

文章编号: 1004-0374(2010)10-1025-06

气体分子硫化氢在炎症与免疫调节中的研究进展

郑一诚, 储以微*

(复旦大学上海医学院免疫学系, 上海200032)

摘要: 硫化氢(H_2S)是具有生物学效应的气体小分子,它在免疫系统中亦发挥着重要的调节功能。 H_2S 可通过影响IL-2(Interleukin-2)的合成抑制淋巴细胞增殖,可通过激活ERK激酶(extracellular regulated protein kinases)或者 K_{ATP} 通道(ATP-sensitive potassium channel),促进单核巨噬细胞及中性粒细胞分泌促炎因子,导致组织损伤,诱导诸如溃疡性结肠炎、胃炎、急性胰腺炎、急性肺损伤及毒血症等多种炎症性疾病。相反, H_2S 还可诱导多种抑炎因子,发挥抑制炎症的作用。鉴于 H_2S 在免疫与炎症中发挥的生理和病理效应,该文对 H_2S 在炎症与免疫调节中的研究进展进行综述。

关键词: 硫化氢; 免疫调节; 淋巴细胞; 中性粒细胞; 巨噬细胞

中图分类号: R392; R967; R331.1 **文献标识码:** A

Involvement of hydrogen sulfide in inflammation and immune regulation

ZHENG Yi-jie, CHU Yi-wei*

(Department of Immunology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Hydrogen sulfide (H_2S) is endogenously produced gaseous autacoids that participate in several physiologic processes. In recent years, evidence has accumulated to suggest important roles for H_2S as a regulator in immune system. Exogenous H_2S inhibits cell proliferation of lymphocytes subsets by reducing IL-2 secretion. H_2S donors may enhance inflammatory response in neutrophil and macrophage via activation of ERK or K_{ATP} , which results in several inflammatory diseases such as colitis, gastritis, acute pancreatitis, acute lung injury, asthma and septicemia. On the other hand, H_2S may induce some anti-inflammatory cytokines that suppress inflammatory response in some animal models. Here we overview the advanced researches in H_2S and its influence on inflammation and immune regulation.

Key words: hydrogen sulfide; immune regulation; lymphocyte; neutrophil; macrophage

硫化氢(H_2S)是日常生活和工业生产中常见的气体,以其无色,但味如臭蛋而闻名。人类对 H_2S 的认识和研究已经有几百年的历史,传统的观点一直认为 H_2S 是一种有毒有害气体^[1]。近年随着研究的深入,证明 H_2S 作为一种生物活性物质广泛存在于人体组织及细胞中,具有重要的生理及病理功能。在神经系统, H_2S 是一种新型的神经调节因子,可选择性地加强N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的反应,增强海马的长时程;在心血管系统, H_2S 是一种新型的离子通道激动剂,可激活血管平滑肌 K_{ATP} 通道,实现对血管的扩张作用^[2]。近年来发现,在炎症和免疫系统, H_2S 通过各种机制,也

发挥重要的作用。

1 硫化氢简介

硫化氢分子式为 H_2S ,相对分子质量34.08。机体内的 H_2S 主要来源是蛋氨酸等含硫氨基酸(图1)。这

收稿日期: 2010-04-26; 修回日期: 2010-06-10

基金项目: 国家重点基础研究发展计划("973"项目)(2010CB912601); 国家自然科学基金项目(30870278); 国家新药创制重大专项基金(2009ZX09301-011)

*通讯作者: E-mail: ywchu@shmu.edu.cn; Tel: 021-54237324

些氨基酸代谢为L-半胱氨酸(L-Cysteine),在CSE酶(cystathionine- γ -lyase)及CBS酶(cystathionine β -synthase)的作用下,分解产生H₂S。H₂S在体内主要以气体及硫化氢钠(NaHS)两种形式存在^[1,2]。因而,NaHS常代替硫化氢应用于实验研究中。

H₂S在高浓度下致病,出现以呼吸系统和神经系统损害为主的临床表现,亦可伴有心脏等器官功能障碍^[3]。但是,在低浓度下,硫化氢却具有广泛的生物学效应^[4-7]。

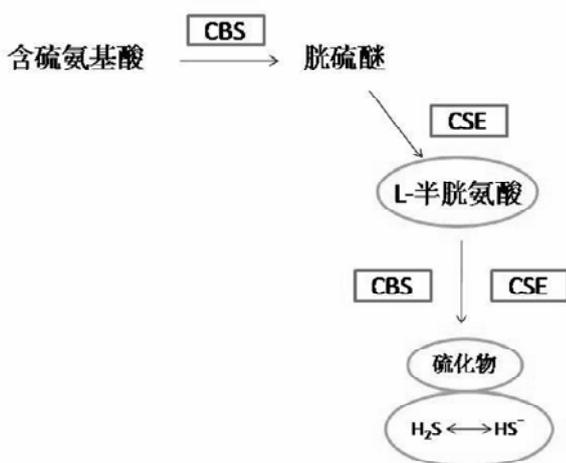


图1 硫化氢的体内生成途径

2 硫化氢与免疫细胞

近年来,科学家们对H₂S在生理状态以及病理状态下的免疫调节作用进行了系统研究。发现H₂S对淋巴细胞、中性粒细胞和单核巨噬细胞的功能均具有重要的调控作用。

2.1 硫化氢对淋巴细胞的影响

淋巴细胞是免疫系统的重要组成部分。Mirandola等^[4]提取正常人外周血淋巴细胞,发现不同浓度的硫化氢供体NaHS(0.25~4 mmol/L)均可使淋巴细胞活力发生显著下降,并且呈浓度依赖趋势,而此浓度范围内,单核细胞的活力却没有明显的改变,这提示,不同类型的免疫细胞对H₂S的敏感性存在明显的差异。进一步的研究表明,这种差异甚至存在于同一种类细胞的不同亚型之间。从人外周血分选出CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞及自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)后,发现CD8⁺T细胞及NK细胞对H₂S毒性的敏感程度较CD4⁺T细胞高, NK细胞及CD8⁺T细胞的IC₅₀分别为(0.092±0.025) mmol/L及(0.18±0.03) mmol/L,而CD4⁺T细胞则为(0.34±0.03) mmol/L。PI/Annexin V染色结果显

示,经2 mmol/L的NaHS处理后24 h,大部分(约61%)淋巴细胞发生坏死,线粒体膜电位发生急剧下降,而具有抗氧化损伤作用的谷胱甘肽可拮抗其毒性作用,因此,H₂S毒性机制与破坏线粒体的氧化还原系统密切相关^[4]。

此外,H₂S还可抑制淋巴细胞增殖。与2 mmol/L的NaHS共培养3 d,PHA(phytohaemagglutinin)刺激的人外周血淋巴细胞增殖能力明显下降。CFSE(carboxyfluoresceindiacetatesuccinimidylester)检测显示:(66±5)%的淋巴细胞仍处于第一代状态,而对照组的数量仅为(20±5)%;第6天时,(20±8)%的淋巴细胞仍未发生增殖,而对照组却已不见第一代的细胞。ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)检测培养液上清发现IL-2的含量发生下降,因而推测H₂S可通过减少IL-2的生成而抑制淋巴细胞增殖^[4]。

2.2 硫化氢对单核-巨噬细胞的影响

单核-巨噬细胞主要包括骨髓中的前单核细胞、外周血中的单核细胞及组织内的巨噬细胞。单核细胞在骨髓发育后,进入血液系统,具有较强的吞噬作用。Zhi等^[5]发现NaHS对IFN- γ (interferon- γ)诱导的U937单核细胞具有明显的促炎作用,可在mRNA水平及蛋白水平上调TNF- α (tumor necrosis factor- α)、IL-1(interleukin-1)和IL-6(interleukin-6)等炎症因子的表达,上调表面标记物CD11b的表达,促进单核细胞的活化及成熟,其机制主要是通过激活ERK1/2、促进I κ B α (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha)的降解及NF- κ B p65(nuclear factor κ B P65)的活化,而NF- κ B的抑制剂Bay11-7082可阻断NaHS的作用。

单核细胞进入组织后可发育形成巨噬细胞。巨噬细胞在天然免疫中起着重要的作用,当外来病原体进入机体时,巨噬细胞可吞噬病原体并释放多种炎症因子从而介导炎症反应。Zhu等^[6]发现LPS(lipopolysaccharide)刺激RAW264.7巨噬细胞后,CSE酶的表达量增加,活性增强,从而提高细胞内H₂S的水平。外源性补充H₂S供体L-半胱氨酸可抑制iNOS(inducible nitric oxide synthase)的表达及NO(nitric oxide)的产生,而给予CSE酶抑制剂PAG(DL-Propargylglycine)则得到相反的结果,提示H₂S可通过影响NO的生成对LPS介导的炎症反应起抑制作用。在该模型中,Oh等^[7]发现CSE酶抑制剂 β -cyano-L-alanine可提高巨噬细胞iNOS的表达及NO

的生成,但CBS酶抑制剂aminooxyacetic acid则无此效果,因而认为在这个过程中介导硫化氢生成主要是CSE酶而非CBS酶。NaHS可上调细胞内HO-1(heme oxygenase 1)的表达,其机制主要是通过激活ERK激酶途径。当抑制HO-1的活性或者使用siRNA抑制HO-1的表达时,可阻断硫化氢对NO的影响,显然,HO-1是H₂S调控NO合成的重要因素。

在巨噬细胞中,H₂S与NO存在相互影响的关系,H₂S可影响细胞内NO的水平,而NO也可影响H₂S的合成。在LPS刺激的巨噬细胞模型中,Zhu等^[6]发现NO的前体L-精氨酸(L-arginine)可上调CSE酶的表达量及H₂S的水平;相反,一氧化氮合酶抑制剂L-NAME(N^ω-nitro-L-arginine methylester)则降低巨噬细胞内H₂S的含量。他们认为,既然下调炎症模型的巨噬细胞中NO的生成可导致具有抗炎作用的H₂S合成减少,那么如何在NO及H₂S之间取得平衡或许是抗炎药物设计时应考虑的因素。

此外,Whiteman等^[8]发现H₂S的新型供体GY4137可抑制LPS介导的巨噬细胞TNF- α 、IL-1、IL-6及PGE₂(prostaglandin E₂)等炎性介质的释放,促进IL-10(interleukin-10)的合成,抑制NO生成,其机制主要是通过NF- κ B/ATF-2/HSP-27途径;相反,NaHS(1 mmol/L)则可促进这些炎性介质的释放及NO的生成。显然,两种供体的作用结果之间存在矛盾。在进行化学及药理学分析后发现,两者除了分子结构上的区别外,其H₂S释放的速率也存在明显的差异,GY4137在水溶液中H₂S的释放速率要比NaHS缓慢得多,这提示:硫化氢对巨噬细胞的影响除了量之外,还与释放的速率密切相关。

2.3 硫化氢对中性粒细胞的影响

中性粒细胞具趋化、吞噬和杀菌作用,是固有免疫系统的重要组成部分。H₂S对中性粒细胞的调控作用主要体现在细胞活力、细菌清除能力、细胞黏附及迁移等方面。

在无血清的培养基中,NaHS可提高中性粒细胞的活力,抑制其凋亡,其分子机制主要通过抑制caspase-3的降解和p38 MAPK(p38 mitogen-activated protein kinases)的磷酸化,并且在此过程中,中性粒细胞对*E. coli* HB101细菌的清除能力并未受到影响。这提示:H₂S可能具有促进中性粒细胞参与炎症反应的能力^[9]。该结论在随后的研究中得到进一步的证实。

Zhang等^[10,11]发现,在盲肠结扎穿孔术诱导的败血症模型中,NaHS可增强中性粒细胞的黏附和

迁移能力,上调炎症局部组织ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1)、P-selectin和E-selectin等黏附因子的表达,加重肺部及肝脏的炎症反应;相反,使用CSE酶抑制剂PAG抑制内源性H₂S的生成时,中性粒细胞的黏附和迁移能力则受到抑制。Dal-Secco等^[12]在LPS及mBSA(methylated bovine serum albumin)诱导的炎症模型中也得到类似的结果,使用CSE酶抑制剂PAG或者 β -cyanoalanine时,在LPS诱导的炎症模型中上皮组织及在mBSA诱导的炎症模型中股骨和胫骨之间的关节腔,中性粒细胞的浸润程度均下降,中性粒细胞的黏附能力、迁移能力和上皮组织P-selectin、ICAM-1的表达均下降;而给予NaHS或Lawesson's试剂时,则增强上述能力;但在ICAM-1基因敲除的小鼠模型中,硫化氢对中性粒细胞的影响消失,这说明ICAM-1基因在硫化氢对中性粒细胞调控机制中起着重要作用。此外,硫化氢可通过激活K_{ATP}通道抑制G蛋白偶联受体激酶2(G protein-coupled receptor kinase 2)的表达,从而促进MIP-2(macrophage inflammatory protein 2)诱导的中性粒细胞迁移及抑制CXCR2的内化。

但是,另外一项研究却认为H₂S具有抑制中性粒细胞的黏附迁移及抑制炎症的作用。在非啮体抗炎药阿司匹林诱导的胃炎模型中,外源性的补充NaHS可减轻胃损伤程度,并且抑制炎症组织ICAM-1及LFA-1(lymphocyte function associated antigen 1)分子的表达;此外,NaHS可削弱中性粒细胞黏附及迁移能力,抑制其在炎症部位的聚集^[13]。

3 硫化氢与炎性疾病

3.1 溃疡性结肠炎

硫化氢在溃疡性结肠炎发病机制中的作用一直是研究的热点和争议点。肠内的脱硫弧菌(*Desulfovibrio* species)可分解蛋白质产生H₂S。早在20世纪90年代,临床研究便发现溃疡性结肠炎病人中脱硫弧菌的数量及活性均比正常人群高,粪便中硫化物及H₂S含量也增高,H₂S可拮抗丁酸盐的氧化作用,降低其肠道的保护功能^[14,15]。此外,在临床治疗中发现,限制摄入牛奶、鸡蛋及奶酪等高含硫氨基酸食物,有利于疾病的恢复,因而一些学者认为肠道中H₂S的毒性作用是溃疡性结肠炎的发病机制之一^[14-16]。

然而,有些学者却提出了截然不同的观点,认为H₂S不但不会促进溃疡性结肠炎的发生发展,反而具有一定的抑炎作用。另一些临床研究表明:溃

疡性结肠炎患者粪便中硫化物的含量并没有发生有统计学意义的改变,也与疾病的症状及严重程度无关^[17]。在TNBS(2,4,6-trinitrobenzenesulphonic acid)诱导的IBD(inflammatory bowel disease)动物模型中,肠组织H₂S的含量增高,给予H₂S的供体L-半胱氨酸或NaHS时,IBD模型小鼠症状明显好转,肠组织损伤面积减小,肠组织中TNF- α 、IL-1及IL-6等炎症因子的分泌减少;相反,给予CSE酶的抑制剂PAG或CSE酶的抑制剂CHH(0-carboxymethyl-hydroxylamine hemihydrochloride)时,IBD模型小鼠症状则加重,死亡率增加,因而认为H₂S在IBD模型中具有保护作用^[18]。Fiorucci等^[19]发现可释放H₂S的药物mesalamine(ATB-429)对IBD模型亦具有明显的治疗作用,并且已经应用于临床治疗。但是,H₂S在IBD模型中对免疫系统的影响仍未见报道,其治疗作用的免疫学机制仍然是个值得深入研究的领域。

3.2 胃炎

非甾体抗炎药NSAIDs(describes nonsteroidal antiinflammatory drugs)及酒精引起的胃黏膜损伤是临床上胃炎的常见病因。NSAIDs可减少胃黏膜的血供并促进白细胞向炎症部位聚集。在阿司匹林诱导的胃炎模型中,炎症组织CSE酶的表达量下降60%~70%,从而影响H₂S的生成。外源性补充NaHS可减轻胃损伤程度,降低TNF- α 的水平,下调炎症组织ICAM-1及LFA-1分子的表达及抑制中性粒细胞的聚集。相反,CSE酶的抑制剂PAG则可扩大胃黏膜损伤的面积。此外,H₂S的供体NaHS及L-半胱氨酸还可加速溃疡的愈合^[20],因而,有学者认为,NSAIDs与H₂S联合应用可减少NSAIDs的副作用,并设计了能释放H₂S的NSAIDs衍生物,在临床前期试验中取得了理想的效果^[21]。

在酒精引起的胃炎动物模型中,Medeiros等^[22]发现H₂S的供体NaHS、L-半胱氨酸及Lawesson's均可减小胃黏膜损伤面积,并且其作用可被CSE酶抑制剂PAG所阻断,这提示H₂S在酒精引起的胃黏膜损伤中具有保护性作用。但是,Chávez-Piña等^[23]发现虽然L-半胱氨酸在酒精引起的胃炎模型中具有一定的治疗作用,而NaHS却加重了疾病的症状,并且单独使用CSE酶抑制剂PAG也可拮抗酒精对胃黏膜的损伤,显然,两者存在矛盾,因而H₂S的作用仍然需要进一步的明确。

3.3 急性胰腺炎

急性胰腺炎是普通外科的常见疾病,其主要病

理特点是胰腺的炎性水肿及组织坏死。在体外试验中发现,NaHS可拮抗caerulein引起的胰腺滤泡细胞损伤,其机制是通过促进AKT磷酸化(Akt phosphorylation)及激活PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)通路,下调NF- κ B的活性,从而抑制TNF- α 及IL-1等炎症因子的分泌^[24]。在caerulein诱导的急性胰腺炎小鼠模型中,10 mg/kg的NaHS可有效地减少胰腺组织的损伤,降低血中淀粉酶的浓度,下调炎症组织CCL2、CCL3、CXCL1等趋化因子及E-selectin、P-selectin、ICAM-1等黏附因子的表达,从而抑制炎症细胞向组织迁移浸润,缓解炎症的发展,但5 mg/kg及15 mg/kg的NaHS时则无明显效果,因而认为H₂S的抗炎作用具有一定的浓度窗口^[25]。

3.4 急性肺损伤

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是由多种原因导致的肺组织急性过度性炎症反应而引起的肺泡及肺血管损伤。高浓度的硫化氢气体(200 ppm)可导致气道损伤,并引起炎症反应,经cDNA芯片进行差异表达基因筛选及生物信息学分析后发现:在损伤早期(3 h),Atf3(activating transcription factor 3)、H0-1、Tnfrsf12a(tumor necrosis factor receptor superfamily, member 12A)、Hsp1b(heat shock protein 1b)、Tlr4(Toll-like receptor 4)、Mmp3(matrix metalloproteinase 3)及Map6(microtubule-associated protein 6)等细胞防御及炎症相关基因表达上调^[3]。

但是,在低浓度下,H₂S却具有一定拮抗呼吸道炎症的作用。在油酸(oleic acid)诱导的ALI模型中,H₂S的供体NaHS可改善肺组织的病理变化,降低血浆中IL-6及IL-8等炎症细胞因子的水平,提高IL-10抑炎因子含量,减轻肺组织的炎症反应^[26,27]。在LPS诱导的ALI模型中,CSE酶的活性下降,组织中H₂S的含量也下降,使用NaHS进行干预后,肺组织中丙二醛的含量明显降低,肺损伤程度降低,肺水肿减轻,炎症部位中性粒细胞浸润减少,而给予CSE酶抑制剂PAG后症状则加重,提示H₂S/CSE途径具有保护作用^[28]。

3.5 哮喘

哮喘是由肥大细胞、嗜酸性粒细胞和T淋巴细胞等多种免疫细胞参与的慢性气道炎症。Wu等^[29]发现哮喘急性发作的患者血浆中H₂S的含量为(75.2 \pm 13.0) μ mol/L,而正常人群仅为(57.8.2 \pm 6.3) μ mol/L;但在卵血清蛋白(ovalbumin)诱导的急性哮

喘模型中, Chen 等^[30]发现, 血浆及肺组织中 CSE 酶的表达式下降, H₂S 的含量也下降, 给予 NaHS 可改善气道的高反应性, 增加最大呼气流量, 促进杯状细胞的增生, 减少胶原蛋白的沉积及炎性细胞的浸润。

3.6 毒血症

毒血症是发生细菌感染后, 细菌释放的毒素进入血液循环, 引发恶性炎症反应状态。在 LPS 诱导的毒血症动物模型中, 血浆中的 H₂S 含量增高。外源性的给予 H₂S 的供体 NaHS 可促进中性粒细胞向炎症部位聚集, 并提高中性粒细胞的迁移及黏附能力; 另一方面, H₂S 的供体 GYY4137 可拮抗毒血症引起的休克, 降低血浆 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 等炎性因子的水平, 提高抗炎因子 IL-10 的含量, 并且有效地减轻肺组织及肝组织的损伤, 其机制与 NF- κ B 及 STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) 等转录因子下调有关^[31]。

4 展望

H₂S 是继 NO 和 CO 后发现的体内第三个具有生物学活性的气体小分子, 其对炎症及免疫系统具有重要的调节作用。H₂S 可抑制淋巴细胞增殖; 亦可促进中性粒细胞向炎症部位聚集及诱导单核巨噬细胞分泌促炎因子; 相反, H₂S 也可诱导多种抑炎因子, 发挥抑制炎症的作用。这些研究结果, 不仅丰富了人们对 H₂S 的认识, 更为药物的开发提供了新的靶点。一些通过生成 H₂S 而发挥药理学功能的药物 (如: ATB-429、GYY4137 及 SPRC 等) 相继诞生, 并尝试运用于免疫相关疾病的治疗中。但是, H₂S 免疫调节作用的研究仍然处于起步阶段, 并且存在着一些矛盾和争议之处。此外, H₂S 易挥发的特性, 给实验的开展带来了一定的困难: (1) 如何维持其血药浓度, 以保证其在体内及细胞的持续性作用, 一直是悬而未决的问题。(2) H₂S 实验研究的供体仍然需要完善。目前常见的 H₂S 供体有: NaHS、Na₂S、劳氏试剂 (Lawesson's reagent)、GYY4137 及直接使用 H₂S 气体饱和溶液。NaHS 是 H₂S 研究最常见的供体, 但其 H₂S 的释放速度较快, 并且是一次性的急剧释放, 因而其实验结果是否能真实或者全面反映 H₂S 的功能值得慎思。而一些结构过于复杂的药物, 由于其可能具有产生 H₂S 以外的其他重要药理学功能, 因而并不一定能真实反映 H₂S 的生物学效应。(3) H₂S 的靶点及其机制仍然不

清。H₂S 作为小分子质量的气体分子, 可以自由渗透入细胞膜发挥生物效应, 不依赖于相应的质膜受体, 但其分子作用的靶点仍然未明确。从目前已知的研究结果和 H₂S 广泛的生物学效应推测, H₂S 细胞学效应可以依赖或不依赖第二信使介导, 或许是个复杂的多途径的网络系统。

随着生物理论和技术的不断提高, H₂S 研究将取得更多的突破。从目前有限的文献可以预见, 对于内源性 H₂S 免疫调节作用的深入研究将是一个有着广阔前景的新领域, 有可能在传统免疫学理论之外, 进一步揭示免疫细胞发挥功能的分子机制, 更为免疫性疾病的治疗将提供新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] Mancardi D, Penna C, Merlino A, et al. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787 (7): 864-72
- [2] Hughes MN, Centelles MN, Moore KP, et al. Making and working with hydrogen sulfide: The chemistry and generation of hydrogen sulfide *in vitro* and its measurement *in vivo*: a review. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47 (10): 1346-53
- [3] Roberts ES, Thomas RS, Dorman DC. Gene expression changes following acute hydrogen sulfide (H₂S)-induced nasal respiratory epithelial injury. *Toxicol Pathol*, 2008, 36 (4): 560-7
- [4] Mirandola P, Gobbi G, Sponzilli I, et al. Exogenous hydrogen sulfide induces functional inhibition and cell death of cytotoxic lymphocyte subsets. *J Cell Physiol*, 2007, 213 (3): 826-33
- [5] Zhi L, Ang AD, Zhang H, et al. Hydrogen sulfide induces the synthesis of proinflammatory cytokines in human monocyte cell line U937 via the ERK-NF- κ B pathway. *J Leukoc Biol*, 2007, 81 (5): 1322-32
- [6] Zhu XY, Liu SJ, Liu YJ, et al. Glucocorticoids suppress cystathionine gamma-lyase expression and H₂S production in lipopolysaccharide-treated macrophages. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67 (7): 1119-32
- [7] Oh GS, Pae HO, Lee BS, et al. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor- κ B via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41 (1): 106-19
- [8] 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): 1147-54
- [9] Rinaldi L, Gobbi G, Pambianco M, et al. Hydrogen sulfide prevents apoptosis of human PMN via inhibition of p38 and caspase 3. *Lab Invest*, 2006, 86 (4): 391-7
- [10] Zhang H, Zhi L, Mochhala SM, et al. Endogenous hydrogen sulfide regulates leukocyte trafficking in cecal ligation and puncture-induced sepsis. *J Leukoc Biol*, 2007, 82 (4): 894-905

- [11] Zhang H, Mochhala SM, Bhatia M. Endogenous hydrogen sulfide regulates inflammatory response by activating the ERK pathway in polymicrobial sepsis. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4320-31
- [12] Dal-Secco D, Cunha TM, Freitas A, et al. Hydrogen sulfide augments neutrophil migration through enhancement of adhesion molecule expression and prevention of CXCR2 internalization: role of ATP-sensitive potassium channels. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4287-98
- [13] Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, et al. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. *Gastroenterology*, 2005, 129(4): 1210-24
- [14] Duncan A, Kapaniris O, Roediger W. Measurement of mercaptoacetate levels in anaerobic batch culture of colonic bacteria. *FEMS Microbiol Ecol*, 1990, 74(3): 303-8
- [15] Levine J, Ellis CJ, Furne JK, et al. Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1998, 93(1): 83-7
- [16] Christl SU, Eisner HD, Dusel G, et al. Antagonistic effects of sulfide and butyrate on proliferation of colonic mucosa: a potential role for these agents in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(12): 2477-81.
- [17] Macfarlane S, Steed H, Macfarlane GT. Intestinal bacteria and inflammatory bowel disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2009, 46(1): 25-54
- [18] Wallace JL, Vong L, McKnight W, et al. Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 569-78
- [19] Fiorucci S, Orlandi S, Mencarelli A, et al. Enhanced activity of a hydrogen sulphide-releasing derivative of mesalazine (ATB-429) in a mouse model of colitis. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(8): 996-1002.
- [20] Wallace JL, Dickey M, McKnight W, et al. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. *FASEB J*, 2007, 21(14): 4070-6
- [21] Wallace JL. Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(10): 501-5
- [22] Medeiros JV, Bezerra VH, Gomes AS, et al. Hydrogen sulfide prevents ethanol-induced gastric damage in mice: role of ATP-sensitive potassium channels and capsaicin-sensitive primary afferent neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330(3): 764-70
- [23] Chávez-Piña AE, Tapia-Alvarez GR, Navarrete A. Inhibition of endogenous hydrogen sulfide synthesis by PAG protects against ethanol-induced gastric damage in the rat. *Eur J Pharmacol*, 2010, 630(3): 131-6
- [24] Tamizhselvi R, Sun J, Koh YH, et al. Effect of hydrogen sulfide on the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B pathway and on caerulein-induced cytokine production in isolated mouse pancreatic acinar cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 329(3): 1166-77.
- [25] Sidhapuriwala JN, Ng SW, Bhatia M. Effects of hydrogen sulfide on inflammation in caerulein-induced acute pancreatitis. *J Inflamm: Lond*, 2009, 6: 35
- [26] Zhang H, Hegde A, Ng SW, et al. Hydrogen sulfide up-regulates substance P in polymicrobial sepsis-associated lung injury. *J Immunol*, 2007, 179(6): 4153-60
- [27] Li T, Zhao B, Wang C, et al. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury. *Exp Biol Med*: Maywood, 2008, 233(9): 1081-7
- [28] Li L, Whiteman M, Moore PK. Dexamethasone inhibits lipopolysaccharide-induced hydrogen sulphide biosynthesis in intact cells and in an animal model of endotoxic shock. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8B): 2684-92
- [29] Wu R, Yao WZ, Chen YH, et al. Plasma level of endogenous hydrogen sulfide in patients with acute asthma. *J Peking Univ: Health Sci*, 2008, 40(5): 505-8
- [30] Chen YH, Wu R, Geng B, et al. Endogenous hydrogen sulfide reduces airway inflammation and remodeling in a rat model of asthma. *Cytokine*, 2009, 45(2): 117-23
- [31] Li L, Salto-Tellez M, Tan CH, et al. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. *Free Radic Biol Med*, 2009, 47(1): 103-13