

# 硫化氢与非酒精性脂肪性肝病研究进展

李敬会, 桂程丽, 李飞, 李金科, 谭华炳(湖北医药学院附属人民医院, 十堰市 442000)

目前硫化氢(hydrogen sulfide,  $H_2S$ )的生理学作用越来越引起人们的关注, 被认为是继一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化碳(carbon monoxide, CO)之后的第三种气体信号分子(gasotransmitters)<sup>[1]</sup>。三者之间有许多相似之处, 作为一种气体递质,  $H_2S$ 像CO、NO一样, 可以不借助任何特殊的运输工具即可以快速通过细胞膜, 对一系列生物靶点施加生物影响, 产生细胞毒性效应和细胞保护作用<sup>[2]</sup>。 $H_2S$ 可调节胃肠道和肝功能<sup>[3]</sup>, 参与纤维化、门静脉高压形成<sup>[4]</sup>, 已经得到公认。

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指以肝实质细胞脂肪变性为病理特征, 无过量饮酒史, 又除外其他肝病的临床综合征, 其病理类型包括单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及NASH相关肝硬化, 后者可发展为肝癌<sup>[5-7]</sup>, NAFLD是一种遗传-环境-代谢应激相关性肝病, 其发病率日益增高, 并呈现低龄化趋势, 在我国已成为仅次于病毒性肝炎的第二大肝病<sup>[8]</sup>。目前, NAFLD的防治研究进展不明显, 不少研究者通过动物实验和临床试验对 $H_2S$ 在NAFLD发病机制进行了探索, 取得了一定进展, 但也有互相矛盾的结果, 提示 $H_2S$ 与NAFLD的相关性还需深入研究, 现将国内外有关 $H_2S$ 研究进展作一综述, 以提高学术界对 $H_2S$ 与NAFLD相关性的认识。

## 1 $H_2S$ 的理化性质和生成调节

$H_2S$ 是一种具有强烈“臭鸡蛋”气味的无色、

易燃气体。 $H_2S$ 氧化后可以生成硫原子和二氧化硫。  $H_2S$ 易溶于水, 一分子 $H_2S$ 可以水解为一个 $H^+$ 和一个 $HS^-$ , 当pH值较高时可进一步生成 $2H^+$ 和 $S^{2-}$ 。但是, 即使在生理pH状态下(pH 7.4),  $H_2S$ 在水溶液中仍有1/3处于未解离状态, 并与其解离状态保持动态平衡。 $H_2S$ 的脂溶性很强, 可以自由透过生物膜, 进而发挥其生物学作用<sup>[9]</sup>。

$H_2S$ 作为气体信号分子, 在机体组织广泛分布, 在大部分机体组织均可内源性生成, 以脑、心血管系统、肝脏、肾脏生成最多<sup>[10]</sup>, 这就决定了在相关疾病发生、发展过程中 $H_2S$ 在脑组织、心血管组织、肝组织、肾组织会发生某种变化。 $H_2S$ 生成的底物是L-半胱氨酸(L-cysteine), 生成酶包括胱硫醚- $\beta$ -合酶(cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS)、胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(cystathionine- $\gamma$ -lyase, CSE), 其均为磷酸比哆醛-5'-磷酸依赖性酶。 $H_2S$ 在脑组织主要由CBS催化生成, 在心血管系统中主要由CSE催化生成, 在肝脏、肾脏则兼而有之。已有研究结果证实,  $H_2S$ 是通过兴奋三磷腺苷敏感性钾通道, 增加该通道的电流, 使细胞膜出现超极化而使平滑肌舒张<sup>[11-13]</sup>。 $H_2S$ 为机体内源性的 $K_{ATP}$ 通道开放剂已被世人公认。

## 2 NAFLD研究进展

NAFLD是指除外酒精和其他明确的肝损害因素所致, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。肥胖、2型糖尿病(type 2 Diabetes mellitus, T2DM)、高脂血症(hyperlipidemia)、性别等单独或共同成为NAFLD的易感因素<sup>[14]</sup>。动物实验证实<sup>[15-18]</sup>, 高

脂血症、2型糖尿病(type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)、NAFLD互为因果。T2DM患者的超声检查和临床资料分析发现, T2DM患者NAFLD患病率高达46.97%, 谷氨酸氨基转移酶、餐后2小时末梢血糖、稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)指数、体质指数、性别等与NAFLD相关, 并发NAFLD组较未并发NAFLD组的脂代谢紊乱明显增多<sup>[19]</sup>。

### 3 H<sub>2</sub>S在NAFLD发病中的机制研究

NAFLD是一种临床病理综合征, 这就决定了NAFLD病因的多样性, 发病机制也可能多样, 决定了H<sub>2</sub>S在NAFLD发病机制中的作用受多因素影响。因此, H<sub>2</sub>S在NAFLD发病机制中的作用难免存在矛盾之处, 这些也许是未来H<sub>2</sub>S与NAFLD关系的突破口。

3.1 H<sub>2</sub>S与NAFLD 谭华炳等<sup>[20]</sup>通过高胆固醇饵料饲养建立兔NAFLD, 发现NAFLD兔脂肪肝程度与肝组织H<sub>2</sub>S浓度呈负相关, 可以通过脂肪肝程度负向推测肝组织H<sub>2</sub>S浓度, 肝组织存在CSE表达代偿性增强。通过检测肝组织NO、H<sub>2</sub>S发现, 随NAFLD程度加重, NO浓度上升, H<sub>2</sub>S浓度下降, NO、H<sub>2</sub>S参与NAFLD的发生、发展, 存在相互抑制现象, 通过干预NO、H<sub>2</sub>S防治NAFLD可能是未来的研究方向<sup>[21]</sup>。谭华炳等<sup>[22]</sup>研究发现, NAFLD兔肝脏CT值和脂肪肝程度、肝组织H<sub>2</sub>S浓度下降有关, 可以通过肝脏CT值无创性量化肝组织H<sub>2</sub>S浓度, 评价NAFLD治疗效果; 临床检测不同程度的NAFLD患者, 发现随NAFLD程度加重, NO浓度上升, H<sub>2</sub>S浓度下降, NO、H<sub>2</sub>S参与NAFLD的发生、发展<sup>[23]</sup>。推测NAFLD肝血管重构使肝组织缺血缺氧, 血管痉挛, 为对抗血管痉挛, 内源性H<sub>2</sub>S作为气体信号分子首先被消耗, 导致NAFLD程度加重与肝组织H<sub>2</sub>S水平下降。为改善肝脏微循环障碍, 减轻脂肪肝血管重构导致的肝组织缺血缺氧, 肝组织需要产生更多的内源性H<sub>2</sub>S, 需要CSE mRNA的持续高表达在翻译水平促进CSE蛋白的合成, 进而补充机体对于H<sub>2</sub>S的需求, 是不同程度NAFLD兔肝组织CSE免疫组化染色差异的原

因<sup>[20]</sup>, 张宁等<sup>[24]</sup>发现肝硬化大鼠肝组织H<sub>2</sub>S浓度下降, 且与肝硬化程度相关。两个研究均提示血管重构, 组织缺血、缺氧导致H<sub>2</sub>S消耗过多是肝组织H<sub>2</sub>S浓度下降的原因, 而非H<sub>2</sub>S生成减少。

3.2 H<sub>2</sub>S在T2DM、胰岛素抵抗致NAFLD中的作用 IR是T2DM发生、发展的原因, 也是T2DM并发NAFLD、糖尿病肾病的重要病理生理学因素已经得到公认。脂肪组织与NAFLD脂肪组织表达CSE并可内源性生成H<sub>2</sub>S。H<sub>2</sub>S/CSE系统在前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化的过程中表达上调, 而高浓度葡萄糖能够以剂量和时间依赖的方式下调H<sub>2</sub>S/CSE系统<sup>[25]</sup>。Wu等<sup>[26]</sup>研究发现, 在ZDF和Zucker fatty胰岛组织中CBS和CSE在mRNA水平均有表达, 但CBS的表达微弱, 胰岛组织中以CSE的表达为主; 在年龄匹配(16周)后, ZDF大鼠血清H<sub>2</sub>S水平、胰岛CSE蛋白水平表达较ZF和ZL大鼠显著升高, 同时胰岛组织H<sub>2</sub>S产生率亦明显升高。这种血清H<sub>2</sub>S水平及胰岛H<sub>2</sub>S/CSE系统的上调与血浆葡萄糖水平的升高、胰岛素水平的下降、糖耐量受损、胰岛素敏感性降低及葡萄糖诱导的胰岛素释放减少呈现明显的一致性, 而且在给予PPG处理4周后, ZDF大鼠血清H<sub>2</sub>S水平和H<sub>2</sub>S/CSE系统均下调。与以上研究相反, Jain等<sup>[27]</sup>首次报道了T2DM患者血浆中H<sub>2</sub>S水平的变化情况。其研究结果显示, T2DM患者(糖化血红蛋白——HbA1c为8.3% ± 0.5%)血浆H<sub>2</sub>S水平与健康人群相比显著降低。这一结论与自发T2DM模型大鼠ZDF观察到的结果刚好相反。谭华炳等<sup>[18,22]</sup>发现, NAFLD兔存在高血糖、高胰岛素血症, 推测NAFLD可能通过胰岛素抵抗、胰岛β细胞脂性凋亡、高胰岛素血症等机制导致BS升高。这一研究结果与Jain等<sup>[27]</sup>临床报告相似, 与Wu等<sup>[26]</sup>研究结果相反。以上矛盾结果是否如NO一样, 即不同酶合成的H<sub>2</sub>S生物学特性不同, 或者与动物种属有关, 此问题有待于进一步研究。

3.3 H<sub>2</sub>S在高脂血症致NAFLD中的作用 NAFLD与高脂血症特别是与高甘油三酯(triglycerides)关系密切已经得到公认。郑艳丽等<sup>[23]</sup>在临床试验中

发现,NAFLD程度与TG浓度密切相关,血浆H<sub>2</sub>S与NAFLD程度呈反比。高脂血症儿童血浆H<sub>2</sub>S水平明显降低,H<sub>2</sub>S可能参与儿童高脂血症的发病过程<sup>[28]</sup>。这些结果说明H<sub>2</sub>S可能参与高脂血症致NAFLD的发生、发展,其机制有待进一步研究。

#### 4 展望

H<sub>2</sub>S作为气体信号分子,在机体病理生理过程中具有多方面的功能,H<sub>2</sub>S在不同原因导致的NAFLD中均存在不同程度的下降,但动物实验与临床试验也存在矛盾之处,需要进一步深入研究。但这反过来可以提示其在NAFLD中的研究需要进一步强化,以进一步揭示H<sub>2</sub>S及其内生酶系在不同原因所致NAFLD发生、发展中的变化。或许H<sub>2</sub>S会成为NAFLD防治提供靶点,为防治NAFLD新药的开发提供帮助。

#### 参考文献

- [1] Szabo. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential[J]. Nat Rev Drug Discov,2007,6:917-935.
- [2] 黄德乾,李东伟,唐杰,等. 内源性硫化氢生理学作用的研究进展[J]. 环境化学杂志,2011,30:194-199.
- [3] Mancardi D, Penna C, Merlino A, et al. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide[J]. Biochim Biophys Acta,2009,1787:864-872.
- [4] 谭华炳,李金科. 气体信号分子硫化氢与肝硬化关系研究进展[J]. 西南国防医药杂志,2011,21:109-110.
- [5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中华肝脏病杂志,2006,14:161-163.
- [6] Farrell G C, Chitturi S, Lau G K, et al. Guidelines for the assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary[J]. J Gastroenterol Hepatol,2007,22:775-777.
- [7] American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gastroenterology,2002,123:1702-1704.
- [8] 周婷婷,秦波,郑天鹏,等. 非酒精性脂肪肝患者血浆FGF21水平及与肥胖、胰岛素抵抗关系研究[J]. 第三军医大学学报,2010,32:265-268.
- [9] 闫莉,许言午. 硫化氢与糖尿病[J]. 生命的化学杂志,2010,30:880-884.
- [10] Doeller JE, Isbell TS, Benavides G, et al. Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues[J]. Anal Biochem,2005,341:40-51.
- [11] 池信锦,黑子清,庞红宇,等. 门静脉和下腔静脉阻断与开放后门脉高压模型犬肺组织和肺动脉的病变特征[J]. 中山大学学报(医学科学版),2008,29:144-148.
- [12] Rockey DC. Vasoactive agents in intrahepatic portal hypertension and fibrogenesis: implications for therapy[J]. Gastroenterology,2000,118:1261-1265.
- [13] Fiorucci S, Antonelli E, Mencarelli A, et al. The third gas: H<sub>2</sub>S regulates perfusion pressure in both the isolated and perfused normal rat liver and in cirrhosis[J]. Hepatology,2005,42:539-548.
- [14] 陆再英,钟南山. 内科学(第七版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:435.
- [15] 谢杏榕,谭华炳,胡小林,等. 不同程度非酒精性脂肪性肝病兔的血糖变化[J]. 中国老年学杂志,2011,31:636-637.
- [16] 谭华炳,鲁四德,钟晓东. 绞股蓝对高脂饲料饲养致兔高脂血症、C反应蛋白升高的干预研究[J]. 实用诊断与治疗杂志,2006,20:796-797,800.
- [17] 谭华炳,贺琴. 脂肪肝与血液流变学、C反应蛋白异常的关系[J]. 中国老年学杂志,2009,29:1662-1664.
- [18] 谭华炳,李金科,胡波,等. 非酒精性脂肪性肝病兔胰岛素水平变化及其机理探讨[J]. 西南国防医药杂志,2010,20:937-939.
- [19] 向茜,张伟,李万碧,等. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝相关因素分析[J]. 西部医学杂志,2010,22:249-251.
- [20] 谭华炳,朱德文,谢杏榕,等. 非酒精性脂肪性肝病兔脂肪肝程度与肝组织硫化氢浓度的关系[J]. 第三军医大学学报,2010,32:2440-2443.
- [21] 谭华炳,王一平,许丽,等. 非酒精性脂肪性肝病兔肝组织硫化氢与一氧化氮的关系[J]. 中国比较医学杂志,2011,21:42-46.
- [22] 谭华炳,王一平,任永生,等. 肝脏CT量化非酒精性脂肪性肝病兔肝组织硫化氢浓度[J]. 中国老年学杂志,2011,31:4379-4381.
- [23] 郑艳丽,谢杏榕,谭华炳,等. 硫化氢、一氧化氮在非酒精性脂肪性肝病兔患者血浆中的变化[J]. 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3:1-4.
- [24] 张宁,郑勇,王于理,等. 内源性硫化氢在不同时期大鼠肝硬化中的作用[J]. 世界华人消化杂志,2009,17:307-311.
- [25] Feng X, Chen Y, Zhao J, et al. Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator[J]. Biochem Biophys Res Commun,2009,380:153-159.
- [26] Wu L, Yang W, Jia X, et al. Pancreatic islet overproduction of H<sub>2</sub>S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats[J]. Lab Invest,2009,89:59-67.
- [27] Jain SK, Bull R, Rains JL, et al. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation[J]. Antioxid Redox Signal,2010,12:1333-1337.
- [28] 刘颖,米杰,杜军保,等. 新型气体信号分子硫化氢在高脂血症儿童中的变化[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21:201-202.

收稿日期: 2012-02-07