

# RhoA/ROCK 信号通路与心肌梗死关系的研究进展

薛万腾 吕志慧 高向向 黄帅 王营忠

(延安大学附属医院, 陕西 延安 716000)

**【摘要】** 心肌梗死是心血管疾病死亡的主要原因。其发病机制尚未完全阐明, 研究发现 RhoA/ROCK 信号通路在内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激、内质网应激和细胞凋亡等过程中起关键作用, 与心肌梗死的发生和发展紧密相关。ROCK 抑制剂也为心肌梗死的治疗提供了一条新思路。现就近年 RhoA/ROCK 信号通路在心肌梗死中的发病机制做一综述。

**【关键词】** RhoA/ROCK 信号通路; 心肌梗死; ROCK 抑制剂

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.025

## RhoA/ROCK Signaling Pathway in Myocardial Infarction

XUE Wanteng, LÜ Zhihui, GAO Xiangxiang, HUANG Shuai, WANG Yingzhong

(The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi, China)

**【Abstract】** Myocardial infarction is the main cause of death from cardiovascular disease. Its pathogenesis has not been fully elucidated. The research found that RhoA/ROCK signaling pathway is related to the occurrence and development of myocardial infarction in endothelial dysfunction, inflammatory response, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis. Furthermore ROCK inhibitor display a new approach for the treatment of myocardial infarction. This article reviews the pathogenesis of RhoA/ROCK signaling pathway in myocardial infarction.

**【Key words】** RhoA/ROCK signaling pathway; Myocardial infarction; ROCK inhibitors

RhoA 是 Ras 基因同源家族蛋白, 大量研究表明 RhoA/ROCK 信号通路在细胞调控过程中作为“开关”参与转录、细胞骨架的重组、调控细胞增殖、分化。激活 RhoA 介导其下游信号分子 Rho 相关激酶 (Rho-associated kinases, ROCK) 参与动脉粥样硬化、血管平滑肌痉挛、内皮细胞黏附和炎症反应等心肌梗死发病机制。ROCK 的过表达与心肌梗死的预后呈正相关。近年来, 通过抑制 ROCK 的表达治疗心肌梗死的相关研究成为热点。现针对 RhoA/ROCK 信号通路与心肌梗死关系的研究进展做一综述。

### 1 RhoA/ROCK 信号通路概述

#### 1.1 RhoA

RhoA 是一种小分子蛋白质, 由 Rho 基因编码, 属于 Rho 蛋白家族成员。目前已发现的 Rho 蛋白有 20 多种, 其中 RhoA 是 Rho 蛋白家族中目前为止研究最为透彻的成员之一。其本质为鸟苷三磷酸 (guanosine

triphosphate, GTP) 结合蛋白, 具有 GTP 酶的活性<sup>[1]</sup>。RhoA 在信号从膜受体向细胞内下游效应器转导过程中起关键作用, 其扮演分子开关的作用。在鸟嘌呤核苷酸转换因子的作用下在 GTP 结合活化形式与鸟苷二磷酸结合失活形式之间相互转化。此外 GTP 酶激活蛋白和鸟苷二磷酸解离抑制因子在 RhoA 的活化过程中也起重要作用<sup>[2-3]</sup>。

#### 1.2 ROCK

ROCK 是 RhoA 蛋白最早发现的下游效应分子, 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。ROCK 为氨基端激酶的催化结构域以及 Rho 结合结构域的卷曲螺旋结构域和羧基端 PH 结构域形成的环状结构。当与 GTP 偶联后的 RhoA 在生理状态下被激活时, RhoA 与 Rho 结合结构域的卷曲螺旋结构域结合使 ROCK 结构改变暴露活性中心, 进入活化状态。ROCK 1 (ROCK $\beta$ ) 和 ROCK2 (ROCK $\alpha$ ) 是 ROCK 的两种亚型, 二者在蛋

白质一级结构具有 64% 的同源,激酶结构区的同源性达 92%<sup>[4]</sup>。其中 ROCK1 更多地表达于肺、肝、脾、肾和睾丸,而心和脑主要表达 ROCK2<sup>[5]</sup>。

## 2 RhoA/ROCK 信号通路的生物学特性

RhoA/ROCK 信号通路是调控肌动蛋白骨架组装、细胞生长、迁移和凋亡的重要途径。目前为止发现众多 ROCK 的作用底物中肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)、肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain phosphatase, MLCP)以及肌球蛋白结合亚基是 ROCK 最主要的作用底物,ROCK 与 MLC 结合直接使 MLC 磷酸化同时抑制 MLCP 活性,使 MLC 去磷酸化减弱,间接增加 MLC 磷酸化,大量 MLC 磷酸化激动肌球蛋白,调控细胞骨架。RhoA/ROCK 信号通路在心血管系统还具有以下的生理特点:(1)抑制血管内皮分泌内源性 NO,拮抗  $\text{Ca}^{2+}$  的脱敏作用,加重血管收缩或痉挛<sup>[6-7]</sup>;(2)诱导巨噬细胞分化,导致动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>;(3)参与炎症因子的活化、聚集,加重心肌缺血损伤后内皮细胞的炎症反应<sup>[9]</sup>。

## 3 RhoA/ROCK 与心肌梗死

### 3.1 RhoA/ROCK 与巨噬细胞分化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)被证实为心肌梗死的独立危险因素,巨噬细胞为 AS 中含量最丰富的免疫细胞,参与斑块形成至斑块破裂的全过程。研究表明巨噬细胞中 SR-A 受体参与了血管内脂质的累积,参与泡沫细胞形成,启动 AS 过程。CD68 受体已经确定为巨噬细胞特异性分子标志物<sup>[10]</sup>。Yang 等采用 100 ng/mL 丙二醇甲醚醋酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)介导巨噬细胞从 U937 细胞体外分化。Western blot 分析表明,经 PMA 处理后 ROCK1、ROCK2 和 MYPT1 的磷酸化均明显增强;RhoA 的活性显著增强。Yang 等<sup>[11]</sup>通过 siRNA 技术在 U937 细胞中成功抑制了 ROCK1 和 ROCK2 的表达。结果在 PMA 诱导的 U937 细胞中,RhoA、ROCK1 和 ROCK2 的抑制明显降低了巨噬细胞的分化和 CD68、SR-A 的表达,说明 PMA 通过激活 RhoA/ROCK 信号通路促进巨噬细胞的分化,进一步介导 SR-A 受体进而加速 AS 的发展。

### 3.2 RhoA/ROCK 在血管内皮、平滑肌功能障碍中的作用

血管内皮细胞暴露于血液中,是保护血管的重要屏障,在维持血管结构与功能中起重要作用<sup>[12]</sup>。RhoA/ROCK 信号通路被激活后通过使底物 MLC、MLCP 磷酸化使信号通路通过瀑布效应放大来调控细胞的生物学效应。MLC 磷酸化后激活细胞骨架应力

纤维及相关的粘着斑的组建,引起细胞骨架重构和细胞移行、收缩,增大血管内皮细胞之间的间隙使得炎症因子在血管平滑肌细胞聚集造成细胞水肿、促进纤维化基因的表达以及强烈的血管炎症反应<sup>[13]</sup>。RhoA/ROCK 激活后与一氧化氮合酶(eNOS)在 Thr495 位点结合使 eNOS 磷酸化,减少血管内皮细胞 NO 的分泌,诱发血管平滑肌细胞收缩、纤维化。NO 合成减少,减弱乙酰胆碱在血管舒张中的作用,两种效应叠加,进一步加重血管的舒张功能障碍,在心肌梗死的发生中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。此外研究表明 RhoA/ROCK 信号通路通过 JNK/c-Jun 通路和波形蛋白细胞骨架的调控是血管平滑肌表型调控和血管重塑的新机制,波形蛋白的表达参与新生内膜的形成和血管重塑。RhoA/ROCK 信号通路通过介导 JNK/c-Jun 通路降低 CD1、CDK2 和 CDK4 的转录和蛋白质的表达进而降低血小板衍生生长因子诱导的人类主动脉平滑肌细胞的增殖、阻断细胞复制周期中 G0/G1 向 S 期的进展过程、抑制 Smad2/3 位点的磷酸化和 Smad4 位点的基因易位来减少波形蛋白的表达<sup>[15]</sup>。

### 3.3 RhoA/ROCK 在内质网应激中的作用

研究表明细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载是血管痉挛和心肌梗死发生的重要机制。细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载可导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。内质网中折叠过多的蛋白质称为 ERS,内质网功能损伤时,内质网内未折叠和错误折叠蛋白质积聚,诱导内质网启动凋亡信号,导致细胞凋亡<sup>[16]</sup>。肌浆网钙 ATP 酶也可影响 ERS,肌浆网钙 ATP 酶过表达可减弱缺氧诱导的 ERS,保护心脏细胞免受 ERS 介导的细胞损伤<sup>[17]</sup>。研究发现 ROCK 抑制剂法舒地尔可使肌浆网钙 ATP 酶过表达<sup>[18]</sup>。Wolfrum 等<sup>[19]</sup>发现法舒地尔(1~100 mmol/L)在 15 min 内使蛋白激酶 B(Akt)磷酸化增多,导致 Akt 活性增加 2 倍,NO 释放增加 4 倍。所以 RhoA/ROCK 信号通路激活抑制 PI3K/Akt/eNOS 通路,降低肌浆网钙 ATP 酶的表达,导致 ERS 造成心肌细胞的凋亡。

### 3.4 RhoA/ROCK 与血管痉挛

血管平滑肌的收缩和舒张主要通过 MLC 磷酸化和去磷酸化来调控<sup>[20]</sup>。RhoA/ROCK 信号通路可使肌球蛋白结合亚基磷酸化,使肌球蛋白激酶失活,增加 MLC 的磷酸化,使血管平滑肌对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性增加,平滑肌细胞  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速升至活化浓度使血管平滑肌兴奋性增高。 $\text{Ca}^{2+}$  与钙调蛋白结合激活肌球蛋白以及肌球蛋白 ATP 酶,ATP 供能使横桥移动,平滑肌收缩。ROCK 自身也可在 MLC 激酶磷酸化 MLC 的相同位点将 MLC 磷酸化,间接激活肌球蛋白的 ATP 酶。

MCL 磷酸化加重 ERS 介导冠状动脉平滑肌急剧收缩和痉挛,造成严重的心肌细胞持续缺血,导致心肌梗死及梗死后再灌注损伤。目前发现 ERS 可能为冠状动脉痉挛的重要起始因素<sup>[21]</sup>。

### 3.5 RhoA/ROCK 在氧化应激和细胞凋亡中的作用

氧化应激是心肌梗死发生的重要环节,活性氧族(reactive oxygen species, ROS)基因调控和信号转导途径中的亚细胞信使。循环系统中 ROS 主要由线粒体中 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, Nox)产生。P47phox 是 Nox 的主要调配亚基,调节 ROS 的产生。线粒体对缺血、缺氧环境不耐受,心肌缺血时线粒体膜的破裂是 ROS 和细胞凋亡进展过程中的中间环节,是心肌细胞凋亡的主要原因。心肌梗死后 ROCK 的大量表达,ROCK 通过与 Nox 调配亚基 p47phox 结合使其磷酸化,介导内囊泡相关膜蛋白 2 合成亲环蛋白 A 促进 ROS 的产生,ROS 既可 RhoA 活化还可促进合成亲环蛋白 A 形成恶性循环,ROS 爆发瀑布式增长。大量 ROS 聚集破坏线粒体损伤心肌细胞导致心肌间质水肿,加速心肌梗死的进展<sup>[22-23]</sup>。ROS 与 N-甲基-D-天冬氨酸受体结合导致  $Ca^{2+}$  内流,导致线粒体内  $Ca^{2+}$  堆积,导致线粒体裂解膜破裂、DNA 损伤、电位破坏、线粒体通透性转化孔开放释放细胞色素 C (cytochrome c, Cyt-c)、线粒体促凋亡蛋白 Smac 和 Omi/Htr A2 等<sup>[24]</sup>。其中 Cyt-c 与细胞凋亡关系最为密切,Cyt-c 使线粒体电子传递受阻、促进凋亡蛋白酶激活因子-1 (Apaf-1) 构象变化。Cyt-c、dATP、Apaf-1 和 pro-Caspase-9 组成凋亡体,凋亡体活化后促进心肌细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

### 3.6 RhoA/ROCK 与炎症反应

一方面心肌梗死后释放大量促炎症因子,包括:转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等均可以激活 RhoA/ROCK 信号通路启动炎症反应,另一方面 RhoA/ROCK 通路亦可促进炎症反应<sup>[26]</sup>。核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappaB, NF- $\kappa$ B) 是炎症反应的重要通路,NF- $\kappa$ B 是维持体内炎症反应和免疫调控平衡的重要通路,NF- $\kappa$ B 调控基因转录控制炎症、免疫细胞发育、细胞周期、增殖和细胞死亡<sup>[27]</sup>。RhoA/ROCK 信号通路被促炎症因子激活后诱导 NF- $\kappa$ B 自细胞质向细胞核移动,激活 NF- $\kappa$ B 通路激活 TGF- $\beta_1$ 、IL-6 等炎症因子,TGF- $\beta_1$ 、IL-6 又可激活 RhoA/ROCK 信号通路构成恶性循环,导致炎症因子大量聚集<sup>[28]</sup>。RhoA/ROCK 激活又可增加内皮细胞间的间隙导致大量炎症因子进入缺血部位,加重缺血心肌的损伤。

## 4 RhoA 的心肌保护机制

随着 RhoA 及其下游效应分子的研究发现,RhoA 在心肌细胞凋亡中也具有保护作用。大量内源性 RhoA 被迅速激活时,依赖细胞骨架的重排和局灶性黏附斑激酶的活化。RhoA 使心肌细胞黏附斑激酶磷酸化被激活导致其与 P13K 的 P85 调节亚基联系增强,并伴随激活 Akt 保护心肌细胞免受凋亡,是 RhoA 介导心肌梗死后缺血心肌细胞免受细胞凋亡的新机制<sup>[29]</sup>。研究发现线粒体是一种动态细胞器,其分裂在细胞凋亡中起保护作用。心肌细胞内源性 RhoA 的大量表达,增加了动力蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 在丝氨酸-615 位点的磷酸化,并使 Drp1 转位于线粒体上,提供线粒体分裂所需要的能量。Brand 等<sup>[30]</sup>利用转基因和基因敲除技术在小鼠体内通过 siRNA 敲除 Drp1 或表达磷酸化缺失的 Drp1 S616A 突变体,发现心肌 RhoA 激活导致线粒体分裂的作用由于 Drp1 或 Drp1 S616A 表达的 siRNA 下调而被抑制,表明 RhoA 激活可以调控 Drp1 诱导线粒体分裂和随后的细胞保护机制,意味着调控分裂作为一种新的机制有助于 RhoA 介导的心脏保护。

## 5 ROCK 抑制剂

随着 RhoA/ROCK 信号通路在心肌梗死发病机制的研究深入,发现抑制缺血心肌内 ROCK 活性可以明显改善患者症状,是一条新的心肌梗死治疗途径。目前应用的 ROCK 抑制剂大多数为法舒地尔和 Y-276312。Wei 等通过夹闭大鼠左前降支 30 min,连续灌注 120 min 建立心肌梗死再灌注损伤(I/R)模型。将大鼠分为假手术组、I/R 组和法舒地尔组,连续记录左室血流动力学;再灌注时测定乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)量;电镜观察心脏超微结构,免疫组化检测磷酸化蛋白磷酸酶 1 调节亚基 12A 蛋白表达;Western blot 检测 Mfn2、Drp1 和 c-caspase-3 蛋白表达。与假手术组相比,I/R 组左室收缩舒张功能减弱,LDH 释放增加。与 I/R 组相比,法舒地尔明显改善了左室收缩和舒张功能,降低了 LDH 的释放。电镜和免疫组化结果显示,I/R 组肌原纤维和线粒体明显受损,p-MYPT1 蛋白表达增强。法舒地尔减轻了肌原纤维和线粒体的损伤,降低了 p-MYPT1 蛋白的表达。Western blot 结果显示,与假手术组相比,I/R 组 Drp1 和 c-caspase-3 蛋白表达增加,而法舒地尔组 Drp1 和 c-caspase 3 蛋白表达下降<sup>[31]</sup>。综上,法舒地尔通过抑制 RhoA/ROCK 通路降低 Drp1 蛋白表达、减少线粒体损伤从而改善心肌缺血损伤。此外,ROCK 抑制剂还通过抑制 RhoA/ROCK 通路激活 PI3K/Akt/

eNOS 通路,抑制心血管平滑肌细胞过度痉挛、炎症因子聚集和内皮功能障碍等保护心肌细胞。但由于 ROCK 效应器分布广泛,除法舒地尔外其他 ROCK 抑制目前尚未在临床应用<sup>[32]</sup>。

综上,RhoA/ROCK 信号通路在心肌梗死的发展中起重要作用,阻断其信号通路为临床心肌梗死的治疗和改善愈后提供了新的思路。虽然其机制尚未完全清楚,但随着研究的深入发现体内循环白细胞中 ROCK 的活性还是一个有用的生物标志物,可用于评估血管痉挛性心绞痛和心力衰竭等疾病的严重程度和疗效<sup>[33]</sup>。相信未来一定能为心肌梗死的临床诊疗提供新的高效途径。

### 参考文献

- [1] Govek EE, Newey SE, van Aelst L. The role of the Rho GTPases in neuronal development[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(1):1-49.
- [2] Zhang B, Zhang Y, Shacter E, et al. Mechanism of the guanine nucleotide exchange reaction of Ras GTPase – evidence for a GTP/GDP displacement model[J]. *Biochemistry*, 2005, 44(7):2566-2576.
- [3] Ruihua H, Mengyi Z, Chong Z, et al. RhoA regulates – resistance to irinotecan by regulating membrane transporter and apoptosis signaling in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 7(52):87136-87146.
- [4] Wada N, Liao JK. Rho/Rho-associated coiled-coil forming kinase pathway as therapeutic targets for statins in atherosclerosis[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(8):1251-1267.
- [5] Mishra RK, Alokam R, Sriram D, et al. Potential role of Rho kinase inhibitors in combating diabetes-related complications including diabetic neuropathy – a review[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(3):249-266.
- [6] Noma K, Oyama N, Liao JK. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, 290(3):C661-C668.
- [7] Cicek FA, Kandilei HB, Turan B. Role of ROCK upregulation in endothelial and smooth muscle vascular functions in diabetic rat aorta[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:51.
- [8] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Nicorandil regulates the macrophage skewing and ameliorates myofibroblasts by inhibition of RhoA/Rho-kinase signalling in infarcted rats[J]. *Cell Mol Med*, 2018, 22(2):1056-1069.
- [9] Zeng P, Pi RB, Li P, et al. Fasudil hydrochloride, a potent ROCK inhibitor, inhibits corneal neovascularization after alkali burns in mice[J]. *Mol Vis*, 2015, 21:688-698.
- [10] Zhu X, Zong G, Zhu L, et al. Deletion of class A scavenger receptor deteriorates obesity-induced insulin resistance in adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2):562-577.
- [11] Yang L, Dai F, Tang L, et al. Macrophage differentiation induced by PMA is mediated by activation of RhoA/ROCK signaling[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 42(6):763-771.
- [12] Shimokawa H, Satoh K. Vascular function[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(11):2359-2362.
- [13] Yee HF, Melton AC, Tran BN. RhoA/rho-associated kinase mediates fibroblast contractile force generation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(5):1340-1345.
- [14] Vanhoutte PM, Zhao Y, Xu A, et al. Thirty years of saying NO: sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator[J]. *Circ Res*, 2016, 119(2):375-396.
- [15] 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.
- [16] Mozzini C, Cominacini L, Garbin U, et al. Endoplasmic reticulum stress, NRF2 signalling and cardiovascular diseases in a nutshell[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(8):33.
- [17] Dong JJ, Lu XC, Liu XH, et al. Effects of sarcoplasmic reticulum calcium ATPase 2a overexpression on endoplasmic reticulum stress in cardiomyocytes[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(6):415-418.
- [18] Li Y, Zhu W, Tao J, et al. Fasudil protects the heart against ischemia-reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum stress and modulating SERCA activity: the differential role for PI3K/Akt and JAK2/STAT3 signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48115.
- [19] Wolfrum S, Dendorfer A, Rikitake Y, et al. Inhibition of Rho-kinase leads to rapid activation of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt and cardiovascular protection[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(10):1842-1847.
- [20] Hung MJ, Hu P, Hung MY. Coronary artery spasm: review and update[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(11):1161-1171.
- [21] Que CX, Yu YJ, Chen H, et al. Research progress and forensic application on the pathogenesis of coronary artery spasm[J]. *Fa Yi Xue Za Zhi*, 2018, 34(1):60-66.
- [22] Akbar H, Duan X, Saleem S, et al. Rho A and Rac1 GTPases differentially regulate agonist-receptor mediated reactive oxygen species generation in platelets[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0163227.
- [23] Satoh K. Cyclophilin A in cardiovascular homeostasis and diseases[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 235(1):1-15.
- [24] Radi E, Formichi P, Battisti C, et al. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(Suppl 3):S125-S152.
- [25] 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.
- [26] 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):H287-H296.
- [27] Christian F, Smith EL, Carmody RJ. The regulation of NF- $\kappa$ B subunits by phosphorylation[J]. *Cells*, 2016, 5(1):1-12.
- [28] Huang L, Li Q, Wen R, 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.
- [29] Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. Focal adhesion kinase as a RhoA-activable signaling scaffold mediating Akt activation and cardiomyocyte protection[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(51):35622-35629.
- [30] Brand CS, Tan VP, Brown JH, et al. RhoA regulates Drp1 mediated mitochondrial fission through ROCK to protect cardiomyocytes[J]. *Cell Signal*, 2018, 50:48-57.
- [31] Ye H, Zhang G, Cao R, et al. Fasudil attenuates mitochondrial injury and apoptosis in rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2017, 33(7):909-914.
- [32] Amin F, Ahmad A, Feroz A, et al. An update on the association of protein kinases with cardiovascular diseases[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(2):174-183.
- [33] Shimokawa H, Satoh K. 2015 ATVB Plenary Lecture: translational research on rho-kinase in cardiovascular medicine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(8):1756-1769.

收稿日期:2019-05-30