硫化氢在肝脏脂代谢中的生物学功能

郭晓华, 张迁, 李敏艳, 梁琨, 房宇, 安焕平, 成伟（汉中职业技术学院 药学与医学技术系，陕西 汉中 723002）

摘要：肝脏是人体内最大的代谢器官，参与脂类、糖类和蛋白质等物质的合成与分解代谢。硫化氢（hydrogen sulfide，H_2S）是一种气体信号分子，参与调控多种病理生理过程。内源性H_2S主要由胱硫醚β-合成酶（cystathionine β-synthase，CBS）、胱硫醚γ-裂解酶（cystathionine γ-lyase，CTH）和3-巯基丙酮酸硫基转移酶（3-mercaptopyruvate sulfurtransferase，MST）催化合成，上述3种酶均存在于肝细胞中，通过催化产生的H_2S参与调控肝脏功能。近年来大量研究表明肝脏中H_2S的代谢影响脂蛋白合成，肝脏中H_2S代谢紊乱与脂肪肝和肝硬化的发生发展密切相关。本文主要对H_2S在肝脏脂代谢的生物学功能进行综述。

关键词：硫化氢；肝脏；脂代谢；胱硫醚β-合成酶；胱硫醚γ-裂解酶

Progress on biological function of hydrogen sulfide in liver lipid metabolism

GUO Xiao-hua, ZHANG Qian, LI Min-yan, LIANG Kun, FANG Yu, AN Huan-ping, CHENG Wei
(Department of Pharmacy and Medical Technology, Hanzhong Vocational and Technical College, Hanzhong 723002, Shan'xi Province, China)

Abstract: Liver is the largest organ in the body and is involved in regulating the synthesis and catabolism of lipids, sugars and proteins. Hydrogen sulfide (H_2S) has been recognized as an important signaling molecule, regulating many physiological and pathological processes. H_2S is synthesized from cysteine by cystathionine β-synthase (CBS), cystathionine γ-lyase (CTH), and 3-mercapto-pyruvate sulfurtransferase (MST). All of the above enzymes are present in liver cells, and involved in regulating liver function through catalytic production of H_2S. Many studies have suggested the metabolism of H_2S in liver affects the synthesis of lipoprotein. The disorder of H_2S metabolism is closely related to the occurrence and development of fatty liver and liver cirrhosis. This review focused on the biological function of H_2S in lipid metabolism of liver.

Key words: Hydrogen sulfide; Liver; Lipid metabolism; Cystathionine β-synthase; Cystathionine γ-lyase

硫化氢（hydrogen sulfide，H_2S）是一种具有臭鸡蛋气味的小分子（分子量为34.08）物质，是活性硫（reactive sulfur species，RSS）的重要成员[1]，是继NO和CO后被发现的第3种气体信号分子[2]。H_2S在动植物体内广泛存在，对细胞具有重要保护作用[3,4]。事实上，H_2S在5亿年前就存在于地球上且对生命的起源具有十分重要的作用[5]。近年来，人们对多种细胞、组织和器官进行的大量研究表明H_2S参与多种病理生理过程，如低氧感知、细胞增殖、细胞衰老、心功能衰竭、哮喘、高血压、血管舒张、缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化、急性胰腺炎、血管生成、疼痛、抗病毒作用以及肿瘤细胞侵袭与迁移等[6-20]。目前用于疾病治疗的H_2S相关供体药物GYY4137和AP39已进入关键临床试验阶段[21]。随着对H_2S研究的深入，其在人体内的功能将逐渐被了解。

肝脏是体内最大的代谢器官，在消化、吸收、排泄、生物转化及各类物质的代谢中发挥重要功能[22]。肝脏通过体内储存的糖类和蛋白质合成脂肪酸和甘油三酯，大量胆固醇、磷脂及载脂蛋白也在肝脏中合成[23]，肝脏中合成的脂类被转运到血液中维持机体脂类平衡。肝功能紊乱会导致脂代谢水平降低，影响脂肪酸合成、β-氧化和极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein，VLDL）的分泌，造成血脂水平改变并最终引起高脂蛋白血症等脂代谢紊乱相关疾病[24]。近年来，人们越来越关注H_2S在肝脏物质代谢中的重要作

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2019.01.004
基金项目：陕西省创新人才推进计划-青年科技新星项目（2018KJXX-082）；西安交通大学基本科研业务费项目（xjj2018155）；汉中职院重点项目（HZYKYZD201704）
通讯作者：成伟 Email: chengwei5256@126.com

用，本文重点对H_2S参与肝脏脂代谢调控的研究进展进行综述。

1 H_2S 的合成与分解代谢

人体细胞中的H_2S主要通过酶催化和非酶途径产生，酶催化涉及胱硫醚β-合成酶（cystathionine β-synthase，CBS）、胱硫醚γ-裂解酶（cystathionine γ-lyase，CTH）和3-巯基丙酮酸硫基转移酶（3-mercaptopyruvate sulfurtransferase，MST）3个关键酶。如图1所示，CBS以L-半胱氨酸（Cys）为底物，CTH以Cys和同型半胱氨酸为底物催化产生H_2S。CBS和CTH属于磷酸吡哆醛依赖性酶超家族成员，催化底物时以磷酸吡哆醛为辅酶。体内合成H_2S的第3种途径是由MST和半胱氨酸氨基转移酶（cysteine aminotransferase，CAT）催化产生，CAT以Cys和α-酮戊二酸为底物，催化产生3-巯基丙酮酸和谷氨酸，MST将3-巯基丙酮酸的巯基（-SH）转移到自身的巯基基团后形成过硫化物（MST-SSH）并产生丙酮酸，随后MST-SSH被体内的还原剂（R-SH）作用后生成相应的二硫化物（MST-SSR）并产生H_2S（图1）。此外，肝细胞及其他机体细胞可通过氧化和甲基化作用清除H_2S来维持其含量的生理平衡[25]。研究表明，存在于线粒体中的硫化物-醌还原酶（sulfide-quinone reductase，SQR）可催化H_2S的氧化反应，存在于胞质中的硫醇S-甲基转移酶（thiol S-methyltransferase）可催化H_2S发生甲基化，生成甲硫醇和甲硫醚。同时，体内产生的H_2S以硫酸盐、硫代硫酸盐或硫等形式随尿液排出体外，也可经呼吸道呼出[4]。

2 H_2S 参与调控肝脏脂代谢

肝脏是体内合成和清除H_2S的重要器官，通过生物信息学网站https://www.proteinatlas.org/输入H_2S代谢途径的关键基因CBS、CTH和MST进行查询，结果表明上述基因在人体各组织细胞中均有分布，在肝脏中表达量最高（图2）。许多研究也证实CBS、CTH和MST在肝细胞中的表达丰度较高[23]。值得重视的是，临床数据显示先天性缺陷CBS或CTH基因者常伴随脂肪肝和高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia，HHCY）等并发症[4]。Watanabe等于1995年发现CBS基因敲除小鼠会出现类似人CBS基因缺陷造成的HHCY症状[28]。HHCY是一种临床常见疾病[29]，大量临床研究表明HHCY与妊娠期高血压[30]、心血管疾病[31]、脑梗死[32]、动脉粥样硬化[33]、抑郁症[34]及非酒精性脂肪性肝病[35]等的发生发展密切相关。值得重视的是，Jain等研究表明，人体血浆中H_2S水平与高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）呈正相关，与LDL/HDL比值呈负相关[36]。

目前，关于CBS和H_2S参与调控人HHCY发生发展的机制尚未见报道。但Namekata等研究表明，CBS基因敲除小鼠正常饮食后，会出现血清和肝脏中的甘油三酯及非必需脂肪酸含量显著增加的异常脂代谢现象[37]。Robert等研究表明，小鼠敲除CBS

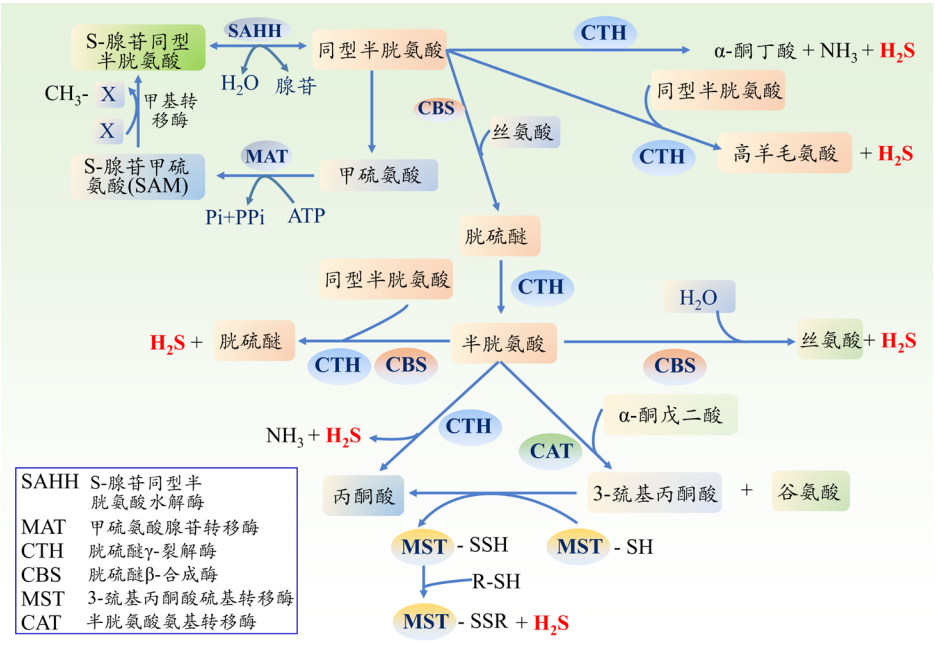

图 1 人体中 H_2S 的生物合成途径（修改自参考文献 [26]、[27]）

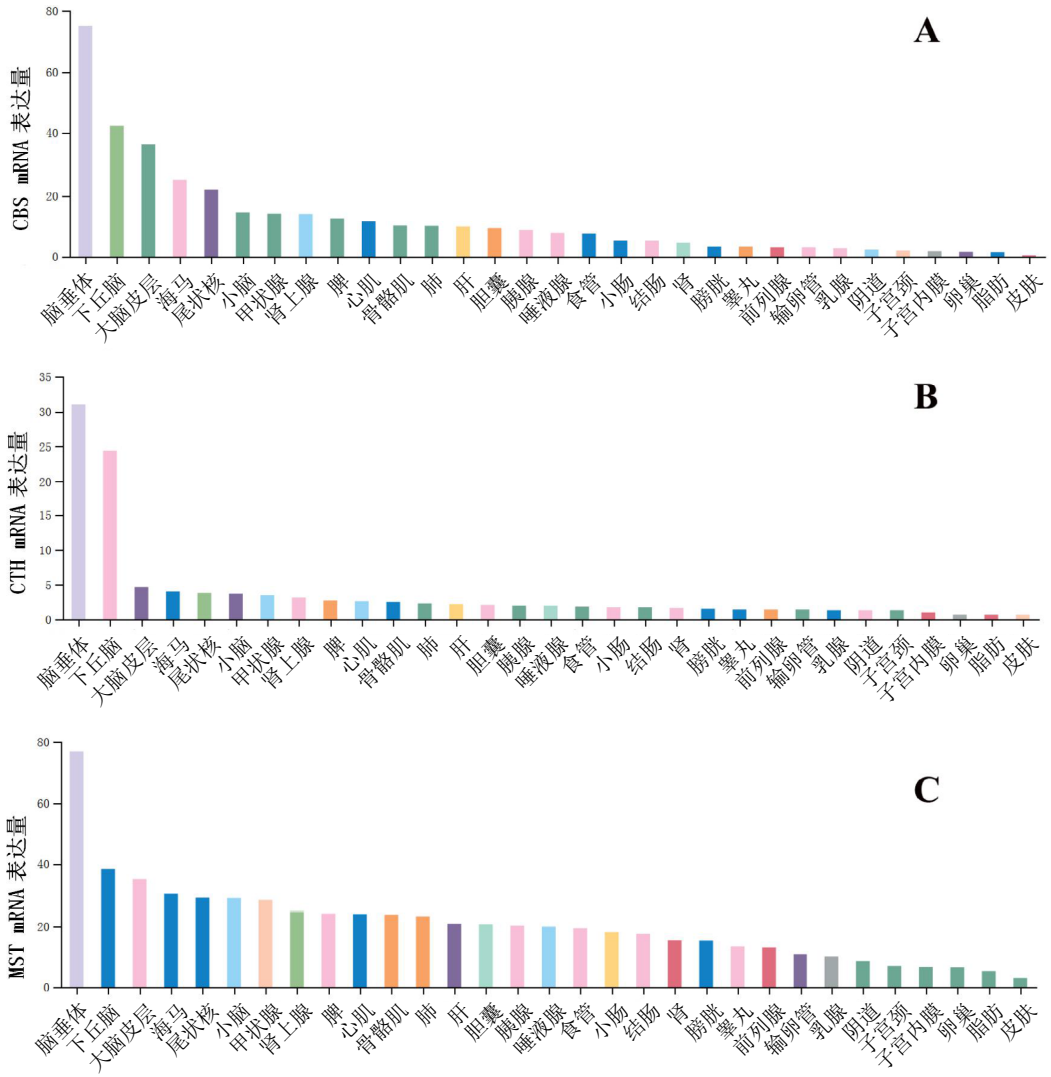

图 2 GTEx dataset 数据库中 CBS、CTH 和 MST 在人体各组织的 mRNA 表达（引自 https://www.proteinatlas.org/）

基因后，肝脏中氧化应激、肝纤维化和脂肪肝的发生增加，最终导致肝功能损伤[38]。Hamelet等研究进一步表明，小鼠CBS基因敲除后可显著增加胆固醇和脂肪酸合成相关基因的表达[39]。

临床数据表明，CTH基因缺陷与胱氨酸尿症（cystinuria）的发生有关，该疾病主要发生于婴儿和儿童，是由近端肾小管上皮细胞及空肠黏膜对二碱基氨基酸及胱氨酸等转运障碍所致。如图1所示，CTH与CBS均为参与H_2S和同型半胱氨酸代谢途径的关键酶。在小鼠中进行的大量研究表明CTH基因突变也可引起HHCY的发生。值得一提的是，CTH基因敲除小鼠模型由Yang等于2008年建立，该小鼠模型可表现出与年龄相关的高血压和HHCY等症状[40]。此外，多项利用该小鼠模型进行的研究结果表明，H_2S参与了多种病理生理过程，如细胞增殖和抗病毒等[6]。Yang等研究表明，生理条件下CTH酶活性由钙-钙调蛋白激活，CTH催化产生的H_2S具有调节血压和舒张血管的作用[40]。截至目前，关于CTH及MST参与肝脏脂代谢的报道较少，仍需进一步研究。

3 降脂药物对 H_2S 水平的影响

过量高脂饮食易引起高脂血症[41]，脂肪堆积会导致肝功能损伤及炎症反应，引发非酒精性脂肪性肝病[42]。高脂血症也是动脉粥样硬化的主要发病原因，是心脑血管疾病的重要危险因素[43]，有效调控血脂水平是预防心脑血管疾病的关键。目前他汀类药物（Statins）是国际上公认的降脂首选药物，可有效抑制胆固醇生物合成途径限速酶——HMG-CoA还原酶的活性[44]。Wójcicka等在雄性大鼠研究中发现，普伐他汀（pravastatin）和阿托伐

他汀（atorvastatin）可引起大鼠主动脉及主动脉旁脂肪组织（periaortic adipose tissue，PAAT）和肝脏中H_2S水平的增加，同时还显著降低了H_2S的氧化[45]，表明他汀类药物不仅可降低血浆低密度脂蛋白水平，还可通过增加血浆中H_2S水平维持肝脏脂代谢的正常。此外，许多研究表明大蒜素可降低血脂[46]，针对人肝上皮细胞L02和小鼠的一项研究证实，大蒜素可有效治疗酒精性脂肪肝[47]。进一步研究发现大蒜素中含有31.1%的二烯丙基二硫化物（diallyl disulfide）和29.3%的二烯丙基三硫化物（diallyl trisulfide），这些硫化物通过调控脂类代谢途径3个关键基因SREBP1、PPARa和CYP2E1的表达缓解酒精引起的肝脏脂肪变[47]。但大蒜素及其他含硫化物用于治疗脂肪肝或作为降脂药的细胞学机制目前尚未明确，还需更多临床数据支持。

4 H_2S 相关药物研发及临床试验进展

随着人们对H_2S生理学和病理学的深入研究，目前已有多家公司致力于H_2S相关临床药物的研发[4]。由于H_2S能够抑制线粒体复合体Ⅳ即细胞色素C氧化酶的活性，Blackstone等发现通过吸入生理安全浓度范围内的H_2S（80 ppm）可诱导实验小鼠出现假死状态[48]，推测这种假死状态引起的代谢速率降低及低体温状态在手术中有利于减少器官的生理损伤。随后，Ikaria Therapeutics公司试图将Na_2S（水解后可释放H_2S）用于急救护理，如开展了缓解心肌梗塞引起的心肌损伤等两项临床研究（批号NCT01007461和NCT00858936），但这两项临床研究于2011年被终止，至今未见该公司对H_2S相关药物在临床治疗的报道[4]。近年来，其他公司也致力于研发H_2S在抗炎和细胞保护方面的药物。如加拿大Antibe制药公司研发的H_2S-释放衍生物ATB-338、ATB-346、ATB-352分别在骨关节炎、急性痛及血栓治疗方面开始了临床Ⅰ期或前期试验[4,49]；意大利CTG制药公司研发的H_2S-释放西地那非（ACS6）可有效抑制同型半胱氨酸引起的细胞毒性及细胞凋亡[50]；英国埃克塞特大学研发的AP39能够定位于线粒体并释放H_2S，已在线粒体功能紊乱[51]和老年痴呆症[52]等疾病中有深入研究。值得一提的是，新加坡国立大学研发的GYY4137能够模拟机体细胞缓慢释放H_2S，目前已在心肌纤维化[53]、缺血再灌注引起的心肌损伤[54]、成骨细胞增殖与分化[55]、神经元损伤[56]、肿瘤治疗[57]及高血压[58]等方面进行了大量研究。此外，美国Sova制药公司于2013年研发的CTH抑制剂有望用于疼痛和代谢性紊乱疾病的治疗[4]。

5 展望

由于H_2S在病理生理过程中作用广泛，加之近年来开展的大量临床前期和早期试验，以及许多基于H_2S疗法的快速发展，H_2S的临床应用价值越来越引起重视。随着CTH抑制剂药物的研发和临床试验的开展，将会出现更多针对H_2S产生途径中关键酶CBS和MST特异性抑制剂的研究，这些抑制剂有望在疾病诊断和治疗中发挥重要作用。同时，准确测定血液循环、组织和细胞内源性H_2S的含量对研究其生物学功能非常重要，因此希望在H_2S相关释放剂和特异性抑制剂药物研发的同时，有更多的科研人员致力于研发精确检测体内H_2S含量的试剂并优化测定方法。

参考文献

[1] Giles GI, Jacob C. Reactive sulfur species: an emerging concept in oxidative stress[J]. Biol Chem,2002,383(3-4):375-388.

[2] Li L, Rose P, Moore PK. Hydrogen sulfide and cell signaling[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol,2011,51:169-187.

[3] Kimura H, Shibuya N, Kimura Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant[J]. Antioxid Redox Sign,2012,17(1):45-57.

[4] Wallace JL, Wang R. Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter[J]. Nat Rev Drug Discov,2015,14(5):329-345.

[5] Olson KR, Donald JA, Dombkowski RA, et al. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide[J]. Respir Physiol Neurobiol,2012,184(2):117-129.

[6] Rose P, Moore PK, Zhu YZ. H_2S biosynthesis and catabolism: new insights from molecular studies[J]. Cell Mol Life Sci,2017,74(8):1391-1412.

[7] Peng YJ, Nanduri J, Raghuraman G, et al. H_2S mediates O_2 sensing in the carotid body[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2010,107(23):10719-10724.

[8] Shuang T, Fu M, Yang G, et al. The interaction of IGF-1/IGF-1R and hydrogen sulfide on the proliferation of mouse primary vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Pharmacol,2018,149:143-152.

[9] Yang G, Zhao K, Ju Y et al. Hydrogen sulfide protects against cellular senescence via S-sulfhydration of Keap1 and activation of Nrf2[J]. Antioxid Redox Sign,2013,18(15):1906-1919.

[10] Kondo K, Bhushan S, King AL, et al. H_2S protects against pressure overload-induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase[J]. Circulation,2013,127(10):1116-1127.

[11] Zhang J, Wang X, Chen Y, et al. Correlation between levels of exhaled hydrogen sulfide and airway inflammatory phenotype in patients with chronic persistent asthma[J]. Respirology,2014,19(8):1165-1169.

[12] van Goor H, van den Born JC, Hillebrands JL. Hydrogen sulfide in hypertension[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens,2016,25(2):107-113.

[13] Monti M, Hyseni I, Pacini A, et al. Cross-talk between endogenous H_2S and NO accounts for vascular protective activity of the metal-nonoate Zn(PipNONO)Cl[J]. Biochem Pharmacol,2018,152:143-152.

[14] Karwi QG, Bice JS, Baxter GF. Pre- and postconditioning the heart with hydrogen sulfide (H_2S) against ischemia/reperfusion

injury in vivo: a systematic review and meta-analysis[J]. Basic Res Cardiol,2018,113(1):6.

[15] Du C, Lin X, Xu W, et al. Sulfhydrated sirtuin-1 increasing its deacetylation activity is an essential epigenetics mechanism of anti-atherogenesis by hydrogen sulfide[J]. Antioxid Redox Sign,2018,doi: 10.1089/ars.2017.7195. [Epub ahead of print]

[16] Ji L, Li L, Qu F, et al. Hydrogen sulphide exacerbates acute pancreatitis by over-activating autophagy via AMPK/mTOR pathway[J]. J Cell Mol Med,2016,20(12):2349-2361.

[17] Kanagy NL, Szabo C, Papapetropoulos A. Vascular biology of hydrogen sulfide[J]. Am J Phys Cell Physiol,2017,312(5):C537-C549.

[18] Fukami K, Fukami K, Sekiguchi F, et al. Hydrogen sulfide and T-type Ca^{2+} channels in pain processing, neuronal differentiation and neuroendocrine secretion[J]. Pharmacology,2017,99(3-4):196-203.

[19] Pal VK, Bandyopadhyay P, Singh A. Hydrogen sulfide in physiology and pathogenesis of bacteria and viruses[J]. IUBMB Life,2018,70(5):393-410.

[20] Liu H, Chang J, Zhao Z, et al. Effects of exogenous hydrogen sulfide on the proliferation and invasion of human Bladder cancer cells[J]. J Cancer Res Ther,2017,13(5):829-832.

[21] Wallace JL, Vaughan D, Dicay M, et al. Hydrogen sulfide-releasing therapeutics: translation to the clinic[J]. Antioxid Redox Signal,2017,28(16):1533-1540.

[22] Nguyen P, Leray V, Diez M, et al. Liver lipid metabolism[J]. J Anim Physiol Anim Nutr,2008,92(3):272-283.

[23] Mani S, Cao W, Wu L, et al. Hydrogen sulfide and the liver[J]. Nitric Oxide,2014,41:62-71.

[24] Savage DB, Semple RK. Recent insights into fatty liver, metabolic dyslipidaemia and their links to insulin resistance[J]. Curr Opin Lipidol,2010,21(4):329-336.

[25] Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: A whiff exploration that blossomed[J]. Physiol Rev,2012,92(2):791-896.

[26] Paul BD, Snyder SH. H_2S signalling through protein sulfhydration and beyond[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2012,13(8):499-507.

[27] Kabil O, Vitvitsky V, Banerjee R. Sulfur as a signaling nutrient through hydrogen sulfide[J]. Annu Rev Nutr,2014,34:171-205.

[28] Watanabe M, Osada J, Aratani Y, et al. Mice deficient in cystathionine β-synthase: animal models for mild and severe homocyst(e)inemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1995,92(5):1585-1589.

[29] Williams RH, Maggiore JA. Hyperhomocysteinemia: pathogenesis, clinical significance, laboratory assessment, and treatment[J]. Lab Med,1999,30(7):468-475.

[30] Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, et al. Hyper-homocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation[J]. Obstet Gynecol,2004,104(2):336-343.

[31] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ,2002, 325(7374):1202.

[32] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction[J]. Brain,2004,127(Pt 1):212-219.

[33] Guo HY, Xu FK, Lv HT, et al. Hyperhomocysteinemia independently causes and promotes atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice[J]. JGC,2014,11(1):74-78.

[34] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression[J]. Fundam Clin Pharmacol,2015,29(6):522-528.

[35] Dai H, Wang W, Tang X, et al. Association between homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: a cross-sectional study[J]. Nutr J,2016,15(1):102.

[36] Jain SK, Micinski D, Lieblong BJ, et al. Relationship between hydrogen sulfide levels and HDL-cholesterol, adiponectin, and potassium levels in the blood of healthy subjects[J]. Atherosclerosis, 2012,225(1):242-245.

[37] Namekata K, Enokido Y, Ishii I, et al. Abnormal lipid metabolism in cystathionine β-synthase-deficient mice, an animal model for hyperhomocysteinemia[J]. J Biol Chem,2004,279(51):52961-52969.

[38] Robert K, Nehmé J, Bourdon E, et al. Cystathionine β synthase deficiency promotes oxidative stress, fibrosis, and steatosis in mice liver[J]. Gastroenterology,2005,128(5):1405-1415.

[39] Hamelet J, Demuth K, Paul JL, et al. Hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta synthase deficiency induces dysregulation of genes involved in hepatic lipid homeostasis in mice[J]. J Hepatol,2007,46(1):151-159.

[40] Yang G, Wu L, Jiang B, et al. H_2S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine γ-lyase[J]. Science,2008,322(5901):587-590.

[41] Zhang XL, Wu YF, Wang YS, et al. The protective effects of probiotic-fermented soymilk on high-fat diet-induced hyperlipidemia and liver injury[J]. J Funct Foods,2017,30:220-227.

[42] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: A spectrum of clinical and pathological severity[J]. Gastroenterology,1999,116(6):1413-1419.

[43] Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol,2009,6(6):399-409.

[44] Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase[J]. Science,2001,292(5519):1160-1164.

[45] Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Atanasova P, et al. Differential effects of statins on endogenous H_2S formation in perivascular adipose tissue[J]. Pharmacol Res,2011,63(1):68-76.

[46] Thomson M, Al-Qattan KK, Bordia T, et al. Including garlic in the diet may help lower blood glucose, cholesterol, and triglycerides[J]. J Nutr,2006,136(3):800S-802S.

[47] Zeng T, Zhang CL, Song FY, et al. Garlic oil alleviated ethanol-induced fat accumulation via modulation of SREBP-1, PPAR-α, and CYP2E1[J]. Food Chem Toxicol,2012,50(3-4):485-491.

[48] Blackstone E, Morrison M, Roth MB. H_2S induces a suspended animation-like state in mice[J]. Science,2005,308(5721):518.

[49] Wallace JL, Blackler RW, Chan MV, et al. Anti-inflammatory and cytoprotective actions of hydrogen sulfide: translation to therapeutics[J]. Antioxid Redox Signal,2015,22(5):398-410.

[50] Tang XQ, Chen RQ, Ren YK, et al. ACS6, a hydrogen sulfide-donating derivative of sildenafil, inhibits homocysteine-induced apoptosis by preservation of mitochondrial function[J]. Med Gas Res,2011,16(1):20.

[51] Waters A, Torregrossa R, Gero D, et al. 229-RT01, A novel derivative of the mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor AP39, reversed hyperglycaemia-induced mitochondrial dysfunction in murine brain microvascular endothelial cells[J]. Free Radic Biol Med,2017,112:157-158.

[52] Zhao FL, Fang F, Qiao PF, et al. AP39, a mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, supports cellular bioenergetics and protects

against Alzheimer's by preserving mitochondrial function in APP/PS1 mice and neurons[J]. Oxid Med Cell Longev,2016,2016:8360738.

[53] Meng G, Zhu J, Xiao Y, et al. Hydrogen sulfide donor GYY4137 protects against myocardial fibrosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015,2015:691070.

[54] Qiu Y, Wu Y, Meng M et al. GYY4137 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via activation of the PHLPP-1/Akt/Nrf2 signaling pathway in diabetic mice[J]. J Surg Res,2018,225:29-39.

[55] Lv M, Liu Y, Xiao TH, et al. GYY4137 stimulates osteoblastic cell proliferation and differentiation via an ERK1/2-dependent anti-oxidant mechanism[J]. Am J Transl Res,2017,9(3):1183-1192.

[56] Sone K, Mori A, Sakamoto K, et al. GYY4137, an extended-release hydrogen sulfide donor, reduces NMDA-induced neuronal injury in the murine retina[J]. Biol Pharm Bull,2018,41(4):657-660.

[57] Lee ZW, Teo XY, Song ZJ, et al. Intracellular Hyper-acidification potentiated by hydrogen sulfide mediates invasive and therapy resistant cancer cell death[J]. Front Pharmacol,2017,8:763.

[58] Liang YF, Zhang DD, Yu XJ, et al. Hydrogen sulfide in paraventricular nucleus attenuates blood pressure by regulating oxidative stress and inflammatory cytokines in high salt-induced hypertension[J]. Toxicol Lett,2017,270:62-71.

收稿日期：2018-07-17

郭晓华, 张迁, 李敏艳, 等. 硫化氢在肝脏脂代谢中的生物学功能[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2019,11(1):17-22.

·编者·作者·读者·

《中国肝脏病杂志（电子版）》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好发挥医学学术性电子期刊的文献作用，方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献，现将文献著录和引用规范试用说明如下。

1.在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范，片头应有片名、著作者姓名及单位，片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。

2.视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方，方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式：周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1).

3.视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献：在正片结束后（即制作者及出版者署名前）列出本片的所有引用文献，引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献：作者引用的文献须随幻灯同页面标注，标注在当前页面最下方，格式：[1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录，并在幻灯课件最后再次按顺序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2015文后参考文献著录规则”（即同文本文章的文献著录格式）。

本刊编辑部