

# 硫化氢作用于钾通道产生的心血管效应

胡恒境<sup>1,2</sup>, 屈顺林<sup>2</sup> 综述, 谭小进<sup>1</sup>, 姜志胜<sup>2</sup> 审校

(南华大学 1. 附属第一医院心内科, 2. 心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 硫化氢; ATP 敏感性钾通道; 钙通道激活性钾通道; 内皮源性超极化因子

[摘要] 硫化氢是一种具有臭鸡蛋味道的有毒气体,但是近年来有大量文献报道硫化氢是继一氧化碳和一氧化氮之后的第三种气体信号分子。硫化氢主要在胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶、胱硫醚- $\beta$ -合成酶、3-巯基丙酮酸硫转移酶作用下产生,具有舒张血管、调节血压、抑制血管平滑肌细胞增殖和低密度脂蛋白氧化修饰等功能,硫化氢对缺血的心肌细胞具有明显的保护效应,并且还能通过多种途径减轻心肌的损伤。有研究显示钾通道可能参与了多形式多器官的缺血保护。而硫化氢作为重要的气体信号分子,其舒张病变血管、提高血液灌注水平的效应可能与钾通道开放有关。本文主要就硫化氢作用于钾通道产生血管效应的机制做一简要综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Cardiovascular Effects of Hydrogen Sulfide on K<sup>+</sup> Channel

HU Heng-Jing<sup>1,2</sup>, QU Shun-Lin<sup>2</sup>, TAN Xiao-Jin<sup>1</sup>, and JIANG Zhi-Sheng<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, University of South China; 2. Institute of Cardiovascular Disease & Key Lab for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Hydrogen Sulfide; ATP-Sensitive Potassium Channel; Calcium Activated Potassium Channel; Endothelium Dependent Hyperpolarizing Factor

[ABSTRACT] Hydrogen sulfide is a toxic gas with rotten eggs taste. However, there were a large number of articles reported that hydrogen sulfide was the third gaseous signaling molecule after CO and NO in recent years. Hydrogen sulfide derived mainly from cystathionine b-synthase, cystathionine c-lyase and 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase enzyme, which had many roles such as blood vessel dilatation, regulating blood pressure, inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and low density lipoprotein (LDL) oxidative modification. Especially hydrogen sulfide has a significant protective role on ischemic myocardial cells. Studies have shown that the potassium channels may be involved in various forms and multiple organ ischemia protection. Hydrogen sulfide is an important gaseous signaling molecule, of which improving blood perfusion levels may be related to the potassium channel. This review focuses on the role of potassium channel during the process of hydrogen sulfide producing biological effect.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管事件发生的病理学基础,常累及大中型动脉,以主动脉、脑动脉、冠状动脉为多见,造成病变血管僵硬、弹性下降、闭塞等,易导致其所供血的组织、器官出现一系列轻重不等的缺血缺氧反应。有效舒张病变血管、提高血液灌注水平,对改善组织、器官因缺血、缺氧造成的功能障碍具有重要意义。近年来,国内外大量研究显示硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)具有广泛的生理及病理作用,目前对于 H<sub>2</sub>S 发挥生

理及病理作用的途径及机制仍未完全明确。H<sub>2</sub>S 能减轻氧化应激、改善心肌细胞缺氧复氧后的再灌注损伤。ATP 敏感性钾通道(ATP-sensitive potassium channel, K<sub>ATP</sub>),作为 H<sub>2</sub>S 公认的作用靶点在体内具有广泛分布<sup>[1]</sup>。钙通道激活性钾通道(calcium activated potassium channel, K<sub>Ca</sub>)则是 H<sub>2</sub>S 作用平滑肌细胞上另一个靶点,具有改善缺氧组织的血液灌注,提高组织对缺氧的耐受性<sup>[2]</sup>,其它钾通道诸如早期瞬态外向钾通道、延迟整流钾通道未见与 H<sub>2</sub>S

[收稿日期] 2012-09-27

[作者简介] 胡恒境,硕士研究生,研究方向为冠心病与动脉粥样硬化,E-mail 为 simba33@qq.com。屈顺林,博士后,硕士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化基础与临床。谭小进,教授,硕士研究生导师,研究方向为冠心病基础与临床。通讯作者姜志胜,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化基础与临床,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

相互作用产生心血管保护效应的相关报道。

## 1 硫化氢的生物学特性和作用

目前发现参与  $\text{H}_2\text{S}$  生成的主要酶有胱硫醚- $\beta$ -合成酶 (cystathionine  $\beta$ -synthase, CBS)、胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶 (cystathionine  $\gamma$ -lyase, CSE)、3-巯基丙酮酸硫转移酶 (3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)<sup>[3]</sup>。CBS、3-MST 主要表达于中枢神经系统, CSE 主要表达于心血管系统。 $\text{H}_2\text{S}$  在心血管系统中的作用广泛, 它可改善线粒体功能, 调节血管内皮功能, 减少氧自由基对内皮细胞、平滑肌细胞的毒性作用<sup>[4]</sup>。外源性  $\text{H}_2\text{S}$  能扩张心肌梗死小鼠冠状动脉, 改善缺血区供血, 减少缺血区心肌细胞坏死<sup>[5]</sup>。 $\text{H}_2\text{S}$  可通过影响多种离子通道和受体来发挥功能, 如  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  交换体和  $\text{K}_{\text{ATP}}$ , 其中  $\text{K}_{\text{ATP}}$  在体内广泛存在, 具有血管舒张功能<sup>[6,7]</sup>。

## 2 硫化氢作用于 $\text{ATP}$ 敏感性钾通道产生的血管效应

$\text{K}_{\text{ATP}}$  是上世纪末由 Noma 最早在哺乳类动物的心肌中发现的, 它能在细胞膜受刺激时具有调节能量代谢的作用<sup>[8]</sup>, 在胰岛  $\beta$  细胞、血管平滑肌细胞、骨骼肌细胞及神经细胞等均有发现, 是体内调节血管舒张、改善组织缺血缺氧的重要通道<sup>[9-11]</sup>。按照其存在的部位可分为细胞膜上的敏感性钾通道 (surface  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel,  $\text{sK}_{\text{ATP}}$ ) 和细胞线粒体膜上的钾通道 (mitochondrial  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel,  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ )<sup>[12]</sup>。 $\text{H}_2\text{S}$  能通过作用相应的  $\text{K}_{\text{ATP}}$  产生血管舒张效应。

### 2.1 硫化氢激活平滑肌细胞膜上 $\text{ATP}$ 敏感性钾通道

平滑肌质膜上有功能的  $\text{K}_{\text{ATP}}$  由内向整流钾通道 (inward rectifier  $\text{K}^+$  channels, Kir6. x) 和磺脲类受体 (sulfonylurea receptor, SUR. x) 两个亚单位组成。目前已知的 Kir6. x 家族包含 Kir6. 1 和 Kir6. 2。SUR. x 家族包含 SUR1 和 SUR2, 其中 SUR2 又有两种不同的剪切体 SUR2A 和 SUR2B<sup>[12]</sup>。这些亚单位形成了  $\text{K}_{\text{ATP}}$  的八聚体结构, 从而形成了  $\text{K}_{\text{ATP}}$  高选择性的开放敏感性, 而 SUR. x 能够高亲和磺脲类抑制剂等药物从而抑制钾通道的开放。有研究显示, 控制机体体位改变时调节收缩压与舒张压的基因 KC-NJ8 和 ABCC9 分别编码  $\text{K}_{\text{ATP}}$  中的 Kir6. 1 和 SUR2B 亚单位, 从而实现了对血压的调控<sup>[13]</sup>, 而  $\text{H}_2\text{S}$  可通过

刺激 Kir6. 1 和 SUR1 表达从而产生生物学效应, 因此推测  $\text{H}_2\text{S}$  发挥生物学效应可能主要与 SUR 亚基间的相互作用有关<sup>[14]</sup>。此外,  $\text{H}_2\text{S}$  可能会改变 Kir6. x 和 SUR. x 亚单位之间的空间构象, 从而有利于通道的开放<sup>[14]</sup>。Mustafa 等<sup>[15]</sup> 人的研究显示, 预先给予 HEK293 细胞  $\text{H}_2\text{S}$  处理, 可使 Kir6. 1 亚基出现硫化反应, 从而使内向电流更加稳定; 给予猪脑动脉血管平滑肌细胞和小鼠主动脉平滑肌细胞硫化钠 (一种外源性  $\text{H}_2\text{S}$  供体) 处理, 可使含 Kir6. 1 和 SUR2B 亚基的  $\text{K}_{\text{ATP}}$  开放数量明显增加, 增加内向电流和膜电位, 导致血管扩张, 并且此种效应能被  $\text{H}_2\text{S}$  的特异性抑制剂炔丙基甘氨酸 (DL-propargylglycine, PPG) 所阻断<sup>[16,17]</sup>。这些结果表明  $\text{H}_2\text{S}$  能通过激活平滑肌细胞膜上的亚基 Kir6. x 和 SUR. x, 实现对  $\text{K}_{\text{ATP}}$  的调控。

### 2.2 硫化氢激活线粒体中 $\text{ATP}$ 敏感性钾通道

线粒体是能量物质 ATP 的主要合成场所, 正常的线粒体功能对维持机体的生理功能具有十分重要意义。线粒体依赖的凋亡通路是细胞凋亡的主要途径之一。自 1999 年以来相继有文献报道激活  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  可实现对小鼠急性脑缺血和心肌缺血的保护, 并减轻缺血-再灌注造成的组织损伤, 而单独使用  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的特异性抑制剂 5-羟癸酸 (5-hydroxydecanoate, 5-HD) 处理后, 可明显加重缺血-再灌注损伤<sup>[18]</sup>。近年来有学者发现开放  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  能减轻小鼠肾脏和肝脏急性缺血-再灌注损伤, 且在高血糖模型小鼠中激活  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  能明显减少小鼠心肌梗死的发生率<sup>[19,20]</sup>。 $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的开放与关闭主要与线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 的状态有关<sup>[21]</sup>。mPTP 的开放状态决定了线粒体膜的通透性, 并且受细胞内外钙离子浓度的影响, 在调节细胞凋亡中起了非常关键的作用<sup>[22]</sup>。Krolikowski 等<sup>[23]</sup> 人指出  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的保护作用主要是通过抑制 mPTP 实现的, Yao 等<sup>[24]</sup> 人的研究发现, 在小鼠再灌注损伤的模型上, 外源性  $\text{H}_2\text{S}$  可通过抑制 mPTP 的开放实现对心肌缺血-再灌注的保护效应。另有报道  $\text{H}_2\text{S}$  能直接激活兔和小鼠心肌细胞  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$ , 达到对心肌急性缺血-再灌注损伤的保护, 且其作用均可被  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  的特异性抑制剂 5-HD 抑制<sup>[25]</sup>。 $\text{H}_2\text{S}$  能抑制心肌细胞上 L 型钙通道激活, 降低  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 并减少因  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致的 mPTP 的开放, 从而防止因钙超载所致的线粒体损伤<sup>[26]</sup>。这些结果表明  $\text{H}_2\text{S}$  能通过激活  $\text{mitoK}_{\text{ATP}}$  通路并间接抑制 mPTP 的开放, 实现对线粒体功能的

保护,从而对心肌缺血-再灌注发挥保护效应。

### 3 硫化氢是一种内皮依赖性超极化因子

一氧化氮(nitric oxide, NO)和 $\text{H}_2\text{S}$ 既往被认为是内皮源性舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF),因其作用于血管内皮细胞后能使血管产生舒张效应<sup>[2,27,28]</sup>。随后学者们又发现另一种由血管内皮细胞产生的物质,这种因子由内皮细胞释放后可引起平滑肌细胞膜超极化,是一类既非NO又非前列环素(prostacyclin,  $\text{PGI}_2$ )但具有舒血管作用的第三种自体活性因子称为内皮依赖性超极化因子(endothelium dependent hyperpolarizing factor, EDHF)<sup>[27]</sup>。目前已经证实,EDHF在缺血缺氧的情况下,能舒张血管,从而达到维持相应器官血流的作用。目前已经得到公认的EDHF包括环氧花生四烯酸、细胞色素P450、脂氧合酶、 $\text{H}_2\text{O}_2$ 、钾离子等<sup>[29,30]</sup>,可以在不同啮齿类动物的动脉血管中通过不同的生物浓度实现舒张血管效应。有学者认为NO可通过刺激cGMP影响钙离子通道的活性而导致内皮细胞超极化,因此推测NO也是EDHF<sup>[31]</sup>,也有研究报道 $\text{H}_2\text{S}$ 能直接介导部分 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 开放实现对血管的舒张效应<sup>[32]</sup>,或是通过刺激内皮细胞和平滑肌细胞上的钙激活性中间电导钾通道(intermediate conductance calcium activated potassium channel,  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ )/钙激活性小电导钾通道(small conductance calcium activated potassium channel,  $\text{SK}_{\text{Ca}}$ )导致超极化实现血管的舒张效应<sup>[33]</sup>,因此推测 $\text{H}_2\text{S}$ 是一种潜在的EDHF。

#### 3.1 钙激活性中间电导钾通道/钙激活性小电导钾通道

在多个物种的内皮细胞中,给予一定量的血管扩张激动剂,如乙酰胆碱、缓激肽和ATP,均可提高细胞内内源性 $\text{Ca}^{2+}$ 的释放和外源性 $\text{Ca}^{2+}$ 的流入,并导致膜电位超极化。这些研究提示,增加 $\text{Ca}^{2+}$ 的内流,诱发膜电位超极化,可能是EDHF产生物学效应的基础<sup>[34]</sup>。Adams等<sup>[35]</sup>通过检测多个物种中的EDHF,分离出多种 $\text{K}_{\text{Ca}}$ ,各个物种中普遍存在的为 $\text{IK}_{\text{Ca}}$ 、 $\text{SK}_{\text{Ca}}$ 和大电导钾通道(large conductance calcium activated potassium channel,  $\text{LK}_{\text{Ca}}$ )。Stankevicius等人发现使用 $\text{SK}_{\text{Ca}}$ 和 $\text{IK}_{\text{Ca}}$ 通道高选择性抑制剂蜂毒明肽和蝎毒素后,内皮细胞中 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度和血管内皮中的NO含量明显降低,进一步影响细胞膜超极化状态,对血管舒张具有重要的调节作用<sup>[36]</sup>,这些实

验结果表明, $\text{SK}_{\text{Ca}}$ 和 $\text{IK}_{\text{Ca}}$ 通道对细胞膜超极化具有重要的影响。有报道 $\text{H}_2\text{S}$ 能有效增加脐静脉内皮细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,增加细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 内流<sup>[37]</sup>,并可有效阻断蝎毒素和蜂毒明肽对内皮细胞的收缩作用<sup>[33]</sup>。在CSE基因敲除小鼠中同型半胱氨酸水平较正常小鼠升高十余倍,并伴有明显内皮功能障碍, $\text{IK}_{\text{Ca}}/\text{SK}_{\text{Ca}}$ 通道开放明显受抑制<sup>[38,39]</sup>。这些结果均提示 $\text{H}_2\text{S}$ 可能通过影响内皮 $\text{IK}_{\text{Ca}}/\text{SK}_{\text{Ca}}$ 通道改变细胞内钙离子的水平,从而发挥生物学效应。

#### 3.2 硫化氢诱导ATP敏感性钾通道硫化

硫化反应是 $\text{H}_2\text{S}$ 修饰靶蛋白半胱氨酸的正常生理作用,类似于NO的S-亚硝基化,但是S-亚硝基化通常是抑制NO的生物学功能,硫化反应则刚好相反,促进 $\text{H}_2\text{S}$ 的生物学功能。硫化是一个氧化反应,具体的表现形式是形成了硫键<sup>[14]</sup>。因此, $\text{H}_2\text{S}$ 在某些时候被称为氧化还原剂。Mustafa等<sup>[15]</sup>人的研究显示,外源性补充 $\text{H}_2\text{S}$ 可刺激Kir6.1出现生理性的硫反应,能产生与胆碱能物质刺激CSE敲除组织产生相同的超极化效应。抑制Kir6.1硫化反应则可明显降低 $\text{H}_2\text{S}$ 介导的超极化反应,随后Mustafa等<sup>[33]</sup>人又进一步论证了 $\text{H}_2\text{S}$ 能够通过刺激HEK293细胞中 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 高表达和人主动脉内皮细胞中 $\text{IK}_{\text{Ca}}$ 的高表达从而实现细胞的超极化,这种效应能被 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 特异性抑制剂格列苯脲所抑制。并进一步揭示 $\text{H}_2\text{S}$ 是一个重要的EDHF,且是通过影响 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 中硫化反应实现的。Skovgaard等<sup>[40]</sup>人的研究也证明 $\text{H}_2\text{S}$ 可直接促进 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 或者电压门控钾通道(voltage-gated potassium channel,  $\text{Kv}$ )开放实现超极化而发挥舒张效应。Cheang等<sup>[41]</sup>人观察 $\text{H}_2\text{S}$ 对离体小鼠冠状动脉组织的膜电位影响时发现,硫氢化钠能引起平滑肌超极化,但却不能被 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 抑制剂格列苯脲抑制。因此,Cheang等人的研究结果与目前普遍认为 $\text{H}_2\text{S}$ 是通过 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 实现的内皮细胞超极化观点相矛盾。这些有关内皮细胞超极化的争议性意见对近年来许多的相关研究提出了新的挑战。

### 4 问题与展望

$\text{H}_2\text{S}$ 能激活血管平滑肌中 $\text{K}_{\text{ATP}}$ ,达到促进血管舒张,并且能够通过 $\text{Kv}$ 调节其他通道的开放,并与 $\text{K}_{\text{ATP}}$ 协同作用,进一步促进血管舒张。近年越来越多的证据表明, $\text{H}_2\text{S}$ 可以发挥EDRF或者EDHF的效应,但是这也许只是 $\text{H}_2\text{S}$ 对 $\text{K}^+$ 通路或者 $\text{K}^+$ 相关通道影响的一个方面, $\text{H}_2\text{S}$ 在不同的血管中抑制不



同的磷酸二酯酶同工酶,说明  $\text{H}_2\text{S}$  在不同的血管具有不同的效应。虽然内皮细胞内 CSE 的激活需要细胞内钙离子浓度的增加,而  $\text{H}_2\text{S}$  作为 CSE 释放的一种酶类物质,也能诱导血管内皮细胞释放钙离子。此外, $\text{H}_2\text{S}$  对内皮细胞及血管平滑肌细胞的生长反应具有矛盾性, $\text{H}_2\text{S}$  能促进内皮细胞的生长,也可以抑制血管平滑肌细胞的增殖。巨噬源性泡沫细胞是 As 形成中的一个重要环节,泡沫细胞堆积形成脂质条纹最终发展为脂质斑块。因此减少泡沫细胞的形成,理论上可以抑制 As 的发生与发展。本课题组前期研究显示  $\text{H}_2\text{S}$  可以通过  $\text{K}_{\text{ATP}}$  抑制泡沫细胞的形成,但是  $\text{H}_2\text{S}$  抑制 As 的形成是否与  $\text{K}_{\text{ATP}}$  相关还有待进一步研究<sup>[42,43]</sup>。近几年对  $\text{H}_2\text{S}$  所介导的信号通路研究,较以往有了明显的进展,但临床研究中的很多问题,却难以用目前的研究成果所解释,且目前  $\text{H}_2\text{S}$  的研究更多局限于离体细胞研究或者啮齿类动物。尽管人类和啮齿类动物的血管调节机制很相似,离体细胞的生理病理变化亦未有太多差别,但是对人类是否适用,目前尚不得而知。

#### [参考文献]

- [1] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of  $\text{H}_2\text{S}$  as a novel endogenous gaseous  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel opener [J]. *EMBO*, 2001, 20(21): 6 008-016.
- [2] Wang R. Hydrogen sulfide: a new EDRF[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(7): 700-704.
- [3] Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, et al. Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(4): 703-714.
- [4] Szabó G, Veres G, Radovits T, et al. Cardioprotective effects of hydrogen sulfide[J]. *Nitric Oxide*, 2011, 25(2): 201-210.
- [5] Zhu YZ, Wang ZJ, Ho P, et al. Hydrogen sulfide and its possible roles in myocardial ischemia in experimental rats [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 102(1): 261-268.
- [6] Schleifenbaum J, Kohn C, Voblova N, et al. Systemic peripheral artery relaxation by KCNQ channel openers and hydrogen sulfide [J]. *Hypertension*, 2010, 28(9): 1 875-882.
- [7] Tang G, Wu L, Wang R. Interaction of hydrogen sulfide with ion channels[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(7): 753-763.
- [8] Noma A. ATP-regulated  $\text{K}^+$  channels in cardiac muscle [J]. *Nature*, 1983, 305(5930): 147-148.
- [9] Arrell DK, Lindor JZ, Yamada S, et al.  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel-dependent metabolome decoded: systems approaches to

heart failure prediction, diagnosis, and therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(2): 258-266.

- [10] Koster JC, Remedi MS, Ricard M, et al. Expression of ATP-insensitive  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels in pancreatic  $\beta$ -cells underlies a spectrum of diabetic phenotypes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(11): 2 957-964.
- [11] Chen J, Zhu JX, Wilson I, et al. Cardioprotective effects of  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel activation during hypoxia in goldfish *Carassius auratus* [J]. *Exp Biol*, 2005, 208: 2 765-772.
- [12] 段燕红, 陈付学. ATP 敏感钾通道的结构、功能及其调制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2007, 4(1): 54-58.
- [13] Ellis JA, Lamantia A, Chavez R, et al. Genes controlling postural changes in blood pressure: comprehensive association analysis of ATP-sensitive potassium channel genes KCNJ8 and ABCC9 [J]. *Physiol Genomics*, 2010, 40(3): 184-188.
- [14] Jiang B, Guang H, Tang, et al. Molecular mechanism for  $\text{H}_2\text{S}$ -induced activation of  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(10): 1 167-178.
- [15] Mustafa AK, Gadalla MM, Sen N, et al.  $\text{H}_2\text{S}$  signals through protein S-sulfhydration [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(96): ra72.
- [16] Liang GH, Adebisi A, Leo MD, et al. Hydrogen sulfide dilates cerebral arterioles by activating smooth muscle cell plasma membrane  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels [J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6): H2 088-095.
- [17] Tang G, Wu L, Liang W, et al. Direct stimulation of  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels by exogenous and endogenous hydrogen sulfide in vascular smooth muscle cells [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(6): 1 757-764.
- [18] Hu H, Sato T, Seharaseyon J, et al. Pharmacological and histochemical distinctions between molecularly defined sarcolemmal  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels and native cardiac mitochondrial  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels [J]. *Mol Pharmacol*, 1999, 55(6): 1 000-005.
- [19] Kawano T, Tanaka K, Mawatari K, et al. Hyperglycemia impairs isoflurane-induced adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation in vascular smooth muscle cells [J]. *Anesth Analg*, 2008, 106(3): 858-864.
- [20] Ichinomiya T, Cho S, Higashijima U, et al. High-dose fasudil preserves postconditioning against myocardial infarction under hyperglycemia in rats: role of mitochondrial  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channels [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 28.
- [21] Xu MF, Wang YG, Ayub A, et al. Mitochondrial  $\text{K}_{\text{ATP}}$  channel activation reduces anoxic injury by restoring mitochondrial membrane potential [J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(3): H1 295-303.
- [22] Izem-Meziane M, Djerdjouri B, Rimbaud S, et al. Catecholamine-induced cardiac mitochondrial dysfunction and

- mPTP opening: protective effect of curcumin[J]. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302(3): H665-674.
- [23] Krolikowski JG, Bienengraeber M, Weihrauch D, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition enhances isoflurane-induced cardioprotection during early reperfusion: the role of mitochondrial  $K_{ATP}$  channels[J]. *Anesth Analg*, 2005, 101(6): 1 590-596.
- [24] Yao LL, Huang XW, Wang YG, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes from hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis by preventing GSK-3 $\beta$ -dependent opening of mPTP[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(5): H1 310-319.
- [25] Hu LF, Lu M, Wu ZY, et al. Hydrogen sulfide inhibits rotenone-induced apoptosis via preservation of mitochondrial function [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75 (1): 27-34.
- [26] King AL, Lefer DJ. Cytoprotective actions of hydrogen sulfide in ischaemia-reperfusion injury[J]. *Exp Physiol*, 2011, 96(9): 840-846.
- [27] Cohen RA. The endothelium-derived hyperpolarizing factor puzzle: a mechanism without a mediator[J]. *Circulation*, 2005, 111(6): 724-727.
- [28] Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(Suppl 1): S193-201.
- [29] Liu Y, Bubolz AH, Mendoza S, et al.  $H_2O_2$  is the transferable factor mediating flow-induced dilation in human coronary arterioles [J]. *Circ Res*, 2011, 108 (5): 566-573.
- [30] Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: past beliefs and present facts [J]. *Ann Med*, 2007, 39(7): 495-516.
- [31] Richard A, Cohen MD. The endothelium-derived hyperpolarizing factor puzzle: a mechanism without a mediator [J]. *Circ Res*, 2005, 111(6): 724-727.
- [32] Edwards G, Félétou M, Weston AH. Hydrogen sulfide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rodent mesenteric arteries [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (1): e13-14.
- [33] Mustafa AK, Sikka G, Gazi SK, et al. Hydrogen sulfide as endothelium-derived hyperpolarizing factor sulphydrates potassium channels[J]. *Circ Res*, 2011, 109(11): 1 259-268.
- [34] Nilius B, Droogmans G. Ion channels and their functional role in vascular endothelium[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81 (4): 1 415-459.
- [35] Adams DJ, Hill MA. Potassium channels and membrane potential in the modulation of intracellular calcium in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Electrophysiol*, 2004, 15(5): 598-610.
- [36] Stankevicius E, Lopez-Valverde V, Rivera L, et al. Combination of  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel blockers inhibits acetylcholine-evoked nitric oxide release in rat superior mesenteric artery [J]. *Pharmacology*, 2006, 149 (5): 560-572.
- [37] Bauer CC, Boyle JP, Porter KE, et al. Modulation of  $Ca^{2+}$  signalling in human vascular endothelial cells by hydrogen sulfide[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(2): 374-380.
- [38] Yang G, Wu L, Jiang B, et al.  $H_2S$  as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase [J]. *Science*, 2008, 322 (5901): 587-590.
- [39] Cheng Z, Jiang X, Kruger WD, et al. Hyperhomocysteinemia impairs endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated vasorelaxation in transgenic cystathionine beta synthase-deficient mice[J]. *Blood*, 2011, 118(7): 1 998-2 006.
- [40] Skovgaard N, Gouliaev A, Aalling M, et al. The role of endogenous  $H_2S$  in cardiovascular physiology [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(9): 1 385-393.
- [41] Cheang WS, Wong WT, Shen B, et al. 4-Aminopyridine-sensitive  $K^+$  channels contributes to NaHS-induced membrane hyperpolarization and relaxation in the rat coronary artery[J]. *Vascu Pharmacol*, 2010, 53(3-4): 94-98.
- [42] Zhao ZZ, Wang Z, Li GH, et al. Hydrogen sulfide inhibits macrophage-derived foam cell formation[J]. *Exp Biol Med*, 2011, 236(2): 169-176.
- [43] Wang YF, Zhao X, Jin HF, et al. Role of hydrogen sulfide in the development of atherosclerotic lesions in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Arterioscler Throm Vasc Biol*, 2009, 29(2): 173-179.

(此文编辑 许雪梅)