作为一种新型的气体信号分子,其在调节血脂含量、降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)活性、促进内皮细胞增殖和迁移、抑制趋化因子受体 CX3CR1 (chemokine CX3C motif receptor 1) 和趋化因子配体 CX3CL1 (chemokine CX3C motif ligand 1) 的表达、抑制泡沫细胞的形成和抗凝血等方面发挥了重要的作用。 H_2S 对 As 具有抑制作用,因此 H_2S 供体型药物的研发具有重要的潜在利用价值。研究表明^[13], H_2S 抑制巨噬细胞 CX3CR1 受体的表达,从而 H_2S 可以抑制 As 病变中的趋化因子信号,并且重要的是 H_2S 通过抑制 CSE 的表达,可以增强白细胞黏附与浸润。 H_2S 还具有许多特性,能够在抑制 As 病变方面发挥作用^[14]。

4.1 硫化氢与生物脂代谢的关系

血脂异常是指血液中的脂质含量异常,是 As 病变一个公认的危险因素^[15]。血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)浓度增加、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)浓度降低以及高甘油三酯血症是导致 As 早期病变形成的危险因素^[16]。 H_2S 具有调节血浆脂质和脂蛋白水平的作用,但机制尚不清楚。到目前为止,根据文献有限的的数据还无法洞悉 H_2S 对血浆脂质分布的影响。Wang 等^[17]报道,NaHS 或 DL-炔丙基甘氨酸(DL-propargylglycine, PPG)治疗的 ApoE^{-/-}小鼠与正常小

鼠相比,血脂水平无明显差异;同样,Zhang 等^[13]报道显示,PPG 或 NaHS 处理的实验结果并没有影响血浆脂质的浓度。使用 PPG 不能完全阻断 CSE 在活体动物中的活性,它也有可能作用于其他的蛋白质,而不是 CSE^[18],除了 CSE,CBS 也是在反硫化作用途径中的一种重要的酶。值得我们注意的是,由于释放 H₂S 的药物并不能真实地反映出内源性 H₂S 的作用,因此这些研究并没有对内源性 H₂S 在 As 发展中的作用做出定论。Tu 等^[19]报道指出,增加 LDL 以及限制 As 病变兔的 HDL 水平都会导致脂代谢的异常。因此,H₂S 通过影响脂蛋白形成的机制从而来影响 As 的发展是值得研究的。

4.2 硫化氢与抗凝血作用的关系

动脉粥样硬化中血小板的活化、黏合以及聚合会进一步导致组织或器官的血液供应减少,二硫键的重排对血小板的功能至关重要。H₂S 可以减少蛋白质的二硫键,从而抑制血小板的活化。Zagli 等^[20]研究表明,在体外 30 μmol/L NaHS 通过诱导二磷酸腺苷、胶原蛋白、肾上腺素、花生四烯酸和凝血酶来抑制血小板凝集,而且 H₂S 的抗凝血作用不依赖于环磷酸腺苷的生成、一氧化氮的产生或钾离子通道的开放。另一项研究报道^[21]表明:将 H₂S 供体 4-羟基硫代苯甲酰胺与他汀类药物结合,在减少血小板聚集的作用上与单独使用他汀类药物相比具有更好的疗效。

4.3 硫化氢与内皮细胞的关系

血管内皮细胞介导一些血管保护作用,如血管扩张,抑制 VSMC 的增殖和迁移,以及抑制炎症反应和血栓的形成^[22]。血管内皮功能障碍是由于体内平衡机制的丧失或失调,与氧化应激增加、LDL 增加、黏附分子的表达增强、促炎症和促血栓合成因子的增加相关联,它被认为是早期 As 形成的关键因素。目前研究结果表明,诱导 H₂S 产生的酶 CSE 和 MST 存在于血管内皮细胞,这些酶的丧失或减少可导致内皮功能障碍。

硫化氢对内皮细胞具有促进增殖和迁移的作用,对体外培养的内皮细胞或体内的内皮细胞增殖都起到刺激作用,但是硫化氢抑制 VSMC 的增殖。研究表明 H₂S 供体可以促进内皮细胞增殖、迁移和管道形成^[23-24]。然而,在高浓度 H₂S 的情况下,H₂S 供体对内皮细胞的促增殖作用无法实现。研究表明,低浓度的 NaHS (10~20 μmol/L) 刺激内皮细胞增长,而较高浓度 (500~1000 μmol/L) 显著降低细胞活力,抑制内皮细胞增长^[25]。Cai 等^[25]报道显

示,H₂S 增加内皮细胞迁移和微血管形成与浓度相关,在低浓度 (10~20 μmol/L NaHS) 时增加内皮细胞增殖和微血管的形成,在高浓度 (200 μmol/L NaHS) 时则起到抑制作用。

硫化氢对内皮细胞增殖的刺激作用可以扩展至血管的生成,本质是从已经存在的血管到新血管形成的一个过程。血管的生成受到一系列细胞和分子的影响,如血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子;并且在生理刺激下内皮细胞存在快速分裂能力。血管生成的主要机制包括:局部基质降解、细胞和细胞接触的解离以及激活内皮细胞的增殖和迁移。通过这些机制首先生成毛细血管新芽,然后构建一个管腔外观,最后通过周细胞的装配,形成新血管壁^[24,26]。还有一些报道^[25,27]也表明,H₂S 是一种促血管生成剂,刺激伤口愈合和新血管的形成。这些研究证明了硫化氢对内皮细胞增殖、迁移和血管新生的作用以及它们的分子机制。缺乏内源性 H₂S 会导致血管内皮功能障碍,随后加速 As 的形成^[28-29]。

4.4 硫化氢与泡沫细胞的关系

巨噬细胞衍生的泡沫细胞是 As 病变发生和发展的关键^[30]。H₂S 对巨噬细胞衍生产生泡沫细胞起到抑制作用,氧化低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导巨噬细胞衍生出泡沫细胞的量受到 H₂S 的抑制^[17]。Zhao 等^[31]报道表明,ox-LDL 诱导的巨噬细胞表现出明显的细胞内脂质积累,通过 PPG 治疗显著加剧了这种效果;作者还发现,NaHS 处理后会明显的抑制作用,细胞内脂质积聚减少。

氧化低密度脂蛋白是巨噬细胞衍生泡沫细胞的致病因子,脂质氧化是由自身的 LDL 与血管壁分泌的自由基引发的反应。ox-LDL 诱发形成 As 的机制包括炎性细胞积累,形成泡沫细胞,以及促炎细胞因子和生长因子的释放。早期研究表明,H₂S 通过抑制 LDL 的氧化,清除 ox-LDL 受体来抑制胆固醇的摄取,并通过诱导抗炎细胞因子发挥抗 As 的作用。Laggner 等^[32]报道,除了谷胱甘肽和 N-乙酰半胱氨酸,H₂S 也可以抵消 LDL 氧化生成的次氯酸;次氯酸可能对早期 As 的发展起着至关重要的作用。根据 Laggner 等^[32]研究,50 μmol/L 次氯酸在 37℃ 与等摩尔浓度 NaHS 反应 30 min,次氯酸反应完全,无残留。H₂S 还被发现具有抑制过氧化物酶活性和消除过氧化氢的作用。LDL 氧化形成 ox-LDL 是 As 病变的早期表现,因此抑制 LDL 氧化对抑制 As 病

变具有一定的作用。Muellner 等^[33]证实 H_2S 具有抑制 LDL 氧化物形成的潜力,而且能够阻止血红素加氧酶 1 的诱导。同样, Jeney 等^[34]研究表明 H_2S 可以消除诱导氧化反应的血红素加氧酶 1,以抑制 ox-LDL 的生成。Du 等^[35]研究显示, ox-LDL 下调 H_2S /CBS,使单核细胞趋化蛋白 1 在 THP-1 细胞和 RAW 巨噬细胞的表达增加; H_2S 供体 NaHS 显著抑制核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB) p65 的磷酸化、核易位,而 ox-LDL 诱导 NF- κB p65 的激活。这些结果表明, H_2S 抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症是通过抑制 NF- κB p65 的磷酸化、核易位起作用。邓华菲等^[36]证实, NaHS 能抑制 ox-LDL 对内皮细胞组织因子表达的诱导作用,减轻 ox-LDL 对内皮细胞组织因子途径抑制物表达的抑制作用。任重等^[37]研究表明, H_2S 能显著抑制 ox-LDL 诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡,其机制与减少细胞线粒体膜电位及降低活性氧生成有关。总体来说,这些研究证明了 H_2S 通过抑制 LDL 的氧化,从而改善脂蛋白在 As 发展中的有害影响。

4.5 硫化氢与 CX3CR1 和 CX3CL1 的关系

硫化氢作为一种新型的气体分子在 As 中发挥关键作用。 H_2S 供体 NaHS 显著抑制主动脉 CX3CR1 和 CX3CL1 的表达,阻碍动脉斑块的发展。NaHS 有抗 As 的作用,它施加在初期 As 中的效果要显著好于中晚期 As。

Zhang 等^[13]研究表明, CX3CR1 在 As 斑块中的巨噬细胞和泡沫细胞中广泛表达。NaHS 早期治疗可以抑制 As 斑块中 CX3CR1 的表达。NaHS 早期治疗与延误治疗相比 As 斑块中 CX3CR1 的表达下降更大,但是 PPG 会上调 CX3CR1 在斑块中的表达。此外, CX3CR1 主要定位在斑块中的巨噬细胞,这表明 H_2S 可直接作用于斑块的巨噬细胞以降低 CX3CR1 的表达。NaHS 的早期和延误治疗都会抑制主动脉 CX3CL1 的表达,并且早期治疗相比延误治疗,主动脉 CX3CL1 表达受到的抑制程度更大。PPG 也会显著升高主动脉 CX3CL1 的表达。多项研究证实在 As 发展的不同阶段,均存在 CX3CR1 的过度表达,且与病情严重程度呈正相关^[38]。在 ApoE^{-/-}小鼠中敲除 CX3CR1 基因能显著减少巨噬细胞的积聚和减轻动脉粥样病变。人类 CX3CR1 的 249 和 280 位氨基酸的基因多态性是冠状动脉疾病的遗传危险因素。 H_2S 与 CX3CR1 的相关性研究表明, NaHS 早期和中晚期干预均显著抑制 As 斑块内 CX3CR1 表达水平,早期 NaHS 干预的效果则显著优于中晚期干预。由于外源性硫化氢在抑制斑块

CX3CR1 表达水平的同时,抑制了动脉粥样斑块的形成,因此推测 H_2S 可能通过下调 CX3CR1 的表达而抑制 As 的进展^[39]。

这些体外、体内试验一致提示 CX3CR1 和 CX3CL1 在 As 的发生和发展过程中发挥着重要作用。如果抑制硫化氢生成,会增加主动脉 CX3CR1 和 CX3CL1 的表达继而显著加剧 As 的程度^[40]。

4.6 硫化氢与基质金属蛋白酶的关系

动脉粥样硬化是一种炎症过程。这种过程会引起其他细胞物质的累积,导致血管向组织输送营养的通路受阻,并且能够激活 MMP 活性。MMP 可以降解胶原,使 VSMC 迁移。 H_2S 作为一种抗氧化剂和血管扩张剂,可以减少 MMP 的活性;它通过在厌氧途径中的各种转换步骤来抑制 MMP 活性^[41]。一项研究调查证实, H_2S 通过抑制 MMP 活性而减少 As 病变;此外,外源性 NaHS (H_2S 供体) 浓度达到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时容易造成平滑肌细胞的迁移显著衰减,从而抑制血管变窄。另有研究显示, H_2S 能够诱导 MMP-2 与促血管内皮生长因子的合成以及血管的生成^[42]; H_2S 也能抑制 MMP-9 和金属蛋白酶组织抑制剂的水平,从而抑制血管生成与纤维化^[43]。对于心脏泵的破坏而导致活化 MMP-9 产生,从而引起纤维化增加的过程, H_2S 也能起到保护作用。研究发现, H_2S 是一种有益分子,可以减少胶原蛋白 I 和 III、弹性蛋白以及转化生长因子 $\beta 3$ 蛋白的表达^[44]。 H_2S 在抑制 MMP 活性和减少 As 病变中具有特殊作用,因此,可以推断 H_2S 供体本身可以作为在临床上帮助患者缓解 As 的潜在分子。

5 结语与展望

动脉粥样硬化是一种复杂、慢性的病理疾病,其患病率和发病率在世界各地不断增加。 H_2S 具有多方面的血管保护作用,包括增加血管张力、防止血小板聚集和白细胞黏附、促进内皮细胞的增殖、减少氧化应激、抑制 LDL 的氧化和泡沫细胞的形成,以及影响 CSE/ H_2S 途径。 H_2S 的利用价值还在研究,它在 As 病变中显示出了巨大潜力。我们对 H_2S 抗 As 作用的现有知识是通过使用 H_2S 供体和 CSE 或 CBS 的抑制剂得来的,因此这些研究还无法确定内源性 H_2S 所起的作用; H_2S 供体释放的外源性 H_2S 依赖于时间和体内水平,应用之后在体内难以控制。对于这个问题,基因敲除与基因治疗的研究方法可能会更好地阐明 H_2S 对 As 病变的作用。

在未来, H_2S 对 As 治疗方法的效率 and 安全性应该被深入研究, 对 H_2S 发挥其有益作用的机制应进一步阐明, 通过作用机制制定更加具体、有效的方法来治疗 As; H_2S 从生理组织产生到作用部位的释放过程也有待阐明。最重要的是, H_2S 在动物研究中的治疗效果能否转移到临床研究需要进一步确定。随着越来越多检测手段的发展, 研究者们对 H_2S 在人体生理系统内的调控将越来越明确, 这必将进一步促进 H_2S 及其供体型药物在临床上的应用。

[参考文献]

- [1] Kimura H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules[J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2015, 91(4): 131-159.
- [2] Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 791-896.
- [3] Bełtowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine--an update [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(3): 647-658.
- [4] Zaichko NV, Melnik AV, Yoltukhivskyy MM, et al. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role [J]. *Ukr Biochem J*, 2014, 86(5): 5-25.
- [5] 廖玲, 邹丽君, 刘录山. 硫化氢: 动脉粥样硬化研究新靶点[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(2): 201-206.
- [6] Zhang BK, Lai X, Jia SJ. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective [J]. *Discov Med*, 2015, 19(103): 73-80.
- [7] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-422.
- [8] Judkins CP, Diep H, Broughton BR, et al. Direct evidence of a role for Nox2 in superoxide production, reduced nitric oxide bioavailability, and early atherosclerotic plaque formation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(1): H24-H32.
- [9] Xu B, Zhao H, Wang S, et al. Increased ADRP expression in human atherosclerotic lesions correlates with plaque instability [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5414-421.
- [10] 周春阳. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化病变研究的历史与现状概述 [J]. *川北医学院学报*, 2009, 24(1): 1-8.
- [11] 周红, 梁小燕, 吴晓燕, 等. 不同剂量硫化氢抗大鼠动脉粥样硬化的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(27): 1-5.
- [12] Xu S, Liu Z, Liu P. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 313-317.
- [13] 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): e41147.
- [14] Lynn EG, Austin RC. Hydrogen sulfide in the pathogenesis of atherosclerosis and its therapeutic potential [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2011, 4(1): 97-108.
- [15] Ali F, Jamil H, Anwar SS, et al. Characterization of lipid parameters in diabetic and non-diabetic atherosclerotic patients [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(1): 37-43.
- [16] Toth PP, Thanassoulis G, Williams K, et al. The risk-benefit paradigm vs the causal exposure paradigm: LDL as a primary cause of vascular disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6): 594-605.
- [17] 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.
- [18] Mani S, Li H, Untereiner A, et al. Decreased endogenous production of hydrogen sulfide accelerates atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 127(25): 2523-534.
- [19] Tu Z, Huang D, Yang J, et al. Effect of dyslipidemia on intima-media thickness of intra- and extracranial atherosclerosis by regulating the expression of hsp70 in rabbits [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5446-453.
- [20] Zagli G, Patacchini R, Trevisani M, et al. Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 559(1): 65-68.
- [21] Streeter E, Ng HH, Hart JL. Hydrogen sulfide as a vasculoprotective factor [J]. *Med Gas Res*, 2013, 3(1): 3-9.
- [22] 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.
- [23] Wang MJ, Cai WJ, Li N, et al. The hydrogen sulfide donor NaHS promotes angiogenesis in a rat model of hind limb ischemia [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1065-077.
- [24] Wang MJ, Cai WJ, Zhu YC. Mechanisms of angiogenesis: role of hydrogen sulphide [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(7): 764-771.
- [25] 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.
- [26] Holwerda KM, Karumanchi SA, Lely AT. Hydrogen sulfide: role in vascular physiology and pathology [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(2): 170-176.
- [27] Coletta C, Módis K, Szczesny B, et al. Regulation of vascular tone, angiogenesis and cellular bioenergetics by the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/ H_2S pathway: func-

- tional impairment by hyperglycemia and restoration by α -lipoic acid[J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 1-14.
- [28] 刘会娟, 周春阳. 硫化氢和同型半胱氨酸在动脉粥样硬化病变中的研究现状[J]. *川北医学院学报*, 2012, 27(6): 547-551.
- [29] 江启亮, 岳子勇. 硫化氢对血管内皮细胞功能影响研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2015, 29(4): 322-324.
- [30] Yamamoto S, Zhong J, Yancey PG, et al. Atherosclerosis following renal injury is ameliorated by pioglitazone and losartan via macrophage phenotype[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 56-64.
- [31] Zhao ZZ, Wang Z, Li GH, et al. Hydrogen sulfide inhibits macrophage-derived foam cell formation[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(2): 169-176.
- [32] 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.
- [33] Muellner MK, Schreier SM, Laggner H, et al. Hydrogen sulfide destroys lipid hydroperoxides in oxidized LDL[J]. *Biochem J*, 2009, 420(2): 277-281.
- [34] Jeney V, Komódi 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.
- [35] Du J, Huang Y, Yan H, et al. Hydrogen sulfide suppresses oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-stimulated monocyte chemoattractant protein 1 generation from macrophages via the nuclear factor κB (NF- κB) pathway[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14): 9741-753.
- [36] 邓华菲, 任重, 索荣, 等. 外源性硫化氢对氧化型低密度脂蛋白诱导组织因子和组织因子途径抑制物表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 769-772.
- [37] 任重, 赵战芝, 彭湘萍, 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.
- [38] Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokine in atherosclerosis: an update[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(11): 1897-908.
- [39] Niessner A, Marculescu R, Haschemi A, et al. Opposite effects of CX3CR1 receptor polymorphisms V249I and T280M on the development of acute coronary syndrome--A possible implication of fractalkine in inflammatory activation [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(5): 949-954.
- [40] Gao L, Xu Z, Yin Z, et al. Association of hydrogen sulfide with alterations of monocyte chemokine receptors, CCR2 and CX3CR1 in patients with coronary artery disease[J]. *Inflamm Res*, 2015, 64(8): 627-635.
- [41] Sen U, Sathnur PB, Kundu S, et al. Increased endogenous H_2S generation by CBS, CSE, and 3MST gene therapy improves ex vivo renovascular relaxation in hyperhomocysteinemia[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(1): C41-C51.
- [42] Yang G, Li H, Tang G, et al. Increased neointimal formation 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.
- [43] Givvimani S, Munjal C, Gargoum R, et al. Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure [J]. *J Appl Physiol*, 2011, 110(4): 1093-100.
- [44] Barr LA, Calvert JW. Discoveries of hydrogen sulfide as a novel cardiovascular therapeutic [J]. *Circ J*, 2014, 78(9): 2111-118.
- (此文编辑 曾学清)