

高血压分子机制及降压靶点的研究进展

张赐¹ 康静¹ 朱慕诚¹ 张正义²

(1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030; 2. 兰州大学第二医院全科医学科, 甘肃 兰州 730030)

【摘要】 高血压是导致脑卒中、心肌梗死、心力衰竭和肾衰竭等发生的危险因素,也是导致死亡的主要原因,因此研究高血压的潜在治疗靶点、开发新的抗高血压药尤为重要。现总结近年来关于高血压新治疗靶点的研究进展,包括 Elabela/Apelin-APJ 轴、序列相似性家族 3D 蛋白、成纤维细胞生长因子 21 和血管紧张素 II 1 型受体的变构调节,以期抗高血压药的研究提供新的思路和文献支持。

【关键词】 高血压靶点; Elabela/Apelin-APJ 轴; 序列相似性家族 3D 蛋白; 成纤维细胞生长因子 21; 血管紧张素 II 1 型受体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.006

Molecular Mechanisms and Antihypertensive Targets of Hypertension

ZHANG Ci¹, KANG Jing¹, ZHU Mucheng¹, ZHANG Zhengyi²

(1. *The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China*; 2. *Department of General Medicine, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China*)

【Abstract】 Hypertension has become one of the most important risk factors, leading to stroke, myocardial infarction, heart failure, kidney failure etc., and which is also a main cause of death. Therefore, exploring potential therapeutic targets of hypertension and developing new drugs is particularly important to treat hypertension and its comorbidities. This review summarizes recent insights into the potential therapeutic targets, including Elabela/Apelin-APJ axis, family with sequence similarity 3, member D, fibroblast growth factor 21 and the allosteric modulation of angiotensin II type 1 receptor, aiming to provide new insights to improve conventional antihypertensive drugs and develop novel targets for the treatment of hypertension.

【Keywords】 Hypertension targets; Elabela/Apelin-APJ axis; Family with sequence similarity 3, member D; Fibroblast growth factor 21; Angiotensin II type 1 receptor

血压升高与心血管疾病死亡和全因死亡增加有关,仍是全民健康和社会经济的重大负担^[1]。2019年,高血压占有所有死亡人数的近 20%,中国心血管健康与疾病报告(2022)调查中,高血压患者约为 2.45 亿,并且是心血管疾病成为中国城乡居民疾病死亡构成比的首位原因,然而中国居民高血压的患病率、知晓率、治疗率和控制率范围分别为 18.0%~44.7%、23.6%~56.2%、14.2%~48.5% 和 4.2%~30.1%,这反映出中国居民在高血压管理方面仍存在较大的挑战,对高血压健康知识教育的普及和药物治疗的控制已成为迫在眉睫的健康问题^[2-3]。因此,现综合近年来高血压新的治疗靶点的研究成果,对这些新的治疗靶点在高血压治疗中的潜力进行评估,旨在为高血压治疗策略提供新的思路和方法。

1 高血压新的治疗靶点研究

目前高血压治疗药物主要分为血管紧张素转化

酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂和血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂等,这些一线抗高血压药在临床上已取得良好收益,但仍有一部分高血压人群未能达到血压控制的目标值。现介绍 4 个新的高血压治疗靶点。(1) Elabela/Apelin-APJ 轴: 通过调控血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE) 2 基因表达水平及调控 ACE2/ACE 平衡发挥其血管保护及降压作用,此外还可通过激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)/一氧化氮(nitric oxide, NO)通路促进血管舒张;(2) 序列相似性家族 3D 蛋白(family with sequence similarity 3, member D, FAM3D): 通过甲酰肽受体(formyl peptide receptor, FPR) 1 和 FPR2 介导的氧化应激导致 eNOS 解偶联, FAM3D 中和抗体或 FPR1 和 FPR2 拮抗剂可能作为高血压治疗中的新靶点;(3) 成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth

factor 21, FGF21): FGF21 通过激活 ACE2/Ang1-7/Mas 轴起到降压作用,具有安全性好、药效持续时间长、降压效果明显等优点;(4) 血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT₁R): AT₁R 的变构调节可选择性地调节 AT₁R 的活性,使其不能正常激活下游的信号转导通路,具有高选择性及安全性。这些新靶点代表高血压治疗领域中的最新研究成果和进展,通过对其探讨,可了解最新的治疗策略和技术。同时,这些靶点经过动物实验的深入研究,已证明其有效性和可行性,为后续的临床应用提供了坚实的基础。

1.1 Elabela/Apelin-APJ 轴

Apelin 是 APJ 受体的配体,属于 G 蛋白偶联受体家族,在心血管系统、神经系统、肾脏系统等均有表达并发挥作用,并且 Apelin/APJ 信号通路对血管舒张、降低血压、改善肾功能、预防子痫等具有重要意义^[4-6]。后有研究^[7]发现,位于 4 号染色体上的非编码 RNA(AK092578) 编码的 Elabela(ELA) 与 APJ 以一种不同于 Apelin 的方式结合,参与心血管系统的发育与调节过程。ELA/Apelin-APJ 轴可通过调控 ACE2 基因表达水平及调控 ACE2/ACE 平衡发挥其血管保护及降压作用,此外还可通过激活 eNOS/NO 通路促进血管舒张,这一机制可能具有较少的副作用和较低的耐受性,有助于提高患者的治疗依从性,从而更好地控制血压,但具体机制仍需进一步探究。

研究^[8-9]表明,高血压患者中观察到循环的内源性 ELA 和 Apelin 水平均显著降低,并且 Apelin 水平降低与严重的心功能不全独立相关,而心脏功能改善后患者的血浆 Apelin 水平也较前明显升高。Zhang 等^[10]的研究中,观察到血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II) 诱导的高血压小鼠心肌内皮细胞 ELA mRNA 表达明显降低;而在体外培养的心肌微血管内皮细胞的 ELA 用小干扰 RNA 敲低后,发现 Ang II 诱导的氧化应激显著增强;之后用 ELA 治疗发现可显著改善高血压小鼠心脏纤维化和功能障碍的情况;此外,ELA 治疗正常小鼠时并未发现血压水平和心脏功能的改变,这表明 ELA 对 Ang II 诱导的高血压损伤的心血管内皮细胞具有保护作用,而对正常机体无明显影响。研究^[11]表明,在体外情况下,Apelin 可刺激其受体 APJ 增强 ACE2 启动子活性并上调心肌细胞 ACE2 的表达,促进 Ang II 水解从而降低血压;而 ELA 可通过抑制 ACE 活性,调控 ACE2/ACE 平衡起到稳定血压的作用,减轻血管张力。此外,ELA 通过抑制白细胞介素(interleukin, IL)-6/STAT3 信号,激活 xCT/GPX4 和 eNOS/Nrf2 通路拮抗 Ang II 引起的细胞内铁死亡、炎症和氧化应激的发生,其在抑制心肌重构和心功能

障碍方面具有保护作用^[10]。由于 ELA 水平与血管舒张功能呈正相关,因此,外源性 ELA 或 ELA 的过表达都可改善血管舒张功能,从而降低血压^[12]。目前 ELA 治疗由于半衰期短和局限于肠胃外给药而受到限制,因此,有研究^[13]提出延长其半衰期以发挥降压作用,如将其与生物相容性惰性合成聚合物结合(如聚乙二醇,形成聚乙二醇-ELA-21 片段),或将其与蛋白质融合(如免疫球蛋白 G 和白蛋白的 Fc 片段,形成 Fc-ELA-21 或白蛋白-ELA-21 复合物),这些方式都可延长其半衰期从而发挥其药物降压的作用;此外,开发新的给药方式,可能提高患者的用药依从性。

1.2 FAM3D

FAM3D 是序列相似性家族 3 中的一员,它是一种具有趋化活性的细胞因子样蛋白,主要在胎盘组织和胃肠道高表达,与七次跨膜 G 蛋白偶联受体 FPR 结合募集单核细胞和中性粒细胞,通过 FPR1 和 FPR2 激活 p38 丝裂原激活的蛋白激酶家族蛋白,通过 FPR2 激活 ERK1/2 信号通路进而活化中性粒细胞,促进炎症反应和发挥免疫调节功能,其水平与机体营养状况相关联^[14]。FAM3D 是一个相对较新的高血压相关蛋白,可导致 eNOS 解偶联,从而损害内皮依赖性血管舒张,对其的研究可为高血压的治疗提供新的思路和靶点^[15]。

一项纳入 160 例的人群对照研究^[16]中,高血压患者血浆 FAM3D 水平较对照组显著升高[7.27(5.33 ~ 10.70) ng/mL vs 5.54(4.51 ~ 7.15) ng/mL];此外,血浆 FAM3D 水平与收缩压水平呈正相关($r=0.3845$, $P<0.001$),血浆中 FAM3D 水平与高血压的患病率呈正相关($OR=1.09$, 95% CI 1.01 ~ 1.17),这表明血浆 FAM3D 水平可能是高血压人群的独立危险因素。He 等^[14]的研究表明,FAM3D 的蛋白水平在 Ang II 诱导的腹主动脉瘤小鼠模型形成的早期阶段显著上调,FAM3D 缺乏的小鼠模型的基质金属蛋白酶活性和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生都显著降低,同时中性粒细胞的募集也减少;此外,使用 FAM3D 中和抗体 6D7 抑制了腹主动脉瘤小鼠血液中的中性粒细胞向动脉壁的募集。Shen 等^[16]构建的 Ang II 诱导的高血压小鼠模型中,与野生型组小鼠相比,FAM3D^{-/-}组小鼠血压未见升高,动脉壁中的白细胞浸润也显著减少,这表明 FAM3D 不仅与炎症反应发生有关,而且导致血管内皮受损造成舒张功能障碍;此外,使用 FPR1 和 FPR2 拮抗剂抑制了细胞内 ROS 的积累,这表明 FAM3D 通过 FPR1 和 FPR2 介导的氧化应激诱导 eNOS 解偶联,参与血管炎症反应。因此,靶向 FAM3D-FPR 轴可通过阻断 Ang II 诱导的

高血压小鼠血管内皮细胞的炎症反应,起到减轻血压导致血管炎症损伤的作用^[17]。通过敲除内皮细胞中的 FAM3D 或给予 FAM3D 中和抗体或 FPR1 和 FPR2 拮抗剂阻断下游通路,对改善血管炎症反应导致的显著改善内皮功能障碍有一定效果,并可能降低血压,为高血压的治疗提供新的手段,但其具体降压机制仍需进一步研究。

1.3 FGF21

FGF21 位于 19 号染色体上,有两个关键结构域:成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 结合结构域和 β -Klotho 结合结构域,膜结合的 β -Klotho 蛋白主要是起到 FGFR 共受体的功能,是 FGF21 与 FGFR 结合并激活下游信号通路不可或缺的一员^[18-19]。FGF21 与 FGFR 的结合激活 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 和 AMP 活化蛋白激酶信号通路,抑制氧化应激,增加内皮细胞中 eNOS 磷酸化和 NO 产生水平^[20]。此外,FGF21 可通过激活 ACE2/Ang1-7/Mas 轴来减轻 Ang II 诱导的高血压造成的靶器官的损伤,这一通路通过诱导血管舒张,促进肾脏利尿和尿钠排泄,抑制平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞、肾小球及邻近肾小管细胞的增殖和迁移发挥作用,从而降低血压,抑制心室重塑,减轻心脏负荷^[21]。

Yang 等^[22]用 100 pg/mL 浓度的外源性 FGF21 处理人脐静脉血管内皮细胞后观察到,细胞中的 eNOS 和沉默信息调节因子 1 蛋白水平以浓度依赖性增加;用 400 pg/mL 的 FGF21 处理后的细胞中 eNOS 的磷酸化和 NO 的产生增加,同时 H_2O_2 诱导的细胞内 ROS 产生减少。Pan 等^[23]的研究中,Ang II 输注的野生型小鼠循环中的 FGF21 水平和肝脏 FGF21 基因表达显著增加,并且观察到 ACE2 基因和蛋白表达也明显增加;与野生对照组相比,FGF21 基因敲除后小鼠体内 ACE2 的表达减少,平均收缩压和舒张压显著升高约 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa),且主动脉壁增厚和胶原沉积显著增加,血管内皮细胞 ROS 产生增加;此外,FGF21 过表达的小鼠主动脉内皮细胞的 ACE2 mRNA 水平升高,并且血浆中 ACE2 水平和 Ang1-7 水平也显著升高,同时血清 Ang II 水平降低。这表明 FGF21 可能通过影响 ACE2 水平进而影响血压水平,通过促进 FGF21 表达进而减轻血管损伤。Weng 等^[24]用醋酸脱氧皮质酮盐诱导高血压小鼠模型,与野生型小鼠相比,观察到循环中 FGF21 水平升高;对野生型小鼠及 FGF21 缺乏小鼠均加用醋酸脱氧皮质酮盐后,后者血压升高更为显著,肾小管损伤和肾小管间质纤维化的程度也更为严重;此外,腹膜内注射重组人 FGF21,减轻高血压模型小鼠肾脏中炎症因子肿

瘤坏死因子- α 和 IL-6 的表达与积累,同时显著逆转醋酸脱氧皮质酮盐诱导的抗氧化酶(血红素加氧酶-1 和醌氧化还原酶 1)的表达,高血压肾损伤小鼠肾脏的抗氧化能力得到恢复。因此,通过研究 FGF21 衍生物或延长 FGF21 半衰期,或增强 FGFR-1/ β -Klotho 复合体的抗心肌纤维化作用,都可能是降压的潜在治疗靶点,为高血压治疗提供了新的思路^[20,25]。

1.4 AT₁R

G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR) 是细胞膜上最大的受体蛋白,与配体结合后,异三聚体 G 蛋白 3 个亚基 $G\alpha$ 、 $G\beta$ 和 $G\gamma$ 重新排列进而启动细胞内信号级联反应,发挥信号通路作用^[26]。AT₁R 属于 GPCR 家族的 A 类成员,与 Ang II 结合引起血压升高、心脏收缩力增强及醛固酮合成增加等生理作用。AT₁R 与 Ang II 结合后,AT₁R 变构调节剂可选择性结合 $G\alpha_q$ ($G\alpha$ 的一种亚型) 和 β -抑制蛋白 (β -arrestins),表现出受体的结合偏倚, β -arrestins 是 GPCR 的负调节因子,与 AT₁R 结合可减弱其对激动剂的敏感性,缓解血管压力,改善心脏功能^[27-28]。AT₁R 变构调节剂发挥作用主要通过 3 种机制:(1) 与 $G\alpha_q$ 或 β -arrestins 的偶联未发生改变,而与其他通路的偶联降低;(2) 与 $G\alpha_q$ 和 β -arrestins 的偶联均降低,但其中一条通路偶联降低较多;(3) 与 $G\alpha_q$ 或 β -arrestins 的偶联作用增强,与其他通路的作用减弱或不变^[29-30]。

Fu 等^[31]的研究中,腹主动脉瘤的患病率与患者血浆中软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 的水平呈负相关,而 COMP 是 β -arrestins 结合偏倚的 AT₁R 变构调节剂,具有维持血管稳态并抑制动脉粥样硬化、血管钙化和血栓形成的生理作用;在 Ang II 诱导的小鼠模型中发现,COMP 表达缺失组小鼠血管壁产生更多的炎症因子 IL-6 和 ROS;此外,COMP 对 Ang II 诱导的 AT₁R 中 G 蛋白介导的信号转导无明显影响。TRV120027 选择性结合 β -arrestins 结合,在不影响新生小鼠心率、ROS 产生和肾上腺醛固酮分泌的情况下,不仅可降低平均动脉压,还可增强心肌收缩力^[32-33]。AT₁R 变构调节剂可通过改变受体构象来调节其功能,而不是直接阻断受体,这种调节可根据疾病的需求进行微调,从而更好地保持受体的正常功能;相比之下,临床上的 AT₁R 拮抗剂在妊娠期会影响胎儿心血管系统的发育,它们被禁用于先兆子痫的治疗,且 AT₁R 拮抗剂完全阻断 AT₁R 的功能,引起一系列副作用,功能调节能力较为有限^[34]。因此,AT₁R 变构调节剂具有高选择性及安全性,其研究为新药研发提供更多的靶点选择,尤其对妊娠期和自身免疫疾病的治疗尤为重要,针对 GPCR 的靶点研究和小分子

设计具有发展潜力,但其不可预测的“脱靶”副作用也不可忽视,目前尚无 AT₁R 变构调节剂应用于临床试验。

2 小结

由于中国高血压患病率持续升高,其所带来的疾病负担也日益增多,因此高血压降压靶点的研究一直是学者们重点研究的方向。ELA/Apelin-APJ 轴具有保护血管、稳定血压、减轻血管重构和副作用较少等优势,可通过延长其半衰期改善血压,具有一定可行性;FAM3D 通过 FPR1 和 FPR2 信号通路介导的氧化应激导致 eNOS 解偶联,影响内皮功能,通过敲除内皮细胞中的 FAM3D 或给予 FAM3D 中和抗体或 FPR1 和 FPR2 拮抗剂,可显著改善内皮功能障碍;FGF21 也是降压研究的热点,通过研究 FGF21 衍生物或延长 FGF21 半衰期可能具有降压效果;AT₁R 变构调节剂对受体具有选择性,相对于 AT₁R 拮抗剂,它们可能导致的副作用更少,这是因为完全阻断受体可能干扰正常的生理功能,而选择性地调节受体活性可更好地保持受体的正常功能,但具体机制还需进一步研究。这些靶点具有创新性、研究基础和应用前景,能为高血压的治疗带来新的突破和进展,因此,进一步的研究和临床实践将有助于验证这些靶点的疗效和安全性,为患者提供更个体化、有效的高血压治疗手段。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4):223-237.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组, 胡盛寿. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2023, 38(6):583-612.
- [3] Yin R, Yin L, Li L, et al. Hypertension in China: burdens, guidelines and policy responses: a state-of-the-art review [J]. *J Hum Hypertens*, 2022, 36(2):126-134.
- [4] Wang X, Zhang L, Li P, et al. Apelin/APJ system in inflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 109:108822.
- [5] Chapman FA, Nyimani D, Maguire JJ, et al. The therapeutic potential of apelin in kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17(12):840-853.
- [6] Rossin D, Vanni R, Lo Iacono M, et al. APJ as promising therapeutic target of peptide analogues in myocardial infarction- and hypertension-induced heart failure [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1408.
- [7] Xiong M, Chen H, Fan Y, et al. Tubular Elabela-APJ axis attenuates ischemia-reperfusion induced acute kidney injury and the following AKI-CKD transition by protecting renal microcirculation [J]. *Theranostics*, 2023, 13(10):3387-3401.
- [8] Ma Z, Song JJ, Martin S, et al. The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(5):1249-1258.
- [9] Li Y, Yang X, Ouyang S, et al. Declined circulating Elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: a preliminary study [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(3):239-243.
- [10] Zhang Z, Tang J, Song J, et al. Elabela alleviates ferroptosis, myocardial remodeling, fibrosis and heart dysfunction in hypertensive mice by modulating the IL-6/STAT3/GPX4 signaling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181:130-142.
- [11] Chng SC, Ho L, Tian J, et al. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor [J]. *Dev Cell*, 2013, 27(6):672-680.
- [12] Sharma M, Prabhavalkar KS, Bhatt LK. Elabela peptide: an emerging target in therapeutics [J]. *Curr Drug Targets*, 2022, 23(14):1304-1318.
- [13] Xu C. The Elabela in hypertension, cardiovascular disease, renal disease, and preeclampsia: an update [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(1):12-22.
- [14] He L, Fu Y, Deng J, et al. Deficiency of FAM3D (family with sequence similarity 3, member D), a novel chemokine, attenuates neutrophil recruitment and ameliorates abdominal aortic aneurysm development [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(7):1616-1631.
- [15] Dong QT, Ma DD, Gong Q, et al. FAM3 family genes are associated with prognostic value of human cancer: a pan-cancer analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):15144.
- [16] Shen Y, Dong Z, Fan F, et al. Targeting cytokine-like protein FAM3D lowers blood pressure in hypertension [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(6):101072.
- [17] Yi X, Tran E, Odiba JO, et al. The formyl peptide receptors FPR1 and FPR2 as targets for inflammatory disorders: recent advances in the development of small-molecule agonists [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 265:115989.
- [18] Kaur N, Gare SR, Shen J, et al. Multi-organ FGF21-FGFR1 signaling in metabolic health and disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:962561.
- [19] Kaur N, Gare SR, Ruiz-Velasco A, et al. FGF21/FGFR1- β -KL cascade in cardiomyocytes modulates angiogenesis and inflammation under metabolic stress [J]. *Heliyon*, 2023, 9(4):e14952.
- [20] Zhang Y, Liu D, Long XX, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(24):2931-2943.
- [21] Gao Q, Xu L, Cai J. New drug targets for hypertension: a literature review [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(3):166037.
- [22] Yang N, Zhang Y, Huang Y, et al. FGF21 at physiological concentrations regulates vascular endothelial cell function through multiple pathways [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(12):166558.
- [23] Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction by activation of ACE2/angiotensin-(1-7) axis in mice [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(6):1323-1337. e5.
- [24] Weng HC, Lu XY, Xu YP, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates salt-sensitive hypertension-induced nephropathy through anti-inflammation and anti-oxidation mechanism [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1):147.
- [25] Tan H, Yue T, Chen Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1):66-88.
- [26] Liccardo F, Luini A, di Martino R. Endomembrane-based signaling by GPCRs and G-proteins [J]. *Cells*, 2022, 11(3):528.
- [27] Lino CA, Barreto-Chaves ML. Beta-arrestins in the context of cardiovascular diseases: focusing on angiotensin II type 1 receptor (AT1R) [J]. *Cell Signal*, 2022, 92:110253.
- [28] Lu S, He X, Yang Z, et al. Activation pathway of a G protein-coupled receptor uncovers conformational intermediates as targets for allosteric drug design [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):4721.
- [29] Cao Y, van der Velden WJC, Namkung Y, et al. Unraveling allostery within the angiotensin II type 1 receptor for $G\alpha_q$ and β -arrestin coupling [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(797):eadf2173.
- [30] Casadó-Anguera V, Casadó V. Unmasking allosteric-binding sites: novel targets for GPCR drug discovery [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2022, 17(8):897-923.
- [31] Fu Y, Huang Y, Yang Z, et al. Cartilage oligomeric matrix protein is an endogenous β -arrestin-2-selective allosteric modulator of AT1 receptor counteracting vascular injury [J]. *Cell Res*, 2021, 31(7):773-790.
- [32] Kashihara T, Kawagishi H, Nakada T, et al. β -arrestin-biased AT₁ agonist TRV027 causes a neonatal-specific sustained positive inotropic effect without increasing heart rate [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(11):1057-1069.
- [33] Zhang X, Zhang S, Wang M, et al. Advances in the allostery of angiotensin II type 1 receptor [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):110.
- [34] Singh KD, Jara ZP, Harford T, et al. Novel allosteric ligands of the angiotensin receptor AT1R as autoantibody blockers [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(33):e2019126118.

收稿日期:2024-01-20