

# 气体信号分子H<sub>2</sub>S在肝硬化门脉高压形成中的作用

翟云, 蔡照华, 王利军, 丁惠国

翟云, 丁惠国, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科 北京市 100069

蔡照华, 北京市第二医院内科 北京市 100031

王利军, 北京市平谷区医院消化内科 北京市 101200

丁惠国, 首都医科大学博士研究生导师, 北京佑安医院肝病消化科主任, 北京医学会和北京中西医结合学会肝病专业委员会委员, 中华肝脏病学会肝纤维化及肝硬化化学组及中国医师协会消化分会委员, 从事慢性肝病及其并发症的基础与临床的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30872225

北京市自然科学基金资助项目, No. 7062032

作者贡献分布: 翟云、蔡照华及王利军负责资料收集、论文撰写, 对此文贡献均等; 丁惠国负责课题设计与论文修改。

通讯作者: 丁惠国, 教授, 100069, 北京市, 首都医科大学附属北京佑安医院肝病消化科, dinghuiguo@medmail.com.cn

电话: 010-83997155 传真: 010-63295525

收稿日期: 2009-08-05 修回日期: 2009-09-10

接受日期: 2009-09-15 在线出版日期: 2009-09-18

sulfide in the pathogenesis of cirrhotic portal hypertension. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2009; 17(26): 2651-2653

## 摘要

H<sub>2</sub>S、NO及CO共同构成了机体新的气体信号分子系统, 他们在体内发挥重要的生物学效应, 形成独立又相互作用的体系。本文综述了气体信号分子H<sub>2</sub>S在肝硬化门脉高压发生机制中的作用及对肝脏微循环与血液动力学的影响, 为肝硬化门脉高压的防治提供新的理论与策略。

关键词: H<sub>2</sub>S; 气体信号分子; 肝硬化门脉高压; 血液动力学

翟云, 蔡照华, 王利军, 丁惠国. 气体信号分子H<sub>2</sub>S在肝硬化门脉高压形成中的作用. 世界华人消化杂志 2009; 17(26): 2651-2653

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2651.asp>

## Role of hydrogen sulfide in the pathogenesis of cirrhotic portal hypertension

Yun Zhai, Zhao-Hua Cai, Li-Jun Wang, Hui-Guo Ding

Yun Zhai, Hui-Guo Ding, Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Zhao-Hua Cai, Department of Internal Medicine, the Second Hospital of Beijing, Beijing 100031, China

Li-Jun Wang, Department of Gastroenterology, Pinggu District Hospital, Beijing 101200, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30872225; and the Beijing Municipal Natural Science Foundation, No. 7062032

Correspondence to: Professor Hui-Guo Ding, Department of Gastroenterology and Hepatology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China. dinghuiguo@medmail.com.cn

Received: 2009-08-05 Revised: 2009-09-10

Accepted: 2009-09-15 Published online: 2009-09-18

## Abstract

Gas signal molecules, such as hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S), nitric oxide and carbon monoxide, play an important role in the regulation of physiology and pathophysiology of the human body. In this article, we will review the role of H<sub>2</sub>S in the pathogenesis of cirrhotic portal hypertension. Besides, we will also discuss new treatment strategies for cirrhotic portal hypertension.

Key Words: Hydrogen sulfide; Gas signal molecule; Cirrhotic portal hypertension; Hemodynamics

Zhai Y, Cai ZH, Wang LJ, Ding HG. Role of hydrogen

## 0 引言

硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)作为新的气体信号分子, 已经受到了人们的重视, 在多个领域成为研究的热点。肝硬化门脉高压的发生机制尚未完全阐明, 本文综述气体信号分子H<sub>2</sub>S的主要生物学功能及其在肝硬化门脉高压病理生理机制及血液动力学变化中的作用。

## 1 H<sub>2</sub>S在体内的生成及对血管的作用

H<sub>2</sub>S通常是一种无色有臭鸡蛋气味的气体, 密度比空气略大, 能溶于水(1:2.6), 有剧毒, 是一种大气污染物。过量吸入H<sub>2</sub>S可以影响肺、脑、肾等多种脏器的正常功能<sup>[1]</sup>。H<sub>2</sub>S在体内可能有2种存在形式: 少部分以气体形式存在, 大部分以硫氢化钠(NaHS)形式存在。NaHS在体内可分解为钠离子及硫氢根离子, 后者与体内的氢离子结合生成H<sub>2</sub>S。内源性H<sub>2</sub>S是体内含硫氨基酸如蛋氨酸、半胱氨酸、同型半胱氨酸等在5'-磷酸吡哆醛依赖酶[包括胱硫醚-β-合酶(cystathionine-β-synthase, CBS)、胱硫醚-γ-裂解酶(cystathioninylase, CSE)]作用下产生的代谢产

## ■背景资料

近20年来, 肝硬化门脉高压症的病理生理及临床治疗研究取得了很大的成绩, 但其机制尚未完全阐明。H<sub>2</sub>S、NO及CO是具有血管扩张作用的气体信号分子, 在肝硬化门脉高压发生机制中的具有重要作用。

## ■同行评议者

黄晓东, 副主任医师, 武汉市中心医院消化内科; 刘海林, 主任医师, 上海交通大学医学院附属第九人民医院消化科

## ■研发前沿

H<sub>2</sub>S是近年来新发现的具有血管扩张作用的气体信号分子,与NO及CO共同构成了机体新的气体信号分子系统,他们在体内发挥重要的生物学效应。H<sub>2</sub>S在肝硬化门脉高压病理生理机制中的作用研究甚少。

物<sup>[1]</sup>。CBS主要存在于神经系统,CSE在主动脉、肺动脉、肠系膜动脉、尾动脉和门静脉上表达,而回肠、肝脏以及肾脏中CBS和CSE则同时存在<sup>[2]</sup>。国外研究显示,肝脏H<sub>2</sub>S生成率明显高于回肠和动脉的生成率<sup>[3]</sup>,提示肝脏可能是体内H<sub>2</sub>S生成的重要部位,对维持循环血液中H<sub>2</sub>S浓度可能起关键作用。还有研究显示,H<sub>2</sub>S可通过抑制MAPK信号途径抑制血清及内皮素诱导的血管平滑肌细胞增殖<sup>[4]</sup>,通过激活caspase-3途径诱导主动脉平滑肌细胞凋亡<sup>[5]</sup>,从而维持血管正常结构和功能。已有研究报道,H<sub>2</sub>S对肺循环结构、功能及血管重建有一定作用<sup>[6]</sup>。Hosoki *et al*发现H<sub>2</sub>S可以呈浓度依赖性的舒张门静脉和胸主动脉,这种舒张效应可被H<sub>2</sub>S的抑制剂阻断<sup>[2]</sup>。研究还发现,NaHS(H<sub>2</sub>S供体)呈剂量依赖性的舒张肺动脉血管环,应用一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂阻断内源性NO生成后,NaHS的舒张效应被削弱<sup>[3]</sup>,提示H<sub>2</sub>S可能直接或通过NO作用舒张肺血管。

## 2 H<sub>2</sub>S、NO和CO的相互作用

H<sub>2</sub>S、NO、CO 3种气体信号分子均具有明显的舒张血管作用,在调节血管扩张的过程中,具有相互协调的作用。NO是最早发现的气体信号分子,他可引起血管平滑肌细胞舒张,从而降低血管张力。在生理作用的情况下,H<sub>2</sub>S如何对NO产生影响目前还不十分清楚<sup>[3]</sup>。研究报道,单独应用H<sub>2</sub>S引起的血管舒张效应很微弱,而NO存在的情况下,血管舒张效应增加13倍<sup>[7]</sup>。NO调节内源性H<sub>2</sub>S可能通过2种机制:一方面NO可以通过增加血管平滑肌上CSE的活性;另一方面NO还可以直接增加平滑肌CSE的转录水平,从而上调CSE表达<sup>[8]</sup>,提示NO可促进血管平滑肌细胞H<sub>2</sub>S的合成与分泌。但是也有研究发现,内源性H<sub>2</sub>S可抑制肺动脉内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达,血浆NO下降<sup>[2]</sup>。研究发现,CO和H<sub>2</sub>S通过调节血管平滑肌的舒缩及其增殖和凋亡,从而参与高血压的发病过程<sup>[9]</sup>。研究证实,在低氧性动脉高压大鼠中H<sub>2</sub>S可上调肺动脉平滑肌细胞中CO合成与分泌<sup>[10]</sup>,而给予CO底物后显著抑制血管平滑肌细胞中H<sub>2</sub>S生成,CSE mRNA的转录也明显下调<sup>[11]</sup>,提示CO对低氧性动脉高压大鼠血管平滑肌细胞H<sub>2</sub>S/CSE体系发挥抑制作用。总之,H<sub>2</sub>S、NO、CO的细胞来源仍不完全清楚,三者之间的相互作用及其调节机制仍未完全阐明。

## 3 H<sub>2</sub>S在肝脏微循环及肝硬化门脉高压中的作用

肝脏微循环单位是由门脉终支·肝动脉终支开始,经过肝窦至肝静脉终支微血管构成。肝窦由肝窦内皮细胞、星状细胞、枯否细胞和pit细胞组成。肝窦受纳来源于门脉终支及肝动脉终支两方面的血液,前者占80%,后者占20%,对维持肝脏代谢及功能稳定具有重要意义。

3.1 肝脏微循环的调控机制 肝脏微循环的调控机制十分复杂,仍未完全阐明。近年来研究证明,肝星状细胞对肝窦局部微循环的调节具有重要作用<sup>[12]</sup>。肝星状细胞位于Disse腔,活化的肝星状细胞具有血管平滑肌细胞的特性,受多种血管活性物质(如内皮素、NO等)的调节<sup>[13]</sup>。内皮素主要由肝窦内皮细胞产生,并释入Disse腔,内皮素受体有ET<sub>A</sub>和ET<sub>B</sub> 2种,前者主要分布在血管平滑肌细胞、肝星状细胞;后者则分布较广(包括肝窦内皮细胞、枯否细胞和肝细胞)。内皮素与肝窦内皮细胞的ET<sub>B</sub>受体结合生成和释放NO使星状细胞弛缓;内皮素与星状细胞的ET<sub>A</sub>受体结合使其收缩。活体显微镜下也看到内皮素引起肝窦收缩,并证明肝窦收缩部位与星状细胞的荧光区是一致的<sup>[13-14]</sup>。NO是最重要的扩血管物质,肝脏各类细胞都能生成NO。肝窦内皮素和NO的平衡决定肝窦压力,但用抗内皮素抗体或NO生成阻断剂的结果并未获得完全支持<sup>[13,15]</sup>。近来我们研究发现,低浓度H<sub>2</sub>S通过激活HSC-T6细胞KATP通道降低细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度,可能通过调节细胞氧化应激促进细胞增殖;而高浓度H<sub>2</sub>S刺激HSC-T6细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度增加<sup>[16]</sup>,提示H<sub>2</sub>S在调节肝脏微循环中也可能具有重要作用。

3.2 H<sub>2</sub>S与肝硬化门脉高压 肝硬化门脉高压的形成机制中,门脉阻力增加是门脉高压的始动因素,全身高动力循环和内脏充血则是门脉高压的持续因素。门脉阻力增加是由于肝内血管床塌陷,肝内纤维化及假小叶形成等多种因素的结果。目前认为,肝窦NO缺乏和收缩血管物质的增加在门脉血流阻力增加方面起着很重要的作用<sup>[12]</sup>。近年研究发现,门脉高压模型中肝内血管张力增加还可归因于肝内血管张力因子的生成及代谢失衡<sup>[17]</sup>。门脉高压形成和肝内血管舒张因子生成减少,肝星状细胞对血管舒张因子的反应性受损,敏感性减弱有关。实验发现,肝硬化动物模型中肝内NO含量减少,NO缺失主要归因于血管eNOS活性的减弱<sup>[18]</sup>。目前研究结果表明,血管舒张因子减少在肝硬化肝内血管张力增加中具有重要作用。近

## ■相关报道

Hosoki *et al*发现H<sub>2</sub>S可以呈浓度依赖性的舒张门静脉和胸主动脉,这种舒张效应可被H<sub>2</sub>S的抑制剂阻断。研究还发现,NaHS(H<sub>2</sub>S供体)呈剂量依赖性的舒张肺动脉血管环,应用NOS抑制剂阻断内源性NO生成后,NaHS的舒张效应被削弱,提示H<sub>2</sub>S可能直接或通过NO作用舒张肺血管。

年来研究发现, H<sub>2</sub>S对肝硬化和正常大鼠肝内血管舒张的调节也起重要作用<sup>[9]</sup>. H<sub>2</sub>S可以减弱肝硬化和正常大鼠肝内血管对去甲肾上腺素的反应性<sup>[19]</sup>. 在正常肝脏当中, 给予L-半胱氨酸和H<sub>2</sub>S一样都可降低肝内血管的阻力. 研究发现, CSE和CBS在肝脏中都表达, 但在胆道结扎肝硬化模型中, CSE mRNA的表达比正常肝脏明显减少, CSE蛋白的表达与正常肝脏相比减少了60%, CBS mRNA表达无明显变化<sup>[9]</sup>. 在CCl<sub>4</sub>大鼠肝硬化模型中, H<sub>2</sub>S的生成比正常肝脏明显减少<sup>[9]</sup>. 也有研究发现, CBS和CSE在肝窦血管内皮细胞中没有表达<sup>[19]</sup>. 与NO不同, H<sub>2</sub>S舒张血管的作用大部分或完全不依赖内皮细胞. 研究证明, 肝星状细胞明显表达CSE mRNA<sup>[16]</sup>. 因此, 推测肝星状细胞可由L-半胱氨酸合成H<sub>2</sub>S, 诱导肝星状细胞的舒张, 肝内阻力降低. 但是, 肝硬化模型中肝星状细胞内CSE酶活性明显减弱, 这一改变能诱导窦周星状细胞的收缩, 进一步加重了门脉高压<sup>[9]</sup>. 并且, 活化的肝星状细胞不但CSE酶活性减弱, 其表达也减少<sup>[9]</sup>. 因此, 肝硬化大鼠中肝内H<sub>2</sub>S的减少主要与CSE酶活性减弱和表达减少有关, 也可能在肝硬化门脉高压的发生机制中起重要作用.

#### 4 结论

H<sub>2</sub>S是一种血管舒张因子, 能降低肝内阻力, 肝硬化时肝脏组织CSE mRNA表达及其酶活性降低, 其含量减少可能是门脉高压形成的重要病理机制. H<sub>2</sub>S扩张血管作用不依赖NO, 其作用机制也不相同, 但在调节血管张力方面可能起协调作用. 因此, 深入研究H<sub>2</sub>S、NO及CO的相互关系及其机制, 可能为门脉高压的预防及治疗带来新策略.

#### 5 参考文献

- 1 Truong DH, Mihajlovic A, Gunness P, Hindmarsh W, O'Brien PJ. Prevention of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)-induced mouse lethality and cytotoxicity by hydroxocobalamin (vitamin B<sub>12a</sub>). *Toxicology* 2007; 242: 16-22
- 2 Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H2693-H2701
- 3 Whiteman M, Li L, Kostetski I, Chu SH, Siau JL, Bhatia M, Moore PK. Evidence for the formation of a novel nitrosothiol from the gaseous mediators nitric oxide and hydrogen sulphide. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 303-310
- 4 Du J, Hui Y, Cheung Y, Bin G, Jiang H, Chen X, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels* 2004; 19: 75-80
- 5 Yang G, Sun X, Wang R. Hydrogen sulfide-induced apoptosis of human aorta smooth muscle cells via the activation of mitogen-activated protein kinases and caspase-3. *FASEB J* 2004; 18: 1782-1784
- 6 Hongfang J, Cong Bailin, Zhao Bin, Zhang Chunyu, Liu Xinmin, Zhou Weijin, Shi Ying, Tang Chaoshu, Junbao D. Effects of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling. *Life Sci* 2006; 78: 1299-1309
- 7 Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J* 2001; 20: 6008-6016
- 8 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
- 9 Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, Orlandi S, Renga B, Rizzo G, Distrutti E, Shah V, Morelli A. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42: 539-548
- 10 Lee AT, Shah JJ, Li L, Cheng Y, Moore PK, Khanna S. A nociceptive-intensity-dependent role for hydrogen sulphide in the formalin model of persistent inflammatory pain. *Neuroscience* 2008; 152: 89-96
- 11 Jin HF, Du JB, Li XH, Wang YF, Liang YF, Tang CS. Interaction between hydrogen sulfide/cystathionine gamma-lyase and carbon monoxide/heme oxygenase pathways in aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 1561-1566
- 12 杨一林, 迪丽, 段云友, 刘杰, 陈升, 刘禧, 王泓. 肝纤维化门静脉压力改变与血清ET-1/NO关系的实验研究. *生物医学工程与临床* 2006; 10: 339-342
- 13 Bauer M, Bauer I, Sonin NV, Kresge N, Baveja R, Yokoyama Y, Harding D, Zhang JX, Clemens MG. Functional significance of endothelin B receptors in mediating sinusoidal and extrasinusoidal effects of endothelins in the intact rat liver. *Hepatology* 2000; 31: 937-947
- 14 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut* 2002; 50: 571-581
- 15 Watanabe N, Takashimizu S, Nishizaki Y, Kojima S, Kagawa T, Matsuzaki S. An endothelin A receptor antagonist induces dilatation of sinusoidal endothelial fenestrae: implications for endothelin-1 in hepatic microcirculation. *J Gastroenterol* 2007; 42: 775-782
- 16 尚宏伟, 王利军, 王兴翠, 尤红, 唐淑珍, 高尔静, 丁惠国, 贾继东. 硫化氢对体外对大鼠肝星状细胞内Ca<sup>2+</sup>浓度变化及细胞增殖的影响. *解剖学报* 2008; 39: 103-106
- 17 Zipprich A. Hemodynamics in the isolated cirrhotic liver. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3: S254-S258
- 18 Wang JJ, Gao GW, Gao RZ, Liu CA, Ding X, Yao ZX. Effects of tumor necrosis factor, endothelin and nitric oxide on hyperdynamic circulation of rats with acute and chronic portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 689-693
- 19 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胱硫醚γ-裂解酶体系的影响. *实用儿科临床杂志* 2003; 18: 865-867

#### ■同行评价

本综述内容较为重要, 提供了充足的有意义的信息, 也具有一定新颖性.