

硫化氢对内皮细胞分泌凝血物质影响的研究进展

董国赞¹, 王献珍², 李 毅^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

Email: 2234518652@qq.com, ¹liyiqhxn2006@aliyun.com

收稿日期: 2021年6月15日; 录用日期: 2021年7月5日; 发布日期: 2021年7月20日

摘 要

血管内皮细胞属于单层扁平上皮, 主要位于心、血管和淋巴管内表面, 在机体凝血系统方面发挥重要作用。内皮细胞受到损伤, 对判断疾病进展及预后有一定指导意义。硫化氢作为第3种气体信号分子, 能激活内皮细胞ATP敏感钾通道, 舒张血管、抑制内皮细胞与白细胞间的黏附、直接或间接降低内皮细胞氧化应激状态, 从而降低炎症水平, 维持血管内皮细胞功能, 减轻内皮细胞损伤后的血管重构, 进而维护器官功能改善疾病预后。本文就硫化氢对血管内皮细胞凝血功能影响的研究进展作一综述。

关键词

内皮细胞, 硫化氢, 凝血物质

Research Progress on the Effect of Hydrogen Sulfide on the Secretion of Clotting Substances in Endothelial Cells

Guoyun Dong¹, Xianzhen Wang², Yi Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Email: 2234518652@qq.com, ¹liyiqhxn2006@aliyun.com

Received: Jun. 15th, 2021; accepted: Jul. 5th, 2021; published: Jul. 20th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 董国赞, 王献珍, 李毅. 硫化氢对内皮细胞分泌凝血物质影响的研究进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(7): 3152-3157. DOI: 10.12677/acm.2021.117457

Abstract

Vascular endothelial cells belong to a single layer of flat epithelium, mainly located on the inner surface of the heart, blood vessels and lymphatics, and play an important role in the body's blood coagulation system. The injury of endothelial cells has a certain guiding significance in judging the progression and prognosis of diseases. Hydrogen sulfide as the third kind of gas signal molecule, it can activate endothelial cell ATP sensitive potassium channels, diastolic blood vessels, inhibit the adhesion between endothelial cells and white blood cells, endothelial cells directly and indirectly reduce the oxidative stress status, thus reducing inflammation levels, maintain vascular endothelial cell function, reduce the endothelial cells of vascular remodeling after injury, and maintain organ function improving the prognosis of disease. This article reviews the research progress on the effect of hydrogen sulfide on the coagulation function of vascular endothelial cells.

Keywords

Endothelial Cells, Hydrogen Sulfide, Coagulation Material

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 硫化氢在机体中的作用

硫化氢的物理特性是一种无色的易燃气体，易溶于水，并且具有臭鸡蛋气味。很多文献对硫化氢的报道，最主要的是硫化氢对机体的副作用，也就是毒性作用，一定剂量浓度的 H_2S 可抑制机体的氧化酶，例如单胺氧化酶、细胞色素 C 氧化酶和碳酸酐酶等，对机体影响最大的是，机体的细胞能量代谢处于异常，使机体处于非正常状态。随着研究的深入，人们发现硫化氢是机体能够产生的一种气体分子，在机体中分布比较广泛，存在个组织中。在机体内可通过三种通路产生硫化氢，主要通过依赖胱硫醚- β -合成酶、胱硫醚非- γ -裂解酶和 3-巯基丙酮酸转硫酶，在机体的心血管系统中以胱硫醚- γ -裂解酶通路为主[1]。研究发现，生理浓度下的硫化氢，对机体起到保护作用。机体在健康状态下，神经系统内，一定浓度的硫化氢可以使脑部血管舒张，使神经胶质细胞产生的炎症反应减弱，进而影响神经细胞的分泌功能。在呼吸系统内，一定浓度的硫化氢可抑制机内活性氧的产生，使肺动脉血管平滑肌细胞的增殖减弱，细胞外基质的分泌和炎症因子的释放减弱，减轻急性肺损伤，减轻肺血管重塑[2]。在泌尿系统内，一定浓度的 H_2S 可使机体氧化应激损伤减弱，抑制血管紧张素释放，能够扩张肾血管，减轻肾缺血再灌注损伤和肾脏纤维化[3]。在心血管系统内， H_2S 的作用更为广泛、重要，一定浓度的 H_2S 可激活血管平滑肌细胞钾通道蛋白， Ca^{2+} 内流减弱，使容量血管、阻力血管舒张，减轻心脏前后负荷，降低血压，改善高血压症状[4]。一定浓度的 H_2S 还可抑制氧化应激和减弱炎症反应，保护心肌组织，免受缺血再灌注损伤，减轻心肌间质纤维化[5]。一定浓度的 H_2S 使单核细胞的粘附作用减弱，保护机体血管内皮细胞，抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移，抑制动脉粥样硬化的形成。此外，一定浓度的 H_2S 可减弱心肌细胞凋亡和氧化应激，减轻心肌损伤[6]。

2. 机体的凝血过程

为了维持机体屏障功能，防止病原菌侵入而造成全身扩散，血管连接处需要保持紧密，在血管破裂

后能够迅速修复。在组织创伤过程中,血管经常受到损伤,在这个过程中,通过血小板的协同作用下,内皮细胞开始启动止血的过程,固体血凝块形成,堵塞受损血管的开口,从而达到止血的目的。内皮和血小板的这种活性在正确的情况下是至关重要的,当它被异常激活时,对机体有很大的危害,例如,在弥散性血管内凝血过程中,会给机体带来致命[7]的高风险。当血栓不受控制地形成时,它们会阻塞血管,尤其是狭窄的毛细血管。因此,处于基础状态的内皮细胞具有抗凝作用。止血涉及两个主要成分:血小板和凝血系统,其主要产物纤维蛋白。这两个系统协同作用,产生止血凝块,密封伤口。血小板的有效募集涉及特定的表面受体,如血小板糖蛋白复合物和一些整合素。这些血小板受体能够识别不同的配体,这些配体通常被内皮细胞屏障所掩盖,只有在血管受损后才暴露出来。这些配体包括血管性血色素因子(VWF)和胶原蛋白,以及纤维蛋白原,玻璃体蛋白和纤维连接蛋白。凝血需要连续激活丝氨酸蛋白酶及其辅助因子(统称为凝血因子)。这一过程是由组织因子启动的,组织因子由内皮细胞下表达,因此隐藏在完整的血管壁中。在对损伤的反应中,组织因子暴露于血液中,可以与血源性因子 VIIa 相互作用,触发凝血级联反应,最终形成纤维蛋白[7]。为了控制和平衡止血的稳态,凝血系统的激活受到严格的调控,并依赖于蛋白酶对原酶[8]的充分级联激活作用。凝血级联的激活最终使纤维蛋白原形成纤维蛋白。聚合和交联的纤维蛋白原成为一种粘性物质,在活化的血小板上提供网状物,支持凝块的形成。当愈合进展时,这些血栓可再次被蛋白酶降解,尤其是纤溶酶[7] [8] [9]。在止血过程中,内皮细胞为组织和调节止血活动提供了重要的基础。促凝剂分子,包括血管性因子(vWF)和组织因子(TF),在胶原和成纤维细胞的内皮下区域表达,并在血管壁损伤时暴露于血液中。凝血酶从纤维蛋白原释放出纤维蛋白,这进一步加强了血小板的凝块形成。内皮细胞中一些杆状的亚细胞器中充满了各种生物活性化合物,例如它们的主要成分 vWF,通过与血管壁中的糖蛋白[10]结合,将血小板聚集到血管壁上,使其闭合伤口。它们还含有 p-选择素来招募白细胞保护伤口, IL-8 来促进炎症反应,内皮素-1 来收缩血管以关闭受影响区域,血管生成素-2 来破坏内皮细胞连接的稳定及其在组织修复过程中增强弹性的屏障功能,以及 tPA 来防止过度纤维蛋白的形成[11] [12] [13]。炎症状态下 IL-8 含量增加, p-选择素和血管生成素-2 因不同的运输来源而相互排斥,导致 tPA 含量不同[12] [13] [14]。在炎症过程中,血栓的形成有助于病原体的扩散和血管屏障功能的再生,这种情况也大大促进了动脉粥样硬化斑块的形成[7]。有几个途径控制着凝血级联的异常启动。为了防止凝结,必须在级联的最顶端进行干预。组织因子途径抑制剂(TFPI)是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可以阻止 TF 与 fVIIa 的复合物,从而抑制凝血。因此,可以通过血管壁上对凝血级联的调节进行空间上不同的控制。当 fVIII 或 fIX 的功能分别受损时,这种复杂平衡的破坏会导致严重的疾病,如先天性出血疾病 A 或 B 血友病。然而,血栓形成或弥散性血管内凝血(DIC)等急性疾病的发生,是机体不受控制激活的结果。在全身炎症期间,当纤维蛋白被过度消耗,血凝块形成无效时,出现这种病理状态的风险很高。为了重建不受干扰的血流,一旦愈合进展充分,移除血栓是必要的。纤溶系统是预防血栓形成的关键,它是由纤溶酶完成的。纤溶酶是由许多不同类型的细胞分泌的丝氨酸蛋白酶,组织纤溶酶原激活物(tPA)或尿激酶(uPA)。纤维蛋白降解过程需要像其产生一样严格控制。tPA 需要纤维蛋白作为辅助因子,因此,它只能裂解凝块相关的纤溶酶原,并且在循环时被其特异性的纤溶酶原激活抑制剂(PAI-1)不可逆地抑制。tPA 主要在血流中发挥作用,而 uPA 主要在血管外发挥作用。血栓使血管急性闭塞,对受影响的缺血组织是有害的,然而,快速密封受伤的血管是必要的,以保持重要的营养支持和保护,以防止入侵的病原体对机体进一步损害。因此,根据具体情况,维持内皮细胞在促凝和抗凝作用之间的适当平衡,对人体有效免疫至关重要。

3. 内皮细胞分泌凝血物质

内皮细胞(EC)在机体的作用是维护运输、控制血管通透性和调节血管张力。在心血管稳态和病理免

疫学中, EC 可以从两个角度来看待: 一方面, 它们是心血管系统的组成部分和不可分割的一部分, 因此在功能失调时, 会导致疾病的发生; 另一方面, 它们在损伤或感染部位积极介导免疫反应[15]。鹅卵石形状是 EC 的主要组织学特征, 但它不仅仅是静态的机械保护。位于血管内壁的 EC 并不是惰性的旁观者细胞, 而是人体两个主要系统—免疫系统和血管系统的中心和活跃部分。因此, EC 的损伤、活化和功能障碍常常是心血管疾病的病因之一。例如, 在伤口愈合过程中, 这两个系统通常协同作用。血管系统由位于血管内部的 EC 和支撑血管结构的平滑肌细胞组成。淋巴管是装有阀门的盲端管, 能够有效地完成收集和排出从血管中渗出的组织液的主要任务。因此, 它们也是营养物质或移动细胞(如白细胞)的运输途径, 再次与免疫系统[16]相连。血管以毛细血管、静脉或动脉的形式存在, 由支持细胞覆盖, 其主要任务是将氧气、营养物质和免疫细胞运输到身体的各种组织内。因此, 胚胎发育过程中淋巴系统的发生是由液体压力升高触发的, 而血管的生成则是由缺氧驱动的[17] [18]。在胚胎发育过程中, 第一个血管丛是由成血管细胞结合而成, 最终通过 EC 的发芽形成血管, 这一过程被定义为血管生成[19] [20]。EC 作为免疫系统的活跃部分, 不仅作为可移动免疫细胞的运输装置, 形成抵御入侵者的机械屏障, 而且具有旁分泌功能, 分泌趋化因子、白细胞介素、干扰素和生长因子; 通过诱导表达 e-选择素、p-选择素、ICAM 或 VCAM [21]等粘附分子, 组织免疫细胞的募集, 调节炎症部位白细胞外渗; 以及保持适当的止血或凝血。

4. 硫化氢对凝血的影响

在组织损伤部位, 血液从液体状态迅速转化为局部血栓, 是由四种关键成分相互作用控制的, 这四种成分分别是血管内皮细胞、血小板、凝血途径和纤维蛋白溶解系统。硫化氢也在血管稳态中发挥作用[22] [23], H_2S 具有抗聚集、抗凝血和抗血栓形成的特性[24] [25] [26]。在机体内, 硫化氢可降低动脉压[27], 使血管超极化。血小板在密切接触血管内壁, 促进快速识别破坏或损伤的内皮细胞表面。随后, 血小板和纤维蛋白, 促进血栓的形成。与促凝系统的继发事件相反, 血小板堵塞形成的过程称为原发性止血。初次止血包括多次血小板黏附、分泌、聚集[28]。生理条件下的血小板聚集是止血的重要过程, 但人们认为血小板过度聚集会导致血栓形成和动脉粥样硬化, 最近的研究表明, H_2S 具有抗血栓作用, 因此抑制血小板活化的不同步骤(即血小板粘附、分泌和聚集)和血栓形成[24] [26] [29] [30] [31], 硫化氢的抗聚集作用可能是由于血小板蛋白的硫化作用, 同时减少了颗粒的排出量和形状的改变, 硫化氢也降低血小板的细胞内钙水平, 导致胞吐减少和形状改变, 实验证实硫化氢对血小板粘附[30]有抑制作用。此外, H_2S 还改变了胶原蛋白和纤维蛋白原[31]的粘附性能, 因此, H_2S 具有抗血栓作用, 即延长血流初始闭塞的时间。

5. 总结与展望

到目前为止, 内皮细胞受损后引起分泌功能障碍, 仍然是机体心血管疾病的致命因素。人们预计, 只有充分了解内皮细胞受损后, 硫化氢对内皮细胞分泌功能的影响, 可能促进 H_2S 生物学转化为内皮功能障碍相关疾病的临床管理。为了实现这一目标, 还有更多的工作需要我们探索。

基金项目

国家自然科学基金委员会(81660320)。

参考文献

- [1] Kolluru, G.K., Shen, X. and Kevil, C.G. (2020) Reactive Sulfur Species: A New Redox Player in Cardiovascular Pathophysiology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 874-884. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314084>

- [2] Kar, S., Kambis, T.N. and Mishra, P.K. (2019) Hydrogen Sulfide-Mediated Regulation of Cell Death Signaling Ameliorates Adverse Cardiac Remodeling and Diabetic Cardiomyopathy. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **316**, H1237-H1252. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00004.2019>
- [3] 李超, 王岩. 硫化氢在糖尿病肾病中的保护作用及机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(22): 3466-3470.
- [4] Gheibi, S., Jeddi, S., Kashfi, K., et al. (2018) Regulation of Vascular Tone Homeostasis by NO and HS: Implications in Hypertension. *Biochemical Pharmacology*, **149**, 42-59. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.017>
- [5] 张源洲, 席雨鑫, 温馨, 等. 硫化氢对衰老缺血心肌细胞保护作用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2019, 39(2): 252-255.
- [6] 李敏霞, 陈亚红. 硫化氢在肺血管重塑中的调节机制及信号通路[J]. 生理科学进展, 2018, 49(1): 74-78.
- [7] Engelman, B. and Massberg, S. (2013) Thrombosis as an Intravascular Effector of Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 34-45. <https://doi.org/10.1038/nri3345>
- [8] Kazmi, R.S., Boyce, S. and Lwaleed, B.A. (2015) Homeostasis of Hemostasis: The Role of Endothelium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 549-555. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556586>
- [9] Yau, J.W., Teoh, H. and Verma, S. (2015) Endothelial Cell Control of Thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **15**, 130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
- [10] Andre, P., Denis, C.V., Ware, J., Saffaripour, S., Hynes, R.O., Ruggeri, Z.M. and Wagner, D.D. (2000) Platelets Adhere to and Translocate on von Willebrand Factor Presented by Endothelium in Stimulated Veins. *Blood*, **96**, 3322-3328. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.10.3322>
- [11] Weibel, E.R. (2012) Fifty Years of Weibel-Palade Bodies: The Discovery and Early History of an Enigmatic Organelle of Endothelial Cells. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **10**, 979-984. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04718.x>
- [12] Rondaij, M.G., Bierings, R., Kragt, A., van Mourik, J.A. and Voorberg, J. (2006) Dynamics and Plasticity of Weibel-Palade Bodies in Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **26**, 1002-1007. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000209501.56852.6c>
- [13] Denis, C.V., Andre, P., Saffaripour, S. and Wagner, D.D. (2001) Defect in Regulated Secretion of P-Selectin Affects Leukocyte Recruitment in von Willebrand Factor-Deficient Mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 4072-4077. <https://doi.org/10.1073/pnas.061307098>
- [14] Utgaard, J.O., Jahnsen, F.L., Bakka, A., Brandtzaeg, P. and Haraldsen, G. (1998) Rapid Secretion of Prestored Interleukin 8 from Weibel-Palade Bodies of Microvascular Endothelial Cells. *Journal of Experimental Medicine*, **188**, 1751-1756.
- [15] Pober, J.S. and Sessa, W.C. (2007) Evolving Functions of Endothelial Cells in Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **7**, 803-815. <https://doi.org/10.1038/nri2171>
- [16] Alitalo, K. (2011) The Lymphatic Vasculature in Disease. *Nature Medicine*, **17**, 1371-1380. <https://doi.org/10.1038/nm.2545>
- [17] Planas-Paz, L., Strilic, B., Goedecke, A., Breier, G., Fassler, R. and Lammert, E. (2012) Mechanoinduction of Lymph Vessel Expansion. *The EMBO Journal*, **31**, 788-804. <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.456>
- [18] Semenza, G.L. (2003) Targeting HIF-1 for Cancer Therapy. *Nature Reviews Cancer*, **3**, 721-732. <https://doi.org/10.1038/nrc1187>
- [19] Potente, M., Gerhardt, H. and Carmeliet, P. (2011) Basic and Therapeutic Aspects of Angiogenesis. *Cell*, **146**, 873-887. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.039>
- [20] Risau, W. (1995) Differentiation of Endothelium. *The FASEB Journal*, **9**, 926-933. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.10.7615161>
- [21] Vestweber, D. (2012) Relevance of Endothelial Junctions in Leukocyte Extravasation and Vascular Permeability. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1257**, 184-192. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06558.x>
- [22] Zhao, W., Zhang, J., Lu, Y. and Wang, R. (2001) The Vasorelaxant Effect of H(2)S as a Novel Endogenous Gaseous K(ATP) Channel Opener. *The EMBO Journal*, **20**, 6008-6016. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.21.6008>
- [23] Zanardo, R.C., Brancaleone, V., Distrutti, E., Fiorucci, S., Cirino, G. and Wallace, J.L. (2006) Hydrogen Sulfide Is an Endogenous Modulator of Leukocyte-Mediated Inflammation. *The FASEB Journal*, **20**, 2118-2120. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6270fje>
- [24] Grambow, E., Mueller-Graf, F., Delyagina, E., Frank, M., Kuhla, A. and Vollmar, B. (2013) Effect of the Hydrogen Sulfide Donor GYY4137 on Platelet Activation and Microvascular Thrombus Formation in Mice. *Platelets*, **25**, 166-174. <https://doi.org/10.3109/09537104.2013.786823>
- [25] Kram, L., Grambow, E., Mueller-Graf, F., Sorg, H. and Vollmar, B. (2013) The Anti-Thrombotic Effect of Hydrogen

-
- Sulfide Is Partly Mediated by an Upregulation of Nitric Oxide Synthases. *Thrombosis Research*, **132**, e112-e117. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.07.010>
- [26] Zagli, G., Patacchini, R., Trevisani, M., Abbate, R., Cinotti, S., Gensini, G.F., Masotti, G. and Geppetti, P. (2007) Hydrogen Sulfide Inhibits Human Platelet Aggregation. *European Journal of Pharmacology*, **559**, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.12.011>
- [27] Hosoki, R., Matsuki, N. and Kimura, H. (1997) The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Smooth Muscle Relaxant in Synergy with Nitric Oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **237**, 527-531. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6878>
- [28] Austin, S.K. (2009) Haemostasis. *Medicine*, **37**, 133-136. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.01.015>
- [29] Nishikawa, H., Hayashi, H., Kubo, S., Tsubota-Matsunami, M., Sekiguchi, F. and Kawabata, A. (2013) Inhibition by Hydrogen Sulfide of Rabbit Platelet Aggregation and Calcium Mobilization. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **36**, 1278-1282. <https://doi.org/10.1248/bpb.b13-00018>
- [30] Morel, A., Malinowska, J. and Olas, B. (2012) Antioxidative Properties of Hydrogen Sulfide May Involve in Its Anti-adhesive Action on Blood Platelets. *Clinical Biochemistry*, **45**, 1678-1682. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.08.025>
- [31] Morel, A., Malinowska, J. and Olas, B. (2014) Hydrogen Sulfide Changes Adhesive Properties of Fibrinogen and Collagen *in Vitro*. *Platelets*, **25**, 147-149. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.737490>