

血清 G 蛋白耦联受体激酶 2 水平与脓毒症相关肝损伤发生的关系

邵俊¹ 王添未¹ 周璐璐² 喻婷婷² 翟纪超² 王浩然² 于海龙³ 郑瑞强²

¹扬州大学附属苏北人民医院重症医学中心 CICU, 扬州 225001; ²扬州大学附属苏北人民医院重症医学中心, 扬州 225001; ³扬州大学附属苏北人民医院重症医学中心 NICU, 扬州 225001

通信作者: 郑瑞强, Email: zhengruiqiang2021@163.com

【摘要】 目的 探讨血清 G 蛋白耦联受体激酶 2 (GRK2) 水平与脓毒症相关肝损伤 (SALI) 发生的关系。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法, 纳入 2024 年 1 月至 12 月扬州大学附属苏北人民医院重症医学科收治的脓毒症患者。收集患者基线资料; 于入组 24 h 内采集患者外周静脉血测定实验室指标, 并用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 GRK2 水平。按入组时是否发生 SALI 将患者分为 SALI 组与非 SALI 组。采用 Logistic 回归分析 SALI 发生的独立危险因素, 并通过受试者工作特征曲线分析血清 GRK2 识别 SALI 的价值。采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次进行内部验证。**结果** 最终纳入 144 例脓毒症患者, 其中非 SALI 组 82 例, SALI 组 62 例。SALI 组血清 GRK2 水平高于非 SALI 组 [ng/L: 808.78 (766.70, 832.14) 比 586.40 (553.43, 614.19), $P < 0.05$]; 此外, SALI 组较非 SALI 组体质量指数 (BMI)、吸烟史比例、28 d 病死率、乳酸、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、间接胆红素、直接胆红素、凝血酶原时间、国际标准化比值升高差异也有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的指标, 如 BMI、吸烟史、GRK2 和乳酸纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, GRK2 升高 [优势比 (OR) = 1.024, 95% 置信区间 (95% CI) 为 1.016 ~ 1.033, $P < 0.001$]、乳酸升高 (OR = 1.674, 95% CI 为 1.160 ~ 2.418, $P = 0.006$) 及高 BMI (OR = 1.243, 95% CI 为 1.032 ~ 1.498, $P = 0.022$) 为 SALI 的独立危险因素。ROC 曲线分析显示, GRK2 识别 SALI 的曲线下面积 (AUC) 为 0.940, 95% CI 为 0.893 ~ 0.988; 最佳截断值为 692.52 ng/L 时, 敏感度为 0.96, 特异度为 0.89。GRK2+ 乳酸的 AUC 为 0.946, 95% CI 为 0.903 ~ 0.989。经内部验证, GRK2 识别 SALI 的 AUC 为 0.940, 95% CI 为 0.893 ~ 0.988。**结论** 血清 GRK2 升高与 SALI 发生呈正相关, 可作为辅助诊断 SALI 的潜在生物标志物。

【关键词】 脓毒症; 脓毒症相关肝损伤; 生物标志物; G 蛋白耦联受体激酶 2

基金项目: 江苏省前沿技术研发计划 (卫生健康领域) 项目 (BF2025639); 扬州市科技计划项目 (YZ2024091)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心, ChiCTR2400079590

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260402-00158

The relationship between serum G protein-coupled receptor kinase 2 level and the occurrence of sepsis-associated liver injury

Shao Jun¹, Wang Tianwei¹, Zhou Lulu², Yu Tingting², Zhai Jichao², Wang Haoran², Yu Hailong³, Zheng Ruiqiang²

¹Department of Cardiac Intensive Care Unit, Critical Care Medicine Center, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; ²Department of Critical Care Medicine Center, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China; ³Department of Neuro Intensive Care Unit, Critical Care Medicine Center, Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zheng Ruiqiang, Email: zhengruiqiang2021@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) level and the occurrence of sepsis-associated liver injury (SALI). **Methods** A prospective observational study was conducted. Patients with sepsis admitted to the department of intensive care medicine of Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from January to December 2024 were enrolled. Baseline data were collected. Peripheral venous blood samples were obtained within 24 hours to measure laboratory indicators and detect serum GRK2 level using enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Patients were divided into SALI and non-SALI groups based on whether SALI occurred at enrollment. Logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for SALI, and the identify value of serum GRK2 for SALI was evaluated using receiver operator characteristic curve (ROC curve). Internal validation was performed via Bootstrap resampling with 1 000 repetitions. **Results** A total of 144 patients with sepsis were finally enrolled, including 82 in the non-SALI group and 62 in the SALI group. The level of serum GRK2 was significantly higher in the SALI group than that in the non-SALI group [ng/L: 808.78 (766.70, 832.14) vs. 586.40 (553.43, 614.19), $P < 0.05$]. Additionally, compared with the non-SALI group, the SALI group showed significantly higher body mass index (BMI), proportion of smoking history, 28-day mortality, lactate, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, indirect bilirubin, and direct bilirubin, prothrombin time

and international normalized ratio (all $P < 0.05$). The indicators with statistically significant differences in univariate Logistic regression analysis, such as BMI, smoking history, GRK2, and lactate, were included in the multivariate Logistic regression analysis. The results showed that, elevated GRK2 [odds ratio (OR)=1.024, 95% confidence interval (95%CI) was 1.016–1.033, $P < 0.001$], elevated lactate (OR=1.674, 95%CI was 1.160–2.418, $P = 0.006$), and high BMI (OR=1.243, 95%CI was 1.032–1.498, $P = 0.022$) were independent risk factors for SALI. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of GRK2 for identifying SALI was 0.940, with a 95%CI of 0.893–0.988; the sensitivity was 0.96 and the specificity was 0.89 when the optimal cut-off value of 692.52 ng/L. The AUC of GRK2 combined with lactate was 0.946, with a 95%CI of 0.903–0.989. After internal validation, the AUC of GRK2 for identifying SALI was 0.940, with a 95%CI of 0.893–0.988. **Conclusion** Elevated serum GRK2 was positively correlated with the occurrence of SALI and may serve as a potential biomarker for assisting in the diagnosis of SALI.

【Key words】 Sepsis; Sepsis-associated liver injury; Biomarker; G protein-coupled receptor kinase 2

Fund program: Jiangsu Provincial Frontier Technology Research and Development Program (Health and Wellness Field) Project (BF2025639); Yangzhou Science and Technology Plan Project (YZ2024091)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR2400079590

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260402-00158

脓毒症相关肝损伤(sepsis-associated liver injury, SALI)是指患者因脓毒症而导致的继发性肝功能障碍,其临床表现主要包括缺氧性肝炎、胆汁淤积、高胆红素血症等^[1-2]。既往研究证实,SALI患者病死率显著高于其他脓毒症患者^[3]。SALI的病理生理机制复杂,目前尚未完全阐明。早期识别SALI的发生并进行及时干预被认为是改善脓毒症患者预后的关键^[4]。对于SALI的早期诊断主要依靠临床表现,但总胆红素和转氨酶均无法早期识别肝损伤的发生^[5]。因此,寻找针对SALI的有效生物学标志物,深入探究SALI发生发展的病理生理机制是临床亟需解决的问题。

G蛋白耦联受体激酶2(G protein-coupled receptor kinase 2, GRK2)由3个主要的结构域组成,即中央激酶结构域、氨基末端区域和羧基末端区域^[6]。GRK2在肝细胞中稳定表达^[7],其释放入血后的主要功能是调节激动剂诱导的G蛋白耦联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)快速脱敏,保护细胞免受过度刺激^[8]。既往研究表明,GRK2参与脓毒症时机体对炎症反应的调节^[9],但GRK2与SALI发生的关系仍不明确。本研究旨在阐明脓毒症患者血清GRK2水平与SALI发病的关系,探讨其作为SALI辅助诊断标志物的潜在价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用前瞻性观察性研究方法,纳入2024年1月至12月本院重症医学科收治的脓毒症患者。

1.1.1 纳入标准:①根据Sepsis-3诊断为脓毒症的患者,即感染或高度怀疑感染,且序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)增加 ≥ 2 分^[10];②年龄 ≥ 18 周岁;③知晓本研究内容,

自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:①慢性肝脏疾病或慢性肝功能障碍急性加重;②药物性肝损伤;③肝移植病史;④胆囊或胆管相关疾病导致的脓毒症;⑤入组前诊断脓毒症超过24 h;⑥预期生存时间小于24 h。

1.2 伦理学:本研究经医院医学伦理委员会批准(审批号:2023ky298),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR2400079590)。

1.3 数据收集

1.3.1 基线特征:记录患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、既往史、基础疾病、感染部位、重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、28 d预后,计算24 h内急性生理学与慢性健康状况评分II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)和SOFA评分。

1.3.2 实验室指标检测:于患者入组24 h内采集外周静脉血,4℃下3 000 r/min(离心半径8.5 cm)离心10 min,分离血清,分装后于-80℃保存待测。常规测定乳酸、血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞比例、血小板计数、总胆红素(total bilirubin, TBil)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素、降钙素原、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。

1.3.3 血清GRK2检测:取入组24 h内部分血清

样本,按人 GRK2 酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒 (江苏酶免实业有限公司) 说明书步骤检测血清 GRK2 水平。检测人员对样本分组信息设盲,样本按照入组顺序上板,所有样本重复检测 2 次,取均值。每块板设置 6 点标准曲线, R^2 均 >0.99 ; 重复孔变异系数范围为 $0.55\% \sim 2.24\%$, 均值为 1.17% ; 批间变异系数范围为 $0.31\% \sim 6.73\%$, 均值为 3.18% 。

1.4 分组: 依据入组时是否存在 SALI 将患者分为 SALI 组和非 SALI 组。根据以往研究, SALI 的诊断标准为血清 TBil $>34.1 \mu\text{mol/L}$ 或 ALT $>80 \text{ U/L}$ [5, 11-12]。

1.5 统计学分析: 使用 R-Project 4.2 软件进行统计分析。采用 Shapiro-Wilk 检验评估计量资料是否呈正态分布, 如呈正态分布以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验; 如呈非正态分布则以中位数 (四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 对于非正态分布数据或方差不齐的数据采用非参数 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数和百分比表示, 采用 Pearson χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析确定 SALI 发生的危险因素, 剔除存在多重共线性的变量。通过受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线) 评估血清 GRK2 对 SALI 的识别能力, 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC) 及其 95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI)。采用 Bootstrap 法重复抽样 1 000 次进行内部验证。若缺失数据比例 $<10\%$, 则采用均

值填补法; 若缺失数据比例 $\geq 10\%$ 但 $<20\%$, 则采用多重填补法; 若缺失数据比例 $\geq 20\%$, 则删除该变量。采用 Spearman 相关分析评估血清 GRK2 与肝损伤指标的相关性。检验水准 α 值取双侧 0.05 。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较: 纳入 155 例脓毒症患者, 其中 7 例因慢性肝病或慢性肝功能障碍急性加重、4 例因预期生存时间小于 24 h 而被排除, 最终纳入 144 例患者, 其中非 SALI 组 82 例, SALI 组 62 例。如表 1 所示, SALI 组 BMI、吸烟史比例、28 d 病死率均高于非 SALI 组 (均 $P < 0.05$), 其他基线资料比较差异均无统计学意义。

2.2 两组患者实验室指标比较: 如表 2 所示, SALI 组 GRK2、乳酸、ALT、AST、TBil、IDil、DBil、PT 及 INR 均高于非 SALI 组, 差异存在统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.3 脓毒症患者发生 SALI 的危险因素: 将单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义的因素, 如吸烟史、BMI、GRK2 水平及乳酸水平 (均 $P < 0.05$; 表 3), 纳入多因素 Logistic 回归模型, 结果显示, BMI、GRK2 和乳酸水平升高是脓毒症患者发生 SALI 的独立危险因素 (均 $P < 0.05$; 表 4)。

2.4 各指标识别脓毒症患者发生 SALI 的价值: ROC 曲线分析显示 (图 1; 表 5), 血清 GRK2 识别脓毒症患者发生 SALI 的 AUC 为 0.940 , 提示其对脓毒症患者发生 SALI 具有较好的单独识别能力; 乳酸

表 1 是否发生 SALI 两组脓毒症患者基线资料比较

指标	全体 (144 例)	非 SALI 组 (82 例)	SALI 组 (62 例)	统计量值	P 值
女性 [例 (%)]	53 (36.8)	31 (37.8)	22 (35.5)	$\chi^2=0.082$	0.775
年龄 [岁, $M(Q_1, Q_3)$]	73.00 (62.00, 79.00)	73.50 (62.25, 80.00)	71.50 (62.25, 77.75)	$Z=-0.856$	0.392
BMI ($\text{kg/m}^2, \bar{x} \pm s$)	22.96 $\pm$ 3.66	22.41 $\pm$ 3.48	23.68 $\pm$ 3.81	$t=-2.074$	0.040
肺部感染 [例 (%)]	69 (47.9)	37 (45.1)	32 (51.6)	$\chi^2=0.596$	0.440
腹腔感染 [例 (%)]	50 (34.7)	26 (31.7)	24 (38.7)	$\chi^2=0.764$	0.382
泌尿系感染 [例 (%)]	22 (15.3)	14 (17.1)	8 (12.9)	$\chi^2=0.474$	0.491
吸烟史 [例 (%)]	49 (34.0)	22 (26.8)	27 (43.5)	$\chi^2=4.396$	0.036
饮酒史 [例 (%)]	36 (25.0)	18 (22.0)	18 (29.0)	$\chi^2=0.944$	0.331
高血压 [例 (%)]	84 (58.3)	47 (57.3)	37 (59.7)	$\chi^2=0.081$	0.776
糖尿病 [例 (%)]	43 (29.9)	23 (28.0)	20 (32.3)	$\chi^2=0.299$	0.585
脓毒性休克 [例 (%)]	82 (56.9)	47 (57.3)	35 (56.5)	$\chi^2=0.011$	0.917
APACHE II [分, $M(Q_1, Q_3)$]	21.00 (17.00, 26.00)	20.00 (17.00, 24.00)	21.00 (16.00, 26.00)	$Z=-0.877$	0.381
SOFA [不含肝功能, 分, $M(Q_1, Q_3)$]	8.00 (5.00, 10.00)	7.00 (5.25, 9.00)	9.00 (5.00, 10.00)	$Z=-0.992$	0.321
ICU 住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	6.38 (4.00, 10.80)	6.62 (4.01, 10.57)	6.00 (4.00, 10.98)	$Z=-0.121$	0.904
总住院时间 [d, $M(Q_1, Q_3)$]	15.45 (8.00, 23.74)	15.55 (7.68, 25.71)	15.43 (8.59, 22.49)	$Z=-0.065$	0.949
28 d 死亡 [例 (%)]	32 (22.2)	13 (15.9)	19 (30.6)	$\chi^2=4.469$	0.035

注: SALI 为脓毒症相关肝损伤, BMI 为体质指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, ICU 为重症监护病房

表 2 是否发生 SALI 两组脓毒症患者实验室指标比较〔 $M(Q_1, Q_3)$ 〕

指标	全体 (144 例)	非 SALI 组 (82 例)	SALI 组 (62 例)	Z 值	P 值
GRK2 (ng/L)	630.68 (577.72, 802.89)	586.40 (553.43, 614.19)	808.78 (766.70, 832.14)	-9.034	<0.001
乳酸 (mmol/L)	1.75 (1.20, 3.12)	1.40 (1.00, 2.10)	2.70 (1.60, 4.57)	-4.965	<0.001
血红蛋白 (g/L)	102.00 (85.00, 122.25)	103.50 (85.00, 118.75)	101.00 (86.50, 128.50)	-0.484	0.628
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	11.07 (6.40, 16.32)	9.77 (6.02, 15.13)	12.57 (7.17, 17.38)	-1.140	0.254
中性粒细胞比例	0.89 (0.82, 0.93)	0.89 (0.80, 0.93)	0.90 (0.83, 0.94)	-0.825	0.409
血小板计数 ($\times 10^9/L$)	139.50 (80.75, 193.00)	151.50 (100.00, 199.00)	116.50 (66.50, 183.25)	-1.840	0.066
ALT (U/L)	25.00 (16.00, 68.53)	20.00 (15.00, 27.00)	80.00 (27.75, 188.00)	-6.877	<0.001
AST (U/L)	38.00 (25.00, 109.25)	30.00 (23.00, 41.50)	116.50 (37.00, 263.50)	-6.225	<0.001
TBil ($\mu\text{mol/L}$)	20.55 (13.30, 35.95)	14.95 (10.10, 23.33)	40.50 (21.47, 66.10)	-6.706	<0.001
IBil ($\mu\text{mol/L}$)	15.00 (8.20, 25.32)	12.10 (5.93, 16.72)	25.75 (11.40, 40.65)	-5.255	<0.001
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	0.00 (0.00, 4.62)	0.00 (0.00, 0.00)	3.65 (0.00, 18.72)	-5.776	<0.001
ALP (U/L)	78.50 (57.00, 116.75)	73.00 (51.25, 107.25)	84.50 (60.00, 119.75)	-1.338	0.181
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	112.60 (75.58, 219.32)	101.20 (69.73, 185.60)	128.95 (81.20, 254.05)	-1.481	0.139
尿素 (mmol/L)	11.22 (7.98, 19.55)	10.12 (7.77, 18.68)	12.59 (8.18, 19.96)	-0.950	0.342
降钙素原 ($\mu\text{g/L}$)	6.68 (1.49, 37.10)	5.95 (1.35, 35.07)	7.50 (1.83, 48.12)	-1.010	0.312
PT (s)	14.80 (13.30, 16.90)	14.35 (13.20, 15.88)	16.25 (13.70, 18.85)	-3.250	0.001
APTT (s)	33.75 (29.25, 39.12)	33.45 (29.15, 38.20)	34.05 (29.93, 42.00)	-0.726	0.468
INR	1.29 (1.16, 1.51)	1.25 (1.15, 1.40)	1.44 (1.19, 1.73)	-3.444	<0.001

注: SALI 为脓毒症相关肝损伤, GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, IBil 为间接胆红素, DBil 为直接胆红素, ALP 为碱性磷酸酶, SCr 为血清肌酐, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值

表 3 脓毒症患者发生 SALI 的单因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值	95%CI	P 值	变量	OR 值	95%CI	P 值
女性	0.905	0.456 ~ 1.796	0.775	SOFA (不含肝功能)	1.055	0.946 ~ 1.177	0.336
年龄	0.993	0.968 ~ 1.018	0.568	GRK2	1.023	1.017 ~ 1.030	<0.001
BMI	1.102	1.003 ~ 1.211	0.043	乳酸	1.691	1.309 ~ 2.185	<0.001
肺部感染	1.297	0.670 ~ 2.513	0.440	白细胞计数	1.007	0.977 ~ 1.038	0.636
腹腔感染	1.360	0.682 ~ 2.715	0.383	中性粒细胞比例	1.419	0.516 ~ 3.905	0.498
泌尿系感染	0.720	0.281 ~ 1.841	0.492	血小板计数	0.997	0.994 ~ 1.001	0.125
吸烟史	2.104	1.044 ~ 4.239	0.037	SCr	1.001	0.999 ~ 1.002	0.374
饮酒史	1.455	0.682 ~ 3.103	0.332	尿素	1.025	0.993 ~ 1.058	0.127
高血压	1.102	0.564 ~ 2.154	0.776	PT	1.046	0.980 ~ 1.116	0.178
糖尿病	1.222	0.595 ~ 2.505	0.585	APTT	1.026	0.991 ~ 1.064	0.150
脓毒性休克	0.965	0.496 ~ 1.879	0.917	INR	1.108	0.883 ~ 1.390	0.377
APACHE II	1.018	0.973 ~ 1.065	0.431				

注: SALI 为脓毒症相关肝损伤, BMI 为体质指数, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, SCr 为血清肌酐, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, INR 为国际标准化比值, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

表 4 脓毒症患者发生 SALI 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_e	Z 值	P 值	OR 值 (95%CI)
吸烟史	-0.739	0.733	-1.008	0.313	0.478 (0.114 ~ 2.008)
GRK2 (每升高 1 ng/L)	0.024	0.004	5.938	<0.001	1.024 (1.016 ~ 1.033)
乳酸 (每升高 1 mmol/L)	0.515	0.187	2.750	0.006	1.674 (1.160 ~ 2.418)
BMI (每升高 1 kg/m^2)	0.218	0.095	2.287	0.022	1.243 (1.032 ~ 1.498)

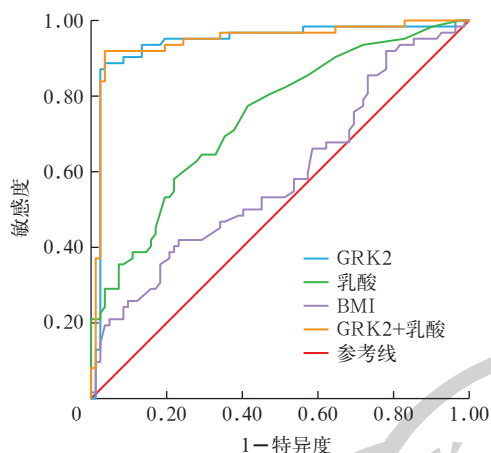
注: SALI 为脓毒症相关肝损伤, GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, BMI 为体质指数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 置信区间

识别脓毒症患者发生 SALI 的 AUC 为 0.742, 提示其对脓毒症患者发生 SALI 的识别能力一般; BMI 识别脓毒症患者发生 SALI 的 AUC 为 0.587, 提示其单独识别脓毒症患者发生 SALI 的能力有限。为进一步评估 GRK2 联合其他危险因素的识别价值, 构

建 GRK2 与乳酸的联合模型, 结果显示, GRK2+乳酸的识别能力略高于 GRK2 单独诊断, DeLong 检验显示两者 AUC 差异无统计学意义 ($P=0.31$), 说明 GRK2 单独诊断已具有优异的识别能力, 联合乳酸的附加价值有限。采用 Bootstrap 法对 GRK2 的识别能力进行内部验证 (图 2), 结果显示, GRK2 的 AUC 为 0.940 (95%CI 为 0.893 ~ 0.988), 偏差较小, 说明模型稳定性良好。

2.5 血清 GRK2 水平与脓毒症患者肝损伤指标的相关性: Spearman 相关分析显示 (图 3), 在整体脓毒症患者中 GRK2 与 ALT、AST、TBil 呈中度正相关 (均 $P<0.05$)。按 SALI 分组后, 在非 SALI 组及在

SALI 组中 GRK2 与 ALT、AST、TBil 均无相关性(均 $P>0.05$)。



注: GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, BMI 为体重指数, SALI 为脓毒症相关肝损伤

图 1 不同指标识别脓症患者发生 SALI 的受试者工作特征曲线

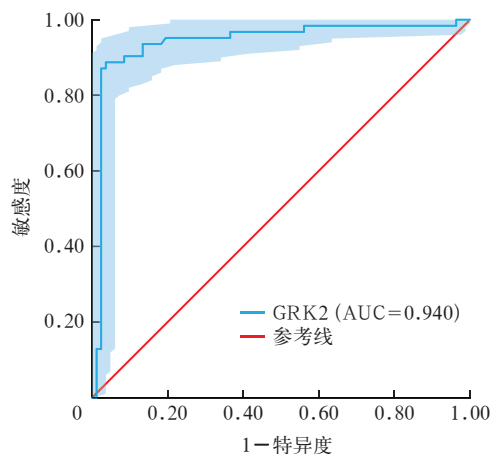
表 5 不同指标识别脓症患者发生 SALI 的价值

指标	AUC	95%CI	敏感度	特异度	截断值	P 值
BMI	0.587	0.492 ~ 0.682	0.62	0.77	24.92 kg/m ²	0.074
GRK2	0.940	0.893 ~ 0.988	0.96	0.89	692.52 ng/L	<0.001
乳酸	0.742	0.661 ~ 0.823	0.69	0.78	2.15 mmol/L	<0.001
GRK2+乳酸	0.946	0.903 ~ 0.989	0.96	0.92		<0.001

注: BMI 为体重指数, GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, SALI 为脓毒症相关肝损伤, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项

3 讨论

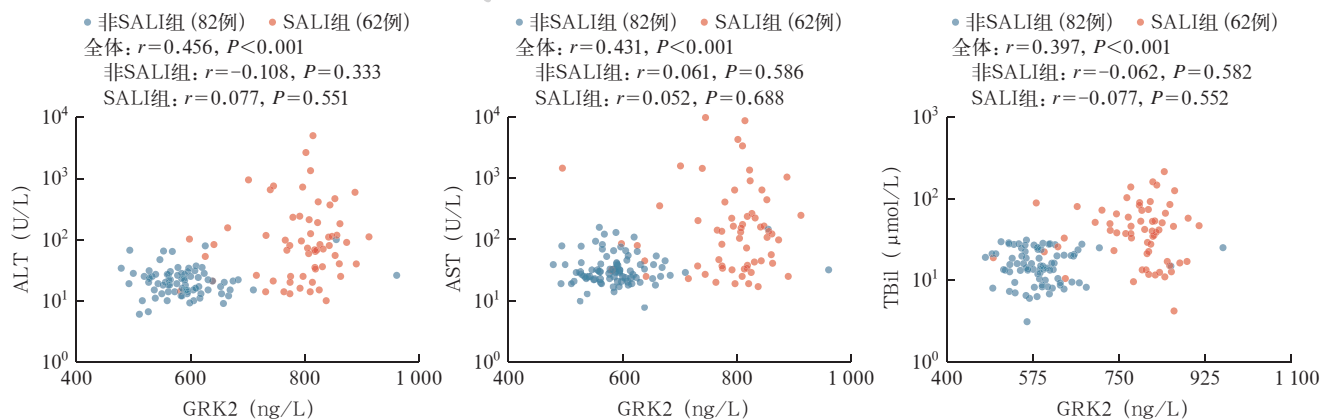
越来越多的证据表明, 肝损伤是脓症患者发生多器官功能障碍和高病死率的独立危险因素^[13]。但因其复杂的病理生理学机制仍未完全阐明, 目前临床上尚缺乏有效的早期诊断 SALI 的手段, 因此, 寻找针对 SALI 有效的生物学标志物是临床亟需解决的问题。



注: GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, SALI 为脓毒症相关肝损伤, AUC 为曲线下面积, 蓝色阴影代表 95% 置信区间

图 2 经 Bootstrap 法验证血清 GRK2 水平识别脓症患者发生 SALI 的受试者工作特征曲线

GRK2 调控大量 GPCR 及非 GPCR 底物, 这些分子参与或调控多种细胞生物学过程^[6]。一方面, GRK2 在多种疾病中起促炎作用, 例如: GRK2 激活肿瘤坏死因子受体相关因子 2-核转录因子- κ B 信号转导, 促进类风湿关节炎中成纤维细胞样滑膜细胞的过度增殖^[14]; GRK2 通过 p38 丝裂素活化蛋白激酶信号通路调节中性粒细胞募集^[15]; GRK2 促进 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体激活导致“炎症瀑布”发生等^[16]。另一方面, GRK2 通过选择性减弱由 β -抑制蛋白募集 GPR84 激动剂引发的中性粒细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶反应^[17], 调节磷酸化和去琥珀酰化减少炎症反应中巨噬细胞糖酵解等发挥抑炎作用^[18]。脓毒症时, GRK2 的激活可以抑制黏附分子减轻脓毒症导致的肺损伤^[15]。Kawakami 等^[19]的研究表明, GRK2 可通过促进氧化应激和亚硝化应激造成脓毒症相关脑病的发生发



注: GRK2 为 G 蛋白耦联受体激酶 2, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, SALI 为脓毒症相关肝损伤

图 3 血清 GRK2 水平与脓症患者肝损伤指标的相关性

展。在肝脏相关炎症疾病中, Cruces-Sande 等^[20]研究表明, GRK2 能促进肝脏炎症的发生, 肝脏组织中 GRK2 水平上调会促进人肝细胞系中的脂质积累, 进而加重肝脏炎症。血清 GRK2 与 SALI 发生的关系尚不明确, 本研究旨在探讨血清 GRK2 对 SALI 的早期识别价值。

本研究中最终纳入 144 例脓毒症患者, SALI 组与非 SALI 组 SOFA 评分、APACHE II 评分等差异没有统计学意义, 说明两组间可比性良好。SALI 的诊断标准包含 TBil > 34.1 $\mu\text{mol/L}$ 或 ALT > 80 U/L, 而 SOFA 评分中肝功能组分的评分标准同样基于 TBil 水平, 若采用完整 SOFA 评分, SALI 组患者因肝功能损伤已至少获得 2 分, 这将人为放大两组间的 SOFA 差异, 导致 SALI 诊断标准与 SOFA 肝功能组分高度重叠, 无法客观反映两组在非肝脏器官功能障碍方面的可比性。本研究旨在探讨 GRK2 对 SALI 的识别能力, 而非脓毒症整体严重程度。采用 SOFA (不含肝功能) 可排除肝脏组分的混杂, 能更准确地评估两组在循环、呼吸、凝血、神经及肾脏等肝外器官功能方面的基线均衡性。SALI 组患者 28 d 病死率较非 SALI 组更高, 进一步证实 SALI 是脓毒症患者早期死亡的独立危险因素^[21]。与非 SALI 组相比, SALI 组血清 GRK2 水平升高; 进一步的 Logistic 回归分析显示, 高 BMI、乳酸升高、血清 GRK2 升高是 SALI 发生的独立危险因素。

SALI 组乳酸水平高于非 SALI 组, 这可能是由于脓毒症时微循环障碍, 乳酸生成增加, 同时肝功能受损致乳酸清除减少, 最终造成 SALI 患者乳酸水平更高^[22]。脓毒症时, 肝窦内皮细胞肿胀、微血栓形成, 导致肝小叶缺血缺氧; 缺氧使丙酮酸被迫走乳酸脱氢酶通路, 乳酸生成增加, 这会加重肝窦血流淤滞, 形成恶性循环^[23]。此外, 乳酸通过多种途径促进机体内炎症反应的发生发展。乳酸作为促炎信号分子可直接激活核转录因子- κB 、丝裂素活化蛋白激酶等信号通路, 促进炎症反应的发生发展^[24]; 乳酸通过钠离子耦联单羧酸转运蛋白 2 促进辅助性 T 细胞 17 分化导致机体炎症的发生^[25]。此外, 乳酸还可通过乳酸化增强促炎因子释放, 促进 M1 型巨噬细胞极化, 通过缺氧诱导因子-1 α 通路强化糖酵解等加剧机体的炎症反应^[26]。

既往研究证实, 在盲肠结扎穿孔术致脓毒症动物模型中, 高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝组织中性粒细胞浸润、局灶坏死及血浆 ALT 水平均高于正常体

质量的小鼠, 说明肥胖会加剧小鼠脓毒症引起的肝脏炎症和损伤^[27]。肥胖使肝内信号转导与转录激活因子 3 和激活蛋白-1 通路过度激活, 促炎细胞因子表达上调, 最终导致 SALI^[28]。此外, 肥胖患者常合并胰岛素抵抗、高游离脂肪酸和高瘦素血症等。高瘦素持续升高会抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 介导的脂肪酸氧化, 加重肝细胞脂质过氧化, 进而促进肝损伤的发生^[27, 29]。

GRK2 在调控病理生理过程中发挥着关键作用^[30-31]。在心血管疾病中, GRK2 水平升高或活性增强对心力衰竭的发生至关重要^[32]。GRK2 活性的变化还会影响全身葡萄糖稳态和外周组织的胰岛素敏感性^[33]。在脓毒症动物模型中, GRK2 水平升高^[34], 这与本研究的发现一致。GRK2 可以通过代谢重编程、下调 Toll 样受体 4 诱导的炎症细胞因子等机制调节脓毒症时的免疫炎症反应, 减少免疫细胞向感染部位的迁移^[35]。研究显示, 脓毒症小鼠肾脏中 GRK2 的 mRNA 和蛋白水平均降低, 这与本研究所得到的结果相反, 这可能是由于肾脏中 $\alpha 1$ 肾上腺素能受体密度更高所致^[36]。GRK2 在脓毒症中发挥着不同病理功能, 体外实验表明, 脂多糖可促进骨髓髓系来源抑制细胞中 GRK2 的磷酸化及 C-C 基序趋化因子受体 2 的上调, 介导免疫相关细胞在脓毒症小鼠中迁移至脾脏并加重器官损伤^[37-38]。既往研究证实, GRK2 参与调控多种重要肝脏功能。他莫昔芬诱导的 GRK2 在所有体细胞中的遗传性耗竭可预防小鼠肝脏脂肪变性, 并降低肝脏中促炎标志基因的表达, 这表明 GRK2 可能在肝脏脂质沉积和炎症反应中发挥作用^[39]。在酒精性肝炎患者中, GRK2 水平显著升高, 并通过减少中性粒细胞向肝脏迁移、调节白细胞介素-33/ 肿瘤抑制性 2 信号通路等减轻肝脏炎症^[40], 进一步支持了本研究的结论。

上述研究主要关注慢性肝损伤的炎症消退期, 本研究聚焦于脓毒症的急性早期阶段。GRK2 在脓毒症时不同病理功能已在多种细胞类型中被观察到, 但其在 SALI 中调控作用的认识仍不完整^[39]。GRK2 对肝脏炎症的影响取决于组织 / 细胞类型、外部微环境及其他因素等, 仍需进一步研究以确定 GRK2 相关靶点治疗 SALI 的药理学效果。本研究进一步探究了 GRK2 对脓毒症患者发生 SALI 的识别能力。ROC 曲线分析表明, GRK2 识别脓毒症患者发生 SALI 的 AUC 为 0.940 (95%CI

为 0.893 ~ 0.988), 表明其能够有效识别 SALI 的发生。在多因素 Logistic 回归分析筛选出的独立危险因素中, BMI 单独识别 SALI 的效能较差, 未达到统计学水平, 因此联合诊断模型的构建仅纳入 GRK2 和乳酸两个具有识别能力的指标。结果显示, GRK2 联合乳酸识别 SALI 的 AUC 略高于 GRK2 单独识别, 但差异无统计学意义, 提示 GRK2 单独诊断已具有优异的识别能力, 联合乳酸的附加价值有限。但联合模型特异度的提升在临床实践中仍具有一定意义, 尤其适用于需要降低假阳性率的场景。为进一步探讨 GRK2 与 SALI 发生的关系, 本研究分析了血清 GRK2 水平与 ALT、AST、TBil 等肝功能指标的相关性。结果显示, 在整体患者中, GRK2 与 ALT、AST 及 TBil 均呈正相关, 提示 GRK2 水平升高与肝损伤程度密切相关。值得注意的是, 按 SALI 分层后, 非 SALI 组中 GRK2 与各指标的相关性较弱或无统计学意义, 这一发现提示, 整体样本中的相关性主要由两组间均值差异驱动, 而非组内线性关系, 提示血清 GRK2 水平升高可能反映 SALI 发生后的病理生理状态。在肝脏炎症中, 骨髓细胞中 GRK2 可以通过调节巨噬细胞促炎谱调节肝脏炎症^[41]。另一项研究表明, GRK2 表达的增加, 增强了人肝细胞中棕榈酸触发的脂质积累, 进而促进非酒精性脂肪变性和脂肪性肝炎的发生^[20], 进一步支持本研究的结论。在脓毒症急性期, 血清 GRK2 水平升高可能反映的是肝细胞损伤程度(肝细胞受损后 GRK2 释放入血)、全身炎症反应中免疫细胞 GRK2 表达上调后的外泌释放等^[15, 42]。此时, 血清 GRK2 水平升高并非发挥局部保护功能, 而是作为损伤标志物反映肝脏受累的严重程度。本研究中血清 GRK2 水平与 ALT、AST、TBil 呈正相关, 以及 SALI 组血清 GRK2 水平高于非 SALI 组, 均支持这一结论。GRK2 在肝脏炎症中的作用是情境依赖性的, 不能简单归结为保护或促进损伤, 这反映了 GRK2 在不同疾病背景、不同表达部位和不同作用阶段的功能多样性^[43]。未来需进一步开展基础实验, 系统解析 GRK2 调控 SALI 的病理生理分子机制, 以明确 GRK2 在 SALI 发生发展中的确切生物学效应。

本研究为单中心研究, 样本量较小, 可能存在选择偏倚; 未进行外部验证, 这会影响结果的普适性; 且本研究只采集了受试者入组当天的相关临床资料, 未来的研究应该动态观察 GRK2 水平与 SALI 发生发展的关系, 并通过更大的样本量和多中心试

验来验证本研究的结果。本研究患者入组时已根据诊断标准完成试验分组。因此, 本研究评估的是 GRK2 对 SALI 的识别能力, 而非肝损伤发生前的预测价值。GRK2 水平升高可能是 SALI 发生后的结果, 而非其原因, 因果时序关系无法通过本设计确立。为明确 GRK2 的真正预测价值, 后续研究应在脓毒症患者入组时(尚未达到 SALI 诊断标准)即检测血清 GRK2 水平, 并进行前瞻性随访, 观察 GRK2 水平升高是否先于 SALI 诊断标准的出现, 从而验证其作为早期预警标志物的临床价值。同时开展基础研究, 检测 GRK2 相关上下游指标, 进一步明确 GRK2 与 SALI 的相关性, 使结果更为可信。

综上所述, 血清 GRK2 水平升高与 SALI 发生呈正相关, 可作为辅助诊断 SALI 的潜在生物标志物。GRK2 可能参与 SALI 相关病理生理过程, 其具体作用机制有待进一步研究验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 邵俊: 酝酿和设计实验, 对文章的知识性内容作批评性审阅, 获取研究经费, 行政、技术或材料支持, 指导; 王添未: 实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 周璐璐: 实施研究、采集数据、分析/解释数据、统计分析; 喻婷婷、翟纪超、王浩然: 实施研究、采集数据、统计分析; 于海龙: 对文章的知识性内容作批评性审阅, 行政、技术或材料支持; 郑瑞强: 获取研究经费, 行政、技术或材料支持, 指导

参考文献

- [1] 王添未, 于海龙, 於江泉, 等. 肠道环境紊乱对脓毒症相关肝损伤发生发展的机制研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36(6): 660-663. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20230315-00182.
- [2] 王添未. 铁代谢紊乱与脓毒症相关肝损伤发生与预后的关系及机制研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2025.
- [3] Beyer D, Hoff J, Sommerfeld O, et al. The liver in sepsis: molecular mechanism of liver failure and their potential for clinical translation[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 84. DOI: 10.1186/s10020-022-00510-8.
- [4] Liu YS, Sun R, Jiang HY, et al. Development and validation of a predictive model for in-hospital mortality in patients with sepsis-associated liver injury[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(18): 997. DOI: 10.21037/atm-22-4319.
- [5] 潘树滨, 张芳晓, 马晓春, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值早期预测脓毒症器官功能损伤及 28 d 病死率的临床价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(6): 665-670. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210325-00437.
- [6] Duan J, Liu H, Zhao FH, et al. GPCR activation and GRK2 assembly by a biased intracellular agonist[J]. Nature, 2023, 620(7974): 676-681. DOI: 10.1038/s41586-023-06395-9.
- [7] Oteng AB, Pittala S, Kliever A, et al. Hepatic GRK2 is dispensable for glucose homeostasis and other key metabolic parameters in mice[J]. Mol Metab, 2024, 79: 101866. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101866.
- [8] Murga C, Arcones AC, Cruces-Sande M, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as a potential therapeutic target in cardiovascular and metabolic diseases[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 112. DOI: 10.3389/fphar.2019.00112.
- [9] Lai DM, Chen WW, Zhang K, et al. GRK2 regulates group 2 innate lymphoid cell mobilization in sepsis[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 32. DOI: 10.1186/s10020-022-00459-8.
- [10] 王楠, 王美平, 姜利, 等. 脓毒症相关性急性肾损伤发生时间与临床结局的关系[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(21): 1972-1978.

- DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20231030-00940.
- [11] Xie TH, Xin Q, Cao XR, et al. Clinical characteristics and construction of a predictive model for patients with sepsis related liver injury[J]. Clin Chim Acta, 2022, 537: 80–86. DOI: 10.1016/j.cca.2022.10.004.
 - [12] Tao YX, Wang JH, Dong JY, et al. Development and validation of a diagnostic prediction model for acute liver injury in sepsis based on serum ferritin level[J]. Eur J Med Res, 2025, 30(1): 998. DOI: 10.1186/s40001-025-03242-7.
 - [13] Elmi AN, Kwo PY. The liver in sepsis[J]. Clin Liver Dis, 2025, 29(3): 453–467. DOI: 10.1016/j.cld.2025.04.002.
 - [14] Han CC, Jiang LP, Wang WK, et al. GRK2 activates TRAF2–NF- κ B signalling to promote hyperproliferation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Acta Pharm Sin B, 2025, 15(4): 1956–1973. DOI: 10.1016/j.apsb.2025.02.031.
 - [15] Su VY, Chen WC, Yu WK, et al. Nintedanib regulates GRK2 and CXCR2 to reduce neutrophil recruitment in endotoxin-induced lung injury[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9898. DOI: 10.3390/ijms22189898.
 - [16] Liu J, Li XL, Ding L, et al. GRK2 participation in cardiac hypertrophy induced by isoproterenol through the regulation of Nrf2 signaling and the promotion of NLRP3 inflammasome and oxidative stress[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109957. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109957.
 - [17] Fredriksson J, Holdfeldt A, Mårtensson J, et al. GRK2 selectively attenuates the neutrophil NADPH-oxidase response triggered by β -arrestin recruiting GPR84 agonists[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2022, 1869(7): 119262. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2022.119262.
 - [18] Yang XZ, Zhang WK, Zhu ZQ, et al. GRK2-mediated phosphorylation and de-succinylation of PKM2 reduce macrophage glycolysis in rheumatoid arthritis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2025, 46(10): 2693–2706. DOI: 10.1038/s41401-025-01582-y.
 - [19] Kawakami M, Hattori M, Ohashi W, et al. Role of G protein-coupled receptor kinase 2 in oxidative and nitrosative stress-related neurohistopathological changes in a mouse model of sepsis-associated encephalopathy[J]. J Neurochem, 2018, 145(6): 474–488. DOI: 10.1111/jnc.14329.
 - [20] Cruces-Sande M, Vila-Bedmar R, Arcones AC, et al. Involvement of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) in the development of non-alcoholic steatosis and steatohepatitis in mice and humans[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(12): 3655–3667. DOI: 10.1016/j.bbadis.2018.09.027.
 - [21] Shahid A, Chambers S, Scott-Thomas A, et al. Gut microbiota and liver dysfunction in sepsis: the role of inflammatory mediators and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(24): 13415. DOI: 10.3390/ijms252413415.
 - [22] Cheng CY, Kung CT, Wu KH, et al. Liver cirrhosis affects serum lactate level measurement while assessing disease severity in patients with sepsis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(9): 1201–1208. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001826.
 - [23] Wang XR, Guo Z, Xia YX, et al. Research progress on the immune function of liver sinusoidal endothelial cells in sepsis[J]. Cells, 2025, 14(5): 373. DOI: 10.3390/cells14050373.
 - [24] Yu H, Lin LB, Zhang ZQ, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209. DOI: 10.1038/s41392-020-00312-6.
 - [25] Certo M, Tsai CH, Pucino V, et al. Lactate modulation of immune responses in inflammatory versus tumour microenvironments[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(3): 151–161. DOI: 10.1038/s41577-020-0406-2.
 - [26] Fang YD, Li ZJ, Yang LL, et al. Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 276. DOI: 10.1186/s12964-024-01624-8.
 - [27] Kaplan JM, Nowell M, Lahni P, et al. Obesity enhances sepsis-induced liver inflammation and injury in mice[J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24(7): 1480–1488. DOI: 10.1002/oby.21504.
 - [28] Petronilho F, Giustina AD, Nascimento DZ, et al. Obesity exacerbates sepsis-induced oxidative damage in organs[J]. Inflammation, 2016, 39(6): 2062–2071. DOI: 10.1007/s10753-016-0444-x.
 - [29] 季赞, 程宝莉, 王汉斌, 等. 脓毒症“肥胖悖论”的思考[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(7): 553–556. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.07.017.
 - [30] Sorriento D, Rusciano MR, Visco V, et al. The metabolic role of GRK2 in insulin resistance and associated conditions[J]. Cells, 2021, 10(1): 167. DOI: 10.3390/cells10010167.
 - [31] Cheng JR, Jiang X, Deng QX, et al. Inhibition of GRK2 mitigates renal fibrosis via oxidative stress pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2025, 1003: 177887. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177887.
 - [32] Ferrero KM, Koch WJ. GRK2 in cardiovascular disease and its potential as a therapeutic target[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 172: 14–23. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.07.008.
 - [33] Ge XY, Fang SP, Zhou M, et al. TLR4-dependent internalization of CX3CR1 aggravates sepsis-induced immunoparalysis[J]. Am J Transl Res, 2016, 8(12): 5696–5705.
 - [34] Tan CY, Gu J, Chen H, et al. Inhibition of aerobic glycolysis promotes neutrophil to influx to the infectious site via CXCR2 in sepsis[J]. Shock, 2020, 53(1): 114–123. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001334.
 - [35] Rosales TO, Horewicz VV, Ferreira MA, et al. Dynamics of GRK2 in the kidney: a putative mechanism for sepsis-associated kidney injury[J]. Clin Sci (Lond), 2021, 135(20): 2341–2356. DOI: 10.1042/CS20210462.
 - [36] Li K, Shi HH, Zhang BX, et al. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
 - [37] Vila-Bedmar R, Cruces-Sande M, Lucas E, et al. Reversal of diet-induced obesity and insulin resistance by inducible genetic ablation of GRK2[J]. Sci Signal, 2015, 8(386): ra73. DOI: 10.1126/scisignal.aaa4374.
 - [38] Hu J, Zhang WQ, Liu YJ, et al. LDK378 inhibits the recruitment of myeloid-derived suppressor cells to spleen via the p38-GRK2-CCR2 pathway in mice with sepsis[J]. Immunol Cell Biol, 2019, 97(10): 902–915. DOI: 10.1111/imcb.12289.
 - [39] González-Amor M, Vila-Bedmar R, Rodrigues-Diez R, et al. Myeloid GRK2 Regulates obesity-induced endothelial dysfunction by modulating inflammatory responses in perivascular adipose tissue[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(10): 953. DOI: 10.3390/antiox9100953.
 - [40] Artru F, Bou Saleh M, Maggioletto F, et al. IL-33/ST2 pathway regulates neutrophil migration and predicts outcome in patients with severe alcoholic hepatitis[J]. J Hepatol, 2020, 72(6): 1052–1061. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.12.017. Erratum in: J Hepatol, 2021, 74(5): 1272–1273. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.016.
 - [41] Vila-Bedmar R, Cruces-Sande M, Arcones AC, et al. GRK2 levels in myeloid cells modulate adipose-liver crosstalk in high fat diet-induced obesity[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(23): 4957–4976. DOI: 10.1007/s00018-019-03442-5.
 - [42] Liu J, Li XL, Ding L, et al. GRK2 participation in cardiac hypertrophy induced by isoproterenol through the regulation of Nrf2 signaling and the promotion of NLRP3 inflammasome and oxidative stress[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 117: 109957. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109957.
 - [43] Penela P, Ribas C, Sánchez-Madrid F, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) as a multifunctional signaling hub[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(22): 4423–4446. DOI: 10.1007/s00018-019-03274-3.

(收稿日期: 2026-04-02)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)