

# 肾上腺素能 $\beta_3$ 受体的研究进展与临床应用探讨

★ 余俊达<sup>1\*</sup> 李春<sup>1</sup> 王勇<sup>1</sup> 韩静<sup>1</sup> 潘秋<sup>1</sup> 田明<sup>1</sup> 曹一鸣<sup>2</sup> 王伟<sup>1\*\*</sup> (1. 北京中医药大学 北京 100029; 2. 江西中医学院 南昌 330004)

**摘要:**用拮抗剂完全阻断  $\beta_1$  和  $\beta_2$  肾上腺素受体功能后,人类仍然存在显著地脂解作用,从而发现了肾上腺素  $\beta_3$  受体( $\beta_3$ -AR)<sup>[1]</sup>,自1989年以来,人们对不同种属的  $\beta_3$ -AR 先后克隆成功<sup>[2-3]</sup>,且研究发现  $\beta_3$ -AR 通过负性肌力作用对心功能产生影响,其激动剂通过刺激白色脂肪组织的脂解作用和棕色脂肪组织的产热作用,起到抗肥胖作用;同时通过增加脂肪组织对胰岛素的敏感性和反应性,对2型糖尿病产生治疗作用;研究其机理会对心血管、肥胖和2型糖尿病的治疗有重大意义,结合中医整体观念思考目前临床用药亦会有所启迪。

**关键词:**肾上腺素能  $\beta_3$  受体;机理;临床应用

中图分类号:R 355<sup>+</sup>.4 文献标识码:A

## The research on the development of the $\beta_3$ -adrenoceptors and its clinic application

YU Jun-da<sup>1</sup>, LI Chun<sup>1</sup>, WANG Yong<sup>1</sup>, HAN Jing<sup>1</sup>, PAN Qiu<sup>1</sup>, TIAN Ming<sup>1</sup>, CAO Yi-ming<sup>1</sup>, WANG Wei<sup>1</sup>

1. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 10029;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004

**Abstract:** Human body still have the lipolysis effect evidently after completely interdiction of the  $\beta_1$  and  $\beta_2$  adrenergic receptor with their blocking drugs respectively, and then people found the  $\beta_3$ -3adrenergic receptor<sup>[1]</sup>. Since the 1989s, people have cloned  $\beta_3$ -AR of different heterogeneities one by one<sup>[2-3]</sup>, and it makes the influence to the function of heart though negative effect to the cardiac muscle. Its agonists have resistance to obesity by lipolysis of the WAT and thermogenesis of the BAT; at the same time, it can strengthen the sensitivity of the fat to the insulin, and can give a treatment to the 2-3DM, its mechanism will have significance to their therapy. Combined with the TCM, we can get illumination in the clinic.

**Key words:**  $\beta_3$ -3adrenoceptors mechanism clinic application

### 1 $\beta_3$ 受体分布

$\beta_3$ -AR 首先在大网膜和皮下脂肪组织中发现,后来有些报道认为在胃肠道与支气管平滑肌、骨骼肌乃至心肌中都有  $\beta_3$ -AR 存在<sup>[4]</sup>。研究人类组织中  $\beta_3$ -AR mRNA 的转录时发现,  $\beta_3$ -AR mRNA 广泛存在于婴幼儿肾周棕色脂肪组织,  $\beta_3$ -AR mRNA 的水平在深部贮存脂肪如肾周和大网膜较高,而在皮

下脂肪较低。其表达在胆囊较高,而在结肠很低<sup>[5]</sup>,目前认为  $\beta_3$ -AR 主要在棕色脂肪组织(BAT)和白色脂肪组织(WAT)表达,肌肉、肝脏、膀胱、回肠等部位也存在。棕色脂肪组织主要分布于内膜和胸腔、腹部的大血管周围、血管和交感神经等,脂肪细胞内含有的大量的线粒体和解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)能刺激脂肪的氧化磷酸化。白色

\* 作者简介:余俊达,北京中医药大学硕士,研究方向中西医结合药理学。

\*\* 通讯作者:王伟,北京中医药大学教授,博士生导师

脂肪组织在体内含量较大,主要位于皮下,是体内一种贮能形式<sup>[5]</sup>。

## 2 $\beta_3$ 受体结构

1989年,Emorine等首先克隆了编码人 $\beta_3$ -AR的基因,并发现人 $\beta_3$ -AR由408个氨基酸组成<sup>[3]</sup>。随后研究发现, $\beta_3$ -AR基因是一断裂基因,不同于 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR的无内含子的连续基因,即: $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR的DNA和cDNA序列相一致,而 $\beta_3$ -AR的DNA和cDNA序列却不一致。人类 $\beta_3$ -AR基因的外显子与内含子之比为2:1,大鼠为3:2。 $\beta_3$ -AR也属于G蛋白偶联的受体家族,含有七个由22~28个氨基酸残基构成的疏水跨膜域(TM)、三个胞内环和三个胞外环以及胞外的N端和胞内的C端。人 $\beta_3$ -AR的序列与 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR的同源性分别为51%和46%,而不同种属间 $\beta_3$ -AR的同源性高达80%~90%。 $\beta_3$ -AR的七个跨膜域(transmembrane domain, TM)在三种 $\beta$ -AR之间高度保守。其中, TM3-TM6参与配体受体结合。位于胞外的氨基端是糖基化的位点,而位于胞内的第二环、第三环及羧基端则是 $\beta_3$ -AR与Gi蛋白的作用位点。 $\beta_3$ -AR胞内第三环和C端缺乏蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)和 $\beta$ 肾上腺素受体激酶( $\beta$ -adrenoceptor kinase,  $\beta$ ARK)的磷酸化位点<sup>[3]</sup>。胞外第二环Cys110和胞外第三环Cys189间形成的二硫键参与配体受体结合,胞内C端Cys361是酯酰化位点。

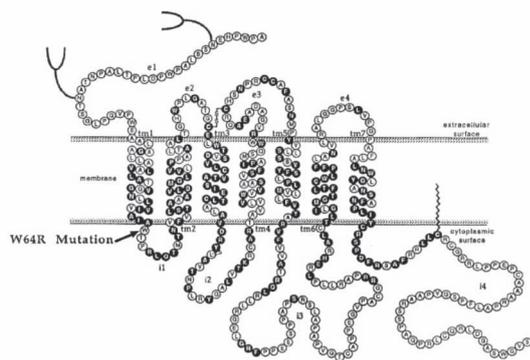


Fig1 人类 $\beta_3$ -AR的初级结构

## 3 $\beta_3$ -AR在心脏的分布,功能及药理学作用

1996年,Gauthier等首先发现,在纳多洛尔(Nadolol,一种 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR拮抗剂)存在时,异丙肾上腺素或去甲肾上腺素作用于人类心室肌组织或 $\beta_3$ -AR特异激动剂BRL37344等作用于人类心室肌组织时均产生明显的浓度依赖性负性变力作用,这一效应可被 $\beta_3$ 受体阻滞剂布洛洛尔阻断而不受 $\beta_1$ 和 $\beta_2$ 受体阻滞剂纳多洛尔的影响<sup>[6]</sup>,另外发现,

$1 \times 10^{-39}$  mol/L的 $\beta_3$ 受体激动剂即可介导心室的负性肌力作用。利用 $\beta_3$ -AR激动剂BRL37344作用于豚鼠心室肌可导致负性变力和负性变舒张作用<sup>[7]</sup>。Gauthier等进一步研究表明 $\beta_3$ -AR激动剂的负性变力作用具有种属特异性。Moniotte等<sup>[8]</sup>通过人衰竭与非衰竭心脏的比较,发现前者 $\beta_3$ -AR蛋白有2~3倍升高,同时与 $\beta_3$ -AR偶联产生负性肌力作用的Gi蛋白亦升高,提示 $\beta_3$ -AR激动直接对心肌收缩力产生影响。

但也有研究显示 $\beta_3$ -AR激动致正性肌力作用<sup>[9]</sup>或对心肌收缩力无作用<sup>[10]</sup>的结论。这些结论的不一致可能是由于: $\beta_3$ -AR的种系区别,心腔位置不同 $\beta_3$ -AR的分布密度不同,心肌收缩力测量采用的方法不同,选用的 $\beta_3$ -AR激动剂的种类、剂量及心肌组织(或细胞)不同,不同的实验模型,如心肌过量表达人特异性 $\beta_3$ -AR的转基因鼠或其他模型则是表达心肌组织内源性 $\beta_3$ -AR,以及实验模型的心衰程度不同,有无心脏外因素干扰等所致。这些同时也提示 $\beta_3$ -AR的信号转导可能有更复杂的途径参与。

$\beta_3$ -AR是激素、神经递质、药物等配体的膜局限性受体,其激动剂和拮抗剂也广泛用于临床,由于其分子结构不同于其他肾上腺素能受体,故其表现出一些独特的药理学特性:(1) $\beta_3$ -AR与传统的 $\beta$ -AR阻滞剂相比亲和性高,作用效能强;(2) $\beta_3$ -AR失敏性高,这可能与其特殊的C末端结构有关;(3) $\beta_3$ -AR与内在儿茶酚胺的亲合性较低,因此可以长期抵抗 $\beta_3$ -AR的下调,当交感神经长期兴奋时, $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR介导的反应减弱时, $\beta_3$ -AR介导的反应得以保留;(4) $\beta_3$ -AR在心脏中可被其他肾上腺素能阻滞剂部分激活,提示该受体具有内在拟交感活性<sup>[11]</sup>。

## 4 $\beta_3$ 受体对心血管和全身组织作用机制

(1) $\beta_3$ -AR存在于心肌和血管中, $\beta_3$ -AR激动剂可降低去甲肾上腺素在心脏组织中的浓度,抑制交感神经活性,减慢心率,解除血管痉挛和引起心衰等作用。在正常情况下,心脏 $\beta_3$ -AR主要是抵消过度的正性肌力作用,调节氧耗,阻止钙超载,从而防止心脏毒性作用。 $\beta_3$ -AR激动剂使血管内皮细胞内 $\beta_3$ -AR活化,进而激活了一氧化氮(NO)合成酶途径,NO促进血管舒张,降低了周围血管抵抗,通过增加舒张期储备代偿收缩功能损伤,抵消过度的正性肌力作用,同时调节氧耗、阻止钙超载,从而防止心脏毒性作用;另一方面心肌eNOS表达增加又可减弱心肌细胞对 $\beta_2$ -ARs刺激的应答反应等,从而

减弱交感神经和儿茶酚胺等血管活性物质的过度激活,阻止 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ -ARs的过分刺激<sup>[12]</sup>,最终引起细胞cGMP水平升高,导致血管舒张<sup>[13]</sup>。若去除血管内皮或预先给予NO合成酶抑制剂L2NMMA,则 $\beta_3$ -AR激动剂引起的舒张作用明显下降。临床上,慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是临床常见的综合征,交感神经系统的过度激活是其发生、发展的关键因素之一,而心肌的 $\beta$ 肾上腺素能受体的反应性降低,部分是由于选择性的 $\beta_1$ -AR下调, $\beta_2$ -AR失偶联及具有负性肌力作用的 $\beta_3$ -AR上调。

(2) $\beta_3$ -AR存在于棕色脂肪组织(BAT)、白色脂肪组织(WAT)、皮下和内脏周围:在人体,BAT主要分布在胸、腹部大血管周围,主要参与非战栗性产热,它含有丰富的线粒体,线粒体内膜有UCP, $\beta_3$ -AR激动剂可提高UCP1 mRNA在体内表达,刺激棕色脂肪组织的解偶联,达到产热效果<sup>[14]</sup>。此外,人体中,WAT更加广泛的存在,较BAT丰富,是贮存脂肪和动员脂肪产生脂肪酸的主要场所, $\beta_3$ -AR激动剂能有效地增加白色脂肪组织的脂解作用,释放脂肪酸,提高棕色脂肪组织的非颤栗产热作用,减少脂垫的储积,减轻体重。

### 5 $\beta_3$ 受体临床的研究应用

(1)在心血管中:心力衰竭(心衰)是多种心血管疾病发展的终末阶段,其典型特征表现为心肌力下降、心功能的进行性恶化。在心衰发生发展过程中,交感神经系统活性过度增高,导致心脏 $\beta_1$ 肾上腺素能受体( $\beta_1$ -AR)和 $\beta_2$ -AR由于蛋白激酶A和 $\beta$ 肾上腺素受体激酶的磷酸化而脱敏或由于受体密度减少而下调,从而使 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR对儿茶酚胺的反应性减弱<sup>[15]</sup>。与心脏 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR相反, $\beta_3$ -AR与抑制型G蛋白耦联介导负性变力作用。有研究发现应用 $\beta_3$ -AR阻滞剂可以提高心力衰竭大鼠的EF及FS,降低E/A,提示慢性阻滞 $\beta_3$ -AR能够增加心输出量,改善心功能。其作用机制可能与其直接阻滞并下调 $\beta_3$ -AR有关,阻滞 $\beta_3$ -AR AC gene有可能成为 $\beta$ AR亚型干预策略的一个新方向<sup>[16]</sup>。另外,当心衰时, $\beta_3$ -AR表达上调2~3倍,心脏 $\beta_3$ -AR过度增加,刺激eNOS产生NO,NO局部大量和持续产生,浓度升高,又可通过NO依赖性或非依赖性环一磷酸鸟苷途径,增加细胞内环一磷酸鸟苷,降低心肌收缩力<sup>[12]</sup>,伴随与之耦联的Gi也上调<sup>[8]</sup>。所以,临床上, $\beta_3$ -AR介导的负性变力作用在心衰晚期可能会进一步加重心室收缩功能异常,最终促进心衰进行性恶化<sup>[8]</sup>。

最近研究发现,在心衰患者血清中存在有抗

$\beta_3$ -AR的自身抗体,其阳性率和抗体滴度均高于正常人;该自身抗体具有 $\beta_3$ -AR激动剂样效应:即负性变力、负性变时作用,且负性变时的作用不易脱敏。心衰患者血清中的抗 $\beta_3$ -AR自身抗体在体内可能发挥类似的负性变力和变时效应,从而进一步抑制左室的收缩和舒张,使心功能进一步恶化<sup>[17]</sup>。KONG YiHui等人研究亦显示,心衰大鼠急性注射b3抗体能有效的改善心脏的血液动力学,但只是在早期,随即引起更低的心脏b1受体和更高的b3受体的表达,从而导致长期恶化的心肌功能损伤<sup>[18]</sup>。可见, $\beta_3$ -AR的自身抗体在心衰的恶化过程中也扮演一定的角色。同时,kitamura等研究后发现 $\beta_3$ 受体激动剂产生负性肌力作用时伴有钙离子流明显的降低,提示 $\beta_3$ 受体产生的负性肌力作用可能是通过钙离子流下降实现的<sup>[7]</sup>。

总之,心衰的演变发展与 $\beta_3$ -AR息息相关。心衰早期,心脏 $\beta_3$ -AR过度增加,刺激eNOS产生NO,内源性NO的产生除了可以阻止 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR的过分刺激,还可增加舒张松弛、增加舒张期储备代偿收缩功能损伤;而 $\beta_3$ -AR途径作为激活 $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR的负反馈调节在交感神经刺激中所起的作用,是防止心肌细胞损伤的一种补救途径。心衰进展到晚期时,这种代偿机制失衡, $\beta_1$ -AR和 $\beta_2$ -AR密度下调, $\beta_3$ -AR持久增加,对心肌产生毒性作用,从而改变儿茶酚胺对心脏正性肌力和负性肌力作用间的平衡,引起心肌功能障碍。治疗上,Morimoto A等人发现阻断 $\beta_3$ -AR后可明显改善心衰心肌组织和心肌细胞的收缩和舒张<sup>[19]</sup>。此外, $\beta_3$ -AR在心衰时明显增加,并促进心肌细胞凋亡<sup>[20]</sup>,阻滞剂可改善心脏的生物学特性,阻止心肌细胞凋亡,减缓心衰的进程。

根据 $\beta_3$ -AR研究的机理,目前 $\beta_3$ 受体阻断药已发展到第三代,他们在临床上能够明显改善充血性心力衰竭(CHF)患者的心脏功能,逆转左心室重构,降低住院率及病死率,并已广泛用于CHF的常规治疗。第3代 $\beta$ 受体阻断药如卡维地洛有以下几种药理作用:①非选择性地阻滞 $\beta$ 受体,减慢心率,降低心肌氧耗,纠正交感神经支配不均造成的心室壁运动异常;②通过上调心肌的 $\beta$ 受体,恢复 $\beta$ -AR腺苷酸环化酶系统的信号传导能力,改善 $\beta$ 受体对儿茶酚胺的敏感性;③抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,减轻水、钠潴留,逆转心室重构;④阻断 $\alpha_1$ 受体,扩张血管,减轻心脏负荷;⑤抗氧化及清除自由基作用,并能抑制平滑肌细胞的增殖和迁移从而延缓了心室重构。

近来,有研究表明在扩张型心肌病患者血清中存在  $\beta_3$ -AR 的自身抗体,尤其是针对  $\beta_3$ -AR 细胞外第二环的 IgG 类自身抗体可能以重要的功能性抗体参与 DCM 的病理生理过程, $\beta_3$ -AR 细胞外第一环和第二环的自身抗体的检测可能对临床 DCM 的诊断和预后判断及指导  $\beta$ -AR 阻滞剂的应用提供监测手段和的参考依据<sup>[21]</sup>。

(2) 利用  $\beta_3$  受体激动剂的作用,有效地对肥胖、2 型糖尿病、高血压等探索性应用治疗。肾上腺素系统通过对棕色脂肪刺激产热作用和白色脂肪的脂解作用在人类和许多种动物的能量平衡调节中发挥着重要的作用。尽管这些作用主要归功于  $\beta_1$ -AR 和  $\beta_2$ -AR, $\beta_3$ -AR 在 CA 系统中的作用也应该被考虑到<sup>[22]</sup>。另外  $\beta_3$ -AR 激动剂在人类和动物中都具有抗肥胖作用, $\beta_3$ -AR 基因敲除的小鼠有脂肪体积增加的趋势,也证明了  $\beta_3$ -AR 在肥胖中的作用<sup>[23]</sup>。目前在肥胖的动物模型中使用选择性  $\beta_3$ -AR 激动剂,具有较好的抗肥胖、改善糖耐量的作用。此外有报道该药能增加瘦的非糖尿病鼠的白色脂肪组织和棕色脂肪组织的糖利用。

## 6 讨论

(1) 新近发现的  $\beta_3$  受体由于其分布的广泛性和作用的特异性而被广泛研究。在心脏正常情况下, $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体在儿茶酚胺对心脏作用占主要地位, $\beta_3$ 受体处于保护心脏的地位。但在心力衰竭时, $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体下调或失敏,而  $\beta_3$ 受体及 Gi 均增加,尽管 eNOS 水平是减低的, $\beta_3$ 受体的负性肌力作用增强而  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体的正性肌力作用减弱,这种失衡加重心肌的损伤。在心力衰竭时交感活性增加,其对心脏持久作用损伤心肌,其中  $\beta_3$ 受体的地位更重要<sup>[24]</sup>,以往治疗心衰,我们主要针对  $\beta_1$ -AR、 $\beta_2$ -AR 进行药物干预,协同其他药物一起,而且确实促进了临床心衰病人的康复<sup>[25]</sup>,而  $\beta_3$ -AR 亚型的研究则启发了药物开发和治疗的思路。因此在慢性心衰早期,应用  $\beta_1$ -AR、 $\beta_2$ -AR 阻滞剂可抵消  $\beta_3$ -AR 的负性肌力作用,当  $\beta_3$ -AR 调节途径失衡时,非特异性  $\beta$ -AR 和(或)  $\beta_3$ -AR 抑制剂可能对心衰更有利。又由于脂肪组织中的  $\beta_3$ -AR 介导脂肪分解和产热效应,可利用  $\beta_3$ -AR 激动剂治疗肥胖或糖尿病,但同时应注意其对心脏的副作用,尤其应慎重对待伴有心衰的病人。而且,肥胖不能被单纯的归结为 BAT 产热功能低下<sup>[26]</sup>。所以临床上应根据种族、生活环境、饮食习惯和生活方式、体质、遗传因素等个人情况不同,个体化治疗,辨证论治。此外,临床上使用非选择性  $\beta$ 受体激动剂(如异丙肾上腺素 ISO),来

治疗各种原因引起的心跳骤停,心源性或感染性休克和哮喘急性发作,但因为其对  $\beta$ 受体的非选择性,由于  $\beta_3$ 受体的发现,应充分考虑其对  $\beta_3$ 受体的激动作用,而增加棕色脂肪非战栗性产热和对心脏的影响,从而增加机体的温度,提高心率和血压,最终对临床各疾病的疗效、转归、痊愈产生影响。

(2) 目前存在的问题及研究方向: $\beta_3$ 受体的发现确实为心力衰竭、肥胖、2 型糖尿病等临床疑难疾病提供了新的治疗方式和思维,有着广阔的应用前景,但  $\beta_3$ 受体相对于  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体来说表达水平如此之低,以至于即使一个高度选择的  $\beta_3$ 受体激动剂也可能通过  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体而起脂解作用,更重要的是,治疗剂量下也可能引起心脏  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 受体的反应<sup>[27]</sup>,使心率和血压升高。田颖等人研究证实, $\beta_3$ 受体激动剂激动后不仅介导心脏的负性肌力作用,使衰竭的心脏左室功能恶化而且对于正常和心力衰竭大鼠都有减轻体质量的作用<sup>[28]</sup>,可见其效应对人体的叠加是不可忽视的。

目前临床治疗或已经发现的具有高效能和良好选择性的激动剂对  $\beta_3$ 受体都不是特异性和高亲和力的, $\beta_3$ 的阻滞剂对其他组织可能就是部分抑制剂。所以用药时不要忽视此类药物的整体作用,此外,它与  $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 之间存在着共受体,且与  $\beta_1$ 的一个异构体( $\beta_4$ AR)在药理学某种程度上存在相似性,所以是否产生了竞争性抑制还是个问题,也进一步制约着其临床使用的范围与程度,所以  $\beta_3$ 进一步的分型及据此研发的特异性、针对性更高的激动剂和阻断剂是十分必要的。

(3) 临床用药思维模式的中西医结合思考:临床上由于机体结构功能状态的差异性,我们在对西医西药作用上精确性和靶向性掌握的同时,应充分重视中医的整体观念与辨证论治。它重视药物服用后对全身产生的作用以及对不同个体作用亦不尽相同,通过全身各器官机能的调节和反应来促进疾病的康复,而疾病的愈合则决定于全身所有效应的总和,如果只重视药物针对机体某一方面的作用,而忽略了其他可能产生的效应,最终会影响治疗的效果。如发现  $\beta_3$ 受体产热作用提示在临床上使用非选择性  $\beta$ 受体激动剂时,应充分考虑其产热效应对体温的升高作用; $\beta_3$ -AR 激动剂治疗肥胖同时,对心脏等其他身体各部位的影响,以及由此可能对疾病、转归产生的影响。以中医的整体观念思考现代用药问题,结合最新研究结果,全面衡量药物的整体功效,为临床合理准确个体化用药法方案提供新的思维方式。

## 参考文献

- [1] Lonnqvist F, Thorne A, Nilsell K, et al. Evidence of a functional  $\beta_3$  Adrenergic receptor in man [J]. Br J Clin Invest, 1995, 95: 1109 - 1116.
- [2] Wilson S. Prospects for beta3-adrenoceptor agonists in the treatment of obesity and diabetes [J]. Int J Obes, 1996, 20(3): 19 - 9.
- [3] Emonrine LJ, Marullo S, Briend SuternMM, et al. Molecular characterization of human  $\beta_3$ -adrenergic receptor [J]. Science, 1989, 245(8): 1118 - 28.
- [4] 赵晓涛, 霍勇. 肾上腺素  $\beta_3$ 受体基因多态性与肥胖、胰岛素抵抗及高血压[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2003, 2(4): 302 - 304.
- [5] 刘昭前, 孙红, 刘亚利, 等. 特异性  $\beta_3$  肾上腺素能受体激动剂研究进展[J]. 中国药理学通报 Chinese Pharmacological Bulletin, 2005, 21(10): 1153 - 1156.
- [6] Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, et al. Functional  $\beta_3$ -adrenoceptor in the human heart[J]. Clin Invest, 1996, 98: 556 - 562.
- [7] kitamura T, Onishi K. The negative inotropic effect of beta-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart[J]. J Cardiovas cPharmacol, 2000, 35(5): 786 - 90.
- [8] Moniotte S, Kobzik L, Feron O, et al. Up regulation of  $\beta_3$ -adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium[J]. Circulation, 2001, 103: 1649 - 1655.
- [9] Trudy A, Hideyuki, Patricia H, et al [J]. 1 Circulation, 2001, 104: 2485224911.
- [10] J Oostendorp, AJ Kaumann. 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[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2000, 361: (2): 134 - 45.
- [11] 姜东林, 姜升阳, 孙钧铭, 等.  $\beta_3$  肾上腺素能受体的心血管调节与信号转导[J]. 中国微循环, 2008, 12(1): 58 - 61.
- [12] 孔一慧, 李为民, 田颖.  $\beta_3$ 受体激动剂急性用药对心力衰竭大鼠血流动力学和  $\beta$ 受体表达的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(14): 304 - 306.
- [13] Leonor Sterin-Borda, Gustavo Bernabeo, Sabrina Ganzinelli, Lilian Joensen, Enri Borda Role of nitric oxide/cyclic GMP and cyclic AMP in  $\beta_3$  adrenoceptor-chronotropic response Journal of Molecular and Cellular Cardiology 40(2006) 580 - 588.
- [14] Cannon B, Nedergaard J. Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance[J]. Physiological Review, 2004, 84(1): 277 - 358.
- [15] Gauthier C, Leblais V, Moniotte S, et al The negative inotropic action of catecholamines; role of  $\beta_3$ -adrenoceptors Can J Physiol Pharmacol, 2000, 78: 681 - 690.
- [16] 林继红, 甘润韬, 李为民, 等.  $\beta_3$  肾上腺素能受体阻滞剂 SR59230A 对心力衰竭大鼠心功能及  $\beta_3$  肾上腺素能受体表达的影响[J]. 中国药房, 2008, 19, (16): 1214 - 1216.
- [17] 李美霞, 王晓, 汤嘉宁, 等. 心力衰竭患者抗  $\beta_3$  肾上腺素能受体自身抗体的分布及特性[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(12): 1114 - 1118.
- [18] KONG YiHui, YANG Bao-Feng, LI Wei-Min, et al. Effects of acute injection of BRL 37344 on hemodynamics and  $\beta$ -adrenoceptors expression in myocardium of rats with heart failure [J]. Chin J Pharmacol Toxicol 2006 Feb 20(1): 33 - 38.
- [19] Morimoto A, Hasegawa H, Cheng HJ. Endogenous beta 3-adrenoceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure[J]. Am J Physiol Heart CircPhysiol, 2004, 286(6): 2425 - 2433.
- [20] 孔一慧, 李为民, 田颖.  $\beta_3$ 受体激动剂对心力衰竭大鼠  $\beta_3$  肾上腺素能受体基因表达及其对细胞凋亡的影响[J]. 中国危重病急救医, 2004, 16(3): 142 - 147.
- [21] 姚红, 马秀瑞, 闫莉, 等.  $\beta_3$  肾上腺素受体自身抗体在扩张型心肌病患者中的检测及临床意义[J]. 现代预防医学, 2008, 35, (23): 4739 - 4741.
- [22] Mahmoudian M. The complex of human Gs protein with the beta3 adrenergic receptor: a computer aided molecular modeling study [J]. Mol Graphics, 1994, 12: 22 - 28.
- [23] Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, et al. A mutation in the  $\beta_3$ -adrenergic receptor genes association with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1995, 215: 555 - 560.
- [24] ROZEC B, NOIREAUD J, TROCHU J N, et al. Place of  $\beta_3$  Adrenoceptors among other  $\beta_2$  Adrenoceptor Subtypes in the Regulation of the Cardiovascular System[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2003, 96(9): 905 - 913.
- [25] JoAnne Micalo Foody, Micheal H farell, Harlan M. Krumholz,  $\beta$ -blocker therapy in heart failure [J]. JAMA, CLINICIAN'S CORNER Feb 20 2002 vol287: 883 - 889.
- [26] Maria Jimenez, Bertrand Leger, Kriss Canola, et al. Arboit, Josiane Seydoux, Aaron P. Russell, Jean-Paul Giacobino, Patrick Muzzin, Fre. de. ric Preitner  $\beta_1/\beta_2/\beta_3$ -adrenoceptor knockout mice are obese and cold-sensitive but have normal lipolytic responses to fasting[J]. FEBS Letters 530(2002) 37 - 40.
- [27] Jonathan R. S. arch the  $\beta_3$  adrenergic system and  $\beta_3$  adrenergic agonists reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2001, 2: 385 - 393.
- [28] 田颖, 李为民, 孔一慧, 等. 正常及心力衰竭大鼠体质量和心脏功能与  $\beta_3$ 受体激动剂[J]. 中国临床康复, 2005, 9(15): 47 - 49.

(收稿日期: 2009-11-16)



欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !