

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01237

• 综述 •

β -抑制蛋白调控炎症性疾病的研究进展

崔美健, 刘冲, 蔡国君*

第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

[摘要] β -抑制蛋白(β -arrestins)是一类介导受体脱敏的重要可溶性蛋白质,其生物功能多种多样,能调节细胞的增殖、生存、凋亡及基因转录过程。 β -arrestins参与调节机体的炎症和免疫反应过程,抑制促炎转录因子NF- κ B的基础活性,调节Toll样受体(TLR)/NF- κ B信号转导通路对NF- κ B的活化。 β -arrestins参与多种炎症性疾病的发生发展,如炎症性肠病、类风湿关节炎、强直性脊柱炎和支气管哮喘等。 β -arrestins通过多种途径调节其炎症反应,对于 β -arrestins的研究将有助于揭示炎症性疾病的发病机制,为炎症性疾病的治疗提供新的思路。本文就近年来关于 β -arrestins调控炎症性疾病的研究进展作一简要综述。

[关键词] β -抑制蛋白类;NF- κ B;炎症性疾病

[中图分类号] R 364.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)11-1237-06

β -arrestins in regulating inflammatory diseases: recent progress

CUI Mei-jian, LIU Chong, CAI Guo-jun*

Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] β -arrestins, important soluble proteins mediating receptor desensitization, have diverse biological functions, such as regulating cell proliferation, cell survival, apoptosis and gene transcription. β -arrestins regulate inflammatory and immune reactions by inhibiting the basal activity of pro-inflammatory transcription factor NF- κ B and participating in Toll-like receptors (TLR)/NF- κ B signal pathway-mediated NF- κ B activation. β -arrestins are involved in the pathogenesis of various inflammatory diseases, such as inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, asthma and so on. The study on β -arrestins will reveal the mechanisms of inflammatory diseases and provide new strategy for clinical treatment. Here we reviewed the recent progress on the role of β -arrestins in regulating the inflammatory diseases.

[Key words] β -arrestins; NF- κ B; inflammatory diseases

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(11):1237-1242]

β -抑制蛋白(β -arrestins)分为 β -arrestin1及 β -arrestin2,是一类介导受体脱敏的重要可溶性蛋白质,对绝大部分与受体偶联G蛋白介导的信号转导具有重要调节作用,在G蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCRs)脱敏、内化、复敏、细胞增殖反应和基因转录中占有重要地位。研究发现 β -arrestins不仅可以终止受体信号,还可以作为支架蛋白与很多重要的信号复合物联系起来,包括:非受体酪氨酸激酶,如鸡肉瘤病毒基因(Src)、造血细胞激酶(Hck)和原癌基因酪氨酸激酶(Yes);有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员,如c-Jun氨基酸末端激酶3(JNK3)、p38、细胞外信号调节激酶2(Erk2)等;

磷酸二酯酶4D(PDE4D)家族;重要的蛋白磷酸酶2A(PP2A);E3泛素连接酶小鼠双微体2(murine double minute 2, Mdm2)等^[1-3]。 β -arrestins与这些分子结合后,调控后者的磷酸化、遍在蛋白化及细胞内分布等,进而参与细胞增殖、凋亡、趋化、迁移、炎症反应等重要的生理或病理事件。本文就近年来关于 β -arrestins调控炎症性疾病的研究进展作一简要综述。

1 β -arrestins的经典功能

β -arrestins是Benovic等^[4]在对牛脑中的 β -肾上腺素受体激酶(β ARK)提纯的过程中发现的。对 β ARK逐步纯化时,其减弱 β_2 肾上腺素能受体

[收稿日期] 2013-02-25

[接受日期] 2013-05-26

[作者简介] 崔美健, 硕士生. E-mail: cuimeijian07@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871282, E-mail: cai_gj@yahoo.com

(β_2 AR)介导的 Gas 活化的能力也逐渐降低,当将视黄醛蛋白加入纯化的 β ARK 时, β ARK 对受体的脱敏能力又大大的恢复了。这种视黄醛蛋白最初被称为 S-抗原或 48K 蛋白,后来正式改名为 arrestin。

目前,哺乳动物 arrestins 家族发现有 4 个成员,可分为两类:一类是主要分布于视觉系统的 arrestins,包括视杆 arrestin (visual arrestin) 和视锥 arrestin (cone arrestin),调节光受体的信号转导;另一类是 β -arrestins,广泛分布于机体各个部位,包括大脑、心、肝、脾和肾脏等,尤其在神经及免疫系统中大量表达^[5]。

当 GPCRs 被配体激活后, β -arrestins 通过结合磷酸化的受体阻止其与 G 蛋白的偶联,导致信号转导的中断以及受体的脱敏。继而 β -arrestins 作为接头分子进一步结合包括笼形蛋白 (clatherin)、转录激活蛋白 2 (AP2)、核糖基化因子 5 (ARF5)、干扰胞黏蛋白 (ARNO) 等在内的一系列内吞相关蛋白,将磷酸化的 GPCRs 带到 clatherin 所形成的衣被小泡中,介导 GPCRs 的内吞。进入内吞小体的特定的 GPCRs,根据与 β -arrestins 不同的结合强度,或重循环至细胞膜以待下一轮胞外刺激或进一步被分选至溶酶体而导入降解途径^[6]。

2 β -arrestins 调控炎症信号转导

β -arrestins 主要通过调控 NF- κ B 的活性来影响炎症的信号转导。NF- κ B 是一种广泛表达的二聚体转录因子,调控基因表达,参与炎症反应、细胞应激、迁移、增殖及凋亡。静息状态下,NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B α 结合存在于细胞质中。在上游刺激信号的作用下,I κ B 激酶 (IKK) 激活使 I κ B α 磷酸化,促使 I κ B α 降解,暴露 NF- κ B 复合物 p65/p50 并活化 NF- κ B,转位入核,与相关靶基因(如炎症基因)结合,促进有关介质的转录^[7]。

β -arrestins 可以直接抑制 NF- κ B 的活性。研究证实 β -arrestins 作为一种负调控因子和支架蛋白能直接与 I κ B α 及 IKK 结合,抑制 I κ B α 磷酸化降解,减弱 NF- κ B 的活化,使靶基因的转录活性降低^[8]。I κ B α 羧基端的 PEST 结构域是酪蛋白激酶 2 (CK2) 和 IKK 磷酸化 I κ B α 的部位,也是 I κ B α 结合 β -arrestin2 氨基端 1~60 氨基酸残基构成的 I κ B α 结合区的关键结构^[9]。 β -arrestin2 与 I κ B α 的结合使 CK2

和 IKK 不能与 I κ B α 的 PEST 结构域结合,抑制 CK2 和 IKK 对 I κ B α 的磷酸化,稳定了抑制蛋白 I κ B α ,继而减弱 NF- κ B p65 的活化和核转位^[10]。研究显示用 β_2 AR 的激动剂异丙肾上腺素 (isoproterenol, Iso) 处理细胞能够显著增强 β -arrestin2 与 I κ B α 的结合作用,从而加强其稳定 I κ B α 以及抑制 NF- κ B 下游基因转录的作用^[11]。这揭示了 β_2 AR 和 NF- κ B 信号通路间“对话”的分子机制,并提示交感神经系统调控免疫系统的可能作用方式。 β -arrestin1 和 β -arrestin2 还可通过肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 调节 NF- κ B 的活化,通过与 TRAF6 的结合,成为 NF- κ B 的负调控因子^[12]。

β -arrestins 也可以抑制多种信号通路诱导的 NF- κ B 的活化。在 HeLa 细胞中,分别将 β -arrestin1 和 β -arrestin2 过表达,都可以通过与 I κ B α 结合减弱 TNF- α 诱导的 NF- κ B 信号的激活^[13]。在 HEK293 及 THP-1 细胞中, β -arrestin1 和 β -arrestin2 均可抑制脂多糖 (LPS) 诱导的 NF- κ B 信号的激活,将 β -arrestin1 和 β -arrestin2 用 siRNA 干扰后,LPS 诱导的 NF- κ B 信号的激活增强;而将 β -arrestin1 和 β -arrestin2 过表达则减弱了 LPS 诱导的 NF- κ B 信号的激活^[14]。此外,研究表明 β -arrestin1 还通过 G 蛋白相关信号通路活化 NF- κ B、脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶 (PI3K-Akt) 通路,Akt 通过活化 NF- κ B 抑制细胞凋亡^[13]。

然而 β -arrestin1 和 β -arrestin2 结合 NF- κ B 的方式却不尽相同。最新的研究表明移植单核细胞产生急性排斥反应,是由于选择性降低了 β -arrestin2 表达水平而激活了 NF- κ B 信号通路,但未改变 β -arrestin1 的表达^[15]。将 β -arrestin1 用 siRNA 干扰后,TNF- α 诱导的 NF- κ B 的转录活性增强,但干扰 β -arrestin2 后 NF- κ B 的转录活性却未发生改变^[16]。 β -arrestins 对 NF- κ B 活化的双向调节说明,在不同的信号系统中 β -arrestins 通过不同的机制参与调节 NF- κ B 的活化。

总之, β -arrestins 直接或间接地通过调控 NF- κ B 的活性作用于炎症的发生发展。NF- κ B 是许多炎症介质表达所必需的转录因子,过度增强 NF- κ B 的活性可引起许多与炎症相关的疾病。

3 β -arrestins 与炎症性疾病

3.1 β -arrestins 与炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) IBD 是一种病因不明的肠道非特异性炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病 (Crohn's disease, CD), 其病因及发病机制尚不清楚^[17]。

β -arrestins 可能通过调节 NF- κ B 的活性参与 IBD 的发病过程。研究发现在 IBD 患者病变的结肠组织中 NF- κ B 表达增高^[18]。活化 NF- κ B 的重要途径之一是 Toll 样受体 (TLR) 信号, 正常情况下 TLR/IL-1R/NF- κ B 处于稳定的调节之下, 调节机制的破坏可导致肠道炎症的发生^[19]。 β -arrestins 通过与 I κ B α 及 TRAF6 的结合抑制 TLR/IL-1R/NF- κ B 信号, 从而影响相关炎症基因的表达, 参与 IBD 的炎症反应和免疫调节过程。研究发现 UC 患者中 β -arrestin2 表达增加^[20]。

β -arrestins 也可能通过调节免疫细胞功能参与 IBD 的病理过程。目前认为 T 淋巴细胞功能和凋亡缺陷是导致 IBD 的主要原因^[21]。CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡缺陷是 IBD 发生的重要原因, β -arrestins 可通过 Janus 激酶 2-信号转导子和转录激活子 3 (JAK2-STAT3) 途径诱导 Bcl-2 的表达, 抑制 CD4⁺ T 淋巴细胞凋亡, 进而参与 IBD 的炎症调节^[22]。NK 细胞和巨噬细胞等固有免疫细胞也参与 IBD 的病理过程。NK 细胞分泌促炎细胞因子 IL-13, 并通过细胞毒性作用导致直接的肠道组织损伤; 效应性 T 淋巴细胞分泌的促炎细胞因子刺激巨噬细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子, 病变部位的白细胞也通过分泌趋化因子募集更多的炎症细胞到病变部位, 释放更多的炎症介质进一步增强炎症反应和组织损害^[23]。 β -arrestin2 抑制 NK 细胞的细胞毒性作用, 促进巨噬细胞表达补体 C1q 和降低巨噬细胞的生存能力, 说明 β -arrestin2 可通过调节固有免疫细胞的功能从而参与 IBD 的病理过程。

β -arrestins 调节趋化因子受体的功能参与 IBD 的病理过程。趋化因子及趋化因子受体在黏膜免疫反应中具有重要作用, 是维持黏膜免疫稳态的关键调节者之一, 参与 IBD 的肠道黏膜炎症反应^[24]。 β -arrestin 参与 CXCR2、CXCR4 和 CCR5 等多种趋化因子受体的脱敏、内化和信号转导过程^[25]。 β -ar-

restins 通过调节趋化因子受体的脱敏、内化和信号转导, 参与 IBD 免疫细胞的趋化功能和粒细胞的脱颗粒, 从而影响 IBD 中的肠道黏膜炎症反应, 参与 IBD 的发病。

此外, β -arrestins 也可通过使催产素受体 (oxytocin receptor, OXTR) 脱敏, 降低 MAPK 活性而达到减轻 UC 的作用^[26]。

3.2 β -arrestins 与类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) RA 是以关节组织受到破坏为特征的一种慢性炎症疾病。已有研究表明 β -arrestin1 和 β -arrestin2 在胶原诱导关节炎 (CIA) 模型小鼠的关节组织中高表达^[27]。然而在成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 中过表达 β -arrestin1 和 β -arrestin2, 两者的功能却不尽相同。 β -arrestin2 过表达病毒感染 FLS 后 IL-6、TNF- α 显著减少, 而 β -arrestin1 作用却相反。表明在实验性关节炎模型中, β -arrestin2 抑制炎症的发生, 而 β -arrestin1 促进炎症的发生。

3.3 β -arrestins 与支气管哮喘 支气管哮喘简称哮喘, 是一种慢性炎症疾病。目前发病机制尚未完全清楚, 可能的机制包括变态反应、气道慢性炎症、气道高反应性、气道神经调节失常等。

β -arrestins 可能通过调控 NF- κ B 活性来减轻哮喘病症。Hart 等^[28]报道哮喘患者支气管上皮细胞、痰嗜酸性粒细胞和巨噬细胞 NF- κ B 活性增加, 免疫组化染色示支气管上皮细胞、痰嗜酸性粒细胞和巨噬细胞 NF- κ B p65 表达增强。Lee 等^[29]的研究表明抑制 NF- κ B 活性可以减轻哮喘中炎症因子的释放。

β -arrestins 在哮喘发生的过程中表达增加, 是由于促进了 IL-17 的产生及 CD4⁺ T 细胞的增殖^[30]。有研究表明干扰了 β -arrestin2 的表达后, 由于减少了薄壁细胞趋化因子的释放, 气道炎症减轻; 研究还发现蛋白酶激活受体 2 (proteinase-activated receptor-2, PAR2) 表达活跃与哮喘炎症发生发展有关, PAR2 抑制剂和激动剂都被建议用于治疗哮喘, 进一步验证了 β -arrestins 在哮喘中的重要作用^[31]。

3.4 β -arrestins 与强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) AS 是一种以骶髂关节和脊柱关节慢性炎症为主的慢性全身性自身免疫性疾病, 其特征性病理改变为肌腱、韧带附着点炎症。国外研究发现 TNF- α 抑制剂及 TNF- α 受体融合蛋白对多

种自身免疫性疾病有较好疗效^[32]。我们课题组研究发现 TNF- α 可以通过调控 NF- κ B 活性增加 β -arrestins 的表达,我们设想 β -arrestins 表达的增加是否直接与 AS 发生有关,这有待进一步探讨。有研究表明,在外界刺激下, β -arrestins 可以和磷酸二酯酶(PDE)结合形成复合体促进炎症的信号转导^[33]。PDE 抑制剂胍苯哒嗪可有效减轻 AS 的临床症状^[28]。然而越来越多的研究表明抗 TNF- α 治疗增加了患牛皮癣的风险^[30],新的治疗方案有待进一步研究。

3.5 β -arrestins 与其他炎症性疾病 动脉粥样硬化的发病机制尚未完全阐明,目前认为其主要是在血管内皮细胞损伤的基础上发生的一系列炎症反应^[34]。Kim 等^[35]研究发现 β -arrestin1^{-/-} 小鼠的动脉内膜增厚而 β -arrestin2^{-/-} 的小鼠内膜变薄;并且在低密度脂蛋白受体敲除的小鼠模型中,抑制 β -arrestin2 表达,动脉粥样硬化程度减轻(达到 40%),提示 β -arrestin2 促进动脉粥样硬化的发生。

此外,幽门螺杆菌相关胃炎、重症急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)、慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)均与 NF- κ B 的活性增加有关^[36-38],且 β -arrestins 表达增加^[39-41]。在微生物感染所致的炎症中也发现 NF- κ B 活性增加^[42],但与 β -arrestins 的关系未见相关文献报道。

4 结论与展望

综上所述, β -arrestins 通过调控 NF- κ B 的活性在炎症的发生发展中起着重要的作用,已有确切研究表明 β -arrestin2 是一个 GPCRs 的负向调控因子,调控机制明确,在很多炎症性疾病中扮演着抑制疾病发生的角色^[43]。但对于 β -arrestin1 在炎症中的功能现在仍存在争议^[44-45],有待进一步研究,其调控机制未见相关文献报道。我们课题组针对这一热点展开研究,初步实验结果表明 β -arrestin1 通过上调 NF- κ B 及早期生长反应基因 1 (Egr-1) 的活性来达到促炎的作用。至于其如何在炎症性疾病中发挥作用尚在研究之中。

β -arrestins 能够在特定条件下双向调节受体信号转导,既可能是抑制,也可能是激活,从而很大程度上调节着机体在健康与疾病之间的转化。认识到这一点,有助于更深刻地探究和理解炎症性疾病的

发病机制。进一步全面了解 β -arrestins 在不同方向和不同层面对细胞生理功能的调节,也将为我们发展有效的炎症性疾病治疗策略和发现药物作用靶点提供新的思路。

5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Imamura T, Huang J, Dalle S, Ugi S, Usui I, Luttrell L M, et al. beta-Arrestin-mediated recruitment of the Src family kinase Yes mediates endothelin-1-stimulated glucose transport [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 43663-43667.
- [2] Lattin J E, Greenwood K P, Daly N L, Kelly G, Zidar D A, Clark R J, et al. Beta-arrestin 2 is required for complement C1q expression in macrophages and constrains factor-independent survival[J]. *Mol Immunol*, 2009, 47 (2-3): 340-347.
- [3] Li X, Baillie G S, Houslay M D. Mdm2 directs the ubiquitination of beta-arrestin-sequestered cAMP phosphodiesterase-4D5[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 16170-16182.
- [4] Benovic J L, Kühn H, Weyand I, Codina J, Caron M G, Lefkowitz R J. Functional desensitization of the isolated beta-adrenergic receptor by the beta-adrenergic receptor kinase: potential role of an analog of the retinal protein arrestin (48-kDa protein)[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84: 8879-8882.
- [5] Lefkowitz R J, Rajagopal K, Whalen E J. New roles for beta-arrestins in cell signaling: not just for seven-transmembrane receptors[J]. *Mol Cell*, 2006, 24: 643-652.
- [6] Lohse M J, Benovic J L, Codina J, Caron M G, Lefkowitz R J. Beta-arrestin: a protein that regulates beta-adrenergic receptor function [J]. *Science*, 1990, 248: 1547-1550.
- [7] Ito C Y, Kazantsev A G, Baldwin A S Jr. Three NF-kappa B sites in the I kappa B-alpha promoter are required for induction of gene expression by TNF alpha [J]. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22: 3787-3792.
- [8] Witherow D S, Garrison T R, Miller W E, Lefkowitz R J. Beta-arrestin inhibits NF-kappaB activity by means of its interaction with the NF-kappaB inhibitor I kappa B-alpha[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8603-8607.
- [9] Shaul J D, Farina A, Huxford T. The human IKKbeta

- subunit kinase domain displays CK2-like phosphorylation specificity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 374: 592-597.
- [10] Romieu-Mourez R, Landesman-Bollag E, Seldin D C, Traish A M, Mercurio F, Sonenshein G E. Roles of IKK kinases and protein kinase CK2 in activation of nuclear factor-kappaB in breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 3810-3818.
- [11] Du T, Li B, Li H, Li M, Hertz L, Peng L. Signaling pathways of isoproterenol-induced ERK1/2 phosphorylation in primary cultures of astrocytes are concentration-dependent [J]. *J Neurochem*, 2010, 115: 1007-1023.
- [12] Wang Y, Tang Y, Teng L, Wu Y, Zhao X, Pei G. Association of beta-arrestin and TRAF6 negatively regulates Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7: 139-147.
- [13] Yang M, He R L, Benovic J L, Ye R D. Beta-arrestin1 interacts with the G-protein subunits beta1gamma2 and promotes beta1gamma2-dependent Akt signalling for NF-kappaB activation [J]. *Biochem J*, 2009, 417: 287-296.
- [14] Wang W, Xu M, Zhang Y Y, He B. Fenoterol, a beta (2)-adrenoceptor agonist, inhibits LPS-induced membrane-bound CD14, TLR4/CD14 complex, and inflammatory cytokines production through beta-arrestin-2 in THP-1 cell line [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30: 1522-1528.
- [15] Zakrzewicz A, Krasteva G, Wilhelm J, Dietrich H, Wilker S, Padberg W, et al. Reduced expression of arrestin beta 2 by graft monocytes during acute rejection of rat kidneys [J]. *Immunobiology*, 2011, 216: 854-861.
- [16] Wang Y D, Chen W D, Yu D, Forman B M, Huang W. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor κ light-chain enhancer of activated B cells (NF- κ B) in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 54: 1421-1432.
- [17] Baumgart D C, Bernstein C N, Abbas Z, Colombel J F, Day A S, D'Haens G, et al. IBD around the world; comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment; proceedings of the World Digestive Health Day 2010--Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 639-644.
- [18] Wang S, Liu Z, Wang L, Zhang X. NF-kappaB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer [J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6: 327-334.
- [19] Karrasch T, Jobin C. NF-kappaB and the intestine: friend or foe? [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14: 114-124.
- [20] Tolstanova H M, Khomenko T A, Ostapchenko L I, Szabo S, Sandor Z. The role of Src-tyrosine kinases in increasing vascular permeability during experimental ulcerative colitis [J]. *Ukr Biokhim Zh*, 2010, 82: 117-122.
- [21] Li X, Chen G, Li Y, Wang R, Wang L, Lin Z, et al. Involvement of T cell Ig Mucin-3 (Tim-3) in the negative regulation of inflammatory bowel disease [J]. *Clin Immunol*, 2010, 134: 169-177.
- [22] Shi Y, Feng Y, Kang J, Liu C, Li Z, Li D, et al. Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by beta-arrestin1 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 817-824.
- [23] Baumgart D C, Sandborn W J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies [J]. *Lancet*, 2007, 369: 1641-1657.
- [24] Rubie C, Kollmar O, Frick V O, Wagner M, Brittner B, Gräber S, et al. Differential CXC receptor expression in colorectal carcinomas [J]. *Scand J Immunol*, 2008, 68: 635-644.
- [25] Kraft K, Olbrich H, Majoul I, Mack M, Proudfoot A, Oppermann M. Characterization of sequence determinants within the carboxyl-terminal domain of chemokine receptor CCR5 that regulate signaling and receptor internalization [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 34408-34418.
- [26] Grotegut C A, Feng L, Mao L, Heine R P, Murtha A P, Rockman H A. β -Arrestin mediates oxytocin receptor signaling, which regulates uterine contractility and cellular migration [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300: E468-E477.
- [27] Li P, Cook J A, Gilkeson G S, Luttrell L M, Wang L, Borg K T, et al. Increased expression of beta-arrestin 1 and 2 in murine models of rheumatoid arthritis; isoform specific regulation of inflammation [J]. *Mol Immunol*, 2011, 49 (1-2): 64-74.
- [28] Schett G, Sloan V S, Stevens R M, Schafer P. Apremilast; a novel PDE4 inhibitor in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2010, 2: 271-278.
- [29] Joyau C, Veyrac G, Dixneuf V, Jolliet P. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis; is it really a paradoxical side effect? [J].

- Clin Exp Rheumatol, 2012, 30:700-706.
- [30] Liu Y, Wang G Y, Liu S K, Yang M Y, Ma L B, Li K, et al. β -Arrestin2 stimulates interleukin-17 production and expression of CD4⁺ T lymphocytes in a murine asthma model[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2011, 10: 171-182.
- [31] Dickey B F, Walker J K, Hanania N A, Bond R A. Beta-adrenoceptor inverse agonists in asthma[J]. Curr Opin Pharmacol, 2010, 10:254-259.
- [32] Arends S, van der Veer E, Kallenberg C G, Brouwer E, Spoorenberg A. Baseline predictors of response to TNF- α blocking therapy in ankylosing spondylitis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24:290-298.
- [33] Richter W, Day P, Agrawal R, Bruss M D, Granier S, Wang Y L, et al. Signaling from beta1- and beta2-adrenergic receptors is defined by differential interactions with PDE4[J]. EMBO J, 2008, 27:384-393.
- [34] Kulbertus H, Lancellotti P. Atherosclerosis: a complex disease[J]. Rev Med Liege, 2012, 67(5-6):273-278.
- [35] Kim J, Zhang L, Peppel K, Wu J H, Zidar D A, Brian L, et al. Beta-arrestins regulate atherosclerosis and neointimal hyperplasia by controlling smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Circ Res, 2008, 103:70-79.
- [36] Moorchung N, Srivastava A N, Sharma A K, Achyut B R, Mittal B. Nuclear factor kappa-B and histopathology of chronic gastritis[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2010, 53:418-21.
- [37] Jung K H, Hong S W, Zheng H M, Lee H S, Lee H, Lee D H, et al. Melatonin ameliorates cerulein-induced pancreatitis by the modulation of nuclear erythroid 2-related factor 2 and nuclear factor-kappaB in rats[J]. J Pineal Res, 2010, 48:239-250.
- [38] Jankowska E A, von Haehling S, Czarny A, Zaczynska E, Kus A, Anker S D, et al. Activation of the NF-kappaB system in peripheral blood leukocytes from patients with chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7: 984-990.
- [39] Vinge L E, Øie E, Andersson Y, Grøgaard H K, Andersen G, Attramadal H. Myocardial distribution and regulation of GRK and beta-arrestin isoforms in congestive heart failure in rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 281:H2490-H2499.
- [40] Dockray G J, Moore A, Varro A, Pritchard D M. Gastrin receptor pharmacology [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2012, 14:453-459.
- [41] Namkung W, Yoon J S, Kim K H, Lee M G. PAR2 exerts local protection against acute pancreatitis via modulation of MAP kinase and MAP kinase phosphatase signaling[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295:G886-G894.
- [42] Guo M, Zhang N, Li D, Liang D, Liu Z, Li F, et al. Baicalin plays an anti-inflammatory role through reducing nuclear factor- κ B and p38 phosphorylation in *S. aureus*-induced mastitis [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16: 125-130.
- [43] Basher F, Fan H, Zingarelli B, Borg K T, Luttrell L M, Tempel G E, et al. Beta-arrestin 2: a negative regulator of inflammatory responses in polymorphonuclear leukocytes[J]. Int J Clin Exp Med, 2008, 1:32-41.
- [44] Fan H, Bitto A, Zingarelli B, Luttrell L M, Borg K, Halushka P V, et al. Beta-arrestin 2 negatively regulates sepsis-induced inflammation [J]. Immunology, 2010, 130:344-351.
- [45] Porter K J, Gonipeta B, Parvataneni S, Appledorn D M, Patial S, Sharma D, et al. Regulation of lipopolysaccharide-induced inflammatory response and endotoxemia by beta-arrestins[J]. J Cell Physiol, 2010, 225:406-416.

[本文编辑] 周燕娟, 孙岩