

· 综述 ·

肾上腺素 β_3 受体基因多态性与肥胖、胰岛素抵抗及高血压

赵晓涛 霍勇

肾上腺素 β_1 及 β_2 受体已经为人们所熟知,近年来关于肾上腺素 β_3 受体 (β_3 -adrenergic receptor, $\text{ADR}\beta_3$) 的研究也越来越多。 $\text{ADR}\beta_3$ 首先在大网膜和皮下脂肪组织中发现,1989年采用火鸡 β_1 -AR 与人 β_2 -AR 基因的完整编码区筛选人基因文库,得到 $\text{ADR}\beta_3$ 基因克隆。随后对 $\text{ADR}\beta_3$ 的药理学研究发现, $\text{ADR}\beta_3$ 的高选择性激动剂可作为抗肥胖和抗糖尿病的药物,进而在动物模型中证明 $\text{ADR}\beta_3$ 与脂肪分解和生热作用相关。近年来对 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 Trp64Arg 多态性与肥胖、胰岛素抵抗、高血压的关系的研究有许多阳性发现。

1 肾上腺素 β_3 受体的发现、结构、分布及功能

儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 通过和不同的肾上腺素受体亚型结合介导了一系列组织特异的反应,包括刺激脂肪细胞的脂解作用。起初,CA 的这种作用被认为仅通过 β_1 和 β_2 肾上腺素受体介导。然而,这种早期的分类不能充分解释大鼠棕色和白色脂肪的生热作用和脂解作用。Lonnqvist 等^[1]应用高浓度的 CGP12177 (β_1 和 β_2 肾上腺素受体拮抗剂) 阻断了 95% 的 β_1 和 β_2 肾上腺素受体的功能,在人类脂肪细胞仍发现脂解作用,为第三种 β 肾上腺素受体的存在提供了有力的证据,也说明 CGP121777 在人类脂肪细胞引起的脂解作用主要通过 $\text{ADR}\beta_3$ 介导,并从 mRNA 水平证明了功能性 $\text{ADR}\beta_3$ 的存在。

$\text{ADR}\beta_3$ 是 G 蛋白耦联受体家族的成员,同样具有特征性的 7 个跨膜区。其结构包括:(1)细胞外区域,在细胞外氨基端含有若干糖基化位点,细胞外环中的某些半胱氨酸可通过二硫键来稳定配体结合袋;(2)跨膜区^[2],其功能与配体结合功能有关;(3)细胞内区域,决定受体激动后与 G 蛋白的耦联。

$\text{ADR}\beta_3$ 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 $\text{ADR}\beta_3$ 存在。研究人类组织中 $\text{ADR}\beta_3$ mRNA 的转录时发现, $\text{ADR}\beta_3$ mRNA 广泛存在于婴幼儿肾周棕色脂肪组织, $\text{ADR}\beta_3$ 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。

$\text{ADR}\beta_3$ 的功能,最初是因药理学研究发现,在人类和啮齿类动物, $\text{ADR}\beta_3$ 激动剂有潜在的抗肥胖和抗糖尿病的作用,才受到重视的。研究并认为 $\text{ADR}\beta_3$ 与脂肪代谢的调控有关,包括消化道脂肪的吸收,甘油三酯的储藏和脂肪组织的动员等。因此可能和经儿茶酚胺介导的能量贮存的初始步骤相关。1996年, Gauthier 等^[3]用外科手术和心脏移植中活检得到的人心室标本,首次在人心室肌中检测到了 $\text{ADR}\beta_3$ 的 mRNA 存在,并在功能实验中发现 $\text{ADR}\beta_3$ 介导负性变力效力。Chaudry 等^[4]认为,由于 $\text{ADR}\beta_3$ 的相对不易减敏,因此在心衰患者的心功能损伤进展中,它所介导的负性变力效应同 $\text{ADR}\beta_1$ 减敏和 $\text{ADR}\beta_2$ 解耦联相互协调,一起发挥作用。Cheng 等^[5]发现在起搏器诱导心衰模型的心脏, $\text{ADR}\beta_3$ 的 mRNA 的表达增加和功能增强,同心衰时心脏的抑制反应相关联。提示 $\text{ADR}\beta_3$ 在心衰中起着重要的作用。

2 $\text{ADR}\beta_3$ 基因及其多态性

1989年 Emorine 等采用火鸡 $\text{ADR}\beta_1$ 与人 $\text{ADR}\beta_2$ 基因的完整编码区筛选人基因文库,得到一种既不同于 $\text{ADR}\beta_1$ 又不同于 $\text{ADR}\beta_2$ 的基因克隆,其编码 402 个氨基酸,序列与人 $\text{ADR}\beta_1$ 及 $\text{ADR}\beta_2$ 基因分别仅有 50.7% 和 45.5% 相同。啮齿类和人 $\text{ADR}\beta_3$ 基因均位于 8 号染色体上,其中人位于 8P11~P12。 $\text{ADR}\beta_3$ 基因包括一个持续开放阅读框架,其功能是编码带有 7 个跨膜区的蛋白。

位于 $\text{ADR}\beta_3$ 基因第 64 个密码子的胞嘧啶到胸腺嘧啶的点突变 (W64R, 使色氨酸被精氨酸所替代) 首先在 Pima 印第安人中发现,最近在墨西哥,芬

作者单位:100020 北京市,首都医科大学附属朝阳医院心脏中心

作者简介:赵晓涛,女,医学硕士,住院医师

通讯作者:霍勇,电话:010-66530556

兰,法国白种人,日本人中都有报道。已经证明这一突变使限制性内切酶 *Bst*NI 的酶切位点(CC/WGG)消失^[6]。由于W64R点突变还产生了一个新的 *Msp*I 酶切位点(C/CGG),应用限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphisms, RFLP)检测更直接。W64R点突变等位基因频率在不同人群中差别很大,从0.04(法国人、加拿大人),0.08(瑞典人)到0.37(日本人)^[7]。W64R点突变引起的氨基酸改变位于 $\text{ADR}\beta_3$ 三个细胞内结构环的第一个环上,被认为对于受体向脂肪细胞表面的正确移动以及与Gs蛋白的结合是非常重要的。

3 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性与高血压等疾病相关性研究

$\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性与疾病相关性研究主要是其与肥胖和胰岛素抵抗以及高血压之间的关系,而肥胖和胰岛素抵抗在高血压的病因和发病机制中占有重要的地位。流行病学调查表明体重指数(BMI)与血压相关。肥胖引起血压升高的机制可能有血容量及心排血量增加,肾素-血管紧张素系统活性增高、肾上腺能活性增加、细胞膜离子转运功能缺陷等。向心性肥胖多见于男性,与胰岛素抵抗有关,常伴有高血压。

3.1 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性与肥胖、胰岛素抵抗之间的关系 肾上腺素系统通过刺激生热作用和白色、棕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 $\text{ADR}\beta_1$ 和 $\text{ADR}\beta_2$, $\text{ADR}\beta_3$ 在CA系统中的作用也应该被考虑到^[8]。 $\text{ADR}\beta_3$ 的缺陷在肥胖发病的病理生理中有重要的临床意义。内脏脂肪组织中的 $\text{ADR}\beta_3$ 表达增加,导致自由脂肪酸向门静脉转运增加与向心性肥胖者的能量失衡有关。可能因为它可引起信号传导和代谢调节改变,导致脂肪组织脂肪分解减少,静息代谢率提高,进而体脂过分增加。

Chaudry 等在350例日本人群中研究 $\text{ADR}\beta_3$ 基因的 W64R 多态性时发现, $\text{ADR}\beta_3$ 基因可能是日本人肥胖和高胰岛素血症/胰岛素抵抗的相关致病基因。近来有作者建议将 $\text{ADR}\beta_3$ 基因的 W64R 多态性作为肥胖的日本妇女减轻体重困难程度的预报因子^[9]。据报道 W64R 多态性与病态肥胖患者随年龄增长的体重增加以及非胰岛素依赖性糖尿病的早期发病和低代谢率相关^[10]。还有报道这一突变与

芬兰人的腹型肥胖和胰岛素抵抗有关^[10]。Soren 等^[11]在年轻的健康丹麦人中研究发现, R64R 纯和突变基因型者 BMI、甘油三酯、低密度脂蛋白明显增高,故认为 R64R 纯和突变基因型与肥胖相关,但此研究中 R64R 纯和突变基因型者仅3人,所以这一结果尚需大样本进一步证明。在此研究中同时测定了血浆肾上腺素和去甲肾上腺素水平,结果各基因型间无显著性差异。在中国人群中的研究报道显示,非糖尿病者 W64R 多态性与血脂、血糖、体重指数均无相关,在糖尿病组该多态性与 BMI、腰围、理想体重百分数(PDW)显著相关,从而认为中国人2型糖尿病患者中 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性参与体脂含量变动^[13]。但 Jacques 等^[7]的研究并未发现 W64R 与肥胖各表型相关。

另外 $\text{ADR}\beta_3$ 激动剂在人类和动物中都具有抗肥胖作用, $\text{ADR}\beta_3$ 基因敲除的小鼠有脂肪体积增加的趋势,也证明了 $\text{ADR}\beta_3$ 在肥胖中的作用^[6]。

3.2 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性与高血压之间的关系

NIDDM、肥胖、高血压病虽然均存在胰岛素抵抗,但其胰岛素抵抗是选择性的,它们仅在影响无氧代谢方面是共同的,而在影响其他代谢方面则各有差异(肥胖能影响脂肪氧化、糖有氧代谢、糖的输出、钾的摄取, NIDDM 能影响糖的有氧代谢、脂肪分解;高血压病仅影响糖的无氧代谢),所以 NIDDM、肥胖、高血压病虽然密切相关,但并不始终并存。故 $\text{ADR}\beta_3$ 基因变异可能为胰岛素抵抗、肥胖病(尤其是向心性肥胖)、NIDDM 和高血压病的共有致病因素之一^[14]。

Ringel 等^[15]研究德国2型糖尿病患者 W64R 突变与血压和血管并发症之间的关系时发现,这一突变与男性2型糖尿病患者的高血压相关联。而 Ikegami 等^[16]研究原发性高血压与胰岛素抵抗相关基因之间的关系时,未发现高血压伴或不伴高胰岛素血症的患者之间及高血压患者与正常对照者之间其 W64R 基因型频率有显著性差异。Takumi 等^[17]研究 $\text{ADR}\beta_3$ 基因多态性与体重、BMI、血压的关系时发现,肥胖妇女比非肥胖者基因突变频率明显高, W64W 基因型妇女比 W64R 基因型妇女的舒张压、BMI 以及体重明显增高。Kadowaki 等^[6]曾设想舒张压的增高是腹部脂肪增加的继发表现,并与胰岛素抵抗相关,但 Takumi 等^[17]研究结果显示 $\text{ADR}\beta_3$ W64R 多态性对血压的影响与腹部和全身脂肪无关,提示这一多态性对血管壁有一个直接的影响。

各家就 $\text{ADR}\beta_3$ 基因与体脂含量和变动、胰岛素

分泌及作用、糖脂代谢等一系列在病理生理上有因果关系的变量的研究结果并不一致,可能与不同的种族和实验设计以及样本大小有关。

4 展 望

主要位于脂肪组织的 $\text{ADR}\beta_3$, 与脂肪分解和生热作用相关, 以往的研究集中在其与肥胖、胰岛素抵抗及 NIDDM 的关系。在印第安人、日本人、芬兰人、法国人中的研究表明, W64R 基因型在肥胖的易感性、胰岛素抵抗及 NIDDM 的早期发病中均发挥着作用。因为原发性高血压与肥胖、高胰岛素血症常同时存在, 推测其间可能有共同的生理病理基础。因此研究中国人群 $\text{ADR}\beta_3$ 基因 W64R 多态性与原发性高血压之间的关系, 了解中国人群 W64R 基因型频率, 可以从胰岛素抵抗方面探讨原发性高血压发病的遗传机制, 寻找高血压发病的遗传易感性, 为高血压的早期预防及诊断治疗提供科学的依据, 具有一定的意义。

参 考 文 献

- 1 Lonnqvist F, Thorne A, Nilsson K, et al. Evidence of a functional β_3 -Adrenergic receptor in man. *Br J Clin Invest*, 1995, 95:1109-1116.
- 2 Emorine LJ, Feve B, Pairault J, et al. Structural basis for functional diversity of β_1 , β_2 and β_3 -adrenergic receptors. *Biochem Pharmacol*, 1991, 41:853-859.
- 3 Gauthier C, Tavernier G, Charpentier F, et al. Functional β_3 -Adrenergic receptor in human heart. *J Clin Invest*, 1996, 98:241.
- 4 Chaudry A, Granneman JG. Influence of cell type upon the desensitization of the β_3 -adrenergic receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 27:1253-1258.
- 5 Cheng CP, Tomihiko U, 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.
- 6 Kadowaki H, Yasuda K, Iwamoto K, et al. A mutation in the β_3 -adrenergic receptor genes association with obesity and hyperinsulinemia in Japanese subjects. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, 215:555-560.
- 7 Jacques G, Pascale M, Sonia R, et al. The Trp64Arg mutation of the β_3 -adrenergic receptor gene has no effect on obesity phenotypes in the Quebec family study and Swedish obese subjects cohorts. *J Clin Invest*, 1996, 98:2086-2093.
- 8 Mahmoudian M. The complex of human Gs protein with the β_3 adrenergic receptor: a computer-aided molecular modeling study. *J Mol Graphics*, 1994, 12:22-28.
- 9 Yoshida T, Sakane N, Umckawa T, et al. Mutation of β_3 -adrenergic receptor gene and response to treatment of obesity. *Lancet*, 1995, 346:1433-1434.
- 10 Walston J, Silver KD, Bogardus C, et al. Association of a polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*, 1995, 333:348-351.
- 11 Soren A, Urhammer J, Clausen O, et al. Insulin sensitivity and body weight changes in young white carriers of the codon 64 amino acid polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene. *Diabetes*, 1996, 45:1115-1120.
- 12 Clement K, Vaisse C, Manning BSJ, et al. Genetic variation in the β_3 -adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*, 1995, 333:352-354.
- 13 项坤三, 贾伟平, 陆惠娟, 等. β_3 -肾上腺素受体基因 Trp64Arg 突变对中国人体脂、血糖与血脂水平、胰岛素分泌及作用的影响. *中华医学遗传学杂志*, 1998, 15:337-340.
- 14 丁国宪, 沈捷, 陈家伟. 胰岛素抵抗的分子遗传学病因. *中华内科学杂志*, 1998, 37:390-392.
- 15 Ringel J, Kreutz R, Distler A, et al. The Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene is associated with hypertension in men with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens*, 2000, 13:1027-1031.
- 16 Ikegami H, Yamato E, Fujisawa T, et al. Analysis of candidate genes for insulin resistance in essential hypertension. *Hypertens Res*, 1996, 19(Suppl 1):S31-S34.
- 17 Takumi K, Kaciv G, Carey P, et al. The β_3 -adrenergic receptor gene Trp64Arg mutation is overrepresented in obese women. *Diabetes*, 1996, 45:1358-1363.

(收稿日期:2002-04-17)

(本文编辑 张和起)