

瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对冠心病患者 Rho 激酶活性和内皮功能影响的比较

吴丁焯¹, 冯健¹, 尤华彦¹, 王强¹, 曹华明¹, 钟艳芳²

(南京医科大学附属无锡人民医院 1. 心血管内科, 2. 神经内科, 江苏省无锡市 214023)

[关键词] 瑞舒伐他汀; 阿托伐他汀; 内皮功能; Rho 激酶活性; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 比较稳定型心绞痛患者短期服用瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对血脂、炎症标志物、血管内皮功能的影响。**方法** 对 36 例稳定型心绞痛患者随机分为瑞舒伐他汀组(10 mg)和阿托伐他汀组(20 mg);服药前及服药 4 周后分别测量血脂、高敏 C 反应蛋白、Rho 激酶活性、肱动脉血流介导的舒张功能。**结果** 与治疗前比较,两组中总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和高敏 C 反应蛋白水平均明显降低,高密度脂蛋白胆固醇明显升高,肱动脉血流介导的舒张功能明显增加。两组中 Rho 激酶活性均显著降低,其中瑞舒伐他汀组的降低幅度更为显著($P < 0.05$)。两组中均发现 Rho 激酶活性与低密度脂蛋白胆固醇水平无相关性,而与肱动脉血流介导的舒张功能有明显相关性,肱动脉血流介导的舒张功能与低密度脂蛋白胆固醇水平和高敏 C 反应蛋白水平无相关性。**结论** 动脉粥样硬化患者短期服用瑞舒伐他汀与阿托伐他汀能抑制 Rho 激酶活性,改善内皮舒张功能,其中瑞舒伐他汀降低 Rho 激酶活性优于阿托伐他汀。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Rosuvastatin Versus Atorvastatin on ROCK Activity and Endothelial Function in Patients with Atherosclerosis

WU Ding-Ye¹, FENG Jian¹, YOU Hua-Yan¹, WANG Qiang¹, CAO Hua-Ming¹, and ZHONG Yan-Fang²

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Neurology, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China)

[KEY WORDS] Atorvastatin; Rosuvastatin; Endothelial Function; ROCK Activity; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To compare the short-term effects of rosuvastatin and atorvastatin on serum lipids and markers of inflammation and endothelial function in patients with stable atherosclerosis. **Methods** Thirty-six patients with stable atherosclerosis were randomly assigned to receive 10 mg/day of rosuvastatin or 20 mg/day atorvastatin for 4 weeks. The change in the levels and patterns of lipoproteins, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase activity(ROCK), and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery were assessed before and after statin therapy. **Results** Rosuvastatin and atorvastatin both significantly lowered levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and hs-CRP from baseline values, and increased levels of hs-CRP and FMD. Both statins inhibited ROCK($P < 0.05$), the extent of inhibition was greater with rosuvastatin ($P < 0.05$). ROCK and FMD was correlated to each other($P < 0.05$). But ROCK was not correlated with the levels of low density lipoprotein cholesterol(LDLC). FMD was not correlated with the levels of LDLC and hs-CRP. **Conclusions** Short-term treatment with either rosuvastatin or atorvastatin inhibits ROCK and improves endothelium dysfunction in patients with atherosclerosis. But rosuvastatin inhibits ROCK even more than atorvastatin.

Rho/Rho 激酶(Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase, ROCK) 信号通路是体内普遍

存在的一条信号通路,参与细胞形态维持、细胞黏附与迁移、细胞增殖与凋亡、基因转录、平滑肌收缩

[收稿日期] 2012-08-12

[作者简介] 吴丁焯,硕士研究生,研究方向为冠心病,E-mail 为 wudingye@gmail.com。曹华明,博士,主治医师,研究方向为冠心病,E-mail 为 chm_happy365@126.com。通讯作者钟艳芳,助理研究员,研究方向为动脉硬化与脑血管疾病,E-mail 为 zhyf_happy365@126.com。

等多种生物学行为。Rho/ROCK 信号通路在血管内皮通透性的病理生理过程中发挥了重要作用,抑制 Rho/ROCK 信号通路取得了显著的内皮保护作用。健康的血管内皮能抑制血小板聚集、血小板黏附和平滑肌细胞增殖,预防动脉粥样硬化形成^[1],并在血管内平衡中扮演着重要角色。这些功能是通过释放不同的自分泌和旁分泌物质达到的,例如由血管内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)催化生成的一氧化氮。实验数据证明,ROCK 降低转录后 eNOS mRNA 的稳定性^[2]。抑制 ROCK 路径,减少血管平滑肌细胞收缩和增殖^[3],增加血管内皮的一氧化氮合成^[2],减少炎症细胞的运输和增殖^[4]。他汀类药物显著降低总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平,并降低冠心病发病风险^[5]。他汀类药物除了能够降低胆固醇水平,还具有许多其他作用,尤其是它能够防止下调 ROCK 改善内皮功能紊乱^[6]。不同的他汀类药物有不同的药代动力学类型和化学构造,并导致他们作用效应的变化^[7]。瑞舒伐他汀是一种相对比较新的他汀类药物,具有强大的降脂功能^[8],但很少有报道指出它对冠状动脉粥样硬化患者血管内皮功能的影响以及潜在的相关作用机制。本研究为随机平行设计研究,通过给动脉粥样硬化患者短期服用瑞舒伐他汀和阿托伐他汀,从而评价这两种药物对动脉粥样硬化患者 ROCK 活性和内皮功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从 2009 年 1 月至 2010 年 6 月期间,诊断为稳定型心绞痛患者,空腹 LDLC 水平 > 100 mg/dL 且未服用他汀类药物。所有研究者均来自南京医科大学附属无锡人民医院、上海同济医院。动脉粥样硬化的判断标准为既往有冠状动脉搭桥手术、心绞痛发作、血管成形术、心肌梗死病史或证实存在外周动脉疾病,并通过冠状动脉造影证实单支冠状动脉狭窄 > 50% 的患者。排除任何恶性肿瘤、急性感染、慢性炎症性疾病、不稳定型心绞痛、3 个月内的血管成形术、有肌炎病史、血清肌酸激酶水平超过正常上限、转氨酶大于正常上限 2 倍以及不愿意中止他汀类药物治疗患者。本次研究已书面征得所有患者同意,所有研究过程通过南京医科大学附属无锡人民医院、上海同济医院伦理委员会批准。

1.2 分组及服药

本次研究是随机平行设计研究。所招募患者

停止他汀类药物治疗,经过 2 周的药物洗脱期,其内皮功能和脂质代谢水平恢复到未服用他汀类药物之前^[6]。随机分成两组:瑞舒伐他汀组每晚服用瑞舒伐他汀(阿斯利康)10 mg;阿托伐他汀组每晚服用阿托伐他汀(辉瑞)20 mg;两组均连服 4 周。

1.3 血脂、高敏 C 反应蛋白和 ROCK 活性测定

在禁食 12 h 状态下,服药前和服药 4 周后,采集血液标本,分别检测血脂[包括 TC、LDLC、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)和甘油三酯(TG)]、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和 ROCK 活性^[9]。ROCK 活性检测参照文献^[9],通过检测外周血白细胞分析 ROCK 依赖的肌动蛋白亚单位(myosin binding subunit, MBS)磷酸化(phospho-Thr853-MBS, p-MBS)来测量 ROCK 活性,最终 ROCK 活性使用 p-MBS 与总 MBS(total-MBS, t-MBS)比值来表示。

1.4 肱动脉血流介导的舒张功能的测量

内皮功能通过肱动脉血流介导的舒张功能(brachial artery flow-mediated dilation function, FMD)测量来评价。给药前及给药 4 周后,使用二维超声进行测量。先用超声测量肱动脉直径,然后使用血压袖带置于上臂充气,使得局部充血 5 min,再次用超声测量肱动脉直径。测量中获得的数字化图像,使用软件 Quantity One software, version 22 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)分析。在测量 FMD 近期内,患者禁用所有血管活性药物。

1.5 统计学分析

近似服从正态分布的定量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表达,呈偏态分布的定量资料用均数(95% 可信区间)[M(QR)]表达。在治疗前两组患者一般情况的比较中,连续变量资料使用独立 t 检验或秩和检验,分类变量使用 χ^2 检验。治疗前后血脂、ROCK 活性、hs-CRP、FMD 的比较中,正态分布资料采用配对 t 检验,非数值资料使用秩和检验。Pearson 或 Spearman 相关系数用于分析参数和非参数变量的相关性。两组间数据的比较使用独立 t 检验或秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有统计使用 SPSS 13.0 进行分析。

2 结果

2.1 基线资料

通过筛选,成功入组 36 例患者,随机分配 18 例患者接受瑞舒伐他汀治疗,另 18 例患者接受阿托伐他汀治疗。患者间的年龄、性别、体质指数(BMI)、

病史、其他用药、基线血脂值差异无统计学意义(表1)。

表 1. 参与试验患者的一般情况

Table 1. Baseline characteristic between rosuvastatin group and atorvastatin group

基线资料	瑞舒伐他汀 (n = 18)	阿托伐他汀 (n = 18)
年龄(岁)	58.3 ± 9.2	56.8 ± 10.1
男/女(例)	11/7	12/6
体质指数(kg/m ²)	29.4 ± 4.3	28.7 ± 4.8
吸烟(例)	4(22.2%)	5(27.8%)
糖尿病(例)	3(16.7%)	3(16.7%)
高血压(例)	5(27.8%)	4(22.2%)
脑血管疾病(例)	2(11.1%)	2(11.1%)
周围动脉疾病(例)	1(5.6%)	1(5.6%)
用药		
阿司匹林(例)	18(100%)	18(100%)
β受体阻滞剂(例)	10(55.6%)	11(61.1%)
硝酸酯类(例)	2(11.1%)	3(16.7%)
TC(mg/dL)	235.6 ± 30.6	229.6 ± 31.3
LDLC(mg/dL)	162.3 ± 7.3	149.7 ± 6.6
HDLC(mg/dL)	50.1 ± 5.3	56.0 ± 5.2
TG(mg/dL)	182.1 ± 25.3	167.4 ± 35.6
hs-CRP(mg/L)	2.2(1.0,4.8)	1.9(0.9,5.1)

表 2. 接受瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治疗 4 周后血脂水平变化

Table 2. Changes in lipid parameters between rosuvastatin and atorvastatin treatment groups

血脂	瑞舒伐他汀组		阿托伐他汀组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC(mg/dL)	235.6 ± 30.6	164 ± 22.8 ^a	229.6 ± 31.3	173 ± 25.1 ^a
LDLC(mg/dL)	162.3 ± 7.3	96.6 ± 6.9 ^a	149.7 ± 6.6	87.5 ± 5.9 ^a
HDLC(mg/dL)	50.1 ± 5.3	56.2 ± 4.7	56.0 ± 5.2	57.3 ± 4.6
TG(mg/dL)	182.1 ± 25.3	146.1 ± 22.4 ^a	167.4 ± 35.6	133.5 ± 20.2 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与本组治疗前相比。

表 3. 接受瑞舒伐他汀和阿托伐他汀治疗 4 周后两组 hs-CRP、FMD 及 ROCK 活性的变化

Table 3. Changes in hs-CRP levels, ROCK activity and FMD between rosuvastatin and atorvastatin treatment groups

参数	瑞舒伐他汀组		阿托伐他汀组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
hs-CRP(mg/L)	2.2(1.0,4.8)	1.1(0.6,4.1) ^a	1.9(0.9,5.1)	1.2(0.5,5.2) ^a
FMD	5.45% ± 1.43%	7.92% ± 2.13% ^b	5.63% ± 1.75%	6.57% ± 2.68% ^a
ROCK 活性	61.2 ± 8.1	40.1% ± 8.5% ^b	59.6% ± 7.4%	49.3% ± 6.2% ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与治疗前相比。

2.2 服药 4 周后两组血脂水平变化

与治疗前相比,服药 4 周后,两组 TC、LDLC、TG 明显下降($P < 0.05$),但两组间 TC、LDLC、TG 水平差异无显著性($P > 0.05$)。瑞舒伐他汀组 HDLC 升高幅度较阿托伐他汀组明显,但差异无统计学意义($P > 0.05$;表 2)。

2.3 服药 4 周后两组 hs-CRP 和 FMD 的变化

服药 4 周后,两组 hs-CRP 水平均明显下降($P < 0.05$),而 FMD 则明显增加($P < 0.05$),但两组间 hs-CRP 水平、FMD 差异无统计学意义($P > 0.05$;表 3)。

2.4 服药 4 周后两组 ROCK 活性变化

服药 4 周后,两组 ROCK 活性明显下降($P < 0.05$);其中瑞舒伐他汀组中 ROCK 活性下降更为显著($P < 0.05$;表 3 和图 1)。相关分析发现,ROCK 活性与 FMD 明显负相关(瑞舒伐他汀组 $R = -0.67, P < 0.01$;阿托伐他汀组 $R = -0.58, P < 0.05$),但 ROCK 活性的改变与 LDLC 水平间没有相关性。同时还发现,瑞舒伐他汀组 ROCK 活性的降低与 hs-CRP 水平轻度相关,但无统计学意义。而阿托伐他汀组,ROCK 活性的降低与 hs-CRP 水平无相关性。FMD 的改变与 LDLC、hs-CRP 无相关性。

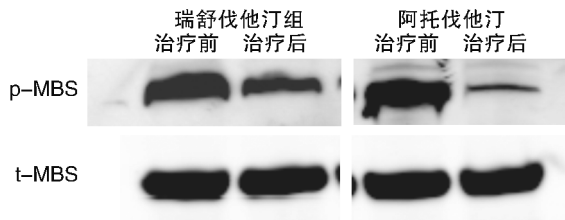


图 1. Western blot 检测两组治疗前后 p-MBS 和 t-MBS

Figure 1. Rho kinase-dependent phosphorylated myosin-binding subunit (p-MBS), total myosin-binding subunit (t-MBS) before and after treatment with rosuvastatin or atorvastatin

2.5 不良反应

研究中,无严重不良反应的报告,生命体征、体格检查和心电图检查在治疗前后均无明显改变,血清肌酸激酶和转氨酶没有明显异常。

3 讨论

高脂血症损伤血管内皮功能,而且是心血管病的危险因素^[10]。血管内皮细胞作为一个自分泌和旁分泌的器官,能调节血管壁的动态平衡。动脉粥样硬化是一个缓慢进展的炎症性疾病,会导致内皮功能受损。降脂治疗被认为可以显著减少心血管病的发生^[11]。

Rho/ROCK 信号通路是体内普遍存在的一条信号通路,参与细胞形态维持、细胞黏附与迁移、细胞增殖与凋亡、基因转录、平滑肌收缩等多种生物学行为。Rho/ROCK 信号通路在血管内皮通透性的病理生理过程中发挥了重要作用,抑制 Rho/ROCK 信号通路取得了显著的内皮保护作用。

他汀类药物显著降低 TC 和 LDLC 水平,并降低冠心病发病风险。他汀类药物能够通过下调 ROCK 改善内皮功能紊乱。在针对动脉粥样硬化患者的研究中,两种他汀类药物均能降低 ROCK 活性,改善内皮功能^[12]。这与之前的研究相一致。FMD 被认为能较好的代表冠状动脉硬化程度^[13],本研究中瑞舒伐他汀使肱动脉 FMD 上升的幅度更大,这或许因为不同的他汀类药物有不同的药代动力学类型和化学构造,并导致他们作用效应的变化。在随机接受瑞舒伐他汀治疗的患者中,ROCK 活性的抑制与 hs-CRP 的下降轻度相关,这与 JUPITER 研究结果相符^[14]。

除了降低血脂外,他汀类药物还具有其他广泛的作用,包括抗炎^[15-17]、改善内皮功能^[18, 19],它们的抗炎效果能稳定甚至逆转动脉粥样硬化斑块^[20]。

本研究中,服用两种他汀类药物,均能使血浆 hs-CRP 水平明显下降,表明使用他汀对治疗冠心病的重要性。很可能他汀类药物改善血管内皮功能的益处不仅仅来自于胆固醇水平的下降;服用依折麦布和辛伐他汀,在相同的胆固醇水平降幅下,只有他汀能改善内皮功能^[21]。

他汀类药物对血管内皮的影响在体外实验中被证实^[22],西立伐他汀经由甲羟戊酸敏感通路^[23],通过抑制异戊二烯的生物合成,使血管内皮表达 eNOS,释放一氧化氮。在抑制 eNOS 后,他汀的保护作用完全消失^[24]。内皮源性一氧化氮是血管舒张的调节因子,参与维护血管功能和内皮结构完整。直接抑制 Rho 能改善动脉粥样硬化患者 FMD,但对 LDLC 水平没有改变^[25]。血管内皮功能的改变出现在形态学变化之前,它能够导致血管损伤,并出现临床并发症。实验数据证明,ROCK 降低转录后 eNOS mRNA 的稳定性。抑制 ROCK 路径,减少血管平滑肌细胞收缩和增殖,增加血管内皮的一氧化氮合成,减少炎症细胞的运输和增殖^[26]。

本次研究仍有一定的局限性,虽然研究结果显示在接受他汀治疗后 ROCK 活性明显下降,但如果设计安慰剂组做对照,其结果将更可信。但本研中因考虑到对动脉粥样硬化患者停止使用他汀类药物是不符合伦理要求的,未设计安慰剂组。本研究中样本量相对较少,且研究时间相对较短,他汀类药物剂量相对固定。如增加样本量,增加服药时间,改变服药剂量,观察长期效果,并评估逐渐加大他汀剂量时对内皮功能的影响情况。

综上所述,动脉粥样硬化患者短期使用他汀治疗能抑制 ROCK 活性,改善血管内皮功能,且这种作用不依赖于胆固醇的降低。ROCK 信号转导途径也许是动脉粥样硬化患者潜在的治疗靶目标。临床中他汀抑制 Rho/ROCK 以及其与内皮细胞功能的关系,仍需要进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [J]. *Circulation*, 2007, 115(10): 1 285-295.
- [2] Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(37): 24 266-271.
- [3] Bolz SS, Vogel L, Sollinger D, et al. Nitric oxide-induced decrease in calcium sensitivity of resistance arteries is attributable to activation of the myosin light chain phosphatase [J]. *Circulation*, 2003, 108(10): 1 255-261.

- tase and antagonized by the RhoA/Rho kinase pathway [J]. *Circulation*, 2003, 107(24): 3 081-087.
- [4] Ito T, Ikeda U, Shimpo M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(2): 121-126.
- [5] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9493): 1 267-278.
- [6] Rawlings R, Nohria A, Liu PY, et al. Comparison of effects of rosuvastatin (10 mg) versus atorvastatin (40 mg) on rho kinase activity in caucasian men with a previous atherosclerotic event [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(4): 437-441.
- [7] Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47(7): 463-474.
- [8] Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, et al. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study[J]. *J Cardiovasc Risk*, 2001, 8(6): 383-390.
- [9] Liu B, Cao HM, Li GY, et al. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity and endothelial function in patients with atherosclerosis[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2 314-322.
- [10] Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(23): 1 635-641.
- [11] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2002, 360(9326): 7-22.
- [12] Hutchinson RG, Watson RL, Davis CE, et al. Racial differences in risk factors for atherosclerosis. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities[J]. *Angiology*, 1997, 48(4): 279-290.
- [13] 李孟魁, 商蓉. 颈动脉粥样硬化和肱动脉内皮功能与冠状动脉病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(11): 929-932.
- [14] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2 195-207.
- [15] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(1): 29-38.
- [16] Qu HY, Xiao YW, Jiang GH, et al. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia. *Pharm Res*. 2009. 26(4): 958-64.
- [17] 黎东华, 李浪. 他汀类药物对动脉粥样硬化抗炎作用机制的新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(5): 417-420.
- [18] Landsberger M, Jantzen F, Konemann S, et al. Blockade of geranylgeranylation by rosuvastatin upregulates eNOS expression in human venous endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1 005-009.
- [19] Brunetti ND, Maulucci G, Casavecchia GP, et al. Improvement in endothelium dysfunction in diabetics treated with statins: a randomized comparison of atorvastatin 20 mg versus rosuvastatin 10 mg [J]. *J Interv Cardiol*, 2007, 20(6): 481-487.
- [20] Tahara N, Kai H, Ishibashi M, et al. Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(9): 1 825-831.
- [21] Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans [J]. *Circulation*, 2005, 111(18): 2 356-363.
- [22] Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(4): 648-657.
- [23] Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Cerivastatin potentiates nitric oxide release and enos expression through inhibition of isoprenoids synthesis[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2002, 53(4 Pt 1): 585-595.
- [24] Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM, et al. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins [J]. *Circulation*, 2004, 110(7): 856-861.
- [25] Nohria A, Grunert ME, Rikitake Y, et al. Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease [J]. *Circ Res*, 2006, 99(12): 1 426-432.
- [26] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.