

内源性硫化氢与心血管疾病

陈丽丽 张春燕综述 张圣明审校

【摘要】 硫化氢(H_2S)作为第三种气体信号分子在生命活动中具有特殊的作用。在心血管系统中 H_2S 主要由胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)催化生成, CSE 在心肌和主动脉上高表达。 H_2S 可直接作用于 KATP 通道实现对血管的调节作用。现已证明 H_2S 与多种心血管疾病关系密切。

【关键词】 硫化氢; 生理学特性; 生物学效应; 血管调节; 气体信号分子

近些年来,越来越多的实验证明,人体组织在代谢过程中生成的 H_2S 气体分子能自行调节,特别对血管舒缩状态的调节,其功能和状态的异常变化能导致多种疾病的发生与发展。现对其在心血管疾病方面的研究综述如下:

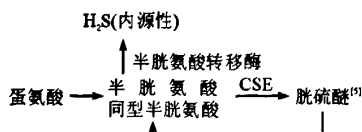
1 内源性 H_2S 的生理及生物学特性

1.1 H_2S 活性状态及来源

H_2S 是气体小分子,可自由通过细胞膜,能内源性产生,受体内代谢途径的调控;在生理水平时有明确特定的功能;其细胞学效应可依赖或不依赖第二信使介导,但又都具有特定的细胞和分子作用的靶点^[1]。

H_2S 存在于多种哺乳动物的多种组织和器官内^[2-4]。在体内可能以两种形式存在:1/3 为气体 H_2S 形式,2/3 可能为硫化氢钠($NaHS$)形式。这样在保证 H_2S 稳定的同时又不改变内环境 pH 值水平。

内源性 H_2S 是半胱氨酸在磷酸吡多醛-5'-磷酸依赖酶、胱硫醚- β -合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)、半胱氨酸转移酶催化下产生。



心血管组织内 H_2S 主要通过 CSE 催化产生;内源性的 H_2S 主要是半胱氨酸(内源性 H_2S 的主要来源)代谢产生,而半胱氨酸是蛋氨酸代谢

生成,同时还生成同型半胱氨酸(homocysteine)。同型半胱氨酸在 CSE 催化作用下转化为胱硫醚,胱硫醚再生成半胱氨酸,这提示内源性 H_2S 与同型半胱氨酸可能在调节心血管系统的作用中有一定联系。CBS 是肝内生成 H_2S 的主要酶,其生成率明显高于回肠,说明肝脏是体内 H_2S 生成的主要器官之一,这可能对维持血液循环中的 H_2S 浓度起重要作用^[5]。CBS 和 CSE 分布有组织特异性;神经系统主要有 CBS;回肠、肝脏和肾同时存有 CBS 和 CSE;主动脉、肺动脉、肠系膜动脉、尾动脉和门静脉平滑肌纤维只有 CSE 表达而无 CBS 分布^[6-9]。另一来源是非酶途径,在糖的氧化中由元素硫得到。

1.2 H_2S 调节

酶在内源性 H_2S 生成中起关键作用。体内至少存在着 3 条调节 H_2S 生成的途径:(1)由 Ca^{2+} /钙调素介导的快速调节转导途径;(2)由睾酮和 S-腺苷-L-甲硫氨酸酶(SAM)介导的缓慢调节途径;(3)基础水平调节途径(可能存在着一条与年龄和性别依赖性的睾酮,及与 SAM 水平差异有关的调节 H_2S 基础水平的途径)^[9]。

1.3 H_2S 代谢

硫化物代谢主要通过生成盐的形式排出体外,但内源性 H_2S 的代谢途径迄今仍不清楚,目前有两种不同观点:(1)认为可能通过硫代硫甲基转移酶生成二甲硫醚,最后经肝脏或肠道排出;(2)可能通过硫氰酸生成酶代谢后从肠道及肾脏排出。最近研究发现, H_2S 在盲肠、回肠、结肠、胃、肝脏、骨骼肌、红细胞以及血浆内都能生成硫

作者单位:261042 山东省潍坊医学院组织学与胚胎学教研室

酸盐或硫代硫酸盐,其中以结肠黏膜生成硫代硫酸盐的速度最快^[1]。推测人体内源性 H₂S 主要通过生成硫酸盐或硫代硫酸盐而最终排出体外。

1.4 H₂S 作用

H₂S 诱导的血管舒张有别于其他两种内源性气体分子 NO 和 CO 的通过鸟苷酸环化酶-cGMP 通路, H₂S 主要依赖于细胞外的 Ca²⁺ 内流^[10]。当用低浓度钾预处理收缩状态血管条后, H₂S 能舒张其血管,推测 H₂S 是唯一的内源性血管平滑肌 KATP 通道开放剂。H₂S 直接作用于血管平滑肌上的 KATP 通道,使细胞膜出现超极化,继而能进一步阻断血管平滑肌上的电压门控 Ca²⁺ 通道,使平滑肌舒张,这一机制还不十分明确。

H₂S 能保护循环系统中的氧化损伤和清除衰老细胞的作用;另外,还可以增加人体在运动过程中依赖于无氧代谢的能力,提高机体的适应能力。因此,内源性 H₂S 具有重要的生理调节功能。

大气中的 H₂S 是有害气体,大量吸入后会出现呼吸急促、意识不清或昏迷、呼吸困难或呼吸暂停甚至死亡。长期接触这种有害气体,可导致多个系统(呼吸系统、神经系统、消化系统)的器官组织损害。

2 内源性 H₂S 与心血管疾病

2.1 高血压

自发性高血压存在严重的内源性 H₂S 生成受抑制,出现管壁增厚、管腔增大和平滑肌细胞增多的外向型肥厚性血管结构重建,内源性 H₂S 水平下降可能是高血压形成及主动脉结构重建的重要原因之一。H₂S 抑制平滑肌细胞异常增殖并促进其凋亡,发生机制可能通过下调 Bcl-2 及核因子(NF)κB 水平,最终通过激活效应因子 caspase-3 诱导血管平滑肌细胞凋亡,这过程可能与 Fas 无关,从而缓解自发性高血压血管结构重建^[11]。

2.2 心肌缺血

注射异丙肾上腺素致心肌缺血模型的实验发现,血浆和心肌 H₂S 下降, CSE 活性降低。Geng 等^[12]研究表明,给予外源性 NaHS 后,不仅能减

少心肌缺血损伤大鼠的病死率,改善左心室收缩与舒张功能,还能减少白细胞黏附,心肌纤维原细胞的增生和肥大及脂质过氧化作用。这一结果提示, H₂S 能直接清除过氧化氢和超氧阴离子,拮抗心肌细胞脂质过氧化,内源性 H₂S/CSE 体系能改善异丙肾上腺素诱导的心肌损伤。

李凌等^[13]实验证实, H₂S 能抑制大鼠心肌缺血-再灌注损伤后心肌细胞 caspase-3 阳性表达,从而减少凋亡的发生。这可能与 H₂S 具有还原作用有关;也与 H₂S 开放 KATP 通道,抑制 Ca²⁺ 内流,舒张血管平滑肌,降低心脏前后负荷效应相一致。新型气体信号分子 H₂S 可减少心肌细胞凋亡,在心肌缺血-再灌注损伤中起保护作用。

2.3 冠心病

当内源性 H₂S 不足时则出现血管平滑肌舒张功能下降,抑制血管平滑肌细胞增殖作用减弱,心脏肌力升高,从而导致冠心病的发生。相关研究发现,冠心病患者的血浆 H₂S 水平较冠状动脉造影正常者下降一半。特别在冠心病重症不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者中,血浆 H₂S 含量急剧下降^[14]。还有研究发现,造影示冠脉血管 2 支和多支病变患者血浆 H₂S 浓度明显低于单支病变者,有冠脉闭塞患者血浆 H₂S 浓度明显低于单纯狭窄者。提示 H₂S 血浆水平的下降可能与冠脉血管病变支数和严重程度有关。且在冠心病患者中, H₂S 的血浆含量在吸烟者较不吸烟者、具高血压者较无高血压者皆显著下降,与血糖呈强负相关性;表明血浆 H₂S 含量的减少不仅与冠心病的病情严重程度、冠脉血管病变情况相关,而且与冠心病危险因素吸烟、高血压、高血糖密切相关,有望成为冠心病患者新的临床监测指标之一。

2.4 低氧性肺动脉高压(HPH)

低氧性肺血管收缩是 HPH 发病的始动环节和主要病理生理过程,后期以肺血管结构重建为主要病理生理改变。有人从 HPH 动物模型的实验发现,低氧时实验动物血浆中 H₂S 含量明显减少,肺组织中硫化氢合酶活性明显下降。低氧抑制了肺组织中 CSE 的酶活性, CSE 酶活性的降低与血浆中 H₂S 含量下降有关。外源性给予 H₂S 后可明显缓解低氧所致的大鼠肺动脉高压和右心

室肥厚^[15]。因此,认为 CSE/H₂S 体系参与 HPH 的发病过程。H₂S 还有明显抑制内皮素-1 诱导的培养大鼠血管平滑肌细胞增殖,提示 H₂S 对肺血管的结构重建有重要调节作用^[16]。H₂S 可能通过抑制肺动脉平滑肌细胞上 Bcl-2 蛋白表达,增加 Fas 和 caspase-3 蛋白表达而促进肺动脉平滑肌细胞凋亡。

2.5 高肺血流量肺动脉高压

高肺血流量所致的肺动脉高压血浆中 H₂S 含量降低,且肺动脉平均压与血浆 H₂S 含量呈负相关。主要是由于内源性 H₂S 体系的下调(包括 CSE mRNA 表达下调和 CSE 活性降低),削弱了 H₂S 对血管的舒张、平滑肌细胞的增殖抑制和促进凋亡作用,导致了肺动脉高压的形成和肺血管重建。李晓慧等^[17]报道,L-精氨酸通过上调内源性 H₂S 水平,对高肺血流所致肺血管结构重建及肺动脉高压产生调节作用,缓解高肺血流量肺动脉高压。

3 展望

目前,越来越多的证据支持内源性 H₂S 是一种新的气体信号分子,这一发现扩大了气体信号分子的家族,但其细胞内信号转导途径仍未完全阐明。作为人体重要的小分子物质,其在心血管疾病病理生理过程中发挥着重要作用。此项研究将为我们探讨 H₂S 与心血管疾病的相互联系提供重要的理论和临床依据。

参考文献

- [1] Wang R. The gasotransmitter role of hydrogen sulfide[J]. Antioxid Redox Signal, 2003, 5(4): 493-501.
- [2] Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator[J]. J Neurosci, 1996, 16(3): 1066-1071.
- [3] Mitchell TW, Savage JC, Gould DH. High-performance liquid chromatography detection of sulfide in tissues from sulfide-treated mice [J]. J Appl Toxicol, 1993, 13(6): 389-394.
- [4] Yang GD, Wang R. H₂S and cellular proliferation and apoptosis [J]. Sheng Li Xue Bao, 2007, 59(2): 133-140.
- [5] Wang R. Two's company, three's a crowd; can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? [J]. FASEB J, 2002, 16(13): 1792-1798.
- [6] Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997, 273(3): 527-531.
- [7] Cheng Y, Ndisang JF, Tang G, et al. Hydrogen sulfide-induced relaxation of resistance mesenteric artery beds of rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287(5): H2316-H2323.
- [8] Geng B, Yang J, Qi Y, et al. H₂S generated by heart in rat and its effects on cardiac function[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(2): 362-368.
- [9] Zhao W, Ndisang JF, Wang R. Modulation of endogenous production of H₂S in rat tissues [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2003, 81(9): 848-853.
- [10] Yang G, Sun X, Wang R. Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen-activated protein kinases and caspase-3 [J]. FASEB J, 2004, 18(14): 1782-1784.
- [11] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener [J]. EMBO J, 2001, 20(21): 6008-6016.
- [12] Geng B, Chang L, Pan C. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 318(3): 756-763.
- [13] 李凌, 常芳. 硫化氢对大鼠心肌缺血再灌注损伤后心肌细胞凋亡的影响[J]. 河南医学研究, 2005, 2(14): 107-109.
- [14] 韩文章, 蔡尚郎. 冠心病患者血浆硫化氢含量变化[J]. 实用医学杂志, 2007, 5(24): 513-516.
- [15] 张世红, 杨振江. 低氧性肺动脉高压发病中的硫化氢的变化及意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(7): 696-697.
- [16] Chunyu Z, Junbao D, Dingfang B, et al. The regulatory effect of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary hypertension in rats [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 302(4): 810-816.
- [17] 李晓惠, 杜军保, 唐朝枢. 内源性硫化氢对大鼠高肺血流性肺动脉高压的调节作用[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(8): 674-676.

(收稿: 2008-05-26 修回: 2008-07-21)

(本文编辑: 金谷英)