

本文引用:陈品珍,成细华,廖菁,陈聪,童巧珍,刘洋,张仪,袁梦.CSE/H₂S通路对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2021,41(1):159-163.

CSE/H₂S通路对心肌缺血再灌注损伤 保护作用的研究进展

陈品珍^{1,2},成细华¹,廖菁¹,陈聪^{1*},童巧珍¹,刘洋¹,张仪¹,袁梦¹
(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.陆军军医大学,重庆400038)

[摘要]再灌注是急性心肌梗死常用的治疗措施,但再灌注常导致心肌舒缩功能障碍、心肌细胞不可逆损伤加重等并发症,引起心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)。胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)/硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)通路在MIRI发生发展中起关键保护作用,其机制包括保护线粒体、抗氧化应激、调节内皮一氧化氮合酶活性等多方面,故本文从CSE/H₂S产生的调节因素,对MIRI的保护机制及中西医临床应用的最新研究进展作一阐述。

[关键词]心肌缺血再灌注损伤;CSE/H₂S通路;作用机制;H₂S供体

[中图分类号]R2;R541 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.01.030

Research Advances in the Protective Effect of CSE/H₂S Pathway on Myocardial Ischemia Reperfusion Injury

CHEN Pinzhen^{1,2}, CHENG Xihua¹, LIAO Jing¹, CHEN Cong^{1*}, TONG Qiaozhen¹, LIU Yang¹, ZHANG Yi¹, YUAN Meng¹
(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;
2. Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] Reperfusion is a common treatment in acute myocardial infarction. However, reperfusion can cause myocardial systolic and diastolic dysfunction, and aggravate irreversible damage to myocardial cells and other complications, cause myocardial ischemia reperfusion injury (MIRI). The cystathionine- γ -lyase (CSE) / hydrogen sulfide (H₂S) pathway plays an important role in the occurrence and development of MIRI, with protective effects including protection of mitochondria, anti-oxidative stress, regulation of endothelial nitric oxide synthase activity. This paper will review the research advances of the regulatory factors for CSE/H₂S production, the protective mechanism of MIRI, and the clinical application.

[Keywords] myocardial ischemia reperfusion injury; CSE/H₂S pathway; mechanism of action; H₂S donors

随着溶栓及经皮冠状动脉介入再灌注治疗的开展,急性心肌梗死致死率显著下降,但再灌注常导致心律失常、心肌舒缩功能障碍及心肌细胞不可逆损伤加重等并发症,引起心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI),成为临床亟待解决的难题。氧自由基爆发、钙超载、线粒体损伤、细胞

自噬、细胞凋亡和坏死、炎症等是MIRI病理过程发生发展的重要机制。硫化氢(H₂S)是高度扩散的气体信号分子,参与不同的生理和病理过程,在心血管系统疾病方面意义显著,对MIRI具有重要保护作用。胱硫醚- γ -裂解酶(cystathionine gamma-lyase, CSE)是一种主要的H₂S产生酶,经CSE合成的内源性

[收稿日期]2020-08-26

[基金项目]国家自然科学基金青年项目(81704065);湖南省教育厅科学研究项目(19B415,19C1393,20C1392,20A376);湖南省自然科学基金项目(2019JJ40225,2017JJ3239);湖南省中医药科研计划项目(201909,2020015);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2018-409,2018-401,2019-1667,2019-1706);湖南中医药大学科研基金项目(2017-6);黄政德全国名老中医药专家传承工作室。

[作者简介]陈品珍,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病。

[通讯作者]*陈聪,女,副教授,硕士研究生导师,E-mail:50634383@qq.com。

H₂S 可有抗细胞凋亡、细胞炎症、氧化应激等生物活性,对内质网、线粒体和核转录因子等具有强大的调节作用^[1]。内源性 H₂S 对缺血再灌注损伤的作用研究为未来 H₂S 医学临床应用奠定了基础,但 CSE/H₂S 通路具体怎么保护 MIRI,目前尚未明确,相关机制和临床研究仍需进一步加强。因此,本文就 CSE/H₂S 通路表达的影响因素,对 MIRI 保护作用机制,以及中西医临床应用情况的最新研究进展作一阐述。

1 H₂S 的性质及合成

H₂S 是一种无色、臭鸡蛋气味且易燃的水溶性小分子气体,具有持续产生、弥散迅速和作用广泛等特点,其水溶液具有弱酸性的 pH。在 pH 值为 7.4 的水溶液中(体液和组织匀浆中),非解离形式的 H₂S 少于 H₂S 总量的 1/5,其余解离为 H⁺、HS⁻以及少量的 S²⁻,它具有亲脂性,因此,可以通过细胞膜自由扩散^[2]。内源性 H₂S 从体内 L-半胱氨酸,D-半胱氨酸和 L-高半胱氨酸产生,其合成至少涉及 4 种酶:胱硫醚-β-合酶(cystathionine β synthase, CBS)、胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine gamma-lyase, CSE)、巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)和半胱氨酸氨基转移酶(cysteine aminotransferase, CAT)。

2 CSE/H₂S 通路的活化及其影响因素

在哺乳动物中,酶的分布具有组织特异性,CSE 的活动主要集中在心脏、血管、肝脏、肾脏、大脑、小肠、胃、子宫、胰腺和胰岛,在心血管系统中,CSE 是控制内源性 H₂S 生成主要的酶^[3]。经 CSE/H₂S 通路的生物合成途径有:通过 CSE 将由两个 L-半胱氨酸分子合成的 L-胱氨酸二聚体转化为丙酮酸、NH₃ 和硫代半胱氨酸,然后通过非酶途径,将硫代半胱氨酸转化为 L-半胱氨酸,并伴随 H₂S 释放;相反,在含有巯基(R-SH)的化合物(如谷胱甘肽或半胱氨酸)中,CSE 则催化硫代半胱氨酸转化为 H₂S 和 cysSR^[4],CSE 也可以利用高半胱氨酸为底物生成 H₂S。

CSE 的活性和表达以及 H₂S 的产生受许多辅助因子的调节,如 Ca²⁺、Sp1 转录因子、miRNA、核因子 κB(nuclear factor κB, NF-κB)等。H₂S 生成受细胞内 Ca²⁺浓度的调节,但 Ca²⁺的精确浓度至关重要,在较低 Ca²⁺浓度(0~1×10⁻⁴ mmol/L)下可有效产生 H₂S,当 Ca²⁺浓度达到 3×10⁻⁴ mmol/L,甚至高达 3×10⁻³ mmol/L 时,产量明显下降;CSE 是磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate, PLP)依赖性酶,缺乏 PLP 时,即使在稳定较

低 Ca²⁺浓度时,H₂S 的产量也会降低,说明 CSE/H₂S 通路表达的产量很大程度取决于 PLP,其与 Ca²⁺可能促进半胱氨酸与 PLP 之间的键形成,从而提高 H₂S 的产生有关,当细胞内 Ca²⁺浓度超载时,键的形成受到抑制^[5]。另外, Ca²⁺还可通过增强钙调蛋白(calmodulin, CaM)的活性促进 CSE 表达^[6]。特异性蛋白 1(specific protein 1, SP1)可直接结合到 CSE 的启动子区而上调 CSE 的转录^[7]。CSE 的基因表达亦与 miRNA-21、miRNA-22 以及 miRNA-30 3 种 miRNA 调控有关,其中 miRNA-21 和 miRNA-22 通过抑制 SP1,从而抑制 CSE 的表达;miRNA30 则通过直接抑制 CSE 的表达来减少 H₂S 的合成^[8]。雌激素也通过直接上调 SP1 促进 CSE 的转录,并且抑制内质网介导的 miRNA-22,减少 miRNA-22 对 SP1 的抑制,间接促进 CSE/H₂S 通路的表达;但同时,miRNA-22 对雌激素也有抑制作用^[7]。NF-κB 是体内非常关键的转录调节因子,具有参与炎症反应和抗凋亡等作用,可与巨噬细胞中的启动子区域结合来调节 CSE/H₂S 通路的表达^[9]。通过 CSE/H₂S 通路也可以上调 NF-κB 的 DNA 结合活性,使 NF-κB p65 亚基巯基化,促进其与活化的核糖体蛋白 S3(ribosomal protein S3, RPS3)结合,从而触发了抗凋亡基因的转录^[10]。

3 CSE/H₂S 通路在 MIRI 中的保护作用机制

内源性 CSE/H₂S 通路的表达已被证明是缺血期和再灌注期引起梗塞限制效应的关键步骤^[11],适当增强 CSE/H₂S 通路的表达可以保护心肌功能,其机制与 H₂S 促进 NO 的利用、促使蛋白质 S-巯基化、保护线粒体功能等有关。

3.1 促进 NO 的生物利用

NO 对调节心血管系统的生理作用及对损伤的反应至关重要,H₂S 在心血管系统中的许多有益作用依赖 NO。富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2(proline-rich tyrosine kinase 2, PYK2)可直接抑制内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性,而内源性 CSE/H₂S 通路的表达减轻了 PYK2 对 eNOS 的抑制作用,使后者产生更多的 NO,增加 NO 的生物利用度,促进心肌细胞存活^[12];King 等^[13]报道,相对于正常组,缺乏 CSE 的小鼠在 eNOS 活性位点 eNOS1177 上具有明显较低的磷酸化,而在抑制位点 eNOS1495 上具有较高的磷酸化,显示 eNOS 功能受损,H₂S 治疗又可恢复 eNOS 功能,H₂S 介导的 MIRI 保护作用很大程度上取决于 eNOS 的激活和 NO 的产生。此外,NO 也可直接作用于 CSE 使某

些自由的巯基亚硝基化,以及增加环鸟苷酸依赖的蛋白激酶活性而促进 CSE/H₂S 通路的表达。

3.2 促进蛋白质硫巯基化修饰

H₂S 将靶蛋白半胱氨酸的巯基(-SH)转变为硫巯基(-SSH),从而调节靶蛋白的结构和功能,这被称为蛋白质的硫巯基化修饰(S-sulfhydration,S-巯基化),可以介导 H₂S 引发的大多数 MIRI 保护作用^[14]。H₂S 诱导的 S-巯基化可修饰内流性 K⁺通道亚基 Kir6.1 上的半胱氨酸残基,被修饰后的半胱氨酸残基可促进其与磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸结合,从而保持 K⁺通道的开放构象,调控 MIRI 损伤中的血管舒张,有降压和心脏保护作用^[15]。H₂S 诱导 NFκB p65 亚基上 Cys38 的 S-巯基化修饰,刺激 NFκB 与 RPS3 的结合,从而增加了抗凋亡基因的转录^[16]。

3.3 保护线粒体功能

在心肌再灌注期间,再灌注过程中氧含量的显著增加可防止严重的心脏损害,但也会产生过量的 ROS,与肌膜网状蛋白相互作用诱导细胞内线粒体 Ca²⁺超载,此事件导致线粒体通透性过渡孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)开放,使细胞色素 c 和其他促凋亡介质的释放导致细胞死亡^[17]。增强的 H₂S 水平可通过限制线粒体 ROS 的产生和抑制 MPTP 的开放,维持膜完整性,保持线粒体功能,预防心肌梗死。此外,心肌线粒体 ATP 敏感性钾通道(mitochondrial ATP-sensitive potassium channel, mitoKATP)的开放对 MIRI 的心脏保护起着关键作用^[18],用 CSE 抑制剂抑制 H₂S 产生和用 5-羟基癸酸盐阻断 mitoKATP 的开放均可逆转心脏保护作用,表明激活 mitoKATP 通道可能是 H₂S 的另一 MIRI 保护机制^[19]。

4 H₂S 供体的临床应用研究

H₂S 供体是指能够释放 H₂S 的一类化合物。迄今为止,已报道了多种类型的 H₂S 供体,可以通过不同机制来影响 MIRI。

4.1 无机 H₂S 供体

无机硫化物盐 NaHS 和 Na₂S 是最初用于研究 H₂S 对心肌梗死保护作用的 H₂S 供体,但临床使用困难,如出现 H₂S 浓度突然升高、脱靶等毒性作用。Benjamin E 等^[20]首次发现 H₂S 缓释剂 GYY4137 可模拟 CSE 合成内源性 H₂S 过程,对 MIRI 展现保护作用,其机制与 PI3K/Akt/eNOS/GSK-3β 通路的激活有关。GYY4137 缓释剂作为较稳定、毒副作用相对低的 H₂S 供体,用于研究 H₂S 的细胞功能调节和急

性心血管调节病理生理作用机制,现仅适用于急性动物实验^[21]。H₂S 缓释剂八硫烷(SG1002)在预防、治疗缺血性心力衰竭中具有潜力,该药物在大鼠治疗压力超负荷引起心力衰竭的发展过程中,具有保持线粒体功能、降低氧化应激的特性,从而防止心脏代偿失调^[22]。在临床研究中,发现 SG1002 可提高心力衰竭患者的血液 H₂S 水平和增加 NO 生物利用度,改善心室功能等^[23]。

4.2 有机 H₂S 供体

相对于无机硫化物盐的不可控性,有机 H₂S 供体更加稳定可控,类似于持续产生内源性 H₂S,是减轻 MIRI 的新颖有效的辅助干预措施。线粒体靶向 H₂S 供体 AP39 能使 H₂S 供体直接选择性递送至线粒体中,增加线粒体中的 H₂S 浓度,通过亲环蛋白 D 非依赖性机制,抑制 MPTP 的开放,保护心肌细胞^[24-25]。硫代氨基酸以较慢的速率释放 H₂S,硫代缬氨酸和硫代甘氨酸可增强 cGMP 的形成并促进小鼠主动动脉环的血管舒张、降低动脉血压、减少氧化应激,其机制可能涉及 Akt 的激活^[26]。N-(苯甲酰巯基)苯甲酰胺化合物亦可呈时间依赖性地释放 H₂S,其中化合物 NSHD-1、NSHD-2、NSHD-6 在氧化损伤的细胞模型中有显著的细胞保护作用,NSHD-1 和 NSHD-2 则在小鼠 MIRI 模型中表现出保护作用^[27]。H₂S 供体 4-羧基苯基异硫氰酸酯(4-carboxyphenyl isothiocyanate, PhNCS-COOH)可激活 mitoKATP 通道和减轻氧化应激,促进针对 MIRI 的保护作用^[28-29]。

4.3 H₂S 载体结合物

H₂S 供体分子与载体结合是 H₂S 供体成药开发的另一热点,利用载体的特点,可以达到长效、缓控式释放 H₂S 的目的,也可将材料制成支架或伤口敷料等,在局部发挥作用,具有广泛的应用前景。比如 GYY4137 与丝素蛋白支架结合,其 H₂S 的释放动力学取决于 GYY4137 的量,可实现 H₂S 持久释放,且无细胞毒性^[30]。二烯丙基三硫醚(diallyl trisulfide, DATs)与多孔二氧化硅纳米颗粒结合,通过 GSH 激活,可以缓慢可控地释放 H₂S,对心肌以及移植内皮组织的缺血再灌注损伤具有保护作用^[31]。另有研究发现,将 APTC(一种小分子 H₂S 供体)接合到藻酸盐(alginate, ALG-CHO)上,可模拟内源性 H₂S 缓慢和连续的释放过程,然后引入四苯胺(一种导电低聚物)和脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, AD-SCs),通过 ALG-CHO 和凝胶的席夫碱反应,形成一种载有干细胞的导电性 H₂S 释放水凝胶,心脏局部注射该水凝胶后,显示出大鼠心肌中的 H₂S 浓度升

高和 ADSCs 的存活期更长,伴随心脏相关 miRNA (Cx43, α -SMA 和 cTnT) 和血管生成因子(VEGFA、Ang-1)的上调,炎症因子(TNF- α)的下调,有效改善了心肌梗死区的微环境^[32]。

4.4 H₂S 对 MIRI 保护作用的量效关系

有研究表明,H₂S 的心脏生物效应在其组织浓度上有所不同,其中低浓度的 H₂S 通过电子转移刺激线粒体电子传输链增加细胞内 ATP 水平,增强抗氧化、抗炎作用,刺激血管舒张和血管生成;然而,H₂S 浓度突然的激增则抑制线粒体呼吸,降低细胞内 ATP 水平,促进 MPTP 的开放,具有促细胞坏死或凋亡的作用,加重心肌再灌注损伤^[33]。另有研究^[34]发现,长期使用 NaSH 的剂量为 0.56 和 1.6 mg/kg,不低于 0.28 mg/kg 或更高(如 2.8、5.6 mg/kg)的剂量对 MIRI 具有保护作用,但高于 5.6 mg/kg 时,对心肌反而有损伤作用。并且不同 H₂S 供体的心脏保护剂量因不同的动物模型而异,例如 GYY4137 的心脏保护剂量在小鼠模型的剂量为 26.6 μ mol/kg,而在大鼠中为小鼠的 10 倍^[35]。以上均表明 H₂S 供体的心脏保护剂量需要进一步研究。

5 中医药与内源性 H₂S

中医学认为 MIRI 属“胸痹”范畴,“心脉闭阻”为其基本病机,临床多以活血化瘀法治疗,化瘀又多以益气、行气为主。内源性 H₂S 有可能是中医“气”概念中的一个基础物质,其生理功能是气化的表达形式。中医药可以从整体观调节 MIRI 时组织内 H₂S 的含量,通过改善心脏的微循环功能,在 MIRI 中发挥重要作用。研究显示^[36]加味丹参饮亦可以上调 CSE,促进内源性 H₂S 生成等以保护 MIRI 模型小鼠的心肌组织细胞结构。大蒜为传统中药,来源于大蒜中的有机多硫化物 DATS 在 GSH 催化下缓释内源性 H₂S,激活 eNOS/NO 信号通路,增加 NO 生物利用度以及改善再灌注后线粒体的呼吸和耦合保护 MIRI^[37]。

6 结语与展望

综上所述,内源性 H₂S 的生物学特征及病理生理学作用均揭示了其在 MIRI 中对心肌的保护作用,为临床上心肌保护工作的开展与应用提供了新思路 and 实验依据。目前,关于 H₂S 对 MIRI 的作用研究多为大鼠、兔等啮齿类动物的实验研究,而高等哺乳动物研究不多。在临床试验中,随机招募的绝大多数患者具有共病和/或风险因素,包括糖尿病、心衰、高脂血症和高血压等,这些也给临床试验带来干

扰。尽管大多数患者使用标准药物,但在试验过程中,使用到的其他背景药物对心脏保护疗效的影响常被忽略。今后,在探讨内源性 H₂S 与 MIRI 的关系时,不仅要加深对其单一作用及靶点的认识,还更应该注重整体把握,特别是发挥中医药综合多靶点、全方位的优势,系统地将各种影响因素有机结合。与此同时,干预过程中尤其应注重各种 H₂S 供体相关药物的差异化以及相关的合理浓度,尽量减少甚至避免 H₂S 带来的伤害,发挥其心血管保护作用。

参考文献

- [1] 金红芳,杜军保,唐朝枢.内源性硫化氢在心血管疾病中的研究进展[J].中华医学杂志,2011,91(43):3090-3092.
- [2] BRODEK P, OLAS B. Biochemistry and therapeutic potential of hydrogen sulfide—reality or fantasy?[J]. Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej (Online), 2016, 70: 820-829.
- [3] CHEN Y Q, ZHANG F, YIN J Y, et al. Protective mechanisms of hydrogen sulfide in myocardial ischemia [J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(12): 9059-9070.
- [4] CITI V, PIRAGINE E, TESTAI L, et al. The role of hydrogen sulfide and H₂S-donors in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury[J]. Current Medicinal Chemistry, 2018, 25(34): 4380-4401.
- [5] MIKAMI Y, SHIBUYA N, OGASAWARA Y, et al. Hydrogen sulfide is produced by cystathionine γ -lyase at the steady-state low intracellular Ca²⁺ concentrations [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2013, 431(2): 131-135.
- [6] TONG F, CHAI R K, JIANG H Y, et al. In vitro /vivo drug release and anti-diabetic cardiomyopathy properties of curcumin/PBLG-PEG-PBLG nanoparticles [J]. International Journal of Nanomedicine, 2018, 13: 1945-1962.
- [7] WANG L, TANG Z P, ZHAO W, et al. MiR-22/sp-1 links estrogens with the up-regulation of cystathionine γ -lyase in myocardium, which contributes to estrogenic cardioprotection against oxidative stress[J]. Endocrinology, 2015, 156 (6): 2124-2137.
- [8] TOLDO S, DAS A, MEZZAROMA E, et al. Induction of microRNA-21 with exogenous hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemic and inflammatory injury in mice[J]. Circulation. Cardiovascular Genetics, 2014, 7(3): 311-320.
- [9] WANG M X, GUO Z Y, WANG S L. The binding site for the transcription factor, NF- κ B, on the cystathionine γ -lyase promoter is critical for LPS-induced cystathionine γ -lyase expression[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2014, 34(2): 639-645.
- [10] KAKINOHANA M, MARUTANI E, TOKUDA K, et al. Breathing hydrogen sulfide prevents delayed paraplegia in mice [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2019, 131: 243-250.
- [11] SUN Y G, WANG X Y, CHEN X, et al. Hydrogen sulfide improves cardiomyocytes electrical remodeling post ischemia/reper-

- fusion injury in rats[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(1): 474–481.
- [12] BIBLI S I, SZABO C, CHATZIANASTASIOU A, et al. Hydrogen sulfide preserves endothelial nitric oxide synthase function by inhibiting proline-rich kinase 2: Implications for cardiomyocyte survival and cardioprotection [J]. *Molecular Pharmacology*, 2017, 92(6): 718–730.
- [13] KING A L, POLHEMUS D J, BHUSHAN S, et al. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(8): 3182–3187.
- [14] JU Y, FU M, STOKES E, et al. H₂S-mediated protein S-sulfhydration: A prediction for its formation and regulation[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1334.
- [15] MUSTAFA A K, GADALLA M M, SEN N, et al. H₂S signals through protein S-sulfhydration [J]. *Science Signaling*, 2009, 2(96): 72.
- [16] 梅玉东,金欣欣,黄丽琴. 硫疏基化:一种新的蛋白质翻译后修饰 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2018, 34(9): 911–920.
- [17] CITI V, PIRAGINE E, TESTAI L, et al. The role of hydrogen sulfide and H₂S-donors in myocardial protection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25(34): 4380–4401.
- [18] SUN Y G, WANG X Y, CHEN X, et al. Hydrogen sulfide improves cardiomyocytes electrical remodeling post ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2015, 8(1): 474–481.
- [19] NANDI S, RAVINDRAN S, KURIAN G A. Role of endogenous hydrogen sulfide in cardiac mitochondrial preservation during ischemia reperfusion injury [J]. *Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2018, 97: 271–279.
- [20] ALEXANDER B E, COLES S J, KHAN T F, et al. Investigating the generation of hydrogen sulphide from the phosphinodithioate slow-release donor GYY4137: Novel products and experimental tools[J]. *Nitric Oxide*, 2015, 47: 52–53.
- [21] KANG B, LI W, XI W, et al. Hydrogen sulfide protects cardiomyocytes against apoptosis in ischemia/reperfusion through MiR-1-regulated histone deacetylase 4 pathway [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 41(1): 10–21.
- [22] EVANI, OM A .A Novel, Orally Active Hydrogen Sulfide-Releasing Compound, SG1002, Improves Left Ventricular Function with an Associated Induction of Angiogenesis in a Murine Model of Ischemia/Reperfusion[D]. Virginia; Virginia Commonwealth University ,2018:78–86.
- [23] POLHEMUS D J, LI Z, PATTILLO C B, et al. A novel hydrogen sulfide prodrug, SG1002, promotes hydrogen sulfide and nitric oxide bioavailability in heart failure patients [J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2015, 33(4): 216–226.
- [24] KARWI Q G, BORNBAUM J, BOENGLER K, et al. AP39, a mitochondria-targeting hydrogen sulfide (H₂S) donor, protects against myocardial reperfusion injury independently of salvage kinase signalling[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2017, 174(4): 287–301.
- [25] SZCZESNY B, MÓDIS K, YANAGI K, et al. AP39, a novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, stimulates cellular bioenergetics, exerts cytoprotective effects and protects against the loss of mitochondrial DNA integrity in oxidatively stressed endothelial cells in vitro[J]. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 2014, 41: 120–130.
- [26] BIBLI S I, ANDREADOU I, CHATZIANASTASIOU A, et al. P21 Thioglycine induces pharmacological post-conditioning in rabbits[J]. *Nitric Oxide*, 2013, 31: 43–44.
- [27] ZHAO Y, BHUSHAN S, YANG C T, et al. Controllable hydrogen sulfide donors and their activity against myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. *ACS Chemical Biology*, 2013, 8(6): 1283–1290.
- [28] MARTELLI A, TESTAI L, CITI V, et al. Pharmacological characterization of the vascular effects of aryl isothiocyanates: Is hydrogen sulfide the real player?[J]. *Vascular Pharmacology*, 2014, 60(1): 32–41.
- [29] TESTAI L, MARINO A, PIANO I, et al. The novel H₂S-donor 4-carboxyphenyl isothiocyanate promotes cardioprotective effects against ischemia/reperfusion injury through activation of mitoKATP channels and reduction of oxidative stress [J]. *Pharmacological Research*, 2016, 113(PtA): 290–299.
- [30] RAGGIO R, BONANI W, CALLONE E, et al. Silk fibroin porous scaffolds loaded with a slow-releasing hydrogen sulfide agent (GYY4137) for applications of tissue engineering [J]. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 2018, 4(8): 2956–2966.
- [31] SUN X T, WANG W S, DAI J, et al. A long-term and slow-releasing hydrogen sulfide donor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 3541.
- [32] LIANG W, CHEN J R, LI L Y, et al. Conductive hydrogen sulfide-releasing hydrogel encapsulating ADSCs for myocardial infarction treatment [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(16): 14619–14629.
- [33] HALESTRAP A P. A pore way to die: The role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2010, 38(4): 841–860.
- [34] JEDDI S, GHEIBI S, KASHFI K, et al. Protective effect of intermediate doses of hydrogen sulfide against myocardial ischemia-reperfusion injury in obese type 2 diabetic rats[J]. *Life Sciences*, 2020, 256: 117855.
- [35] KARWI Q G, WHITEMAN M, WOOD M E, et al. Pharmacological postconditioning against myocardial infarction with a slow-releasing hydrogen sulfide donor, GYY4137 [J]. *Pharmacological Research*, 2016, 111: 442–451.
- [36] 陈 聪,成细华,任 婷,等. 加味丹参饮作用内源性 H₂S 合成途径保护心肌缺血/再灌注损伤的实验研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(10): 1183–1188.
- [37] 任丽丽,许 娟,刘 雷,等. 大蒜素防治心脑缺血及缺血-再灌注损伤研究进展[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(30): 7326–7327.