

·学科进展·

心脏 β -肾上腺素受体的研究现状

董尔丹 徐琪 韩启德

(北京大学第三医院血管医学研究所, 北京 100083)

[摘要] 综述了心脏4种 β -肾上腺素受体亚型的结构、功能和信号转导机制及其研究进展。

[关键词] 心脏, β -肾上腺素受体,受体亚型

自20世纪70年代以来,就不断有学者提出,在包括人在内的多种生物的心脏上,除了 β_1 -和 β_2 -肾上腺素受体(Adrenergic receptor, AR)之外,还存在与 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶信号转导通路偶联,并介导心脏激动效应的第3种 β -AR。但因未克隆到这种 β -AR的基因,因而对它的研究只限于药理学水平。 β_3 -AR克隆之后,曾有实验室认为 β_3 -AR即为引起激动效应的第3种心脏 β -AR,但是近年来的研究认为 β_3 -AR与引起心脏激动效应的第3种 β -AR的生物学效应、药理学特性和信号转导途径存在着相当大的差异。而如何命名这种引起心脏激动效应的受体,不同的实验室存在不同的看法,诸如非典型 β -AR(atypical β -adrenergic receptor)、第3种心脏激动 β -AR(the third stimulatory adrenergic receptor)、第4种心脏 β -AR(the fourth cardiac adrenergic receptor)等^[1-6]。但心脏的这种 β -AR尚不完全符合受体分类的3条标准^[7,8]:(1)能与配体发生特异性结合,即具有可饱和性、高亲和性、可逆性以及立体构象专一性等特性;(2)与配体结合后继有相应的信号传导过程和明确的生物学效应;(3)有明确的基因结构和染色体定位。直到1996年Gauthier等在心脏上发现 β_3 -AR mRNA的存在,并证实心脏上的 β_3 -AR为介导心脏负性变力效应的抑制性 β -AR后,这种产生激动效应的 β -AR被一些学者建议称为 β_4 -AR或是“可能存在的” β_4 -AR(putative β_4 -adrenergic receptor)^[1-5]。

1 β_1 -、 β_2 -AR

早在20世纪60年代中后期就已经确定 β -AR包括有 β_1 -和 β_2 -两种亚型,1972年Albad在猫的窦房

结证实 β_1 -和 β_2 -AR共同介导正性变时、变力效应,随后1974年Carlsson等报道了人心脏上也可能存在 β -AR的两种亚型(而在此之前的观点认为心脏上只存在 β_1 -AR),此后又有多名学者利用放射配体结合试验证明了人心脏上确实同时存在 β_1 -和 β_2 -AR两种亚型。1986与1987年,Lefkowitz的实验室先后得到了人 β_2 -和 β_1 -AR的cDNA克隆, β_1 -AR基因位于10q24-q26,全长DNA中无内含子,其开放读码框架(1491bp)编码 β_1 -AR的477个氨基酸; β_2 -AR的基因位于5q32-q34,亦无内含子,开放读码框架(1239bp)编码 β_2 -AR的413个氨基酸。 β_1 -AR与 β_2 -AR具有54%的同源性,即使在跨膜区也只有71%的同源性^[2,7,8]。

经典观点认为 β_1 -、 β_2 -AR均与 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶信号传导通路相偶联(见图1、2),受体激活后,增高细胞内的cAMP水平,并激活蛋白激酶A(PKA)。PKA通过磷酸化胞膜L-型钙离子通道,增加收缩期心肌细胞的 Ca^{++} 内流和肌浆网的 Ca^{++} 释放,使心肌收缩力增强;而在舒张期PKA磷酸化phospholamban、troponin等,phospholamban使肌浆网 Ca^{++} -ATP酶的活性增加,提高舒张期肌浆网对 Ca^{++} 的摄取,troponin I降低troponin C对 Ca^{++} 的亲合力,进一步加速了心肌的舒张^[9]。

虽然 β_1 -、 β_2 -AR共存于心肌细胞上(受体密度的比例大约为80:20),但正常心脏的正性变力、变时效应主要由 β_1 -AR所介导,而且与 β_1 -、 β_2 -AR的比例不匹配。造成这一现象的原因有多种解释,一种观点认为心血管系统的主要神经传导递质是去甲肾上腺素,而 β_1 -AR与它的亲和力较 β_2 -AR高40—60倍;

本文于2000年6月28日收到。

Xiao 等人提出 β_2 -AR 同时与 G_s 蛋白和 G_i 蛋白偶联, 只有在 G_i 蛋白被抑制的情况下, β_2 -AR 与 G_s 蛋白的偶联才能表现出来。他们在试验中发现百日咳毒素 (pertussis toxin, PTX) 阻断 G_i 蛋白之后, β_2 -AR 介导的心肌收缩效应增强, 舒张加速, 舒张期缩短, Ca^{++} 内流增加, 动作电位升高^[10,11]; 1997 年, Daaka 等报道 β_2 -AR 在磷酸化和内化的过程中, 会发生 G 蛋白的偶联转换, 即由同 G_s 蛋白的偶联变换为同 G_i 蛋白的偶联^[12] (图 2)。这些新发现为更好地解释心脏上多种 β -AR 并存的意义提供帮助。

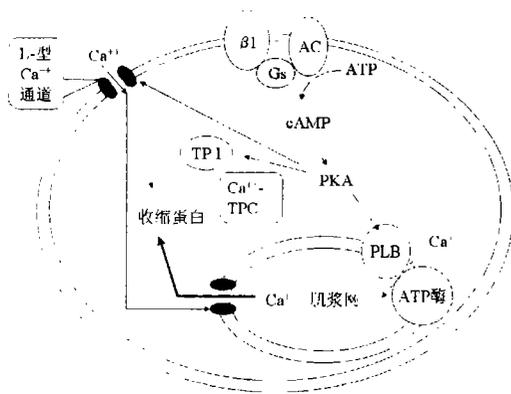


图 1 β_1 -AR 的信号传导途径

PLB: phospholamban, TPI: troponin I, TPC: troponin C

与 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶信号传导通路相偶联, 受体激活后, 增高细胞内的 cAMP 水平, 并激活 PKA。PKA 通过磷酸化胞膜 L-型钙离子通道, 增加收缩期心肌细胞的 Ca^{++} 内流和肌浆网的 Ca^{++} 释放, 使心肌收缩力增强; 舒张期 PKA 磷酸化 phospholamban、troponin; phospholamban 使肌浆网 Ca^{++} -ATP 酶的活性增加, 提高舒张期肌浆网对 Ca^{++} 的摄取, troponin I 降低 troponin C 对 Ca^{++} 的亲合力, 进一步加速了心肌的舒张。

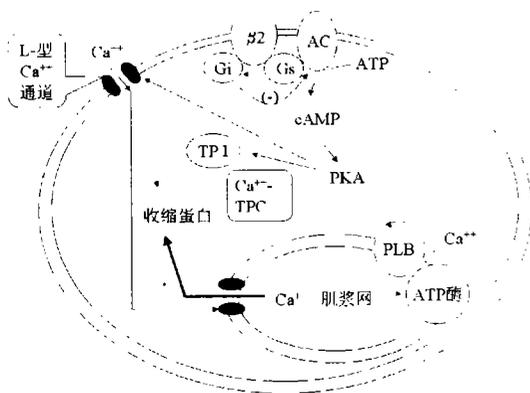


图 2 β_2 -AR 的信号传导途径

PLB: phospholamban, TPI: troponin I, TPC: troponin C

β_2 -AR 同 β_1 -AR 一样介导心脏的正性变力、变时效应, 但 β_2 -AR 同时与 G_s 蛋白和 G_i 蛋白偶联, 只有在 G_i 蛋白被抑制的情况下, β_2 -AR 与 G_s 蛋白的偶联才能表现出来。 β_2 -AR 在磷酸化和内化的过程中, 会发生 G 蛋白的偶联转换, 即由同 G_s 蛋白的偶联变换为同 G_i 蛋白的偶联。

2 β_3 -AR

β_3 -AR 最早发现于啮齿动物的脂肪组织, β -AR 激动剂介导的啮齿动物白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 脂解作用不能被传统的 β -AR 拮抗剂阻断。Arch 等人^[13] 发现新合成的 β -AR 激动剂 BRL28140, BRL35113, BRL37344 等刺激棕色脂肪组织的脂解作用和能量消耗的作用较强, 但 β_1 -AR 和 β_2 -AR 激动剂介导的作用却很小, 这些结果都说明在脂肪组织上存在一种有别于 β_1 -AR 和 β_2 -AR 的 β -AR。在 β_1 -、 β_2 -AR 基因得到克隆之后, 许多实验室都致力于这种 β -AR 的基因克隆工作。1989 年, 法国巴斯德研究院 Strosberg 教授所领导的实验室以火鸡 β_1 -AR 和人 β_2 -AR 基因的全部编码为探针, 从人的基因库中克隆到了一种新的 β -AR, 即 β_3 -AR^[14]。随后, 大鼠和小鼠的 β_3 -AR 基因也相继克隆成功^[15,16]。人与小鼠的 β_3 -AR 基因均位于 8 号染色体上, 其中人位于 8p11-p12, 小鼠为 8A2-A4。人 β_3 -AR 与 β_1 -AR 有 50.7% 的同源性, 与 β_2 -AR 有 44.5% 的同源性。与 β_1 -、 β_2 -AR 不同, β_3 -AR (人、小鼠) 基因中存在内含子, 人 β_3 -AR 由 2 个外显子和 1 个内含子组成, 第一个外显子 (1.4 kb) 包括一个 5' 末端的非翻译序列和编码 402 个氨基酸 (涵盖了全部 7 个跨膜区) 的开放读码框架; 第 2 个外显子只编码 C 末端的 6 个氨基酸, 并包含 3' 末端的非翻译序列; 两外显子之间是一个以 GTAG 为起始序列的内含子 (1 025 bp)。

虽然 β_3 -AR 的基因在 1989 年即得到了克隆, 但以往的研究多认为它主要存在于哺乳动物的脂肪组织和啮齿动物的食管、空肠、回肠、结肠、胃底以及骨骼肌等部位, 作用是引起 WAT 脂肪分解和 BAT 的热生成以及抑制胃肠道平滑肌的收缩反应。研究人员发现在转染 β_3 -AR 的细胞上, β_3 -AR 的选择性激动剂能够引起转染细胞的 cAMP 浓度升高。还曾有人发现 (-)-CGP12177 能够引起心脏激动效应, 并伴有心肌细胞内的 cAMP 水平的升高, 而据此认为心脏上存在 β_3 -AR, 这种 β_3 -AR 与 G_s 蛋白偶联, 介导心脏的正性变力、变时效应。但随后的研究否定了这一假说, 因为 (-)-CGP12177 并不作用于 β_3 -AR, 而是作用于心脏上的另一种 β -AR, 即 β_4 -AR。因而在心脏上是否存在功能性的 β_3 -AR? 其信号传导通路、生物学效应又如何? 这些问题困扰了很长时间。

1996 年, Gauthier 等人^[17] 用外科手术和心脏移

植中活检得到的人心室标本,进行PCR检测和功能试验,首次在人心室肌中检测到了 β_3 -AR的mRNA存在,并在功能试验中发现,在 β_1 -、 β_2 -AR被nadolol阻滞,异丙肾上腺素(isoprenaline)和一些 β_3 -AR的激动剂(效强依次为:BRL37344 > SR58611 \approx CL316243 \gg CGP12177)在电驱动的心室呈现出明显的负性变力效应,而并非为正性变力效应,这一效应能被bupranolol阻断而不受nadolol的影响。另外,研究还发现BRL37344在引起负性变力效应的同时(最大可降低收缩力65.7%),还伴有动作电位幅度的降低和复极相的加速。关于 β_3 -AR介导负性变力效应的机制不清,说法不一。Kaumann^[18]推测 β_3 -AR的这种作用的机理可能是:由 G_i 蛋白通过某种机制开放 K^+ 通道, K^+ 的外流造成胞膜超极化,L-型 Ca^{++} 通道的通透性降低, Ca^{++} 内流以及释放减少,因而出现了动作电位的幅度降低、复极相加速和心肌收缩力降低(图3)。在随后的研究中,Gauthier等人^[6]发现 β_3 -AR的负性变力作用分别能够被PTX、一氧化氮的非特异性阻断剂亚甲蓝(methylene blue)以及一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的抑制剂L-NAAM和L-NAME阻断,而NOS的底物L-arginine能够逆转阻断剂的作用。实验中还发现 β_3 -AR激动剂的负性变力效应同NO、cGMP的产生相平行,另外,免疫组化显示人心室肌细胞和内皮细胞内的NOS均为内皮型NOS(eNOS),而非诱导型NOS(iNOS)。在晚近的报道中,Gauthier等人^[18]还观察到 β_3 -AR介导胸主动脉舒张。胸主动脉经phenylphrine引起收缩后, β_3 -AR选择性激动剂SR58611、部分激动剂CGP12177以及Isoprenaline均能介导浓度依赖的血管舒张。而在去除胸主动脉内皮细胞或是给予L-NMMA之后,这些药物所引起的血管舒张效应均明显减弱,其中SR58611引起的cGMP生成量也明显减少。 β_3 -AR激动剂SR58611、CGP12177的作用不受nadolol影响。这些研究结果说明 β_3 -AR的信号通路可能是通过 G_i 蛋白-NO-cGMP通路传导的(图3)。

但是Kaumann等人^[19]在最近的一项研究中发现无论PTX存在与否,1mM的BRL37344对小鼠心脏均不能引起负性变力效应,这对 β_3 -AR是通过 G_i 蛋白引起负性变力效应的假设提出了质疑,当然这一现象也可能是由于 β_3 -AR作用于不同动物的物种差异所造成。因为 β_3 -AR激动剂,如BRL37344、CL316243、SR58611、CGP12177等对不同动物心脏的作用具有显著的差别^[20]。在人心脏它们的效强依次为:BRL37344 > CL316243 \approx SR58611 \gg CGP12177,

最大可降低心肌收缩力大约40%—60%;而它们在狗心脏上的效强则为CGP12177 > BRL37344 \approx SR58611 \gg CL316243,而且其最大效应也相对较低,仅能降低心肌收缩力30%左右;在大鼠只有BRL37344具有负性变力效应,在豚鼠只有CL316243具有负性变力效应,同时它们所降低的心肌收缩力也只有20%—30%;Gauthier甚至发现上述几种 β_3 -AR激动剂对白鼬心脏不能引起任何负性变力效应。

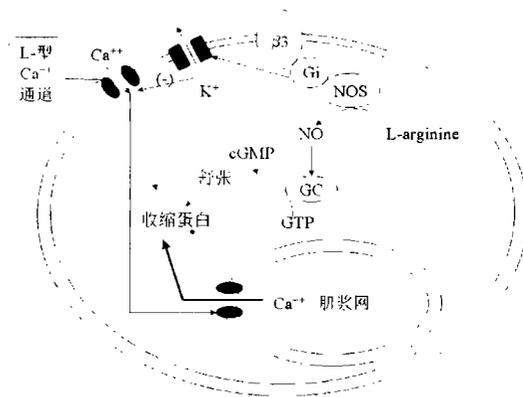


图3 β_3 -AR的信号传导通路

β_3 -AR通过 G_i 蛋白-NO-cGMP信号传导通路,介导 β_3 -AR的负性肌力作用。同时偶联的 G_i 蛋白通过某种机制开放 K^+ 通道, K^+ 的内流造成胞膜超极化,L-型 Ca^{++} 通道的通透性降低, Ca^{++} 内流以及释放减少,因而出现了动作电位的幅度降低、复极相加速和心肌收缩力降低。

Gauthier等人^[21,22]认为,由于 β_3 -AR的相对不易减敏,因此在心衰病人的心功能损伤进展中,它所介导的负性变力效应同 β_1 -AR减敏和 β_2 -AR解耦联相互协调,一起发挥作用。最近有报道证实了这一推测,Cheng等人^[23]发现,在起搏器诱导心衰模型(狗)的心脏, β_3 -AR的mRNA的表达增加和功能增强。 β_3 -AR的mRNA表达量在心衰的心肌细胞上较正常心肌细胞增加73%,而且这一增高同心衰时心脏的抑制反应相关联。BRL37344(10^{-8} M)在心衰的心肌细胞较正常心肌细胞能够引起更大的心肌收缩速度、分数以及收缩期峰值 Ca^{++} 电流降低,BRL37344的这种作用不受nadolol(10μ M)预处理心肌细胞的影响。整体实验结果同离体实验结果一致,BRL37344($0.4\text{ nmol/kg/min, iv}$)在起搏器诱导的狗心衰模型所引起的心肌收缩力降低较正常狗更为明显,尤其是左室收缩力,而且这一效应不能被nadolol($4\mu\text{g/kg}$)、metoprolol(0.5 mg/kg)阻断,但可被 β_3 -AR的拮抗剂bupranolol($30\mu\text{g/kg}$)逆转^[24]。离体和整体实验的结果均说明 β_3 -AR在心衰中起着很重要的作

用。

但是, β_3 -AR 在心脏的分布量相对于 β_1 -AR 和 β_2 -AR 来讲微乎其微, 用 RT-PCR 技术在猪心脏上检测到的 3 种 β -AR 分布量之比为 72 : 28 : 0.25^[25]。如此微量的 β_3 -AR 在心衰中起多大作用, 尚需要进一步研究。

3 β_4 -AR

20 世纪 70 年代初, Kaumann 等人在对 β_1 -和 β_2 -AR 的部分激动剂的研究中发现了一类非常规部分激动剂 (non-conventional partial agonist)^[2,3,26]。如 (-)-pindolol、(-)-CGP12177、(-)-cyanopindolol 等, 这类药物是对 β_1 -、 β_2 -AR 具有高亲和力的阻滞剂, 而在使用到远高于 (数百倍) 其拮抗心脏 β_1 -、 β_2 -AR 所需浓度的剂量时, 却引起显著的心脏激动效应。(-)-pindolol 是最早发现的此类药物, 它在心房的作用表现出明显的阻滞与激动作用相分离现象, 两种效应的 EC₅₀ 分别为 1 nM 和 100 nM。其中高敏部分由 β_1 -、 β_2 -AR 介导, 可被选择性 β_1 -、 β_2 -AR 拮抗剂以及 propranolol、bupranolol (μ M) 阻断; 但低敏部分不能被选择性 β_1 -、 β_2 -AR 拮抗剂和 propranolol 阻断, 而只能被高浓度 (mM) 的 β -AR 拮抗剂 bupranolol 阻断, 说明此低敏部分并非是由心脏储备的 β_1 -、 β_2 -AR 传递, 而是由一种完全不同于 β_1 -、 β_2 -AR 的受体所介导。由于 pindolol 与 5-HT 同属吲哚胺类, 而且 pindolol 的一些同系物, 如 cyanopindolol、carazolol、iodocyanopindolol、CGP12177 等, 也具有阻滞与激动相分离的现象 (两作用浓度可相差 1 000 倍), 所以有学者提出 (-)-pindolol 可能是通过 5-HT 受体起作用, 但是其他研究人员在猫心房观察到 (-)-pindolol 和 5-HT 的激动效应是相加的, 而且 (-)-pindolol 的作用不能被美西麦角 (5-HT 受体拮抗剂) 阻断, 5-HT 的作用也不能被 (-)-bupranolol (1 μ M) 拮抗, 这一结果无疑排除了 pindolol 是通过 5-HT 受体引起正性变力、变时效应的可能性^[4]。另外, 在放射性配体结合试验中, histamine (1 nM)、atropin (1 μ M)、phentolamin (10 μ M)、5-HT (100 μ M) 以及 SB207710 (10 nM, 5-HT₄ 受体拮抗剂) 均不能有效地竞争 (-)-CGP12177A 与心脏上这种受体的结合, 而儿茶酚胺类物质, 如 (-)-nephrole、(-)-adrenaline、(-)-isoprenaline、(+)-isoprenaline 以及 (-)-RO363 则对此受体表现出很好的立体选择性结合, 说明 pindolol、cyanopindolol、carazolol 和 (-)-CGP12177A 的心脏激动效应确实是通过 β -AR 介导, 但这种 β -AR 与 β_1 -、 β_2 -AR 又存在着明显的差异, 因

此早期这种 β -AR 多被称为心脏非典型 β -AR 或是第三种心脏激动 β -AR^[27,28]。

β_3 -AR 被克隆之后, 关于 β_3 -AR 是否就是药理学上的心脏非典型 β -AR 的争论持续了很长一段时间。早期的研究结果认为, 心脏非典型 β -AR 就是 β_3 -AR, 因为它们的药理学特性在以下 4 方面非常相似^{2,3,13,17} :

(1) 非常规部分激动剂, 如 cynopindolol、hydroxy-benzylpindolol 和 ildocyanopindolol (以上均为 pindolol 的同系物), 不仅能够在心脏引起激动效应, 而且能够通过脂肪细胞的 β_3 -AR 引起脂解效应, 这一效应与心脏激动效应具有相似的效强 (PD₂ ≈ 7)。

(2) (-)-pindolol、cyanopindolol、(-)-CGP12177 均能引起结肠的舒张, 其效强也与这些药物在心脏引起激动效应的效强相近。同时, (-)-CGP12177 的心脏激动效应和结肠舒张效应均不受 200 nM (-)-propranolol 的影响, 但能够被 1 μ M (-)-bupranolol 阻断。

(3) (-)-bupranolol 既能够拮抗非常规部分激动剂的心脏激动效应, 又能阻断 β_3 -AR 的选择性激动剂在脂肪细胞、转染重组 β_3 -AR 的细胞以及离体心脏的效应。而且 (-)-bupranolol 拮抗 (-)-CGP12177 心脏激动效应的 pKB (7.3) 与它拮抗 β_3 -AR 的 pKB (7.5) 相近。

(4) 非常规激动剂在转染重组 β_3 -AR 的 CHO 细胞能引起细胞内的 cAMP 浓度升高, 这一点同推测的 β_3 -AR 通过腺苷酸环化酶通路传递细胞信号相吻合。

但是, 随着对 β_3 -AR 的研究深入, 研究人员发现心脏非典型 β -AR 与 β_3 -AR 之间在药理学特性上异大于同。Molenaar 和 Kaumann 曾于 1989 年提出了判定 β_3 -AR 的 4 条标准^[29], 并得到了其他一些研究人员的认可, 即:

(1) 能够被 β_3 -AR 的选择性激动剂激动;

(2) 可被部分 β_1 -、 β_2 -AR 的拮抗剂, 即非常规部分激动剂在较高的浓度时激动;

(3) 不能被常规的对 β_1 -、 β_2 -AR 具有高亲和力的拮抗剂阻断;

(4) 能被 β_3 -AR 的选择性拮抗剂阻断。

在已经公认的 4 条标准中, 心脏的非典型 β -AR 只符合第 (1) 和第 (3) 条。 β_3 -AR 选择性激动剂 CL316243、ZD2079、SR58611A 以及 BRI37344 等在 10⁻³ 浓度 (这一浓度高于它们在结肠 ED₅₀ 的 250—80 000 倍) 时, 对大鼠的心脏不能引起正性变力或变时效应, 而且也未观察到它们降低 (-)-CGP12177 所

引起的正性变力和变时效应,说明 β_3 -AR 选择性激动剂既不能激动大鼠心脏的非典型 β -AR,也不能与这些受体结合(并不产生效应)。 β_3 -AR 选择性拮抗剂 SR59230A 在高于其拮抗多种激动剂的结肠舒张效应所需浓度的 10—300 倍时,只能部分阻滞(-)-CGP12177 的心脏激动效应,也反应了心脏的非典型 β -AR 与 β_3 -AR 的选择性拮抗剂不能有效地结合。另外,近来发现(-)-CGP20712A 对大鼠心脏非典型 β -AR 表现出一定的亲和力,而这一现象并未在大鼠结肠的 β_3 -AR 上观察到^[4,13,30,31]。

虽然关于非典型 β -AR 的报道以大鼠居多,但从目前有限的几篇关于人心脏非典型 β -AR 的文献中可以看出,人的非典型 β -AR 与已克隆的 β_3 -AR 的药理学结合特性明显不同。(-)-CGP12177 在心脏和结肠均能产生效应,但它对心脏的激动($pD_2 = 7.2$)较结肠松弛($pD_2 = 6.3$)更有效。在 β_1 -AR 阻断的情况下,(-)-RO363 能通过心脏非典型 β -AR 增加人心房的收缩力,同时(-)-RO363 也能通过 β_3 -AR 引起结肠松弛,但其效强($pD_2 = 6.3$)要远低于对非典型 β -AR 的效强($pD_2 = 7.5$)。另一个证据是 β_3 -AR 的选择性拮抗剂 SR59230A 在使用到较其在结肠的 pA_2 高 6 000 倍的浓度时,仍不能拮抗(-)-CGP12177 的心脏激动效应。 β_3 -AR 的激动剂和拮抗剂对人心脏的非典型 β -AR 呈现出较低的亲和力,证明了人心脏的非典型 β -AR 并非 β_3 -AR^[32-34]。

对于非典型 β -AR 是否是 β_3 -AR 的观点也存在不同的看法,Arch 等于 1997 年提出:心肌细胞上的非典型 β -AR 就是已经克隆到的 β_3 -AR,它之所以能被非常规部分激动剂激活,而不受 β_3 -AR 选择性激动剂的影响,是因为心肌细胞上表达的 β_3 -AR 与转染细胞上的 β_3 -AR 的构型不同或是与 G 蛋白的偶联不同^[35]。为了验证这一理论,Kaumann 等在 β_3 -AR 基因敲除小鼠的心肌组织上观察了(-)-CGP12177 的作用,结果发现(-)-CGP12177 所引起的正性变力、变时效应在野生型小鼠和 β_3 -AR 基因敲除小鼠没有显著性差异,两者的效应均可被(-)-bupranolol 阻断,其平衡解离常数分别为 17 nM 和 15 nM。用 [H^3] CGP12177 标记两种小鼠的心肌细胞,其密度也极为相近,野生型小鼠的 β_4 -AR 密度是 52 fmol/mg, β_3 -AR 基因敲除小鼠的 β_4 -AR 密度为 53 fmol/mg。这些结果证明了非典型 β -AR,即 β_4 -AR 与 β_3 -AR 确实是不同的^[36],而否定了 Arch 的看法。

心脏的非典型 β -AR,即 β_4 -AR,与 β_1 -、 β_2 -AR 相似,介导心脏正性变时、变力和舒张效应,因此有人

推测 β_4 -AR 极有可能与 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶相偶联(图 4)。目前这一推测已在大鼠心房和人的心房、心室得到了证实:首先, β_4 -AR 在与 β_1 -、 β_2 -AR 引起相近的效应时,伴有相似的心肌细胞内 PKA 活性和 cAMP 水平的升高;其次,磷酸二酯酶的非选择性抑制剂,如 IBMX,可以增强(-)-CGP12177 在人心房、心室(人和大鼠)的正性变力、变时和舒张效应。而且,尽管(\pm)-cyanopindolol 在人心房(人)引起的正性变力作用并不稳定,但在磷酸二酯酶存在下,它的正性变力作用可以达到(-)-pindolol 和(\pm)carazolol 引起的心脏激动效应的水平^[5,37]。最近的一些研究发现,大鼠心房和心室的 β_4 -AR 激动之后,同 β_1 -、 β_2 -AR 一样能够缩短动作电位的时程,延长动作电位的平台期,同时也可以引起心律失常。但与 β_1 -AR 不同,(-)-CGP12177 不能缩短动作电位的不应期,提示 β_4 -AR 和 β_1 -AR 虽然都能引起心律失常,但它们造成心律失常的机制存在差异^[38]。

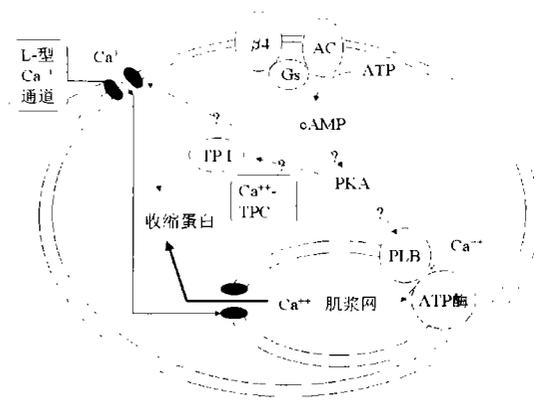


图 4 β_4 -AR 的信号传导途径

PLB: phospholamban, TPI: troponin I, TPC: troponin C

β_4 -AR 通过 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶途径,升高心肌细胞内的 cAMP 浓度,可能通过 PKA 磷酸化 phospholamban、troponin 和 L-型 Ca^{2+} 通道,引起正性变力、变时效应

与 β_3 -AR 不易发生减敏不同, β_4 -AR 在激动剂长时间刺激下会发生一定程度的减敏^[21,22], β_4 -AR 的这种减敏可被(-)-bupranolol 部分阻断,说明减敏可能是发生在受体水平上^[5,39]。另外,虽然 β_1 -AR、 β_2 -AR 和 β_4 -AR 均与 G_s 蛋白-腺苷酸环化酶偶联,但在长期服用 β -AR 拮抗剂的患者,仅有 β_2 -AR 的反应性增高,而 β_1 -AR 和 β_4 -AR 所介导的正性变力作用不发生任何变化。尽管其原因目前还不明确,但这种现象至少从一个侧面反映了两种受体的不同^[39-41]。

尽管大部分学者都认为心脏上存在 β_4 -AR,但

是由于 β_4 -AR 的基因尚未得到克隆,而且缺乏 β_4 -AR 特异性的激动剂和拮抗剂,目前对 β_4 -AR 的研究还不够深入,大多停留在离体试验以及药理学水平的研究上。因此,如何尽快得到 β_4 -AR 的基因克隆和 β_4 -AR 选择性的激动剂、拮抗剂是未来研究的重点。最近发现 carvedilol 在阻断 β_1 -AR 的同时,也阻断了 β_4 -AR,这一研究结果为未来寻找、开发新的 β_4 -AR 选择性拮抗剂提供了一点启示^[42]。

参 考 文 献

- [1] Dzimir D. Regulation of β -adrenoceptor signaling in cardiac function and disease. *Pharmacol Rev.*, 1999, **51**:465—501.
- [2] Brodde O E, Michel M C. Adrenergic and muscarinic receptors in human heart. *Pharmacol Rev.*, 1999, **51**:651—689.
- [3] Kaumann A J. Is there a third heart β -adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci.*, 1989, **10**:316—320.
- [4] Kaumann A J. Four β -adrenoceptor subtypes in the mammalian heart. *Trends Pharmacol Sci.*, 1997, **18**:70.
- [5] Kaumann A J, Molenaar P. Modulation of human cardiac function through 4 β -adrenoceptor populations. *Naunyn - Schmiedberg's Arch Pharmacol.*, 1997, **355**:667—681.
- [6] Gauthier C, Leblais V, Kobzik L et al. The negative inotropic effect of β_3 -adrenoceptor stimulation is mediated by activation of a nitric oxide synthase pathway in human ventricle. *J. Clin. Inv.*, 1998, **102**: 1 377—1 384.
- [7] 韩启德. 肾上腺素受体研究进展. *生理科学进展*. 1995, **26**: 103—109.
- [8] Raymond J R, Hnatowich M, Lefkowitz R J et al. Adrenergic receptors: Models for regulation of signal transduction processes. *Hypertension*, 1990, **15**:119—131.
- [9] Kaumann A J, Bartel S, Molenaar P et al. Action of β_2 -adrenergic receptors hastens relaxation and mediates phosphorylation of phospholamban, troponin I and C-protein in ventricular myocardium from patients with terminal heart failure. *Circulation*, 1999, **99**:65—72.
- [10] Xiao R P, Avdonin P, Zhou Y Y et al. Coupling of beta2-adrenoceptor to Gi proteins and its physiological relevance in murine cardiac myocytes. *Circ. Res.*, 1999, **84**:43—52.
- [11] Xiao R P, Lakatta E G. Beta1-adrenoceptor stimulation and beta 2-adrenoceptor stimulation differ in their effects on contraction, cytosolic Ca^{2+} , and Ca^{2+} current in single rat ventricular cells. *Circ. Res.*, 1993, **73**:286—300.
- [12] Daaka Y, Luttrell L M, Lefkowitz R J. Switching of the coupling of the beta2-adrenergic receptor to different G proteins by protein kinase A. *Nature*, 1997, **390**:88—91.
- [13] Arch J R, Kaumann A J. β_3 and atypical β -adrenoceptor. *Med. Res. Rev.*, 1993, **13**:663—729.
- [14] Emorine L J, Marullo S, Briand-Sutren M M et al. Molecular characterization of the human beta 3 - adrenergic receptor. *Science*, 1989, **245**:1 118—1 121.
- [15] Granneman J G, Lahners K N, Chaudhry A. Molecular cloning and expression of the rat beta3-adrenergic receptor. *Mol. Pharmacol.*, 1991, **40**:895—899.
- [16] Muzzan P, Revelli J P, Kuhne F et al. An adipose tissue-specific beta-adrenergic receptor. Molecular cloning and down-regulation in obesity. *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**:24 053—24 058.
- [17] Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F et al. Functional β_3 -adrenoceptor in human heart. *J. Clin. Invest.*, 1996, **98**:241.
- [18] Trochu J N, Leblais V, Rautureau Y et al. β_3 -adrenoceptor stimulation induces vasorelaxation mediated essentially by endothelium-derived nitric oxide in rat thoracic aorta. *Br. J. Pharmacol.*, 1999, **128**:69—76.
- [19] Oostendorp J, Kaumann A J. Pertussis toxin suppresses carbachol-evoked cardiodepression but does not modify cardiostimulation mediated through beta1- and putative beta4-adrenoceptors in mouse left atria: no evidence for beta2- and beta3-adrenoceptor function. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2000, **361**:134—145.
- [20] Gauthier C, Tavernier G, Trochu J N et al. Interspecies differences in the cardiac negative inotropic effects of beta(3)-adrenoceptor agonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, **290**:687—693.
- [21] Chaudry A, Granneman J G. Influence of cell type upon the desensitization of the β_3 -adrenergic receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, **27**:1 253—1 258.
- [22] Nautel F, Bonin H, Emorine L J et al. The human β_3 -adrenergic receptor is resistant to short term agonist-promoted desensitization. *Mol. Pharmacol.*, 1993, **43**:548—555.
- [23] Cheng C P, Tomohiko Ukai, Onishi K et al. β_3 -adrenergic activation-induced enhanced cardiac depression in heart failure: Assessment by left ventricle-pressure volume analysis. *Circulation*, 1999, **100** suppl:552.
- [24] Cheng H J, Zhang Z S, Tomohiko Ukai et al. Increased cardiac β_3 -adrenergic receptor mRNA expression and functional response in heart failure. *Circulation*, 1999, **100** suppl:488.
- [25] McNeel R L, Mersmann H J. Distribution and quantification of β_1 , β_2 , and β_3 -adrenergic receptor subtype transcripts in porcine tissues. *J. Anim. Sci.*, 1999, **77**:611—621.
- [26] Kaumann A J. (-)-CGP12177 induced increase of human atria contraction through a putative third β -adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, **117**:93—98.
- [27] Molenaar P, Sarsero D, Kaumann A J. Proposal for the interaction of non-conventional partial agonist and catecholamines with the 'putative β_4 -adrenoceptor' in mammalian heart. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1997, **24**:647—656.
- [28] Sarsero D, Molenaar P, Kaumann A J. Validity of (-)-[³H]-CGP12177A as a radioligand for the 'putative β_4 -adrenoceptor' in rat aortium. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, **123**:371—380.
- [29] Molenaar P, Kaumann A J. On criteria for functional β_3 -adrenoceptors. *TIPS.*, 1997, **18**:258.
- [30] Kaumann A J, Molenaar P. Differences between the third cardiac β -adrenoceptor and the colonic β_3 -adrenoceptor in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, **118**:2 085—2 098.
- [31] Malinowska B, Schlicker E. Further evidence for difference between cardiac atypical β -adrenoceptors and brown adipose tissue β_3 -adrenoceptors in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, **122**:1 307—1 314.

- [32] Kanmann A J. (-)-CGP12177 induced increase of human atria contraction through a putative third β -adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, **117**:93—98.
- [33] Molenaar P, Sarsero D, Arch J R et al. Effect of (-)-RO363 at human atrial β -adrenoceptor subtypes, the human cloned β_3 -adrenoceptor and rodent intestinal β_3 -adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, **120**:165—176.
- [34] Ponti F, Consentino M, Costa A et al. Inhibitory effects of SR58611A on canine colonic motility: evidence for a role of β_3 -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, 1995, **114**:1 447—1 453.
- [35] Arch JRS. β_3 -Adrenoceptors and other putative β -adrenoceptors. *Pharmacol. Res. Commun.*, 1997, **9**:141—148.
- [36] Kaumann A J, Preitner F, Sarsero D et al. (-)CGP12177 causes cardiostimulation and bind to cardiac putative β_4 -adrenoceptors in both wild-type and β_3 -adrenoceptor knockout mice. *Mol. Pharmacol.*, 1998, **53**:670—675.
- [37] Kaumann A J, Lynham J A. Stimulation of cyclic AM-dependent protein kinase in rat atria by (-)-CGP12177 through an atypical β -adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1997, **120**:1 187—1 189.
- [38] Lowe M D, Grace A A, Vandenberg J I et al. Action potential shortening through the putative β_4 -adrenoceptor in ferret ventricle comparison with β_1 and β_2 adrenoceptor mediated effects. *Br. J. Pharmacol.*, 1998, **124**:1 341—1 344.
- [39] Kaumann A J. (-)-CGP12177 induced increase of human atria contraction through a putative third β -adrenoceptor. *Br. J. Pharmacol.*, 1996, **117**:93—98.
- [40] Hall J A, Kaumann A J, Brown M J. Selective β_1 -adrenoceptor blockade enhances positive inotropic responses to endogenous catecholamines mediated through β -adrenoceptors in human atrial myocardium. *Circ. Res.*, 1990, **66**:1 610—1 623.
- [41] Kaumann A J, Hall J A, Murray K J et al. A comparison of effects of adrenaline and noradrenaline on human heart: the role of β_1 and β_2 -adrenoceptors in the stimulation of adenylate cyclase and contraction force. *Eur. Heart. J.*, 1989, 10 suppl B:29—37.
- [42] Lowe M D, Grace A A, Kaumann A J. Blockade of putative β_4 and β_1 -adrenoceptors by carvedilol in ferret myocardium. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1999, **359**:400—403.

FOUR β -ADRENERGIC RECEPTOR SUBTYPES IN HEART

Dong Erdan Xu Qi Han Qide

(*Institute of Vascular Medicine, The Third Hospital, Peking University, Beijing 100083*)

Abstract Evidence has been accumulating for the existence of four β -adrenergic receptor (β -AR) subtypes in the heart. The structure, function and signal pathway of four myocardial β -AR subtypes are reviewed in this paper.

Key words heart, β -adrenergic receptor, subtype

欢迎订阅《中国科学基金》期刊

展望 21 世纪基础研究各领域的发展动态;介绍各类科学基金项目取得的优秀成果;报道国家自然科学基金资助重点研究项目的最新进展;公布国家自然科学基金委员会最新管理通告;介绍有关 SCI 和国家重要学术期刊的信息等是本刊的主要内容。

读者可到当地邮局订阅 2001 年《中国科学基金》期刊,也可以与国家自然科学基金委员会科学基金杂志部办公室联系订阅。

联系电话:62327204

邮发代号:82-413