

β 肾上腺素受体阻滞剂对甘油三酯代谢的影响及其作用机制

占小锋^{1,2} 张长磊^{2,3} 李刚^{1,2}

(1. 华北理工大学研究生院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省人民医院老年心血管科, 河北 石家庄 050051; 3. 河北医科大学研究生院, 河北 石家庄 050051)

【摘要】 β 肾上腺素受体阻滞剂是心血管领域应用较广泛的药物之一。其常见的不良反应有窦性心率过缓、传导阻滞、撤药综合征及代谢紊乱等。此类药物导致脂代谢[主要探讨甘油三酯(TG)]紊乱的机制较为复杂。 β 肾上腺素受体阻滞剂导致 TG 水平升高的机制如下:(1)通过诱发胰岛素抵抗进而影响 TG 代谢;(2)直接抑制脂蛋白脂肪酶活性影响 TG 代谢;(3)与脂蛋白脂肪酶相关基因突变共同影响 TG 水平。

【关键词】 β 肾上腺素受体阻滞剂;甘油三酯;胰岛素抵抗;脂蛋白脂肪酶;基因突变

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.029

Effect of β -adrenergic Receptor Blockers on Triglyceride Metabolism and Its Mechanism

ZHAN Xiaofeng^{1,2}, ZHANG Changlei^{2,3}, LI Gang^{1,2}

(1. Graduate School of North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. Geriatric Cardiology of Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China; 3. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

【Abstract】 Beta adrenalin receptor blockers are one of the widely used drugs in cardiovascular medicine. The common adverse reactions include sinus bradycardia, cardiac conduction block, rebound reaction and metabolic disorders etc. The mechanism of lipid (triglyceride) metabolism disorder by such drugs is complex. The mechanism of beta adrenergic receptor blockers increase triglyceride levels is as follows: (1) Upset triglyceride metabolism by affecting insulin resistance. (2) Directly control lipoprotein lipase activity and break triglyceride metabolism. (3) Lipoprotein lipase related with gene mutations jointly affect triglyceride metabolism.

【Key words】 Beta adrenalin receptor blockers; Triglyceride; Insulin resistance; Lipoprotein lipase; Gene mutations

近年来, 心血管疾病的发病率呈明显上升的趋势, 逐渐超越其他慢性病成为人们的重要死因之一。在心血管疾病的治疗过程中, β 肾上腺素受体阻滞剂(β 受体阻滞剂)是常用的药物之一。临床常用的 β 受体阻滞剂有选择性 β_1 受体阻滞剂比索洛尔、美托洛尔、阿替洛尔和非选择性的普萘洛尔等, 多用于高血压、心律失常、缺血性心脏病及心力衰竭等疾病的治疗, 其减慢心率、降低心肌耗氧、降低传导性的作用明显, 可显著降低恶性心律失常发生率, 改善患者的长期预后。在临床应用这些药物时, 除了较常见的窦性心动过缓、撤药综合征及传导阻滞等不良反应外, 更值得注意的是其对代谢系统的影响, 主要表现为血糖和血脂的代谢紊乱。本文就应用 β 受体阻滞剂治

疗心血管疾病过程中对血脂[主要探讨甘油三酯(triglyceride, TG)]水平的影响及其作用机制做一综述。

1 β 受体阻滞剂的作用机制

目前, 研究较为明确的 β 受体分型主要有 β_1 、 β_2 、 β_3 三种亚型, 其分布及作用各不相同。其中 β_1 受体主要分布于心脏, 该受体与心肌收缩力和心脏传导功能有关, 其激动效应为心肌收缩性、自律性的增强; β_2 受体主要分布于支气管、血管平滑肌和心肌等, 调节支气管平滑肌和血管平滑肌, 还参与糖代谢过程; β_3 受体主要分布于白色及棕色脂肪组织, 调节体内能量代谢, 与脂代谢密切相关^[1]。这三种受体亚型可影响体内的多条代谢途径, 特别是 β_2 和 β_3 受体在糖代谢和脂

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81370316, 81601858)

通讯作者: 李刚, E-mail: 936770315@qq.com

代谢过程中发挥着重要作用。临床用于治疗心血管疾病的 β 受体阻滞剂,主要是其阻滞 β_1 受体后产生的负性效应让患者受益,包括降低心肌收缩力和心率,进而减轻心脏负荷,以及对抗交感神经过度兴奋的作用。 β 受体阻滞剂与糖、脂代谢过程密切相关的是 β_2 与 β_3 受体。所以,理论上药物对 β_1 受体选择性越高,越能减少对 β_2 和 β_3 受体的影响,产生代谢紊乱的可能性就越小。

2 β 受体阻滞剂对血 TG 水平的影响

Ahmad 等^[2]进行了一项回顾性研究表明,经美托洛尔(50 mg,每日一次)或比索洛尔(5 mg,每日一次)治疗 12 个月以上的高血压患者,约 15% 出现血脂异常,进一步研究发现男性和女性患者的血 TG 水平均显著升高。刘立伟等^[3]进行的研究发现,经美托洛尔(100 mg,每日一次)单药治疗两个月的高血压患者,测量治疗后血 TG 浓度和 TG/高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)比值明显升高。提示随着用药剂量的增大或是服药时间的增长,即使是选择性的 β_1 受体阻滞剂也可能对 β_2 和 β_3 受体产生影响。因此,大剂量或长期使用 β 受体阻滞剂(无论是选择性还是非选择性的 β 受体阻滞剂)治疗的过程中,患者均可能出现脂代谢紊乱。其中主要表现为低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)和 TG 水平的升高,以及 HDL 水平的降低^[3]。

3 β 受体阻滞剂影响血 TG 的作用机制

3.1 β 受体阻滞剂通过影响胰岛素分泌进而影响血 TG 水平

人体胰岛内分泌功能受交感神经和副交感神经等多系统调节,其中交感神经系统发挥着至关重要的作用。交感肾上腺系统通过激动分布在胰岛的肾上腺素受体,调节胰岛素与胰高血糖素的分泌,维持体内血糖水平的稳定。虽然 β 受体阻滞剂对糖代谢影响的确切机制未被完全阐明,但已明确相关糖代谢改变都与 β 受体密切相关^[4]。有研究表明, β_2 受体也分布于分泌胰岛素的胰岛 B 细胞。使用 β 受体阻滞剂时,可能会影响交感肾上腺系统中儿茶酚胺的释放,或是阻断胰岛素代谢途径中的肾上腺受体,干扰体内糖代谢,出现胰岛素敏感性降低或诱发胰岛素抵抗,导致胰岛素分泌增多^[5]。近些年,有关新型 β 受体阻滞剂(可同时作用于 β 和 α_1 受体,如阿罗洛尔与卡维地洛等)的研究表明,此类药物不仅能够降低周围血管阻力,还具有改善代谢紊乱的可能性。Ali 等^[6]完成的临床研究发现,与对照组相比,高血压患者分别接受卡维地洛(25 mg,每日一次)或奈比洛尔(5 mg,每日一次)治疗 4 个月后,均表现出血糖、胰岛素和载脂蛋白 B(ApoB)的降低。表明具有血管扩张作用的 β 受体阻滞剂可能减轻胰岛素抵抗,并减少糖尿病并

发症风险,甚至可能改善血脂代谢异常。由于相关研究较少,尚无法得出最后结论。一项比较高血压患者应用阿替洛尔或氯沙坦治疗对糖代谢的研究中表明,经过 12~24 周治疗后两组血压无明显差异,但使用阿替洛尔治疗组患者空腹胰岛素和稳态模型评估胰岛素抵抗指数较氯沙坦治疗组明显增高^[7]。提示长期或大量使用选择性 β_1 受体阻滞剂可能诱导机体胰岛素抵抗状态,致使胰岛素分泌增多或机体对胰岛素敏感性降低。同时,胰岛素可通过影响 ApoB 降解和抑制 ApoB 合成来调节 VLDL 的产生。胰岛素直接影响 ApoB 的代谢,导致主要以 ApoB 为载体的 VLDL 的肝外分泌减少。肝脏中所产生的 TG 无法及时运输出肝脏,导致肝内 TG 过量蓄积,进一步被形成体积更大的 VLDL 和更多的 VLDL 颗粒,诱导血 TG 水平升高^[8]。机体处于胰岛素抵抗时,还可诱发肝脏中 Foxo1 的基因过度表达。Foxo1 是一种核转录因子,是一个高度饱和的 DNA 结合序列,称为叉头盒转录因子,是蛋白激酶 B 的调节底物,在胰岛素与肝内脂质分泌的信号转导中起重要作用^[9-10]。Shen 等^[11]研究发现,小鼠肝脏中 Foxo1 含量升高,可导致小鼠 TG 代谢受损;结构活性为 Foxo1 等位基因的转基因小鼠则表现为高 TG 血症。Foxo1 在肝脏载脂蛋白 C-III(ApoC-III)的调控中有着至关重要的作用,同时也是调节肝脏 ApoC-III 表达的主要介质之一。Foxo1 的活性增强,可导致微粒 TG 转运蛋白和 ApoC-III 的表达增加。已知 ApoC-III 是 HDL 和富含 TG 的颗粒(如 VLDL)之间的可转换部分,可以直接抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)活性。体内 ApoC-III 的含量增加,通过抑制 LPL 活性直接导致富含 TG 的相关脂质运载颗粒清除延缓,使 VLDL-TG 和乳糜微粒在血浆中累积,进一步促进血脂代谢紊乱的发展。同时, ApoC-III 在高浓度时也能直接抑制肝脏中脂肪酶的活性,进而影响血清 TG 代谢^[10]。

3.2 β 受体阻滞剂通过抑制 LPL 活性影响血 TG

LPL 主要由脂肪细胞、心肌细胞以及巨噬细胞等细胞合成,并依附于血管内皮表面,在脂代谢的过程中发挥着重要作用。LPL 可以将富含 TG 脂蛋白,如乳糜微粒、低密度脂蛋白以及 VLDL 中的 TG 水解为甘油和脂肪酸^[12]。关于 β 受体阻滞剂是如何影响 LPL 的确切机制尚有待阐明。体外研究发现,儿茶酚胺可直接影响脂肪组织中的 LPL 活性。儿茶酚胺可以通过下调 LPL 基因转录来降低脂肪细胞 LPL 活性,通过刺激含蛋白激酶 A 的 RNA 结构复合物与 LPL3' UTR 的相互作用来降低 LPL 翻译,诱导 LPL 降解^[13-14]。LPL 活性的降低,导致主要依靠 LPL 分解的 VLDL 及乳糜微粒代谢减少,从而使血浆中以 VLDL 为主要载体的 TG 升高。

3.3 β 受体阻滞剂与 LPL 相关基因突变共同影响血 TG

使用 β 受体阻滞剂导致胰岛素抵抗和 LPL 抑制的叠加效应是导致血清 TG 异常的关键因素。但是严重的高 TG 血症的发生可能与遗传基因易感性存在更为密切的关系。目前为止,已证实存在影响 LPL 功能的遗传变异,其中包括载脂蛋白 C2、载脂蛋白 A5、结合蛋白 1 和脂肪酶成熟因子 1 等相关基因功能的丧失^[15-16]。有文献指出载脂蛋白 A-I、载脂蛋白-E 和血管生成素样蛋白都对 LPL 有抑制作用^[17-19]。有研究表明,在一些 β_2 受体谷氨酸-27 (Glu27) 上存在变异的患者,使用 β 受体阻滞剂治疗后更容易发生高 TG 血症。其他的 β 受体变异体也会导致 TG 的升高,例如 β_3 -受体色氨酸-64-精氨酸 (Trp64Arg) 基因变异。Trp64Arg 多态性可能与患者的血脂水平直接相关,而且具有 Trp64Trp 基因型的患者可能易出现血脂异常^[20-21]。虽然基因变异是遗传因素所决定的,但在使用 β 受体阻滞剂的情况下可能直接或间接触发这些变异受体,从而增强下游效应,导致胰岛素抵抗并抑制 LPL 活性,从而产生复杂的叠加作用,引起血脂代谢紊乱、特别是 TG 升高。

4 结论

使用 β 受体阻滞剂可能影响体内多种代谢途径,其中包括诱导加重胰岛素抵抗、抑制 LPL 活性及与 LPL 相关突变的复合作用,导致机体脂代谢紊乱,诱导 TG 升高。虽然 β 受体阻滞剂诱导严重的高 TG 血症个体很罕见,且具有未知的遗传因素影响。但根据现有文献报道,似乎确实存在一部分患者的血脂对 β 受体阻滞剂的反应较为“敏感”。随着药物研发及制造水平的发展,新一代 β 受体阻滞剂导致血脂紊乱的副作用或许能减少。但从临床个体来看,患者在大剂量或长期应用 β 受体阻滞剂治疗时,无其他诱因出现的血脂紊乱,需想到可能是 β 受体阻滞剂所致。

参考文献

- [1] 冷晓宁,贾静,张伟华. β 肾上腺素受体阻滞剂的研究进展[J]. 心血管病学进展,2011,32(4):569-572.
- [2] Ahmad AA, Yasir AB, Ahmad HA, et al. Comparison of the effects of metoprolol and bisoprolol on lipid and glucose profiles in cardiovascular patients[J]. *Curr Drug Safety*, 2019,14(1):27-30.
- [3] 刘立伟,陈国良,刘红. 口服美托洛尔引起血脂紊乱和 β_2 肾上腺素受体基因多态性关系的研究[J]. 中国新药杂志,2010,19(18):1661-1665.

- [4] 黎镇赐. β -受体阻滞剂常见不良反应及处理对策[J]. 中华高血压杂志,2012,5:419-420.
- [5] Angelo MC, Giuseppe A, Matteo C, et al. Antihypertensive treatment with beta-blockers in the metabolic syndrome: a review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2010,6(4):215-221.
- [6] Ali GO, Serpil E, Ugur B, et al. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017,22(1):65-70.
- [7] Bharati SM, Singh N. Effect of losartan and atenolol on insulin sensitivity in non-diabetic hypertensive patients[J]. *J Pharmacol Pharmacother*, 2016,7(2):80-86.
- [8] Sparks JD, Sparks CE, Adeli K. Selective hepatic insulin resistance, VLDL overproduction, and hypertriglyceridemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012,32(9):2104-2112.
- [9] Cheng Z. FoxO1: mute for a tuned metabolism? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015,26(8):402-403.
- [10] Ting Z, Dae HK, Xiang WX, et al. FoxO1 plays an important role in regulating beta-cell compensation for insulin resistance in male mice[J]. *Endocrinology*, 2016,157(3):1055-1070.
- [11] Shen QU, Ting Z, Henry D. Effect of hepatic insulin expression on lipid metabolism in diabetic mice[J]. *J Diabetes*, 2016,8(3):314-323.
- [12] Kobayashi J, Mabuchi H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015,52(6):632-637.
- [13] Casanovas A, Parramon N, Llobera M, et al. Retroperitoneal white adipose tissue lipoprotein lipase activity is rapidly down-regulated in response to acute stress[J]. *J Lipid Res*, 2007,48(4):863-868.
- [14] Bouvy LM, Heinaniemi M, John E, et al. Combinatorial regulation of lipoprotein lipase by microRNAs during mouse adipogenesis[J]. *RNA Biol*, 2014,11(1):76-91.
- [15] Larsson M, Vorrjö E, Talmud P, et al. Apolipoprotein C- I and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(47):33997-34008.
- [16] Surendran RP, Visser ME, Heemelaar S, et al. Mutations in LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1 and LMF1 in patients with severe hypertriglyceridaemia[J]. *J Intern Med*, 2012,272(2):185-196.
- [17] de Castro-Orós I, Civeira F, Jesús Pueyo M, et al. Rare genetic variants with large effect on triglycerides in subjects with a clinical diagnosis of familial versus non-familial hypertriglyceridemia[J]. *J Clin Lipidol*, 2016,10(4):790-797.
- [18] Kolovou GD, Kolovou V, Panagiotakos DB, et al. Study of common variants of the apolipoprotein E and lipoprotein lipase genes in patients with coronary heart disease and variable body mass index[J]. *Hormones (Athens)*, 2015,14(3):376-382.
- [19] Chi X, Britt EC, Shows HW, et al. ANGPTL8 promotes the ability of ANGPTL3 to bind and inhibit lipoprotein lipase[J]. *Mol Metab*, 2017,6(10):1137-1149.
- [20] Chen Y, Wang X, Shen Z, et al. Effect of the beta-3 adrenergic receptor Trp64Arg and uncoupling protein 1-3826 A > G genotypes on lipid and apolipoprotein levels in overweight/obese and non-obese Chinese subjects[J]. *Lipids Health Dis*, 2015,14:34.
- [21] Liu J, Zhang B, Li M, et al. Study on relationship between Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene and obesity and blood lipids[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015,95(20):1558-1562.

收稿日期:2019-06-04