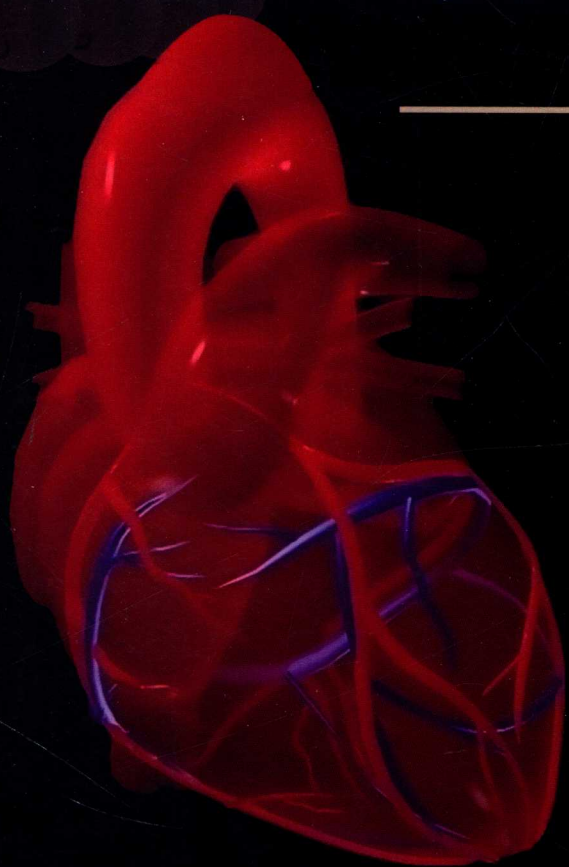




AGING AND THE HEART

A POST GENOMIC VIEW

衰老与心脏

——后基因组学观点

〔美〕 José Marín-García 等◎编著
白小涓 韩璐璐 金 博◎译



科学出版社

衰老与心脏——后基因组学观点

Aging and the Heart: A Post Genomic View

〔美〕José Marín-García 等 编著

白小涓 韩璐璐 金 博 等 译

科学出版社

北 京

图字：01-2013-6661 号

内 容 简 介

“银发浪潮”已席卷中国。2010 年中国 60 岁以上人口达 1.78 亿，占总人口比例 13%，且以年均 3% 的速度增长。衰老是疾病的独立危险因素。如何实现健康老龄化，已成为严峻挑战。作为整体衰老的重要组成部分，心血管衰老是一个复杂过程，涉及多种细胞和分子水平变化，并在临床上显示具有衰老的各种表型。《衰老与心脏——后基因组学观点》一书不仅从基因组学、表观遗传学、方法学等多维角度系统阐述了心血管衰老机制研究的焦点问题和最新进展，还结合动脉粥样硬化、高血压、心律失常、代谢综合征等临床常见的衰老相关疾病，从基础研究领域提供了很多成熟可靠的研究方法和思路，介绍了最新观点和技术突破，具有很强的可读性和可操作性。

本书适合从事老年医学工作，特别是致力于衰老及心血管衰老研究的大专院校、研究机构及临床学院的中、高级医师和研究人员阅读，也适合于希望了解衰老和衰老相关疾病医学院校医学生及研究生阅读。

Translation from English language edition:

Aging and the Heart

by José Marín-Gracia

Copyright © 2008 Springer Science+Business Media, LLC

All Rights Reserved

图书在版编目(CIP)数据

衰老与心脏：后基因组学观点/(美)马林-加西亚(Marín-García, J.)等编著；白小涓等译。
—北京：科学出版社，2015.2

书名原文：Aging and the Heart: A Post Genomic View

ISBN 978-7-03-042047-3

I. ①衰… II. ①马…②白… III. ①衰老-关系-心脏-研究 IV. ①Q419②R322.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 227204 号

责任编辑：岳漫宇/责任校对：郑金红

责任印制：徐晓晨/封面设计：北京铭轩堂广告设计有限公司

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>

北京京华虎彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销



2015 年 2 月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2015 年 2 月第一次印刷 印张：38

字数：874 000

定价：188.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

《衰老与心脏——后基因组学观点》译校者名单

主译：白小涓 韩璐璐 金 博

译校者名单

中国医科大学 973 衰老课题研究团队

(按姓氏汉语拼音排序)

白小涓	陈歆悦	董璐璐	韩璐璐	汉 雯
金 博	李 婉	梁冬科	刘 静	齐慧萌
单海燕	王 嫫	王 楠	王晓楠	于 凯
张伟光	张钰淼	赵 心	周红渝	周公哺

各章节校译者名单

第 1 章：	张伟光	韩璐璐	白小涓
第 2 章：	金 博	韩璐璐	
第 3 章：	齐慧萌	韩璐璐	
第 4 章：	李 婉	王晓楠	白小涓
第 5 章：	周红渝	陈歆悦	白小涓
第 6 章：	于 凯	王 楠	白小涓
第 7 章：	刘 静	汉 雯	金 博
第 8 章：	王 嫫	金 博	
第 9 章：	赵 心	韩璐璐	
第 10 章：	张钰淼	金 博	
第 11 章：	周公哺	白小涓	
第 12 章：	张伟光	韩璐璐	
第 13 章：	张伟光	单海燕	韩璐璐
第 14 章：	董璐璐	金 博	
第 15 章：	梁冬科	金 博	
第 16 章：	张伟光	金 博	白小涓

原著编者名单

主编：

José Marín-García

主任

分子心脏病和神经肌肉研究所

新泽西州高地公园

编者：

Michael J. Goldenthal

高级研究员

分子心脏病和神经肌肉研究所

新泽西州高地公园

Gordon W. Moe

副教授

多伦多大学迈克尔医院

加拿大多伦多

序 言

“银发浪潮”已席卷中国。2010年中国60岁以上人口达1.78亿，占总人口比例的13%，且以年均3%的速度增长。衰老是疾病的独立危险因素。如何实现健康老龄化，已经成为严峻的挑战。我国在2000年、2007年和2013年三次启动了国家重大基础研究发展计划（973计划）衰老项目，围绕“衰老机制”及“如何评价衰老”的关键科学问题，在细胞、器官与整体层面开展了系统的基础与临床研究。自主克隆出编码细胞衰老抑制基因蛋白（CSIG）基因，在国际上首次提出并证明了模式生物的同源“长寿基因”SIRT1是细胞衰老与整体衰老的分子连接点，解析了端粒末端G-四链体结构的真实构象，揭示了mTOR调控细胞周期及促进细胞衰老的机制。项目取得的丰硕研究成果极大推动了衰老研究的发展，在2006年及2010年分别获得了国家科技进步奖二等奖。

作为“衰老的机制与干预的基础研究”课题的承担者，中国医科大学白小涓教授及其团队在项目组的指导和帮助下，以临床衰老标志物作为研究切入点，首次构建了健康人生物学年龄积分公式（BAS），在解决“如何评价衰老”方面做出了突破性的贡献。此外，该团队对衰老程度进行分层，为临床衰老的早期干预提供了研究思路，为衰老相关疾病防治的重心前移奠定了坚实的基础。此次，白小涓教授及其团队取得版权后翻译出版了心血管衰老研究领域非常著名的《衰老与心脏——后基因组学观点》（José Marín-García等编著，Springer Science+Business Media出版社）一书，是对我国衰老研究的有力推动。该书不仅从基因组学、表观遗传学、方法学等角度系统阐述了心血管衰老机制研究的热门话题和最新进展，还结合动脉粥样硬化、高血压、心律失常、代谢综合征等临床常见的衰老相关疾病，从基础研究角度提供了很多成熟可靠的研究方法和思路，介绍了该领域的最新观点和技术突破。该书的翻译，将促进我国衰老研究的深入发展和衰老相关疾病早期预警研究，对实现健康老龄化具有可观的价值。

中国工程院院士
“973”计划衰老项目首席科学家



2014年秋于北京

译者前言

时间过得真快,自2000年步入973计划的衰老课题研究项目以来,已经近15年了。在这15年的历程中,我们的研究团队在项目首席科学家陈香美院士的直接指导下,在项目内各课题组之间的协同合作下,无论对衰老理论的认识和观念的创新,还是对成果的转化和临床实践,都有了飞跃性的提高。

回顾15年前,刚刚触及973计划衰老课题“个体化机体衰老评价系统的研究”项目时,我们对衰老的认识还十分模糊。当时给予我们的任务是需要回答衰老的生物学标志是什么?如何评价衰老?目标是建立客观、易行的个体衰老评价方法。经过多年的摸索,以及在健康人群中的反复验证,我们终于创建了个体化衰老的量化评价体系,经中国人生理学年龄评分公式计算,揭示了个体衰老的程度和规律,还应用简便易行的心血管衰老量化评估方法,进行了临床验证。通过纵向研究,提出健康人群心血管衰老速率并非恒定的观点,为衰老早期干预提供了目标人群和靶点。十几年里,我们所取得的每一点微小的成绩,都凝聚了研究团队所有人所付出的心血和对课题做出的贡献。

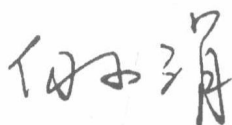
随着衰老课题的深入和实施,我们深深认识到自身理论基础的薄弱,并迫切需要加强对衰老理论的学习和掌握,也渴望对衰老认识的不断升华。因此,选择了对《衰老与心脏——后基因组学观点》一书进行翻译。本书共分为7部分16章,包括了衰老与衰老心脏的后基因组学观点介绍,方法学、心脏表型与适应性,心血管及相关系统的衰老,衰老过程中的心血管疾病,遗传学,治疗方法,以及衰老研究的未来等方面的内容。本书从衰老的后基因组学观点入手,解析了衰老及衰老相关心血管疾病的发生、发展过程,给老年医学研究者和老年心血管学研究者提供了丰富的知识和信息,使我们的临床工作更加系统化、理论化,使我们的研究方向更加明确、清晰。

我们力求保证本书译文的专业性和准确性,但由于自身局限性,肯定会有很多不足之处,尚请读者谅解并指正。我特别欣慰的是,随着衰老课题研究的深入,培养了一支临床、科研相结合,流行病学、细胞分子生物学、医学统计学等多学科交叉的研究团队,我衷心感谢这支团队对本书翻译所付出的汗水和努力。有了这支团队,必定可以为今后衰老及衰老相关疾病的进一步研究奠定坚实的基础。

感谢陈香美院士在973计划衰老项目中对我们的引领!感谢童坦君院士的审阅及课题组间各位专家的关心和帮助!感谢973计划课题研究团队在翻译、校正本书过程所付出的辛苦!

本书的编译得到国家重点基础研究发展计划(973计划)给予的基金支持(G2000057006 & 2007CB507405 & 2013CB530804)

中国医科大学附属盛京医院
老年医学及老年心血管病教授



2014年重阳节(10月2日)

原著前言

心脏衰老正如整体衰老一样，是一个复杂的过程，涉及多种细胞和分子水平的变化，并决定了衰老的各种表型，即心脏衰老具有“不同面貌”。一些经典理论已用来解释衰老，如进化论、自由基和体细胞突变理论等。然而，这些理论始终彼此缠绕，尚没有决定性的“胜者”能够综合反映心血管个体化衰老的遗传和表观遗传因素的缺陷。多种动物模型研究显示，基因工程或生活方式的改变，如限制热量和运动，可使个体生命进程发生神奇的变化，进一步强调了遗传和环境因素对于衰老的交互作用，以及它们是通过分子和信号转导途径作用于心脏和血管。

大量文献证实，衰老过程中伴有心功能下降，且现阶段衰老相关的心脏病理学知识已经无法合理解释其潜在机制。目前，基因组学、蛋白质组学、重组 DNA 及其他技术越来越多的被应用于研究各种病理情况下的衰老，尤其是心脏衰老时的心脏细胞结构和功能上的变化。越来越多的动物模型研究结果发现了参与心血管衰老引起的功能下降和衰老相关性疾病发生的多种分子和信号途径。随着人类基因组计划的投入使用和分子技术的不断更新、完善，心脏衰老潜在机制之谜正在揭晓。

本书的主要目的是通过不同的章节，清楚且全面地提供当代衰老最新理论和机制的信息，包括生化、细胞、分子、基因和表观遗传等多方面的数据。本书对心血管衰老的遗传和分子基础进行全面讨论，并在人类和动物模型中，综合评估心脏衰老的生物能量学改变、诊断进展和未来治疗方法。

除了对多领域的相关研究进行详细综述外，本书也尽量增加了来自我们自己的血管衰老研究的观点和概念。而且，立足于基础研究，以我们的观点讨论了哪些是未来重要的领域。与此同时，我们对既往研究所做出的巨大贡献做出了肯定，并且预测它们在未来的工作中仍会发挥重要的作用。

本书中的章节排列是按照一定顺序的，目的是使读者在某种程度上认识并领会到某特定领域/主题的最新观点和思路，且尽可能多的保留了原始和创新的科学成果。但鉴于自身的局限性，我们承认本书尚存在不足，有待于进一步的提高。

希望本书能在后基因组学方面对衰老和心脏研究具有指导价值，同时也是对新观点和未来发展方向的一个概述。尽管我们并没有期待本书会使任何人成为该领域的专家，但它确实提供了对现阶段和未来心血管衰老认识的整体理论和观点。

最后，我们要感谢 Goldenthal 和 Moe 教授对本书所做的贡献，是他们的热情和努力才完成了这部作品。

“……时间的流逝是不可避免的，

死亡终将到来，

但我們希望在死亡前所经历的衰老是一个健康且丰富多彩的过程”

José Marín-García
Highland Park, NJ
白小涓 译

目 录

序言

译者前言

原著前言

第 I 部分 衰老与衰老心脏的后基因组学观点介绍

第 1 章 衰老的后基因组学研究：定义、理论和观点.....	3
概述.....	3
定义.....	3
长寿.....	4
长寿基因的相关研究.....	4
模式生物长寿基因.....	7
衰老的理论	11
流行病学/人口学.....	23
参考文献	24
第 2 章 心血管衰老的概述	33
概述	33
引言	33
心血管衰老的生物生理学	34
衰老心脏的机制和信号通路	34
心血管衰老的神经内分泌机制	45
自噬和心血管衰老	50
衰老过程中的心脏功能	51
心脏衰老中的基因构成	51
心脏衰老的表观遗传学和环境因素	53
心血管衰老的流行病学和人群差异	54
衰老不是疾病，而是一个危险因素	55
改变/延缓心血管衰老.....	56
饮食和生活方式的改变	57
结论	57
小结	58
参考文献	59

第Ⅱ部分 方法学、心脏表型与适应性

第3章 分子和细胞方法学：入门	75
概述	75
引言	75
细胞培养：离体心肌细胞和血管细胞的研究	75
内皮和平滑肌细胞的观察	77
心血管研究中的细胞和组织转染及基因转移	77
转基因敲除动物模型	80
基因表达谱：转录组和蛋白质组学分析	81
蛋白质组学分析	83
衰老中的 DNA 损伤及突变	85
DNA 损伤的类型	85
彗星试验	86
衰老中的 DNA 修复酶	86
突变分析	88
端粒分析	89
细胞工程及移植	90
组织工程	92
结论	93
小结	93
参考文献	94
第4章 心血管衰老的分子细胞学表型	107
概述	107
引言：衰老心脏的形态学改变	107
凋亡（程序性细胞死亡）、坏死和心肌重构	110
线粒体、线粒体电子传递链和 ROS	114
自噬与心脏衰老	116
与衰老相关的翻译后改变	118
DNA 损伤	120
DNA 的修复作用	125
mtDNA 的修复	130
DNA 修复和人衰老相关疾病	131
端粒和端粒相关蛋白	133
结论	136
小结	136
参考文献	137

第Ⅲ部分 老化的心血管和相关系统

第5章 血管和相关系统的衰老	157
概述	157
引言	157
动脉重塑与衰老	157
内皮细胞功能与重塑	162
血管平滑肌细胞与增龄老化	169
衰老与血栓形成、纤溶作用和炎症反应	172
衰老过程中的血管形成/血管新生	174
结论	175
小结	175
参考文献	176
第6章 衰老与心血管相关系统	191
概述	191
引言	191
免疫系统的衰老	192
衰老与神经体液调节	200
结论	207
小结	208
参考文献	209

第Ⅳ部分 老龄化中的心血管疾病

第7章 老年性心肌病与心力衰竭	221
概述	221
引言	221
临床问题	221
病理生理学问题	225
年龄相关性心功能不全和心力衰竭的基本机制	225
结论	241
小结	242
参考文献	243
第8章 动脉粥样硬化、高血压及衰老	254
概述	254
引言	254
脂蛋白氧化及修饰	258
基因表达谱和动脉粥样硬化	266
治疗方案	269

衰老过程中免疫系统的改变对动脉粥样硬化的作用·····	270
老年心肌炎·····	273
老年高血压·····	274
原发性高血压的遗传和环境因素·····	277
原发性高血压的主要危险基因和候选基因的鉴定·····	277
总结·····	279
小结·····	279
参考文献·····	280
第9章 老年性代谢综合征、糖尿病和心肌代谢风险·····	297
概述·····	297
引言·····	297
代谢综合征及心肌代谢风险的概念·····	298
CB1 阻滞对心肌代谢风险的影响·····	300
代谢综合征的临床试验·····	301
老年心肌代谢危险因素·····	303
老年人的内源性性激素与代谢综合征·····	303
老年人的瘦素与代谢综合征·····	304
老年人的代谢综合征与氧化应激·····	305
老年人的心肌重塑与胰岛素抵抗·····	305
老年人的心肌代谢危险因素与心血管疾病·····	306
老年人的代谢综合征、糖尿病与认知功能减退·····	307
代谢综合征相关基因·····	309
老年性糖尿病·····	311
糖尿病相关基因·····	311
代谢综合征与糖尿病的关系·····	315
结论·····	315
小结·····	316
参考文献·····	317
第10章 性别和老年心血管疾病·····	332
概述·····	332
引言·····	332
性别对特殊类型心血管疾病的作用/发病机制·····	333
年龄相关性心血管疾病与性别的关系·····	334
高血压·····	343
冠状动脉疾病 (CAD)·····	345
性别和特异性冠状血管标志物·····	349
结论·····	355
小结·····	355

参考文献	357
第 11 章 衰老过程中的心律失常和离子通道病	369
概述	369
引言	369
衰老过程中的交感神经系统	370
在动物衰老模型中的电生理研究	370
房性心律失常	372
衰老过程中的房室传导	374
老年人的起搏治疗	380
进展期心力衰竭	380
辅助治疗心房纤颤的心脏起搏器植入	381
室性心律失常	382
患者过程中的抗心律失常治疗	384
离子通道病	384
线粒体通道	388
线粒体中的离子通道和转运蛋白	389
线粒体 PTP	396
衰老的药物遗传学/心律失常的药物基因组学/离子通道病	398
结论	399
小结	401
参考文献	404

第 V 部分 遗 传 学

第 12 章 寿命的遗传学：模式生物的研究进展	421
概述	421
引言	421
线虫的胰岛素/IGF-1 通路	421
其他真核生物中的胰岛素/IGF 通路	423
与线虫长寿有关的代谢途径	426
SIR/sirtuin	429
TOR	430
衰老果蝇的其他遗传因素	431
小鼠衰老模型	434
早老综合征和儿童早老症模型	437
结论	439
小结	440
参考文献	441

第 13 章 衰老的心血管系统概述：转录、蛋白质组学、单核苷酸多态性、基因表达谱和表观遗传学分析	454
概述	454
引言	454
转录基因表达谱	454
蛋白质组学分析	462
衰老的遗传学	465
表观遗传学	467
结论	469
小结	469
参考文献	470

第 VI 部分 治疗方法

第 14 章 转化研究：基因、药物基因组学和老年心脏病的细胞学治疗	481
概述	481
引言	481
逆转心血管和心脏衰老损伤的主要靶点	481
染色体不稳定	495
转录水平损伤	496
肌小节和 SR	497
结论和展望	497
小结	497
参考文献	499
第 15 章 营养与运动在心血管衰老中的作用：代谢与药物干预	511
概述	511
引言	511
卡路里限制	512
CR 的组织 and 心血管特异性转录及蛋白质组学概况	512
相关特异性通路	513
解析 CR 过程：饮食哪方面是信号（证据有利于蛋白质限制 VS 碳水化合物/脂肪）	520
CR 模拟物的发展	521
结论	523
新方向	523
运动的作用	524
运动的临床应用	527
总结	527
参考文献	528

第Ⅶ部分 衰老研究的未来

第 16 章 衰老及其前沿	541
概述	541
引言	541
衰老研究中遗传学的新焦点	542
人类基因分型和基因分析的进展	543
寻求人类衰老的生物标志物	547
系统生物学：改进网络-扩大视野	554
逆转衰老和（或）衰老相关疾病的功能障碍	557
衰老靶向细胞的萎缩和消亡	557
药物基因组学和营养基因组学	563
结论	564
小结	565
参考文献	566
缩略语	583

第 I 部分

衰老与衰老心脏的后基因组学观点介绍

