激反应等)。未感染患者 CRP 水平也增高,且与细菌感染组之间差异无统计学意义,也提示单独检测 CRP 对严重多发伤早期感染的诊断无可靠意义。近年来,有学者提出,连续监测 CRP 水平动态变化来反映感染状况更有价值,继续抗菌剂治疗也是必要的。细菌感染时 PCT 水平升高,在手术创伤、病毒感染和局部炎性反应时保持低水平,这种变化迅速而且稳定,是 PCT 有别于其他指标的特征之一,是区别病毒感染和细菌感染的最灵敏指标[8]。CRP 和 PCT 对外科 ICU 患者医院感染并发症的辅助诊断价值发现,对感染的辅助诊断和病情的判断 PCT 有很高的临床价值。但 PCT 的水平除受内毒素的影响外,也受其他一些炎性介质的影响。如在有脓毒症的患者中,一些血管活性药物也显示了与 PCT 的相关性;而可溶性 TNF 受体可抑制 PCT 的升高程度。PCT 不能单独用来鉴别脓毒症和 SIRS,它必须结合其他一些指标来进行综合评估,但可以较好地反映患者的预后[9-11]。PCT 和 CRP 测定均有助于感染性疾病的早期诊断,但单独测定尚存在缺陷。PCT 和 CRP 水平同时升高,可作为诊断严重多发伤患者细菌感染的指标,两者的联合测定无疑会提高严重多发伤患者早期细菌感染性疾病的诊断和病情判断的正确性,有利于指导治疗。

综上所述,PCT 目前被作为 1 个有早期诊断价值的严重细菌感染诊断与治疗监测的非创伤性临床实验室指标,PCT 只在机体感染产生全身反应时才会产生,在局限性感染和慢性感染时其血清水平正常或轻微升高,全身性细菌感染时其血清水平大量上升,特别是脓毒性休克时 PCT 水平成倍升高。PCT、hs-CRP、IL-6 均为临床上检测感染的指标。但它们在新生儿感染性疾病中的诊断价值有何不同,值得进一步研究[12-14]。PCT 作为 1 个细菌感染辅助和鉴别诊断的实验室常规指标将成为共识,并将得到推广。

参考文献

[1] 杨勇,柴艳芳. 降钙素原在危重病医学中的应用[J]. 中国急救医学,2003,10:698.

[2] 吴勤如,何惠玲,蒋英. C-反应蛋白检测在儿童肺炎诊断中的临床应用[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册,2005,26(3):178.

[3] 石远滨,罗康玲. PCT,hs-CRP 和 IL-6 在新生儿感染性疾病中的诊断价值[J]. 现代医药卫生,2008,24(9):1322-1323.

[4] 刘德贝,曹艳林,邹飞扬,等. 超敏 CRP、IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):212-213.

[5] 石远滨,艾丽. PCT 在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的临床研究[J]. 海南医学,2008,19(4):71.

[6] 邹国英,任碧琼,徐飞,等. 革兰阴性菌感染患者降钙素原的测定[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):494-495.

[7] 邓明明,王烜,杜光红,等. 降钙素原对急性胰腺炎合并感染的诊断价值[J]. 泸州医学院学报,2009,32(1):31-32,35.

[8] 陈莉亚,徐小娟,方彩文. 降钙素原与 C 反应蛋白对新生儿感染的应用价值对比[J]. 浙江实用医学,2007,12(2):122-123.

[9] 孔万权,庄荣,魏大臻,等. 降钙素原与血清 C-反应蛋白联合测定对严重多发伤患者早期细菌感染的诊断价值[J]. 重庆医学,2009,38(16):2018-2019.

[10] 高金爽,锡霞. 前降钙素、血清 C 反应蛋白联合测定对诊断新生儿早期细菌感染的意义[J]. 中国实用医药,2008,20:38-39.

[11] 冯建飞,王军,张利,等. 新生儿感染中 IL-8 和 C 反应蛋白的检测价值[J]. 小儿急救医学,2004,11(4):224-225.

[12] 何建平,申昆玲,林影,等. 前降钙素对新生儿重症感染的诊断价值[J]. 首都医科大学学报,2005,26(5):545-548.

[13] 叶恭水,丁宁,陈晓雄. 严重多发伤患者血清酶含量及血液炎症因子动态变化及其临床意义[J]. 实用预防医学,2009,1(4):1054-1056.

[14] 杜斌,李毅,陈德昌,等. 血清降钙素原和白细胞介素-6 检测在感染和非感染性全身性炎性反应鉴别诊断中的作用[J]. 中华医学杂志,2002,16(82):1111-1114.

(收稿日期:2011-02-10)

·综　　述·

硫化氢对人体生理系统调节机制的研究进展

徐　欢[1],张　欣[1],刘毅敏[2]综述,赵先英[2]审校

(第三军医大学:1. 学员旅十五队;2. 化学教研室,重庆 400038)

关键词:硫化氢;　毒性;　信号分子;　生理活性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.036　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1673-4130(2011)10-1094-04

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,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,最近人们提出硫化氢是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,有研究表明这些硫化氢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中均发挥重要的病理生理调节作用。

1　硫化氢在体内的生成和代谢

1.1　生成途径　硫化氢是 1 种弱酸,在体内三分之一的硫化氢以气体形式存在,三分之二的硫化氢以硫氢化钠(NaHS)形式存在。硫化氢与 NaHS 存在动态平衡,这样既保证了硫化氢在体内的稳定,又不改变内环境的 pH 值。硫化氢不依赖细胞膜上的受体而自由通过细胞膜。内源性硫化氢的生成可以通过酶促反应途径,也可以通过非酶促反应途径。在哺乳动物体内主要是酶促反应途径,以 L-半胱氨酸为底物,由磷酸吡哆醛-5-磷酸依赖性酶,主要是胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)和胱硫醚-β-合成酶(CBS)催化而成,其 2 个终产物是铵盐和丙酮酸盐[1]。此外,还有极少数可通过非酶促反应途径产生,即在糖的氧化中由单质硫到硫化氢。

1.2　代谢途径　硫化氢大部分在血红素氧化下变为多硫化合物,再经肝脏中硫化物氧化酶的氧化生成硫代硫酸盐,最后在肝、肾中被亚硫酸盐氧化酶催化和在谷胱甘肽激发下生成硫酸

盐而经尿排出。小部分经甲基化代谢而生成低毒性的甲硫醇和甲硫醚，另有小部分硫化氢以原形从呼吸道排出[2]。

2　硫化氢引发的人体中毒现象

硫化氢是 1 种无色气体，具很浓烈的臭鸡蛋味，一直被认为是 1 种毒性气体。大气中出现较高水平的硫化氢可引起角膜炎、结膜炎、鼻出血、呼吸道黏膜刺激症状，也可引起嗅觉和味觉的麻痹、听力损害、头痛、恶心、呕吐、意识不清、晕厥、抑郁、神经退行性变以及记忆和行为能力异常、躁狂等症状。硫化氢是较强的神经毒物。当人吸入过量的硫化氢后，可发生电击样死亡，眼底检查可见个别患者有视神经乳头水肿，部分患者可同时伴有肺水肿，常出现以脑和呼吸系统损害为主的临床表现，接触后数秒或数分钟内呼吸骤停，数分钟后可发生心跳停止，也可立即或数分钟内昏迷并呼吸聚停而死亡。死亡可在无警觉的情况下发生，当察觉到硫化氢气味时嗅觉立即丧失，少数患者在昏迷前瞬间可嗅到令人作呕的甜味[3]。

多年来，硫化氢中毒及其死亡率一直是威胁中国劳动者生命健康的主要因素之一。硫化氢常存在于废气、含硫石油、下水道、隧道、造纸厂、石油提炼厂、制革厂及采矿厂，含硫有机物腐败也可产生硫化氢气体，在阴沟疏通、河道挖掘、污物清理等作业时常常会遭遇高水平的硫化氢气体，在密闭空间中作业情况更为突出。

3　硫化氢对人体各大生理系统的影响

3.1　硫化氢对人体心血管系统的影响

3.1.1　硫化氢与高血压　实验发现，自发性高血压存在严重的内源性硫化氢生成受抑制现象，出现管壁增厚、管腔增大和平滑肌细胞增多的外向型肥厚性血管结构重建现象[4]。内源性硫化氢水平下降可能是高血压形成及主动脉结构重建的重要原因之一。硫化氢能抑制平滑肌细胞异常增殖并促进其凋亡，发生机制可能通过下调 Bcl-2 及核因子(NF)-κB 水平，最终通过激活效应因子 caspase-3 诱导血管平滑肌细胞凋亡，从而抑制自发性高血压血管结构重建。

3.1.2　硫化氢与心肌缺血　注射异丙肾上腺素致心肌缺血模型的实验发现，血浆和心肌中的硫化氢下降，CSE 活性降低。Geng 等[5]研究表明，给予外源性 NaHS 后，能改善左心室收缩与舒张功能，减少白细胞黏附，抑制心肌纤维原细胞的增生和肥大及脂质过氧化作用，从而降低心肌缺血再灌注损伤大鼠的病死率。这一结果提示，硫化氢能直接清除过氧化氢和超氧阴离子，拮抗心肌细胞脂质过氧化，减少心肌细胞凋亡，在心肌缺血再灌注损伤中起保护作用。此生理功能可能与硫化氢具有还原作用有关，也与硫化氢开放 KATP 通道，抑制 Ca^{2+} 内流，舒张血管平滑肌，降低心脏前后负荷效应相一致。

3.1.3　硫化氢与冠心病　当内源性硫化氢不足时会出现血管平滑肌舒张功能下降，抑制血管平滑肌细胞增殖作用减弱，心脏肌力升高，从而导致冠心病的发生。相关研究发现，冠心病患者的血浆硫化氢水平较冠状动脉造影正常者下降一半[6]。特别在冠心病重症不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者中，血浆硫化氢水平急剧下降。还有研究发现，造影显示冠状动脉血管 2 支和多支病变患者血浆硫化氢水平明显低于单支病变者，冠状动脉闭塞患者血浆硫化氢水平明显低于单纯狭窄者。硫化氢血浆水平的下降可能与冠状动脉血管病变支数和严重程度有关。且在冠心病患者中，硫化氢的血浆水平在吸烟者较不吸烟者、具高血压者较无高血压者皆显著下降，与血糖水平呈强负相关。表明血浆硫化氢水平的减少不仅与冠心病的病情严重程度、冠状动脉血管病变情况相关，而且还与吸烟、高血压、高血糖等密切相关。内源性硫化氢的水平有望成为冠心病患者新的临床监测指标之一。

3.2　硫化氢对人体呼吸系统的影响

研究证实，硫化氢参与多种呼吸系统疾病的病理生理过程，为气体信号分子与呼吸系统疾病相关研究开辟了新的领域。

3.2.1　硫化氢与慢性阻塞性肺病(COPD)　COPD 是 1 组常见的慢性进行性呼吸道疾病，因严重影响患者的活动能力及生活质量而受到广泛关注。有关研究发现[7]，COPD 患者血清中硫化氢水平较健康对照者低，其中肺动脉压大于或等于 35 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)的患者比小于 35 mm Hg 的降低明显。吸烟是 COPD 发病的危险因素之一，COPD 患者和健康对照者中，吸烟者较不吸烟者血清中硫化氢水平降低明显。在 COPD 稳定期患者血清中硫化氢水平升高，对呼吸道起到保护性作用。而在急性期 COPD 患者血清中硫化氢水平降低，对呼吸道的保护性作用减弱而使病情恶化。因此，推测 COPD 的病理过程与内源性硫化氢的变化有关。

3.2.2　硫化氢与低氧性肺动脉高压(HPH)　低氧性肺血管收缩是 HPH 发病的始动环节和主要病理生理过程，后期以肺血管结构重建为主要病理生理改变。有学者从 HPH 动物模型的实验发现，低氧时，实验动物血浆中硫化氢水平明显减少，肺组织中硫化氢合酶活性明显下降[8]。给予外源性硫化氢后可明显缓解低氧所致的大鼠肺动脉高压和右心室肥厚。因此，认为 CSE/硫化氢体系参与 HPH 的发病过程。硫化氢对肺血管的结构重建有重要调节作用。硫化氢可能通过抑制肺动脉平滑肌细胞上 Bcl-2 蛋白表达，增加 Fas caspase-3 蛋白表达而促进肺动脉平滑肌细胞凋亡。

3.2.3　硫化氢与高肺血流量肺动脉高压　高肺血流量所致的肺动脉高压血浆中硫化氢水平降低，且肺动脉平均压与血浆硫化氢水平呈负相关，主要是由于内源性硫化氢体系的下调(包括 CSE mRNA 表达下调和 CSE 活性降低)，削弱了硫化氢对血管的舒张、平滑肌细胞的增殖抑制和促进凋亡作用，导致了肺动脉高压的形成和肺血管的重建[9]。

3.3　硫化氢对人体消化系统的影响

硫化氢可对肠道产生扩张作用，减少伤害性刺激从神经纤维传入中枢神经系统的可能性。

3.3.1　硫化氢与非甾体类抗炎药所致的急性胃黏膜损伤　急性胃黏膜损伤是 NSAID 最常见的不良反应，其原因可能与肠系膜的血流量明显减少、髓过氧化物酶(用来评价胃黏膜的中性粒细胞的聚集程度)、肿瘤坏死因子 α(TNF-α)、细胞间黏附因子-1(CAF-1)、环氧合酶-2 等炎性介质显著增加有关。Fiorucci 等[10]实验表明，NSAID 可以明显抑制胃黏膜 CSE 的表达，减少内源性硫化氢的产生。NSAID 引起内源性硫化氢生成减少，使其在胃的微循环中的调节作用和抑制炎性介质聚集的作用减弱，从而削弱胃黏膜的屏障作用。与 NSAID 合用适当的硫化氢供体可以预防或治疗由 NSAID 引起的急性胃黏膜损伤。

3.3.2　硫化氢与溃疡性结肠炎　肠腔内的硫化氢主要通过硫酸盐还原性细菌(SRB)对含硫氨基酸、硫酸盐等物质发酵产生，并通过结肠黏膜硫氰酸生成酶(RHOD)和硫醇甲基转移酶(TMT)对它的甲基化作用及肠道排气等途径清除。多项研究表明，UC 与肠腔内的硫化氢有关，硫化氢可引起人离体结肠细胞过度增殖而参与 UC 的发病[11]。实验提示，结肠黏膜中

硫氰酸生成酶局灶性减少，对硫化氢的解毒能力降低，可能与 UC 的发病有关。限制牛奶、鸡蛋、奶酪等含硫氨基酸食物的摄入，通过 5-氨基水杨酸、甲硝唑等抗菌剂减少 SRB 的数量和活性从而减少硫化氢的产生，可以对 UC 起到治疗作用。

3.3.3　硫化氢与直结肠癌　流行病学调查研究显示，直结肠癌患者的硫酸盐还原性细菌(SRB)数量和肠腔、粪便中硫化氢的水平较高，有人提出肠黏膜长期暴露于硫化氢之中，可能是直结肠癌的发病因素之一。既往关于硫化氢致癌机制的研究认为，硫化氢是 1 种毒性气体，肠黏膜长期暴露于该气体可以损伤肠上皮细胞造成慢性炎性反应，而参与直结肠癌的发病。实验表明，硫化氢可以抑制肠上皮细胞(ICE)-18 线粒体的呼吸作用并减弱细胞内氧化还原系统作用[12]。细胞内氧化还原内环境的改变可能可以增加促分裂原活化蛋白激酶 MAPK 活性，使 c-jun mRNA 表达增加，结果是使细胞进入细胞分裂周期引起过度增殖。硫化氢可能引起基因的不稳定和基因突变累积而参与直结肠癌的发病。

3.4　硫化氢对人体神经系统的影响　内源性硫化氢对神经系统的作用在脑内，内源性硫化氢的水平可达 50～160 μmol/L，表明在正常生理条件下，硫化氢对大脑功能的调节具有一定的作用。因此，内源性硫化氢被认为是 1 种神经调节因子，对学习与记忆有重要的调节功能。此外，内源性硫化氢作为 1 种神经介质，除了具有调节海马 LTP 的作用外，还可调控下丘脑-垂体-肾上腺轴来影响神经内分泌功能。

3.4.1　硫化氢对中枢神经系统的影响　(1)硫化氢通过 cAMP 途径，易化海马长时程增强的产生：海马长时程增强(LTP)是现在人们普遍接受的 1 种关于记忆和学习的突触模型。实验发现，生理水平的硫化氢可以易化海马 CA1 区 LTP 的产生。但值得注意的是，硫化氢易化 LTP 的生成只能是在存在硫化氢且又存在一定刺激的前提下完成。硫化氢易化 LTP 的生成具有 2 个依赖性[13]。1)剂量依赖性。硫化氢的供体 NaHS 在 10～130 μmol/ L 范围内时，此生理效应具有明显的剂量依赖性，当 NaHS 水平达 130 μmol/ L 时，其易化作用即达到最高，而更高水平的 NaHS 则具有抑制作用。2)受体依赖性。即 NMDA 受体阻断剂 A-P-5 阻滞硫化氢诱发 LTP。硫化氢对 NMDA 依赖的 LTP 的易化作用被认为是通过调节神经元胞体内的 cAMP 水平实现的。基础水平的硫化氢可以加强 NMDA 受体介导的兴奋性电流，而高水平的硫化氢则抑制兴奋性突触后电位。cAMP 是硫化氢发挥作用的信使。(2)硫化氢与神经内分泌功能：硫化氢可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA axis)来影响神经内分泌功能。有关实验证实，硫化氢可以选择性地抑制下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)[14]。事实上，硫化氢抑制下丘脑中 CRH 释放这一功能与外周血糖皮质激素水平有关。血中糖皮质激素增加时，SAM 合成酶的基因表达增加，酶的活性升高，最终导致内源性硫化氢合成增加。高水平的硫化氢反馈性抑制下丘脑 CRH 释放，减少血中糖皮质激素水平。

3.4.2　硫化氢与阿尔茨海默症　阿尔茨海默症是发生于老年和老年前期，以进行性认知障碍和记忆力损害为主的中枢神经系统退行性疾病。2002 年日本学者对阿尔茨海默症患者和健康人大脑皮层中硫化氢水平进行研究，发现阿尔茨海默症患者大脑皮层中硫化氢水平严重降低 CBS 活性不足，S-腺苷甲硫氨酸(SAM)水平非常低。研究人员对 13 例阿尔茨海默症患者和 6 例年龄匹配的健康人大脑组织硫化氢水平的研究发现，阿尔茨海默症患者脑中的硫化氢水平明显下降，仅为(0.22±0.05)nmol/mg，而正常脑组织中硫化氢水平为(0.49±0.07)nmol/mg[15]。进一步研究结果显示，阿尔茨海默症患者脑组织硫化氢生成减少是由 CBS 的激活剂 SAM 减少致使 CBS 的活性降低所致。而 CBS 活性降低同时造成它的另一底物 2Hcy 积聚。研究人员推测，硫化氢减少时可引起脑血管张力增加，使脑组织缺血，长期如此可以引起认知功能的下降，同时，在阿尔茨海默症患者脑中观察到有过氧亚硝酸盐的广泛形成，如前所述硫化氢具有抑制过氧亚硝酸盐氧化损伤的作用，所以也有学者推测硫化氢可能是由于作为过氧亚硝酸盐的清道夫而被消耗[16]。硫化氢参与阿尔茨海默症发病的具体机制还不是很清楚，硫化氢的降低是阿尔茨海默症的原因还是结果还有待进一步的研究证实。

3.5　硫化氢对人体生殖系统的影响　研究发现，在猴和狒狒的阴茎海绵体内直接注射 NaHS，能扩张血管，促进阴茎勃起，其水平在 10～20 μmol/kg 时效果最佳，与静息状态相比，阴茎长度增加 70%左右，海绵体内压力增加超过 350%[17]。研究显示，人类阴茎组织同时存在 CBS 和 CSE 两种酶，可通过分解 L-半胱氨酸产生。体外实验表明，给予 NaHS 或 L-半胱氨酸能使海绵体组织样本舒张，但其效应具有水平依赖性。这提示硫化氢确实有可能在人类勃起功能中发挥作用，进一步了解其作用的化学通路将可能研制出治疗勃起功能障碍的新药。当男性性冲动时，性器官中的神经细胞会分泌硫化氢，令下体肌肉细胞放松，加快血液流量，令阴茎得以进入勃起状态。

4　硫化氢类药物的发展

目前，细胞实验和动物实验大多采用 NaHS 作为硫化氢的供体，部分采用 Na_2S 作为供体，少量实验直接使用硫化氢气体饱和溶液。除此之外，劳氏试剂溶于水后也能释放硫化氢最近也被一些研究者采用[18]。科学家最近合成了 1 种缓慢释放硫化氢的新的水溶性化合物 GYY4137。研究表明，该物质能够在数小时内持续释放硫化氢，具有扩张血管及抗高血压的活性[19]。从天然植物中提取含硫化合物因其可获得较高的水平而被广泛关注。例如大蒜提取物中的多硫化合物可在红细胞中通过硫醇依赖性的方式生成硫化氢，这是大蒜实现降低血压、保护心血管的主要机制。此外，在现有药物基础上进行基团改造使之能产生硫化氢，也是硫化氢进入临床应用的 1 种方式，如前述的 NSAIDs 目前正被加拿大 Antibe 公司所研究，部分药物已经完成临床前研究，准备进入Ⅰ期临床实验[20]。此项药物的研发，为硫化氢类药物的发展奠定了基础。

5　展　　望

内源性硫化氢作为第 3 种气体信号分子，具有重要的生物学活性，对人体生理系统具有重要的生理和病理意义。虽然硫化氢的气味并不讨人喜欢，但“无臭”的硫化氢供体将成为未来市场的主流。相信随着人们对硫化氢合成、代谢情况的深入了解，对其生理功能和药理作用的全面揭示，对其作用机制的进一步阐明，硫化氢必将成为人类新型药物的“宠儿”。

参考文献

[1] Towicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide(H_2S)-the third gas of interest for pharmanologists [J]. Pharmanol Rep, 2007, 59(1): 4-5.

[2] 张永健. 气体信号分子硫化氢[J]. 医学综述, 2008, 14(13): 1955-1956.

[3] 马玉杰. 急性二硫化碳、硫化氢等混合气体急性中毒 21 例患者的抢救及护理[J]. 当代医学, 2009, 15(36): 137-138.
[4] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener[J]. EMBO J, 2001, 20(21): 6008-6016.
[5] Geng B, Chang L, Pan C, et al. Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 318(3): 756-763.
[6] 韩文章, 蔡尚郎. 冠心病患者血浆硫化氢水平变化[J]. 实用医学杂志, 2007, 5(24): 513-516.
[7] Chen YH, Yao WZ, Geng B, et al. Endogenous hydrogen sulfide in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chest, 2005, 128(5): 3205-3211.
[8] 张春雨, 杜军保, 闫辉新, 等. 新型内源性气体信号分子硫化氢对低氧性肺血管胶原重塑的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(7): 448-453.
[9] 李晓惠, 杜军保, 唐朝枢, 等. 内源性硫化氢对高肺血流大鼠肺血管重构及血管活性物质的影响[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(3): 327-331.
[10] Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs[J]. Gastroenterology, 2005, 129(4): 1210-1224.
[11] Levine J, Ellis CJ, Furne JK, et al. Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative nolitis[J]. Am J Gastroenterol, 1998, 93(1): 83-87.
[12] Deplancke B, Gaskins HR. Hydrogen sulfide induces serum-in dependent cell cycle entry in nontransformed rat intestinal epithelial cells[J]. FASEB J, 2003, 17(10): 1310-1312.
[13] Eto K, Ogasawara M, Umemura K, et al. Hydrogen sulfide is produced in response to neuronal excitation[J]. J Neurosci, 2002, 22(9): 3386-3391.
[14] Russo CD, Tringali G, Navarra P, et al. Evidence that hydrogen sulphide can modulate hypothalamo pituitary adrenal axis function: in vitro and in vivo studies in the rat[J]. J Neuroendocrinol, 2000, 12(3): 225-233.
[15] 曾克武, 王学美. 气体信号分子硫化氢与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2008, 10(7): 558-560.
[16] Malinski T. Nitric oxide and nitroxidative stress in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2007, 11(2): 207-218.
[17] 骆华, 冯爱平, 邱明权. 内源性硫化氢与阴茎勃起[J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(2): 207-209.
[18] Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ. S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(5): 693-701.
[19] Li L, Whiteman M, Guan YY, et al. Characterization of a novel, water soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137): new insights into the biology of hydrogen sulfide[J]. Circulation, 2008, 117(18): 2351-2360.
[20] Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs[J]. Trends Pharmanol Sci, 2007, 28(10): 501-503.

(收稿日期: 2011-01-20)

·综　　述·

结合珠蛋白清除血红蛋白作用及机制

龙　雪 综述, 朱光旭, 王惠萱 审校
(中国人民解放军昆明总医院检验科, 昆明 650031)

关键词: 珠蛋白类;　血红蛋白类;　溶血;　CD163
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.037　　**文献标识码**: A　　**文章编号**: 1673-4130(2011)10-1097-03

结合珠蛋白(Hp)又称触珠蛋白, 是 1 种极丰富的急性时相血浆糖蛋白, 结构上是 α_2 球蛋白的一部分, 1938 年由 Polonovski 和 Jayle[1] 报道。在血管内溶血期间, 游离血红蛋白(Hb)可释放入血循环, Hp 与这部分 Hb 结合, Hp-Hb 复合体通过与巨噬细胞表面的清道夫受体 CD163 结合, 经内吞作用促进 Hb 清除, 预防 Hb 相关的毒理效应。不同结构类型 Hp 与结合珠蛋白相关蛋白(Hpr)共同存在, 这些 Hpr 也可结合 Hb。Hp 的生物学功能高度依赖于其与 Hb 结合后与受体之间的亲和力。

1　血管内溶血期间 Hb 的毒理作用

血管内溶血占整个红细胞破坏的 10%～20%, 这使 Hb 从 O_2/CO_2 传输的状态转变为具有高度毒性的物质, 其毒性归因于血红素铁与内源性过氧化氢产生反应生成自由基, 导致某些组织特别是对肾脏组织的损伤。一氧化氮(NO)是作为信号分子调节平滑肌细胞松弛、内皮黏附分子表达和血小板激活和聚集, Hb 是 NO 的强力清除剂, Hb 与 NO 反应是迅速而不可逆的, 导致高铁血红蛋白生成, 从而影响 NO 生物学活性及其血管内稳态。

生理条件下 Hp 捕获并结合游离 Hb, 形成复合体后与巨噬细胞表面的 CD163 受体结合, 通过内吞作用, 调节 Hb 毒性, 导致 Hb 分子的肾小球滤过减少, 限制了铁的丢失。在感染、创伤、珠蛋白生成障碍型贫血等状况下, 血管内溶血可加速, Hp-Hb-CD163 调节清除机制被迅速启动并被耗竭, 从而产生重要病理反应。

2　Hp 的结构特征

在蛋白水平上, Hp 与 Hpr 有 90%的序列相同, 两种蛋白都含 α 与 β 亚基, 均具有 1 个特定蛋白控制结构域及 1 个丝氨酸蛋白酶结构域, 亚基之间以二硫键连接。Hp 在多数哺乳动物中被发现, 在 2 个 α、β 构成的亚单元(αβ)之间由二硫键在 α 链的半胱氨酸上构成连接, 形成以 αβ 为一单元的二聚体(αβ), 相对分子质量约 90×10^3, 该结构与携带 2 个 Hp1 等位基因的人 Hp 相对应, 称为 Hp1-1。另有 2 个 Hp2-1 和 Hp2-2 表型也存在于人类。由于复制部分包括 α 链内部二硫键连接的半胱氨酸(在人类位于 33 位点), Hp2-1 和 Hp2-2 表型为一复杂的含 α 和 β 亚基的多聚体。人 Hp 分子结构异质性导致电泳时 Hp1-1 表型显示一单一的、相对快速迁移的蛋白带; Hp2-2 表