

硫化氢在心血管系统中作用的研究进展

侯明英¹, 朱建民^{2△} 综述, 陈运清³ 审校 (1. 重庆市永川区人民医院 402160; 2. 武警新疆总队医院, 乌鲁木齐 830091; 3. 重庆医科大学附属第二医院心内科, 重庆 400010)

【关键词】 硫化氢; 高血压; 心力衰竭; 心肌缺血

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.11.059 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1634-02

硫化氢(H_2S)是一种无色有臭鸡蛋味的气体,大量吸入会导致中毒。长期以来,人们印象中硫化氢是一种毒性物质和环境污染物质。直至 1989 年,科学家在人脑中检测到了内源性 H_2S ,其生理学价值才正式被揭开^[1]。随着基础医学的逐步发展,证实 H_2S 具有调节平滑肌张力、抑制血管平滑肌增殖和保护心肌等多种作用,并在临床治疗上显示出极大的应用前景。现就 H_2S 在心血管系统中的作用作一综述。

1 H_2S 的生物化学特性

H_2S 体内以 H_2S 与 $NaHS$ 2 种形式存在,并且两者之间存在动态平衡,以保证其含量的稳定性。人体血清中 H_2S 生理浓度约为 $50 \mu\text{mol/L}$ 。内源性 H_2S 主要通过胱硫醚- β -合成酶(CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)途径,以及半胱氨酸转移酶途径形成^[2]。 H_2S 在大脑、心血管、肝脏和肾脏分布较多,在心血管中主要是通过 CSE 催化产生。 H_2S 在体内经谷胱甘肽激发,大部分经氧化代谢形成硫酸盐和硫代硫酸盐,少部分则会甲基化形成甲硫醇和甲硫醚^[3]。代谢物质主要通过肾脏、肠道、肺排出。

2 H_2S 对心血管系统的作用

2.1 心肌组织的负性肌力作用 王刚等^[4]研究发现,以 10^{-4} – 10^{-6} mol/L 的 $NaHS$ 灌注离体大鼠,左心室内压最大变化速率受到明显抑制,对人体静脉注射 $NaHS$ 时,不仅引起平均动脉压下降,同时带来短时心脏负性肌力作用。 H_2S 主要通过影响三磷酸腺苷(ATP)敏感性钾离子通道促进钾离子外流,使得心肌细胞膜的超极化且去极化时间延长,最终导致钙离子内流,抑制心肌细胞的收缩功能,从而使左心室内压最大变化速率下降,以及收缩末压和舒张末压显著下降^[5]。

2.2 血管舒张作用 Geng 等^[6]用乙酰胆碱预处理门静脉,使用去甲肾上腺素预处理胸主动脉,在动脉收缩后给予不同浓度的 H_2S ,门静脉和胸主动脉将呈浓度依赖性舒张,并且这种舒张效果被 H_2S 的抑制剂所阻断。这是因为 H_2S 可以激活血管平滑肌上 ATP 依赖的钾离子通道,使细胞膜发生超极化,抑制钙离子内流,从而起到舒张血管的作用。此外, H_2S 可以影响体内一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)的代谢过程,而 NO 作为一种内皮舒张因子,与 H_2S 协同调节血管舒张^[7]。 H_2S 还可能影响下丘脑的功能,调节血压、心率使之下降。

2.3 抑制血管平滑肌的增殖和修复 有关细胞凋亡研究显示,外源性 H_2S 作用在主动脉平滑肌细胞时,细胞凋亡会加速,但只有当内源性 H_2S 生成障碍时才发挥作用。 H_2S 会抑制内皮素-1 激活丝裂素,蛋白激酶不能完成活化,从而抑制细胞增殖; H_2S 还可能引起细胞分离酶(CSE)基因过表达,致使增殖受抑制。另外, H_2S 可以抑制血管损伤后内膜的增生^[8]。因此, H_2S 能抑制血管平滑肌的增殖和修复,影响血管的重构。

2.4 心肌的保护作用 H_2S 可以对心肌缺血-再灌注起到保护作用。将 $NaHS$ 预处理过的离体心脏和减少内源性 H_2S 心脏的各项指标进行比较,发现经 $NaHS$ 预处理的离体心脏在缺血-再灌注后,电诱导钙瞬变的幅度及心肌细胞的活性明显增加,可见 H_2S 对心肌细胞的保护作用^[9]。其机制主要是 H_2S 会影响蛋白激酶 C 和肌膜 ATP 依赖性钾通道的活性;此外 H_2S 对心肌细胞的保护作用还与其能提高心肌细胞的存活力及杆状细胞的比率相关。

3 与心血管疾病的关系

3.1 治疗高血压 相关实验显示,随着体内 H_2S 含量的逐渐增加,高血压患者的症状会逐步减轻。因此, H_2S 可以尝试应用在高血压的治疗上。从其机制提示, H_2S 能影响心肌细胞、血管平滑肌的钾离子通道的开放,起到舒张血管平滑肌,降低脉压,从而对心肌起到负性肌力作用,减小心脏的输出压力。

3.2 治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病 有学者研究表明,冠心病患者血浆中 H_2S 水平较健康者要减少一半以上,尤其是冠心病重症不稳定者, H_2S 水平更是明显下降^[10]。并且随着冠心病严重程度加大,如吸烟、高血压、高血糖等冠心病危险因素的增多,患者血浆中 H_2S 含量明显不足,由此推断 H_2S 参与了冠心病的发病过程。同时动脉粥样硬化主要是由于血管平滑肌细胞增殖引起内膜增生,而 H_2S 却能抑制血管平滑肌细胞的增殖,诱导细胞凋亡。

3.3 治疗心力衰竭 在构建大鼠心力衰竭模型的过程中,发现内源性 H_2S 水平逐步下降,并且抑制 H_2S 生成后,模型心脏功能进一步恶化,而在补充 $NaHS$ 后明显改善^[11]。这是因为 H_2S 能调节心肌细胞的凋亡进程,保护心肌细胞,减轻衰竭,起到改善心脏功能的作用。

3.4 治疗心肌缺血性疾病 构建大鼠心肌梗死模型,采用 $NaHS$ 处理后与对照组比较,病死率显著下降,并且心肌梗死面积比对照组平均减少 17.19%,而抑制 CSE 表达后病死率明显增加,且心肌梗死面积也相应增加。若用烯丙基半胱氨酸(SAC)预先处理,因上调 CSE 蛋白的表达而促进 H_2S 的合成,病死率和心肌梗死面积则大大减少^[12]。 H_2S 可促进钾离子通道,减少心肌梗死面积;此外,其还可以通过活化热休克蛋白 72 的表达来保护心肌; H_2S 还能促进超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶的表达,从而降低脂质过氧化物,促使氧自由基的消除,达到改善心肌缺血-再灌注损伤的作用^[13]。

3.5 治疗肺动脉高压 构建的低氧性肺动脉高压动物模型表明,血浆 H_2S 含量下降,肺部细胞 CSE 活性降低。而给予外源性 H_2S 后,模型疾病症状得到一定程度的控制^[14]。其机制提示, H_2S 有舒张血管、抑制血管平滑肌的修复和重构,并且还能抑制胶原蛋白过度合成并且促进其降解^[15-17]。而对于高肺血流量引起的肺动脉高压, H_2S 可以抑制增殖性细胞核抗原

△ 通讯作者, E-mail: zjm5287@sina.com。

(PCNA)的表达,下调 NO/氧化氮气增压系统,起到缓解高压的目的^[18-20]。

4 结 论

H₂S 作为一种气体信号分子,对心肌组织有负性肌力作用,能舒张血管、抑制血管平滑肌的增殖、保护心肌组织、调节新生血管,在高血压、心力衰竭、冠心病和肺动脉高压等疾病的病理、生理过程和治疗中发挥着重要的作用。但是其作用机制尚未十分明了,有待进一步研究,以应用于临床治疗途径。

参考文献

[1] 姚泰. 回顾在生理学界半个世纪的生涯(上)[J]. 生理通讯,2009,28(2):33-38.

[2] 苏春芳,郭晓曦,张慧敏. 硫化氢与心血管系统疾病[J]. 心血管病学进展,2012,33(2):257-260.

[3] 蔡文杰,琚立华,朱依纯. 硫化氢的治疗性应用研究进展[J]. 中国药理学通报,2009,25(7):854-856.

[4] 王刚,孙备,姜洪池. 硫化氢与急性胰腺炎的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志,2010,16(3):238-240.

[5] 张巧丽,杜军保. 气体信号分子硫化氢与心血管疾病研究进展[J]. 实用儿科临床杂志,2010,13(1):63-65.

[6] Geng B, Yang J, Qi Y, et al. H(sub)2(sub)S generated by heart in rat and its effects on cardiac function[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2004,313(2):362-368.

[7] 金红芳,杜军保,唐朝枢. 内源性硫化氢在心血管疾病中的研究进展[J]. 中华医学杂志,2011,91(43):3090-3092.

[8] 廖锋,郑扬,耿彬. 硫化氢——新的心脏保护因子[J]. 生理科学进展,2012,43(2):111-114.

[9] 李祥,关巍. 气体信号分子 H₂S 体系同 NO、CO 体系之间的关系[J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2012,5(2):60-62.

[10] Du J, Hui Y, Cheung Y, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor

in rat cultured cells[J]. Heart and Vessels,2004,19(2):75-80.

[11] 陈协辉,李鹏,黄小平,等. 气体信号分子硫化氢对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2010,19(5):478-480.

[12] Zhong GZ, Li YB, Liu XL, et al. Hydrogen sulfide opens the KATP channel on rat atrial and ventricular myocytes [J]. Cardiology,2009,115(2):120-126.

[13] 蔡文杰,朱依纯. 硫化氢对血管新生的作用及其机制[D]. 复旦大学,2007.

[14] 何艳晶,陈亚红,齐永芬,等. 内源性硫化氢调节慢性阻塞性肺疾病大鼠氧化/抗氧化平衡[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(6):1169-1175.

[15] 管庆波. H₂S 对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用及其机制[D]. 济南:山东大学,2013.

[16] 吴宏超,李志樑,傅强,等. 冠心病患者介入治疗后血浆新型气体信号分子硫化氢及一氧化氮变化的临床研究[J]. 热带医学杂志,2012,11(11):1276-1280.

[17] 刘延峰,刘小娟,惠起源. Neuregulin-1 β 对压力超负荷心肌肥大大鼠治疗作用及机制的研究[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(4):609-614.

[18] Wang NC, Chicos A, Banthia S, et al. Persistent sympathoexcitation long after submaximal exercise in subjects with and without coronary artery disease[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011,301(3):912-915.

[19] 孙伟华. 硫化氢对缺氧/再复氧大鼠心肌细胞内活性氧水平的影响[D]. 上海:复旦大学,2009.

[20] Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension[J]. Journal of Molecular and Cellular Cardiology,2008,44(1):14-30.

(收稿日期:2014-12-15 修回日期:2015-02-10)

(上接第 1633 页)

[13] Boeri M, Verri C, conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(9):3713-3718.

[14] Wei J, Gao W, Zhu CJ, et al. Identification of plasma microRNA-21 as a biomarker for early detection and chemosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. Chin Cancer, 2011,30(6):407-414.

[15] Xie Y, Todd NW, Liu ZQ, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer,2010,67(2):170-176.

[16] Shen J, Todd NW, Zhang H, et al. Plasma microRNAs as potential biomarkers for non-small-cell lung cancer[J]. Lab Invest,2011,91(4):579-587.

[17] Saito M. The association of microRNA expression with prognosis and progression in early-stage, non-small cell lung adenocarcinoma;a retrospective analysis of three cohorts[J]. Clin Cancer Res,2011,17(7):1875-1882.

[18] Seike M, Goto A, Okano T, et al. MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-

smokers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(29):12085-12089.

[19] Zhu S, Wu H, Wu F, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes in invasion and metastasis[J]. Cell Res, 2008,18(9):350-355.

[20] Meng F, Henson R, Lang M, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines[J]. Gastroenterology, 2006,130(7):2113-2129.

[21] Gao W, Lu X, Liu L, et al. MiRNA-21: a biomarker predictive for platinum-based adjuvant chemotherapy response in patients with non-small cell lung cancer[J]. Cancer Biol Ther,2012,13(5):330-340.

[22] 刘凤林. 非小细胞肺癌组织 miRNA-21 表达及预后相关性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2012,19(18):212-215.

[23] Wang ZX, Bian HB, wang JR, et al. Prognostic significance of serum miRNA-21 expression in human non-small cell lung cancer[J]. J Surg Oncol,2011,104(7):847-851.

(收稿日期:2014-12-26 修回日期:2015-02-18)