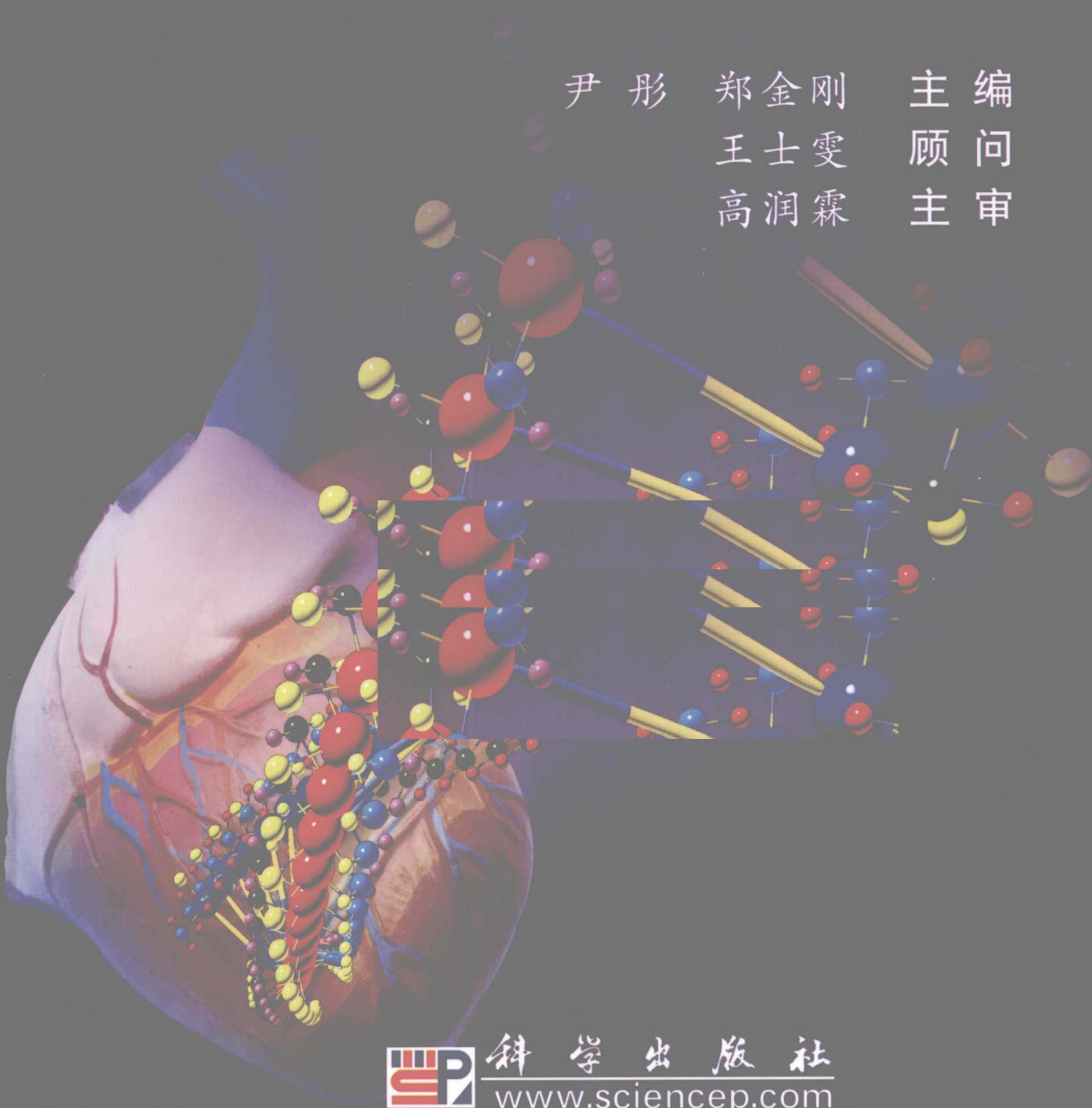


心血管系统 疾病和药物基因组学

Cardiovascular Genomics and Pharmacogenomics

尹彤 郑金刚 主编
王士雯 顾问
高润霖 主审



科学出版社

www.sciencep.com

中国植物志

卷 10 被子植物门 木兰科

CHINA FLORA (VASCULAR PLANTS) 10: Magnoliaceae

作者 孙殿卿 主编
副主编 王 强
编 者 孙殿卿 王 强
编 者 孙殿卿 王 强



心血管系统 疾病和药物基因组学

Cardiovascular Genomics and Pharmacogenomics

主 编 尹 彤 郑金刚
顾 问 王士雯
主 审 高润霖

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书详细介绍了疾病和药物基因组学在心血管系统常见疾病和药物中的发展及应用,内容包括疾病和药物基因组学总论、技术手段和策略、常见心血管疾病的基因组关联性研究、基因治疗及常见心血管系统药物的药物基因组学。本书在介绍经典基因组学相关理论的基础上,还对国际人类基因组单体型图和复制片段变异等基因组学领域的热点在心血管疾病中的应用进行了阐述。本书的亮点还包括全基因组关联性分析在人类常见复杂性心血管疾病中的应用现状。

本书以推进基因组学的研究成果向临床应用的转化为宗旨,适合从事心血管疾病基础研究和临床诊治者,以及从事基因组学研究和个性化医疗的工作者阅读。

图书在版编目(CIP)数据

心血管系统疾病和药物基因组学 / 尹彤,郑金刚主编. —北京:科学出版社,2010

ISBN 978-7-03-026972-0

I. 心… II. ①尹… ②郑… III. 心脏血管疾病-药物-应用-基因组-基因治疗
IV. ①R972 ②R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 040570 号

策划编辑:向小峰 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:李奕萱

责任印制:刘士平 / 封面设计:王 斌 黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2010 年 4 月第一次印刷 印张:37 3/4

印数:1-2 000 字数:885 000

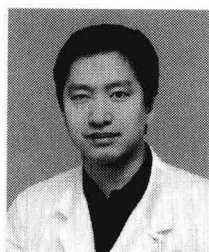
定价:118.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

主编简介



尹 彤 现为解放军总医院老年心血管病研究所副研究员,博士,师从我国著名老年心血管病学专家王士雯院士,长期从事心血管疾病的基础和临床研究工作。于 2005~2007 年赴日本国立循环器病中心研究所的国际人类基因组计划实验室,开展心血管疾病和药物基因组学的博士后研究工作。对血栓性疾病基因组学、口服抗凝药物和抗血小板药物基因组学、高血压疾病和药物基因组学进行了深入的研究,相关研究结果相继在日内瓦“第二十一届国际血栓和止血学会会议”、“第三十届日本血栓和止血学会会议”、“第三十届日本高血压学会会议”,以及“第十九届长城国际心脏病学会议”上交流并获优秀论文奖,撰写的相关论著发表在《Thrombosis Hemostasis》、《Thrombosis Research》、《Hypertension Research》等 SCI 收录的学术期刊内。曾参与完成 1 项“973”课题,1 项军队“十五”重点课题,3 项国家自然科学基金课题和 3 项国际项目课题的临床研究工作。目前正承担 2 项国家自然科学基金项目的研究工作。参编专著 3 部,已发表学术论文 70 余篇。



郑金刚 现为卫生部中日友好医院心内科副主任医师,博士,科技部国际合作项目评审专家、《中华心血管病杂志》审稿专家,师从中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院高润霖院士,从事冠心病的临床诊治和支架置入术后再狭窄的研究工作。博士期间即提出药物洗脱支架的安全性问题,该研究结果于 2003 年在 AHA 会议上公布;2002~2004 年在美国康奈尔大学医学院从事博士后研究,随后在美国康州大学心脏中心相继开展了骨髓干细胞移植、缺血预处理、血管生长等方面的研究。曾于 2007 年先后在日本国立循环器病中心、日本丰桥心脏中心研修冠状动脉复杂和慢性完全闭塞病变的介入治疗。先后开展逆向导丝技术、CART 技术、STAR 技术开通慢性完全闭塞病变。研究成果多次在 TCT、AHA、国际心脏病年会、CIT、长城国际心脏病学会议等国际会议上交流,并曾受特邀赴韩国汉阳大学医学院讲学。在国内外发表论文 30 余篇,其中在《Journal of Experimental Medicine》、《Circulation Research》、《American Journal of Physiology》等发表 SCI 论文 10 篇,主译《心血管慢性完全性闭塞病变的介入治疗》一书。参与并完成国家“863”攻关课题 1 项,目前正承担国家自然科学基金课题 2 项、北京市自然科学基金课题 1 项、医院重点学科课题 2 项。

《心血管系统疾病和药物基因组学》编写人员

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|---------------------|
| 于长安 | 卫生部中日友好医院临床研究所 |
| 王 斌 | 中国人民解放军总医院教育技术中心 |
| 王 慧 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 王志军 | 华北煤炭医学院附属医院心内科 |
| 毛源杰 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 尹 彤 | 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所 |
| 刘昱圻 | 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所 |
| 严 研 | 首都医科大学附属安贞医院抢救中心 |
| 李 菁 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 李佳慧 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 杨 洁 | 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所 |
| 杨 鹏 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 邱旭光 | 华中科技大学附属同济医院心内科 |
| 张丽芳 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 张筠婷 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 陈改玲 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 范书英 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 周益锋 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 郑金刚 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 贾文娟 | 中国人民解放军总医院麻醉手术中心 |
| 徐 斌 | 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所 |
| 程劲松 | 卫生部中日友好医院心内科 |
| 程金波 | 中国人民解放军总医院老年心血管病研究所 |
| 温见燕 | 卫生部中日友好医院临床研究所 |

序 一

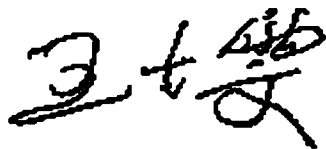
疾病和药物基因组学是把基因组学与疾病的易感性和药物作用的个体间差异联系起来的一门科学。其中,疾病基因组学着重研究如何定位和克隆与疾病相关的易感基因,并探讨基因与环境相互作用的机制;药物基因组学侧重研究个体基因型与药物的功能和治疗反应之间的关系。心血管系统疾病是世界范围内导致人类死亡的首要原因,由于受到复杂的遗传和环境因素的共同影响,因此更适合对其进行大规模的基因组学研究。随着人类基因组计划的完成,迅速膨胀的基因组相关信息已经成为对心血管系统疾病的基因决定因素进行深入研究的主要动力来源。基因组学已经被期望能够为心血管疾病机制的深入探索提供工具,并能够通过提高心血管疾病的诊断和治疗水平,改善心血管疾病的预后。

疾病和药物基因组学相关新技术的出现使得从健康到疾病的预测和对疾病的早期积极干预成为可能。通过对基因变异型的检测,不仅能够实现在出生时或者健康状态下,对个体疾病的易感性和危险性进行定性分析与预测,还能够提供个体对某种药物的敏感性或耐受性的信息,从而在机体出现不良生活习惯和接触暴露因素之前,为其制定维持健康的方法和策略。心血管系统疾病从基线风险阶段开始,进展到临床症状出现需要很多年时间,战略性保健计划的制定和疾病的预防应该集中在疾病发展周期中成本和收益比例最佳的阶段进行,从而实现健康模式从疾病治疗到个性化保健的转变。

然而,将疾病和药物基因组学应用到心血管疾病的临床实践中还面临着诸多的问题。首先,临床一线的医务人员还没有做好迎接基因组医学时代到来的准备;其次,患者本人对于基因检测在心血管等常见慢性疾病中的意义尚不清楚;再次尚缺乏对疾病和药物基因组学在临床中的应用能够为心血管等常见慢性病的转归带来何种变化的认识。因此,为了能够尽快获得疾病和药物基因组学带给医学的裨益,有必要填补医疗体制、临床医生和患者需求之间的鸿沟。一线的医疗工作者们需要准备好去迎接疾病和药物基因组学和常规医疗实践的整合,通过将更多的整合模型应用到常规医疗护理实践中,为患者提供更多更好的能够充分体现疾病和药物基因组学对心血管疾病价值的医疗服务。医疗管理机构需要通过加强对遗传检测技术的监管和对遗传伦理学问题的关注以减少影响疾病和药物基因组学的临床应用过程中可能出现的阻碍。鉴于此,目前急需一些较为系统、全面、详细和实用的参考书籍来提高相关人员的理论

基础,指导科研方向和临床应用实践。

《心血管系统疾病和药物基因组学》一书就是孕育在以上医学发展的背景之中,该书的编者们均为活跃在临床一线和医学科研尖端的国内中青年学者,他们承载着将疾病和药物基因组学应用到心血管疾病临床中的使命。能够见证心血管领域的一代新生力量在疾病和药物基因组学这一全新领域的投入和执著是令人欣慰的。该书收集了近年来国内外心血管系统疾病和药物基因组学方面的大量文献资料、创新技术和研究成果,内容全面、系统、新颖、图文并茂,具有较强的科学性和实用性,适合于从事心血管疾病的科研和临床工作者阅读。相信该书的出版将会引领更多的医务和科研工作者们关注和投身于该领域,为我国的心血管疾病的预防、诊断和治疗提供更新、更好的思路。

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of three main characters: '王', '双', and '文'.

2010年1月6日

序 二

心血管系统疾病作为复杂性的常见疾病,是当前危害人类健康的最主要原因。长期以来对复杂性疾病遗传致病因素的研究一直未能取得重大突破的原因之一在于,决定复杂性疾病的易感性和治疗敏感性的基因不止一个,而是数个或数十个,即多基因遗传。如何在整个基因组水平筛检与心血管疾病相关的易感基因,并利用获得的遗传信息制定心血管疾病的个性化治疗方案,是心血管疾病领域所面临的重要挑战。

近年来,随着基因组、蛋白质组等分子生物学技术的不断创新和生物信息学在生命科学中的广泛应用,生命科学研究带来了前所未有的深度和广度,如何将生命科学研究的成果及时地应用到临床当中,从而真正地体现生命科学的价值,是后基因组时代需要解决的重大医学问题。随着基因组技术和信息的与日俱增,在各种医疗背景下,与临床实践相关的基因组技术正在持续增加,于是以研究多种基因的功能和相互作用,以及环境和临床因素对疾病的发展和过程的影响为目标的基因组医学应运而生。基因组医学的进展将会为人类复杂性疾病的预防和治疗手段的提高带来希望,尽管这一希望还没有实现,但是新的基因组医学研究手段正在使实现这个希望的目标离我们越来越近。在人类基因组计划和人类基因组单体型图谱计划完成的基础上,近年来通过应用迅猛发展的高通量基因芯片技术,一种新的对复杂性常见疾病的群体遗传性关联研究方法——全基因组关联性分析(genome-wide association study)实现了在整个基因组内,以前所未有的分辨水平检测患者个体间遗传基因变异型的差异,寻找未知的对疾病作用的基因或位点,从根本上改变了复杂性疾病的基因研究蓝图。除此以外,通过对具有潜在作用的候选基因进行直接的再测序分析,将有利于发现影响疾病易感性的低频率等位基因。上述两种方法最终还需要依赖遗传结构和环境因素对疾病的共同影响,来协同揭示复杂性常见疾病的遗传性病因。药物基因组学在心血管治疗领域拥有更广阔的天地,其目的在于研究个体基因型对药物反应的作用,继而帮助优化药效并减少药物的副作用,帮助临床医生为患者制定更准确的药物治疗剂量。总体而言,这些工具能够有助于我们从以单基因的个体遗传特征为基础的遗传医学,向综合性的集中于多个基因和基因产物的功能和交互作用,以及与环境因素相互作用研究的全基因组医学的过渡。从这些研究获得的信息,结合明确的疾病表型特征,能够对个体进行疾病和治疗反应的风险评估,指导临床治疗决策和方案的制定,这些都构成

了基因组医学的基础。

疾病和药物基因组学作为一个新兴的基因组医学发展领域,在国内正在越来越多地受到关注。根据我国 2009 年颁布的《国家中长期科学和技术发展规划纲要》、《国家“十一五”科学技术发展规划》和《863 计划“十一五”发展纲要》,科技部发布了“常见重大疾病全基因组关联分析和药物基因组学研究”重点项目课题申报指南,目标是通过全基因组关联分析和药物基因组学研究,阐述包括心血管疾病在内的 5 种重大疾病致病的遗传机制、药物基因组学相关基因多态性与药物疗效和安全性的相互关系,以发现新的遗传标志物和预警靶点等,为中国人群众多发复杂重大疾病的诊断、预防和安全有效用药提供理论依据、技术支持和人才储备。

将基因组技术应用到心血管系统疾病领域的设想具有不可否认的吸引力,但是如何将基因组医学带入临床,并与现有的医疗保健模式进行完美整合的现实问题是十分严峻的。尽管目前已经获知人类基因组序列,但是我们对基因组和基因组生物复杂性的了解还远远不够,如何将基因组的实验设计应用到常规的临床实践中去还是一个未知的领域。

《心血管系统疾病和药物基因组学》一书的两位主编均为海外学成归来的年轻学者,并在我国心血管系统疾病和药物基因组学的研究和应用领域崭露头角。该书各章节的作者均在相关领域内从事研究或临床工作多年,并一直跟踪疾病和药物基因组学在心血管领域的发展和應用。该书详细介绍了疾病和药物基因组学在心血管系统常见疾病和药物中的发展和应用,内容包括疾病和药物基因组学技术手段和策略、常见心血管疾病的基因组关联性研究、基因治疗及常见心血管系统药物的药物基因组学研究和应用。该书以推进基因组学的研究成果向临床应用的转化为宗旨,适合于从事心血管疾病基础研究和临床诊治的临床医师、研究人员和研究生阅读。

认识疾病和药物基因组学对心血管医学领域已经产生的重要性,并为这些信息将带来的潜在益处做好准备是十分关键的。希望该书的出版能为未来把基因组学发现整合到临床实践中去提供有价值的信息资源,促进临床医生利用基因组信息为患者提供医疗保健服务的希望得以逐步实现,故乐此作序。

王润霖

2010 年 1 月 25 日

前 言

随着人类基因组计划的完成,后基因组时代的蓬勃发展,人类对疾病的认识和治疗已经开始了一场新的革命,即在基因组水平而非单个基因上去探究和揭示人类重大疾病的发病机制,并利用疾病基因组学信息,解答不同个体对同一药物反应上存在差异的原因,指导药物治疗学向个体化合理用药方向发展。由此应运而生两个新的医学领域,即疾病基因组学和药物基因组学。疾病基因组学着重研究如何定位和克隆人类与疾病相关的易感基因,并探讨基因与环境相互作用的机制。药物基因组学是研究个体基因型对药物反应的作用,以帮助优化药效并减少药物的副作用。

多年来,人们对与遗传因素有关的心血管系统疾病发病机制的研究一直未能取得重大突破的主要原因之一是决定该疾病易感性和治疗敏感性的基因不止一个,而是数个或数十个,即多基因遗传。如何在整个基因组上筛检与心血管疾病相关的易感基因,并利用获得的遗传信息制定心血管疾病的个性化治疗方案,是心血管疾病研究和治疗所面临的重要挑战。

本书致力于为从事心血管疾病基础研究和临床诊治的工作者提供一个纵览目前最新发现的关于心血管系统常见和多发疾病的基因遗传易感因素、基因治疗策略以及与心血管疾病药物治疗相关的基因因素的研究成果和临床应用的参考书。随着个性化医疗模式的深入发展,临床医生通过对心血管疾病和药物基因组学的了解,将会进一步扩展对疾病的认识,为迎接未来心血管疾病个性化医疗时代的到来做前期的知识准备。

《心血管系统疾病和药物基因组学》通过结合目前相关领域研究的最新进展和认识,侧重对以下几个方面进行深入阐述:

1. 疾病和药物基因组学的发展和主要研究方法。
2. 心血管系统疾病和药物基因组学的研究进展与临床应用现状和前景。
3. 疾病和药物基因组学如何对心血管系统疾病医疗实践的模式产生影响。
4. 如何将疾病和药物基因组学的最新研究成果应用到临床实践中去,以确保对患者实现个体化的医疗。

作为一个新兴的领域,由于众多基因的功能及它们之间的网络关系还远没有阐明,因此心血管疾病和药物基因组学的知识体系还很不完善,但是我们相信,随着后基因组时代的迅猛发展,以及相关交叉学科和技术手段的更新与提

高,疾病和药物基因组学,以及两者指导下的个性化医疗,必将对心血管疾病的基础研究和临床预防诊治产生深远的影响。

本书的编者本着抛砖引玉的想法,旨在引发广大医务工作者对疾病和药物基因组学在心血管疾病中的发展和应用前景的兴趣和关注。本书各章节的作者均在相关领域内从事基础研究或临床工作多年,并一直跟踪疾病和药物基因组学在心血管领域的发展和应用。但是由于该领域的概念和技术的不断发展,以及编者的知识水平有限,书中错漏在所难免,敬请广大读者批评指正。

尹 彤 郑金刚

2009年9月28日

目 录

第一篇 总 论

第一章 概论.....	(3)
第一节 对基因认识的发展观.....	(3)
第二节 对人类疾病相关基因的识别.....	(7)
第三节 药物基因组学的本质.....	(14)
第二章 人类的基因组.....	(20)
第一节 国际人类基因组计划.....	(20)
第二节 人类基因组核基因组和线粒体基因组的大小与特征.....	(26)
第三节 人类染色体的结构和功能组成.....	(27)
第四节 人类基因的结构和功能组成.....	(29)
第五节 人类染色体的人工带.....	(31)
第六节 人类DNA的复制和新突变的发生.....	(33)
第七节 DNA序列中突变的效应.....	(33)
第八节 DNA标记.....	(35)
第九节 染色体的遗传基础.....	(37)
第十节 人类致病基因和基因突变的主要参考数据库.....	(39)
第十一节 国际基因组数据库.....	(41)
第十二节 人类后基因组计划.....	(49)
第三章 人类的基因变异.....	(58)
第一节 基因突变的类型.....	(58)
第二节 人类基因序列变异的描述和命名.....	(60)
第三节 国际人类基因组单体型图计划.....	(76)
第四章 疾病和药物基因组学与个性化医疗.....	(81)
第一节 个性化医疗的含义.....	(81)
第二节 基因组医学的含义.....	(81)
第三节 人类基因组的个体间差异.....	(82)
第四节 用于疾病预测和个性化医疗的基因组工具.....	(83)
第五节 药物基因组学在个性化医疗中的应用实践.....	(87)
第六节 个体基因组测序计划.....	(89)
第七节 实现基因组检测与临床实践的一体化.....	(89)

第五章 基因组医学的临床观点	(93)
第一节 基因组医学的临床现状和问题	(93)
第二节 关于疾病易感性的临床遗传咨询	(95)
第三节 关于推进疾病基因组学临床应用的措施	(95)
第六章 临床基因检测和基因治疗	(98)
第一节 临床基因检测	(98)
第二节 临床基因治疗	(102)
第三节 临床基因治疗的现状	(104)
第七章 疾病和药物基因组学的伦理学和社会学问题	(106)
第一节 引言	(106)
第二节 Belmont 报告	(106)
第三节 药物基因组学研究设计中的伦理学和社会学问题	(107)
第四节 DNA 检测过程中的伦理学和法律问题	(112)
第八章 国际人类基因组单体型图计划与心血管疾病	(114)
第一节 简介	(114)
第二节 利用人类单体型信息对心血管疾病进行危险分层与预后判定	(115)
第三节 人类基因组单体型信息对心血管疾病后继研究的作用	(119)
第四节 人类基因组单体型在心血管疾病中应用所面临的挑战	(120)
第五节 人类基因组单体型在心血管疾病中应用带来个性化医疗的希望	(120)
第九章 基因组拷贝数变异与心血管疾病	(124)
第一节 基因组拷贝数变异	(124)
第二节 关于人类基因组中基因组拷贝数变异的研究背景	(124)
第三节 关于基因组拷贝数变异的检测方法	(125)
第四节 基因组拷贝数变异与表型之间的相关性证据	(126)
第五节 基因组拷贝数变异导致疾病或者影响表型的方式	(126)
第六节 基因组拷贝数变异的疾病相关性研究	(127)
第七节 基因组拷贝数变异与复杂性疾病	(128)
第八节 基因组拷贝数变异与心血管疾病	(128)
第九节 基因组拷贝数变异相关性研究的局限性	(133)
第十节 基因组拷贝数变异在心血管健康与疾病研究中的应用前景	(133)

第二篇 疾病和药物基因组学的主要研究方法与技术

第十章 DNA 研究领域的技术变革	(139)
第一节 DNA 重组技术及所需的酶	(139)
第二节 DNA 克隆	(142)
第三节 PCR 反应	(144)
第十一章 全基因组 DNA 的收集、分离与扩增	(147)
第一节 DNA 样本的收集	(147)
第二节 DNA 的分离	(147)

第三节	PCR 扩增 DNA	(148)
第十二章	基因组测序	(150)
第一节	经典的 DNA 测序方法	(150)
第二节	大规模并行焦磷酸测序技术	(153)
第十三章	基因变异型的检测技术	(155)
第一节	常用的基因变异型检测技术	(155)
第二节	基于全基因组相关性分析的基因变异型检测技术	(158)
第十四章	基因变异型的功能分析	(168)
第一节	核基因变异的研究策略	(168)
第二节	线粒体基因变异的功能研究方法	(174)
第十五章	生物信息学分析手段	(180)
第一节	生物信息学概况	(180)
第二节	生物信息学的主要研究内容	(182)
第三节	生物信息学的应用与发展研究	(185)
第四节	核酸和蛋白质分析研究方法	(186)
第十六章	人类复杂性常见疾病的全基因组关联分析	(194)
第一节	对复杂性常见疾病的传统遗传学相关性分析	(194)
第二节	对复杂性常见疾病的全基因组关联性分析	(195)
第三节	全基因组关联性分析得以实现的前提条件	(196)
第四节	全基因组关联性分析的重复性	(196)
第五节	全基因组关联性分析面临的问题	(197)
第六节	合作是全基因组关联性分析的关键	(198)
第七节	全基因组扫描后继研究的重要性	(198)
第八节	展望	(199)
第十七章	疾病和药物基因组学研究和应用的质量控制	(201)
第一节	概述	(201)
第二节	药物基因组学研究相关技术及质量控制	(201)
第三节	单核苷酸多态性检测相关的质量控制	(202)
第四节	分子检测方法的实验室能力对比验证	(204)
第五节	其他实验室能力对比验证程序	(206)

第三篇 心血管系统的疾病基因组学关联性研究

第十八章	疾病基因组学研究的主要分析方法	(211)
第一节	连锁分析方法	(211)
第二节	关联性分析方法	(212)
第三节	再测序分析方法	(213)
第十九章	冠状动脉粥样硬化性心脏病的疾病基因组学关联性研究	(214)
第一节	识别冠状动脉粥样硬化性心脏病遗传决定因素所面临的挑战	(214)
第二节	冠状动脉粥样硬化性心脏病的家族遗传特征	(215)

第三节	与冠状动脉粥样硬化性心脏病相关的孟德尔遗传性疾病·····	(215)
第四节	冠状动脉粥样硬化性心脏病的遗传连锁分析·····	(216)
第五节	对冠状动脉粥样硬化性心脏病连锁分析手段的改进·····	(218)
第六节	冠状动脉粥样硬化性心脏病的遗传关联性研究·····	(218)
第七节	冠状动脉粥样硬化性心脏病疾病基因组学研究的临床意义·····	(223)
第二十章	原发性高血压的疾病基因组学关联性研究·····	(229)
第一节	概述·····	(229)
第二节	原发性高血压的候选基因关联性分析·····	(229)
第三节	原发性高血压基于全基因组的关联性分析·····	(237)
第二十一章	原发性高血压与线粒体基因组的关联性研究·····	(243)
第一节	原发性高血压遗传倾向·····	(243)
第二节	线粒体疾病与母系遗传·····	(245)
第三节	母系遗传性高血压发病机制研究·····	(247)
第四节	母系遗传性高血压与线粒体基因组变异·····	(251)
第二十二章	心力衰竭的疾病基因组学关联性研究·····	(260)
第一节	RAS 基因多态性与心衰·····	(261)
第二节	交感神经系统基因多态性与心衰·····	(267)
第三节	其他基因多态性与心衰的关系·····	(269)
第二十三章	心房颤动的疾病基因组学关联性研究·····	(273)
第一节	人类心房颤动电重构的分子机制·····	(273)
第二节	心房颤动相关基因多态性研究·····	(274)
第二十四章	血栓性疾病的疾病基因组学关联性研究·····	(277)
第一节	静脉血栓栓塞性疾病的疾病基因组学关联性研究·····	(277)
第二节	动脉血栓疾病的疾病基因组学关联性研究·····	(280)
第二十五章	心脏介入术后再狭窄的疾病基因组学关联性研究·····	(295)
第一节	概述·····	(295)
第二节	与心脏介入术后再狭窄相关的基因多态性·····	(295)
第二十六章	脂质代谢异常的疾病基因组学关联性研究·····	(302)
第一节	影响低密度脂蛋白代谢的相关基因·····	(302)
第二节	影响高密度脂蛋白代谢的相关基因·····	(305)
第三节	脂联素基因·····	(307)
第四节	低密度脂蛋白受体相关蛋白基因·····	(308)
第二十七章	单基因高脂血症的疾病基因组学关联性研究·····	(311)
第一节	概述·····	(311)
第二节	单基因高胆固醇血症·····	(311)
第三节	原发性高三酰甘油血症·····	(314)
第四节	家族性异常 β 脂蛋白血症·····	(315)
第二十八章	肥厚型心肌病的疾病基因组学关联性研究·····	(317)
第一节	概述·····	(317)

第二节 肥厚型心肌病的疾病基因组学·····	(319)
第三节 肥厚型心肌病表型的遗传性和非遗传性决定因素·····	(322)
第四节 肥厚型心肌病的遗传性筛选·····	(323)
第五节 肥厚型心肌病的遗传学发病机制·····	(324)
第六节 肥厚型心肌病的遗传学治疗策略·····	(325)
第二十九章 扩张型心肌病和其他心肌病的疾病基因组学关联性研究·····	(332)
第一节 引言·····	(332)
第二节 扩张型心肌病的相关基因突变·····	(333)
第三节 致心律失常性右室心肌病的相关基因突变·····	(341)
第四节 限制型心肌病的相关基因突变·····	(344)
第五节 未分类型心肌病的相关基因突变·····	(348)
第六节 结语·····	(352)
第三十章 心脏遗传性离子通道疾病的疾病基因组学关联性研究·····	(359)
第一节 离子通道病简介·····	(359)
第二节 基因突变引起心脏离子通道蛋白功能改变的机制·····	(359)
第三节 心脏离子通道基因相关疾病·····	(360)
第四节 离子通道基因相关疾病的治疗·····	(363)
 第四篇 心血管系统疾病的基因治疗	
第三十一章 心肌缺血再灌注损伤的基因治疗·····	(369)
第一节 病理生理学机制·····	(369)
第二节 心肌缺血再灌注损伤的基因治疗·····	(372)
第三节 问题与展望·····	(374)
第三十二章 心肌缺血的基因治疗·····	(375)
第一节 心肌缺血基因治疗的概念·····	(375)
第二节 心肌缺血基因治疗的起源·····	(375)
第三节 血管再生的生物学·····	(375)
第四节 心肌缺血治疗的候选基因及治疗研究现状·····	(376)
第五节 心肌缺血基因治疗存在的问题及对策·····	(386)
第六节 研究前景展望·····	(388)
第三十三章 血管成形术后再狭窄和血管增生性疾病的基因治疗·····	(398)
第一节 直接植入目的基因·····	(398)
第二节 以转录因子为靶点在核转录水平进行阻断的基因治疗·····	(400)
第三节 载体的选择·····	(400)
第四节 目的基因的输送方法·····	(401)
第五节 存在的问题·····	(401)
第三十四章 原发性高血压的基因治疗·····	(404)
第一节 原发性高血压基因治疗的背景·····	(404)
第二节 原发性高血压基因治疗的策略·····	(404)