

Rho 激酶:他汀类药物抗动脉粥样硬化的重要靶点

孙由静, 张闻多, 汪芳

(卫生部北京医院心内科, 北京市 100730)

[关键词] Rho 激酶; 他汀类药物; 动脉粥样硬化; 多效性

[摘要] 他汀类药物作为抗动脉粥样硬化的经典药物,其降脂外作用即多效性正受到越来越多的关注。近年研究发现,Rho 激酶与他汀类药物多效性密切相关。国外大量研究揭示 Rho 激酶很有可能成为今后心血管疾病治疗的重要靶点。本文结合最新研究进展,概述 Rho 激酶的结构及激活机制,探讨其与动脉粥样硬化的关系及他汀类药物抑制 Rho 激酶活性的循证证据及机制,同时展望 Rho 激酶抑制剂未来在动脉粥样硬化性疾病预防和治疗中的应用前景。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Rho Kinase: Important Targets for the Treatment of Atherosclerosis by Statins

SUN You-Jing, ZHANG Wen-Duo, and WANG Fang

(Department of Cardiology, Beijing Hospital of the Ministry of Health, Beijing 100730, China)

[KEY WORDS] Rho Kinase; Statins; Atherosclerosis; Pleiotropic

[ABSTRACT] As the classic drugs for treatment of atherosclerosis, statins' cholesterol-independent or pleiotropic effects are attracting more and more attention. Recent experimental and clinical studies have indicated the close relationship between Rho kinase and the pleiotropic effects of statins. Moreover, many studies abroad have suggested that the inhibition of Rho kinase could be a promising target for the treatment of cardiovascular disease. In this review, we will summarize the structure and activation of the Rho kinase, discuss the relationship between Rho kinase and atherosclerosis, and illustrate the Evidence-Based evidences and mechanisms of statins' inhibition of Rho kinase, meanwhile, this article will also prospect the therapeutic potential of Rho kinase in the treatment of atherosclerosis and vascular disease in future.

动脉粥样硬化的形成是一个复杂的过程,炎症因子的过度表达和脂质堆积是该过程的主要特点。大量研究证实他汀类药物可以抑制血管炎症反应,修复和改善血管内皮功能,减轻血管重塑,稳定斑块等,进而抑制动脉粥样硬化的形成,这种作用独立于降脂作用外,我们称之为他汀类药物的多效性^[1]。近些年,他汀类药物发挥多效性的机制越来越多地受到研究者们关注,大量基础和临床实验表明他汀类药物这种多效性可能与其通过抑制甲羟戊酸合成途径减少了类异戊二烯化中间产物的合成,特别是焦磷酸香叶酰香叶酯(geranylgeranylpyrophosphate, GGPP)的合成,进而抑制了小 G 蛋白 Rho 的异戊二烯化及其下游靶点 Rho 激酶的激活密切

相关^[2]。

1 Rho 激酶的分子结构与活化机制

Rho 激酶是小 G 蛋白 Rho 相关的螺旋状激酶,属丝氨酸/苏氨酸激酶家族,是蛋白 Rho 重要的下游靶点。其最早是在 20 世纪 90 年代中期分别由来自日本和新加坡的科研小组发现并定义为 Rho-kinase/ROK/ROCK2^[3]。随着研究进展,我们对 Rho 激酶的了解也逐渐清晰。Zhou 和 Liao 等对 Rho 激酶结构进行了研究,认为 Rho 激酶的结构大致可分为三部分:N-末端、中央螺旋卷曲区域、C-末端(图 1)。其中 N-末端主要包含激酶结构域,中央螺旋卷

[收稿日期] 2012-06-18

[作者简介] 孙由静,硕士研究生,主要研究方向为高脂血症药物治疗、超声心动图诊断,E-mail 为 Sunyoujing123@ yahoo. com. cn。张闻多,硕士,副主任医师,主要研究方向为冠心病的介入治疗,E-mail 为 zhangwenduo@ medmail. com. cn。通讯作者汪芳,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为冠心病、高脂血症、心衰等药物治疗以及心血管疾病的超声心动图诊断,E-mail 为 wangfang6505@ yahoo. com. cn。

曲区域包含 Rho-结合域 (Rho-binding domain, RBD), C-末端包含半胱氨酸富含结构域 (cysteine-rich domain, CRD), CRD 位于 PH (pleckstrin homology) 结构域内^[4]。Rho 激酶有两个亚型: ROCK1 和 ROCK2, 两者在总的氨基酸序列中有 65% 的一致性, 在激酶结构域有 92% 的一致性。虽然 ROCK1 和 ROCK2 享有许多共同氨基酸序列, 但研究者通过对小鼠组织的研究发现两者功能及下游靶点并不相同。

研究表明, Rho 激酶的 C-末端是 N-末端激酶结构域的自动调节抑制因子, 故生理条件下 Rho 激酶

处于非激活状态, 只有在一定条件下才被激活。Amano 等^[5]提出, Rho 激酶的激活主要有三种形式: ①经过异戊二烯化的蛋白 Rho 可转移至细胞膜, 继而以 Rho-GTP 的活性形式与 Rho 激酶上 RBD 结合, 使 C-末端 RBD-PH 区域结构发生改变, 导致激酶结构域的“开放”, 激活 Rho 激酶; ②通过花生四烯酸与 PH 结构域结合^[6], 也可使激酶结构域“开放”, 激活 Rho 激酶; ③颗粒酶 B 或切东酶 3 通过裂解 C-末端也可以激活 Rho 激酶。除以上三种途径外, Rho 激酶还能通过蛋白低聚反应使 N-末端发生转磷酸反应而被激活。

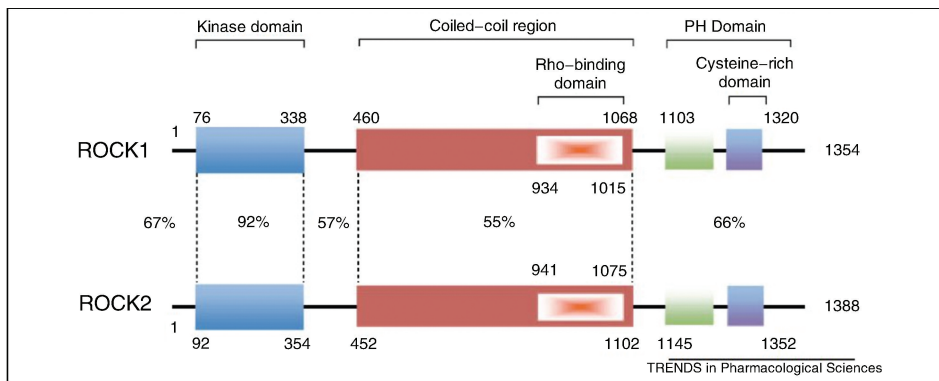


图 1. Rho 激酶的结构

Figure 1. Structure of Rho kinase

2 Rho 激酶与动脉粥样硬化的形成

激活的 Rho 激酶通过作用于它的下游靶点蛋白可介导细胞骨架改变, 诱导动脉粥样硬化形成。研究指出 Rho 激酶的作用靶点主要有肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC)、肌球蛋白结合亚基 (myosin binding subunit, MBS)、ERM 蛋白、LIM 激酶、内收蛋白和肌钙蛋白等^[7]。这些靶点蛋白被磷酸化后可激活信号传导通路, 导致细胞收缩、内皮功能受损、血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖、炎细胞浸润等, 最终促进动脉粥样硬化形成^[8,9]。我们从以下几个方面来阐述 Rho 激酶与动脉粥样硬化形成之间的关系。

2.1 Rho 激酶对细胞的影响

相关研究提示, Rho/Rho 激酶途径可介导 VSMC 收缩、导致内皮功能受损、促进炎症细胞募集以及细胞迁移、增殖、凋亡等过程^[10]。VSMC 收缩主要依赖于 MLC 的磷酸化^[11]。MLC 磷酸化主要依赖 MLC 激酶, 去磷酸化则是依靠 MLC 磷酸酶。而 Rho 激酶可抑制 MLC 磷酸酶中的 MBS, 从而增加

MLC 的磷酸化, 诱导 VSMC 收缩^[12]。在内皮细胞中, 内皮源性一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和由 NO 介导的信号因子都是 Rho/Rho 激酶途径的靶点和效应器, RhoA/Rho 激酶途径可对 NO 的产生起负调控作用, 进而导致内皮功能受损^[13]。另有研究显示, 刺激因子如活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可通过自分泌/旁分泌的生长机制促进 VSMC 增殖。而 ROS 相关的亲环素 A (cyclophilin A, CYPA) 则是通过 Rho/Rho 激酶途径活化进而由 VSMC 分泌的^[14]。由此可见, Rho 激酶可通过影响细胞功能促进动脉粥样硬化形成。

2.2 Rho 激酶对血管的作用

已有研究表明, Rho 激酶对血管内皮功能起负调控作用, 同时还促进血管炎症反应及血管重塑, 加速动脉粥样硬化的发生^[15,16]。Yao 等^[17]在其研究中阐明, 血管内皮功能受损的显著特点是 NO 的生物利用度减低, 其机制可能是内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达下降, eNOS 激活受损, 或 NO 因氧化应激而失活。而大量研究表明, Rho/Rho 激酶途径可负调控 eNOS

的表达和激活。在小鼠模型研究中发现, Rho/Rho 激酶途径的激活可显著抑制肠系膜动脉中 eNOS 的表达和磷酸化^[18]。在人内皮细胞中凝血酶可缩短 eNOS mRNA 半衰期而降低其细胞水平, 其机制也与 Rho/Rho 激酶途径的激活有关^[19]。此外, 有研究证实, 活化的 Rho 激酶能诱导或上调炎症前细胞因子和黏附分子的表达, 从而促进炎症反应和血管重塑^[20]。Sato 等^[21]发现, 他汀类药物或 Rho 激酶抑制剂可以抑制 Rho/Rho 激酶途径, 阻断由 VSMC 分泌的 CYPB, 从而逆转炎症反应和血管重塑。综上所述, Rho 激酶能促进血管炎症反应和血管重塑, 推动动脉粥样硬化形成。

2.3 Rho 激酶和动脉粥样硬化

研究表明, 动脉粥样硬化形成过程中 Rho 激酶活性可显著增加, 而抑制 Rho 激酶活性将降低动脉粥样硬化发生率。孙立群等^[22]研究发现, 动脉粥样硬化灶内 Rho 激酶表达明显增加, 而经 Rho 激酶抑制剂干预后, 病变处 VSMC 增殖减低、Rho 激酶表达下调。另有研究指出^[23], Rho 激酶可促进支架植入后新生内膜增生, 长期抑制 Rho 激酶的表达可能成为防止支架内再狭窄的一种方法。Iso 等^[24]利用球囊扩张猪冠状动脉, 2 周后狭窄造模成功, 实验组给予 Rho 激酶抑制剂 Y-27632, 用血管造影术和血管内超声量化对血管变化进行分析, 结果发现血管损伤处内膜增生、缩窄性重构, Rho 激酶表达显著增加, 而应用 Y-27632 能够抑制冠状动脉球囊血管成形术后缩窄性重构和内膜增生。

Rekhter 等^[25]在对载脂蛋白 E 基因敲除并给予高脂饮食的小鼠模型研究中发现, 使用 Y-27632 可显著减少血管的粥样斑块样损伤, 降低动脉粥样硬化的发生率。在猪模型的研究中同样证实, 长期应用 Rho 激酶抑制剂可抑制冠状动脉粥样斑块形成, 减轻血管损害^[26]。在 LDLR^{-/-} 并给予高脂饮食的小鼠模型中, Mallat 等^[27]将小鼠分组并分别腹腔注射 Y-27632 和生理盐水, 结果发现 Y-27632 组小鼠升主动脉窦和胸主动脉的斑块大小与对照组相比分别下降了 35% 和 29%。此外, Wang 等^[28]发现, ROCK1 缺乏的突变小鼠动脉粥样硬化的发病率比正常小鼠明显降低, 其骨髓巨噬细胞对单核细胞趋化蛋白 1 的趋化性明显受损, 同时摄取脂质成份形成泡沫细胞的能力也显著下降。这表明 ROCK1 很可能是动脉粥样硬化形成的关键因子, 也预示着 ROCK1 将有可能成为今后治疗动脉粥样硬化的重要靶点。综上, Rho 激酶与动脉粥样硬化的形成密切相关, Rho 激酶抑制剂在治疗动脉粥样硬化中可

能存在很大潜力。

3 他汀类药物可以抑制 Rho 激酶活性

近年来, 大量循证医学证据指出, 他汀类药物多效性可能与其抑制 Rho/Rho 激酶信号传导通路密切相关^[29]。

3.1 动物实验和临床试验依据

国内有研究指出, 阿托伐他汀可使低氧性肺动脉高压大鼠的肺动脉平均压显著下降, 同时逆转肺血管重构, 其机制可能与他汀类药物抑制 Rho 激酶活性密切相关^[30]; 瑞舒伐他汀可以通过干预 Rho/Rho 激酶通路抑制血管内皮炎症, 延缓和抑制动脉管腔狭窄^[31]。Kidera 等^[32]研究发现, 他汀类药物能通过干预 Rho/Rho 激酶通路, 抑制黑色素瘤 B16BL6 细胞的迁移、侵袭、黏附和肺转移。Li 等^[33]研究证实, 他汀类药物还可以通过抑制肺动脉 VSMC 中 Rho/Rho 激酶途径, 抑制 MMP-2 分泌。此外, 他汀类药物能降低平滑肌的自主收缩节律^[34], 也与抑制 Rho 激酶活性相关。而关于他汀类药物在人体内对 Rho 激酶活性的抑制, Nohria 等^[35]则在其临床试验中首次给予了证实。该研究以外周血白细胞中 p-MBS 占 t-MBS 的比例来评估 Rho 激酶活性, 结果发现高剂量阿托伐他汀 (80 mg/d) 可显著降低 Rho 激酶活性。该研究第一次证明了在人体内他汀类药物可以抑制 Rho 激酶活性, 具有重要意义。

3.2 他汀抑制 Rho 激酶活性的作用机制

关于他汀类药物对 Rho 激酶的抑制机制, 研究认为很可能是与其抑制小 G 蛋白 Rho 的异戊二烯化相关^[1,7,35]。他汀类药物作为 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 通过抑制胆固醇合成途径中甲羟戊酸的生成, 阻断了其下游类异戊二烯化中间产物, 如焦磷酸法尼酯 (farnesylpyrophosphate, FPP) 和 GGPP 的合成。这些中间产物是重要的脂质附着物, 对细胞转运和一些小 G 蛋白如 Ras、Rho、Rac 等的翻译后修饰有重要作用^[20]。

研究表明, Rho 蛋白在细胞中以两种形式循环存在, 一种是存在于细胞浆的 Rho-GDP 非活化形式, 一种是存在于细胞膜上的 Rho-GTP 活化形式^[4]。Rho 蛋白通过 GGPP 的异戊二烯化后将以 Rho-GTP 活化形式转移至细胞膜, 然后与其下游靶点 Rho 激酶的 RBD 结构域结合进而激活 Rho 激酶^[36]。而他汀类药物通过阻断 GGPP 的合成, 抑制了 Rho 的异戊二烯化, 进而影响了 Rho 激酶的激

活。Hamano 等^[37]在其研究中得出:单独使用他汀类药物时,Rho 蛋白在细胞膜上的含量明显下降;同时使用他汀类药物和甲羟戊酸时,Rho 在细胞膜中的含量可恢复。由此证明了他汀类药物抑制 Rho 激酶活性的机制可能与抑制小 G 蛋白 Rho 的异戊二烯化密切相关。

3.3 他汀在未来使用中的新疑问

研究者预测 Rho 激酶很可能成为今后心血管疾病治疗的重要靶点,而他汀类药物也已证实可以抑制 Rho 激酶活性,那么临床中使用多大剂量的他汀类药物对 Rho 激酶的抑制作用最显著仍需要进一步探讨。ESC/EAS 血脂异常治疗指南^[38]提出,低密度脂蛋白胆固醇水平控制应低于 70 mg/dL。那么临床中应用他汀类药物降脂时,其抑制 Rho 激酶活性的降脂外作用如何?此外,实验中选用的他汀类药物是水溶性还是脂溶性对 Rho 激酶作用程度也有所不同^[39]。因此若想更好地在临床中应用他汀类药物并充分发挥其多效性,更加严格的基础和临床研究势必将成为该领域的研究方向。

4 展望

从动物实验到临床研究均证实,Rho 激酶在心血管疾病的发病过程中发挥着重要作用,而他汀类药物的多效性与抑制 Rho/Rho 激酶途径密切相关。因此,Rho 激酶特异抑制剂很可能成为今后心血管疾病预防和治疗的重要靶点。事实上,一些制药公司已经开始研发 Rho 激酶抑制剂来作为心血管疾病治疗药物。实验研究中常用的 Rho 激酶抑制剂为 Y-27632,而目前唯一被批准应用于人体的 Rho 激酶抑制剂是法舒地尔,其最早是 1995 年在日本用于预防和治疗蛛网膜下腔出血术后的脑血管痉挛^[40]。但它们都不具有亚型特异性,并且在浓度较高时还会结合并作用于其它的激酶^[41]。因此,我们期待在未来的研究中可以见到用于研究 Rho 激酶亚型特异性抑制剂的模型,发现 Rho 激酶亚型的特异性功能,从而为 Rho 激酶抑制剂的研制和临床应用开辟更广阔的道路。

[参考文献]

[1] Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic effects of statins-basic research and clinical perspectives [J]. *Circ J*, 2010, 74 (5): 818-826.
 [2] Wang CY, Liu PY, Liao JK, et al. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results

[J]. *Trends Mol Med*, 2008, 14 (1): 37-44.
 [3] Connolly MJ, Aaronson PI. Key role of the RhoA/Rho kinase system in pulmonary hypertension [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24 (1): 1-14.
 [4] Zhou Q, Gensch C, Liao JK. Rho-associated coiled-coil-forming kinases (ROCKs): potential targets for the treatment of atherosclerosis and vascular disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32 (3): 167-173.
 [5] Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-Kinase/ROCK: A key regulator of the cytoskeleton and cell polarity [J]. *Cytoskeleton*, 2010, 67 (9): 545-554.
 [6] Garcia MC, Ray DM, Lackford B, et al. Arachidonic acid stimulates cell adhesion through a novel p38 MAPK-RhoA signaling pathway that involves heat shock protein 27 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (31): 20 936-945.
 [7] Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301 (2): H 287-296.
 [8] Zhou Q, Liao JK. Rho Kinase: An important mediator of atherosclerosis and vascular disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15 (27): 3 108-115.
 [9] Lauffenburger DA. ROCK in a stiff place [J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3 (112): 112fs12.
 [10] Dong M, Yan BP, Yu CM. Current status of Rho-associated kinases (ROCKs) in coronary atherosclerosis and vasospasm [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2009, 7: 322-330.
 [11] Shimokawa H, Rashid M. Development of Rho-kinase inhibitors for cardiovascular medicine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28 (6): 296-302.
 [12] Rattan S, Phillips BR, Maxwell PJ 4th. RhoA/Rho-kinase: pathophysiologic and therapeutic implications in gastrointestinal smooth muscle tone and relaxation [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138 (1): 13-8. e1-3.
 [13] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY. The Role of Rho/Rho-kinase pathway in the expression of ICAM-1 by linoleic acid in human aortic endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2012, 35 (3): 1 041-048.
 [14] Satoh K, Nigro P, Matoba T, et al. Cyclophilin A enhances vascular oxidative stress and the development of angiotensin II-induced aortic aneurysms [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (6): 649-656.
 [15] Schulz E, Gori T, Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34 (6): 665-673.
 [16] Pinterova M, Kunes J, Zicha J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension [J]. *Physiol Res*, 2011, 60 (3): 381-402.

- [17] Yao L, Romero MJ, Toque HA, et al. The role of RhoA/Rho kinase pathway in endothelial dysfunction[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2010, 1 (4): 165-170.
- [18] Hassona MD, Abouelnaga ZA, Elnakish MT, et al. Vascular hypertrophy-associated hypertension of profilin1 transgenic mouse model leads to functional remodeling of peripheral arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298 (6): H2 112-120.
- [19] Eto M, Barandier C, Rathgeb L, et al. Thrombin suppresses endothelial nitric oxide synthase and upregulates endothelinconverting enzyme-1 expression by distinct pathways: Role of Rho/ROCK and mitogen-activated protein kinase[J]. *Circ Res*, 2001, 89 (7): 583-590.
- [20] Surma M, Wei L, Shi J. Rho kinase as a therapeutic target in cardiovascular disease[J]. *Future Cardiol*, 2011, 7 (5): 657-671.
- [21] Satoh K, Matoba T, Suzuki J, et al. Cyclophilin A mediates vascular remodeling by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Circulation*, 2008, 117 (24): 3 088-098.
- [22] 孙立群, 赵慧颖, 郭功亮, 等. p27Kip1 在大鼠动脉粥样硬化斑块中的表达及法舒地尔的干预作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (12): 961-965.
- [23] 郑辉, 郭富强. Rho/Rho 激酶信号通路与支架内再狭窄的研究[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21 (2): 172-175.
- [24] Iso Y, Suzuki H, Sato T, et al. Rho-kinase inhibitor suppressed restenosis in porcine coronary balloon angioplasty [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106: 103-110.
- [25] Rekhter M, Chandrasekhar K, Gifford-Moore D, et al. Immunohistochemical analysis of target proteins of Rho-kinase in a mouse model of accelerated atherosclerosis[J]. *Exp Clin Cardiol*, 2007, 12 (4): 169-174.
- [26] Shimokawa H, Morishige K, Miyata K, et al. Long-term inhibition of Rho-kinase induces a regression of arteriosclerotic coronary lesions in a porcine model in vivo[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51 (1): 169-177.
- [27] Mallat Z, Gojova A, Sauzeau V, et al. Rho-associated protein kinase contributes to early atherosclerotic lesion formation in mice [J]. *Circ Res*, 2003, 93 (9): 884-888.
- [28] Wang HW, Liu PY, Oyama N, et al. Deficiency of ROCK1 in bone marrow-derived cells protects against atherosclerosis in LDLR^{-/-} mice[J]. *FASEB J*, 2008, 22 (10): 3 561-570.
- [29] 赵艳, 杜冠华, 王少华. Rho/Rho 激酶信号转导通路与他汀类药物[J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27 (10): 786-790.
- [30] 代丽, 吴尚洁. 阿托伐他汀抑制 RhoA/Rho 激酶活性逆转低氧性肺动脉高压大鼠肺动脉高压和肺血管重构[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36 (1): 58-63.
- [31] 张曼, 佟浩, 孙晓. 瑞舒伐他汀对糖尿病合并冠心病大鼠动脉粥样硬化 Rho 激酶表达的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12 (3): 248-251.
- [32] Kidera Y, Tsubaki M, Yamazoe Y, et al. Reduction of lung metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse melanoma by statin-induced blockade of the Rho/Rho-associated coiled-coil containing protein kinase pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 127.
- [33] Li M, Li Z, Sun X. Statins suppress MMP2 secretion via inactivation of RhoA/ROCK pathway in pulmonary vascular smooth muscles cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591 (1-3): 219-223.
- [34] Satish Rattan. 3-Hydroxymethyl coenzyme A reductase inhibition attenuates spontaneous smooth muscle tone via RhoA/ROCK pathway regulated by RhoA prenylation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298 (6): G962-G969.
- [35] Nohria A, Prsic A, Liu PY, et al. Statins inhibit Rho kinase activity in patients with atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205 (2): 517-521.
- [36] Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 89-118.
- [37] Hamano T, Yen SH, Gendron T, et al. Pitavastatin decreases tau levels via the inactivation of Rho/ROCK[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 (10): 2 306-320.
- [38] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS) [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217 (1): 3-46.
- [39] 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.
- [40] Olson MF. Applications for ROCK kinase inhibition[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20 (2): 242-248.
- [41] Hahmann C, Schroeter T. Rho-kinase inhibitors as therapeutics: from pan inhibition to isoform selectivity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67 (2): 171-177.

(此文编辑 文玉珊)