

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

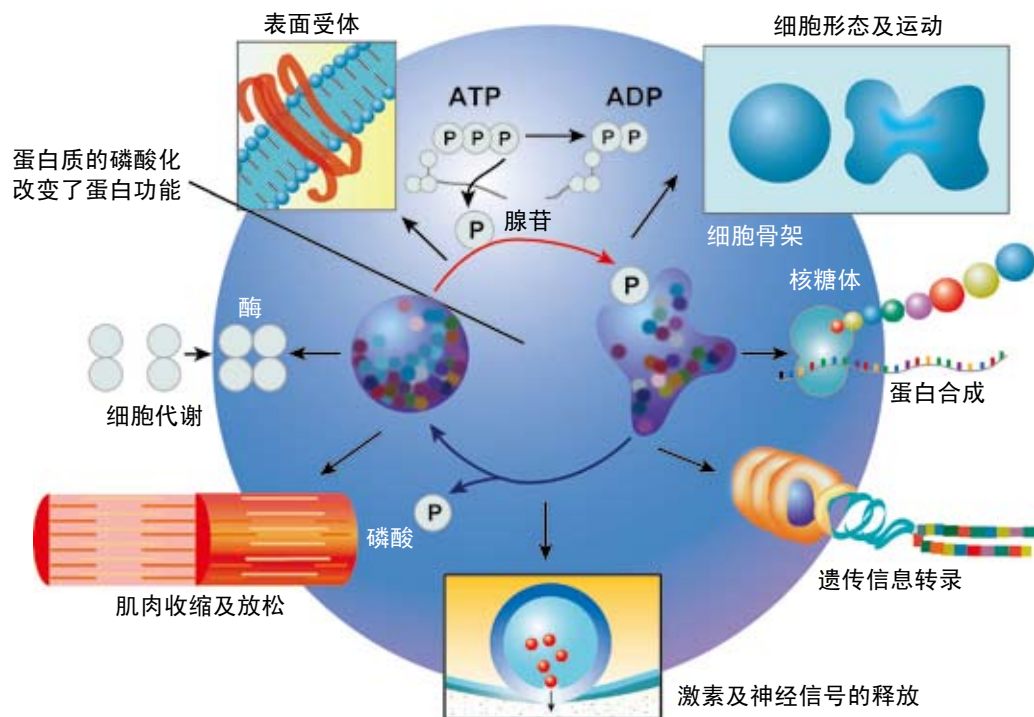


图1 可逆的蛋白磷酸化反应调节着细胞的大部分功能。蛋白质的可逆磷酸化，是细胞中普遍存在的一类酶促共价键化学修饰反应，通过可逆的磷酸化反应，导致蛋白质活性和功能的改变，从而影响和调节着细胞的各种功能，如能量储存、细胞形态变化、蛋白质的合成、基因表达、信号因子的释放、肌肉收缩以及细胞代谢等。

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)

生长因子、细胞因子和肽激素与特定受体结合后，通过一系列蛋白磷酸化事件启动信号转导，从而引起细胞水平的反应和变化，如基因表达、细胞生长和增殖。蛋白磷酸化是将外界刺激转换为胞内信号的一个主要机制。因此，抑制或逆转磷酸化过程，有可能从细胞水平上达到一定的治疗效果。蛋白磷酸化反应由某些酶介导，这些酶就是所谓的“蛋白激酶”。蛋白激酶是一个庞大的家族，是细胞各种过程（特别是在细胞受到外部刺激后启动的各种信号转导反应）的重要参与者。人类基因组编码了大约500种蛋白激酶，这些激酶主要包括两大类：酪氨酸激酶（在人的基因组中有大约90个成员）和丝氨酸激酶（在人的基因组中有388个成员）。酪氨酸激酶又被进一步分为受体酪氨酸激酶和非受体酪氨酸激酶，它们都是潜在的疾病治疗靶标。目前至少有8种以激酶为靶点的抗肿瘤药物得到批准，超过100种抑制各种蛋白激酶的化合物正用于临床试验<sup>[5, 6]</sup>。

大多数激酶抑制剂被用于癌症治疗方面的药物开发。在癌变过程中，异常的蛋白激酶活性是遗传变异或机体变异所导致的，而在心血管疾病中，这种情况则起因于被激活的神经激素系统的过度刺激。激酶抑制剂在治疗癌症方面取得的成功也极大的支持了它在治疗心血管疾病方面的应用。

现在正处于研发阶段的两类激酶抑制剂分别是抗体和小分子激酶抑制剂。抗体类抑制剂以受体酪氨酸激酶为目标，与受体阻断剂的作用原理相似，在受体水平切断信号的传导。小分子激酶抑制剂以其它激酶为靶标，参与信号传导过程。目前，蛋白激酶抑制剂被作为治疗药物还面临几个问题。例如，有人怀疑它作为药物的实用性，因为有些激酶的蛋白序列之间存在高度保守的区域。然而晶体学数据也表明，不同的激酶之间仍然存在一定的特异性区域，足以满足开发特异性抑制剂的要求。此外，抑制疾病过程中出现的激酶功能异常有可能也会抑制激酶在其它情况下对机体有益的功能。这些需要通过改进给药系统实现局部给药来克服<sup>[6]</sup>。

## 三、与心血管疾病密切相关的蛋白激酶

### 1. Rho激酶

GTP酶Rho能够调节细胞多方面的功能，这主要通过它的下游效应因子Rho激酶来实现。Rho/Rho激酶广泛分布于哺乳类动物的组织细胞中，它是具有信息传导和分子开关功能的信号蛋白。在过去十年间，已有大量证据显示这两种蛋白在几类心血管疾病的病理过程中发挥了重要作用，特别是Rho激酶现在已经作为重要的靶点用于许多心血管疾病的治疗<sup>[7]</sup>。研究表明，Rho激酶通过与Ang II、ET-1、PDGF等多种血管活性物质的相互调控来影响平滑肌细胞（SMC）的功能和结构，从而直接参与心血管疾病的病理过程。Rho激酶与动脉粥样硬化（arteriosclerosis, AS）、高血压、冠脉痉挛、心肌缺血等主要心血管疾病的发生发展关系密切。目前，用Rho激酶抑制剂防治心血管疾病的研究已经进入临床试验阶段，其结果令人瞩目，有望成为防治心血管疾病的新方法。

#### 1.1 Rho激酶与高血压

Y27632是一种选择性的Rho激酶抑制剂，它能够显著降低多种系统性高血压大鼠模型的全身血压，这表明Rho激酶与高血压之间关系密切。相比而言，同等剂量的Y27632对原来血压正常的动物并没有显著影响，这说明Rho/Rho激酶信号通路很大程度上参与了高血压的发病过程。Ang II最近被证实通过Rho激酶途径收缩脑动脉，这一效应在慢性高血压患者体内有可能加强，然而在Ang II诱导的高血压模型中，没有发现Rho-Rho激酶对于改变了的颈动脉收缩性能造成影响，这显示在不同的血管床中存在信号传导系统的差异。尽管如此，人们已经证实了Rho激酶在多种高血压模型大鼠中的活性都被大大提高，这些模型包括自发性高血压脑卒中大鼠（SHR）和醋酸脱氧皮质酮盐大鼠。Rho激酶不仅存在于外周血管，也存在于中枢神经系统。中枢神经系统内的Rho激酶主要分布于延髓的孤束核，抑制孤束核内Rho激酶的活性导致SHR心率和血压的持