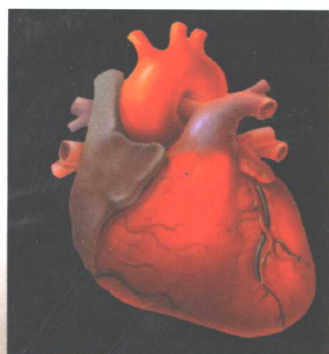


分子心脏病学

现代心血管病学的新领域

MOLECULAR CARDIOLOGY

A new branch
of cardiovascular medicine



宋国杰 主编



R

分子心脏病学

现代心血管病学的新领域

主 编 宋国杰
副主编 崔让庄
主 审 陈树勛
编 者 宋国杰
崔让庄
陈 倩



天津科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

分子心脏病学:现代心血管病学的新领域/宋国杰主编. - 天津:天津科学技术出版社,2001.5

ISBN 7-5308-3046-5

I. 分… II. 宋… III. 心脏血管疾病-分子生物学 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 16279 号

策 划 编 辑:丁文红

文稿责任编辑:张 跃

版 式 设 计:雒桂芬

周令丽

责 任 印 制:白彦生

天津科学技术出版社出版

出版人:王树泽

天津市张自忠路 189 号 邮编 300020 电话(022)27306314

天津新华印刷二厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 11.25 字数 191 000

2001 年 5 月第 1 版

2001 年 5 月第 1 次印刷

印数:1-3 000

定价:17.00 元

近 20 年来,生命科学发展的深度和广度都是史无前例的,其中分子生物学的发展更为迅速惊人,已经全面影响到医学的各个分支领域。随着人类基因组计划的接近完成,医学的一场更广泛深刻的革命性飞跃迫在眉睫。目前在发达国家中,对疾病的认识、诊断、临床处理及药物开发已经或正在进入分子水平;分子心脏病学出现,表明人类已经能从分子和基因的水平 and 角度全面地对心血管疾病进行研究、诊断和治疗。对于这一动向和趋势,我们必须有足够清醒的认识,也必须有足够大的决心紧紧把握这个机遇,瞄准这个目标,使我国的心脏病学站在世界水平的前列。为此目的,了解心血管分子生物学和分子心脏病学现状及最新进展是极为必要的。从这个意义上说,《分子心脏病学——现代心血管病学的新领域》一书的出版对于我国分子心脏病学建立、发展和壮大是一个有力的推动与促进。

本书主编宋国杰医师,自吉林医学院毕业后一直重

点从事心血管病临床和科研工作,于大连医学院获硕士学位,出国前任职于天津市胸科医院心内科,于英国 London 大学 Charing Cross and Westminster 医学院获博士学位,于美国 Cincinnati 大学医学院心脏科完成博士后研究。他勤于思考,视野广阔,在国外一直与国内保持着紧密的学术联系,对国内外心血管病的基础研究和临床现状了然于心,有着清楚深入的了解,并积极组织和参与了天津市分子心脏病学研究中心的研究课题。1999 年,宋国杰医师有感于国内外心血管分子生物学和分子心脏病学发展的不平衡,计划编写一本以国内心血管专科临床医师为主要阅读对象、从分子水平来认识、诊断、寻找病因和治疗心血管疾病的专著,期冀我国在此领域尽快赶上国际先进水平。我非常支持他的想法,在今天这个高科技时代,信息先行,没有信息,一切无从谈起;同时,我国人群的心血管病具有自身的特点,只有我国的心血管分子生物学和分子心脏病学达到一定水平才可能找出基因层次上的差异,进而确立针对性明确的预防和临床治疗处理方案。经过编者辛勤努力,本书现已编写完成并即将出版。这是国内第一本分子心脏病学专著,期望此书能对心血管专业临床工作和基础研究的相互渗透、双向结合发挥应有的作用,成为我国分子心脏病学迅猛发展的报春之燕。

21 世纪是生命科学的世纪,是信息高度密集的时代,面对这种形势,我们必须加强学习,加强对信息的辨

别、传递和利用。本书的出版即是这现代信息流中的重要部分,因而乐于为之作序。不仅青年中年各代,我们老一辈医学科学工作者也要及时了解和学习社会科学及自然科学的新知识新发展,不断提高医学临床思维和科研思维的质量,才能跟上时代的步伐,才能对提高全民族的健康水平、科学意识和综合素质作出应有的贡献。

陈树勋

2001 年 4 月 5 日

前 言

生命科学的迅猛发展已经在事实上而不仅是在文学意义上改变着世界和人类本身。分子生物学是生命科学中的带头学科,近年来发展极为迅速,使医学从基础到临床、从观念到技术无一不在其影响之下。目前分子生物学已经进入心血管病的研究、诊断和治疗各个领域,分子心脏病学已被公认为心脏病学发展的最重要方向之一,是与心血管分子生物学紧密联系但又相对独立的学科,一如心脏病学和心血管生理及病理学的关系。分子心脏病学的出现,表明分子生物学不仅可以从分子和基因的水平 and 角度研究心血管系统疾病的发病机理和临床过程,而且已经直接参与指导心血管病的诊断和治疗,使基础研究和临床工作正在有机地走向一体化。从基因及其所编码的蛋白质而来的信息已经能令我们从前所未有的深刻角度来认识心血管疾病的本质,从而制定出更加具有针对性的预防对抗方法。目前对人类基因组的初步研究已经使基因—蛋白质关系的概念发生根本性变化,今

后人类基因组研究全面深入的展开肯定会有更加惊人的发现。面对正在和即将陆续到来的巨量信息潮的冲击以及信息所包含的革命性和开拓性意义,我们必须有充分的心理准备和实际动作,才能应对这个历史性挑战,把握住这个难得机遇,全面提升我国的心血管病学水平,在世界上占据中华民族应有的地位。

在欧美,心血管分子生物学研究已经相当普遍和深入,但在临床分子心脏病学还是新的领域。这对于我们是一个大好时机,由于我国 20 年来的对外开放和交流,已经使我们可能超越若干发展阶段,直接从较高的起点上切入某些科学领域的前沿和最高层次。国内有些心脏病学前辈感觉敏锐,洞悉先机,如陈树勋教授于 1997 年就在天津市各级领导和各界支持下组建了天津市分子心脏病学研究中心,开始了前期工作。近年来国内心脏病学界对分子生物学在心血管疾病中的应用甚为重视并投入了相当力量,但是从总体来看,国内心血管病临床医师对分子生物学的了解还不够,对分子心脏病学认识相对更少;此外,国内临床工作的特点也决定了临床医师不可能有较多时间去钻研基础知识和追踪最新进展,难于得到成系统而有针对性的介绍分子心脏病学资料。在这种情况下,国内临床医师特别是心血管专科医师迫切需要从临床角度出发、简单明确但又相对全面地介绍从分子水平认识、诊断和治疗心血管疾病的专业书籍。这是我们走向世界前列的极为重要的一步。我国人群有着

与西方国家人群不同的基因组多态性、不同的人文及自然环境和生活习性,使得心血管病具有与国外不同的发病特点,需要我们自己加强研究找出差异位点,建立适合我国具体情况的预防途径和临床处理(包括基因治疗)方案。此外,千百年来我国人群的低迁徙性和通婚地域性使国人基因组对于寻找患病基因具有无可比拟的宝贵价值,应当充分利用这一黄金资源寻找发现我国数种高发心血管病的致病候选基因。这一切,只有我们自己全面建立“基因意识”、同时在心血管分子生物学和分子心脏病学领域具有相应水平才可能做到,而其中没有通晓分子心脏病学知识的临床医师参加是不可想象的。

我近十年来的工作和研究课题跨越心脏病学、分子生物学及心血管生理学,自觉有责任和义务为编写这样一本书而尽力,这个想法得到了陈树勋教授和天津市胸科医院领导的大力支持。为了尽快把分子心脏病学现况介绍到国内,最初计划找一本比较适合国内需求的书进行翻译,但遍寻国外出版的有关专著,其中虽不乏内容、写作、编辑均属上佳之作,但以临床医师为阅读对象的却少而又少,仅得两本;读后又觉得两书虽好,但内容与国内临床医师的实际需要和基础水平的距离较大,写作和编排方式不很适合国内临床医师的阅读习惯及思维方式,与临床的联系亦不尽如人意;另外由于分子生物学及分子心脏病学发展的飞速,两书中所用的部分资料亦显陈旧。经过认真考虑,最后放弃翻译,决定参考国内外现

有的有关书籍、医学生物学杂志期刊发表的文章以及部分重点实验室的研究经验和成果,自行编写一本适合中国心血管病临床医师阅读的分子心脏病学专业书。编写期间几经寻材写作,几经增删修改,力求反映分子心脏病学最新成果;2000年9月13日书成初稿,今日终于杀青在即。针对国内心血管临床医师的工作状况和需要,本书对分子生物学的基础知识只作简明介绍,突出了临床工作者应了解的基础遗传学和分子生物学知识;在读者已经建立了基本概念的前提下,将心血管系统常见疾病的遗传学研究现状、从分子角度对临床表现的认识以及基因诊断治疗的临床应用作为重点进行叙述。希望通过阅读本书,能使广大心血管病临床医师对分子心脏病学有较为全面系统的了解,对这一学科最近的发展趋势和方向有所掌握;能有助于加强临床思维深度广度,开拓扩展科研选题思路,提高心血管病诊治和科研的质量,对我国分子心脏病学的发展起到推动和促进作用。同时,也希望本书能成为对心血管病基础研究人员、心血管医学研究生以及医学院本科生有益的参考书。但是由于这一领域进展异常迅速,尽管不断追踪力求使用最新资料,仍然差强人意;此外碍于个人水平有限以及编写此类书籍的经验缺欠,书中肯定存在着诸多不足和错误之处,恳切希望读者批评指正并不吝赐教(电邮地址:songgj@hotmail.com),以便今后对本书作进一步的充实完善。

十几年国内医学生涯,十几年国外医学生涯,以及在

英国和美国的不同工作经历,使得我能有机会比较全面深入地了解国内外临床工作的各个方面,比较其不同与相同之处。国内临床的优势是患者多、病种全、急症多、病情重而复杂,临床医师与患者接触时间多,临床经验丰富,处理患者快速而果断,对基础理论的要求偏于实用,以解决临床问题为学习基础理论的出发点;国外临床的优势在于基础知识扎实深厚,思路比较广泛开阔,临床与理论联系较紧密,理论上的进展能及时用于指导临床诊断治疗,对病因和疾病过程的思考和把握具有一定的深度广度和前瞻性。通过自己的经验体会,深感只要国内临床医师能够加强对基础理论的学习和运用,开阔思路,厚积薄发,对理论的要求既“急功近利”又“不问收获,但求耕耘”,持之以恒,就一定能全面提升我国的临床医疗和科研水平,全面赶上和超过国外水平是现实和指日可待的。

在本书编写期间,陈树勋教授一如当年,直接指导,耳提面命,反复评阅并主审书稿;天津市胸科医院程津新院长不断关心,多方给予支持,在此深致谢意和敬意。国内外许多医学和生物学界前辈、同行、同事和朋友也给予了热情关注和支持,多次提供资料、信息和研究结果并介绍个人经验,令本书大为增色;其中对本书编写帮助最大的有:

叶绪镒(大连医科大学第二附属医院内科教授、原内科教研室主任及心血管内科主任)

朱维继（大连医科大学第一附属医院外科教授、原外科教研室主任及心血管外科主任）

高燕宁（中国医学科学院肿瘤研究所病因与癌变研究室研究员）

王珂（大连医科大学第一附属医院内科教授、主任医师、内科教研室副主任）

朱宁（大连医科大学第二附属医院内科副教授、教研室副主任、心血管内科副主任）

梁宇（美国 Stanford 大学医学院内分泌和代谢学系博士后研究员）

黄岩（美国 North Carolina 医科大学内科学系内分泌和人类基因科副教授）

吉勇（美国 Cincinnati 大学医学院心脏学系研究员）

储国祥（美国 Cincinnati 大学医学院药理学系副教授）

罗武生（美国 Iowa 大学医院麻醉科主治医师）

蔡青（美国 Vertex Pharmaceutical 公司英国分公司心血管药理部研究员）

Nancy Ball（美国 Procter and Gamble Pharmaceutical 公司心血管部研究员）

Kevin J. Beatt（英国皇家医学研究生院、Hammersmith 医院心脏科主任医师）

Nipavan Chiamvimonvat（美国 California 大学 Davis 医学院心脏科副教授）

John R. Dedman (美国 Cincinnati 大学医学院分子生理学系教授、Ohio 州杰出学者)

Michael R. Duchon (英国 London 大学医学院生理学系教授)

Sian E. Harding (英国国家心肺研究所心脏医学部教授)

Evangelia G. Kranias (美国 Cincinnati 大学医学院药理学系教授)

Dan Larhammar (瑞典 Uppsala 大学医学遗传学系教授)

Stephen E. Moss (英国 London 大学医学院细胞生物学系教授、主任)

Kazuhisa Nakayama (日本 Tsukuba 大学生物科学研究所教授)

Mark I. M. Nobel (英国 London 大学 Charing Cross and Westminster 医学院心血管病研究室教授、主任)

Chris P. Reutelingsperger (荷兰 Maastricht 大学心血管研究所生物化学部教授、主任)

Richard A. Walsh (美国 Cincinnati 大学医学院心脏病学系 Marblestone 教授、心脏科主任)

在此一并表示衷心感谢。

宋国杰

2001 年 4 月 1 日

目 录

第一章 分子生物学基本概念

第一节 从基因到蛋白质.....	(1)
一、染色质和染色体	(6)
二、细胞分裂	(7)
第二节 DNA 分子	(12)
一、DNA 的结构	(12)
二、DNA 的复制	(15)
三、基因和基因编码	(17)
1. 基因结构	(17)
2. 基因编码	(19)
3. 基因的主要类型	(20)
4. 同功基因	(21)
5. 人类基因组测序计划	(22)
6. 基因转录	(26)

第三节 RNA 分子	(27)
一、RNA 的类型与结构	(27)
二、RNA 的合成	(28)
三、基因表达的调节	(29)
第四节 现代分子生物学技术	(32)
一、基本工具	(32)
1. 探针	(32)
2. 限制性内切酶	(33)
3. 限制性内切图谱	(35)
4. 多聚合酶链式反应	(36)
二、RNA 实验	(39)
1. mRNA 定量	(39)
2. RNA 制备和运用	(41)
3. 大量 mRNA 的定量	(42)
4. 少见 mRNA 的定量分析	(43)
三、DNA 实验	(44)
1. cDNA 扩增	(44)
2. 创建 DNA 基因文库	(44)
3. DNA 序列测定	(45)
4. 基因转移	(46)
5. 病毒感染时的基因转移	(46)
四、转基因技术	(47)
1. 技术	(47)
2. 心脏肥厚的转基因模型	(54)

3. 心脏功能不全的转基因模型	(57)
4. 常染色体细胞中的基因转移	(59)
5. 基因组—基础法	(60)
6. 被表达的序列标记物	(61)
7. 特异的基因表达	(63)
8. 基因表达系列分析 (SAGE)	(64)
9. 基因表达微阵列 (基因芯片)	(64)

第二章 正常心脏和血管的分子 结构与生理功能

第一节 膜蛋白	(73)
一、细胞间和细胞内的信号传递	(73)
二、受体和受体学	(75)
1. G 蛋白	(75)
2. 细胞膜受体和传导系统	(77)
第二节 离子通道	(84)
一、动作电位的生物学决定因素	(84)
二、离子通道和离子电流	(89)
1. 电压调控型细胞膜阳离子通道	(89)
2. 非电压敏感型阳离子通道	(92)
3. GAP 连接	(93)
4. 窦房结离子通道	(93)

第三节 细胞内离子平衡	(94)
一、钙平衡	(94)
1. 钙瞬变值	(95)
2. 钙移动的决定因素	(95)
二、细胞膜钙调节蛋白	(98)
三、肌浆网	(100)
四、钙结合蛋白	(102)
五、钠/钾平衡	(103)
六、细胞内 pH 维持机制	(105)
七、血管细胞膜蛋白	(105)
第四节 肌节结构、收缩力和细胞骨架	(107)
一、心脏肌节	(108)
1. 粗肌丝蛋白	(108)
2. 细肌丝蛋白	(110)
3. 收缩移动	(111)
4. 与生理性质的关系	(112)
二、平滑肌肌节	(112)
三、细胞骨架	(114)
第五节 细胞外基质、胶原和顺应性	(116)
一、细胞外基质	(116)
二、胶原代谢	(118)
1. 合成和降解	(118)
2. 胶原酶	(119)
第六节 心血管系统活性多肽	(121)