

· 综 述 ·

硫化氢代谢与神经保护作用

张书虎, 李静*, 马兰, 李晨晔

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150086)

【摘 要】 硫化氢(H_2S)是一种内源性气体,是继一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)后的第3种气体信号分子、神经递质和细胞保护剂,在脑和周围组织的多种生理过程中起重要作用。近年 H_2S 在中枢神经和心血管系统中的作用一直是研究的热点, H_2S 的作用已在阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、脑缺血、热性惊厥(FS)等神经系统疾病中得到部分验证,本文综述了此方面的研究进展,重点介绍了 H_2S 的神经保护作用和相应的信号通路以及潜在的治疗价值。

【关键词】 硫化氢;信号传导;中枢神经系统疾病

【中图分类号】 R338

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.063

Hydrogen sulfide: metabolism and neuroprotection

ZHANG Shu-Hu, LI Jing*, MA Lan, LI Chen-Ye

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Hydrogen sulfide (H_2S), an endogenous gas, succeeds after nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO) as the third gas signal molecule, neurotransmitter and cell protector. It plays an important role in many physiological processes of brain and surrounding tissues. Its role in the central nervous and cardiovascular system has been a focus of research in recent years. Its role has been partially proven in neurological diseases such as Alzheimer disease (AD), Parkinson disease (PD), cerebral ischemia, and febrile seizures (FS). This paper reviews the recent progress in the research of its role in those diseases, focusing on its neuroprotection and corresponding signal pathway, and its potential therapeutic value.

【Key words】 hydrogen sulfide; signal transduction; diseases of the central nervous system

This work was supported by the National Natural Science Youth Fund (81400210), the Fund for Innovative Talents by Harbin Science and Technology Bureau (2016RAQXJ201), and the Innovative Science Research Foundation for the Young and Middle-aged by the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University (KYCX2018-13).

Corresponding author: LI Jing, E-mail: 15331886892@189.cn

硫化氢(hydrogen sulfide, H_2S)一直被认为是一种透明的有毒气体,具有强烈的臭味,是继一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化碳(carbon monoxide, CO)后的第3种气体信号分子^[1]。近20年通过对 H_2S 病理和生理学方面的大量研究,在 H_2S 产生、分解代谢、抗炎、抗凋亡、促血管生成以及通过抗氧化介导细胞保护方面取得了巨大的成就^[2],包括离子通道、蛋白激酶、转录因子、生长因子及炎症因子在内的多种因素参与 H_2S 介导的信号传导。胱硫醚 β -合成酶(cystathionine beta-synthase, CBS)、胱硫醚 γ -裂解酶(cystathionine gamma-lyase, CSE)、含半胱氨酸转氨酶

的3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/cysteine transaminase, 3-MST/CAT)和含D-氨基酸氧化酶的3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/D-amino acid oxidase, 3-MST/DAO)参与内源性 H_2S 的生成,他们共同的底物即L-半胱氨酸。本文将重点讨论 H_2S 在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、霍奇金病(Hodgkin disease, HD)、肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、热性惊厥(febrile seizure, FS)及脑缺血中的神经保护作用、信号传导途径及其潜在应用。

收稿日期: 2018-12-17; 接受日期: 2019-01-10

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81400210); 哈尔滨市科技局创新人才基金(2016RAQXJ201); 哈尔滨医科大学附属第二医院中青年创新科学研究基金(KYCX2018-13)

通信作者: 李静, E-mail: 15331886892@189.cn

1 H₂S 的产生及分解

内源性 H₂S 产生过程中 CBS、CSE 和 3-MST/CAT 3 种酶的共同底物是 L-半胱氨酸^[3]。研究表明 D-半胱氨酸是一种比 L-半胱氨酸毒性更小的半胱氨酸,其在肾脏和大脑中可通过 3-MST/DAO 途径产生内源性 H₂S^[4]。3-MST 途径产生的 H₂S 大部分以硫磺形式存在,硫磺是内源性 H₂S 大量储存的主要形式,同时研究也表明 3-MST 是内源性硫磺的主要产生者,而不是之前公认的 CBS^[5]。

1.1 CBS

CBS 是一种依赖磷酸吡啶的酶,主要位于小脑、大脑和脑干。CBS 可使半胱氨酸通过 β 消除反应产生 H₂S,亦可通过半胱氨酸与同型半胱氨酸的 β 置换反应产生 H₂S,后者效率更高。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子-α(transforming growth factor-α, TGF-α)和环磷酰胺等化合物可上调 CBS mRNA 的表达,并促进 CBS 基因转录^[8]。不同疾病 CBS 的表达也不同,唐氏综合征患者大脑中,CBS 的表达量是正常人的 3 倍,而高智商儿童 CBS 的表达却比较低^[8]。敲除 CBS 基因的小鼠表现为高同型半胱氨酸血症和高蛋氨酸血症,由此可知 CBS 过度表达可能影响认知功能,而 CBS 缺失则可导致严重疾病的发生^[9]。

1.2 CSE

CSE 主要分布于肝、肾、血管和非血管平滑肌,作为 NO 供体的 S-亚硝基-N-乙酰基-DL-青霉胺(S-Nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine, SNAP)可上调 CSE 的表达,而 NO 的另一供体硝普钠也能提高 CSE 的活性。研究表明心血管系统产生的内源性 H₂S 可与 NO 协同参与 NO 对血管的舒张^[10]。CSE 在血压调节中的作用仍存争议,CSE 普遍被认为在调控血管平滑肌中起重要作用,但也有研究表明血压不受 CSE 影响的机制是:(1)3-MST/CAT 可能参与血压调节;(2)3-MST/CAT 可增加 H₂S 生成以弥补 CSE 的不足^[11]。

1.3 3-MST/CAT

研究表明大脑中 L-半胱氨酸和 D-半胱氨酸通过 3-MST/CAT 途径可产生 H₂S^[12]。CBS 和 CSE 主要位于胞浆中,而 3-MST 主要位于脑和视网膜神经元的线粒体基质中^[13]。3-巯基丙酮酸(3-mercaptopyruvate, 3MP)由 L-半胱氨酸、D-半胱氨酸和 α-酮戊二酸合成,胞浆内 D-半胱氨酸合成线粒体中的 3MP 时需过氧化物酶 DAO 参与^[14]。3-MST 产生 H₂S 时需二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)等还原物

质参与。硫氧还蛋白、二氢硫辛酸(dihydrothioctic acid, DHLA)可与 3-MST 联合作用释放内源性 H₂S。线粒体中硫氧还蛋白浓度为 20 μmol/L,促进 H₂S 生成作用为 DTT 的 4 倍^[15]。Ca²⁺可抑制 CAT 活性,并呈浓度依赖,在不含 Ca²⁺的情况下 H₂S 生成量最大,Ca²⁺浓度为 2.9 μmol/L 时 H₂S 的生成量最小^[16]。硫磺为细胞内 H₂S 存储的主要形式之一,因此含 3-MST 和 CAT 细胞结合硫磺浓度为其他细胞的 2 倍,如胞内为无法产生 H₂S 的 3-MST 突变体,则结合硫磺的浓度较低^[17]。

1.4 H₂S 的分解

大脑神经元兴奋或其他刺激可使结合硫磺释放游离 H₂S,随后主要由线粒体中的硫代硫酸钠氧化物硫转移酶氧化为硫代硫酸盐、亚硫酸盐和硫酸盐。H₂S 可被硫醇-S-甲基转移酶甲基化成甲硫醇和二甲基硫磺,亦可与氧化形式的高铁血红蛋白结合。肝、肾和肺血流中游离 H₂S 的浓度低,衰减速度快,故上述器官中游离 H₂S 的清除率较低^[18]。

2 硫化氢的神经保护作用

2.1 AD

AD 是一种进行性神经退行性变,是痴呆症的主要病因,其镜下特点为老年斑积聚、神经元纤维缠结、突触丧失和神经坏死。发病机制包括氧化应激和神经炎症,AD 患者血清 H₂S 水平紊乱具有显著意义,提示内源性 H₂S 可能参与 AD 的发病过程^[19]。Tang 等^[20]的相关研究表明生理浓度 H₂S 可通过维持线粒体膜电位(mitochondrial transmembrane potential, MMP)和减弱 β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)肽 25~35 片段诱导的活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生来保护神经元^[20],H₂S 还可通过上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)表达水平减少 MMP 丢失,以保护神经元免受同型半胱氨酸诱导的细胞毒性和凋亡^[21]。此外,AD 患者过度产生白细胞介素-1α(interleukin-1α, IL-1α)、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-12 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等炎症因子也有相关报道^[22],且 H₂S 可明显抑制 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的释放,并可抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)上调和核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)的激活作用^[23]。越来越多证据表明内质网应激在 AD 发生或病理过程中起关键作用,其特征是包体形成异常和错误折叠蛋白聚集^[24]。体外动物实验证实 H₂S 通过上调脑源性神经营养因子/肌钙蛋白

相关激酶 B (brain-derived neurotrophic factor/troponin related kinase B, BNDF/TrkB) 途径,抑制同型半胱氨酸诱导的大鼠海马内质网应激和神经元凋亡。作为 H₂S 供体的硫化氢钠 (sodium hydrosulfide hydrate, NaHS) 可增加海马内 H₂S 生成和 BNDF 表达,并显著降低同型半胱氨酸诱导的海马神经元凋亡和内质网应激反应,TrkB 受体特异性拮抗剂 K252a 可消除 NaHS 对同型半胱氨酸诱导的海马内质网应激的保护作用,提示 H₂S 对 AD 患者神经元具有保护作用及潜在治疗意义^[25]。

2.2 PD

PD 的特点是黑质多巴胺能神经元进行性变性,其发病机制与蛋白质积聚、氧化应激、线粒体功能障碍、兴奋性毒性、神经炎症和凋亡等有关。研究表明 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine, 6-HODA) 诱导的 PD 大鼠模型中内源性 H₂S 水平明显降低^[26]。1-甲基-4-苯基吡啶离子 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP⁺) 是 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 的活性代谢产物,可刺激超氧自由基产生,诱导 PC-12 细胞凋亡。MPP⁺ 可抑制 CBS 的表达活性,导致内源性 H₂S 生成减少,而 H₂S 可降低 MPP⁺ 诱导的细胞毒性作用,减少 ROS 产生。相关研究已证实 H₂S 可减轻黑质致密部多巴胺能神经元丢失,并通过依赖线粒体的解偶联蛋白 2 (uncoupling protein 2, UCP2) 通道而不是腺苷三磷酸敏感性钾 (adenosine triphosphate sensitive K⁺ channel, KATP) 通道减少 MPTP 诱导的神经元变性^[27]。研究已经证实 H₂S 对 MPP 诱导的神经元毒性保护作用中 KATP/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/Bcl-2 途径参与。KATP 通道阻滞剂格列本脲和特异性 PI3K-PKB 通道阻滞剂 LY294002 可逆转 NaHS 对 MPP⁺ 诱导的 PC-12 细胞毒性的保护作用。NaHS 还可上调 Bcl-2 表达,阻断 MPP⁺ 诱导的 Bcl-2 表达下调。神经毒素诱导的神经退行性变模型中 H₂S 可通过抗氧化应激、抗炎和代谢抑制等多种机制发挥神经保护作用。同样, MPTP 诱导的 PD 经典动物模型中, H₂S 的神经保护作用与血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶等编码抗氧化蛋白基因的上调有关,这种作用得以发挥可能是通过依赖核因子 E2 相关因子 (nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2) 的信号通路完成的。因此, H₂S 可增强抗氧化防御系统并抑制炎症和细胞凋亡^[28]。研究发现 PD

患者纹状体内 Parkin 巯基化水平较常下降,含有 E3 泛素连接酶的 Parkin 具有神经保护作用,其 S-亚硝基化和失活均具有神经毒性, H₂S 可介导 Parkin 的巯基化并增强其催化活性,这对 PD 药物的下一步研究具有重大意义^[29]。L-二羟基苯丙氨酸 (L-dihydroxyphenylalanine, L-DOPA) 杂合物可释放 H₂S 并可通过其抗氧化、抗炎和抑制单胺氧化酶 B 发挥神经保护作用,通过以上综述可知 H₂S 有望成为一种更有前途的新型 PD 治疗药物^[30]。

2.3 脑缺血

脑缺血是一种发病率和死亡率均较高的神经系统疾病,大脑缺血缺氧可致细胞内 Ca²⁺ 负荷过大,钙蛋白酶激活,突触囊泡释放大谷氨酸,进而引起不同程度的神经元损伤,损害大脑功能。H₂S 可保护胚胎脑免受缺血再灌注损伤^[31]。此外, ACS14 (一种 H₂S 释放衍生物) 可通过增加细胞内谷胱甘肽的生成来减轻谷氨酸介导的氧化应激损伤^[32],同时 H₂S 还可降低谷胱甘肽分解酶的活性,减少谷胱甘肽的分解以维持其在细胞内的正常水平^[33]。海马与人类的学习、记忆功能密切相关。NaHS 可增强脑缺血大鼠海马区突触的可塑性,抑制脑缺血后锥体神经元周围水肿及核收缩,其分子机制可能为: (1) 增加 PKB 的磷酸化,减少凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase-1, ASK1) 和 c-Jun N 端激酶 3 (c-Jun N-terminal kinase, JNK3) 的磷酸化; (2) 使海马 CA1 区的生长相关蛋白-43 (growth associated protein-43, GAP-43) 的表达上调。缺血再灌注大鼠模型研究表明,大鼠缺血再灌注后 24 h,海马和皮质中 H₂S 水平降低,而应用低剂量 NaHS 后可减轻缺血再灌注后的神经损伤^[34], NaHS 可通过抗氧化、抗炎和抗凋亡作用对全脑缺血再灌注损伤起神经保护作用,其机制可能如下: (1) 脑组织超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性增高; (2) 抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶 P47 和 gp91 亚基 mRNA 水平; (3) 抑制促炎因子 TNF-α 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1); (4) 促进凋亡蛋白 Bax 表达; (5) PI3K/PKB/p70 核糖体 S6 激酶细胞存活信号通路激活,且研究人员还发现 H₂S 可通过刺激 KATP/蛋白激酶 C/胞外信号调节激酶 1/胞外信号调节激酶 2/热休克蛋白 90 通路保护细胞免受缺血缺氧损伤^[35]。H₂S 通过 PI3K/PKB 信号通路增加 PKB 和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 的磷酸化及血管内皮生长因子

(vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血管生成素-1 (angiogenesis-1, Ang-1) 的表达, 促进脑缺血后血管生成和功能改善^[36]。

研究发现永久性大脑中动脉闭塞大鼠模型皮质和纹状体中 3-MST 表达下降。尽管 3-MST/CAT 与结合硫磺密切相关, 但脑缺血时细胞内 Ca^{2+} 超负荷导致 H_2S 生成停止, 而细胞内 Ca^{2+} 超负荷是如何影响 3-MST/CAT 通路的机制尚未明确。因此, 尽管 3-MST/CAT 通路是脑内 H_2S 的主要来源, 但找到一个可以替代 CBS 的酶可能是研究 H_2S 在脑缺血中发挥保护作用的更具前景的靶标。 H_2S 对脑缺血起到保护还是毒性作用主要取决于 H_2S 的浓度高低, 高浓度时可加重梗死面积, 而低剂量时则发挥保护作用。

2.4 FS

FS 是高热引起的婴儿和儿童中最常见的病理性的脑活动, 目前尚未有确凿证据证明短期 FS 会对儿童的大脑发育产生不利影响, 而长期的 FS 会损害儿童的认知和记忆功能。通过对核磁共振成像的研究可知长时间的 FS 可造成患儿急性海马损伤。在 FS 的大鼠模型中, 通过应用 CBS 拮抗剂羧胺可抑制 H_2S 生成进而使海马区极度活跃, 给予 NaHS 后可使神经兴奋性降低。 H_2S 保护海马神经元免受兴奋性毒性的机制可能为: (1) 抑制突触传递; (2) 逆转 GABAB 受体 1 (GABAB R1) 和 GABAB 受体 2 (GABAB R2) 的丢失来实现兴奋/抑制平衡的正常化^[37]。FS 具有高热的特点, H_2S 作为氧化磷酸化的一种温和抑制剂, 可导致持续的深低温, 故 H_2S 可能成为预防复发和长期 FS 所致脑损伤的一种新的治疗方法。

2.5 其他神经退行性疾病

除了 AD、PD、脑缺血等, H_2S 和其他神经退行性疾病的发病机制也存在着紧密的联系。HD 是由亨廷顿基因中的 CAG 重复扩增的一种异常的多聚谷氨酸所导致的进行性、致命性、神经退行性疾病。据相关数据表明 CBS 和亨廷顿基因的突变关系密切。从 HD 患者的血浆中能够明显看到同型半胱氨酸水平升高, 表明血浆中同型半胱氨酸浓度差异性有可能和 HD 的发病机制相关。对 HD 患者的 H_2S 浓度差异进行研究可能会带来巨大的价值, 然而至今相关研究仍较少。而 ALS 是一种以运动神经元变性为特征的神经退行性疾病, 该疾病有 10% 的患者属于家族遗传。据相关数据显示, 发现在转入家族型 ALS 最主要的致病 SOD-1 突变基因的模型小鼠中, 活化的小胶质细胞和星型胶质细胞极大地促

进运动神经元的变性死亡。研究表明神经炎症在 ALS 未来的发展和研究中有较大的促进作用。此外, 谷氨酸的氧化应激、兴奋毒性等机制都参与 ALS 的发生及发展。虽然现阶段仍缺乏对 H_2S 和 ALS 相关性的研究, 但更多研究证明 H_2S 能够通过抑制胶质细胞活化, 释放大促炎症细胞达到抗炎症效果, 同时还有较强的抗氧化应激效果, 这对 ALS 有极大的潜在治疗价值。

3 总结与展望

H_2S 主要通过抗氧化、抗炎、抗凋亡发挥其神经保护作用, 这些作用包括多种涉及异质分子的潜在途径, 人类可干预由内源性或外源性 H_2S 诱导的这些途径的上调或下调, 例如基因表达和药物在 H_2S 的产生和代谢方面的应用, 然而, 要实现这些最终目标还需要很长一段时间。尽管我们综述了 H_2S 的神经保护作用, 但他实际上是一种双面分子, 在各系统中有保护和致病的双重作用。 H_2S 在心血管疾病、神经疾病、精神病变、代谢综合征和糖尿病等方面具有广阔的应用前景, 但仍面临巨大的挑战, 需要进一步研究以阐明其机制。

【参考文献】

- [1] Wen X, Qi D, Sun Y, *et al.* H_2S attenuates cognitive deficits through Akt1/JNK3 signaling pathway in ischemic stroke [J]. Behav Brain Res, 2014, 269: 6-14. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.04.027.
- [2] Souza LK, Araujo TS, Sousa NA, *et al.* Evidence that d-cysteine protects mice from gastric damage *via* hydrogen sulfide produced by d-amino acid oxidase [J]. Nitric Oxide, 2017, 64: 1-6. DOI: 10.1016/j.niox.2017.01.010.
- [3] Kim DS, Anantharam P, Hoffmann A, *et al.* Broad spectrum proteomics analysis of the inferior colliculus following acute hydrogen sulfide exposure [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 355: 28-42. DOI: 10.1016/j.taap.2018.06.001.
- [4] Yadav PK, Martinov M, Vitvitsky V, *et al.* Biosynthesis and reactivity of cysteine persulfides in signaling [J]. J Am Chem Soc, 2016, 138(1): 289-299. DOI: 10.1021/jacs.5b10494.
- [5] Kimura H. Signaling molecules: hydrogen sulfide and polysulfide [J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 22(5): 362-376. DOI: 10.1089/ars.2014.5869.
- [6] Cardoso GMF, Pletsch JT, Parmeggiani B, *et al.* Bioenergetics dysfunction, mitochondrial permeability transition pore opening and lipid peroxidation induced by hydrogen sulfide as relevant pathomechanisms underlying the neurological dysfunction characteristic of ethylmalonic encephalopathy [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(9): 2192-2201. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.06.007.
- [7] Prabhudesai S, Kocaja C, Dey A, *et al.* Cystathionine β -synthase is necessary for axis development *in vivo* [J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 14. DOI: 10.3389/fcell.2018.00014.

- [8] Kashfi K. Utility of nitric oxide and hydrogen sulfide-releasing chimeras as anticancer agents[J]. Redox Biol, 2015, 5: 420. DOI: 10.1016/j.redox.2015.09.030.
- [9] Ishii I, Akahoshi N, Yamada H, *et al.* Cystathionine γ -lyase-deficient mice require dietary cysteine to protect against acute lethal myopathy and oxidative injury[J]. J Biol Chem, 2010, 285(34): 26358–26368. DOI: 10.1074/jbc.M110.147439.
- [10] Powell CR, Dillon KM, Matson JB. A review of hydrogen sulfide (HS) donors: chemistry and potential therapeutic applications[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 149(3): 110–123. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.11.014.
- [11] Chen WL, Niu YY, Jiang WZ, *et al.* Neuroprotective effects of hydrogen sulfide and the underlying signaling pathways[J]. Rev Neurosci, 2015, 26(2): 129–142. DOI: 10.1515/revneuro-2014-0051.
- [12] Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2017, 12(5): C537–C549. DOI: 10.1152/ajpcell.00329.2016.
- [13] Mikami Y, Shibuya N, Kimura Y, *et al.* Hydrogen sulfide protects the retina from light-induced degeneration by the modulation of Ca^{2+} influx[J]. J Biol Chem, 2011, 286(45): 39379–39386. DOI: 10.1074/jbc.M111.298208.
- [14] Lavu M, Bhushan S, Lefer DJ. Hydrogen sulfide-mediated cardioprotection: mechanisms and therapeutic potential[J]. Clin Sci, 2011, 120(6): 219–229. DOI: 10.1042/CS20100462.
- [15] Yadav PK, Yamada K, Chiku T, *et al.* Structure and kinetic analysis of H_2S production by human mercaptopyruvate sulfurtransferase[J]. J Biol Chem, 2013, 288(27): 20002–20013. DOI: 10.1074/jbc.M113.466177.
- [16] Liu X, Zhang N, Ding Y, *et al.* Hydrogen sulfide regulates the Ca^{2+} level in the primary medullary neurons[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 2735347. DOI: 10.1155/2016/2735347.
- [17] Kimura Y, Koike S, Shibuya N, *et al.* 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine-and glutathione-persulfide(Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H_2S_2 , H_2S_3 and H_2S [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10459. DOI: 10.1038/s41598-017-11004-7.
- [18] Whitfield NL, Kreimier EL, Verdial FC, *et al.* Reappraisal of H_2S /sulfide concentration in vertebrate blood and its potential significance in ischemic preconditioning and vascular signaling[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008, 294(6): 1930–1937. DOI: 10.1152/ajpregu.00025.2008.
- [19] Shefa U, Kim D, Kim MS, *et al.* Roles of gasotransmitters in synaptic plasticity and neuropsychiatric conditions[J]. Neural Plast, 2018, 2018: 1824713. DOI: 10.1155/2018/1824713.
- [20] Tang XQ, Yang CT, Chen J, *et al.* Effect of hydrogen sulphide on beta-amyloid-induced damage in PC12 cells[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2008, 35(2): 180–186. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04799.x.
- [21] de Pascual R, Baraibar AM, Méndez-López I, *et al.* Hydrogen sulphide facilitates exocytosis by regulating the handling of intracellular calcium by chromaffin cells[J]. Pflugers Arch, 2018, 470(8): 1255–1270. DOI: 10.1007/s00424-018-2147-7.
- [22] Filippatos TD, Christopoulou EC, Elisaf MS. Pleiotropic effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors? [J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(4): 333–339. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000523.
- [23] Fan H, Guo Y, Liang X, *et al.* Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury *via* attenuating inflammatory responses in a rat model[J]. J Biomed Res, 2013, 27(4): 296–304. DOI: 10.7555/JBR.27.20120100.
- [24] Stutzbach LD, Xie SX, Naj AC, *et al.* The unfolded protein response is activated in disease-affected brain regions in progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2013, 1: 31. DOI: 10.1186/2051-5960-1-31.
- [25] Wei HJ, Xu JH, Li MH, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and neuronal apoptosis in rat hippocampus *via* upregulation of the BDNF-TrkB pathway[J]. Acta Pharmacologica Sin, 2014, 35(6): 707–715. DOI: 10.1038/aps.2013.197.
- [26] Liu Z, Huang Y, Cao BB, *et al.* Th17 cells induce dopaminergic neuronal death *via* LFA-1/ICAM-1 interaction in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(10): 7762–7776. DOI: 10.1007/s12035-016-0249-9.
- [27] Ponnalagu D, Singh H. Anion channels of mitochondria[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 240: 71–101. DOI: 10.1007/164_2016_39.
- [28] Zhang B, Zhao Z, Meng X, *et al.* Hydrogen ameliorates oxidative stress *via* PI3K-Akt signaling pathway in UVB-induced HaCaT cells[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6): 3653–3661. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3550.
- [29] Vandiver MS, Paul BD, Xu R, *et al.* Sulfhydration mediates neuroprotective actions of parkin[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1626. DOI: 10.1038/ncomms2623.
- [30] Mosley PE, Smith D, Coyne T, *et al.* The site of stimulation moderates neuropsychiatric symptoms after subthalamic deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. Neuroimage Clin, 2018, 18: 996–1006. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.03.009.
- [31] Gorelenkova Miller O, Mieyal JJ. Sulfhydryl-mediated redox signaling in inflammation; role in neurodegenerative diseases[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(9): 1439–1467. DOI: 10.1007/s00204-015-1496-7.
- [32] Osborne NN, Ji D, Majid AS, *et al.* Glutamate oxidative injury to RGC-5 cells in culture is necrostatin sensitive and blunted by a hydrogen sulfide (H_2S)-releasing derivative of aspirin (ACS14)[J]. Neurochem Int, 2012, 60(4): 365–378. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.01.015.
- [33] Lee ZW, Low YL, Huang S, *et al.* The cystathionine γ -lyase/hydrogen sulfide system maintains cellular glutathione status[J]. Biochem J, 2014, 460(3): 425–435. DOI: 10.1042/BJ20131434.
- [34] Ren C, Du A, Li D, *et al.* Dynamic change of hydrogen sulfide during global cerebral ischemia-reperfusion and its effect in rats[J]. Brain Res, 2010, 1345: 197–205. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.05.017.
- [35] Tay AS, Hu LF, Lu M, *et al.* Hydrogen sulfide protects neurons against hypoxic injury *via* stimulation of ATP-sensitive potassium channel/protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase/heat shock protein 90 pathway[J]. Neuroscience, 2010, 167(2): 277–286. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.02.006.
- [36] Jang H, Oh MY, Kim YJ, *et al.* Hydrogen sulfide treatment induces angiogenesis after cerebral ischemia[J]. J Neurosci Res, 2014, 92(11): 1520–1528. DOI: 10.1002/jnr.23427.
- [37] Geng Y, Bush M, Mosyak L, *et al.* Structural mechanism of ligand activation in human GABAB receptor[J]. Nature, 2013, 504(7479): 254–259. DOI: 10.1038/nature12725.