·综 述·

# 硫化氢及其外源性供体对心血管疾病治疗潜力的研究进展

李甜甜[1],郭丽[1*],张书虎[2]
([1]佳木斯大学附属第一医院心血管内科,佳木斯 154002;[2]哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科,哈尔滨 150086)

【摘 要】 硫化氢($H_2S$)被认为是继一氧化碳、一氧化氮后的第3大内源性气体信号分子,可在哺乳动物组织中合成,并能自由地穿过细胞膜,在包括心血管系统在内的多系统中发挥多种生物作用。心血管疾病是世界范围内死亡的主要原因,其具体发病机制尚未完全明确。近年来,越来越多的研究支持内源性 $H_2S$ 和外源性 $H_2S$ 供体化合物对动脉粥样硬化、心肌肥厚、心力衰竭和缺血/再灌注损伤等心血管疾病发挥保护作用,本文综述了此方面的研究进展,重点介绍了 $H_2S$ 以及各种外源性 $H_2S$ 供体在治疗心血管疾病中的潜力。

【关键词】 硫化氢;心血管疾病;动脉粥样硬化;心肌肥大;心力衰竭;缺血/再灌注损伤
【中图分类号】 R540.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.094

# Progess in research on therapeutic potential of hydrogen sulfide and its exogenous donors in cardiovascular diseases

LI Tian-Tian[1], GUO Li[1*], ZHANG Shu-Hu[2]
([1]Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154002, China; [2]Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Hydrogen sulfide ($H_2S$) is ranked after carbon monoxide and nitric oxide as the third largest endogenous gas signaling molecule. It can be synthesized in mammalian tissues and can freely pass through cell membrane. It can exerted a variety of biological effects in multiple systems including the cardiovascular system. Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, and its specific pathogenesis is not fully understood. In recent years, more and more studies have supported the protective effects of endogenous $H_2S$ and exogenous $H_2S$ donor compounds on such cardiovascular diseases as atherosclerosis, myocardial hypertrophy, heart failure and ischemia/reperfusion injury. In this paper, we review the research progress in this area, highlighting the potential of $H_2S$ and various exogenous $H_2S$ donors in the treatment of cardiovascular diseases.

【Key words】 hydrogen sulfide; cardiovascular disease; atherosclerosis; cardiac hypertrophy; heart failure; ischemia/reperfusion injury

*Corresponding author*: *GUO Li*, *E-mail*: *597847372@qq.com*

硫化氢(hydrogen sulfifide,$H_2S$)是一种无色、有臭鸡蛋味的水溶性气体[1],是继一氧化碳、一氧化氮后被发现的第3种重要的内源性气体信号分子[2,3],主要由胱硫醚β-合成酶(cystathionine beta-synthase,CBS)、胱硫醚γ-裂解酶(cyst-athionine gamma-lyase,CSE)产生,也可在α-酮戊二酸存在下的情况下通过非依赖性3-巯基-丙酮酸硫转移酶(3-mercapto-pyruvate sulfate transferase,3-MST)或半胱氨酸氨基转移酶(cysteine aminotransferase,CAT)产生[4]。在人类心血管系统中,CSE是主要的 $H_2S$ 生成酶;而在大鼠冠状动脉中产生 $H_2S$ 的酶主要是3-MST。$H_2S$ 可以在哺乳动物组织中合成,并能够在各种系统中自由穿过细胞膜而发挥多种生物效应[3]。目前大量研究报道了 $H_2S$ 在动脉粥样硬化、心脏重塑和心肌缺血/再灌注损伤中的治疗作用,其相关机制包括抗氧化、抑制细胞凋亡、促进血管生成、抗炎、调节离子通道等[5],本文将重点讨论 $H_2S$ 及其外源性供体在动脉粥样硬化、心脏重塑、心力衰竭和心肌缺血/再灌注损伤中的治疗潜力。

## 1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的病理基础为脂质代谢紊乱,动

收稿日期:2019-06-22;接受日期:2019-08-06
通信作者:郭丽,E-mail:597847372@qq.com

脉粥样硬化的发展涉及多种机制,包括内皮细胞损伤和功能障碍、炎症细胞聚集、泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖和迁移、钙化、纤维帽破裂和血栓形成等[6]。在 *CSE* 基因过表达的载脂蛋白 E(apolipoprotein E,ApoE)敲除鼠的主动脉组织中,内源性 $H_2S$ 生成增加,动脉粥样硬化斑块变小,血脂降低,由此可知 CSE 基因的激活减轻了 $ApoE^{(-/-)}$ 鼠动脉粥样硬化的严重程度[7]。新型的外源性 $H_2S$ 供体 GYY4137 可通过降低主动脉细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)和血凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1,LOX-1)的表达,增加内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)磷酸化来减轻 $ApoE^{(-/-)}$ 鼠主动脉粥样硬化斑块程度,改善主动脉内皮依赖性舒张功能[8]。硫氢化钠(sodiumhydrosulfide,NaHS)减轻动脉粥样硬化大鼠模型中动脉粥样硬化斑块的严重程度,降低内皮细胞内皮缩血管肽-1(endothelin-1,ET-1)的生成。$H_2S$ 可通过半胱氨酸 S-硫醇清除自由基并抑制氧化应激,发挥其细胞保护作用,从而抑制动脉粥样硬化[9, 10]。$H_2S$ 还能够通过上调血浆中一氧化氮的水平来抑制小鼠动脉粥样硬化以及血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs)的增殖和迁移。高脂饮食可显著降低动脉粥样硬化大鼠模型中血浆 $H_2S$ 和心钠素(atrial natriuretic peptide,ANP)水平,升高肾上腺髓质素(adrenomedullin,ADM)水平,而在采用 NaHS 治疗 8 周后,可逆转动脉粥样硬化大鼠模型中的上述变化[11]。$H_2S$ 诱导谷胱甘肽过氧化物酶 1 的 S-硫化反应,并通过促进谷胱甘肽合成进一步降低脂质过氧化作用和增强主动脉抗氧化防御能力[12]。在 $ApoE^{(-/-)}$ 鼠实验中,NaHS 或 GYY4137 通过直接 S-硫化作用减少动脉粥样硬化斑块面积,减轻巨噬细胞浸润和主动脉炎症,降低血浆脂质水平[13]。在振荡剪应力诱导的动脉粥样硬化模型中,CSE 表达下调,而在应用 NaHS 后可通过激活内皮型 eNOS,降低细胞间 ICAM-1 的表达,从而抑制振荡剪应力诱导的动脉粥样硬化。雌激素通过上调 CSE 的活性增加肝脏和血管中 $H_2S$ 的产生,从而抑制雌性小鼠的动脉粥样硬化[14]。

VSMCs 在动脉粥样硬化和侵入性干预后再狭窄等疾病中起着重要作用。S-双氯芬酸是一种新的含有 $H_2S$ 的分子,可抑制 VSMCs 增殖,故其可能在血管损伤后再狭窄中起保护作用。有研究证明,在家兔中诱导动脉粥样硬化病变,并以类似于球囊血管成形术的方式对家兔进行治疗后再用 NaHS 进行处理,结果显示 NaHS 可显著抑制新生内膜中 VSMCs 的增殖,而在加入 DL-脯氨酰甘氨酸后,VSMCs 增殖明显。因此,$H_2S$ 可减轻球囊血管成形术后内膜增生,抑制再狭窄的发生[15]。

## 2 心脏肥大和心力衰竭

心脏重塑是心脏大小、形状、结构和功能的渐进性病理变化,其特征在于进行性心脏肥大、心室扩张、心肌细胞纤维化、凋亡、血管功能障碍以及最终心力衰竭,预防或逆转心脏重塑是治疗心力衰竭的关键。心脏重塑机制复杂,受包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)、自噬、凋亡、炎症、基质金属蛋白酶、转录和转录后修饰等在内的多种因素影响[16]。多项研究表明,$H_2S$ 在心脏重塑过程中扮演重要角色。

### 2.1 $H_2S$ 对肾素-血管紧张素受体激动剂所致心脏重构的影响

过度刺激 β-肾上腺素能受体(β-adrenergic receptor,β-AR),可在心肌细胞中产生肥大效应,并能够迅速降低内源性 $H_2S$ 水平。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,G-6-PD)是产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)的限速酶,$H_2S$ 可使 G-6-PD 活性增强而抑制肾上腺素能受体过度刺激引起的心肌肥厚[17]。$H_2S$ 能抑制异丙肾上腺素(isoprenaline,ISO)诱导的心肌重构,抑制心肌细胞凋亡。ZYZ-802 是一种新合成的 HS-NO 杂合分子,可分解成 $H_2S$ 和一氧化氮,通过提高血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和环鸟苷 5′-单磷酸鸟苷水平来减轻 ISO 诱导的心力衰竭[18]。$H_2S$ 还通过抑制肥大细胞浸润和肾素脱颗粒来抑制局部肾素水平,从而改善 ISO 诱导的心力衰竭。

### 2.2 $H_2S$ 对压力超负荷所致心脏重塑的影响

Krüppel 样因子 5(Krüppel-like factor 5,KLF5)在心血管系统中发挥多种功能。在将小鼠 *KLF5* 基因敲除后可减轻其体内血管紧张素Ⅱ诱导的炎性血管反应和心肌肥厚[19]。GYY 4137 通过特异性蛋白 1 的 S-巯基化调节 KLF5 转录活性,抑制自发性高血压大鼠模型的心脏重构[20]。GYY 4137 还抑制心肌成纤维细胞 α-平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin,α-SMA)的表达,抑制高血压大鼠的心肌纤维化[21]。动物和人体研究表明,当左心室肥厚

时,连接蛋白43(connexin 43,Cx43)表达的变化和间隙连接的破坏是心律失常发生和发展的基础。$H_2S$通过降低心脏Ang-Ⅱ的活性和上调Cx43的表达,明显抑制腹主动脉缩窄引起的心肌肥厚和纤维化。*CSE*基因敲除小鼠经横主动脉缩窄手术后心肌肥厚明显加重,而*CSE*基因高表达的小鼠心肌肥厚则明显减轻。此外,$H_2S$还通过扩张血管和影响细胞外胶原代谢而改善慢性心力衰竭大鼠的心功能。$H_2S$可诱导基质金属蛋白-2(matrix metalloproteinases-2,MMP-2),从而增强VEGF的合成和血管生成,降低抗血管生成因子水平,并减轻压力超负荷小鼠心内纤维化和心脏重塑[22]。

### 2.3 $H_2S$对缺血性损伤所致心脏重塑的影响

$H_2S$通过抑制氧化应激、增加线粒体生物合成和减少细胞凋亡而改善缺血性心力衰竭[23],对心肌梗死后左室肥厚有良好的抑制作用。S-炔丙基半胱氨酸(S-propargyl-cysteine,SSPRC)是一种新型的内源性$H_2S$控释制剂,通过维持谷胱甘肽(glutathione GSH)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)等抗氧化分子的水平,降低心力衰竭大鼠左冠状动脉阻塞风险[24]。

### 2.4 $H_2S$对其他类型心脏重构的影响

在糖尿病性心肌病小鼠体内,$H_2S$水平低于正常水平。$H_2S$能够改善小鼠心肌的能量代谢,还可通过减少炎症、氧化应激和细胞凋亡来缓解病糖尿病性心肌病的发展。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia,HHcy)中同型半胱氨酸水平的升高是心脏病理重构的诱导因素。HHcy通过促进MEF2C-HDAC1复合物的形成,使肌细胞增强因子2c(myocyte enhancer factor 2c,MEF2C)失活,抑制心肌细胞miR-133a而引起心肌肥厚。$H_2S$通过激活心肌细胞MEF2C和诱导miR-133a抑制心肌肥厚[25]。在被动吸烟建立的大鼠左室重构模型中可知,$H_2S$能够通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B,PI3K/AKT)依赖的核因子E2相关因子(nuclear factor E2 related factors,Nrf2)信号激活而产生抗氧化作用,从而降低心室重构[26]。NaHS通过$K^-$通道和PI3K/AKT信号通路刺激大鼠心房钠尿肽的分泌,从而降低心房压力,减轻心力衰竭症状。

## 3 缺血/再灌注损伤

缺血性心脏病主要是由冠状动脉的动脉粥样硬化病变引起的心脏的供血减少,其中以心肌梗死最为严重,且死亡率较高。再灌注对改善缺血是必要的,但也会造成不可逆的心肌损伤。NaHS通过降低促炎细胞因子和诱导型eNOS、上调Akt/eNOS的表达来防止大鼠缺血/再灌注心脏损害[27]。NaHS通过热休克蛋白72的上调、磷酸化Akt和雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)的增加、线粒体通透性转换(mitochondria permeability transition,MPT)孔开口的抑制、心肌线粒体膜电位的增加、以及激活蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)调节细胞内$Ca^{2+}$超载来减少缺血/再灌注诱导的大鼠心脏梗死的面积。$H_2S$通过增强糖原合酶激酶-3β(glycogen synthase kinase-3β,GSK-3β)磷酸化和提高β-catenin浓度抑制急性心肌梗死造成的细胞死亡[28]。GYY4137可通过增强PI3K/Akt信号,降低大鼠心肌梗死面积的大小,抑制氧化应激和炎性因子的释放,减轻细胞凋亡。线粒体特异性$H_2S$供体AP39通过抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore,MPTP)开启和线粒体活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生,显著降低了大鼠心肌缺血/再灌注损伤引起的梗死面积[29]。

## 4 总结及展望

总之,$H_2S$对动脉粥样硬化、心脏肥大、心力衰竭和心肌缺血具有重要的保护作用,其机制包括抑制氧化应激反应、恢复线粒体功能、调节自噬、抗凋亡以及增加血管生成等。然而,这些保护作用的证据主要来自动物和细胞模型,尚缺乏强有力的临床证据。$H_2S$在全身自由循环,可在不同细胞间穿梭,并作用于各种细胞靶点,其作用并不局限于心血管,因此使用$H_2S$供体需要考虑其对整体生理和病理的影响,以避免$H_2S$在某些特殊情况下引起的不良反应。随着研究的不断深入,越来越多的富含$H_2S$的天然产物或合成化合物将被用于心血管疾病的治疗,这些化合物在心血管疾病中具有药物治疗相关性,并有希望以可持续的方式刺激内源性$H_2S$产生或释放生理浓度的$H_2S$。$H_2S$在心血管疾病中具有广阔的应用前景,但仍需进一步的基础及临床研究奠定其应用的理论和实践基础。

**【参考文献】**

[1] Wang Q, Wang XL, Liu HR, *et al*. Protective effects of cysteine analogues on acute myocardial ischemia: novel modulators of endogenous $H_2S$ production[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(10): 1155-1165. DOI: 10.1089/ars.2009.2947.

[2] Hartle MD, Pluth MD. A practical guide to working with $H_2S$ at the interface of chemistry and biology[J]. Chem Soc Rev, 2016,

45(22): 6108-6117. DOI: 10.1039/c6cs00212a.
[3] Szabo C. Roles of hydrogen sulfide in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications[J]. Antioxid Redox Sign, 2012, 17(1): 68-80. DOI: 10.1089/ars.2011.4451.
[4] Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 149: 101-109. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.11.019.
[5] Xu S, Liu Z. Targeting hydrogen sulfide as a promising therapeutic strategy for atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2014, 172(2): 313-317. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.01.068.
[6] Nowak WN, Deng J, Ruan XZ. Reactive oxygen species generation and atherosclerosis[J]. Arterioscl Throm Vas, 2017, 37(5): e41-e52. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309228.
[7] Cheung SH, Kwok WK, To KF. Anti-atherogenic effect of hydrogen sulfide by over-expression of cystathionine gamma-lyase (CSE) gene[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113038. DOI: 10.1371/journal.pone.0113038.
[8] Liu YH, Lu M, Xie ZZ, *et al*. Hydrogen sulfide prevents heart failure development *via* inhibition of renin release from mast cells in isoproterenol-treated rats[J]. Antioxid Redox Sign, 2014, 20(5): 759. DOI: 10.1089/ars.2012.4888.
[9] Xie L, Gu Y, Wen M, *et al*. Hydrogen sulfide induces Keap1 S-sulfhydration and suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis *via* Nrf2 activation[J]. Diabetes, 2016, 65(10): 3171-3184. DOI: 10.2337/db16-0020.
[10] Lin Y, Zeng H, Gao L, *et al*. Hydrogen sulfide attenuates atherosclerosis in a partially ligated carotid artery mouse model *via* regulating angiotensin converting enzyme 2 expression[J]. Front Physiol, 2017, 8: 782. DOI: 10.3389/fphys.2017.00782.
[11] 李薇, 杜军保, 金红芳. 硫化氢供体对动脉粥样硬化大鼠肾上腺髓质素及心钠素的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(10): 1119-1123. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.10.020.
Li W, Du JB, Jin HF. Effects of hydrogen sulfide donor on production of adrenomedullin and atrial natriuretic peptide in rats with atherosclerosis[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(10): 1119-1123. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.10.020.
[12] 张书虎, 李静, 马兰, 等. 硫化氢代谢与神经保护作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(4): 308-312. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.063.
Zhang SH, Li J, Ma L, *et al*. Hydrogen sulfide: metabolism and neuroprotection[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(4): 308-312. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.063.
[13] Du C, Lin X, Xu W, *et al*. Sulfhydrated sirtuin-1 increasing its deacetylation activity is an essential epigenetics mechanism of anti-atherogenesis by hydrogen sulfide[J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 30(2): 184-197. DOI: 10.1089/ars.2017.7195.
[14] Li H, Mani S, Wu L, *et al*. The interaction of estrogen and CSE/$H_2S$ pathway in the development of atherosclerosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2017, 312(3): H406-H414. DOI: 10.1152/ajpheart.00245.2016.
[15] Baskar R, Sparatore A, Soldato PD, *et al*. Effect of S-diclofenac, a novel hydrogen sulfide releasing derivative inhibit rat vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 594(1-3): 1-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.07.029.
[16] Fan DC, Qi JY, Zhang MZ. Insights of Chinese medicine on ventricular remodeling: multiple-targets, individualized-treatment[J]. Chin J Inter Med, 2017, 23(9): 643-647. DOI: 10.1007/s11655-017-2415-y.
[17] Chhabra A, Mishra S, Kumar G, *et al*. Glucose-6-phosphate dehydrogenase is critical for suppression of cardiac hypertrophy by $H_2S$[J]. Cell Death Discov, 2018, 4(1): 6. DOI: 10.1038/s41420-017-0010-9.
[18] Wu D, Hu Q, Xiong Y, *et al*. Novel HS-NO hybrid molecule (ZYZ-803) promoted synergistic effects against heart failure[J]. Redox Biol, 2018, 15: 243-252. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.020.
[19] Mcconnell BB, Yang VW. Mammalian Krüppel-like factors in health and diseases[J]. Physiol Rev, 2010, 90(4): 1337-1381. DOI: 10.1152/physrev.00058.2009.
[20] Wu D, Hu Q, Xiong Y, *et al*. Novel $H_2S$-NO hybrid molecule (ZYZ-803) promoted synergistic effects against heart failure[J]. Redox Biol, 2018, 15: 243-252. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.020.
[21] Meng G, Zhu J, Xiao Y, *et al*. Hydrogen sulfide donor GYY4137 protects against myocardial fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015: 691070. DOI: 10.1155/2015/691070.
[22] Givvimani S, Munjal C, Gargoum R, *et al*. Hydrogen sulfide mitigates transition from compensatory hypertrophy to heart failure[J]. J Appl Physiol, 2011, 110(4): 1093-1100. DOI: 10.1152/japplphysiol.01064.2010.
[23] Wu T, Li H, Wu B, *et al*. Hydrogen sulfide reduces recruitment of $CD11b^+Gr\text{-}1^+$ cells in mice with myocardial infarction[J]. Cell Transplant, 2017, 26(5): 753-764. DOI: 10.3727/0963689-17x695029.
[24] Huang C, Kan J, Liu X, *et al*. Cardioprotective effects of a novel hydrogen sulfide agent-controlled release formulation of S-propargyl-cysteine on heart failure rats and molecular mechanisms[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69205. DOI: 10.1371/journal.pone.0069205.
[25] Kesherwani V, Nandi SS, Sharawat SK, *et al*. Hydrogen sulfide mitigates homocysteine-mediated pathological remodeling by inducing miR-133a in cardiomyocytes[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 404(1-2): 241-250. DOI: 10.1007/s11010-015-2383-5.
[26] Zhou X, An G, Lu X. Hydrogen sulfide attenuates the development of diabetic cardiomyopathy[J]. Clin Sci, 2015, 128(5): 325-335. DOI: 10.1042/CS20140460.
[27] Issa K, Kimmoun A, Collin S, *et al*. Compared effects of inhibition and exogenous administration of hydrogen sulphide in ischaemia-reperfusion injury[J]. Crit Care, 2013, 17(4): R129. DOI: 10.1186/cc12808.
[28] Ge N, Liu C, Li G, *et al*. Hydrosulfide attenuates acute myocardial ischemic injury through the glycogen synthase kinase-3β/β-catenin signaling pathway[J]. Int J Med, 2016, 37(5): 1281-1289. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2538.
[29] Karwi QG, Bornbaum J, Boengler K, *et al*. AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide ($H_2S$) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling[J]. Brit J Pharmacol, 2017, 174(4): 287-301. DOI: 10.1111/bph.13688.

(编辑: 吕青远)