

β_3 肾上腺素受体与心血管疾病相关性的研究进展

张梓桑¹, 张薪茹², 李光宇¹, 张劲松¹, 杜荣增¹

(1. 江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001; 2. 溧阳市人民医院心内科, 江苏省溧阳市 213300)

[关键词] β_3 肾上腺素受体; 心血管疾病; 动脉粥样硬化

[摘要] 心血管疾病如心肌梗死、慢性心力衰竭等是人类死亡的主要原因。现已明确脂代谢功能障碍、糖尿病等是心血管疾病发生和发展的重要危险因素。心肌结构的变化、 Ca^{2+} 信号传导、细胞代谢、氧化应激、肾素-血管紧张素系统的激活和线粒体功能障碍都与心血管疾病的发生发展有关。自 1989 年发现 β_3 肾上腺素受体 (β_3 -AR) 以来, 研究者又陆续发现 β_3 -AR 与心血管疾病存在相关性, 并且激动 β_3 -AR 可以调节脂代谢, 改善心脏功能及重塑, 预防和治疗心血管疾病。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of the relationship between β_3 -adrenoceptor and cardiovascular diseases

ZHANG Zi-Sang¹, ZHANG Xin-Ru², LI Guang-Yu¹, ZHANG Jin-Song¹, DU Rong-Zeng¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, the People's Hospital of Liyang, Liyang 213300, Jiangsu, China)

[KEY WORDS] β_3 -adrenoceptor; Cardiovascular diseases; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Cardiovascular diseases, such as myocardial infarction, chronic heart failure, are the main causes of human death. It is clear that lipid metabolic dysfunction, diabetes and so on are important risk factors for the occurrence and development of cardiovascular diseases. Changes in myocardial structure, Ca^{2+} signaling, cellular metabolism, oxidative stress, activation of renin-angiotensin system and mitochondrial dysfunction are associated with the development of cardiovascular diseases. Since β_3 -adrenoceptor (β_3 -AR) has been cloned in 1989, the researchers have found that β_3 -AR is associated with cardiovascular diseases. β_3 -AR stimulation can regulate lipid metabolism, improve cardiac function and remodeling, therefore, perhaps prevent and treat cardiovascular diseases.

心血管疾病是当今严重威胁人类健康的主要疾病, 目前已成为导致人类死亡的首要病因。根据《心血管疾病报告 2016》, 心血管疾病死亡率高居首位, 高于肿瘤和其他疾病, 占居民疾病死亡构成的 40% 以上, 特别是农村, 近几年来心血管疾病死亡率持续高于城市水平^[1]。近年的研究发现, β_3 肾上腺素受体 (β_3 -adrenoceptor, β_3 -AR) 与心血管疾病存在相关性, 激动 β_3 -AR 可以改善脂代谢, 抗动脉粥样硬化, 拮抗 β_3 -AR 可以减小心房体积和减弱心房功能受损, 防止房颤发展。因此, 本文就 β_3 -AR 在心血管疾病发生发展中的作用机制进行阐述, 为 β_3 -AR 激动剂和阻滞剂的临床应用以及后续研究提供

参考。

1 β_3 -AR 概述

β 肾上腺素受体 (β -adrenoceptor, β -AR) 是 G 蛋白偶联受体大家族的成员, 已发现有 3 种亚型: β_1 -AR、 β_2 -AR 和 β_3 -AR。 β_1 -AR 在心脏和脑中高表达, β_2 -AR 主要在平滑肌上表达, 如血管平滑肌、消化道平滑肌、支气管平滑肌等, β_3 -AR 则在脂肪组织中高表达。 β_3 -AR 由大约 400~408 个氨基酸组成, 这些氨基酸组成的蛋白质具有 G 蛋白偶联受体的典型结构。 β_3 -AR 有 7 个跨膜结构区域、糖基化的细胞外 N 末端和细胞内 C 末端。早期研究发现 β_3 -

[收稿日期] 2017-05-19

[修回日期] 2017-07-27

[基金项目] 镇江市社会发展基金项目 (SH2015036)

[作者简介] 张梓桑, 硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化的发生与治疗研究, E-mail 为 779348700@qq.com。通讯作者杜荣增, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病、电生理的基础与临床研究, E-mail 为 dubingchen001@foxmail.com。

AR 主要存在于白色和棕色脂肪组织,促进白色脂肪分解及棕色脂肪产热,调节人体基础代谢率和脂代谢。然而,近二十年来,越来越多的报道明确地提出 β_3 -AR 存在于心血管系统中,主要在心肌细胞和内皮细胞中发挥作用,包括抗动脉粥样硬化、正性变时和负性变力效应、血管舒张以及血管生成作用,甚至影响心脏的电生理性质^[2]。 β_3 -AR 主要与激动型 G 蛋白(Gs)结合以刺激腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),但特定条件下在一些细胞中也可以与抑制型 G 蛋白(Gi)结合。在心肌细胞中,激动 β_3 -AR 导致内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)或神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)活化,引起 NO 产生和可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylate cyclase, sGC)活化,最终产生 cGMP 和激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)^[3-4]。虽然 Gs 信号通路可诱导 cAMP 和 cGMP 的产生,其又分别激活蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)和 PKG,但 Gi 信号通路的激活仅能刺激 cGMP 的产生和 PKG 的激活。PKA 在心肌细胞中具有多重作用,能够诱导参与调节收缩的心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)和磷酸蛋白的磷酸化。此外,PKA 可以使 L 型 Ca^{2+} 通道磷酸化,增加细胞外 Ca^{2+} 内流。重要的是,PKA 还可以激活蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB 或 Akt),随后激活 eNOS, eNOS 活化后增加 NO 产生。因此, NO/cGMP/PKG 信号传导轴以及 PKA/Akt/eNOS 信号通路是 β_3 -AR 激活的主要信号通路^[5]。值得一提的是, β_3 -AR 在药理学性质上表现出显著的物种特异性。例如,人和动物中的 β_3 -AR 是不同的。因为人类 β_3 -AR 具有天然突变的特性,其在氨基酸第 64 位点存在非同义替换多态性,其中可以存在色氨酸而不是精氨酸。这种突变使得 β_3 -AR 对儿茶酚胺刺激反应减少,这与一些病理生理状况有关^[6-7]。这一重要差异表明非人类 β_3 -AR 及其信号通路可能并不完全与人类相同。

现阶段,已有用于临床治疗或实验研究的 β_3 -AR 激动剂和 β_3 -AR 拮抗剂。奈比洛尔作为 β_1 -AR 拮抗剂,在心肌细胞和内皮细胞中发挥作用,其在衰竭心脏中增加血管新生被认为是这类药物发挥心脏保护作用的机制之一。奈比洛尔通过激动 β_3 -AR 增加 NO 的产生,从而增强内皮细胞增殖和血管舒张能力^[8]。传统的 β -AR 拮抗剂也能与 β_3 -AR 结合,但亲和力较低。普萘洛尔及其他用于临床的 β -AR 阻滞剂(如阿普洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、美托

洛尔、吲哚洛尔和索他洛尔),它们与 β_3 -AR 的亲和力相对于 β_1 -AR 和 β_2 -AR 较低。具有高选择性的 β_3 -AR 拮抗剂是 SR59230。然而,这种药物具有物种特异性,与人类相比,其对啮齿类动物 β_3 -AR 产生更为显著的影响。此外,在某些组织和细胞中,它具有激动 β_3 -AR 的作用。最近被称为 β_3 -AR 拮抗剂的其他两个分子是 L748328 和 L748337,它们对人类 β_3 -AR 的亲和力较啮齿类动物高^[9]。

2 β_3 -AR 与脂代谢及动脉粥样硬化的相关性

棕色脂肪组织是在成人中存在和活跃的一种高活性的代谢组织,棕色脂肪细胞不仅存在于棕色脂肪组织,而且散布在某些白色脂肪组织中。棕色和白色脂肪细胞都是功能性产热的,并且具有大量线粒体和许多小脂滴。激活棕色脂肪组织可以增强脂肪酸的选择性吸收,随后提高肝脏对胆固醇富集的残留物的清除率。棕色脂肪细胞上 β_3 -AR 的激活迅速诱导细胞内脂解过程,导致脂肪酸释放到细胞质中。脂肪酸激活线粒体内膜中的解偶联蛋白 1 或发生氧化^[10]。近年来, Berbee 等^[11]发现 E3L.CETP 小鼠的脂蛋白代谢过程与人类相似,表达功能性的载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)和低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR),因此,采用 E3L.CETP 小鼠代替 ApoE^{-/-}和 LDLR^{-/-}小鼠来研究 β_3 -AR 介导的棕色脂肪组织激活对胆固醇代谢和动脉粥样硬化发展的影响,结果发现, β_3 -AR 介导的棕色脂肪组织激活能够降低高脂血症 E3L.CETP 小鼠的血浆甘油三酯和胆固醇水平,并且减少动脉粥样硬化病灶的大小和严重性,保护小鼠免受动脉粥样硬化病变。该研究证明,通过涉及 ApoE/LDLR 通路途径,棕色脂肪组织介导的富含甘油三酯的脂蛋白局部脂解过程刺激了肝脏对残余脂蛋白的清除。而且,棕色脂肪组织的活化降低了致动脉粥样硬化脂蛋白水平并延缓了动脉粥样硬化的发展。另有研究表明,短期的冷驯化导致棕色脂肪组织激活,改善了高胆固醇血症患者的胆固醇代谢^[12]。

棕色脂肪组织的激活是否影响动脉粥样硬化的免疫学机制是一个很少研究的领域,最近的研究主要集中在介导棕色脂肪细胞发育和功能的免疫学途径^[13]。棕色脂肪组织中含有免疫细胞(如巨噬细胞),也分泌细胞因子(如 IL-6)。尽管棕色脂肪组织中促炎细胞因子的转录水平较白色脂肪组织

低,但在肥胖患者棕色脂肪组织中已发现促炎细胞因子的表达水平有明显的提高。这些促炎因子会降低棕色脂肪组织的功能,导致棕色脂肪组织降低对脂肪的消耗,从而促进动脉粥样硬化的发展。此外,促炎因子的释放会促进全身炎症的发展,其也刺激动脉粥样硬化的形成。研究表明,生活在热中性环境中的肥胖小鼠,其棕色脂肪组织的功能明显降低,导致性腺白色脂肪组织、棕色脂肪组织和脉管系统中的炎症增加,并促进动脉粥样硬化的发展^[14]。棕色脂肪组织的激活是否通过减少炎症反应来延缓动脉粥样硬化的进展仍有待研究。值得注意的是,在人类中,棕色脂肪组织中的¹⁸F-FDG 摄取率与动脉炎症呈负相关,表明棕色脂肪组织活性与动脉炎症呈负相关^[15]。因此,棕色脂肪组织的激活可能成为人类抗动脉粥样硬化治疗的新途径。

Chen 等^[16]在中国成都地区抽取了 418 名汉族人样本,通过研究分析发现, β_3 -AR Trp64Arg 的基因多态性与超重/肥胖受试者的甘油三酯水平相关,并且这种多态性还与某些脂质和载脂蛋白变异相关。Shi 等^[17]建立了 ApoE^{-/-}小鼠和野生型小鼠模型,通过实验研究发现, β_3 -AR 激动剂增加了肝脏中 ApoAI、过氧化物酶体增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor,PPAR) α 和 γ 的 mRNA 和蛋白表达水平。研究表明,长期刺激 β_3 -AR 可以调节脂质代谢紊乱,并降低主动脉中游离胆固醇和胆固醇酯浓度,还可通过上调 PPAR α 来防止动脉粥样硬化的发生和发展。另外,PPAR γ 基因转移在减轻动脉粥样硬化的进展和稳定易损斑块方面发挥有益效果。而且, β_3 -AR 激动剂在提高高密度脂蛋白水平和降低甘油三酯水平方面的作用优于阿托伐他汀。最近还有研究表明,PPAR α 通过巨噬细胞 PPAR α /肝 X 受体(liver X receptor,LXR)依赖性通路促进胆固醇逆向转运而发挥抗动脉粥样硬化作用^[18]。Guo 等^[19]通过实验发现激动 β_3 -AR 不仅降低血非高密度脂蛋白胆固醇、减小大动脉管壁粥样硬化斑块,还能上调肝脏的清道夫 B 类 I 型受体。清道夫 B 类 I 型受体是一种高密度脂蛋白胆固醇转运受体,它可以介导外周游离细胞排除多余胆固醇而减少胆固醇在动脉管壁的沉积。研究认为激动 β_3 -AR 使肝脏清道夫 B 类 I 型受体表达水平升高,并激活清道夫 B 类 I 型受体介导的蛋白激酶 C α 依赖的信号通路,促进胆固醇逆向转运,阻止动脉粥样硬化进展。因此, β_3 -AR 激动剂被认为是预防和治疗高脂血症及抗动脉粥样硬化的一条新途径。

3 β_3 -AR 与心肌梗死后心力衰竭的相关性

由心肌梗死诱导的心肌细胞永久性损伤和左心室病理性重构是心力衰竭的主要原因。此外,心肌梗死时,交感神经系统持续过度激活,增加了 β_3 -AR 的表达。研究发现 β_3 -AR^{-/-} 小鼠在心肌梗死后表现出恶化的病理重构和受损的心脏功能^[20-21]。因此, β_3 -AR 可能在病理重构和心力衰竭的发展中起保护作用。有越来越多的证据表明 β_3 -AR 在心脏衰竭中对心血管功能起重要的调节作用。Niu 等^[22]通过构建小鼠心肌梗死模型研究 β_3 -AR 在心肌梗死时心脏生理学和病理生理学中的潜在作用。研究发现,激动 β_3 -AR 可以减少心肌细胞凋亡,也抑制心肌纤维化,这有助于心肌梗死后心脏功能的增强。Garcia-Prieto 等^[23]使用 β_3 -AR 激动剂 BRL37344 后降低了心肌梗死/再灌注损伤小鼠的梗死面积,通过超声心动图和心脏磁共振评估后发现小鼠的左心室功能显著改善。 β_3 -AR 激动剂显著降低小鼠心肌细胞在缺氧/再氧合期间的死亡率,并且通过 Akt/eNOS/NO 信号通路降低对线粒体膜通透性转换孔(mPTP)有害开放的敏感性。相类似, β_1 -AR 阻断剂奈必洛尔(选择性 β_3 -AR 激动剂)减少了经受心肌缺血和再灌注损伤的小鼠梗死面积。奈必洛尔通过 β_3 -AR/NO-cGMP/PKG 信号轴激动 β_3 -AR 增加 eNOS 的磷酸化和 nNOS 的表达,继而增加 NO 的产生。由于 NO 主要调节内皮细胞功能,从而增强内皮细胞增殖和血管舒张^[24]。还有研究表明,奈必洛尔的保护作用在 β_3 -AR^{-/-} 的小鼠中完全消失^[25]。以上研究揭示了 eNOS 和 nNOS 信号通路与 β_3 -AR 的心脏保护作用存在相关性。然而,NOS 有 3 种亚型,除了 eNOS 和 nNOS 外,还有诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)。以前的研究表明,在激动 β_3 -AR 之后,eNOS 是心脏中 NO 的唯一来源。随后有研究发现,nNOS 在心肌梗死后的衰竭心脏中发生上调,并发挥心脏收缩作用^[26]。刺激 β_3 -AR 对 iNOS 的表达没有影响。因此,需要进一步的研究来明确 nNOS 在心肌梗死和 β_3 -AR 的心脏保护中的作用以及哪种 NOS 亚型是 β_3 -AR 信号传导的主要参与者。

另外,在脂肪细胞中, β_3 -AR 参与代谢调节(脂肪酸氧化、脂肪分解和产热),后者在改善心脏衰竭中起到关键作用^[5]。在影响心脏功能的几种病理状态中,缺血和压力超负荷是特别重要的机制。心

脏在有限的氧供条件下,抑制了葡萄糖和脂肪酸氧化,导致不同的有害分解代谢物累积,例如乳酸和 H^+ 是细胞内酸中毒和 Na^+ 、 Ca^{2+} 过载的原因。由于更多的能量被用于恢复离子平衡引起心肌细胞内脂质堆积,导致脂肪毒性,从而明显降低了为心肌收缩提供足够能量的能力^[27-28]。

现已证明选择性 β_3 -AR激动剂通过特异性cGMP/NO信号传导通路保护衰竭心脏及改善脂代谢^[29]。米拉贝隆(β_3 -AR激动剂)已经在临床上广泛用于治疗伴有尿频尿急症状的膀胱过度活动综合征^[30]。最近,米拉贝隆在2、3期慢性心力衰竭患者中的首次临床试验已经在欧洲完成。试验结果分析表明,米拉贝隆可以增加LVEF<40%心衰患者的LVEF,对LVEF \geq 40%心衰患者的LVEF没有显著影响^[31-32]。以上研究说明 β_3 -AR激动剂可能成为治疗心肌梗死后病理重构和心力衰竭的新方法。

4 β_3 -AR与糖尿病心血管功能障碍的相关性

活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成增多导致的氧化应激水平升高,或NO水平降低是糖尿病心血管功能障碍的主要病理生理特征。在细胞膜脂筏和细胞膜穴样内陷的信号微区中,ROS与NO的水平保持紧密平衡以获得最佳信号传导,即所谓的“NO/氧化还原平衡”。在结构上,NO/氧化还原平衡是基于NADPH氧化酶(细胞膜中ROS的主要来源)与eNOS及其信号传导相互作用的共定位。在糖尿病中,从 NO^- 到ROS的产生,氧化酶的过度活化和eNOS功能的转换导致这种平衡的破坏,继而产生对细胞内稳态和血管功能的不利影响。 β_3 -AR在内皮细胞中表达并聚集于细胞膜穴样内陷中,它的激活与eNOS激活及NO释放相偶联。来自eNOS的NO刺激 Na^+ - K^+ 泵,而eNOS解偶联抑制 Na^+ - K^+ 泵。有研究表明激动 β_3 -AR可以逆转心脏 Na^+ - K^+ 泵的氧化抑制,这种效应是由 Na^+ - K^+ 泵 β_1 亚基谷胱甘肽化的减少介导的^[33]。在内皮细胞中,谷胱甘肽化在氧化应激的条件下介导eNOS解偶联。为了研究 β_3 -AR激动在糖尿病心血管功能障碍中的作用,Karimi Galougahi等^[34]发现广泛使用的致糖尿病药如链脲佐菌素和四氧嘧啶,可诱导1型糖尿病,且对谷胱甘肽化水平有直接的影响。因此,建立了一种新西兰兔高血糖新模型。研究发现,内皮细胞中NO生物利用度的降低可能是 Na^+ -

K^+ 泵 β_1 亚基谷胱甘肽化增加的机制,并且可以通过 β_3 -AR激动作用重建NO水平发生逆转。因此, β_3 -AR的活化通过调节eNOS重新结合和重建NO/氧化还原平衡的氧化途径来改善内皮功能。最近还发现激动 β_3 -AR对处于高血糖状态中的心脏具有保护作用,而且 β_3 -AR诱导的氧化还原作用与血管紧张素转换酶抑制剂的作用非常相似^[35-36]。还有学者发现,当心脏处于高血糖状态时,由NADPH氧化酶活化诱导的超氧化物增加导致谷氧还蛋白-1(glutaredoxin 1, GRX1)受抑制。这又导致eNOS和 Na^+ - K^+ 泵 β_1 亚基谷胱甘肽化水平提高,分别导致eNOS解偶联和泵抑制。而激动 β_3 -AR抑制NADPH氧化酶,并降低 O_2^- 的产生。这反过来刺激GRX1易位到eNOS和 Na^+ - K^+ 泵上,所以去谷胱甘肽化反应可以提高NO生物利用度及NO介导的 Na^+ - K^+ 泵活性^[37]。因此, β_3 -AR激动剂介导的NO/氧化还原平衡的恢复及内皮细胞功能的提高,对于糖尿病心血管并发症及血管功能障碍有着潜在的治疗益处。

5 β_3 -AR与心房颤动的相关性

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是与中风和心力衰竭密切相关的最常见的心律失常,其发病率在老龄人口中逐年增加。房颤具有自身进展性,主要由于房颤时心房发生电、结构和功能重构,而心房结构重构,反过来又促进房颤的发展和维持,造成恶性循环^[38]。当房颤转复为窦性心律后,心房电重构可以在几天内完全恢复,但结构重构可能无法完全逆转。此外,结构重构破坏心肌连续性,减缓电传导,并损害心肌能量代谢。因此,心房结构重构是AF维持和发展的关键。Wang等^[39]在动物实验中观察到 β_3 -AR在由快速心房起搏诱导的房颤中上调。激动 β_3 -AR进一步增加了心房细胞凋亡和间质纤维化,即加重心房结构重构。随后的凋亡和修复性纤维化取代了死亡的心肌细胞,中断了纤维束的连续性,从而减慢传导。因此,心房结构重构对电重构具有重要的影响。研究还表明,激动 β_3 -AR增强了诱导房颤的能力和延长了房颤持续时间,这可能与 β_3 -AR加重心房结构重构具有相关性。此外,Wang等使用 β_3 -AR拮抗剂L748337减弱了房颤犬中的心房肌细胞凋亡和间质纤维化,减小心房体积和减弱心房功能受损。他们还使用特异性iNOS抑制剂1400W消除了由 β_3 -AR激动剂诱

导产生的超氧化物。因此,激动 β_3 -AR 加重心房氧化应激可能是由 iNOS 激活引起的。类似的,Dong 等^[40]构建由快速心房起搏诱导的房颤兔模型,发现 β_3 -AR 显著上调,心房有效不应期降低,房颤诱导率升高,包括过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α)、核呼吸因子 1(nuclear respiratory factor-1, NRF-1)和线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, TFAM)在内的转录因子的表达降低。用 β_3 -AR 激动剂 BRL37344 激动 β_3 -AR 加剧了这些作用,磷酸肌酸的水平也显著降低。相反, β_3 -AR 拮抗剂恢复了房颤兔心房线粒体生物发生和能量代谢。因此, β_3 -AR 的激活通过 PGC-1 α /NRF-1/TFAM 信号通路加剧了心房代谢重塑,最终扰乱线粒体功能。Yu 等^[41]在兔的急性房颤模型中观察到, β_3 -AR 激活通过减少 L 型钙通道亚型以及增加内向整流钾电流(I_{K1})和瞬时外向钾电流(I_{to})来促进心房电重构。此外,Liu 等^[42]最近发现激动 β_3 -AR 干扰了房颤兔的心脏能量代谢并加剧了房颤的恶化,拮抗 β_3 -AR 可以抑制由起搏诱导引起的 PPAR α /PGC-1 α 表达水平的降低。因此,依赖 β_3 -AR 的 PPAR α 和 PGC-1 α 水平的调节表明 PPAR α /PGC-1 α 信号通路可能是 β_3 -AR 介导的代谢相关蛋白重塑的下游分子机制。由此可以推测,心房结构重构期间的细胞凋亡和间质纤维化是房颤的潜在治疗靶标,拮抗 β_3 -AR 可能是预防和治疗心房颤动的有效途径。

6 结 语

综上所述, β_3 -AR 与脂代谢、棕色脂肪组织的激活及 NO/氧化还原平衡、Na⁺-K⁺ 泵的谷胱甘肽化、心房结构重构等有相关性。激动 β_3 -AR 可以改善脂代谢,抗动脉粥样硬化,减少心肌细胞凋亡,抑制心肌纤维化。拮抗 β_3 -AR 可以减小心房体积和减弱心房功能受损,防止房颤发展。以上结论是 β_3 -AR 具有争议的治疗观点。所以,需要进一步的实验研究来明确 β_3 -AR 信号通路与心血管疾病及心脏保护之间的关系。另外, β_3 -AR 激动剂和拮抗剂在治疗同时患有多种心血管疾病时的矛盾也亟待解决。在解决这些问题之后, β_3 -AR 在将来可以成为预防和治疗心血管疾病的一种新靶点。

[参考文献]

[1] 陈伟伟, 王文, 隋辉, 等.《中国心血管病报告 2016》要点解读

- [J]. 中华高血压杂志, 2017, 7: 605-608.
- [2] Zhang R, Kang X, Wang Y, et al. Effects of carvedilol on ventricular remodeling and the expression of β_3 -adrenergic receptor in a diabetic rat model subjected myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2016, 222: 178-184.
- [3] Takimoto E. Cyclic GMP-dependent signaling in cardiac myocytes[J]. Circ J, 2012, 76(8): 1 819-825.
- [4] Trappanese DM, Liu Y, McCormick RC, et al. Chronic β_1 -adrenergic blockade enhances myocardial β_3 -adrenergic coupling with nitric oxide-cGMP signaling in a canine model of chronic volume overload: new insight into mechanisms of cardiac benefit with selective β_1 -blocker therapy[J]. Basic Res Cardiol, 2015, 110(1): 456.
- [5] Cannavo A, Koch WJ. Targeting β_3 -adrenergic receptors in the heart: Selective agonism and β -blockade[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69(2): 71-78.
- [6] Csernus K, Pauler G, Erhardt E, et al. Effects of energy expenditure gene polymorphisms on obesity-related traits in obese children[J]. Obes Res Clin Pract, 2015, 9(2): 133-140.
- [7] Mirrahimov AE, Kerimkulova AS, Lunegova OS, et al. An association between TRP64ARG polymorphism of the B3 adrenoreceptor gene and some metabolic disturbances[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10: 89.
- [8] Imbrogno S, Gattuso A, Mazza R, et al. β_3 -AR and the vertebrate heart: a comparative view[J]. Acta Physiol (Oxf), 2015, 214(2): 158-175.
- [9] Cannavo A, Liccardo D, Lymperopoulos A, et al. β adrenergic receptor kinase C-terminal peptide gene-therapy improves β_2 -adrenergic receptor-dependent neoangiogenesis after hindlimb ischemia[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(2): 503-513.
- [10] Fedorenko A, Lishko PV, Kirichok Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria[J]. Cell, 2012, 151(2): 400-413.
- [11] Berbee JF, Boon MR, Khedoe PP, et al. Brown fat activation reduces hypercholesterolaemia and protects from atherosclerosis development[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6356.
- [12] Hoeke G, Nahon KJ, Bakker LEH, et al. Short-term cooling increases serum triglycerides and small high-density lipoprotein levels in humans[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(4): 920-928.
- [13] van den Berg SM, van Dam AD, Rensen PC, et al. Immune modulation of brown (ing) adipose tissue in obesity[J]. Endocr Rev, 2017, 38(1): 46-68.
- [14] Tian XY, Ganeshan K, Hong C, et al. Thermoneutral housing accelerates metabolic inflammation to potentiate atherosclerosis but not insulin resistance[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 165-178.
- [15] Takx RA, Ishai A, Truong QA, et al. Supraclavicular brown adipose tissue ¹⁸F-FDG uptake and cardiovascular disease[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1 221-225.
- [16] Chen Y, Wang X, Shen Z, et al. Effect of the β_3 adrenergic receptor Trp64Arg and uncoupling protein 1-3826 A>G genotypes on lipid and apolipoprotein levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14: 34.
- [17] Shi ST, Li YF, Guo YQ, et al. Effect of β_3 adrenoreceptor stimulation on the levels of ApoA-I, PPAR α , and PPAR γ in apolipoprotein

- tein E-deficient mice[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(5): 407-411.
- [18] Nakaya K, Tohyama J, Naik SU, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α activation promotes macrophage reverse cholesterol transport through a liver X receptor-dependent pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(6): 1 276-282.
- [19] Guo YQ, Li YF, Wang ZH. Effects of β_3 -adrenoceptor on scavenger receptor class B type 1 and its signal transduction pathway in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 295-302.
- [20] Shabalina IG, Petrovic N, de Jong JM, et al. UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5): 1 196-203.
- [21] Moens AL, Leyton-Mange JS, Niu X, et al. Adverse ventricular remodeling and exacerbated NOS uncoupling from pressure-overload in mice lacking the β_3 -adrenoreceptor[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 47(5): 576-585.
- [22] Niu X, Zhao L, Li X, et al. β_3 -adrenoreceptor stimulation protects against myocardial infarction injury via eNOS and nNOS activation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98713.
- [23] Garcia-Prieto J, Garcia-Ruiz JM, Sanz-Rosa D, et al. β_3 adrenergic receptor selective stimulation during ischemia/reperfusion improves cardiac function in translational models through inhibition of mPTP opening in cardiomyocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(4): 422.
- [24] Zhang Z, Ding L, Jin Z, et al. Nebivolol protects against myocardial infarction injury via stimulation of β_3 -adrenergic receptors and nitric oxide signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98179.
- [25] Aragon JP, Condit ME, Bhushan S, et al. β_3 -adrenoreceptor stimulation ameliorates myocardial ischemia-reperfusion injury via endothelial nitric oxide synthase and neuronal nitric oxide synthase activation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(25): 2 683-691.
- [26] Saraiva RM, Minhas KM, Raju SV, et al. Deficiency of neuronal nitric oxide synthase increases mortality and cardiac remodeling after myocardial infarction: role of nitroso-redox equilibrium[J]. *Circulation*, 2005, 112(22): 3 415-422.
- [27] Schulze PC, Drosatos K, Goldberg IJ. Lipid use and misuse by the heart[J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1 736-751.
- [28] Abdurrahim D, Luiken JJ, Nicolay K, et al. Good and bad consequences of altered fatty acid metabolism in heart failure: evidence from mouse models[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2): 194-205.
- [29] Balligand JL. Cardiac salvage by tweaking with β_3 -adrenergic receptors[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 111(2): 128-133.
- [30] Hakimi Z, Nazir J, McCrea C, et al. Clinical and economic impact of mirabegron compared with antimuscarinics for the treatment of overactive bladder in Canada[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(6): 614-622.
- [31] Bundgaard H, Axelsson A, Hartvig Thomsen J, et al. The first-in-man randomized trial of a β_3 adrenoceptor agonist in chronic heart failure: the BEAT-HF trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(4): 566-575.
- [32] Balligand JL. Cardiac β_3 -adrenergic receptors in the clinical arena: the end of the beginning[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(4): 576-578.
- [33] Galougahi KK, Liu CC, Bundgaard H, et al. β -Adrenergic regulation of the cardiac Na^+/K^+ ATPase mediated by oxidative signaling[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(4): 83-87.
- [34] Karimi Galougahi K, Liu CC, Garcia A, et al. β_3 adrenergic stimulation restores nitric oxide/redox balance and enhances endothelial function in hyperglycemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2): e002824.
- [35] Galougahi KK, Liu CC, Gentile C, et al. Glutathionylation mediates angiotensin II-induced eNOS uncoupling, amplifying NADPH oxidase-dependent endothelial dysfunction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000731.
- [36] Karimi Galougahi K, Liu CC, Garcia A, et al. β_3 -adrenoceptor activation relieves oxidative inhibition of the cardiac Na^+/K^+ pump in hyperglycemia induced by insulin receptor blockade[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(5): C 286-295.
- [37] Black SM. β_3 -adrenoceptor, glutathionylation, and diabetic cardiomyopathy. Focus on " β_3 -adrenoceptor activation relieves oxidative inhibition of the cardiac Na^+/K^+ pump in hyperglycemia induced by insulin receptor blockade"[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2015, 309(5): C 283-285.
- [38] Liu L, Geng J, Zhao H, et al. Valsartan reduced atrial fibrillation susceptibility by inhibiting atrial parasympathetic remodeling through MAPKs/neurturin pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(5): 2 039-050.
- [39] Wang X, Wang R, Liu G, et al. The β_3 adrenergic receptor agonist BRL37344 exacerbates atrial structural remodeling through iNOS uncoupling in canine models of atrial fibrillation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38(2): 514-530.
- [40] Dong J, Zhao J, Zhang M, et al. β_3 -adrenoceptor impairs mitochondrial biogenesis and energy metabolism during rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(1): 114-126.
- [41] Yu J, Li W, Li Y, et al. Activation of β_3 -adrenoceptor promotes rapid pacing-induced atrial electrical remodeling in rabbits[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(1): 87-96.
- [42] Liu Y, Geng J, Liu Y, et al. β_3 -adrenoceptor mediates metabolic protein remodeling in a rabbit model of tachypacing-induced atrial fibrillation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32(6): 1 631-642.

(此文编辑 文玉珊)