

本文引用: 张丽美, 王国强, 陈世娇, 等. RhoA/ROCK 信号通路与心血管系统疾病关系的研究进展[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(2): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.02.002.

· 基础医学 ·

RhoA/ROCK 信号通路与心血管系统疾病关系的研究进展

张丽美¹, 王国强¹, 陈世娇², 许金鹏¹, 宋书江¹

(1. 河北大学附属医院, 河北 保定 071000; 2. 河北大学基础医学院, 河北 保定 071000)

摘要: 心血管疾病是中国人死亡的主要原因, 然而其发病机制尚不明确。研究发现, RhoA/ROCK 信号通路与高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常等疾病的发生和发展密切相关。ROCK 抑制剂也为心血管疾病的治疗提供新的思路, 现就 RhoA/ROCK 信号通路在心血管疾病中研究做一综述。

关键词: RhoA/ROCK 信号通路; 心血管疾病; Rho 激酶抑制剂

DOI: 10.3969/j.issn.1674-490X.2021.02.002

中图分类号: R541

文献标志码: A

文章编号: 1674-490X(2021)02-0008-06

Advances on the relationship between RhoA/ROCK signaling pathway and cardiovascular diseases

ZHANG Limei¹, WANG Guoqiang¹, CHEN Shijiao², XU Jinpeng¹, SONG Shujiang¹

(1. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, China; 2. School of Basic Medical Sciences, Hebei University, Baoding 071000, China)

Abstract: Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in our country. However, its pathogenesis is still unclear. Studies have found that RhoA/ROCK signaling pathway is closely related to the occurrence and development of hypertension, coronary heart disease, heart failure, arrhythmia and other diseases. ROCK inhibitors also provide new ideas for the treatment of cardiovascular diseases. The research on RhoA/ROCK signaling pathway in cardiovascular diseases is reviewed.

Key words: RhoA/ROCK signaling pathway; cardiovascular disease; Rho associated kinase inhibitors

近年来, 随着社会发展和经济水平的提高, 心血管疾病的发生率逐年升高, 且发病年龄逐渐趋于年轻化, 应引起广泛重视^[1]。最新版《中国心血管健康与疾病报告》^[2]显示, 中国心血管疾病患病率仍处于持续上升阶段, 推算心血管疾病患病人数约达 3.30 亿人; 据推算, 每 5 例死亡中就有 2 例死于心血管疾病。因此预防和治疗心血管疾病刻不容缓。研究^[3]发现, RhoA/ROCK 信号通路介导的氧化应激、炎症反应、巨噬细胞分化、血管内皮细胞功能障碍、血管痉挛及心脏纤维化等途径参与了心血管疾病发病过程。RhoA/ROCK 信号通路在心血管疾病发病中起着重要作用, 已成为目前研究热点, 有望成为新的临床治疗靶点。因此, 现结合既往文献对 RhoA/ROCK 信号通路在心血管疾病中的研究进展进行阐述。

收稿日期: 2021-02-23

基金项目: 河北省自然科学基金面上项目 (H2019201226); 河北大学医学部重点培育项目 (2020A07)

第一作者: 张丽美 (1993—), 女, 河北衡水人, 在读硕士, 主要从事心血管疾病的诊疗。E-mail: 3153455358@qq.com

通信作者: 宋书江 (1966—), 男, 河北保定人, 教授, 硕士生导师, 主要从事心血管领域常见病、多发病、疑难病、心脏电生理及心脏介入的诊治。E-mail: WfjChina66@sina.com

1 RhoA/ROCK 信号通路生物学特点

Rho 蛋白家族是 Ras 的超家族成员, 分子质量为 20~40 ku 的单体小 G 蛋白, 以无活性的 Rho-GDP 和有活性的 Rho-GTP 2 种形式相互转换发挥重要的分子开关作用, 可作用于心肌细胞表面靶蛋白或细胞骨架而产生一系列生物效应。Rho 激酶 (Rho associated kinase, ROCK) 是一种丝/苏氨酸激酶, 是 RhoA 蛋白的下游信号分子, 分子质量为 160 ku, 与 Rho 蛋白共同参与调节平滑肌细胞的黏附、迁移、增殖和分化^[3]。RhoA 为单体 G 蛋白, 结构序列相对保守, 分子质量为 24 ku, 能被多种上游刺激信号活化, 包括血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管紧张素 II (Ang II) 以及内皮素等, 引起较强的致纤维化作用。ROCK 主要有 2 种亚型, 分别为 ROCK1 和 ROCK2^[4-5]。编码 ROCK1 的基因位于第 18 号染色体, 包含 1 354 个氨基酸序列; 编码 ROCK2 的基因位于第 2 号染色体, 包含 1 388 个氨基酸; ROCK1 和 ROCK2 在体内组织的分布是不均匀的。ROCK2 主要分布于心血管组织中, 而 ROCK1 分布较为普遍。ROCK 可以被 RhoA-GTP 激活, 进而磷酸化其底物。目前发现的 ROCK 底物包括肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC)、肌球蛋白磷酸酶 (myosin light chain phosphorylase, MLCP) 的肌球蛋白结合亚单位 (myosin-phosphatase targeting subunit 1, MYPT1)、LIM 激酶 (LIM kinases, LIMKs)、ERM 蛋白、Na⁺/H⁺ 交换蛋白等。在这些底物中, MLCP 能够直接或间接地调节肌动蛋白细胞骨架重组、张力纤维形成和细胞收缩。研究^[6-7]发现, ROCK 对细胞骨架的作用主要通过磷酸化其下游 LIMKs 或 MLC 影响细胞骨架移动及细胞形态。RhoA/ROCK 信号通路即为经典的 G 蛋白耦联受体途径, 主要是 RhoA 活化成 RhoA-GTP, 再与 ROCK 的 Rho 蛋白域结合, 激活 ROCK, 暴露 ROCK 的活性中心, 并向 MLC 转移, 使 MLC 磷酸化, 而发生肌丝收缩。同时还可以导致 MLCP 磷酸化, 致 MLCP 失活, 间接引起 MLC 磷酸化, 导致肌肉收缩。作为一条非 Ca²⁺ 依赖性信号通道, RhoA/ROCK 信号通路还可能抑制肌球蛋白活性, 提高 MLC 磷酸化水平而增加平滑肌细胞的 Ca²⁺ 敏感性, 从而导致冠状动脉痉挛, 加速心肌损害进程^[8]。

2 RhoA/ROCK 信号通路 with 心血管疾病

2.1 RhoA/ROCK 信号通路 with 原发性高血压

高血压是许多常见慢性疾病的主要危险因素, 如心力衰竭、心肌梗死、脑血管病和慢性肾脏疾病。导致高血压发展的病理生理机制为血管阻力增加, 这在很大程度上取决于血管收缩和动脉重塑导致的血管直径减小。这些过程由多系统相互作用来调节, 如肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS)、交感神经系统、免疫激活和氧化应激等, 进而影响血管平滑肌 (vascular smooth muscle, VSM) 功能。VSM 收缩由细胞内游离钙浓度增加触发, 从而促进肌动蛋白-肌球蛋白跨桥形成, 进一步导致血压升高。研究^[9]显示, 高血压不仅受钙依赖机制的调节, 还受钙非依赖调节机制的调节, 即钙敏化调节。钙敏化涉及的主要信号通路为 PKC 信号通路和 RhoA/ROCK 信号通路^[10]。ROCK 通过两个主要机制影响钙敏感性。首先, 在 Thr695 或 Thr853 处刺激 MYPT1 磷酸化。其次, 磷酸化蛋白激酶 (DAPK3), 从而刺激 MYPT1 在 Thr696 和 Thr18/Ser19 处磷酸化^[11], 引起 VSM 收缩。ROCK 依赖性钙敏化在血管收缩的急性期尤为重要。阻断该途径可减少机械、体液和神经刺激的初始血管收缩作用^[12]。法舒地尔或 Y-27632 对 ROCK 进行药理学抑制可抑制 Ang II 的急性升压反应, 但不会长期降低血压, 证明了 ROCK 抑制剂的有益作用, 是潜在的临床治疗药物^[13]。但在人类原发性高血压中使用 ROCK 抑制剂尚未获得批准, 可能成为一个潜在的研究热点。

2.2 RhoA/ROCK 信号通路 with 肺动脉高压

肺动脉高压是一组以不可逆性心室衰竭为特征的心肺单元进行性疾病, 最终导致患者过早死亡。

肺动脉高压的常见病理标志是血管重塑,表现为内侧增厚,肺动脉肌肉增强,肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cell, PSMCs)失控扩张^[14]。ROCK可能参与肺动脉高压的发病机制,因为它与缺氧暴露、内皮功能障碍、血管平滑肌细胞增殖、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和炎症细胞运动有关^[15-16]。ROCK在缺氧诱导的以血管功能障碍为主要表现的肺动脉高压中起着关键作用^[4]。ROCK抑制剂法舒地尔可降低内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和内皮素受体(endothelin receptor, ETR)的表达水平,抑制肺小动脉内皮细胞增殖,促进左心疾病引起的肺动脉高压大鼠NO生成^[17]。此外,法舒地尔还能抑制ET-1诱导的PSMCs迁移和增殖。这些结果表明,服用ROCK抑制剂法舒地尔可能是其晚期、长期治疗的一种希望,可以预防和减轻中晚期患者肺动脉高压的发展。

2.3 RhoA/ROCK信号通路与冠心病

冠心病的发生发展与血管内皮障碍及巨噬细胞活化、炎症反应、氧化应激及血管痉挛有关。一项研究^[18]表明,RhoA/ROCK途径可介导肝脏缺血和再灌注损伤的免疫反应。Luo等^[19]研究指出,RhoA/ROCK信号通路参与了心肌缺血再灌注损伤的心脏保护作用。Yang等^[20]通过siRNA技术研究表明,通过阻断RhoA/ROCK途径可抑制巨噬细胞活化。另有研究表明,促炎症因子可激活RhoA/ROCK信号通路诱导NF- κ B激活,NF- κ B激活后进一步激活转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、IL-6等炎症因子,这些因子的活化又可激活RhoA/ROCK信号通路形成恶性循环,导致炎症因子大量聚集,加重心肌损害^[21]。研究^[22]显示,RhoA/ROCK信号通路介导了ROS的基因调控,加速心肌梗死进程。冠状动脉闭塞之前用Y-27632进行小鼠预处理可导致梗死面积大幅度减少、心脏功能恶化减弱以及心肌细胞凋亡减少^[23]。因此,抑制RhoA/ROCK信号通路可介导心脏保护作用。

2.4 RhoA/ROCK信号通路与心律失常

心律失常既是疾病本身,同时也是其他心脏疾病的并发症,严重者可以引起心脏血流动力学紊乱,甚至导致猝死。其发生机制涉及受体、离子通道、miRNA及缝隙连接蛋白等多方面改变,但其核心因素仍是离子通道和缝隙连接蛋白表达下调。最近对鸟类模型研究^[24]发现,正常的RhoA/ROCK信号传导对于心脏起搏器——窦房结的正常发育和功能至关重要。ROCK抑制剂对发育中的窦房结具有双重作用。一方面ROCK抑制导致右侧窦房结不成熟和左侧窦房结的起搏器电位短暂延长,反映了窦静脉心肌的整体不成熟。另一方面,它会导致正在发育的窦房结发生缝隙连接和离子通道重塑,从而损害心肌的正常传导,导致心律失常,包括心动过缓和房颤。ROCK抑制会阻碍缝隙连接蛋白40(connexin40, Cx40)在静脉窦中的表达。Cx40是主要的间隙连接蛋白之一,这些蛋白质负责细胞间的耦合,这是动作电位正常传导所必需的^[25]。RhoA/ROCK信号在房室传导阻滞中起到破坏作用,RhoA/ROCK通路可导致房室传导时间延长和房室阻滞,ROCK抑制作用导致小鸡胚胎心脏窦静脉和房室管之间的心肌连续性发育不良^[25],因此会引起房室传导阻滞。RhoA/ROCK信号通路在心脏电生理中的发生机制尚不成熟,仍需进一步研究,为临床诊疗提供可靠依据。

2.5 RhoA/ROCK信号通路与心力衰竭

心力衰竭是大多数心血管疾病发展的最终归宿。心肌纤维化和心脏肥大在心力衰竭中起着主要作用。心肌纤维化在组织学上的特征是纤维组织过多沉积,并且可以由心肌细胞死亡或心肌机械性、缺血性或代谢性损伤诱导。由于舒张功能障碍是射血分数保留性心力衰竭的常见病因,心肌肥大和间质纤维化与肥厚和扩张有关^[26]。早期已有实验证明应用ROCK抑制剂减轻心肌梗死后的心脏不良重塑。随后应用ROCK敲除小鼠进行实验,证明ROCK下调可减少心脏纤维化^[27]。另有研究^[28]表明,成纤维细胞中ROCK2特异性缺失可通过抑制成纤维细胞生长因子产生来减轻心脏肥大、纤维化和舒张功能障碍。破坏心肌细胞中的ROCK1和ROCK2可以促进自噬以抑制心脏纤维化重塑^[29]。LIMK1可通过微丝的磷酸化和失活,引起肌动蛋白或者肌球蛋白收缩。LIMK1参与细胞增殖和侵袭,主要受ROCK和肌球蛋白轻链激酶的激活。研究^[30]发现,通过抑制RhoA/ROCK信号通路激活进而抑制LIMK1,改善慢

性心力衰竭大鼠的心室重构,并减轻心脏功能障碍。总而言之,这些最新研究支持较早的体外研究结果,提示成纤维细胞和心肌细胞中的 ROCK 在心脏纤维化中起重要作用,这些心脏纤维化是心力衰竭、肥厚型心肌病和扩张型心肌病的基础。

3 ROCK 抑制剂在心血管病中的应用

3.1 非特异性 ROCK 抑制剂

Y-27632 是一种非特异性 ROCK 抑制剂,通过抑制钙离子增敏而抑制平滑肌收缩,对血管痉挛起到有益作用。ROCK 信号参与血管疾病的发病机制,如高血压、动脉硬化、心绞痛、卒中和肺动脉高压^[31]。因此,抑制 ROCK 可能是治疗心血管疾病的另一种方法。非特异性 ROCK 抑制剂法舒地尔可改善实验动物模型和患者的肺动脉高压症状^[32],临床研究中已被批准用于治疗蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛,并被发现对诸如冠状血管痉挛、动脉粥样硬化、卒中、高血压和肺动脉高压等心血管疾病有益。研究^[33]表明,法舒地尔可以通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路下游蛋白表达活性,减少线粒体损伤,进一步减少心肌缺血坏死。此外,通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路可以激活 PI3K/Akt 途径抑制 VSM 痉挛、炎症因子聚集和内皮细胞功能障碍等起到心肌细胞保护作用^[34]。RhoA/ROCK 信号通路在心血管疾病中起着重要作用,阻断其信号通路为临床疾病治疗提供新思路。

3.2 特异性 ROCK 抑制剂

ROCK 的 2 种亚型 ROCK1 和 ROCK2,具有不同的组织分布,而 ROCK2 是心血管系统中的主要亚型。KD025 (以前称为 SLx-2119) 是一种 ROCK2 特异性抑制剂,通过抑制 ROCK 信号通路减少促炎症因子 IL-17 和纤维化形成过程^[35]。同时,有研究^[36-38]通过生物信息分析表明,KD025 延迟脂肪形成,然而其他 ROCK 抑制剂不抑制脂肪形成,KD025 的抗脂肪形成可能独立于 ROCK 机制通过抑制脂肪形成关键因子发挥作用。对于神经、血管、肺、肾脏、肝脏疾病和各种癌症,ROCK2 选择性靶向优于非特异性 ROCK 抑制^[39]。同时,ROCK2 特异性抑制剂 KD025 被证明对血管疾病有益,包括脑缺血^[40]、脑出血^[41]和动脉纤维化^[42]。应用 MCT 诱导的肺动脉高压大鼠的肺动脉平滑肌细胞(PASMC)研究 ROCK2 特异性抑制剂 KD025 的体外和体内作用,体内 MCT 诱导的肺动脉高压大鼠的 PASM 中 ROCK2 的表达上调,KD025 处理可减弱 ROCK2 在 MCT-PASM 中的表达^[43]。同时本研究监测了在 MCT-PH 大鼠体内 KD025 对右心室压和右心室收缩压的作用。用 KD025 处理可显著抑制 MCT-PH 大鼠的右心室收缩压升高,表明 KD025 阻断了 MCT 诱导的大鼠肺动脉高压的发展。展望这项研究,KD025 是一种有效的治疗方法,可通过抑制 ROCK2 延缓肺动脉高压的发展进程。

4 展望

RhoA/ROCK 信号通路是近年来心血管系统疾病及其他临床疾病的研究热点,但仍处于初级阶段,具有很大探索空间,尤其是在心血管疾病发生、发展的基因组、结构、电生理以及遗传变异等机制方面,同时为了充分评估 ROCK 作为治疗手段的益处,仍需要使用 ROCK 抑制剂在减少心脏纤维化或改善血管僵硬等方面的未来临床实验进行佐证,以期对心血管疾病治疗提供更合理的依据。

参考文献:

- [1] 张倩,赵冬,解武祥,等. 2007 至 2012 年北京市居民冠心病住院率和住院病死率变化趋势[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(1): 43-49.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.

- [3] SAWADA N, LIAO J K. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8): 1251-1267. DOI: 10.1089/ars.2013.5524.
- [4] SHIMOKAWA H, SUNAMURA S, SATOH K. RhoA/rho-kinase in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2): 352-366. DOI: 10.1161/circresaha.115.306532.
- [5] AMIN E, DUBEY B N, ZHANG S C, et al. Rho-kinase: regulation, (dys) function, and inhibition[J]. *Biol Chem*, 2013, 394(11): 1399-1410. DOI: 10.1515/hsz-2013-0181.
- [6] MATSUOKA T, YASHIRO M. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13756-13766. DOI: 10.3748/wjg.v20.i38.13756.
- [7] KITANO K, USUI S, OOTSUJI H, et al. Rho-kinase activation in leukocytes plays a pivotal role in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92242. DOI: 10.1371/journal.pone.0092242.
- [8] KANG J H, ASAI D, TSUCHIYA A, et al. Peptide substrates for Rho-associated kinase 2 (Rho-kinase 2/ROCK2) [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22699. DOI: 10.1371/journal.pone.0022699.
- [9] TOUYZ R M, ALVES-LOPES R, RIOS F J, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 529-539. DOI: 10.1093/cvr/cvy023.
- [10] WICIŰSKI M, SZADUJKIS-SZADURSKA K, WĘCLEWICZ M M, et al. The role of Rho-kinase and calcium ions in constriction triggered by ET-1[J]. *Microvasc Res*, 2018, 119: 84-90. DOI: 10.1016/j.mvr.2018.05.002.
- [11] BEHULIAK M, BENCZE M, VANĚČKOVÁI, et al. Basal and activated calcium sensitization mediated by RhoA/rho kinase pathway in rats with genetic and salt hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8029728. DOI: 10.1155/2017/8029728.
- [12] HUVENEERS S, DAEMEN M J, HORDIJK P L. Between Rho(k) and a hard place: the relation between vessel wall stiffness, endothelial contractility, and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116(5): 895-908. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305720.
- [13] ZHANG Y Q, WU S J. Effects of fasudil on pulmonary hypertension in clinical practice[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 46: 54-63. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.08.002.
- [14] LUO Y T, TENG X, ZHANG L L, et al. CD146-HIF-1 α hypoxic reprogramming drives vascular remodeling and pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3551. DOI: 10.1038/s41467-019-11500-6.
- [15] RABINOVITCH M, GUIGNABERT C, HUMBERT M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 165-175. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301141.
- [16] PAULIN R, MICHELAKIS E D. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1): 148-164. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.301130.
- [17] ZHUANG R L, WU J F, LIN F, et al. Fasudil preserves lung endothelial function and reduces pulmonary vascular remodeling in a rat model of end-stage pulmonary hypertension with left heart disease[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1341-1352. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3728.
- [18] LU L, YUE S, JIANG L F, et al. Myeloid Notch1 deficiency activates the RhoA/ROCK pathway and aggravates hepatocellular damage in mouse ischemic livers[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3): 1041-1055. DOI: 10.1002/hep.29593.
- [19] LUO S Y, CHEN S, QIN Y D, et al. Urotensin-III Receptor antagonist SB-710411 protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via RhoA/ROCK pathway[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146094. DOI: 10.1371/journal.pone.0146094.
- [20] YANG L F, DAI F, TANG L, et al. Macrophage differentiation induced by PMA is mediated by activation of RhoA/ROCK signaling[J]. *J Toxicol Sci*, 2017, 42(6): 763-771. DOI: 10.2131/jts.42.763.
- [21] HUANG L, LI Q, WEN R T, et al. Rho-kinase inhibitor prevents acute injury against transient focal cerebral ischemia by enhancing the expression and function of GABA receptors in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 797: 134-142. DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.01.021.
- [22] MORIS D, SPARTALIS M, TZATZAKI E, et al. The role of reactive oxygen species in myocardial redox signaling and regulation[J]. *Ann Transl Med*, 2017, 5(16): 324. DOI: 10.21037/atm.2017.06.17.
- [23] LEE T M, LIN S Z, CHANG N C. Membrane ER α attenuates myocardial fibrosis via RhoA/ROCK-mediated actin remodeling in ovariectomized female infarcted rats[J]. *J Mol Med*, 2014, 92(1): 43-51. DOI: 10.1007/s00109-013-1103-4.

- [24] VICENTE-STEIJN R, KELDER T P, TERTOOLEN L G, et al. RHOA-ROCK signalling is necessary for lateralization and differentiation of the developing sinoatrial node[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(10): 1186-1197. DOI: 10.1093/cvr/cvx104.
- [25] KELDER T P, VICENTE-STEIJN R, POELMANN R E, et al. Disruption of RHOA-ROCK signaling results in atrioventricular block and disturbed development of the putative atrioventricular node[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(1): 83-92. DOI: 10.1002/ar.23912.
- [26] GONZÁLEZ A, SCHELBERT E B, DÍEZ J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.021.
- [27] OKAMOTO R, LI Y, NOMA K, et al. FHL2 prevents cardiac hypertrophy in mice with cardiac-specific deletion of ROCK2[J]. *Faseb J*, 2013, 27(4): 1439-1449. DOI: 10.1096/fj.12-217018.
- [28] SHIMIZU T, NARANG N, CHEN P, et al. Fibroblast deletion of ROCK2 attenuates cardiac hypertrophy, fibrosis, and diastolic dysfunction[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(13): 93187. DOI: 10.1172/jci.insight.93187.
- [29] SHI J J, SURMA M, YANG Y, et al. Disruption of both ROCK1 and ROCK2 genes in cardiomyocytes promotes autophagy and reduces cardiac fibrosis during aging[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7348-7362. DOI: 10.1096/fj.201802510R.
- [30] SU Q, ZHANG P, YU D, et al. Upregulation of miR-93 and inhibition of LIMK1 improve ventricular remodeling and alleviate cardiac dysfunction in rats with chronic heart failure by inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway activation[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18): 7570-7586. DOI: 10.18632/aging.102272.
- [31] HARTMANN S, RIDLEY A J, LUTZ S. The function of rho-associated kinases ROCK1 and ROCK2 in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 276. DOI: 10.3389/fphar.2015.00276.
- [32] CANTONI S, CAVALLI S, PASTORE F, et al. Pharmacological characterization of a highly selective Rho kinase (ROCK) inhibitor and its therapeutic effects in experimental pulmonary hypertension[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 850: 126-134. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.02.009.
- [33] YE H W, ZHANG G J, CAO R P, et al. Fasudil attenuates mitochondrial injury and apoptosis in rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2017, 33(7): 909-914.
- [34] AMIN F, AHMED A, FERROZ A, et al. An update on the association of protein kinases with cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(2): 174-183. DOI: 10.2174/1381612825666190312115140.
- [35] TENGESDAL I W, KITZENBERG D, LI S Z, et al. The selective ROCK2 inhibitor KD025 reduces IL-17 secretion in human peripheral blood mononuclear cells independent of IL-1 and IL-6[J]. *Eur J Immunol*, 2018, 48(10): 1679-1686. DOI: 10.1002/eji.201847652.
- [36] DIEP D T V, DUONG K H M, CHOI H, et al. KD025 (SLx-2119) suppresses adipogenesis at intermediate stage in human adipose-derived stem cells[J]. *Adipocyte*, 2019, 8(1): 114-124. DOI: 10.1080/21623945.2019.1590929.
- [37] DIEP D T V, DUONG K H M, CHOI H, et al. KD025 (SLx-2119) suppresses adipogenesis at intermediate stage in human adipose-derived stem cells[J]. *Adipocyte*, 2019, 8(1): 114-124. DOI: 10.1080/21623945.2019.1590929.
- [38] PARK J, CHUN K H. Identification of novel functions of the ROCK2-specific inhibitor KD025 by bioinformatics analysis[J]. *Gene*, 2020, 737: 144474. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144474.
- [39] SHARMA P, ROY K. ROCK-2-selective targeting and its therapeutic outcomes[J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(2): 446-455. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.11.017.
- [40] LEE J H, ZHENG Y, VON BORNSTADT D, et al. Selective ROCK2 inhibition in focal cerebral ischemia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(1): 2-14. DOI: 10.1002/acn3.19.
- [41] AKHTER M, QIN T, FISCHER P, et al. Rho-kinase inhibitors do not expand hematoma volume in acute experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(6): 769-776. DOI: 10.1002/acn3.569.
- [42] BEHRMANN A, ZHONG D L, LI L, et al. PTH/PTHrP receptor signaling restricts arterial fibrosis in diabetic LDLR^{-/-} mice by inhibiting myocardin-related transcription factor relays[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1363-1378. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316141.
- [43] YAMAMURA A, NAYEEM M J, SATO M. The Rho kinase 2 (ROCK2)-specific inhibitor KD025 ameliorates the development of pulmonary arterial hypertension[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 534: 795-801. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.106.

(责任编辑: 刘俊华)