

硫化氢在 DR 发病机制中的保护作用及研究进展

杨倩,李东豪

作者单位:(510150)中国广东省广州市,广州医科大学附属第三医院眼科

作者简介:杨倩,毕业于广州医科大学,硕士,研究方向:眼底病。

通讯作者:李东豪,毕业于中山大学,硕士,主任医师,研究方向:眼底病。ldh71@163.com

收稿日期:2013-10-17 修回日期:2013-12-11

Progress and protective effect of H₂S on the pathogenesis of diabetic retinopathy

Qian Yang, Dong-Hao Li

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

Correspondence to: Dong-Hao Li. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China. ldh71@163.com
Received:2013-10-17 Accepted:2013-12-11

Abstract

• H₂S is the third kind of endogenous gaseous signal molecule after NO and CO. Numerous studies have shown that H₂S was involved in vasodilation, inhibiting smooth muscle proliferation, protecting hypoxic neurons, anti-inflammatory, anti-oxidation stress, anti-ischemia/reperfusion injury and other physiological/pathological processes. The present studies mainly concentrate on the circulatory system and nervous system rather than diabetes mellitus and diabetic retinopathy (DR). But the physiological and pathological effects of H₂S and the pathological process of DR have various correlations in many ways in theory. In this paper, the progress and protection of H₂S on the pathogenesis of DR are reviewed at the angle of molecular and cellular.

• **KEYWORDS:** H₂S; diabetic retinopathy; vascular endothelia growth factor; oxidation stress; ischemia reperfusion; inflammation; neurons protection

Citation: Yang Q, Li DH. Progress and protective effect of H₂S on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2014;14(1):67-70

摘要

硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)是继 NO 和 CO 之后发现的第三种内源性气体信号分子。众多研究表明 H₂S 供体化合物参与舒张血管、抑制平滑肌增殖、保护缺氧神经元、抗炎、抗氧化应激、抗缺血/再灌注损伤等各种生理病理过程。目前的研究主要集中在心血管循环系统及神经系统,

H₂S 在糖尿病(diabetes mellitus, DM)及糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)等方面的研究少有报道。但 H₂S 的生理病理学作用与 DR 发生发展的病理过程在理论上有多方面的相关性。目前有少量研究通过模型动物实验验证 H₂S 在 DR 发生发展过程中的保护性作用,本文就从分子层面对 H₂S 在 DR 发病机制中的保护作用及研究进展作一综述。

关键词: 硫化氢;糖尿病视网膜病变;血管内皮生长因子;氧化应激;缺血再灌注;炎症反应;神经元保护

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.19

引用:杨倩,李东豪.硫化氢在 DR 发病机制中的保护作用及研究进展.国际眼科杂志 2014;14(1):67-70

0 引言

糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)最严重的微血管并发症之一,也是一种世界性的主要致盲眼病。DR 患者致盲的主要原因是由于视网膜缺血缺氧导致视网膜新生血管、血管纤维膜的形成引起的玻璃体出血、纤维增殖、视网膜脱离、新生血管性青光眼等^[1]。根据 2003 年国际 DR 临床分期标准,DR 分为非增生期(NPDR)和增生期(PDR),其中非增生期又细分为:轻、中、重度 NPDR。目前对 DR 的治疗研究主要是集中于减轻视网膜缺血缺氧状态、对视网膜新生血管的抑制或消退。对于轻度或中度 NPDR 期患者的治疗方法主要为控制血糖、血压、血脂和改善微循环营养神经治疗。对于重度 NPDR 及 PDR 患者的治疗方法主要为视网膜光凝、玻璃体腔注药术、手术治疗等,但这些治疗方法存在诸多问题:需多次治疗、治疗费用昂贵、适应证较窄、存在副作用等。且因为患者已处于较为严重的 DR 阶段,治疗效果欠理想。若能研制一种药物可以从发病机制上阻断或拮抗以达到抑制或延缓 DR 的发生发展的目的,对 DM 或 DR 患者来说不仅可以提高生活质量、减少治疗痛苦,还能减轻患者的经济负担。

DR 的发病机制是目前研究的热点,不同层次、不同角度的研究大量涌现。DR 发病机制主要包括以下几种假说:生物化学-分子生物学机制、炎症-免疫机制、氧化应激学说、缺血/再灌注损伤、基因多态性和神经退行性改变^[2-5]。几种机制相互包含,互为因果共同构成复杂的发病机制系统,其中,细胞因子贯穿于整个系统中间^[2]。

硫化氢(hydrogen sulfid, H₂S)是继 NO 和 CO 之后发现的第三种内源性气体信号分子。内源性 H₂S 主要由胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)和胱硫醚-β-合酶(cystathionine-β-synthase, CBS)等酶的催化产生,其在体内的存在有两种形式,一种以 H₂S 形式,另一种以硫氢化钠(NaHS)形式存在。已有的众多研究表明:由于动物模型不同、各组织器官或细胞对 H₂S 的反应差异、产生

的 H₂S 的量及浓度不同,导致内源性或外源性 H₂S 均能产生广泛的促炎、毒性作用,或广泛可以参与舒张血管、抑制平滑肌增殖、保护缺氧神经元、抗炎、抗氧化应激、抗缺血/再灌注损伤等各种生理病理过程^[6-9]。目前的研究主要集中在心血管循环系统及神经系统,H₂S 在 DM 及 DR 等方面的研究报道较为少见。但 H₂S 的生理病理学作用与 DR 发生发展的病理过程在理论上有多方面的相关性。少量研究通过模型动物实验也确实验证了 H₂S 在 DR 发生发展过程中存在保护性作用,本文就从分子层面对 H₂S 在 DR 发病机制中的保护作用及研究进展作一综述。

1 H₂S 与 DR

1.1 H₂S 与血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (vascular endothelia growth factor, VEGF) 是目前研究 DR 发病机制的热点。国内外大量研究表明,DR 患者眼前房液及玻璃体腔内 VEGF 浓度明显增高,并随病程延长及眼部病情加重而增加^[10]。VEGF 参与 DR 的发病机制为:(1)通过旁分泌作用促进内皮细胞迁移、增生和血管形成;(2)损伤血-视网膜屏障 (blood-retinal barrier, BRB), 增加血管通透性;(3)改变细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), VEGF 改变内皮细胞内某些基因的激活状态,使血浆纤溶酶原激活物等表达上调,导致细胞外基质变性,利于血管生长,且其促血管新生作用具有 NO (一种氧自由基) 依赖性;(4)上调受体细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 基因表达,增加视网膜血管 ICAM-1 的 mRNA 和蛋白质水平,使白细胞郁滞,释放多种活性物质破坏血管壁,激活血小板,引起血流缓慢和血栓形成,导致视网膜局部缺血加重和新生血管形成;(5)增加内皮细胞对葡萄糖的转运,细胞内葡萄糖水平增高,可能通过非酶性糖基化、激活多元醇代谢途径以及诱发二酰甘油-蛋白激酶 C 机制等导致 DR^[10-13]。目前有研究表明:HIF-1 α 和 VEGF 的 mRNA 和蛋白表达呈正相关,H₂S 用于治疗链脲霉素 (STZ) 诱导的大鼠 DR 后,玻璃体腔内 HIF-1 α 的表达明显降低,VEGF 的 mRNA 和蛋白的表达也随之降低,玻璃体腔内 VEGF 浓度得到有效地降低,使视网膜血管渗漏减轻、周细胞的数量增多,使得 ECM 分子的表达受到抑制,从而减轻 ECM 的过度积聚,抑制新生血管生成^[14]。H₂S 还可通过调节细胞因子及趋化因子产生抗炎作用,H₂S 能抑制白细胞黏附及细胞间黏附分子 (ICAM-1) 在白细胞和内皮细胞的表达上调,抑制多种活性物质的释放,减轻血管壁的破坏,减轻视网膜局部缺血和新生血管的生产,但与剂量有关^[15]。还有研究也证明 H₂S 可抑制高糖诱导的 ICAM-1 在内皮细胞上的表达^[16]。

1.2 H₂S 与炎症反应

1.2.1 炎症-氧化应激

高血糖状态下,多元醇途径、蛋白激酶 C (PKC) 途径、氨基己糖途径和糖基化终末产物 (AGEs) 途径的激活,都可以影响线粒体的呼吸链和 NADPH 氧化酶的活性,有研究表明线粒体超氧化作用是 DR 上述四个途径的统一机制,氧化应激通过聚腺苷二磷酸聚合酶 (PARP) 的激活从而发生作用^[17]。NADPH 氧化酶 (主要是 p47phox 亚单位及 gp91phox 亚单位) 活化后,不仅可以激活诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和大量 NO 合成,使 NO 与超氧阴离子合成的 ONOO-进入细胞核导致 DNA 链断裂,还能使核转录因子 κ B (NF- κ B) 表达上调,改变 bcl-2/bax 比例,诱导视网膜毛细血管内皮细胞凋

亡,释放致炎因子如 VEGF, ICAM-1, 内皮素-1 (ET-1) 等,从而导致早期 DR 血流动力学改变和微血管病变^[18]。在有关 AGEs 途径的研究中发现,AGEs 能促进视网膜毛细血管周细胞的凋亡,且呈剂量依赖关系,同时可以检测出周细胞内氧化应激标志物及凋亡酶的表达增高、bcl-2/bax 和超氧化物歧化酶 SOD 活性下降,而补充凋亡酶抑制剂和 SOD 后能有效组织周细胞的凋亡^[19]。在相关研究中,用大鼠腹腔注射 STZ (60mg/kg) 来诱导 DR,对实验组大鼠腹腔内注射 0.28mmol/L 的 NaHS (0.1mL/(kg·d)) (注:NaHS 为 H₂S 的供体) 14wk 后,其眼内的脂质过氧化物二醛 MDA、阴离子过氧化物 O₂-过氧亚硝酸盐 OONO-浓度较对照组明显降低,过氧化物歧化酶 SOD 的活性增强,降低了 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 的蛋白表达,减少了氧化应激对视网膜微血管的损害;同时可检测到 ICAM-1, iNOS 的 mRNA 表达降低,这些致炎因子的减少,无疑可以在一定程度上减少视网膜毛细血管内皮细胞的凋亡、减缓视网膜微血管病变的发生发展^[14]。

1.2.2 炎症-缺血/再灌注

缺血/再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IR) 与氧化应激、炎症反应密不可分。有关 IR 在 DR 中的作用研究表明:在 IR 过程中,产生大量活性氧,引起组织抑制蛋白 I κ B α 的降解和 NF- κ B 的活化,使白细胞介素 1 β (IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、iNOS、COX-2 等的表达增加,故认为氧化应激是 NF- κ B 活化介导组织 IR 的重要刺激因素^[20]。TNF- α 主要存在于 PDR 患者纤维血管膜浸润细胞、视网膜血管内皮细胞以及细胞外基质中,促进新生血管生成。血清中 TNF- α 水平升高预示 PDR 预后不良,也是 PDR 恶化的征兆。TNF- α 参与 DR 的发病机制可能为:(1)提高靶细胞对 VEGF, TGF- β , IGF-1 等的反应性,促进新生血管及纤维组织形成;(2)增加血管通透性,刺激血管外基质过量产生和内皮细胞增生,导致眼内新生血管形成;(3)刺激内皮细胞合成并释放 IL-1, GM-CSF, ICAM-1 以及 PAF, 抑制抗凝血活性,引起视网膜血流动力学异常,促进 DR 发生^[21]。可见,DR 发生 IR 最终导致组织细胞凋亡和坏死、视网膜水肿、新生血管形成和纤维组织增生性病变。有研究通过在 STZ 诱导的大鼠糖尿病视网膜病变的视网膜上证实 NF- κ B 信号被激活的标志是 I κ B α 表达下降和 NF- κ Bp65 表达增强,在给予外源性 H₂S 治疗后, NF- κ B 信号受到抑制,观察到 IL1 β , iNOS 和 COX-2 的 mRNA 表达降低^[14]。Tripartara 等^[22] 和 Kang 等^[23] 的研究也表明:在缺血再灌注损伤动物模型中,给予外源性 H₂S 确实可明显降低组织损伤程度,减弱抗凋亡基因 bcl-2 和 NF- κ B 依赖蛋白 (iNOS, COX2, ICAM-1) 的表达。可见 H₂S 可以通过抑制 NF- κ B 信号通路起到一定的保护性作用。在有关 H₂S 对心脏、脑和肝脏的 IR 的保护性作用研究中,表明经给予外源性 H₂S 后,可以明显减轻脂质过氧化反应、减少血清炎性因子 (包括 NO, TNF- α , IL-10 和细 ICAM-1) 的释放、细胞凋亡及凋亡相关蛋白 (包括 caspase-3, Fas, Fas 配体及 TNF- α) 的产生,进而减轻 IR 对心肌、脑组织、小肠细胞和肝脏细胞的损伤,其机制是也是通过抑制 NF- κ B 信号途径而起到一定的保护性作用^[23-26]。还有研究以 NaHS 为 H₂S 供体提高内源性 H₂S 通过抑制 NF- κ B 信号通路的活化成功抑制 TNF- α 诱导的炎症反应,但该研究应用的是离体的人角膜形成细

胞^[27]。H₂S 是否能通过此通路在 DR 模型中成功抑制 TNF- α 的表达,尚需要进一步研究证实。

1.3 H₂S 的神经保护作用 DR 已被认为是一个视网膜微血管疾病,以视网膜血管渗漏、黄斑水肿、视网膜新生血管为主要特点。但近年来有不少研究通过视网膜电图 ERG 检测、对比敏感度检测、视野检查、色觉研究等临床证据表明,神经元的变化可能会出现在 DR 发生微血管病变之前或参与微血管病变^[5,28]。因此,导致神经退行性疾病的相关机制,研究确定新的治疗 DR 的早期阶段目标将是至关重要的。目前已知神经炎症、线粒体功能障碍、氧化应激、谷氨酰胺、肾素-血管紧张素系统(RAS)的过度表达、糖基化终末产物受体(RAGE)过度蓄积在糖尿病诱导的视网膜神经元退行性变中起着至关重要的作用^[28,29]。神经元的功能可以通过 ERG 的 b 波和 OPs 的振幅来体现和评价。在 STZ 诱导的 DR 大鼠模型建立 16wk 后,与对照组相比较,其 ERG 的 b 波和 OPs 振幅均明显较低,脑源性神经营养因子(BDNF)和突触小泡蛋白的 mRNA 及蛋白的表达水平也较低。通过腹腔注射 NaHS 后,ERG 的 b 波和 OPs 振幅增高,BDNF 和突触小泡蛋白的 mRNA 和蛋白的表达增强^[14]。STZ 的大鼠与对照组大鼠相比,其视网膜线粒体肿胀、线粒体功能障碍致产生 ATP 较少,同时产生更多的活性氧(ROS),而且视网膜线粒体上细胞色素 c 还原酶(NCCR)和烟酰胺腺嘌呤核苷酸琥珀酸(SCCR)的活性明显降低。通过补充外源性 H₂S,能增加 ATP 形成,使 NCCR 和 SCCR 的活性增强,减轻因线粒体功能障碍引起的视网膜水肿^[14]。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang-II) 在 DR 发展中的作用一直受到研究者的注意,Ang-II 可以通过升高血压加重 DR 的慢性并发症,还可以通过激活 NADPH 氧化酶 p47phox 亚单位及 gp91phox 亚单位,使活性氧(ROS)水平增加,直接损伤视网膜内皮细胞,同时还能激活 NF- κ B 从而释放大量炎症因子损伤内皮细胞;Ang-II 也能够升高神经元胞内的 ROS 水平,引起神经元的损伤和凋亡。有研究表明:H₂S 可以通过降低 NADPH 氧化酶的 p47phox 亚单位及 gp91phox 亚单位的表达来减少 ROS 生产,从而抵抗氧化应激^[30]。帕金森病也是一种神经退行性变疾病,有在体研究发现 NaHS 能抑制黑质小胶质细胞的激活及纹状体中就促炎因子如 TNF- α 和 NO 水平的升高;NaHS(25~250 μ m)还能通过减轻由谷氨酸、H₂O₂ 等引起的氧化应激,从而增强神经元的抗氧化能力^[8,31]。Whiteman 等^[32]的研究也发现 H₂S 不仅可以抑制促炎因子的释放,还能促进抗炎因子如 IL-10 的合成,其抗炎机制主要与抑制 p38/JNK 和 NF- κ B 信号通路有关,进而抑制 NO 及 TNF- α 等的释放。另有研究应用化学性低氧模拟剂 CoCl₂ 通过 iNOS-NO 途径诱导神经细胞损伤,应用 NaHS(硫化氢供体)预处理过的神经细胞凋亡数目明显减少,该研究认为 H₂S 可通过抑制 iNOS-NO 通路保护神经细胞对抗氧化应激损伤^[33]。这些证据均提示 H₂S 具有明显的保护神经元的作用,使之可能在 DR 的治疗中具有重大前景,需要更多的试验和研究去证明。

1.4 其他 有大量研究已表明,DR 患者血浆中层粘连蛋白(laminin, LM)和胶原(collagen)的含量较 NDR 或非糖尿病患者(non-diabetes mellitus, NDM)患者高,其二者合成的增加会导致 ECM 的生产、积聚,对于血管基底膜(basement membranes, BMs)增厚有明显的促进作用,也是

导致视网膜前膜(epiretinal membranes)发生的重要因素,促使 DR 向严重的并发症(最重要的是增生性糖尿病视网膜病变 PDR 和增生性玻璃体视网膜病变 PVR)发展^[34]。目前已发现的与 DR 发展可能有关的还有纤维连接蛋白(fibronectin);胶原中与 DR 发展有关的有 I, III, IV, V, VI, VIII, VII, XIV 型等,其中以胶原 IV 型的相关研究较常见,其致 ECM 合成的作用也最为明显^[35]。有研究通过腹腔注射过 NaHS 的 STZ 大鼠与对照组(未予以腹腔注射过 NaHS 的 STZ 大鼠)相比较发现,注射过 NaHS 的 STZ 大鼠视网膜厚度较薄、视网膜上层粘连蛋白 β 1(LM- β 1)和胶原 IV α 3 的 mRNA 和蛋白表达水平明显降低,从而说明 H₂S 可以通过抑制二者的表达水平,使 ECM 产生减少,继而减少新生血管的发生,同时还可以减轻视网膜水肿。此研究的结果还表示,补充 NaHS 后,两组大鼠视网膜纤维连接蛋白的表达并没有差异性^[14]。

2 总结与展望

综上所述,H₂S 可以降低眼内 VEGF 含量、直接或间接减轻各种炎症因子的产生或释放、抗氧化应激、抗缺血/再灌注损伤,还能通过各种途径保护神经。但由于 H₂S 在高于生理剂量时会对机体产生毒性作用、促炎作用等,这使得如何把握好 H₂S 的治疗窗显得尤为重要。其次,还有待解决的问题有:现研究多采用腹腔注射 H₂S 供体(NaHS, Na₂S),这些外源性供体溶于水后会迅速释放 H₂S,这与内源性 H₂S 的合成与释放有很大区别;腹腔给药经肝肠循环后,通过血眼屏障进入眼内的 H₂S 浓度是未知的。需要进一步努力去研发接近生理模式的 H₂S 缓释剂型和研究如何能高效检测出体内 H₂S 气体的方法。这些现有的研究在一定程度上证明了 H₂S 在 DR 的发病机制中存在保护性作用,这对揭示 DR 未知的发病机制有了新的思路,并且提供了一个全新的治疗 DR 的可能性,具有广阔的研究前景和应用价值。而且 H₂S 在人体其它部位病变发生机制中的保护性作用的研究相应较多,其中不乏有与 DR 相同的机制,这为我们带来了相应的研究思路 and 解决相应问题的方向,这还需要我们更多的、多角度的研究。

参考文献

- 1 Clark CM Jr, Lee DA. Prevention and treatment of the complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332(18):1210-1217
- 2 Tret'jak EB, Syroedova ON, Neuhaus O, et al. Cytokines and their role in pathogenesis of diabetic retinopathy. *Vestn Oftalmol* 2010;126(6):53-57
- 3 Spranger J, Pfeiffer AF. New concepts in pathogenesis and treatment of diabetic retinopathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S438-450
- 4 El-Asrar AM. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19(1):70-74
- 5 Barber AJ. A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(2):283-290
- 6 Banerjee R. Hydrogen sulfide: redox metabolism and signaling. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(2):339-341
- 7 Nicholson CK, Calvert JW. Hydrogen sulfide and ischemia-reperfusion injury. *Pharmacol Res* 2010;62(4):289-297
- 8 Hu LF, Lu M, Hon Wong PT, et al. Hydrogen sulfide: neurophysiology and neuropathology. *Antioxid Redox Signal* 2011;15(2):405-419
- 9 Wang R. Hydrogen sulfide: the third gasotransmitter in biology and medicine. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(9):1061-1064
- 10 Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J* 2013;7:4-10

- 11 Grant MB, Afzal A, Spoerri P, *et al.* The role of growth factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(10):1275-1293
- 12 Arden GB, Sivaprasad S, The pathogenesis of early retinal changes of diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 2012;124(1):15-26
- 13 Aiello LP. Angiogenic pathways in diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 2005;353(8):839-841
- 14 Si YF, Wang J, Guan J, *et al.* Treatment with hydrogen sulfide alleviates streptozotocin induced diabetic. *Br J Pharmacol* 2013;169(3):619-631
- 15 Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti, *et al.* Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology* 2005;129(4):1210-1224
- 16 Guan Q, Wang X, Gao L, *et al.* Hydrogen sulfide suppresses high glucose-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2013;62(3):278-284
- 17 陈永东, 许迅. 氧化应激在糖尿病视网膜病变中的作用研究进展. *中华眼底病杂志* 2007;23(4):298-300
- 18 Garcia SF, Virag L, Jagtap P, *et al.* Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med* 2001;7(1):108-113
- 19 Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes. *Life Sci* 2006;79(11):1040-1048
- 20 Gustavsson C, Agardh CD, Hagert P, *et al.* Inflammatory markers in nondiabetic and diabetic rat retinas exposed to ischemia followed by reperfusion. *Retina* 2008;28(4):645-652
- 21 Joussen AM, Doehmen S, Le ML, *et al.* TNF-alpha mediated apoptosis plays an important role in the development of early diabetic retinopathy and long-term histopathological alterations. *Mol Vis* 2009;25(15):1418-1428
- 22 Tripathi P, Pate NSA, Collino M. Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine gamma-lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction. *Lab Invest* 2008;88(10):1038-1048
- 23 Kang K, Zhao MY, Jiang HC. Role of hydrogen sulfide in hepatic ischemia-reperfusion-induced injury in rats. *Liver Transpl* 2009;15(10):1306-1314
- 24 Yin J, Tu C, Zhao J, *et al.* Exogenous hydrogen sulfide protects against global cerebral ischemia/reperfusion injury via its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in rats. *Brain Res* 2013;23(1491):188-196
- 25 Gao Y, Yao X, Zhang Y, *et al.* The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats. *Int J Cardiol* 2011;152(2):177-183
- 26 Liu Y, Kalogeris T, Wang M, *et al.* Hydrogen sulfide preconditioning or neutrophil depletion attenuates ischemia-reperfusion-induced mitochondrial dysfunction in rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(1):44-54
- 27 Ammar KHA, 郭庆, 曾凡钦, 等. 硫化氢通过核因子-kappa B 途径抑制肿瘤坏死因子 alpha 诱导的角质形成细胞的炎症反应. *重庆医科大学学报* 2011;36(10):1190-1193
- 28 Serrarbassa PD, Dias AF, Vieira MF. New concepts on diabetic retinopathy: neural versus vascular damage. *Arq Bras Ophthalmol* 2008;71(3):459-463
- 29 Zhang X, Wang N, Barile GR, *et al.* Diabetic retinopathy: Neuron protection as a therapeutic target. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45(7):1525-1529
- 30 马红, 于海云, 于燕, 等. H₂S 抑制 Ang-II 引起的神经元活性氧水平升高的机制研究. *中国病理生理杂志* 2012;28(5):865-869
- 31 Hu LF, Lu M, Tiong CX, *et al.* Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell* 2010;9(2):135-146
- 32 Whiteman M, Li L, Rose P, *et al.* The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal* 2010;12(10):1147-1154
- 33 兰爱平, 梅卫义, 孟金兰, 等. 硫化氢通过抑制 p38 MAPK 保护 PC12 细胞对抗化学性缺氧损伤. *中国药理学通报* 2010;26(10):1339-1343
- 34 Ljubimov AV, Burgeson RE, Butkowski RJ, *et al.* Basement membrane abnormalities in human eyes with diabetic retinopathy. *J Histochem Cytochem* 1996;44(12):1469-1479
- 35 Oshitari T, Brown D, Roy S. SiRNA strategy against over expression of extracellular matrix in diabetic retinopathy. *Exp Eye Res* 2005;81(1):32-37