

·综述·

新型气体信号分子硫化氢和肝纤维化关系的研究进展

李秀芬 郑永平 吴林

【关键词】 硫化氢； 肝纤维化； 肝星状细胞； 门静脉压

内源性硫化氢(H_2S)是继一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)后发现的第 3 种气体信号分子^[1]。研究发现 H_2S 具有抗氧化、抗凋亡、抗炎、抗纤维化、细胞保护、舒张血管、降低门脉压、改善肝功能、保护心肌、抗动脉粥样硬化、调节神经退行性变等生理作用^[2-6]。肝纤维化是肝硬化的早期阶段,肝星状细胞(HSC)的激活是肝纤维化进程中的关键步骤,有研究发现 H_2S 能影响 HSC 的激活,对肝纤维化具有潜在治疗作用^[7]。现就 H_2S 与肝纤维化的关系概述如下。

1 肝纤维化和 HSC

肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时,肝脏中胶原蛋白等细胞外基质(ECM)的增生与降解失衡,导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的病理过程;进一步造成肝小叶结构改造,假小叶及结节形成,最终发展为肝硬化^[8]。在肝损伤中 HSC 是 ECM 的主要来源,活化的 HSC 又称肌成纤维母细胞,通过自分泌和旁分泌信号途径产生大量刺激 ECM 沉积的生长因子,HSC 在肝纤维化发生发展及转变中处于中心细胞环节地位^[9]。

2 内源性 H_2S 的来源和代谢

2.1 体内 H_2S 的来源: H_2S 在体内合成分为酶途径和非酶途径。酶途径以 L-半胱氨酸和同型半胱氨酸为底物,在吡多醛-5'-磷酸依赖性酶的催化作用下产生 H_2S ^[10]。Modis 等^[11]研究发现,在神经系统中 3-巯基丙酮酸硫基转移酶和半胱氨酸转氨酶催化下可产生 H_2S 。非酶途径是体内的糖通过糖酵解与硫元素结合

生成少量 H_2S 。肠道菌群、元素硫非酶还原也能产生 H_2S ^[11]。

2.2 H_2S 在体内的分布:有研究发现,肝脏是体内 H_2S 生成的主要部位,肝内的 H_2S 生成率明显高于其在回肠和动脉的生成率,可能对维持循环血液中 H_2S 浓度起重要作用^[12]。

2.3 H_2S 在体内的代谢: H_2S 在体内水解生成 HS^- 和 S^{2-} ,1/3 以气体形式存在,2/3 以巯基化钠($NaHS$)形式存在,一方面保证了 H_2S 在体内的稳定,另一方面也不会改变内环境的 pH 值^[13]。 H_2S 在体内可代谢为蛋白质加合物、甲硫醇与二甲基二硫化物,还可通过非酶促反应生成硫代硫酸盐、多聚硫化物和硫元素^[14]。

3 H_2S 和肝纤维化之间的关系

3.1 H_2S 对氧化损伤的作用:HSC 激活是肝纤维化发生中的重要环节,主要由 ECM 环境变化和受损肝细胞产生的过氧化物等产物引起肝细胞膜损伤,以及脂质过氧化过程中为纤维化的产生提供活性氧^[15]。氧化和抗氧化损伤的失衡可以促进 HSC 的增殖,导致胶原合成增加。 H_2S 能中和氧自由基、过氧亚硝酸盐、次氯酸和高半胱氨酸等多种活性粒子,低浓度 H_2S 可提高内源性抗氧化酶系统活性及抗氧化剂间发生协同作用^[1]。王兴民等^[16]在肺缺血/再灌注损伤(LIRI)模型大鼠上发现,外源性 $NaHS$ 能升高超氧化物歧化酶(SOD),降低脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量,提示 H_2S 有抗氧化应激作用。Tan 等^[7]研究发现, H_2S 能在一定范围内抑制氧化应激状态下 HSC 的增殖,下调 α -肌动蛋白(α -SMA)表达,抑制细胞进入合成期,且减少氧化应激状态下的氧化损伤,提高抗氧化能力,有一定的肝脏保护作用。

3.2 H_2S 对炎症的作用:HSC 在受到刺激时活化、增殖,分泌过多的胶原物质及胶原降解物,导致胶原物质沉积,形成纤维化。Fiorucci 等^[17]研究发现,肝硬化

门静脉血中 H_2S 浓度随着肝脏病变的加重而逐渐降低,HSC 的激活能下调 CSE mRNA 表达,减少 H_2S 的产生,促进肝纤维化的进程,形成恶性循环;给予 $NaHS$ 能上调 CSE 水平,增加 H_2S 含量,缓解 HSC 增殖。有研究发现, GYY4137(新型 H_2S 外源性供体)可以减少促炎症因子的产生,增强抗炎物质的分泌,保护机体免受内毒素血症,抑制 HSC 增殖^[18]。周晓红等^[19]报道了外源性 H_2S 具有抗内毒素所致急性肺损伤的作用,提示可能与其减轻中性粒细胞所致肺过度的炎症反应以及下调 NO /一氧化氮合酶(iNOS)体系、上调 CO /血红素氧合酶-1(HO-1)体系有一定关系。另有研究表明,阻止 p38 丝裂素活化蛋白激酶/c-Jun 氨基末端激酶(p38MAPK/JNK)、核转录因子- κ B(NF- κ B)途径可能是 H_2S 发挥抗炎作用的机制^[20]。

3.3 H_2S 对门静脉高压的作用: H_2S 是重要的内源性血管舒张因子,用不同浓度的 H_2S 能够使预收缩的门静脉、胸主动脉及肺动脉等呈浓度依赖性舒张^[10]。在肝硬化模型中, HSC 的 CSE 活性及 H_2S 含量降低,窦周收缩增强,肝内血流阻力升高,加剧门静脉高压^[21-22]。肝内 H_2S 合成减少,对 I、III 型胶原合成的抑制作用降低,造成肝硬化门静脉高压^[23]。刘维国等^[24]发现,门静脉血中 H_2S 含量与肝硬化程度呈负相关, $NaHS$ 处理组大鼠门静脉压力较未处理组明显降低, H_2S 和 CSE 含量增加。 H_2S 可通过舒张血管平滑肌(VSM)及减轻 HSC 的收缩,降低肝内阻力,证实了 H_2S 是肝脏微循环中重要的舒血管物质^[25]。目前研究认为, H_2S 诱导的血管舒张作用主要是通过以下机制:① H_2S 可兴奋肝内血管平滑肌内 K_{ATP} 通道,使细胞膜超极化,舒张肝内阻力血管,改善肝内微循环^[26]。② H_2S 可通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A(cAMP/PKA)信号通路减少细胞外 Ca^{2+} 内流,舒张血管^[28],

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.11.024

基金项目:广东省医药卫生科研项目(A2010585)

作者单位:515031 广东,中山大学附属汕头市中心医院内二科(李秀芬),消化内科(郑永平、吴林)

通信作者:郑永平,Email:zhengyongping@21cn.com

也可下调 Bcl-2 及 NF- κ B 水平,激活天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3, 促进血管平滑肌细胞凋亡^[27]。

3.4 H₂S 对肝功能的作用:Tan 等^[7]研究发现:分别给予四氯化碳(CCl₄)诱导的肝纤维化大鼠 NaHS 和炔丙基甘氨酸(PPG), NaHS 组大鼠较模型组肝纤维化指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、透明质酸酶(HA)均明显下降,白蛋白明显增加,PPG 组大鼠的结果则与之相反;同时 NaHS 组羟基脯氨酸和 α -SMA 较模型组明显下降,PPG 组则较模型组明显上升;病理切片观察发现,NaHS 组大鼠肝纤维化程度较模型组明显减轻,而 PPG 组明显加重。说明 H₂S 具有改善肝纤维化大鼠肝功能的作用。

4 展望

新型气体信号分子 H₂S 具有广泛的生理功能,已越来越受到人们的重视,目前在心血管系统方面的研究较深入。而 H₂S 与肝纤维化的关系也逐渐受到关注。H₂S 对抑制肝纤维化、降低门静脉高压、改善肝功能等方面具有积极的作用,但是否能够直接抑制 HSC 激活或促进其凋亡等仍有待进一步研究证实。

参考文献

- [1] Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter?. *FASEB J*, 2002, 16: 1792-1798.
- [2] Kimura H, Shibuya N, Kimura Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 17: 45-57.
- [3] Taniguchi S, Niki I. Significance of hydrogen sulfide production in the pancreatic β -cell. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116: 1-5.
- [4] Zhong X, Wang L, Wang Y, et al. Exogenous hydrogen sulfide attenuates diabetic myocardial injury through cardiac mitochondrial protection. *Mol Cell Biochem*, 2012, 371: 187-198.
- [5] Zhao ZZ, Wang Z, Li GH, et al. Hydrogen sulfide inhibits macrophage-derived foam cell formation. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236: 169-176.
- [6] Liaw RL, Srilatha B, Adaikan PG. Effects of hydrogen sulfide on erectile function and its possible mechanism(s) of action. *J Sex Med*, 2011, 8: 1853-1864.
- [7] Tan G, Pan S, Li J, et al. Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats. *PLoS One*, 2011, 6: e25943.
- [8] Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta*, 2006, 364: 33-60.
- [9] Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct*, 2003, 28: 105-112.
- [10] Stipanuk MH, Beck PW. Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat. *Biochem J*, 1982, 206: 267-277.
- [11] Módos K, Coletta C, Erdélyi K, et al. Intramitochondrial hydrogen sulfide production by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase maintains mitochondrial electron flow and supports cellular bioenergetics [published online ahead of print October 29, 2012]. *FASEB J*, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23104984>. Accessed October 30, 2012.
- [12] Huang S, Chua JH, Yew WS, et al. Site-directed mutagenesis on human cystathionine- γ -lyase reveals insights into the modulation of H₂S production. *J Mol Biol*, 2010, 396: 708-718.
- [13] Kimura H, Nagai Y, Umemura K, et al. Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7: 795-803.
- [14] 李康琪, 张广钦. 硫化氢对中枢神经系统作用的研究进展. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15: 1183-1188.
- [15] Friedman SL. Mechanisms of disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2004, 1: 98-105.
- [16] 王兴民, 季海峰, 王万铁, 等. 硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶系统在肺缺血/再灌注损伤中的作用. *中国中西医结合急救杂志*, 2010, 17: 155-158.
- [17] Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, 42: 539-548.
- [18] Robinson H, Wray S. A new slow releasing, H₂S generating compound, GYY4137 relaxes spontaneous and oxytocin-stimulated contractions of human and rat pregnant myometrium. *PLoS One*, 2012, 7: e46278.
- [19] 周晓红, 黄新莉, 韦鹏, 等. 硫化氢/胱硫醚- γ -裂解酶在内毒素急性肺损伤发生中的作用. *中国危重病急救医学*, 2009, 21: 199-202.
- [20] Gong QH, Shi XR, Hong ZY, et al. A new hope for neurodegeneration: possible role of hydrogen sulfide. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24 Suppl 2: 173-182.
- [21] Ebrahimkhani MR, Mani AR, Moore K. Hydrogen sulphide and the hyperdynamic circulation in cirrhosis: a hypothesis. *Gut*, 2005, 54: 1668-1671.
- [22] Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, et al. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31: 366-374.
- [23] Wei HL, Zhang CY, Jin HF, et al. Hydrogen sulfide regulates lung tissue-oxidized glutathione and total antioxidant capacity in hypoxic pulmonary hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29: 670-679.
- [24] 刘维国, 郑勇, 李文娟, 等. 硫化氢对大鼠实验性肝硬化门静脉压力的影响. *山东医药*, 2010, 50: 39-40.
- [25] Tang XQ, Chen RQ, Dong L, et al. Role of Paraoxonase-1 in the Protection of Hydrogen Sulfide-Donating Sildenafil (ACS6) Against Homocysteine-Induced Neurotoxicity [published online ahead of print July 29, 2012]. *J Mol Neurosci*, 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22843253>. Accessed October 30, 2012.
- [26] O'Sullivan SE. What is the significance of vascular hydrogen sulphide (H₂S)?. *Br J Pharmacol*, 2006, 149: 609-610.
- [27] Momot TV, Drugova ES, Kushnerova NF, et al. Prophylaxis of carbon bisulphide poisoning effects on lipid component of erythrocyte membrane in experiment. *Med Tr Prom Ekol*, 2012: 27-31.

(收稿日期: 2012-08-29)

(本文编辑: 李银平)