

心血管活性物质 与心血管疾病

基础·临床



汤健 魏英杰 编著

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

心血管活性物质 与心血管疾病

汤 健 魏英杰 编 著

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

(京)新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管活性物质与心血管疾病/汤健, 魏英杰编著.

—北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,
1997. 12

ISBN 7-81034-742-X

I. 心… II. ①汤…②魏… III. 心血管系统-物质, 活性-关系-心脏血管疾病-研究 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 08581 号

XINXUEGUAN HUOXING WUZHI YU

XINXUEGUAN JIBING

责任编辑: 诚 晖

责任校对: 王怀玲

责任印制: 张京生

北京医科大学 联合出版社出版发行
中国协和医科大学

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

北京东晓印刷厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本: 850×1168 1/32 印张: 12 字数: 310 千字

1997 年 12 月第 1 版 1997 年 12 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

定价: 20.50 元

内 容 简 介

本书是卫生部心肺内分泌与调节肽重点实验室的系列丛书之一。主要介绍了近年来研究进展最快、与心血管疾病关系最为密切的近二十种肽类和非肽类血管活性物质。重点介绍这些活性物质及其受体的生理、药理、生化和分子生物学研究进展，介绍这些活性物质的病理生理和在心血管疾病发病和治疗中的意义，包括插图约百幅，可作为心血管基础和临床研究、教学和自学的参考书，亦可作为生理、生化、药理、病理、病理生理、神经、内分泌和临床各科研究和教学的参考书。

前 言

《心血管活性物质与心血管疾病》是我们实验室系列丛书之一。已出版的丛书有：

- * 心钠素；
- * 内皮素；
- * 循环系统的内分泌功能；
- * 心肺内分泌学；
- * 心血管疾病——基础与临床；
- * 原癌基因与心血管疾病；
- * 心血管疾病的病理生理基础与发病机制；
- * 心血管分子生物学专辑等。

本丛书中这一册主要介绍了一些与心血管功能调节关系比较密切的心血管活性物质的研究进展，主要包括肾素—血管紧张素系统、心钠素系统、激肽释放酶—激肽系统、内皮素系统、肾上腺髓质素、降钙素基因相关肽、神经肽酪氨酸、速激肽、神经降压素、血管活性肠肽、加压素、甲状旁腺激素相关肽、阿片肽和生长抑素等。此外还介绍了腺苷和内皮衍化舒张因子（一氧化氮和前列环素）等几种非肽类的心血管活性物质。

心血管活性物质是近年来心血管研究最活跃领域之一。这本书在简要介绍这些活性多肽的生物合成、分布、代谢、作用、调节的基础上，着重介绍了这些活性物质的分子生物学及其临床心血管病学的意义。希望能够对这些活性物质的近代进展有一个较为系统的认识，能够作为心血管基础和临床研究工作的一本入门参考书，作为研究生、研修生和本科教学参考教材。

心血管活性物质是一个十分笼统的概念，泛指一切具有心血管活性作用的物质。它除了包括心血管活性多肽以外，还包括心血管系统的神经介质（调质）、生长因子、细胞因子、粘附分子、细胞外基质、细胞内信息传递分子、基因转录和调节因子等等。尽管这些物质许多都是心血管活性多肽，但其作用特点又不同于经典的心血管多肽，各有其自身的特点。例如，细胞因子、生长因子、细胞外基质、细胞内信息传递分子等等，是心血管活性物质中的一个专门课题，在本书中未加以论述。肾上腺素能和胆碱能神经介质是心血管功能调节中的两个经典系统，在许多教科书中都有详细的介绍，在本书中亦未涉及。因此，这本书是以心血管活性多肽为重点，结合我们实验室近几年的研究工作，主要介绍了目前国际上研究最为活跃的一些新的心血管活性物质的研究进展及其在心血管病发病和防治中的意义。

这本书的编著前后将近一年的时间，我们力求能反映这个领域的最新研究进展，但总跟不上研究的发展。新的多肽、新的功能和新的概念不断涌现，人类的认识永无止境，再加上我们的业务水平和时间的限制，在这本书中肯定会有许多疏漏、不足甚至错误的地方，恳请读者予以批评和指正。

汤 健

1996年8月

目 录

前言	(1)
第一章 肽类舒血管降压物质	(1)
第一节 利钠利尿肽 (NPS)	(1)
一、利钠利尿肽的分类	(1)
二、利钠利尿肽的分子生物学	(3)
(一) 心钠素	(3)
(二) 脑钠素	(5)
(三) C型心钠素	(7)
三、利钠利尿肽基因的表达调控	(8)
四、利钠利尿肽在体内的分布及代谢	(10)
(一) 心钠素	(10)
(二) 脑钠素	(11)
(三) C型心钠素	(11)
五、利钠利尿肽的受体	(12)
(一) 受体的分类	(12)
(二) 受体的分布	(14)
(三) 受体介导的生物学效应	(15)
六、利钠利尿肽的心血管效应	(16)
(一) 心钠素	(16)
(二) 脑钠素	(18)
(三) C型心钠素	(19)
七、利钠利尿肽与心血管疾病	(20)
• 高血压	(21)
• 心肌梗塞和心力衰竭	(24)
• 心肌肥厚和心肌病	(25)
• 休克	(26)

· 肺动脉高压	(27)
第二节 激肽释放酶—激肽系统	(31)
一、激肽原	(32)
二、激肽释放酶	(33)
(一) 血浆激肽释放酶	(33)
(二) 组织激肽释放酶	(34)
三、激肽	(36)
四、激肽酶	(37)
五、激肽释放酶—激肽系统的表达调控	(38)
六、激肽受体	(39)
(一) BK ₁ 受体	(41)
(二) BK ₂ 受体	(41)
(三) BK ₃ 受体	(43)
七、心血管局部的激肽释放酶—激肽系统	(44)
八、激肽释放酶—激肽系统与心血管功能和心血管疾 病的关系	(45)
· 高血压	(45)
· 休克	(49)
· 其它心血管病	(49)
第三节 肾上腺髓质素 (AdM)	(55)
一、结构	(55)
二、基因的结构	(57)
三、基因的表达调控	(57)
四、体内的分布	(58)
五、受体	(62)
六、生物学效应	(65)
(一) AdM 与心血管功能	(65)
(二) AdM 与肺功能	(70)
(三) AdM 与肾功能	(72)
(四) AdM 与内分泌和生殖功能	(73)
七、AdM 的病理生理意义	(74)

· 高血压	(74)
· 心力衰竭	(75)
· 肺动脉高压	(75)
· 脓毒败血症	(76)
· 支气管哮喘	(76)
· 内分泌疾病	(76)
第四节 降钙素基因相关肽 (CGRP)	(80)
一、基因的结构	(81)
二、基因的表达调控	(83)
三、体内的分布	(84)
四、受体及细胞内信息传递机制	(84)
五、CGRP 与心血管功能	(85)
六、CGRP 与心血管疾病的关系	(89)
· 高血压	(89)
· 心功能障碍	(91)
· 败血症休克	(91)
· 蛛网膜下腔出血	(92)
第五节 速激肽 (TK)	(95)
一、基因结构	(97)
二、基因的表达与调控	(98)
三、体内分布	(99)
四、受体	(99)
五、速激肽心血管效应的细胞内信息传递机制	(102)
六、速激肽与心血管功能	(103)
七、速激肽与心血管疾病	(105)
第六节 神经降压素 (NT)	
一、基因结构及其生物合成	(107)
二、基因的表达调控	(108)
三、体内的分布	(108)
四、受体	(109)

五、NT与心血管功能	(110)
第七节 血管活性肠肽 (VIP)	(113)
一、基因的结构	(114)
二、基因的表达及调控	(115)
三、体内的分布	(116)
四、受体及细胞内信息传递机制	(116)
五、VIP与心血管功能	(118)
六、VIP与心血管疾病	(120)
第八节 甲状旁腺激素相关肽 (PTHrP)	(123)
一、基因结构	(123)
二、基因的表达及调控	(124)
三、结构特点	(125)
四、受体	(126)
五、PTHrP与心血管功能	(126)
六、PTHrP与心血管疾病	(128)
第九节 阿片肽 (EOP)	(131)
一、EOP的分子生物学	(131)
(一) 脑啡肽	(131)
(二) 强啡肽	(132)
(三) β -内啡肽	(133)
二、受体	(133)
(一) μ 受体	(133)
(二) δ 受体	(136)
(三) κ 受体	(136)
三、EOP与心血管功能	(136)
(一) EOP的中枢心血管效应	(136)
(二) EOP的外周心血管效应	(137)
四、EOP与心血管疾病	(141)
· 高血压	(141)
· 休克	(142)

· 心律失常	(145)
第十节 生长抑素 (SS)	(147)
一、基因的结构	(148)
二、基因的表达调控	(149)
三、体内的分布	(150)
四、受体及其细胞内信息传递机制	(150)
(一) 受体分型	(150)
(二) 受体基因的表达及其调控	(150)
(三) 受体介导的细胞内信息传递机制	(152)
五、生物学效应	(153)
六、SS 与心血管功能和心血管疾病的关系	(153)
第二章 肽类缩血管升压物质	(158)
第一节 肾素—血管紧张素系统	(158)
一、肾素—血管紧张素系统的主要成员	(159)
(一) 肾素	(159)
(二) 血管紧张素原	(162)
(三) 血管紧张素转换酶	(163)
(四) 血管紧张素 I	(166)
(五) 血管紧张素受体	(168)
二、肾素—血管紧张素系统的阻断剂	(175)
三、血管紧张素 I 对心血管功能的影响及其细胞内信息传递机制	(178)
(一) 血管紧张素 I 血管效应的细胞内信息传递机制	(178)
(二) 血管紧张素 I 心脏效应的细胞内信息传递机制	(181)
四、肾素—血管紧张素系统与心血管疾病	(184)
· 高血压	(184)
· 动脉粥样硬化	(193)
· 心力衰竭	(194)
· 缺血性心脏病	(194)
· 心肌肥厚	(195)
· 再狭窄	(196)
· 休克	(197)

第二节 内皮素 (ET)	(203)
一、生物合成	(203)
二、基因的结构、表达和调控	(205)
三、体内的分布及代谢	(208)
四、转换酶 (ECE)	(208)
(一) ECE 基因的结构及表达	(210)
(二) ECE 在体内的分布	(211)
(三) ECE 的类型	(212)
(四) ECE 抑制剂 (ECEI)	(214)
五、受体 (ET-R)	(215)
(一) 基因的结构特征	(215)
(二) mRNA 的表达与调控	(216)
(三) 类型及体内分布	(218)
(四) 功能	(219)
(五) 阻断剂	(223)
(六) 激动剂	(224)
六、受体后信息传递机制	(225)
(一) 磷脂酶 C (PLC)	(225)
(二) 磷脂酶 A ₂ (PLA ₂)	(225)
(三) 磷脂酶 D (PLD)	(227)
(四) 环磷酸腺苷 (cAMP)	(227)
(五) 环磷酸鸟苷 (cGMP)	(227)
(六) K ⁺ 通道	(227)
(七) Na ⁺ /H ⁺ 交换	(227)
七、心血管效应	(228)
(一) ET 对血管的作用	(228)
(二) ET 对血液动力学的影响	(230)
(三) ET 的心脏效应	(231)
(四) ET 对心血管细胞增殖的影响	(232)
八、ET 与心血管系统疾病的关系	(234)
· 高血压	(234)
· 动脉粥样硬化	(241)

· 缺血性心脏病	(243)
· 再狭窄	(244)
· 休克	(245)
· 其它心血管疾病	(246)
第三节 神经肽酪氨酸 (NPY)	(254)
一、基因结构	(255)
二、基因的表达与调控	(256)
三、体内的分布	(257)
四、受体及分型	(258)
五、的心血管效应	(260)
六、NPY 与心血管系统疾病	(263)
第四节 加压素 (VP)	(267)
一、结构和生物合成	(267)
二、基因的结构	(268)
三、基因的表达和调控	(269)
四、受体的类型及细胞内信息传递机制	(270)
五、VP 与心血管功能	(271)
六、VP 与心血管疾病	(272)
第三章 非肽类的血管活性物质	(278)
第一节 一氧化氮 (NO) 和一氧化氮合成酶系统	(278)
一、NO 与内皮来源的舒张因子 (EDRF) 的比较	(279)
二、NO 的生物合成、代谢及特征	(280)
三、一氧化氮合成酶 (NOS)	(281)
(一) NOS 的结构、类型及作用方式	(281)
(二) NOS 在体内的分布	(283)
(三) NOS 基因结构	(284)
(四) NOS 基因表达调控	(284)
四、NOS 的细胞内信息传递机制	(287)
(一) 内皮依赖的舒血管作用的细胞内信息传递机制	(287)
(二) 细胞因子诱导的舒血管作用的细胞内信息传递机制	(287)

五、NO与心血管功能	(289)
六、NO—NOS系统与心血管疾病	(290)
· 高血压	(290)
· 动脉粥样硬化	(298)
· 再狭窄	(299)
· 心肌肥厚和心力衰竭	(300)
· 脓毒败血症性休克	(300)
· 缺血—再灌注损伤	(301)
· 肺动脉高压	(303)
第二节 前列环素 (PGI ₂)	(308)
一、前列环素的生物合成及代谢	(308)
二、前列环素合成酶	(309)
三、前列环素的受体	(311)
四、前列环素与心血管功能	(313)
五、前列环素与心血管疾病	(314)
· 动脉粥样硬化	(314)
· 高血压	(316)
· 休克	(317)
· 肺动脉高压	(318)
· 心力衰竭	(318)
· 缺血和血栓性疾病	(318)
第三节 腺苷 (Ado)	(323)
一、腺苷的合成、代谢及释放调节	(323)
二、腺苷受体	(324)
三、腺苷与心血管功能	(326)
四、腺苷与心血管疾病	(329)
第四节 溶血磷脂酸 (LPA)	(334)
一、生化特性	(335)
二、生物学作用	(337)
三、G蛋白介导的信号传导途径	(339)
四、LPA与心血管疾病的关系	(342)

五、问题与展望.....	(346)
第五节 同型半胱氨酸 HCY	(349)
一、同型半胱氨酸的代谢.....	(349)
二、同型半胱氨酸的参考值.....	(351)
三、同型半胱氨酸与血管平滑肌细胞的增殖.....	(351)
四、同型半胱氨酸与心血管病.....	(352)
后记.....	(355)

第一章 肽类舒血管降压物质

肽类舒血管降压物质有几十种，主要包括心钠素、激肽、肾上腺髓质素、降钙素基因相关肽、神经降压素、血管活性肠肽、甲状旁腺激素相关肽、阿片肽、生长抑素等。在这一章主要介绍这些多肽及其受体的分子生物学、分布、生物学作用及其临床意义。其中有一些活性多肽，由于发现较早，内容较多，而且已有不少综述和专著，因此本章主要介绍近年来的主要研究进展。舒血管活性多肽是以其主要功能来分类的，但实际上，一些舒血管活性物质的家族及其不同成员，通过不同受体，亦可表现为缩血管和其它功能，我们将在有关章节中予以介绍。

第一节 利钠利尿肽 (NPS)

心钠素 (Atrial natriuretic factor or polypeptide, ANF or ANP) 是由加拿大、美国和日本的科学家，在 1983 年底至 1984 年初，从大鼠和人的心房组织中提取、分离、纯化出来的一种活性多肽。它是最早发现的利钠利尿肽系统 (Natriuretic peptide system, NPS) 的一个主要成员，心钠素的发现改变了人们多年来对心脏的传统观点，提出心脏不仅是一个循环器官，而且亦具有重要的内分泌功能，开创了循环系统内分泌学说的新纪元。

一、利钠利尿肽的分类

除了心钠素外，在体内还分离纯化出一些其它的活性多肽，它们在结构上与心钠素相似，或是心钠素前体中的活性片段。主要包括脑钠素 (Brain natriuretic peptide, BNP)，C 型心钠素 (C-

type natriuretic peptide, CNP), N-心钠素 (N-terminal fragment of prepro ANP), 醛固酮分泌抑制因子 (Aldosterone secretion inhibitory factors, ASIF), 异心钠素 (Iso-ANP) 和尿钠素 (Urodilation, UD) 等, 它们都属于利钠利尿肽家族。其中心钠素、脑钠素和 C 型心钠素是这一家族的三个最主要成员, 其结构见图 1-1-1。

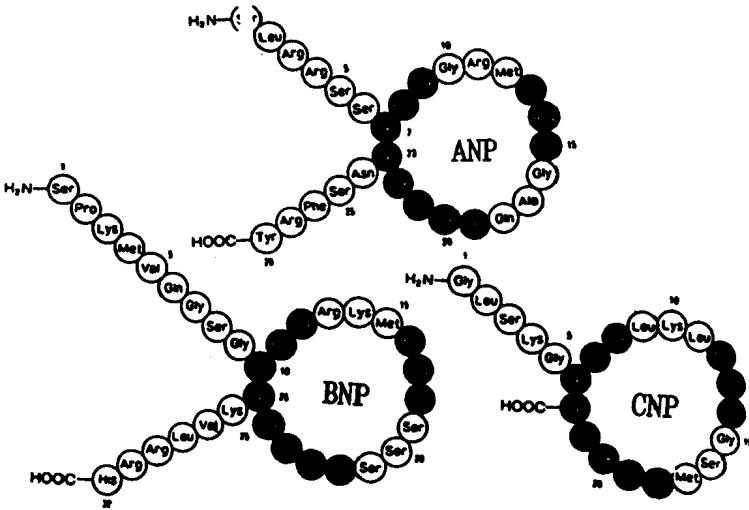


图 1-1-1 ANP、BNP 和 CNP 的化学结构

ANP 和 BNP 在体内的主要产生部位分别是心房和心室, CNP 的主要产生部位是脑和血管内皮细胞, 肾脏是尿钠素 (UD) 的主要生成部位 (图 1-1-2)。利钠利尿肽系统在体内的分布与肾素-血管紧张素系统类似, 但这两大系统在功能上相互拮抗, 它们共同参与体液自稳态和血压的调节。