

· 综述 ·

# 新型气体信号分子硫化氢在心血管疾病中的意义

王新宝, 金红芳 综述, 杜军保 审校

(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R725.4 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2009)09-0790-04

长期以来, 硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)被认为是一种无色具有臭鸡蛋气味的有毒气体, 大量吸入可导致多种组织器官的损害, 严重者可导致死亡。但近年来的研究表明, H<sub>2</sub>S在心血管系统具有多种生理和病理生理调节作用, 被认为是心血管功能调节的新型气体信号分子<sup>[1]</sup>, 对其研究是当前生物学领域的崭新课题, 具有重要的理论和临床意义。

## 1 内源性 H<sub>2</sub>S 的生成与代谢

内源性 H<sub>2</sub>S 是在半胱氨酸被 5'-磷酸吡哆醛依赖性酶, 包括胱硫酸-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作用下产生的<sup>[2]</sup>。心血管组织包括肺动脉中内源性 H<sub>2</sub>S 主要通过 CSE 的催化产生, CBS 主要存在于神经系统内<sup>[3]</sup>。H<sub>2</sub>S 在体内大部分经氧化代谢形成硫代硫酸盐和硫酸盐而解毒, 在代谢过程中谷胱甘肽可能起激发作用; 少部分可经甲基化代谢而形成毒性较低的甲硫醇和甲硫醚, 但高浓度甲硫醇对中枢神经系统有麻醉作用。体内代谢产物可在 24 h 内从肾脏排出, 少部分以原形经肺呼出<sup>[4]</sup>。

## 2 H<sub>2</sub>S 的心血管效应

### 2.1 调节血管的紧张性

H<sub>2</sub>S 对血管平滑肌有松弛作用, Zhao 等<sup>[5]</sup>研究表明内源性 H<sub>2</sub>S 不完全依赖于内皮细胞发挥舒张血管作用, 而是直接通过调节平滑肌的张力来实现血管的生理调节。以往发现的两种气体信号分子 NO 和 CO 具有明显的舒张血管作用, 主要是通过激

活平滑肌细胞内的 cGMP 途径来实现的; 而 H<sub>2</sub>S 舒张血管的效应不是由 cGMP 途径来实现的, 可能是通过兴奋 K<sub>ATP</sub> 通道, 增加 K<sub>ATP</sub> 通道电流, 使细胞超级化而使平滑肌舒张, 这一结果被膜片钳证实, H<sub>2</sub>S 是目前被确定的第一个血管平滑肌细胞上 K<sub>ATP</sub> 通道的气体开放剂<sup>[5]</sup>。另外也有研究表明 H<sub>2</sub>S 对 K<sub>ATP</sub> 通道的作用不依赖于 cGMP 介导的磷酸化途径, 外源性和内源性 H<sub>2</sub>S 通过调节 K<sub>ATP</sub> 通道的活性来调节血管平滑肌的舒缩性<sup>[6]</sup>。

同时有研究表明 H<sub>2</sub>S 也具有收缩血管效应, 对低氧性血管收缩具有介导作用<sup>[7]</sup>, 采用浓度为 10 ~ 100 μmol/L 的 NaHS 可逆转异丙肾上腺素的血管舒张作用, 预先给予相同浓度的 NaHS 可使沙丁胺醇和腺苷酸环化酶激活剂(Forskolin)的血管舒张效应减弱, 并且可逆转 Forskolin 诱导的 cAMP 的聚集作用, 而应用 K<sub>ATP</sub> 钾通道阻止剂后, 无上述血管收缩效应, H<sub>2</sub>S 的血管收缩效应可能包含 cAMP 途径<sup>[8]</sup>。

### 2.2 心脏负性肌力、心脏功能调节作用

H<sub>2</sub>S 供体 NaHS (10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-3</sup> mol/L) 灌注离体的大鼠心脏, 浓度依赖性的抑制左心室内压最大变化速率。在 10<sup>-6</sup> ~ 10<sup>-4</sup> mol/L 范围内, NaHS 仅抑制左心室内压的变化率, 并不影响心率和冠脉血流灌注, 高浓度 NaHS (10<sup>-3</sup> mol/L) 灌注, 明显抑制心率及心室的收缩, 导致冠脉灌流量下降, 同时也观察到近生理浓度 H<sub>2</sub>S 抑制左心室功能, 推测生理条件下生成的内源性 H<sub>2</sub>S 可能调节心肌的舒缩活动。在体实验中发现, 静脉单次注射 NaHS 除了引起平均动脉压暂时下降外, 同时也引起心脏负性肌力作用, 除了左心室内压最大变化速率下降外, 左心室收缩末期压和左心室舒张末期压以及中心静脉压也显著下降。H<sub>2</sub>S 对心脏功能的这种调节作用, 除了与其

[收稿日期] 2008-12-19; [修回日期] 2009-01-12

[基金资助] 国家长江学者奖励计划; 国家杰出青年科学基金项目(30425010); 国家自然科学基金项目(30821001); 国家自然科学基金重点项目(30630031); 国家重点基础研究发展规划项目(2006CB503807)资助。

[作者简介] 王新宝, 男, 博士研究生。主攻方向: 心肺血管疾病。

对心脏的直接作用有关外,还与其扩张动静脉减少静脉回流和减轻心脏前后负荷有关<sup>[9]</sup>,具有臭鸡蛋气味的 H<sub>2</sub>S 气体可能是心血管功能的调节因子<sup>[10]</sup>。

### 2.3 抑制血管平滑肌细胞增殖

H<sub>2</sub>S 可抑制平滑肌细胞增殖,细胞核增殖抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和尾加压素 (U-II) 具有促进平滑肌细胞及内皮细胞增殖的作用,在低氧大鼠中 PCNA 和 U-II 表达均明显增加,给予外源性 H<sub>2</sub>S 后肺动脉平滑肌 PCNA 和 U-II 表达减弱,表明 H<sub>2</sub>S 对大鼠肺动脉平滑肌细胞有明显抑制作用,抑制了 U-II 促分裂作用<sup>[11]</sup>。在体外培养的大鼠血管平滑肌细胞上发现, H<sub>2</sub>S 呈浓度 (5 × 10<sup>-5</sup> ~ 5 × 10<sup>-4</sup> mol/L) 依赖地抑制内皮素-1 诱导的细胞增殖效应,其效应与抑制内皮素-1 激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 有关,经 H<sub>2</sub>S 处理的细胞 MAPK 活性比单独用内皮素-1 (ET-1) 组降低 7.4% ~ 33.6% (P < 0.05 或 P < 0.01),推测其抑制增殖效应可能与其能够抑制 MAPK 激活有关<sup>[12]</sup>。并可能通过下调凋亡抑制因子 Bcl-2 及 NF-κB 水平,最终激活效应因子 caspase-3 而促进血管平滑肌细胞凋亡,缓解血管结构重建,维持血管的正常结构和功能<sup>[13]</sup>。

## 3 H<sub>2</sub>S 与心血管疾病

### 3.1 肺动脉高压

在低氧性肺动脉高压 (HPH) 大鼠模型上观察到低氧时大鼠血浆中 H<sub>2</sub>S 含量明显减少,低氧可能抑制了肺组织中 CSE 酶活性,CSE 酶活性的降低可能与血浆中 H<sub>2</sub>S 量下降有关。低氧时肺组织中 CSE mRNA 的含量下降,提示低氧可以抑制 CSE 的基因表达,肺组织中 CSE 酶活性的下降与低氧抑制其基因表达有关<sup>[14]</sup>。内源性硫化氢生成减少参与了大鼠 HPH 发病过程,外源性硫化氢可以拮抗 HPH,对肺动脉高压的发病起到保护作用, H<sub>2</sub>S 可降低肺动脉压力,抑制肺动脉平滑肌细胞增殖,在低氧性肺动脉高压及肺血管结构重建的形成中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。

而在大鼠高肺血流肺动脉高压动物模型中,分流手术后 4 周分流组大鼠体内的 H<sub>2</sub>S 生成增加,此时肺动脉压力与对照组比较无明显变化,无肺动脉高压形成;而应用 D, L-映丙基甘氨酸抑制了内源性 H<sub>2</sub>S 产生后,体内的 H<sub>2</sub>S 生成减少,肺动脉平均压升高,形成肺动脉高压,并伴有心脏增大,右心室肥厚。提示内源性 H<sub>2</sub>S 在高肺血流性肺动脉高压形成的早期通过扩张肺动脉降低了血管阻力而缓解

了肺动脉压力的升高。而当内源性 H<sub>2</sub>S 的生成被阻断后,其扩血管效应消失,血管阻力增加,肺动脉压力升高,说明内源性 H<sub>2</sub>S 在高肺血流性肺动脉高压形成的早期发挥重要的内源性保护作用<sup>[16]</sup>。应用外源性 H<sub>2</sub>S 供体 (NaHS) 升高了肺组织 H<sub>2</sub>S 含量但降低了升高的肺动脉压力,在肺动脉高压形成的晚期,内源性 H<sub>2</sub>S 生成减少,提示 H<sub>2</sub>S 可能参与调节高肺血流性肺动脉高压的形成。肺血管结构重建是高肺血流量所致肺动脉高压的重要病理基础,内源性 H<sub>2</sub>S 体系 CSE mRNA 表达、CSE 活性及血浆 H<sub>2</sub>S 含量下降可能在其形成中起重要的作用,内源性 H<sub>2</sub>S 产生减少,直接开放血管平滑肌细胞膜 K<sub>ATP</sub> 通道能力下降,使血管张力升高,肺动脉高压形成<sup>[17]</sup>。进一步的研究表明 H<sub>2</sub>S 可能通过增加肺动脉壁胶原成分的降解、减少胶原含量,并且可能通过降低血管活性肽 ET-1 及结缔组织生长因子在肺组织的表达参与调节高肺血流性肺动脉高压的形成,从而在高肺血流性肺动脉高压形成中发挥调节作用<sup>[18]</sup>。

### 3.2 高血压

内源性 H<sub>2</sub>S 生成减少是维持机体基础血压的重要因素,也是自发性高血压形成的重要原因,给予外源性 H<sub>2</sub>S,提供了干预大鼠高血压形成的新思路。在自发性高血压大鼠模型, H<sub>2</sub>S 的含量和生成速率显著降低,与 H<sub>2</sub>S 合成密切相关的 CSE 基因表达受到抑制,提示 H<sub>2</sub>S/CSE 系统参与高血压的形成<sup>[19]</sup>,胸主动脉 H<sub>2</sub>S/CSE 体系受到严重抑制,是高血压形成及高血压主动脉结构重建的重要因素,外源性给予 H<sub>2</sub>S 有助于缓解高血压胸主动脉结构重建的形成<sup>[20]</sup>。内源性 H<sub>2</sub>S 下调可促进正常大鼠及自发性高血压大鼠的主动脉平滑肌细胞增殖,而外源性补充 H<sub>2</sub>S 可抑制自发性高血压大鼠的主动脉平滑肌细胞异常增殖,ERK 信号途径可能介导 H<sub>2</sub>S 抑制主动脉平滑肌细胞增殖的分子机制<sup>[21]</sup>。在原发性高血压患者中存在同型半胱氨酸和 H<sub>2</sub>S 的代谢不平衡,血浆 H<sub>2</sub>S 在经治疗的高血压患者组中明显低于正常对照组,高血压合并冠心病及糖尿病患者的血浆 H<sub>2</sub>S 浓度均明显低于单纯高血压患者<sup>[22]</sup>,在经治疗的高血压患者中,随着血压水平的增加,NO 及 H<sub>2</sub>S 水平均逐渐降低,3 级高血压水平患者的 H<sub>2</sub>S 及 NO 浓度均明显低于血压控制良好者,该研究结果表明作为气体信号分子, H<sub>2</sub>S 和 NO 在高血压的发生和发展中均具有重要作用<sup>[23]</sup>。

### 3.3 冠心病

随着冠心病临床严重程度增加和血管病变支数

及病变严重程度增加,血浆  $H_2S$  含量呈下降趋势。而在冠心病患者中, $H_2S$  的血浆含量在吸烟者较不吸烟者、高血压者较无高血压者皆显著下降,与血糖呈高度负相关;表明血浆  $H_2S$  含量的减少可能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, $H_2S$  有望成为冠心病患者新的临床监测指标之一<sup>[24]</sup>。外源性给予  $H_2S$  的供体 NaHS 后,不仅减少心肌缺血大鼠的死亡率、改善左室收缩、舒张功能,且减少白细胞的黏附、心肌纤维细胞的增生和肥大以及抗脂质过氧化作用(包括减少心肌脂质过氧化终产物丙二醛和血浆中丙二醛及共轭二烯烃的含量)<sup>[25]</sup>。王燕飞等<sup>[26]</sup>研究表明在 Apo E 基因敲除(Apo E<sup>-/-</sup>)小鼠中,血清中总胆固醇(TCHO)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平明显升高,高密度脂蛋白(HDL-C)和  $H_2S$  含量明显下降,主动脉根部出现明显斑块,而给予 NaHS 后,Apo E<sup>-/-</sup>小鼠血清中 TCHO、LDL-C 和 HDL-C 水平无明显变化,而血清中  $H_2S$  的含量明显升高,主动脉根部动脉粥样硬化斑块明显缩小,表明  $H_2S$  可以延缓动脉粥样硬化的进程,缩小动脉粥样硬化斑块形成。以上研究表明  $H_2S$  在冠心病发病过程中具有重要的病理生理意义。

### 3.4 心肌缺血再灌注损伤

有研究表明外源性  $H_2S$  对心肌缺血再灌注损伤具有保护作用, $K_{ATP}$  通道的开放是减少心肌梗死面积的机制之一<sup>[27]</sup>。内源性  $H_2S$  的产生对周围缺血组织具有保护作用, $H_2S$  在内源性细胞保护机制中具有重要作用,并且活化热休克蛋白 72 的表达可能是外源性  $H_2S$  的心肌保护作用机制之一<sup>[28]</sup>。在大鼠心肌缺血再灌注模型中,硫化氢具有有效的抗氧化作用<sup>[29]</sup>,使超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶不同程度升高,降低了脂质过氧化,减少其产物 MDA 的生成,增加内源性抗氧化酶系统活性和直接去除部分自由基来改善缺血再灌注损伤的作用<sup>[30]</sup>。同时限制 TNF- $\alpha$  的产生<sup>[31]</sup>,也可限制导致细胞死亡的下游区 caspase-3 和 PARP 两个关键酶的表达,结果降低了心肌细胞凋亡的数量,这一作用的发挥与其对心脏的保护作用有关,利用这一治疗作用为临床中减轻缺血再灌注损伤提供有效的治疗方法<sup>[32]</sup>。

另外有研究表明在缺血前给予 NaHS 进行预处理也具有心脏保护作用,其机制可能与  $H_2S$  激活肌膜  $K_{ATP}$  通道和促使 NO 的释放有关<sup>[33]</sup>,并且与激活 ERK 和 PI3K/Akt 途径有关<sup>[34]</sup>。生理浓度的外源性 NaHS(0.1 ~ 10  $\mu\text{mol/L}$ )处理后可减轻离体大鼠心脏

的缺血再灌注损伤,而高浓度的 NaHS(100  $\mu\text{mol/L}$ )无上述心脏保护作用,其机制可能是损伤心肌细胞对  $H_2S$  的敏感性增加,高浓度超过了生理效应的范围而导致毒性作用<sup>[35]</sup>。

### 3.5 休克

休克是小儿及成人重要的心血管急症,阐明其发病机制是重要科学问题。在感染性休克和内毒素休克大鼠模型中,胸主动脉组织中  $H_2S$  和 NO 含量明显高于对照组,两者分别与平均动脉压、心率、左室收缩功能和舒张功能呈高度负相关<sup>[36]</sup>。Mok 等<sup>[37]</sup>研究表明在出血性休克大鼠中,肝脏组织匀浆和血浆中的  $H_2S$  浓度明显增高,而在休克前 30 min 或休克后 60 min 给予炔丙基甘氨酸(PPG,CSE 抑制剂)或格列苯脲,动脉血压较休克组大鼠升高;另外,在炎症中, $H_2S$  具有促炎症反应的作用,给予 PPG 可以抑制肝脏和肺中髓过氧化物酶的活性,降低血浆中 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-6 的水平<sup>[38]</sup>,也可降低脂多糖诱导的炎症中血浆和肝脏中  $H_2S$  的生成同时表现一定的抗炎作用<sup>[39]</sup>,以上研究表明内源性  $H_2S$  的生成在休克发病过程中具有重要的作用,其机制可能与  $H_2S$  的舒张血管和促炎症反应有关。

$H_2S$  是心血管功能调节的新型气体信号分子,对整个心血管系统结构和功能的调节具有普遍性作用, $H_2S$  具有舒张血管、抑制心肌的收缩功能和抑制平滑肌细胞的增殖,在肺动脉高压、高血压病、冠心病、心肌缺血再灌注损伤、休克和心脏功能的发病机制中具有重要的作用, $H_2S$  与其它气体信号分子以及血管活性物质之间的相互作用尚未明了,研究  $H_2S$  的心血管效应及其作用机制具有重要的理论意义和临床应用价值<sup>[40]</sup>。

### [参 考 文 献]

- [1] 耿彬,闫辉,钟光珍,张春雨,陈晓波,蒋宏峰,等. 硫化氢-心血管功能调节的新型气体信号分子[J]. 北京大学学报(医学版), 2004, 36(1):106.
- [2] Stipanuk MH, Beck PK. Characterization of enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat[J]. Biochem J, 1982, 206(2):267-277.
- [3] Wang R. Two's company, three's crowd; can  $H_2S$  be the third endogenous gaseous transmitter? [J]. FASEB J, 2002, 16(13): 1792-1798.
- [4] Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator[J]. J Neurosci, 1996, 16(3):1066-1071.
- [5] Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of  $H_2S$  as a novel endogenous gaseous KATP channel opener[J]. EMBO J, 2001, 20(21):6008-6016.
- [6] Tang G, Wu L, Liang W, Wang R. Direct stimulation of KATP

- channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(6):1757-1764.
- [7] Olson KR, Forgan LG, Dombkowski RA, Forster ME. Oxygen dependency of hydrogen sulfide-mediated vasoconstriction in cyclostrome aortas[J]. *J Exp Biol*, 2008, 211(14):2205-2213.
- [8] Lim JJ, Liu Y, Khin ESW, Bian JS. Vasoconstrictive effect of hydrogen sulfide involves down regulation of cAMP in vascular smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 295(5):C1261-1270.
- [9] Geng B, Yang J, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, et al. H<sub>2</sub>S generated by heart in rat and its effects on cardiac function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(2):362-368.
- [10] 杜军保,陈晓波,耿彬,蒋宏峰,唐朝枢. 硫化氢作为心血管信号分子的研究[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2002, 34(2):187.
- [11] Jin HF, Cong BL, Zhao B, Zhang CY, Liu XM, Zhou WJ, et al. Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling[J]. *Life Sci*, 2006, 78(12):1299-1309.
- [12] Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells[J]. *Heart Vessels*, 2004, 19(2):75-80.
- [13] 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.
- [14] 张春雨,杜军保,卜定方,闫辉,斯琴,唐朝枢. 低氧性肺动脉高压大鼠肺组织硫化氢的变化[J]. *基础医学与临床*, 2004, 24(2):145-148.
- [15] 陈晓波,杜军保,张春雨,唐朝枢. 新型气体信号分子硫化氢对低氧性肺动脉高压和肺血管结构重建的调节作用[J]. *中华儿科杂志*, 2004, 42(4):303-304.
- [16] 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.
- [17] 石琳,杜军保,卜定方,齐建光,魏冰,唐朝枢,等. 高肺血流量对肺血管结构及胱硫醚-γ-裂解酶基因表达的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2003, 35(6):566-570.
- [18] 李晓惠,杜军保,唐朝枢. 硫化氢供体对高肺血流性肺动脉高压大鼠肺动脉胶原含量及代谢的影响[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(6):760-764.
- [19] Yan H, Du J, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 313(1):22-27.
- [20] 闫辉,杜军保,唐朝枢. 自发性高血压大鼠硫化氢/胱硫醚-γ-裂解酶体系的实验观察[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(13):1114-1117.
- [21] 金红芳,田悦,闫辉,唐朝枢,杜军保. 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.
- [22] 孙宁玲,喜杨,杨松娜,马旗,唐朝枢. 新型气体信号分子硫化氢与同型半胱氨酸在高血压患者中的变化探讨[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(12):1145-1148.
- [23] 喜杨,孙宁玲,马旗. 气体信号分子硫化氢与一氧化氮在高血压患者中的变化探讨[J]. *中国循环杂志*, 2007, 22(4):246-249.
- [24] 江海龙,吴宏超,李志梁,耿彬,唐朝枢. 冠心病患者血浆中新型气体信号分子硫化氢的变化[J]. *第一军医大学学报*, 2005, 25(8):951-954.
- [25] Geng B, Chang L, Pan CS, Qi YF, Zhao J, Pang YZ, et al. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(3):756-763.
- [26] 王燕飞,唐朝枢,杜军保. 硫化氢供体对 Apo E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的调节作用[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(10):1293-1296.
- [27] Johansen D, Ytrehus K, Baxter GF. Exogenous hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) protects against regional myocardial ischemia-reperfusion injury evidence for a role of K-ATP channels[J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101(1):53-60.
- [28] Bliksøen M, Kaljusto ML, Vaage J, Stensløkken KO. Effects of hydrogen sulphide on ischaemia-reperfusion injury and ischaemic preconditioning in the isolated, perfused rat heart [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(2):344-349.
- [29] Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Boon-Seng W, Cheung NS, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? [J]. *J Neurochem*, 2004, 90(3):765-768.
- [30] 常芳,李凌,常庆. 硫化氢对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中原医刊*, 2005, 32(9):2-3.
- [31] Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(4):1210-1224.
- [32] Sodha NR, Clements RT, Feng J, Liu Y, Bianchi C, Horvath EM, et al. The effects of therapeutic sulfide on myocardial apoptosis in response to ischemia-reperfusion injury[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 33(5):906-913.
- [33] Pan TT, Feng ZN, Lee SW, Moore PK, Bian JS. Endogenous hydrogen sulfide contributes to the cardioprotection by metabolic inhibition preconditioning in the rat ventricular myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(1):119-130.
- [34] Hu YS, Chen X, Pan TT, Neo KL, Lee SW, Khin ESW, et al. Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways[J]. *Eur J Physiol*, 2008, 455(4):607-616.
- [35] Ji Y, Pang QF, Xu G, Wang L, Wang JK, Zeng YM. Exogenous hydrogen sulfide postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 587(1-3):1-7.
- [36] Yan H, Du JB, Tang CS, Geng B, Jiang H. Changes in arterial hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) content during septic shock and endotoxin shock in rats[J]. *J Infect*, 2003, 47(2):155-160.
- [37] Mok YY, Atan MS, Ping CY, Wang ZJ, Bhatia M, Mochhala S, et al. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 143(7):881-889.
- [38] Mok YY, Moore PK. Hydrogen sulphide is pro-inflammatory in haemorrhagic shock [J]. *Inflamm Res*, 2008, 57(11):512-518.
- [39] Li L, Bhatia M, Zhu YZ, Zhu YC, Ramnath RD, Wang ZJ, et al. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse [J]. *Faseb J*, 2005, 19(9):1196-1198.
- [40] 田悦. 低氧性肺动脉高压发生机制中气体信号分子的病理生理学意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(1):98-101.