肾上腺素受体与心血管疾病

关开行, 王文景, 李子健, 董尔丹*

北京大学第三医院心内科、血管医学研究所, 国家卫生健康委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 分子心血管学教育部重点实验室, 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191

* 联系人, E-mail: donged@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2020-03-16; 接受日期: 2020-04-21; 网络版发表日期: 2020-06-19

国家自然科学基金(批准号: 91939301, 81820108031)和北京市自然科学基金(批准号: 7172235, 7191013)资助

摘要 交感-肾上腺髓质系统在调节心血管活动中发挥至关重要的作用, 而肾上腺素受体是其发挥作用的门户。肾上腺素受体是G蛋白偶联受体家族的代表性受体, 介导了重要的生理信号功能。肾上腺素受体信号系统的异常是导致众多心血管疾病的主要机制, 因此也是临床用药的最主要靶点。本文回顾了肾上腺素受体的发现及其研究进展, 梳理了肾上腺素受体的信号转导系统及其与心血管疾病之间的关系, 为肾上腺素受体的进一步研究和心血管疾病的治疗提供了理论基础。

关键词 肾上腺素受体, 信号通路, 心血管疾病

肾上腺素受体(adrenergic receptor, AR)属于G蛋白偶联受体家族的代表性受体, 在调节心血管系统活动中发挥基础作用。肾上腺素受体介导的信号发生异常可促进心血管疾病的发生发展, 故对肾上腺素受体的研究一直是重中之重。阐明肾上腺素受体本身的特性及其与心血管疾病的关系, 将有助于优化心血管疾病的疗效。

1 肾上腺素受体的发现与分类

1.1 肾上腺素受体的发现与理论发展

肾上腺素受体的发现应先从受体学说的提出说起。英国生理学家Langley在1878年发现, 阿托品可以阻断毛果芸香碱对猫唾液的分泌作用, 又在1905年发

现, 烟碱能阻断箭毒对肌肉的兴奋作用, 于是他认为这几种药物应该是通过细胞膜上某种专一的作用区域来改变细胞反应, 并将这种专一的作用区域称为“接受物质”。这便是受体学说最早的起源。次年, Langley^[1]又发现肾上腺素所产生的刺激作用与刺激交感神经所产生的作用相似, 并认为交感神经的兴奋性介质就是肾上腺素(现知为去甲肾上腺素)。同年, Dale^[2]观察到肾上腺素对不同器官作用不同(兴奋或抑制), 同时认为升压是因为其作用于血管平滑肌纤维的某些组成部分, 而不是由于交感轴突末梢的直接激动, 于是首次引出肾上腺素受体的概念。

1948年, Ahlquist^[3]基于拟交感药物在血管的不同反应, 将肾上腺素受体分为 α 和 β 两种亚型(前者主血管收缩, 后者主血管舒张), 初步奠定了肾上腺素受体在

引用格式: 关开行, 王文景, 李子健, 等. 肾上腺素受体与心血管疾病. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 791–801

Guan K H, Wang W J, Li Z J, et al. Adrenergic receptors and cardiovascular diseases (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 791–801, doi: 10.1360/SSV-2020-0090

心血管系统的基础作用. 1962年, 虽然尚未克隆出肾上腺素受体, 但James研究出第一个 β 受体阻滞剂——普萘洛尔, 极大地提高了心血管疾病的疗效, 奠定了肾上腺素受体阻滞剂在心血管疾病治疗中的基石地位, 他也因此获得了1988年的诺贝尔生理学或医学奖. 至此, 人们对肾上腺素受体的本质产生了浓厚的兴趣, 进而加快了对肾上腺素受体的研究进程.

首先要解决的就是肾上腺素受体的亚分类问题. 1967年, Lands等人^[4]根据受体药理学特性的不同, 又进一步把 β -肾上腺素受体分为 β_1 -肾上腺素受体和 β_2 -肾上腺素受体两种亚型, 促使能特异性扩张支气管的 β_2 -肾上腺素受体选择性激动剂得以用于临床; 随后1974年, Langer^[5]又把 α 受体细分为 α_1 和 α_2 二个亚型, 揭示了递质释放的突触前调节机制. 虽然研究进展显著, 但因为尚未分离出确定的肾上腺素受体, 故其存在仍然受到许多质疑. 一直到1983年, Lefkowitz团队^[6]运用当时先进的放射性标记技术和亚细胞成分分离提纯技术, 终于找到了第一个 β -肾上腺素受体, 同时也证明了受体的独立存在. 在对肾上腺素受体的亚分类研究上, 我国科学家也做出了杰出贡献. 1987年, 韩启德等人^[7]首次证明 α_{1A} -肾上腺素受体和 α_{1B} -肾上腺素受体是 α_1 -肾上腺素受体的两个独立的功能性受体亚型, 并由此展开了 α_1 -肾上腺素受体对心血管系统作用的广泛研究^[8,9].

此后, 随着病理生理学的进展, 人们发现交感-肾

上腺髓质系统 in 高血压、心力衰竭等心血管疾病中扮演重要角色, 这促使以肾上腺素受体作为靶点的研究不断深入. 近年来, 随着分子生物学、结构生物学、分子影像学等学科的发展, 人们对肾上腺素受体的解析在基因水平、活性或非活性结构和功能机制方面不断深入. 运用活细胞单分子技术和全内反射荧光显微镜、光激活定位显微术、随机光学重建显微术、受激辐射耗尽显微术等超分辨成像方法, 已经能够在活细胞单分子水平观察肾上腺素受体及其下游分子的动力学参数. 此外, 冷冻电子显微镜、核磁共振等技术已经可以解析出肾上腺素受体与配体结合后, 甚至肾上腺素受体与下游信号分子结合后的活性高分辨率三维结构. 这些关于肾上腺素受体的功能、机制和结构上的突破, 为研制出新一代高效的肾上腺素受体相关药物提供了理论基础(表1).

1.2 肾上腺素受体分类的意义

从物种起源与进化的角度看, 肾上腺素受体必然会经历一个从无到有、从少到多、从简单到复杂的进化过程, 至今肾上腺素受体已分化出许多不同亚型. 事实上, 在物种的进化过程中, 最先出现的是 β -肾上腺素受体, 此后才出现了 α -肾上腺素受体. 因为 β -肾上腺素受体的激活可提高应激反应, 对于早期生物更好地适应外界环境起重要的作用. 而 α_1 、 α_2 -肾上腺素受体出现得较晚, 在头索类动物分化以后才广泛分布于各种

表 1 肾上腺素受体研究过程

Table 1 The research process of adrenergic receptors

时间	人物	贡献	参考文献
1906	Langley	发现(去甲)肾上腺素是交感神经的兴奋性介质	[1]
	Dale	提出肾上腺素受体的概念	[2]
1948	Ahlquist	将肾上腺素受体分为 α 、 β -肾上腺素受体	[3]
1962	James	发明第一个 β 受体阻滞剂	—
1967	Lands	将 β -肾上腺素受体分为 β_1 、 β_2 -肾上腺素受体	[4]
1974	Langer	将 α -肾上腺素受体分为 α_1 、 α_2 -肾上腺素受体	[5]
1983	Lefkowitz	分离出第一个 β -肾上腺素受体	[6]
1986	Kobilka	克隆出第一个 β_2 -肾上腺素受体基因	[10]
1987	韩启德	证明 α_{1A} 、 α_{1B} -肾上腺素受体是独立的功能性受体	[7]
2007	Kobilka	解析出第一个非活性 β_2 -肾上腺素受体的晶体结构	[11]
2011	Kobilka	解析出第一个活性 β_2 -肾上腺素受体的晶体结构	[12]
2019	Lefkowitz	解析出活性嵌合 β_2 -肾上腺素受体冷冻电镜结构	[13]

更高级的物种中, 是对 β -肾上腺素受体的补充, 利于中枢神经系统及血液循环中儿茶酚胺对机体的进一步精细调节^[14]. 现已发现 β -肾上腺素受体主要分为 β_1 、 β_2 和 β_3 -肾上腺素受体, β_4 -肾上腺素受体是否存在尚无定论. 而 α_1 -肾上腺素受体和 α_2 -肾上腺素受体均可进一步分为几种不同亚型, 即 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{1L} -肾上腺素受体和 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} -肾上腺素受体. 在人的心血管系统中, 肾上腺素受体并非全部亚型皆有分布, 分布上也不均匀, 且各亚型有不同的特性(表2). 其中, 心脏组织以 β_1 -肾上腺素受体和 β_2 -肾上腺素受体(8:2)为主, 还含有少数的 β_3 -肾上腺素受体和 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} -肾上腺素受体; 血管组织主要有 α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} -肾上腺素受体和 β_2 -肾上腺素受体, 且各血管之间也存在差异. 事实上, 肾上腺素受体各种亚型在心脏和器官血管上的结构性分布不对称, 与心血管系统的正常生理功能及应激状态下保持心、脑等重要脏器供血是辩证统一的, 有利于对心血管进行更加精细和有利的调节^[15-17].

2 肾上腺素受体的信号转导

2.1 G蛋白依赖性信号通路

α -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体均属于G蛋白偶联受体家族的成员, 顾名思义就是通过与G蛋白偶联来进行信号转导. G蛋白为鸟苷酸结合蛋白的简称, 是由 α 、 β 、 γ 三个亚基组成的异源三聚体, 被上游的肾上腺素受体激活后会解离为 α 及 $\beta\gamma$ 两部分. 其中, α 亚基是G蛋白的功能性亚单位, 根据结构和功能同源性可分为 $G_{i/o}$ 、Gs、 $G_{q/11}$ 和 $G_{12/13}$ ^[18]等几种不同的亚型; β 、 γ

亚基主要调节 α 亚基与肾上腺素受体的相互作用, 也可以与肾上腺素受体直接相互作用而激活下游效应^[19]. 肾上腺素受体与不同的G蛋白亚型偶联可产生不同的生物学效应. 在病理情况下, 肾上腺素受体偶联的G蛋白亚型和下游信号通路均会发生改变, 从而导致或加重疾病(图1).

(1) Gs蛋白介导的信号通路. Gs蛋白信号通路为肾上腺素受体-Gs-环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)-效应分子构成的通路. 如 β_1 -肾上腺素受体激活后可导致与之偶联的Gs蛋白解离出有活性的 α 亚基, 而后 α 亚基活化腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)以催化ATP生成cAMP. cAMP结合PKA后能激活PKA, 进而引起酶、离子通道和转录因子的活性发生变化, 从而引起细胞收缩并调节细胞生长代谢及基因表达等. 由此可见, Gs/PKA途径一般介导细胞的正向效应.

(2) Gi蛋白介导的信号通路. 20世纪90年代, 涌现出大量关于G蛋白多样性的研究^[20], Gi蛋白介导的信号开始被人们关注. 目前已有充分的证据表明, 一些肾上腺素受体亚型还可以偶联Gi蛋白, 发挥不同于偶联Gs蛋白时的功能. 例如, β_2 -肾上腺素受体不仅可以激活Gs/PKA通路, 还可以激活Gi蛋白, 随后产生的 α 亚基则抑制AC的活性, 防止PKA的过度活化; 而且产生的 $G_{i\beta\gamma}$ 还可以继续激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)细胞存活通路, 抑制心肌细胞凋亡.

(3) Gq蛋白介导的信号通路. 不同于Gs和Gi蛋白, 目前发现Gq蛋白主要在血管组织发挥作用. 例如在血

表2 心血管肾上腺素受体的分类及特性

Table 2 Classification and characterization of cardiovascular adrenergic receptors

特性	α_1 -肾上腺素受体			α_2 -肾上腺素受体			β -肾上腺素受体		
	α_{1A} -肾上腺素受体	α_{1B} -肾上腺素受体	α_{1D} -肾上腺素受体	α_{2A} -肾上腺素受体	α_{2B} -肾上腺素受体	α_{2C} -肾上腺素受体	β_1 -肾上腺素受体	β_2 -肾上腺素受体	β_3 -肾上腺素受体
氨基酸数目	466	515	560	465	450	462	477	413	408
染色体定位	8	5	20	10	2	4	10	5	8
偶联G蛋白	Gq/11	Gq/11	Gq/11	Gi/o	Gi/o	Gi/o	Gs	Gs, Gi	Gi/o
主要组织分布	脂肪、肝、前列腺	脾、大脑、肾	前列腺、脾、大脑	中枢神经、血管、	肾、肝、肺、心、血管	中枢神经、肾	心、肾、脂肪	心、血管、平滑肌	脂肪
主要效应	血管、心肌收缩			抑制突触前儿茶酚胺释放			正性变时、变力、变传导	血管舒张	负性变力

图1 肾上腺素受体的信号转导通路(网络版彩图)

Figure 1 Signaling pathway of adrenergic receptors (color online)

管收缩过程中, α_1 -肾上腺素受体偶联Gq蛋白以促发该进程。Gq蛋白可活化下游的磷脂酶C β (phospholipase C β , PLC β), 进而将膜上的脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol biphosphate, PIP₂)分解为两个细胞内的第二信使: 二酰甘油(diacylglycerol, DAG)和1,4,5-三磷酸肌醇(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP₃)。一方面, IP₃可动员滑面内质网中的Ca²⁺释放到细胞质中, 随后使血管平滑肌细胞收缩; 另一方面, DAG则在Ca²⁺的协同下激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC), 然后通过PKC引起级联反应, 进行细胞的应答, 故此系统也称为PKC系统。

2.2 G蛋白非依赖性信号通路

近年来, 关于肾上腺素受体信号转导的研究如火如荼, 人们发现, 肾上腺素受体还可以经G蛋白非依赖性通路传递信号, β -arrestin则在其中发挥重要作用。 β -arrestin作为衔接蛋白, 识别并结合磷酸化的 β -肾上腺素受体后, 可以将c-Src募集到 β -肾上腺素受体并将其激活, 接着通过转位激活表皮生长因子受体(epithelial

growth factor receptor, EGFR)而激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)等重要下游信号转导分子, 传递多种生理及病理信号(图1)。

如上所述, β -arrestin可以单独介导独立于G蛋白的肾上腺素受体信号通路, 丰富了肾上腺素受体的信号网络, 从而引出“偏向激活”的概念^[21], 即肾上腺素受体结合不同配体后, 既可以选择性地通过G蛋白依赖的通路转导信号, 也可以选择性地通过G蛋白非依赖的通路转导信号, 亦即配体激活受体后能够选择性激活相应的信号通路。由于 β -arrestin介导的偏向通路展示出了不同于G蛋白通路的独特的生理及病理功能, 人们又提出了“偏向配体”的概念, 即能特异性地激活肾上腺素受体下游G蛋白通路或 β -arrestin通路的配体。基于偏向配体概念而设计的功能选择性药物, 可在提高药物疗效的同时减少不良反应, 为心血管疾病治疗带来了广阔前景。另外, 细胞内激活、双相激活、二聚化激活等新的受体活化方式的提出^[22], 大大丰富了肾上腺素受体的信号网络, 同时揭示了更多的心血管疾病的病理机制, 也为心血管疾病的治疗提供了许多

新的潜在靶点。

3 肾上腺素受体与心血管系统

3.1 肾上腺素受体与心血管生理功能

心血管系统的主要功能就是源源不断地为机体各组织器官输送含有丰富营养物质的新鲜血液, 以满足机体活动所需。要达到这一目标, 需要机体各系统的相互协调, 其中神经-体液调节机制在其中发挥至关重要的作用, 具体来说就是交感-肾上腺髓质系统, 两者分泌的去甲肾上腺素、肾上腺素均需与肾上腺素受体结合后才能产生效应。

(1) α -肾上腺素受体在心血管系统的生理功能。一般认为, α_1 -肾上腺素受体主要在外周血管中发挥作用, 与配体结合后通过上述Gq/PLC途径使外周血管收缩, 维持血压^[23]。但20世纪90年代开始, 人们发现, α_{1A} 、 α_{1B} -肾上腺素受体分别激活时均可介导心脏的正性变力效应, 且 α_{1A} -肾上腺素受体可以促进心肌细胞生长^[24]。心脏 α_1 -肾上腺素受体调节的正性变力效应与 β -肾上腺素受体相比, α_1 -肾上腺素受体的作用占25%, β -肾上腺素受体的作用占75%, 在心力衰竭时, α_1 -肾上腺素受体和 β -肾上腺素受体介导的正性变力效应则相当。近年来研究发现, α_1 -肾上腺素受体激活可以发挥缺血预适应的作用。缺血预适应是心脏的一种内在保护机制, 通过短暂的缺血而保护心肌免受较长时间缺血的损害, 保护作用可以在缺血早期(几分钟到几小时)和晚期(几小时到几天)观察到。药物制剂也可以诱导预适应, 其中 α_1 -肾上腺素受体是最有效的。在人类心房和心室细胞中, α_1 -肾上腺素受体通过激活PKC, p38 MAPK和开放线粒体K-ATP通道来介导缺血预适应^[25]。

(2) β -肾上腺素受体在心血管系统的生理功能。与 α -肾上腺素受体主要在外周血管中发挥作用不同, β -肾上腺素受体主要调节心脏的生理功能, 是心脏表达最丰富的受体。传统理论中的 β -肾上腺素受体能强化心脏功能, 实际上就是 β_1 -肾上腺素受体在其中发挥了主要作用, 其与配体结合后, 通过上述Gs/PKA途径, 对心肌细胞产生了正性变时、变力、变传导效应, 维持机体静息状态下的心输出量, 在应激状态下也能启用心力储备, 加大心输出量。既往认为只有 β_1 -肾上腺素受体才能调节上述的心肌功能, 然而近来有研究发现, β_2 -肾上腺素受体能和 β_1 -肾上腺素受体共同调节心肌

的正向功能。但由于 β_2 -肾上腺素受体同时偶联了Gs和Gi蛋白, β_2 -肾上腺素受体/Gi偶联抑制了 β_2 -肾上腺素受体自身的Gs/PKA途径, 且 β_2 -肾上腺素受体介导的cAMP信号具有纳米级局域化特性, 故生理条件下 β_2 -肾上腺素受体介导的心肌正向功能无法突显出来。此外, β_2 -肾上腺素受体激活还可以引起骨骼肌血管舒张, 保证应激时机体的反应能力, 此时依赖于血管内皮细胞的Src与Gi蛋白相互作用后激活Akt, Akt则进一步激活eNOS及其下游的NO-鸟苷酸环化酶途径; 血管平滑肌细胞的Gi蛋白也能响应 β_2 -肾上腺素受体的激活而舒张。在心肌细胞代谢方面, β_2 -肾上腺素受体还参与糖酵解过程, 使糖酵解增加^[26]。自1996年起, 人们发现 β_3 -肾上腺素受体也能调节心肌功能, 然而有趣的是, β_3 -肾上腺素受体介导了心肌的负性变力效应^[27], 可能通过Gi蛋白-NO-cGMP通路进行传导^[28]。但是心脏中 β_3 -肾上腺素受体的分布量远远低于 β_1 -肾上腺素受体和 β_2 -肾上腺素受体, 有研究利用RT-PCR技术检测了猪心脏3种 β -肾上腺素受体分布量, β_1 -肾上腺素受体: β_2 -肾上腺素受体: β_3 -肾上腺素受体的比例为72:28:0.25, 如此微量的 β_3 -肾上腺素受体在心脏中所起作用的大小尚不清楚, 还需进一步深入研究。

3.2 肾上腺素受体与心血管疾病

肾上腺素受体可基础性地调节心血管系统的生理功能, 因此肾上腺素受体信号系统的异常会导致众多心血管疾病的发生和发展。从信号通路的角度上说, 由儿茶酚胺与肾上腺素受体结合开始, 到细胞产生效应前的任何一个环节出现异常, 都有可能诱发病变, 但与肾上腺素受体信号系统关系密切的还是肾上腺素受体本身及其配体的改变。

(1) 肾上腺素受体信号系统异常导致心血管疾病的机制。

儿茶酚胺浓度升高。在机体出现交感神经兴奋时, 可引起血中儿茶酚胺水平升高, 造成肾上腺素受体信号增强。交感神经兴奋是指交感神经过度激活, 进而引起交感神经末梢和肾上腺释放过多儿茶酚胺, 而这种过度释放可为一次性高水平释放或持续性低水平释放。另外, 当机体发生嗜铬细胞瘤时, 也可阵发性释放大量的儿茶酚胺。

肾上腺素受体自身抗体。Magnusson等人1990年就在原发性扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,

DCM)病人的血清中发现了抗 β_1 -肾上腺素受体的自身抗体,后研究发现,这些自身抗体能专一性识别相应肾上腺素受体的细胞外第二环功能表位肽段,干扰肾上腺素受体的结合特性,对肾上腺素受体有激动剂样的刺激效应,且不易产生脱敏现象.对肾上腺素受体有着持续激活作用却不易产生脱敏现象的自身抗体,必然会造成心血管系统的失代偿.

肾上腺素受体突变及表达异常.随着基因测序技术的进步,大量关于肾上腺素受体基因多态性与疾病关系的研究顺理成章开展.当编码肾上腺素受体的基因发生突变时,肾上腺素受体的结构改变,进而引起肾上腺素受体与下游G蛋白等信号分子的正常相互作用消失,病理信号随之而来.此外,肾上腺素受体表达量出现异常时,肾上腺素受体信号也会相应增强或减弱.

(2) 肾上腺素受体信号系统异常参与的心血管疾病.

① 高血压.儿茶酚胺升高介导高血压.已有研究表明,交感神经系统在原发性高血压患者中极度活跃,且交感神经系统的活跃程度与血压升高的程度呈正相关.此外,肾交感神经活动对于血压调节过程起十分重要的作用,其过度激活是高血压发生的重要因素,其机制是肾交感神经活性增强可影响肾素的释放、肾小球滤过率和肾小管的重吸收,进而促进水钠潴留导致血压上升.近年来,人们认识到肾交感神经的兴奋可促进高血压的发展,尤其是顽固性高血压^[29].因此有学者推测,肾交感神经活性增强可能是高血压的始动因素,切除肾交感神经能够有效地降低血压.故近年来人们广泛开展了应用经导管去肾交感神经术治疗高血压的研究^[30-33].2009年,Esler^[34]利用经皮导管介入技术成功实现了首例人体肾动脉去交感神经射频消融术,并连续完成了两项临床试验,即Simplicity HTN-1和HTN-2.试验结果显示,接受这项微创手术的顽固性高血压患者,平均收缩压与舒张压分别下降了30 mmHg和12 mmHg左右,而且经过3年左右的随访,未发现血压有明显反弹的迹象.虽然2014年在美国本土进行的临床研究Simplicity HTN-3出现了令人失望的结果,但后来有3项设计周密、执行严格的假对照实验得出了可观的结果,使得该技术重新成为现在临床研究关注的焦点,也促进了新型导管和去神经技术的发展.至于嗜铬细胞瘤引起的继发性高血压,其释放

的儿茶酚胺更是直接因素.另外,肥胖可介导高血压已是共识.通过儿茶酚胺外溢、微神经学和药理方法等不同方法对肥胖者的交感神经张力进行检测,结果显示,与对照组相比,肥胖高血压患者的交感神经活性升高,体重减轻后交感神经活性可恢复到正常水平,说明肥胖可通过激活交感神经导致高血压.进一步研究发现,来源于脂肪细胞的瘦素可增强肾脏、血管等许多参与心血管调节的组织的交感神经活性,增加动脉压.此外,独立于脂肪组织而过表达瘦素的转基因小鼠虽瘦,但仍会发生由交感激活介导的高血压,说明瘦素是肥胖和交感神经激活之间的关键环节^[35].

对于原发性高血压的治疗, β 受体阻滞剂已是基础用药.其中选择性 β_1 -受体阻滞剂可特异性、竞争性地拮抗 β_1 -肾上腺素受体以减少心输出量,也同时避免因阻断 β_2 -肾上腺素受体而导致的外周血管及支气管的副作用.在选择性 β_1 -受体阻滞剂中,比索洛尔对 β_1 -肾上腺素受体的选择性最高,其对 β_1 -肾上腺素受体的亲和力是 β_2 -肾上腺素受体的120倍,美托洛尔则为80倍,但大剂量使用时仍会失去对 β -肾上腺素受体的选择性.第三代 β 受体阻滞剂,如卡维地洛和阿罗洛尔等,虽对 β -肾上腺素受体无选择性,但增加了对 α_1 -AR的亲和性,增强了扩血管效应,所以降压效果更强.

肾上腺素受体突变介导高血压.由于高血压全基因组关联研究的发展,人们发现越来越多的高血压易感基因,其中 β_1 -肾上腺素受体基因的遗传变异被多项研究结果证明与高血压有着显著的相关性,如Ser49Gly多态性和Gly389Arg多态性.Ser49Gly多态性是指 β_1 -肾上腺素受体氨基末端的第49位丝氨酸被甘氨酸代替.Kitsios和Zintzaras^[36]发现,每增加1个Ser49等位基因突变,人群患高血压的风险将增加24%.Gly389Arg多态性是指 β_1 -肾上腺素受体羧基末端附近的389位甘氨酸被精氨酸代替.Bengtsson等人^[37]证明Arg389是高血压的危险因子,经过校正后,每增加一个Arg389基因突变,人群患高血压风险将增加1.6倍.虽然大量研究提示Ser49Gly多态性和Gly389Arg多态性与高血压的发生密切相关,但研究结果尚无定论^[38].另外,最近一项汇总了16个独立研究中共9555名受试者的荟萃分析发现, β_3 -肾上腺素受体基因的Trp64Arg多态性(受体第64位色氨酸被精氨酸所代替)的存在与原发性高血压呈正相关,尤其是在中国和白种人人群中^[39].故Trp64Arg多态性的Arg等位基因携带者罹患

原发性高血压的风险可能增加。

② 心律失常。儿茶酚胺升高介导心律失常。在高浓度去甲肾上腺素的刺激下, 心肌细胞离子通道功能会发生病理性变化, 其主要表现包括以下几个方面: 高浓度去甲肾上腺素促进细胞外钠离子的快速内流, 加快0相除极; 促进细胞外钙离子内流及肌浆网内钙离子释放, 缩短平台期; 促进细胞内钾离子外流, 加快复极速度。在心肌自律性方面, 高浓度去甲肾上腺素还会降低窦房结细胞除极阈电位, 激活钙电流; 升高浦肯野纤维除极电流幅度和降低阈电位水平。以上病理机制不仅可引起早后除极和迟后除极的发生, 还可引起动作电位时程及不应期缩短, 使心肌自律性增加。另一方面, 高浓度去甲肾上腺素可降低心脏颤动的阈值, 增加室性心律失常发生的风险。在发生合并器质性心脏病或危重症时, 甚至可能发生严重的心室电风暴综合征^[40]。心室电风暴综合征, 也称“交感风暴”, 是机体大量分泌儿茶酚胺导致心室电活动极度不稳定, 进而继发最危重的恶性心律失常, 是心源性猝死的主因。

肾上腺素受体抗体介导心律失常。早期研究发现, β_1 -肾上腺素受体自身抗体能够通过cAMP依赖性的蛋白激酶途径激活心肌细胞膜上的L型 Ca^{2+} 通道, 增强细胞外钙离子内流, 并且可缩短QT间期, 极可能导致心律失常。后又发现, β_1 -肾上腺素受体抗体还可以延长动作电位时程, 降低外向Ito电流密度, 增加L- Ca^{2+} 电流, 导致致死性室性心律失常, 引起猝死。近年人们研究自身免疫性疾病时发现, 心律失常时有发生, 其中以心房颤动最为常见, β_1 -肾上腺素受体抗体则是重要介质^[41]。比如Graves病合并心房颤动时可检测到 β_1 -肾上腺素受体抗体活性相对于窦性心律时增强, 并且 β_1 -肾上腺素受体抗体会增加心房细胞钙负荷及缩短心房细胞不应期, 使心房细胞处于敏感状态。故这类特异性的 β_1 -肾上腺素受体抗体是心房颤动的启动或维持因素^[42]。

③ 慢性心力衰竭。儿茶酚胺升高介导慢性心力衰竭。在心力衰竭发生时, 颈动脉窦压力感受器和主动脉弓压力感受器感受到血压降低、心排血量下降, 以及颈动脉体化学感受器感知到局部氧分压降低, 并传输信号至大脑, 从而反射性地引起交感神经系统激活, 开始通过代偿性地增加心肌收缩力维持心输出量(是有利的)。此时的心脏交感神经末梢分泌大量去甲肾上腺素, 同时神经系统对去甲肾上腺素的重摄取减少, 从

而导致心脏组织中的去甲肾上腺素含量升高; 心脏组织中持续高浓度的去甲肾上腺素导致心肌毒性作用, 触发心肌细胞凋亡、病理性心脏重塑, 加剧心功能进一步恶化。如果去甲肾上腺素长时间分泌增加、生成和重摄取减少, 将最终导致肾上腺素能神经递质耗竭, 心脏组织中去甲肾上腺素水平会变得极低, 其结果是导致心脏组织对交感神经系统反应迟钝^[43~46]。因此, 交感神经系统激活与恶化的心功能形成恶性循环, 最终导致心肌收缩力进行性减弱。

肾上腺素受体表达异常介导慢性心力衰竭。肾上腺素受体表达异常一般属于病理状态下的继发性变化。比如在长期抑制一氧化碳合酶引起的持续性高血压中, 可观察到血管 α_1 -肾上腺素受体表达上调; 而在感染性休克时血管 α_1 -肾上腺素受体对升压药的反应性降低, 是由于一氧化氮显著抑制了血管平滑肌细胞 α_1 -肾上腺素受体mRNA表达。心力衰竭发生时, 心脏中 β_1 -肾上腺素受体发生选择性下调, β_2 -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体的表达量却不变, 所以 β_2 -肾上腺素受体和 α_1 -肾上腺素受体所占比例相对增高。三者比例发生变化, 下游信号通路的关系自然会随着变化, 从而调节相应的病理过程: 首先是 β_1 -肾上腺素受体减少后, 其通过Gs/PKA通路介导的心肌收缩效应也减弱; 而且 β_1 -肾上腺素受体的持续激活引起细胞内 Ca^{2+} 浓度进行性升高, 导致其信号通路由Gs-cAMP-PKA途径转换为Gs-细胞内 Ca^{2+} -钙及钙调蛋白依赖性蛋白激酶通路, 进而促进心肌肥大、心肌细胞凋亡等, 进一步加重心力衰竭。与 β_1 -肾上腺素受体不同, 持续性激活 β_2 -肾上腺素受体则发挥对心脏的保护作用, 原因是 β_2 -肾上腺素受体激活的下游激酶PKA能够反过来介导 β_2 -肾上腺素受体的磷酸化, 这一磷酸化促使 β_2 -肾上腺素受体由亲和Gs蛋白的状态转换为亲和Gi的状态, 且Gi蛋白表达也增高, 故此时 β_2 -肾上腺素受体可以通过偶联上调的Gi蛋白并激活下游PI3K-Akt信号通路, 抑制心肌细胞凋亡。另一方面, 上调的Gi蛋白及其下游信号会同时削弱 β_2 -肾上腺素受体本身的Gs/PKA通路和这一通路介导的正性变力效应, 最终抑制心肌收缩力, 在心力衰竭晚期会加重心脏的舒缩功能障碍。而心肌成纤维细胞上的 β_2 -肾上腺素受体则相反, 其激活可通过旁分泌PKA引起心脏肥大^[47]。至于 α_1 -肾上腺素受体, 目前认为其激活可起到保护心肌的作用。 α_1 -肾上腺素受体一方面可以转位激活EGFR进而激活

STAT3以引起心肌适应性肥大, 另一方面又可以激活ERK1/2细胞存活通路, 抑制心肌细胞凋亡, 为临床应用 α_1 -肾上腺素受体激动剂治疗心力衰竭提供了依据。然而最近也有研究报道了 α_1 -肾上腺素受体过度激活时可以通过激活NLRP3炎性小体诱导心肌炎症, 损伤心肌^[48]。

肾上腺素受体自身抗体与慢性心力衰竭。早期研究发现, 多病因导致的慢性心衰病人血清中都存在 β_1 -肾上腺素受体抗体, 干预这些抗体有助于控制慢性心衰。动物实验显示, β_1 -肾上腺素受体抗体可产生于心肌重塑, 其阳性率和滴度相对于主动脉结扎和心脏毒性药物损伤心肌导致大鼠心衰后所产生的 β_1 -肾上腺素受体抗体无明显差异。进一步研究发现, β_1 -肾上腺素受体抗体不仅与心力衰竭相关, 更能促进心力衰竭的进展。原因是 β_1 -肾上腺素受体抗体可发挥类肾上腺能激素样效应, 升高心肌细胞内PKA水平2.4倍即可产生心肌细胞毒性, 还可以通过 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶通路诱导细胞凋亡^[49]。故 β_1 -肾上腺素受体抗体可产生于心衰及心肌重塑, 进而又损害心肌, 降低心功能, 形成恶性循环。如前所述, β_1 -肾上腺素受体抗体主要针对细胞外第二环功能表位肽段($\beta_1\text{EC2}$), 故科学家们模拟 $\beta_1\text{EC2}$ 研制了中和 β_1 -肾上腺素受体抗体的药物COR-1。连续6个月以1~4 mg/kg的剂量给大鼠静脉注射COR-1后, 心脏超声心动图检查、导管插入术和组织病理学检查显示, 几乎完全逆转了心肌病表型。脾脏中表达抗 $\beta_1\text{EC2}$ 的记忆B淋巴细胞也显著减少, 但并未显著降低总体外周抗 $\beta_1\text{EC2}$ 抗体的滴度。在狗、大鼠或小鼠的GLP(good laboratory practice)研究中, COR-1没有引起任何毒副作用, 并且“未观察到的不良反应水平”(no observed adverse effect level, NOAEL)超过治疗剂量的100倍。可见COR-1为治疗免疫介导的心肌病和心衰提供了希望^[50]。

④ 扩张型心肌病。 β_1 -肾上腺素受体自身抗体介导

DCM病理过程已经得到公认。使用细胞毒性测定和荧光 Ca^{2+} 指示剂可发现, DCM患者的 β_1 -肾上腺素受体抗体阳性血清显著增加了心肌 Ca^{2+} , 同时竞争性 β_1 -肾上腺素受体阻滞剂可抑制抗体介导的心肌 Ca^{2+} 的增加, 而健康供体的血清对心肌 Ca^{2+} 没有影响。所以 β_1 -肾上腺素受体抗体可能激活受体门控的 Ca^{2+} 通道, 从而引起心肌 Ca^{2+} 升高和钙超载, 导致DCM时心肌损伤。这也是主张DCM患者持续使用 β 受体阻滞剂的理论依据之一。而且现在 β_1 -肾上腺素受体抗体也已经成为DCM常规检查的免疫标志物之一。在Nagatomo等人^[51]的研究中仍然可以看到, 34%的DCM患者体内 β_1 -肾上腺素受体抗体呈阳性。进一步分析后发现, 其中18%为IgG3型抗体, 及16%为非IgG3型抗体, 并且IgG3型抗体阳性的新近病人心肌功能恢复较好, 故两种不同类型的抗体对心肌有不同的临床影响。

4 总结与展望

肾上腺素受体系统自发现以来便确立了其在心血管系统的基础作用。肾上腺素受体信号系统的异常是众多心血管疾病发生发展的基础, 因此特异性针对肾上腺素受体的激动剂和阻滞剂是治疗众多心血管疾病的基石药物。近年来随着相关技术的发展, 对肾上腺素受体的研究也取得了突破性的进展, 尤其是肾上腺素受体结构和信号通路方面的进展, 提供了新的药物研发思路和疾病治疗方向, 如受体基因导向治疗、受体亚型特异性治疗、功能选择性治疗等。大规模的药物筛选库, 如Aptamer筛选库、化合物筛选库以及高通量功能筛选系统可快速发现更高选择性的药物。依托于这些技术和平台, 人们必将加深对于肾上腺素受体特性的认识, 揭示更深层次的肾上腺素受体信号转导机制; 新一代高效低毒的肾上腺素受体靶向药物也即将产生。

参考文献

- 1 Langley N J. Croonian Lecture, 1906: On nerve endings and on special excitable substances in cells. *Proceed Royal Soc London B Biol Sci*, 1906, 78: 170-194
- 2 Dale H H. On some physiological actions of ergot. *J Physiol*, 1906, 34: 163-206
- 3 Ahlquist R P. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol-Legacy Content*, 1948, 153: 586-600
- 4 Lands A M, Luduena F P, Buzzo H J. Differentiation of receptors responsive to isoproterenol. *Life Sci*, 1967, 6: 2241-2249

- 5 Langer S Z. Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem Pharmacol*, 1974, 23: 1793–1800
- 6 Cerione R A, Strulovici B, Benovic J L, et al. Pure β -adrenergic receptor: the single polypeptide confers catecholamine responsiveness to adenylate cyclase. *Nature*, 1983, 306: 562–566
- 7 Han C, Abel P W, Minneman K P. $\alpha 1$ Adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular Ca^{2+} in smooth muscle. *Nature*, 1987, 329: 333–335
- 8 Dong E D, Han Q D. Differences of desensitization and hypersensitization between $\alpha 1A$ - and $\alpha 1B$ -adrenoceptors in rat isolated blood vessels. *Acta Pharmacol Sin*, 1995, 16: 481–484
- 9 Dong E D, Xu K M, Qu P, et al. Analysis of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes in rat aorta and renal artery (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 1996, 41: 749–752 [董尔丹, 许开明, 曲鹏, 等. 大鼠主动脉和肾动脉中的 $\alpha 1$ 肾上腺素受体亚型分析. 科学通报, 1996, 41: 749–752]
- 10 Dixon R A F, Kobilka B K, Strader D J, et al. Cloning of the gene and cDNA for mammalian β -adrenergic receptor and homology with rhodopsin. *Nature*, 1986, 321: 75–79
- 11 Rasmussen S G F, Choi H J, Rosenbaum D M, et al. Crystal structure of the human β_2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature*, 2007, 450: 383–387
- 12 Rosenbaum D M, Zhang C, Lyons J A, et al. Structure and function of an irreversible agonist- β_2 adrenoceptor complex. *Nature*, 2011, 469: 236–240
- 13 Nguyen A H, Thomsen A R B, Cahill Iii T J, et al. Structure of an endosomal signaling GPCR-G protein- β -arrestin megacomplex. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26: 1123–1131
- 14 Zhang T, Chen F R, Zhang Y Y. Biological evolution of adrenergic receptor (in Chinese). *Prog Physiol Sci*, 2002, 33: 349–351 [张坦, 陈凤荣, 张幼怡. 肾上腺素受体的生物进化. 生理科学进展, 2002, 33: 349–351]
- 15 Han C, Yu G, Zhang Y, et al. Alterations of $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes in the hearts of thyroxine-treated rats. *Eur J Pharmacol*, 1995, 294: 593–599
- 16 Dong E D, Zhang Y Y, Tian B, et al. Changes of subtypes of $\alpha 1$ -adrenoceptor in blood vessels of cardiac dysfunctional rats (in Chinese). *Chin J Pathophysiol*, 1997, 13: 10–13 [董尔丹, 张幼怡, 田斌, 等. 心功能不全大鼠血管 $\alpha 1$ 肾上腺素受体亚型分析. 中国病理生理杂志, 1997, 13: 10–13]
- 17 Song Y, Huang Y, Dong E D, et al. Characterization of cAMP accumulation mediated by three $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes in HEK293 cells. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, 24: 549–554
- 18 de Oliveira P G, Ramos M L S, Amaro A J, et al. Gi/o-protein coupled receptors in the aging brain. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 89
- 19 Senarath K, Kankanamge D, Samaradivakara S, et al. Regulation of G protein betagamma Signaling. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 339: 133–191
- 20 Simon M I, Strathmann M P, Gautam N. Diversity of G proteins in signal transduction. *Science*, 1991, 252: 802–808
- 21 Lefkowitz R J. A brief history of G-protein coupled receptors (Nobel Lecture). *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 6366–6378
- 22 Wang W, Qiao Y, Li Z. New insights into modes of GPCR activation. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39: 367–386
- 23 Dong E D, Han Q D, Zhang Y Y, et al. Comparison of the role of protein kinase C in the regulation of vasoconstriction by two $\alpha 1$ -adrenoceptor subtypes (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 1995, 40: 837–839 [董尔丹, 韩启德, 张幼怡, 等. 蛋白激酶C在 $\alpha 1$ 肾上腺素受体两种亚型介导血管收缩中的作用比较. 科学通报, 1995, 40: 837–839]
- 24 Zhang Y Y, Dong E D, Chen M J, et al. Pathways for $\alpha 1$ -adrenoceptor and its subtypes to influence the β -adrenoceptor mediated positive inotropic response of heart in rats (in Chinese). *Chin J Pharmacol Toxicol*, 1995, 4: 258–261 [张幼怡, 董尔丹, 陈明哲, 等. 大鼠 $\alpha 1$ 肾上腺素受体及其亚型影响 β 肾上腺素受体介导心肌正性变力效应的途径. 中国药理学与毒理学杂志, 1995, 4: 258–261]
- 25 O'Connell T D, Jensen B C, Baker A J, et al. Cardiac $\alpha 1A$ -adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol Rev*, 2014, 66: 308–333
- 26 Dong E D, Xu Q, Han Q D. Four β -adrenergic receptor subtypes in heart (in Chinese). *Sci Found China*, 2000, 14: 3–9 [董尔丹, 徐琪, 韩启德. 心脏 β -肾上腺素受体的研究现状. 中国科学基金, 2000, 14: 3–9]
- 27 Xu Q, Dong E D, Chen K, et al. Inhibitory β -adrenergic receptor in heart (in Chinese). *Chin J Pathophysiol*, 2002, 18: 89–92 [徐琦, 董尔丹, 陈锴, 等. 心脏的抑制性 β -肾上腺素受体. 中国病理生理杂志, 2002, 18: 89–92]
- 28 Arioglu-Inan E, Kayki-Mutlu G, Michel M C. Cardiac β_3 -adrenoceptors—A role in human pathophysiology? *Br J Pharmacol*, 2019, 176: 2482–2495
- 29 Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, et al. Alcohol-mediated renal denervation using the peregrine system infusion catheter for treatment of

- hypertension. *JACC-Cardiovasc Interv*, 2020, 13: 471–484
- 30 Qian P C, Barry M A, Lu J, et al. Transcatheter microwave ablation can deliver deep and circumferential perivascular nerve injury without significant arterial injury to provide effective renal denervation. *J Hypertens*, 2019, 37: 2083–2092
- 31 Sharp A S P, Saxena M, Lobo M D. Renal artery sympathetic denervation: Back on track! *Eur Heart J*, 2018, 39: 4056–4057
- 32 Lateef N, Virk H U, Khan M S, et al. Role of renal sympathetic denervation in hypertension. *Future Cardiol*, 2020, doi: 10.2217/fca-2019-0034
- 33 Doumas M, Imprialos K P, Kallistratos M S, et al. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000Research*, 2020, 9: 169
- 34 Esler M. The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol*, 2010, 108: 227–237
- 35 Shin M K, Eraso C C, Mu Y P, et al. Leptin induces hypertension acting on transient receptor potential melastatin 7 channel in the carotid body. *Circ Res*, 2019, 125: 989–1002
- 36 Kitsios G D, Zintzaras E. Synopsis and data synthesis of genetic association studies in hypertension for the adrenergic receptor family genes: the CUMAGAS-HYPERT database. *Am J Hypertens*, 2010, 23: 305–313
- 37 Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, et al. Polymorphism in the β_1 -adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation*, 2001, 104: 187–190
- 38 Varakantham V, Kurakula Sailoo A K, Nagalla B, et al. mRNA expression profile in peripheral blood mononuclear cells based on ADRB1 Ser49Gly and Arg389Gly polymorphisms in essential hypertension—A case-control pilot investigation in South Indian population. *Clin Chem Lab Med*, 2018, 56: 1230–1237
- 39 Li Y, Lu X, Wang H, et al. *ADRB3* gene Trp64Arg polymorphism and essential hypertension: A meta-analysis including 9,555 subjects. *Front Genet*, 2018, 9: 106
- 40 Geraghty L, Santangeli P, Tedrow U B, et al. Contemporary management of electrical storm. *Heart Lung Circ*, 2019, 28: 123–133
- 41 Gawalko M, Balsam P, Lodziński P, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. *Circ J*, 2020, 84: 685–694
- 42 Jia G, Sowers J R. Autoantibodies of β -adrenergic and M2 cholinergic receptors: atrial fibrillation in hyperthyroidism. *Endocrine*, 2015, 49: 301–303
- 43 Kawai H, Fan T H M, Dong E, et al. ACE inhibition improves cardiac NE uptake and attenuates sympathetic nerve terminal abnormalities in heart failure. *Am J Physiol*, 1999, 277: H1609–H1617
- 44 Liang C, Rounds N K, Dong E, et al. Alterations by norepinephrine of cardiac sympathetic nerve terminal function and myocardial β -adrenergic receptor sensitivity in the ferret: Normalization by antioxidant vitamins. *Circulation*, 2000, 102: 96–103
- 45 Kawai H, Mohan A, Hagen J, et al. Alterations in cardiac adrenergic terminal function and β -adrenoceptor density in pacing-induced heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278: H1708–H1716
- 46 Dong E, Yatani A, Mohan A, et al. Myocardial β -adrenoceptor down-regulation by norepinephrine is linked to reduced norepinephrine uptake activity. *Eur J Pharmacol*, 1999, 384: 17–24
- 47 Imaeda A, Tanaka S, Tonegawa K, et al. Myofibroblast β_2 adrenergic signaling amplifies cardiac hypertrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510: 149–155
- 48 Xin J Z, Wu J M, Hu G M, et al. α_1 -AR overactivation induces cardiac inflammation through NLRP3 inflammasome activation. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 311–318
- 49 Freedman N J, Lefkowitz R J. Anti- β_1 -adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1379–1382
- 50 Boivin-Jahns V, Uhland K, Holthoff H P, et al. Cyclopeptide COR-1 to treat beta1-adrenergic receptor antibody-induced heart failure. *PLoS ONE*, 2018, 13: e0201160
- 51 Nagatomo Y, McNamara D M, Alexis J D, et al. Myocardial recovery in patients with systolic heart failure and autoantibodies against β_1 -adrenergic receptors. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69: 968–977

Adrenergic receptors and cardiovascular diseases

GUAN KaiHang, WANG WenJing, LI ZiJian & DONG ErDan

Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides, National Health Commission; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

The sympatheticoadreno-medullary system plays a critical role in regulating cardiovascular activity, and adrenergic receptors are the gateway to this role. Adrenergic receptors are representative receptors of the G protein-coupled receptor family and mediate important physiological signaling. The abnormality of the adrenergic receptor signaling system is the main mechanism leading to many cardiovascular diseases, so it is also the main target of clinical drug. In this review, we summarize the discovery of adrenergic receptors as well as their research progress, and review the relationship between the adrenergic receptor signal transduction and cardiovascular diseases. It provides a theoretical basis for the further study of adrenergic receptors and the treatment of cardiovascular diseases.

adrenergic receptor, signal pathway, cardiovascular diseases

doi: [10.1360/SSV-2020-0090](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2020-0090)