【药物开发】 ·综 述·

硫化氢在氧化应激中的保护作用

肖 青，项蕾红，张成锋*
（复旦大学附属华山医院皮肤科，上海 200040）

摘要：硫化氢（H_2S）是继一氧化氮（NO）和一氧化碳（CO）之后被发现的第三种广泛参与机体多种生理、病理过程的气体信号分子。其可以直接清除活性氧（ROS），还可上调内源性的抗氧化系统，在多种器官和系统中发挥抗氧化应激与保护组织的作用，具有潜在的基础研究和临床应用前景。本文综述 H_2S 在抗氧化应激方面的研究进展。

关键词：硫化氢（H_2S）；氧化应激；保护作用
中图分类号：R34 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）07-0488-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.07.011

Protective effect of hydrogen sulfide on oxidative stress

XIAO Qing, XIANG Lei-hong, ZHANG Cheng-feng*
(*Department of Dermatology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China*)

Abstract: Hydrogen sulfide（H_2S）, the third endogenous gaseous signal molecule, is found after nitric oxide（NO）and carbon monoxide（CO）. H_2S is involved in many physiological and pathological processes of human body. It can clear reactive oxygen species（ROS）, up-regulate antioxidant level and play a protective role when human organs and systems are under oxidative stress. H_2S has a promising prospect in basic research and clinical application. This article describes the protective effect of H_2S on oxidative stress.

Key words: hydrogen sulfide（H_2S）; oxidative stress; protective effect

小气体信号分子是不稳定的生物介质，可自由通过细胞膜扩散转导细胞信号，从而减轻对膜受体和第二信使的需求。硫化氢（H_2S）是一种具有臭鸡蛋味道的有毒气体，也是继一氧化氮（NO）和一氧化碳（CO）之后的第三种气体信号分子。胱硫醚β-合成酶（CBS）、胱硫醚γ-裂解酶（CSE）及3-硫基丙酮酸硫基转移酶（3MST）可通过半胱氨酸或者同型半胱氨酸合成 H_2S[1-3]。人体内内源性 H_2S 首次在大脑中发现[4]。H_2S 是一种内皮源性超极化因子（EDHF），可引起血管内皮细胞和平滑肌细胞的超极化[5]。此外，H_2S 还具有广泛的生理和细胞保护作用，如舒张血管和降血压作用[6-7]，抗凋亡作用[8]，抗炎、抗纤维化作用，促血管生成[9-12]和抗氧化应激作用[13]。 氧化应激发生在各种有害刺激如缺血-再灌注、炎症性疾病过程中，病原微生物产生脂多糖，体内自由基、活性氧（ROS）和活性氮（RNS）含量增加，氧化程度超出机体氧化物清除能力，氧化系统和抗氧化系统失衡导致的组织损伤[14]。其中ROS包括超氧阴离子（O_2^-）、羟自由基（OH^-）和过氧化氢（H_2O_2）等；RNS包括NO、二氧化氮（NO_2）和过氧化亚硝酸盐（$ONOO^-$）等[15]。机体发生氧化应激后，能量代谢和细胞性状将发生改变，引起脂质过氧化、蛋白质变性、基因表达异常，最终导致人体出现各种疾病甚至死亡[16-17]。越来越多的研究揭

收稿日期：2018-03-29；**修回日期：**2018-05-23
作者简介：肖 青，硕士研究生，研究方向：色素性皮肤病。
通信作者：张成锋，副主任医师，博士，研究方向：色素性皮肤病，美容性皮肤病。
基金项目：国家自然科学基金面上项目（编号：81573064，81472901）。

示了 H_2S 抗氧化作用的潜在机制。研究显示，暴露于 37 ℃和 pH 7.4 的条件，80% 以上的 H_2S 分子可溶解于地表水中并分解成 H^+、HS^- 和 S^{2-}，其中 HS^- 作为一种单电子化学物质，具有很强的清除 ROS 功能 [18-19]。此外，H_2S 还可有效清除 $ONOO^-$。研究发现，低浓度的 H_2S 对 $ONOO^-$ 介导的酪氨酸硝化有明显的抑制作用。$ONOO^-$ 是由 NO 和 O_2^- 快速相互作用而形成的一种强氧化剂和细胞毒性物质 [20]。Whiteman 等 [21] 证明，H_2S 也可在体外清除 NO，形成一种新的亚硝基硫醇化合物。由此提示，H_2S 与自由基有直接的化学作用，可以抑制氧化应激。目前，针对 H_2S 的研究主要集中于对心血管循环系统及神经系统的调节作用。本文综述 H_2S 在抗氧化应激方面的研究进展。

1　H_2S 与心血管系统

H_2S 的供体包括 NaHS 和 Na_2S 等无机盐。生理情况下，心脏组织也可生成内源性 H_2S，其对心脏功能具有调节作用，给予外源性 H_2S 供体可减少心肌组织自由基生成，拮抗心肌缺血引起的心肌损伤 [22-23]。John 等 [24] 发现，静脉注射 Na_2S 可诱导心力衰竭模型小鼠核因子 E2 相关因子 2（Nrf 2）核定位，且模型小鼠心肌脂质过氧化（LPO）水平明显低于对照组，差异显著（$P < 0.05$）；研究进一步发现，H_2S 可能通过激活缺血性心力衰竭模型小鼠 Nrf2 信号通路发挥心肌保护作用。张鹏等 [25] 采用 H_2O_2 处理大鼠 H9c2 心肌细胞，建立心肌细胞损伤的体外模型，以模拟急性缺血 - 再灌注诱导的心肌细胞损伤，结果显示，H_2S 供体 8 L 可减轻氧化应激诱导的 H9c2 心肌细胞损伤，其机制可能与上调 Nrf2 表达有关。NaHS 后处理也可减轻缺血 - 再灌注诱导的心肌细胞损伤，一方面通过提高心肌细胞超氧化物歧化酶（SOD）活性，直接清除氧自由基；另一方面通过抑制 Ca^{2+} 内流，减轻缺氧 - 复氧时心肌细胞 Ca^{2+} 超负荷，从而减轻心肌细胞损伤 [26]。以上研究均证明，H_2S 在心血管系统中发挥着抗氧化的保护作用。

2　H_2S 与神经系统

H_2S 在生理浓度下可显著减轻 $ONOO^-$ 介导的对神经细胞氧化应激的损伤。研究发现，H_2S 可保护小鼠脑内皮细胞（bEnd3）免受甲硫氨酸（Met）诱导的氧化应激和细胞毒性，NaHS（0.05 mmol/L）预处理 bEnd3 细胞可抑制 Met 诱导的 H_2O_2、$ONOO^-$ 和 O_2^- 的生成，在自由基清除过程中，SOD 可将 O_2^- 转化为 H_2O_2，过氧化氢酶（CAT）可催化 H_2O_2 为 H_2O 和 O_2 [27]。Ji 等 [28] 研究发现，H_2S 可通过磷脂酰肌醇 -3 激酶 / 蛋白激酶 B/Nrf 2 途径减轻脑缺血 - 再灌注损伤；Yu 等 [29] 研究发现，NaHS 通过其抗氧化和抗凋亡作用保护大脑对抗缺血 - 再灌注损伤；而 Lei 等 [30] 研究同样发现，H_2S 通过减少脊髓缺血 - 再灌注损伤中的氧化应激来抑制神经元自噬性死亡，提示 H_2S 对抗缺血 - 再灌注损伤的机制与 H_2S 的抗氧化功能有关。

3　H_2S 与皮肤

H_2S 对皮肤角质形成细胞同样有保护作用。Yang 等 [31] 发现，H_2S 水平降低是糖尿病患者伤口不易愈合的原因之一，而 H_2S 供体通过抑制甲氧基乙二醛所致的线粒体损伤和氧化应激发挥保护皮肤角质形成细胞免受损伤的作用，从而促进皮肤伤口愈合。Yang 等 [32] 研究显示，H_2S 通过抑制 ROS/ 核因子 -κB/ 环氧化酶 -2 途径，减轻缺氧诱导的人皮肤角质形成细胞的细胞毒性和炎症反应。外源性 H_2S 可以通过调节自噬来促进角质形成细胞的增殖和分化。Xie 等 [33] 采用 NaHS 对人角质形成细胞进行干预，发现 NaHS 能增加细胞活性、诱导细胞分化，同时促进角质形成细胞的自噬，并证明与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的调节有关，但 NaHS 干预对细胞凋亡没有影响。敲除自噬相关基因 *ATG5* 阻断自噬后，NaHS 诱导的角质形成细胞增殖和分化也得到抑制。Talaei 等 [34] 研究提出，外源性 H_2S 可以恢复 Werner 综合征（又称成人早衰老综合征）中成纤维细胞正常形态表型，降低成纤维细胞的 ROS 水平，减轻氧化损伤，从而提高 H_2O_2 刺激后细胞的存活率，使细胞的抗氧化应激能力增强。

4 结语与展望

H_2S 作为体内重要的气体信号分子，在生命活动中具有重要的生理调节作用。在此基础上，H_2S 供体型药物的问世也成为药物研发领域的关注点。H_2S 由 CBS、CSE 和 3MST 等 3 种酶产生，释放后可能作为信号分子发挥作用；也可能以固定形式的硫烷硫储存起来，当细胞受到一定的生理信号刺激时，释放出 H_2S。由于对 H_2S 释放指征的缺乏，H_2S 从产生到作用部位的释放过程还有待阐明，病理条件下 H_2S 的生物学功能以及信号转导通路也有待进一步探究。此外，由于 H_2S 超过一定剂量可能对机体产生毒副作用，因此，如何把握好 H_2S 的治疗窗尤为重要。随着越来越多检测手段的开发，人们对 H_2S 在人体生理系统内的调控作用越来越明确，深入开展 H_2S 保护氧化应激方面的研究工作，可以阐明相关疾病发生的分子机制，同时也为找到相关疾病的临床靶向治疗打下基础，进一步促进 H_2S 及其供体型药物在临床的应用。

参考文献：

[1] 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.

[2] Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, *et al*. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(4): 703-714.

[3] Goodwin LR, Francom D, Dieken FP, *et al*. Determination of sulfide in brain tissue by gas dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports[J]. J Anal Toxicol, 1989, 13(2): 105-109.

[4] Savage JC, Gould DH. Determination of sulfide in brain tissue and rumen fluid by ion-interaction reversed-phase high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr, 1990, 526(2): 540-545.

[5] Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, *et al*. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulfhydrates potassium channels[J]. Circ Res, 2011, 109(11): 1259-1268.

[6] Yang G, Wu L, Jiang B, *et al*. H_2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase[J]. Science, 2008, 322(5901): 587-590.

[7] Sun Y, Huang Y, Zhang R, *et al*. Hydrogen sulfide upregulates KATP channel expression in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats[J]. J Mol Med (Berl), 2015, 93(4): 439-455.

[8] Guo C, Liang FL, Masood WS, *et al*. Hydrogen sulfide protected gastric epithelial cell from ischemia/reperfusion injury by Keap1 s-sulfhydration, MAPK dependent anti-apoptosis and NF-κB dependent anti-inflammation pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 725(1): 70-78.

[9] Calvert JW, Coetzee WA, Lefer DJ. Novel insights into hydrogen sulfide-mediated cytoprotection[J]. Antioxid Redox Signal, 2010, 12(10): 1203-1217.

[10] Sen N, Paul BD, Gadalla MM, *et al.* Hydrogen sulfide-linked sulfhydration of NF-κB mediates its antiapoptotic actions[J]. Mol Cell, 2012, 45(1): 13-24.

[11] Tan G, Pan S, Li J, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e25943-e25943.

[12] Wang MJ, Cai WJ, Zhu YC. Mechanisms of angiogenesis: role of hydrogen sulphide[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(7): 764-771.

[13] Zheng J, Zhao T, Yuan Y, *et al*. Hydrogen sulfide (H_2S) attenuates uranium-induced acute nephrotoxicity through oxidative stress and inflammatory response via Nrf 2-NF-κB pathways[J]. Chem Biol Interact, 2015, 242(1): 353-362.

[14] Miller TW, Wang EA, Gould S, *et al.* Hydrogen sulfide is an endogenous potentiator of T cell activation[J]. J Biol Chem, 2012, 287(6): 4211-4221.

[15] Fransen M, Nordgren M, Wang B, *et al.* Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(9): 1363-1373.

[16] 廖锋, 郑扬, 耿彬. 硫化氢——新的心脏保护因子[J]. 生理科学进展, 2012, 43(2): 111-114.

[17] 唐小卿, 杨春涛, 冯鉴强. 第三种气体信号分子硫化氢的神经保护作用研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(1): 1-5.

[18] Al-Magableh MR, Kemp-Harper BK, Ng HH, *et al*. Hydrogen sulfide protects endothelial nitric oxide function under

conditions of acute oxidative stress *in vitro*[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2014, 387(1): 67-74.

[19] Predmore BL, Lefer DJ, Gojon G. Hydrogen sulfide inbiochemistry and medicine[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 17(1): 119-140.

[20] Van d VA, Eiserich JP, O'Neill CA, *et al*. Tyrosine modification by reactive nitrogen species: a closer look[J]. Arch Biochem Biophys, 1995, 319(2): 341-349.

[21] Whiteman M, Li L, Kostetski I, *et al*. Evidence for the formation of a novel nitrosothiol from the gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulphide[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(1): 303-310.

[22] 尹洪金, 傅增泮. 硫化氢在心血管系统中的作用[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(8): 986-988.

[23] 刘国磊, 刘青云, 陈 奎, 等. 内源性硫化氢在大鼠心力衰竭中的变化及作用[J]. 郧阳医学院学报, 2008, 27(1): 16-18.

[24] Calvert JW, Elston M, Nicholson CK, *et al*. Genetic and pharmacologic hydrogen sulfide therapy attenuates ischemia-induced heart failure in mice[J]. Circulation, 2010, 122(1): 11-19.

[25] 张鹏, 张辉, 杨春涛, 等. 新型硫化氢供体 8L 通过上调 NF-E2相关因子 2 的表达拮抗 H_2O_2 损伤 H9c2 心肌细胞[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(6): 561-566.

[26] Bian JS, Yong QC, Pan TT, *et al*. Role of hydrogen sulfide in the cardioprotection caused by ischemic preconditioning in the rat heart and cardiac myocytes[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 316(2): 670-678.

[27] Tyagi N, Moshal K S, Sen U, *et al*. H_2S protects against methionine-induced oxidative stress in brain endothelial cells[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(1): 25-33.

[28] Ji K, Xue L, Cheng J, *et al*. Preconditioning of H_2S inhalation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by induction of HSP70 through PI3K/Akt/Nrf 2 pathway[J]. Brain Res Bull, 2016, 121(1): 68-74.

[29] Yu Q, Lu Z, Tao L, *et al*. ROS-dependent neuroprotective effects of NaHS in ischemia brain injury involves the PARP/AIF pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(4): 1539-1551.

[30] Xie L, Yu S, Yang K, *et al*. Hydrogen sulfide inhibits autophagic neuronal cell death by reducing oxidative stress in spinal cord ischemia reperfusion injury[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 8640284.

[31] Yang C, Yang Z, Zhang M, *et al*. Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced cytotoxicity and inflammation in HaCaT Cells through inhibition of ROS/NF-κB/COX-2 Pathway [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21971-e21971.

[32] Yang CT, Zhao Y, Xian M, *et al*. A novel controllable hydrogen sulfide-releasing molecule protects human skin keratinocytesagainst methylglyoxal-induced injury and dysfunction[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(4): 1304-1317.

[33] Xie X, Dai H, Zhuang B, *et al*. Exogenous hydrogen sulfide promotes cell proliferation and differentiation by modulating autophagy in human keratinocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 472(3): 437-443.

[34] Talaei F, van Praag VM, Henning RH. Hydrogen sulfide restores a normal morphological phenotype in Werner syndrome fibroblasts, attenuates oxidative damage and modulates mTOR pathway[J]. Pharmacol Res, 2013, 74(8): 34-44.

（责任编辑：雷　玲）

