



文章编号:1673-5501(2006)02-0086-03

## 关注气体小分子在心血管疾病发病中的意义

杜军保<sup>1,2</sup> 金红芳<sup>1</sup> 唐朝枢<sup>2,3</sup>

随着生命科学的飞速发展,气体小分子在生命活动中的意义越来越受到高度关注。20世纪80年代中期国外科学家发现了“明星分子”一氧化氮(NO),20世纪90年代中期又发现在机体中存在第2种气体信号分子一氧化碳(CO),最近我们提出硫化氢(H<sub>2</sub>S)为心血管功能调节的新型气体信号分子。事实说明气体小分子物质在生命活动中起着特殊的作用。研究表明这些气体小分子以其特有的持续产生、迅速传播和快速弥散等特点,在心血管、神经、消化和免疫等多个系统均发挥重要的生理及病理生理调节作用。

### 1 气体信号分子的生成

内源性NO是由L-精氨酸(L-Arg)在一氧化氮合酶(NOS)的作用下生成。NOS基因表达及其活性的改变都可以调控NO的生成。CO是继NO之后的第2种气体信号分子,依赖于还原型辅酶-II(NADPH)的血红素加氧酶(HO)所催化的血红素分解生成CO,这是产生CO最主要的途径。内源性H<sub>2</sub>S是在半胱氨酸被磷酸吡哆醛-5'-磷酸依赖性酶,包括胱硫醚γ裂解酶(CSE)、胱硫醚β合成酶(CBS)和半胱氨酸氨基转移酶等催化作用下产生<sup>[1]</sup>。CSE和CBS的分布具有显著的组织特异性,表现为:①在心血管系统CSE为主要的H<sub>2</sub>S生成酶,CBS基本无表达;②血管平滑肌细胞和心肌细胞则是心血管系统中H<sub>2</sub>S生成的来源细胞,血管内皮细胞中不表达CSE mRNA;③在各级血管组织中CSE mRNA的表达量依次为肺动脉>主动脉>尾动脉>肠系膜动脉。

### 2 气体信号分子的心血管效应

2.1 舒张血管平滑肌 舒张血管平滑肌是3种气体信号分子都具有的也是其最基础的生物学效应,但是其机制有所不同。其中NO和CO有较多的相似点,可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)和钙激活大电导钾(Big-conductance calcium-activated K<sup>+</sup>, BK<sub>Ca</sub>)通道是NO和CO共同的分子靶点。NO和CO通过旁分泌和(或)自分泌的方式激活血管平滑肌细胞,使三磷酸鸟苷(GTP)转化生成环一磷酸鸟苷

(cGMP),进而激活cGMP依赖性蛋白激酶,通过多种方式降低胞内游离Ca<sup>2+</sup>浓度,减少Ca<sup>2+</sup>-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。但NO与sGC中血红素辅基结合形成轴向配合物的稳定性强于CO,两者对胞内cGMP水平调节这一效应在不同的生理及病理条件下存在微妙的平衡关系。平滑肌细胞膜上BK<sub>Ca</sub>通道是NO和CO的另一共同分子靶点,由α亚单位和β亚单位构成。CO作用于BK<sub>Ca</sub>通道α亚单位的组氨酸残基,激活BK<sub>Ca</sub>通道,增加其开放概率。NO则作用于BK<sub>Ca</sub>通道β亚单位的巯基,激活BK<sub>Ca</sub>通道,增加其开放概率。与NO和CO显著不同的是H<sub>2</sub>S主要通过直接开放ATP敏感的钾通道(ATP sensitive K<sup>+</sup> channel, K<sub>ATP</sub>通道)发挥舒张效应<sup>[2]</sup>。

2.2 心功能调节 关于NO对心功能的调节有很多研究,有研究表明心脏中各种来源的NO可以旁分泌和自分泌的方式作用于心肌细胞,激活细胞中sGC,促进心肌舒张,NO还可抑制线粒体呼吸,拮抗β肾上腺受体的正性肌力作用,但也有研究认为虽然病理条件下由诱导性NOS介导产生的大量NO可引发心功能不全,但在生理状态下NO对心功能无显著效应。我们课题组研究发现,在生理状态下H<sub>2</sub>S可通过开放K<sub>ATP</sub>通道调节心肌舒张功能<sup>[3]</sup>,在异丙肾上腺素诱发心肌缺血时H<sub>2</sub>S通过直接清除氧自由基保护心肌缺血性损害<sup>[4]</sup>。

2.3 调节血管结构重建 生理状态下NO可抑制血管平滑肌细胞的增殖、诱导血管平滑肌细胞凋亡和调节细胞外基质代谢,CO不发挥调节作用,我们最近发现H<sub>2</sub>S则表现为抑制血管平滑肌细胞增殖,对血管平滑肌细胞凋亡没有显著影响<sup>[5,6]</sup>。但是在病理刺激条件下,CO作为机体内源性防御体系被显著激活,发挥其缓解血管结构重建的作用<sup>[7]</sup>。外源性补充NO和H<sub>2</sub>S后也能显著缓解血管结构重建的发生和发展<sup>[8,9]</sup>。

### 3 气体信号分子与心血管疾病

关于气体信号分子在心血管疾病发病中的意义已经逐

基金项目 国家杰出青年科学基金(30425010);国家重点基础研究发展规划

作者单位 1 北京大学第一医院儿科 北京,100034; 2 教育部分子心血管学重点实验室; 3 北京大学医学部心血管病研究所

通讯作者 杜军保, E-mail: junbaodu1@126.com

步受到关注。研究表明单个和(或)多个气体信号分子体系异常是肺动脉高压、高血压和冠状动脉粥样硬化等众多心血管疾病发病的重要机制之一。①我们揭示了 NO/NOS、CO/HO 和 H<sub>2</sub>S/CSE 体系异常都是肺动脉高压发病机制中的重要环节<sup>[7,9,10]</sup>,上述内源性分子体系呈现特定的变化规律,参与(NO/NOS 体系下调)或拮抗(CO/HO 体系和 H<sub>2</sub>S/CSE 体系激活)肺动脉高压和肺血管重建的形成。在临床治疗中,我们可喜地看到 NO 吸入已成为肺动脉高压治疗的里程碑,在此基础上新发展的 NO 供体(硝酸甘油、硝普钠和亲核 NO 供体等)和 NO 前体吸入等都在动物实验以及临床试验性治疗中取得了显著疗效<sup>[11]</sup>。②研究证明 NO/NOS 体系失调是高血压发病的重要机制之一。CO/HO 体系在不同类型的高血压中变化规律不同。在高盐饮食诱发的 Dahl 盐敏感高血压大鼠血管中 CO/HO 体系上调,对乙酰胆碱的舒张反应减弱<sup>[12]</sup>,而自发性高血压(SHR)大鼠 CO/HO 体系在高血压前期和进展期均表现为下调,在高血压稳定期时 CO 才代偿性上调<sup>[13]</sup>。我们率先发现 H<sub>2</sub>S/CSE 体系在 SHR 大鼠和 L-硝基精氨酸甲酯致高血压大鼠中表现为明显下调,炔丙基甘氨酸(PPG)阻断内源性 H<sub>2</sub>S 生成后血压升高,外源性补充 H<sub>2</sub>S 供体后血压下降,提示 H<sub>2</sub>S/CSE 体系异常是高血压发病机制之一<sup>[14,15]</sup>。③在败血症休克和内毒素休克大鼠中,各种血管组织 3 种气体信号分子的生成量均有显著升高,且与血压和心功能指标呈显著负相关<sup>[16,17]</sup>。临床研究证实新生儿败血症患儿 NO 水平显著增高,且与休克的发生和发展过程有关。给败血症休克患儿静脉注射 NOS 抑制剂后,呈剂量相关的方式升高血压,在大鼠休克模型中给予锌原卟啉抑制内源性 CO 生成后,能逆转休克所致的低血压。在失血性休克大鼠中也观察到肝脏中 CSE mRNA 水平增高、H<sub>2</sub>S 产率升高和血浆中 H<sub>2</sub>S 生成增多,给予 PPG 抑制 CSE 活性可降低 H<sub>2</sub>S 生成,缓解低血压状态,这些研究为休克的临床治疗提出了新思路<sup>[18]</sup>。④NO 具有抗黏附作用、抗血管平滑肌细胞增殖、抗氧化和抗血小板活化作用,内皮型 NOS 来源的 NO 生物学活性的降低,是动脉粥样硬化形成的关键步骤<sup>[19]</sup>。在高胆固醇饮食诱导的动脉粥样硬化家兔主动脉中 HO 活性明显降低,CO 生成量显著减少,主动脉内膜斑块面积显著增加,补充 CO 前体、恢复主动脉 CO 生成量后,主动脉斑块面积显著缩小,提示 CO/HO 体系下调可能是动脉粥样硬化的发病机制之一<sup>[20]</sup>。我们对北京市儿童血脂水平的研究表明血脂紊乱的儿童中血浆 H<sub>2</sub>S 水平明显降低,且与血脂成分异常有明显相关性。对冠心病患者的研究也证实患者的血浆 H<sub>2</sub>S 水平下降,并且与冠心病的严重程度有关。⑤我们课题组的研究率先发现在异丙肾上腺素注射致心肌缺血模型中血浆和心肌 H<sub>2</sub>S 降低,CSE 活性降低,提示内源性 H<sub>2</sub>S/CSE 体系参与异丙肾上腺素诱导的心肌损伤。外源性补充 H<sub>2</sub>S 后心肌收缩功能改善,脂质过

氧化水平降低,H<sub>2</sub>S 可直接清除过氧化氢和超氧阴离子并拮抗心肌细胞脂质过氧化,推测清除氧自由基和减少脂质过氧化的累积是 H<sub>2</sub>S 保护心肌细胞及其收缩活性的作用机制之一。

#### 4 总结和展望

综合上述研究提示,气体信号分子作为一种独特的血管活性物质,在心血管系统中具有重要的生理和病理调节意义,NO 和 CO 与心血管疾病的研究已经在基础和临床研究中广泛开展。气体信号分子之间通过复杂的相互调节作用形成气体信号分子网络,同时气体信号分子与心血管危险因素之间也存在特定的相互调节作用。对气体信号分子作用的分子机制和网络内部调控的深入研究,对于深化心血管疾病的发病机制理论、推动心血管临床与基础医学进步具有十分重要的意义。

#### 参考文献

- [1] Tang C, Li X, Du J. Hydrogen sulfide as a new endogenous gaseous transmitter in the cardiovascular system. *Curr Vasc Pharmacol*, 2006,4(1):17-22
- [2] Zhao W, Zhang J, Lin Y, et al. The vasorelaxant effect of H(2)S as a novel endogenous gaseous K(ATP) channel opener. *EMBO J*,2001,20(21):6008-6016
- [3] Bin G, Jinghui Y, Yongfen Q, et al. H<sub>2</sub>S generated by heart in rat and its effect on cardiac function. *Biochem Biophys Res Commun*,2004,313(2):362-368
- [4] Geng B, Chang L, Pan C, et al. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol. *Biochem Biophys Res Commun*,2004,318(3):756-763
- [5] Yan H(闫辉), Du JB, Tang CS. The influence of hydrogen sulfide on the proliferation and apoptosis of aorta smooth muscle cells in hypertension rats. *Journal of Applied Clinical Pediatrics (实用儿科临床杂志)*,2004,19(3):188-190
- [6] Du J, Hui Y, Cheung Y, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells. *Heart Vessels*, 2004, 19(2):75-80
- [7] Yun S, Junbao D, Limin G, et al. The regulating effect of heme oxygenase/carbon monoxide on hypoxic pulmonary vascular structural remodeling. *Biochem Biophys Res Commun*,2003,306(2):523-529
- [8] Qi JG(齐建光), Du JB, Zhao B. The mechanism responsible for alleviation of hypoxic pulmonary vascular structural remodeling by L-arginine. *National Medical Journal of China(中华医学杂志)*,2000,80(3):214-218
- [9] Chunyu Z, Junbao D, Dingfang B, et al. The regulatory effect of hydrogen sulfide on hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun*,2003,302(4):810-816



- [10] Du JB(杜军保), Li WZ, Zhao B, et al. The modulatory role of endogenous nitric oxide in the development of chronically hypoxic pulmonary hypertension in rats. Chinese Journal of Pediatrics (中华儿科杂志), 1998, 36(2):89-91
- [11] Xia HP(夏红萍). Advances of inhaled nebulized nitric oxide donor in treatment of pulmonary hypertension. Journal of clinical Pediatrics (临床儿科杂志), 2005, 23(5):589-591
- [12] Teran FJ, Johnson RA, Stevenson BK, et al. Heme oxygenase-derived carbon monoxide promotes arteriolar endothelial dysfunction and contributes to salt-induced hypertension in Dahl salt-sensitive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2005, 288(3):R615-622
- [13] Ndisang JF, Zhao W, Wang R. Selective regulation of blood pressure by heme oxygenase-1 in hypertension. Hypertension, 2002, 40(3):315-321
- [14] Yan H, Du J, Tang C. The possible role of hydrogen sulfide on the pathogenesis of spontaneous hypertension in rats. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 313(1):22-27
- [15] Zhong G, Chen F, Cheng Y, et al. The role of hydrogen sulfide in the pathogenesis of hypertension in rats induced by inhibition of nitric oxide synthase. J Hypertension, 2003, 21(10):1879-1885
- [16] Ou HS, Yang J, Dong LW, et al. Role of endogenous carbon monoxide in the pathogenesis of hypotension during septic shock. Acta Physiol Sin, 1999, 51(1):1-6
- [17] Hui Y, Du J, Tang C, et al. Changes in arterial hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) content during septic shock and endotoxin shock in rats. J Infection, 2003, 47(2):155-160
- [18] Mok YY, Atan MS, Yoke Ping C, et al. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: Protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis. Br J Pharmacol, 2004, 143(7):881-889
- [19] Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(6):998-1005
- [20] Xu SP(徐少平), Li LG, Tang CS, et al. Influence of changes of endogenous nitric oxide and carbon monoxide on atherosclerotic process in rabbits. Chinese Journal of Cardiology(中华心血管病杂志), 2001, 29(3):181-183

(收稿日期: 2006-02-10 修回日期: 2006-03-15)

(本文编辑: 陈贞华)

## 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿重症监护新进展学习班通知

受卫生部委托,浙江大学医学院附属儿童医院将于2006年10月中下旬在杭州举办国家级继续医学教育项目“新生儿重症监护新进展”学习班,项目编号:2005-06-03-001。学习班主要内容包括:①新生儿呼吸管理新进展;②早产儿、极低体重儿的管理;③常见新生儿危重症的处理等。

学习班特点是:①授课教师均由从事新生儿危重病诊治并具丰富临床经验的高级职称人员担任;有多位教师日前在全国相关学术机构任职,包括全国新生儿、围产、急救等学组成员,也有近期刚从国外进修回国人员。②课程内容有较大的创新,重点突出近年来新生儿呼吸治疗的新进展及相关的热点问题;注重临床的实用性。③充分反映近20年来在NICU建设、新生儿学科的科研及临床管理方面的体会,力求对正在开展NICU工作的广大新生儿科医生介绍实际经验。④对新生儿重症监护热点问题进行现场讨论,增加互动性和参与性。

学习班经考核合格结业者,授予国家级继续医学教育I类学分10分。学习班培训费500元,住宿统一安排,费用回原单位报销。学习对象为儿科中级及中级以上职称的医生、护士。

## 浙江大学医学院附属儿童医院小儿消化道动力学基础与临床进展学习班通知

浙江大学医学院附属儿童医院将于2006年9月中旬在杭州举办“小儿消化道动力学基础与临床进展”学习班,属国家级继续医学教育I类项目(项目编号2005-06-01-001),授国家级继续医学教育学分10分。届时将邀请国内有关方面的专家授课,重点介绍小儿胃肠动力学的基础知识,并紧密结合临床,讲授该领域国内、外的新进展。学习班内容包括:功能性胃肠病与胃肠动力障碍性疾病,胃肠动力功能检测方法在儿科的临床应用,一氧化氮与胃肠动力,小儿胃食管反流与反流性食管炎,小儿胃食管反流与慢性呼吸系统疾病,小儿胆汁反流,小儿慢性功能性便秘与生物反馈治疗,小儿食管裂孔疝、贲门失弛缓症和先天性巨结肠的动力学特点,小儿胃肠动力性疾病的影像学诊断等。并安排参观该院胃肠动力室和胃肠内窥镜室。时间为5天,学费500元,食宿费及往返路费自理。

有意参加“新生儿重症监护新进展”和“小儿消化道动力学基础与临床进展”学习班的医生,请于2006年8月20日前与浙江大学医学院附属儿童医院科教科胡莎莎联系。通信地址:浙江省杭州市竹杆巷57号,邮编310003,联系电话:0571-87078641,传真:0571-87078641  
E-mail:chkjk@zju.edu.cn