

新型气体信号分子硫化氢与高血压发病

柳子静 钟光珍综述 高明明审校

【摘要】 新型气体信号分子硫化氢广泛参与了高血压发病机制的各个环节,包括调节血管张力、抑制炎症因子、抑制血管重塑和对心肌的负性肌力作用等方面,在高血压的发生、发展中具有重要意义。文章对硫化氢参与高血压发病机制的研究进行综述。

【关键词】 硫化氢;高血压;气体信号分子

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.01.014

除了一氧化氮(NO)及一氧化碳(CO),近年来研究人员发现了第三种内源性气体信号分子——硫化氢(H_2S),其在心血管系统和神经系统的生理活动及病理改变中都有着重要的意义,尤其在调节血管舒张程度等方面与 NO 和 CO 相似。因此, H_2S 作为新型气体信号分子已成为了高血压发病机制研究的新热点。

1 内源性 H_2S 系统

内源性 H_2S 的形成主要通过多种酶催化半胱氨酸(cysteine)生成,这些酶主要包括胱硫醚- β -合成酶(cystathionine- β -synthase, CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)和半胱氨酸转移酶等,其中 CSE 是机体转硫途径中最关键的酶。半胱氨酸在 CBS 和 CSE 作用下产生 H_2S 后, H_2S 又能负反馈调节这两种酶的活性^[1]。另外,还有少量 H_2S 由体内硫元素通过非酶促还原产生。 H_2S 生成后 1/3 以未溶解的形式存在,2/3 以 NaHS 的形式存在,并保持动态平衡。 H_2S 在体内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,大部分代谢产物可在 24 h 内从肾脏排出。在心血管组织(包括肺动脉)中,内源性 H_2S 主要由血管平滑肌内的 CSE 催化产生。

2 高血压发病的经典机制

目前,高血压发病机制尚未完全清楚,根据年

龄的不同,高血压形成机制差异很大,是神经激素、肾性以及血管机制等多种机制的交互作用最终导致了高血压发病的血流动力学变化。其中:(1)神经机制主要为交感神经系统的过度激活,长期交感神经过度激活是高血压持续状态的基础之一;(2)肾性机制包括压力促钠排泄过程的重调,低出生体重以及基因背景的改变;(3)血管机制包括内皮细胞功能失调和血管重塑;(4)激素机制即肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用。RAAS 系统的激活参与了促进血管收缩、活性氧簇的生成、血管炎症、血管及心肌的重塑以及生成主要的盐皮质激素醛固酮等病理过程;其机制主要是对醛固酮以及内皮细胞钠通道的调节,受体介导的血管紧张素 II、肾素及前肾素的活化。基于以上认识,自从发现了 H_2S 与高血压发病相关以来,人们便开始了探索其在高血压发生、发展的各个机制中的作用。

3 H_2S 参与高血压发病的证据

最初发现 H_2S 与高血压的相关性是在应用 NO 合酶(NOS)阻断剂建立的高血压大鼠模型中观察到的,模型大鼠中内源性 H_2S 降低,而外源性的 H_2S 干预能够部分缓解高血压的形成^[2]。此后,研究人员应用基因敲除技术发现,缺失 CSE 的突变大鼠会表现出显著的高血压及内皮依赖性舒张血管功能的减弱,这直接证实了 H_2S 是一个生理性的血管舒张因子以及血压调节因子^[3]。

对于临床患者的研究证实,在原发性高血压患儿中存在着内源性的高同型半胱氨酸与 H_2S 代谢通路失调, H_2S 代谢中间产物甲硫氨酸增多,而终产物下降,这种失调的程度与患儿收缩压水平升高

基金项目:北京市自然科学基金(7072027),北京科技新星计划(2008B62)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心

存在着正相关^[4]。另一组对于原发性高血压患者的观察显示,原发性高血压初诊患者血浆 H₂S 水平较低,且与血压水平呈负相关,也提示内源性 H₂S 的减少参与了高血压的形成与发展^[5]。

4 H₂S 参与高血压发病的机制

H₂S 作为新型气体信号分子,与 NO 及 CO 一样,具有如下特征:(1)分子量小;(2)可以自由穿过膜结构,不依赖于膜受体发挥作用;(3)在某些酶的催化下可以内源性生成,并接受调节;(4)生理浓度下有特定生理功能;(5)其细胞效应接受或不接受第二信使的调节,但有一定的细胞或分子作用等特点。其分子特性决定了它能够在多环节多水平上参与调控血压。

4.1 H₂S 调节血管张力

最初研究发现直接对大鼠静脉注射一定剂量的 H₂S,可以引起极为短暂却极为明显的体循环平均压下降,表明 H₂S 有降低血管张力的作用^[1]。随后通过多项对 4 周龄及 9 周龄等 SHR 大鼠的研究,发现其同样有远期舒张血管的作用。随着研究的深入,目前发现 H₂S 对血管张力的调节结果是双向的,并呈浓度依赖:低浓度的 H₂S 可以舒张血管,而高浓度的 H₂S 却会收缩血管。原因可能是 H₂S 参与血管张力的调节包括开放 K_{ATP} 通道以及抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)等机制,低浓度 H₂S 所致 K_{ATP} 通道的开放只参与了血管舒张,当 H₂S 浓度升高并与 eNOS 重组而抑制 NO 的生成时,就会抑制 NO 参与的血管舒张作用,即产生收缩血管的活性^[6]。

4.2 H₂S 抑制血管重塑

H₂S 是影响高血压主动脉结构重建的重要因素之一,经过 H₂S 处理,可以显著降低大鼠胸主动脉的血管内径、外径、中膜面积以及血管平滑肌细胞(VSMC)增殖指数^[7],有助于缓解自发性高血压形成期的主动脉结构重建。目前研究结果主要有:(1)对 VSMC 的调节作用。带有 CSE 基因的腺病毒转染人类主动脉平滑肌细胞(ASMC)可以引起生长抑制和凋亡,考虑是 H₂S 的过度产生所介导,这意味着可通过控制 CSE/H₂S 途径来改变细胞生长^[8]。原因可能有,H₂S 可通过下调凋亡抑制因子 Bcl-2 及 NF- κ B 水平,最终激活效应因子 caspase-3

而促进 VSMC 的凋亡^[9],或者 H₂S 可能通过 ERK 等信号途径介导抑制 VSMC 的增殖^[10,11]。(2)对胶原的调节作用。H₂S 能够使主动脉组织中羟脯氨酸和 I 型胶原含量减少,从而改善 SHR 大鼠血管中胶原的堆积^[12],达到抑制主动脉重塑的效果。

4.3 H₂S 对血管炎性调节

在对一些炎症性疾病的研究中发现,H₂S 具有重要的抑制炎症因子的作用。H₂S 可使主动脉内皮细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和核转录因子(NF- κ B) p65 表达下调,核转录因子抑制因子(I κ B- α)蛋白表达上调,从而推测 H₂S 可能会通过减少血管炎性反应而减缓高血压的进展^[13]。

4.4 H₂S 对心脏的负性肌力作用

通过对离体大鼠心肌行 NaHS 灌流发现,H₂S 可呈浓度依赖性的抑制大鼠左室内压变化率及左室内压差,但对心率及冠脉灌流量没有影响,这个作用可能是通过开放心肌 K_{ATP} 通道实现的^[14]。虽然另一项研究同样发现了 H₂S 可以抑制大鼠心脏乳头肌的收缩,减弱单个心肌细胞的收缩幅度及速度,但存在争议的是,该研究认为这种抑制作用可能是通过抑制心肌细胞膜上的 L 型 Ca 通道,使胞外钙离子内流减少,细胞内游离钙浓度降低来发挥作用的,可能与 K_{ATP} 通道开放无关^[15]。

4.5 H₂S 对窦房结功能的影响

有学者观察到了 H₂S 对家兔窦房结起搏细胞有负性变时的作用,这些效应可能与其开放 K_{ATP} 通道,增加钾离子外流有关。但是因为没有发现窦房结起搏细胞内有 CSE 催化产生的内源性 H₂S 的合成^[16],而这种负性变时的调节意义还尚待明确。

4.6 H₂S 作用的细胞及分子机制

H₂S 是目前被确定的第一个 VSMC 上 K_{ATP} 通道的气体开放剂,其可呈浓度依赖性的舒张由肾上腺素预收缩的大鼠血管环,这一舒张效应可以分别被特异性 K 通道阻断剂格列本脲所阻断,并且可以被特异性 K_{ATP} 通道开放剂所模仿。H₂S 可通过兴奋 K_{ATP} 通道,增加 K_{ATP} 通道或 Ca 通道电流,使平滑肌细胞膜出现超极化而使平滑肌舒张^[1]。这一结果亦为细胞膜片钳实验所证实。在大鼠的肠系膜动脉中,外源性及内源性 H₂S 可以增强 K_{ATP} 通道电流,使单个 K_{ATP} 开放的可能性增大,同时也使细胞

膜超极化,从而活化了 K_{ATP} 通道^[17]。进一步研究发现, H_2S 在基因水平上也可对 K_{ATP} 通道进行调节, H_2S 供体能使大鼠 VSMC K_{ATP} 通道 SUR2B 亚基和 Kir6.1 亚基 mRNA 表达上调,并在一定范围内呈浓度依赖性^[18]。

同时 H_2S 的舒张血管作用可以被去内皮所削弱,而 NOS 阻断及钙离子通道阻断可以减少 H_2S 对于内皮完整的胸主动脉的舒血管作用,表明 H_2S 的舒张血管作用依赖于功能完整的内皮及细胞外的钙摄入,但与 cGMP 通路的活化无关^[19]。

另外,最新的研究表明, H_2S 可以成浓度依赖性地降低细胞内 pH 值,进而可能起到舒张血管的作用。其具体原因考虑与 H_2S 诱导的 Cl^-/HCO_3^- 体系的活化有关。此项研究为 H_2S 舒张血管的分子机制提供了一个新的思路^[20]。

4.7 与其他气体信号分子间的相互作用

内源性 NO 在高血压的发病机制中具有极为重要的作用,而 H_2S 可显著促进 NO 的血管舒张效应,并且可以独立与 NO 协同发挥舒张血管效应,研究显示,主动脉组织中 NO 的水平与 CSE 活性及 H_2S 水平成正相关^[21]。然而,内源性 NO 在自发性高血压大鼠中对 CSE/ H_2S 通路中表现出了负性调节作用,而一定浓度的 H_2S 同样可以下调在体及离体的血管 L-Arg/NOS/NO 通路,其机制可能与其对 K_{ATP} 通道的调节有关,最终会减少血管 NO 生成^[22]。

CO 和 H_2S 都可由 VSMC 生成,都能通过调节血管平滑肌的舒缩及 VSMC 的增殖和凋亡参与高血压的发病过程。已经证实血红素加氧酶(CO 合成的关键酶, Heme oxidase, HO)/CO 体系本身的上调在高血压发病中发挥重要作用,而 H_2S 可上调肺动脉 VSMC 中 HO/CO 体系的表达^[23]。还有研究表明,CO 显著抑制了 VSMC 中 H_2S 的生成,同时使 CSE mRNA 的转录也明显下调,提示 CO 对自发性高血压 VSMC 中内源性 CSE/ H_2S 体系发挥了抑制作用。因此,HO/CO 系统与 H_2S 系统间的内在关联虽已发现,但其具体机制有待进一步研究。

5 展望

虽然对于内源性 H_2S 作为气体信号分子的研究已取得了很多令人瞩目的成果,但是其参与高血

压发病各个环节的具体机制仍不完全清楚。目前只是观察到了在通道水平、细胞水平及组织水平的初步影响,其深入的分子作用机制及对于机体的宏观影响等很多方面尚待进一步完善,尤其在 H_2S 与其他血管活性物质间的相互作用通路上还留有很多空白及争议,值得深入研究。随着对 H_2S 参与高血压发病机制的认识不断加深,将 H_2S 开发为新一代抗高血压药物的临床应用前景看好。

参 考 文 献

- [1] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener[J]. EMBO J, 2001, 20(21):6008-6016.
- [2] Zhong G, Chen F, Cheng Y, et al. The role of hydrogen sulfide generation in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase[J]. J Hypertens, 2003, 21(10):1879-1885.
- [3] Yang G, Wu L, Jiang B, et al. H(2)S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase[J]. Science, 2008, 322(5901):587-590.
- [4] Chen L, Ingrid S, Ding YG, et al. Imbalance of endogenous homocysteine and hydrogen sulfide metabolic pathway in essential hypertensive children[J]. Chin Med J(Engl), 2007, 120(5):389-393.
- [5] 尹洪金,傅增洋,赵燕平,等.原发性高血压初诊患者测定血浆硫化氢的意义[J]. 临床军医杂志, 2005, 33(4):393-395.
- [6] Kubo S, Doe I, Kurokawa Y, et al. Direct inhibition of endothelial nitric oxide synthase by hydrogen sulfide: contribution to dual modulation of vascular tension[J]. Toxicology, 2007, 232(1-2):138-146.
- [7] 闫辉,杜军保,唐朝枢. 气体分子硫化氢对自发性高血压大鼠主动脉结构重建的调节作用[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(3):234-237.
- [8] Yang G, Wu L, Wang R. Pro-apoptotic effect of endogenous H2S on human aorta smooth muscle cells[J]. FASEB J, 2006, 20(3):553-555.
- [9] 闫辉,杜军保,唐朝枢. 硫化氢对自发性高血压大鼠主动脉平滑肌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(3):188-190.
- [10] 陈晓波,杜军保,耿彬,等. 硫化氢对培养的大鼠主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(8):1009-1011.
- [11] 金红芳,田悦,闫辉,等. 硫化氢对正常及自发性高血压大鼠主动脉平滑肌细胞 PCNA 和 P-ERK 蛋白表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(2):160-165.
- [12] 张春雨,杜军保,闫辉,等. 硫化氢缓解自发性高血压大鼠主动脉重构中胶原堆积[J]. 基础医学与临床, 2006, 26(10):1052-1055.
- [13] 金红芳,孙燕,梁嘉敏,等. 硫化氢对自发性高血压大鼠血管

- 炎症反应的调节作用[J]. 中华心血管病杂志, 2008, 36(6): 541-545.
- [14] 关狄彬, 杨靖辉, 庞永正, 等. 硫化氢对大鼠离体灌流心脏心功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(1): 1-5.
- [15] 孙英刚. 硫化氢对心肌细胞收缩的作用及其机制[D]. 上海: 复旦大学生理与病理生理学系, 2008.
- [16] Xu M, Wu YM, Li Q, et al. Electrophysiological effects of hydrogen sulfide on pacemaker cells in sinoatrial nodes of rabbits[J]. Sheng Li Xue Bao, 2008, 60(2): 175-180.
- [17] Tang G, Wu L, Liang W, et al. Direct stimulation of K(ATP) channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells [J]. Mol Pharmacol, 2005, 68(6): 1757-1764.
- [18] 张荣媛, 金红芳, 唐朝枢, 等. 硫化氢对大鼠主动脉平滑肌细胞三磷酸腺苷敏感的钾离子通道基因表达的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(1): 21-23.
- [19] Zhao W, Wang R. H(2)S-induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(2): H474-480.
- [20] Lee SW, Cheng Y, Moore PK, et al. Hydrogen sulphide regulates intracellular pH in vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 358(4): 1142-1147.
- [21] Zhang QY, Du JB, Shi L, et al. Interaction between endogenous nitric oxide and hydrogen sulfide in pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2004, 36(1): 52-56.
- [22] Geng B, Cui Y, Zhao J, et al. Hydrogen sulfide downregulates the aortic L-arginine/nitric oxide pathway in rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293(4): R1608-R1618.
- [23] Qingyou Z, Junbao D, Weijin Z, et al. Impact of hydrogen sulfide on carbon monoxide oxygenase pathway in the pathogenesis of hypoxic pulmonary hypertension[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 317(1): 30-37.

(收稿: 2009-08-27 修回: 2009-12-14)

(本文编辑: 金谷英)

(上接第 37 页)

- [29] Groen JM, Greuter MJ, Schmidt B, et al. The influence of heart rate, slice thickness, and calcification density on calcium scores using 64-slice multidetector computed tomography: a systematic phantom study [J]. Invest Radiol, 2007, 42(12): 848-855.
- [30] Schlosser T, Hunold P, Schmermund A, et al. Coronary artery calcium score; influence of reconstruction interval at 16-detector row CT with retrospective electrocardiographic gating[J]. Radiology, 2004, 233(2): 586-589.
- [31] Rutten A, Isgum I, Prokop M. Coronary calcification; effect of small variation of scan starting position on Agatston, volume, and mass scores[J]. Radiology, 2008, 246(1): 90-98.
- [32] Greuter MJ, Dijkstra H, Groen JM, et al. 64 slice MDCT generally underestimates coronary calcium scores as compared to EBT: a phantom study [J]. Med Phys, 2007, 34(9): 3510-3519.
- [33] Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, et al. Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT[J]. Radiology, 2003, 226(1): 145-152.
- [34] Mahnken AH, Wildberger JE, Simon J, et al. Detection of coronary calcifications; feasibility of dose reduction with a body weight-adapted examination protocol[J]. AJR Am J Roentgenol, 2003, 181(2): 533-538.
- [35] Horiguchi J, Matsuura N, Yamamoto H, et al. Coronary artery calcium scoring on low-dose prospective electrocardiographically-triggered 64-slice CT[J]. Acad Radiol, 2009, 16(2): 187-193.
- [36] Clouse ME. How useful is computed tomography for screening for coronary artery disease? Noninvasive screening for coronary artery disease with computed tomography is useful [J]. Circulation, 2006, 113(1): 125-146.

(收稿: 2009-05-17 修回: 2009-09-16)

(本文编辑: 金谷英)