

· 基础研究 ·

高强度间歇运动对自发性高血压大鼠 G 蛋白耦联受体激酶 2 的影响

李晓勇¹ 贵永玲²¹中原工学院信息商务学院, 郑州 451191; ²郑州升达经贸管理学院运动与健康研究所, 郑州 451191

通信作者: 贵永玲, Email: guiyonglingzz@126.com

【摘要】 目的 观察高强度间歇运动(HIIT)对自发性高血压大鼠(SHR)心脏及肾上腺 G 蛋白耦联受体激酶 2(GRK2)表达的影响,探讨 HIIT 干预改善高血压交感神经过度兴奋的可能机制。**方法** 采用随机数字表法将 20 只雄性 SHR 大鼠分为安静对照组及 HIIT 组,同时选取 10 只鼠龄与之匹配的 Wistar-Kyoto 雄性大鼠纳入正常血压组。正常血压组及安静对照组大鼠均置于鼠笼内安静饲养 8 周,HIIT 组则给予 8 周 HIIT 干预。待实验进行 8 周后,采用无创血压仪测定大鼠尾动脉血压,采用超声心动图检测心脏结构及功能,通过采集心电信号对大鼠心率变异性(HRV)进行频域分析;采用高压液相色谱法测定大鼠血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度;采用 Western blot 法检测大鼠心肌 GRK2、 β_1 -肾上腺素受体(β_1 -AR)及肾上腺 GRK2、 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -AR)蛋白表达情况。**结果** 与正常血压组比较,安静对照组大鼠血压升高、心脏肥大、心功能降低,HRV 表现为交感神经过度兴奋,血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度升高,心脏及肾上腺 GRK2 表达均上调,心脏 β_1 -AR 及肾上腺 α_2 -AR 表达均下调($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组虽然心脏肥大并未改善,但血压明显下降,心功能提高,交感神经过度兴奋得到抑制,血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度下降,心脏及肾上腺 GRK2 表达均下调,心脏 β_1 -AR 及肾上腺 α_2 -AR 表达均上调($P<0.05$)。**结论** HIIT 干预能显著改善 SHR 大鼠交感神经过度兴奋状态并提高心功能,其治疗机制可能与下调心脏及肾上腺 GRK2 表达有关。

【关键词】 高强度间歇运动; 高血压; G 蛋白耦联受体激酶 2; 交感神经**基金项目:** 河南省重点科技攻关项目(182102310046)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.11.002

Effects of high-intensity interval training on G protein-coupled receptor kinase-2 levels in the hearts and adrenal glands of spontaneously hypertensive rats

Li Xiaoyong¹, Gui Yongling²¹College of Information & Business, Zhongyuan University of Technology, Zhengzhou 451191, China; ²Research Institute of Sports and Health, Zhengzhou Shengda University of Economics Business & Management, Zhengzhou 451191, China

Corresponding author: Gui Yongling, Email: guiyonglingzz@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of high-intensity interval training (HIIT) on G protein-coupled receptor kinase-2 (GRK2) levels in the hearts and adrenal glands of spontaneously hypertensive rats (SHRs) and explore how exercise might improve sympathetic over-excitation. **Methods** Twenty male SHRs were divided randomly into a sedentary control group and an HIIT group. Ten age-matched, male Wistar-Kyoto rats without hypertension served as the control group. The rats of the control and sedentary control groups were housed in cages at rest while those of the HIIT group underwent eight weeks of HIIT. Caudal artery pressure, cardiac structure and function, and heart rate variability (HRV) were determined using a non-invasive blood pressure tester, echocardiograms, and electrocardiograms. The plasma concentrations of epinephrine and norepinephrine, and the expression of GRK2 and β_1 -adrenoceptor (β_1 -AR) protein were measured in the rats' hearts, and GRK2 and α_2 -adrenoceptor (α_2 -AR) protein were measured in their adrenal glands using high-pressure liquid chromatography and western blotting. **Results** Compared with the normotensive control group, animals in the sedentary control group showed elevated blood pressure, cardiac hypertrophy, reduced heart function, sympathetic over-excitation manifested by HRV, increased plasma epinephrine and norepinephrine concentrations, up-regulated GRK2 protein expression in the heart and adrenal gland, but down-regulated β_1 -AR in the heart and down-regulated α_2 -AR in the adrenal gland. Compared with the sedentary control group, the HIIT group did not show improved cardiac hypertrophy, but it did show reduced blood

pressure, enhanced heart function, suppressed sympathetic over-excitation, as well as lowered plasma epinephrine and norepinephrine concentrations, on average. The expression of GRK2 in the heart and adrenal gland was significantly down-regulated, while that of β_1 -AR in the heart and of α_2 -AR in the adrenal gland were significantly up-regulated, on average. **Conclusions** HIIT can alleviate sympathetic over-excitation and enhance heart function despite spontaneous hypertension, at least in rats. The therapeutic mechanism may be related with the down-regulation of GRK2 expression in the heart and adrenal gland.

【Key words】 Interval training; Hypertension; G protein-coupled receptor kinase-2; Sympathetic nerves

Funding: A Key Scientific and Technological Project of Henan Province (no. 182102310046)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.11.002

高血压是最常见的心血管疾病之一,能诱发动脉粥样硬化及过高的器官灌注压,从而对心、脑、肾等重要脏器造成损伤;自主神经功能紊乱是高血压的重要病理生理机制^[1]。相关研究发现,当机体交感神经系统兴奋性提高、交感神经末梢以及肾上腺髓质分泌儿茶酚胺类物质(包括肾上腺素和去甲肾上腺素)增多时,起初能通过增加心率及心肌收缩力对心功能发挥代偿作用,但由于耗氧量增加以及高浓度儿茶酚胺心脏毒性作用,最终导致心功能不全甚至心力衰竭^[1]。临床研究证实, β -受体阻断剂(如美托洛尔、阿替洛尔、卡维地洛等)^[2]以及肾脏去交感神经术^[3]均具有降压作用,提示抑制交感神经过度兴奋是治疗高血压的重要策略。然而药物及手术治疗均存在一定副作用,且疗效难以持续,临床亟待改进干预手段。

规律体力活动是高血压康复的重要非药物干预手段,但最佳运动处方仍未确定;一般推荐中等强度持续有氧运动(moderate intensity continuous training, MICT)作为主要康复方式。但近年来研究指出,高强度间歇运动(high intensity interval training, HIIT)作为省时有有效的运动方式,其降压效果与传统 MICT 类似,并且在改善交感神经活性、血管硬度等方面均优于 MICT^[4-5],其机制未明。G 蛋白耦联受体激酶 2(G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)属丝/苏氨酸蛋白激酶家族,广泛存在于心脏、肾脏及血管等组织中。大量研究表明,高血压患者及动物模型均存在不同程度 G 蛋白耦联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)信号传导功能异常,其主要原因与 GRK2 表达异常有关,提示 GRK2 在高血压发生、发展过程中具有重要作用,可能是血压调控的重要靶点^[6-7]。基于此,本研究旨在观察 8 周 HIIT 干预对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)心脏和肾上腺 GRK2 表达的影响,探讨 HIIT 改善高血压交感神经过度兴奋的可能机制,期为高血压患者制订科学运动处方提供参考资料。

材料与方法

一、动物与分组

选取 20 只 8 周龄雄性 SHR 大鼠,购自中国协和

医科大学实验动物中心[动物许可证号 SCXK(京)2015-0006],采用标准饲料喂养(5 只/笼),大鼠自由进食、饮水。上述大鼠经适应性喂养 1 周后采用随机数字表法将其分为安静对照组及 HIIT 组,每组 10 只大鼠;同时选取 10 只鼠龄与之匹配的 Wistar-Kyoto 雄性大鼠纳入正常血压组。

二、运动方案

参考文献[8-9]制订 HIIT 组大鼠跑台运动方案,即先进行 10 min 准备活动(跑台速度 8 m/min,坡度 0°),随后在坡度 10°跑台上以 27 m/min 速度运动 4 min,间歇期以 8 m/min 速度在坡度 0°跑台上继续运动 2 min,共重复 7 个循环,运动频率为 5 d/周,共连续训练 8 周。

三、血压及心脏超声检测

于末次训练后 48 h 称量各组大鼠体重,然后麻醉大鼠并用无创血压测试仪(BP-2010A)测量其尾动脉血压,包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。血压测定后利用小动物超声心动仪(Vevo 770 型,加拿大产)检测大鼠心脏结构及功能,具体检测指标包括左心室舒张末期直径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期直径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD)、左心室壁厚度(left ventricular wall thickness, LVWT)和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等。

四、心率变异性(heart rate variability, HRV)测定

于超声检测结束后(大鼠仍处于麻醉状态)将大鼠仰卧位固定,利用心电传感器记录标准肢体 II 导联心电信号,采用 8 通道生理记录仪(AD Instrument Power Lab System,澳大利亚产)连续采样 10 min 获取大鼠心率变异性(heart rate variability, HRV)频域参数,包括低频功率谱(low frequency, LF)、高频功率谱(high frequency, HF)以及 LF/HF 比值。

五、动物取材

各组大鼠于 HRV 检测结束后取尾静脉血 300 μ l,肝素抗凝,于 4 $^{\circ}$ C 环境下离心(2000 g)30 min 分离血浆并置于-80 $^{\circ}$ C 低温冰箱内待测儿茶酚胺浓度;随后

表 1 各组大鼠体重、心脏重量以及血压变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	体重(g)	心脏质量(mg)	心脏质量指数(mg/g)	左心室质量(mg)	左心室质量指数(mg/g)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
正常血压组	10	327±39	945±243	2.92±0.82	553±150	1.72±0.56	113±11	76±7
安静对照组	9	321±32	1229±365 ^a	3.87±1.32 ^a	743±116 ^a	2.34±0.46 ^a	185±16 ^a	112±9 ^a
HIIT 组	9	320±46	1294±319 ^a	4.16±1.34 ^a	780±107 ^a	2.49±0.52 ^a	155±15 ^{ab}	87±8 ^{ab}

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与安静对照组比较,^b $P<0.05$

迅速取出心脏并称重,计算心脏质量指数(心脏质量指数=心脏质量/体重),分离左心室和肾上腺,计算左心室质量指数(左心室质量指数=左心室质量/体重),然后用锡纸包裹组织并置于-80℃低温冰箱内待测基因表达。

六、血浆儿茶酚胺测定

采用 LC10ATvp 型高效液相色谱仪(日本产)检测各组大鼠血浆儿茶酚胺含量,包括肾上腺素及去甲肾上腺素水平;试剂盒均购自美国 Sigma 公司,严格参照试剂盒说明书进行操作。

七、Western blot 检测蛋白表达量

利用 Western blot 技术检测大鼠心脏 GRK2 和 β_1 -肾上腺素受体(β_1 -adrenoceptor, β_1 -AR)以及肾上腺 GRK2 和 α_2 -肾上腺素受体(α_2 -adrenoceptor, α_2 -AR)蛋白表达量。具体检测方法如下:将心组织匀浆裂解,于 4℃ 环境下离心(20000 g)30 min,采用考马斯亮蓝法测定总蛋白含量。取 10 μg 蛋白样品经 15% SDS-PAGE 分离后转移至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,一抗 4℃ 静置过夜,二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 抗体)37℃ 孵育 1 h,充分洗涤后使用增强化学发光试剂盒(enhanced chemoluminescence, ECL)进行发光显影,扫描分析各目标条带灰度值,以 β -actin 为内参蛋白,以目标蛋白灰度值与正常血压组的比值作为各组大鼠目标蛋白相对表达量。

八、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,使用 SPSS 20.0 版统计学软件包进数据分析,组间比较使用单因素方差分析(one-way analysis of variance, one-way ANOVA),多重比较使用 LSD 分析, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、各组大鼠体重、心脏重量以及血压变化分析

本实验过程中由于拒跑、死亡等原因共剔除 2 只大鼠,最终纳入统计的样本量为 28 只,其中正常血压组 10 只,安静对照组 9 只,HIIT 组 9 只。与正常血压组比较,安静对照组及 HIIT 组心脏质量、心脏质量指数、左心室质量和左心室质量指数以及 SBP、DBP 均

明显升高($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组 SBP 及 DBP 均明显降低($P<0.05$)。具体数据见表 1。

二、各组大鼠心脏结构及功能比较

与正常血压组比较,安静对照组 LVWT 明显升高($P<0.05$),LVEDD 及 LVEF 明显降低($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组 LVEDD 及 LVEF 明显增高($P<0.05$),LVWT 则无明显差异($P>0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 各组大鼠心脏结构及功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVWT(mm)	LVEF(%)
正常血压组	10	7.28±0.65	4.19±0.39	1.53±0.21	85.3±9.6
安静对照组	9	6.33±0.58 ^a	4.33±0.55	1.99±0.30 ^a	67.8±7.9 ^a
HIIT 组	9	7.46±0.69 ^b	4.15±0.43	2.03±0.35 ^a	80.9±10.5 ^b

注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与安静对照组比较,^b $P<0.05$

三、各组大鼠 HRV 比较

与正常血压组比较,安静对照组 HF 明显降低($P<0.05$),LF 和 LF/HF 比值明显升高($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组 HF 明显升高($P<0.05$),LF 和 LF/HF 比值则明显降低($P<0.05$)。具体数据见表 3。

表 3 各组大鼠 HRV 变化分析

组别	只数	LF(%)	HF(%)	LF/HF 比值
正常血压组	10	30.2±3.9	69.8±5.2	0.43±0.06
安静对照组	9	45.1±4.7 ^a	54.9±6.0 ^a	0.86±0.11 ^a
HIIT 组	9	35.5±3.9 ^b	64.5±7.1 ^b	0.47±0.08 ^b

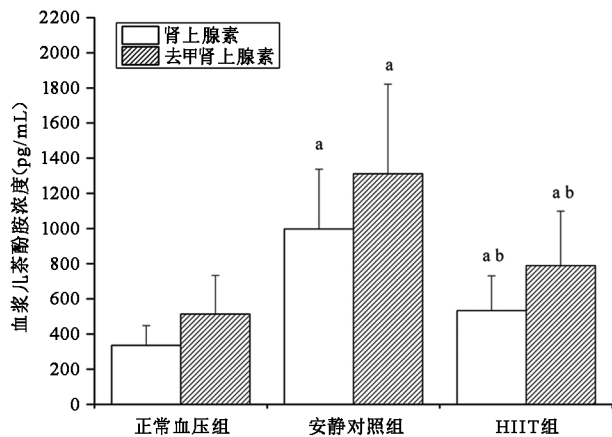
注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与安静对照组比较,^b $P<0.05$

四、各组大鼠血浆儿茶酚胺浓度比较

与正常血压组比较,安静对照组血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度均明显升高($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度均明显下降($P<0.05$),但仍显著高于正常血压组水平($P<0.05$)。具体情况见图 1。

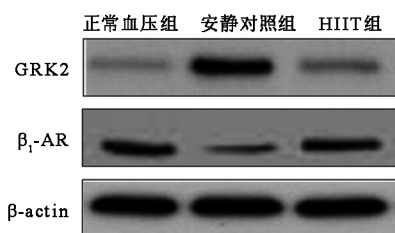
五、各组大鼠心脏及肾上腺目标蛋白表达比较

与正常血压组比较,安静对照组心脏及肾上腺 GRK2 表达均明显上调,心脏 β_1 -AR 和肾上腺 α_2 -AR 表达均明显下调($P<0.05$);与安静对照组比较,HIIT 组心脏及肾上腺 GRK2 表达均明显下调,心脏 β_1 -AR 和肾上腺 α_2 -AR 表达均明显上调($P<0.05$)。具体情况见图 2。

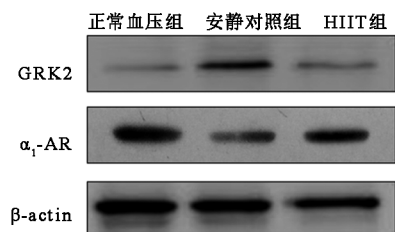


注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与安静对照组比较,^b $P<0.05$

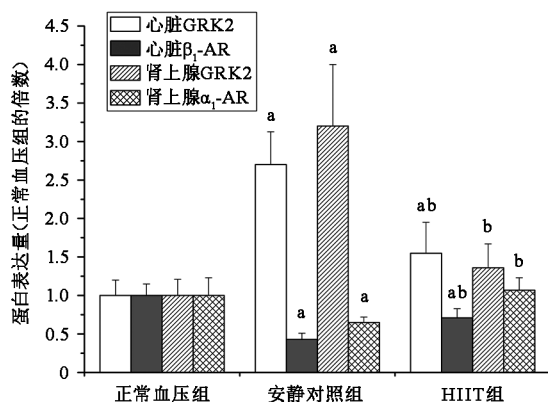
图1 各组大鼠血浆儿茶酚胺浓度比较



心脏蛋白表达



肾上腺蛋白表达



注:与正常血压组比较,^a $P<0.05$;与安静对照组比较,

^b $P<0.05$

图2 各组大鼠心脏及肾上腺目标蛋白表达比较

讨论

高血压发生时多伴有自主神经功能紊乱^[1],本研究 HRV 频域分析结果显示,与正常血压组比较,安静

对照组 HF 降低,LF 及 LF/HF 比值升高,提示交感神经兴奋性增强,交感-迷走平衡破坏并呈现交感优势。交感神经节前纤维作用于肾上腺髓质,能激活交感神经-肾上腺系统并促进儿茶酚胺合成、分泌增加,因此安静对照组血浆肾上腺素及去甲肾上腺素浓度升高。有研究指出,交感神经过度兴奋在高血压发生、发展过程中具有重要作用,肾上腺以及交感神经末梢释放的儿茶酚胺通过作用于心脏 β_1 -AR 介导正性变时、变力和变传导作用,能在一定程度上对心功能发挥代偿作用^[1];但过高含量的儿茶酚胺可对心脏产生细胞毒性效应并诱发心脏重塑^[10],主要表现为心脏结构及功能异常,即心脏肥大(如心脏质量、心脏质量指数、左心室质量和左心室质量指数增加)、心腔缩窄(LVEDD 下降)、室壁增厚(LVWT 增加)等,左心室发生向心性肥大,同时心功能降低。经 8 周干预后,发现 HIIT 组 LF、LF/HF 比值以及血浆儿茶酚胺浓度均较安静对照组明显下降,提示 HIIT 干预能抑制自发性高血压大鼠交感神经过度兴奋,促其自主神经功能恢复平衡;此外心脏测量学结果显示,干预后 HIIT 组心脏肥大程度并未改善,但缩窄的心腔有扩张表现(如 LVEDD 增加),提示心脏发生离心性肥大,由于心功能较干预前增强(LVEF 升高),因此属于生理性肥大,其作用机制可能与高强度运动时心脏前负荷(容量负荷)增加引起心肌肌节串联性增生有关^[11]。总之 HIIT 干预在改善高血压大鼠自主神经功能同时,还能诱导心脏表型由病理性肥大向生理性肥大转变,因此推测 HIIT 可能是高血压患者运动康复的重要手段。

GRK2 表达上调在高血压发病机制中具有重要作用^[7];GRK2 在心肌及肾上腺组织中均有表达,对 α -AR 和 β -AR 等 GPCRs 介导的信号转导功能具有负性作用,但其调控机制存在组织特异性。在心肌中,交感兴奋释放引起儿茶酚胺含量增加并诱导 GRK2 表达上调,后者可对 β_1 -AR 产生磷酸化修饰,磷酸化 β_1 -AR 与 β -arrestin(一种抑制性蛋白分子)结合后其与 G 蛋白的功能性耦联被解除,最终造成兴奋-收缩脱耦联并导致心功能降低^[12];利用心脏特异性 GRK2 抑制剂可下调 GRK2 表达并改善心衰大鼠心功能^[13-14]。肾上腺组织中 GRK2 同样可通过磷酸化 α_2 -AR 而产生抑制作用,由于 α_2 -AR 介导信号途径的生物学功能为抑制肾上腺髓质释放儿茶酚胺,因此 GRK2 表达增加导致 α_2 -AR 对儿茶酚胺的反馈抑制作用减弱,从而造成儿茶酚胺大量合成与分泌,致使循环系统中儿茶酚胺含量显著增加^[15],抑制肾上腺髓质 GRK2 表达则能恢复 α_2 -AR/儿茶酚胺轴功能^[16]。总之高血压时儿茶酚胺增加来源于交感神经兴奋时交感神经末梢释放以及肾上腺髓质释放两方面,两者共同作用于心脏并导致心

功能下降。本研究结果显示,与正常血压组比较,安静对照组心脏及肾上腺 GRK2 表达均明显上调,导致心脏 β_1 -AR 及肾上腺 α_2 -AR 表达下调,提示高血压大鼠心脏及肾上腺组织 GPCRs 信号转导功能均存在异常。经 8 周 HIIT 干预后,与安静对照组比较,发现 HIIT 组心脏及肾上腺 GRK2 表达均明显下调,心脏 β_1 -AR 及肾上腺 α_2 -AR 表达均明显上调,表明 HIIT 干预能通过调控肾上腺 GRK2/ α_2 -AR 信号途径降低循环系统中儿茶酚胺含量,儿茶酚胺降低可进一步下调心脏 GRK2 表达并部分恢复心脏 GRK2/ β_1 -AR 通路功能,最终提高心功能,提示心脏及肾上腺 GRK2 可能是运动抑制高血压交感异常激活的重要靶点。

综上所述,本研究结果表明,HIIT 干预能显著改善 SHR 大鼠交感神经过度兴奋状态并增强心功能,其干预机制可能与下调心脏及肾上腺组织 GRK2 表达有关。

参 考 文 献

- [1] Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2016, 10 (5): 457-466. DOI: 10.1016/j.jash.2016.02.015.
- [2] Mann SJ. Redefining beta-blocker use in hypertension: selecting the right beta-blocker and the right patient [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11 (1): 54-65. DOI: 10.1016/j.jash.2016.11.007.
- [3] Kaździela J, Warchol-Celińska E, Prejbisz A, et al. Renal denervation can we press the "ON" button again? [J]. *Adv Interv Cardiol*, 2018, 14 (4): 321-327. DOI: 10.5114/aic.2018.79863.
- [4] Ciolac EG. High-intensity interval training and hypertension: maximizing the benefits of exercise? [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2 (2): 102-110.
- [5] Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, et al. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33 (8): 836-843. DOI: 10.1038/hr.2010.72.
- [6] Mayor F, Cruces-Sande M, Arcones AC, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as an integrative signalling node in the regulation of cardiovascular function and metabolic homeostasis [J]. *Cell Signal*,

2018, 41 (1): 25-32. DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.04.002.

- [7] Santulli G, Trimarco B, Iaccarino G. G-protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2013, 20 (1): 5-12. DOI: 10.1007/s40292-013-0001-8.
- [8] 王增喜, 李洁, 王悦. 高强度间歇训练对大鼠心肌线粒体呼吸链复合体活性的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2018, 37 (4): 315-322. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6710.2018.04.007.
- [9] Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, et al. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures [J]. *J Appl Physiol*, 1979, 47 (6): 1278-1283. DOI: 10.1152/jap.1979.47.6.1278.
- [10] Schneider J, Lother A, Hein L, et al. Chronic cardiac pressure overload induces adrenal medulla hypertrophy and increased catecholamine synthesis [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106 (4): 591-602. DOI: 10.1007/s00395-011-0166-z.
- [11] Tham YK, Huynh K, Mellett NA, et al. Distinct lipidomic profiles in models of physiological and pathological cardiac remodeling, and potential therapeutic strategies [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863 (3): 219-234. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.003.
- [12] Schlegel P, Reinkober J, Meinhardt E, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 promotes cardiac hypertrophy [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e0182110. DOI: 10.1371/journal.pone.0182110.
- [13] Salazar NC, Vallejos X, Sirk A, et al. GRK2 blockade with BARKet is essential for cardiac β_2 -adrenergic receptor signaling towards increased contractility [J]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11: 64. DOI: 10.1186/1478-811X-11-64.
- [14] Cannavo A, Komici K, Bencivenga L, et al. GRK2 as a therapeutic target for heart failure [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22 (1): 75-83. DOI: 10.1080/14728222.2018.1406925.
- [15] Cannavo A, Liccardo D, Lympopoulos A, et al. GRK2 regulates α_2 -adrenergic receptor-dependent catecholamine release in human adrenal chromaffin cells [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (11): 1515-1517. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.016.
- [16] Rengo G, Lympopoulos A, Zincarelli C, et al. Blockade of β -adrenoceptors restores the GRK2-mediated adrenal α_2 -adrenoceptor-catecholamine production axis in heart failure [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166 (8): 2430-2440. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01972.x.

(修回日期: 2019-10-12)

(本文编辑: 易 浩)