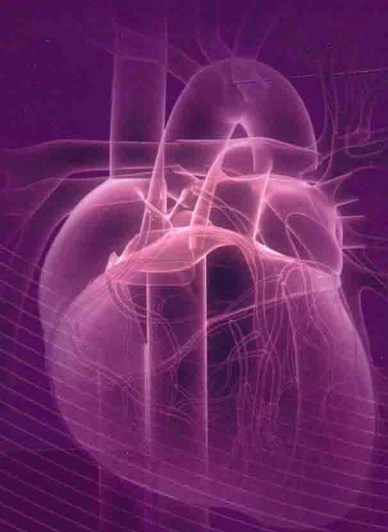


中国分子医学系列丛书

# 中国分子心脏病学

主编 余元勋

王爱玲  
唐宝龙  
何光远  
范西真



时代出版传媒股份有限公司  
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

# 中国分子心脏病学

主编 余元勋 王爱玲 范西真  
唐宝龙 何光远



时代出版传媒股份有限公司  
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子心脏病学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2015.8

(中国分子医学系列丛书)

ISBN 978-7-5337-6636-8

I. ①中… II. ①余… III. ①分子生物学-心脏病学 IV. ①Q7②R541

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 062102 号

中国分子心脏病学

主编 余元勋 等

出版人:黄和平

选题策划:吴萍芝

责任编辑:吴萍芝

责任校对:沙莹

责任印制:廖小青

封面设计:冯劲

出版发行:时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场,邮编:230071)

电话:(0551)63533323

印制:合肥华云印务有限责任公司 电话:(0551)63418899

(如发现印装质量问题,影响阅读,请与印刷厂商联系调换)

开本:889×1194 1/16

印张:35.5

字数:1025 千

版次:2015 年 8 月第 1 版

印次:2015 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6636-8

定价:95.00 元

版权所有,侵权必究

# 本书编委会

**主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,安徽医学高等专科学校,研究员,教授)

王爱玲(安徽医科大学第一附属医院,教授,博士生导师)

范西真(安徽医科大学第一附属医院,主任医师)

唐宝龙(安徽医科大学第四附属医院,主任医师)

何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长)

**副主编** 解 毅(美国国立卫生研究院,教授,医学博士)

徐 华(美国纽约州大学,教授,医学博士)

杨善志(安徽医科大学第一附属医院,副主任医师)

李建平(安徽医科高等专科学校,副教授)

丁 平(同济医科大学附属医院,教授,主任医师)

徐 彬(安徽省优生优育遗传医学中心,副研究员)

陈 瑾(中南大学附属医院,教授,主任医师)

**编 委** 戴 宁 孙国梅 程景林 杨 春 陈 森 陈多学 孔德华

王 静 陈 峰 徐 凤 周美玲 万 俊 吕浩敏

# 序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验(RCT)等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,明显促进临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已明显今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着无可替代的医学学术感召力,及对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》主要在分子、细胞层次水平上比较清楚地讲述一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的主要改变,主要分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等治疗进展;讲述一些重要疾病的主要临床诊断、治疗原则与目前防治的重要进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料主要是 2006—2014 年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了 21 世纪初在一些重要疾病诊断、治疗方面的最新成果。这些成果有些已达到了国际国内先进水平。

本书内容丰富,阐述具有精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内、国际先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些重要疾病的分子、细胞、临床的相关内容日益丰富,方法较复杂,技术难度较高;目前正值我国社会与经济发 展的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书。本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员、生命学科研究人员的参考书,也能可为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 1 月

# 前 言

心血管疾病是严重威胁人类健康的疾病之一,我国心血管疾病的发病率与死亡率呈明显上升趋势。2010年我国的健康调查显示,高血压病患者已达1.8亿,体重指数超标者至少2亿,糖尿病患者达2000万,吸烟人数仍居高不下,加上人口老龄化进程的加快,使以脑卒中、心肌梗死为主要表现的致残、致死性疾病的发病率明显上升。中国每年脑卒中的发病人数为150万,并逐年呈年轻化趋势。因此应加强对心血管疾病的防治研究,介绍心血管内科疾病研究的进展,改善我国心血管疾病的规范诊断与治疗。有鉴于此,我们组织国内著名专家对国内外资料进行总结,编写了本书。

本书主要从分子水平比较清楚地阐述:一是心血管疾病相关的主要信号分子、其受体信号通路在疾病中的主要改变及治疗原则;二是心血管疾病相关的主要离子通道及其在疾病中的主要改变及治疗原则;三是心血管疾病相关的主要递质及其受体信号通路在疾病中的改变及治疗原则;四是一些重要心血管疾病的相关的主要分子病理机制、药物作用的特点、新药治疗进展、临床主要诊断与治疗原则等。

本书资料主要引用2006—2012年的国内外文献,反映了21世纪初期在心血管疾病方面研究的最新成果,其中有些成果已达到国际先进水平。本书内容丰富,阐述具有科学性、精确性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践,在心血管疾病相关重要问题的知识系统化方面,已经相当完善,可作为临床各级心血管科医师、老年科医师、药物研究人员、生命科学研究人员参考书,也可作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关部门、安徽省卫生厅、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校,及全国许多著名专家们的关心、帮助,在此特别表示衷心的感谢。

由于21世纪在心血管内科疾病方面的研究发展很快,新成果不断出现,为了加强对涉及课题的研究,在本书定稿之际,我们将各章相关的“进一步参考文献”附于各章之后,以供读者查阅。本书的编写难免有不足之处,恳请前辈、同人、广大读者多多指正,以便我们在再版时改进。

余元勋 教授

2015年1月于合肥

# 目 录

第一章 G 蛋白耦联受体信号通路与心血管疾病 .....	1
一、G 蛋白 .....	2
二、G 蛋白耦联受体 .....	6
三、G 蛋白信号通路与心血管疾病 .....	12
第二章 内皮素受体信号通路与心血管疾病 .....	13
一、概述 .....	13
二、内皮素 1 及其受体的信号通路 .....	14
三、高血压病、肺动脉高压与 $ET_{A/B}$ 受体 .....	15
四、新型 AT1R/ET1R 阻断剂 .....	16
第三章 肾素-血管紧张素受体信号通路与心血管疾病 .....	18
一、概述 .....	18
二、血管紧张素的 AT1R/AT2R 受体 .....	19
三、血管紧张素 II /AT1R 的多种信号通路 .....	21
四、局部组织中的肾素-血管紧张素系统 .....	22
五、ACE2-血管紧张素 1~7-Mas 轴 .....	25
六、肾素-血管紧张素系统改变与心血管疾病 .....	27
七、肾素原与肾素 .....	30
八、肾素抑制剂 .....	30
九、中性内肽酶-ACE 双重抑制剂、糜蛋白酶抑制剂 .....	31
十、醛固酮与心血管疾病 .....	32
第四章 肾上腺素能受体信号通路与心脏的关系 .....	34
一、概述 .....	34
二、肾上腺素受体的结构 .....	35
三、 $\alpha_1$ 肾上腺素受体 .....	36
四、 $\alpha_2$ 肾上腺素受体 .....	38
五、 $\beta$ 肾上腺素受体 .....	38
第五章 肾上腺素受体激动药 .....	45
一、构效关系 .....	45
二、分类 .....	45
三、 $\alpha$ 、 $\beta$ 肾上腺素受体激动药 .....	46
四、 $\alpha_1/\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	50
五、 $\alpha_1$ 肾上腺素受体激动药 .....	51
六、 $\alpha_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	52
七、 $\beta_1$ 肾上腺素受体、 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	52
八、 $\beta_1$ 肾上腺素受体激动药 .....	54
九、 $\beta_2$ 肾上腺素受体激动药 .....	54
第六章 炎症因子、血栓形成与心血管疾病 .....	58
一、概述 .....	58



二、动脉粥样硬化斑块中炎症细胞产生的促炎症介质 .....	58
三、炎症因子及抗炎因子在动脉粥样硬化中的作用 .....	60
四、炎症与动脉粥样硬化的发展过程 .....	61
五、缺氧与炎症 .....	65
六、炎症与蛋白激酶 C .....	65
七、花生四烯酸与炎症 .....	67
八、心血管炎症相关信号通路 with 抗炎药 .....	70
九、抗炎治疗的策略 .....	70
<b>第七章 凋亡信号通路与心血管疾病 .....</b>	<b>73</b>
一、线粒体凋亡信号通路与心血管疾病 .....	73
二、Fas、FasL 与心肌细胞凋亡 .....	76
三、TNF- $\alpha$ 、 $\beta$ AR 与心肌细胞凋亡 .....	77
四、内质网应激与心肌细胞凋亡 .....	77
五、神经酰胺与神经鞘脂类 .....	78
六、心肌坏死样凋亡 .....	79
七、心肌的自噬 .....	79
八、肌钙蛋白与凋亡细胞的清除 .....	80
九、原发性高血压中的心肌细胞凋亡 .....	80
十、动脉粥样硬化斑块中的细胞凋亡 .....	80
十一、心肌梗死中的心肌细胞凋亡 .....	81
十二、心力衰竭中的心肌细胞凋亡 .....	81
十三、心肌炎时心肌细胞的凋亡 .....	81
十四、缺血再灌注损伤引发的心肌细胞凋亡及其治疗 .....	82
十五、防止心肌细胞凋亡的方法 .....	82
十六、改善心肌代谢的药物 .....	84
<b>第八章 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病 .....</b>	<b>86</b>
一、同型半胱氨酸的代谢 .....	86
二、引发高同型半胱氨酸血症的原因 .....	86
三、叶酸/维生素 B <sub>6</sub> /维生素 B <sub>12</sub> 的作用 .....	87
四、高同型半胱氨酸血症引发心血管疾病等的机制 .....	87
五、高同型半胱氨酸血症与心血管疾病 .....	87
六、高同型半胱氨酸血症的治疗 .....	88
七、甜菜碱与高同型半胱氨酸血症 .....	88
<b>第九章 钙离子信号通路与心血管疾病 .....</b>	<b>90</b>
一、钙离子/钙调蛋白激酶信号通路 .....	90
二、细胞质钙离子水平的上调及钙结合蛋白 .....	93
三、钙调蛋白及钙离子/钙调蛋白激酶 .....	98
四、钙离子/钙调蛋白依赖性蛋白磷酸酶 .....	100
五、钙离子依赖/不依赖的囊泡胞吐分泌 .....	100
六、钙离子传感器 .....	101
七、突触后受体介导的信号转换与钙离子 .....	101
八、神经元的活动调节胶质细胞钙离子信号 .....	102
九、肌浆网钙库耗竭操纵的钙离子通道 .....	104



第十章 基质金属蛋白酶信号通路与心肌纤维化 .....	107
一、心肌间质 .....	107
二、心肌纤维化与细胞因子 .....	107
三、基质金属蛋白酶 .....	109
四、组织基质金属蛋白酶抑制物 .....	111
五、人工合成的基质金属蛋白酶抑制物 .....	112
六、心脏重构 .....	112
七、心肌纤维化 .....	113
第十一章 AMP 活化的蛋白激酶通路与心血管疾病 .....	114
一、AMPK 的结构 .....	114
二、AMPK 的活性调控 .....	114
三、AMPK 在心血管疾病中的作用 .....	115
第十二章 VEGF 信号通路与心血管疾病 .....	116
一、概述 .....	116
二、血管内皮生长因子基因表达与缺氧 .....	117
三、血管内皮生长因子受体 .....	117
四、血管内皮生长因子及其受体的促血管新生机制 .....	119
五、血管内皮生长因子对心血管系统的作用 .....	120
六、血管内皮生长因子与治疗 .....	120
七、血管生长诱导因子及血管生长抑制因子 .....	121
八、血管再狭窄 .....	121
第十三章 肥胖与心血管疾病 .....	124
一、脂肪组织的分泌功能 .....	125
二、下丘脑与肥胖 .....	134
三、脂毒性与胰岛素抵抗 .....	136
四、脂毒性与代谢综合征、糖尿病 .....	137
五、脂肪干细胞的研究及临床应用进展 .....	138
六、肥胖与心血管疾病 .....	138
七、肥胖与高血压 .....	139
八、肥胖中的高凝、活性氧、热休克蛋白 .....	141
九、肥胖与高尿酸血症 .....	142
十、治疗血脂紊乱的药物 .....	143
十一、冠心病防治中的调脂药物应用 .....	154
十二、减肥 .....	156
十三、抗高尿酸血症的药物 .....	158
第十四章 FoxO 蛋白信号通路与心血管疾病 .....	160
一、概述 .....	160
二、FoxO 的修饰 .....	160
三、FoxO 的作用 .....	161
四、心肌中的 FoxO .....	162
第十五章 胆固醇合成的调节通路与心血管疾病 .....	163
一、胆固醇合成的调节 .....	163
二、多不饱和脂肪酸与肝脏脂质代谢 .....	165

三、外周胆固醇逆转运 .....	165
四、乙酰辅酶 A-胆固醇酯酰转移酶 .....	166
五、类法尼基 X 受体 .....	166
六、他汀类以外的降胆固醇药物 .....	166
<b>第十六章 氧化应激通路与心血管疾病 .....</b>	<b>168</b>
一、活性氧的产生 .....	168
二、抗氧化剂 .....	176
<b>第十七章 糖皮质激素通路与心血管疾病 .....</b>	<b>183</b>
一、概述 .....	183
二、固醇类激素受体和激素反应元件 .....	184
三、激素反应元件与 DNA 相互作用 .....	184
四、固醇类激素受体也可抑制基因表达 .....	186
五、固醇类激素与转录因子间的相互影响 .....	187
六、糖皮质激素的非基因作用 .....	187
七、糖皮质激素受体 .....	188
八、糖皮质激素的抗药 .....	188
九、糖皮质激素与血压的关系 .....	189
十、人工合成的糖皮质激素的治疗作用 .....	189
<b>第十八章 一氧化氮信号通路与心血管疾病 .....</b>	<b>191</b>
一、概述 .....	191
二、一氧化氮合成酶的分类及一氧化氮的功能 .....	191
三、一氧化氮的化学性质 .....	193
四、一氧化氮的代谢过程 .....	193
五、一氧化氮的作用 .....	193
六、信号通路 .....	194
七、一氧化氮与心血管的关系 .....	195
八、一氧化氮相关药物 .....	197
九、L-精氨酸 .....	198
<b>第十九章 信号通路与心肌细胞肥大 .....</b>	<b>200</b>
一、心肌细胞肥大 .....	200
二、心肌结构重构、增殖与心肌细胞肥大 .....	207
<b>第二十章 糖尿病并发心血管疾病 .....</b>	<b>209</b>
一、糖尿病并发心血管疾病的风险因素 .....	209
二、危险因素分析 .....	209
三、糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗研究进展 .....	211
<b>第二十一章 信号通路与心力衰竭 .....</b>	<b>215</b>
一、概述 .....	215
二、心肌收缩的分子机制 .....	215
三、心力衰竭的原因与代偿 .....	217
四、心力衰竭时的信号通路改变 .....	219
五、蛋白组学改变 .....	222
六、心力衰竭时的离子通道改变 .....	222
七、心力衰竭与凋亡、坏死等 .....	222

八、心肌代谢重构 .....	223
九、慢性心力衰竭的处理原则 .....	225
十、急性左心衰竭的诊断和治疗 .....	241
十一、非药物治疗 .....	244
十二、心力衰竭治疗的进展 .....	246
<b>第二十二章 急性心力衰竭诊断和治疗指南 .....</b>	<b>248</b>
一、概述 .....	248
二、急性心力衰竭的流行病学研究 .....	248
三、急性心力衰竭的病因和病理生理学机制 .....	249
四、急性心力衰竭的临床分类与诊断 .....	250
五、急性心力衰竭的治疗 .....	255
<b>第二十三章 心肌的钾离子通道 .....</b>	<b>264</b>
一、钾离子通道概述 .....	265
二、电压门控钾离子通道 .....	266
三、延迟外向整流钾离子通道 .....	268
四、瞬时外向钾离子通道 .....	271
五、钙离子激活的钾离子通道 .....	272
六、内向整流钾离子通道 .....	275
七、双孔道钾离子通道 .....	279
八、钾离子通道改变与疾病 .....	280
九、超极化激活的阳离子通道与起搏电流 .....	281
十、非选择性阳离子通道 .....	282
十一、作用于钾离子通道的药物 .....	284
<b>第二十四章 心肌的钙离子通道 .....</b>	<b>286</b>
一、电压门控型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道 .....	286
二、细胞膜上的钠钙交换体 .....	289
三、细胞膜上的钙泵 .....	290
四、心肌细胞内肌浆网钙库储钙的释放 .....	290
五、心肌中肌浆网钙的储存 .....	292
六、钙通道病 .....	292
七、钙通道阻断剂 .....	293
<b>第二十五章 心肌的钠离子通道 .....</b>	<b>305</b>
一、概述 .....	305
二、电压门控 $\text{Na}^{+}$ 通道 $\alpha$ 亚单位与心脏疾病 .....	307
三、钠-钾泵 .....	309
四、洋地黄与钠-钾泵 .....	311
五、 $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 离子交换体 .....	313
<b>第二十六章 心肌的氯离子通道 .....</b>	<b>318</b>
一、囊性纤维化跨膜电导调节体 .....	318
二、容量调节性氯离子通道 .....	319
三、钙离子激活的氯离子通道 .....	319
四、电压依赖性氯离子通道 .....	320
五、配体激活的氯离子通道 .....	321

六、线粒体外膜离子通道 .....	322
七、心肌细胞氯离子通道与心律失常 .....	323
<b>第二十七章 心脏的细胞移植 .....</b>	<b>324</b>
一、概述 .....	324
二、干细胞移植与缺血性心脏病 .....	324
三、干细胞移植治疗缺血性心脏病的机制 .....	325
四、干细胞的研究进展 .....	333
<b>第二十八章 原发性高血压 .....</b>	<b>336</b>
一、微量蛋白尿 .....	338
二、血管紧张素 II 与肥胖性高血压 .....	338
三、内皮素与高血压 .....	338
四、胰岛素样生长因子与高血压 .....	339
五、异构型前列腺素与高血压 .....	340
六、多巴胺 D <sub>3</sub> /D <sub>5</sub> 受体与高血压 .....	340
七、钙离子激活的钾离子通道与高血压 .....	340
八、基质金属蛋白酶与高血压 .....	341
九、犬尿氨酸与高血压 .....	341
十、RhoA 激酶与高血压 .....	341
十一、内皮微粒与高血压 .....	342
十二、三磷酸肌醇与高血压 .....	342
十三、雄激素与高血压 .....	342
十四、耦联因子 6 与高血压 .....	343
十五、缝隙连接与高血压 .....	343
十六、雌激素与高血压 .....	343
十七、过氧化物酶体增殖激活物受体 $\gamma$ 与高血压 .....	344
十八、转化生长因子 $\beta$ 、肝细胞生长因子与高血压 .....	344
十九、心钠肽/脑钠肽与高血压 .....	344
二十、神经肽 Y 与高血压 .....	345
二十一、扭转应力障碍蛋白与高血压 .....	346
二十二、蛋白激酶 Src 与高血压 .....	346
二十三、血栓前状态与高血压 .....	346
二十四、糖尿病及胰岛素抵抗与高血压 .....	346
二十五、内收蛋白与高血压 .....	347
二十六、肾上腺髓质素、儿茶酚抑素与高血压 .....	347
二十七、内皮细胞功能紊乱与高血压 .....	348
二十八、硫化氢与高血压 .....	349
二十九、肾上腺素受体与高血压 .....	350
三十、血管结构重构与高血压 .....	350
三十一、高血压相关的基因改变 .....	351
三十二、正常高值血压 .....	351
三十三、醛固酮受体阻断剂 .....	351
三十四、高血压的合理用药 .....	352
三十五、其他血管扩张药物 .....	355

三十六、肾实质性高血压的药物治疗	356
三十七、高血压的基因治疗	359
三十八、中枢性降压药	361
三十九、固定复方降压制剂	363
<b>第二十九章 <math>\beta</math> 肾上腺受体阻断剂</b>	365
一、概述	365
二、 $\beta$ 受体阻断剂的药代动力学特性	368
三、不良反应、禁忌证及与其他药物的相互作用	371
四、临床应用	374
五、常用 $\beta$ 受体阻断剂	382
<b>第三十章 <math>\alpha</math> 肾上腺素受体阻断剂</b>	389
一、 $\alpha$ 受体阻断剂的分类	389
二、常用的选择性 $\alpha_1$ 受体阻断剂	389
三、 $\alpha_1$ 受体阻断剂治疗作用的研究	394
四、高血压治疗中 $\alpha_1$ 受体阻断剂的联合用药	395
五、 $\alpha_1$ 受体阻断剂降压以外的作用机制	396
六、 $\alpha_2$ 受体阻断剂	397
七、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻断剂	397
<b>第三十一章 血管紧张素受体 AT<sub>1</sub>R 阻断剂</b>	401
一、血管紧张素受体 AT <sub>1</sub> R 阻断剂的药理作用	401
二、血管紧张素受体 AT <sub>1</sub> R 阻断剂在抗高血压病中的应用	405
三、血管紧张素受体 AT <sub>1</sub> R 阻断剂与其他抗高血压药物的联合治疗	406
四、血管紧张素受体 AT <sub>1</sub> R 阻断剂的临床应用	408
<b>第三十二章 血管紧张素转换酶抑制剂</b>	409
一、血管紧张素转换酶抑制剂的作用	410
二、不同血管紧张素转换酶抑制剂的临床特点	410
三、血管紧张素转换酶抑制剂的安全性和依从性	411
四、血管紧张素转换酶抑制剂的不良反应	411
五、血管紧张素转换酶抑制剂治疗的循证医学证据	412
<b>第三十三章 病毒性心肌炎</b>	416
一、病毒性心肌炎	416
二、柯萨奇病毒 3	416
<b>第三十四章 心律失常</b>	420
一、心律失常概述	420
二、离子通道与心律失常	423
三、心律失常的遗传学	425
四、抗心律失常药的作用机制	428
五、抗心律失常药物的选择	429
六、抗心律失常药的一般分类及作用	434
七、抗心律失常药物的应用进展	442
八、中药治疗心律失常	443
九、缝隙连接与心律失常	445
十、锚蛋白与离子通道	447

十一、药物诱导的钾离子通道相关的长 QT 综合征 .....	448
十二、离子通道与窦房结自动除极 .....	449
十三、心室电重构 .....	450
十四、心房重构 .....	451
十五、5-HT/5-HT <sub>4</sub> R 与心房颤动 .....	452
十六、心房肌 Ca <sup>2+</sup> 水平与心房颤动 .....	452
十七、药物与心律失常 .....	453
十八、基因突变及多态性与心律失常 .....	454
十九、离子通道病与心律失常 .....	455
二十、miRNAs 与心律失常 .....	455
二十一、Ras 及 ACE2 与心房颤动 .....	456
二十二、 $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸与心律失常 .....	457
二十三、心脏离子通道病的治疗 .....	457
二十四、HCN 通道与心脏起搏 .....	458
二十五、一氧化碳与离子通道 .....	459
二十六、多胺与离子通道 .....	459
二十七、长 QT 综合征 .....	459
二十八、K <sub>v</sub> 2.1 通道蛋白与钾离子通道病 .....	460
二十九、短 QT 综合征 .....	461
附录 2010 欧洲心脏病协会年会:心脏起搏和再同步治疗指南更新 .....	461
<b>第三十五章 腺苷受体信号通路与心脏疾病 .....</b>	<b>466</b>
一、腺苷 .....	466
二、嘌呤受体 .....	466
三、腺苷的信号通路 .....	467
四、腺苷受体与缺血再灌注 .....	470
五、各种嘌呤受体 .....	470
六、腺苷受体及 P <sub>2</sub> 受体的激动剂和阻断剂 .....	475
<b>第三十六章 心绞痛 .....</b>	<b>476</b>
一、心肌缺血性损伤 .....	476
二、抗心肌缺血再灌注损伤的方法 .....	477
三、抗心绞痛药物 .....	478
四、心绞痛的治疗 .....	479
五、顽固性心绞痛的治疗 .....	480
<b>第三十七章 心肌缺血 .....</b>	<b>484</b>
一、心脏疾病标志物 .....	484
二、心肌缺血预适应的保护机制 .....	487
三、心肌缺血/再灌注损伤与自噬 .....	488
四、抗心肌缺血药 .....	489
五、抗心肌缺血药的其他研究 .....	495
六、PI3K/Akt 与心肌缺血预适应 .....	501
七、转化生长因子 $\beta$ 与动脉粥样硬化 .....	501
八、分泌性磷脂酶 A <sub>2</sub> 与动脉粥样硬化 .....	502
九、血管内皮生长因子与心肌缺血时的血管新生 .....	502



十、纤溶酶原激活抑制物 1 与心血管疾病 .....	502
十一、组织因子/组织因子途径抑制物与血管栓塞 .....	503
十二、缝隙连接通道与心肌缺血 .....	504
十三、缺氧诱导因子 1 与心肌缺血 .....	504
十四、冠心病中医治疗 .....	505
十五、抗凝治疗 .....	506
十六、药源性心绞痛 .....	506
十七、血流切应力与动脉粥样硬化 .....	507
十八、JAK/STAT 信号通路与血管再狭窄 .....	508
十九、Notch/Jagged1 信号通路与内皮祖细胞 .....	509
二十、MicroRNA .....	509
二十一、应激与心肌细胞存活 .....	509
二十二、补体激活与心肌缺血再灌注损伤 .....	510
二十三、中性粒细胞和心肌缺血再灌注损伤 .....	510
二十四、PEP-1 肽介导的 Cu,Zn-SOD 与缺血再灌注损伤 .....	511
<b>第三十八章 5-HT 与心血管系统 .....</b>	<b>513</b>
一、5-HT <sub>1</sub> 受体 .....	514
二、5-HT <sub>2</sub> 受体 .....	514
三、5-HT <sub>3</sub> 受体 .....	515
四、其他 5-HT 受体 .....	515
五、5-HT 的心血管功能 .....	515
六、5-HT 与心血管疾病 .....	517
七、5-HT 受体激动剂与拮抗剂 .....	518
附录 I 心血管疾病相关的蛋白 .....	520
附录 II 名词英汉对照 .....	526
附录 III 缩略语 .....	532



# 第一章 G 蛋白耦联受体信号通路与心血管疾病

作用于心血管的神经化学递质、体液化学信号分子、物理信号等,能通过心血管细胞的神经递质受体、激素受体、生物活性因子受体、离子通道、药物受体、小分子受体等,感受神经信号、化学信号、机械信号、细胞间信号、细胞和胞外基质间信号等,并能在细胞内通过受体信号通路网络对信号进行整合,以调节心血管的舒缩、应激、修复、增殖、肥大、纤维化、凋亡等;心血管细胞信号通路的障碍,与动脉粥样硬化、心脏肥大、心力衰竭、心肌的缺血再灌注损伤、心律失常、糖尿病心肌病等的发生发展相关。

心血管的信号,如神经递质、内分泌激素、心血管局部的自分泌/旁分泌生物活性因子、物理信号,可参与心血管自身生理和病理的调节,包括:

——神经递质,有交感神经递质和迷走神经递质等,如去甲肾上腺素、乙酰胆碱、多巴胺。

——全身性内分泌激素,如儿茶酚胺、血管紧张素、加压素/抗利尿激素、阿片肽、钠尿肽、内皮素等。

——局部作用的生物活性因子,如心房肌细胞能分泌心钠肽,心肌细胞能分泌肾素-血管紧张素系统组分,血管平滑肌细胞能分泌前列腺素、生长因子、硫化氢、一氧化碳、前列环素等;血管内皮细胞能分泌血管源性舒张因子(主要是一氧化氮)、血管源性收缩因子(如内皮素 1、血管紧张素 II、血栓素 A<sub>2</sub>、前列腺素 H<sub>2</sub> 等)、抗凝物质/促凝物质、促生长因子/抑生长因子、脂肪酸衍生物、缓激肽、5-羟色胺、组胺、神经肽、阿片肽等。阿片肽类是中枢递质,也是循环激素,能调节心血管功能。

——物理信号,如血流对血管的切应力、心脏搏动/血液充盈对心肌/血管平滑肌的牵拉、高血压或瓣膜病时心室压力/容量负荷过高的机械力等,能促进全身或局部激素及生物活性因子的分泌。

——细胞直接接触的信号,如细胞黏附分子,可介导同型细胞(经钙黏素、Ig 族黏附分子、III 型纤维蛋白)/异类细胞(经黏蛋白样黏附分子、选择素)的黏附;细胞因子、炎症介质、牵拉力、切应力等,均可激活内皮细胞、单核细胞、血小板而表达黏附分子,导致细胞间的黏附,可启动黏附分子信号通路活化,又可促使细胞进一步激活和分泌活性因子。

心血管接受信号的信号通路受体,有膜受体(如离子通道受体、G 蛋白耦联受体、蛋白酪氨酸激酶受体)、胞内受体、核受体等;受体信号通路活化引发的效应包括:使心血管收缩或舒张;使心血管应激、损伤;使心血管细胞的增殖或凋亡等。心血管细胞受体信号通路活化后,可导致细胞内 cAMP、cGMP、磷酸肌醇、甘油二酯、一氧化碳、一氧化氮、硫化氢、活性氧、活性氮、前列腺素、神经酰胺、钙离子等信号分子水平的改变,也能引发细胞内其下游信号分子的水平改变,并能导致效应分子表达水平改变,产生生物效应;通常心血管正性信号分子水平上调,可导致多种正性效应,如血管紧张素 II 受体、内皮素受体、肾上腺素能受体等信号通路的活化,既能促进心血管细胞收缩,也能促进心血管细胞增殖。

在心血管疾病中,损伤心血管的信号,如缺血、缺氧、水肿、氧化应激、病毒感染、压力/容量负荷过高、毒物等,能引发心血管细胞应激信号通路的活化,能激活转录因子,促进即刻早期反应基因的表达,常表达有保护心血管细胞、促进心血管细胞增殖的细胞因子和生长因子等,能导致心血管细胞损伤的修复。较长时间的晚期应激反应,可导致心血管细胞的增殖或肥大;心血管细胞损伤严重又不能修复时,常可引发心血管细胞凋亡信号通路活化而凋亡。

人细胞膜的 G 蛋白耦联受体(GPCR)已发现约 800 种,加上异构体共约 1600 种,大部分是目

前临床药物作用的靶。调节心血管活动的神经递质和体液因子的受体,大多数是 G 蛋白耦联受体,后者有不同的类型、亚型、组织分布,可与不同的 G 蛋白结合,引发不同的 G 蛋白耦联受体信号通路活化,介导配体使心血管完成功能。

## 一、G 蛋白

GTP 结合蛋白即 G 蛋白,有 GTP 酶活性,能结合、水解 GTP 为 GDP 而产生能量,使 G 蛋白产生活性而启动 G 蛋白耦联受体信号通路。GDP 能结合、灭活 G 蛋白而阻断 G 蛋白耦联受体信号通路。GTP 是 G 蛋白耦联受体信号通路的辅活化因子,GDP 是 G 蛋白耦联受体信号通路的辅抑制因子。

目前经典的 G 蛋白是指大 G 蛋白(为  $G\alpha$ 、 $G\beta$ 、 $G\gamma$  亚单位的三聚体),目前已发现至少 23 种  $G\alpha$ 、7 种  $G\beta$ 、14 种  $G\gamma$ ;如血管紧张素 II 受体(AT1R)结合的 G 蛋白为  $G\alpha_{13}\beta_1\gamma_2$ 。一些 G 蛋白为单链蛋白的小 G 蛋白(如 Ras、Rho)。G 蛋白还有高分子量 G 蛋白(如 Gh 蛋白)等。

### 1. $G\alpha$

由  $G\alpha$  基因转录物 mRNA 的不同剪切,可产生 p42 $G\alpha$ 、p45 $G\alpha$ 、p47 $G\alpha$ 、p52 $G\alpha$  等。根据  $G\alpha$  的功能可分为:一是  $G_{\alpha s}$  组(兴奋性 G 蛋白组),能活化腺苷酸环化酶;结合  $G_{\alpha s}$  的 G 蛋白耦联受体占全部 G 蛋白耦联受体的 25%,如  $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha olf}$ ;二是  $G_{\alpha i}$  组(抑制性 G 蛋白组),如  $G_{\alpha i1/2/3}$ (能抑制腺苷酸环化酶,结合  $G_{\alpha i}$  的 G 蛋白耦联受体,占全部 G 蛋白耦联受体的 50%)、 $G_{\alpha o}$ (离子通道 G 蛋白,能结合、开放 L 型电压门控钙离子通道等)、 $G_{\alpha t}$ (转导素 G 蛋白,能使 cGMP 相关的磷酸二酯酶活化)、 $G_{\alpha gust}$ 、 $G_{\alpha z}$ (能关闭钾离子通道);三是  $G_{\alpha q}$  组,如  $G_{\alpha q}$ (能活化磷脂酶 C $\beta$ )、 $G_{\alpha 14}$ 、 $G_{\alpha 15}$ 、 $G_{\alpha 16}$  等;四是  $G_{\alpha 11}$  组,如  $G_{\alpha 11}$ 、 $G_{\alpha 12}$ (能活化 RasGAP,抑制  $G_{\alpha 13}$  及 RhoGEF)、 $G_{\alpha 13}$ (能激活 RhoGEF)等。大部分心血管细胞有 9~10 种  $G\alpha$  成员如  $G_{\alpha s}$ 、 $G_{\alpha i2/3}$ 、 $G_{\alpha q}$ 、 $G_{\alpha 11}$ 。

$G\alpha$  分子量 39~52 kD,有约 390 个氨基酸残基,没有疏水域,一般本身难以结合细胞膜, $G\alpha$  的甘氨酸残基肉豆蔻酰化、半胱氨酸残基棕榈酰化后,即能结合细胞膜,再参与结合 G 蛋白耦联受体。 $G_{\alpha s}$  的甘氨酸残基肉豆蔻酰化后,能使 G 蛋白耦联受体活化腺苷酸环化酶/cAMP/蛋白激酶 A 信号通路。

$G\alpha$  有 5 个功能域, $G\alpha$  的 N 端域可结合  $G\beta\gamma$  及细胞膜,C 端域可结合受体、效应蛋白;分子中间部分有跨膜域、GTP 酶域、 $\alpha$  螺旋域等。GTP 酶域可结合 GTP 并引发  $G\alpha$  变构、GTP 酶活性活化,GTP 酶域也可结合 Ras、生长抑制蛋白 p21。细胞静息时, $G\alpha$  的跨膜域一般覆盖 GTP 酶域的 GTP 结合基序;细胞  $G\alpha$  活化并使跨膜区不再覆盖 GTP 结合基序后,能使 GTP 结合基序结合 GTP 而活化。在 GTP 酶域的开关位点,活化、开放则允许  $G\beta\gamma$  结合  $G\alpha$ ;抑制、关闭则使  $G\beta\gamma$  与  $G\alpha$  解离(使 GTP 酶域的口袋输出 GDP,载入 GTP)。

当胞外信号分子结合 G 蛋白耦联受体时,G 蛋白耦联受体常形成二聚体并发生构象改变,再结合一个  $G\alpha$ ,使  $G\alpha$  构象改变,与  $G\beta\gamma$  分离,使 GTP 酶区不再被覆盖,使 GTP 酶区的口袋结构转出 GDP 而结合 GTP,再活化信号通路下游效应分子等,可促进靶基因表达;然后 G 蛋白耦联受体二聚体,又再结合其他  $G\alpha$ ,又活化信号通路下游效应分子等。当胞外信号分子离开 G 蛋白耦联受体时, $G\alpha$  的 GTP 酶活性能水解 GTP 为 GDP,使 GDP 结合的  $G\alpha$  构象改变、失活再结合  $G\beta\gamma$ ,完成 G 蛋白循环,回复静息态。

研究发现,一些配体可不经 G 蛋白耦联受体而直接作用于 G 蛋白。一些 G 蛋白耦联受体信号通路的活化,也可不依赖  $G\alpha$  与  $G\beta\gamma$  的分离。一些突变型 G 蛋白耦联受体,可不依赖激动剂而活化 G 蛋白,常可促进致癌。G 蛋白耦联受体也可不经 G 蛋白而直接作用于蛋白激酶 Src/ERK 而激活一些酶。

一些抑制剂可抑制 G 蛋白的 GTP 酶,使 G 蛋白持续激活;一些 G 蛋白耦联受体激动剂在活