

新疆维吾尔族、汉族健康人群 β_3 肾上腺素能受体基因多态性分布特征及其与血脂关系的研究

张金宇 李晓梅 杨毅宁 马依彤 谢翔 向阳 刘芬 陈邦党 潘硕 董星辉

【摘要】 目的 探讨 β_3 肾上腺素能受体(ADR β_3)基因标签单核苷酸多态性(tagSNP) rs2298423和rs6986132在新疆维吾尔(维)族和汉族健康人群中的分布特征及其与血脂的关系。方法 采用随机抽样方法选取新疆地区维族($n=362$)和汉族($n=653$)健康体检者,采用实时荧光定量PCR(TaqMan)方法进行基因分型。结果 (1)rs2298423三种基因型在维族人群中的分布频率分别为TT型76.5%、GT型22.1%、GG型1.4%,汉族人群分别为TT型74.7%、GT型23.3%、GG型2.0%,两组基因型分布的差异无统计学意义($P=0.695$)。(2)rs6986132三种基因型在维族人群中的分布频率分别为GG型81.5%、AG型16.6%、AA型1.9%,汉族人群分别为GG型59.6%、AG型33.7%、AA型6.7%,两组基因型分布的差异有统计学意义($P<0.001$)。(3)维族人群rs2298423基因型亚组间的TC、LDL-C水平的差异有统计学意义($P<0.01$),携带GG或GT基因型者较TT基因型有更高的TC、LDL-C水平($P<0.01$),而汉族人群则无差异。两族人群rs6986132基因型亚组间TC、LDL-C、TG、HDL-C水平的差异无统计学意义($P>0.05$)。通过非条件logistic回归调整性别、年龄、身高、体重、腰围、尿素氮、SCr、FPG、TG、吸烟史、饮酒史混杂因素后,维族人群GG或GT基因型携带者较TT基因型携带者患高胆固醇血症的风险增高($OR=3.140, 95\%CI: 1.270 \sim 7.764, P=0.013$), LDL-C水平升高的风险增高($OR=3.818, 95\%CI: 1.761 \sim 8.280, P=0.001$)。(4)rs2298423和rs6986132共构建3个单倍型,其中维族人群T-G单倍型的分布明显高于汉族($P<0.001$),汉族人群T-A单倍型的分布明显高于维族($P<0.001$)。结论 新疆维、汉族人群间ADR β_3 基因标签SNP的分布频率有差异,维族人群rs2298423多态性与血清TC、LDL-C水平有关,G等位基因可能是该两指标水平升高的危险因素。

【关键词】 β_3 肾上腺素能受体; 标签单核苷酸多态; 遗传多态性; 维吾尔族; 汉族

Distribution of β_3 -adrenergic receptors gene polymorphisms and its association with serum lipid in Han and Uighur populations in Xinjiang Zhang Jinyu¹, Li Xiaomei¹, Yang Yining¹, Ma Yitong¹, Xie Xiang¹, Xiang Yang¹, Liu Fen², Chen Bangdang², Pan Shuo¹, Dong Xinghui¹. 1 The Cardiovascular Center, 2 Key Laboratory of Cardiovascular Disease Research, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumuqi 830054, China

Corresponding author: Yang Yining, Email: yangyn5126@163.com

This work was supported by a grant from the High Technology Research and Development Program of Xinjiang Uygur Autonomous Region (No. 201417102).

【Abstract】 **Objective** To investigate the distribution of β_3 -adrenergic receptors(ADR β_3) gene polymorphisms (rs2298423 and rs6986132) and its association with serum lipid in Han and Uighur populations in Xinjiang. **Methods** Genotypes of the ADR β_3 gene were detected in 362 Uighur and 653 Han healthy individuals who were randomly selected in Xinjiang by real-time PCR (TaqMan) method. **Results** 1) Frequencies of TT, GT and GG genotypes of the rs2298423 locus were 76.5%, 22.1% and 1.4% in the Uighurs but 74.7%, 23.3% and 2.0% in the Hans. There was no significant difference noticed in distribution of genotypes between the two populations ($P=$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2015.06.025

基金项目:新疆维吾尔自治区高技术研究发展项目(201417102)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院心脏中心(张金宇、李晓梅、杨毅宁、马依彤、谢翔、向阳、潘硕、董星辉),心血管病重点实验室(刘芬、陈邦党)

通信作者:杨毅宁, Email: yangyn5126@163.com

0.695)。2) Frequencies of GG, AG and AA genotypes of the rs6986132 locus were 81.5%, 16.6% and 1.9% in Uighurs but 59.6%, 33.7% and 6.7% in Hans. There was significant difference noticed in the distribution of genotypes between the two populations ($P < 0.001$). 3) Total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol levels were significantly higher in GG or GT genotypes than in the TT genotype carriers of rs2298423 in the Uighur individuals ($P < 0.01$), but not in the Han population. Serum lipid level that including total cholesterol (TC), low density lipoproteins cholesterol (LDL-C), triglyceride and high density lipoproteins cholesterol did not show significant differences in the distribution of rs6986132 genotypes between the two populations ($P > 0.05$). After adjusting for factors as gender, age, height, weight, waist circumference, blood urea nitrogen, creatin, glucose, triglyceride, smoking, drinking, results from the logistic regression analyses revealed that those individuals who were carrying GG or GT genotype of rs2298423 were expected to face an increased risk for total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol level than those individuals that carrying TT genotype in Uighur populations ($OR = 3.140$, 95% CI : 1.270–7.764, $P = 0.013$ in TC level; $OR = 3.818$, 95% CI : 1.761–8.280, $P = 0.001$ in LDL-C level). 4) The T–G haplotype appeared more frequent in the Uighurs while the T–A haplotype was more commonly seen in the Han population, respectively (both $P < 0.001$). **Conclusion** The mutational frequencies of the tagging SNPs in rs2298423 and rs6986132 loci of the ADR β 3 gene presented obvious differences between Han and Uighur populations of Xinjiang. G allele carriers of rs2298423 seemed to face an increased risk for TC and LDL-C level in the Uighur populations in Xinjiang.

【Key words】 β_3 -adrenergic receptor; Tagging single nucleotide polymorphism; Genetic polymorphism; Uighur population; Han population

β_3 肾上腺素能受体(ADR β 3)属于G蛋白偶联受体超家族,主要分布于棕(白)色脂肪组织中,在骨骼肌、肠道平滑肌、心脏及呼吸道也有表达,参与腺苷酸环化酶介导的脂解反应和能量调节^[1-2]。虽然ADR β 3在正常心肌组织中表达较少,但与心力衰竭、冠心病、高血压、心律失常等心血管疾病的病因、发病机制、治疗及预后均有重要关系^[3-10]。研究表明,ADR β 3基因变异是内脏型肥胖的遗传标志,与肥胖和胰岛素抵抗相关,且可能与心血管危险因素相关^[11-13]。目前已发现人类ADR β 3基因的323个单核苷酸多态性(SNP)中仅报道了数个SNP基因分型数据,而对于我国维吾尔(维)族人群尚无此类报道。为此,本研究选择362名维族健康人群进行ADR β 3基因分型,探讨其标签SNP(tagSNP)的分布特征及其与汉族人群间的差异,分析两民族人群ADR β 3基因标签SNP(rs2298423和rs6986132)与血脂水平的关系。

对象与方法

1. 研究对象:均源自2007—2010年新疆不同民族心血管危险因素横断面调查数据。该调查采用随机抽样方法,其中维族362名,汉族653名,所有研究对象均为在新疆地区长期居住者且无血缘关系的个体,每名个体追溯其3代以上家族史均为同一民族,并经病史问卷调查、体检及心电图、心脏超声、颈动脉超声和血生化(血糖及肾功能)检测均未发现异常。分为汉族组和维族组,两组人群性别、年龄构成的差异无统计学意义。研究对象入组前签署知情同

意书。由新疆医科大学第一附属医院检验中心统一测定TC、HDL-C、LDL-C、TG、UA、尿素氮(BUN)、SCr、FPG等生化指标。

2. 研究方法:

(1) SNP的选择:在NCBI数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>)最新登记的ADR β 3基因人类SNP有323个。登录人类HapMap计划数据库(<http://www.hapmap.org/>)查找标签SNP,参照HapMap I期数据库,设定最小等位基因频率(MAF) > 0.05 , $r^2 \geq 0.80$,设置MAF ≥ 0.05 ,获得汉族人群ADR β 3基因的2个标签SNP(rs2298423和rs6986132)。

(2) 提取DNA:空腹抽取静脉血5 ml,充分抗凝处理后 -80°C 保存,统一采用全血基因组提取试剂盒[天根生化科技(北京)有限公司生产],按照说明书步骤提取外周静脉血白细胞DNA。DNA使用前 -80°C 保存,使用前用Nanodrop ND-2000超微量核酸仪(Thermo公司,美国)检测DNA浓度及纯度,并进行DNA浓度滴定,将DNA浓度稀释至50 ng/ μl ,纯度A260/A280比率为1.7~1.9,保证各DNA样本浓度基本一致。

(3) SNP检测:在ABI 7900HT型实时荧光定量PCR(TaqMan)仪(ABI公司,美国)上进行基因型分型。操作步骤:①配置预混液:把通用型荧光定量PCR预混液、探针和双蒸水配置成预混液的形式,每孔反应液体系为通用型荧光定量PCR预混液3 μl ,探针0.15 μl ,双蒸水1.85 μl ,配置试剂量比理论试剂量多10%~20%。②加样:将配置好的预混液混匀

后,将光学96孔板置于冰上,在避光环境下将预混液分装到光学96孔板中,每孔反应体系为5 μl,然后DNA模板单独加,每孔加基因组DNA 1 μl并每板均设置对照。③基因分型:加样完毕后使用光学封板膜封板,在低速平板离心机上离心1 min,将离心后的96孔板置于TaqMan仪上,扩增反应条件:50 °C预变性2 min,95 °C变性10 min,40个循环(95 °C 15 s,60 °C 1 min),扩增结束后使用SDSv2.4版本的终点分型软件进行自动基因分型。通用型荧光定量PCR预混液、探针、光学封板膜、光学96孔板均购自美国ABI公司。

3. 统计学分析:应用SPSS 17.0软件处理数据;利用Hardy-Weinberg(H-W)平衡检验样本的群体代表性;采用 χ^2 检验比较两组基因型和等位基因频率差异, t 检验比较组间连续变量;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用非条件logistic回归分析综合评价各因素与血脂异常的关系;连锁不平衡分析(linkage disequilibrium, LD)及单倍型构建采用EM运算软件和SNPAlyze3.2软件(Dynacom Co., Ltd., Yokohama, Japan)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征比较:两族人群在年龄和性别构成上的差异无统计学意义($P > 0.05$)。汉族人群身高、DBP、SCr、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、吸烟史、饮酒史均高于维族($P < 0.05$),腰围、BUN均低于维族($P < 0.05$),两组人群体重、SBP的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两族人群一般特征

特征	汉族(n=653)	维族(n=362)	t/χ^2 值	P值
女性	377(57.7)	207(57.2)	0.029	0.865
年龄(岁)	47.2±9.0	48.4±9.9	-1.806	0.071
身高(cm)	163.3±8.2	160.0±8.4	6.028	<0.001
体重(kg)	64.9±11.2	63.80±12.2	1.476	0.140
腰围(cm)	84.3±9.5	86.3±10.8	-2.835	0.005
SBP(mmHg)	124±15.5	122±14.6	1.419	0.156
DBP(mmHg)	83±14.9	76±12.0	8.393	<0.001
BUN(mmol/L)	4.81±1.38	5.31±1.55	-5.191	<0.001
SCr(μmol/L)	73.93±22.54	70.05±24.53	2.537	0.011
FPG(mmol/L)	5.13±1.33	4.68±0.96	5.666	<0.001
TG(mmol/L)	1.62±1.24	1.28±0.74	5.542	<0.001
TC(mmol/L)	4.69±0.87	4.06±0.84	11.139	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.38±0.40	1.08±0.36	12.286	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.98±0.82	2.56±0.70	8.615	<0.001
吸烟史	171(26.2)	71(19.6)	5.542	0.019
饮酒史	116(17.8)	43(11.9)	6.107	0.013

注:括号外数据为人数,括号内数据为比例(%),余为 $\bar{x} \pm s$

2. 基因型和等位基因频率分布:两族人群的ADRB3基因rs2298423和rs6986132基因型分布均符合H-W平衡($P > 0.05$),具有群体代表性(表2)。两族人群的rs2298423均以TT型为主,等位基因频率均以T为主,且基因型和等位基因频率分布的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两族人群的rs6986132均以GG型为主,等位基因均以G为主,且基因型和等位基因频率分布的差异均有统计学意义($P < 0.001$),见表3。

表2 两族人群rs2298423和rs6986132基因型分布的H-W平衡检验

项目	rs2298423			P值	rs6986132			P值
	TT	GT	GG		GG	AG	AA	
汉族				0.772				0.095
实验人数	488	152	13		389	220	44	
预期人数	487.1	153.7	12.1		381.3	235.4	36.3	
维族				0.774				0.065
实验人数	277	80	5		295	60	7	
预期人数	277.6	78.8	5.6		291.8	66.4	3.8	

3. 不同基因型血脂水平的比较:维族人群rs2298423基因型亚组间的TC、LDL-C水平差异有统计学意义($P < 0.01$),TG、HDL-C水平差异无统计学意义($P > 0.05$),携带GG或GT基因型者较TT基因型有更高的TC、LDL-C水平($P < 0.01$),而汉族人群rs2298423基因型亚组间TC、LDL-C、TG、HDL-C水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两族人群rs6986132基因型亚组间TC、LDL-C、TG、HDL-C水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。进一步研究维族人群ADRB3基因rs2298423多态性与TC、LDL-C水平的相关性,根据我国新版成人血脂异常防治指南,将维族人群空腹血清TC ≥ 5.18 mmol/L、LDL-C ≥ 3.37 mmol/L分为高TC组、高LDL-C组,将空腹血清TC < 5.18 mmol/L、LDL-C < 3.37 mmol/L分为正常对照组,将是否为高TC、高LDL-C作为因变量,性别(1=男性,2=女性)、年龄、身高、体重、腰围、BUN、SCr、FPG、TG、吸烟史(0=不吸烟,1=吸烟)、饮酒史(0=不饮酒,1=饮酒)水平及ADRB3 rs2298423多态性作为自变量,作非条件logistic回归分析(直接进入法),在调整上述混杂因素后,维族ADRB3 rs2298423多态性GG或GT基因型携带者较TT型患高胆固醇血症的风险增高($OR = 3.140, 95\%CI: 1.270 \sim 7.764, P = 0.013$),LDL-C水平升高的风险增加($OR = 3.818, 95\%CI: 1.761 \sim 8.280, P = 0.001$)。见表5。

4. rs2298423和rs6986132连锁不平衡及单倍

表3 两族人群 ADRβ3 基因型及等位基因分布频率比较

组别	人数	基因型			P值	等位基因型		P值
		TT	GT	GG		G	T	
rs2298423					0.695			0.445
汉族	653	488(74.7)	152(23.3)	13(2.0)		178(13.6)	1 128(86.4)	
维族	362	277(76.5)	80(22.1)	5(1.4)		90(12.4)	634(87.6)	
rs6986132					<0.001			<0.001
汉族	653	389(59.6)	220(33.7)	44(6.7)		308(23.6)	998(76.4)	
维族	362	295(81.5)	60(16.6)	7(1.9)		74(10.2)	650(89.8)	

注:括号外数据为人数,括号内数据为频率(%)

表4 两族人群不同基因型间血脂指标的比较

指标	SNP rs2298423						SNP rs6986132					
	汉族基因型			维族基因型			汉族基因型			维族基因型		
	TT	GG+GT	P值	TT	GG+GT	P值	GG	AA+AG	P值	GG	AA+AG	P值
TG(mmol/L)	1.61±1.07	1.65±1.63	0.727	1.25±0.72	1.36±0.79	0.210	1.61±1.19	1.63±1.31	0.826	1.25±0.71	1.39±0.83	0.174
TC(mmol/L)	4.68±0.87	4.70±0.89	0.816	3.98±0.81	4.30±0.88	0.002	4.67±0.88	4.72±0.86	0.492	4.10±0.85	3.88±0.74	0.059
HDL-C(mmol/L)	1.39±0.41	1.36±0.38	0.408	1.06±0.36	1.14±0.35	0.056	1.37±0.41	1.40±0.40	0.375	1.08±0.36	1.05±0.36	0.539
LDL-C(mmol/L)	2.98±0.82	3.01±0.84	0.695	2.49±0.64	2.78±0.84	0.005	2.96±0.83	3.02±0.82	0.365	2.58±0.71	2.48±0.66	0.332

表5 维族人群 ADRβ3 rs2298423 多态性与 TC、LDL-C 水平升高风险性的关系

危险因素	TC			LDL-C		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
基因型(GG+GT vs. TT)	3.140	1.270 ~ 7.764	0.013	3.818	1.761 ~ 8.280	0.001
性别	5.762	1.573 ~ 21.103	0.008	3.710	1.271 ~ 10.833	0.016
年龄	1.037	0.987 ~ 1.091	0.150	1.035	0.989 ~ 1.082	0.139
身高	1.063	0.982 ~ 1.152	0.132	1.083	1.012 ~ 1.159	0.021
体重	0.980	0.910 ~ 1.056	0.599	0.942	0.885 ~ 1.003	0.062
腰围	0.972	0.907 ~ 1.040	0.409	1.077	1.012 ~ 1.147	0.019
BUN	0.913	0.669 ~ 1.246	0.567	0.949	0.727 ~ 1.239	0.699
SCr	1.022	1.006 ~ 1.039	0.008	1.028	1.013 ~ 1.043	<0.001
FPG	1.012	0.647 ~ 1.583	0.957	1.137	0.761 ~ 1.699	0.532
TG	2.557	1.456 ~ 4.492	0.001	1.286	0.790 ~ 2.094	0.311
吸烟史	0.403	0.120 ~ 1.354	0.142	0.494	0.177 ~ 1.382	0.179
饮酒史	6.296	1.951 ~ 20.316	0.002	5.624	2.028 ~ 15.594	0.001

讨论

ADRβ3 由 408 个氨基酸组成,是一种可与 G 蛋白偶联的膜表面受体,为横跨细胞膜 7 次的鸟嘌呤核苷酸蛋白质。其在脂肪组织中与 G 蛋白和腺苷酸环化酶 III 偶联后激活蛋白激酶 A,引起 ADRβ3 基因转录增加,随后提高解偶联蛋白 I 的表达水平,介导白色脂肪组织的脂肪分解和棕色脂肪组织的产热作用。然而在心肌组织,ADRβ3 的激活可产生负性肌力作用,加重心功能恶化,通过心肌过度表达 ADRβ3 蛋白的转基因小鼠模型证实该作用^[15]。目前研究发现 ADRβ3 基因 Trp64Arg 突变是唯一的功能性突变^[16],并对其进行较深入的研究,外显子 1 上 190 位 T 突变为 C,导致该受体蛋白 64 位氨基酸由色氨酸突变为精氨酸 (Trp64Arg),使该受体第一个细胞内环近跨膜区段的结构域发生改变,引起机体脂解反应下降,产热作用减弱,因而成为胰岛素抵抗、2 型糖尿病及肥胖的病因之一^[13]。Bracale 等^[17]研究发现在严重肥胖患

型分析:连锁不平衡分析显示,两族人群均符合 $|D'| > 0.25$ 和 $r^2 < 0.5$,表明 rs2298423 和 rs6986132 在同一单倍型区域,存在连锁不平衡,可以进行单倍型分析^[14](表 6)。应用该 2 个 SNP 位点,共组建 3 个单倍型,其中 T-G 单倍型在维族人群中的分布明显高于汉族 ($P < 0.001$),T-A 单倍型在汉族人群明显高于维族 ($P < 0.001$),而 G-G 单倍型在两族人群中的分布的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 7。

表6 两族人群 ADRβ3 基因连锁不平衡分析

位点	汉族		维族	
	rs2298423	rs6986132	rs2298423	rs6986132
rs2298423	-	0.742 1	-	0.483 9
rs6986132	0.026 8	-	0.0037 8	-

注:黑体字为 r^2 值,余为 $|D'|$ 值

表7 两族人群单倍型分布频率

单倍型	汉族	维族	P值
T-G	0.636 6	0.777 0	<0.001
T-A	0.230 7	0.099 7	<0.001
G-G	0.132 7	0.123 3	0.54

注:G-A 由于频率 < 0.03 予以剔除

者中代谢综合征的患病率普遍增高,ADRB3基因多态性与男性肥胖患者的胰岛素抵抗明显相关。Ringel等^[18]研究德国2型糖尿病患者ADRB3基因Trp64Arg变异与血压和血管并发症之间的关系时证实,该变异与男性2型糖尿病患者的高血压相关联。目前国内外对于ADRB3基因其他位点的研究甚少,通过查询美国国立图书馆数据库(NCBI/SNP database),发现涉及人类ADRB3基因有323个多态位点,大部分没有基因分型数据,至于不同群体间的对比数据则更少。基于标签SNP策略,本研究选择rs2298423和rs6986132,该位点均位于内含子,并没有引起对应氨基酸的改变。对于rs2298423,该位点在美国黑人中的突变频率为8.7%,欧洲白种人的突变频率为0%,亚洲人的突变频率为4.2%。对于6986132位点,在欧洲白种人的突变频率为0.9%,亚洲人的突变频率为5.9% (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>)。本研究结果显示,rs2298423在新疆汉族人群中的突变频率为2.0%,与维族人群比较其差异无统计学意义。但rs6986132在新疆汉族人群中的突变频率为6.7%,明显高于维族人群。

比较维族人群rs2298423不同基因型与血脂水平发现,rs2298423多态性GG或GT基因型携带者亚组的血清TC、LDL-C水平与TT基因型相比明显升高($P<0.01$)。而汉族人群中并未得到相同的结论,考虑与不同种族、生活方式、饮食习惯有关。为进一步研究ADRB3基因rs2298423多态性与TC、LDL-C水平的关系,通过非条件logistic回归调整了性别、年龄、身高、体重、腰围、BUN、SCr、FPG、TG、吸烟史、饮酒史混杂因素后,维族人群ADRB3 rs2298423多态性GG或GT基因型携带者较TT型患高胆固醇血症的风险增高($OR=3.140, 95\%CI: 1.270 \sim 7.764, P=0.013$),LDL-C水平升高的风险增高($OR=3.818, 95\%CI: 1.761 \sim 8.280, P=0.001$)。

连锁不平衡分析显示,两族人群均符合 $|D'|>0.25$ 和 $r^2<0.5$,显示rs2298423和rs6986132在同一单倍型区域,存在连锁不平衡;单倍型分析中构建4个单倍型,两族人群常见的单倍型均为T-G, T-A和G-G为少见单倍型。维族人群T-G单倍型分布频率明显高于汉族,但T-A单倍型频率明显低于汉族;两族人群G-G单倍型分布频率的差异无统计学意义。

综上所述,ADRB3基因多态性在新疆维、汉族人群间分布频率及维族人群rs2298423不同基因型TC、LDL-C水平的差异均有统计学意义;rs2298423

G等位基因携带者患高胆固醇血症的风险及LDL-C水平升高的风险均高于TT基因型携带者。但由于本研究样本量偏小,结果的稳定性还需进一步验证,此外基因多态性与血脂指标的相关性是否与相关疾病的发生相关,仍需进一步证实。

参考文献

- [1] Strosberg AD. Structure and function of the β_3 -adrenergic receptor [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, 37:421-450.
- [2] Kim SM, Oh SD, Jung IG, et al. Distribution of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene in athletes and its influence on cardiovascular function [J]. *Kardiologia Polska*, 2010, 68(8):920-926.
- [3] Barbier J, Mouas C, Rannou-Bekono F, et al. Existence of β_3 -adrenoceptors in rat heart: functional implications [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(8):796-798.
- [4] Wu T, Wang L. β_3 -adrenoceptor antagonism improves clinical outcomes of chronic heart failure [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(5):1114-1116.
- [5] Zhao Q, Zeng F, Liu JB, et al. Upregulation of β_3 -adrenergic receptor expression in the atrium of rats with chronic heart failure [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(2):133-137.
- [6] Yoshida T, Yajima K, Hibino T, et al. Association of gene polymorphisms with myocardial infarction in individuals with different lipid profiles [J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(4):581-590.
- [7] Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, et al. Beta 3 adrenergic receptor Trp64Arg polymorphism and manifestation of coronary artery disease in Arabs [J]. *Hum Biol*, 2005, 77(6):795-802.
- [8] Erhardt É, Czako M, Csernus K, et al. The frequency of Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene in healthy and obese Hungarian children and its association with cardiovascular risk factors [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59:955-959.
- [9] Iwamoto Y, Ohishi M, Yuan M, et al. β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(5):573-577.
- [10] Gorshkova ES, Minushkina LO, Brovkin AN, et al. Genetic predisposition to development of atrial fibrillation in patients with hypertensive disease [J]. *Kardiologia*, 2010, 50(5):19-24.
- [11] Nagano T, Matsuda Y, Tanioka T, et al. No association of the Trp64Arg mutation of the beta3-adrenergic receptor gene with obesity, type 2 diabetes mellitus, hyperlipidemia, and hypertension in Japanese patients with schizophrenia [J]. *J Med Invest*, 2005, 52(1/2):57-64.
- [12] Masuo K, Katsuya T, Fu YX, et al. β_2 - and β_3 -adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years [J]. *Circulation*, 2005, 111:3429-3434.
- [13] Hojlund K, Christiansen C, Bjornsbo KS, et al. Energy expenditure, body composition and insulin response to glucose in male twins discordant for the Trp64Arg polymorphism of the β_3 -adrenergic receptor gene [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(3):322-330.
- [14] Ma YT, Xie X, Fu ZY, et al. Haplotypes analysis of the prostacyclin synthase gene and myocardial infarction in Uigur population [J]. *Chin J Cardiol*, 2009, 37(2):115-119. (in Chinese)
- [15] 马依彤, 谢翔, 付真彦, 等. 新疆维吾尔族人心肌梗死与前列环素合酶基因单体型的相关性 [J]. *中华心血管病杂志*, 2009, 37(2):115-119.
- [15] Grimm M, Brown JH. β -Adrenergic receptor signaling in the heart: Role of CaMK II [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48(2):322-330.
- [16] Walston J, Silver K, Bogardus C, et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the β_3 -adrenergic-receptor gene [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:343-347.
- [17] Bracale R, Pasanisi F, Labruna G, et al. Metabolic syndrome and ADRB3 gene polymorphism in severely obese patients from South Italy [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2007, 61(10):1213-1219.
- [18] 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 [J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(9):1027-1031.

(收稿日期:2014-11-09)

(本文编辑:张林东)