

## 硫化氢供体分子研究进展

申欣欣, 张奕华, 黄张建\*

(中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

**摘要** 硫化氢( $H_2S$ )是一种内源性的气体信使分子, 具有极其广泛的生物学活性, 包括舒张血管、保护心脏、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等。和其他气体信使分子一样,  $H_2S$ 的活性和其释放的部位、浓度以及持续时间密切相关。因此,  $H_2S$ 供体药物研究的关键科学问题在于如何提高 $H_2S$ 供体分子的选择性, 在靶部位(一般为病变部位)释放适当浓度的 $H_2S$ , 发挥治疗作用的同时限制其不良反应。本文综述了两大类 $H_2S$ 供体分子的结构及其释放 $H_2S$ 的机制, 重点介绍近年来发展的具有可控释放潜力的 $H_2S$ 供体药物, 旨在为 $H_2S$ 供体药物研究提供新的思路。

**关键词**  $H_2S$  供体; 选择性; 硫醇; 碳酸酐酶; 羰基硫化物

中图分类号 R914 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2019)03-0265-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190302

引用本文 申欣欣, 张奕华, 黄张建. 硫化氢供体分子研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2019, 50(3):265–272.

Cite this article as: SHEN Xinxin, ZHANG Yihua, HUANG Zhangjian. Research advances in hydrogen sulfide donors [J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(3):265–272.

## Research advances in hydrogen sulfide donors

SHEN Xinxin, ZHANG Yihua, HUANG Zhangjian\*

Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

**Abstract** Hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) is an endogenous gas messenger molecule with extremely broad biological activities including vasodilation, anti-oxidation, anti-inflammation, cardioprotection and anti-tumor. Similar to other gas messenger molecules, the biological activity of  $H_2S$  is dependent on its location, concentration and duration of exposure. Therefore, the key scientific issue is how to improve the selectivity of  $H_2S$  donor molecules to release appropriate concentrations of  $H_2S$  at the target site (commonly pathological place), exerting therapeutic efficacy with limited side-effects. This article reviews the structures and  $H_2S$  release mechanisms of two classes of  $H_2S$  donors focusing on the advances in the recently developed  $H_2S$  donors with controllable release potential of  $H_2S$ , thus providing new ideas for future  $H_2S$ -based drug research.

**Key words**  $H_2S$  donors; selectivity; thiol; carbonic anhydrase; carbonyl sulfide

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81822041, No. 81773573, No. 81673305)

硫化氢( $H_2S$ )是一种具有臭鸡蛋味的难闻气体, 几个世纪以来都被认为是有毒的空气污染物, 直到1996年Abe和Kimura<sup>[1]</sup>报道了 $H_2S$ 的内源性生成和信号传导能力后, 人们才发现它是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后的第3种内源性气体信使分子, 对人类的健康具有极其重要的作用<sup>[2]</sup>。

内源性 $H_2S$ 主要由两种吡哆醛-5'-磷酸(PLP)

依赖性酶: 胱硫醚- $\beta$ -合成酶(CBS)和胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(CSE)催化底物半胱氨酸生成<sup>[3]</sup>。另外, 也可以由PLP非依赖性的半胱氨酸氨基转移酶(CAT)催化半胱氨酸形成巯基丙酮酸, 进一步在3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-MST)的作用下释放生成<sup>[4-5]</sup>(图1-A)。 $H_2S$ 主要在线粒体氧化代谢, 其机制是其和硫化物醌还原酶(SQR)反应形成SQR-SSH中

间体,然后在谷胱甘肽巯基转移酶(GST)介导下,将该中间体的硫原子转给谷胱甘肽(GSH),生成

氧化型谷胱甘肽(GSSH),再经硫双加氧酶(SDO)氧化,形成硫代硫酸盐或硫酸盐<sup>[6]</sup>(图1-B)。

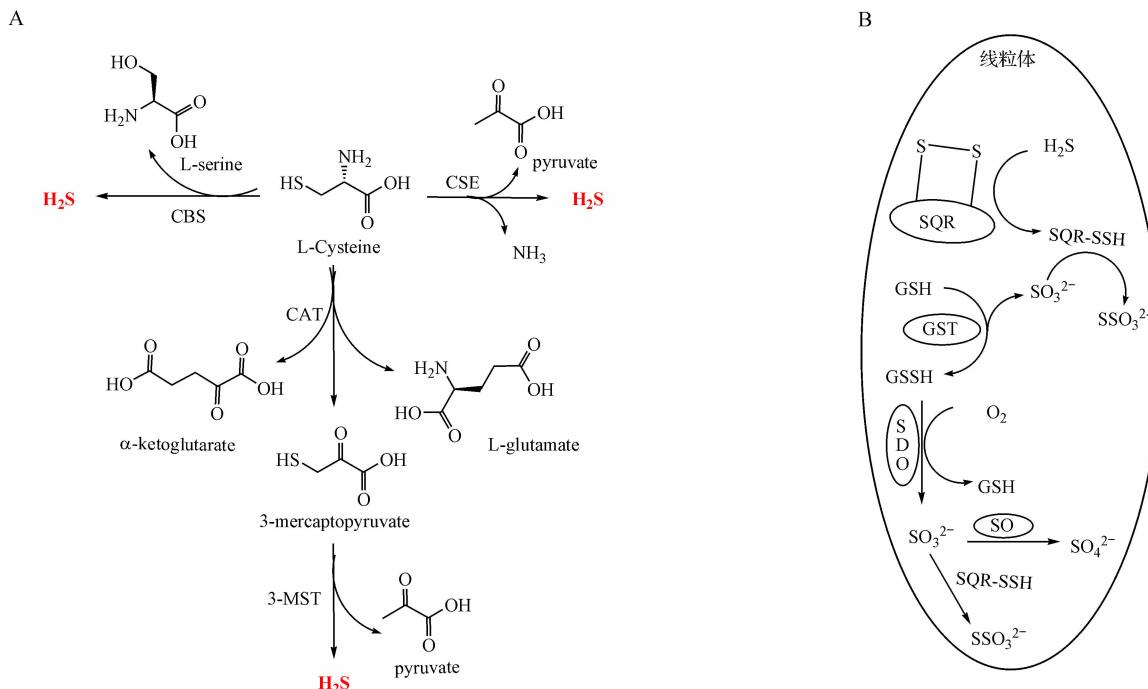


图1 (A) 哺乳动物细胞内源性 H<sub>2</sub>S 产生的机制;(B) 体内 H<sub>2</sub>S 代谢途径

H<sub>2</sub>S 可以在短时间内迅速地跨越细胞膜内外,半衰期较短,但具有广泛的生物学作用,包括舒张血管<sup>[7]</sup>、保护心脏<sup>[8]</sup>、抗炎<sup>[9]</sup>、抗氧化<sup>[10]</sup>和抗肿瘤<sup>[11–12]</sup>等。H<sub>2</sub>S 介导的生理作用主要通过以下3种途径产生。途径一是 H<sub>2</sub>S 对蛋白质半胱氨酸残基 S-巯化作用,即将硫醇(–SH)转化为过硫化物(–SSH)。通过该途径,H<sub>2</sub>S 可以改变包括受体、离子通道和酶等细胞蛋白质功能<sup>[13]</sup>,比如舒张血管/肠道和气道的平滑肌细胞,调节离子通道的开放和关闭,促进或抑制炎症反应等。途径二是 H<sub>2</sub>S 与 NO 等有机亲电体的相互作用。例如,H<sub>2</sub>S 与 NO 反应可生成相对分子质量最小的亚硝基硫醇(HSNO),它可以促进蛋白质的亚硝化<sup>[14]</sup>;H<sub>2</sub>S 也易与含过渡态金属的蛋白反应,生理环境中最主要的靶标即是血红蛋白,产生磺化血红蛋白<sup>[15]</sup>。

大量的研究表明,H<sub>2</sub>S 具有广泛的生物学活性,且活性具有一定的剂量依赖关系,特别是在肿瘤生物学方面。已知内源性 H<sub>2</sub>S 或相对较低水平的外源性 H<sub>2</sub>S 通过诱导血管生成<sup>[16]</sup>,调节线粒体生物能量<sup>[17]</sup>,加速细胞周期进程<sup>[18]</sup>和抗凋亡<sup>[19]</sup>的机制来发挥促癌作用,而相对高浓度的外源 H<sub>2</sub>S

可通过诱导不可控的细胞内酸化,诱导细胞周期停滞和促进细胞凋亡来抑制肿瘤细胞的生长<sup>[20]</sup>。因此,H<sub>2</sub>S 供体药物研究的关键科学问题在于如何使 H<sub>2</sub>S 供体分子选择性地在靶部位(一般为病变部位)释放一定浓度的 H<sub>2</sub>S,而在正常组织器官中不释放或者仅释放少量的 H<sub>2</sub>S,在发挥治疗作用的同时最大限度地避免 H<sub>2</sub>S 的不良反应。

本文综述了两大类 H<sub>2</sub>S 供体的结构及其释放 H<sub>2</sub>S 的机制,重点介绍近年来发展的具有可控释放潜力的 H<sub>2</sub>S 供体分子,旨在为 H<sub>2</sub>S 供体药物研究提供新的思路。

## 1 传统的 H<sub>2</sub>S 供体

### 1.1 硫化物无机盐

为了研究 H<sub>2</sub>S 的生理和病理活性,传统方法是制备 H<sub>2</sub>S 气体的水溶液。然而 H<sub>2</sub>S 气体的可控性不佳,难以精确控制体内有效浓度,而且制作过程有 H<sub>2</sub>S 中毒的危险,因此应用 H<sub>2</sub>S 水溶液受到限制<sup>[21]</sup>。于是人们便把目光转到了硫化物无机盐亚硫酸钠(NaHS)和硫化钠(Na<sub>2</sub>S),但这些无机盐亦存在着一些缺点。例如,它们释放 H<sub>2</sub>S 速率相

对较快且不可控,不能模拟体内缓慢而连续地产生 H<sub>2</sub>S 的过程;此外,NaHS 在水溶液中会被 O<sub>2</sub> 快速氧化,导致浓度的不准确和生物效应的差异<sup>[22]</sup>。

## 1.2 有机多硫化物

有机多硫化物是一类含有多硫键的 H<sub>2</sub>S 供体型活性天然产物,包括大蒜中含量较高的二烯丙基三硫化物(DATS)及二烯丙基二硫化物(DADS),蘑菇中的 lenthionine,芦笋中的 asparagusic acid trisulfide,海鞘中的 varacin 等<sup>[23]</sup>(图 2)。2007 年,Benavides 等<sup>[24]</sup>报道了 DATS 和 DADS 可以在人类红细胞内或大鼠主动脉中释放 H<sub>2</sub>S,舒张主动脉环。其释放机制研究表明,DATS 可与 GSH 快速反应生成硫醇二硫化物同时释放 H<sub>2</sub>S,而 DADS 可与 GSH 的 α-碳发生亲核取代反应,缓慢释放出少量的 H<sub>2</sub>S<sup>[25]</sup>。

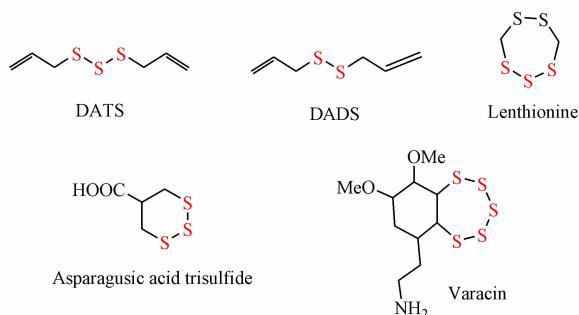


图 2 H<sub>2</sub>S 供体型多硫化物类活性天然产物的结构

## 1.3 Lawesson 试剂衍生物

Lawesson 试剂(LR)是一种常用的硫代试剂,可将酮、酯、酰胺和醇硫化为相应的硫类似物。GYY4137 是 LR 的水溶性衍生物,可经水解反应释放 H<sub>2</sub>S<sup>[26]</sup>(图 3)。由于其可获得性和易于处理的特性,GYY4137 是一种被广泛应用的 H<sub>2</sub>S 供体工具分子。Whiteman 等<sup>[27]</sup>测试了 GYY4137 对脂多糖(LPS)处理的小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞释放促炎或抗炎因子的影响,发现该化合物对炎症的影响不仅依赖于 H<sub>2</sub>S 的浓度,还取决于 H<sub>2</sub>S 的产生速率。但是,GYY4137 也存在如下缺点:一方面,它通常被制备成二氯甲烷络合物,而二氯甲烷在体内会被代谢为多活性和高毒性的气体信使分子 CO<sup>[28]</sup>,因此,观测到的生物效应可能部分来自于 CO;另一方面,尚没有合适的对照化合物可以用来排除 GYY4137 释放 H<sub>2</sub>S 之后产生的副产物所引起的生物活性<sup>[29]</sup>。

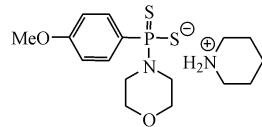


图 3 GYY4137 的结构

## 1.4 1,2-二硫杂-3-硫酮(DTT)

1,2-二硫杂-3-硫酮(DTT,图 4)是一类水解触发释放的 H<sub>2</sub>S 供体,其类似物茴三硫(ADT)的脱甲基产物 ADT-OH 常用于已知药物分子的 H<sub>2</sub>S 供体衍生化<sup>[29]</sup>。如双氯芬酸羧基和 ADT-OH 成酯可得到相应的 H<sub>2</sub>S 供体衍生物 s-diclofenac(图 4),提高抗炎活性的同时降低了双氯芬酸的胃肠道不良反应<sup>[30]</sup>。此外,本课题组利用 ADT-OH 作为 H<sub>2</sub>S 供体,硝酸酯作为 NO 供体,合成了 H<sub>2</sub>S/NO 双供体型丁苯酞(NBP)衍生物(**1**)<sup>[31]</sup>,该化合物在 0.1 mmol/L 浓度下对 ADP 诱导的家兔血小板聚集的抑制活性是丁苯酞的 5.2 倍;化合物**1**能够释放适量浓度的 NO 和 H<sub>2</sub>S;化合物**1**能够显著改善缺血/再灌(I/R)大鼠的神经行为功能,降低脑梗死面积及脑含水量,其效果优于等物质的量的丁苯酞;作用机制研究发现,化合物**1**可通过提高 I/R 大鼠脑内 GSH、超氧阴离子歧化酶(SOD)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的水平,降低丙二醛(MDA)的含量,发挥抗氧化作用,从而对缺血性脑损伤产生保护作用(图 4)。

传统的 H<sub>2</sub>S 供体虽然为 H<sub>2</sub>S 基础生物学研究方面提供了易得的工具分子,但缺乏 H<sub>2</sub>S 释放的选择性及释放速率的可控性,因此成药性较差。下面介绍近年来发展的几类新型 H<sub>2</sub>S 供体及其释放 H<sub>2</sub>S 的机制。

## 2 可控释放的 H<sub>2</sub>S 供体

### 2.1 硫醇触发的 H<sub>2</sub>S 供体

硫醇触发的 H<sub>2</sub>S 供体是一类常见的非水解触发的供体。哺乳动物体内含有较多游离的硫醇小分子,如半胱氨酸、GSH 等,其作为亲核试剂与此类 H<sub>2</sub>S 供体亲核加成后发生硫醇交换,可实现 H<sub>2</sub>S 的选择性释放<sup>[29]</sup>。研究人员发现 N-巯基化合物中的 S-N 键在生理条件下易受到硫醇的进攻而断裂,可作为潜在的 H<sub>2</sub>S 供体<sup>[32]</sup>。但由于 N-SH 衍生物不稳定,Zhao 等<sup>[33]</sup>对 SH 基团保护后得到稳定的 H<sub>2</sub>S 供体 N-(苯甲酰巯基)苯甲酰胺化合物

NSHD-1(图5)。再将NSHD-1与半胱氨酸(10当量)反应,研究NSHD-1释放H<sub>2</sub>S的机制,得到了3种降解产物:N-苯甲酰基半胱氨酸,苯甲酰胺和

胱氨酸。该法虽有一定的实用性,但由于体内小分子硫醇化合物分布广泛,所以此类硫醇触发的H<sub>2</sub>S供体的选择性有待进一步提高。

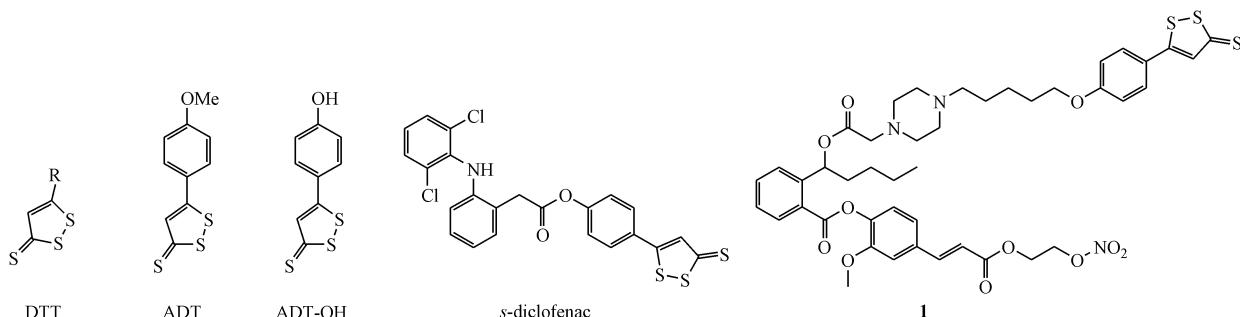


图4 1,2-二硫杂-3-硫酮(DTT)和茵三硫(ADT)及其衍生物的结构

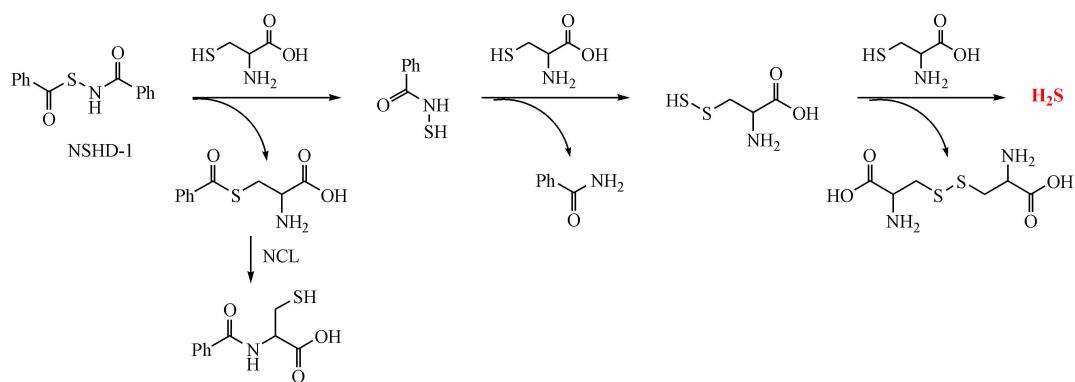


图5 N-(苯甲酰基)苯甲酰胺化合物NSHD-1经硫醇触发释放H<sub>2</sub>S的机制

## 2.2 酶触发的H<sub>2</sub>S供体

理想的酶触发型H<sub>2</sub>S供体应在生理条件下稳定存在,但可在特定酶的作用下释放H<sub>2</sub>S,以实现选择性释放H<sub>2</sub>S的目的。Zheng等<sup>[34]</sup>利用内酯化前药思路,将原药结构中的酚羟基和乙酰基成酯,合成了一种酯酶敏感的H<sub>2</sub>S前药BW-HP-101(图6-A)。该化合物在生理条件下是稳定的,但在酯酶作用下,游离的酚羟基可和邻位的硫代丙酸形成内酯,从而释放出H<sub>2</sub>S。生物活性研究表明,BW-HP-101在LPS处理的小鼠RAW 264.7巨噬细胞模型中表现出一定的抗炎作用。其后,该课题组又报道了一类羟甲基二硫化合物(R<sub>1</sub>C(OH)HSSR<sub>1</sub>,3)为骨架的酯酶触发的H<sub>2</sub>S供体2<sup>[35]</sup>。化合物2表现出一定的稳定性,但可经酯酶水解为化合物3,后者结构中羟甲基二硫键为不稳定的半缩醛,能快速断裂形成有机过硫化物4,进而释放H<sub>2</sub>S(图6-B)。体内研究表明,化合物2在小鼠心肌缺血再灌注损伤模型中表现出较好的心脏保护作用。上述两类酯酶触发的

H<sub>2</sub>S供体存在因酯酶分布广而导致H<sub>2</sub>S释放选择性差的缺陷。因此,如何基于上述策略,设计非酯酶触发的H<sub>2</sub>S供体分子是进一步研究的课题。

## 2.3 光触发的H<sub>2</sub>S供体

与上述硫醇和酯酶触发的H<sub>2</sub>S释放策略相比,光触发策略具有更好的选择性和可控性。迄今为止,已经开发了数种不同类型的紫外光活化的H<sub>2</sub>S供体,如利用光固化剂邻硝基苄基<sup>[36]</sup>和占吨酮基取代的叔丁酸基<sup>[37]</sup>,分别得到了紫外光激活的H<sub>2</sub>S供体化合物5和6(图7-A)。最近,Venkatesh等<sup>[38]</sup>在紫外光照射和单线态氧光敏剂存在的条件下,研究了1,3-二苯基苯并[C]噻吩(DPET)将三线态氧(<sup>3</sup>O<sub>2</sub>)转化为单线态氧(<sup>1</sup>O<sub>2</sub>),再与噻吩环发生Diels-Alder反应,形成过氧化物,进一步降解成二酮化合物,释放H<sub>2</sub>S(图7-B)。此类紫外光触发的H<sub>2</sub>S供体的主要缺点是紫外光对细胞的毒性会干扰此类供体的生物活性,另外还需要外源的单线态氧光敏剂来催化释放H<sub>2</sub>S。

为了解决这些问题,他们又设计合成了一种可见光( $\lambda \geq 410$  nm)触发的 H<sub>2</sub>S 供体<sup>[38]</sup>(图 7-C)。它应用了激发态分子内质子转移(ESIPT)效应作为光触发机制,其特点是:一方面,ESIPT 效应

有助于酚羟基的去质子化并快速光解、释放 H<sub>2</sub>S 分子<sup>[39]</sup>;另一方面,无需借助外部试剂,光照后产生 H<sub>2</sub>S 的同时释放具有荧光的化合物,后者可检测、定位亚细胞水平 H<sub>2</sub>S 的释放。

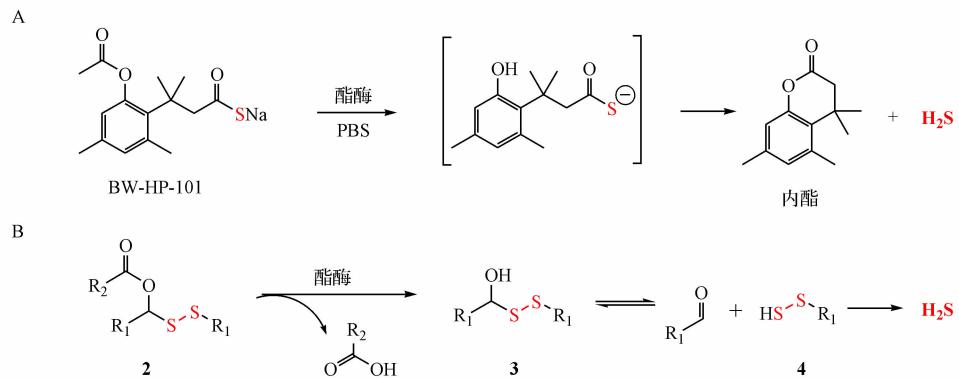


图 6 化合物 BW-HP-101(A) 和化合物 2(B) 经酯酶触发释放 H<sub>2</sub>S 的机制

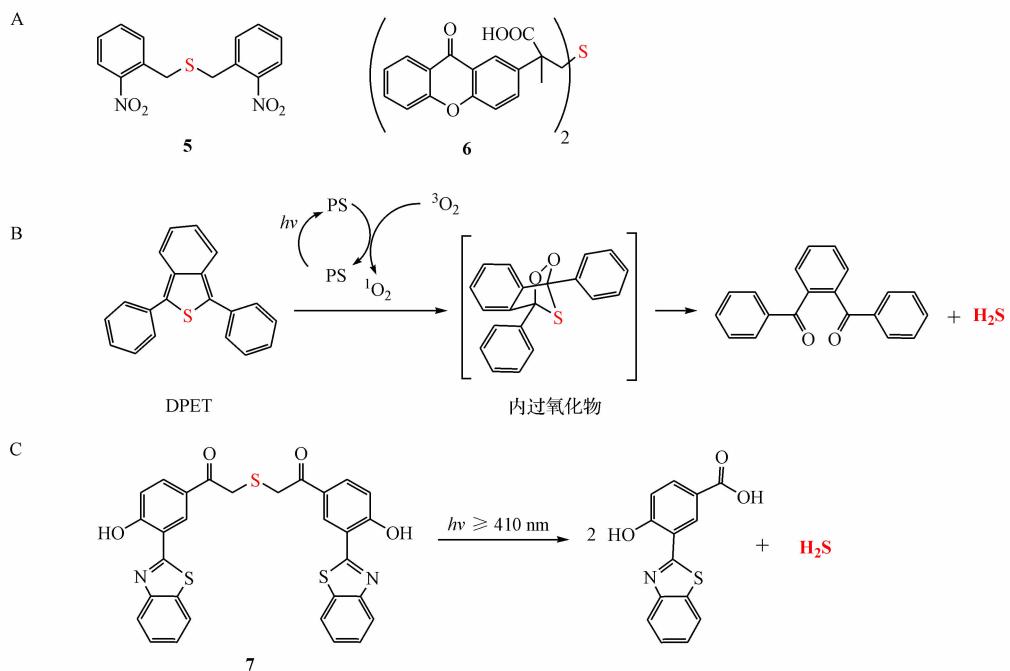


图 7 (A) 紫外光激活的 H<sub>2</sub>S 供体 5 和 6 的结构;(B) DPET 在紫外光和单线态氧光敏剂(PS)的作用下释放 H<sub>2</sub>S 的机制;(C) 化合物 7 经紫外光激活释放 H<sub>2</sub>S 的机制

## 2.4 经 COS 介导的 H<sub>2</sub>S 供体

羰基硫化物(COS)是一种气体分子,在化学生物学中具有独特的作用。已知 COS 可在全身广泛分布的碳酸酐酶(CA)作用下水解为 H<sub>2</sub>S<sup>[40]</sup>,因此,通过采用选择性释放 COS 并进一步在 CA 的作用下转化为 H<sub>2</sub>S 的策略,可为选择性释放 H<sub>2</sub>S 提供新的途径。COS 前体主要分为硫代氨基甲酸酯和 N-硫代羰基酸酐(*N*-thiocarboxyanhydrides, NTAs)两类,下面分别加以介绍。

### 2.4.1 硫代氨基甲酸酯类 H<sub>2</sub>S 供体

Pluth 课题组的 Chauhan 等<sup>[41]</sup>曾报道了一类 COS 前体分子,即硫代氨基甲酸-4-叠氮基苄酯(8),该化合物可在 H<sub>2</sub>S 的作用下将叠氮基转化为氨基,触发 1,6-消除反应后释放 COS,再经 CA 水解产生 H<sub>2</sub>S(图 8-A)。此类硫代氨基甲酸苄酯可以通过苄基对位结构修饰,以实现不同响应策略下的 H<sub>2</sub>S 释放<sup>[42]</sup>。该课题组的 Steiger 等<sup>[43]</sup>就利用特戊酸对硫代氨基甲酸苄酯中苯环的对位羟基进行成酯保护,得到稳定的 H<sub>2</sub>S 供

体<sup>9</sup>,它可在酯酶作用下水解得到酚羟基中间体,再经1,6-消除反应,释放COS,后者可由CA水解产生H<sub>2</sub>S(图8-B)。体内研究表明,化合物<sup>9</sup>在LPS处理的小鼠RAW 264.7巨噬细胞炎症模型中表现出一定的抗炎作用。其后,又在硫代氨基甲酸苄酯的苯基对位引入硼酸酯基团得到一种选择性更高的ROS响应型H<sub>2</sub>S供体<sup>10</sup><sup>[44]</sup>,它在体内ROS(如H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)含量高的组织器官中被氧化,对位的硼酸酯转化为酚羟基,再经1,6-消除反应后释放H<sub>2</sub>S(图8-C)。

为了实现更高选择性的H<sub>2</sub>S释放,该课题组想到了生物正交化学中经典的键断裂反应。生物

正交化学是指一类可以在活细胞或者体内发生的化学反应,但反应物和产物并不影响细胞或者体内进程。按照反应类型分为键形成和键断裂两种,前者最为经典的反应为点击化学反应,已广泛应用于化学生物学的研究<sup>[45]</sup>。利用键断裂反应中的反式环辛烯(TCO)和四嗪之间的inverse-electron demand Diels-Alder(IEDDA)反应作为激活策略,Steiger等<sup>[46]</sup>设计、合成了含硫代氨基甲酸酯和TCO片段的化合物<sup>11</sup>,它在四嗪衍生物的触发下发生IEDDA反应,再由互变异构化的消除反应,释放COS,进而释放H<sub>2</sub>S(图8-D)。

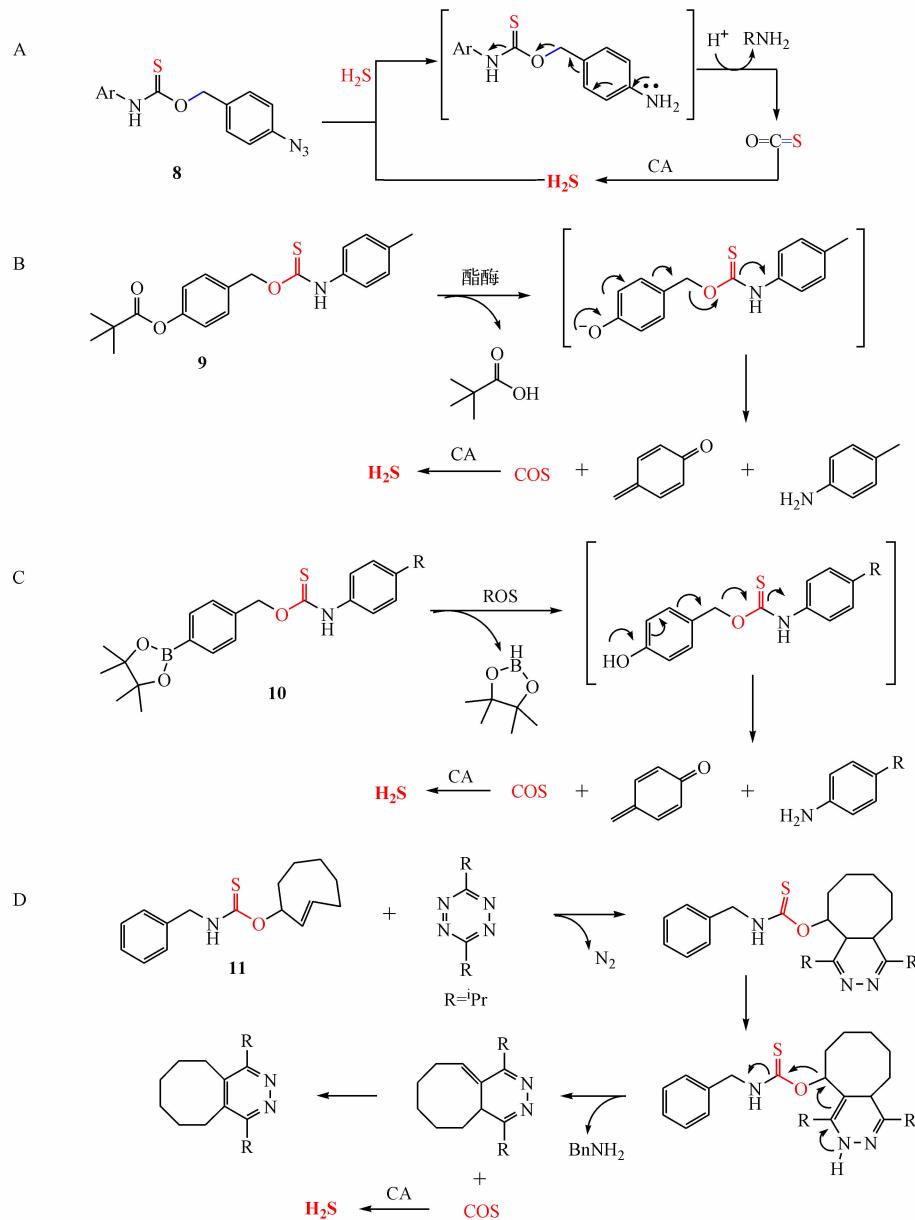


图8 (A)化合物<sup>8</sup>经H<sub>2</sub>S触发释放H<sub>2</sub>S的机制;(B)化合物<sup>9</sup>经酯酶触发释放H<sub>2</sub>S的机制;(C)化合物<sup>10</sup>经ROS触发释放H<sub>2</sub>S的机制;(D)化合物<sup>11</sup>经四嗪衍生物触发释放H<sub>2</sub>S的机制

Zhao 和 Pluth 等<sup>[47]</sup>进一步将光激活策略和 COS 结合起来,设计、合成了紫外光激活的 H<sub>2</sub>S 供体分子 PhotoTCM(图 9-A)。PhotoTCM 在紫外光照射下首先产生游离的硫代氨基甲酸中间体 12,后者分解产生 4-氟苯胺和 COS,从而释放 H<sub>2</sub>S。在此基础上,Sharma 等<sup>[48]</sup>进一步设计合成了 BDP-H<sub>2</sub>S(图 9-B),它是一个基于氟硼二吡咯(BODIPY)的氨基甲

酸硫酯类化合物,在可见光(470 nm)下,B-O 键断裂产生中间体 13,后者不稳定,产生 COS,从而释放 H<sub>2</sub>S。BDP-H<sub>2</sub>S 与 PhotoTCM 相比具有明显的优势,虽然前者可在细胞中引起一定的氧化应激,但是 H<sub>2</sub>S 释放所需的光照射时间短且强度低,因此不会损害细胞活力。

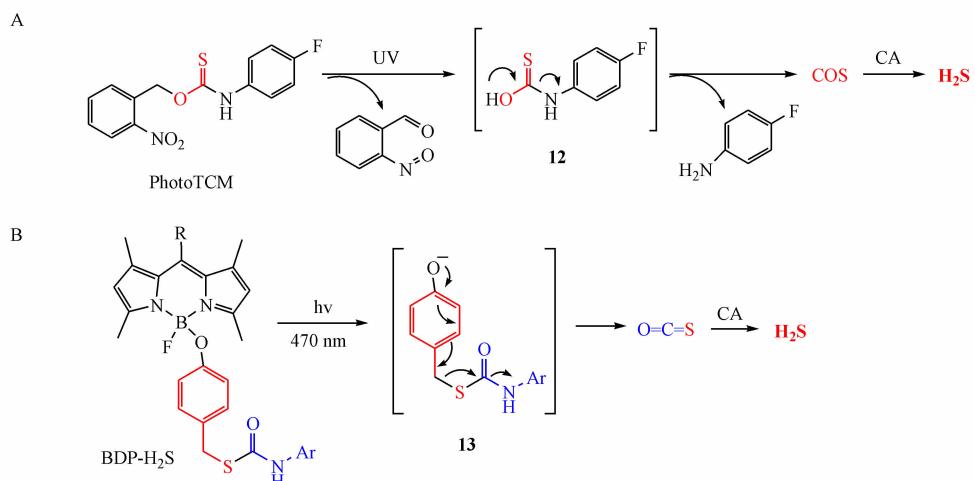


图9 化合物 PhotoTCM (A) 和 BDP-H<sub>2</sub>S (B) 经光激活释放 H<sub>2</sub>S 的机制

**2.4.2 N-硫代羧酸酐类 H<sub>2</sub>S 供体** 1971 年, Hirschmann 等<sup>[49]</sup>首次报道 N-硫代羧酸酐类可作为 N-羧酸酐(NCAs)的替代物,用于寡肽的溶液相合成。最近, Powell 和他的同事根据 NTAs 设计、合成了基于亲核试剂激活的 H<sub>2</sub>S 供体 **14**<sup>[50]</sup>。化

合物 **14** 容易附着于聚合物支架上,与亲核试剂如硫醇等反应,释放 COS,并产生对生物无害的副产物 **15**(图 10)。尽管该化合物可以缓慢释放 H<sub>2</sub>S,但依旧存在类似于硫醇激活的 H<sub>2</sub>S 供体选择性差的缺点,有待进一步研究。

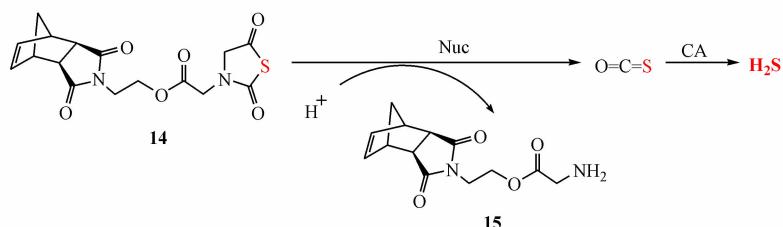


图10 化合物 **14** 经亲核试剂激活释放 H<sub>2</sub>S 的机制

### 3 结语

作为气体分子,H<sub>2</sub>S 的活性与其释放的部位、浓度和持续时间密切相关。传统的 H<sub>2</sub>S 供体如硫化物无机盐广泛用于工具分子研究 H<sub>2</sub>S 的相关生物活性,但缺乏 H<sub>2</sub>S 释放部位的选择性。ADT-OH 较多地被用于 H<sub>2</sub>S 供体药物的设计、合成,其 H<sub>2</sub>S 释放的选择性仍有待提高。具有选择性释放潜力的 H<sub>2</sub>S 供体分子如硫醇、酯酶触发的 H<sub>2</sub>S 供体分

子已引起人们广泛兴趣,但由于硫醇和酯酶在体内广泛存在,H<sub>2</sub>S 体内释放的选择性也不十分理想。类似地,经 COS 介导释放 H<sub>2</sub>S 所需的碳酸酐酶也几乎遍布全身且各处浓度不同,故无法保证在激活的原位释放一定量的 H<sub>2</sub>S。而光激活的 H<sub>2</sub>S 供体分子受光穿透能力的限制,实现动物体内选择性的释放也有一定难度。近年来,基于纳米医学的 H<sub>2</sub>S 递送平台充分利用上述小分子选择性释放 H<sub>2</sub>S 的策略,也已取得一定进展<sup>[51-52]</sup>,由于本文篇幅有

限,将另文报道。

相信随着H<sub>2</sub>S相关生理、病理学研究的深入,更多H<sub>2</sub>S分子的释放机制将被揭示出来;随着不同学科之间的交叉合作,高选择性H<sub>2</sub>S供体分子以及基于这些分子的药物研究将会取得越来越大的进展。

### 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] Wang R. Two's company, three's a crowd: can H<sub>2</sub>S be the third endogenous gaseous transmitter[J]. *FASEB J*, 2002, **16**(13):1792–1798.
- [3] Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals[J]. *Amino Acids*, 2004, **26**(3):243–254.
- [4] Mikami Y, Shibuya N, Kimura Y, et al. Thioredoxin and dihydro-lipoic acid are required for 3-mercaptopropionate sulfurtransferase to produce hydrogen sulfide[J]. *Biochem J*, 2011, **439**(3):479–485.
- [5] Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, **439**:212–218.
- [6] Nagy P. Mechanistic chemical perspective of hydrogen sulfide signaling[J]. *Methods Enzymol*, 2015, **554**:3–29.
- [7] Ariyaratnam P, Loubani M, Morice AH. Hydrogen sulphide vasodilates human pulmonary arteries: a possible role in pulmonary hypertension[J]. *Micravasc Res*, 2013, **90**:135–137.
- [8] Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: cardioprotective role of hydrogen sulfide[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(46):17907–17908.
- [9] Li L, Bhatia M, Zhu YZ, et al. Hydrogen sulfide is a novel mediator of lipopolysaccharide-induced inflammation in the mouse[J]. *FASEB J*, 2005, **19**(9):1196–1198.
- [10] Kimura Y, Kimura H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress[J]. *FASEB J*, 2004, **18**(10):1165–1167.
- [11] Lee ZW, Zhou J, Chen CS, et al. The slow-releasing hydrogen sulfide donor, GYY4137, exhibits novel anti-cancer effects *in vitro* and *in vivo*[J]. *PLoS One*, 2011, **6**(6):e21077.
- [12] Kashfi K. Anti-cancer activity of new designer hydrogen sulfide-donating hybrids[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, **20**(5):831–846.
- [13] Beltowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine—An update[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, **67**(3):647–658.
- [14] Filipovic MR, Miljkovic JL, Nauser T, et al. Chemical characterization of the smallest S-nitrosothiol, HSNO; cellular cross-talk of H<sub>2</sub>S and S-nitrosothiols[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(29):12016–12027.
- [15] Haouzi P, Bell H, Philmon M. Hydrogen sulfide oxidation and the arterial chemoreflex; effect of methemoglobin[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, **177**(3):273–283.
- [16] Holwerda KM, Burke SD, Faas MM, et al. Hydrogen sulfide attenuates sFlt1-induced hypertension and renal damage by upregulating vascular endothelial growth factor[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, **25**(4):717–725.
- [17] Hellmich MR, Coletta C, Chao C, et al. The therapeutic potential of cystathione  $\beta$ -synthetase/hydrogen sulfide inhibition in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, **22**(5):424–448.
- [18] Ma Z, Bi Q, Wang Y. Hydrogen sulfide accelerates cell cycle progression in oral squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Oral Dis*, 2015, **21**(2):156–162.
- [19] Pan Y, Ye S, Yuan D, et al. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S)/cystathione  $\gamma$ -lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells[J]. *Mutat Res*, 2014, **763/764**:10–18.
- [20] Wu DD, Si WR, Wang MJ, et al. Hydrogen sulfide in cancer: friend or foe[J]. *Nitric Oxide*, 2015, **50**:38–45.
- [21] Jin HF, Du JB, Tang CS. “Waste gas is not waste”: advance in the research of hydrogen sulfide[J]. *Acta Physiol Sin (生理学报)*, 2010, **62**(6):495–504.
- [22] Zhao Y, Wang H, Xian M. Cysteine-activated hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(1):15–17.
- [23] Cerdá MM, Hammers MD, Earp MS, et al. Applications of synthetic organic tetrasulfides as H<sub>2</sub>S donors[J]. *Org Lett*, 2017, **19**(9):2314–2317.
- [24] Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**(46):17977–17982.
- [25] Liang D, Wu HX, Wong MV, et al. Diallyl trisulfide is a fast H<sub>2</sub>S donor, but diallyl disulfide is a slow one: the reaction pathways and intermediates of glutathione with polysulfides[J]. *Org Lett*, 2015, **17**(17):4196–4199.
- [26] Li L, Whiteman M, Guan YY, et al. Characterization of a novel, water-soluble hydrogen sulfide-releasing molecule (GYY4137): new insights into the biology of hydrogen sulfide[J]. *Circulation*, 2008, **117**(18):2351–2360.
- [27] Whiteman M, Li L, Rose P, et al. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, **12**(10):1147–1154.
- [28] Moore PK, Whiteman M. Chemistry, biochemistry and pharmacology of hydrogen sulfide[M]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, **230**:344–354.
- [29] Powell CR, Dillon KM, Matson JB. A review of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors: chemistry and potential therapeutic applications [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, **149**:110–123.
- [30] Li L, Rossoni G, Sparatore A, et al. Anti-inflammatory and gastrointestinal effects of a novel diclofenac derivative[J]. *Free Radical Biol Med*, 2007, **42**(5):706–719.
- [31] Yin W, Lan L, Huang ZJ, et al. Discovery of a ring-opened deriv-

- ative of 3-n-butylphthalide bearing NO/H<sub>2</sub>S-donating moieties as a potential anti-ischemic stroke agent [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, **115**:369–380.
- [32] Zhao Y, Wang H, Xian M. Cysteine-activated hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(1):15–17.
- [33] Zhao Y, Yang CT, Organ C, et al. Design, synthesis, and cardioprotective effects of N-mercapto-based hydrogen sulfide donors [J]. *J Med Chem*, 2015, **58**(18):7501–7511.
- [34] Zheng YQ, Yu BC, Ji KL, et al. Esterase-sensitive prodrugs with tunable release rates and direct generation of hydrogen sulfide [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, **55**(14):4514–4518.
- [35] Zheng YQ, Yu BC, Li Z. An esterase-sensitive prodrug approach for controllable delivery of persulfide species [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, **56**(39):11749–11753.
- [36] Fukushima N, Ieda N, Sasakura K, et al. Synthesis of a photocontrollable hydrogen sulfide donor using ketoprofenate photocages [J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(5):587–589.
- [37] Fukushima N, Ieda N, Kawaguchi M, et al. Development of photocontrollable hydrogen sulfide donor applicable in live cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, **25**(2):175–178.
- [38] Venkatesh Y, Das J, Chaudhuri A, et al. Light triggered uncaging of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) with real-time monitoring [J]. *Chem Commun*, 2018, **54**(25):3106–3109.
- [39] Luo XJ, Wu JB, Lv T, et al. Synthesis and evaluation of novel O<sup>2</sup>-derived diazeniumdiolates as photochemical and real-time monitoring nitric oxide delivery agents [J]. *Org Chem Front*, 2017, **4**(12):2445–2449.
- [40] Steiger AK, Pardue S, Kevil CG, et al. Self-immolative thiocarbamates provide access to triggered H<sub>2</sub>S donors and analyte replacement fluorescent probes [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(23):7256–7259.
- [41] Chauhan P, Bora P, Ravikumar G, et al. Esterase activated carbonyl sulfide/hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) donors [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(1):62–65.
- [42] Alouane A, Labruere R, Schmidt F, et al. Self-immolative spacers; kinetic aspects, structure-property relationships, and applications [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2015, **54**(26):7492–7509.
- [43] Steiger AK, Marcatti M, Szabo C, et al. Inhibition of mitochondrial bioenergetics by esterase-triggered COS/H<sub>2</sub>S donors [J]. *ACS Chem Biol*, 2017, **12**(8):2117–2123.
- [44] Zhao Y, Pluth MD. Hydrogen sulfide donors activated by reactive oxygen species [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, **55**(47):14638–14642.
- [45] Li J, Chen PR. Development and application of bond cleavage reactions in bioorthogonal chemistry [J]. *Nat Chem Biol*, 2016, **12**(3):129–137.
- [46] Steiger AK, Yang Y, Royzen M, et al. Bio-orthogonal “click-and-release” donation of caged carbonyl sulfide (COS) and hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) [J]. *Chem Commun*, 2017, **53**(8):1378–1380.
- [47] Zhao Y, Bolton SG, Pluth MD. Light-activated COS/H<sub>2</sub>S donation from photocaged thiocarbamates [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(9):2278–2281.
- [48] Sharma AK, Nair M, Chauhan P, et al. Visible-light-triggered uncaging of carbonyl sulfide for hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) release [J]. *Org Lett*, 2017, **19**(18):4822–4825.
- [49] Hirschmann R, Dewey RS, Schoenewaldt EF, et al. Synthesis of peptides in aqueous medium. VII. Preparation and use of 2,5-thiazolidinediones in peptide synthesis [J]. *J Org Chem*, 1971, **36**(1):49–59.
- [50] Powell CR, Foster JC, Okyere B, et al. Therapeutic delivery of H<sub>2</sub>S via COS: small molecule and polymeric donors with benign byproducts [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(41):13477–13480.
- [51] Feng S, Zhao Y, Xian M, et al. Biological thiols-triggered hydrogen sulfide releasing microfibers for tissue engineering applications [J]. *Acta Biomater*, 2015, **27**:205–213.
- [52] Wu J, Li Y, He C, et al. Novel H<sub>2</sub>S releasing nanofibrous coating for *in vivo* dermal wound regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(41):27474–27481.