

气体信号分子在肝硬化门静脉高压形成中的作用

宋丽秀, 郑勇

■背景资料

一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)、硫化氢(H₂S)是可以导致血管舒张的3种气体信号分子, 近年来关于这3种气体分子与肝硬化门静脉高压的研究开始受到诸多学者的重视, 然而仍有很多问题未解决, 对于现有研究的回顾将会对更深层次的研究提供依据和思路。

宋丽秀, 郑勇, 石河子大学医学院第一附属医院消化科 新疆维吾尔自治区石河子市 832000
国家自然科学基金资助项目, No. 30850004
作者贡献分布: 本文综述由宋丽秀完成; 郑勇审校。
通讯作者: 郑勇, 主任医师, 832000, 新疆维吾尔自治区石河子市, 石河子大学医学院第一附属医院消化科. silia623@sina.com
电话: 0993-2858573
收稿日期: 2009-05-06 修回日期: 2009-06-14
接受日期: 2009-06-15 在线出版日期: 2009-07-08

Role of gaseous signal molecules in the development of hepatic cirrhosis with portal hypertension

Li-Xiu Song, Yong Zheng

Li-Xiu Song, Yong Zheng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30850004

Correspondence to: Yong Zheng, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Shihezi University, Shihezi 832000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. silia623@sina.com

Received: 2009-05-06 Revised: 2009-06-14

Accepted: 2009-06-15 Published online: 2009-07-08

Abstract

Nitrogen monoxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide are three types of endogenous gas molecules that are able to exert diverse biological effects. As they can dilate blood vessels and suppress platelet aggregation and cell multiplication, the research on these gas signal molecules has become active. Their role in the development of hepatic cirrhosis with portal hypertension has gradually attracted more attention. Here, we will review the role of these gas signal molecules in the development of hepatic cirrhosis with portal hypertension.

Key Words: Gas signal molecule; Hepatic cirrhosis; Portal hypertension

Song LX, Zheng Y. Role of gaseous signal molecules in the development of hepatic cirrhosis with portal hypertension. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(19): 1962-1966

摘要

内源性气体分子一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)和硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)是具有广泛生物学效应的3种气体信号分子, 由于他们具有舒张血管、抑制血小板聚集和抑制细胞增殖等生物功能, 使得近几年来关于气体信号分子的研究逐步活跃起来, 其在肝硬化门静脉高压中的作用已经逐渐引起人们的重视, 现就此作一综述。

关键词: 气体信号分子; 肝硬化; 门静脉高压

宋丽秀, 郑勇. 气体信号分子在肝硬化门静脉高压形成中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(19): 1962-1966

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1962.asp>

0 引言

门静脉高压症是以门静脉系统血流动力学异常为特征, 主要表现为门静脉压力的异常增高、脾大、腹水和门体侧支循环形成等的一组临床综合征, 而高动力循环是肝硬化门脉高压的特征性改变, 表现为: 动脉血压降低, 心率加快, 心输出量增加, 外周血管阻力下降. 动脉血压降低, 心率加快是肝硬化患者高动力循环的主要特征. 这种高动力循环的状态的发生机制中, 目前国内外的研究结果已经达成共识, 即内脏及外周血管广泛扩张是其主要原因所在, 可能与血管扩张物质增多、缩血管物质相对减少以及血管对内源性缩血管物质反应性降低有关^[1-2]. 迄今发现有3种气体信号分子即NO、CO和H₂S参与血管张力的调节, 这3种气体信号分子在肝硬化门静脉高压中的作用越来越受到重视。

1 内源性NO的生成调节及舒血管效应

NO是一种活性很强的自由基, 具有氧化、还原特性. 内源性NO是由左旋精氨酸(L-Arg)通过一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的催化, 脱去胍基末端氮原子与氧结合而成. 在NO合成过程中, NOS是一重要的限速酶, 目前已经确定的NOS有3型: 神经原型NOS(neuronal NOS,

■同行评议者

于则利, 教授, 首都医科大学附属北京同仁医院外科; 郭晓钟, 教授, 中国人民解放军沈阳军区总医院消化内科

nNOS)、诱导型NOS(inducible NOS, iNOS)和内皮型NOS(endothelial NOS, eNOS). I型为神经型(nNOS), 主要分布在神经元细胞, 参与神经信息传递; II型为诱导型(iNOS), 分布广泛, 主要参与炎症反应; III型为内皮型(eNOS), 主要分布于内皮细胞, 起着维持血液和淋巴循环的作用. nNOS、eNOS在静息期细胞持续表达, 产生低浓度的NO, 发挥生理性调节作用, 所以也统称为结构型NOS(constitutive NOS, cNOS), 受 Ca^{2+} -钙调素(calmodulin, CaM)调控. 而iNOS在静息期细胞不表达, 在细胞受到各种刺激因子例如内毒素、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等作用后可诱导激活iNOS, 以不依赖 Ca^{2+} -CaM调控的方式促进NO的快速合成, 发挥特定的病理生理调节作用. L-精氨酸类似物NG-单甲基-L-精氨酸、N ω -硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)、NG-硝基-L-精氨酸及N-亚胺基己基-L-鸟氨酸等均是NOS的竞争性抑制剂, 可抑制内源性NO的产生.

NO的生物效应主要通过靶细胞膜上的受体介导, 推测受体可能为酶或酶分子中的 Fe^{2+} , 或血红蛋白, NO和受体结合后, 激活靶细胞膜上的鸟苷酸环化酶, 使三磷酸鸟苷酸(guanosine triphosphate, GTP)转化成3',5'环化鸟苷酸(guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate, cGMP), 进而激活cGMP依赖性蛋白激酶, 使cGMP合成增加, 并发挥第二信使作用, 如降低胞内游离钙、扩张血管、抑制血小板的聚集和黏附等^[3]. 而胞内钙浓度降低又可减少 Ca^{2+} -钙调素-肌球蛋白轻链激酶复合物形成, 肌球蛋白轻链脱磷酸化, 从而使血管平滑肌舒张, 扩张血管, 调节人体血压和血流分布.

2 内源性CO的生成调节及舒血管效应

CO是生理条件下产生的低相对分子质量物质. 人体内75%的CO来源于循环中红细胞的分解代谢, 18%来源于肝脏血红素酶系统, 7%来源于无效红细胞的分解代谢. 人类和哺乳动物内源性CO的产生途径至少有2条: 一是依赖NADPH的微粒体的脂质过氧化产生的; 另一种是依赖NADPH和细胞色素P450的血红素氧合酶(HO)催化血红素分解产生的. 细胞色素P450还原酶供应电子给HO, HO将血红素降解为CO、胆绿素, 这2种产物也已经被认为具有影响神经元活动的多种功能^[4]. HO是哺乳动物和啮齿动物组

织细胞微粒体中的一种蛋白酶, 他有3种异构型: HO-1、HO-2和HO-3^[5-7]. HO-1为诱生型(inducible), 编码基因位于染色体22q12, 主要分布于网状内皮细胞丰富的组织中, 肝、脾最多, 大鼠中HO-1主要分布在Kupffer细胞, HO-1可被许多药物和刺激诱导, 包括金属离子、血红素、有机溶剂、激素、细菌毒素、烷基化药物. HO-1及其产物有抗氧化应激、抗凋亡、抗炎症及改善微循环等作用. 有研究表明HO-1参与胚胎和血管的发育^[8-9], 另外HO-1不仅在机体生理状态下发挥作用, 更主要是在机体的其他非正常状态或应激状态发挥作用, HO-1也被称为热休克蛋白或应激蛋白, 在机体的应激状态下, HO-1可被激活产生CO^[10]. HO-2和HO-3为原生型, HO-2编码基因位于染色体16q13.3, 主要分布于脑、睾丸和肝组织中, 在大鼠肝细胞中HO-2含量最丰富, 与HO-1不同, HO-2只能被肾上腺皮质激素诱导, 目前已经证明了HO-2有调节神经递质的释放和维持肝窦的低张力状态. HO-3在脾、肝、脑、睾丸、心、肾、前列腺中均有发现, 其催化活性最弱, 功能尚不清楚^[11]. HO的作用底物本质上是铁原卟啉(FePP), HO仅能辨认卟啉环, 不能辨认环内金属, 所以与FePP结构极其相似的非生理性金属原卟啉如锌原卟啉(ZnPP)、锡原卟啉(SnPP)、铜原卟啉(CuPP)等均能与FePP竞争而抑制HO的活性.

CO主要通过可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷(sGC-cGMP)途径参与调节血管的舒张效应. CO与sGC的亚铁血红素部分有很高的亲和力, 可以相互结合产生一种CO-亚铁血红素(CO-heme), 他可以与该酶的卟啉部分相结合, 在其催化部位附近导致构型改变, 从而激活cGMP, 导致cGMP生成增多, 发挥细胞内第二信使的效应^[12].

3 内源性H₂S的生成调节及舒血管效应

H₂S是继NO、CO后发现的第3种内源性气体信号分子, 带有特征性的臭鸡蛋气味, 并一直被认为是毒性气体, 但自20世纪90年代以来的研究发现, 内源性的H₂S存在于哺乳动物的多种组织、器官^[13-14], 通过多种调节方式和信号转导形式发挥多种生理病理作用: 松弛血管及消化道平滑肌^[15]、改变对海马的长时程增强(LTP)作用的诱导^[16]、调节下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的释放^[17]、抑制血管平滑肌细胞的增殖效应^[18]、调节人海绵体平滑肌的松弛^[19]. 内源性H₂S在哺乳动物体内的产生有3条途径, 其中两

■研发前沿

目前, 关于一氧化氮、一氧化碳在肝硬化门静脉高压形成中的作用已经研究了多年, 并得出了较一致的结论, 但关于新出现的气体信号分子-硫化氢在此方面的研究国内外并不多见, 尤其是关于三者之间的网络调节机制, 目前尚不明确.

■相关报道

有学者研究发现: 外源性给予H₂S的供体NaHS后, 门静脉压力并没有降低, 反而增加, 这在理论上与其他学者的研究有分歧. 因此, 关于硫化氢的具体作用机制仍需进一步深入研究.

■应用要点

本文进一步研究肝硬化发生发展的机制,为肝硬化门静脉高压的临床治疗提供理论基础。

条是5'-磷酸吡哆醛的酶依赖调途径,即:胱硫醚- β -合成酶(CBS)和胱硫醚- γ -裂解CSE途径^[14],第3条是通过半胱氨酸转移酶途径,含硫的氨基酸如半胱氨酸、蛋氨酸和同型半胱氨酸等为底物催化而生成。生成的硫化氢1/3以H₂S气体形式、2/3以硫氢化钠(NaHS)形式存在,NaHS体内可解离为钠离子和硫氢根离子,后者与体内氢离子结合生成H₂S, H₂S和NaHS之间形成动态平衡。在一些组织中生成H₂S时CBS、CSE二者是必需的;在另一些组织中,仅有一个酶即可。因此,CBS和CSE的表达是组织特异性的。神经系统内主要有CBS分布,而没有CSE表达^[20];回肠、肝脏和肾脏则同时有CBS和CSE表达;在主动脉、肺动脉、肠系膜动脉、尾动脉和门静脉上有CSE表达而无CBS分布。

H₂S诱导的血管舒张与NO和CO不同,其诱导的血管舒张效应不是由鸟苷酸环化酶cGMP通路介导的,可能与以下机制有关:(1)通过KATP通道途径使容量血管平滑肌舒张;(2)由KATP通道和内皮源性超极化因子共同参与对阻力血管的舒张作用;(3)细胞外Ca²⁺依赖性Ca²⁺的跨膜转运对平滑肌的收缩具有直接的作用,H₂S的舒血管效应可能由外Ca²⁺依赖性机制所介导。

4 肝硬化门静脉高压形成时NO的产生及作用

Vallance及Moncada曾假设肝硬化时,有强大扩血管活性的NO可能与血流动力学的紊乱有关,内源性NO在肝硬化高动力循环中的作用引起了人们的极大注意。近年来研究表明NO在肝硬化高血流动力学状态及门静脉高压的形成、维持和加重中起着重要作用。在正常情况下大鼠门静脉血和下腔静脉血均可测到NO,肝组织内也有少量NOS活性,但主要以eNOS表达为主。NOS在肝硬化时表达明显增强,而且肝硬化早、中、晚期的表达逐渐增强,与肝功能Child分级呈正相关。Lee *et al*^[21]和Shears *et al*^[22]研究发现,用eNOS基因治疗动脉移植物能起到对移植物的保护作用,而用缺乏eNOS表达活性的移植物后再转染iNOS基因,同样能起到保护作用。

NO作为一种重要的细胞内信使,他在体内的大量异常生成可导致肝硬化门静脉高压形成,已为许多基础和临床研究所证实。目前普遍认为其大量产生的原因主要是因为肝硬化时门-体侧支循环的形成及脾动-静脉分流使门静脉循环始终存在内毒素,这些内毒素未经肝脏处理直

接进入体循环,从而增加了iNOS表达,使NO大量合成和释放。

5 肝硬化门静脉高压形成时CO的产生及作用

肝脏实质细胞产生的CO不仅在维持门脉舒张、保持肝窦松弛中起着关键的作用,而且在防止肝细胞的凋亡和保护肝细胞方面有着重要的作用。Pannen *et al*^[23]用ZnPP(HO抑制剂)消除内源性CO,能引起肝血管阻力的明显升高,而L-NAME(NOS抑制剂)仅能引起肝血管阻力轻微上升,说明NO对肝窦的调节是很小的。有学者^[24-25]用双荧光染色法证明了CO是通过作用于肝窦周围的肝星状细胞起作用的。郑勇 *et al*研究了不同时期肝硬化大鼠下腔静脉和门静脉血中的CO浓度,发现:肝硬化早期,下腔静脉血及门静脉血CO浓度无明显改变,只在II期以后CO浓度才明显升高,但III期下腔静脉血及门静脉血CO浓度却低于II期大鼠;另外此项研究还发现了肝硬化大鼠门静脉血中CO浓度明显高于下腔静脉,进一步说明了CO与门静脉高压有密切的关系^[26-27]。

肝硬化门静脉高压时,CO过量产生,一方面可以松弛肝血窦、对抗血管阻力增加;另一方面也可引起内脏血管过度扩张、血管阻力下降、血流量增加,引起并加重门静脉高压的高动力循环。目前CO过量产生的原因尚不清楚,可能由于肝硬化时有内毒素血症、肿瘤坏死因子及NO升高,刺激HO-1的高表达,其下游产物CO可能相应增加。

6 肝硬化门静脉高压形成时H₂S的产生及作用

内源性H₂S作为重要的新型气体信号分子参与调节平滑肌的舒张功能,已经证明了内源性H₂S水平的降低在自发性高血压的形成、心血管系统功能与结构的调节上起了重要的作用。CSE/H₂S通路参与许多心血管系统疾病的病理生理过程,如低氧性肺动脉高压、高肺血流性肺动脉高压。H₂S作为重要的血管活性因子,在门静脉高压症的发病中也日益引起重视。

国外2003年报道^[28],含H₂S的混合气体可引起大鼠肝脏生化结构重组,长期(>2 wk)暴露于低剂量和短期暴露于高剂量含H₂S的混合气体可导致肝细胞可逆性变化。Fiorucci *et al*^[29]近期又发现CSE在肝细胞和星状细胞内表达,而窦细胞则不表达,星状细胞活化时,CSE的mRNA表达下调,CSE含量降低,H₂S的合成减少,由于H₂S能够抑制I、III型前胶原的合成,因此星状

细胞H₂S的减少对I、III型胶原的抑制也降低,这在肝硬化和门脉高压的形成中具有重要意义。虽然H₂S在肝硬化门静脉高压方面已有相关研究报道,但其对肝硬化门静脉高压的发生作用和机制目前尚不清楚。有学者^[30]推测H₂S可能通过以下途径在门静脉高压中发挥作用:(1)H₂S参与调节平滑肌的舒张;(2)H₂S抑制血管平滑肌细胞的增殖;(3)H₂S诱导血管平滑肌细胞的凋亡。

7 气体信号分子在肝硬化门静脉高压形成时的相互作用

大量的研究已经证明了NO、CO和H₂S这3种气体信号分子各自在肝硬化门静脉高压形成中所扮演的重要角色,但他们的作用机制并不相同。在肝硬化门静脉高压的形成过程中,他们相互之间是否存在网络调控的关系呢?

7.1 NO与CO在肝硬化门静脉高压形成中的相互关系 NOS/NO系统和HO/CO系统在生物活性及功能上具有许多类似之处,并且他们的调节作用是密切相关的。刘秀梅 *et al*^[31]通过复制门静脉高压大鼠和假手术大鼠模型,发现门静脉高压组NO、CO较假手术组明显增高,且与门静脉压力呈正相关,与外周动脉血管压力及门静脉血流量呈负相关。说明了NO、CO的过度形成和释放对门静脉高压的形成和维持起重要作用。郑勇 *et al*^[32]研究发现正常人的外周血和门静脉中均可测定NO、CO,且浓度接近,但肝硬化组的门静脉和下腔静脉中NO、CO水平较正常人明显升高,进一步说明了NO、CO在肝硬化门静脉高压形成中的作用。Hotezel *et al*^[33]证明了给予NO抑制剂后,可上调肝脏HO-1水平。

7.2 NO与H₂S在肝硬化门静脉高压形成中的相互关系 实验证明^[13]了NO可以促进H₂S的产生,并且增强其舒血管作用:单独应用H₂S引起的血管舒张效应很微弱,而在NO存在的情况下,舒张效应可以增加13倍,而其他内源性硫化物如L-半胱氨酸、谷胱甘肽本身或与NO协同都不能引起血管平滑肌舒张。病理状态下,NO对H₂S/CSE体系表现出抑制作用^[34]。但H₂S对NO的影响目前还不清楚。有研究者认为内源性H₂S可抑制肺动脉内皮细胞的血管内皮NOS(eNOS)表达,血清NO含量下降;当用CSE抑制剂(PPG)阻断内源性H₂S生成时,体内的NO水平升高,内皮细胞eNOS蛋白表达亦增高。国内学者何春萍 *et al*^[35]研究发现:外源性给予H₂S的供体NaHS后,门静脉压力并没有降低,反而增加,考虑可能与H₂S影响了

NO/iNOS体系变化有关。虽然NO、H₂S在肝硬化门静脉高压中的作用机制目前还不清楚,但一些实验却证明了两者在肝硬化门静脉高压方面确实存在交叉作用。

7.3 CO与H₂S在肝硬化门静脉高压形成中的相互关系 李晓惠 *et al*^[36]发现外源性给予H₂S的供体NaHS后,肺组织CO和HO-1蛋白表达明显升高;王燕飞 *et al*^[37]研究证明了CO可以上调大鼠胸主动脉中硫化氢/胱硫醚-γ-裂解酶体系,Zhu *et al*^[38]发现CO、H₂S在心肌缺血再灌注损伤中起了保护性的作用;但CO与H₂S在肝硬化门静脉高压形成中的作用机制确未见报道。

8 结论

NO、CO、H₂S这3种气体信号分子均参与了肝硬化门静脉高压的形成。他们在体内共同形成了一个独特的气体信号网络,既相互独立又以网络调节的方式共同参与肝硬化门静脉高压的发生。但气体分子之间的调节机制以及他们之间涉及信号转导还需进一步深入研究。H₂S作为一种新型气体信号分子,对他的深入了解及他与其他气体信号分子之间相互作用的进一步探讨,将是今后研究工作的重要方向之一。

9 参考文献

- 1 Kiel JW, Pitts V, Benoit JN, Granger DN, Shepherd AP. Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal-hypertensive rats. *Am J Physiol* 1985; 248: G192-G195
- 2 Erario MA, Gonzales S, Romay S, Eizayaga FX, Castro JL, Lemberg A, Tomaro ML. Role of heme oxygenase/carbon monoxide pathway on the vascular response to noradrenaline in portal hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 196-201
- 3 Secchi A, Ortanderl JM, Schmidt W, Gebhard MM, Martin E, Schmidt H. Effect of endotoxemia on hepatic portal and sinusoidal blood flow in rats. *J Surg Res* 2000; 89: 26-30
- 4 Stevens CF, Wang Y. Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase. *Nature* 1993; 364: 147-149
- 5 Shibahara S, Muller R, Taguchi H, Yoshida T. Cloning and expression of cDNA for rat heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7865-7869
- 6 Maines MD, Trakshel GM, Kutty RK. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase. Only one molecular species of the enzyme is inducible. *J Biol Chem* 1986; 261: 411-419
- 7 McCoubrey WK Jr, Huang TJ, Maines MD. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. *Eur J Biochem* 1997; 247: 725-732
- 8 Watanabe S, Akagi R, Mori M, Tsuchiya T, Sassa S. Marked developmental changes in heme

■名词解释

气体信号分子:能够通过第二信使的作用实现复杂生理功能调节作用的简单气体分子,称为气体信号分子。

同行评价

本文对于肝硬化门静脉高压形成过程中一氧化氮、一氧化碳以及硫化氢三种信号分子的调节作用、作用机制等进行了较为系统的综述, 阐述清晰、明了, 内容系统、完整, 对于临床更好地理解门静脉高压形成机制及其防治具有借鉴意义。

- oxygenase-1 (HO-1) expression in the mouse placenta: correlation between HO-1 expression and placental development. *Placenta* 2004; 25: 387-395
- 9 Fernandez M, Bonkovsky HL. Vascular endothelial growth factor increases heme oxygenase-1 protein expression in the chick embryo chorioallantoic membrane. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 634-640
- 10 史源, 李华强, 覃世文, 潘捷, 潘凤, 沈际泉. 一氧化碳和一氧化氮在新生儿缺氧缺血性脑病发病中的作用. *中国实用儿科杂志* 1998; 13: 349-350
- 11 Suematsu M, Ishimura Y. The heme oxygenase-carbon monoxide system: a regulator of hepatobiliary function. *Hepatology* 2000; 31: 3-6
- 12 Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, Schafer AI. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide. *Circulation* 1995; 91: 2306-2309
- 13 Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 527-531
- 14 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
- 15 Zhuo M, Small SA, Kandel ER, Hawkins RD. Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus. *Science* 1993; 260: 1946-1950
- 16 Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* 1996; 16: 1066-1071
- 17 Kimura H. Hydrogen sulfide as a neuromodulator. *Mol Neurobiol* 2002; 26: 13-19
- 18 Chen XB, Du JB, Zhang CY, Tang CS, Zhou WJ. [Effect of hydrogen sulfide, a new gaseous signal molecule, on pulmonary vascular smooth muscle cell apoptosis in rats] *Beijing Daxue Xuebao* 2004; 36: 341-344
- 19 d'Emmanuele di Villa Bianca R, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, De Palma R, Ignarro LJ, Cirino G. Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 4513-4518
- 20 Eto K, Kimura H. The production of hydrogen sulfide is regulated by testosterone and S-adenosyl-L-methionine in mouse brain. *J Neurochem* 2002; 83: 80-86
- 21 Lee PC, Wang ZL, Qian S, Watkins SC, Lizonova A, Kovesdi I, Tzeng E, Simmons RL, Billiar TR, Shears LL 2nd. Endothelial nitric oxide synthase protects aortic allografts from the development of transplant arteriosclerosis. *Transplantation* 2000; 69: 1186-1192
- 22 Shears LL, Kawaharada N, Tzeng E, Billiar TR, Watkins SC, Kovesdi I, Lizonova A, Pham SM. Inducible nitric oxide synthase suppresses the development of allograft arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 2035-2042
- 23 Pannen BH, Kohler N, Hole B, Bauer M, Clemens MG, Geiger KK. Protective role of endogenous carbon monoxide in hepatic microcirculatory dysfunction after hemorrhagic shock in rats. *J Clin Invest* 1998; 102: 1220-1228
- 24 Suematsu M, Kashiwagi S, Sano T, Goda N, Shinoda Y, Ishimura Y. Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 1333-1337
- 25 Goda N, Suzuki K, Naito M, Takeoka S, Tsuchida E, Ishimura Y, Tamatani T, Suematsu M. Distribution of heme oxygenase isoforms in rat liver. Topographic basis for carbon monoxide-mediated microvascular relaxation. *J Clin Invest* 1998; 101: 604-612
- 26 郑勇, 周婷, 孙侃, 杨军, 王吉耀. 不同时期肝硬化大鼠下腔静脉与门静脉血中一氧化碳浓度比较. *农垦医学* 2003; 25: 5-7
- 27 李睿, 郑勇, 周婷, 孙侃, 陈卫刚, 常向云, 杨军, 王吉耀. HO-1及CO在肝硬化大鼠不同时期的表达研究. *石河子大学学报(自然科学版)* 2005; 23: 24-26
- 28 Poliakov VA, Shakhramov VA, Stadnikov AA, Solnyshkova TG. [Structural-biochemical reorganization of rat liver caused by hydrogen sulfide-containing gas mixture] *Morfologiya* 2003; 124: 84-87
- 29 Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G, Distrutti E, Shah V, Morelli A. The third gas: H₂S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 539-548
- 30 乌剑利, 杨镇, 曾凡军, 张爱龙, 肖亮, 王超, 李崇健. 门静脉高压症患者血浆内源性硫化氢含量的变化和意义. *微循环杂志* 2008; 18: 53-55
- 31 刘秀梅, 王天才. 肝前性门静脉高压大鼠NO、CO与高动力循环的关系. *胃肠病学和肝病杂志* 2002; 11: 23-24
- 32 郑勇, 李睿, 孙侃, 常向云, 周婷, 王吉耀. 肝硬化患者一氧化氮、一氧化碳浓度与门静脉压力的关系. *中华消化杂志* 2006; 26: 424-425
- 33 Hoetzel A, Welle A, Schmidt R, Loop T, Humar M, Ryter SW, Geiger KK, Choi AM, Pannen BH. Nitric oxide-deficiency regulates hepatic heme oxygenase-1. *Nitric Oxide* 2008; 18: 61-69
- 34 张清友, 杜军保, 张春雨, 闫辉, 唐朝枢. 内源性一氧化氮对低氧大鼠肺动脉硫化氢脱氢酶-γ-裂解酶体系的影响. *实用儿科临床杂志* 2003; 18: 865-867
- 35 何春萍, 田德安, 王波, 刘梅, 但自力, 罗敏, 梅凡, 徐湖波, 梁扩寰. 硫化氢供体对实验性门静脉高压及内源性一氧化氮/一氧化氮合酶体系的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 572-575
- 36 李晓惠, 杜军保, 丁亚光, 金红芳, 卜定方, 汤秀英, 唐朝枢. 硫化氢供体对实验性高肺血流性肺动脉高压及内源性一氧化氮/血红素氧合酶体系的影响. *北京大学学报(医学版)* 2006; 38: 135-139
- 37 王燕飞, 杜军保, 唐朝枢. CO上调大鼠胸主动脉中硫化氢/胱硫醚-γ-裂解酶体系. *基础医学和临床* 2006; 26: 809-811
- 38 Zhu JC, Shao JL, Ma H, Wang JK. [Interaction between endogenous cystathionine synthase/hydrogen sulfide and heme oxygenase-1/carbon monoxide systems during myocardial ischemic-reperfusion: experiment with rats] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 3222-3225

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕