

## G 蛋白耦联受体激酶 2 参与炎症痛的研究进展

李晓晨(综述) 陈 愈 王彦青 毛应启梁<sup>△</sup>(审校)

(复旦大学基础医学院中西医结合学系 上海 200032)

**【摘要】** 炎症痛是临床疼痛治疗中最常见的一类慢性痛。G 蛋白耦联受体激酶 2(G-protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)可以调节 G 蛋白耦联受体快速脱敏,保护细胞免受过度刺激。近年来,越来越多的证据表明 GRK2 在炎症痛的调控中发挥了重要作用:GRK2 在急性炎症痛转为慢性痛的过程中起关键作用。在角叉菜胶、弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)诱导的炎症痛模型中背根神经节 GRK2 水平降低,过表达 GRK2 可以缓解慢性炎症痛。不同神经细胞内 GRK2 参与不同类型的炎症痛过程:初级感觉神经元内 GRK2 水平降低引起环磷酸腺苷直接激活的交换蛋白 1(exchange protein directly activated by cAMP 1, Epac1)等信号通路的激活,参与调节前列腺素(prostaglandin E2, PGE2)、肾上腺素(epinephrine, EPI)以及角叉菜胶、CFA 等引起的炎症痛;而小胶质细胞内 GRK2 水平降低引起小胶质细胞激活,导致神经炎症从而参与角叉菜胶、白介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等引起的炎症痛的调节。本文就神经元、小胶质细胞及星形胶质细胞内 GRK2 在炎症痛中的研究进展进行综述,以期深入了解炎症痛机制,为新药开发提供参考。

**【关键词】** G 蛋白耦联受体激酶 2 (GRK2); 炎症痛; 神经元; 神经胶质

**【中图分类号】** R441.1 **【文献标志码】** B **doi:**10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.014

## Research progress on G-protein-coupled receptor kinase 2 in inflammatory pain

LI Xiao-chen, CHEN Yu, WANG Yan-qing, MAO-YING Qi-liang<sup>△</sup>

(Department of Integrative Medicine and Neurobiology, School of Basic Medical Sciences,  
Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** Inflammatory pain is one of the most common types of chronic pain. G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) can regulate the rapid desensitization of G-protein-coupled receptors (GPCRs) and subsequently protect cells against overstimulation. In recent years, accumulating evidence suggests that GRK2 plays a crucial role in the regulation of inflammatory pain. There are several studies which have indicated that GRK2 plays a key role in modulating the transition from acute to chronic inflammatory pain. The level of GRK2 in dorsal root ganglia is reduced in the model of inflammatory pain induced by Freund's complete adjuvant (FCA) or carrageenan, and overexpression of GRK2 can relieve chronic inflammatory pain. The GRK2 in different neural cells is involved in different models of inflammatory pain: reduced GRK2 levels in primary sensory neurons causes the activation of exchange protein 1 directly activated by cAMP 1 (Epac1) and other signaling pathways, involved in the regulation of inflammatory pain induced by prostaglandin E2 (PGE2), epinephrine (EPI), CFA and carrageenan; and reduced GRK2 levels in microglia result in microglia activation, which leads to neuroinflammation and is involved in interleukin-1 $\beta$ - and carrageenan-induced inflammatory pain. This review summarizes the recent evidence for a major

国家自然科学基金面上项目(81873101)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: maoyql@fudan.edu.cn

网络首发时间:2021-09-08 09:49:47 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20210907.1554.020.html

contribution of GRK2 in neurons, microglia and astrocytes in inflammatory pain, which will help to further study the mechanisms of inflammatory pain and development of new drugs.

**【Key words】** G-protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2); inflammatory pain; neurons; neuroglia

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81873101).

炎症痛是一种临床常见的疼痛类型。全球大约有两千万例类风湿性关节炎患者,从 1990 年至 2017 年增加了 7.4%<sup>[1]</sup>。2017 年全球大约有 3 亿骨关节炎患者<sup>[2]</sup>,我国膝关节症状性骨关节炎的患病率为 8.1%<sup>[3]</sup>,美国关节炎患者中约有四分之一伴有严重的关节疼痛<sup>[4]</sup>。美国 20~69 岁成年人中炎症性背痛的患病率大约为 5%~6%<sup>[5]</sup>。目前药物治疗以非甾体类抗炎药、阿片类药物为主,但非甾体类抗炎药往往具有胃肠和心血管等方面的副作用,并且不能有效治疗较高强度的疼痛,故阿片类镇痛药由于其副作用、耐受性和依赖性,临床应用受到一定的限制。G 蛋白耦联受体激酶 2 (G-protein-coupled receptor kinase 2, GRK2) 广泛表达于各种组织中,已有研究表明 GRK2 在急性炎症痛转为慢性炎症痛的过程中发挥重要作用,脊髓或 DRG 神经元内过表达 GRK2 可以缓解慢性炎症痛。目前尚无这方面的中文综述,故本文就近年来 GRK2 在炎症痛中的作用研究进行总结,以期为炎症痛的机制研究及新药开发提供参考。

**GRK2 的结构、分布及功能** GRK2 最初被称为  $\beta$ -肾上腺素能受体激酶 1 ( $\beta$ -adrenergic receptor kinase 1,  $\beta$ ARK-1), 是 GRKs 家族成员之一<sup>[6]</sup>。GRK2 的结构类似于其他 GRKs, 由 3 个主要的结构域组成: 中央激酶结构域、氨基末端区域和羧基末端区域。氨基末端区域旁有 G 蛋白信号调节区域<sup>[7]</sup>, 羧基末端区域有 Pleckstrin Homology (PH) 结构域 (图 1)。磷脂酰肌醇 4, 5-磷酸氢盐 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 和游离的  $G\beta\gamma$  亚基通过与 GRK2 的 PH 结构域相互作用, 使胞质 GRK2 转位到细胞膜上, 从而发挥激酶调控作用<sup>[6-9]</sup>。GRK2 在哺乳动物心脏、血管内皮细胞、脑、肾近曲小管、肺、肝脏和骨骼肌等组织中均有表达, 在神经和免疫系统中高水平表达<sup>[10-11]</sup>。在脊髓中, GRK2 在背角浅层表达水平相对较高<sup>[12]</sup>。在脑内, GRK2 mRNA 几乎均匀地分布于皮层各层, 在丘脑、海马、黑质致密区、腹侧被盖区和蓝斑等核团也都有分布<sup>[13]</sup>。

GRK2 的主要功能是调节激动剂诱导的 G 蛋白耦联受体快速脱敏及信号转导, 保护细胞免受过度刺激。G 蛋白耦联受体 (G-protein-coupled receptors, GPCRs) 是最大的信号蛋白家族, 许多参与疼痛的神经递质通过 GPCRs 传递信号。外周伤害性感受器上的 GPCRs 能够感知包括前列腺素、组胺、腺苷等在内的多种激活分子, 促使初级传入神经元的中枢末端释放谷氨酸、P 物质和降钙素基因相关肽 (calcitonin gene related peptide, CGRP) 等神经递质, 激活脊髓背角投射神经元上的 GPCRs, 使得疼痛信号得以传递至大脑<sup>[14]</sup>。有证据表明, 痛觉过敏和机械性痛觉超敏与 GPCRs 的敏感性增加有关, 如沙鼠坐骨神经慢性压迫性损伤 (chronic constriction injury, CCI) 模型足底注射 NK-1 受体激动剂可以增强痛觉过敏<sup>[15]</sup>。而当 GPCRs 被激活时, GRK2 能够磷酸化 GPCRs 的丝氨酸/苏氨酸位点, 导致 GPCRs 与 G 蛋白解耦联, 招募抑制蛋白  $\beta$ -arrestin 与 GPCRs 结合, 从而导致 GPCRs 的快速脱敏<sup>[16-17]</sup> (图 1)。GRK2 水平的改变可以调节与疼痛相关的 GPCRs 的反应性, GRK2 水平升高促进一系列 GPCRs 脱敏, 使得细胞对激动剂的反应降低, 相反, GRK2 水平降低导致 GPCRs 激活延长<sup>[12]</sup>。

除此之外, GRK2 还可以直接和细胞内信号分子如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族成员、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号通路相关分子、细胞骨架蛋白相互作用<sup>[11]</sup>。有研究表明, GRK2 通过丝裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路调控 C-C 趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 诱导的 ERK 激活<sup>[18]</sup>。GRK2 通过和 PI3K 形成胞质复合物参与激动剂诱导的 PI3K 向细胞膜募集的过程<sup>[19]</sup>; 另外, 已有研究证明 GRK2 可以结合并磷酸化几种非受体底物, 包括突触核蛋白、光导蛋白、埃兹蛋白和微管蛋白<sup>[10]</sup>。这使得 GRK2 可以不依赖于 GPCRs, 直接调

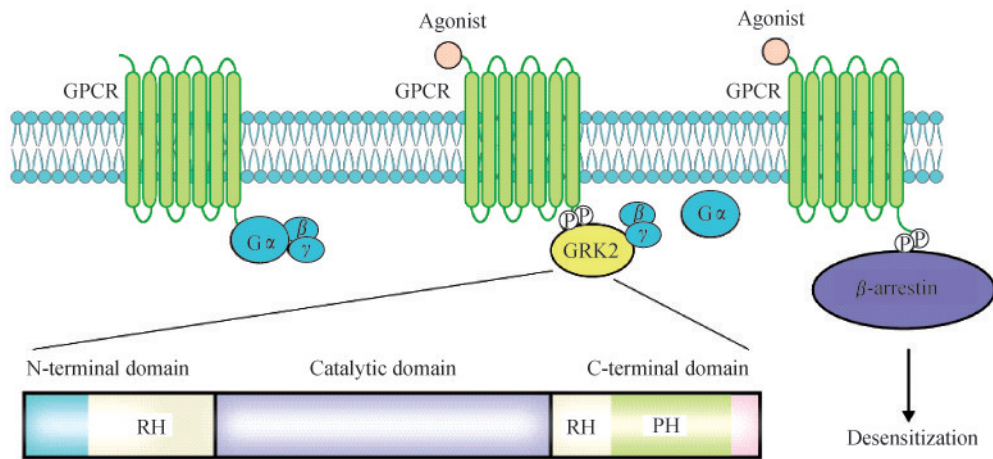


图1 GRK2的结构与GRK2介导的受体脱敏

Fig 1 The structure of GRK2 and GRK2-mediated receptor desensitization

节细胞内信号传导<sup>[20]</sup>。

**GRK2与炎症痛** 已有研究表明,与健康对照相比,类风湿性关节炎或多发性硬化症患者外周血单核细胞的GRK2蛋白水平降低;同样在类风湿性关节炎或多发性硬化的动物模型中,脾细胞GRK2蛋白水平也降低<sup>[21]</sup>。在基础研究中,越来越多的研究表明GRK2参与了急性炎症痛转为慢性的过程。与对照组相比,初级感觉神经元和脊髓小胶质细胞内GRK2都显著降低<sup>[20,22]</sup>。在角叉菜胶、C-C趋化因子配体3(C-C motif chemokine ligand 3, CCL3)、白介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肾上腺素(epinephrine, EPI)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)诱导的炎症痛模型中,GRK2<sup>+/-</sup>小鼠的痛觉过敏可延长至10~21天<sup>[20,22-24]</sup>。

有证据表明,在小胶质细胞/巨噬细胞/粒细胞内特异性敲减GRK2(LysM-GRK2<sup>+/-</sup>小鼠)能够延长角叉菜胶引起的痛觉过敏至3周,但是在伤害性感觉神经元特异性敲减GRK2(SNS-GRK2<sup>+/-</sup>小鼠)仅延长角叉菜胶引起的痛觉过敏至8天左右<sup>[11]</sup>。以上结果提示不同神经细胞中的GRK2参与炎症痛的机制可能不同。下面将分别讨论神经元、小胶质细胞和星形胶质细胞中的GRK2在炎症痛中的作用(图2)。

**神经元GRK2在炎症痛中的作用** 研究发现,在足底注射角叉菜胶诱导的炎症痛模型中,与对照组相比,小直径初级感觉神经元内GRK2水平降低约35%<sup>[22]</sup>。特异性敲减Na<sub>v</sub>1.8<sup>+</sup>外周感觉神经元的GRK2(SNS-GRK2<sup>+/-</sup>小鼠),角叉菜胶引起的热痛觉过敏可以延长至8天,而野生型(wild type, WT)

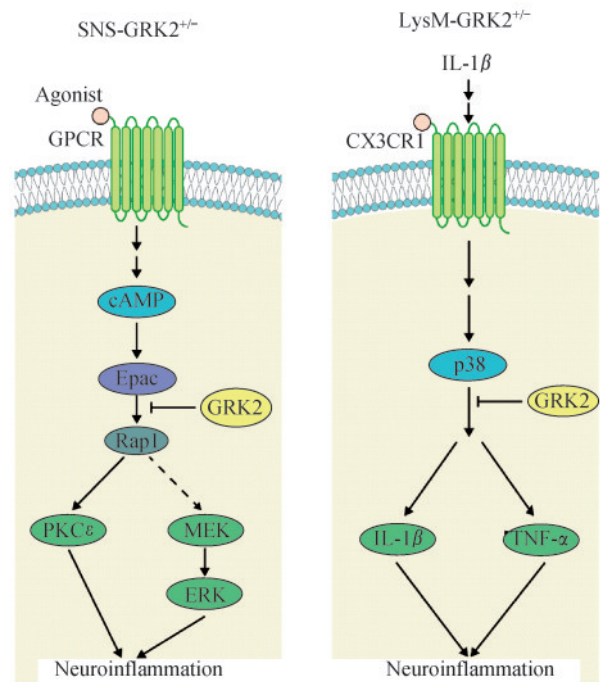


图2 GRK2参与炎症痛的机制

Fig 2 The mechanism of GRK2 involved in inflammatory pain

小鼠的热痛觉过敏仅持续2~4天左右<sup>[23]</sup>。在SNS-GRK2<sup>+/-</sup>小鼠中,EPI诱导的机械痛和热痛觉过敏可延长至21天左右,而在WT小鼠中仅持续3~4天<sup>[24]</sup>。上述结果提示,初级感觉神经元GRK2水平降低可能是急性炎症痛慢性化的核心机制之一。

研究表明,炎症痛时背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)神经元GRK2水平降低可以增强Epac1-to-Rap1信号通路的活性,使cAMP信号传递到Epac1/Rap1。在弗氏完全佐剂(Freund's complete adjuvant, FCA)诱导的小鼠炎症痛模型中,CFA注



射5天后IB4<sup>+</sup>DRG神经元内GRK2水平明显降低,而DRG内环磷酸腺苷直接激活的交换蛋白1(exchange protein directly activated by cAMP 1, Epac1)水平升高。与对照组相比,足底注射HSV-GRK2使得DRG神经元内过表达GRK2后CFA组小鼠炎症痛明显减轻;鞘内注射Epac1反义寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, ASODN)下调Epac1也可以减轻CFA诱导的炎症痛<sup>[25]</sup>。其他研究<sup>[26]</sup>也显示,CFA诱导的炎症痛小鼠脊髓内GRK2降低,GRK2/Epac1比值降低,脊髓神经元内提高GRK2表达可显著减轻CFA诱导的炎症痛。GRK2可以结合Epac1,通过磷酸化Epac1的Ser-108位点抑制Epac1向质膜的易位,从而减少Ras样小GTP酶1(Ras-like GTPases 1, Rap1)的激活;小鼠发生炎症痛时DRG内GRK2降低,Epac1靶向Rap1的活动增加。因此,GRK2在炎症痛中的作用与Epac1紧密相关。Epac1下游的蛋白激酶C $\epsilon$ (protein kinase C $\epsilon$ , PKC $\epsilon$ )和MEK/ERK依赖的信号通路在急性炎症痛转为慢性中发挥重要作用。在EPI/PGE2诱导的小鼠炎症痛模型中,足底注射蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)抑制剂H-89明显减少WT小鼠的炎症痛,对SNS-GRK2<sup>+/+</sup>小鼠无影响;PKC $\epsilon$ 抑制剂TAT-PKC $\epsilon$ v<sub>1-2</sub>明显减少SNS-GRK2<sup>+/+</sup>小鼠的炎症痛,对WT小鼠无影响;MEK抑制剂U0126可以部分缓解WT小鼠的急性期炎症痛,明显减少SNS-GRK2<sup>+/+</sup>小鼠的炎症痛<sup>[22, 24]</sup>。由此推断,感觉神经元GRK2表达降低可将EPI/PGE2诱导的信号从PKA转向PKC $\epsilon$ 和MEK/ERK依赖的信号通路,从而使急性炎症痛转为慢性<sup>[22, 24]</sup>。有研究表明,P2X3作为PKC $\epsilon$ 下游在炎症痛时表达水平升高,P2X3受体敏化导致ATP电流产生增加,参与炎症痛的调节<sup>[27]</sup>。另外,Epac1激活也可以增加机械敏感通道Piezo2介导的机械敏感电流,鞘内注射Piezo2 ASODN下调DRG内Piezo2水平可以抑制CFA诱导的机械性痛觉过敏,而过表达GRK2可以抑制Epac1介导的Piezo2敏化<sup>[26]</sup>,从而抑制炎症痛转为慢性。

此外,体外研究表明,神经元GRK2减少可以增强CCL3诱导的TRPV1敏化,过表达GRK2则相反;在GRK2<sup>+/+</sup>鼠体内瞬时受体电位香草酸受体1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)参与介导CCL3诱导的急性炎症痛,足底注射TRPV1拮抗剂预处理可以完全预防CCL3诱导的急性炎

症痛<sup>[23]</sup>。

小胶质细胞GRK2在炎症痛中的作用 已有许多证据表明,小胶质细胞在急性痛转为慢性痛中起重要作用<sup>[28-29]</sup>。例如在大鼠神经病理性疼痛模型中,损伤同侧脊髓小胶质细胞激活,鞘内注射小胶质细胞抑制剂米诺环素可以预防慢性痛<sup>[30]</sup>。近年来的研究显示,与对照组相比,小鼠足底注射高剂量角叉菜胶(2%, 20  $\mu$ L)后脊髓小胶质细胞/巨噬细胞GRK2减少约40%<sup>[20]</sup>。在LysM-GRK2<sup>+/+</sup>(小胶质细胞/巨噬细胞内特异性敲减GRK2)小鼠中,足底注射小剂量角叉菜胶(1%, 5  $\mu$ L)诱导的热痛觉过敏持续至少20天,而在野生型鼠中2~4天内就可消退<sup>[23]</sup>;在角叉菜胶、CCL3、IL-1 $\beta$ 诱导的小鼠炎症痛模型中,GRK2<sup>+/+</sup>小鼠和LysM-GRK2<sup>+/+</sup>小鼠炎症痛持续时间基本相同,提示小胶质细胞/巨噬细胞GRK2在调节这些类型炎症痛的持续时间上可能起决定作用<sup>[23]</sup>。与野生型小鼠相比,GRK2<sup>+/+</sup>小鼠足底注射角叉菜胶后第2天引起的腰髓小胶质细胞/巨噬细胞激活更为显著<sup>[23]</sup>。鞘内注射小胶质/巨噬细胞抑制剂米诺环素进行预处理,虽然并不影响野生型小鼠和GRK2<sup>+/+</sup>小鼠足底注射角叉菜胶引起的急性炎症痛(<12 h),但可以显著抑制GRK2<sup>+/+</sup>小鼠足底注射角叉菜胶形成的慢性痛觉过敏;而在角叉菜胶注射后第7天鞘内注射米诺环素可以显著缓解GRK2<sup>+/+</sup>小鼠的热痛觉过敏<sup>[23]</sup>。以上结果均表明,脊髓内小胶质细胞/巨噬细胞GRK2的减少,参与了角叉菜胶引起炎症痛由急性期到慢性期的转变。

进一步研究表明,小胶质细胞/巨噬细胞GRK2可能通过CX3CR1、p38以及IL-1 $\beta$ 信号参与维持IL-1 $\beta$ 引起的痛觉过敏和小胶质细胞/巨噬细胞的激活<sup>[20]</sup>。GRK2<sup>+/+</sup>小鼠足底注射IL-1 $\beta$ 后第2天,腰髓CX3C趋化因子受体1(chemokine CX3C motif receptor 1, CX3CR1)和IL-1 $\beta$  mRNA水平升高,鞘内注射抗CX3CR1中和抗体或IL-1拮抗剂IL-1ra可以缓解慢性痛<sup>[20]</sup>。小胶质细胞CX3CR1激活后可以激活p38并导致促炎性细胞因子如IL-1 $\beta$ 产生增多。体外实验证据表明GRK2可以直接与p38结合并使p38的Thr-123位点磷酸化,从而阻止上游激酶以及下游靶点的结合<sup>[31]</sup>。IL-1 $\beta$ 注射后第2天,鞘内注射p38抑制剂SB239063可以逆转LysM-GRK2<sup>+/+</sup>小鼠的热痛觉过敏<sup>[20]</sup>。

研究表明,GRK2对于炎症痛的调节与小胶质

细胞极化分型有关。在 LysM-GRK2<sup>+/+</sup> 小鼠 IL-1 $\beta$  诱导的炎症痛模型中,急性到慢性炎症痛的转变与脊髓中 M1 促炎型小胶质细胞/巨噬细胞持续性活化相关<sup>[32]</sup>。与 WT 小鼠相比,LysM-GRK2<sup>+/+</sup> 小鼠足底注射 IL-1 $\beta$  后,脊髓小胶质细胞/巨噬细胞促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  显著增多、抗炎细胞因子 IL-10 显著减少<sup>[32-33]</sup>。而进一步的研究表明,小胶质细胞的极化分型受到 miR-124 的调节。与 WT 小鼠相比,足底注射 IL-1 $\beta$  后 24 h,LysM-GRK2<sup>+/+</sup> 小鼠脊髓小胶质细胞 miR-124 表达水平显著降低,鞘内注射 miR-124 可以使 M1 和 M2 标志物表达恢复正常,并抑制 IL-1 $\beta$  诱导的持续性痛觉过敏。此外鞘内注射 miR-124 也可以逆转高剂量角叉菜胶诱导的慢性痛<sup>[33]</sup>。

**星形胶质细胞 GRK2 在炎症痛中的作用** 作为神经系统数量最多的一类细胞,近年来星形胶质细胞在疼痛中的作用被大量报道。研究发现,与野生型对照小鼠相比,尽管 GFAP-GRK2<sup>+/+</sup> 小鼠星形胶质细胞内 GRK2 水平降低约 60%<sup>[23]</sup>,然而星形胶质细胞 GRK2 的改变并不影响足底注射 IL-1 $\beta$ 、角叉菜胶、CCL3 诱导的热痛觉过敏<sup>[20, 23]</sup>。并且,和对照组相比,GFAP-GRK2<sup>+/+</sup> 小鼠中 EPI 诱导的机械性痛觉过敏也没有显著差异<sup>[24]</sup>。星形胶质细胞中 GRK2 是否参与其他疼痛模型还有待进一步研究。

**GRK2 与镇痛** 已有研究表明,过表达 GRK2 可以防止 PGE2 诱导的小鼠炎症痛的延长<sup>[25]</sup>。Epac 特异性抑制剂 ESI-09 可以抑制 CFA 诱导的机械性痛觉过敏而不影响正常痛阈<sup>[26]</sup>。在持续的炎症痛期间,增加 GRK2 或减少 Epac1 可以抑制 CFA 诱导的慢性痛觉过敏,提示靶向 GRK2/Epac1 使 GRK2/Epac1 保持稳态可以预防或治疗慢性痛<sup>[25]</sup>。我们前期的研究也表明,在 CFA 诱导的小鼠炎症痛模型中,电针能够通过提高脊髓背角 GRK2/Epac1 的比例,使脊髓背角 miR-124 表达上调,抑制 M1 型小胶质细胞的活化,促进 M2 型小胶质细胞的活化,从而缓解炎症痛;降低 GRK2 表达可以抑制电针的镇痛以及对 miR-124 和小胶质细胞的正向调节作用<sup>[34]</sup>。

除炎症痛模型外,也有研究表明,在癌痛模型和神经病理性疼痛模型中脊髓 GRK2 表达水平降低<sup>[12, 35-36]</sup>。鞘内或腹腔注射大麻素 2 受体激动剂 JWH-015 可恢复脊髓 GRK2 表达水平,并减轻 Walker 256 乳腺癌细胞接种诱导的大鼠胫骨癌

痛<sup>[35]</sup>。鞘内注射特异性抑制剂下调 miR-15a 和 miR-16 可显著增加 CCI 大鼠脊髓 GRK2 的表达,明显减轻 CCI 大鼠的机械性痛觉超敏和热痛觉过敏<sup>[36]</sup>。以上研究结果均提示升高脊髓 GRK2 可能可以缓解癌痛和 CCI 神经病理性疼痛,GRK2 可以成为疼痛治疗的一个潜在新靶点。然而,目前能够恢复脊髓 GRK2 的治疗方法只有如大麻素受体激动剂<sup>[35]</sup>、miR 拮抗剂<sup>[36]</sup>、针刺疗法<sup>[34]</sup>等少量报道,更多的治疗药物或方法仍有待进一步研究开发。此外,也有研究显示 GRK2 参与神经元阿片受体的脱敏过程<sup>[37-38]</sup>。在生理状态下,GRK2 可能长期与  $\delta$  阿片受体结合,下调外周感觉神经元  $\delta$  阿片受体的抗伤害感受性,导致正常状态下外周  $\delta$  阿片受体功能不全。敲低 GRK2 使  $\delta$  阿片受体激动剂 DPDPE 对  $\delta$  阿片受体的激活作用增强,恢复  $\delta$  阿片受体的抗伤害感受性<sup>[38]</sup>。但在疼痛状态下过表达 GRK2 是否影响阿片受体激动剂的镇痛效果仍需要进一步研究。

**结语** 目前对 GRK2 在炎症痛中的基础和临床研究仍然较少,且基础研究多集中在外周感觉神经元和小胶质细胞中,而针对中枢神经系统神经元和星形胶质细胞中 GRK2 的研究相对较少。此外,现阶段的研究表明 GRK2 主要在急性炎症痛转变为慢性炎症痛中发挥作用,但相关机制的研究仍然较少,有待进一步探索。有关 GRK2 的研究可为炎症痛发病机制的分析和相关新药的研发提供新思路。随着炎症痛机制研究的不断深入,必然为炎症痛的治疗提供新的靶点,进而开发更多、更有效的药物,提高炎症痛患者的生活质量。

**作者贡献声明** 李晓晨 综述构思及撰写,图表绘制。陈愈,王彦青 综述修订。毛应启梁 综述构思及修订。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] SAFIRI S, KOLAH AA, HOY D, *et al.* Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990—2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(11): 1463-1471.
- [2] JAMES SL, ABATE D, ABATE KH, *et al.* Global,

- regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet*, 2018, 392(10159): 1789-1858.
- [ 3 ] TANG X, WANG S, ZHAN S, *et al.* The Prevalence of symptomatic knee osteoarthritis in china: results from the China health and retirement longitudinal study[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 648-653.
- [ 4 ] BARBOUR KE, BORING M, HELMICK CG, *et al.* Prevalence of severe joint pain among adults with doctor-diagnosed arthritis-united states, 2002—2014 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(39): 1052-1056.
- [ 5 ] WEISMAN MH, WITTER JP, REVEILLE JD. The prevalence of inflammatory back pain: population-based estimates from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(3): 369-373.
- [ 6 ] PITCHER JA, FREEDMAN NJ, LEFKOWITZ RJ. G protein-coupled receptor kinases [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 653-692.
- [ 7 ] SIDEROVSKI DP, HESSEL A, CHUNG S, *et al.* A new family of regulators of G-protein-coupled receptors? [J]. *Curr Biol*, 1996, 6(2): 211-212.
- [ 8 ] TOUHARA K, KOCH WJ, HAWES BE, *et al.* Mutational analysis of the pleckstrin homology domain of the beta-adrenergic receptor kinase. Differential effects on G beta gamma and phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate binding [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(28): 17000-17005.
- [ 9 ] FERGUSON SS, CARON MG. G protein-coupled receptor adaptation mechanisms [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 1998, 9(2): 119-127.
- [ 10 ] VROON A, HEIJNEN CJ, KAVELAARS A. GRKs and arrestins: regulators of migration and inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(6): 1214-1221.
- [ 11 ] KAVELAARS A, EIJKELKAMP N, WILLEMEN HL, *et al.* Microglial GRK2: a novel regulator of transition from acute to chronic pain [J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(6): 1055-1060.
- [ 12 ] KLEIBEUKER W, LEDEBOER A, EIJKELKAMP N, *et al.* A role for G protein-coupled receptor kinase 2 in mechanical allodynia [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(6): 1696-1704.
- [ 13 ] ERDTMANN-VOURLIOTIS M, MAYER P, AMMON S, *et al.* Distribution of G-protein-coupled receptor kinase (GRK) isoforms 2, 3, 5 and 6 mRNA in the rat brain [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2001, 95(1-2): 129-137.
- [ 14 ] GEPPETTIP, VELDHUIS NA, LIEU T, *et al.* G protein-coupled receptors: dynamic machines for signaling pain and itch [J]. *Neuron*, 2015, 88(4): 635-649.
- [ 15 ] MEERT TF, VISSERS K, GEENEN F, *et al.* Functional role of exogenous administration of substance P in chronic constriction injury model of neuropathic pain in gerbils [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003, 76(1): 17-25.
- [ 16 ] RIBAS C, PENELA P, MURGA C, *et al.* The G protein-coupled receptor kinase (GRK) interactome: role of GRKs in GPCR regulation and signaling [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1768(4): 913-922.
- [ 17 ] HAN CC, MA Y, LI Y, *et al.* Regulatory effects of GRK2 on GPCRs and non-GPCRs and possible use as a drug target (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(4): 987-994.
- [ 18 ] JIMENEZ-SAINZ MC, MURGA C, KAVELAARS A, *et al.* G protein-coupled receptor kinase 2 negatively regulates chemokine signaling at a level downstream from G protein subunits [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(1): 25-31.
- [ 19 ] NAGA PRASAD SV, BARAK LS, RAPACCIUOLO A, *et al.* Agonist-dependent recruitment of phosphoinositide 3-kinase to the membrane by beta-adrenergic receptor kinase 1. A role in receptor sequestration [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(22): 18953-18959.
- [ 20 ] WILLEMEN HL, EIJKELKAMP N, WANG H, *et al.* Microglial/macrophage GRK2 determines duration of peripheral IL-1beta-induced hyperalgesia: contribution of spinal cord CX3CR1, p38 and IL-1 signaling [J]. *Pain*, 2010, 150(3): 550-560.
- [ 21 ] VROON A, KAVELAARS A, LIMMROTH V, *et al.* G protein-coupled receptor kinase 2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2005, 174(7): 4400-4406.
- [ 22 ] EIJKELKAMP N, WANG H, GARZA-CARBAJAL A, *et al.* Low nociceptor GRK2 prolongs prostaglandin E2 hyperalgesia via biased cAMP signaling to Epac/Rap1, protein kinase Cepsilon, and MEK/ERK [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(38): 12806-12815.
- [ 23 ] EIJKELKAMP N, HEIJNEN CJ, WILLEMEN HL, *et al.* GRK2: a novel cell-specific regulator of severity and duration of inflammatory pain [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(6): 2138-2149.
- [ 24 ] WANG H, HEIJNEN CJ, EIJKELKAMP N, *et al.* GRK2 in sensory neurons regulates epinephrine-induced signalling and duration of mechanical hyperalgesia [J]. *Pain*, 2011, 152(7): 1649-1658.
- [ 25 ] WANG H, HEIJNEN CJ, VELTHOVEN CT VAN, *et al.* Balancing GRK2 and EPAC1 levels prevents and relieves chronic pain [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5023-5034.

- suppression of leukemia cell survival[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5(6):e1300.
- [53] WAJAPYEYEE N, SERRA RW, ZHU X, *et al.* Oncogenic BRAF induces senescence and apoptosis through pathways mediated by the secreted protein IGFBP7[J]. *Cell*, 2008, 132(3):363-374.
- [54] HAUGK KL, WILSON HM, SWISSHELM K, *et al.* Insulin-like growth factor (IGF) -binding protein-related protein-1: an autocrine/paracrine factor that inhibits skeletal myoblast differentiation but permits proliferation in response to IGF[J]. *Endocrinology*, 2000, 141(1):100-110.
- [55] WANG X, MA T, WAN X, *et al.* IGFBP7 regulates sepsis-induced acute kidney injury through ERK1/2 signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(5):7602-7611.
- [56] WATANABE J, TAKIYAMA Y, HONJYO J, *et al.* Role of IGFBP7 in diabetic nephropathy: TGF-beta 1 induces IGFBP7 via Smad2/4 in human renal proximal tubular epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150897.
- [57] LIU LX, HUANG S, ZHANG QQ, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-7 induces activation and transdifferentiation of hepatic stellate cells in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(26):3246-3253.
- [58] CAI XJ, WANG L, WANG XL, *et al.* Silence of IGFBP7 suppresses apoptosis and epithelial mesenchymal transformation of high glucose induced-podocytes[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2):1095-1102.
- [59] YANG L, BESSCHETNOVA TY, BROOKS CR, *et al.* Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury[J]. *Nat Med*, 2010, 16(5):535-U27.
- [60] ANDRADE L, RODRIGUES CE, GOMES SA, *et al.* Acute kidney injury as a condition of renal senescence[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(5):739-753.

(收稿日期:2020-10-15; 编辑:段佳)

## (上接第665页)

- [26] SINGHMAR P, HUO X, EIJKELKAMP N, *et al.* Critical role for Epac1 in inflammatory pain controlled by GRK2-mediated phosphorylation of Epac1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(11):3036-3041.
- [27] WANG C, GU Y, LI GW, *et al.* A critical role of the cAMP sensor Epac in switching protein kinase signalling in prostaglandin E2-induced potentiation of P2X3 receptor currents in inflamed rats[J]. *J Physiol*, 2007, 584(Pt 1):191-203.
- [28] BERTA T, QADRI YJ, CHEN G, *et al.* Microglial signaling in chronic pain with a special focus on caspase 6, p38 MAP kinase, and sex dependence[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(10):1124-1131.
- [29] PENG J, GU N, ZHOU L, *et al.* Microglia and monocytes synergistically promote the transition from acute to chronic pain after nerve injury[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12029.
- [30] LEDEBOER A, SLOANE EM, MILLIGAN ED, *et al.* Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation[J]. *Pain*, 2005, 115(1-2):71-83.
- [31] PEREGRIN S, JURADO-PUEYO M, CAMPOS PM, *et al.* Phosphorylation of p38 by GRK2 at the docking groove unveils a novel mechanism for inactivating p38MAPK[J]. *Curr Biol*, 2006, 16(20):2042-2047.
- [32] WILLEMEN HL, EIJKELKAMP N, GARZA CARBAJAL A, *et al.* Monocytes/Macrophages control resolution of transient inflammatory pain[J]. *J Pain*, 2014, 15(5):496-506.
- [33] WILLEMEN HL, HUO XJ, MAO-YING QL, *et al.* MicroRNA-124 as a novel treatment for persistent hyperalgesia[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1):143.
- [34] 周杨. 脊髓 GRK2/Epac1 介导的小胶质细胞极化分型在电针镇痛中的作用研究[D]. 上海:复旦大学, 2018.
- [35] LU C, SHI L, SUN B, *et al.* A Single Intrathecal or Intraperitoneal Injection of CB2 Receptor Agonist Attenuates Bone Cancer Pain and Induces a Time-Dependent Modification of GRK2[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1):101-109.
- [36] LI T, WAN Y, SUN L, *et al.* Inhibition of MicroRNA-15a/16 expression alleviates neuropathic pain development through upregulation of G protein-coupled receptor kinase 2[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019, 27(4):414-422.
- [37] LI AH, WANG HL. G protein-coupled receptor kinase 2 mediates mu-opioid receptor desensitization in GABAergic neurons of the nucleus raphe magnus[J]. *J Neurochem*, 2001, 77(2):435-444.
- [38] BRACKLEY AD, GOMEZ R, AKOPIAN AN, *et al.* GRK2 constitutively governs peripheral delta opioid receptor activity[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(10):2686-2698.

(收稿日期:2020-08-11; 编辑:王蔚)