

# 专题译述

W

orthy Issues

## 蛋白激酶与心血管疾病关系研究进展

### 一、心血管疾病概论



**心** 血管疾病是全世界致病、致死的首要原因。根据世界卫生组织的调查，心血管疾病每年在世界范围内

造成超过1,700万人死亡。在美国，每天会有接近2,500人死于心血管疾病，平均每三十五秒就有一人。除了致死性，心血管疾病还会损害日常生活能力，带来巨额的护理费用。心血管疾病比癌症、糖尿病、哮喘以及白血病的总发病率还要高<sup>[1]</sup>。

心血管疾病包括心脏疾病（心肌症、缺血性心脏病和充血性心力衰竭）和血管疾病（冠状动脉疾病、高血压和动脉粥样硬化）。过去十年，在心血管疾病的病理探究及其治疗方面都取得了巨大的进步。由于心血管疾病病因多样，以及临床和生物学上的不均一性，使其发病机制较难清楚了解。种族、性别以及环境因素在心血管疾病的病因学中占有很大的比重。在心血管疾病中，冠状动脉疾病、休克、高血压以及心力衰竭是致死的主要病种。主要的致病因素包括吸烟、血脂偏高、高血压、糖尿病、肥胖、缺乏锻炼以及每日水果蔬菜摄入量偏少。

虽然心血管疾病造成的功能紊乱基本能够在大多数病人中被鉴定到，但其病症还受其它因素的影响，特别是继发于危险因子之后的神经激素和周围代偿反应。针

特约编辑：曹颖男

曹颖男，女，博士；研究方向：心血管药理学

特别鸣谢：中国医学科学院阜外心血管病医院 孟宪敏

对高血压和血脂偏高等主要因素，以及阻断神经激素系统的继发反应有多种药物疗法。这些药物包括他汀类、肾素-血管紧张素系统阻断剂、 $\beta$  阻断剂、钙离子阻断剂、溶血栓药和各种各样的抗血小板药。无论单一疗法还是组合治疗，这些药物在治疗心血管疾病方面都非常有效。他汀类药物一直处于药物开发的前沿，表现出对内皮功能、炎症、血小板激活与凝固有多方面影响。肾素-血管紧张素系统阻断剂被作为治疗高血压和心力衰竭药物而推向市场。如今有大量证据表明这一类阻断剂对各种心血管疾病都有疗效。肾素-血管紧张素能够阻止II型糖尿病的恶化，促进左心室肥大的复原、降低微蛋白尿和蛋白尿、减轻血管内皮功能损伤以及降低血清中血管炎症标记物的水平。心力衰竭的治疗需要使用多种药物提高心脏的收缩功能，改变神经激素的信号传导，使心肌细胞的钙调功能正常化<sup>[2]</sup>。

然而，心血管疾病死亡率仍然居高不下，这迫使人们需要继续寻找能够提高生活质量和延长心力衰竭病人生存时间的有效药物。最近，对神经激素

参与心血管疾病及有关的信号通路方面的研究为开发新型的药物提供了可能。心血管疾病的细胞和分子机制虽存在一定的模式，但具体过程多种多样。神经激素系统（交感神经系统、肾素-血管紧张素系统、内皮素-1、尿钠排泄肽、细胞因子和生长因子）的非正常激活，对于正常生理条件下体内稳态的维持具有重要影响，在疾病表型的发展中起重要作用。交感神经系统和肾素-血管紧张素系统的激活既具有整体效应又具有局部效应，这已经在许多心血管疾病过程中被描述，包括充血性心力衰竭和高血压<sup>[3]</sup>。

目前，某些特定的参与急性或慢性心血管疾病的信号通路已被广泛研究，有可能成为未来以阻断神经激素反应为治疗目标的有效靶标。血管紧张素II和肾上腺素受体的阻断剂已经提供了证据，说明以阻断这些受体所介导的信号通路为目的的治疗方法是治疗心血管疾病的有效方法<sup>[4]</sup>。这些信号通路包含各种蛋白激酶，通过这些激酶的依次作用，将信号从受体传递到细胞核。

## 二、蛋白激酶总论

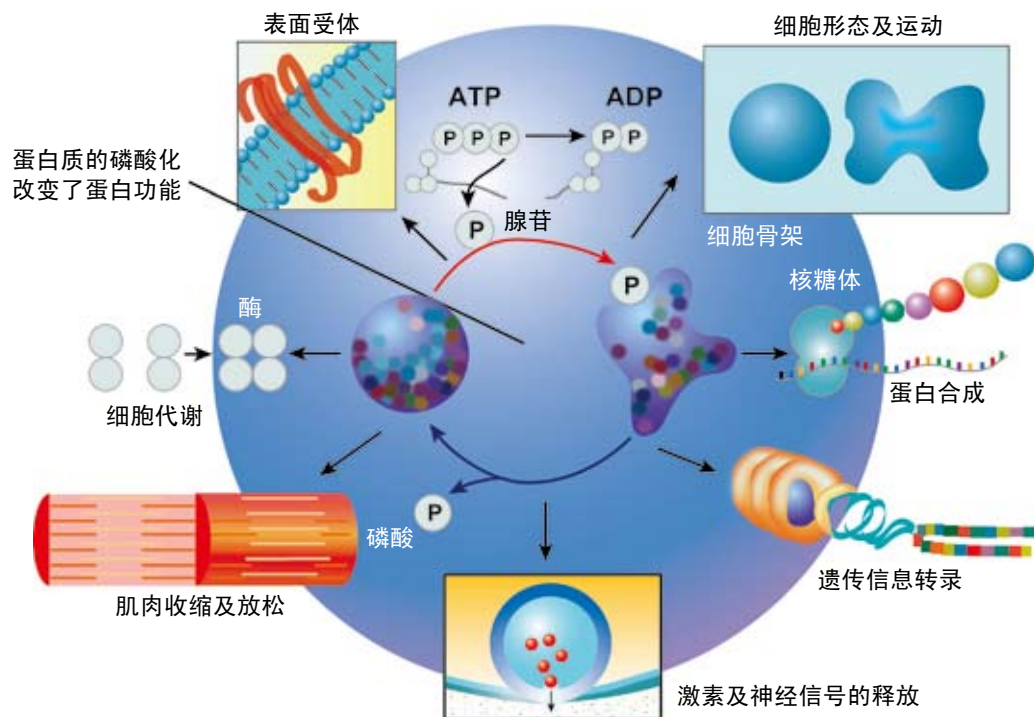


图1 可逆的蛋白磷酸化反应调节着细胞的大部分功能。蛋白质的可逆磷酸化，是细胞中普遍存在的一类酶促共价键化学修饰反应，通过可逆的磷酸化反应，导致蛋白质活性和功能的改变，从而影响和调节着细胞的各种功能，如能量储存、细胞形态变化、蛋白质的合成、基因表达、信号因子的释放、肌肉收缩以及细胞代谢等。

图片来源：[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1992/illpres/reversible.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1992/illpres/reversible.html)