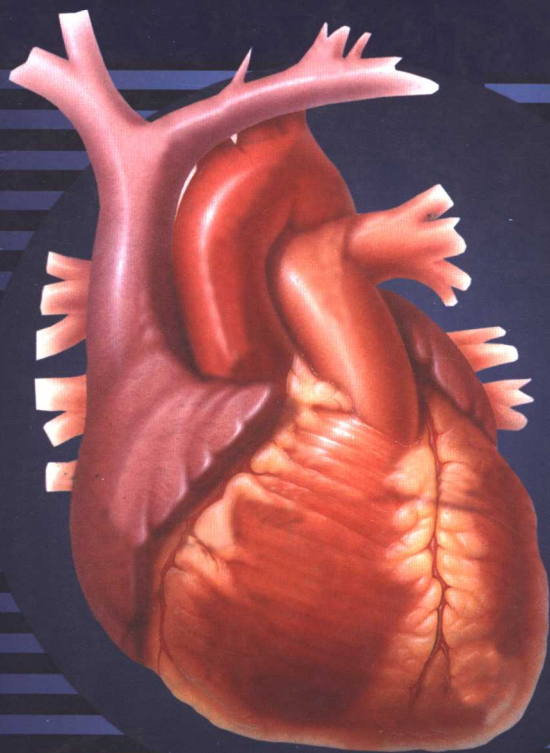


主编 林 荣 郭继鸿



心血管疾病的 现代观点

北京大学医学出版社

心血管疾病的现代观点

主 编 林 荣 郭继鸿

北京大学医学出版社

XINXUEGUAN JIBING DE XIANDAI GUANDIAN

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管疾病的现代观点/林荣, 郭继鸿主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2004. 6
ISBN 7-81071-567-4

I. 心... II. ①林...②郭... III. 心脏血管疾病—
研究 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 021368 号

心血管疾病的现代观点

主 编: 林 荣 郭继鸿

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 王凤廷 张振民 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 49.5 字数: 1167 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1—2500 册

书 号: ISBN 7-81071-567-4/R·567

定 价: 129.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

《心血管疾病的现代观点》作者名单

主编

林 荣 福建省泉州市第一医院
郭继鸿 北京大学人民医院

作者

王立群 北京大学人民医院
王长溪 福建省医科大学附属第一医院
王尔祯 福建省省立医院
王 兵 中国医学科学院阜外心血管病医院
王卫明 南京医科大学第一附属医院
王 京 首都医科大学附属北京安贞医院
马长生 首都医科大学附属北京安贞医院
王 斌 北京大学航天中心医院
王天佑 北京友谊医院
王 龙 北京大学人民医院
卢圣栋 中国医学科学院、中国协和医科大学
刘志华 苏州大学附属第一医院
叶箬箬 浙江医科大学附属儿童医院
李小鹰 中国人民解放军总医院
李治安 首都医科大学附属北京安贞医院
华军益 华西医科大学附属第一医院
关瑞锦 福建省省立医院心血管病研究所
朱 俊 中国医学科学院阜外心血管病医院
朱承漠 上海第二医科大学附属瑞金医院
孙爱军 上海第二医科大学附属瑞金医院
孙健玲 北京大学人民医院
吴学勤 安徽省省立医院
刘力生 中国医学科学院阜外心血管病医院
刘国仗 中国医学科学院阜外心血管病医院
宋 强 华中科技大学同济医院心血管病研究所
杨胜利 北京武警总医院
杨钧国 华中科技大学同济医院心血管病研究所
杨菊贤 上海第二医科大学附属第九人民医院
金 玉 南京医科大学第一附属医院
陈天宝 福建省泉州市第一医院

- 陈 新 中国医学科学院阜外心血管病医院
陈纪言 广东省人民医院
陈铮鸣 英国牛津大学临床试验中心
陈灏珠 上海复旦大学中山医院
沈学东 上海复旦大学中山医院
苏哲坦 海南省人民医院
张廷杰 成都市第一人民医院
张海澄 北京大学人民医院
张维忠 上海第二医科大学附属瑞金医院
张 澍 中国医学科学院阜外心血管病医院
武留信 中国人民解放军空军医学研究所
周颖玲 广东省人民医院
洪 江 北京大学人民医院
侯旭敏 上海复旦大学华山医院
俞梦越 中国医学科学院阜外心血管病医院
胡锡衷 福建省省立医院心血管病研究所
段 青 福建医科大学附属协和医院
姚 民 中国医学科学院阜外心血管病医院
高文谦 中国人民解放军总医院
高润霖 中国医学科学院阜外心血管病医院
顾 翔 扬州大学医学院附属苏北医院
浦晓东 福建省省立医院心血管病研究所
黄从新 武汉大学人民医院
黄子扬 福建医科大学第二医院
曹 丰 第四军医大学西京医院
曹克将 南京医科大学第一附属医院
戚文航 上海第二医科大学上海瑞金医院
蒋文平 苏州大学附属第一医院
黑飞龙 中国医学科学院阜外心血管病医院
蒋世良 中国医学科学院阜外心血管病医院
谢良地 福建医科大学附属第一医院
窦克非 中国医学科学院阜外心血管病医院
廖崇先 福建医科大学附属协和医院
戴若竹 福建省泉州市第一医院

前 言

科学技术当今发展的特征是各种信息的爆炸性膨胀。在临床医学领域，在心血管病的专业范围，该特征尤为显著。

现代心血管病学的进展速度令人瞩目，令人惊叹。其重大概念的更新可能在几个月内就会有变化，诊断与治疗技术的进步和提高常以年计、以月计、甚至更快。这种名副其实的日新月异的高速发展，使人目不暇接，不知所措。

现代心血管病学进展的另一特点是不同学科的相互渗透，相互关联。这些渗透和关联涉及到各专科较深的专业，倘若对渗透学科的基础知识了解甚少，则对这些渗透性和关联性难以捕获，难以清晰地理解和认识，使人强烈产生从来不曾有过的“学识浅薄，孤陋寡闻”的感觉。

现代心血管病学的进展具有多元性，即在整个学科，在每个疾病，在每个疾病涉及的众多问题都有迅速、深入的发展。这些范围广泛而深入的进展常常使人望而生怯。

当今，心血管病学这种多元化、多学科渗透性的飞速发展，完全超越了每位心血管病专科或非专科医生的知识更新及全面进取能力的极限。无奈之下，多数心血管专科医生已经退缩到单一疾病领域，成为冠心病、高血压、心律失常的专病医生。但是，这种退守的作用十分有限，因为在每一种心血管疾病的领域，信息的膨胀、理念的转化及发展同样令人感到力不从心，逼迫着医师正在考虑进一步的退缩，未来的退守将会使医生成为单一疾病中某一问题或某一方面的专家或专病专题医师，如冠心病介入治疗医生、心律失常射频消融治疗医生等。

然而，医生的身后还有多少退守的余地？步步为营的退守医生知识结构的局限会多大程度地影响到自己专业进取和发展？应当看到，在科技迅速发展的今天，在浩瀚如烟、扑朔迷离的进展面前，望洋兴叹无济于事，步步退守已经变为背水一站。目前，临床医生再不能左顾右盼，只能直面主动出击，竭尽全力地拼搏和努力。正像《易经》告诫的那样：天行健，君子以自强不息。

省时有效的知识更新需要杰出的专科书籍的帮助。当今这些特色不同的书籍如同雨后春笋，百花盛开，而本书则希望能在繁茂的百花园中争芳争妍，瑰丽长存。在内容的取舍中，本书尽量减少与同类书的重叠、重复，不浪费读者的时间。坚持以新为主，竭力为读者展示其他书中阐述较少，阐述不够翔实的前沿性问题。坚持以实用为主，所谓实用是对临床工作实用，对读者知识结构的拓宽实用。坚持以精为主，严格控制篇幅，使全书内容得当，避免给读者造成不必要的压力和负担。

谈到学习，有人曾形象地比喻和告诫：希望每一位读书人都不做知识火堆旁的烤火者，而是要像猛兽扑食样奋不顾身，不仅要吃掉猎物的血和肉，还要嚼碎骨头吮吸其骨髓。愿本书的每位读者都成为吸取知识精髓的学子！祝中国心血管病的事业不断繁荣，永远生机勃勃和昌盛。

林 荣 郭继鸿

二〇〇四年五月一日

目 录

心血管领域的新趋向

分子生物学与高血压、冠心病	(3)
心血管疾病的基因治疗	(13)
高血压病的基因治疗	(18)
充血性心力衰竭的基因治疗	(21)
血管新生——冠心病治疗的新途径	(24)
血管生成治疗缺血性疾病	(27)
冠状动脉成形术后再狭窄的基因治疗	(30)
心律失常的遗传学和分子生物学基础	(35)
缝隙连接与心脏传导	(41)
心脏组织工程研究进展	(51)

心血管疾病的新概念

Chiari 网	(56)
心肌顿抑和心肌冬眠	(59)
细胞凋亡与心血管疾病	(65)
同型半胱氨酸与冠心病	(73)
心肌桥和壁冠状动脉	(78)
慢性冠状动脉供血不足心电图概念的质疑	(82)
心肌损伤新的标志物	(100)
动脉功能与血压及心血管疾病	(106)
雄激素与动脉粥样硬化及冠心病	(111)
胰岛素样生长因子-1 与心血管临床	(115)
界嵴的特征及与房性心律失常的关系	(119)
阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管疾病	(123)
心脏震击猝死综合征	(126)

心血管疾病诊断的新技术

冠状动脉血流储备的超声测定	(138)
---------------------	-------

食管超声心动图的临床应用	(144)
多普勒组织成像与心脏电生理	(153)
超声组织定征在心脏病诊断中的应用	(156)
冠心病室壁运动的评价	(160)
现代动态心电图系统	(165)
动态血压监测	(172)
植入式 Holter	(179)
心磁图	(186)
心血管磁共振成像 (MRI)	(194)
多层螺旋 CT 冠状动脉成像	(206)
心血管核医学	(208)
直立倾斜试验	(218)
压力感受器敏感性试验	(222)

治疗的新药物

血管紧张素 II 受体拮抗剂	(232)
他汀类的调脂药物	(236)
β 受体阻滞剂与慢性充血性心力衰竭	(244)
醛固酮拮抗剂与慢性充血性心力衰竭	(250)
收缩性心力衰竭的药物治疗现状	(255)
心律失常药物治疗趋向	(259)
急诊心律失常的诊断与治疗	(271)
胺碘酮治疗的现代观念	(283)
伊布利特的临床应用	(291)
药源性心肌损伤	(297)
西地那非与心血管病	(300)

诊治的新观点

舒张性心力衰竭	(308)
急性冠状动脉综合征	(320)
高血压治疗的现状和展望	(332)
高血压急症和高血压次急症	(335)
老年人高血压	(339)
心源性猝死	(343)
心房颤动	(354)
室性心律失常	(360)
肥厚型梗阻性心肌病的治疗进展	(364)

心脏压塞	(375)
二尖瓣脱垂综合征	(381)
急性肺梗死	(385)
周围血管疾病	(394)
晕厥的病因、诊断和治疗	(413)
心血管疾病与抑郁或焦虑障碍	(425)

治疗的新技术

急性心肌梗死的介入治疗	(432)
心脏起搏器的临床应用进展	(444)
先天性心脏病的介入治疗	(447)
左心耳闭塞术	(453)
心房颤动的射频消融术	(456)
超声微泡在治疗中的应用	(459)
心脏移植的现状	(462)
心血管微创外科技术	(469)
扩张型心肌病的外科治疗	(473)
慢性充血性心力衰竭的现代康复治疗	(477)

心电疾病的新进展

急性心肌梗死康复治疗的新概念	(484)
心力衰竭非药物治疗的进展	(493)
Brugada 波	(499)
Niagara 瀑布样 T 波	(517)
Lev 病	(526)
房室结自律性心动过速	(538)
迷走性心动过速	(548)
迷走神经性房颤	(555)
隐匿性束支阻滞	(560)
非冠状动脉病性的 ST-T 改变	(568)
PR 间期过度延长综合征	(575)
窦性心律震荡现象	(581)
无人区心电图	(589)
短 QT 综合征	(607)
急性心肌梗死心电图诊断新进展	(613)

心血管领域的循证医学

临床随机试验原理和方法	(624)
临床随机试验的历史和近况	(628)
心血管疾病的大型临床试验	(632)

心血管疾病诊治的最新指南

慢性收缩性心力衰竭治疗建议	(660)
急性心肌梗死的诊断和治疗指南	(685)
不稳定性心绞痛诊断和治疗建议	(707)
抗心律失常药物治疗建议	(713)
中国高血压防治指南（节录）	(730)
中国血脂异常防治建议	(738)
心房颤动的治疗指南	(748)

心血管领域的新趋向

分子生物学与高血压、冠心病

分子生物学者们认为，所谓疾病，是指机体内信息的储存与传递的紊乱，以及基因与其周围环境关系的不协调。分子遗传学研究的深入，扩大了遗传性疾病的概念。目前认为，遗传性疾病约有 6000 种：传统观念上认定的遗传性疾病是指按孟德尔法则遗传的疾病，一般为单基因缺陷的疾病，约占 30%；其他则为多基因疾病或复杂症状的疾病，约占 70%。后者不遵循孟德尔法则，是一种遗传倾向性与易感性疾病，涉及多个基因或多个基因调控网络，而且不同家族所罹患的同一种疾病所涉及的基因及其网络可能相同，也可能不同。这类疾病过去认为与基因不相关，现在证明不仅相关，而且同多个基因及其调控网络相关，如恶性肿瘤、心脑血管疾病、自身免疫病、内分泌疾病以及中枢神经系统疾病等。它们都是当代临床医学手段难以根治的疾病。究其原因，在于这类疾病与基因有着千丝万缕的关系。虽然这一方面的研究虽已取得辉煌的成就，但就彻底查明疾病与基因的关系而言，还仅仅是初见端倪。人类基因组研究的结果对于阐明复杂症状疾病与基因的关系将是一个巨大的贡献。但要彻底查明每一具体疾病与基因的全部关系，仍将是一个长期的艰苦探索的过程。

分子生物学发展到 20 世纪 70 年代，出现了 DNA 体外重组技术，基因工程研究与开发由此得以迅猛发展，研究出了一批防治疾病的基因工程多肽药物，其中也包括用于防治心血管疾病的多肽药物。

基因工程的一个发展方向便是基因治疗，至今不过 5 年的历史，对心血管疾病的基因治疗研究还处于起步阶段，促其成熟，尚需时日，但充满希望。

一、基础理论研究

（一）发展概况

心血管疾病的基础理论研究进入分子水平始于疾病与基因关系的研究。早期的研究多从临床诊断入手积累病理生理（中间遗传表现型）的流行病学资料。从这些资料的综合分析中推断出疾病与某一或某些基因可能存在的相关性，即推断出候选基因。继之运用分子生物学技术如多态性分析、基因探针、PCR 以及基因克隆与 DNA 序列分析，揭示缺陷基因，再经遗传相关分析以确定候选基因与疾病的相关性。

自开展人类基因组研究以来，对疾病特别是多基因疾病与基因关系的研究悄然兴起，逐步形成热潮。同时，出现了一些新的技术方法。这一时期的研究强调了疾病的家族背景。以疾病家系的遗传流行病学调查为基础，经病理生理（中间遗传表现型）诊断和家族遗传背景即遗传度的确认，再运用新的分子生物学技术以全面探究相关基因。这些方法主要有：

1. 微卫星（microsatellite）技术 该技术的核心是运用 PCR 技术分离微卫星片段。

微卫星是指人体基因组中普遍存在的 (CA)_n 和 (TC)_n 重复序列。由于 n 不同, 导致了微卫星片段的多态性。应用 PCR 技术找出不同样品同一位点不同长度的微卫星片段, 再经一些特殊的电泳技术或 DNA 序列分析找出突变位点, 以了解疾病发生与基因突变的关系。

2. mRNA 差异显示 (mRNA differential display) 技术 从 mRNA 或总 RNA 入手, 应用 RT-PCR 法逆转录出 cDNA, 找出不同样品之间表达有差异的 cDNA 片段, 从而寻找出相关的基因。

3. 基因敲除 (knock out) 技术 将某个或某些基因予以敲除使之缺失, 再观察病理生理即中间遗传表现型 (症状) 的改变, 以了解基因与疾病的关系。

运用任何一种上述方法找出突变基因后, 均须经遗传连锁分析, 以确定突变与所研究的疾病的相关性。

应用当代基因组研究方法, 对家族群体进行大规模 DNA 测序之后, 经生物信息学分析 (bioinformatic analysis) 可预见可能与疾病相关的基因, 但仍须经实验研究以确认这些基因与所研究疾病的相关性。

(二) 心血管疾病与基因突变

1. 高脂血症和动脉硬化

早已证明, 血浆脂蛋白代谢障碍与心血管疾病关系密切。当前的研究主要在于阐明基因突变和基因调控与脂蛋白代谢障碍的关系。还有一些与脂蛋白代谢障碍无关的基因与心血管疾病的发生和发展有关。这里主要介绍脂蛋白代谢障碍的基因背景与心血管疾病的关系以及家族性高血压的遗传分析。

在高脂血症和动脉粥样硬化 (AS) 的发展和形成过程中包含着众多基因的变化, 为研究 AS 的成因, 包括在脂代谢中的所有基因都应作为“候选基因”加以研究。在脂蛋白运转和代谢过程中下列多种蛋白质起着关键作用:

第一种是载脂蛋白类: 其中包括载脂蛋白 A-I、A-II、A-IV、B、C-I、C-II、C-III E 和 apo A。

第二种是脂蛋白酶类: 其中包括脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL)、肝脂酶 (hepatic lipase, HL)、卵磷脂胆固醇酰基转换酶 (LCAT) 和胆固醇脂转移蛋白 (CETP)。

第三种是脂蛋白受体, 包括低密度脂蛋白受体 (LDL-R)、乳糜微粒残核受体 (remnant-R) 和清道夫受体 (scavenger-R)。

上述各种蛋白质的基因都已经分离, 其中大部分基因的核苷酸序列都进行了分析, 并确定了它们在染色体的位置。目前多数实验室特别注意研究某些基因的变异引起的高脂血症与 AS 形成的关系, 在未来数年内有可能找出某一基因的多个变异以及这些变异与疾病形成的相互关系。目前之所以不能给予脂代谢紊乱的原因以充分的解释, 可能是由于存在更多的未知因素, 如新的基因或新的变异还没有被发现。因此, 只有在获得更多的遗传变异信息时, 例如血管壁细胞在遇有致 AS 的脂蛋白时发生什么反应? 这些反应又受哪些因子控制等等, 才能比较全面地了解 AS 敏感性的遗传基础。根据现有的研究资料, 可以把群体中经常发生的脂蛋白紊乱分为四种类型。

1) 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平升高: LDL-C 水平升高与 apoB、apoE 及 LDL-R 三种基因的变异有密切关系。apoB 基因全长 43kb, 含有 29 个外显子和 28 个内含子, 编码 apoB-100 多肽链, 该肽链包括 27 个氨基酸的信号肽和 4536 个氨基酸的成熟肽, 人肝脏主要合成 apoB-100, 小肠合成 apoB-48, 与 LDL-R 的结合区域位于该蛋白质的羧基末端。apoB 基因最普遍的变异是单碱基取代和小片段缺失, 导致形成不完整的肽段。许多低 β 脂蛋白血症 (hypobetalipoproteinemia) 都是由于这种变异引起的。到目前为止, 至少有 21 种 apoB 基因变异与此症状有关, 这些变异基因分别被称为截短的 (truncated) apoB89, 截短的 apoB87, 等等。

apoB 基因的变异也可引起高胆固醇血症 (hypercholesterolemia)。apoB 基因第 26 外显子中第 10708 位的 G 被 A 取代, 使第 3500 位的谷酰胺变为精氨酸, 这个氨基酸残基的取代大大减弱了 LDL 受体与 apoB-100 的亲合力, 大约只相当于正常 LDL 受体结合力的 5%, 导致临床上出现高胆固醇血症。

LDL-受体基因变异极大地影响 LDL-C 水平, 该基因的变异是家族性高胆固醇血症的主要原因, 已经鉴定的 LDL-受体基因变异有 40 多种, 其中约 1/2 是大片段缺失和重排。

影响 LDL-C 水平的另一个遗传因素是 apoE 基因的变异。apoE 有三个等位基因, E2 与受体的结合活性只相当于 E4 和 E3 的 1%~2%。因此, 群体研究指出, 具有 E4/3 表型的个体 LDL-C 水平比具有 E3/3 表型的个体高 10~20mg/dl, 而具有 E3/2 表型的个体则低于 E3/3 表型个体约 10~20mg/dl。家系分析结果表明, 编码 E2 蛋白的等位基因与低胆固醇个体的特征有密切的关系, 该等位基因可能就是科学家目前正在全力寻找的人体内具有降低胆固醇水平功能的重要基因。

2) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低与甘油三酯水平升高: 编码 apoA-I 的基因位于一个多基因位点之中, 其中还包括 C-III 和 apoA-IV 基因。这一位点中任一基因的变异都可能引起 apoA-I 的缺失; 一般来讲, 大片段缺失或重排可能出现极低的 apoA-I 和 HDL-C 水平以及早发性 AS。apoA-I 基因的无意义突变也可引起低 HDL-C 水平。最近发现 LCAT 缺乏是由该基因突变引起的, 其中一种疾病叫鱼眼病 (fish-eye disease, FED) 也是 LCAT 多种形式变异的结果。如在 LCAT 基因第 123 位苏氨酸发生点突变变为异亮氨酸即可引起鱼眼病。

HDL-C 水平的升高与两个酶蛋白有关联, 即 CETP 和肝脂酶的缺乏。在 CETP 基因中, 第 14 内含子的第 1 个核苷酸的点突变破坏了基因转录过程中的正常剪接。因此, 带有这种变异的纯合子个体在其血浆中检查不到 CETP, 而杂合子个体血浆中 CETP 水平大约只有正常个体的 60%。CETP 的缺乏引起体内 HDL-C 升高也已经被证实。因此与低 β 脂蛋白血症一样, CETP 缺乏可能是抗动脉硬化而发生的一种变异。最近, 在两个高脂蛋白血症个体中检查到 C-III 结构变异, 其血浆中 C-III 浓度较低, HDL 颗粒大小呈非典型状。

3) 乳糜微粒残核和中间密度脂蛋白 (IDL) 胆固醇水平升高: 一般情况下, 富含甘油三酯的脂蛋白 (乳糜微粒和 VLDL) 被 LPL 水解产生乳糜微粒残核和 IDL, 这些颗粒表面的 apoE 被肝细胞表面的受体识别并加以清除。因此 apoE 的结构变异便影响了对乳糜微粒残核和 IDL 的清除, apoE2/2 纯合子个体难于清除餐后血流中乳糜微粒残核。在

50 个具有 E2/2 表型的个体中,可能有 1 个表现出空腹高脂血症和Ⅲ型高脂蛋白血症。

4) 脂蛋白(a)增加是另一种紊乱的表现:Lp(a)是冠心病的独立危险因子。apoA 靠一个二硫键与被修饰的 LDL apoB-100 相结合。它的结构与纤溶酶原(plasminogen)极其相似。纤溶酶原含 5 个 Kringle 区和一个蛋白酶区,而 apoA 包含 15~40 个类似于 Kringle IV 区域的结构,以及一个类似于 Kringle V 的结构和一个变异的蛋白酶结构。从家族和双胞胎研究结果证明,Lp(a)在体内的水平是极具遗传性的。血浆中 Lp(a)含量和 apoA 蛋白分子的大小以及 Kringle IV 结构的数量呈负相关关系。它可能通过干扰 LDL 和纤溶酶原代谢两个途径引起动脉粥样硬化。

为解释引起血浆中血脂水平变化的原因,还有很多的工作需要深入,还有一些控制着细胞内胆固醇代谢和吸收的新基因等待发现,一些新的基因位点可能需要利用反向遗传学技术才能加以揭示。高胆固醇和高甘油三酯血症以及 AS 是由于多个基因之间,基因与环境之间相互作用的结果。但是,就患者个体而言,一种基因的变异就可能使其患有致命的疾病。

5) 当前的研究动向:

(1) 研究家系遗传学:寻找体内存在的控制胆固醇合成和降解的基因:除 LDL-R 基因以外,体内还可能存在控制胆固醇水平升高的基因,因为发现某些 LDL-R 基因有缺失的患者,血液中胆固醇水平与其年龄相匹配的个体相比并没有升高。因此,推测可能有某种未发现的基因起着这种作用。

(2) 发现了 apoB mRNA 的编辑蛋白基因:人的 apoB mRNA 编辑蛋白基因位于 12 号染色体 p13.1-p13.2 的位置,基因全长 28kb。实验证明,把该基因转入肝细胞中,可以使产生 apoB-48 蛋白,而不产生致 AS 的 apoB-100 蛋白。该基因的发现对于高胆固醇血症的基因治疗可能有着重要的应用价值。

(3) 关于癌基因与心血管疾病的关係:人们发现,癌基因与抑癌基因不仅仅同恶性肿瘤的发生有关,而且它们是控制细胞内细胞分裂与分化的基因族,是细胞增殖、分化、个体发育和再生所必需的“看家基因”(house keeper genes)。在不同的条件下,它们表现了不同的调控功能。因此逐步形成了新的概念,认为这类基因是细胞分裂与分化的调控基因,认为在各种病理改变过程中,凡涉及细胞分裂与分化的过程,均势必涉及癌基因与抑癌基因的表达及其异常调控。肿瘤和一些心血管疾病(如动脉粥样硬化等)都是以细胞增生为主要病理特征的,可以认为这些疾病的发生也必然同癌基因和抑癌基因的异常表达与调控有关。这一方面的研究,可看作是心血管疾病发生的机制研究的一个侧面。但就恶性肿瘤发生机制与心血管疾病发生机制而言,应当认为,两者之间的不同点远远大于相似点。

2. 高血压病 高血压病是一种与多种因素有关的主要表现为体循环动脉血压高于正常(18.7/12kPa, 140/90mmHg)的常见病和多发病。高血压病中的 20%~40%有家族遗传背景,弄清导致高血压的遗传因素可以帮助我们理解高血压的发病机制。

最简单的高血压类型是由单基因突变引起的孟德尔式高血压,如 1996 年由 Sutherland 等人首次发现的可用肾上腺糖皮质激素治疗的醛固酮过多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism, GRA)是由于染色体间发生了不等交换,GRA 病人的 8 号染色体上有一个多余的由 11- β 羟化酶基因与醛固酮合成酶基因形成的嵌合基因,导致 GRA 和高血压

的发生。另一种按照孟德尔方式遗传的高血压是 Liddle 综合征,病人的 16 号染色体上编码上皮 Na^+ 通道 β 亚基的基因发生点突变,把一个 Arg 密码子变成了终止密码子,因而使合成的蛋白质减少了 75 个氨基酸。单基因改变对血压造成决定性影响的还有 Gitelman 综合征 (Na^+-Cl^- 转运基因)、Bartter 综合征 ($\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共转运子)等疾病。

单基因突变引起的高血压早期诊断比较容易,可以及时采取措施抑制高血压的发展,但是这种高血压所占比例很小,绝大多数高血压的发生与发展牵涉到许多系统,如肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)、激肽释放酶-激肽系统 (kallikrein-kinin system, KKS)、一氧化氮-内皮一氧化氮合酶系统 (NO-eNOS system)、利钠多肽家族 (natriuretic peptides, NPs) 和内皮素 (endothelin, ET) 等。

1) 肾素-血管紧张素系统: RAS 在原发性高血压病人和高血压动物模型 (如 SHR) 的高血压的发展和维持中起重要作用。如果用药物阻断 RAS, 可以产生降低血压的效应。RAS 主要包括血管紧张素原 (angiotensinogen)、肾素、血管紧张素 I (Ang I)、血管紧张素 II (Ang II) 和 I 型血管紧张素 II 受体 (type I angiotensin II receptor, AT1-R) 等。血管紧张素原是一种糖蛋白,在体内主要由肝脏合成,在肾素作用下水解生成 Ang I, 这个反应是 RAS 的限速步骤。在肺循环中的血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 的作用下, Ang I 转化成 Ang II。Ang II 与血管的 AT1-R 结合,使血管收缩,血压升高。Ang II 与肾上腺的 AT-R 结合,刺激醛固酮的分泌增加,醛固酮结合肾上腺皮质激素受体,使得肾小管远端集合管上皮 Na^+ 通道对钠重吸收加强,导致体内水和钠潴留。ACE 还有降解缓激肽 (bradykinin, BK) 的作用,使 BK 失活,血压升高。

RAS 是调节钠钾平衡、血容量和血压的重要环节,已经发现在编码 RAS 的基因中,至少有两个突变与高血压有关,即 ACE 基因的缺失突变和血管紧张素原 T235 变异体。插入额外的肾素基因的转基因动物,血压很高。与之相对应的方法是基因敲除 (gene knock out), 敲除血管紧张素原基因产生了低血压的转基因小鼠。

除了上面所说的外周循环系统的 RAS 外,心脏和脑内 (胶质及神经元组织) 也存在所有 RAS 成分,并能合成 Ang II。Ang II 可能直接或间接刺激心肌细胞蛋白合成和细胞生成,从而影响原发性高血压患者的左室顺应性,增强心肌收缩性。Ang II 直接注入脑内或脑室,能直接升压,并导致加压素、促肾上腺皮质激素 (adreno cortico trophic hormone, ACTH) 的释放及口渴反应。

2) 激肽释放酶-激肽系统: 与 RAS 相反, KKS 具有血管扩张作用。肾脏组织激肽释放酶是丝氨酸蛋白酶,将低分子量的激肽原 (kininogen) 水解成为有生物活性的激肽,又在氨肽酶 (aminopeptidase) 作用下转变成 BK。BK 与其特异性受体如人缓激肽 B2 受体 (human bradykinin B2 receptor, HBKR) 结合,产生一系列生物反应: 血管舒张、平滑肌收缩和舒张、离子运输和葡萄糖代谢等。

早在 1934 年, Elliot 和 Nuzum 就发现原发性高血压病人尿中激肽释放酶水平低于正常值,自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 的尿和肾的激肽释放酶水平也明显偏低。临床实验发现口服猪胰激肽释放酶能短期降低高血压病人的血压。过量表达人组织激肽释放酶的转基因小鼠一生都维持低血压状态。

3) 一氧化氮-内皮一氧化氮合酶系统: 内皮衍生的 NO 是血管紧张性的调节因子。

最初叫做内皮衍生扩血管因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF)。在内皮细胞, 人内皮一氧化氮合酶 (endothelial NO synthase, eNOS) 将 L-精氨酸分解成为 L-瓜氨酸和 NO。乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 在兔的、BK 在豚鼠的心脏诱导 NO 合成, 使血管扩张。缺乏 eNOS 基因的小鼠表现为高血压症状。正常血压的 Wistar-Kyoto 大鼠 (WKY) 肾皮质中的 NOS 活性与 SHR 的相差很大。急性注射 L-精氨酸可使正常人和原发性高血压病人的血压迅速降低。缓慢注射 L-精氨酸可以缓解 SHR 的心脏肥大现象。

4) 利钠多肽家族: 1981 年 de Bold 等人率先发现心房提取物具有利钠利尿活性, 从中分离出心钠素或心房利钠多肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)。后来又从猪脑分离到脑钠素 (brain B-type natriuretic peptide, BNP) 和 C 型利钠多肽 (C-type natriuretic peptide, CNP)。ANP、BNP、CNP 共同构成 NPs 家族, 近年来在心血管生理方面的研究十分活跃。

NPs 都是以一个大分子的 NPs 前体原 (propro-NP) 的形式合成的。前体原进入内质网后, 它的信号肽被切除形成 NPs 前体, 这是 NPs 在细胞内合成后、分泌前的主要贮存形式。人的 NPs 分泌时, 被蛋白酶分别水解成由 28 (ANP)、32 (BNP) 和 22 (CNP) 个氨基酸组成、并由 2 个 Cys 形成 1 个二硫键的环状活性分子。ANP 主要由心房肌细胞合成和分泌, 分布非常广泛。BNP 的主要合成部位是心室。CNP 基因似乎主要在中枢神经系统中表达。

心房张力增加或血压升高是刺激 ANP 分泌的主要因素。ANP 的作用主要包括: ①增加肾血流量、肾小球滤过率和尿钠、钾、钙排出; ②对 RAS 的拮抗作用, 抑制肾素和醛固酮的释放, 扩张血管。BNP 也有利尿利钠作用和 RAS 抑制效应, 它的利钠和降压作用大于 ANP。CNP 作为利钠多肽的作用明显较 ANP 和 BNP 弱, 可能是由于血浆浓度较低的缘故。

静脉注射 ANP、BNP、CNP 都能产生明显的利钠利尿作用和降低血压效应。带有 Transthyretin, TTR) 启动子的小鼠 ANP 基因的转基因小鼠, 可在肝脏中高水平、持续表达 ANP, 与非转基因小鼠相比, 血压降低 20~30mmHg。BNP 转基因小鼠的 BNP 基因也可在肝脏高水平表达, 使血压降低约 20mmHg。ANP 基因敲除小鼠基因组中缺少正常的 ANP 基因, 表现为明显的高血压。

5) 内皮素: 自从 1980 年发现 EDRF 即 NO 的扩张血管作用以来, 越来越多的证据表明血管内皮是调节血管紧张的重要因子。1985 年, Highsmith 等人发现了一种内皮衍生的缩血管因子 (endothelium-derived constricting factor)。两年后, Yanagisawa 等人纯化出这种因子, 是一个 21 肽, 命名为 ET。人基因组存在 3 个不同的 ET 基因, 编码 3 种不同的肽, ET-1、ET-2 和 ET-3。正常人血浆中 ET-1 含量非常低, 约为 1pg/ml, 说明 ET 可能不是循环激素, 而是局部激素。一些高血压如血管内皮瘤 (hemangioendothelioma) 诱导的高血压是 ET 依赖性的。一部分原发性高血压患者的血浆 ET-1 水平与血压呈正相关。说明 ET 可能在高血压的发生中发挥作用。

动物静脉注射 ET 产生持续的加压效应。同源重组产生的 ET-1 基因缺失的纯合子小鼠出生时死于呼吸衰竭。杂合子小鼠 ET-1 水平低于野生型小鼠, 发展成为高血压, 原因尚不清楚, 可能是心肺中枢改变所致。