

· 数据挖掘 ·

基于分子网络分析方法探索沈氏降压 四物汤治疗高血压的分子机制

谭勇, 韩学杰*, 刘大胜, 沈宁, 沈绍功

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:探索沈氏降压四物汤治疗高血压的分子机制。方法:参考《中药大辞典(第二版)》查找降压四物汤(组成钩藤、泽泻、川芎、莱菔子)每味药的活性成分,应用 PubChem 数据库检索这些成分对应的靶蛋白;在 PubMed gene 数据库中检索高血压的相关基因;将上述数据集导入分子网络分析平台,分别构建靶蛋白和基因的分子网络及生物学通路;通过网络比较,可视化呈现降压四物汤治疗高血压的作用靶点和分子网络机制。结果:降压四物汤主要针对核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase1/2, ERK1/2)分子靶点及通过调控 G 蛋白偶联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling, GPR signaling)和血管内皮生长因子信号通路(VEGF signaling)对高血压发挥疗效。结论:降压四物汤是治疗高血压的有效方剂,采用分子网络分析方法能够预测中药复方治疗病症的分子机制。

[关键词] 沈氏降压四物汤; 高血压; 分子机制; 分子网络分析

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0199-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150199

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160603.1141.026.html>

[网络出版时间] 2016-06-03 11:41

Molecular Mechanism of Shen's Antihypertensive Siwu Decoction Treating Hypertension Based on Molecular Network Analysis

TAN Yong, HAN Xue-jie*, LIU Da-sheng, SHEN Ning, SHEN Shao-gong

(Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the molecular mechanism of Shen's antihypertensive Siwu decoction treating hypertension. **Method:** By reference to *Chinese Medicine Dictionary (second edition)*, active ingredients of the four herbs (Uncariae Ramulus Cum Uncis, ALismatis Rhizoma, Chuanxiong Rhizoma, Raphani Semen) in Shen's antihypertensive Siwu decoction were obtained. The corresponding target proteins of the ingredients were retrieved in PubChem database. Meanwhile, hypertension genes were also retrieved in PubMed gene database. The protein and gene data were imported into the molecular network analysis platform to respectively build the corresponding molecular networks and biological pathways. Through online comparison, some targets and molecular network mechanisms for Shen's antihypertensive Siwu decoction treating hypertension can be found. **Result:** Shen's

[收稿日期] 20150916(002)

[基金项目] 国家中医药管理局第一批全国中医学学术流派传承工作室建设项目(LPGZS2012-64);北京市中医药科技项目(JJ2014-70);中国中医科学院“名医名家传承”滚动项目(CM2014GD2002);中国中医科学院第八批自主选题项目(ZZ0808023);中国中医科学院名医名家新增项目(CM20142001)

[第一作者] 谭勇,医学博士,副研究员,从事中医学学术流派传承工作和中药安全性评价工作,E-mail:tcmtanyong@126.com

[通讯作者] *韩学杰,医学博士,研究员,从事中医学学术流派传承工作和中医药标准化工作,E-mail:xuejiehan@126.com

antihypertensive Siwu decoction showed a treatment effect on hypertension by regulating 3 molecules [nuclear factor- κ B (NF- κ B), vascular endothelial growth factor (VEGF) and extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)] and 2 pathways (G-protein coupled receptor signaling and VEGF signaling) . **Conclusion:** Shen's antihypertensive Siwu decoction is an effective prescription to treat hypertension. Molecular network analysis can predict the molecular mechanisms of traditional Chinese medicine compounds.

[**Key words**] Shen's antihypertensive Siwu decoction; hypertension; molecular mechanism; molecular network analysis

高血压是一种以动脉压升高为特征,可伴有心脏、血管、脑和肾脏等器官功能性或器质性改变的全身性疾病。临床实践证明,具有整体调整功能的中药复方对高血压具有良好疗效。沈氏降压四物汤(组成钩藤、泽泻、川芎、莱菔子)是沈绍功教授在深入总结前人经验及长期临床验证、反复筛选的基础上拟定的治疗高血压的中药复方,安全性好、疗效可靠。探讨该方的作用机制对其推广应用和深度研发具有重要意义。

中药复方具有多成分、多途径、多靶点协同作用的复杂体系特征,针对其开展作用机制研究是中医学的重点和难点研究领域。长期以来,由于传统思路和方法的限制,该项研究难能取得突破性进展。随着系统生物学、生物信息学、网络生物学和网络药理学的兴起和发展,基于已有的海量生物信息和分子网络分析技术探索药物作用机制成为了当前中药复方研究的重要模式和方向之一^[1-2]。网络生物学认为,生命体是多种分子相互作用形成的复杂网络,疾病的发生、发展与一系列相互作用的基因或蛋白相关,呈现出复杂的网络关系特征^[3]。药物是通过作用于疾病网络中的多个靶点,对各靶点的作用产生协同效应,从而对其发生、发展进行干预而达到治疗效果^[4]。在分子网络层面探索复方效应机制,能够整合多种“组学”数据,通过各种数学模型和算法,以网络图形象地表示相应的数据集,从中提取有意义的信息,有助于更全面、更准确地把握复方效应整体性^[5]。

本研究首次把分子网络分析技术用于名老中医经验方的研究,具体探索沈氏降压四物汤治疗高血压的分子网络机制,不仅为中药复方多靶点治疗病证的机制研究提供了方法学参考,而且拓展了中医传承的研究思路。

1 材料与方法

1.1 中药靶蛋白和高血压相关基因的检索 首先从《中药大辞典》(第二版)中分别查找钩藤、泽泻、川芎、莱菔子的化学成分,然后从美国国家卫生研究

所(national institutes of health, NIH)建立的小分子生物活性数据库(<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)中检索活性成分对应的人类靶蛋白;以“高血压(hypertension)”为关键词,在 NIH 基因数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>)中查找高血压的相关基因(检索日期 2014 年 4 月 18 日)。

1.2 分子网络分析 将中药靶蛋白和高血压相关基因(种子分子)分别导入分子网络分析平台(ingenuity pathway analysis, IPA)。首先,聚焦于“种子分子”和与其有密切相互作用的分子,加入 IPA 数据库中的非焦点分子构建网络,对结果网络进行打分($\text{score} = -\log[\text{Fisher's Exact test result}]$)排序,并得到网络分子相关的“初始通路”。其次,检验种子分子与已知功能和通路之间的关联是否来自于随机匹配,采用 Right-Tailed Fisher's Exact Test 算法,生成 2 个评价参数 P -value 和 Z -score。 P -value 反映种子分子与已知功能和通路的相关度; Z -score 反映种子分子作用于另一个分子的方向效应或数据集中分子变化倍数对生物学过程产生的效应。然后,采用分子网络和通路活性 Overlay 工具,比较种子分子表达模式与显著分子网络和经典通路可能的信号调控模式间的异同,采用分子活性预测 MAP 工具,显示通路被预测为激活/抑制时预期的信号传递模式及上游调节子可能的调控或激活关系,以此说明数据集中种子分子表达的变化原因。最后,通过 transcription regulator 模拟测算法对参数进行外显整合排序,获得具有显著意义的关键分子和途径。

2 结果

2.1 中药靶蛋白和疾病基因 截止 2014 年 4 月,查找到钩藤靶蛋白 50 个、泽泻靶蛋白 25 个、川芎靶蛋白 131 个、莱菔子靶蛋白 47 个;高血压相关基因 351 个。从靶蛋白或基因全称,对应 ID,定位及性质 4 方面对每个基因进行描述。

2.2 沈氏降压四物汤功能预测 钩藤、泽泻、川芎、莱菔子 4 味中药最显著的功能是分别针对心理障

碍、心血管疾病、机体损伤和畸形及胃肠疾病。4 药联合的功能,显著性由高到低,排在前 5 依次是:心理障碍、机体损伤和畸形、心血管疾病、神经系统疾病和骨质疏松。见表 1。

表 1 沈氏降压四物汤的功能
Table 1 Biological function of Shen's antihypertensive Siwu decoction

功能分类	药物	P-value
心理障碍	钩藤	$3.08 \times 10^{-12} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
	泽泻	$3.52 \times 10^{-6} \sim 5.53 \times 10^{-3}$
	川芎	$4.56 \times 10^{-24} \sim 2.21 \times 10^{-5}$
	莱菔子	$3.3 \times 10^{-9} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
	钩藤	$1.06 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
机体损伤和畸形	泽泻	$2.79 \times 10^{-6} \sim 6.27 \times 10^{-3}$
	川芎	$2.27 \times 10^{-27} \sim 8.08 \times 10^{-5}$
	莱菔子	$4.87 \times 10^{-6} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
	钩藤	$1.71 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
	泽泻	$2.79 \times 10^{-6} \sim 5.03 \times 10^{-3}$
心血管疾病	川芎	$3.22 \times 10^{-17} \sim 5.63 \times 10^{-5}$
	莱菔子	$1.4 \times 10^{-4} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
	钩藤	$2.81 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
	泽泻	$9.31 \times 10^{-6} \sim 5.91 \times 10^{-3}$
	川芎	$5.5 \times 10^{-23} \sim 3.21 \times 10^{-5}$
神经系统疾病	莱菔子	$3.3 \times 10^{-9} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
	钩藤	$2.81 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
	泽泻	$9.31 \times 10^{-6} \sim 5.91 \times 10^{-3}$
	川芎	$5.5 \times 10^{-23} \sim 3.21 \times 10^{-5}$
	莱菔子	$3.3 \times 10^{-9} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
骨质疏松	钩藤	$8.73 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$
	泽泻	$9.31 \times 10^{-6} \sim 5.28 \times 10^{-3}$
	川芎	$3.4 \times 10^{-15} \sim 3.26 \times 10^{-5}$
	莱菔子	$7.91 \times 10^{-7} \sim 4.54 \times 10^{-3}$
	钩藤	$8.73 \times 10^{-11} \sim 2.22 \times 10^{-3}$

2.3 沈氏降压四物汤网络功能和高连接分子 4

味中药靶蛋白之间相互联系,形成复杂的网络关系(图 1),其功能涉及:能量产生、脂类代谢、内分泌系统发育和功能、细胞坏死和存活、代谢性疾病、神经系统疾病、心血管疾病、心理障碍、胃肠疾病等。对该网络进行富集化处理,形成 4 个子网络,其网络核心(高连接分子)分别是细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2),蛋白激酶 B (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, Akt), 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)(图 2)。提示沈氏降压四物汤有广泛的效应,例如不仅可以影响能量代谢、细胞凋亡,而且可以影响代谢性疾病、心血管疾病等。其发挥疗效的靶点主要集中在以上高连接分子。

2.4 高血压网络功能和高连接分子 高血压基因之间相互联系,形成复杂网络关系(图 3),其功能涉及:分子转运、细胞坏死和生存、脂类代谢、自由基清除、细胞信号传导和相互作用等。对该网络进行富集化处理,形成 6 个子网络,其网络核心(高连接分子)分别是维甲酸受体 (retinoid x receptor, Rxr), VEGF, ERK1/2, 转化生长因子- β_1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β_1), 上皮钠通道 (epithelial sodium channel, ENaC) 和 NF- κ B(图 4)。提示高血压的形成机制与分子转运、细胞凋亡与再生、脂质代谢、自由基清除等有关,集中体现在以上高连接分子的调控异常。

图 1 4 味中药靶蛋白相互关系网络

Figure 1 Interaction network of target proteins of four Chinese herbs



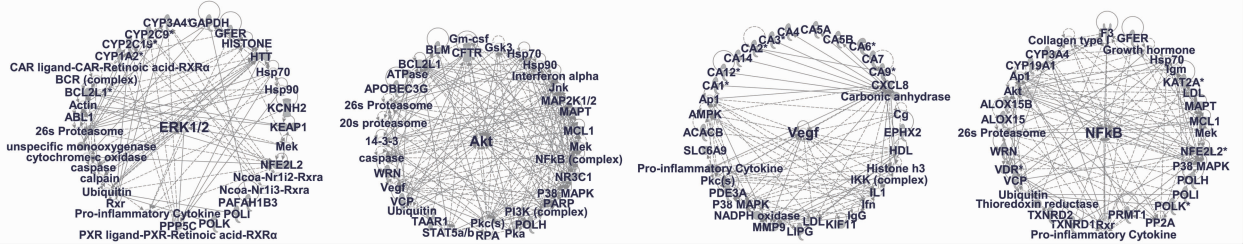


图 2 4 味中药靶蛋白相互关系子网络

Figure 2 Interaction sub-network of target proteins of four Chinese herbs

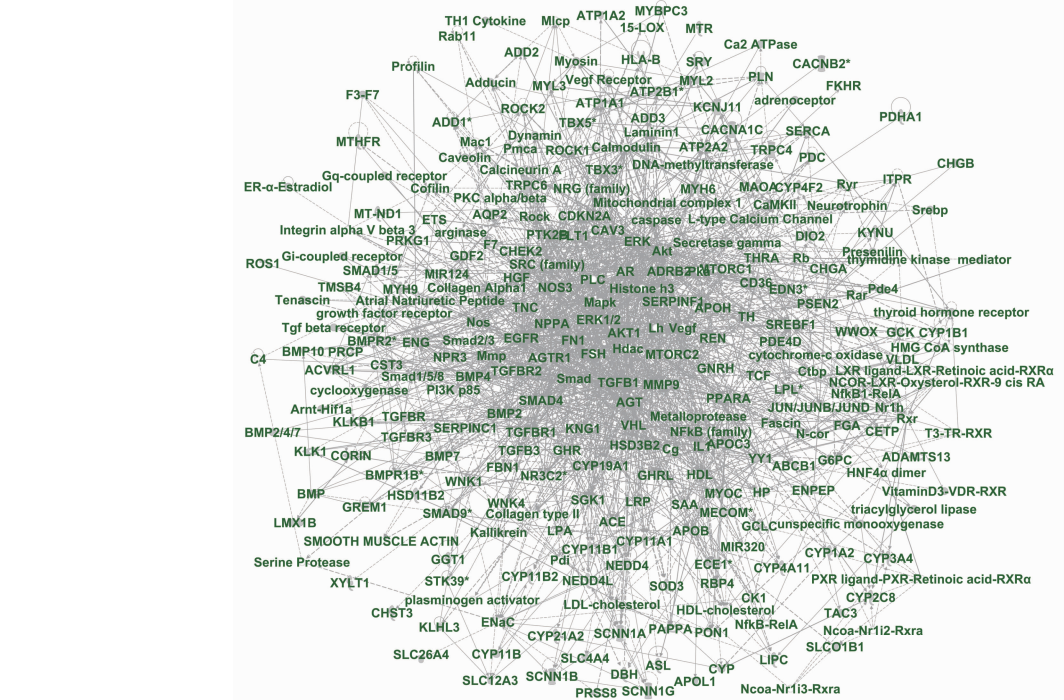


图 3 高血压基因相互关系子网络

Figure 3 Interaction network of hypertension genes

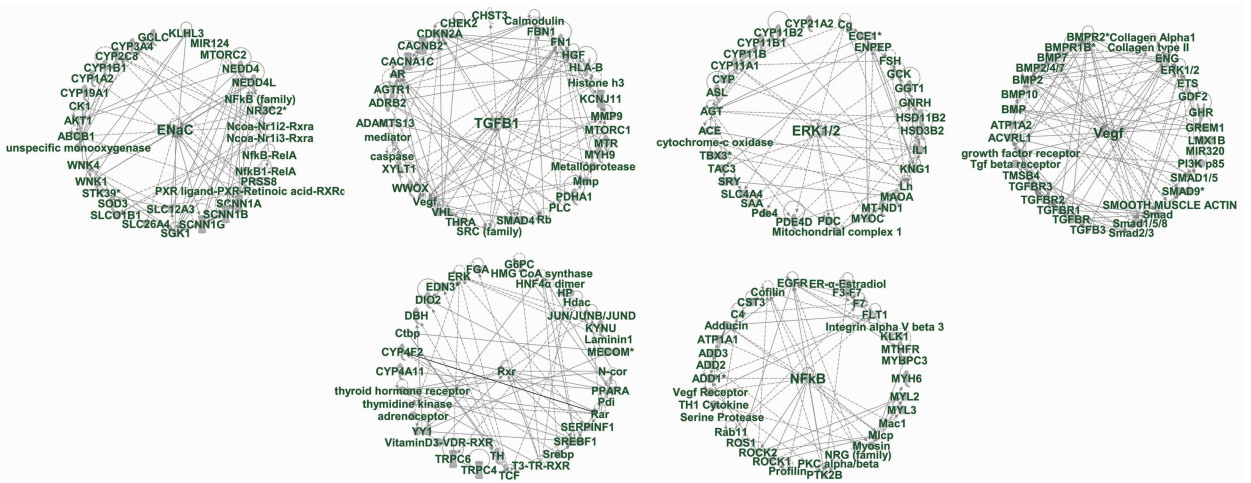


图 4 高血压基因相互关系子网络

Figure 4 Interaction sub-network of hypertension genes

2.5 高血压相关的生物学通路 高血压与 21 个生物学通路相关, 根据显著性由大到小排序, 排在前

10 的通路是: 脊椎动物促心脏发育因子通路、动脉粥样硬化信号通路、通过 BMP 感受器的心肌分化通

路、心血管系统氧化一氮信号通路、心脏肥大信号通路、凝血酶敏感蛋白介导的血管生成抑制通路,内生凝血素激活通路,昔多芬细胞效应通路,G 蛋白偶联受体信号通路(G-protein coupled receptor signaling, GPCR signaling)和 VEGF 信号通路,见表 2。提示高血压的发病与病情进展与这些通路的扰动有关。

2.6 沈氏降压四物汤治疗高血压的关键分子 把沈氏降压四物汤和高血压的分子网络进行整合并富集化处理(图 5)。发现 ERK1/2, VEGF 和 NF-κB 是它们共同的高连接分子,提示沈氏降压四物汤可能主要通过调节这些分子对高血压发挥疗效。

表 2 高血压相关的生物学通路

Table 2 Bio-pathways related with hypertension

相关生物学通路	-log(P-value)
脊椎动物促心脏发育因子通路	15.00
动脉粥样硬化信号通路	14.50
心肌分化通路	12.70
心血管系统氧化一氮信号通路	9.93
心脏肥大信号通路	9.40
凝血酶敏感蛋白介导的血管生成抑制通路	8.52
内生凝血素激活通路	7.70
昔多芬细胞效应通路	7.38
G 蛋白偶联受体信号通路	6.84
血管内皮生长因子信号通路	6.32

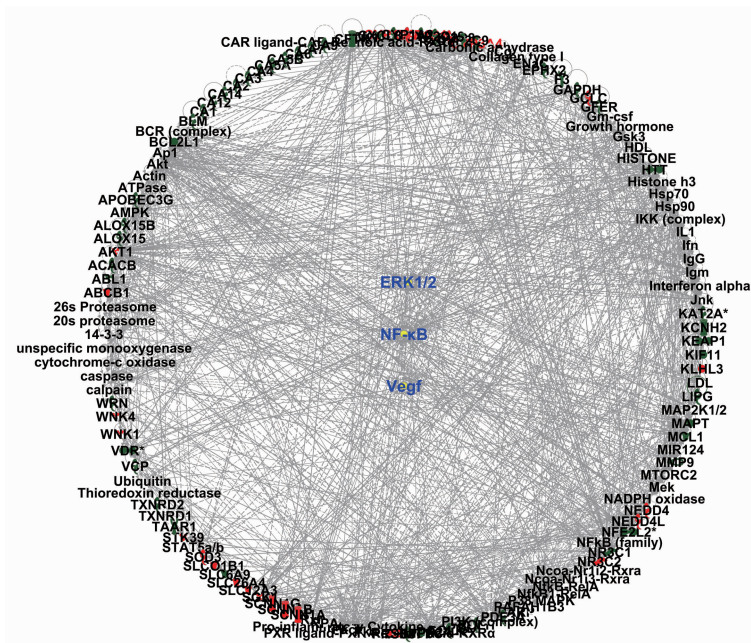


图 5 沈氏降压四物汤治疗高血压的分子网络及关键分子(绿色分子为中药靶蛋白,红色分子为高血压基因)

Figure 5 Molecular network and key molecules of Shen's antihypertensive Siwu decoction treating hypertension (green molecules represent target proteins of Chinese herbs, red molecules represent hypertension genes)

2.7 沈氏降压四物汤治疗高血压相关的生物学通路 通过靶蛋白和相关基因的整合分析,发现 GPCR 信号通路和 VEGF 信号通路是沈氏降压四物汤和高血压共同参与的生物学通路。展示相关的前 5 个通路(表 3)。提示沈氏降压四物汤通过调控以上两条生物学通路对高血压发挥疗效,对其进行可视化(图 6)。

3 讨论

名老中医经验是名老中医在长期与疾病作斗争过程中逐渐形成的,是理论与实践相结合的产物。名老中医经验的总结不仅能丰富中医学的理论体系,还能为中医学的学术进步产生巨大的推动作用。名老中医经验的传承是继承和抢救名老中医学术经验的重要手段,是培养造就新一代名中医的重要

途径。

沈氏妇科流派肇始于明初,传承 20 代,业经 600 余载。在漫长的历史积淀中,沈氏门人勤求古训、博采众方,诊治范围不断扩大,男女均治,积累了丰厚的临证经验。尤其当代的沈绍功教授,发皇古义、融会新知,在深入总结前人经验及长期临床验证、反复筛试的基础上创立了许多安全、有效的方剂。采用现代生物医学科技手段,深入挖掘这些方剂的生物学基础,是促进其推广应用的有力保证,也是时代赋予沈氏门人刻不容缓的责任。

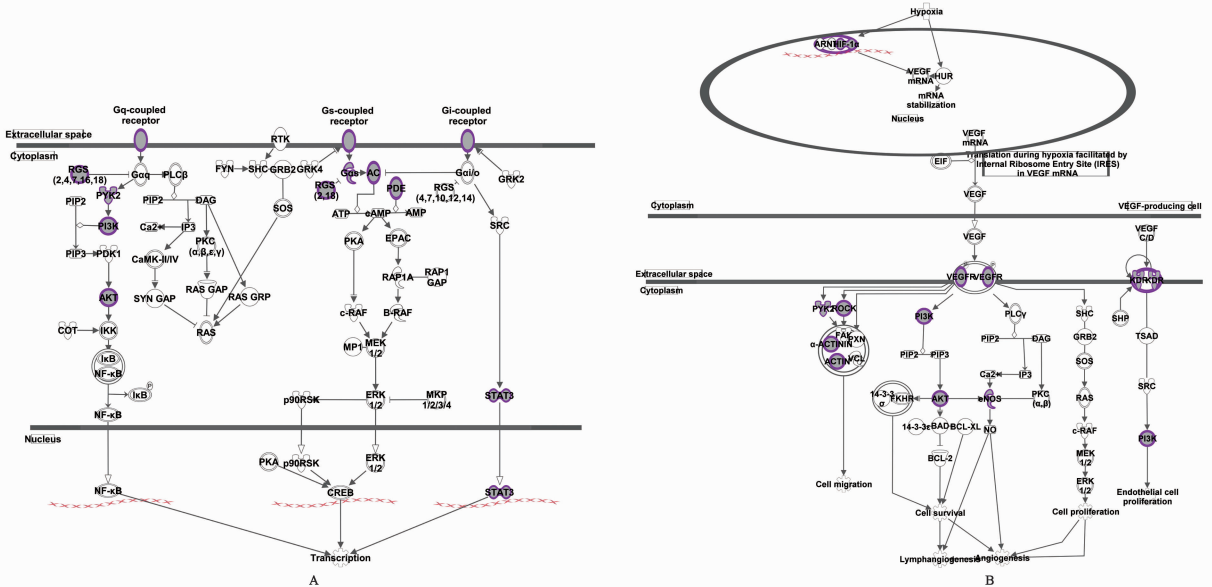
沈绍功教授在辨治高血压方面有丰富的临床经验,提出“痰瘀互结、毒损心络”为其核心病机,创立降压四物汤为基础方,针对不同体质状态精确辨治高血压,取得了良好的疗效,但其机制尚不明确。中

表 3 沈氏降压四物汤治疗高血压相关的主要生物学通路
Table 3 Main bio-pathways related to Shen's Antihypertensive Siwu Decoction treating hypertension

相关生物学通路	疾病 & 中药	-log(P-value)
昔多芬细胞效应通路	高血压	7.380
	钩藤	0.617
	川芎	0.705
G 蛋白偶联受体信号通路	高血压	6.840
	钩藤	2.630
	泽泻	4.790
	川芎	13.200
血管内皮生长因子信号通路	高血压	6.320
	钩藤	0.745
	泽泻	0.961
	川芎	5.690
内皮一氧化氮合酶信号通路	高血压	6.080
	川芎	6.560
	川芎	5.350

药复方具有多组分、多途径、多靶点协同作用特点;疾病的发生、发展与一系列相互作用的基因或蛋白相关,呈现出复杂的网络关系特征。在分子网络层面探索复方的效应机制,才有可能更全面、更准确的把握其效应整体性。因此,本研究基于分子网络分析平台探索沈氏降压四物汤治疗高血压的分子机制。结果显示,沈氏降压四物汤主要针对 NF- κ B, VEGF 和 ERK1/2 分子靶点及通过调控 GPCR 信号通路和 VEGF 信号通路对高血压发挥疗效。

NF- κ B 是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子,能与多种细胞基因启动子或增强子序列的特定位置发生特异性结合而促进转录和表达,影响炎症反应、免疫应答及细胞增生、转化和凋亡等重要的病理生理过程。高血压是与免疫密切相关的、低度的全身炎症状态性疾病^[6]。血管内皮损伤在原发性高血压的发生发展过程中起重要作用,高血压患者的内皮功能均存在不同程度的损伤^[7]。NF- κ B 信号途径介导的炎症反应和免疫紊乱是高血压病血管内皮损伤的机制之一,通过抑制其表达保护血管内皮细胞损伤^[8]。笔者提出,“痰瘀互结、毒损心络”是高血压的基本病机,经研究发现 NF- κ B 炎性



A. GPCR 信号通路; B. VEGF 信号通路 紫红色分子代表与疗效相关的分子

图 6 沈氏降压四物汤治疗高血压相关的生物学通路

Fig. 6 Bio-pathways related to Shen's antihypertensive Siwu decoction treating hypertension

因子是高血压病“毒”的生物学基础^[9]。VEGF 是一种促血管生长因子,由一系列细胞包括肾小球脏层上皮细胞、系膜细胞、心肌细胞、平滑肌细胞产生。VEGF 特异性作用于血管内皮细胞,具有增加微静

脉通透性,促进血管生成和维持血管功能等作用,是反应血管内皮通透性和增殖性的指标^[10]。VEGF 在正常冠状动脉内皮细胞无表达,在损伤处的内皮细胞呈激活状态,呈阳性表达^[11]。ERK1/2 是广泛

存在于真核细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。活化后的 ERK1/2 能将多种细胞外信号通过磷酸化活化逐级传递至细胞核,调控细胞生长、发育、分裂及分化。高血压所致的心脏肥大是以心肌细胞肥大和间质细胞增殖为基础的^[12-13]。已有研究提示,心脏中出现 ERK1/2 高表达可能参与高血压的维持和心脏病变的形成^[14-15]。微小动脉病变和重构既是高血压的结果,也是高血压发展和继发病变形成的基础^[16-17]。高血压大鼠血管平滑肌伴有 ERK1/2 和 p-ERK1/2 的高表达,说明在血管重构的过程中 ERK1/2 发挥了重要的作用^[17-18],通过抑制 ERK1/2 的磷酸化减轻肾微小动脉的重构。G 蛋白偶联受体激酶(G-protein-coupled receptors kinase, GRKs)属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,GRK5 属 GRK4 家族中的一员,在血管平滑肌、心脏表达丰富,它通过对 G 蛋白偶联受体及一些细胞因子的调控来实现对血压的调节。GRK5 的高表达很可能对心肌损伤、心肌肥大及心力衰竭也有一定作用^[19]。

总之,通过对降压四物汤治疗高血压的分子网络机制的研究,发现了与其疗效相关的分子靶点和生物学通路,为进一步生物学验证进而诠释治疗高血压效应机制奠定了基础。

[参考文献]

[1] Zheng G, Jiang M, He X, et al. Discrete derivative: a data slicing algorithm for exploration of sharing biological networks between rheumatoid arthritis and coronary heart disease[J]. *Bio Data Min*, 2011, 4(1): 18.

[2] Zhao N, Li J, Li L, et al. Molecular network-based analysis of guizhi-shaoyao-zhimu decoction, a TCM herbal formula, for treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(6): 716-723.

[3] Barabasi A L, Gulbahee N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2011, 12(1): 56-68.

[4] 徐炎. 多靶点药物治疗及药物发现[J]. *药学学报*, 2009, 44(3): 226-228.

[5] 陈寅莹. 网络分析方法在疾病和药物研究中的应用 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(5): 773-776.

[6] Das U N. Hypertension as a low-grade systemic inflammatory condition that has its origins in the perinatal period[J]. *J Assoc Physicians India*, 2006, 54: 133-142.

[7] 华琦,李梅,刘力松. 高血压病患者脉压与内皮功能损害的相关性[J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(8):

574-575.

[8] 张竞之,陈利国,胡小勤,等. 黄芪多糖对高血压病患者血清致伤血管内皮细胞 TLR4、NF- κ B 表达的影响[J]. *山东大学学报:医学版*, 2010, 48(12): 121-123, 133.

[9] 韩学杰,丁毅,王丽颖,等. 高血压病痰瘀互结与炎症因子相关的机制探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(3): 361-364.

[10] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal-change nephrotic syndrome [J]. *Clin Nephrol*, 2001, 55(4): 269-274.

[11] Valabhji J, Dhanjil S, Nicolaidis A N, et al. Correlation between carotid artery distensibility and serum vascular endothelial growth factor concentrations in type 1 diabetic subjects and nondiabetic subjects [J]. *Metabolism*, 2001, 50(7): 825-829.

[12] Karin M. The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(28): 16483-16486.

[13] 孙宁玲,王鸿懿,陈源源. ERK 表达及活化在自发性高血压大鼠心肌肥厚中作用的研究[J]. *高血压杂志*, 2002, 10(4): 51-54.

[14] Gennaro G, Ménard C, Michaud S E, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation in injured arteries by a novel, oral mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase inhibitor [J]. *Circulation*, 2004, 110(21): 3367-3371.

[15] Derhaschnig U, Shehata M, Herkner H, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta1 in essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(3): 207-211.

[16] Skov K, Mulvany M J. Structure of renal afferent arterioles in the pathogenesis of hypertension [J]. *Acta Physiol Scand*, 2004, 181(4): 397-405.

[17] Touyz R M, Yao G, Schiffrin E L. Role of the actin cytoskeleton in angiotensin II signaling in human vascular smooth muscle cells [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2005, 83(1): 91-97.

[18] Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S. Characterization of the single transmembrane domain of human receptor activity-modifying protein 3 in adrenomedullin receptor internalization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(3): 582-587.

[19] 陈新建,杨剑. GRK5 在高血压发病中的调控作用 [J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37(5): 272-274.

[责任编辑 邹晓翠]