

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2021.05.017

· 综述 ·

H₂S 在结直肠癌中的作用及其临床应用

The effect and clinical application of hydrogen sulfide in colorectal cancer

党鹏凯^{1,2}综述; 闵建平², 刘国安¹审阅(1. 西北师范大学生命科学学院, 甘肃 兰州 730070; 2. 甘肃省肿瘤医院/甘肃省医学科学院转化医学研究中心, 甘肃 兰州 730050)

[摘要] 硫化氢(H₂S)是近年来在哺乳动物体内发现的第三种气体信号分子。H₂S通过多种信号转导途径在人体的多个生理系统以及肿瘤的发生发展中发挥重要的调节作用。本文对于H₂S的生物学特点、内源性H₂S的产生途径及其在结直肠癌发生发展中的作用作一综述,并详细探讨H₂S的抑制剂、H₂S供体、H₂S与化疗药物或新型纳米材料联合在结直肠癌精准治疗方面的最新研究进展。针对H₂S及其相关信号通路的药物前体或治疗策略在结直肠癌的治疗研究中已展现出巨大的潜力,有必要引起更广泛的关注。

[关键词] 硫化氢; 结直肠癌; 调控机制

[中图分类号] R735.3; R730.5 **[文献标识]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)05-0537-08

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,2018年全球新增CRC病例180万^[1],其发生率随着工业化和城市化而增加^[2]。在美国,CRC是第三大致命癌症,据估计2020年美国CRC新增病例为147 950例,死亡病例为53 200例^[3]。中国CRC的发病率和病死率均保持上升趋势,2018年中国癌症统计报告^[4]显示,我国CRC发病率和病死率在全部恶性肿瘤中分别位居第3及第5位,当年新发病例37.6万,死亡病例19.1万。CRC的发病率农村远高于城市,多数病人在确诊时已属于中晚期。

手术切除是CRC的主要治疗手段,可能具有治愈作用,但对于转移和复发的病人,尚未找到有效治疗方法^[5]。有相当一部分患者患有播散性疾病,且超过一半的患者在手术后复发并死于并发症^[6]。因此,在CRC的治疗中,亟待发现新的诊断标志物和治疗靶点,以便开发新的治疗策略,开展精准治疗。笔者团队近10年来持续关注H₂S的研究进展并且开展了相关实验^[7]。国内外越来越多的研究报道显示,气体信号分子H₂S是CRC临床治疗方面颇具潜力的分子靶点。

H₂S是继一氧化氮(NO)和一氧化碳(CO)之后发现的第三种气体信号分子,由哺乳动物体内的多种酶系统产生^[8]。然而认识到这一点,却经历了漫长的时间。300年前,H₂S被认为是一种有毒的气体分子^[9],直到1996年,日本KIMURA团队^[10]首次报告H₂S在哺乳动物中枢神经系统发挥内源性调节作用,从此H₂S便站在了科研舞台的聚光灯下。21世纪初,国内外学者在心血管疾病模型中发现H₂S可能是一种新型的血管功能调节剂^[11-12]。之后诸多研究报道陆续显示,H₂S通过多种信号转导途径在人类的泌

尿生殖系统^[13]、骨骼发育和骨骼肌功能^[14]、免疫功能^[15]、神经退行性疾病^[16]以及肿瘤的发生发展^[17-18]中均扮演重要角色。

H₂S在肠道中的生理学作用及其在肠道疾病中的病理机制,是近年来的研究热点之一。研究显示,H₂S在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[19]和CRC^[20]的发生发展中扮演着重要的作用。伴随着对H₂S在CRC发生发展中作用的深入探索,其作为抗癌靶点的潜质也一并受到越来越多的关注^[21]。本文将对H₂S的生物学特点、细胞内源性与肠道外源性H₂S的产生途径及其在CRC中的作用机制进行综述,并且对H₂S的抑制剂、H₂S的供体、H₂S与化疗药物或新型纳米材料联合在CRC治疗研究方面的最新进展进行探讨。

1 H₂S的生物学特点

体内的H₂S主要有内源性和外源性两种生成途径。内源性途径是指由细胞内合成H₂S的关键酶所参与和调控的H₂S生成途径。这种途径普遍存在于

[基金项目] 甘肃省卫生行业科研计划管理项目(No.GWGL2014-51); 甘肃省中医药管理局科研课题(No. GZK-2018-39); 甘肃省卫生行业科研计划项目(No. GWWSKY2019-96)。Project supported by the Health Industry Scientific Research of Gansu Provincial Health Commission (No. GWGL2014-51), the Scientific Research Project of Gansu Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No. GZK-2018-39), and the Scientific Research Program of Health Industry of Gansu Province (No. GWWSky2019-96)

[作者简介] 党鹏凯(1994-),男,硕士生,主要从事肿瘤标志物筛选与信号转导研究,E-mail:27207148@qq.com

[通信作者] 刘国安(LIU Guoan, corresponding author),博士,教授,硕士生导师,主要从事天然产物抗肿瘤活性研究与肿瘤信号转导研究,E-mail:liuguoan@nwnu.edu.cn

人体内的各种组织器官,只是不同的组织器官中,调控 H_2S 生成的关键酶的水平有所不同。外源性途径是指在肠道环境中,由肠道硫酸盐还原菌参与的 H_2S 生成途径。

1.1 内源性 H_2S 的合成与代谢

人体的内源性 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, CSE)和巯基丙酮酸转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)这三种酶作为核心的酶系统合成。细胞质内 H_2S 由CBS和(或)CSE催化L-半胱氨酸(L-cysteine, L-Cys)生成;在线粒体中,3-MST催化巯基丙酮酸产生 H_2S 。胞质内CBS和CSE的催化作用是内源性 H_2S 生成的主要途径^[22]。

小鼠结肠中 H_2S 的浓度范围为0.2~1.0 mmol/L,健康成年人的肠道中其浓度范围为0.3~3.4 mmol/L^[23]。在正常条件下,机体内大约70%的 H_2S 是通过酶系统催化底物半胱氨酸产生,其余30%通过酶催化同型半胱氨酸产生^[24]。在人体内,1/3的 H_2S 以气体形式存在,2/3以其前体硫氢化钠(NaSH)的形式储存,机体通过严密调节生物合成与代谢,将血液和组织中的 H_2S 保持在稳态水平^[25]。 H_2S 具有极强的脂溶性,在亲脂性溶剂中的溶解度是水中的5倍,因此可以穿透细胞膜,发挥多种调节功能。

H_2S 的分解代谢主要有氧化、甲基化修饰和肺换气呼出3种方式。氧化分解是体内绝大部分 H_2S 的代谢方式。在线粒体内,大量的 H_2S 转化为其氧化产物亚硫酸盐、硫代硫酸盐和硫酸盐,这些产物经肾脏排出体外;在细胞质中, H_2S 先被甲基化为甲硫醇,甲硫醇可以被硫醇S-甲基转移酶进一步甲基化成无毒的二甲基硫醚,这些产物经肠道排出^[26]。高浓度的 H_2S 还可以通过肺脏换气呼出体外。研究发现,人体在感染性休克^[27]、失血性休克^[28]和慢性阻塞性肺疾病^[29]等病理状态下过度产生 H_2S 时,患者的呼气中可检测到 H_2S 的存在。

1.2 肠道硫酸盐还原菌与外源性 H_2S 的生成

肠道细菌是人体肠道的组成部分,对人体健康具有重要影响。他们参与维持人体内合成与代谢平衡,在提供营养和消化食物方面发挥关键作用。在人的肠道中,细菌数可达 1×10^{14} 个,目前鉴定出多达2 172种菌。

H_2S 是最早被识别的细菌分解产物之一^[30]。硫的还原和氧化由两组不同的细菌处理。前者包括硫酸盐还原细菌(sulfate-reducing bacteria, SRB)和还原硫细菌,而后者包括硫氧化细菌和硫化物氧化细菌^[31]。在肠道环境中,他们都有助于平衡肠道的 H_2S

水平。其中,SRB属于最古老的细菌形式,其利用多种底物(包括氢、短链脂肪酸、醇和氨基酸等)将硫和含硫化合物还原为 H_2S ^[32]。由于结肠上皮细胞具有高效率的线粒体 H_2S 氧化途径,因此结肠组织可以适应源自肠道微生物代谢产生的高水平 H_2S 暴露^[33],这与大多数其他组织有所不同。

在人类结肠中,SRB通过还原硫酸盐、亚硫酸盐、硫代硫酸盐等硫氧化产物而生成 H_2S ,进而参与结肠的生理和病理进程^[34]。研究^[35]显示,肠道中的SRB可能与肠易激综合征、代谢综合征、IBD、CRC等疾病的发生发展有重要关系,肠道产生的 H_2S 和结肠细菌产生的次级胆汁酸,是导致CRC的风险因素^[36]。因此,可以考虑通过调控饮食结构,从而调节SRB的菌群数量,影响肠道 H_2S 的生成,进而影响肠道的生理和病理状态,这或可为预防和治疗结直肠疾病,提供了一种新的思路^[37]。

2 H_2S 在CRC中的作用

关于内源性 H_2S 在CRC中的作用,目前主要集中在研究CRC肿瘤组织或体外培养的肿瘤细胞内合成 H_2S 的三种关键酶CBS、CSE和3-MST的表达水平,以及分别沉默或抑制这3种酶对体外培养的肿瘤细胞增殖的影响。对于外源性 H_2S 的研究,主要是通过向体外培养的肿瘤细胞中添加 H_2S 的供体如NaSH或AP39等,研究其对肿瘤细胞增殖及细胞信号通路的影响。此外, H_2S 参与调控结直肠癌细胞呼吸,并在慢性肠道炎症向CRC发展的进程中发挥重要作用。

2.1 内源性/外源性 H_2S 对结肠癌细胞的作用

CBS在结肠癌组织样品中呈高水平表达。SZABO团队^[38]将人类结肠癌标本与患者匹配的正常黏膜组织进行对比,发现癌组织中 H_2S 合成酶CBS选择性上调,而其他两种合成 H_2S 的酶CSE和3-MST的表达保持不变。与非恶性结肠上皮细胞系(NCM356)相比,源自结肠腺癌的组织系(HCT116、HT-29、LoVo)也表现出选择性的CBS上调。YUE等^[39]使用免疫组化方法分析11例人CRC样本,发现与成对的正常结肠上皮组织相比,CRC样本中的CBS亦呈现高表达。

深入研究发现,内源性CBS的增高刺激了结肠癌细胞的能量代谢与细胞增殖。与之相反,使用shRNA沉默CBS或使用氨基氧乙酸(aminoxyacetic acid, AOAA)对CBS进行抑制,降低了CRC细胞系HCT116的增殖与迁移;与此同时,沉默CBS可降低肿瘤异种移植物的生长并且抑制新血管的密度,提示内源性 H_2S 在肿瘤血管生成中具有重要作用^[38]。

机制研究^[40]发现, CBS 沉默导致的细胞增殖抑制与 HCT116 细胞中的氧化磷酸化和糖酵解的减弱以及 H₂S 介导的 PI3K 激活有关。

不仅是 CBS 表现出上述特性, CSE 与 3-MST 的高表达也能促进体外培养的结肠癌细胞增殖与迁移。有报道^[41], CSE 的基因表达在转录水平上受 Wnt 途径调控, 通过 Wnt3a 或 LiCl 激活 Wnt 途径, 可增加 CSE 的 mRNA 转录和蛋白表达水平; 反之, siRNA 介导的 β -catenin 沉默, 则可降低 CSE 的 mRNA 转录和蛋白表达水平。使用 shRNA 沉默 CSE 或者使用 PAG 抑制 CSE, 均可抑制裸鼠体内 SW480 细胞的增殖、迁移, 并抑制异种移植肿瘤的生长。3-MST 的作用与 CSE 相似^[42]。

然而, 外源性 H₂S 对结肠癌细胞的增殖具有抑制作用。有研究^[43]使用 H₂S 的供体 NaHS 处理人结肠癌 HCT116 和 SW480 细胞, 导致 Akt 和 ERK 的磷酸化, 抑制了人结肠癌细胞的增殖, 而这种作用是通过 p21 (Waf1/Cip1) 表达增加和 NO 生成的减少所介导的。

内源性 H₂S 之所以能够促进 CRC 细胞系的增殖, 可能主要与 H₂S 增强癌细胞的抗氧化防御并且促进癌细胞的 DNA 保护有关。氧化还原平衡改变是癌细胞的一个共同特征, 与正常细胞相比, 癌细胞通常表现出持续较高的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平。因此, 癌细胞具有增强的抗氧化系统, 可保护癌细胞免受氧化损伤, 并可能有助于癌细胞发展耐药性。而 H₂S 可以清除自由基并增强抗氧化酶 (如谷胱甘肽过氧化物酶等) 的活性, 从而增强细胞的抗氧化防御系统^[44]。在增进癌细胞的 DNA 保护方面, 有研究^[45]显示在氧化应激条件下, 细胞中添加线粒体靶向 H₂S 供体 AP39, 可提高细胞内 H₂S 水平, 从而保护内皮细胞线粒体 DNA 的完整性。

2.2 H₂S 参与 MDSC 促进结肠炎相关癌症

慢性肠道炎症是胃肠道恶性肿瘤的主要危险因素^[46]。荟萃分析估计, 溃疡性结肠炎患者患病 10 年后罹患 CRC 的风险为 2%, 患病 20 年后风险为 8%, 患病 30 年后风险为 18%^[47]。H₂S 在慢性肠道炎症向 CRC 发展的进程中起重要作用。

癌细胞的免疫逃逸是 CRC 发生发展的主要因素之一。临床研究证明, MDSC 在 CRC 的免疫逃逸中发挥着关键作用, MDSC 通过抑制 T 细胞和调节天然免疫促进 CRC 的发生和发展。在深入探索 MDSC 和 H₂S 在结肠炎向 CRC 发展中的作用方面, 有报道显示^[48], 使用感染肝螺旋杆菌 (*helicobacter hepaticus*, Hh) 引起天然免疫介导的 IBD 小鼠模型进行研究, 该模型与人 IBD 非常相似, 这种靶向 Hh 感染模型具有诱导 IBD 与 CRC 的能力。有研究^[49]发现, 长时间应

用 H₂S 供体二烯丙基三硫 (diallyltrisulfide, DATS) 经口作用于小鼠后, 抑制了 Hh 感染小鼠结肠中 G-MDSCs (granulocytic MDSCs) 的聚集, 证明 H₂S 参与 MDSCs 促进结肠炎相关 CRC 的免疫抑制。

2.3 H₂S 的代谢与结肠癌细胞呼吸

H₂S 是细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase, CcOX) 抑制剂, 在生理进程中起信号传导作用。内源性 H₂S 主要通过包括硫化物-醌氧化还原酶 (SQR) 的线粒体硫化物氧化途径代谢, 将 H₂S 衍生的电子注入呼吸链, 刺激 O₂ 消耗和 ATP 合成^[50]。在缺氧条件下, H₂S 具有更高的稳定性, 并且可以以较高的水平合成, 对细胞具有保护作用^[51]。

结肠癌细胞呼吸与内源性 H₂S 代谢相关。与常氧条件下生长的细胞相比, 缺氧环境下 (1% O₂) 培养 24 h 后的 SW480 结肠癌细胞, 其硫化物活性降低了 25%, 基础 O₂ 呼吸降低了 63%, 细胞内的线粒体含量降低了 45%^[52]。此外, 有研究^[53]显示, 在培养的 HT-29 细胞中加入 1 mmol/L 的 H₂S 供体 NaSH (可溶解释放 H₂S), 培养 1.5 h 后检测细胞培养液中 S 离子的浓度为 0.7 mmol/L, 培养 7 h 后 S 离子的浓度小于 10 μ mol/L, 间接证明了细胞培养液中的 H₂S 进入了细胞内。这种处理使得 HT-29 细胞的活力降低, 其机制可能是细胞色素 C 氧化酶活力降低、细胞耗氧量减少, 线粒体呼吸链轻度解偶联。

3 H₂S 与 CRC 的治疗研究

目前, 国内外已有许多研究团队将 H₂S 作为 CRC 的潜在治疗靶点, 并在结直肠肿瘤细胞系和动物实验层面开展深入研究。主要的研究策略包括: 通过抑制肿瘤细胞内 H₂S 的合成酶而抑制 H₂S 的生成; 细胞外添加能释放 H₂S 的供体化合物; 将 H₂S 的抑制剂与化疗药物联合使用, 以及由 H₂S 介导的作用于肿瘤微环境的纳米粒子治疗。

3.1 CBS 抑制剂

氨基氧乙酸 (aminooxyacetic acid, AOAA) 是一种常用的 CBS 抑制剂, 在 H₂S 的实验研究领域广泛使用。用 AOAA 处理体外培养结肠癌细胞后, 内源性 H₂S 生成减少, 从而抑制了结肠癌细胞增殖和迁移^[54]。有学者^[55]在 AOAA 上添加了甲酯基团, 增强了细胞摄取 AOAA 的能力, 可以进一步抑制 CBS 的活性。AOAA 的其他作用机制可能包括降低内源性抗氧化剂谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 的水平, 从而削弱 GSH 对 ROS 的消除作用^[56]。

此外, 有研究团队^[57]通过使用 H₂S 探针分析, 对包含 1 900 种化合物的小型化学文库进行了筛选。最终得到 1,4-萘醌^[58]和橘皮素^[59]两个化合物, 他们可

以选择性地抑制 CBS 的活性,被认为是潜在的抗癌分子,尤其是针对于 CRC。

shRNA 介导的 CBS 基因沉默^[60]与药理抑制 CBS 活性的作用非常相似,其作用降低了 CRC 细胞的增殖和迁移,在肿瘤/内皮细胞共培养物中减少了内皮细胞迁移,抑制了线粒体功能(耗氧量,ATP 转换和呼吸储备能力)和 CRC 细胞的糖酵解,以及抑制了异种植物的生长并且降低了新血管的密度。

3.2 H₂S 供体

Na₂S 和 NaHS 是具有主链结构的硫化盐分子,易溶于水形成 H₂S 和 HS⁻从而发挥生物学效应,是 H₂S 实验研究中最常用的 H₂S 供体,对结肠癌细胞的增殖具有抑制作用^[61-62]。二硫代磷酸酯衍生物 GYY4137 是人工合成的 H₂S 供体^[63],其抗癌作用在体外和体内实验中已得到验证。GYY4137 通过 SG2/M 细胞周期阻滞,诱导凋亡和坏死,抑制人结直肠癌细胞系 Caco-2 增殖^[64]。值得一提的是,GYY4137 诱导癌细胞凋亡的同时,不会影响非癌细胞的细胞活性^[65]。

有学者在非甾体抗炎药(Non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)的基础上合成了一种新的释放 H₂S 的化合物(HS-NSAID),其不仅保留了原有药物的作用,还能稳定释放 H₂S。研究^[66]发现,使用 HS-NSAID 处理结肠癌 HT-29 等实体瘤和白血病来源的共 11 个癌细胞株,结果表明,HS-NSAID 对 11 个癌细胞株的生长均具有抑制作用。通过单独使用 HS-NSAID 或 NSAID 对亲代癌细胞进行抑制,实验发现若要达到同样的抑制程度,NSAID 所需要的浓度为 HS-NSAID 的 38~1 300 倍。说明与 NSAID 相比,HS-NSAID 具有更强的抗癌活性。上述一系列针对 H₂S 供体的研究,为 H₂S 供体转化为肿瘤治疗药物提供了重要的实验依据。

3.3 H₂S 抑制剂与化疗药物联合

H₂S 不仅调控肿瘤细胞的增殖和凋亡,还可影响肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,或者增强肿瘤细胞对化疗药的敏感性。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)被广泛应用于 CRC 的治疗^[67],对 5-FU 产生耐药性是结肠癌患者化疗获益的主要障碍。研究^[68]发现,利用 shRNA 通过慢病毒载体抑制结肠癌细胞系 H₂S 合成,可以逆转结肠癌细胞对 5-FU 的获得性耐药,在体外和体内实验中均显著提高了结肠癌细胞株对 5-FU 的敏感性。此外,AOAA 与奥沙利铂(oxaliplatin, OXA)联合使用,增加了 OXA 诱导的结肠癌细胞系 HCT116 与 HT29 中的 ROS 水平,并减弱癌细胞中 GSH 的合成,从而增强结肠癌细胞对 OXA 的敏感性^[56]。

3.4 H₂S 协同纳米材料

由肿瘤微环境触发的纳米粒子治疗剂可以有效提高对肿瘤细胞的杀伤能力,逆转肿瘤多药耐药,同时减少肿瘤治疗的毒副作用^[69-70]。目前已有多项用于肿瘤特异性 H₂S 活化的药用纳米材料,在结肠癌的精确定治疗方面展现出了巨大潜力。

由金属离子与有机配体配位的团簇组成的金属-有机骨架(metal-organic frameworks, MOF),由于其特殊的组分、高度多孔的纳米结构、更大的比表面积和良好的生物相容性等,已成为生物医学研究领域的一类新材料。到目前为止,许多 MOF 已经被开发用于成像和治疗目的,MOF 独特的多孔纳米结构使吸附和储存各种物质成为可能,特别是气体分子^[71]。因此,有研究者采用内源性生物标志物触发的“开启”策略,研发内源性 H₂S 激活的铜金属有机骨架(Cu-MOF; HKUST-1)纳米酶^[72]与锰基纳米材料^[73],原位产生治疗剂,可协同介导 H₂S 激活的近红外光热疗法和化学动力学疗法,实现结肠癌的精确定治疗。

由于过量产生的 H₂S 促进 CRC 细胞的增殖,有研究^[74]开发了基于 H₂S 的级联反应增强的用于结肠癌治疗的生物相容性梭形氧化铁-氢氧化铁纳米簇(FeOOH NS)纳米系统,可以通过还原反应有效清除内源性 H₂S,从而阻止结肠癌细胞的生长。此外,由高水平的 H₂S 驱动的级联产生的 FeS 具有近红外触发的光热治疗能力和 Fe²⁺介导的铁死亡作用,FeOOH-NS 还可作为一种有效的 MRI 造影剂“点亮”肿瘤组织^[75]。

基于 Fe²⁺介导的芬顿(Fenton)反应的化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)也是一种新兴的肿瘤治疗策略。然而,作为 CDT 催化剂的 Fe²⁺,其 Fe³⁺向 Fe²⁺转化速率缓慢,这大大限制其在肿瘤组织中催化 Fenton(样)反应的速度,从而阻碍了 CDT 的进一步应用。基于鞣花酸-铁-牛血清白蛋白(EA-Fe@BSA)纳米颗粒,有研究者^[75]开发了内源性 H₂S 加速 Fe³⁺向 Fe²⁺转化和光热协同增强的 CDT 策略。这种基于内源性 H₂S 促进 Fe³⁺向 Fe²⁺转化以及 PTT 光热疗法(photothermal therapy, PTT)加速的策略允许在体外和体内进行有效的 Fenton 反应介导的 CDT,具有精准治疗 CRC 的潜力。

异常的肿瘤微环境,如缺氧或低 pH,导致目前肿瘤治疗耐药性的产生。多功能给药系统的开发,呈现出对肿瘤微环境(TME)的特异性响应,已经被广泛应用。有研究^[76]设计并制备了沸石咪唑骨架-8(ZIF-8)包覆 ZnS 纳米粒子,用于 H₂S 释放 H⁺从而放大替拉扎明(Tirapazamine, TPZ)在酸性环境中对肿瘤细胞的杀伤作用,实现协同治疗,这项设计用于 ICG/TPZ(Indocyanine Green, 吲哚菁绿/Tirapazamine,

替拉扎明)分子的共传递,称为 ZnS@ZIF-8/ICG/TPZ (ZSZIT)。ZSZIT 在 808 nm 近红外照射下表现出级联光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)和缺氧激活的化疗作用。同时,ZSZIT 在肿瘤酸性环境下降解,ZnS 核产生的 H₂S 可抑制过氧化氢酶的表达,导致肿瘤细胞内的 H₂O₂ 无法转变为 O₂,从而加重肿瘤细胞内的缺氧状况,有利于 TPZ 药物在缺氧环境中被激活并发挥抗肿瘤作用。与此机制类似的一种可激活的热敏纳米系统(Bi₂S₃-Ag₂S-DATS@BSA-N3NYS),可以原位释放 H₂S,展示出良好的协同抗癌效果^[7]。

对于 H₂S 药理作用,有学者提出“钟型曲线”理论来加以阐释,即:低剂量的(内源性)H₂S 促进肿瘤细胞增殖;高剂量的(外源性)H₂S 抑制肿瘤细胞增殖^[7]。这或许有助于解释上述有些实验研究之间看似矛盾的现象。

4 结 语

综上,H₂S 在 CRC 的发生发展中扮演着重要角色,然而,用于结直肠癌 H₂S 研究的人体组织样本规模较小,人种或不同地区、不同饮食结构之间是否存在差别,也尚未见有更多报道。基于当前的技术手段,有必要使用高通量检测技术,对临床诊断以及治疗前后人结直肠癌组织样本中 H₂S 的相关基因、mRNA 和蛋白,从基因组、转录组和蛋白组水平进行大样本研究,结合肿瘤患者的临床和病理资料,进一步深入明确结直肠癌 H₂S 表达特征,构建更为详细的 H₂S 相关信号通路网络,这对于切实推进 H₂S 相关药物的临床研究,具有重要的基础和实用性意义。

针对 H₂S 及相关其信号通路的前体药物与治疗策略,尤其是纳米离子治疗剂在 CRC 的治疗研究中已经展现出巨大的潜力。如果增加此类药物在体内实验的多组学联合分析数据,对于这些药物的精准释放以及毒副作用控制和进一步拓展其临床应用研究,都具有重要的推动作用。

[参 考 文 献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424. DOI:10.3322/caac.21492.
- [2] LABIANCA R, BERETTA G D, KILDANI B, et al. Colon cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 74(2): 106-133. DOI:10.1016/j.critrevonc.2010.01.010.
- [3] NIH Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer [EB/OL] [2020-11-10]. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8):561-585. DOI:10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- [5] BELLIK L, GERLINI G, PARENTI A, et al. Role of conventional treatments on circulating and monocyte-derived dendritic cells in colorectal cancer[J]. *Clin Immunol*, 2006, 121(1): 74-80. DOI: 10.1016/j.clim.2006.06.011.
- [6] EBANS M D, ESCOFET X, KARANDIKAR S S, et al. Outcomes of resection and non-resection strategies in management of patients with advanced colorectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2009, 7: 28. DOI:10.1186/1477-7819-7-28.
- [7] 刘国安, 杨玲, 常锦春, 等. 多种体系中 NaHS 抗氧化活性的研究 [J]. *华中师范大学学报(自然科学版)*, 2013, 47(2): 242-245. DOI: 10.3969/j.issn.1000-1190.2013.02.022.
- [8] WANG R. Hydrogen sulfide: the third gasotransmitter in biology and medicine[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1061-1064. DOI:10.1089/ars.2009.2938.
- [9] BEAUCHAMP R O Jr, BUS J S, POPP J A, et al. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity[J]. *Crit Rev Toxicol*, 1984, 13(1): 25-97. DOI:10.3109/10408448409029321.
- [10] ABE K, KIMURA H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator[J/OL]. *J Neurosci*, 1996, 16(3): 1066-1071[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6578817/>. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996.
- [11] 耿彬, 闫辉, 钟光珍, 等. 硫化氢-心血管功能调节的新型气体信号分子 [J]. *北京大学学报(医学版)*, 2004, 36(1): 106-106. DOI: 10.3321/j.issn:1671-167X.2004.01.025.
- [12] DU J B, HUI Y, CHEUNG Y, et al. The possible role of hydrogen sulfide as a smooth muscle cell proliferation inhibitor in rat cultured cells[J]. *Heart Vessels*, 2004, 19(2): 75-80. DOI: 10.1007/s00380-003-0743-7.
- [13] D'EMMANUELE DI VILLA BIANCA R, FUSCO F, MIRONE V, et al. The role of the hydrogen sulfide pathway in male and female urogenital system in health and disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 27(10): 654-668. DOI:10.1089/ars.2017.7079.
- [14] BEHERA J, TYAGI S C, TYAGI N. Role of hydrogen sulfide in the musculoskeletal system[J]. *Bone*, 2019, 124: 33-39. DOI: 10.1016/j.bone.2019.03.034.
- [15] DILEK N, PAPAPETROPOULOS A, TOLIVER-KINSKY T, et al. Hydrogen sulfide: an endogenous regulator of the immune system[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105119. DOI:10.1016/j.phrs.2020.105119.
- [16] ZHONG H M, YU H, CHEN J J, et al. Hydrogen sulfide and endoplasmic Reticulum stress: a potential therapeutic target for central nervous system degeneration diseases[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 702 [2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7240010/>. DOI:10.3389/fphar.2020.00702.
- [17] HELLMICH M R, SZABO C. Hydrogen sulfide and cancer[J/OL]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 230: 233-241[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665975/>. DOI: 10.1007/978-3-319-18144-8_12.
- [18] GIUFFRÈ A, TOME C S, FERNANDES D, et al. Hydrogen sulfide metabolism and signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1219:335-353. DOI:10.1007/978-3-030-34025-4_17.
- [19] WALLACE J L, VONG L, MCKNIGHT W, et al. Endogenous and exogenous hydrogen sulfide promotes resolution of colitis in rats[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(2): 569-578, 571-578. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.012.

- [20] CAI W J, WANG M J, JU L H, et al. Hydrogen sulfide induces human colon cancer cell proliferation: role of Akt, ERK and p21[J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(6): 565-572. DOI:10.1042/CBI20090368.
- [21] HELLMICH M R, COLETTA C, CHAO C, et al. The therapeutic potential of cystathionine β -synthetase/ hydrogen sulfide inhibition in cancer[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(5): 424-448. DOI: 10.1089/ars.2014. 5933.
- [22] WILLIS C L, R GIBSON G, ALLISON C, et al. Growth, incidence and activities of dissimilatory sulfate-reducing bacteria in the human oral cavity[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1995, 129(2/3): 267-271. DOI:10.1111/j.1574-6968.1995.tb07591.x.
- [23] ROWAN F E, DOCHERTY N G, COFFEY J C, et al. Sulphate-reducing bacteria and hydrogen sulphide in the aetiology of ulcerative colitis[J]. *Br J Surg*, 2009, 96(2): 151-158. DOI:10.1002/bjs.6454.
- [24] CHIKU T, PADOVANI D, ZHU W D, et al. H₂S biogenesis by human cystathionine gamma-lyase leads to the novel sulfur metabolites lanthionine and homolanthionine and is responsive to the grade of hyperhomocysteinemia[J/OL]. *J Biol Chem*, 2009, 284(17): 11601-11612[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670165/>. DOI:10.1074/jbc.M808026200.
- [25] VICENTE J B, MALAGRINÒ F, ARESE M, et al. Bioenergetic relevance of hydrogen sulfide and the interplay between gasotransmitters at human cystathionine β -synthase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1127-1138. DOI: 10.1016/j.bbabo.2016.03.030.
- [26] WEISIGER R A, PINKUS L M, JAKOBY W B. Thiol S-methyltransferase: suggested role in detoxication of intestinal hydrogen sulfide[J]. *Biochem Pharmacol*, 1980, 29(20): 2885-2887. DOI:10.1016/0006-2952(80)90029-5.
- [27] HUI Y, DU J B, TANG C S, et al. Changes in arterial hydrogen sulfide (H₂S) content during septic shock and endotoxin shock in rats[J]. *J Infect*, 2003, 47(2): 155-160. DOI:10.1016/s0163-4453(03)00043-4.
- [28] MOK Y Y, ATAN M S, YOKE PING C, et al. Role of hydrogen sulphide in haemorrhagic shock in the rat: protective effect of inhibitors of hydrogen sulphide biosynthesis[J/OL]. *Br J Pharmacol*, 2004, 143(7): 881-889[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1575944/>. DOI:10.1038/sj.bjp.0706014.
- [29] SUN Y, WANG X M, CHEN Y H, et al. Exhaled hydrogen sulfide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with exhaled nitric oxide[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(17): 3240-3244.
- [30] SHATALIN K, SHATALINA E, MIRONOV A, et al. H₂S: a universal defense against antibiotics in bacteria[J]. *Science*, 2011, 334(6058): 986-990. DOI:10.1126/science.1209855.
- [31] WANG R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(2): 791-896. DOI:10.1152/physrev.00017.2011.
- [32] SCANLAN P D, SHANAHAN F, MARCHESI J R. Culture-independent analysis of desulfobivriosis in the human distal colon of healthy, colorectal cancer and polypectomized individuals[J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2009, 69(2): 213-221. DOI:10.1111/j.1574-6941.2009.00709.x.
- [33] LIBIAD M, VITVITSKY V, BOSTELAAR T, et al. Hydrogen sulfide perturbs mitochondrial bioenergetics and triggers metabolic reprogramming in colon cells[J/OL]. *J Biol Chem*, 2019, 294(32): 12077-12090[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690701/>. DOI:10.1074/jbc.RA119.009442.
- [34] KUSHKEVYCH I, CEJNAR J, TREML J, et al. Recent advances in metabolic pathways of sulfate reduction in intestinal bacteria[J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): E698[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140700/>. DOI:10.3390/cells9030698.
- [35] KUSHKEVYCH I, CASTRO SANGRADOR J, DORDEVIĆ D, et al. Evaluation of physiological parameters of intestinal sulfate-reducing bacteria isolated from patients suffering from IBD and healthy people[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1920. DOI: 10.3390/jcm9061920.
- [36] WOLF P G, GASKINS H R, RIDLON J M, et al. Effects of taurocholic acid metabolism by gut bacteria: a controlled feeding trial in adult African American subjects at elevated risk for colorectal cancer[J/OL]. *Contemp Clin Trials Commun*, 2020, 19: 100611[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363648/>. DOI:10.1016/j.conctc.2020.100611.
- [37] NGUYEN L H, MA W J, WANG D D, et al. Association between sulfur-metabolizing bacterial communities in stool and risk of distal colorectal cancer in men[J/OL]. *Gastroenterology*, 2020, 158(5): 1313-1325[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7384232/>. DOI:10.1053/j.gastro.2019.12.029.
- [38] SZABO C, COLETTA C, CHAO C L, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine- β synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(30): 12474-12479 [2020-11-16]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725060/>. DOI:10.1073/pnas.1306241110.
- [39] YUE T H, ZUO S, BU D F, et al. Aminooxyacetic acid (AOAA) sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin via exaggerating apoptosis induced by ROS[J/OL]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1828-1838[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052847/>. DOI: 10.7150/jca.35375.
- [40] SZABO C, HELLMICH M R. Endogenously produced hydrogen sulfide supports tumor cell growth and proliferation[J/OL]. *Cell Cycle*, 2013, 12(18): 2915-2916[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3875657/>. DOI:10.4161/cc.26064.
- [41] FAN K, LI N, QI J J, et al. Wnt/ β -catenin signaling induces the transcription of cystathionine- γ -lyase, a Stimulator of tumor in colon cancer[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(12): 2801-2808. DOI: 10.1016/j.cellsig.2014. 08.023.
- [42] AUGSBURGER F, RANDI E B, JENDLY M, et al. Role of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the regulation of proliferation, migration, and bioenergetics in murine colon cancer cells[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 447. DOI:10.3390/biom10030447.
- [43] CAI W J, WANG M J, JU L H, et al. Hydrogen sulfide induces human colon cancer cell proliferation: role of Akt, ERK and p21[J]. *Cell Biol Int*, 2010, 34(6): 565-572. DOI:10.1042/CBI20090368.
- [44] MISAK A, KURAKOVA L, GOFFA E, et al. Sulfide (Na₂S) and polysulfide (Na₂S₂) interacting with doxycycline produce/scavenge superoxide and hydroxyl radicals and induce/inhibit DNA cleavage [J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(6): E1148[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470963/>. DOI: 10.3390/molecules

- 24061148.
- [45] SZCZESNY B, MÓDIS K, YANAGI K, et al. AP39, a novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide donor, stimulates cellular bioenergetics, exerts cytoprotective effects and protects against the loss of mitochondrial DNA integrity in oxidatively stressed endothelial cells in vitro[J/OL]. *Nitric Oxide*, 2014, 41: 120-130[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4225488/>. DOI: 10.1016/j.niox.2014.04.008.
- [46] ULLMAN T A, ITZKOWITZ S H. Intestinal inflammation and cancer [J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(6): 1807-1816. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.057.
- [47] EADEN J A, ABRAMS K R, MAYBERRY J F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis[J/OL]. *Gut*, 2001, 48(4): 526-535[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1728259/>. DOI:10.1136/gut.48.4.526.
- [48] FOX J G, GE Z, WHARY M T, et al. Helicobacter hepaticus infection in mice: models for understanding lower bowel inflammation and cancer[J/OL]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(1): 22-30[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939708/>. DOI: 10.1038/mi.2010.61.
- [49] DE CICCO P, SANDERS T, CIRINO G, et al. Hydrogen sulfide reduces myeloid-derived suppressor cell-mediated inflammatory response in a model of Helicobacter hepaticus-induced colitis[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 499[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5880908/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.00499.
- [50] COOPER C E, BROWN G C. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2008, 40(5): 533-539. DOI:10.1007/s10863-008-9166-6.
- [51] PIETRI R, ROMÁN-MORALES E, LÓPEZ-GARRIGA J. Hydrogen sulfide and heme proteins: knowledge and mysteries[J/OL]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(2): 393-404[2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3118656/>. DOI:10.1089/ars.2010.3698.
- [52] MALAGRINÒ F, ZUHRA K, MASCOLO L, et al. Hydrogen sulfide oxidation: adaptive changes in mitochondria of SW480 colorectal cancer cells upon exposure to hypoxia[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8102936[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6374825/>. DOI:10.1155/2019/8102936.
- [53] LESCHELLE X, GOUBERN M, ANDRIAMIHAJA M, et al. Adaptive metabolic response of human colonic epithelial cells to the adverse effects of the luminal compound sulfide[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1725(2): 201-212. DOI:10.1016/j.bbagen.2005.06.002.
- [54] ZUHRA K, AUGSBURGER F, MAJTAN T, et al. Cystathionine- β -synthase: molecular regulation and pharmacological inhibition[J/OL]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): E697[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7277093/>. DOI:10.3390/biom10050697.
- [55] SON J, LYSSIOTIS C A, YING H Q, et al. Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway[J/OL]. *Nature*, 2013, 496(7443): 101-105[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656466/>. DOI: 10.1038/nature12040.
- [56] YUE T H, ZUO S, BU D F, et al. Aminooxyacetic acid (AOAA) sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin via exaggerating apoptosis induced by ROS[J/OL]. *J Cancer*, 2020, 11(7):1828-1838 [2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052847/>. DOI:10.7150/jca.35375.
- [57] THORSON M K, MAJTAN T, KRAUS J P, et al. Identification of cystathionine β -synthase inhibitors using a hydrogen sulfide selective probe[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, 52(17): 4641-4644. DOI:10.1002/anie.201300841.
- [58] KAYASHIMA T, MORI M, YOSHIDA H, et al. 1, 4-Naphthoquinone is a potent inhibitor of human cancer cell growth and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(1): 34-40. DOI:10.1016/j.canlet.2008.12.020.
- [59] MORLEY K L, FERGUSON P J, KOROPATNICK J. Tangeretin and nobiletin induce G1 cell cycle arrest but not apoptosis in human breast and colon cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2007, 251(1):168-178. DOI:10.1016/j.canlet.2006.11.016.
- [60] SZABO C, COLETTA C, CHAO C L, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine- β -synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(30): 12474-12479 [2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725060/>. DOI:10.1073/pnas.1306241110.
- [61] FOSTER J C, RADZINSKI S C, ZOU X, et al. H₂S-releasing polymer micelles for studying selective cell toxicity[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(4): 1300-1306. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.6b01117.
- [62] CAO Q, ZHANG L, YANG G, et al. Butyrate-stimulated H₂S production in colon cancer cells[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(9): 1101-1109. DOI:10.1089/ars.2009.2915.
- [63] LI L, WHITEMAN M, GUAN Y Y, 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. DOI:10.1161/circulationaha.107.753467.
- [64] SAKUMA S, MINAMINO S, TAKASE M, et al. Hydrogen sulfide donor GYY4137 suppresses proliferation of human colorectal cancer Caco-2 cells by inducing both cell cycle arrest and cell death [J/OL]. *Heliyon*, 2019, 5(8): e02244[2020-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6699460/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02244.[PubMed]
- [65] PAGLIARA V, SAIDE A, MITIDIERI E, et al. 5-FU targets rpL3 to induce mitochondrial apoptosis via cystathionine- β -synthase in colon cancer cells lacking p53[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 50333-50348 [2020-11-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226586/>. DOI:10.18632/oncotarget.10385.
- [66] CHATTOPADHYAY M, KODELA R, NATH N, et al. Hydrogen sulfide-releasing NSAIDs inhibit the growth of human cancer cells: a general property and evidence of a tissue type-independent effect [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 83(6): 715-722. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.018.
- [67] PAPANASTASOPOULOS P, STEBBING J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice[J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(4): 1531-1535.
- [68] CHEN S W, YUE T H, HUANG Z H, et al. Inhibition of hydrogen sulfide synthesis reverses acquired resistance to 5-FU through miR-215-5p-EREG/TYMS axis in colon cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2019, 466: 49-60. DOI:10.1016/j.canlet.2019.09.006.
- [69] CUI Q B, YANG Y Q, JI N, et al. Gaseous signaling molecules and their application in resistant cancer treatment: from invisible to visible[J/OL]. *Future Med Chem*, 2019(Online ahead of print)

- [2020-11-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802141/>. DOI: 10.4155/fmc-2018-0403.
- [70] CHEN L C, ZHOU S F, SU L C, et al. Gas-mediated cancer bioimaging and therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(10): 10887-10917. DOI:10.1021/acsnano.9b04954.
- [71] ZHANG M D, QIAO R R, HU J M. Engineering metal-organic frameworks (MOFs) for controlled delivery of physiological gaseous transmitters[J/OL]. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(6): E1134[2020-11-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7353332/>. DOI:10.3390/nano10061134.
- [72] LI Y, ZHOU J, WANG L, et al. Endogenous hydrogen sulfide-triggered MOF-based nanoenzyme for synergic cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(27): 30213-30220. DOI: 10.1021/acami.0c08659.
- [73] HE T, QIN X L, JIANG C, et al. Tumor pH-responsive metastable-phase manganese sulfide nanotheranostics for traceable hydrogen sulfide gas therapy primed chemodynamic therapy[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2453-2462[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052883/>. DOI:10.7150/thno.42981.
- [74] LI Y Y, CHEN W Y, QI Y C, et al. H₂S-scavenged and activated iron oxide-hydroxide nanospindles for MRI-guided photothermal therapy and ferroptosis in colon cancer[J]. *Small*, 2020, 16(37): e2001356[2020-11-26]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202001356>. DOI:10.1002/sml.202001356.
- [75] TIAN Q Q, AN L, TIAN Q W, et al. Ellagic acid-Fe@BSA nanoparticles for endogenous H₂S accelerated Fe(III)/Fe(II) conversion and photothermal synergistically enhanced chemodynamic therapy [J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(9): 4101-4115[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7086347/>. DOI: 10.7150/thno.41882.
- [76] FANG C, CEN D, WANG Y F, et al. ZnS@ZIF-8 core-shell nanoparticles incorporated with ICG and TPZ to enable H₂S-amplified synergistic therapy[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7671-7682[2020-11-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359076/>. DOI:10.7150/thno.45079.
- [77] ZHENG Z L, CHEN Q, DAI R, et al. A continuous stimuli-responsive system for NIR-II fluorescence/photoacoustic imaging guided photothermal/gas synergistic therapy[J]. *Nanoscale*, 2020, 12(21): 11562-11572. DOI:10.1039/d0nr02543g.

[收稿日期] 2020-12-20

[修回日期] 2021-04-18

[本文编辑] 阮芳铭