

氢(H_2S)是一种具有臭鸡蛋气味的有毒气体,广泛存在于哺乳动物体内。内源性 H_2S 主要由L-半胱氨酸通过酶促反应生成,关键的酶包括胱硫醚- β -合成酶(CBS)、胱硫醚- γ -裂解酶(CSE)和3-巯基丙酮酸转硫酶(MST)^[1]。CBS主要分布于中枢神经系统,CSE主要存在于中枢神经系统外的组织和器官。硫化氢是继NO和CO之后在机体内发现的第3种气体信号分子,具有调节炎症反应、舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖、保护心肌及脑细胞等功能^[2-6]。在脓毒症病人和脓毒症动物模型中发现,血浆 H_2S 水平明显升高并伴有组织CSE活性增加^[7];用CSE活性抑制剂(PAG)进行治疗能够明显降低 H_2S 水平,改善脓毒症症状,延长其生存时间,表明 H_2S 在脓毒症病理生理进程中起着重要作用。本文从3个方面对硫化氢在脓毒症发病中的作用机制进行总结。

一、促炎和抗炎作用

在脓毒症大鼠腹腔注射 H_2S 的供体NaHS能明显增加炎症因子表达,并加重全身炎症反应。大量研究表明, H_2S 的促炎作用是通过ERK/NF- κ B分子机制实现的^[8,9]。致炎物质(如G⁻菌或内毒素)与Toll样受体或巨噬细胞表面的CD14相互作用激活了转录因子NF- κ B,后者作为信号肽广泛参与了机体炎症反应发生和免疫调节。这一过程中, H_2S 能够增加NF- κ B活性,促进细胞因子和炎症介质的产生和释放,使用 H_2S 生成抑制剂PAG能够明显减少NF- κ B抑制物I κ B解离和ERK磷酸化,导致 H_2S 诱导的炎症因子水平(如IL-1 β ,IL-6,TNF- α ,单核细胞趋动蛋白-1等)下降,与应用NF- κ B抑制剂BAY11-7082和ERK激酶抑制剂PD98059后产生的炎症反应下调效果一致。体外研究也发现 H_2S 能够诱导人单核细胞株U937炎症因子表达,与体内促炎机制相同^[10]。另外,对肠系膜小静脉研究发现, H_2S 能够增加组织中黏附分子合成(如ICAM-1,P-选择素,E-选择素)和炎症细胞CXC家族趋化因子表达,导致白细胞在血管内皮上附着和沿管壁移动,促进了中性粒细胞局部浸润,这一促炎机制可能与K_{ATP}通道开放有关^[2,11,12]。同时, H_2S 也可通过调节炎症神经多肽(如P物质、降钙素基因相关肽等)的产生,促进脓毒症状态下的炎症反应^[13,14]。在正常小鼠中,给予NaHS能够增加肺脏P物质表达并促进肺炎症反应及其损伤发生,用神经激肽-1(NK1)受体拮抗剂CP-96345预处理有效地避免了这一现象,表明 H_2S 诱导的神经源性炎症也可能参与脓毒

症炎症发病机制^[15]。除此之外,有报道辣椒素受体阻断剂也能够抑制 H_2S 诱导的炎症反应,可能与辣椒素1-受体介导的机制有关^[16]。

H_2S 在局部炎症中则表现为抗炎效应。在NSAIDs诱导的脓毒症肠道炎症中, H_2S 能够抑制肠系膜静脉白细胞黏附和渗出,降低了TNF- α 、ICAM-1、LFA-1表达,抑制局部炎症反应^[17]。同时,低剂量 H_2S (2.0mmol/L)能够导致血中CD8⁺T和NK细胞死亡,抑制丝裂原诱导的T淋巴细胞增殖,减少IL-2表达,抑制机体特异和非特异机体免疫反应^[4,18]。有研究表明^[19],炎症刺激可通过NF- κ B途径促进星形神经细胞炎症介质合成而抑制CBS活性和 H_2S 合成,并且应用 H_2S 对细胞进行预处理可部分抑制其炎症反应,进一步证明了 H_2S 的抗炎效应。

二、 H_2S 与低血压和休克

H_2S 不仅参与了脓毒症炎症反应调节,而且在休克的发病机制中也发挥了重要作用^[20]。在脓毒症动物模型中,不仅血清中 H_2S 含量增加,而且动脉组织中 H_2S 含量也明显高于对照组^[21]; H_2S 水平与机体血压、心率、左心室收缩和舒张末压呈负相关^[22]。循环中 H_2S 能够通过开放心肌和血管平滑肌细胞上的K_{ATP}通道,使K⁺外流、细胞超极化,起负性心肌肌力和舒张血管作用从而降低机体血压^[23,24]。在内毒素休克模型中发现 H_2S 还能导致iNOs活性及NO生成增加,后者能够扩张血管,促进 H_2S 降血压作用^[25,26]。除此之外, H_2S 还能促进血管内皮细胞Ca²⁺依赖性K⁺通道开放进而舒张血管^[27]。在CSE缺陷或长期应用CSE抑制剂的动物,体内 H_2S 水平明显下降并最终发展成了高血压,进一步证明了 H_2S 舒张血管平滑肌调节血压的作用^[28,29]。有报道表明CSE抑制剂PAG或K_{ATP}通道阻断剂能够提高出血性休克大鼠血压,但不能改善脓毒症低血压、心动过速等循环衰竭的症状,可能与体内 H_2S 基础水平有关^[30,31]。以上研究表明内源性 H_2S 生成在休克发病过程中具有重要作用,其机制可能与其舒张血管和促进炎症反应有关。

三、器官损害与保护

研究发现脓毒症大鼠器官功能损伤与CSE和CSB活性及 H_2S 含量增加密切相关,用PAG对脓毒症大鼠进行治疗,可以减少血清中 H_2S 、ALT、AST、脂酶、肌酸激酶水平,并降低肝、肺、肾组织中脂过氧化物酶活性,显著改善肝细胞、胰腺、神经肌肉的损伤,

并且这种作用呈现剂量依赖性^[31]。在肺损伤研究中,尾静脉注射 LPS + NaHS 及 LPS + PAG, NaHS 促进了 LPS 诱导的肺组织病理损害并增加了组织中髓过氧化物酶(MPO)、丙二酰二醛(MDA)的含量,而 PAG 组的大鼠其肺损伤程度较对照明显减轻(P 均 < 0.05)^[32]。推测 H₂S 过度产生引起的器官损伤可能与 H₂S 促炎活性密切相关^[15]。但是随后进行类似实验中,却发现血中 H₂S 浓度和肺组织 CSE 活性均下降,并且外源性给予 H₂S 供体能够明显改善肺损伤^[33]。在脓毒症休克状态中,H₂S 可以直接或间接抑制血小板聚集,改善微循环功能,增加组织氧供和细胞呼吸,并同时抑制线粒体细胞色素 c 氧化酶活性,减少氧耗并维持能量平衡,对器官功能起保护作用^[34,35]。有研究发现,H₂S 可以通过诱导心肌细胞 GSK-3 β 磷酸化抑制 mPTP 开放,从而减少细胞凋亡,对心肌起到保护作用。另外,H₂S 也可作为还原剂,清除活性氮、氧自由基、脂过氧化物,减少氧化性应激引起的损伤,起到保护心血管和神经细胞作用,对神经元 HT22 体外研究也证实了这一点^[6]。

综上所述,H₂S 在脓毒症炎症反应、循环以及器官功能调节中发挥了重要作用。此外,H₂S 可以直接或间接抑制血小板聚集,改善机体微循环,提示对凝血功能调节有一定作用,还能直接作用于胰岛素分泌细胞,抑制胰岛素释放升高血糖^[34]。用类似于脓毒症状态下 H₂S 浓度对大鼠游离的颈动脉窦进行灌流,发现 H₂S 使压力反射曲线向下向左移动,明显提高了颈动脉窦对压力反射的敏感性。H₂S 的这些作用是否也参与了脓毒症的发病机制,还未被证实。

四、展 望

在脓毒症多器官衰竭以及休克状态下,H₂S 适应性降低了机体代谢水平,维持了 ATP 含量稳定,有效地保护了器官功能。其诱导的冬眠样假死模拟了冬眠状态的代谢更是受到了极大关注,丰富的临床前研究显示,这种方法很有可能在休克状态下使患者度过危难时期,为危重患者争取最佳抢救和治疗时机创造条件^[36]。另外,研究 H₂S 在脓毒症压力敏感性反射、糖代谢以及凝血中的作用,可以进一步为脓毒症发病机制研究及其临床治疗提供新思路。

参考文献

- 1 Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals [J]. *Amino Acids*,2004,26 (3):243-254
- 2 Zhang H, Zhi L, Mochhala S M, *et al.* Endogenous hydrogen sulfide regulates leukocyte trafficking in cecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *J Leukoc Biol*,2007,82 (4):894-905

- 3 Zanardo R C, Brancaleone V, Distrutti E, *et al.* Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation[J]. *FASEB J*,2006,20 (12):2118-2120
- 4 Mirandola P, Gobbi G, Sponzilli I, *et al.* Exogenous hydrogen sulfide induces functional inhibition and cell death of cytotoxic lymphocytes subsets[J]. *J Cell Physiol*,2007,213 (3):826-833
- 5 Kimura H, Nagai Y, Umemura K, *et al.* Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation[J]. *Antioxid Redox Signal*,2005,7 (5-6):795-803
- 6 Chen C Q, Xin, H & Zhu Y Z. Hydrogen sulfide: third gaseous transmitter, but with great pharmacological potential[J]. *Acta Pharmacol Sin*,2007,28 (11):1709-1716
- 7 Li L, Bhatia M, Zhu Y Z, *et al.* Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse [J]. *FASEB J*,2005,19 (9):1196-1198
- 8 Bhatia M. Hydrogen sulfide and substance P in inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*,12 (10):1191-1202
- 9 Shanmugam M K, Bhatia M. The role of pro-inflammatory molecules and pharmacological agents in acute pancreatitis and sepsis[J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*,9 (1):20-31
- 10 Zhi L, Ang A D, Zhang H, *et al.* Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF-kappaB pathway[J]. *J Leukoc Biol*,2007,81 (5):1322-1332
- 11 Tamizhselvi R, Moore P K, Bhatia M. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis attenuates chemokine production and protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury[J]. *Pancreas*,2008,36 (4):e24-31
- 12 Spiller F, Orrico M I, Nascimento D C, *et al.* Hydrogen Sulfide Improves Neutrophil Migration and Survival in Sepsis via K⁺ ATP Channel Activation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,
- 13 Zhang H, Hegde A, Ng S W, *et al.* Hydrogen sulfide up-regulates substance P in polymicrobial sepsis-associated lung injury[J]. *J Immunol*,2007,179 (6):4153-4160
- 14 Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists[J]. *Pharmacol Rep*,2007,59 (1):4-24
- 15 Bhatia M, Zhi L, Zhang H, *et al.* Role of substance P in hydrogen sulfide-induced pulmonary inflammation in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*,2006,291 (5):L896-904
- 16 Ang S F, Mochhala S M, Bhatia M. Hydrogen sulfide promotes transient receptor potential vanilloid 1-mediated neurogenic inflammation in polymicrobial sepsis[J]. *Crit Care Med*,38 (2):619-628
- 17 Zhang H, Bhatia M. Hydrogen sulfide: a novel mediator of leukocyte activation[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*,2008,30 (4):631-645
- 18 Valitutti S, Castellino F, Musiani P. Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response[J]. *Ann Allergy*,1990,65 (6):463-468
- 19 Lee M, Schwab C, Yu S, *et al.* Astrocytes produce the antiinflammatory and neuroprotective agent hydrogen sulfide[J]. *Neurobiol Aging*, 2009,30 (10):1523-1534

- 20 Jin H F, Du J B, Tang C S. [Significance of gaseous signal molecule in the pathogenesis of cardiovascular diseases][J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2005, 27 (4): 518 - 524
- 21 Hui Y, Du J, Tang C, *et al.* Changes in arterial hydrogen sulfide (H₂S) content during septic shock and endotoxin shock in rats[J]. J Infect, 2003, 47 (2): 155 - 160
- 22 陈晓波, 杜军保, 耿彬, 等. 感染性和内毒素性休克大鼠动脉组织中硫化氢的变化[J]. 基础医学与临床, 2003, 4: 384 - 387
- 23 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
- 24 Bhatia M. Hydrogen sulfide as a vasodilator[J]. IUBMB Life, 2005, 57 (9): 603 - 606
- 25 崔晓辉, 凌亦凌. 硫化氢在大鼠内毒素休克发生发展中的作用及其对一氧化氮和一氧化碳的影响[J]. 2007
- 26 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, 237 (3): 527 - 531
- 27 Zhao W, Wang R. H₂S - induced vasorelaxation and underlying cellular and molecular mechanisms[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283 (2): H474 - 480
- 28 Yang G, Wu L, Jiang B, *et al.* H₂S as a physiologic vasorelaxant; hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma - lyase[J]. Science, 2008, 322 (5901): 587 - 590
- 29 Wagner C A. Hydrogen sulfide: a new gaseous signal molecule and blood pressure regulator[J]. J Nephrol, 2009, 22 (2): 173 - 176
- 30 Mok Y Y, Atan M S, Yoke Ping C, *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
- 31 Collin M, Anuar F B, Murch O, *et al.* Inhibition of endogenous hydrogen sulfide formation reduces the organ injury caused by endotoxemia[J]. Br J Pharmacol, 2005, 146 (4): 498 - 505
- 32 Huang X L, Zhou X H, Wei P, *et al.* [The role of hydrogen sulfide in acute lung injury during endotoxic shock and its relationship with nitric oxide and carbon monoxide][J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88 (32): 2240 - 2245
- 33 Zhou X H, Huang X L, Wei P, *et al.* [Role of hydrogen sulfide/cystathionine - gamma - lyase system in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in rats][J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2009, 21 (4): 199 - 202
- 34 Zagli G, Patacchini R, Trevisani M, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits human platelet aggregation[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 559 (1): 65 - 68
- 35 Baumgart K, Radermacher P, Wagner F. Applying gases for microcirculatory and cellular oxygenation in sepsis: effects of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2009, 22 (2): 168 - 176
- 36 Wagner F, Asfar P, Calzia E, *et al.* Bench - to - bedside review: Hydrogen sulfide—the third gaseous transmitter; applications for critical care[J]. Crit Care, 2009, 13(3): 213

(收稿: 2010 - 12 - 18)

大蒜素的药理作用及其开发应用

高 甜 柴 惠 沃兴德

大蒜素 (allicin) 又名大蒜新素, 化学名二烯丙基三硫化物 ($\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{S} - \text{S} - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH}_2$), 是从蒜的球形鳞茎中提取的挥发性油状物, 为大蒜的主要有效成分, 被誉为天然广谱抗生素。近年来, 大蒜素以其来源广、结构简单、生物活性作用明显、不易产生耐药性、价格低廉等优点, 在防治心血管疾病的研究中日渐受到重视^[1]。大蒜素已被证实有抗心律失常、保护心肌、降低血压、抗动脉粥样硬化、改善冠心病心绞痛等作用。本文对其药理作用及开发应用的研究进展做一综述。

一、大蒜素的药理作用

1. 保护心肌作用: 近年临床观察发现, 大蒜素对心肌缺血再灌注损伤具防治作用。傅俊英等^[2]研究表明, 大蒜素在实验性兔心肌梗死模型中能够起到模拟缺血预处理延迟保护心肌的作用。史春志等^[3]对培养乳鼠心肌细胞缺氧/复氧 (A/R) 损伤模型进行的实验显示, 与 A/R 模型组比较, 缺氧预处理组 (AP 组) 和大蒜素预处理组 (G 组) 乳鼠的丙二醛 (MDA) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平降低, 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平则明显提高, 此外应用 DNA 琼脂糖凝胶电泳及原位末端标记法检测各组凋亡指数 (AI), 得出 AP 组、G 组的 AI 较 A/R 组显著降低。由此可见, 大蒜素有明显抗大鼠心肌缺血/再灌注损伤作用, 其作用机制可能与抗心肌细胞凋亡作用有关, 可有效减轻心肌细胞的损伤。

作者单位: 310053 杭州, 浙江中医药大学生命科学院

通讯作者: 沃兴德, 教授, 博士研究生导师, 电子信箱: woxdtem@126.com

仅为 2.5% (23/905)。这个差异在治疗开始 1 年后就出现了,并在整个研究过程中持续存在。女性患者所发生的骨折为非椎骨骨折,包括下肢和远端上肢。男性患者使用吡格列酮治疗的骨折发生率为 1.7% (30/1735),与安慰剂组的 2.1% (37/1728) 比较没有明显增加。对于使用吡格列酮治疗的患者,尤其是女性患者,要注意骨折的危险。

2010 年 7 月 14 日,美国 FDA 顾问委员会对罗格列酮的去留及相关问题进行讨论和表决,结果以 20:12 的投票结果,同意罗格列酮继续留在市场上,但多名成员认为须对其增加额外警示标签,甚至严格限制其处方。2010 年 9 月 23 日,欧洲药品管理局 (EMA) 发布公告,建议暂停罗格列酮及其复方制剂的上市许可,除非制药厂能够提供罗格列酮治疗效益大于风险的有力证据。同日,美国 FDA 发布信息,建议严格限制罗格列酮的使用。2010 年 9 月 25 日,中国 SFDA 发布声明,要求相关部门立即对罗格列酮及其复方制剂的安全性问题做出综合性评估,以采取相应监管措施。

六、结 语

尽管本类药物对心血管系统的不良影响争议极大,尚有待于进一步研究做出结论,但对某些心血管疾病(如心力衰竭)、女性骨骼和视力的不良影响比较明确。临床选用本类药物治疗 2 型糖尿病时,应详细询问患者病史,对于有心力衰竭、缺血性心血管疾病、肝病、眼底或视网膜膜疾病史患者,及女性骨折高危人群、高龄老年人等,尽可能避免使用本类药物,并应

常规做眼科检查,一旦出现异常应立即停药。

参考文献

- 1 Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, Oster G, Phillips LS. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*, 2003, 26 (11) : 2983 - 2989
- 2 Nissen S E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*, 2007, 356 (24) : 2457 - 2471
- 3 Home PD, Pocock SJ, Beck - Nielsen H, *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) : a multicentre, randomised, open - label trial. *Lancet*, 2009, 373 (9681) : 2125 - 2135
- 4 Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta - analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*, 2010, 170 (14) : 1191 - 1201
- 5 Graham DJ, Ouellet - Hellstrom R, MacCurdy TE, *et al.* Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*, 2010, 304 (4) : 411 - 418
- 6 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*, 2006, 355 (23) : 2427 - 2443
- 7 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (8) : 820 - 825
- 8 Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, *et al.* Rosiglitazone - associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from a diabetes outcome progression trial (ADOPT). *Diabetes Care*, 2008, 31 (5) : 845 - 851
- 9 World Health Organization. Latanoprost and rosiglitazone: macular edema. *WHO Drug Information*, 2009, 23 (3) : 207 - 208

(收稿: 2010 - 09 - 08)

硫化氢在脓毒症发病机制中的作用

乔 玮 柴 琛

脓毒症是全身炎症表现的外科感染的统称,是一种常见的由感染诱发的临床综合征。按照疾病严重程度大体可以分为脓毒症、严重脓毒症及休克、多器官功能障碍综合征 (MODS)/多器官功能衰竭 (MOF)

等。临床表现为全身炎症反应、代谢异常,并产生组织低灌注、多器官系统功能性或器质性损害。其发病机制非常复杂,主要原因是革兰阴性菌感染后释放内毒素,引起机体产生大量促炎介质和细胞因子,导致炎症反应失控,血管活性增加,机体低血流动力学,高代谢状态以及器官功能受损、休克甚至死亡。经过长期实践探索,对于脓毒症的治疗已经获得了重大突破。尽管如此,脓毒症的发病率仍在迅速上升,病死率仍维持在 20% ~ 40%,严重威胁人类健康。硫化

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (30700266); 2010 年兰州大学中央高校基本科研业务费自由探索项目 - 面上项目 (自然科学类) (lzujbky - 2010 - 146)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院普外一科

通讯作者: 柴琛, 副主任医师, 电子信箱: chasechai@gmail.com