

• 综 述 •

# $\beta$ -肾上腺素受体调控心脏 $I_{Ks}$ 通道的生理意义及其在心力衰竭和衰老中的作用

邹思豪<sup>1</sup>, 王 祎<sup>2</sup>(综述), 李雪靖<sup>1</sup>, 郝素会<sup>1\*</sup>(审校)

(1.河北医科大学第三医院药剂科,河北 石家庄 050051;2.河北医科大学基础医学院药理学教研室,河北 石家庄 050017)

**[摘要]**  $\beta$ -肾上腺素受体( $\beta$ -adrenergic receptor, $\beta$ AR)是 G 蛋白偶联受体超家族的重要成员之一,参与调节心肌收缩、心脏节律等生理功能。心肌细胞膜上各种离子通道是心肌电生理活动的物质基础,其中慢激活延迟整流钾通道(slow delayed rectifier potassium channel, $I_{Ks}$ )是决定人心室肌动作电位形态及时程的关键分子基础。 $\beta$ AR 激活增大  $I_{Ks}$  电流是交感神经兴奋时心室复极加速的重要原因。因此, $I_{Ks}$  是心室复极的关键“储备”,具有对抗心律失常发生的重要作用。心力衰竭和衰老心脏心律失常易感性升高与  $\beta$ AR 信号反应性的改变密切相关。本文综述了  $\beta$ AR 调控  $I_{Ks}$  的信号机制以及其在心力衰竭和衰老状态下改变的生理意义,以期为中心电生理研究提供新思路,对降低心血管病死率具有重要意义。

**[关键词]** 受体,肾上腺素能;慢激活延迟整流钾通道;心力衰竭;衰老 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.015

**[中图分类号]** R541.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)10-1222-07

交感神经系统通过儿茶酚胺类介质作用于肾上腺素能受体实现信号传导并调节机体内环境稳态。心肌细胞膜上各种离子通道是心肌电生理活动的物质基础,其中慢激活延迟整流钾通道(slow delayed rectifier potassium channel, $I_{Ks}$ )是决定人心室肌动作电位形态及时程的关键分子基础。交感神经兴奋激活心脏  $\beta$ -肾上腺素受体( $\beta$ -adrenergic receptor, $\beta$ AR)增大  $I_{Ks}$  电流是心室复极加速的重要原因。因此, $I_{Ks}$  是心室复极的关键“储备”。但是,心力衰竭或衰老心脏往往伴随着  $\beta$ AR 功能失调,而在交感神经兴奋时又易诱发恶性心律失常导致“心源性猝死”。本文综述了  $\beta$ AR 调控  $I_{Ks}$  的生理意义及其在心力衰竭和衰老中的改变。

## 1 $\beta$ AR 及其细胞内信号转导过程

### 1.1 $\beta$ AR 简介

$\beta$ AR 主要有 3 种亚型,即  $\beta$ 1AR、 $\beta$ 2AR 和  $\beta$ 3AR。虽已有  $\beta$ 4AR 的相关报道,但仍存在一定争议。3 种主要  $\beta$ AR 亚型对于不同的配体

具有不同的亲和力,这使得每个活化亚型的功能都是不同的。在健康人的心脏中, $\beta$ 1AR 和  $\beta$ 2AR 的比例约为 80 : 20, $\beta$ 3AR 的表达最低<sup>[1]</sup>。 $\beta$ 1AR 存在于所有心肌细胞中,在非心肌细胞中表达水平很低;而  $\beta$ 2AR 和  $\beta$ 3AR 仅在约 5% 的心肌细胞中可以检测到,在非心肌细胞(主要是内皮细胞)中大量表达。 $\beta$ 1AR 和  $\beta$ 2AR 的激活都会引起心脏变时、变力和变传导,但是持续的  $\beta$ 2AR 激活可以导致这些效应的逆转。在这一点上, $\beta$ 3AR 与  $\beta$ 2AR 很相似,因为其其对心脏也存在双向的调节作用。

### 1.2 $\beta$ AR 细胞内信号转导过程

$\beta$ AR 作为一种跨膜蛋白对于心肌细胞信号转导有着十分重要的作用。而肾上腺素受体作为 G 蛋白偶联受体家族成员,首先被发现的调节分子是 G 蛋白,主要包括兴奋性 G 蛋白(excitatory G protein, $G_s$ )和百日咳毒素(pertussis toxin,PTX)敏感的抑制性 G 蛋白(inhibitory G protein, $G_i$ )。随着研究的深入逐渐发现,G 蛋白偶联受体激酶(G protein-coupled receptor kinases,GRKs)、 $\beta$ -体止蛋白( $\beta$ -arrestins)、14-3-3 蛋白和 55 000 造血祖激酶 1 相互作用蛋白等也参与  $\beta$ AR 信号的传导过程<sup>[2]</sup>。

#### 1.2.1 G 蛋白与 $\beta$ AR

G 蛋白是由  $G\alpha$ 、 $G\beta$  和  $G\gamma$  组成的异源三聚体复合物。 $\beta$ AR 七次跨膜结构中决定与配体结合特性的部位在跨膜区域内,而与 G 蛋白发生偶联作用的部位特定存在于第三细胞内环

[收稿日期]2024-09-04

[基金项目]河北省自然科学基金(H2023206320);河北省中医药管理局科研计划项目(2025337)

[作者简介]邹思豪(1992-),男,河北石家庄人,河北医科大学第三医院主管药师,医学博士,从事心血管药理学以及心肌离子通道的生理调控和病理生理改变研究。

\* 通信作者。E-mail:zshlzy@hotmail.com

中。 $\beta$ AR与细胞内的G蛋白偶联后,使其构象发生改变,三磷酸鸟苷与G蛋白上结合着的二磷酸鸟苷交换,使G蛋白 $\alpha$ 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基分离,后者以二聚体的形式存在且通过G $\gamma$ 锚定在细胞质膜下<sup>[3]</sup>。激活的 $\alpha$ 亚基和 $\beta\gamma$ 亚基可以分别介导下游信号转导过程。随着三磷酸鸟苷水解为二磷酸鸟苷,G $\alpha$ 重新与G $\beta\gamma$ 结合并回到失活状态。其中, $\beta$ 亚单位浓度还可调节G蛋白作用强度,其浓度越高越趋向于形成静息状态G蛋白三聚体,因而G蛋白的作用越小。反之, $\beta$ 亚单位浓度越低,越有利于 $\alpha$ 亚单位处于游离状态,因而G蛋白的作用也越大。目前G $\alpha$ 可分为G $\alpha_s$ 、G $\alpha_i$ 、G $\alpha_q/11$ 和G $\alpha_{12/13}$ 四个亚家族。尽管早期的研究关注点大多在G $\alpha$ 中介的事件上,但近些年来发现G $\beta\gamma$ 对于G蛋白偶联受体-G蛋白信号贡献更大,这主要归因于G $\beta$ 和G $\gamma$ 的亚型多样性<sup>[4]</sup>。目前已经发现人类基因组编码5个G $\beta$ 亚型和12个G $\gamma$ 亚型。除了G $\beta_5$ 亚型外,G $\beta_{1-4}$ 高度保守且共享80%以上的同一序列。与G $\beta$ 不同,G $\gamma$ 亚基则显示出更高的序列多样性,其不同的亚型调节G $\beta\gamma$ 与质膜的亲和力。一般来说G $\beta\gamma$ 依赖性调控作用有2种分子机制:第一,G $\beta\gamma$ 将胞浆中分布的效应蛋白募集到质膜,与位于质膜的底物(如离子通道)发生相互作用;第二,活化的G $\beta\gamma$ 与质膜局部效应物直接相互作用。由此可见,G蛋白在 $\beta$ AR信号传导中起着“分子开关”的作用。

传统的观点认为心脏 $\beta_1$ AR只与G $_s$ 蛋白偶联,一方面通过蛋白激酶A(protein kinase A,PKA)的磷酸化作用,对离子通道、受磷蛋白、收缩蛋白以及 $\beta$ AR本身产生调控作用<sup>[5]</sup>;另一方面还可以通过非PKA依赖的途径介导下游生物效应。而 $\beta_2$ AR和 $\beta_3$ AR可以与G $_s$ 和G $_i$ 发生双向偶联。激活的G $_i$ 可以直接或间接对G $_s$ 产生抑制作用,并且使腺苷酸环化酶失活<sup>[6]</sup>。因此, $\beta$ AR与不同的配体相结合后,偶联不同的G蛋白,从而产生不同的生物效应。

**1.2.2 GRKs与 $\beta$ AR** 因为激活和去活的平衡对于正常的细胞功能至关重要,所以 $\beta$ AR信号通路的终止也需要一系列的步骤来完成。在外界的刺激作用下, $\beta$ AR往往会发生受体脱敏、内化降解、隔离、复敏等一系列的改变。而这些受体反应都是在相关的蛋白激酶作用下完成的。 $\beta$ AR的脱敏或减敏作用可以发生在受体本身、G蛋白和效应分子等不同水平,这主要是通过GRKs的作用来实现的。

GRKs是由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶组成的家族,它们特异性识别并磷酸化激活的G蛋白偶联受

体,从而使受体与G蛋白解偶联,并通过网格蛋白介导的内吞作用,促进受体的内化降解,从而减弱下游生物效应<sup>[7]</sup>。迄今为止,在哺乳动物中一共发现了7种GRKs,其中GRK2、GRK3、GRK5广泛分布于心脏,与高血压、心肌肥厚和充血性心力衰竭密切相关<sup>[8]</sup>。

**1.2.3  $\beta$ -arrestins与 $\beta$ AR** 传统观点认为,配体激活 $\beta$ AR后进一步激活偶联的G蛋白,再通过细胞内的第二信使激活下游的靶激酶,产生相应的生物学效应。但是 $\beta$ -arrestins作为细胞内的信号调节蛋白在调控 $\beta$ AR信号通路中发挥着重要的作用,而且这一调控作用并不依赖于传统的G蛋白信号通路。

一般情况下,细胞中 $\beta$ -arrestins是以磷酸化形式存在于细胞质中,但是当 $\beta$ AR被激活并发生磷酸化后,它可以招募 $\beta$ -arrestins并使其发生去磷酸化,随后被网格蛋白结合包被成受体囊泡。与此同时, $\beta$ -arrestins继续招募细胞内的马达蛋白,启动对受体囊泡的内化降解作用。最近的研究<sup>[9]</sup>发现, $\beta$ -arrestin1的丝氨酸330位点磷酸化可以减弱 $\beta$ AR持续刺激导致的心肌损伤,这提示 $\beta$ -arrestins影响 $\beta$ AR功能并对心脏起保护作用。

## 2 $\beta$ AR调控 $I_{Ks}$ 的信号传导机制

心室肌细胞的延迟整流钾通道按照动力学特征可区分为快、慢激活延迟整流成分(对应电流为 $I_{Kr}$ 和 $I_{Ks}$ ),它们是人等大型哺乳动物心室动作电位复极2期和3期的主要电流。一般认为 $I_{Kr}$ 通道由孔区亚单位hERG基因编码, $I_{Ks}$ 通道由KCNQ1基因编码的孔区亚单位和KCNE1基因编码的辅助亚单位共同组成。运动和应激压力会引起交感神经兴奋,此时心脏适应性的改变是心率升高,从而使 $I_{Ks}$ 电流迅速增加,动作电位复极加速,心电图上表现为QT间期缩短。 $I_{Ks}$ 电流增大的一方面原因是其缓慢激活的动力学特征,即通道经历多个中间“关闭”状态才能“开放”,在心率加快时更多的通道处于接近“开放”的状态而易于激活产生更大的电流<sup>[10]</sup>;另一方面原因是交感神经通过激动心脏 $\beta$ AR增大 $I_{Ks}$ (而对 $I_{Kr}$ 无明显影响<sup>[11]</sup>),此时心室复极转变为以 $I_{Ks}$ 为主<sup>[12]</sup>,这使心肌细胞具有复极的代偿能力,即 $I_{Ks}$ 的“复极储备”能力<sup>[10]</sup>。此外, $\beta$ AR的激活可以同时增大L型钙电流<sup>[13-14]</sup>。如果内向电流的增加没有外向电流的抵消,那么在动作电位结束之前可能会发生新的异常去极化(例如早后除极),进而诱发心律失常。因此,在交感神经刺激的生理压力条

件下,  $\beta$ AR 激活更大的  $I_{K_s}$  电流就具有很强的抗心律失常作用。

一般认为心脏  $\beta$ AR 效应主要由  $\beta_1$  和  $\beta_2$  两种亚型中介, 以  $\beta_1$ AR 为主。  $\beta$ AR 与 Gs 蛋白偶联, 激活腺苷酸环化酶, 使得环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 增加, 进一步激活 PKA。而 PKA 可以磷酸化 KCNQ1 基因亚基 N 端 S-27 和 S-92 位点, 改变通道门控特性, 加速激活增大电流, 该磷酸化作用依赖于 A 激酶锚定蛋白将 PKA 全酶招募到通道附近<sup>[15]</sup>。蛋白磷酸酶 1 催化脱磷酸反应而终止此作用。上述 PKA 对通道的磷酸化调节由锚定蛋白 Yotiao 与 PKA、蛋白磷酸酶 1 形成复合大分子结合到通道 N 端, 从而高效传递第二信使 cAMP 对通道的调控<sup>[16]</sup>。PKA 还可增大 L 型钙电流<sup>[17]</sup>, 而细胞内  $Ca^{2+}$  增加激活钙调蛋白, 钙调蛋白与  $I_{K_s}$  通道 C 端 IQ 序列结合, 发挥与 PKA 类似的调控作用, 且二者作用在一定  $Ca^{2+}$  浓度范围内是可叠加的<sup>[18]</sup>。由此可见,  $\beta$ AR 通过 Gs-PKA 通路增大  $I_{K_s}$  (图 1)。

虽然已经关注到  $\beta_2$ AR-Gi 信号对于心脏功能的贡献, 但是仍未获得  $\beta_2$ AR-Gi 调控  $I_{K_s}$  的直接证据。最近的研究发现<sup>[19]</sup>,  $\beta_2$ AR 通过受体内化及 Gi-G $\beta\gamma$  激活来抑制磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 信号防止心肌肥大。而心肌肥厚往往与  $I_{K_s}$  通道重构相关, 这一结论提示了 Gi- $I_{K_s}$  可能的联系。PLC 还可以水解细胞膜磷脂磷脂酰肌醇 4, 5 二磷酸 [phosphatidylinositol(4, 5)bisphosphate, PIP<sub>2</sub>], 产生二酰基甘油和三磷酸肌醇, 二酰基甘油又可激活下游分子蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)。已经证实, 各种 PKC 同工酶对  $I_{K_s}$  通道产生差异性调节作用<sup>[20-21]</sup>。此外, PIP<sub>2</sub> 还是维持 KCNQ 通道正常开放的重要膜磷脂, 其与  $I_{K_s}$  通道的 C 末端结合, 促进通道开放<sup>[22]</sup>, 反之细胞膜上 PIP<sub>2</sub> 的减少会抑制通道开放。因此,  $I_{K_s}$  通道功能异常是病理生理状态下心律失常发生的重要原因。而  $\beta$ AR 调控  $I_{K_s}$  通道对于维持心脏电生理稳态至关重要, 理解其中的信号分子机制对于接下来讨论其在病理生理条件下 (如心力衰竭、衰老等) 的改变显得尤为关键。

### 3 心力衰竭和老年心脏中 $\beta$ AR 调控 $I_{K_s}$ 的作用及机制

心力衰竭是心血管疾病发展的终末阶段。随着人口老龄化的加剧, 其发病率正逐年升高<sup>[23]</sup>。虽然心脏功能障碍在衰老过程中主要是舒张性的, 而在

心力衰竭中通常是收缩性伴舒张性的。但是, 衰老和心力衰竭的心脏还是有许多相似之处, 诸如发生心脏结构和电重构, 这使得其心律失常易感性显著升高。这些重构过程主要源于神经激素信号的变化和钙稳态的失调。在心力衰竭和衰老发生发展进程中通常会激活交感神经系统控制的儿茶酚胺循环和肾素-血管紧张素-醛固酮系统以维持心输出量。但是儿茶酚胺的长期慢性刺激使心力衰竭和衰老心脏中  $\beta$ AR 反应性发生改变, 导致对心肌细胞膜离子通道调控障碍, 进一步引发心脏电活动紊乱。因此, 靶向  $\beta$ AR 信号调控心肌离子通道来研究如何缓解心力衰竭并改善衰老心脏电生理功能是一个明智的选择。

#### 3.1 心力衰竭心脏中 $\beta$ AR 受体对 $I_{K_s}$ 的调控作用

3.1.1 心力衰竭心脏中  $I_{K_s}$  通道的改变 尽管在临床患者和动物模型中都能观察到心力衰竭相关的  $I_{K_s}$  电流降低和动作电位时程 (action potential duration, APD) 延长, 但支持  $I_{K_s}$  减少的分子机制仍然不清楚。在各种动物心力衰竭模型中 KCNQ1、KCNE1 的基因和蛋白表达变化为降低或不变, 而在人心力衰竭患者样本中这一变化为升高或不变<sup>[24]</sup>。上述不一致的结论可能是与不同的心力衰竭模型、心力衰竭阶段或实验条件有关。因此, 目前的证据仍不完全支持心力衰竭时 KCNQ1 基因和 KCNE1 基因表达水平降低, 这提示转录翻译后调控可能介导了  $I_{K_s}$  的减少。

3.1.2 心力衰竭心脏中  $\beta$ AR 调控  $I_{K_s}$  通道的分子机制 现已明确, 心力衰竭时通过上调的血管紧张素 II 信号和持续的  $\beta$ AR 刺激抑制 IK 电流, 其中  $I_{K_s}$  的减少更具临床意义, 因为这使得其对心室 3 相复极的贡献显得更为关键。心力衰竭时  $\beta$ AR 反应性减弱和心室复极储备能力的降低使其继发于室性心律失常 (如室性心动过速) 的心源性猝死风险增加 6~9 倍<sup>[24]</sup>。目前较为明确的是持续的  $\beta$ AR 激活至少通过 2 种机制减少  $I_{K_s}$ : 第一, 由 cAMP 激活的交换蛋白介导的  $Ca^{2+}$ /钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核内因子信号下调通道辅助亚单位 KCNE1 的 mRNA 和蛋白表达以降低  $I_{K_s}$ <sup>[25]</sup>; 第二, 钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II ( $Ca^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II) 在心力衰竭心脏中显著上调。  $\beta$ AR 通过  $\delta$ CaMK II 介导对 KCNQ1 羧基末端 S484 位点的磷酸化作用降低  $I_{K_s}$ <sup>[26]</sup>。研究<sup>[27]</sup>发现, 异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 通过  $\beta_1$ AR/ $\beta_2$ AR 介导的 cAMP-PKA-活性氧信号引起

心肌细胞和巨噬细胞炎症反应并促进心力衰竭。这给了新的见解,因为不论心力衰竭还是老年患者体内都存在较高的氧化应激水平。虽然氧化应激促进胞浆内的 KCNQ1 向细胞膜转移并形成  $I_{K_s}$  通道是实现复极储备的途径,但是心力衰竭等病理生理状态下,显然没有形成足够的  $I_{K_s}$  通道数量。

**3.1.3 心力衰竭心脏中  $\beta$ AR 数量的改变** 除上述信号机制以外, $\beta$ AR 表达水平的改变也是影响  $I_{K_s}$  调控的重要分子基础。已经明确,心力衰竭期间  $\beta$ 1AR 在基因和蛋白水平持续下调,其在细胞膜上占总  $\beta$ AR 的密度由 80% 降低至 50%,而  $\beta$ 2AR 的密度却没有变化<sup>[28]</sup>。 $\beta$ 1/ $\beta$ 2AR 比值的降低势必影响交感神经兴奋下  $I_{K_s}$  的复极储备作用。那么反过来考虑  $\beta$ AR 的过表达是否能对心脏功能产生积极影响? 心肌特异性  $\beta$ 1AR 转基因小鼠在青年时心脏收缩力增强,然而几个月后出现明显的心肌肥大和心功能障碍,这显然加速了心力衰竭的进程。但是心脏  $\beta$ 2AR 过表达对心力衰竭是否有益尚存争议:一方认为, $\beta$ 2AR 过表达能够改善心肌肥大和心功能障碍;另一方则发现  $\beta$ 2AR 过表达导致心功能障碍、间质纤维化、自发性室速和更高的病死率。上述矛盾的结论可能是由于受体表达量不同所致,这说明过表达只有在适量水平下才可能是有益的。此外,心力衰竭时 GRK2 和  $\beta$ -arrestins 介导的磷酸化脱敏和内化作用也直接影响了心肌细胞膜上有功能的  $\beta$ AR 数量,提示 GRK2 和  $\beta$ -arrestins 可作为心力衰竭治疗的潜在靶点<sup>[29]</sup>。

## 3.2 衰老心脏中 $\beta$ AR 受体对 $I_{K_s}$ 的调控作用

**3.2.1 衰老心脏中  $I_{K_s}$  通道的改变** 健康个体心脏衰老的特征是在组织结构、分子和功能水平发生诸多病理生理性改变,其中离子通道重构是心律失常发生的重要机制。更重要的是,衰老心脏交感活性增加而神经元对儿茶酚胺的摄取减少。年龄依赖性的  $\beta$ AR 调控  $I_{K_s}$  障碍会导致心脏复极储备能力降低,心率增幅能力减弱,故老年人运动能力及耐受性普遍较差。因此,“老年”通常被认为是心律失常发生的独立风险因素,合并心力衰竭等心血管疾病时易发生严重室性心律失常导致心源性猝死。

虽然目前共识衰老心脏 APD 延长,但  $I_{K_s}$  通道表达改变仍未被完全阐明。研究<sup>[30]</sup> 揭示,KCNQ1 或 KCNE1 的蛋白水平不受衰老的影响,但  $I_{K_s}$  仍然是心脏衰老相关重塑的重要靶点。而且 KCNQ1 的作用不仅限于形成  $I_{K_s}$ ,还对调节心脏复极基线以及  $I_{K_r}$  阻断后对抗  $I_{K_D}$  延长有关键作用<sup>[31]</sup>。此外,

适当的运动往往被视为对于健康的老年人降低心血管疾病的发生率有辅助作用。但是运动训练又通过降低心室 KCNQ1、KCNE1 及锚定蛋白 Yotiao 的表达下调  $I_{K_s}$  通道电流及对  $\beta$ AR 的反应性<sup>[32]</sup>。可见对通道数量适量的调控才是有益的。

## 3.2.2 衰老心脏中 $\beta$ AR 调控 $I_{K_s}$ 通道的分子机制

尽管心力衰竭和衰老心脏对  $\beta$ AR 激动剂反应性的改变十分相似,但 GRKs 的表达和活性未见受年龄的影响,也就是说在衰老过程中可能还有其他分子影响  $\beta$ AR 的功能。然而,在合并心血管疾病的老年患者中 GRK2 水平升高,这会加重心功能下降及心肌肥厚<sup>[33]</sup>。目前比较一致的认识是老年心脏  $\beta$ 1AR-Gs 中介的信号功能减弱,而  $\beta$ 2AR-Gi 信号功能上调。这可能缘自多方面的原因:首先,除  $\beta$ 1AR 与 Gs 偶联障碍导致受体脱敏外, $\beta$ 2/ $\beta$ 1AR 密度的比值显著升高, $\beta$ 2AR 的 Gs/Gi 双向偶联发生了改变,倾向于偏向 Gi 偶联;其次,PKA 和 GRK2 对于  $\beta$ 2AR 的磷酸化作用可以将其与 Gs 偶联转变为偏向于 Gi;另外,细胞膜磷脂电荷也可以影响  $\beta$ 2AR 与 G 蛋白偶联的倾向性,当  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  等正电荷增多时  $\beta$ 2AR 偏向 Gi 偶联<sup>[34]</sup>。研究发现<sup>[30]</sup>,胰岛素通过  $\beta$ 2AR 信号增加老年大鼠心脏  $I_{K_s}$ ,加速复极化。而非选择性  $\beta$ AR 激动剂 ISO 通过  $\beta$ 2AR-Gi-G $\beta\gamma$  信号抑制老年豚鼠心室肌  $I_{K_s}$  并诱发心律失常<sup>[35]</sup>(图 1)。早年研究证实老年豚鼠心肌收缩力对 ISO 刺激的反应性显著减弱,这一现象同样被 Gi 抑制剂 PTX 所对抗<sup>[36]</sup>。这些证据显然支持了  $\beta$ AR 偏向偶联信号在衰老心脏中的重要作用。此外,还发现 Gi 活性(而不是含量)升高是衰老心脏  $\beta$ 2AR 偏向偶联的分子基础。但这一点目前并不是业内共识,显然动物种属或年龄阶段(早衰或晚衰)可能是影响研究结论一致性的原因。佛司可林激活腺苷酸环化酶上调心室肌细胞  $I_{K_s}$  的作用并不存在年龄依赖性差异,这表明衰老心脏中保持了 Gs-PKA- $I_{K_s}$  的正常级联反应<sup>[35]</sup>。基于上述研究还可以继续思考以下几个问题:第一,实验过程中发现青年豚鼠也有一小部分(约 25%)的心肌细胞对 ISO 表现  $I_{K_s}$  抑制反应,这一部分细胞亚群会随衰老而逐渐扩大,因此这种抑制性调节的普遍生理意义仍有待验证;第二, $\beta$ 2AR 激活后  $I_{K_s}$  减少的信号通路机制还不清楚,包括 G $\beta$ 、G $\gamma$  的调节亚型和下游效应分子以及 G $\alpha_i$  可能的作用;第三,豚鼠心脏复极主要依赖高密度  $I_{K_s}$  电流,而在人类心脏中  $I_{K_s}$  相比于瞬时外向电流、快速延迟整流电流和内向整流电流较小。近些

年,人多潜能干细胞诱导分化的心肌细胞(human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte, hiPS-CM)的出现为  $\beta$ AR 调控离子通道的研究提供了新的模型,它具有与成年人心脏相似的电生理特性,并存在  $\beta$ 1AR、 $\beta$ 2AR 表达及随龄的信号机制改变<sup>[37]</sup>。以 hiPS-CM 为模型探讨  $\beta$ AR-G 蛋白信号调控  $I_{Ks}$  的作用将使研究结果更具实际转化意义。此外,衰老改变心脏起搏细胞 L 型钙通道和  $\beta$ 2AR 之间信号微结构域的形成和功能<sup>[38]</sup>。这从另一个角度提示, $\beta$ AR 与离子通道在心肌细胞膜附近的物理关联也是功能调节的重要环节,而借助计算机模型模拟可能会在这方面给予更

大的帮助。

3.2.3 衰老心脏中  $\beta$ AR 数量的改变 在衰老动物和人的水平上,心脏  $\beta$ AR 功能降低至少可以部分归结于心肌细胞膜上总体受体密度的减少。然而,过表达显然是一把“双刃剑”。 $\beta$ 1AR 转基因老年小鼠表现出与严重纤维化相关的间质 I / III 型胶原水平增加和基质金属蛋白酶 2 水平/活性增加等有害影响。因此,探明  $\beta$ AR 表达水平在心力衰竭或衰老心脏中的改变对理解其调控机制有重要意义,但是单纯通过改变  $\beta$ AR 密度来改善心脏功能似乎并不可行。

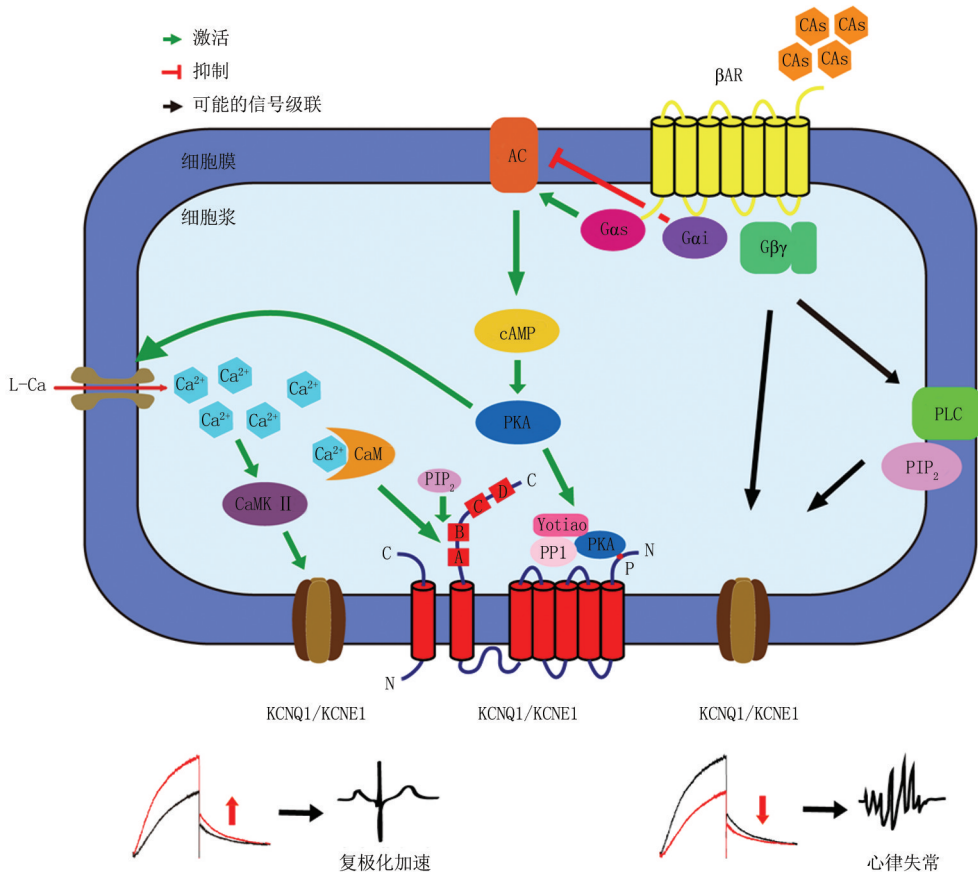


图 1  $\beta$ AR 调控  $I_{Ks}$  的信号机制

### 4 结 论

在我国人口老龄化程度不断加深的背景下,确保心脏功能下降的老年人能更多的免于心血管疾病致死是当前面临的重大考验。事实上,与年龄相关的心脏功能障碍和心力衰竭已经严重影响了老年人的自主生活能力,同时还极大的增加了社会医疗保健的成本。因此迫切需要找到能够对抗心力衰竭和生理性衰老的对策,以改善心脏电活动,降低“心源性猝死”的发生率。但是,目前临床应用的抗心律失常

常药物多数是心肌离子通道的抑制剂,在发挥抗心律失常作用的同时又容易“矫枉过正”,打破心脏电生理平衡具有潜在诱发心律失常的风险。因此,可以将抗心律失常药物研发的关注点从离子通道本身转变到受体及其下游信号分子调控机制上来,其主要优势在于选择性干预病理性信号传导过程的同时又保留了正常的受体功能以及生理性信号传递。

综上所述,心力衰竭和衰老状态下  $I_{Ks}$  功能的障碍不能简单归因于通道本身,而是要综合考量受体反应性以及信号偏向偶联等因素的影响。由于

$\beta$ AR 信号在心力衰竭和衰老心脏中功能失调,这一通路显然是一个潜在有效的诊断和治疗靶点。

#### [参考文献]

- [1] Myagmar BE, Flynn JM, Cowley PM, et al. Adrenergic receptors in individual ventricular myocytes; The Beta-1 and Alpha-1B are in all cells, the Alpha-1A is in a subpopulation, and the Beta-2 and Beta-3 are mostly absent[J]. *Circ Res*, 2017,120(7):1103-1115.
- [2] Grogan A, Lucero EY, Jiang H, et al. Pathophysiology and pharmacology of G protein-coupled receptors in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2023,119(5):1117-1129.
- [3] 董尔丹.心血管受体的信号转导与疾病[J].*北京大学学报(医学版)*, 2022,54(5):796-802.
- [4] Tennakoon M, Senarath K, Kankanamge D, et al. Subtype-dependent regulation of G $\beta\gamma$  signalling[J]. *Cell Signal*, 2021, 82:109947.
- [5] Liu Y, Chen J, Fontes SK, et al. Physiological and pathological roles of protein kinase A in the heart[J]. *Cardiovasc Res*, 2022,118(2):386-398.
- [6] 关开行,王文景,李子健,等.肾上腺素受体与心血管疾病[J].*中国科学:生命科学*, 2020,50(8):791-801.
- [7] Jiang H, Galtes D, Wang J, et al. G protein-coupled receptor signaling: transducers and effectors[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022,323(3):c731-c748.
- [8] Kayki-Mutlu G, Koch WJ. Novel roles for G protein-coupled receptor kinases in cardiac injury and repair[J]. *Biochem Soc Trans*, 2023,51(2):715-724.
- [9] Zhao M, Cao N, Gu H, et al. AMPK attenuation of  $\beta$ -adrenergic receptor-induced cardiac injury via phosphorylation of  $\beta$ -Arrestin-1-ser330[J]. *Circ Res*, 2024,135(6):651-667.
- [10] Silva J, Rudy Y. Subunit interaction determines I $K_s$  participation in cardiac repolarization and repolarization reserve[J]. *Circulation*, 2005,112(10):1384-1391.
- [11] Kovacs ZM, Horvath B, Dienes C, et al. Beta-adrenergic activation of the inward rectifier K $^+$  current is mediated by the CaMK II pathway in canine ventricular cardiomyocytes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(21):11609.
- [12] Banyasz T, Jian Z, Horvath B, et al. Beta-adrenergic stimulation reverses the I Kr-I Ks dominant pattern during cardiac action potential[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(11):2067-2076.
- [13] Liu G, Papa A, Katchman AN, et al. Mechanism of adrenergic Cav1.2 stimulation revealed by proximity proteomics[J]. *Nature*, 2020,577(7792):695-700.
- [14] Yang B, Wang SQ, Yang HQ.  $\beta$ -adrenergic regulation of Ca $^{2+}$  signaling in heart cells[J]. *Biophys Rep*, 2024, 10(5):274-282.
- [15] Zou X, Shanmugam SK, Kanner SA, et al. Divergent regulation of KCNQ1/E1 by targeted recruitment of protein kinase A to distinct sites on the channel complex[J]. *Elife*, 2023,12:e83466.
- [16] Wang Y, Eldstrom J, Fedida D. Gating and regulation of KCNQ1 and KCNQ1 + KCNE1 channel complexes[J]. *Front Physiol*, 2020,11:504.
- [17] Papa A, Zakharov SI, Katchman AN, et al. Rad regulation of Cav1.2 channels controls cardiac fight-or-flight response[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022,1(11):1022-1038.
- [18] Bartos DC, Morotti S, Ginsburg KS, et al. Quantitative analysis of the Ca $^{2+}$ -dependent regulation of delayed rectifier K $^+$  current I $K_s$  in rabbit ventricular myocytes[J]. *J Physiol*, 2017,595(7):2253-2268.
- [19] Wei W, Smrcka AV. Internalized  $\beta$ 2-adrenergic receptors oppose PLC-dependent hypertrophic signaling[J]. *Circ Res*, 2024,135(2):e24-e38.
- [20] Gou X, Wang W, Zou S, et al. Protein kinase C epsilon mediates the inhibition of angiotensin II on the slowly activating delayed-rectifier potassium current through channel phosphorylation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018,116:165-174.
- [21] Gou X, Hu T, Gou Y, et al. Specific protein kinase C isoform exerts chronic inhibition on the slowly activating delayed-rectifier potassium current by affecting channel trafficking[J]. *Channels (Austin)*, 2021,15(1):262-272.
- [22] An X, Lee J, Kim GH, et al. Modulation of I $K_s$  channel-PIP2 interaction by PRMT1 plays a critical role in the control of cardiac repolarization[J]. *J Cell Physiol*, 2022,237(7):3069-3079.
- [23] Khan MS, Shahid I, Bennis A, et al. Global epidemiology of heart failure[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024,21(10):717-734.
- [24] Shugg T, Hudmon A, Overholser BR. Neurohormonal regulation of I $K_s$  in heart failure: implications for ventricular arrhythmogenesis and sudden cardiac death[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020,9(18):e016900.
- [25] Aflaki M, Qi XY, Xiao L, et al. Exchange protein directly activated by cAMP mediates slow delayed-rectifier current remodeling by sustained  $\beta$ -adrenergic activation in guinea pig hearts[J]. *Circ Res*, 2014,114(6):993-1003.
- [26] Shugg T, Johnson DE, Shao M, et al. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II regulation of I $K_s$  during sustained  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation[J]. *Heart Rhythm*, 2018,15(6):895-904.
- [27] Qian JF, Liang SQ, Wang QY, et al. Isoproterenol induces MD2 activation by  $\beta$ -AR-cAMP-PKA-ROS signalling axis in cardiomyocytes and macrophages drives inflammatory heart failure[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024,45(3):531-544.
- [28] Wei W, Smrcka AV. Subcellular  $\beta$ -adrenergic receptor signaling in cardiac physiology and disease[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022,80(3):334-341.
- [29] Chen Q, Tesmer JJG. G protein-coupled receptor interactions with arrestins and GPCR kinases; The unresolved issue of signal bias[J]. *J Biol Chem*, 2022,298(9):102279.
- [30] Olgar Y, Durak A, Bitirim CV, et al. Insulin acts as an atypical KCNQ1/KCNE1-current activator and reverses long

- QT in insulin-resistant aged rats by accelerating the ventricular action potential repolarization through affecting the  $\beta_3$ -adrenergic receptor signaling pathway [J]. *J Cell Physiol*,2022,237(2):1353-1371.
- [31] Wada Y, Wang L, Hall LD, et al. The electrophysiologic effects of KCNQ1 extend beyond expression of  $I_{Ks}$ : Evidence from genetic and pharmacologic block[J]. *Cardiovasc Res*, 2024,120(7):735-744.
- [32] Wang X, Fitts RH. Cardiomyocyte slowly activating delayed rectifier potassium channel; regulation by exercise and  $\beta$ -adrenergic signaling[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2020, 128(5):1177-1185.
- [33] Lieu M, Traynham CJ, de Lucia C, et al. Loss of dynamic regulation of G protein-coupled receptor kinase 2 by nitric oxide leads to cardiovascular dysfunction with aging[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2020,318(5):h1162-h1175.
- [34] Strohmman MJ, Maeda S, Hilger D, et al. Local membrane charge regulates  $\beta_2$  adrenergic receptor coupling to  $G_{\beta 3}$  [J]. *Nat Commun*,2019,10(1):2234.
- [35] Zou S, Qiu S, Su S, et al. Inhibitory G-protein-mediated modulation of slow delayed rectifier potassium channels contributes to increased susceptibility to arrhythmogenesis in aging heart[J]. *Heart Rhythm*,2021,18(12):2197-2209.
- [36] Ferrara N,Bohm M,Zolk O,et al. The role of Gi-proteins and beta-adrenoceptors in the age-related decline of contraction in guinea-pig ventricular myocytes[J]. *J Mol Cell Cardiol*,1997, 29(2):439-448.
- [37] Hasan A, Mohammadi N, Nawaz A, et al. Age-dependent maturation of iPSC-CMs leads to the enhanced compartmentation of  $\beta_2$  AR-cAMP signalling[J]. *Cells*,2020, 9(10):2275.
- [38] Choi S,Vivas O,Baudot M,et al. Aging alters the formation and functionality of signaling microdomains between L-type calcium channels and  $\beta_2$ -adrenergic receptors in cardiac pacemaker cells[J]. *Front Physiol*,2022,13:805909.

(本文编辑:赵丽洁)