

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.02.014

舒张性心力衰竭:病理生理及治疗

辛坤丽¹▲ 综述 陈东风²△ 张金国² 王少春² 审校(¹ 济宁医学院, 济宁 272067; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘 要 舒张性心衰(diastolic heart failure, DHF)是左室射血分数正常或轻微下降的心力衰竭,其在发病机制、临床诊断、治疗原则上均区别于收缩性心衰,近年来因其高发病率及高死亡率的流行病学特征受到临床医生的高度关注。本文根据近年相关领域的研究成果,对 DHF 的病理生理、诊断及药物治疗作一综述。

关键词 舒张性心力衰竭;病理生理;治疗

中图分类号:R541.6 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2016)04-128-05

Diastolic heart failure: physiopathology and pharmacotherapy

XIN Kunli¹, CHEN Dongfeng², ZHANG Jinguo², WANG Shaochun²(¹ Jining Medical University, Jining 272067; ² The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Diastolic heart failure is known as HF with normal or nearly normal systolic function, which is distinct from systolic heart failure in pathogenesis, diagnosis and management. The high morbidity and mortality in patient with HF with preserved ejection fraction derived from epidemiology which has been attracted more and more attention. According to the updated researches, we review the diastolic heart failure in physiopathology, diagnosis and pharmacotherapy.

Keywords: Diastolic heart failure; Physiopathology; Therapy

舒张性心衰(diastolic heart failure, DHF)又名射血分数保留的心力衰竭,是一种常见、预后不良的心脏疾病,其发病率及死亡率与收缩性心衰近似,各占心衰患者发病率及死亡率的 50%^[1-3]。目前,尚无有效药物能够减少 DHF 患者的死亡率及再住院率,引起了临床医生的高度关注。本文就 DHF 的病理生理机制、诊断及药物治疗作一综述。

1 DHF 病理生理学

DHF 的出现具有高度异质性,其发病机制尚未完全明确。许多研究者认为除了与左心室舒张功能不全有关外,还与收缩功能不全、心室-动脉偶联失衡、心脏变时功能异常、肺动脉高压等多种病理生理机制密切相关^[4-6]。

1.1 左心室功能不全

1.1.1 舒张功能障碍 左心室舒张功能不全是

DHF 的最基本病理机制,主要包括主动舒张和/或被动扩张能力降低。心室的主动舒张过程也是能量消耗的过程,等容舒张期时心肌细胞从冠脉血流中获取充足的氧气及营养物质进行能量代谢,生成的 ATP 能够为细胞膜及肌浆网膜上的钙泵供能,使钙离子泵出细胞或被肌浆网上钙泵再摄取而维持细胞内的低钙状态,钙离子与肌钙蛋白解离,心肌肌原纤维发生弹性回缩恢复原始初长度,发生心室的主动舒张,这一过程使心室内压力骤降,心房压大于心室压,血流从心房顺压力阶差流入心室,被动扩张心室容积,同时心室的主动舒张仍持续进行,两者的共同作用使心室达到最大舒张容积。然而,当细胞内的钙稳态失衡,钙离子无法通过细胞膜和/或肌浆网膜上的钙泵、钠-钙交换体及钙通道等途径进行转移,细胞内钙离子浓度升高,心室主动舒张功能障碍,心室舒张末期压力升高,是发生舒张性功能不全的机制之一。此外,被动扩张异常,心室顺应性减低同样能造成舒张功能不全。心室顺应性减低包括心肌细胞及心肌间质这两方面

△ [通信作者]陈东风, E-mail: jyfydcdf@aliyun.com

▲ 辛坤丽, 济宁医学院 2013 级研究生

的成分的变化。Titin 蛋白是心肌细胞中细胞骨架成份,连接 Z 带和肌球蛋白分子,起着分子弹簧的作用^[7-8]。Titin 蛋白的改变和心室僵硬度的升高有关。Chung 等^[8]对敲除了 Titin 蛋白中部分结构的 IGKO 转基因小鼠进行了一系列的体内及体外实验,发现这些实验的转基因小鼠的运动耐量下降、Titin 蛋白僵硬度和左室压力-容积曲线斜率均增加,证实了实验干预—改变 Titin 蛋白的结构能够造成小鼠 DHF。另外,Kasner 等^[9]对 26 例 DHF 患者心内膜活检进行组织染色,显微镜下观察发现这些患者的心肌胶原纤维数量明显增加、胶原纤维亚型转变(I 型胶原纤维减少,III 型胶原纤维不变)而使 I 型与 III 型胶原纤维的比例降低,以上细胞外基质成分的改变认为和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)有关,它是调控细胞外基质的重要成分,能够平衡细胞外基质的降解和生成^[10]。

1.1.2 收缩功能障碍 心肌功能取决于心肌的 3 层结构,分别包括呈圆周生长(沿心脏短轴方向)的中层心肌纤维及从心尖至心底部的呈双螺旋对称生长(沿心脏长轴方向)的心内膜下心肌纤维和心外膜心肌纤维,心脏收缩即包括沿心脏短轴及心脏长轴在内的 2 个不同方向的协同收缩作用^[10]。DHF 患者在心脏收缩期时,沿心脏长轴的纵向应变力明显降低而沿心脏短轴的横向应变力无明显变化,从而导致此类患者纵向收缩功能障碍而左室射血分数却在正常范围或仅轻微降低。

1.2 心室-动脉偶联及血管功能障碍

心脏及血管的内皮细胞膜上分布着烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶,其主要生物学功能是产生活性氧(ROS)。正常生理状态下,NADPH 氧化酶活性较低,不仅能够参与细胞防御反应,而且作为细胞信号转导分子参与细胞的分化、增殖、凋亡等调控;当细胞受到外来刺激处于病理状态时,NADPH 氧化酶被激活,产生大量的 ROS,对细胞中的蛋白质、脂质及核酸等成分造成损伤,参与心肌纤维化、血管内皮功能障碍、炎症反应等病理过程导致心室舒张功能障碍^[11]。研究发现,在过表达 NADPH 氧化酶-2 的转基因小鼠模型中,体内血管紧张素-2 诱导的内皮细胞上 NADPH 氧化酶-2 激活具有下列作用^[12]:1)加快心肌纤维化的发展导致心室舒张功能障碍;2)通过增加内皮细胞上血管黏附分子(VCAM-1)的表达促进炎症细胞浸润;3)促进内皮细胞向间质细胞(如成纤

维细胞)的转化,明显增加心室僵硬度;4)心脏内皮细胞通过旁分泌途径影响心肌细胞及心肌微循环之间的信号转导。

当心室及动脉的结构发生上述变化时其功能也随之发生相应改变,主要表现在心室及动脉的弹性降低或僵硬度增加。左室收缩末期弹性(Ees)是指收缩末期压力-容积曲线的斜率,主要受心室重塑及心肌僵硬度的影响;有效动脉弹性(Ea)是指收缩末期动脉的压力-容量曲线的斜率,主要由收缩压及每搏输出量的比值决定。Ees/Ea 能够评估心室-动脉偶联作用。研究表明,DHF 患者的 Ees 及 Ea 指标均升高。

2 诊断

据 2013 年美国心脏病协会心衰指南^[13],诊断标准如下:1)存在明显的心力衰竭的症状和体征;2)左心室射血分数(EF) $\geq 50\%$;3)实验室检查明确存在左心室舒张期功能异常(如:心脏彩超参数 E/E' ≥ 15);4)排除其他非心源性因素引起的左心衰的临床表现。同时,指南将 EF $> 40\%$ 及 EF 在 40% ~ 50% 的患者归为特殊类型的 EF 保留的心力衰竭。EF $> 40\%$ 是指曾经患有收缩性心衰的 DHF 患者,其临床特点不同于保留 EF(EF $\geq 50\%$)或 EF 减低的心衰;50% $>$ EF $> 40\%$ 是指处于临界边缘的 DHF,其临床特点、治疗原则及预后与 EF 保留的心衰类似。现今,由于组织多普勒技术的应用,DHF 患者的检出率不断提高。

组织多普勒检测技术能测得心肌组织的运动速度,其测定指标是 E/E',E 指的是心室舒张早期二尖瓣血流的峰值速度,E' 指的是舒张早期二尖瓣环运动速度。由于这种检测技术所测得舒张早期二尖瓣环运动速度与心脏左室舒张功能直接相关,即 E' 值直接反映左室舒张功能。实验表明随着左室舒张功能的下降,E' 会随之成比例下降,E/E' 随之升高。当 E/E' ≥ 15 时,可以明确诊断心脏舒张功能障碍;当 $8 < E/E' < 15$ 时为可疑心脏舒张功能障碍,仍需其他指标辅助诊断;当 E/E' > 8 时说明心脏舒张功能无异常。

3 DHF 药物治疗

近年来,临床上开展了许多关于 DHF 治疗方面的随机对照研究,但至今仍未发现针对这一疾病的特殊有效治疗方案能够减少患者的再住院率及

心血管事件的死亡率。既往研究证明对收缩性心衰患者有效的药物并不能对 DHF 产生同样的效益。例如,2006 年的 PEP-CHF 试验($n=850$)^[14]、2008 年的 I-PRESERVE 试验($n=4128$)^[15]及 2003 年的 CHARM-Preserved 试验($n=3023$)^[16]等均证明 ACEI/ARB 类药物并不能减少 DHF 患者的再住院率或心血管事件死亡率,甚至最近 2014 年的关于醛固酮受体拮抗剂的 TOPCAT 试验($n=3445$)^[17]证明 spironolactone 同样不能减少 DHF 患者的再住院率及心血管事件死亡率。目前,临床上针对 DHF 患者的治疗原则主要是以改善症状及控制危险因素为主;随着对 DHF 发病机制的深入研究,许多针对该疾病的特异性靶向治疗药物正处于临床前期。

3.1 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂

血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂 LCZ696 兼有血管紧张素受体及脑啡肽酶的双重抑制作用,较缬沙坦相比,同时能够增强内源性利钠肽的作用。目前,LCZ696 的二期临床试验结果证明其能够改善左心室的舒张功能。PARAMOUNT 试验中^[18],对 301 名左室射血分数 $EF \geq 45\%$ 且 NYHA 心功能分级为 II-III 级的患者进行随机分组,两组分别给予 LCZ696 200mg 及缬沙坦 160mg 每日 2 次的口服,随访 12 周后,观察两组患者 NT-proBNP 的变化,结果测得 NT-proBNP 含量在 LCZ696 组低于缬沙坦组(LCZ696 组:605pg/ml;缬沙坦组:835pg/ml; $P=0.005$)。虽然研究证实为阳性结果,但是仍需要更大样本量、随访时间长的多中心随机对照研究对 LCZ696 进行下一期的临床试验。

3.2 晚钠通道阻滞剂

雷诺嗪是一种晚钠通道阻滞剂,可以通过阻断钠通道,减少心肌细胞内的钠离子浓度,间接降低依赖钠-钙交换体作用而进入细胞内的钙离子浓度,从而改善心室的主动舒张功能^[19]。该药物对于舒张功能的作用已经在小鼠和狗的动物研究模型中得以证实,但是对 DHF 患者的研究却并未得出相同结论。RALI-DHF 试验中^[20],研究人员以 1.5:1 的比例对 20 名 DHF 患者进行分组,雷诺嗪组 12 人,安慰剂组 8 人,观察两组患者心脏彩超的舒张功能参数及心肺功能试验参数的变化,结果发现两组间的终点指标无明显变化。对于该药物分别在动物和人类的试验中得出的不同结论,仍需要更多设计完善的随机对照试验来诠释。

3.3 磷酸二酯酶-5 抑制剂(PDE-5)

PDE-5 能够降低细胞内第二信使如 cAMP 及 cGMP 的水解,从而使细胞内的 cAMP 和 cGMP 水平升高。细胞中的 cGMP 升高能够激活其下游蛋白分子 PKG,而研究表明 DHF 患者心肌细胞中 cGMP 水平较正常人更低且 PKG 的降低和 Titin 蛋白的僵硬程度增加有关,所以 PDE-5 升高心肌细胞内 cGMP 含量可能能够降低 Titin 蛋白的僵硬程度,以达到改善心室舒张功能的目的^[21]。另一方面,PDE-5 通过增加血管平滑肌细胞内 cAMP 含量扩张血管,降低肺动脉压;但是同时由于增加了心肌细胞内 cAMP 含量,使钙离子内流增加,加强了心肌收缩力。综上所述,PDE-5 对心室舒张功能的改善起到了正负双向的作用。对于 PDE-5 对心肌细胞的何种作用占据主导地位还有待进一步试验研究。既往 RELAX 研究中^[22],将 216 名 DHF 的门诊患者分成西地那非组和安慰剂对照组,随访 24 周后观察患者的运动耐量及临床状态评分的变化,结果发现两组患者的试验终点指标无明显差异。研究者应该继续针对 PDE-5 对心室舒张功能的作用进行更多的临床研究。

3.4 IL-1 受体拮抗剂

研究表明,慢性炎症反应参与了心室、血管的结构重塑过程,其中发挥主要作用的促炎性细胞因子包括白介素-1(IL-1)的两种亚型 IL-1 α 和 IL-1 β 。阿那白滞素(Anakinra)是通过基因重组技术合成的人 IL-1 受体拮抗剂,用于治疗类风湿性关节炎,目前,正处于 DHF 患者药物治疗的临床前期实验阶段。此外,作为细胞因子 IL-1 家族的另一位成员 IL-33,研究发现 IL-33/ST2 信号通路的上调是重要的心血管保护机制之一,能够发挥抗纤维化及抑制心肌肥厚的作用^[23]。

3.5 糖基化终产物(AGEs)交联阻断剂

AGEs 是过量的糖与蛋白质发生非酶催化反应,首先生成相对稳定的糖基化共价化合物,而后再进一步与体内蛋白质、核酸及脂类等生物大分子交联而形成^[24]。AGEs 能够与自身许多器官的组织细胞结合破坏其功能,导致多种慢性退化型疾病的发生。研究表明,糖尿病合并冠心病的患者的动脉管壁中巨噬细胞及平滑肌细胞内外存在广泛的 AGEs 沉积,并与动脉粥样硬化病变严重程度相关。ALT-711 是糖基化终产物的交联阻断剂^[25],能够明显减少 AGEs 生成,但能否对 DHF 患者产

生有效作用仍有待进一步研究,该药物仍处于临床试验阶段。

3.6 NO 供体

生物体内,活化的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)能够催化三磷酸鸟苷(GTP)向环鸟苷酸(cGMP)转化,使细胞内 cGMP 合成增加以激活其下游信号分子 PKG^[26]。9 而内源性的 NO 通过与 sGC 结合,能够激活 sGC,从而进行 NO-cGMP-PKG 通路的信号转导^[24]。DHF 患者由于产生大量 ROS 造成内皮功能障碍,不仅干扰内皮细胞生成 NO,而且使临近细胞(例如:心肌细胞)NO 的生物利用度降低。NO-cGMP-PKG 信号通路的破坏能够产生一系列心血管系统的不良反应:左心室向心性重塑,心肌细胞中 titin 蛋白的僵硬程度增加,心肌细胞外基质中胶原蛋白沉积增加。NO 供体能够为机体提供外源性的 NO,可能能够增加 NO-cGMP-PKG 通路的信号转导。目前该药物处于临床前期,有望为 DHF 患者提供一种新型治疗方法。

4 小结与展望

目前临床开展的关于针对 DHF 特异性药物治疗方面的随机对照试验还涉及更多治疗靶点,比如对四氢叶酸(BH4)、不饱和脂肪酸、内皮素受体拮抗剂等药物的研究。对于上述涉及的几种正处于临床前期药物的试验方案仍存在许多不足之处,科研工作者应该逐步完善以便设计出更严谨、经济的试验研究,比如严格规定试验的纳入及排除标准,适当扩大样本量,进行多中心联合试验等。

DHF 的高发病率及死亡率威胁着老年人群的生命健康,造成了严重的经济负担。医务工作者不仅要重视疾病的二级预防,同时应该积极发展预防医学。一方面积极探索针对 DHF 多环节发病机制的特异性药物治疗;更重要的是对疾病危险因素的预防,减少或抑制 DHF 的发生及发展,从而避免医疗资源浪费。DHF 的危险因素很多,常见有高血压、糖尿病、肥胖、房颤、冠心病等,对住院及门诊患者做好疾病宣教,多开展高血压、糖尿病的普及筛查,动员各阶段人群进行适当的有氧活动,通过这一系列措施以便减少 DHF 的发病率。

参考文献:

[1] Zile M R, William C D, Zipes D P, et al, Braunwald's heart Disease-A textbook of cardiovascular medicine

[M]. 10th ed. [S. l.]:[s. n.], 2014:557-574.

- [2] Schockmel M, Agrinier N, Jourdain P, et al. Socioeconomic factors and mortality in diastolic heart failure [J]. Eur J Clin Invest, 2014, 44 (4): 372-383. DOI: 10.1111/eci.12246.
- [3] Campbell R T, McMurray J J. Comorbidities and differential diagnosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10 (3): 481. DOI: 10.1016/j.hfc.2014.04.009.
- [4] Kovacs A, Papp Z, Nagy L. Causes and pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Heart Fail Clin, 2014, 10 (3): 389. DOI: 10.1016/j.hfc.2014.04.002.
- [5] Gladden J D, Linke W, Redfield M M. Heart failure with preserved ejection fraction [J]. Pflugers Arch, 2014, 466 (6): 1037-1053. DOI: 10.1007/s00424-014-1480-8.
- [6] Borlaug B A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11 (9): 507-515. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.83.
- [7] Hamdani N, Paulus W J. Myocardial titin and collagen in cardiac diastolic dysfunction: partners in crime [J]. Circulation, 2013, 128 (1): 5-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003437.
- [8] Chung C S, Hutchinson K R, Methawasin M A, et al. Shortening of the elastic tandem immunoglobulin segment of titin leads to diastolic dysfunction [J]. Circulation, 2013, 128 (1): 19-28. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001268.
- [9] Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and Cross-Linking in heart failure and normal ejection fraction [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57 (8): 977-985. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.10.024.
- [10] Mesquita. Jorge A J. understanding asymptomatic diastolic dysfunction in clinical practice [J]. Arq Bras Cardiol, 2013, 100 (1): 94-101. http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2013000100015.
- [11] Rawat D K, Alzoubi A, Gupta R, et al. Increased reactive Oxygen species, metabolic maladaptation, and autophagy contribute to pulmonary arterial hypertension-induced ventricular hypertrophy and diastolic heart failure [J]. Hypertension, 2014, 64 (6): 1266-1274. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03261.
- [12] Murdoch C E, Chaubey S, Zeng L F, et al. Endothelial NADPH oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects

- and Endothelial-Mesenchymal transition [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (24) : 2734-2741. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2014. 02. 572.
- [13] Yancy C W, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure; executive summary a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines [J]. Circulation, 2013, 128 (16) : 1810-1852. DOI: 10. 1161/CIR. 0b013e31829e8807.
- [14] Cleland J G, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly People with chronic heart failure (PEP-CHF) study [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (19) : 2338-2345. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehl250.
- [15] Massie B M, Carson P E, McMurray J J, et al. Investigators, I. P. , irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (23) : 2456-2467. DOI: 10. 1056/NEJMoa0805450.
- [16] Yusuf S, Pfeffer M A, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction; the CHARM-Preserved Trial [J]. Lancet, 2003, 362 (9386) : 777-781. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (03) 14285-7.
- [17] Pitt B, Pfeffer M, Assmann S F, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (15) : 1383-1392. DOI: 10. 1056/NEJMoa1313731.
- [18] Solomon S D, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction; a phase 2 double-blind randomised controlled trial [J]. Lancet, 2012, 380 (9851) : 1387-1395. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
- [19] Jacobshagen C. Late Sodium current and Calcium overload--pathogenesis and adequate treatment [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2013, 138 (16) : 842-847. DOI: 10. 1055/s-0033-1343117.
- [20] Maier L S, Layug B, Karwowska-Prokopczuk E, et al. RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction; the RALI-DHF proof-of-concept study [J]. JACC Heart Fail, 2013, 1 (期缺失) : 115-122. DOI: 10. 1016/j. jchf. 2012. 12. 002.
- [21] Faria A P, Modolo R, Moreno B V, et al. Effects of PDE type 5 inhibitors on left ventricular diastolic dysfunction in resistant hypertension [J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 104 (1) : 85-89. DOI: 10. 5935/abc. 20140159.
- [22] Redfield M M, Chen H H, Borlaug B A, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction; a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2013, 309 (12) : 1268-1277. DOI: 10. 1001/jama. 2013. 2024.
- [23] Wang Y C, Yu C C, Chiu F C, et al. Soluble ST2 as a biomarker for detecting stable heart failure with a normal ejection fraction in hypertensive patients [J]. J Card Fail, 2013, 19 (3) : 163-168. DOI: 10. 1016/j. cardfail. 2013. 01. 010.
- [24] Bayraktar A, Canpolat U, Demiri E, et al. New insights into the mechanisms of diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes [J]. Scand Cardiovasc J, 2015, 49 (3) : 142-148. DOI: 10. 3109/14017431. 2015. 1039571.
- [25] Zouein F A, Bras L E, Da Costa D V, et al. Heart failure with preserved ejection fraction; emerging drug strategies [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 62 (1) : 13-21. DOI: 10. 1097/FJC. 0b013e31829a4e61.
- [26] Komajda M, Lam C S. Heart failure with preserved ejection fraction; a clinical dilemma [J]. Eur Heart J, 2014, 35 (16) : 1022. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehu067.

(收稿日期 2016-03-17)

(上接第 127 页)

- [16] Von Kleist L, Stahlschmidt W, Bulut H, et al. Role of the clathrin terminal domain in regulating coated pit dynamics revealed by small molecule inhibition [J]. Cell, 2011, 146 (3) : 471-484. DOI: 10. 1016/j. cell. 2011. 06. 025.
- [17] Shukla A K, Singh G, Ghosh E. Emerging structural insights into biased GPCR signaling [J]. Trends Biochem Sci, 2014, 39 (12) : 594-602. DOI: 10. 1016/j. tibs. 2014. 10. 001.
- [18] Chen X Y, Bai B, Tian Y J, et al. Identification of serine 348 on the apelin receptor as a novel regulatory phosphorylation site in apelin-13-induced G protein-independent biased signaling [J]. J Biol Chem, 2014, 289 (45) : 31173-31187. DOI: 10. 1074/jbc. M114. 574020.
- [19] Crunkhorn S. G protein-coupled receptors: Illuminating orphan GPCRs [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15 (1) : 15. DOI: 10. 1038/nrd. 2015. 32.

(收稿日期 2016-02-09)