

第三种气体信号分子硫化氢的神经保护作用研究进展

唐小卿¹, 杨春涛², 冯鉴强³

(1. 南华大学 医学院生理学教研室, 湖南 衡阳 412001; 2. 广州医学院 生理教研室;

3. 中山大学 中山医学院生理教研室)

专家简介:冯鉴强,男,1949年4月生。1973年毕业于中山医学院医疗系,留校任教至今。1984年获医学硕士学位,1988年获医学博士学位,1993年~1995年为美国斯坦福大学医学中心医学院博士后。现任中山大学中山医学院生理学教授和博士生导师。自1974年以来长期从事神经生物学、神经电生理学、基因工程的研究工作,先后承担并完成国家教委、卫生部、广东省自然科学基金资助项目多项。先后培养了近30名神经生物学方面的硕士生、博士生及博士后。1989年获卫生部科技进步奖一项,1997年获国家教委科技进步三等奖一项,1989年和1997年分别获广东省科技进步三等奖各一项。1991年被国务院学位办和国家教委授予“做出突出贡献的中国博士学位获得者”称号。1993年享受国务院特殊津贴。近3年,在神经细胞、心肌细胞及人皮肤角质形成细胞的化学性缺氧损伤模型分别探讨硫化氢预处理的细胞保护作用,获得较丰硕的研究成果,在国外知名杂志(PLoS one、Mol Cell Biochem 及 Clin Exp Pharmacol Physiol 等)及国内知名核心期刊(中国药理学通报、中国病理生理杂志及中华皮肤科杂志等)上发表有关硫化氢抗缺氧损伤的研究论文近20余篇,其中SCI文章8篇。



冯鉴强教授

关键词: 硫化氢; 气体信号分子; 神经保护; 氧化应激; 低氧

中图分类号:R338 **文献标识码:**A

气体分子家族在人、大鼠等生物种属的体内(gaso-molecular family)主要包括一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)以及硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)。按被发现的次序, H₂S被称为是第三种气体信号分子。胱硫醚-β-合成酶(cyathiohine-β-synthase, CBS), 胱硫醚-γ-裂解酶(cyathiohine-γ-lyase, CSE)及3-巯基丙酮酸硫基转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)可利用半胱氨酸生成H₂S^[1~3]。CBS和CSE的分布呈组织特异性, CBS主要存在于中枢神经系统^[1,4], 而CSE则主要存在于心血管系统。在溶液中H₂S分解为H⁺和HS⁻。在生理盐水(37℃, pH 7.4)中, 小于1/5的H₂S以不分解的H₂S分子形式存在, 其余4/5的H₂S以HS⁻形式及微量的S²⁻形式存在, 以维持与H₂S平衡^[5,6]。在体内外的试验中, 常用硫化氢钠(sodium hydrogen sulfide, NaHS)作为H₂S的供体, 以探讨H₂S的作用, 因为NaHS在溶液中分

解为Na⁺和HS⁻, 而HS⁻与H⁺结合可生成H₂S。

H₂S是一种活跃的气体分子, 具有多种生理与病理生理功能。随着对H₂S研究的深入, 越来越多的实验结果证实, H₂S不仅是一种内源性的气体信号分子, 而且具有神经保护等多种细胞保护作用。为了与同行共享近年有关H₂S的研究成果, 本文拟重点介绍H₂S的神经保护作用的研究新进展, 以求达到抛砖引玉的目的。

1 H₂S可能是一种神经调质

最初的报道^[7,8], 在人、大鼠等生物种属的体内内源性H₂S浓度在50~160 μmol/L之间。但是, 一个最新的研究显示, 小鼠脑内的游离H₂S生理浓度约为14±3.0 nmol/L^[9]。在神经元及星形胶质细胞, H₂S是以结合的硫化物的方式存在。值得注意的是, 老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)患者脑内H₂S的水平约降低55%^[10], 提示脑内H₂S水平降低可能参与AD患者的病理生理过程。在中枢神经系统, H₂S具有复杂的生理作用, 包括增强海马NMDA受体活动及长时程增强(long-term potentiation, LTP)(与学习和记忆功能有关)^[11]。H₂S也能升高星形胶质细胞

收稿日期:2012-11-20

第一作者:唐小卿, 生理学博士, 副教授。

通讯作者:冯鉴强, 联系电话:020-87332628, E-mail: fengjq-sums@163.com.

内 Ca^{2+} 浓度及引起 Ca^{2+} 波^[11]。基于上述的研究^[1,11],推测 H_2S 可在脑内起神经调质的作用。

2 H_2S 保护神经元对抗氧化应激及其作用机制

2.1 H_2S 保护神经元对抗氧化应激损伤

2004 年, Kimura Y 和 Kimura H 在谷氨酸处理胚胎大鼠原代培养大脑皮层神经元建立的氧化应激损伤模型中观察到, 外源性 H_2S (NaHS) 呈剂量依赖性地抑制谷氨酸兴奋性毒性作用引起的神经元死亡, 使细胞存活率升高, 首次证实 H_2S 具有神经元保护作用^[12]。随后, Kimura Y 等^[13] 在小鼠海马神经细胞株 (HT22 细胞) 进一步证实 H_2S 能保护 HT22 细胞对抗氧化应激 (谷氨酸) 引起的损伤。与此同时, 有报道^[14,15] 指出, H_2S 也能保护神经细胞对抗次氯酸及过氧化亚硝酸盐诱导的氧化应激损伤。

近年, 发现 H_2S 能保护具有神经元形态与功能特征的 PC12 细胞对抗 β -淀粉多肽 (amyloid β peptide, $\text{A}\beta$, 参与 AD 的发病过程) 引起的氧化应激损伤^[16], 这为防治 AD 提供了一个新的思路。血浆高水平的同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是 AD 的危险因子, 控制 Hcy 的神经毒性已成为防治 AD 的重要策略。研究^[17] 发现 Hcy 可抑制神经细胞内源性 H_2S 的生成, 而外源性 H_2S (以 NaHS 为供体) 可拮抗 Hcy 的氧化应激和神经毒性^[18]。本文作者的结果提示促进内源性 H_2S 的生成有望成为值得深入探讨的 AD 防治的新途径。

由于氧化应激损伤被认为是帕金森氏病 (Parkinson's disease, PD) 的一个重要发病机制, 与损伤黑质多巴胺神经元有关。本文建立了 MPP^+ 损伤 PC12 细胞的 PD 细胞模型, 发现 MPP^+ 的神经毒性可能与其抑制内源性 H_2S 的生成有关^[19], 外源性给予 H_2S (以 NaHS 为供体) 可拮抗 MPP^+ 的氧化应激和神经毒性^[20]。同时还发现非对称性二甲基精氨酸 (一种内源性 NOS 抑制剂) 对 MPP^+ 神经毒性的拮抗作用可能与其促进内源性 H_2S 的生成有关^[21]。因此, 应用 H_2S 的供体或促进内源性 H_2S 的生成是值得进一步研究的 PD 防治新途径。最近 Hu 等^[22] 在 PD 大鼠模型观察了 H_2S 的神经保护作用, 研究结果表明, PD 大鼠黑质多巴胺神经元内的 H_2S 水平明显降低; 外源性 H_2S (NaHS) 能显著抑制 6-羟多巴胺 (常被用来建立 PD 动物模型) 引起的运动失调、黑质中酪氨酸羟化酶阳性神经元丢失及抑制黑质中小胶质细胞的活动。

另一方面, 他们同时在鱼藤酮诱导的大鼠 PD 模型中证实, H_2S 能减轻 PD 鼠的症状及黑质多巴胺神经元变性, 并抑制鱼藤酮对小胶质细胞的激活作用及后者介导的神经毒性作用。他们在鱼藤酮诱导的大鼠 PD 模型中发现的 H_2S 的神经保护作用与其实验室在人大多巴胺神经细胞瘤株 (SH-SY5Y) 观察到的实验结果, 即 H_2S 抑制鱼藤酮引起的神经元凋亡作用相一致^[23]。Kida 等^[24] 发现吸入 H_2S 可以阻断 PD 动物的神经退行性病变和运动失调。

H_2S 处理除了能保护神经元抑制氧化应激损伤外, 还能抑制氧化应激对脑内非神经元细胞 (包括星形胶质细胞) 的损伤。Lu 等^[25] 报道, H_2S 能通过增加星形胶质细胞对谷氨酸的摄取, 增加 ATP 和还原型谷胱甘肽 (reduced glutathione, GSH) 生成及抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成等机制, 保护星形胶质细胞对抗 H_2O_2 引起的损伤。

2.2 H_2S 保护神经元对抗氧化应激损伤的作用机制

2.2.1 抗氧化作用 ROS (包括 H_2O_2 、 $\text{OH}\cdot$ 及 O^{2-} 等) 生成增多是氧化应激损伤脑组织的重要机制之一, 因为过多 ROS 能损伤核酸、蛋白质及膜磷脂, 导致神经细胞损伤。由于 H_2S 是一种还原剂, 容易与 H_2O_2 反应^[26], 因此 H_2S 可直接清除 ROS。近年研究^[16,27] 均证实了这一作用。 H_2S 抗氧化作用还可能与增加 GSH 的生成有关。GSH 是一种主要的、强效的抗氧化物, 其作用包括清除自由基及解毒等。GSH 生成由 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶 (γ -glutamyl-cysteine synthetase, γ -GCS) 及 GSH 合酶催化。Kimura 等^[12] 观察到 H_2S 可通过增加 γ -GCS 活性及半胱氨酸的转运等机制增加 GSH 水平, 从而发挥其保护神经元对抗谷氨酸引起的氧化应激损伤。此外, H_2S 也能促进 GSH 的再分配, 使其进入线粒体增多, 这有助于神经保护^[28]。

2.2.2 线粒体保护作用 线粒体是细胞的化工厂, 线粒体功能正常是维持神经元内环境稳定的重要因素。线粒体受损与胞内 ROS 生成及线粒体膜电位 (mitochondria membrane potential, $\Delta\Psi\text{m}$) 的改变密切相关。 $\Delta\Psi\text{m}$ 是驱动线粒体内 ATP 生成的一种主要动力, $\Delta\Psi\text{m}$ 丢失常涉及多种多样的病理生理状况, 特别是细胞凋亡。本文作者的研究^[16] 及其他人的研究^[23] 均证实氧化应激可损伤神经元的线粒体, 使 $\Delta\Psi\text{m}$ 降低, 但是外源性的 H_2S 分别阻断 $\text{A}\beta$ 或鱼藤酮对神经元线粒体的损伤作用, 明显地提高 $\Delta\Psi\text{m}$, 这可能是 H_2S 保护神经元对抗氧化应激损伤的另一作用机制。另外, Hu 等^[23] 报道, H_2S 也能抑制氧

化应激引起的细胞色素 C 在 SH-SY5Y 细胞胞浆中的堆积及促进线粒体抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,后者又能阻止细胞色素 C 从线粒体释放入胞浆。这些结果也反映了 H_2S 的线粒体保护作用。

2.2.3 激活 ATP 敏感钾通道及纤维囊性跨膜传导调节氯通道 H_2S 是 ATP 敏感钾通道 (ATP sensitive potassium channel, K_{ATP}) 开放剂,对 K_{ATP} 通道的开放起着重要的作用^[29]。Wu 等^[30]观察到 K_{ATP} 通道的开放参与神经保护作用。在鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡模型,Hu 等^[23]发现线粒体 K_{ATP} 通道 (mitochondrial K_{ATP} channel, mito- K_{ATP}) 阻断剂 5-HD 能减弱 H_2S 对抗鱼藤酮引起的致凋亡作用,提示 H_2S 可开放 mito- K_{ATP} 通道,继而引起神经保护作用,如保护线粒体、抗凋亡等。在小鼠海马神经细胞株 (HT22 细胞) 模型,应用 K_{ATP} 通道阻断剂格列苯脲可阻断 H_2S 对谷氨酸兴奋性毒性的抑制作用,提示 K_{ATP} 通道参与 H_2S 的神经保护作用。但是,mito- K_{ATP} 通道阻断剂 5-HD 对 H_2S 的神经保护作用无明显的影响^[13]。最近研究^[31],发现 K_{ATP} 通道介导了 H_2S 的抗 MPP⁺ 神经毒性作用,其机理是 H_2S 开放 K_{ATP} 通道后,激活 PI3K/Akt 通路,进而上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。由于纤维囊性跨膜传导调节氯通道 (fibrosis trans-membrane conductance regulator, CFTR) 与 K_{ATP} 通道的一个结构成分同属于 ATP 结合蛋白超家族。因此,上述研究^[13]还探讨了 CFTR Cl 通道在 H_2S 抗氧化应激损伤中的作用。他们证实 Cl 通道阻断剂 NPPB 和 IAA-94 能阻断 H_2S 的神经保护作用;Cl 通道的开放剂左旋咪唑 (Levamisole) 能显著抑制谷氨酸的神经毒性;同时应用 K_{ATP} 通道和 Cl 通道抑制剂能协同阻断 H_2S 的神经保护作用,联合应用 K_{ATP} 通道和 Cl 通道开放剂能协同抑制谷氨酸的毒性,上述结果提示激活 K_{ATP} 通道和 CFTR Cl 通道可能是 H_2S 保护海马神经元对抗氧化应激损伤的又一作用机制^[13]。

2.2.4 抑制炎症因子和小胶质细胞活动 激活神经炎症细胞 (特别是小胶质细胞) 及引起促炎症介质,如 NO 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 等的释放是鱼藤酮引起大鼠产生 PD 症状的重要机制之一。在鱼藤酮引起的大鼠 PD 模型^[22],NaHS 能抑制鱼藤酮对 ED-1 (一个小胶质细胞活动的指标) 表达的上调作用,提示 H_2S 能抑制小胶质细胞活动。另一方面, H_2S 也能抑制纹状体的炎症介质 NO 及 TNF- α 的释放。由于核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 在炎症的病理机制

中起着重要作用,故该作者还观察 H_2S 对 NF- κ B 通路的影响,证实 H_2S 能抑制鱼藤酮引起的 NF- κ B 亚基的磷酸化及核移位,提示 H_2S 可通过抑制 NF- κ B 通路的活化而发挥抗炎作用。在探讨小胶质细胞介导的神经毒性试验中,该作者认为抑制炎症反应至少部分介导了 H_2S 的神经保护作用^[22]。

2.2.5 抑制丝裂原激活蛋白激酶通路 丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族至少包括 3 个成员,即胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2), JNK MAPK 和 p38 MAPK。在神经元, ERK 1/2 主要被生长因子激活,与细胞增殖、分化和生长有关;而 JNK 和 p38 MAPK 主要被环境应激、炎症因子激活,参与神经细胞的死亡过程^[32,33]。近年,MAPK 通路在 H_2S 的神经保护中的作用受到广泛关注。Lu 等^[25]报道,氧化应激能激活星形胶质细胞的 ERK1/2 通路,并抑制谷氨酸转运体 (glutamate transporter, GLT)-1 从胞浆运输到细胞膜; H_2S 能抑制 H_2O_2 对磷酸化 ERK1/2 的上调作用; H_2S 和 ERK1/2 的特异性抑制剂 PD98059 也能拮抗氧化应激对 GLT-1 运输的抑制作用,提示 H_2S 可通过抑制 ERK1/2 增加 GLT-1 的运输,继而对抗氧化应激引起的神经损伤。另有报道指出,NaHS 呈浓度依赖地抑制鱼藤酮对 p38 MAPK 和 JNK 通路的激活作用,这些结果提示 H_2S 的抗凋亡作用可能与其抑制 p38 MAPK 及 JNK 通路有关^[23]。

3 H_2S 保护神经细胞对抗低氧引起的损伤及其机制

近年,随着对 H_2S 神经保护作用的深入研究,学者们发现, H_2S 不仅可以抑制氧化应激引起的神经损伤,例如 AD 和 PD,而且还能对抗低氧引起的神经损伤。Tay 等^[34]在 SH-SY5Y 神经元,分别应用氧气-葡萄糖剥夺或 $Na_2S_2O_4$ (一种氧清除剂) 处理方法建立低氧性神经元损伤细胞模型,以探讨 H_2S 的抗低氧神经保护作用。在这两种实验模型,他们发现 H_2S 均能保护神经元对抗低氧引起的损伤^[34]。此神经保护作用可能与 H_2S 激活 K_{ATP} 通道和 ERK1/2 通路及上调热休克蛋白 (heat shock protein, HSP) 90 表达有关^[34]。

最近,应用化学性低氧模拟剂氯化钴 (cobalt chloride, $CoCl_2$) 处理 PC12 细胞,建立化学性低氧神经元损伤的模型。现已证实, $CoCl_2$ 能在多种细胞模拟缺氧/缺血损伤,例如增加 ROS 生成,引起细胞

毒性, Caspase-3 活化以及细胞凋亡。因此, 常被用来建立低氧损伤的细胞模型。在此实验模型, CoCl_2 可浓度依赖性地损伤 PC12 细胞, 引起多种损伤, 如细胞存活率降低、 $\Delta\Psi_m$ 丢失、ROS 生成增多、 H_2S 合成酶 CBS 表达降低、GLT-1 表达减少、Caspase-3 激活、神经细胞凋亡等^[27,35,36]。重要的是, 本文作者证实 NaHS 能保护 PC12 细胞对抗 CoCl_2 引起的损伤, 使细胞存活率升高、 $\Delta\Psi_m$ 丢失减小、ROS 水平降低、细胞凋亡数量减少。在此基础上, 本文作者对 H_2S 抑制化学性低氧损伤的机制进行了系列研究, 主要包括如下: (1) 抗氧化作用, 与 ROS 的清除剂乙酰半胱氨酸的作用一致, H_2S 能明显地降低 ROS 的水平; (2) 保护线粒体, 使 $\Delta\Psi_m$ 丢失减少; (3) 上调 HSP90 表达, HSP90 介导 H_2S 的抗氧化和抗凋亡作用^[27]; (4) 抑制 ROS 激活的 ERK1/2 及 p38 MAPK 通路, 证实应用这两条通路的抑制剂 (U0126 或 SB203580) 或小 RNA 干扰 (RNAi, 即 Si-ERK1/2 或 Si-P38 MAPK) 均能产生类似于 H_2S 的神经保护作用^[35]; (5) 促进神经细胞表达 GLT-1, 应用 GLT-1 抑制剂 (DHK) 能阻断 H_2S 的神经保护作用; (6) 抑制 iNOS/NO 通路, 应用 iNOS 抑制剂能产生类似于 H_2S 的神经保护作用^[37]。

尽管氧化应激是不同于低氧的损伤刺激, 但是 H_2S 均能保护不同种类的神经细胞对抗氧化应激或低氧引起的损伤。而且通过比较可以看出, H_2S 对抗这两种不同伤害性刺激引起的损伤作用机制是极其相似的。虽然对 H_2S 的神经保护作用及其机制的研究仍有待从不同的水平 (如整体水平) 不断地深入, 但是推测上述的 H_2S 神经保护作用机制可能是共同的, 可能是 H_2S 对抗不同种类伤害性刺激损伤神经元的重要机制, 期待更多的研究给予验证。

值得关注的是, 有报道指出, 在大脑皮层缺血 (如大脑中动脉阻塞) 时, H_2S 可明显地增加梗塞面积; NMDA 受体阻断剂 MK-801 能阻断 H_2S 诱导的神经损伤作用; 此外, 4 种不同的 H_2S 合成抑制剂也能产生类似的阻断作用^[38]。另外, H_2S 也引起小鼠原代大脑皮层神经元死亡, 其损伤机制可能与激活谷氨酸受体及 calpain 等有关^[39]。至于 H_2S 在怎样的情况下是神经保护或是神经损伤, 原因是复杂的。原因之一可能与所应用的 H_2S 的绝对浓度有关^[40], 另一个可能的原因是不同的细胞株对 H_2S 的反应不同, 但仍需作进一步的探讨。

参考文献:

[1] Abe K, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as

an endogenous neuromodulator [J]. *J Neurosci*, 1996, 16 (3): 1066-1071.

- [2] Kimura H, Nagai Y, Umemura K, et al. Physiological roles of hydrogen sulfide: synaptic modulation, neuroprotection, and smooth muscle relaxation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7 (5-6): 795-803.
- [3] Shibuya N, Tanaka M, Yoshida M, et al. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces hydrogen sulfide and bound sulfane sulfur in the brain [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11 (4): 703-714.
- [4] Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267 (1): 129-133.
- [5] Dombkowski RA, Russell MJ, Olson KR. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286 (4): R678-685.
- [6] Webb GD, Lim LH, Oh VM, et al. Contractile and vasorelaxant effects of hydrogen sulfide and its biosynthesis in the human internal mammary artery [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324 (2): 876-882.
- [7] Goodwin LR, Francom D, Dieken FP, et al. Determination of sulfide in brain tissue by gas dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports [J]. *J Anal Toxicol*, 1989, 13 (2): 105-109.
- [8] Savage JC, Gould DH. Determination of sulfide in brain tissue and rumen fluid by ion-interaction reversed-phase high-performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr*, 1990, 526 (2): 540-545.
- [9] Furne J, Saeed A, Levitt MD. Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295 (5): R1479-1485.
- [10] Eto K, Asada T, Arima K, et al. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 293 (5): 1485-1488.
- [11] Nagai Y, Tsugane M, Oka J, et al. Hydrogen sulfide induces calcium waves in astrocytes [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (3): 557-559.
- [12] Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress [J]. *FASEB J*, 2004, 18 (10): 1165-1167.
- [13] Kimura Y, Dargusch R, Schubert D, et al. Hydrogen sulfide protects HT22 neuronal cells from oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8 (3-4): 661-670.
- [14] Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, et al. Hydrogen sulfide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326 (4): 794-798.

- [15] Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger' [J]. *J Neurochem*, 2004, 90 (3): 765-768.
- [16] 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.
- [17] Tang XQ, Shen XT, Huang YE, et al. Inhibition of endogenous hydrogen sulfide generation is associated with homocysteine-induced neurotoxicity: role of ERK1/2 activation[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45 (1): 60-67.
- [18] Tang XQ, Shen XT, Huang YE, et al. Hydrogen sulfide antagonizes homocysteine-induced neurotoxicity in PC12 cells[J]. *Neurosci Res*, 2010, 68 (3): 241-249.
- [19] Tang XQ, Fan LL, Li YJ, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to 1-methy-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity [J]. *Neurotox Res*, 2011, 19 (3): 403-411.
- [20] Yin WL, He JQ, Hu B, et al. Hydrogen sulfide inhibits MPP⁺-induced apoptosis in PC12 cells[J]. *Life Sci*, 2009, 85 (7-8): 269-275.
- [21] Tang XQ, Fang HR, Li YJ, et al. Endogenous hydrogen sulfide is involved in asymmetric dimethylarginine-induced protection against neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36 (11): 2176-2185.
- [22] Hu LF, Lu M, Tiong CX, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models[J]. *Aging Cell*, 2010, 9 (2): 135-146.
- [23] 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.
- [24] Kida K, Yamada M, Tokuda K, et al. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15 (2): 343-352.
- [25] Lu M, Hu LF, Hu G, et al. Hydrogen sulfide protects astrocytes against H₂O₂-induced neural injury via enhancing glutamate uptake[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45 (12): 1705-1713.
- [26] Devai I, Delaune RD. Effectiveness of selected chemicals for controlling emission of malodorous sulfur gases in sewage sludge [J]. *Environ Technol*, 2002, 23 (3): 319-329.
- [27] Meng JL, Mei WY, Dong YF, et al. Heat shock protein 90 mediates cytoprotection by HS against chemical hypoxia-induced injury in PC12 cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38 (1): 42-49.
- [28] Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12 (1): 1-13.
- [29] Dawe GS, Han SP, Bian JS, et al. Hydrogen sulphide in the hypothalamus causes an ATP-sensitive K⁺ channel-dependent decrease in blood pressure in freely moving rats[J]. *Neuroscience*, 2008, 152 (1): 169-177.
- [30] Wu L, Shen F, Lin L, et al. The neuroprotection conferred by activating the mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel is mediated by inhibiting the mitochondrial permeability transition pore [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 402 (1-2): 184-189.
- [31] Tang XQ, Zhuang YY, Fan LL, et al. Involvement of K_{ATP}/PI3K/Akt/Bcl-2 pathway in hydrogen sulfide-induced neuroprotection against the toxicity of 1-methy-4-phenylpyridinium ion[J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 46 (2): 442-449.
- [32] Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22 (2): 153-183.
- [33] Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2004, 68 (2): 320-344.
- [34] 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.
- [35] Lan A, Liao X, Mo L, et al. Hydrogen sulfide protects against chemical hypoxia-induced injury by inhibiting ROS-activated ERK1/2 and p38MAPK signaling pathways in PC12 cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6 (10): e25921.
- [36] 叶裕良, 兰爱平, 林琳, 等. 谷氨酸转运体-1 在 H₂S 保护 PC12 细胞对抗化学性低氧损伤中的作用[J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39 (4): 380-384.
- [37] 郑东诞, 兰爱平, 莫利求, 等. 硫化氢通过抑制 iNOS-NO 通路对抗化学性缺氧引起的 PC12 细胞损伤[J]. *中山大学学报医学科学版*, 2011, 32 (6): 741-746.
- [38] Qu K, Chen CP, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage[J]. *Stroke*, 2006, 37 (3): 889-893.
- [39] Cheung NS, Peng ZF, Chen MJ, et al. Hydrogen sulfide induced neuronal death occurs via glutamate receptor and is associated with calpain activation and lysosomal rupture in mouse primary cortical neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2007, 53 (4): 505-514.
- [40] Li L, Moore PK. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29 (2): 84-90.