

· β 肾上腺素受体途径与心衰治疗 · β_2 肾上腺素受体激动剂治疗心衰研究进展陈艳敏¹, 肖瑞平^{1,2*}, 王珏²

(1. 北京大学-清华大学生命科学联合中心, 北京 100871; 2. 北京大学分子医学研究所, 北京 100871)

[摘要] 慢性心衰作为发病率和死亡率很高的一种疾病, 其主要表现为心脏供血功能下降, 无法满足身体需求。 β 肾上腺素受体信号通路对于维持心脏正常生理功能有重要意义, 心衰时, β 肾上腺素受体信号通路也发生很大改变。基于对 β 肾上腺素受体信号通路的机制研究, 目前 β_1 肾上腺素受体拮抗剂被广泛应用于心衰治疗, 但 β_2 肾上腺素受体的功能还有争议。综述 β_2 肾上腺素受体在心衰过程中作用的研究进展, 提出 β_2 肾上腺素受体激动剂联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂治疗心衰的策略, 旨在为心衰治疗药物的开发提供参考。

[关键词] 慢性心衰; β_2 肾上腺素受体; 偏向性 β_2 肾上腺素受体激动剂

[中图分类号] R972

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2017) 03-0163-07

Research Progress in β_2 Adrenergic Receptor Agonist for the Treatment of Heart Failure

CHEN Yanmin¹, XIAO Ruiping^{1,2}, WANG Jue²

(1. Peking-Tsinghua Center for Life Science, Beijing 100871, China; 2. Institute of Molecular Medicine, Peking University, Beijing 100871, China)

[Abstract] Chronic heart failure is a disease with high morbidity and mortality and characterized by insufficient heart output to meet the needs of the body. The beta adrenergic receptor signal pathway plays important roles in the physiological functions of heart. At present, β_1 -adrenergic receptor (β_1 AR) blockers are widely used in the treatment of heart failure based on the study of signaling pathway of beta adrenergic receptor. However, the role of β_2 -adrenergic receptor (β_2 AR) is still controversial. With the purpose of providing reference for the development of heart failure drugs, this article mainly reviewed recent progress in the role of β_2 AR in the development of heart failure and proposed the combination of functional biased β_2 AR agonist with β_1 AR blocker as a new strategy for the treatment of heart failure.

[Key words] chronic heart failure; β_2 adrenergic receptor; biased β_2 adrenergic receptor agonist

慢性心力衰竭 (CHF) 可由许多病因引起, 其典型特征是血液中儿茶酚胺增多, 同时伴有 β_1 肾上腺素受体表达减少, 并且残存的 β 肾上腺素受体敏感性降低, 导致 β 肾上腺素受体介导的心肌细胞收缩反应迟缓。心衰具有较高的发病率和死亡率, 确诊后 5 年内心衰患者的生存率仅有 50%^[1]。

在过去的 25 年内, β 肾上腺素受体拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体 II 拮抗剂单独或联合用药, 常用于治疗心力衰竭。使用这些药物可缓解左心室功能的损伤, 降低心衰患者死亡率^[2-3]。目前关于 β_1 肾上腺素受体在心衰中的功能研究已经比较清楚, 但对于 β_2 肾上腺素受体在心衰中的功能仍有争议。本综述探讨了近年来对于 β_2 肾上腺素受体信号通路的新认识, 旨在为心衰治疗提供新的策略。

1 β 肾上腺素受体在生理和病理状态下的信号转导机制

肾上腺素受体在心力衰竭方面的作用于 20 世纪 80 年代早期提出, 当时, 人们意识到心肌细胞死亡及晚期心脏病过程中伴随着 β 肾上腺素受体信号通路的改变^[4]。目前, 肾上腺素受体被认为是心肌细胞在生物学方面发挥重要作用的效应器。

1.1 生理状态下的 β 肾上腺素受体信号转导机制

β 肾上腺素受体是一种典型的 G 蛋白偶联受体 (GPCR), 其下游经典的 G_s -腺苷酸环化酶-环腺苷酸一磷酸 (cAMP)-蛋白激酶 A (PKA) 信号通路会引起和代谢调节、肌肉收缩、细胞生长、细胞凋亡相关的一系列蛋白磷酸化, 从而引起相应的细胞应答。 β 肾上腺素受体可以分为 β_1 、 β_2 、 β_3 三个亚型。 β_1 肾上腺素受体主要在心脏组织分布, β_2 肾上腺素受体在肝脏、骨骼肌、心脏和平滑肌都有表达。 β_1 和 β_2 肾上腺素受体是哺乳动物心脏中主要的 β 肾上腺素受体亚型, 在疾病中发挥着重要的作用。

接受日期: 2017-02-07

*** 通讯作者:** 肖瑞平, 教授;

研究方向: 心血管及代谢疾病的基础和转化研究;

Tel: 010-62757243; **E-mail:** xiaor@pku.edu.cn

激活 β 肾上腺素受体对心脏功能有重要意义。 β 肾上腺素受体受交感神经系统和血液中儿茶酚胺刺激, 参与外周血液循环、代谢调控、肌肉收缩、中枢神经系统活动等过程^[5]。心脏交感神经释放的去甲肾上腺素是肾上腺素受体信号通路主要的信号分子, 肾上腺素释放的肾上腺素对肾上腺素受体也有一定作用。 β_1 肾上腺素受体的激活可介导 G_s -腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 信号通路。在心室肌细胞中, PKA 可以使受磷蛋白、L 型钙通道、雷诺定受体、肌钙蛋白 I 和肌球蛋白结合蛋白 C 磷酸化, 最终导致细胞质钙离子浓度的瞬间升高和心肌细胞收缩能力增加。同样, β_2 肾上腺素受体在心肌收缩方面也有重要作用^[6], 但与 β_1 肾上腺素受体不同, 除了激活 G_s -腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 信号通路外, β_2 肾上腺素受体还能和具有百日咳毒素 (PTX) 敏感性的 G_i 蛋白偶联^[7]。

1.2 心衰时 β 肾上腺素受体信号转导机制

心脏受到刺激时, β 肾上腺素受体的激活可显著增加心肌收缩能力, 是最有效的增加心输出量的方式^[8]。但持续激活 β 肾上腺素受体会引起受体脱敏, 导致心脏的一系列病理性重塑, 如心肌细胞肥大、凋亡, 最终导致心力衰竭。持续激活 β_1 肾上腺素受体会影响细胞内钙离子水平, 细胞内钙离子浓度增加会激活 CaMKII, 引起线粒体释放细胞色素 C, 激活 Caspase-9, 引起细胞凋亡^[9]。

相反, 激活 β_2 肾上腺素受体可以减少心肌细胞凋亡。Mangmool 等^[10]的研究表明, 激活 β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路不会引起心肌细胞凋亡, 因为只有 β_1 肾上腺素受体的 C 端可以特异性和 β -arrestin-CaMKII-Epac1 蛋白复合体结合。此外, 关于 β_2 肾上腺素受体- G_i 信号通路在心肌细胞凋亡中的作用仍有争议。之前的研究表明, β_2 肾上腺素受体- G_i - $G_{\beta\gamma}$ -PI3K-AKT 信号通路具有抗心肌细胞凋亡作用^[11]。用拮抗剂阻断 β_2 肾上腺素受体- G_i - $G_{\beta\gamma}$ -PI3K-AKT 这个信号通路的任意一个分子都会降低 β_2 肾上腺素受体的心肌保护作用^[12]。 β_2 肾上腺素受体- G_i 信号通路可以认为是细胞生存和胞内 cAMP 含量调节的平衡机制。然而, G_i 也会介导 G 蛋白偶联受体激酶 2 (GRK2) 引起的心肌重塑和心力衰竭^[13-14]。从分子机制上看, G_i 通路的激活还会抑制腺苷酸环化酶的活性, 从而降低心肌细胞内 cAMP 的含量, 抑制心肌收缩。

长期激活 β_1 和 β_2 肾上腺素受体对于心肌细胞的生

长也有相反的作用。Morisco 等^[15]证明 β_1 肾上腺素受体介导的心肌肥大与 cAMP-PKA 或 ERK 激活都无关, 而是需要 CaMKII。CaMKII 在心肌肥大方面的重要作用已经被实验证明, 在离体心肌细胞激活 CaMKII, 会导致心钠素的表达增加, 心钠素是心肌肥大的一个标志, 说明 CaMKII 可以介导 β_1 肾上腺素受体引起的心肌重塑^[16]。激活 β_1 肾上腺素受体可引起乳鼠和成鼠心肌细胞的肥大, 激活 β_2 肾上腺素受体则无此作用。Schäfer 等^[17]的成鼠心肌细胞实验证明, β_2 肾上腺素受体的激动可能会抑制 β_1 肾上腺素受体介导的心肌细胞肥大。

2 β_2 肾上腺素受体作为慢性心衰治疗靶点的研究近况

关于 β 肾上腺素受体与慢性心力衰竭的关系已有很多研究。20 世纪 60 年代初到 80 年代中期, 科学家认为 β 肾上腺素受体介导的收缩反应的降低会导致慢性心力衰竭^[18]。但是这种观点逐渐衰落, 因为人们发现 β_1 肾上腺素受体激动剂虽然具有正性肌力作用却会导致死亡^[19]。此外, 还有研究发现, 一些 β 肾上腺素受体拮抗剂可以提高心脏功能, 降低慢性心衰患者死亡率。随着人们对 β_1 和 β_2 肾上腺素受体的深入了解, 特别是这两种受体在心肌细胞损伤方面相反的作用, 对 β 肾上腺素受体在慢性心力衰竭中的作用机制有了更深的认识。

对于心衰, 其治疗目的是为了缓解心衰症状, 提高运动耐量, 以及防止临床综合征的发展。除了改善生活方式、手术治疗等, 药物治疗在心衰治疗中有重要意义。根据对心衰的病理机制的认识, 目前治疗心衰的药物包括: 加强心肌收缩的正性肌力药物; 扩张血管及逆转心肌肥厚的血管紧张素转化酶抑制剂、 β 肾上腺素受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂, 以及降低前后负荷的利尿剂和血管扩张剂^[20]。

2.1 β 肾上腺素受体拮抗剂

β 肾上腺素受体拮抗剂的心血管保护作用是 1970 年左右提出的^[21]。历史上, β 肾上腺素受体拮抗剂的发展经历了 3 个不同阶段, 产生了治疗慢性心力衰竭的 3 代不同的 β 肾上腺素受体拮抗剂^[22]。尽管所有的 β 肾上腺素受体拮抗剂都可以阻断 β 肾上腺素受体信号传导, 但它们的临床效果各不相同。

普萘洛尔, 商品名心得安, 是第 1 代 β 肾上腺素

受体拮抗剂, 对 β_1 和 β_2 肾上腺素受体有很高的亲和性, 对 α_1 肾上腺素受体无影响。20% 以上慢性心衰病人对第 1 代 β 肾上腺素受体拮抗剂耐药, 究其原因是患者的心脏收缩功能变弱, 后负荷增加。

美托洛尔为第 2 代 β 肾上腺素受体拮抗剂的代表药物, 是一种 β_1 肾上腺素受体选择性拮抗剂, 其可避免对外周和肺的副作用。美托洛尔对 β_1 肾上腺素受体的选择性是 β_2 肾上腺素受体的 80 倍左右。治疗心衰的另一个第 2 代 β 肾上腺素受体拮抗剂是比索洛尔, 其对 β_1 肾上腺素受体的选择性是 β_2 肾上腺素受体的 120 倍。第 2 代 β 肾上腺素受体拮抗剂对 α 肾上腺素受体也无影响。

第 3 代 β 肾上腺素受体拮抗剂也称为血管舒张型 β 肾上腺素受体拮抗剂, 如卡维地洛和布新洛尔, 主要用于治疗高血压。在临床有效的剂量下, 卡维地洛对 β_1 和 β_2 肾上腺素受体之间的选择性不是很强^[23]; 该药对 α_1 肾上腺素受体也有亲和性^[24]。因此, 卡维地洛是 $\alpha_1/\beta_1/\beta_2$ 三种肾上腺素受体的拮抗剂。第 3 代药物扩张血管的活性主要与其拮抗 α_1 肾上腺素受体有关, 通过结合并阻断突触后膜 α_1 肾上腺素受体信号通路, 扩张血管、降低外周血管阻力; 阻断 β 肾上腺素受体则可以抑制肾脏分泌肾素, 阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 产生降压作用。因此, 对于充血性心衰患者, 第 3 代肾上腺素受体拮抗剂疗效优于第 1 代和第 2 代药物。

2.2 β_2 肾上腺素受体激动剂联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂

在心脏缺血再灌注损伤以及心肌肥大发展到代偿性心力衰竭的过程中, 都有细胞凋亡发生^[25-26]。Wencker 等^[27]研究表明, 很低程度的细胞凋亡就足以导致扩张性心肌病, 甚至威胁生命。由于心肌细胞凋亡是慢性心力衰竭的一个引发因素, 可以寻找抑制心肌细胞凋亡的方法来治疗慢性心力衰竭。

对于慢性心衰, 儿茶酚胺类物质的副作用主要与 β_1 肾上腺素受体有关^[28], 过表达 β_1 肾上腺素受体或激动 β_1 肾上腺素受体会导致心肌细胞凋亡、肥大、纤维化及心衰出现^[29]。

尽管 β_2 肾上腺素受体并不是心脏中主要的肾上腺素受体亚型, 其在心肌收缩、代谢、心肌凋亡和心律失常方面却有重要的调节作用^[30]。在慢性心衰患者的心脏中, β_1 肾上腺素受体的表达下调约 50%, 使得 β_1 与 β_2 肾上腺素受体的比例从正常的 8:2 降低至心衰时

的 6:4^[31]。此时, 针对 β_2 肾上腺素受体的治疗更为关键。很多研究证明了 β_2 肾上腺素受体的心肌保护功能。Milano 等^[32]证明 β_2 肾上腺素受体转基因小鼠的心脏功能有明显提升, 且不会发生心脏疾病。Patterson 等^[33]用 β 肾上腺素受体激动剂异丙肾上腺素长期刺激 β_2 肾上腺素受体敲除的小鼠, 发现其可导致严重的心肌细胞凋亡。Bernstein 等^[34]的研究表明, 与 β_1 肾上腺素受体敲除小鼠相比, β_2 肾上腺素受体敲除小鼠在阿霉素处理后死亡率更高。Fujita 等^[35]通过大鼠心肌梗模型研究发现, 用 fenoterol 偏向性激动 β_2 肾上腺素受体可以在不影响心肌收缩能力的情况下, 减少心肌细胞凋亡。研究人员还发现, β_2 肾上腺素受体激动剂 clenbuterol 和 zinterol 可以保护心脏及心肌细胞, 减少不同刺激引起的心肌细胞凋亡^[36]。

一些动物实验揭示了 β_2 肾上腺素受体激动剂联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂治疗心衰的效果。2004 年, Ahmet 等^[37]首次通过大鼠扩张型缺血性心肌病模型证明, 连续 6 周使用 β_2 肾上腺素受体激动剂 fenoterol 联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂 metoprolol, 比单独使用 β_1 肾上腺素受体拮抗剂的治疗效果好, 模型动物的心室功能及细胞凋亡情况都有所改善。2008 年, Ahmet 等^[38]在同样的动物模型中研究发现, fenoterol 联合 metoprolol 组模型动物的生存曲线有明显改善, 其 1 年内的动物死亡率与未给药组分别为 67% 和 33%, 治疗效果比单独使用 β_2 肾上腺素受体激动剂或单独使用 β_1 肾上腺素受体拮抗剂都要好, 对心脏结构和功能都有明显改善。临床上常用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂治疗心衰, Ahmet 等^[39]通过大鼠心肌梗死模型发现, β_1 肾上腺素受体拮抗剂联合 β_2 肾上腺素受体激动剂相比于 β_1 肾上腺素受体拮抗剂联合血管紧张素转化酶抑制剂, 在降低死亡率方面有类似的效果, 且前者在心肌重塑方面有更好的疗效。Indacaterol 是一种新型超长效 β_2 肾上腺素受体激动剂^[40], Rinaldi 等^[41]发现联合使用 indacaterol 和 metoprolol 可改善心脏功能, 防止心肌重塑, 治疗效果优于单独使用 indacaterol 或 metoprolol。Clenbuterol 一般用于哮喘治疗, Soppa 等^[42-43]发现, clenbuterol 对于心肌收缩以及心肌细胞代谢均有益处。Navaratnarajah 等^[44]研究表明, 对于心衰大鼠, clenbuterol 和 metoprolol 联用比单独用药效果更好。Birks 等^[45]开展的临床研究表明, 对于需要左心室辅助器械的心衰病人, 器械治疗联合 β_2 肾上腺素受体激动

剂 clenbuterol 对于预防心肌萎缩有很好的疗效。

但是需要强调的是, 长期单独使用 β_2 肾上腺素受体激动剂如 fenoterol 尽管对心脏有益, 但会使 β_2 肾上腺素受体的表达水平降低^[46]。Ahmet 等^[38]于 2008 年也曾报道, 单独使用 fenoterol 对心脏的有益作用仅能持续 3 个月, 也反映出受体表达量降低对治疗效果的影响。但上述文献也提到, fenoterol 和 β_1 肾上腺素受体拮抗剂 metoprolol 联用时, β_2 肾上腺素受体的表达不会降低。考虑到 β_1 肾上腺素受体的心脏毒性作用以及 β_2 肾上腺素受体的心肌保护作用, β_2 肾上腺素受体激动剂与 β_1 肾上腺素受体拮抗剂联用可以作为心衰治疗的新策略。

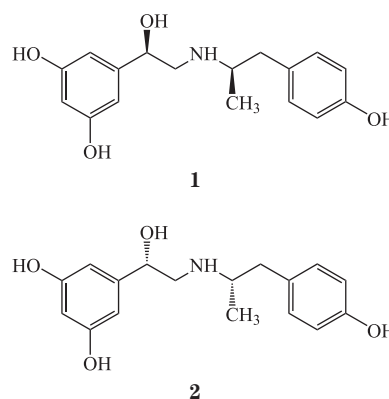
2.3 β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂

配体功能偏向性激动受体理论是近年来提出的, 由于 GPCR 信号通路的复杂性, 有一些配体可以特异性激活或抑制 GPCR 的某条信号通路而不影响该 GPCR 其他信号通路^[47]。配体结合后, GPCR 会发生构象改变, 影响与下游 G 蛋白或 β -arrestin 的结合情况。化学结构不同的配体与受体结合, 可能会引起 GPCR 形成不同的构象, 从而激活不同的信号通路。荧光光谱、X-射线晶体学、质谱、核磁共振、单分子力谱等方法都可以用于研究配体特异的受体构象^[48]。

通过研究配体和 GPCR 结合的功能偏向性, 可以在激动有利的信号通路的同时避免该受体副作用信号通路激活。 β_2 肾上腺素受体可以偶联 G_s 和 G_i 蛋白。Daaka 等^[49]和 Liu 等^[50]的研究认为需要 PKA 或 GRK 使 β_2 肾上腺素受体磷酸化才能结合 G_i 。但 Woo 等^[51]的研究表明, 单独磷酸化 β_2 肾上腺素受体不会引起 β_2 肾上腺素受体与 G_i 偶联, 比如用 β_2 肾上腺素受体- G_s 特异的激动剂可以使 β_2 肾上腺素受体被 PKA 和 GRK 磷酸化, 但并不会引起 G_i 偶联。因此, β_2 肾上腺素受体与下游 G 蛋白的偶联关系主要与配体有关。

目前研究认为, β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路与 β_1 肾上腺素受体- G_s 信号通路的生物学功能不同, β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路在增加心肌收缩的同时不会引起细胞凋亡。而 β_2 肾上腺素受体- G_i 信号通路在心脏的作用比较复杂, 甚至有可能促进心衰。2003 年, Xiao 等^[52]发现了 fenoterol 可以偏向性激动 β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路。基于对 β 肾上腺素受体信号通路的机制研究, 提出 β_1 肾上腺素受体拮抗剂与 β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路偏向性激动剂联用可以作为心衰治疗的新策略。

β_2 肾上腺素受体激动剂主要用于治疗支气管哮喘和肺阻塞等呼吸系统疾病^[53-54]。人们对于 β_2 肾上腺素受体激动剂治疗慢性心衰的探索始于 20 世纪 80 年代^[55-56]。Fenoterol 主要在欧洲和加拿大市场销售, 用于治疗支气管哮喘。Fenoterol 有 4 种光学异构体, 其中 R,R' -fenoterol (**1**) 对 β_2 肾上腺素受体- G_s 信号通路有较好的偏向性^[57-58]。临床上通常使用的是 R,R' -异构体和 S,S' -fenoterol (**2**) 组成的外消旋体治疗哮喘。外消旋的 fenoterol 可以增加心率但不影响血压。2014 年 4 月在美国完成的 I 期临床试验比较了 R,R' -fenoterol 和外消旋混合物的安全性、药代动力学特征及生物利用度。在该项双盲试验中, 给健康受试者服用不同剂量 R,R' -fenoterol 和外消旋混合物, 并检测了心率、血压、心脏功能等指标。2014 年 7 月在美国公开了关于 R,R' -fenoterol 的制备及用于充血性心衰治疗的专利^[59]。



研发新的信号通路偏向性配体是心血管疾病治疗的新方向。心衰时, 血液中的儿茶酚胺含量增加, β_1 肾上腺素受体下调, G_i 蛋白表达量上调, 长期激动 β_1 肾上腺素受体- G_s 信号通路和 β_2 肾上腺素受体- G_i 信号通路会引起心肌细胞死亡。Carvedilol 是临床常用的心血管药物, 研究发现 carvedilol 不仅可以抑制 β 肾上腺素受体的 G 蛋白信号通路, 还可以激活 β -arrestin 介导的 EGFR-ERK 心脏保护通路^[60]。Carvedilol 激活心脏保护通路使得该药物相比于其他只能发挥 β 肾上腺素受体抑制功能的药物有更好的临床作用, 可以认为 carvedilol 的临床效果主要是由 β -arrestin 通路偏向性介导的^[61]。考虑到心衰时 β_2 肾上腺素受体表达量不变, 偏向性激动 β_2 肾上腺素受体 β -arrestin 信号通路可以发挥抗凋亡和增加心肌收缩的功能, 是治疗心衰的新策略。

2.4 可用于研究心衰治疗的 β_2 肾上腺素受体激动剂

β_2 肾上腺素受体激动剂常用于治疗哮喘, 可

以分为短效 β_2 肾上腺素受体激动剂如沙丁胺醇 (salbutamol) 以及长效 β_2 肾上腺素受体激动剂如沙美特罗 (salmeterol) 和福莫特罗 (formoterol) 等。 β_2 肾上腺素受体基因多态性与药效密切相关, 特别是随着测序技术的普及, 可以根据基因型更有针对性地选择适合病人的药物。有关基因多态性的综述可参考其他文献^[62], 本节重点讨论新型 β_2 肾上腺素受体激动剂。 β_2 肾上腺素受体的 164 位苏氨酸突变会影响沙丁胺醇与受体的结合, Bandar 等^[63] 筛选了 400 万种化合物, 并找到一个对 β_2 肾上腺素受体突变体仍有亲和活性的化合物 CACPD2011a-0001278239, 对于有该突变的患者有同样的潜在疗效。Olodaterol 是一种新型长效 β_2 肾上腺素受体激动剂, 于 2013 年获得批准用于慢性支气管炎和肺气肿治疗, 但对于哮喘患者的安全性还未确定^[64]。Abediterol 是一种新型长效 β_2 肾上腺素受体激动剂, IIa 期临床研究结果证明其有良好的支气管扩张作用, 并且符合药物的安全性和耐受性^[65-66]。阿斯利康公司的 AZD3199 是一种新型超长效 β_2 肾上腺素受体激动剂,

II 期临床试验显示其毒副作用比福莫特罗更低^[67-68]。

未来的研究可通过这些新的 β_2 肾上腺素受体激动剂及其衍生物筛选合适的 β_2 肾上腺素受体功能偏向性激动剂, 用于临床验证 β_2 肾上腺素受体激动剂联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂治疗心衰的效果。

3 结语与展望

关于 β 肾上腺素受体在心衰疾病发生过程中作用的研究由来已久, 从最初认识到正性肌力药物的心脏毒性发展到现在的 β 肾上腺素受体拮抗剂, 经历了反复的理论研究和临床实践。由于肾上腺素信号通路的复杂性以及对于不同疾病情况的考虑, 需要平衡好不同受体的心脏毒性及心脏保护作用。可以从现有的 β_2 肾上腺素受体激动剂及其衍生物中筛选合适的 β_2 肾上腺素受体信号通路偏向性激动剂, 同时考虑患者的 β 肾上腺素受体基因多态性, 选择最有效的治疗方案, 用更多的临床证据证明 β_2 肾上腺素受体激动剂联合 β_1 肾上腺素受体拮抗剂治疗心衰的可行性。

[参考文献]

- [1] Roger V L. Epidemiology of heart failure [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (6): 646-659.
- [2] Lee V C, Rhew D C, Dylan M, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction [J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141 (9): 693-704.
- [3] Beckwith C, Munger M A. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on ventricular remodeling and survival following myocardial infarction [J]. *Ann Pharmacother*, 1993, 27 (6): 755-766.
- [4] Bristow M R, Ginsburg R, Minobe W A, et al. Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307 (4): 205-211.
- [5] Woo A Y, Xiao R P. β -Adrenergic receptor subtype signaling in heart: from bench to bedside [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33 (3): 335-341.
- [6] Xiao R P, Hohl C, Altschuld R, et al. β_2 -adrenergic receptor-stimulated increase in cAMP in rat heart cells is not coupled to changes in Ca^{2+} dynamics, contractility, or phospholamban phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269 (29): 19151-19156.
- [7] Xiao R P, Ji X, Lakatta E G. Functional coupling of the β_2 -adrenoceptor to a pertussis toxin-sensitive G protein in cardiac myocytes [J]. *Mol Pharmacol*, 1995, 47 (2): 322-329.
- [8] Xiao R P, Zhu W, Zheng M, et al. Subtype-specific β -adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25 (7): 358-365.
- [9] Hotchkiss R S, Strasser A, McDunn J E, et al. Cell death [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (16): 1570-1583.
- [10] Mangmool S, Shukla A K, Rockman H A. β -Arrestin-dependent activation of Ca^{2+} /calmodulin kinase II after β_1 -adrenergic receptor stimulation [J]. *J Cell Biol*, 2010, 189 (3): 573-587.
- [11] Chesley A, Lundberg M S, Asai T, et al. The β_2 -adrenergic receptor delivers an antiapoptotic signal to cardiac myocytes through G_i dependent coupling to phosphatidylinositol 3'-kinase [J]. *Circ Res*, 2000, 87 (12): 1172-1179.
- [12] Zhu W Z, Zheng M, Koch W J, et al. Dual modulation of cell survival and cell death by β_2 -adrenergic signaling in adult mouse cardiac myocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98 (4): 1607-1612.
- [13] Zhu W, Petrashevskaya N, Ren S, et al. G_i-biased beta2AR signaling links GRK2 upregulation to heart failure [J]. *Circ Res*, 2012, 110 (2): 265-274.
- [14] Raake P W, Vinge L E, Gao E, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 ablation in cardiac myocytes before or after myocardial infarction prevents heart failure [J]. *Circ Res*, 2008, 103 (4): 413-422.
- [15] Morisco C, Zebrowski D C, Vatner D, et al. beta-adrenergic cardiac hypertrophy is mediated primarily by the beta1-subtype in the rat heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2001, 33 (3): 561-573.
- [16] Colomer J M, Means A R. Chronic elevation of calmodulin in the ventricles of transgenic mice increases the autonomous activity of calmodulin-dependent protein kinase II, which regulates atrial natriuretic factor gene expression [J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14 (8): 1125-1136.
- [17] Schäfer M, Frischkopf K, Taimor G, et al. Hypertrophic effect of selective β_1 -adrenoceptor stimulation on ventricular cardiomyocytes

- from adult rat [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2000, 279 (2): 495-503.
- [18] Braunwald E, Bristow M R. Congestive heart failure: fifty years of progress [J]. *Circulation*, 2000, 102 (20 Suppl 4): IV14-IV23.
- [19] O'Connor C M, Gattis W A, Uretsky B F, *et al*. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST) [J]. *Am Heart J*, 1999, 138 (1 Pt 1): 78-86.
- [20] Ramani G V, Uber P A, Mehra M R. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85 (2): 180-195.
- [21] Yusuf S, Peto R, Lewis J, *et al*. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1985, 27 (5): 335-371.
- [22] Bristow M R. Treatment of chronic heart failure with β -adrenergic receptor antagonists: a convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology [J]. *Circ Res*, 2011, 109 (10): 1176-1194.
- [23] Yoshikawa T, Port J D, Asano K, *et al*. Cardiac adrenergic receptor effects of carvedilol [J]. *Eur Heart J*, 1996, 17 (suppl B): 8-16.
- [24] Bristow M R, Larrabee P, Minobe W, *et al*. Receptor pharmacology of carvedilol in the human heart [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 19 (suppl 1): S68-S80.
- [25] Olivetti G, Abbi R, Quaini F, *et al*. Apoptosis in the failing humans heart [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336 (16): 1131-1141.
- [26] Li Z, Bing O H, Long X, *et al*. Increased cardiomyocyte apoptosis during the transition to heart failure in the spontaneously hypertensive rat [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272 (5 Pt 2): H2313-H2319.
- [27] Wencker D, Chandra M, Nguyen K, *et al*. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (10): 1497-1504.
- [28] Bristow M R, Feldman A M, Adams K F Jr, *et al*. Selective versus nonselective β -blockade for heart failure therapy: are there lessons to be learned from the COMET trial? [J]. *J Card Fail*, 2003, 9 (6): 444-453.
- [29] Zhu W Z, Wang S Q, Chakir K, *et al*. Linkage of β_1 -adrenergic stimulation to apoptotic heart cell death through protein kinase A-independent activation of Ca^{2+} /calmodulin kinase [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (5): 617-625.
- [30] Pérez-Schindler J, Philp A, Hernandez-Cascales J. Pathophysiological relevance of the cardiac β_2 -adrenergic receptor and its potential as a therapeutic target to improve cardiac function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698 (1/2/3): 39-47.
- [31] Bristow M R, Ginsburg R, Umans V, *et al*. Beta1- and beta2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure [J]. *Circ Res*, 1986, 59 (3): 297-309.
- [32] Milano C A, Allen L F, Rockman H A, *et al*. Enhanced myocardial function in transgenic mice overexpressing the beta2-adrenergic receptor [J]. *Science*, 1994, 264 (5158): 582-586.
- [33] Patterson A J, Zhu W, Chow A, *et al*. Protecting the myocardium: a role for the beta2 adrenergic receptor in the heart [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (4): 1041-1048.
- [34] Bernstein D, Fajardo G, Zhao M, *et al*. Differential cardioprotective/cardiotoxic effects mediated by beta-adrenergic receptor subtypes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289 (6): H2441-2449.
- [35] Fujita T, Ishikawa Y. Apoptosis in heart failure—the role of the beta-adrenergic receptor-mediated signaling pathway and p53-mediated signaling pathway in the apoptosis of cardiomyocytes [J]. *Circ J*, 2011, 75 (8): 1811-1818.
- [36] Xydas S, Kherani A R, Chang J S, *et al*. Beta(2)-adrenergic stimulation attenuates left ventricular remodeling, decreases apoptosis, and improves calcium homeostasis in a rodent model of ischemic cardiomyopathy [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317 (2): 553-561.
- [37] Ahmet I, Krawczyk M, Heller P, *et al*. Beneficial effects of chronic pharmacological manipulation of beta-adrenoreceptor subtype signaling in rodent dilated ischemic cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2004, 110 (9): 1083-1090.
- [38] Ahmet I, Krawczyk M, Zhu W, *et al*. Cardioprotective and survival benefits of long-term combined therapy with beta2 adrenoreceptor (AR) agonist and beta1 AR blocker in dilated cardiomyopathy postmyocardial infarction [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325 (2): 491-499.
- [39] Ahmet I, Morrell C, Lakatta E G, *et al*. Therapeutic efficacy of a combination of a beta1-adrenoreceptor (AR) blocker and beta2-AR agonist in a rat model of postmyocardial infarction dilated heart failure exceeds that of a beta1-AR blocker plus angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331 (1): 178-185.
- [40] Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, *et al*. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD [J]. *Respir Med*, 2013, 107 (6): 848-853.
- [41] Rinaldi B, Donniacuo M, Sodano L, *et al*. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β_1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodeling [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (14): 3627-3637.
- [42] Soppa G K, Smolenski R T, Latif N, *et al*. Effects of chronic administration of clenbuterol on function and metabolism of adult rat cardiac muscle [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288 (3): H1468-H1476.
- [43] Soppa G K, Lee J, Stagg M A, *et al*. Role and possible mechanisms of clenbuterol in enhancing reverse remodelling during mechanical unloading in murine heart failure [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77 (4): 695-706.
- [44] Navaratnarajah M, Siedlecka U, Ibrahim M, *et al*. Impact of combined clenbuterol and metoprolol therapy on reverse remodelling during mechanical unloading [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e92909.
- [45] Birks E J, Tansley P D, Hardy J, *et al*. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (18): 1873-1884.
- [46] Talan M I, Ahmet I, Xiao R P, *et al*. β_2 AR agonists in treatment of

- chronic heart failure: long path to translation [J]. *Mol Cell Cardiol*, 2011, 51 (4): 529-533.
- [47] Violin J D, Lefkowitz R J. Beta-arrestin-biased ligands at seven-transmembrane receptors [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28 (8): 416-422.
- [48] Woo A Y, Song Y, Zhu W, *et al.* Advances in receptor conformation research the quest for functionally selective conformations focusing on the β_2 -adrenoceptor [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172 (23): 5477-5488.
- [49] 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 [J]. *Nature*, 1997, 390 (6655): 88-91.
- [50] Liu R, Ramani B, Soto D, *et al.* Agonist dose-dependent phosphorylation by protein kinase A and G protein-coupled receptor kinase regulates beta2 adrenoceptor coupling to G(i) proteins in cardiomyocytes [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (47): 32279-32287.
- [51] Woo A Y, Jozwiak K, Toll L, *et al.* Tyrosine 308 is necessary for ligand-directed G_s-biased signaling of β_2 -adrenoceptor [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (28): 19351-19363.
- [52] Xiao R P, Zhang S J, Chakir K, *et al.* Enhanced G(i) signaling selectively negates beta2-adrenergic receptor (AR) – but not beta1-AR-mediated positive inotropic effect in myocytes from failing rat hearts [J]. *Circulation*, 2003, 108 (13): 1633-1639.
- [53] Giembycz M A, Kaur M, Leigh R, *et al.* A Holy Grail of asthma management: toward understanding how long-acting beta(2)-adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153 (6): 1090-1104.
- [54] Kramer J M. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists-the influence of values [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360 (16): 1592-1595.
- [55] Irmer M, Wollschläger H, Just H. Treatment of severe congestive heart failure with the beta-agonist fenoterol (author's transl) [J]. *Klin Wochenschr*, 1981, 59 (12): 639-645.
- [56] Mügge A, Posselt D, Reimer U, *et al.* Effects of the beta2-adrenoceptor agonists fenoterol and salbutamol on force of contraction in isolated human ventricular myocardium [J]. *Klin Wochenschr*, 1985, 63 (1): 26-31.
- [57] Beigi F, Bertucci C, Zhu W, *et al.* Enantioselective separation and online affinity chromatographic characterization of *R,R*- and *S,S*-fenoterol [J]. *Chirality*, 2006, 18 (10): 822-827.
- [58] Woo A Y, Wang T B, Zeng X, *et al.* Stereochemistry of an agonist determines coupling preference of beta2-adrenoceptor to different G proteins in cardiomyocytes [J]. *Mol Pharmacol*, 2009, 75 (1): 158-165.
- [59] Wainer I W, Zhu W Z, Chakir K, *et al.* Preparation of (r,r)-fenoterol and (r,r)-or (r,s)-fenoterol analogues and their use in treating congestive heart failure: US, 20140187645 A1 [P]. 2014-07-03.
- [60] Patel C B, Noor N, Rockman H A. Functional selectivity in adrenergic and angiotensin signaling systems [J]. *Mol Pharmacol*, 2010, 78 (6): 983-992.
- [61] DeWire S M, Violin J D. Biased ligands for better cardiovascular drugs: dissecting G-protein-coupled receptor pharmacology [J]. *Circ Res*, 2011, 109 (2): 205-216.
- [62] Ortega V E. Pharmacogenetics of beta2 adrenergic receptor agonists in asthma management [J]. *Clin Genet*, 2014, 86 (1): 12-20.
- [63] Bandar S, Alvala M, Akka J, *et al.* Identification of small molecule as a high affinity β_2 agonist promiscuously targeting wild and mutated (Thr164Ile) β_2 adrenergic receptor in the treatment of bronchial asthma [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22 (34): 5221-5233.
- [64] Gibb A, Yang L P. Olodaterol: first global approval [J]. *Drugs*, 2013, 73 (16): 1841-1846.
- [65] Beier J, Fuhr R, Massana E, *et al.* Abediterol (LAS100977), a novel long-acting β_2 -agonist: efficacy, safety and tolerability in persistent asthma [J]. *Respir Med*, 2014, 108 (10): 1424-1429.
- [66] Beier J, Pujol H, Seoane B, *et al.* Abediterol, a novel long-acting β_2 -agonist: bronchodilation, safety, tolerability and pharmacokinetic results from a single-dose, dose-ranging, active-comparator study in patients with COPD [J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16 (1): 102.
- [67] Bjermer L, Rosenborg J, Bengtsson T, *et al.* Comparison of the bronchodilator and systemic effects of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, with formoterol in patients with asthma [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2013, 7 (5): 264-271.
- [68] Kuna P, Ivanov Y, Trofimov V I, *et al.* Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study [J]. *Respir Res*, 2013, 14: 64.



[专家介绍] 肖瑞平:教授,北京大学分子医学研究所所长,长江特聘教授、国家杰出青年基金获得者、国家“千人计划”特聘专家,北京大学终身讲席教授。1987年于同济医科大学生理学系获医学硕士学位;1995年获得马里兰大学生物学博士学位,2003年获聘NIH终身资深研究员,2003—2010年任美国NIH高级研究员,2003年至今(于2010年全职回国)任北京大学分子医学研究所所长。1999年至今任《*Journal of Molecular and Cellular Cardiology*》编委,同时还担任新创刊的《*Disease Models and Mechanisms*》的首任编委。2014年任《*New England Journal of Medicine*》副主编。2015年任《*药学进展*》副主编。

肖瑞平教授兼具分子生物学和转化医学背景,是心血管疾病及代谢疾病研究领域的国际著名专家。曾主持科技部973项目“重大心血管病相关GPCR新药物靶点的基础研究”,以基础医学研究为主,重视学科交叉,走基础与临床相结合之路,在基因、蛋白质和整体水平上探讨心血管及代谢疾病的发病机理及临床防治,研究工作得到了国际心血管研究及受体信号转导领域同行的广泛认同。迄今已在国际顶级学术期刊《*Nature*》、《*Nature Cell Biology*》、《*Journal of Clinical Investigation*》、《*PNAS*》等发表论文160余篇,引用8000余次。肖瑞平教授有效整合分子医学研究所在心血管疾病机理研究、药理及灵长类动物模型等方面的优势和潜力,为推动心血管及代谢疾病药理基础研究和临床转化作出了重要贡献。