

卢姚宏,袁文萋,黄辰杰,等. RhoA/ROCK 通路在慢性肾脏病合并动脉粥样硬化的作用机制及中药干预研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(8): 107-118.

Lu YH, Yuan WQ, Huang CJ, et al. Research advances on the mechanism of RhoA/ROCK signaling in chronic kidney disease complicated with atherosclerosis and traditional Chinese medicine interventions [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(8): 107-118.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.08.010

## RhoA/ROCK 通路在慢性肾脏病合并动脉粥样硬化的作用机制及中药干预研究进展

卢姚宏<sup>1</sup>, 袁文萋<sup>1</sup>, 黄辰杰<sup>1</sup>, 周海东<sup>1</sup>, 刘庚鑫<sup>1</sup>, 张凤婷<sup>1</sup>, 晏子友<sup>2</sup>, 陈虞文<sup>2\*</sup>

(1.江西中医药大学,南昌 330004;2.江西中医药大学附属医院,南昌 330006)

**【摘要】** 慢性肾脏病(CKD)是一种全球高发的慢性进展性疾病,常并发动脉粥样硬化(AS),二者相互促进,加速心血管事件发生并显著影响预后。传统危险因素虽可解释部分病程进展,但CKD特有的尿毒素蓄积、钙磷代谢紊乱、肾素-血管紧张素系统、慢性炎症及氧化应激在AS加重中同样起重要作用。Ras同源基因家族成员A/Rho相关螺旋卷曲蛋白激酶(RhoA/ROCK)通路在血管平滑肌细胞(VSMCs)收缩、内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激等病理过程中发挥重要作用,是CKD与AS发生发展的关键分子环节。RhoA作为小GTP酶家族成员,可通过活化下游ROCK1/ROCK2,引发肌动蛋白细胞骨架重构、调节血管张力;在CKD环境中,尿毒素积聚、氧化应激水平升高、肾素-血管紧张素系统激活等因素可上调RhoA/ROCK通路活性,进一步加速内皮损伤与AS斑块形成。近年中药及其活性成分在该通路的干预研究中展现潜力,多种药物如水蛭素、羟基红花黄色素、红景天苷等可下调RhoA及ROCK的表达或活性,改善内皮功能、抑制炎症和氧化应激,从而延缓CKD合并AS的病程。系统阐述RhoA/ROCK通路在CKD合并AS中的作用及中药干预进展,有助于揭示疾病的分子机制并为临床防治提供新的思路与策略。

**【关键词】** 慢性肾脏病;动脉粥样硬化;RhoA/ROCK通路;中药

**【中图分类号】** R692; R285.5; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)08-0107-12

### Research advances on the mechanism of RhoA/ROCK signaling in chronic kidney disease complicated with atherosclerosis and traditional Chinese medicine interventions

LU Yaohong<sup>1</sup>, YUAN Wenqi<sup>1</sup>, HUANG Chenjie<sup>1</sup>, ZHOU Haidong<sup>1</sup>, LIU Gengxin<sup>1</sup>, ZHANG Fengting<sup>1</sup>,  
YAN Ziyou<sup>2</sup>, CHEN Yuwen<sup>2\*</sup>

(1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China.

2. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82260908);2025年江西省校级大学生创新创业训练计划(S202510412127)。

[作者简介] 卢姚宏(1996—),女,在读博士研究生,研究方向:肾病防治研究。E-mail:1253821101@qq.com

[通信作者] 陈虞文(1991—),男,硕士,主治中医师,研究方向:骨与血管疾病防治研究。E-mail:594049402@qq.com

**【Abstract】** Chronic kidney disease (CKD) is a globally prevalent chronic progressive disease that often coexists with atherosclerosis (AS); these conditions mutually reinforce each other, accelerating the occurrence of cardiovascular events and significantly impacting prognosis. While traditional risk factors can partly explain disease progression, CKD-specific factors such as uremic toxin accumulation, calcium-phosphorus metabolism disorders, the renin-angiotensin system, chronic inflammation, and oxidative stress also play important roles in AS progression. The RhoA/ROCK pathway plays a crucial role in pathological processes such as vascular smooth muscle cell contraction, endothelial dysfunction, inflammatory responses, and oxidative stress, making it a key molecular mechanism in CKD and AS development. As a member of the small GTPase family, RhoA can activate downstream ROCK1/ROCK2, leading to actin cytoskeletal remodeling and vascular tone regulation. In CKD, factors such as uremic toxin accumulation, elevated oxidative stress levels, and activation of the renin-angiotensin system can upregulate RhoA/ROCK signaling, further accelerating endothelial damage and AS plaque formation. Traditional Chinese medicine (TCM) and its active components have shown potential in interventional studies targeting this pathway. Various drugs, such as hirudin, hydroxy crocin, and rhodiola glycoside, can downregulate RhoA and ROCK expression or activity, improve endothelial function, and inhibit inflammation and oxidative stress, slowing the progression of CKD combined with AS. This study systematically evaluated the role of the RhoA/ROCK pathway in CKD combined with AS and the progress of TCM interventions to help reveal the molecular disease mechanisms and provide new insights and strategies for clinical prevention and treatment.

**【Keywords】** chronic kidney disease; atherosclerosis; RhoA/ROCK pathway; traditional Chinese medicine

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种以肾功能逐渐减退为特征的临床综合征, 病程中常伴有蛋白尿、炎症反应、氧化应激及代谢紊乱等病理改变<sup>[1]</sup>。流行病学调查显示, CKD 已成为全球重要的公共卫生问题, 患病率逐年上升<sup>[2]</sup>, 并显著增加心血管病发病率与患者的死亡风险, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是 CKD 患者最常见且危害最大的并发症之一, 二者互为隐患<sup>[3]</sup>。慢性炎症反应、氧化应激、脂质代谢紊乱、内皮功能障碍及平滑肌细胞表型转化等常为二者发生发展的共同危险因素与病理过程<sup>[4]</sup>。CKD 患者特有的尿毒症毒素蓄积、钙磷代谢异常、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 等因素, 均可加速动脉硬化进程, 使其病理特点较单纯 AS 更为复杂和顽固<sup>[5]</sup>。近年来, 细胞骨架动态重塑及其调控信号通路在血管功能异常中的作用逐渐受到重视, Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶 (Ras homolog family member A/Rho-associated coiled-coil containing protein kinase, RhoA/ROCK) 通路属于 Rho 家族小 G 蛋白三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 酶的重要分支, 在细胞骨架重构、收缩张力维持及细胞黏附中发挥核心作用。

在血管系统中, 该通路过度激活可导致血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 持续收缩、内皮细胞屏障功能受损、单核-巨噬细胞炎症反应增强以及氧化应激水平升高, 从而促进 AS 斑块形成与进展<sup>[6]</sup>。在 CKD 背景下, 肾功能减退引起的代谢紊乱、炎症微环境及氧化应激水平升高, 可能进一步激活 RhoA/ROCK 通路, 形成恶性循环, 加剧血管病变<sup>[7-10]</sup>。所以 RhoA/ROCK 通路可能是揭示 CKD 合并 AS 发病机制的关键切入点和潜在的治疗靶标。目前, 针对 RhoA/ROCK 通路的药物研究主要集中于 ROCK 抑制剂法舒地尔、Y-27632, 其在实验研究中显示出改善血管功能、抑制炎症反应和减缓动脉硬化进程的潜力, 然而, 临床应用受限于不良反应、药代动力学特性及长期安全性等问题<sup>[11-13]</sup>。因此, 寻求作用机制明确、疗效确切且安全性高的干预手段成为研究热点。中药在防治心肾相关疾病方面具有多靶点、整体调节和毒副作用较小的优势, 近年来大量实验及临床研究表明, 多种中药单体及复方可通过抑制 RhoA/ROCK 通路活性、改善内皮功能、调节炎症与氧化应激, 从而延缓 CKD 进展并抑制 AS 形成<sup>[14, 15]</sup>。综上所述, RhoA/ROCK 通路在 CKD 合并 AS 的发生发展中发挥关键作用,

中药通过多途径、多层次调控该通路,有望为该类疾病的防治提供新思路和新策略。本文综述 RhoA/ROCK 通路在 CKD 合并 AS 中的作用机制及中药干预研究进展,以期为后续基础研究与临床转化提供参考。

## 1 RhoA/ROCK 通路概述

RhoA/ROCK 通路是细胞内重要的信号转导系统,属于 Rho 家族小 GTP 结合蛋白及其下游丝氨酸/苏氨酸激酶的组成部分,在细胞骨架动态调节、细胞收缩、迁移、增殖以及凋亡等多种生理与病理过程中发挥核心作用,Rho 家族包括 20 余种成员,其中 RhoA、RhoB、RhoC 等在调控细胞骨架和黏附方面作用突出<sup>[16,17]</sup>。RhoA 是分子量约 21 kDa 的小 GTP 酶,能够在 GTP 结合的活化状态与 GDP 结合的失活状态之间循环切换,其活性受鸟苷酸交换因子、GTP 酶激活蛋白和 GDP 解离抑制蛋白精细调控<sup>[18]</sup>。ROCK 是 RhoA 的主要下游效应分子,分为 ROCK1 与 ROCK2 等 2 个亚型,二者具有约 65% 的同源性,在结构上均由 N 端激酶结构域、中部卷曲螺旋结构域及 C 端含有 Rho 结合区的调控结构域组成<sup>[19]</sup>。RhoA 结合 GTP 后可与 ROCK 的 Rho 结合区结合,诱导其构象变化并解除自抑制,从而激活 ROCK 的激酶活性,活化的 ROCK 可磷酸化多种底物,包括肌球蛋白轻链磷酸酶 (myosin light chain phosphatase, MLCP) 抑制蛋白、肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 及 LIM 激酶 (LIM domain kinase, LIMK) 等,导致肌动蛋白-肌球蛋白相互作用增强,促进细胞收缩及应力纤维形成<sup>[20-22]</sup>。除调节细胞骨架外,RhoA/ROCK 通路还能通过多种机制影响细胞功能。例如,ROCK 介导的 MLC 磷酸化可调节 VSMCs 收缩,参与血管张力调控<sup>[23,24]</sup>。在 CKD 及 AS 相关的病理刺激下,多条信号途径在细胞内汇聚并激活 RhoA/ROCK 通路。例如,血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 及多种炎症因子可通过调控特定的鸟苷酸交换因子,精确地启动 RhoA 信号传导。值得注意的是,RhoA/ROCK 与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、TGF- $\beta$ /母体对接小因子 (small

mothers against decapentaplegic, Smad) 及核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 等关键信号通路之间存在复杂的相互作用,一方面,ROCK 的活化能够反向影响 Akt 的磷酸化水平,从而调节细胞的存活及代谢状态;另一方面,其与 TGF- $\beta$ /Smad 通路在促进组织纤维化过程中呈现协同放大作用<sup>[25-27]</sup>。正是这种信号网络的交叉与互作,使 RhoA/ROCK 通路能够整合多种细胞内外刺激,进而协调细胞收缩、迁移、增殖及炎症反应等多种生物学行为。在血管病理状态下,RhoA/ROCK 通路往往呈持续高活化状态,导致血管收缩增强、内皮功能障碍、炎症反应放大及结构重塑,从而参与高血压、AS、肺动脉高压、糖尿病血管病变等多种疾病的发生与进展<sup>[12,28,29]</sup>。也有研究发现,RhoA/ROCK 除了能够调节肾小动脉收缩、肾小球血流和过滤外,还可以控制足细胞、肾小管细胞以及肾小球膜细胞的结构和功能<sup>[30]</sup>。RhoA/ROCK 通路具有明确的药理学干预基础,已有多种 ROCK 抑制剂 (如法舒地尔、Y-27632) 在基础研究及部分临床试验中显示出改善血管功能和抗炎作用的潜力,为相关疾病的治疗提供了重要靶点<sup>[12,13,31]</sup>。

## 2 RhoA/ROCK 通路在 CKD 合并 AS 中的作用机制

CKD 与 AS 常呈并发状态,二者在病理生理过程中相互促进,加速心血管事件的发生。CKD 患者的 AS 进展不仅与传统危险因素 (如高血压、高脂血症、糖尿病) 相关,还受尿毒素蓄积、慢性炎症、氧化应激、钙磷代谢紊乱及 RAS 过度激活等 CKD 特有机制驱动,RhoA/ROCK 通路作为细胞骨架重构与血管功能调节的关键枢纽,贯穿于上述多环节的损伤与重塑过程。

### 2.1 CKD 特有病理因素诱导 RhoA/ROCK 通路高活化

#### 2.1.1 尿毒素积聚

随着 CKD 的发展,肾小球滤过率逐渐下降使得尿毒素在体内的积聚加剧<sup>[32]</sup>。蛋白结合型尿毒素如吡啶硫酸难以通过肾脏排除而在体内蓄积,诱导线粒体功能障碍和促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成,从而干扰内皮细胞的正常功能。在细胞内,ROS 的过量积聚会引发氧

化应激,还可导致信号转导蛋白发生氧化修饰,影响正常生理过程<sup>[33]</sup>。ROS 可能通过氧化修饰 RhoA 上的关键半胱氨酸残基,使其稳定维持在 GTP 结合的活化状态,持续激活的 RhoA 进一步通过下游效应蛋白 ROCK 干扰内皮细胞的功能,例如,抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成<sup>[34]</sup>。动物实验结果显示,经尿毒素处理后,内皮细胞中的 RhoA-GTP 水平显著提高,这直接导致 NO 合成受抑,最终造成血管舒张功能障碍<sup>[35]</sup>。

### 2.1.2 钙磷代谢紊乱与血管钙化

血管钙化是 CKD 患者的常见并发症,其发生与钙磷代谢紊乱密切相关<sup>[36]</sup>。高磷血症和高钙血症在 CKD 患者中普遍存在,这些代谢异常会导致 VSMCs 表现出成骨样细胞的特征,进一步激活 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2)<sup>[37,38]</sup>,加速血管钙化,RhoA/ROCK 通路在该过程中参与细胞骨架的重组以及钙化小体的形成与释放,从分子水平上促进了血管钙化<sup>[39]</sup>。抑制 ROCK 活性能够显著减少 VSMCs 的钙化面积,并降低钙化相关蛋白的表达<sup>[6]</sup>。

### 2.1.3 慢性炎症状态

CKD 患者常伴随慢性炎症状态<sup>[40]</sup>。研究表明,CKD 患者体内的炎症因子如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等水平显著升高<sup>[5]</sup>,这些炎症因子通过激活 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路,促进 GTP 形式的 RhoA 水平上升,进而形成自增强的反馈环,进一步放大炎症反应<sup>[41]</sup>。此外,RhoA 的激活还会引起一系列的下游效应,包括上调血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和间质细胞黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的表达,这些变化会促进单核细胞的黏附和浸润,从而加速动脉内膜的炎症过程<sup>[42]</sup>。

### 2.1.4 肾素-血管紧张素系统激活

CKD 患者常伴随 RAS 的活性增强,RAS 是调节血压和体液平衡的重要生理系统,其异常活

化与多种心血管病理状态密切相关<sup>[43]</sup>。在 CKD 中,Ang II 发挥了关键作用,其与 AT1 受体结合,激活下游信号通路,如 RhoA,这种激活会导致 VSMCs 的收缩增强,刺激 ROS 的生成,进一步加重病情<sup>[44-46]</sup>。研究表明,Ang II 所介导的高血压和血管重构现象可以被 ROCK 抑制剂 Y-27632、法舒地尔显著逆转,说明 RhoA/ROCK 通路在 Ang II 介导的血管病变中扮演了关键角色<sup>[47]</sup>。

### 2.1.5 氧化应激

在 CKD 的背景下,氧化应激这一重要的病理生理机制显著影响 AS 患者的病情进展<sup>[48]</sup>。ROS 的生成不仅与炎症反应密切相关,还受到线粒体功能障碍和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH) 的活化所驱动,这些因素共同导致了体内氧化还原平衡的破坏,进而加重了 CKD 的病理状态<sup>[49]</sup>。ROS 不仅可以发挥细胞信号转导功能,还可能导致细胞损伤,在 CKD 中,ROS 的过度产生可直接促进 RhoA 的活化,这一过程与血管收缩密切相关;同时 ROS 通过抑制 MLCP 的活性,使得 ROCK 介导的血管收缩反应持续存在<sup>[50,51]</sup>,这种持续的收缩作用不仅加重高血压,还可能导致血管重塑和心血管并发症的发生。

## 2.2 对血管内皮功能的影响

血管内皮细胞是维持血管稳态的重要屏障,其不仅能够调控血管张力与通透性,还参与抗炎、抗凝和血管修复等多重功能<sup>[52,53]</sup>。在 CKD 合并 AS 的病理背景下,内皮功能障碍可能是动脉硬化发生的导火索。研究发现,RhoA/ROCK 通路的持续高活化在这一过程中起核心作用,如氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)、高糖或炎症因子 TNF- $\alpha$  通过激活 RhoA/ROCK 通路,诱导 MLC 磷酸化,导致内皮细胞骨架重组和细胞间连接蛋白解离,从而增加内皮通透性,如高糖通过激活 RhoA/ROCK-MLC 轴显著增加单层内皮细胞的跨膜渗透性,而 ROCK 抑制剂 Y-27632 可逆转这一效应<sup>[54]</sup>。也有研究表明,鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) 缺陷通过抑制鞘氨醇-1-磷酸/鞘氨醇-1-磷酸受体 3/RhoA/ROCK (sphingosine-1-phosphate/sphingosine-1-phosphate receptor 3/RhoA/ROCK, S1P/S1PR3/RhoA/ROCK) 通路显

著减轻 AS 斑块形成, SphK1/S1P/S1PR3 轴通过激活下游 RhoA/ROCK 通路促进内皮通透性增加和炎症因子释放, 加剧内皮屏障损伤, 而抑制该通路可减少斑块面积和脂质沉积<sup>[55]</sup>。研究发现, ROCK 可通过磷酸化 eNOS 抑制其活性, 减少 NO 合成, 导致血管舒张功能受损<sup>[12,56]</sup>。ROCK 介导肌动蛋白应力纤维形成, 破坏内皮钙黏蛋白 (vascular endothelial cadherin, VE-cadherin), 增强低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 及炎症细胞穿透血管壁的能力<sup>[57]</sup>。同时 CKD 背景下的尿毒素与 ROS 可通过 RhoA/抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/ROCK-Bcl-1 相关 X 蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax) 途径诱导内皮细胞凋亡, 加速内皮损伤修复失衡<sup>[58]</sup>。

### 2.3 对 VSMCs 的作用

在 AS 发生与进展过程中, VSMCs 不仅是血管壁的结构支撑成分, 更是血管重构和病理性硬化的重要参与者<sup>[59]</sup>。与血管内皮细胞主要承担屏障与信号调节功能不同, VSMCs 在血管损伤后会主动响应多种刺激信号, 包括机械牵张、炎症因子、尿毒素及高磷环境等。在 CKD 合并 AS 的背景下, RhoA/ROCK 通路在 VSMCs 中处于持续高活化状态, 这种异常信号不仅直接增强细胞的收缩性, 还驱动其发生表型转化与成骨样分化, 最终导致血管弹性丧失、内膜增厚以及钙化沉积。这些病理改变相互叠加, 使血管硬化程度加剧, 并增加斑块破裂及心血管事件风险。不对称二甲基精氨酸通过激活 RhoA/ROCK 通路促进 VSMCs 迁移, 并伴随收缩标志物的下调和合成表型相关蛋白 (如骨桥蛋白) 的上调<sup>[60]</sup>。ROCK 通过抑制 MLCP 使 MLC 持续磷酸化, 导致血管平滑肌持续收缩<sup>[61,62]</sup>。CKD 相关刺激可使 VSMCs 由收缩型转变为合成型, 分泌大量细胞外基质并迁移至内膜, 推动新生内膜形成<sup>[1,63]</sup>。还有研究表明, RhoA/ROCK 通路与 Runx2 等成骨转录因子上调有关, 促进 VSMCs 钙化表型化<sup>[64]</sup>。

### 2.4 促进炎症反应与氧化应激放大

慢性炎症与氧化应激被认为是 CKD 合并 AS 病程中持续存在且相互促进的两大驱动因素, 其在血管损伤的发生与进展中具有核心作用<sup>[33,65]</sup>。慢性肾功能不全导致的尿毒素积累、RAS 过度激

活以及矿物质代谢紊乱等内环境异常, 可长期维持低度炎症反应和 ROS 过量生成。这一病理背景下, RhoA/ROCK 通路不仅是炎症和氧化应激的响应者, 更是它们的重要放大器和维持因子。研究发现, RhoA/ROCK 通路可上调多种炎症因子和趋化因子的表达 (MCP-1、VCAM-1、ICAM-1), 促进单核细胞黏附与浸润, 并通过 NADPH 氧化酶系统增加 ROS 生成<sup>[66,67]</sup>。Urotensin-II 通过激活 RhoA/ROCK 通路促进单核细胞趋化和巨噬细胞黏附, 导致斑块内炎症因子 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) 水平升高<sup>[68]</sup>。在高糖环境下, RhoA/ROCK 的激活可增强巨噬细胞的促炎表型, 表现为 c-Jun 氨基末端激酶/细胞外信号调节激酶 (c-Jun N-terminal kinase/extracellular signal-regulated kinase, JNK/ERK) 信号通路的活化和 TNF- $\alpha$  分泌增加, 而 ROCK 抑制剂可显著减轻这一效应<sup>[69]</sup>。还有研究表明 miR-3188 通过靶向 ELK4 抑制 RhoA/ROCK 通路, 减少 ox-LDL 诱导的巨噬细胞炎症反应, 而 miR-3188 的下调会激活 RhoA/ROCK 通路促进巨噬细胞炎症和斑块形成<sup>[70]</sup>。同时, 炎症与氧化应激又可持续激活 RhoA/ROCK 通路, 形成恶性正反馈环, 加速 AS 病变发展<sup>[71,72]</sup>。

## 3 中药调控 RhoA/ROCK 通路干预 CKD 合并 AS

中药作为多成分、多靶点、整体调节的干预体系, 在调控 RhoA/ROCK 通路方面展现出独特优势。近年来研究表明, 多种中药单体及复方能够通过抑制 RhoA/ROCK 通路的异常激活, 改善血管内皮功能、抑制平滑肌细胞表型转化、减轻炎症反应与氧化应激, 从而延缓 CKD 合并 AS 的病理进程, 改善心肾功能状态, 见表 1。水蛭素是水蛭中的重要活性成分之一, 研究发现 CKD 血清可激活 RhoA/ROCK 通路, 而水蛭素与 ROCK 特异性抑制剂 Y-27632 均可下调 RhoA、ROCK1 及 ROCK2 蛋白表达, 抑制 RhoA/ROCK 通路活化, 从而发挥与 ROCK 抑制剂相似的保护作用; 以上结果表明水蛭素可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路改善 CKD 相关内皮功能障碍, 具有作为干预 CKD 合并血管病变的潜力<sup>[73]</sup>。羟基红花黄色素是红花中重要的天然功能性色素之一, 研究发现羟基红花黄色素可降低血清 S1P 水平, 并在主动

表 1 中药调控 RhoA/ROCK 通路干预 CKD 合并 AS 作用机制总结

Table 1 Summary of the mechanism of traditional Chinese medicine regulating the RhoA/ROCK pathway in CKD complicated with AS

中药单体或复方 Chinese medicine monomer or compound	实验对象 Experimental subject	作用机制 Mechanism of action
水蛭素 <sup>[73]</sup> Hirudin	Wistar 大鼠、人脐静脉内皮细胞 Wistar rats, human umbilical vein endothelial cells	RhoA ↓, ROCK1 ↓, ROCK2 ↓
羟基红花黄色素 <sup>[74]</sup> Hydroxysafflor yellow A	C57BL/6 雄性小鼠、ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、人脐静脉内皮细胞 C57BL/6 male mice, ApoE <sup>-/-</sup> mice, human umbilical vein endothelial cells	S1P ↓, SphK1 ↓, S1PR3 ↓, RhoA ↓, ROCK ↓, F-actin ↓
紫背天葵乙醚提取物 <sup>[75]</sup> Ether Extract of Gynura bicolor	EA.hy926 细胞和 HL-60 细胞 EA.hy926 cells and HL-60 cells	ICAM-1 ↓, PECAM-1 ↓, p-VE-cadherin ↓, ROS ↓, RhoA ↓, ROCK ↓, p-ERM ↓, p-Src ↓, p-IκB ↓, p-NF-κB ↓
红景天苷 <sup>[76]</sup> Salidroside	ApoE <sup>-/-</sup> 小鼠、人脐静脉内皮细胞 ApoE <sup>-/-</sup> mice, human umbilical vein endothelial cells	RhoA ↓, ROCK ↓, cAMP/PKA ↓, VE-cadherin ↑, ZO-1 ↑, ROS ↓
白藜芦醇 <sup>[77]</sup> Resveratrol	SD 大鼠 Sprague-Dawley rats	RhoA ↓, ROCK2 ↓
虫草益肾方 <sup>[78]</sup> Cordyceps Yishen decoction	SD 大鼠 Sprague-Dawley rats	RhoA ↓, ROCK1 ↓, ILK ↓, α-SMA ↓, COL-I ↓, COL-III ↓, E-cadherin ↑
养心汤 <sup>[79]</sup> Yangxin decoction	SD 大鼠 Sprague-Dawley rats	RhoA ↓, ROCK1 ↓, p-MYPT1 ↓, Bcl-2 ↑, eNOS ↑
补脑复元汤 <sup>[80]</sup> Bunao Fuyuan decoction	血管平滑肌细胞 VSMCs	ICAM-1 ↓, VCAM-1 ↓, MUC-1 ↓, VE-cadherin ↓, RhoA ↓, ROCK1 ↓, ROCK2 ↓, p-MLC ↓
隔药饼灸 <sup>[81]</sup> Cake-separated moxibustion	新西兰兔 New Zealand rabbit	RhoA ↓, ROCK ↓, TNF-α ↓, p38MAPK ↓, TLR4 ↓, NF-κB ↓, eNOS ↑

注: ↑表示促进; ↓表示抑制。

Note. ↑ indicates promotion, ↓ indicates inhibition.

脉中下调 SphK1、S1PR3、RhoA、ROCK, 以至细胞骨架聚合标志 F-actin 的蛋白表达; 在体外实验中, 羟基红花黄色素能够逆转 SphK1 与 S1PR3 激动剂对 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞迁移和 F-actin 表达的促进作用, 同时抑制 RhoA/ROCK 通路蛋白表达, 提示羟基红花黄色素通过调控 SphK1/S1P/S1PR3/RhoA/ROCK 通路改善血管内皮通透性, 从而发挥抗 AS 效应<sup>[74]</sup>。紫背天葵乙醚提取物(gynura bicolor ether extract, GBEE)是银杏叶中的活性成分, 研究发现, GBEE 显著降低了 ROS 水平及迁移调节蛋白 RhoA、ROCK、磷酸化 ERM (phosphorylated ezrin/radixin/moesin, p-ERM) 和磷酸化 Src (phosphorylated Src, p-Src) 的表达, 抑制了细胞旁和跨细胞迁移过程; 同时 GBEE 降低 IκB 磷酸化及核 NF-κB 活性, 从而抑制炎症反应; 故 GBEE 可能通过抑制 RhoA/ROCK

通路及调节细胞黏附与迁移分子, 发挥保护内皮细胞功能和抗炎作用, 具有作为心血管疾病干预潜力<sup>[75]</sup>。研究发现红景天苷可通过激活细胞内环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号、抑制 RhoA/ROCK 通路, 从而减轻慢性间歇性低氧诱导的 ROS 生成和内皮屏障功能障碍, 可明显减少脂质累积, 提示其在防治低氧相关 AS 中具有潜在应用价值<sup>[76]</sup>。研究发现, 白藜芦醇与雷米普利联合用药可显著减轻肾小球硬化程度, 早期 DN 大鼠肾脏中 TGF-β 及其下游磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38)、磷酸化 Smad2 (phosphorylated Smad2, p-Smad2)、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达未显著激活, 去乙酰化酶沉默信息调节因子 1 (silent information regulator T1, SirT1) 信号通路亦无明显变化, 但

RhoA 及 ROCK2 蛋白表达显著上调;联合用药可下调 RhoA、ROCK2 水平,抑制 RhoA/ROCK 通路活化,从而减轻肾小球硬化;提示 RhoA/ROCK 通路在早期 DN 肾小球硬化形成中发挥重要作用,白藜芦醇与雷米普利联合干预具有协同保护效应<sup>[77]</sup>。研究发现,虫草益肾方可有效下调 RhoA、ROCK1、整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)、 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、I 型胶原(Collagen type I, COL-I)、III 型胶原(Collagen type III, COL-III)的表达,上调 E-cadherin 表达,提示虫草益肾方可通过调控 RhoA/ROCK1 通路,抑制其下游因子 ILK 的表达,从而干预 ILK 介导的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程,减少纤维化标志蛋白如  $\alpha$ -SMA、COL-I、COL-III 的表达,进而延缓肾间质纤维化的进展<sup>[78]</sup>。研究发现,养心汤可下调大鼠胸主动脉 RhoA、ROCK1、磷酸化 MYPT1(phosphorylated myosin phosphatase target subunit 1, p-MYPT1)及促凋亡蛋白 Bax 的表达,上调 Bcl-2 及内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,显著抑制 RhoA/ROCK1 通路的激活,从而改善内皮功能、抑制内皮细胞凋亡,发挥抗 AS 作用,其效果与叶酸及 Rho 激酶抑制剂法舒地尔相当,提示养心汤可能通过抑制 RhoA/ROCK1 通路并促进 eNOS 表达实现对血管内皮损伤的保护作用<sup>[79]</sup>。补脑复元汤是一种治疗心脑血管疾病的中药复方,研究发现,其可下调 RhoA/ROCK 通路中 RhoA、ROCK1、ROCK2 及 p-MLC 蛋白的表达,提示其可能通过抑制 RhoA/ROCK 通路活性,从而阻断 VSMCs 的病理性增殖与迁移,发挥抗 AS 作用<sup>[80]</sup>。研究发现,隔药饼灸可下调 RhoA、ROCK、TNF- $\alpha$ 、p38 MAPK、Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)及 NF- $\kappa$ B 蛋白的表达,上调 eNOS 水平,从而通过抑制 RhoA/ROCK 介导的 TNF- $\alpha$ 、p38 MAPK、TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,调节 eNOS/NO 信号,协同保护血管内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞功能,稳定 AS 易损斑块<sup>[81]</sup>。

## 4 讨论

在 CKD 合并 AS 的病理进程中,RhoA/ROCK 通路既是多种致病因素的汇聚节点,也是炎症反

应与血管结构重塑的核心驱动因子<sup>[82]</sup>。持续存在的尿毒症毒素、钙磷代谢紊乱及慢性炎症微环境可导致该通路异常激活,引发 VSMCs 由收缩型向合成型转化,促进其迁移与增殖,同时削弱内皮细胞 NO 的生成与释放能力,加重血管收缩与局部炎症反应<sup>[83]</sup>。此外,该通路还通过下游靶蛋白 MLC、LIM 激酶及蛋白激酶 C 抑制剂蛋白 17(protein kinase C-potentiated inhibitor protein of 17 kDa, CPI-17)的磷酸化,引起细胞骨架重构与血管壁僵硬,进而促进斑块形成与钙化过程,这种局部病理改变还可能影响系统性血流动力学与肾小球微循环,加速肾功能衰退,形成心肾相互促进的恶性循环,从而解释了临床上 CKD 与 AS 相互加重的现象<sup>[84]</sup>。

目前应用的 ROCK 抑制剂虽在实验研究中表现出改善血管功能、抑制炎症反应及延缓血管重构的潜力,但长期应用存在耐受性下降及不良反应风险,限制了临床推广<sup>[12,85]</sup>。相比之下,中药在多靶点调节、整体改善内环境及较低毒副作用方面具有优势。水蛭素、羟基红花黄色素、红景天苷、白藜芦醇等多种中药单体及养心汤、虫草益肾方、补脑复元汤等中药复方能够通过抑制 RhoA 及 ROCK 蛋白表达或活性,恢复 eNOS 功能、减轻氧化应激、抑制炎症因子释放,从而改善内皮功能,抑制 VSMCs 异常增殖与迁移,提升斑块稳定性。综合本文所述研究,中药干预 RhoA/ROCK 通路的作用机制可概括为 3 个层次:其一,直接抑制型,如水蛭素和补脑复元汤等可直接下调 RhoA/ROCK 蛋白表达;其二,上游调控型,如羟基红花黄色素可作用于 SphK1/S1P 轴,红景天苷可激活 cAMP/PKA 通路,从源头上调控 RhoA 活性;其三,多靶点协同型,这是中药复方的突出特点,如养心汤、隔药饼灸等可同时调节 RhoA/ROCK 及其相关炎症、凋亡等信号网络,体现整体干预优势。这种机制差异预示了不同的临床转化路径,单体成分明确、靶点清晰的药物(如羟基红花黄色素)更具备新药研发潜力,而多靶点、整体调节的复方制剂更适合在辨证论治体系下进行临床应用。此外,本文所综述的实验研究涉及多种动物模型,包括以 AS 斑块形成为核心的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型、以肾间质纤维化为主要特征的 UUO 大鼠模型、代谢紊乱型糖尿病大鼠模型以及

以易损斑块为特征的新西兰兔模型等。这些模型从不同角度模拟了CKD合并AS的复杂病理过程。尽管各模型在致病因素、靶器官及病理表型上存在差异,但RhoA/ROCK通路的异常激活始终是其共同的核心环节。这种跨物种、跨模型的一致性,充分说明该通路在心肾相互损伤中的关键枢纽作用,并非个别模型的偶然结果。同时,不同模型也揭示了中药干预的针对性与多样性,在ApoE<sup>-/-</sup>模型中,羟基红花黄色素和红景天苷等主要改善血管内皮功能、增强斑块稳定性;而在UUO等肾纤维化模型中,虫草益肾方等则显示出明显的抗纤维化效应。这种基于不同病理背景的疗效差异,不仅印证了中医“异病同治”“辨证论治”的理论内涵,也为未来开展针对不同临床亚型患者的精准化中药干预提供了重要的实验依据。

现有中药干预RhoA/ROCK通路的研究多数集中于动物模型和细胞实验,临床证据仍然不足,且不同模型间病理特征与人类CKD合并AS存在差异。此外,多数研究以单一指标或有限信号节点作为疗效判断依据,缺乏对RhoA/ROCK通路上下游及交叉信号网络的系统性探讨。未来可在以下几个方面深化研究:①结合多组学技术,系统解析中药干预RhoA/ROCK通路的全局调控网络及其与炎症、氧化应激、矿物质代谢的互作机制;②在临床研究中开展多中心、随机对照试验,验证中药干预对CKD合并AS患者血管功能及预后的真实获益;③探索中药与ROCK抑制剂、RAS阻断剂等现代药物的协同或互补作用模式,以期实现多靶点联合干预;④关注不同患者亚型(如高磷血症型、炎症高反应型)对中药干预反应的差异性,推动精准用药策略建立。

综上,RhoA/ROCK通路在CKD合并AS中兼具“驱动因子”和“放大器”双重角色,是联系多种病理过程的重要枢纽。中药通过多途径、多层次调控该通路,有望在疾病综合防治中发挥独特价值。深入阐明中药干预的分子基础,并将其与现代精准医学理念结合,可能为CKD合并AS的防治开辟新的思路和策略。

#### 参考文献:

[ 1 ] CHARLES C, FERRIS A H. Chronic kidney disease [J].

Prim Care Clin Off Pract, 2020, 47(4): 585-595.

- [ 2 ] DORGELO A, OOSTROM T A J. An integrated approach towards a public health perspective on chronic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(3): 131-132.
- [ 3 ] POZNYAK A V, SADYKHOV N K, KARTUESOV A G, et al. Atherosclerosis specific features in chronic kidney disease (CKD) [J]. Biomedicines, 2022, 10(9): 2094.
- [ 4 ] TIAN X, CHEN S, XIA X, et al. Causal association of arterial stiffness with the risk of chronic kidney disease [J]. JACC Asia, 2023, 4(6): 444-453.
- [ 5 ] TINTI F, LAI S, NOCE A, et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment [J]. Life, 2021, 11(5): 419.
- [ 6 ] SAWMA T, SHAITO A, NAJM N, et al. Role of RhoA and Rho-associated kinase in phenotypic switching of vascular smooth muscle cells; Implications for vascular function [J]. Atherosclerosis, 2022, 358: 12-28.
- [ 7 ] NAGAI Y, MATOBA K, YAKO H, et al. Rho-kinase inhibitor restores glomerular fatty acid metabolism in diabetic kidney disease [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 649: 32-38.
- [ 8 ] NAGAI Y, MATOBA K, TAKEDA Y, et al. Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase 1 regulates development of diabetic kidney disease via modulation of fatty acid metabolism [J]. Kidney Int, 2022, 102(3): 536-545.
- [ 9 ] MATOBA K, SEKIGUCHI K, NAGAI Y, et al. Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 738121.
- [ 10 ] MATOBA K. Deciphering Rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase in diabetic nephropathy: small steps towards a giant leap [J]. Endocr J, 2023, 70(8): 771-776.
- [ 11 ] MULHERKAR S, TOLIAS K F. RhoA-ROCK signaling as a therapeutic target in traumatic brain injury [J]. Cells, 2020, 9(1): 245.
- [ 12 ] MONTAGNOLI T L, DA SILVA J S, SUDO S Z, et al. ROCK inhibition as potential target for treatment of pulmonary hypertension [J]. Cells, 2021, 10(7): 1648.
- [ 13 ] LIU L C, CHEN Y H, LU D W. The application of rho kinase inhibitors in the management of glaucoma [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5576.
- [ 14 ] ZHAO M, YU Y, WANG R, et al. Mechanisms and efficacy of Chinese herbal medicines in chronic kidney disease [J]. Front Pharmacol, 2021, 11: 619201.
- [ 15 ] XU Y, CHEN J, WANG H, et al. Research and application of herbal medicine in the treatment of chronic kidney disease

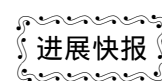
- since the 21st century: a visualized bibliometric analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 971113.
- [16] BABAAHMADI-REZAEI H, REZAEI M, GHADERI-ZEFREHI H, et al. Reducing proteoglycan synthesis and NOX activity by ROCK inhibitors: therapeutic targets in atherosclerosis [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22(12): 1191–1200.
- [17] YANG W, LU C, CHU F, et al. Fluoride-induced hypertension by regulating RhoA/ROCK pathway and phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells: *in vitro* and *in vivo* evidence [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 281: 116681.
- [18] 王港, 崔伶俐, 刘相凝, 等. 醒脾胶囊调节 5-HT-RhoA/ROCK2 通路干预脾虚腹泻型肠易激综合征大鼠的机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(6): 60–69.  
WANG G, CUI L W, LIU X N, et al. Mechanism of intervening with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in rats with spleen deficiency by XingPi capsules through regulating 5-HT-RhoA/ROCK2 pathway [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2025, 31(6): 60–69.
- [19] 张展, 姜德龙, 王庆谚, 等. Ras 同源基因家族蛋白 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶信号通路调控缺血性卒中的研究进展 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2024, 21(10): 700–707.  
ZHANG Z, JIANG D L, WANG Q Y, et al. Research progress on the regulation of ischemic stroke by Ras homologous gene family protein A/Rho-associated coiled-coil protein kinase signaling pathway [J]. *Chin J Cerebrovas Dis*, 2024, 21(10): 700–707.
- [20] AMANO M, KANAZAWA Y, KOZAWA K, et al. Identification of the kinase-substrate recognition interface between MYPT1 and rho-kinase [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(2): 159.
- [21] 苏醒, 秦秉阳, 唐惠珍, 等. Rho/ROCK 信号通路在中医药干预多发性硬化的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(3): 740–747.  
SU X, QIN B Y, TANG H Z, et al. Research progress of Rho/ROCK signaling pathway in traditional chinese medicine intervention for multiple sclerosis [J]. *Chin J Gerontol*, 2020, 45(3): 740–747.
- [22] REZAEI M, MEHTA J L, ZADEH G M, et al. Myosin light chain phosphatase is a downstream target of Rho-kinase in endothelin-1-induced transactivation of the TGF- $\beta$  receptor [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024, 82(2): 1109–1120.
- [23] SUN Z, LI Z, RODGERS M, et al. Myosin light chain phosphorylation exhibits a gradient across the wall of cerebellar arteries under sustained *ex vivo* vascular tone [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 909.
- [24] KALRA J, ARTAMONOV M, WANG H, et al. p90RSK2, a new MLCK mediates contractility in myosin light chain kinase null smooth muscle [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1228488.
- [25] TU P C, PAN Y L, LIANG Z Q, et al. Mechanical stretch promotes macrophage polarization and inflammation via the RhoA-ROCK/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Bio Med Res Int*, 2022, 2022(1): 6871269.
- [26] GLOTFELTY E J, TOVAR-Y-ROMO L B, HSUEH S C, et al. The RhoA-ROCK1/ROCK2 pathway exacerbates inflammatory signaling in immortalized and primary microglia [J]. *Cells*, 2023, 12(10): 1367.
- [27] 陈欢, 宁博, 张洁, 等. 中医药调控重症急性胰腺炎并发急性肺损伤相关信号通路的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2023, 32(9): 1664–1668.  
CHEN H, NING B, ZHANG J, et al. Research progress of TCM regulating and controlling the signal pathway related to severe acute pancreatitis complicated with acute lung injury [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2023, 32(9): 1664–1668.
- [28] PALOMO I, WEHINGER S, ANDRÉS V, et al. RhoA/Rho kinase pathway activation in age-associated endothelial cell dysfunction and thrombosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8): e18153.
- [29] BURR S D, STEWART J A Jr. Rap1a regulates cardiac fibroblast contraction of 3D diabetic collagen matrices by increased activation of the AGE/RAGE cascade [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1286.
- [30] 于珊珊, 负捷, 罗珊, 等. RhoA/ROCK 信号通路肾脏疾病的研究进展 [J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(2): 284–288.  
YU S S, YUN J, LUO S, et al. Research progress of RhoA/ROCK signaling pathway and kidney disease [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2021, 24(2): 284–288.
- [31] GATHINGS A, ZAMAN V, BANIK N L, et al. Insights into calpain activation and Rho-ROCK signaling in Parkinson's disease and aging [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(5): 1074.
- [32] POTTEL H, ADEBAYO O C, NKOY A B, et al. Glomerular hyperfiltration: part 1—defining the threshold—is the sky the limit? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2023, 38(8): 2523–2527.
- [33] EBERT T, NEYTCHEV O, WITASP A, et al. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease and dialysis patients [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 35(17): 1426–1448.
- [34] AGHAJANIAN A, WITTCHEM E S, CAMPBELL S L, et al. Direct activation of RhoA by reactive oxygen species requires a redox-sensitive motif [J]. *PLoS One*, 2009, 4(11): e8045.
- [35] HUANG M, WEI R, WANG Y, et al. The uremic toxin hippurate promotes endothelial dysfunction via the activation

- of Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 303–313.
- [36] REN S C, MAO N, YI S, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update and perspective [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 673–697.
- [37] LIANG X, LI Y, WANG P, et al. Key regulators of vascular calcification in chronic kidney disease: Hyperphosphatemia, BMP2, and RUNX2 [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e18063.
- [38] LIAO Y R, TSAI Y C, HSIEH T H, et al. FHL2 in arterial medial calcification in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2024, 39(12): 2025–2039.
- [39] SHI W, XU C, GONG Y, et al. RhoA/Rock activation represents a new mechanism for inactivating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in the aging-associated bone loss [J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 8.
- [40] KADATANE S P, SATARIANO M, MASSEY M, et al. The role of inflammation in CKD [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1581.
- [41] LIU Y H, CHEN Y H, KO C H, et al. SOD3 and IL-18 predict the first kidney disease-related hospitalization or death during the one-year follow-up period in patients with end-stage renal disease [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1198.
- [42] 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.
- [43] JUNG C Y, YOO T H. Urinary angiotensinogen as a marker of elevated blood pressure in patients with chronic kidney disease [J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(3): 541–543.
- [44] 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.
- [45] TERADA Y, YAYAMA K. Angiotensin II-induced vasoconstriction via rho kinase activation in pressure-overloaded rat thoracic aortas [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1076.
- [46] QI Y, GUAN H, LIANG X, et al. Ang II promotes SUMO2/3 modification of RhoGDI1 through Aox1 and Uba2 subunits, and then regulates RhoGDI1 stability and cell proliferation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(4): 769–773.
- [47] RANDAR S, SILVA-VELASCO D L, PRIVIERO F, et al. RhoA/Rho-kinase signaling in vascular smooth muscle and endothelium: mechanistic insights and translational implications in hypertension [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(11): 1607.
- [48] UDDIN M J, KIM E H, HANNAN M A, et al. Pharmacotherapy against oxidative stress in chronic kidney disease: promising small molecule natural products targeting Nrf2-HO-1 signaling [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(2): 258.
- [49] ZHAO M, WANG Y, LI L, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance [J]. *Theranostics*, 2021, 11(4): 1845–1863.
- [50] TONG L, AO J P, LU H L, et al. Tyrosine kinase Pyk2 is involved in colonic smooth muscle contraction via the RhoA/ROCK pathway [J]. *Physiol Res*, 2019, 68(1): 89–98.
- [51] KELLNER M, NOONEPALLE S, LU Q, et al. ROS signaling in the pathogenesis of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967: 105–137.
- [52] 张琳, 乔虹. 血管内皮细胞钙稳态的调节机制 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(5): 688–690.
- ZHANG L, QIAO H. Regulation mechanism of calcium homeostasis in vascular endothelial cells [J]. *Chin J Cardiovasc Rehabil Med*, 2019, 28(5): 688–690.
- [53] IOVINO L, KRENNING G, HADLAND B. Editorial: Unconventional roles of endothelial cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1439419.
- [54] ZHAO X Y, WANG X F, LI L, et al. Effects of high glucose on human umbilical vein endothelial cell permeability and myosin light chain phosphorylation [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 98.
- [55] PIAO J, SU Z, HE J, et al. SphK1 deficiency ameliorates the development of atherosclerosis by inhibiting the S1P/S1PR3/RhoA/ROCK pathway [J]. *Cell Signal*, 2024, 121: 111252.
- [56] YU B, SLADOJEVIC N, BLAIR J E, 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.
- [57] TOKARZ V L, PEREIRA R V S, JALDIN-FINCATI J R, et al. Junctional integrity and directional mobility of lymphatic endothelial cell monolayers are disrupted by saturated fatty acids [J]. *Mol Biol Cell*, 2023, 34(4): ar28.
- [58] HARLACHER E, WOLLENHAUPT J, BAATEN C C F M J, et al. Impact of uremic toxins on endothelial dysfunction in chronic kidney disease: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 531.
- [59] XU S, LYU Q R, ILYAS I, et al. Vascular homeostasis in atherosclerosis: a holistic overview [J]. *Front Immunol*,

- 2022, 13; 976722.
- [60] ZHOU Y M, LAN X, GUO H B, et al. Rho/ROCK signal cascade mediates asymmetric dimethylarginine-induced vascular smooth muscle cells migration and phenotype change [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014; 683707.
- [61] ÁLVAREZ-SANTOS M D, ÁLVAREZ-GONZÁLEZ M, ESTRADA-SOTO S, et al. Regulation of myosin light-chain phosphatase activity to generate airway smooth muscle hypercontractility [J]. *Front Physiol*, 2020, 11; 701.
- [62] TOUYZ R M, ALVES-LOPES R, RIOS F J, et al. Vascular smooth muscle contraction in hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4); 529–539.
- [63] 贺靖钦, 何疆, 谭霞, 等. Syndecan-4 响应基底刚度调节 VSMC 向“合成型”转化的力生物学机制 [J]. *医用生物力学*, 2024, 39(S1); 103.
- HE J Q, HE J, TAN X, et al. The mechano-biological mechanism of Syndecan-4 regulating the transformation of VSMC to “synthetic” in response to substrate stiffness [J]. *J Med Biomech*, 2024, 39(S1); 103.
- [64] LI Y, JIE W, QI Y, et al. Inhibition of RIPK1 alleviating vascular smooth muscle cells osteogenic transdifferentiation via Runx2 [J]. *iScience*, 2023, 27(2); 108766.
- [65] PODKOWIŃSKA A, FORMANOWICZ D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(8); 752.
- [66] LEE D H, LEE J Y, HONG D Y, et al. ROCK and PDE-5 inhibitors for the treatment of dementia: literature review and meta-analysis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(6); 1348.
- [67] GENG Y J, SMOLENSKY M H, SUM-PING O, et al. Circadian rhythms of risk factors and management in atherosclerotic and hypertensive vascular disease: Modern chronobiological perspectives of an ancient disease [J]. *Chronobiol Int*, 2023, 40(1); 33–62.
- [68] REX D A B, SUCHITHA G P, PALOLLATHIL A, et al. The network map of urotensin-II mediated signaling pathway in physiological and pathological conditions [J]. *J Cell Commun Signal*, 2022, 16(4); 601–608.
- [69] CHENG C I, CHEN P H, LIN Y C, et al. High glucose activates Raw264.7 macrophages through RhoA kinase-mediated signaling pathway [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(2); 283–292.
- [70] Li N, Chen J, Zhao J, et al. microRNA-3188 targets ETS-domain protein 4 and participates in RhoA/ROCK pathway to regulate the development of atherosclerosis [J]. *Pharmazie*, 2017, 72(11); 687–693.
- [71] SCHMIDT S I, BLAABJERG M, FREUDE K, et al. RhoA signaling in neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(9); 1520.
- [72] XU Y, ZHANG Y, ZHENG J, et al. ROS-mediated enamel formation disturbance characterized by alternative cervical loop cell proliferation and downregulation of RhoA/ROCK in ameloblasts [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022; 5769679.
- [73] CHEN J, SHI W, XU Y, et al. Hirudin prevents vascular endothelial cell apoptosis and permeability enhancement induced by the serum from rat with chronic renal failure through inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(4); 553–561.
- [74] LIU Y, PIAO J, HE J, et al. Hydroxysafflor yellow A, a natural food pigment, ameliorates atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> mice by inhibiting the SphK1/S1P/S1PR3 pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2024, 12(11); 8939–8955.
- [75] HSIEH S L, WANG J J, SU K H, et al. Suppressive effects of the *Gynura bicolor* ether extract on endothelial permeability and leukocyte transmigration in human endothelial cells induced by TNF- $\alpha$  [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020; 9413724.
- [76] LI L, YANG Y, ZHANG H, et al. Salidroside ameliorated intermittent hypoxia-aggravated endothelial barrier disruption and atherosclerosis via the cAMP/PKA/RhoA signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12; 723922.
- [77] PENG X, SU H, LIANG D, et al. Ramipril and resveratrol co-treatment attenuates RhoA/ROCK pathway-regulated early-stage diabetic nephropathy-associated glomerulosclerosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Environ Toxicol*, 2019, 34(7); 861–868.
- [78] 于珊珊. 虫草益肾方对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 RhoA/ROCK1 信号通路的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021; 3–5.
- YU S S. The effect of Cordyceps Kidney Benefit Formula on the RhoA/ROCK1 signaling pathway in renal tissue of rats with unilateral ureteral obstruction [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021; 3–5.
- [79] 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; 3.
- HUANGFU H Q. Investigation on the effect of Yangxin Decoction on vascular endothelial injury in rats based on the RhoA/Rock1 signaling pathway [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2018; 3.
- [80] GUO H Y, LU Z Y, ZHAO B, et al. Effects of Bunao-Fuyuan decoction serum on proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in atherosclerotic [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(1); 36–45.
- [81] 宋家薇. 基于 RhoA/ROCK 信号通路研究隔药饼灸保护血管内皮功能稳定 AS 兔易损斑块的作用机制 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022; 21–36.

- SONG J W. Research on the mechanism of interdrug cake moxibustion in protecting vascular endothelial function and stabilizing vulnerable plaques in as rabbits based on the RhoA/ROCK signaling pathway [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2022: 21-36.
- [82] ZHANG Q, WANG L, WANG S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 78.
- [83] 刘方圆, 黄凤璋, 刘日光, 等. 尿毒症血清活化 Notch 信号通路调控血管平滑肌细胞表型转化 [J]. 中国血液净化, 2019, 18(1): 35-41.
- LIU F Y, HUANG F Z, LIU R G, et al. Uremic serum regulates the phenotype transformation of vascular smooth muscle cells through activating the Notch signaling pathway [J]. Chin J Blood Purif, 2019, 18(1): 35-41.
- [84] JIA G, AROOR A R, SOWERS J R. Arterial stiffness: a nexus between cardiac and renal disease [J]. Cardiorenal Med, 2014, 4(1): 60-71.
- [85] PENUMATSA K C, SINGHAL A A, WARBURTON R R, et al. Vascular smooth muscle ROCK1 contributes to hypoxia-induced pulmonary hypertension development in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 604: 137-143.

[收稿日期]2025-09-15



## Wistar 大鼠妊娠期低甲状腺素血症动物模型的建立

**背景:**低甲状腺素血症是一种亚临床甲状腺激素缺乏症,表现为孕妇在妊娠期间体内甲状腺素(thyroxine, T4)水平不足。胎儿早期的神经发育完全依赖于母体的 T4 激素水平。妊娠早期孕妇单纯性低甲状腺素血症(isolated maternal hypothyroxinemia, IMH)可导致后代智力降低、运动评分下降以及精神疾病风险升高。本研究聚焦于 IMH 后代的自闭症样行为。

**方法:**对实验动物连续 9 周给予 1 ppm 丙基硫氧嘧啶(propylthiouracil, PTU)处理,随后采用 ELISA 检测三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、T4 和促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)的浓度,以验证建立的 IMH 动物模型。对 40 日龄后代大鼠进行 4 项行为学实验,包括埋珠实验、旷场实验、三室社交试验和莫里斯水迷宫,以探究其自闭症样行为。

**结果:**ELISA 检测结果显示,与阴性对照组相比,模型组大鼠血清 T3 和 TSH 浓度正常,而 T4 浓度显著降低。行为学实验中,IMH 后代埋珠数量显著增多,进入中央区域的频率降低,社交比率显著下降。

**结论:**通过连续 9 周给予 1 ppm PTU 成功建立了 IMH 动物模型。40 日龄 IMH 大鼠子代表现出焦虑、社交能力减弱和重复刻板行为等自闭症样行为改变。

该研究成果发表于《动物模型与实验医学(英文)》期刊(*Animal Models and Experimental Medicine*, 2024, 7(6): 926-935. doi: 10.1002/ame2.12459)。