

内源性硫化氢在中枢神经系统中的作用研究进展 *

涂超¹ 殷俊¹ 刘瑛^{2△}

(1 中南大学湘雅医学院临床医学八年制 湖南 长沙 410078 2 中南大学湘雅医学院病理生理学系 湖南 长沙 410078)

摘要 硫化氢是继 NO 和 CO 之后发现的又一种新的气体信号分子,被认为是一种神经递质,在中枢神经系统中起着重要的作用。内源性 H₂S 主要由胱硫醚-β 合酶(CBS)和胱硫醚-γ-裂解酶(CSE)合成,其不仅可以直接作用于中枢神经系统发挥作用,还能通过抗氧化、调节神经内分泌及脑血管功能,进而间接影响中枢神经系统功能,具有广泛的生理作用。近年来,越来越多的研究发现内源性 H₂S 在 AD、热惊厥、PD、脑卒中、缺血再灌注脑损伤及遗传性疾病脑损害等神经系统疾病的发病过程中也起着重要作用。本文简要介绍 H₂S 的生化和生理特点,并总结其在中枢神经系统中作用的进展。

关键词 内源性硫化氢;神经递质;生理作用;中枢神经系统

中图分类号 R338.2 R363.14 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)05-975-04

The Current Study of Endogenous Hydrogen Sulfide (H₂S) and Its Role in Central Nervous System*TU Chao¹, YIN Jun¹, LIU Ying^{2△}

(1 Eight-year-program for clinical medicine of Xiangya Medical School, Central South University, Hunan Changsha, 410078, China ;

2 The Department of Pathophysiology of Xiangya Medical School, Central South University, Hunan Changsha, 410078, China)

ABSTRACT: Hydrogen sulfide (H₂S), a newly discovered gaseous signal molecular alongside with nitric oxide (NO) and carbon oxide (CO), is now recognized as a neurotransmitter and plays an important role in central nervous system. The production of endogenous H₂S from L-cysteine is catalysed primarily by two enzymes, cystathionine-β-synthase (CBS) or cystathionine-γ-lyase (CSE). H₂S has various physiological functions on central nervous system, not only can it act on it directly, but also exert significant effects indirectly through anti-oxidation, modulating neuroendocrine and cerebral vascular function. Recently, evidences have been accumulated to demonstrate that endogenous H₂S has also been involved in the regulation of the pathogenesis of some nervous system disease, including Alzheimer disease, febrile seizures, Parkinson's disease, cerebral stroke, ischemia-reperfusion injury and the brain damage of hereditary disease. This article overviews the biochemistry and physiology of H₂S, summarizes its role in central nervous disease and outlines the potential options for the therapeutic exploitation of H₂S.

Key words: Endogenous hydrogen sulfide; Neurotransmitter; Physiological function; Central nervous system

Chinese Library Classification(CLC): R338.2 ,R363.14 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)05-975-04

前言

近年来研究发现,生理浓度的硫化氢(Hydrogen sulfide, H₂S)具有多种生理功能,与气体分子 NO、CO 在部分生物学功能方面相同或相似,因此它被看作体内第三种气体信号分子^[1]。目前的研究发现, H₂S 在 AD、热性惊厥、PD、脑卒中及脑缺血再灌注损伤等多种疾病的发病过程中具有重要的作用。

1 内源性 H₂S 的生物合成及其调节1.1 内源性 H₂S 的生物合成

哺乳动物体内的 H₂S 主要通过含硫氨基酸的代谢产生。胱硫醚-β-合酶(cystathionine-β-synthase, CBS)和胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)是两个能分解 L-半胱氨酸产生 H₂S 的酶,它们属于磷酸吡多醛-5'-磷酸依赖性酶,通过它们的酶解催化是体内产生 H₂S 的主要途径。另外, L-2 半胱氨酸

还可在天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AAT)作用下生成 3-巯基丙酮酸,然后被 3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, MST)脱硫产生 H₂S。此外,少量 H₂S 可通过非酶反应产生,葡萄糖氧化代谢过程中产生的还原当量使硫元素转化为 H₂S^[2]。

1.2 内源性 H₂S 的调节

所有调节 CSE、CBS 活性的因素都能影响 H₂S 的生成。CBS 是一个血红素蛋白,包含一个血红素结合区和一个 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)调控点。血红素结合区是 CBS 的功能亚基,在 CBS 各亚基的折叠、结合及改变和维持 CBS 的空间结构方面起重要作用。CBS 具有胱硫醚合酶的活性和丝氨酸转硫酶的活性,既可使同型半胱氨酸与丝氨酸缩合成胱硫醚,又可使丝氨酸与胱硫醚缩合为半胱氨酸。凡是影响血红素合成的因素均可以间接影响 CBS 的活性^[3]。Taoka 等^[4]报道,当 NO 与 CBS 相结合时,会形成五配位亚铁亚

* 基金项目:中南大学大学生创新课题(YC09141)

△通讯作者:刘瑛 E-mail: Liu1977ying@126.com

(收稿日期:2011-07-27 接受日期:2011-08-22)

硝酰基,从而使两个内源性配体丧失(丝氨酸、半胱氨酸),CO与CBS相结合会替换含硫的配体,形成六配位物质,使CBS活性丧失。SAM可激活CBS,使其活性增强3倍。过氧化氢和连四硫酸盐也通过催化半胱氨酸残基干扰抑制3MST,调节内源性H₂S合成^[9]。因此对于潜在的或特殊的调节内源性H₂S合成的酶或抑制剂,还有很多的研究空间,帮助我们了解内源性H₂S的作用。

2 内源性H₂S在中枢神经系统中的生理作用及其机制

2.1 对海马长时程记忆增强的影响

H₂S的第一个生理作用首先是在大鼠脑组织中发现的^[9]。内源性H₂S被认为是一种神经调节因子,对学习及记忆有重要的调节功能。H₂S作为一种气体介质,具有一种迅速的活化机制。脑内源性H₂S可以选择性地提高N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体调节的神经系统反应,促进诱导海马区长时程增强。海马长时程的强化在CBS基因敲除鼠中被减弱。H₂S和NMDA受体的相互作用,可能与cAMP依赖蛋白激酶旁路的激活有关。在鼠大脑和小脑神经细胞或体外培养的神经细胞及神经胶质细胞系,NaHS(1~100 μmol/L)增加cAMP的产生,通过增加cAMP的产生,增加了NMDA受体的表达和NMDA受体对刺激的敏感性^[7]。上述研究结果提示,与NO和CO只作用于鸟苷酸环化酶产生cGMP不同,H₂S可能并非通过单一信号转导途径起作用。

2.2 对神经内分泌的调节作用

H₂S作为一种神经递质,除了具有调节海马长时程增强(Long-term potentiation, LTP)的作用外,还可以通过下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)来影响神经内分泌功能。Russo^[9]等通过实验证实,H₂S可以选择性的抑制下丘脑中促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin releasing hormone, CRH)的释放,这是已发现的H₂S在神经系统中的又一功能。

H₂S可以使应激状态下下丘脑中CRH的释放减少。下丘脑中SAM含量达22.2±0.9 nmol/g。SAM是体内主要的甲基供体,同时又可以作为H₂S合成的重要来源。在体实验显示,静息状态下加入SAM可以一过性增加血清中皮质酮含量,再次施加时上述作用消失。H₂S对于下丘脑的作用具有其特异性,即H₂S可以选择性的抑制下丘脑中CRH的释放。H₂S抑制CRH释放的具体机制目前还不十分清楚。研究发现,H₂S可激活特异性K⁺内流,也可抑制Ca²⁺内流,H₂S抑制下丘脑CRH释放可能通过上述类似的作用机制,而高浓度H₂S抑制CRH的释放则可能与其灭活细胞色素氧化酶和细胞色素aa3活性有关^[9]。

2.3 对脑血管功能的调节作用

内源性H₂S还可以通过调节脑血管壁平滑肌的张力来调节大脑的血供,进而间接影响中枢神经系统的功能。内源性H₂S可以舒张血管平滑肌。通过RT-PCR分析相关酶的基因发现,扩增产物为一段长度为234 bp的能够表达CSE的片段,因此血管平滑肌细胞中产生H₂S的主要酶是CSE,内皮细胞则不含该酶。Zhao等^[10]发现向大鼠体内注射2.8~14 μmol/kg的H₂S可以使平均动脉压下降12~30 mmHg,而大鼠的心率并没

有发生改变,提示H₂S的降压作用主要是通过舒张血管平滑肌而实现。H₂S舒张血管平滑肌主要通过激活血管平滑肌细胞膜上KATP酶活性,增加钾离子通道的电流使得平滑肌舒张;并且促进内皮细胞中NO的释放。内源性H₂S和NO具有协同舒张平滑肌的作用^[11]。

3 内源性H₂S与神经系统疾病

H₂S作为一种信号传导分子,在神经系统中扮演着十分重要的作用,越来越多的研究提示生理浓度的H₂S对神经细胞具有保护作用,而当其浓度过高或过低时,则与神经系统疾病的发病密切相关。

3.1 内源性H₂S与Alzheimer病(AD)

AD是一种神经系统退行性病变,典型临床表现为大脑认知能力下降,并具有特征性的病理表现——老年斑和神经元纤维缠结。其发病机制目前尚不完全清楚,但是证据表明可能与β淀粉样蛋白在脑内集聚而引起氧化应激和神经元凋亡^[12]相关。

早在1996年,Morrison等^[13]首次报道在AD病人脑组织中,一种H₂S合成酶CBS的激活剂——SAM的含量严重降低。随后,Eto等^[14]对13名AD患者和6名年龄匹配的正常人大脑组织中H₂S含量进行检测,发现AD患者脑组织中的H₂S含量明显下降,其推测是由于SAM减少从而使CBS的活性降低,而CBS活性减低可造成两个结果:一是血中同型半胱氨酸积聚;二是内源性H₂S产生减少。由此推测H₂S浓度降低可能与AD患者的认知能力下降有关。

刘祥琴等^[15]通过检测31例AD患者(AD组)及年龄匹配的正常人(正常对照组)的血浆H₂S水平,发现AD组血浆H₂S水平较正常对照组明显下降。进一步的等级相关分析还发现,血浆H₂S水平与AD严重程度呈负相关,即AD患者病情越重其血浆H₂S水平越低。其推测H₂S参与AD发病可能与以下几个因素有关:一是影响了海马LTP的形成及突触活动从而使学习和记忆能力受到相应的损害;二是H₂S量的改变影响了其抗氧化的神经保护作用,而氧化损伤正是AD的重要病理机制之一;三是H₂S减少时可引起脑血管张力增加,致使脑组织缺血,长期以往则可以引起大脑认知功能下降。

陈秀琴等^[16]研究发现,淀粉样多肽β₂₅₋₃₅(Aβ₂₅₋₃₅)能够导致PC12神经细胞存活率降低、凋亡率明显增多,且具有浓度依赖性。在给予H₂S的供体——NaHS后,在20~200 μmol/L范围内,其能浓度依赖性地对抗Aβ₂₅₋₃₅引起的细胞毒性及致细胞凋亡作用,提示H₂S具有神经细胞保护作用。

3.2 内源性H₂S与热性惊厥(Febriile seizures, FS)

FS是小儿常见的惊厥性疾患。幼年时的反复FS可影响远期认知、学习和记忆能力,并可能成为日后发生难治性癫痫的病理生理基础,其发病机制目前尚不十分清楚^[17]。

韩颖等^[18,19]将发育期大鼠随机分为对照组及热性对照组,后者采用热水浴诱导反复FS,并依其是否出现惊厥又分为高热组和热性惊厥组(FS组),结果发现FS组大鼠血浆H₂S含量明显高于对照组和高热组,FS组大鼠海马CBS mRNA和蛋白表达也均明显增加,这提示H₂S/CBS体系参与了FS发生、发展过程。韩颖等^[20]还发现,与FS组相比,分别给予H₂S外源性

供体 NaHS 和 CBS 抑制剂羟胺(HA)后,其虽未影响大鼠惊厥潜伏期、惊厥持续时间及惊厥强度,但电镜检查显示干预后海马神经元超微结构出现了明显改变。FS+NaHS 组大鼠海马神经元损伤较 FS 组明显减轻,而 FS+HA 组大鼠海马神经元损伤则明显加重。表明外源性增加 H₂S 的表达可减轻反复 FS 所致的脑损伤,而降低 H₂S 的表达可加重反复 FS 所致的脑损伤。

H₂S 参与 FS 所致脑损伤保护可能与以下机制有关:一是通过降低 c-fos 基因和 Fos 蛋白表达,并减轻海马苔藓纤维发芽(mossy fiber sprouting, MFS),改变反复 FS 后惊厥易感性,从而发挥了脑损伤保护作用^[19];二是通过抑制 NO/NOS 体系的表达^[20],从而减轻 NO 在 FS 过程中的毒性损害作用;三是通过调节 GABA_B 受体功能。应用 NaHS 干预后能逆转反复 FS 模型大鼠海马内 GABA_B 受体蛋白及 mRNAs 的下调^[21],因此 H₂S 通过在 GABA 能系统中发挥重要作用从而保护脑组织。

3.3 内源性 H₂S 与帕金森病(Parkinson's Disease, PD)

PD 是一种神经退行性病变,其主要症状包括运动迟缓、肌张力增高、静止性震颤以及步态和姿势不稳。

Hu 等^[22]研究发现在用 6-OHDA 或毒鱼酮诱导的帕金森样大鼠中,其黑质和纹状体内 H₂S 水平显著下降。而 NaHS 全身用药能明显的延缓运动功能障碍以及酪氨酸羟化酶阳性神经元丢失的进程。另外 NaHS 还能阻滞黑质内小神经胶质细胞活化以及 TNF- α 和 NO 等促炎因子在纹状体内的堆积。

在离体实验中,用不同神经毒素(毒鱼酮^[24]、6-OHDA^[25])诱导人源分化多巴胺神经母细胞系(SH-SY5Y)构建离体 PD 模型,在给予 NaHS 后,能浓度依赖性地抑制毒素诱导所致的细胞损伤以及细胞凋亡。其可能的作用机制如下:一是通过阻断毒素诱导的 p38 和 c-JNK MAPK 通路磷酸化,以及其介导的 Bcl-2/Bax 表达水平变化;二是阻滞毒素所致线粒体膜电位耗散、细胞色素 C 释放、caspase-9/3 活化以及多聚酶清除;三是通过阻断 PKC/PI3K/Akt 通路;四是通过调节线粒体 K_{ATP} 通道,研究发现,线粒体 ATP 敏感性钾离子通道选择性阻滞剂 5-HT 能减弱 NaHS 对毒鱼酮诱导细胞凋亡的保护作用,故推测对线粒体 K_{ATP} 通道调节也与其作用机制相关,最后,除了上述对神经细胞的直接保护机制外,NaHS 还能通过抗小胶质细胞介导的神经炎症毒性从而间接的保护 SH-SY5Y 细胞。以上作用机制表明调节 H₂S 合成通路可能成为 PD 治疗的潜在途径。

3.4 内源性 H₂S 与脑卒中

Wang PT 等^[26]检测了临床急性脑卒中患者起病 24 小时内血浆中 5 种氨基酸的水平,根据其 3 月后临床表现将其分为 3 组:预后良好组(n=11)、预后不良组(n=20),以及死亡组(n=5),其中血浆胱氨酸水平分别为 61 $\pm$ 12、67 $\pm$ 9 及 82 $\pm$ 14 mmol/l,不同组别之间差异具有统计学意义,其它 4 种氨基酸组间差异不显著。具有早期卒中恶化临床表现患者其胱氨酸水平明显升高。另外在动物模型中,高剂量的胱氨酸导致大鼠脑梗死体积增加近 30%,这种效应在给予 H₂S 合成酶 CBS 的阻滞剂——氨基氧乙酸后被消除,提示 H₂S 可能介导脑缺血损伤,血浆胱氨酸水平升高可能反映脑组织中 H₂S 生成增加,从而导致脑卒中患者预后不良。

Qu 等^[27]通过大脑中动脉闭塞法(middle cerebral artery occlusion, MCAO)构建大鼠脑卒中模型,并检测闭塞 24 小时后脑

梗死体积。结果发现,给予外源性 NaHS 或 L-半胱氨酸能显著增加 MCAO 模型脑梗死体积,这种效应在给予 AOAA(NMDA 受体通道阻滞剂)后被去除。MCAO 能增加受损大脑皮层 H₂S 水平,并提高 H₂S 合成活性。给予 4 种不同的 H₂S 合成阻滞剂后能依剂量相关的减少 MCAO 引起的脑梗死体积。

任彩丽等^[28]采用分光光度法测定 56 例脑梗死患者及 50 名健康对照组血浆 H₂S 含量,结果显示脑梗死患者血浆 H₂S 含量明显低于对照组,脑梗死患者中,大体积脑梗死与中体积脑梗死者血浆 H₂S 含量均显著低于小体积脑梗死者,伴有颈动脉斑块形成者血浆 H₂S 含量,远低于无颈动脉斑块形成者,脑梗死患者中,高血压病、糖尿病者血浆 H₂S 明显低于无高血压病、无糖尿病者,其推测血浆中 H₂S 水平降低不仅与脑梗死临床严重性、脑血管动脉粥样硬化病变程度相关,其还可能与缺血性脑血管疾病危险因素如高血压、高血糖相关。

3.5 内源性 H₂S 与脑缺血再灌注损伤

Ren 等^[29]通过阻塞双侧颈总动脉及椎动脉构建大鼠全脑缺血再灌注(I/R)模型,并在缺血 15 min,再灌注不同时间点分别检测海马、皮质和血浆中 H₂S 水平、H₂S 合成酶活性,以及海马和皮质 CBS 蛋白及 mRNA 表达水平。发现同假手术组相比,海马组织和皮质部 H₂S 含量在缺血再灌注 12 h 后显著增加,24 h 后明显下降,48 h 后恢复至假手术组水平并维持到 7 天。再灌注不同时间点 H₂S 合成酶、CBS 蛋白和 mRNA 表达变化趋势与 H₂S 水平一致。之后,其用不同浓度 NaHS 对大鼠进行预处理,并观察其缺血 15 min 再灌注 7 天后神经系统损伤。研究发现,给予高浓度 NaHS 预处理使得全脑 I/R 损伤加重,而低浓度 NaHS 则有助于改善神经损伤。上述结果提示,全脑 I/R 时神经损伤可能与 H₂S 水平下降相关,低浓度的 H₂S 对这种损伤具有保护作用,而高浓度的 H₂S 则会加重神经损伤。

3.6 内源性 H₂S 与 Down's 综合征(Down's Syndrome)

Down's 综合征是一种神经系统遗传疾病,其以进行性的智力障碍为临床特征,患者出生时智力正常,但在出生后前几年发病,逐渐出现精神痴呆,伴随苯基丙氨酸和苯酮尿,其发病机制与 21 号染色体异常有关。人类 CBS 基因定位于 21 号染色体上,Down's 综合征患者存在 3 条 21 号染色体,因此,其脑组织中可以通过高表达 CBS,从而使脑内产生过多的 H₂S,而逐渐增高的 H₂S 通过抑制细胞色素氧化酶或过度激动 NMDA 受体,对神经元诱发毒性反应,引起 Down's 综合征患者进行性智力低下^[1,30,31]。

4 结语与展望

随着研究的不断深入以及神经递质标准的不断演进,内源性 H₂S 已经被人们视为一种新的非典型神经递质,其在大脑中的生理、病理作用已被广泛认识,引起了巨大关注。研究提示生理浓度的 H₂S 在增强海马长时程记忆、调节神经内分泌和脑血管功能方面发挥着重要的生理作用,同时过低或过高的浓度的 H₂S 则与 AD, FS, PD, 脑卒中等多种中枢神经系统疾病的发生、发展密切相关。

本文主要对近年来 H₂S 在中枢神经系统中的作用机制,以及其与神经系统疾病的关系做了简要的综述。但是同 H₂S 在外周组织,尤其是心血管系统中广泛深入的生物学作用研究相

比 H_2S 在中枢神经系统中作用的研究仍处于起步阶段。今后将有更多的研究关注 H_2S 在中枢神经系统中的生理和病理功能, 有可能更为深入揭示某些中枢神经疾病的发病机制, 并为其提供新的诊疗思路与途径, 具有广阔的研究前景和应用价值。

参考文献(References)

- [1] Ewelina TOWICKA, Jerzy BETTOWSKI. Hydrogen sulfide(H_2S): the third gas of interest for pharmacologists[J]. Pharmacological Report, 2007, 59(1): 4-24
- [2] Tang C, Li X, Du J. Hydrogen sulfide as a new endogenous gaseous transmitter in the cardiovascular system [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2006, 4 (1): 17-22
- [3] Li L, Moore P.K. Putative biological roles of hydrogen sulfide in health and disease: a breath of not so fresh air [J]. Trends in Pharmacol Sci, 2008, 29(2):84-90
- [4] Taoka S, Banerjee R. Characterization of NO binding to human cystathionine beta-synthase: possible implications of the effects of CO and NO binding to the human enzyme [J]. J Inorg Biochem, 2001, 87: 245-251
- [5] Chad K, Nicholson, John W. Calvert. Hydrogen sulfide and ischemia-reperfusion injury[J]. Pharmacological Research, 2010, 62(4): 289-297
- [6] Wärenycia MW, Goodwin LR, Benishin CG, et al. Acute hydrogen sulfide poisoning. Demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels[J]. Biochem Pharmacol, 1989, 38: 973-981
- [7] Kimura H. Hydrogen Sulfide as a neuromodulator [J]. Mol Neurobiol, 2002, 26(1): 13-19
- [8] Russo CD, Tringali G, Ragazzoni E, et al. Evidence that hydrogen sulphide can modulate hypothalamo-pituitary-adrenal axis function: in vitro and in vivo studies in the rat [J]. J of Neuroendocrinol, 2000, 12: 225-233
- [9] Linden DR, Levitt MD, Farrugia G, et al. Endogenous production of H_2S in the gastrointestinal tract: still in search of a physiologic function[J]. Antioxid & Redox Signal, 2010, 12(9):1135-1146
- [10] Zhao W, Zhang J, Lu Y, et al. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous KATP channel opener[J]. EMBO J, 2001, 20(21): 6008-6016
- [11] Hosoki R, Matsuki N, Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 237(3): 527-531
- [12] Jang JH, Aruoma OI, Jen LS, et al. Ergothioneine rescues PC12 cells from β -amyloid-induced apoptotic death [J]. Free Radic Biol and Med, 2004, 36(3): 288-299
- [13] Morrison LD, Smith DD, Kish SJ. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease[J]. J Neurochem, 1996, 67: 1328-1331
- [14] Eto K, Ogasawara M, Umemura K, et al. Hydrogen sulfide is produced in response to neuronal excitation [J]. J Neurosci, 2004, 24 (24): 5649
- [15] 刘祥琴. 阿尔茨海默和血管性痴呆患者内源性硫化氢及相关指标的变化与意义[D]. 重庆:重庆医科大学神经内科, 2007:5-57
Liu Xiang-qin. The new gas transmitter hydrogen sulfide and other biomarkers in Alzheimer's disease and vascular dementia[D]. Chongqing: Department of neurology, Chongqing Medical University. 2007, 5-27(In Chinese)
- [16] 陈秀琴, 唐小卿, 李景田, 等. 硫化氢对 β -淀粉样蛋白诱导 PC12 细胞凋亡的影响[J]. 解剖学研究. 2007, 29(2):107-110
Chen Xiu-qin, Tang Xiao-qing, Li Jing-tian, et al. Effects of hydrogen sulfide on apoptosis of PC12 cells induced by β -amyloid [J]. Anat Res, 2007, 29(2): 107-110(In Chinese)
- [17] 常杏芝, 秦炯, 吴希如. 幼年大鼠反复热性惊厥脑损伤的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(6): 439-442
Chang Xing-zhi, Qin Jiong, Wu Xi-ru. Brain damage induced by repeated febrile convulsions in immature rats[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2002, 4(6): 439-442(In Chinese)
- [18] 韩颖, 秦炯, 常杏芝, 等. 反复热性惊厥前后硫化氢 / 胱硫醚- β -合成酶体系表达的改变 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2005, 37(6): 579-581
Han Yin, Qin Jiong, Chang Xing-zhi, et al. Alteration of hydrogen sulfide/cystathionine- β -synthase system in rats with recurrent febrile seizures[J]. Journal of Peking University(Health Sciences), 2005, 37 (6): 579-581(In Chinese)
- [19] Han Y, Qin J, Chang X, et al. Hydrogen sulfide may improve the hippocampal damage induced by recurrent febrile seizures in rats[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 327:431-436
- [20] 韩颖, 秦炯, 常杏芝, 等. 气体信号分子硫化氢在热性惊厥脑损伤形成机制中的作用[J]. 实用医学杂志, 2006, 22(3): 248-252
Han Yin, Qin Jiong, Chang Xing-zhi, et al. Effect of hydrogen sulfide on brain damage induced by recurrent seizures [J]. The Journal of Practical Medicine, 2006, 22(3): 248-252(In Chinese)
- [21] 韩颖, 秦炯, 常杏芝, 等. 反复热性惊厥过程中气体信号分子硫化氢对一氧化氮 / 一氧化氮合酶体系的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(4): 785-788
Han Y, Qin J, Chang X, et al. Hydrogen sulfide regulates the expression of nitric oxide/nitric oxide synthase system during recurrent febrile seizures[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2007, 23(4): 785-788(In Chinese)
- [22] Han Y, Qin J, Chang X, et al. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats[J]. Neurosci Res, 2005, 53(2): 216-219
- [23] Hu LF, Lu M, Tiong CX, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models [J]. Aging Cell, 2010, 9: 135-146
- [24] 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
- [25] Tiong CX LM, Bian JS. Protective effect of hydrogen sulfide against 6-OHDA induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC / PI3K / Akt pathway[J]. British Journal of Pharmacology, 2010, 161(2):467-480
- [26] Wang PT, Qu K, Chimon GN, et al. High plasma cyst(e)ine level may indicate poor clinical outcome in patients with acute stroke: possible involvement of hydrogen sulfide[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2006, 65(2):109-115

(下转第 967 页)

将是基因组学和蛋白组学之间重要的媒介。

5 结语

随着高通量全基因组扫描技术的发展,对基因组亚微结构变异的研究会越来越深入。目前对人类遗传变异的研究已经将细胞遗传学、亚微观拷贝数变异和单核苷酸多态性结合在一起,进而为将来的人类遗传学研究提供新的框架。然而对于亚微结构的变异研究重要的挑战,在于如何将不同试验方法得出的数据进行比较;如何设立参照组的基因序列使其不断完善;如何纵向深入研究将亚微结构变异与表型信息充分结合起来,进而更好的理解其对表型、疾病易感性的影响,如何区分界定良性与致病性的拷贝数变异,更好的将拷贝数变异的检测应用到临床,为一些疾病的诊断治疗提供新的视角。

参考文献(References)

- [1] 何永蜀,张闻,杨照青.人类基因组结构变异[J].遗传,2009,8,31(8): 771-778
HE Yong-Shu,ZHANG Wen,YANG Zhao-Qing.Structural variation in the human genome[J].HEREDITAS (Beijing), 2009,8,31(8):771-778
- [2] Lupski JR. Genomic disorders: Structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits [J]. Trends Genet,1998, 14: 417-422
- [3] A John Iafrate, Lars Feuk, Miguel N Rivera, et al. Detection of large-scale variation in the human genome [J]. Nature Genet,2004, 36, 949-951
- [4] Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN, et al. Detection of large-scale variation in the human genome [J]. Nat Genet, 2004, 36(8): 949-951. Science 305,525-528
- [5] Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome[J]. Nature, 2006, Nov 23;444(7118):428-429
- [6] Need AC, Ge D, Weale ME, et al. A Genome-Wide Investigation of S-NPs and CNVs in Schizophrenia [J]. PLoS Genet, 2009, Mar;5(3):387-392
- [7] Christiaan Klijn, Jan Bot, David J.Adams, et al. Identification of Networks of Co-Occurring,Tumor-Related DNA Copy Number Changes Using a Genome-Wide Scoring Approach [J]. PLoS Comput Bio, 2010,6 (1):e1000631
- [8] KW Choy, SR Setlur, C Lee, et al. The impact of human copynumber variation on a new era of genetic testing[J]. BJOG ,2010,117:391-398
- [9] W.Gu, J.R.Lupski. CNV and nervous system diseases-what's new[J]? Cytogenet Genome Res,2008, 123:54-64
- [10] Lars Feuk, Christian R.Marshall, Richard F, et al. Structural variation in the human genome: the impact of copy number variants on clinical diagnosis[J]. Human Molecular Genetics, 2006, Vol.15, Review Issue1 R57-R66
- [11] Feuk L, Marshall CR, Wintle RF, et al. Structural variants: changing the landscape of chromosomes and design of disease studies[J]. Hum Mol Genet, 2006, 15(1): R57-R66
- [12] Charles Shaw-Smith, Alan M Pittman, Lionel Willatt, et al. Microdeletion encompassing MAPT at chromosome 17q21.3 is associated with developmental delay and learning disability[J]. Nat Genet, 2006,38: 1032-1037
- [13] Redon R, Baujat G, Sanlaville D, et al. Interstitial 9q22.3 microdeletion: clinical and molecular characterisation of a newly recognised overgrowth syndrome[J]. Eur J Hum Genet, 2006,14:759-767
- [14] Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, et al. A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, 90:3226-3230
- [15] Bauters M, Van Esch H, Friez MJ, et al. Nonrecurrent MECP2 duplications mediated by genomic architecture-driven DNA breaks and break-induced replication repair[J]. Genome Res,2008, 18: 847-858
- [16] Ze Cheng, Mario Ventura, Xinwei She, et al. A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications[J]. Nature,2005, 437:88-93
- [17] George H.Perry, Joelle Tchinda, Sean D.McGrath, et al. Hotspots for copy number variation in chimpanzees and humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006,103:8006-8010
- [18] Gregory M Cooper, Deborah A Nickerson, Evan E Eichler. Mutational and selective effects on copy-number variants in the human genome[J]. Nature Genetics,2007, 39, S22-29
- [27] Qu K, Chen CP, Halliwell B, et al. Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage[J]. Stroke. 2006, 37(3):889-893
- [28] 任彩丽, 赵红岗, 蔡德亮, 等. 脑梗死患者血浆中内源性硫化氢含量的变化[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(1): 43-45
Ren Cai-li, Zhao Hong-gang, Cai De-liang, et al. Change in plasmic endogenous hydrogen sulfide of patients with cerebral infarction[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2010, 36(1): 43-45(In Chinese)
- [29] 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 Research, 2010, 1345(23): 197-205
- [30] Kamoun P. Mental retardation in Down syndrome: a hydrogen sulfide hypothesis[J]. Med Hypotheses, 2001, 57(3): 389-392
- [31] Belardinelli MC, Chabli A, Chadeaux-Vekemans B, et al. Urinary sulfur compounds in Down syndrome [J]. Clin Chem, 2001, 47(8): 1500-1501

(上接第 978 页)