doi:10.11659/jjssx.11E024124

·综 述·

硫化氢在铁死亡介导的神经退行性疾病中的研究进展

肖林岑[1],曾余司晗[2],洪 嘉[3],刘柯婷[4],肖 莉[5] (1.成都医学院2022级麻醉学专业,四川 成都 610500;2.成都医学院2023级麻醉学专业,四川 成都 610500;3.成都医学院2021级麻醉学专业,四川 成都 610500;4.成都市第七人民医院神经内科,四川 成都 610200;5.成都医学院人体解剖学教研室/发育与再生重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 铁死亡是一种依赖铁和脂质过氧化的程序性细胞死亡,近年来被认为是多种疾病发生的关键致病因素,尤其在神经退行性疾病中扮演了重要角色。铁死亡通过引发神经元细胞的脂质过氧化和氧化应激,导致神经元损伤和死亡,进而加速疾病进展。硫化氢作为一种内源性气体信号分子,具有抗炎、抗氧化和抗铁死亡等多重保护作用。硫化氢通过调节铁代谢、抑制脂质过氧化、增强抗氧化酶活性等多种机制,能够有效抑制铁死亡的发生,从而减缓神经退行性疾病的进展。本文综述了硫化氢与铁死亡及其介导的神经退行性疾病的相关研究进展,并分析其作用机制,以期为神经退行性疾病的治疗提供新的思路和理论依据。

[关键词] 硫化氢;铁死亡;神经退行性疾病

[中图分类号] R742 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-11-22

Research progress of hydrogen sulfide in ferroptosis-mediated neurodegenerative diseases

XIAO Lin-cen[1], ZENG Yu-si-han[2], HONG Jia[3], LIU Ke-ting[4], XIAO Li[5] (1. Anesthesiology Major, Grade 2022, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 2. Anesthesiology Major, Grade 2023, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 3. Anesthesiology Major, Grade 2021, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 4. Department of Neurology, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan 610200, China; 5. Department of Human Anatomy, Chengdu Medical College/Development and Regeneration Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Ferroptosis is a programmed cell death depends on iron and lipid peroxidation, which has been recognized as the key pathogenic factor for the occurrence of various diseases in recent years, especially playing a significant role in neurodegenerative diseases. Ferroptosis triggers lipid peroxidation and oxidative stress in neuronal cells, leading to neuronal damage and death, thereby accelerating disease progression. Hydrogen sulfide, as an endogenous gaseous signaling molecule, exhibits multiple protective effects, including anti-inflammatory, antioxidant, and anti-ferroptosis properties. Hydrogen sulfide can effectively inhibit the occurrence of ferroptosis through various mechanisms, such as regulating iron metabolism, inhibiting lipid peroxidation, and enhancing the activity of antioxidant enzymes,

[基金项目] 国家级创新创业训练项目(202313705013;202213705031);四川省省级创新创业训练项目(S202413705058);成都市医学科研课题(2022307);成都医学院-成都市第七人民医院联合科研基金项目(23LHQYZ-01;2021LHJYPJ-07)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

[33] Rouhiainen A, Kuja-Panula J, Wilkman E, et al. Regulation of monocyte migration by amphoterin (HMGB1)[J]. Blood, 2004, 104(4):1174-1182. doi:10.1182/blood-2003-10-3536.

[34] Rauvala H, Rouhiainen A. Physiological and pathophysiological outcomes of the interactions of HMGB1 with cell surface receptors[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1799(1/2):164-170. doi:10.1016/j.bbagrm.2009.11.012.

[35] Kew RR, Penzo M, Habiel DM, et al. The IKKalpha-dependent NF-kappaB p52/RelB noncanonical pathway is essential to sustain a CXCL12 autocrine loop in cells migrating in response to HMGB1[J]. J Immunol, 2012, 188(5):2380-2386. doi:10.4049/jimmunol.1102454.

[36] Salanga CL, Handel TM. Chemokine oligomerization and interactions with receptors and glycosaminoglycans: the role of structural dynamics in function[J]. Exp Cell Res, 2011, 317(5):590-601. doi:10.1016/j.yexcr.2011.01.004.

[37] Xue X, Chen X, Fan W, et al. High-mobility group box 1 facilitates migration of neural stem cells via receptor for advanced glycation end products signaling pathway[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):4513. doi:10.1038/s41598-018-22672-4.

[38] Hayakawa K, Qiu J, Lo EH. Biphasic actions of HMGB1 signaling in inflammation and recovery after stroke[J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1207:50-57. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05728.x.

[39] Zhu Y, Uezono N, Yasui T, et al. Combinatrial treatment of anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody and epothilone B improves functional recovery after spinal cord contusion injury[J]. Neurosci Res, 2021, 172:13-25. doi:10.1016/j.neures.2021.04.002.

(编辑:龙小芬)

thereby slowing down the progression of neurodegenerative diseases. This article reviews the related research progress on hydrogen sulfide and ferroptosis and ferroptosis-mediated neurodegenerative diseases, and analyzes the underlying mechanisms, aims to provide new insights and theoretical foundations for the treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords: hydrogen sulfide; ferroptosis; neurodegenerative diseases

神经退行性疾病(neurological degeneration diseases, NDDs)通常与衰老有关,是一类慢性进展的中枢神经系统疾病。其主要病理特征是进行性神经元细胞死亡,患者常表现出认知功能障碍、运动功能障碍、情绪障碍和睡眠障碍等。不同大脑区域的神经元丢失,可导致不同的NDDs。其发病机制可能与神经炎症、线粒体功能障碍、氧化应激、蛋白质代谢紊乱和铁死亡相关,然而每种NDDs的具体机制仍然未知,因此缺乏有效的治疗方案。硫化氢通过抗氧化、抗炎、神经保护等机制,降低氧化应激、改善线粒体功能,并可通过调节铁代谢减缓神经细胞的损伤和死亡,显示出潜在的NDDs治疗作用。本文综述了硫化氢与铁死亡及其介导的神经退行性疾病的相关研究进展,并分析其作用机制,以期为神经退行性疾病的治疗提供新的思路和理论依据。

1 铁死亡与神经退行性疾病

铁死亡是依赖于细胞内铁的累积而引起毒性脂质过氧化物升高的细胞死亡形式,其与细胞凋亡、自噬和坏死等其他形式的细胞死亡在形态学、生物化学和遗传学特征上存在明显差异。铁死亡发生的机制复杂多样,包括铁代谢紊乱、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的积累以及谷胱甘肽(glutathione, GSH)抗氧化系统失衡等。

铁离子是许多代谢过程中的必需元素,对于三磷酸腺苷合酶的氧化还原活性至关重要。然而,铁离子的过量积累会催化过氧化氢产生羟基自由基,直接导致细胞内DNA、蛋白质和脂质氧化损伤,即氧化应激。铁离子还可以破坏谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)和电压依赖性阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)等抗氧化相关蛋白的活性,降低细胞的抗氧化能力,加剧氧化应激。氧化应激产生的大量ROS会抑制GPX4等关键抗氧化酶的活性,削弱ROS的清除能力,从而促进脂肪酸的过氧化反应。脂质过氧化是自由基链式反应,一旦启动,会不断自我催化生成更多脂质过氧化物和自由基,形成恶性循环,最终导致细胞膜损伤和细胞死亡。在神经系统中,大量ROS还会激活小胶质细胞使其释放炎症因子,这些炎症因子不仅会直接损伤神经元,还会激活其他免疫细胞,加剧神经炎症。此时,小胶质细胞内的ROS和炎症因子会形成正反馈回路,放大炎症反应,加剧神经元损伤和死亡,推动NDDs的进展。与普通体细胞相比,神经细胞由于缺乏足够的保护机制来防止铁离子引起的氧化损伤,因此更容易受到损害[1]。研究发现,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者大脑皮层和小脑中的铁水平升高,帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者大脑黑质中铁沉积异常或铁清除率不足[2]等,都提示铁死亡与NDDs的发生发展紧密相关。Tian等[3]利用全基因组CRISPRi/a筛选技术诱导多能干细胞来源的人类神经元发现,在氧化应激条件下,缺失溶酶体蛋白会导致脂褐素在神经元中积累,捕获铁离子,从而生成ROS和脂质过氧化物,触发铁死亡的发生,这项结果揭示了溶酶体脂质代谢紊乱新机制在神经元铁死亡中的作用,并支持通过抑制铁死亡保护神经元是一种可行的治疗策略。研究显示,去铁胺、硫化氢、liproxstatin-1、铁抑素-1、白藜芦醇苷等多种铁死亡抑制剂均具有神经系统保护和治疗的潜力[4]。

2 硫化氢与NDDs

硫化氢是一种内源性气体信号分子,在神经系统中通过抗炎、抗氧化应激等多种机制减轻氧化应激和神经炎症,从而发挥神经保护作用。小胶质细胞和星形胶质细胞炎症是导致NDDs发展的关键机制,而硫化氢可以抑制小胶质细胞激活过程中释放的促炎因子,减轻炎症反应[5]。Hu等[6]研究发现,硫化氢在脂多糖刺激的小胶质细胞和星形胶质细胞中通过抑制诱导型一氧化氮合酶和p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)信号通路,发挥抗炎作用。

氧化应激是NDDs的重要病理特征。硫化氢不仅可以直接中和ROS以降低其浓度,还可以通过上调超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等关键抗氧化酶的表达,增强细胞的抗氧化能力,缓解氧化应激对神经元的损伤。此外,硫化氢通过抑制线粒体通透性转换孔的过度激活,促进线粒体合成与修复,改善线粒体功能,从而减少ROS的生成并抑制线粒体依赖性细胞凋亡[7]。细胞凋亡是NDDs的常见病

理过程,可导致神经元丢失和疾病的发展。研究表明,硫化氢可通过抑制内质网应激及防止线粒体膜电位降低,显著减少β-淀粉样蛋白(amyloid-beta protein, Aβ)诱导的神经元凋亡[8]。魏海军[9]的研究进一步证实,硫化氢能够改善同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)诱导的海马CA1区神经元凋亡,并抑制氧化应激相关标志蛋白的表达。这些研究揭示了硫化氢通过抗炎、抗氧化和抗凋亡等多重机制在NDDs中发挥保护作用的潜力。

3 硫化氢与铁死亡

硫化氢主要通过调节铁代谢、能量代谢、半胱氨酸代谢来减少细胞铁死亡。

铁代谢是诱发细胞铁死亡的关键因素。人体中Fe^{3+}在血液循环中与转铁蛋白结合后,通过转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)跨膜转运进入细胞,其在胞内被还原酶转化为Fe^{2+}释放到胞质的不稳定铁池中。而Fe^{2+}可以通过L型Ca^{2+}通道进入细胞。由于Fe^{2+}的不稳定性及高反应性,铁离子会发生芬顿反应产生羟基自由基,可直接攻击质膜和细胞膜中的多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA),生成大量脂质ROS,最终导致细胞损伤和死亡。硫化氢和铁发生S-硫醇化作用,阻断L型Ca^{2+}通道,降低Fe^{2+}摄入量[10]。硫化氢也可以通过IL-6/pSTAT3/铁调素通路下调TfR1含量,避免胞内铁离子过多[11]。铁转运蛋白1(ferroportin 1, Fpn1)是输出铁唯一的跨膜蛋白。铁调素可以降解Fpn1,加剧铁在胞内滞留。硫化氢可以通过JAK-STAT通路下调铁调素含量,进而增加Fpn1含量和铁释放,发挥保护细胞铁死亡的作用[12]。核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)可以促进细胞铁蛋白自噬和铁离子释放。研究表明,硫化氢可以降低NCOA4含量,减轻NCOA4介导的支气管上皮细胞铁死亡[13]。同时,硫化氢可以有效逆转甲醛诱导的小鼠海马神经元NCOA4增加,也说明硫化氢可以通过降低NCOA4水平,抑制细胞铁死亡[14]。

线粒体在正常生理过程中通过呼吸链产生ROS,包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等。在病理状态下,线粒体功能障碍会导致电子传递链受损,从而引起ROS过量生成,致使氧化应激和铁死亡发生。正常情况下,线粒体通过表达超氧化物歧化酶2(superoxide dismutase 2, SOD2)来中和体内的ROS,从而有效保护其自身结构免受氧化损伤。硫化氢可以抑制大鼠心肌细胞线粒体复合物Ⅳ活性,增强SOD2活性,保护细胞[15]。腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞能量平衡的核心调节器,其能感应细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平的下降。能量应激状态下,AMPK被激活,从而促进多种有助于ATP生成的代谢通路,如脂肪酸氧化和自噬等。通过自噬作用,细胞能够清除受损的线粒体和错误折叠的蛋白质,从而缓解氧化应激,维持细胞稳态。

AMPK通过抑制脂肪酸合成限速酶ACC1来负向调节脂肪酸合成。在铁死亡过程中,AMPK抑制ACC1的磷酸化,从而抑制细胞脂质合成,保护细胞免受铁死亡[16]。此外,氧化的磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamines, PEs)的积累,特别是含花生四烯酸(arachidonic acid, AA)的PEs(PE-C18:0/C20:4)和含肾上腺酸(adrenic acid, AdA)的PEs(PE-C18:0/C22:4)的积累,在驱动铁死亡中起着直接作用。AMPK的激活下调PE18:0/20:4和PE18:0/22:4的水平,而AMPK缺失上调PE18:0/22:4的水平[17]。总之,激活AMPK可以降低细胞对铁死亡的敏感性。硫化氢可以促进AMPK磷酸化来激活AMPK,调节细胞内能量代谢,抑制细胞铁死亡[18]。铁死亡的核心机制在于富含PUFA的磷脂发生脂质过氧化反应,该过程由铁依赖性的ROS所催化。PUFA中AdA和AA因其高度不饱和的特性,极易发生氧化反应。这一过程受三种合成酶的调控,即长链酰基辅酶A合成酶4(long-chain acyl-CoA synthetase 4, ACSL4)将AdA或AA催化为肾上腺酰-辅酶A或花生四烯酰-辅酶A,然后溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)将其酯化为PEs形成AdA-PE和AA-PE,最后经脂肪氧合酶(lipoxygenase, LOX)氧化为ROS。花生四烯酸脂加氧酶(arachidonate lipoxygenase, ALOX)是脂氧合酶家族中的一种,可催化AA的氧化。多项研究表明,硫化氢可以抑制小鼠肌细胞ACSL4、ALOX12水平表达,从而抑制细胞铁死亡[19-20]。此外,硫化氢通过蛋白质S-硫化氢化调节激活磷酸戊糖途径和糖酵解,调控细胞能量供应,产生强还原剂NADPH,增加细胞抗氧化活性[21]。

半胱氨酸是一种含硫非必需氨基酸,在体内参与合成GSH,进一步合成GPX4。GPX4是细胞清除ROS的重要蛋白,具有降低胆固醇氢过氧化物和酯化氧化脂肪酸的能力,可通过将膜磷脂过氧化物还原为脂醇减轻铁死亡。Xc转运体系统(System Xc-, XCT)负责将半胱氨酸转运进入细胞,SLC7A11作为XCT中的胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白,负责促进谷氨酸的排放和

胱氨酸的吸收,有利于GSH合成,维持细胞氧化还原平衡,减少氧化应激所致的细胞死亡。研究表明,糖尿病小鼠模型中NaHS通过上调SLC7A11表达和半胱氨酸水平,导致GPX4上调,减少铁沉积和氧化应激[22]。此外,铁和维生素B6催化血液中的半胱氨酸以非酶促方式产生硫化氢,这一过程可降低铁浓度,避免铁过量引起的氧化应激[23]。Hcy是甲硫氨酸转化为半胱氨酸时的中间产物,含有高反应性巯基,能够自我氧化产生ROS导致氧化应激。研究发现,硫化氢可通过降低大鼠总血浆Hcy浓度和脂质过氧化抑制Hcy诱导的心肌损伤[24]。这揭示了硫化氢通过调节Hcy来抑制铁死亡的作用。

4 硫化氢在特定NDDs中通过调控铁死亡起保护作用

4.1 AD

AD是一种慢性、进行性发展的NDDs,主要表现为认知功能损害和精神行为障碍。在AD的病理过程中,铁死亡通过铁代谢紊乱和脂质过氧化加剧神经元损伤,而硫化氢通过调控铁死亡相关机制发挥神经保护作用。

AD的早期病理特征之一是Aβ的沉积。Aβ的聚集导致神经细胞内转录组、蛋白质组和代谢组发生显著改变,通过增加细胞内铁离子浓度和脂质过氧化水平,触发铁死亡途径。研究表明,硫化氢通过抑制β位点淀粉样前体蛋白裂解酶1、γ位点淀粉样前体蛋白裂解酶的活性和淀粉样前体蛋白的异常切割,从而降低β-amyloid1-42合成[25]。此外,硫化氢通过抑制Aβ诱导的神经炎症,减少促炎因子的释放,进一步抑制铁死亡的发生[26]。

Tau蛋白异常磷酸化是AD另一个关键病理特征。神经元中高水平ROS导致脂质的产生和有毒过氧化脂质(lipid peroxidation, LPO)的排出。胶质细胞摄取这些LPO,并将其储存和分解为脂质滴。Tau蛋白的过度磷酸化和聚集可导致脂质滴结构的破坏,进而增强胶质细胞对LPO的敏感性,削弱其清除ROS的能力,从而进一步促进铁死亡的发生[27]。硫化氢能够驱动Tau蛋白发生相分离,促进其由液滴状态向更稳定的凝胶态转变,有效抑制了Tau蛋白的异常聚集[28],这一过程增强了细胞对ROS的防御能力,减少脂质过氧化物的生成,进而抑制铁死亡的发生,从而保护AD神经元。

4.2 PD

PD是一种常见的中枢NDDs,发病率仅次于AD,其主要病理特征包括多巴胺能神经元丢失、α-突触核蛋白(α-synuclein, α-Syn)异常聚集形成路易体以及线粒体的结构改变。其中,α-Syn聚集与铁死亡和硫化氢代谢相互作用,共同推动PD的病理进程。α-Syn能够与铁离子结合,并作为铁还原酶将Fe^{3+}还原为Fe^{2+},直接影响铁离子的生物可用性和细胞内铁代谢[29]。Fe^{3+}显示出对α-Syn更强的亲和力,能够干扰α-Syn的翻译后修饰过程,或通过影响Fe^{2+}的氧化,改变α-Syn原纤维形态,促进α-Syn聚集。研究表明,α-Syn能够上调二价金属离子转运蛋白1(divalent metal transporter 1, DMT1)水平,增加Fe^{2+}流入,从而加剧氧化应激损伤;α-Syn引发MAPK的激活导致Parkin蛋白磷酸化,这一过程抑制Parkin的E3泛素连接酶活性,进而降低DMT1的泛素化水平,最终影响细胞内铁离子的稳态[30]。硫化氢过表达可使线粒体细胞色素c释放到细胞质中,细胞色素c与α-Syn相互作用形成自由基,进而促进α-Syn寡聚化[31]。硝化修饰是指蛋白质上的酪氨酸残基被硝化,形成3-硝基酪氨酸。研究表明,硝化修饰的α-Syn与脂质体结合的能力减弱,促进其聚集[32]。GYY4137是硫化氢的缓释供体,可以预防MPTP诱导的PD小鼠的α-Syn硝化,可能进一步抑制α-Syn异常聚集[29]。总之,α-Syn聚集可以诱导铁死亡,而硫化氢对α-Syn聚集具有抑制作用。

4.3 肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)

ALS是一种进行性的NDDs,主要影响中枢神经系统的运动神经元,引起肌肉无力、萎缩,并最终导致瘫痪。在ALS患者中,铁代谢异常和氧化应激是常见的病理特征。Wang等[33]构建了在脊髓、脑和骨骼肌中特异性过表达人GPX4的细菌人工染色体(bacterial artificial chromosome, BAC)转基因小鼠模型,结果显示,人GPX4的过表达能有效减弱脂质过氧化并保护运动神经元,从而延缓疾病发生,改善运动功能,表明可通过预防铁死亡来挽救运动神经元丢失。此外,还有研究表明,去铁治疗可以改善ALS小鼠的运动症状[34]。同时,铁死亡的血液标志物(铁蛋白、转铁蛋白和ROS)与ALS的预后相关,这进一步证实铁死亡在ALS中的作用[35]。硫化氢虽然在PD和AD的细胞和动物模型中显示出保护能力,但在ALS患者体内,硫化氢浓度过高会产生有害作用,其机制主要涉及神经炎症的加剧和神经毒性。Davoli等[36]研究发现,硫化氢作为神经胶质细胞(主要是星形胶质细胞和小胶质细胞)释放的气体信号分子,介导了ALS中的运动神经元死亡。高浓度硫化氢可增加细胞内钙离子浓度,使

钙依赖性酶过度激活,导致ATP耗竭,加剧了运动神经元的损伤和凋亡,从而表现出明显的神经毒性[37]。Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)在接收到细胞应激信号后能够转位至线粒体外膜并形成孔道,使膜通透性增加和膜电位下降,诱导ROS积累,在线粒体依赖性铁死亡中起着重要作用[38]。Greco等[39]研究证明Bax抑制剂可以有效降低硫化氢介导的运动神经元死亡。虽然目前还缺乏硫化氢治疗ALS的实践研究,但有研究报道,2种ALS小鼠模型和散发性ALS患者的血管周围成纤维细胞中骨桥蛋白(osteopontin, OPN)基因表达水平显著增加,OPN通过上调炎症反应损伤血管,而硫化氢可调节OPN的mRNA表达,从而减少OPN对组织的损伤,发挥保护作用[40]。

4.4 亨廷顿病(Huntington's disease, HD)

HD是一种由HTT基因突变导致多聚谷氨酰胺扩展的常染色体显性遗传病,其核心病理是突变型亨廷顿蛋白(mutant huntingtin, mHTT)聚集导致纹状体神经元铁代谢紊乱。mHTT直接结合铁调节蛋白1(iron regulatory protein 1, IRP1),阻断其与铁反应元件(iron responsive element, IRE)的结合,导致Fpn1表达下降和TfR1过度表达,引发铁超载[41]。此外,mHTT的聚集会抑制线粒体复合物Ⅱ的活性,损害线粒体铁硫蛋白的功能,导致线粒体功能障碍,引起ROS爆发和铁离子向胞质释放,最终激活铁死亡通路。硫化氢通过S-硫醇化修饰IRP1的Cys437和Cys503位点,恢复其与IRE的结合能力,从而上调Fpn1表达并抑制TfR1,逆转mHTT诱导的铁稳态失衡[42]。同时,硫化氢可直接与线粒体复合物Ⅱ的亚基SDHB结合,恢复其氧化还原活性,修复线粒体复合物Ⅱ功能,减少琥珀酸介导的ROS生成[43]。

5 展望

本文通过综述硫化氢在铁死亡中的作用机制,提出了通过调节硫化氢水平来抑制铁死亡、保护神经元的治疗策略,为开发新的神经保护药物提供了理论依据。尽管硫化氢的神经保护作用已被广泛研究,但其具体分子机制和信号通路尚未完全阐明。未来的研究应进一步深入探讨硫化氢的分子机制,特别是从铁代谢调控、线粒体功能保护、脂质过氧化调控、半胱氨酸代谢与GSH合成等方面入手,探索NDDs的治疗策略,为开发更有效的治疗方法奠定基础。

[参考文献]

[1] Wang Y, Li H, He Q, et al. Ferroptosis: underlying mechanisms and involvement in neurodegenerative diseases[J]. Apoptosis, 2023, 29(1-2): 3-21. doi: 10.1007/S10495-023-01902-9.

[2] Ghassaban K, He N, Sethi SK, et al. Regional high iron in the substantia nigra differentiates Parkinson's disease patients from healthy controls [J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 106. doi: 10.3389/fnagi.2019.00106.

[3] Tian R, Abarientos A, Hong J, et al. Genome-wide CRISPRi/a screens in human neurons link lysosomal failure to ferroptosis[J]. Nat Neurosci, 2021, 24(7): 1020-1034. doi: 10.1038/S41593-021-00862-0.

[4] Conrad M, Pratt DA. The chemical basis of ferroptosis[J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(12): 1137-1147. doi: 10.1038/s41589-019-0408-1.

[5] Lee M, Sparatore A, Del Soldato P, et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs attenuate neuroinflammation induced by microglial and astrocytic activation[J]. Glia, 2010, 58(1): 103-113. doi: 10.1002/glia.20905.

[6] Hu LF, Wong PT, Moore PK, et al. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase in microglia[J]. J Neurochem, 2007, 100(4): 1121-1128. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.04283.x.

[7] 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. doi: 10.1124/mol.108.047985.

[8] 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. doi: 10.3969/j.issn.1671-0770.2007.02.007.

[9] 魏海军. BDNF/TrkB通路和SIRT1参与硫化氢拮抗同型半胱氨酸诱导大鼠海马神经元损伤[D]. 衡阳:南华大学, 2014.

[10] Tang G, Zhang L, Yang G, et al. Hydrogen sulfide-induced inhibition of L-type Ca^{2+} channels and insulin secretion in mouse pancreatic beta cells[J]. Diabetologia, 2013, 56(3): 533-541. doi: 10.1007/s00125-012-2806-8.

[11] Zhang MW, Yang G, Zhou YF, et al. Regulating ferroportin-1 and transferrin receptor-1 expression: a novel function of hydrogen sulfide [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 3158-3169. doi: 10.1002/jcp.27431.

[12] Xin H, Wang M, Tang W, et al. Hydrogen sulfide attenuates inflammatory hepcidin by reducing IL-6 secretion and promoting SIRT1-mediated STAT3 deacetylation[J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 24(2): 70-83. doi: 10.1089/ars.2015.6315.

[13] Liu X, Li G, Chen S, et al. Hydrogen sulfide alleviates beryllium sulfate-induced ferroptosis and ferritinophagy in 16HBE cells[J]. J Appl Toxicol, 2023, 43(8): 1169-1182. doi: 10.1002/JAT.4453.

[14] Tang YH, Wu L, Huang HL, et al. Hydrogen sulfide antagonizes formaldehyde-induced ferroptosis via preventing ferritinophagy by upregulation of GDF11 in HT22 cells[J]. Toxicology, 2023, 491: 153517. doi: 10.1016/J.TOX.2023.153517.

[15] Sun WH, Liu F, Chen Y, et al. Hydrogen sulfide decreases the levels of ROS by inhibiting mitochondrial complex IV and increasing SOD activities in cardiomyocytes under ischemia/reperfusion[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 421(2): 164-169. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.03.121.

[16] Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress[J]. Nature,

2012,485(7400):661-665. doi:10.1038/nature11066.

[17] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis. [J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(2): 225-234. doi:10.1038/s41556-020-0461-8.

[18] Chen XB, Zhao XY, Lan FZ, et al. Hydrogen sulphide treatment increases insulin sensitivity and improves oxidant metabolism through the CaMKKbeta-AMPK pathway in PA-induced IR C2C12 cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13248. doi:10.1038/s41598-017-13251-0.

[19] Wang Y, Yu R, Wu L, et al. Hydrogen sulfide guards myoblasts from ferroptosis by inhibiting ALOX12 acetylation[J]. Cell Signal, 2021, 78:109870. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109870.

[20] Chen X, Liu L, Jiang W, et al. Hydrogen sulfide inhibits ferritinophagy-mediated ferroptosis in the hippocampus of rotenone-exposed rats [J]. J Physiol Investig, 2025, 68(2): 91-99. doi: 10.4103/ejpi.EJPI-D-24-00099

[21] Cheung SH, Lau JYW. Hydrogen sulfide mediates athero-protection against oxidative stress via S-sulfhydration[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194176. doi:10.1371/journal.pone.0194176.

[22] Wang Y, Wang S, Xin Y, et al. Hydrogen sulfide alleviates the anxiety-like and depressive-like behaviors of type 1 diabetic mice via inhibiting inflammation and ferroptosis [J]. Life Sci, 2021, 278: 119551. doi:10.1016/J.LFS.2021.119551.

[23] Yang J, Minkler P, Grove D, et al. Non-enzymatic hydrogen sulfide production from cysteine in blood is catalyzed by iron and vitamin B6 [J]. Commun Biol, 2019, 2:194. doi:10.1038/s42003-019-0431-5.

[24] Chang L, Geng B, Yu F, et al. Hydrogen sulfide inhibits myocardial injury induced by homocysteine in rats[J]. Amino Acids, 2008, 34(4): 573-585. doi:10.1007/s00726-007-0011-8.

[25] He XL, Yan N, Chen XS, et al. Hydrogen sulfide down-regulates BACE1 and PS1 via activating PI3K/Akt pathway in the brain of APP/PS1 transgenic mouse[J]. Pharmacological Reports, 2016, 68(5): 975-982. doi:10.1016/j.pharep.2016.05.006

[26] Cao L, Cao X, Zhou Y, et al. Hydrogen sulfide inhibits ATP-induced neuroinflammation and Aβ 1-42 synthesis by suppressing the activation of STAT3 and cathepsin S[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73:603-614. doi:10.1016/j.bbi.2018.07.005.

[27] Goodman DL, Ralhan I, Li X, et al. Tau is required for glial lipid droplet formation and resistance to neuronal oxidative stress[J]. Nat Neurosci, 2024, 27(10): 1918-1933. doi: 10.1038/S41593-024-01740-1.

[28] Huang Y, Wen J, Ramirez LM, et al. Methylene blue accelerates liquid-to-gel transition of tau condensates impacting tau function and pathology [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 5444. doi: 10.1038/S41467-023-41241-6.

[29] 王 彦,俞仲望,朱臻宇. α-synuclein硝基化修饰在帕金森病中的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(4): 423-428. doi: 10.3724/SP.J.1008.2015.00423.

[30] Bi M, Du X, Jiao Q, et al. α-Synuclein regulates iron homeostasis via preventing parkin-mediated DMT1 ubiquitylation in Parkinson's disease models[J]. ACS Chem Neurosci, 2020, 11(11): 1682-1691. doi:10.1021/acschemneuro.0c00196.

[31] Murros KE, Huynh VA, Takala TM, et al. Desulfovibrio bacteria are associated with Parkinson's disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:652617. doi:10.3389/FCIMB.2021.652617.

[32] Hou X, Yuan Y, Sheng Y, et al. GYY4137, an H2S slow-releasing donor, prevents nitrative stress and α-Synuclein Nitration in an MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 741. doi:10.3389/fphar.2017.00741.

[33] Wang T, Tomas D, Perera ND, et al. Ferroptosis mediates selective motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Cell Death Differ, 2021, 29(6): 1187-1198. doi: 10.1038/S41418-021-00910-Z.

[34] Golko-Perez S, Amit T, Bar-Am O, et al. A novel iron chelator-radical scavenger ameliorates motor dysfunction and improves life span and mitochondrial biogenesis in SOD1G93A ALS mice[J]. Neurotox Res, 2017, 31(2): 230-244. doi:10.1007/s12640-016-9677-6.

[35] Devos D, Moreau C, Kyheng M, et al. Author correction: a ferroptosis-based panel of prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 3312. doi: 10.1038/s41598-020-58956-x.

[36] Davoli A, Greco V, Spalloni A, et al. Evidence of hydrogen sulfide involvement in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Ann Neurol, 2015, 77(4): 697-709. doi:10.1002/ana.24372.

[37] 伍吉云,魏慈照,徐悦青,等. 硫化氢对氧糖剥夺/复氧诱导小鼠脑皮层神经元损伤的体外观察[J]. 解剖学报, 2014, 45(3): 316-320. doi:10.3969/j.issn.0529-1356.2014.03.004

[38] Lee YS, Kalimuthu K, Park YS, et al. BAX-dependent mitochondrial pathway mediates the crosstalk between ferroptosis and apoptosis[J]. Apoptosis, 2020, 25(9-10): 625-631. doi: 10.1007/s10495-020-01627-z.

[39] Greco V, Spalloni A, Corasolla Carregari V, et al. Proteomics and toxicity analysis of spinal-cord primary cultures upon hydrogen sulfide treatment[J]. Antioxidants(Basel), 2018, 7(7): 87. doi:10.3390/antiox7070087.

[40] Månberg A, Skene N, Sanders F, et al. Altered perivascular fibroblast activity precedes ALS disease onset[J]. Nat Med, 2021, 27(4): 640-646. doi:10.1038/S41591-021-01295-9.

[41] Niu L, Zhou Y, Wang J, et al. Nuclear translocation of STAT5 initiates iron overload in Huntington's disease by up-regulating IRP1 expression [J]. Metab Brain Dis, 2024, 39(4): 559-567. doi:10.1007/S11011-024-01340-9.

[42] Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 149: 101-109. doi:10.1016/j.bcp.2017.11.019.

[43] Xie ZZ, Shi MM, Xie L, et al. Sulfhydration of p66Shc at cysteine59 mediates the antioxidant effect of hydrogen sulfide[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 21(18): 2531-2542. doi:10.1089/ars.2013.5604.

(编辑:贺绍梅)