

• 综述 •

Rho/ROCK 通路与心律失常的研究进展

余意 杨波

(武汉大学人民医院心内科, 湖北 武汉 430060)

【摘要】越来越多的证据表明,Rho/ROCK 通路在不同程度上调控着细胞的生长、发育、迁移、增殖和死亡,并在各种疾病中发挥重要作用。此外,Rho/ROCK 通路与成纤维细胞、 Ca^{2+} 和炎症因子等的相互作用对肺动脉高压和心血管疾病的发生与发展产生了重要的影响。近年来 Rho/ROCK 通路在心律失常中发挥的作用备受关注,现通过总结相关研究,为抗心律失常药的研究提供进一步参考。

【关键词】 Rho/ROCK 通路;心律失常;电生理

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.001

Rho/ROCK Pathway and Arrhythmia

YU Yi, YANG Bo

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Numerous evidence shows that Rho/ROCK pathway regulates cell growth, development, migration, proliferation and death to varying degrees, and plays an important role in various diseases. In addition, the interaction of Rho/ROCK pathway with fibroblasts, calcium ions and inflammatory factors has an important impact on the occurrence and development of pulmonary hypertension and cardiovascular diseases. In recent years, the role of Rho/ROCK pathway in arrhythmia has attracted much attention, and relevant studies are summarized to provide further research reference for antiarrhythmic drugs.

【Keywords】 Rho/ROCK pathway; Arrhythmia; Electrophysiology

Rho/ROCK 通路在各种心血管疾病中发挥重要作用。动物实验和临床试验均已证实,Rho/ROCK 通路参与高血压、肺动脉高压、动脉粥样硬化和心律失常等心血管疾病的发生与发展^[1-3],且在不同疾病中所发挥的作用各不相同。有研究发现,Rho/ROCK 通路与炎症因子的相互作用易导致高血压和动脉粥样硬化的发生^[4];抑制 Rho/ROCK 通路的表达能减少心肌梗死周边区域的心肌细胞凋亡和纤维化,改善心肌梗死的预后^[5];同时,在急性冠脉综合征患者血清中发现 Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶(Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, ROCK)的显著上调^[6]。由此可知 Rho/ROCK 通路对心血管疾病的调控不可或缺。

心律失常作为常见的心血管疾病,尤以心房颤动(atrial fibrillation, AF)最为常见,是全球共同面临的公共卫生问题之一。在美国,每年约有 60 万人死于心源性猝死,其中 80% 是因为心律失常,包括室性心动过速和心室颤动^[7]。然而,Rho/ROCK 通路与成纤维细

胞、 Ca^{2+} 和炎症因子的相互作用参与心律失常的发生与发展。因此,现就 Rho/ROCK 通路与心律失常的发病机制及治疗进行概述。

1 Rho/ROCK 通路的结构与表达

目前在哺乳动物中 Rho GTP 酶主要包括:Rho、Rac、Cdc42、Chp、Rnd 和 Rif 等,研究最多是 Rho、Rac 和 Cdc42 三个亚家族。其中 Rho 可促进应力纤维的形成和伸长、肌动蛋白束的收缩和定向粘连;Rac 和 Cdc42 则主要诱导片状伪足和丝足形成,促进突触活动。Rho 基因又分为 3 种亚型:RhoA、RhoB 和 RhoC^[8-9]。此外,Rho 蛋白通过与 ROCK 相互作用激活下游其他分子而发挥效应。ROCK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,包括 ROCK1 和 ROCK2 两种亚型,主要存在于细胞浆中,在细胞核中也有分布,这与调控细胞骨架重组和基因表达有关。虽然 ROCK1 和 ROCK2 高度同源且分布广泛,但 ROCK1 多表达于心、肝、脾、肺、肾和睾丸中,ROCK2 则高表达于心脏、骨骼肌和脑组织中。在静息状态下,ROCK 因自身抑制作

基金项目:国家自然科学基金(82170316)

通信作者:杨波, E-mail: yybb112@whu.edu.cn

用不具有酶活性,而在 Rho 传递活化信号后,多个氨基酸位点发生磷酸化,介导下游一系列磷酸化/去磷酸化反应,从而调节细胞收缩、迁移、黏附、增殖和凋亡等多种功能^[10]。

2 Rho/ROCK 通路的生理学作用

2.1 Rho/ROCK 通路对炎症细胞因子的调控作用

炎症细胞因子是由机体的免疫细胞或非免疫细胞合成、分泌的一种或多种小分子多肽,可调控多种免疫应答和细胞炎症。根据功能可将炎症细胞因子分为促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子。然而,研究^[11-12]发现 Rho/ROCK 通路可通过改变巨噬细胞表型,介导 T 辅助细胞释放细胞因子参与炎症反应;通过脂多糖诱导的小鼠急性肺损伤模型,发现 Rho/ROCK 通路参与核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的核移位,激活 NF- κ B 介导的级联炎症反应,而 Y-27632 (Rho/ROCK 通路抑制剂) 则能抑制这种炎症反应,证明 Rho/ROCK 通路在调控炎症因子中发挥重要作用。

2.2 Rho/ROCK 通路对成纤维细胞的影响

心肌细胞中过度积聚的细胞外基质蛋白和纤维化以及血管硬化,均与心血管疾病的发生有关,其中病理性的心肌纤维化易导致心力衰竭和心律失常;血管硬化则与高血压的发生有关。研究^[13]表明, Rho/ROCK 通路在肝纤维化、肠纤维化和肾纤维化中起至关重要的作用。此外, Rho/ROCK 通路心肌纤维化也密切相关。Gao 等^[14]在异丙肾上腺素诱导的急性心肌纤维化的大鼠模型中发现, Rho/ROCK 通路相关蛋白和信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 明显升高; Rho/ROCK 通路参与 NADPH 氧化酶激活,诱导氧化应激,从而加剧心肌纤维化。由此说明 Rho/ROCK 通路对各器官的成纤维细胞具有重要调控作用。

2.3 Rho/ROCK 通路对离子通道活性的调控

离子通道活性的调控在心功能调控中起着至关重要的作用。Cachero 等^[15]在 1998 年就发现 RhoA 能与延迟整流钾通道 ($K_v1.2$) 物理结合,从而抑制 $K_v1.2$ 的活性,降低共表达 $K_v1.2$ 通道产生的离子电流。此外,下调 ROCK 能保护脑动脉的钙激活钾通道 ($K_{Ca2.3}$) 功能,从而改善脑动脉的内皮功能^[16]。同样,在钾通道 KCNK6 敲低的小鼠中发现转基因小鼠的右心室压力明显增高,然而应用 Y-27632 则可抵消上述小鼠肺动脉高压的特征^[17]。另外, RhoA 也可通过降低 Kir2.1 电流而改变小胶质细胞的形态^[18]。由此可知,激活 Rho/ROCK 通路可直接或间接影响细胞的多种钾通道,进而调控细胞的电活动。同样, Maruta 等^[19]发现溶血磷脂酸可通过激活 LPAR1/Rho/ROCK

通路,上调肾上腺嗜铬细胞的 $Na_v1.7$ 通道,增强 Na^+ 内流。研究^[20]发现 ROCK 还与电压门控钠、钙通道和上皮钠通道之间存在相互调节作用。然而,大量的基础实验指出, Rho/ROCK 通路对平滑肌细胞、神经细胞和心肌细胞中钙通道的调控最常见且重要。在大鼠主动脉弓缩窄模型中诱导急性压力超负荷可激活 Rho/ROCK 通路,进而引起心肌细胞的钙紊乱,且这种病理状态能被法舒地尔 (Rho/ROCK 通路抑制剂) 所逆转^[21]。这也进一步说明 Rho/ROCK 通路在多种离子通道蛋白的调控中发挥重要作用。

3 Rho/ROCK 通路与心律失常

近 10 年来,越来越多的研究发现, Rho/ROCK 通路在心血管疾病中展现了至关重要的作用,参与各种心律失常疾病的机制调控。而上述 Rho/ROCK 通路对炎症、纤维化和离子通道的调控均是致心律失常的潜在因素。现主要讨论 Rho/ROCK 通路参与 AF、心室颤动和室性心动过速等疾病中可能涉及的分子机制。

3.1 Rho/ROCK 通路与 TLR4/NF- κ B 通路

一项纳入 47 万人群的队列研究^[22]发现, 全身炎症与 AF、室性心律失常 (ventricular arrhythmia, VA) 和缓慢型心律失常的发作密切相关。AF 是最常见的心律失常,有证据^[23]表明,局部和全身炎症能通过影响心房肌的电重构和结构重构而引发并维持 AF。在动物实验^[24]中发现, TLR4/NF- κ B 通路能激活细胞内信号级联,导致 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体的“启动”和“触发”,进而导致心房肌炎症浸润,促发 AF 的发生。然而,抑制 Rho/ROCK 通路能减少 NF- κ B 的核移位,抑制 TLR4/NF- κ B 通路的激活,从而缓解心房肌的炎症反应^[25]。同样,在缺血再灌注的小鼠模型中发现,上调 TLR4/NF- κ B 通路能增加心室的炎症浸润,进而增加 VA 的发生率;而 Rho/ROCK 通路抑制剂对 TLR4/NF- κ B 通路的下调作用能缓解小鼠心室肌的炎症反应^[26]。这也表明, Rho/ROCK 通路对 TLR4/NF- κ B 通路的调控能影响心房/心室的炎症反应,从而参与 AF/VA 的调控。

3.2 Rho/ROCK 通路与转化生长因子- β_1

研究^[27]已证明,在心脏重构的关键组织学成分中,以斑片状或致密瘢痕形式出现的间质纤维化是心律失常的关键组织学底物。Rho/ROCK 通路能激活细胞内一系列信号级联反应,促进肌成纤维细胞分泌胶原蛋白,进而为心律失常提供维持的基质。Liu 等^[28]在犬的 AF 模型中发现, Rho/ROCK/TGF- β_1 通路的激活是增加心房促纤维化因子的主要分子机制,同时使用 Y-27632 恰好能减弱心房的促纤维化因子的分

泌。此外,上调 TGF- β_1 /Smad2 通路可促发心房肌胶原蛋白的沉积和纤维化重塑,进而影响 AF 的易感性^[29]。在大鼠 VA 模型中,转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_1 能与心脏特异性受体结合而增加心室脑钠肽的合成,进而促发 VA^[30]。然而,Y-27632 对 TGF- β_1 相关通路的抑制作用恰好能缓解 AF/VA 的发生。这也可能是 Rho/ROCK 通路通过对 TGF- β_1 的调控,影响心肌的促纤维化因子/脑钠肽分泌,进而参与 AF/VA 调控的分子机制。

3.3 Rho/ROCK 通路和缝隙连接蛋白

通过对持续性 AF 患者和窦性心律患者左心耳组织的收集,发现在 AF 患者中缝隙连接蛋白(connexin, Cx)40 和 Cx43 及其 mRNA 水平均较窦性心律患者明显下降^[31];而 Cx40 和 Cx43 等导致的结构重构可引起心肌细胞间的异常电偶联,从而促发 AF^[32]。同样在 AF 患者的左心耳组织中发现 ROCK1/肌球蛋白磷酸靶蛋白亚基 1 与 Cx40 的表达呈正相关,进一步研究^[33]发现 Rho/ROCK 通路可通过磷酸化肌球蛋白磷酸靶蛋白亚基 1 诱导 Cx40 的表达,从而调控 AF 的发生。在心室肌中主要表达 Cx43, Cx43 的改变同样能影响 VA 的发生,但目前发现 Rho/ROCK 通路对 Cx43 并无明显相关性。因此,Rho/ROCK 通路对 Cx40 的调控作用可能参与 AF 的发生。

3.4 Rho/ROCK 通路和离子通道

在心肌细胞质膜上离子通道蛋白活性和基因突变都是心律失常发生的潜在机制。在 RhoA 过表达的转基因小鼠心脏中发现,肌质网 Ca^{2+} -ATP 酶 2 和右心房组织受磷蛋白的 mRNA 水平降低,细胞内钙紊乱,继而发生自发性 AF 和心室功能障碍^[34];RhoA 能与 $\text{K}_v1.2$ 蛋白发生结合,进而抑制 $\text{K}_v1.2$ 相关的离子流,而 Rho/ROCK 通路同样参与 L 型钙通道的调节,从而参与心脏的电重构^[35]。上述研究发现 Rho/ROCK 通路能调控多种离子通道蛋白,其中研究比较多的是 L 型钙通道和瞬时外向 K^+ 电流;它们的活性改变能一定程度上影响心肌(心房肌/心室肌)细胞内 Ca^{2+} 和 K^+ 的浓度,从而调控心肌细胞的动作电位时程和有效不应期,最终诱发心律失常^[2]。

此外,在遗传性心律失常中,研究^[36-37]发现多与钾通道(KCNQ、KCNJ3、KCNJ5 等)和部分钠通道(SCN5A 等)的突变密切相关。然而,Rho/ROCK 通路是否参与其中的调控尚不清楚。以目前的文献报道来看,Rho/ROCK 通路可通过调控 TLR4/NF- κ B、TGF- β_1 、Cx40 和离子通道蛋白等通路,参与 AF/VA 的发生与发展,这也可能是 Rho/ROCK 通路抑制剂治疗 AF/VA 所涉及的分子机制。

4 Rho/ROCK 通路抑制剂的应用

目前 Rho/ROCK 通路抑制剂比较常见的是法舒地尔和 Y-27632。法舒地尔最初是作为“钙拮抗剂”应用于心血管疾病的治疗,后发现它是 Rho/ROCK 通路的选择性抑制剂。如今法舒地尔的衍生物盐酸法舒地尔已上市,作为蛛网膜下腔出血后脑动脉痉挛的治疗用药。此外,法舒地尔可用于心绞痛、动脉粥样硬化和高血压等的治疗^[38-39]。而 Y-27632 因其特殊的药代动力学特点(分解快,半衰期短)多用于动物实验,且大量实验证实 Y-27632 能改善多器官的炎症损伤、纤维化、细胞凋亡以及离子通道异常等^[40-41]。目前临床上还未将这两种药应用于心律失常的常规或辅助治疗,主要原因是 Rho/ROCK 通路调控的范围过广,相应也会产生更多的不良反应,因此还无法直接用于临床。这也是目前所碰到的一个难题,因此需进一步探究 Rho/ROCK 通路参与心律失常疾病的具体分子机制,为临床上用药提供更多的理论基础。尽管困难重重,但 Rho/ROCK 通路在心律失常疾病的发生与发展中发挥的调控作用毋庸置疑。

5 展望

越来越多的证据证实 Rho/ROCK 通路参与心律失常的发生,尤其是 AF。而 Rho/ROCK 通路对炎症、纤维化和离子通道异常的改善在延缓心律失常的发展中发挥着至关重要的作用。综上所述,对 Rho/ROCK 信号通路的抑制必将成为防治心律失常(尤其是 AF)的一个重要、潜在的靶点。然而,目前对于 Rho/ROCK 通路的探究还不成熟,而 Rho/ROCK 通路抑制剂的开发也有待提高。由于 Rho/ROCK 通路参与调控的广泛性和复杂性,它的活性可导致的疾病也繁多,那么 Rho/ROCK 通路抑制剂所带来的不良反应必然难以想象。因此期待开发出针对性强、疗效好、吸收好、不只限于口服,并且不良反应极少的新型 Rho/ROCK 通路抑制剂。

参考文献

- [1] Mukohda M, Mizuno R, Saito F, et al. Hypertension is linked to enhanced lymphatic contractile response via RGS16/RhoA/ROCK pathway [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 323(6): H1118-H1129.
- [2] Yi Y, Tianxin Y, Zhangchi L, et al. Pinocembrin attenuates susceptibility to atrial fibrillation in rats with pulmonary arterial hypertension [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 960: 176169.
- [3] Zhou J, Yin G, Yu T, et al. Rosuvastatin reduces expression of tissue factor through inhibiting RhoA/ROCK pathway to ameliorate atherosclerosis [J]. *Panminerva Med*, 2021, 63(3): 402-403.
- [4] Babaahmadi-Rezaei H, Rezaei M, Ghaderi-Zefrehi H, et al. Reducing proteoglycan synthesis and NOX activity by ROCK inhibitors: therapeutic targets in atherosclerosis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(12): 1191-1200.

- [5] Zhou FT, Ma K. Fasudil protects against isoproterenol-induced myocardial infarction in mice via inhibiting Rho/ROCK signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(10):5659-5667.
- [6] Hsu LW, Chen PW, Chang WT, et al. The role of ROCK in platelet-monocyte collaborative induction of thromboinflammation during acute coronary syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(10):1417-1431.
- [7] Kuriachan VP, Sumner GL, Mitchell LB. Sudden cardiac death[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2015, 40(4):133-200.
- [8] Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho-kinase in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2):352-366.
- [9] 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.
- [10] Schofield AV, Bernard O. Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK) signaling and disease[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(4):301-316.
- [11] Wan B, Li Y, Sun S, et al. Ganoderic acid A attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in mice[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5):BSR20190301.
- [12] Xie X, Peng J, Chang X, et al. Activation of RhoA/ROCK regulates NF- κ B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 369(1-2):86-97.
- [13] Yu B, Sladojevic N, Blair JE, et al. Targeting Rho-associated coiled-coil forming protein kinase (ROCK) in cardiovascular fibrosis and stiffening[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1):47-62.
- [14] Gao HC, Zhao H, Zhang WQ, et al. The role of the Rho/Rock signaling pathway in the pathogenesis of acute ischemic myocardial fibrosis in rat models[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4):1123-1128.
- [15] Cachero TG, Morielli AD, Peralta EG. The small GTP-binding protein RhoA regulates a delayed rectifier potassium channel [J]. *Cell*, 1998, 93(6):1077-1085.
- [16] McNeish AJ, Jimenez-Altayo F, Cottrell GS, et al. Statins and selective inhibition of Rho kinase protect small conductance calcium-activated potassium channel function ($K_{Ca2.3}$) in cerebral arteries[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46735.
- [17] Pandit LM, Lloyd EE, Reynolds JO, et al. TWIK-2 channel deficiency leads to pulmonary hypertension through a Rho-kinase-mediated process [J]. *Hypertension*, 2014, 64(6):1260-1265.
- [18] Muessel MJ, Harry GJ, Armstrong DL, et al. SDF-1 α and LPA modulate microglia potassium channels through Rho GTPases to regulate cell morphology [J]. *Glia*, 2013, 61(10):1620-1628.
- [19] Maruta T, Yanagita T, Matsuo K, et al. Lysophosphatidic acid-LPA₁ receptor-Rho-Rho kinase-induced up-regulation of Na_v1.7 sodium channel mRNA and protein in adrenal chromaffin cells; enhancement of ²²Na⁺ influx, ⁴⁵Ca²⁺ influx and catecholamine secretion[J]. *J Neurochem*, 2008, 105(2):401-412.
- [20] Pavlov TS, Levchenko V, Staruschenko A. Role of Rho GDP dissociation inhibitor α in control of epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium reabsorption[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(41):28651-28659.
- [21] Olgar Y, Celen MC, Yamasan BE, et al. Rho-kinase inhibition reverses impaired Ca²⁺ handling and associated left ventricular dysfunction in pressure overload-induced cardiac hypertrophy[J]. *Cell Calcium*, 2017, 67:81-90.
- [22] Yang X, Zhao S, Wang S, et al. Systemic inflammation indicators and risk of incident arrhythmias in 478,524 individuals: evidence from the UK Biobank cohort[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):76.
- [23] Armbruster AL, Campbell KB, Kahanda MG, et al. The role of inflammation in the pathogenesis and treatment of arrhythmias [J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(3):250-262.
- [24] Zhang Y, Zhang S, Li B, et al. Gut microbiota dysbiosis promotes age-related atrial fibrillation by lipopolysaccharide and glucose-induced activation of NLRP3-inflammasome[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3):785-797.
- [25] Shi T, Wang G, Peng J, et al. Loss of MD1 promotes inflammatory and apoptotic atrial remodelling in diabetic cardiomyopathy by activating the TLR4/NF- κ B signalling pathway[J]. *Pharmacology*, 2023, 108(4):311-320.
- [26] Jiang X, Kong B, Shuai W, et al. Loss of MD1 exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and susceptibility to ventricular arrhythmia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 844:79-86.
- [27] Nguyen MN, Kiriazis H, Gao XM, et al. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3):1009-1049.
- [28] Liu LJ, Yao FJ, Lu GH, et al. The role of the Rho/ROCK pathway in Ang II and TGF- β 1-induced atrial remodeling[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161625.
- [29] Lv W, Zhang L, Cheng X, et al. Apelin inhibits angiotensin II-induced atrial fibrosis and atrial fibrillation via TGF- β 1/Smad2/ α -SMA pathway [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:583570.
- [30] Tian M, Xiao Y, Xue J, et al. The expression of BNP, ET-1, and TGF- β 1 in myocardium of rats with ventricular arrhythmias [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23):5845.
- [31] Wang K, Zhao J, Guo Z. Interaction of KCNA5, CX43, and CX40 proteins in the atrial muscle of patients with atrial fibrillation[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(11):1834-1840.
- [32] Guo YH, Yang YQ. Atrial fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(4):489.
- [33] Chen Y, Su F, Han J, et al. Expression of Rho kinase and its mechanism in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation [J]. *Heart Surg Forum*, 2018, 21(1):E044-E048.
- [34] Sah VP, Minamisawa S, Tam SP, et al. Cardiac-specific overexpression of RhoA results in sinus and atrioventricular nodal dysfunction and contractile failure[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(12):1627-1634.
- [35] Chen YL, Ren Y, Xu W, et al. Constriction of retinal venules to endothelin-1: obligatory roles of ET_A receptors, extracellular calcium entry, and Rho kinase [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12):5167-5175.
- [36] Yamada N, Asano Y, Fujita M, et al. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 potassium channels as novel molecular targets in bradyarrhythmias and atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2019, 139(18):2157-2169.
- [37] Barrese V, Stott JB, Greenwood IA. Greenwood, KCNQ-encoded potassium channels as therapeutic targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58:625-648.
- [38] Shimokawa H, Hiramori K, Iinuma H, et al. Anti-anginal effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in patients with stable effort angina: a multicenter study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2002, 40(5):751-761.
- [39] 郑菊, 吴雁鸣, 尤华, 等. 盐酸法舒地尔注射液治疗不稳定型心绞痛患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(12):1299-1302, 1315.
- [40] Grottelty EJ, Tovar-Y-Romo LB, Hsueh SC, et al. The RhoA-ROCK1/ROCK2 pathway exacerbates inflammatory signaling in immortalized and primary microglia[J]. *Cells*, 2023, 12(10):1367.
- [41] Bachtler N, Torres S, Ortiz C, et al. The non-selective Rho-kinase inhibitors Y-27632 and Y-33075 decrease contraction but increase migration in murine and human hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2023, 18(1):e0270288.

收稿日期:2023-10-18