



北京市高等教育精品教材立项项目

心血管病理生理学

Pathophysiology
of Cardiovascular Disease

第2版

主编 吴立玲 张幼怡



北京大学医学出版社

第 10 章 心血管系统 (1000)

心血管病理生理学

Pathophysiology
of Cardiovascular Diseases

第 10 章

心血管病理生理学



人民卫生出版社

北京市高等教育精品教材立项项目

Pathophysiology of Cardiovascular Disease

心血管病理生理学

(第2版)

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管病理生理学/吴立玲, 张幼怡主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2009. 6

北京市高等教育精品教材立项项目

ISBN 978-7-81116-504-3

I. 心… II. ①吴…②张… III. 心脏血管疾病—病理生理学—高等学校—教材 IV. R540.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 055723 号

心血管病理生理学 (第 2 版)

主 编: 吴立玲 张幼怡

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 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: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 白 玲 陈 然 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 22.5 字数: 570 千字

版 次: 2009 年 8 月第 2 版 2009 年 8 月第 1 次印刷 印数: 1—2000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-504-3

定 价: 40.00 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)

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

第2版前言

近年来,随着社会经济的发展,人们的生活方式发生了很大的变化,工作和精神压力增大,高脂和高糖饮食增加,运动量减少,心脑血管疾病的发病率不断增加。心脑血管疾病已成为我国城乡居民死因的“第一杀手”,严重威胁人民的身体健康。

在多年从事心脑血管疾病的基础研究和为研究生开设心血管病理生理学课程的基础上,我们于2000年组织编写了《心血管病理生理学》第1版。经过8年的使用,该书受到了广大读者的欢迎。

随着医学发展和科技进步,心脑血管疾病的研究取得了很大的进展,对疾病机制的认识从整体和组织水平不断向细胞和分子水平深入,涌现出很多新理论、新知识和新技术。我们组织近年来活跃在我国心血管研究领域的学者对《心血管病理生理学》第1版进行修订。在内容上力图反映出心血管疾病研究领域的新进展,从细胞和分子水平揭示心脑血管疾病的发病机制,为临床心血管疾病的防治提供新的方向与思路。在表述上力求做到语言简练、条理清晰,以便教师讲述和读者理解。

本书是研究生学习心血管疾病病理生理学的教材,也适合基础医学和临床医学继续教育使用,对从事心血管疾病防治的基础研究工作者和临床医生也具有参考价值。

本书在编写过程中得到北京市教委的大力支持,被评为2007年北京市高等教育精品教材立项项目,也得到北京大学研究生院医学部分院的帮助,继续获得了北京大学医学部科学出版基金的资助,在此深表谢意。

几年的时间过去了,参加本书第1版编写工作的老师有的已经退休,有的出国深造,在此对他们为本书所做出的贡献表示衷心的感谢。本书第2版的编者亦是多年从事心血管疾病领域研究和教学的骨干,但由于水平所限,缺点及错误在所难免,敬请同道和读者批评指正。

吴立玲 张幼怡
2009年6月

第 1 版前言

心血管疾病是威胁人类健康的最常见疾病，其发病率在我国也居于首位。近年来随着医学发展和科技进步，心血管疾病的基础研究取得了很大的进展，对疾病的认识也从整体和组织水平不断向细胞和分子水平深入，出现了一些新理论、新知识和新技术。在多年从事心血管疾病的基础研究和为研究生开设心血管病理生理学课程的基础上，西安医科大学、湖北医科大学、首都医科大学和北京医科大学的教师共同编写了这本《心血管病理生理学》。本书介绍了近年来心血管系统的主要疾病的研究进展，着重讨论了一些与心血管疾病密切相关的生物活性物质的作用特点、信号转导、基因表达和调控以及它们的改变所引起的细胞功能代谢紊乱，力图从细胞和分子水平揭示心血管疾病的发病机制，并为临床上疾病的防治提出新的方向与思路。

本书是《心血管病理生理学》研究生课程的教材，也适合基础医学和临床医学继续教育使用，对从事心血管疾病研究的临床医生也具有参考价值。

本书得到北京医科大学研究生院的大力支持，并获得北京医科大学科学出版基金的资助，在此深表谢意。

本书编写者为从事病理生理学教学和研究的老、中、青年教师，有较丰富的教学经验，对各自的研究领域有较深的造诣，但因成稿时间较短，加上知识水平有限，缺点和错误在所难免，敬请同道与读者批评和指正。

吴立玲
1999 年 11 月

目 录

第一章 心肌缺血和再灌注损伤	1
第一节 冠状循环的特点	1
一、冠状循环的解剖特点	1
二、冠状循环的血流特点	1
三、冠状动脉血流量的调节	3
第二节 心肌缺血性损伤	4
一、引起心肌缺血的常见原因	5
二、心肌缺血损伤的发生机制	5
第三节 心肌再灌注损伤	8
一、影响再灌注损伤的因素	8
二、再灌注损伤的发生机制	9
三、再灌注损伤时心脏的功能及代谢变化	19
第二章 心肌缺血预处理的保护机制	24
第一节 缺血预处理的保护时间及范围	25
一、缺血预处理的保护时间	25
二、缺血预处理的保护范围	25
第二节 缺血预处理的实验研究方法	27
一、缺血预处理	27
二、缺氧预处理	27
三、快速起搏预处理	28
四、药物预处理	28
五、温度预处理	30
六、其他预处理方法	30
第三节 缺血预处理的保护机制	30
一、内源性保护介质	30
二、与细胞膜有关的机制	32
三、细胞内信号转导机制	33
四、缺血预处理心脏保护的细胞内效应器	34
五、物质代谢与预处理	38
六、心肌顿抑与预处理	38
第四节 缺血预处理保护现象的临床应用	38
一、人类心肌组织细胞的缺血预处理现象	39
二、人类心脏的缺血预处理现象	39
三、缺血预处理的临床应用	39
第五节 缺血后处理的心肌保护机制	40

一、缺血后处理的保护作用	40
二、影响缺血后处理保护的因素	42
三、缺血后处理的实验研究方法	43
四、缺血后处理的保护机制	44
五、缺血后处理的临床应用现状与展望	47
第三章 细胞钙转运与心脏疾病	50
第一节 细胞钙转运及其调节	50
一、心肌细胞膜的钙转运系统	50
二、心肌肌质网的钙转运系统	54
三、可溶性蛋白	59
四、线粒体	62
第二节 钙转运异常与心脏疾病	63
一、心力衰竭	63
二、心律失常	65
三、心肌缺血-再灌注损伤	66
四、心肌病	67
第四章 心肌肥厚的分子机制	70
第一节 概 述	70
一、心肌肥厚的定义及分类	70
二、心肌肥厚的刺激因素	71
三、心肌肥厚的研究模型	71
四、心肌细胞肥大的分子标志物	72
第二节 心肌肥厚的病理学基础	73
一、纤维化	73
二、心肌细胞肥大与增殖	76
三、心肌细胞凋亡	77
第三节 心肌肥厚的细胞代谢及电生理学特性	78
一、心肌细胞肥大的代谢变化	78
二、心肌肥厚时的电生理特性变化	79
第四节 生理性心肌细胞肥大的分子机制	80
一、生理性心肌肥厚与病理性心肌肥厚的区别	80
二、生理性心肌肥厚的细胞内信号转导机制	81
三、生理性心肌肥厚的意义	82
第五节 病理性心肌肥厚的信号转导途径	82
一、机械信号诱导心肌肥厚的信号转导途径	83
二、神经体液因子介导的心肌肥厚信号通路	85
三、心肌肥厚的基因表达调控机制	97
第五章 心力衰竭的研究进展	104
第一节 心力衰竭的病因、诱因与分类	105
一、病因	105

二、诱因·····	105
三、分类·····	106
第二节 心力衰竭的发病机制·····	107
一、心肌收缩性减弱·····	107
二、心室舒张功能异常·····	109
三、心室各部舒缩活动不协调性·····	111
第三节 心力衰竭时机体的代偿反应·····	111
一、心脏本身的代偿·····	111
二、神经-内分泌系统的代偿性激活·····	113
三、心脏以外的代偿·····	114
第四节 心力衰竭临床表现的病理生理基础·····	114
一、肺循环淤血·····	114
二、体循环淤血·····	115
三、动脉血压下降·····	115
四、尿量减少·····	116
五、脑功能改变·····	116
六、疲乏无力和皮肤苍白·····	116
第五节 心力衰竭治疗的进展·····	116
一、药物治疗·····	116
二、非药物治疗·····	117
第六章 血管内皮细胞的功能及调控·····	121
第一节 血管内皮细胞的结构与标志物·····	121
一、血管内皮细胞的结构·····	121
二、血管内皮细胞的标志物·····	122
第二节 血管内皮细胞的功能及其调节·····	123
一、血管内皮细胞的运输功能·····	123
二、血管内皮细胞与血管通透性·····	125
三、血管内皮细胞在血管生长中的作用·····	127
四、血管内皮细胞与凝血·····	129
五、血管内皮细胞与血管舒缩的调节·····	131
六、血管内皮细胞对平滑肌的调控·····	134
七、血管内皮细胞与血细胞的相互作用·····	135
第三节 血管内皮细胞的功能障碍与疾病·····	136
一、导致血管内皮细胞功能障碍的因素·····	136
二、血管内皮细胞功能障碍与疾病·····	139
第七章 血管平滑肌收缩与舒张的调控·····	142
第一节 平滑肌概述·····	142
第二节 血管平滑肌收缩的调控·····	144
一、静息状态 $[Ca^{2+}]_i$ 的维持·····	145
二、收缩时 $[Ca^{2+}]_i$ 调节·····	146

三、平滑肌收缩的钙敏感度调节	147
第三节 血管平滑肌舒张的调控	149
一、钾通道	149
二、环鸟苷酸-环鸟苷酸依赖性蛋白激酶 (PKG) 信号通路	150
三、环腺苷酸 (cAMP)-环腺苷酸依赖性蛋白激酶 (PKA) 信号通路	152
第八章 动脉粥样硬化的发病机制	154
第一节 动脉粥样硬化病灶的发展过程	154
一、脂质条纹 (fatty streak)	154
二、纤维斑块 (fibrous plaque)	154
三、粥样斑块 (atheroma)	154
四、有并发病变的病灶 (complicated lesion)	154
第二节 动脉粥样硬化的危险因素	155
一、血脂异常	155
二、高血压	155
三、吸烟	156
四、糖尿病和代谢综合征	156
五、高同型半胱氨酸血症	156
六、脂蛋白(a)和三酰甘油	157
七、C-反应蛋白 (CRP)	157
第三节 动脉粥样硬化的发生机制	157
一、内皮功能障碍	157
二、脂质沉积	159
三、炎症细胞募集	162
四、泡沫细胞形成	167
五、平滑肌细胞迁移	167
六、斑块破裂	169
七、血栓形成	173
八、血管外膜与动脉粥样硬化	174
九、基因多态性和动脉粥样硬化	174
第九章 高血压病的发病机制	176
第一节 肾脏排钠能力降低	177
第二节 血管内皮细胞功能紊乱	178
一、血管内皮细胞的生理功能	178
二、血管内皮功能紊乱与高血压的关系	179
第三节 胰岛素抵抗	180
一、胰岛素抵抗的发生机制	181
二、胰岛素抵抗和高胰岛素血症引起高血压的机制	181
第四节 肾素-血管紧张素系统的作用	183
一、肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的生理功能	183
二、肾素-血管紧张素系统在原发性高血压发病中的作用	183

三、血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 与高血压的关系	184
第五节 血管重塑	185
一、血管重塑的细胞学基础	185
二、高血压时引起血管重塑的机制	186
第六节 血管活性肽的作用	188
一、肾上腺髓质素	188
二、利钠肽类	190
第七节 遗传学作用	192
一、肾素-血管紧张素-醛固酮系统	193
二、交感神经系统	194
三、激肽释放酶-激肽系统	196
四、与高血压有关的其他基因	196
第十章 血管新生的生理与病理生理	199
第一节 概述	199
一、血管扩张, 内皮通透性增加	200
二、血管内皮细胞和周细胞 (pericyte) 的激活	200
三、血管基底膜及细胞外基质蛋白的降解	200
四、内皮细胞的迁移、增殖	200
五、管腔形成	200
六、内皮细胞存活及分化	201
七、血管成熟和稳定	201
第二节 血管新生的调控机制	201
一、血管新生的诱导因子	201
二、血管新生的抑制因子	203
三、基质金属蛋白酶及纤溶酶原活化因子-纤溶酶系统与血管新生	203
四、整合素与血管新生	204
五、炎症与血管新生	204
六、参与血管新生的信号转导系统	204
七、内皮祖细胞、造血干细胞与血管新生	207
八、microRNA 与血管新生	207
第三节 血管新生相关疾病	208
一、缺血性心脏病	208
二、血管新生与动脉粥样硬化斑块稳定性	208
三、血管新生与肿瘤	208
四、糖尿病视网膜病变	209
五、血管新生与肥胖	209
六、老年性黄斑退行性变	209
七、类风湿性关节炎	209
八、银屑病	210
第四节 以血管新生为靶点的治疗	210

一、治疗性血管新生	210
二、抗血管新生治疗	211
第十一章 血管再狭窄的发病机制	213
第一节 血管再狭窄形成的影响因素	213
一、全身因素	213
二、病变局部因素	214
三、支架因素	214
第二节 血管再狭窄形成的病理过程	215
一、血栓形成期	215
二、炎症期	215
三、血管平滑肌细胞增殖期	216
四、细胞外基质形成期	216
五、血管重塑	216
第三节 血管再狭窄发生和发展的机制	217
一、内皮细胞与血管再狭窄	217
二、血管平滑肌细胞与再狭窄	220
第四节 细胞外基质与血管再狭窄	221
一、胶原	221
二、蛋白聚糖	222
三、糖蛋白	223
四、基质金属蛋白酶	224
第五节 生长因子与血管再狭窄	225
一、血小板源生长因子	225
二、血管内皮生长因子	226
三、转化生长因子- β	227
四、胰岛素样生长因子-1	228
五、成纤维细胞生长因子	228
第六节 炎性介质和黏附分子与血管再狭窄的形成	229
一、炎性介质与血管再狭窄的形成	229
二、细胞黏附分子与血管再狭窄的形成	229
第十二章 气体信号分子与心血管疾病	232
第一节 气体信号分子的来源及基本生物学特征	232
一、一氧化氮的来源与代谢	232
二、一氧化碳的来源与代谢	234
三、 H_2S 的来源与代谢	235
第二节 气体信号分子的生物学效应	236
一、一氧化氮的生物学效应	236
二、一氧化碳的生物学效应	238
三、 H_2S 的生物学效应	240
第三节 气体信号分子与心血管疾病	242

一、气体信号分子与动脉粥样硬化	242
二、气体信号分子与冠心病和心肌缺血-再灌注损伤	243
三、气体信号分子与高血压	245
四、气体信号分子与心肌病和心功能不全	247
五、气体信号分子与休克	248
第十三章 脂肪细胞因子与心血管疾病	250
第一节 瘦素	250
一、瘦素的发现	250
二、瘦素的基因定位与蛋白表达	250
三、瘦素受体的结构与功能	251
四、瘦素的信号转导通路与生物学功能	251
五、瘦素与疾病	252
第二节 脂联素	257
一、脂联素的发现	257
二、脂联素的基因定位与蛋白表达	258
三、脂联素受体及受体后信号转导通路	258
四、脂联素与疾病	260
第三节 抵抗素	265
一、抵抗素的发现	265
二、抵抗素的基因定位及蛋白表达	265
三、抵抗素与疾病	266
第四节 网膜素	269
一、网膜素的来源	269
二、网膜素的基因定位与表达	269
三、网膜素的蛋白质结构	270
四、网膜素的生物学效应及信号转导机制	270
第五节 内脏脂肪素	270
一、内脏脂肪素的发现	270
二、内脏脂肪素的基因定位与蛋白表达	270
三、内脏脂肪素的生物学作用	270
四、内脏脂肪素与疾病	272
第六节 内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂	274
第七节 Chemerin	274
第十四章 凝血与抗凝血平衡紊乱与心血管疾病	276
第一节 概述	276
一、机体的止凝血机制	276
二、机体的抗凝血机制	276
第二节 血小板功能改变与心血管疾病	277
一、血小板的结构与功能	278
二、血小板的活化	278

三、血小板与心血管疾病·····	282
第三节 纤溶系统功能紊乱与心血管疾病·····	287
一、纤溶系统简介·····	287
二、纤溶系统与心血管疾病·····	288
第十五章 干细胞在心血管疾病中的应用·····	291
第一节 干细胞的基本概念·····	291
一、胚胎干细胞·····	292
二、成体干细胞·····	293
三、胚胎干细胞与成体干细胞的比较·····	294
第二节 干细胞在心血管疾病中的应用·····	296
一、心肌的再生·····	296
二、心血管疾病治疗的潜在干细胞·····	297
三、心肌细胞移植途径的选择·····	300
四、策略和挑战·····	302
第三节 干细胞的研究进展·····	304
一、干细胞重编程的 iPS 技术·····	304
二、干细胞的基础调控·····	305
三、干细胞技术的应用前景·····	308
第十六章 心血管疾病的基因治疗·····	311
第一节 基因治疗概论·····	311
一、基因治疗的发展·····	312
二、基因治疗的方法·····	313
三、基因治疗存在的问题·····	320
第二节 基因治疗在心血管疾病中的应用研究·····	320
一、动脉粥样硬化·····	320
二、心力衰竭·····	323
三、缺血性心血管病的血管新生疗法·····	326
四、高血压·····	328
五、心律失常·····	330
六、心脏移植·····	331
附录 常用英文缩略语·····	335

第一章 心肌缺血和再灌注损伤

随着经济建设的发展和卫生防疫工作的普及,感染性疾病逐步得到控制,心脑血管疾病和肿瘤已经成为威胁人类健康与生命的主要杀手。近三十余年来,人们生活水平不断提高,饮食结构发生显著的变化,体力活动明显减少,人口平均寿命逐步延长,同时冠状动脉性心脏病(coronary artery disease, CAD)的患病率也持续升高。冠心病引起的心肌梗死和心力衰竭是冠心病致死和致残的主要原因。深入探讨心肌缺血性损伤的发病机制,对于防治冠心病具有重要的理论和实际意义。

第一节 冠状循环的特点

心脏的形状如一倒置的、前后略扁的圆锥体,其血液供应主要来自起始于主动脉根部的左右冠状动脉,其大分支分布于心脏表面。如将心脏视为头部,则位于其头顶、几乎环绕心脏一周的冠状动脉恰似一顶王冠,这就是其名称的由来。

一、冠状循环的解剖特点

左右冠状动脉是升主动脉的第一对分支。左冠状动脉为一短干,开口于左主动脉窦,经肺动脉干和左心耳之间,沿冠状沟(房室沟)向左前方行1.5~3 cm后分为前降支和左旋支(图1-1)。前降支沿前室间沟下行,绕过心尖切迹至后室间沟下1/3,在心的膈面与右冠状动脉的后室间支相吻合,供血的范围包括左心室前壁、部分右心室前壁、心室间隔的前2/3及右束支和左束支的前部。左旋支沿冠状沟左行,绕过心左缘,发出粗大的左缘支分布于左室外侧缘;至心后面时发出较小的分支分布至左房与左室,负责左心房、小部分左室前壁、左室侧壁、大部分左室后壁的供血。右冠状动脉起自右主动脉窦,经肺动脉干及右心耳之间绕心右缘至膈面的冠状沟,沿冠状沟下行。右冠状动脉沿途发出右室支、右房支、右旋支、房室结支等,负责右心房、右心室、部分左心室下壁、心室间隔后1/3和左束支后部的供血。前降支、左旋支、右冠状动脉和左冠状动脉主干合称冠状动脉的四支,冠状动脉粥样硬化可累及四支血管中的一支或多支,其中以左前降支受累最为多见,然后依次为右冠状动脉、左旋支和左冠状动脉主干。

冠状动脉的大分支行走于心脏的表面,在心外膜下反复分支,以近乎垂直的角度由心脏表面深入心肌。从心外膜动脉进入心壁的血管,一类较细小,呈丛状分散支配心室壁的外、中层心肌;一类进入室壁直达心内膜下(即穿支),在心内膜下与其他穿支构成弓状网络,然后再分出微动脉和毛细血管。丛支和穿支在心肌纤维间形成丰富的毛细血管网,供给心肌血液。

心脏静脉包括冠状窦及其属支、心前静脉和心最小静脉等。由毛细血管网汇集代谢后的静脉血,归流于冠状窦注入右心房。

二、冠状循环的血流特点

心脏作为一个泵血的肌性动力器官,本身营养供应的来源和代谢产物的清除依赖于冠状

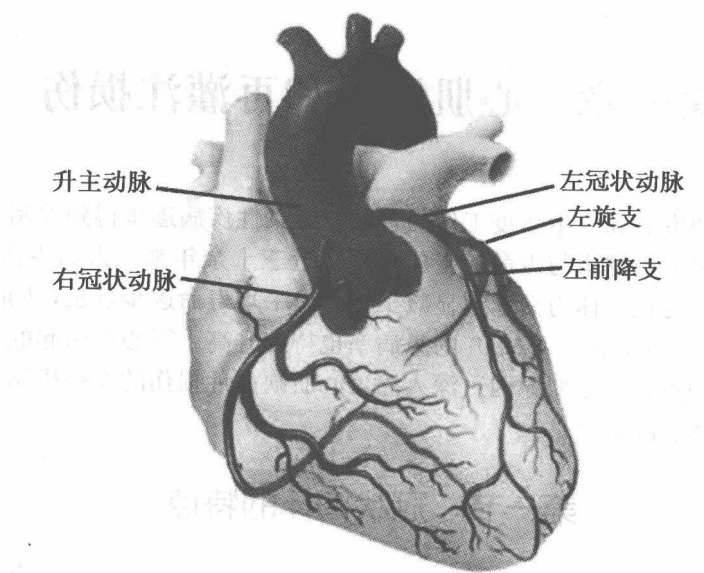


图 1-1 人冠状动脉的解剖特点

循环，冠状动脉的供血具有以下特点：

(一) 压力高和流速快

由于冠状动脉开口于主动脉根部，冠状动脉的压力接近主动脉压，要高于相同口径动脉的压力。冠状动脉的大分支粗短，对血流的阻力很小，血液经冠状循环回流到右心房仅需数秒钟。

(二) 血流丰富

心脏重量约占体重的 0.5%，但冠状动脉的血流量占心输出量的 5%，这就保证了心脏有足够的营养供应，维持它昼夜不停地有力跳动。心脏的毛细血管网非常丰富，在心肌横截面上，毛细血管的数量约为 2500~3000 根/mm²，毛细血管与心肌纤维数的比例为 1:1，即每个心肌细胞伴随一根毛细血管，这有利于心肌细胞快速摄氧和进行物质交换。在左右冠状动脉和单侧冠状动脉各分支之间还存在有侧支吻合，正常情况下，这些侧支很细小，一般没有功能。如果冠状动脉突然阻塞，难以很快建立侧支循环，常常导致心肌梗死。但若冠状动脉阻塞是缓慢形成的，则侧支可以逐渐扩张，并可建立新的侧支循环起到代偿的作用。

(三) 冠状动脉和静脉血氧含量差大

心脏时刻不停地跳动，心肌收缩的能量来源几乎百分之百地依靠有氧代谢，故心肌对氧的需求和消耗量大。在安静状态时，人体每百克心肌耗氧量达 7~9ml/min，心肌耗氧量约占总耗氧量的 10%。冠状动脉血在流经心肌后，其中 65%~70% 的氧被摄取，故冠状动-静脉血氧含量差可达 10ml/100ml。当剧烈运动或精神紧张时，心肌的舒缩活动增强，对氧的需求量也增加。此时，心肌再增加从单位血液中摄取氧的潜力较小，机体主要通过舒张冠状动脉血管，即增加冠状动脉的血流量来满足心肌对氧的需求。

(四) 左心室以舒张期供血为主

心脏收缩结束后，主动脉近端的血液倒流而进入冠状动脉。由于冠状动脉的大部分分支