

RhoA/ROCK 信号通路与动脉粥样硬化关系的研究进展

马逸杰, 廖意娟, 饶泽华, 宋家薇, 岳增辉
(湖南中医药大学针灸推拿学院, 湖南省长沙市 410208)

[关键词] 动脉粥样硬化; RhoA/ROCK 信号通路; 内皮功能; 血管平滑肌细胞; 血小板; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化是一种常见的全身性血管疾病,同时也是多种急性心血管疾病的病理基础。而急性心血管疾病的死亡率高,严重危害人们的生命健康。近年来,越来越多的研究表明 RhoA/ROCK 信号通路与动脉粥样硬化的形成有密切联系。抑制 RhoA/ROCK 信号通路可以通过稳定血管内皮功能、抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移、抑制血管钙化、调控炎症细胞聚集以及抑制血小板增殖变形来延缓或抑制动脉粥样硬化的形成。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between RhoA/ROCK signaling pathway and atherosclerosis

MA Yijie, LIAO Yijuan, RAO Zehua, SONG Jiawei, YUE Zenghui

(College of Acupuncture-moxibustion and Massage, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; RhoA/ROCK signaling pathway; endothelial function; vascular smooth muscle cells; platelet; inflammation

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a common systemic vascular disease, and it is also the pathological basis of a variety of acute cardiovascular diseases. Acute cardiovascular disease has a high mortality rate, which seriously endangers people's life and health. In recent years, more and more studies have shown that the RhoA/ROCK signaling pathway is closely related to atherosclerosis. Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway can delay or inhibit the formation and pathological changes of atherosclerosis by stabilizing vascular endothelial function, inhibiting the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells, inhibiting vascular calcification, regulating inflammatory cell aggregation, and inhibiting platelet proliferation and deformation.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以血管变窄、变厚、变硬为特点的一种临床常见血管性疾病,其本质上是因血管内炎症与再生导致的。据统计,心血管疾病已经成为威胁人类生命健康和生活质量的重要原因之一^[1]。其中 As 是多种心血管疾病形成的病理基础,也是心血管疾病发病率和致死率大幅度升高的主要原因^[2]。近年来,有许多研究表明 As 的形成与 Ras 同源物基因组成员 A (ras homolog gene family member A, RhoA)/Rho 相关卷曲形成蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK)细胞信号通路的激活有着密切的联系^[3]。因此,本文将结合 RhoA/ROCK 信号通路来探讨该通路与 As 形成之间的联系。

1 RhoA/ROCK 信号通路

1.1 Rho GTPase、RhoA 和 ROCK

Rho GTPase 亚家族中约包括 20 多个成员。依据其结构以及在细胞内发挥的作用,可大致分为 5 类:Rho 亚家族、Rac 亚家族、Cdc42 亚家族、Rnd 亚家族和 BTB 亚家族^[4]。其中 RhoA 属于 Rho 亚家族其中一员,主要与纤维组织的形成及局部产物黏附有关^[4]。ROCK 是 RhoA 下游靶向蛋白之一。ROCK 有两个亚型——ROCK1 和 ROCK2。ROCK 的羧基末端区域包括 pleckstrin 同源区(pleckstrin homology, PH)和 Rho 结合域(Rho-binding domain, RBD)两个部分,这两个部分是氨基酸激酶结构域

[收稿日期] 2020-12-25

[修回日期] 2021-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874430)

[作者简介] 马逸杰,硕士研究生,研究方向为针灸治病临床及作用机制相关研究,E-mail 为 18811532055@163.com。通信作者岳增辉,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为针灸治病临床及作用机制相关研究,E-mail 为 624755064@qq.com。

的自动调节抑制剂。ROCK 分布于全身组织,其中 ROCK1 主要分布于肝、肺、脾和睾丸中,而 ROCK2 主要分布于脑、心脏和肌肉中^[5]。

1.2 RhoA/ROCK 通路的激活与抑制

RhoA 的激活与抑制主要受到三种蛋白的调节:GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)、鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)和鸟嘌呤离解抑制剂(guanine dissociation inhibitor, GDI)^[6-7]。当 RhoA 与 GTP 结合处于激活状态时,GAP 可以将 GTP 水解为 GDP 来抑制 RhoA 的激活;而当 RhoA 与 GDP 结合形成抑制状态时,GEF 可以催化 GDP 形成 GTP 来激活 RhoA^[8]。GDI 通过与异戊二烯基结合,阻止 RhoA 发生膜转移^[8]。

当 Rho 被激活时,其下游靶向因子 ROCK 也被激活。ROCK 的 RBD 与活化的 RhoA 发生相互作用,从而增加 ROCK 活性。当 RhoA 与 RBD 结合时,ROCK 的环状结构打开,N 端激酶结构域被暴露出来,同时 N 端激酶被激活,最终导致 ROCK 处于活化状态^[6]。此外,ROCK 也可以通过花生四烯酸与 PH 结构域结合,或 Caspase-2 或 Caspase-3 或颗粒酶 B 诱导 C 末端裂解,导致 ROCK 激活^[6]。而当 ROCK 被激活后,可以磷酸化多种下游靶向蛋白。其下游靶蛋白有很多,其中包括肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)、肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)、埃兹蛋白/根蛋白/膜突蛋白复合物(ezrin/rootin/membrin complex, ERM)、内收蛋白和 LIM 激酶等^[9-10]。

2 RhoA/ROCK 信号通路与 As 的形成

As 的产生过程主要经历动脉血管内膜上脂质或血液成分的沉积、平滑肌细胞迁移增殖、钙质沉着、粥样斑块形成、斑块破裂形成血栓等过程。此过程的发生发展则受到内皮功能损伤、炎症细胞聚集以及胆固醇代谢的影响。

2.1 RhoA/ROCK 信号通路调节血管内皮功能

血管内皮细胞是介于血流和血管壁组织之间的一层单核细胞,其可以通过自分泌、内分泌和旁分泌三种途径分泌一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素(endothelin, ET)等一系列血管活性物质,发挥调节血管张力、抗血栓形成、抑制平滑肌细胞增殖及血管壁炎症反应等功能^[11]。NO 生物利用度的提高在一定范围内取决于内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达^[12]。

有研究发现 eNOS 的激活与抑制是受到 eNOS 上 Ser1177 位点及 Thr495 位点磷酸化的调控。eNOS 上 Ser1177 位点的磷酸化使 eNOS 活性增加,而 Thr495 位点的磷酸化导致 eNOS 活性降低^[13]。而 RhoA/ROCK 信号通路可以通过 PI3K/Akt 信号通路促进 Ser1177 位点磷酸化,同时抑制 Thr495 位点磷酸化,进而抑制 eNOS 激活^[13]。Li 等^[13]发现慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)可以通过激活 RhoA/ROCK 信号通路抑制 eNOS 蛋白的表达,最终导致大鼠主动脉中 NO 的含量减少,影响血管内皮功能。Cao 等^[12]发现高盐培养基显著提高不对称性二甲基精氨酸的浓度、蛋白精氨酸甲基转移酶 1 和 RhoA 的表达以及 ROCK 的活性,并下调 eNOS 的表达。此外,许多研究表明 RhoA/ROCK 信号通路可以通过调控肌动蛋白细胞骨架,参与调节 eNOS mRNA 的半衰期,进而调节 eNOS 的表达^[14]。ROCK 抑制剂可以延长 eNOS mRNA 的生物学半衰期,从而增加 eNOS 的表达^[13]。Qi 等^[15]发现四羟基糖苷(tetrahydroxy stilbene glucoside, TSG)可以通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路,抑制肌动蛋白细胞骨架重组,进而降低内皮细胞毒性,影响内皮功能。综上可知,RhoA/ROCK 信号通路可以通过调节 eNOS 的表达和活性、NO 的生物利用度以及肌动蛋白细胞骨架重组,最终起到调节血管内皮功能的作用。

2.2 RhoA/ROCK 信号通路调节血管平滑肌细胞增殖和迁移

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的异常增殖会导致血管壁增厚,管腔狭窄,进而促进 As 的形成和发展。目前,许多研究都已证实 RhoA/ROCK 通路在诱导 VSMC 增殖方面发挥了重要作用。Cui 等^[16]研究发现通过上调 lncRNA 430945 激活 RhoA/ROCK 信号通路从而促进 VSMC 增殖。此外,ROCK 可以通过 MLC 磷酸酶促进 MLC 磷酸化,使中间细丝蛋白的头部结构域磷酸化,进而促进卵裂沟形成。卵裂沟的形成是细胞进行分裂时重要的步骤之一,促进卵裂沟的形成有助于加速细胞分裂的进行^[17]。Tang 等^[17]通过实验证实 ROCK 能促进细胞周期从 G0/G1 向 S 期的转变,加速血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)介导的 VSMC 增殖。综上可知,RhoA/ROCK 信号通路的激活会缩短 VSMC 分裂中 G0/G1 期向 S 期转变的时间,促进 VSMC 进行细胞分裂,最终促进 VSMC 增殖。而 VSMC 的大量增殖导致血管壁增厚,血管狭窄,进而影响 As 的形成。

近年来,许多研究表明 As 的形成与 VSMC 从血管中膜迁移至内膜有密切的关系。而 RhoA/ROCK 信号通路可以通过重组细胞骨架——肌动蛋白丝 (actin filament, F-actin) 来调节 VSMC 的迁移。Xiong 等^[18]发现高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 可以通过 cAMP/PKA/RhoA/ROCK2 信号通路抑制血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的 VSMC 增殖和迁移。Qi 等^[19]通过实验证实 RhoA/ROCK 通路参与小鼠 Ang II 介导的 VSMC 迁移和去分化。此外,在 PDGF 的诱导下,蛋白激酶 A 和 RhoA/ROCK 信号通路会对 VSMC 的迁移产生影响^[20]。杨嫣华等^[20]发现细胞经过 PDGF 处理后,活性 RhoA 水平明显增加,且促进 VSMC 迁移。PDGF 诱导的 VSMC 迁移是通过影响波形蛋白的生成来实现的。在 PDGF 诱导的 VSMC 迁移模型中,如果细胞内波形蛋白含量增加,则促进 VSMC 迁移;如细胞内波形蛋白含量减少,则抑制 VSMC 迁移^[17]。此外,ROCK 还能通过激活肌球蛋白轻链激酶使 MLC 磷酸化,引起肌球蛋白收缩,从而导致 VSMC 迁移^[18]。因此,激活 RhoA/ROCK 信号通路可以通过调节 F-actin、波形蛋白含量和肌球蛋白收缩来促进 VSMC 迁移,从而促进 As 形成。

2.3 RhoA/ROCK 通路调节血管钙化

血管钙化是 As 常见的晚期并发症,主要表现为血管壁僵硬性增加,顺应性降低,易诱导血栓形成及斑块破裂。血管钙化是由于骨软骨细胞在血管壁上异位沉积磷酸钙晶体而导致的^[21]。而骨软骨细胞主要是由 VSMC 分化而来,该过程由 Runt 相关的转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 所介导^[22]。Tsuda 等^[23]发现抑制 RhoA/ROCK 信号通路,可以抑制亲环素 A 的分泌与 Runx2 的表达,最终起到抑制血管钙化的作用。Ngai 等^[24]通过实验观察到 RhoA 的活性和肌球蛋白收缩力是 Runx2 核定位和表达的正向调节剂,通过活化 RhoA 可以促进血管钙化。此外,Ngai 等^[24]提出盘状结构域受体 1 (discoidin domain receptor 1, DDR1) 可以通过激活 RhoA/ROCK 通路来调节肌动蛋白细胞骨架进而上调 DDR1 水平,从而促进 VSMC 钙化,导致血管弹性下降,促进 As 形成。

2.4 RhoA/ROCK 信号通路调节血管炎症

As 从无症状性病变发生到复杂易损斑块形成的过程中,都有许多炎症细胞和炎性因子的参与。其中,白细胞与巨噬细胞等免疫细胞会促进血管内的炎症反应,加速 As 后期斑块的形成。Dong 等^[25]研究发现环氧二十碳三烯酸 (epoxyeicosatrienoic

acid, EET) 可以通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路抑制白细胞的产生和聚集,从而起到抗炎作用。Rao 等^[26]研究发现 RhoA/ROCK 通路参与调控巨噬细胞等炎症相关细胞向内皮迁移,造成血管内持续的炎症反应。此外,该实验还发现 ROCK 抑制剂可以有效减少糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 诱导的细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的分泌^[26]。Takeda 等^[27]提出 ROCK 可以参与调控炎性细胞因子、受体以及黏附分子。Strassheim 等^[28]提出激活 RhoA/ROCK 通路可促进 VSMC、心肌细胞和单核细胞等产生相关炎症介质。因此,RhoA/ROCK 信号通路可以通过调节炎症细胞、炎性因子和趋化因子的产生和聚集,影响 As 的形成和发展。

2.5 RhoA/ROCK 信号通路调节巨噬细胞功能

巨噬细胞可依据不同微环境分为 M1 和 M2 两型。M1 型巨噬细胞可以通过促进炎性因子的分泌加剧血管内炎症反应,而 M2 型则能抑制炎症反应,稳定 As 斑块^[29]。Do 等^[30]通过实验发现,miR-511-3p 可以通过 RhoA/ROCK 信号通路促进 M1 型巨噬细胞极化,诱导炎症的发生。Saclier 等^[31]研究证实抑制 RhoA/ROCK 1 信号通路能促进转录因子 Nifx 的表达,进而促进抗炎表型即 M2 型巨噬细胞的生成。另外,刘艳宾等^[32]提出 RhoA/ROCK 信号通路能控制泡沫细胞的形成,激活该通路能促使巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞。Fuster 等^[33]提出丝氨酸 10 上的 P27 磷酸化不足将激活 RhoA/ROCK 信号通路,进而产生大量的巨噬细胞来源的泡沫细胞,促进 As 形成。此外,Bao 等^[34]研究发现巨噬细胞吞噬能力的改变与细胞骨架重组以及 PI3K/mTOR/RhoA 信号通路相关。因此,RhoA/ROCK 信号通路的激活可以促进 M1 型巨噬细胞的产生、巨噬细胞的迁移以及泡沫细胞的形成,最终影响 As 的形成。

2.6 RhoA/ROCK 信号通路调节胆固醇代谢

研究已证实巨噬细胞胆固醇输入与输出失衡是导致巨噬细胞转变为泡沫细胞的关键,而泡沫细胞的形成是 As 形成的重要原因之一。研究表明胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 是调节泡沫细胞内脂质平衡的关键步骤。ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 可将胞内游离的胆固醇转运到细胞外与高密度脂蛋白相结合,然后转运回肝脏代谢为胆汁酸排出。激活 RhoA 可以提高 ABCA1 的稳定性,促进胆固醇外排^[35]。抑制 RhoA 活性可以通过激活过

氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 和肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 进而促进 ABCA1 表达, 促进胆固醇外排^[36]。Omar 等^[37] 通过实验发现 GGTase-I 可激活 RhoA/ROCK 信号通路促进 RCT 同时导致血管内炎症进一步加剧。因此, RhoA/ROCK 信号通路可能在不同程度的 As 中发挥不同的作用, 其具体影响仍有待进一步深入研究。

2.7 RhoA/ROCK 信号通路调节血小板功能

当内皮功能正常时, 内皮产生的血小板抑制剂有助于在健康的脉管系统中维持血小板的静止状态。然而, 在血管受损时, 血小板被激活, 从而导致 As 后期的血栓形成。近年来, 有研究表明 ROCK2 与血小板的形成以及血栓的形成有密切关系。细胞内 ROCK2 的缺失导致血小板减少, 血小板活性降低, 同时使得血栓的稳定性下降^[38]。因此, 如果 ROCK 通路被激活, ROCK2 含量增加将促进血栓的形成^[38]。此外, Atkinson 等^[39] 提出 NO 可以通过肌动蛋白细胞骨架抑制血小板增殖扩散, 从而控制血栓的形成, 而 NO 的生物活性受到 RhoA/ROCK 通路的调节, 因此, RhoA/ROCK 通路可以通过调节 NO 的活性影响血小板的生成, 进而减少 As 后期血栓的形成。而 Kim 等^[40] 提出 RhoA 可以介导肌动蛋白动态变化和血小板形状变化, 从而增强血小板对激活刺激物的反应性, 最终导致 As 后期血栓形成的风险增加。RhoA/ROCK 通路可通过影响血小板中肌动蛋白细胞骨架变化来调控血小板的增殖和变形, 进而影响 As 晚期血栓的形成。

3 ROCK 抑制剂

RhoA/ROCK 信号通路在 As 中的作用主要是通过激活 ROCK 从而激活下游相关靶向分子来进行, 因此只要抑制 ROCK 的活性, 该信号通路就无法发挥作用。而 ROCK 的激活是通过与 ATP 结合形成活化状态来实现。ROCK 抑制剂是一种类似 ATP 的小分子, 这些小分子容易与 ROCK 结合, 占据 ROCK 与 ATP 的结合位点, 阻止其与 ATP 结合, 从而抑制 ROCK 的激活。到目前为止, 一共发现四类 ROCK 抑制剂^[41], 包括异喹啉类、4-氨基吡啶类、吡啶类以及酰胺和脲类。其中, 以异喹啉类中的法舒地儿和 4-氨基吡啶类中的 Y-27632 最为常见。法舒地儿是最早发现的小分子 ROCK 抑制剂, 也是目前唯一上市 ROCK 抑制剂。法舒地儿临床主要用于治疗脑神经痉挛与蛛网膜下隙出血^[41], 而在

As 等心血管疾病的临床治疗中尚未得到广泛应用。虽有少量临床研究证实法舒地儿与 Y-27632 在抑制 VSMC 过度收缩、血管炎性细胞聚集以及内皮功能障碍方面有显著作用^[42], 但是关于 ROCK 抑制剂在 As 等心血管疾病中的前瞻性临床实验尚未开展, 因此其安全性与有效性仍有待进一步临床实验观察^[43]。

4 结 语

越来越多的研究表明 RhoA/ROCK 信号通路与 As 密切相关。在 As 早期, RhoA/ROCK 信号通路的激活会促进血管内皮功能损伤以及 VSMC 的增殖与迁移, 使血管内壁不断增生变厚, 管腔狭窄, 进而影响血流通过速度。在 As 形成晚期, RhoA/ROCK 信号通路可以通过促进血管钙化使血管弹性下降, 促进血小板的增殖和变形来促进血栓形成。此外, 该通路还能通过调节白细胞与巨噬细胞的集聚和分化、炎症因子的分泌以及胆固醇代谢使血管长期处于炎症反应状态, 加速 As 病变。抑制 RhoA/ROCK 信号通路的激活有助于预防 As, 延缓 As 晚期并发症的出现, 并有效降低心血管疾病的死亡率。

[参考文献]

- [1] ROTH G A, JOHNSON C, ABAJOBIR A A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 1-25.
- [2] 孔博, 程诗尧, 费洪文. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者动脉粥样硬化性狭窄的临床特点分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2018, 24(6): 617-620.
- [3] ZHOU Q, GENSCHE C, LIAO J K. 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.
- [4] GUAN X, GUAN XAD-PATHOLOGY DEPARTMENT L U, DONG C, et al. Rho GTPases and related signaling complexes in cell migration and invasion[J]. Exp Cell Res, 2020, 388(1): 111824.
- [5] 薛万腾, 吕志慧, 高向向, 等. RhoA/ROCK 信号通路与心肌梗死关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1282-1285.
- [6] SECCIA T M, RIGATO M, RAVAROTTO V, et al. ROCK (RhoA/Rho kinase) in cardiovascular-renal pathophysiology: a review of new advancements[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1328.
- [7] AL-KOUSSA H, ATAT O E, JAAFAR L, et al. The role of Rho GTPases in motility and invasion of glioblastoma cells[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2020: 9274016.
- [8] LAWSON C D, RIDLEY A J. Rho GTPase signaling complexes in cell migration and invasion[J]. J Cell Biol, 2018, 217(2): 447-457.
- [9] 韩佳寅, 易艳, 梁爱华, 等. Rho/ROCK 信号通路研究进展[J]. 药理学报, 2016, 51(6): 853-859.
- [10] 王柳, 韩芮, 谢俊雄, 等. RhoA/ROCK 信号通路在骨性关节炎中的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(5): 331-336.
- [11] 马欣, 李旭豪, 薛玺情, 等. 艾灸治疗动脉粥样硬化作用机制

- 的实验研究进展[J]. 西部中医药, 2020, 33(7): 147-151.
- [12] CAO Y, FANG Y, MU J, et al. High salt medium activates RhoA/ROCK and downregulates eNOS expression via the upregulation of ADMA[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 606-612.
- [13] LI J R, ZHAO Y S, CHANG Y, et al. Fasudil improves endothelial dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia through RhoA/ROCK/NFATc3 pathway[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195604.
- [14] 皇甫海全. 基于 RhoA/Rock1 信号通路探讨养心汤对大鼠血管内皮损伤的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [15] QI Y, LIANG X, HU X, et al. Tetrahydroxystilbene glucoside protects against LPS-induced endothelial dysfunction via inhibiting RhoA/ROCK signaling and F-actin remodeling[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2020, 39(5): 407-417.
- [16] CUI C, WANG X, SHANG X M, et al. lncRNA 430945 promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via the ROR2/RhoA signaling pathway in atherosclerosis[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6): 4663-4672.
- [17] TANG L, DAI F, LIU Y, et al. RhoA/ROCK signaling regulates smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling via the JNK pathway and vimentin cytoskeleton[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133: 201-212.
- [18] XIONG Q F, FAN S H, ZHANG X, et al. GLP-1 attenuates AngII-induced proliferation and migration in rat aorta smooth muscle cells via inhibition of the RhoA/ROCK2 signaling pathway[J]. *Pharmazie*, 2018, 73(12): 692-699.
- [19] QI Y, LIANG X, DAI F, et al. RhoA/ROCK pathway activation is regulated by AT1 receptor and participates in smooth muscle migration and dedifferentiation via promoting actin cytoskeleton polymerization[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5398.
- [20] 杨嫣华, 何君宏, 李锋, 等. IL-38 拮抗 RhoA/ROCK 信号抑制 PDGF-BB 诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移[J]. *免疫学杂志*, 2020, 36(3): 235-240.
- [21] NGAI D, LINO M, BENDECK M P. Cell-matrix interactions and matricrine signaling in the pathogenesis of vascular calcification[Z], 2018: 174.
- [22] SUN Y, BYON C H, YUAN K, et al. Smooth muscle cell-specific Runx2 deficiency inhibits vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2012, 111(5): 543-552.
- [23] TSUDA T, IMANISHI M, OOGOSHI M, et al. Rho-associated protein kinase and cyclophilin a are involved in inorganic phosphate-induced calcification signaling in vascular smooth muscle cells[J]. *J Pharmacol Sci*, 2020, 142(3): 109-115.
- [24] NGAI D, LINO M, ROTHENBERG K, et al. DDR1 (discoidin domain receptor-1)-RhoA (Ras homolog family member a) axis senses matrix stiffness to promote vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1763-1776.
- [25] DONG R, HU D, YANG Y, et al. EETs reduces LPS-induced hyperpermeability by targeting GRP78 mediated Src activation and subsequent Rho/ROCK signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50958-50971.
- [26] RAO J, YE Z, TANG H, et al. The RhoA/ROCK pathway ameliorates adhesion and inflammatory infiltration induced by AGEs in glomerular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 39727.
- [27] TAKEDA Y, MATOBA K, KAWANAMI D, et al. ROCK2 regulates monocyte migration and cell to cell adhesion in vascular endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1331.
- [28] STRASSHEIM D, GERASIMOVSKAYA E, IRWIN D, et al. RhoGTPase in vascular disease[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 551.
- [29] 黄科, 周瑶瑶. 姜黄素通过影响巨噬细胞的极性延缓动脉粥样硬化进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5): 386-390.
- [30] DO D C, MU J, KE X, et al. miR-511-3p protects against cockroach allergen-induced lung inflammation by antagonizing CCL2[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(20): 126832.
- [31] SACLIER M, LAPI M, BONFANTI C, et al. The transcription factor Nfix requires RhoA-ROCK1 dependent phagocytosis to mediate macrophage skewing during skeletal muscle regeneration[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 708.
- [32] 刘艳宾, 秦洁洁, 杨树涵, 等. 基于“IL-34”-Rho/Rock 信号通路探讨生地黄水煎总提取物对动脉粥样硬化的作用分析[J]. *中国药理学杂志*, 2019, 54(8): 624-631.
- [33] FUSTER J J, GONZÁLEZ-NAVARRO H, VINUÉ A, et al. Deficient P27 phosphorylation at serine 10 increases macrophage foam cell formation and aggravates atherosclerosis through a proliferation-independent mechanism[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2455-2463.
- [34] BAO H R, CHEN J L, LI F, et al. Relationship between PI3K/mTOR/RhoA pathway-regulated cytoskeletal rearrangements and phagocytic capacity of macrophages[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 53(7): e9207.
- [35] OKUHIRA K, FITZGERALD M L, TAMEHIRO N, et al. Binding of PDZ-RhoGEF to ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) induces cholesterol efflux through RhoA activation and prevention of transporter degradation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(21): 16369-16377.
- [36] MEDINA M W, THEUSCH E, NAIDOO D, et al. RhoA is a modulator of the cholesterol-lowering effects of statin[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(11): e1003058.
- [37] OMAR M K, MURALI K A, KRISTINA S, et al. Targeting GG-Tase-I activates RHOA, increases macrophage reverse cholesterol transport, and reduces atherosclerosis in mice[J]. *Circulation*, 2013, 127(7): 782-790.
- [38] FILEP J G. Context-dependent signalling in platelets in vascular diseases; ROCK2 around thrombosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(11): 1267-1269.
- [39] ATKINSON L, YUSUF M Z, ABURIMA A, et al. Reversal of stress fibre formation by nitric oxide mediated RhoA inhibition leads to reduction in the height of preformed thrombi[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3032.
- [40] KIM K, SHIN E K, CHUNG J H, et al. Arsenic induces platelet shape change through altering focal adhesion kinase-mediated actin dynamics, contributing to increased platelet reactivity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020, 391: 114912.
- [41] 李航, 张明杰, 王东华, 等. Rho 激酶抑制剂的研究进展[J]. *化学研究与应用*, 2021, 33(2): 218-229.
- [42] 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.
- [43] SHIMIZU T, LIAO J K. Rho kinases and cardiac remodeling[J]. *Circ J*, 2016, 80(7): 1491-1498.
- (此文编辑 秦旭平)