

辛伐他汀通过Rho/Rho激酶信号通路抑制高血压模型大鼠的心血管重构研究

朱宏明*, 贾玲(天津医科大学第二医院药学部, 天津 300211)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0415-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.12

摘要 目的:研究辛伐他汀抑制高血压模型大鼠心血管重构的作用及其机制。方法:将60只大鼠均分为模型组和阴性对照组,模型组大鼠连续给药3周建立高血压模型,检测2组大鼠血压、主动脉结构变化和Rho激酶mRNA及其A蛋白的表达。然后将模型组大鼠分为低、中、高剂量(0.1、1、10 mg/kg)辛伐他汀组($n=9$),阴性对照组中选取9只大鼠作为对照组,每日灌胃相应药物1次,8周后处死大鼠,检测4组大鼠主动脉结构变化和Rho激酶mRNA及其A蛋白的表达。结果:与阴性对照组比较,模型组大鼠收缩压、舒张压、Rho激酶mRNA及其A蛋白表达均明显增加($P<0.01$),主动脉内膜明显增生,内膜厚度增宽,表明高血压模型建模成功。与对照组比较,低、中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉内膜增生程度、Rho激酶mRNA及其A蛋白表达均明显降低($P<0.05$),且均呈剂量依赖性。结论:辛伐他汀可能通过Rho/Rho激酶信号通路抑制高血压模型大鼠的心血管重构。

关键词 Rho/Rho激酶信号通路;Rho激酶;大鼠;主动脉;血管重构;辛伐他汀

Inhibitory Effects of Simvastatin on Cardiovascular Remodeling of Hypertensive Model Rats by Rho/Rho Kinase Signal Pathway

ZHU Hong-ming, JIA Ling (Dept. of Pharmacy, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the inhibitory effects of simvastatin on cardiovascular remodeling of hypertensive model rats and its mechanism. METHODS: 60 rats were randomly divided into model group and negative control group. Hypertensive model was established for rats continuously for 3 weeks in model group, the changes of blood pressure and aortic structure were detected and mRNA and protein expression of RhoA were determined. And then model group were divided into simvastatin low-dose, medium-dose and high-dose groups (0.1, 1, 10 mg/kg) ($n=9$); 9 rats in negative control group were included in control group. They were given relevant medicine once a day, and 8 weeks later they were scarified. The changes of aortic structure, mRNA and protein expression of RhoA were determined in 4 groups. RESULTS: Compared with negative control group, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mRNA and protein expression of RhoA were increased significantly in model group ($P<0.01$), and hypertensive model was established successfully through aortic intimal hyperplasia and intimal thickness broadening. Compared with control group, aortic intimal hyperplasia, mRNA and protein expression of RhoA were decreased significantly in low-dose, medium-dose and high-dose groups ($P<0.05$), in dose-dependant manner. CONCLUSIONS: Simvastatin can inhibit the cardiovascular remodeling of hypertensive rats by Rho/Rho kinase signal pathway.

KEY WORDS Rho/Rho kinase signal pathway; Rho kinase; Rats; Aortic; Vascular remodeling; Simvastatin

Rho激酶是一种鸟苷三磷酸(GTP)结合蛋白的重要效应分子,可以通过Rho/Rho激酶信号通路参与细胞的多种生理功

能及细胞过程^[1]。研究^[2]发现,Rho/Rho激酶信号通路与高血压和动脉粥样硬化等心血管疾病的发生具有密切的关系。辛伐

116(16):1 832.
[4] 石翠格,胡刚,汪海.天然药物槟榔碱对氧化低密度脂蛋白致血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J].科学技术与工程,2007,7(12):2 780.
[5] Kwak BR, Veillard N, Pelli G, et al. Reduced Connexin 43 expression inhibits atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. *Circulation*, 2003, 107(7):1 033.
[6] Chadjichristos CE, Scheckenbach KE, Van veen TA, et al. Endothelial-specific deletion of Connexin 40 promotes

atherosclerosis by increasing CD73-dependent leukocyte adhesion[J]. *Circulation*, 2010, 121(1):123.
[7] 戴萍,金蜀蓉.他汀类药物非调脂作用研究进展[J].中国药房,2005,16(12):949.
[8] Wang LH, Chen JZ, Sun YL, et al. Statins reduce Connexin 40 and Connexin 43 expression in atherosclerotic aorta of rabbits[J]. *Int J Cardiol*, 2005, 100(3):467.
[9] Linhares VL, Almeida NA, Menezes DC, et al. Transcriptional regulation of the murine Connexin40 promoter by cardiac factors Nkx2-5, GATA4 and Tbx5[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 64(3):402.

* 主管药师。研究方向:药学。电话:022-88329041。E-mail: hqc7777@163.com

(收稿日期:2012-06-28 修回日期:2012-09-18)

他汀是目前疗效最好、应用最广的他汀类药物,临床发现其在降脂的同时对心血管病变还有一定的预防作用。为探究辛伐他汀是否通过作用于Rho/Rho激酶信号通路发挥作用,笔者研究了辛伐他汀抑制高血压模型大鼠心血管重构的作用及其机制。

1 材料

1.1 仪器

E2010-PB 垂直电泳系统(美国 Labnet 公司); Bioshine GelX 1650 凝胶成像系统(上海欧翔科技公司); ML 125/R NIBP 大鼠尾压测量仪、Power Lab 生理数据记录系统(澳大利亚 AD Instruments Pty 公司)。

1.2 药品与试剂

辛伐他汀片(杭州默沙东制药公司,批号:H19990366,规格:每片 20 mg); 一氧化氮合酶抑制剂 NG-Nitro-L-arginine Methyl Ester (L-NAME, 美国 Sigma 公司,批号:257-113-5); Trizol RNA 提取试剂(美国 Gibco 公司,批号:15596-026,规格:每瓶 100 ml); 逆转录试剂盒[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号:115902]; 免疫组织化学染色 SABC 试剂盒(武汉博士德生物试剂公司,批号:000303); 山羊抗大鼠 Rho 激酶单克隆抗体[博研(上海)生物科技有限公司,批号:02010063,规格:0.1 mg/ml]; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)内参抗体(美国 Earthox 公司,批号:E201010); 兔抗 Rho 激酶抗体二抗(加拿大 Pllabs 公司)。

1.3 动物

健康清洁级 SD 大鼠共 60 只, ♀ ♂ 不拘, 体质量 200~230 g, 均由我院实验动物中心提供, 许可证号: SYXK2011-0008。

2 方法

2.1 建模及观察指标

将大鼠随机分为模型组和阴性对照组, 每组 30 只。阴性对照组给予普通饲料喂养; 模型组参照文献^[9]的方法, 将 L-NAME 溶于生理盐水, 按照 6 mg/(kg·d) 灌胃给药 1 次, 连续 3 周, 建立高血压模型。每组随机抽取 3 只大鼠, 采用 ML 125/R NIBP 大鼠尾压测量仪和 Power Lab 生理数据记录系统, 测量大鼠的收缩压(Systolic blood pressure, SBP)和舒张压(Diastolic blood pressure, DBP), 检验模型建立情况, 然后麻醉处死; 取长约 1 cm 主动脉弓, 固定、包埋、染色, 制作石蜡切片, 观察主动脉结构改变情况, 以外膜去除侧新生内膜平均面积增加程度反映主动脉增厚的程度, 新生面积越大, 则表明增生程度越严重; 并采用蛋白印迹(Western blot)法检测大鼠主动脉内皮细胞 Rho 激酶 A 蛋白(RhoA)的表达情况。

2.2 分组与给药

将模型组剩余大鼠随机分为低、中、高剂量(0.1、1、10 mg/kg)辛伐他汀组, 每组 9 只, 其中中剂量辛伐他汀组大鼠给药剂量按辛伐他汀说明书推荐人剂量换算; 另从阴性对照组大鼠中随机选取 9 只作为对照组。4 组大鼠每日灌胃相应药物 1 次, 8 周后麻醉处死, 分离一段长约 1 cm 的主动脉弓, 固定、包埋、染色, 制作石蜡切片后保存, 观察主动脉内膜平滑肌变化情况, 并检测内皮细胞 Rho 激酶 mRNA 及其蛋白的表达情况。

2.3 逆转录-聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测 Rho 激酶 mRNA 的表达

收集各组大鼠主动脉内皮细胞, 提取总 RNA, 检测纯度备用。(1)取 5 μl 总 RNA 利用逆转录酶(M-MLV)合成逆转录产物互补脱氧核糖核酸 cDNA, 以 GAPDH 为内参, 利用 Primer

BLAST 软件设计, Rho 激酶上游引物为 5'-ACTATGATGTGCCTGAAAAAT-3', 下游引物为 5'-CGTTTGATTTCTTC-TAC-3', 产物大小 512 bp; GAPDH 上游引物为 5'-TGCCATGCACTGCCACTCA-3', 下游引物为 5'-CTGGCTCACCACC-TTCTTG-3', 产物大小 265 bp。(2)取 5 μl 逆转录产物 PCR 扩增, 94 °C 时预变性 5 min, 然后在 95 °C 时变性 1 min, 52 °C 时退火 45 s, 72 °C 时延伸 1 min, 32 个循环, 再 72 °C 延伸 10 min。电泳系统分离扩增产物, 观察扩增产物条带亮度并进行拍照。最后采用凝胶成像系统对扩增条带进行分析, 基因的表达量用相应的平均灰度值代表, 以基因灰度值/GAPDH 灰度值表示 Rho 激酶 mRNA 的相对表达量。

2.4 Western blot 法检测 RhoA 的表达

用磷酸盐缓冲液(PBS 液)冲洗各组大鼠主动脉内皮细胞 2 次, 加入 1 ml 蛋白裂解液, 在 4 °C、12 000×g 离心 15 min, 吸取上清液, 免疫组化二喹啉甲酸(BCA)法测定总蛋白浓度。取 30 μg 总蛋白, 加入 15% 的十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)凝胶中进行电泳, 等溴酚蓝接近凝胶底部时停止电泳, 转移缓冲液转膜至硝酸纤维素膜上, 室温下 5% 脱脂奶粉封闭液封闭 1 h, 加入 1:1 000 的内参抗体及山羊抗大鼠 Rho 激酶单克隆抗体, 4 °C 孵育 12 h, 加辣根过氧化物酶标记的 1:1 000 稀释的兔抗 Rho 激酶抗体二抗, 室温孵育 1 h, TBST 试剂洗膜后用化学发光试剂 ECL 液显影。以 GAPDH 为内参, 用 Kodak digital sience 1D 2.0 图像分析软件对 RhoA 进行半定量分析。

2.5 统计学处理

所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 来表示, 所有统计分析均在 SPSS 16.0 软件上完成, 多组间比较采用方差分析, 2 组间比较采用 *t* 检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 建模后血压动态变化

阴性对照组和模型组大鼠建模后收缩压分别为(65±3)、(106±3) mm Hg(1 mm Hg=133.32 Pa), 舒张压分别为(48±3)、(100±2) mm Hg。与阴性对照组比较, 模型组大鼠建模后收缩压和舒张压均明显升高(P<0.01)。

3.2 建模后主动脉结构变化

显微镜下, 模型组大鼠主动脉血管最明显的改变是新生内膜发生明显增生, 内膜厚度增宽。与阴性对照组比较, 模型组大鼠主动脉新生内膜面积明显增加(P<0.01)。各组大鼠主动脉结构变化显微镜图见图 1。

3.3 建模后各组大鼠 Rho 激酶 mRNA 表达情况

阴性对照组和模型组大鼠建模后主动脉内皮细胞中 Rho 激酶 mRNA 表达分别为(0.35±0.04)×10⁻⁷、(0.72±0.05)×10⁻⁷ mol/L。与阴性对照组比较, 模型组大鼠内皮细胞中 Rho 激酶 mRNA 表达明显增加(P<0.01)。

3.4 建模后各组大鼠 RhoA 表达情况

RhoA 表达通过检测其下游底物磷酸化 MYPTI(P-MYPTI)水平来反映。与阴性对照组比较, 模型组大鼠主动脉内皮细胞中 RhoA 均被明显激活(P<0.01)。各组大鼠 RhoA 电泳图见图 2。

3.5 给药后主动脉结构变化

与给药前比较, 对照组和低、中剂量辛伐他汀组大鼠主动脉新生内膜面积均明显增加(P<0.05)。与对照组比较, 低、中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉新生内膜面积明显减少

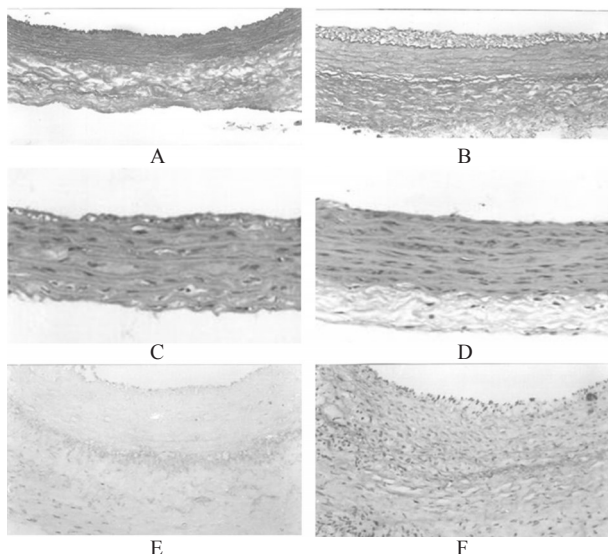


图1 各组大鼠主动脉结构变化显微镜图

A.模型组($\times 100$);B.阴性对照组($\times 100$);C.模型组($\times 400$);D.阴性对照组($\times 400$);E.模型组($\times 800$);F.阴性对照组($\times 800$)

Fig 1 Micrograph of aortic structure of rats in each group

A. model group ($\times 100$); B. negative control group ($\times 100$); C. model group ($\times 400$); D. negative control group ($\times 400$); E. model group ($\times 800$); F. negative control group ($\times 800$)

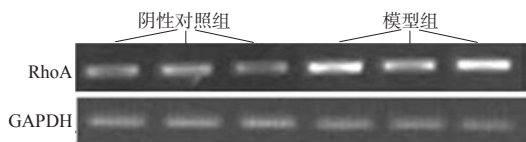


图2 各组大鼠RhoA电泳图

Fig 2 Electrophoretogram of RhoA of rats in each group

($P < 0.05$),且呈剂量依赖性。给药后各组大鼠主动脉新生内膜面积比较见表1。

表1 给药后各组大鼠主动脉新生内膜面积比较($\times 10^{-2} \text{ mm}^2$, $\bar{x} \pm s, n=9$)

Tab 1 Comparison of aortic neointimal area of rats after administration in each group ($\times 10^{-2} \text{ mm}^2, \bar{x} \pm s, n=9$)

时间	对照组	低剂量辛伐他汀组	中剂量辛伐他汀组	高剂量辛伐他汀组
给药前	8.36 ± 0.82	8.36 ± 0.82	8.36 ± 0.82	8.36 ± 0.82
给药8周后	15.28 ± 0.35*	12.35 ± 0.29**	10.16 ± 0.21**	8.86 ± 0.23*

与给药前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. before administration: * $P < 0.05$; vs. control group: * $P < 0.05$

3.6 给药后大鼠Rho激酶mRNA表达情况

与给药前比较,低、中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉中Rho激酶mRNA表达均明显减少($P < 0.05$)。与对照组比较,低、中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉中Rho激酶mRNA表达均明显减少($P < 0.05$),且呈剂量依赖性。给药后各组大鼠主动脉中Rho激酶mRNA表达比较见表2。

3.7 给药后大鼠RhoA表达情况

与给药前比较,对照组和低、中剂量辛伐他汀组大鼠主动脉中RhoA表达均明显增加($P < 0.05$)。与对照组比较,中、高剂量辛伐他汀组大鼠主动脉中RhoA表达均明显减少($P < 0.05$),且呈剂量依赖性。给药后各组大鼠主动脉中RhoA电泳图见图3,蛋白表达比较见表3。

表2 给药后各组大鼠主动脉中Rho激酶mRNA表达比较($\times 10^{-7} \text{ mol/L}, \bar{x} \pm s, n=9$)

Tab 2 Comparison of Rho kinase mRNA of aortic of rats after administration in each group ($\times 10^{-7} \text{ mol/L}, \bar{x} \pm s, n=9$)

时间	对照组	低剂量辛伐他汀组	中剂量辛伐他汀组	高剂量辛伐他汀组
给药前	0.76 ± 0.05	0.74 ± 0.06	0.73 ± 0.06	0.75 ± 0.05
给药8周后	0.65 ± 0.03	0.48 ± 0.02**	0.29 ± 0.02**	0.08 ± 0.05**

与给药前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. before administration: * $P < 0.05$; vs. control group: * $P < 0.05$

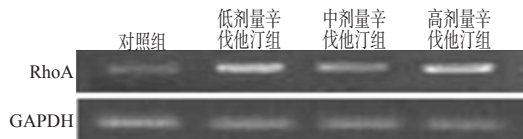


图3 给药后各组大鼠主动脉中RhoA电泳图

Fig 3 Electrophoretogram of RhoA of rats in each group after administration

表3 给药后各组大鼠主动脉中RhoA表达比较($\bar{x} \pm s, n=9$)

Tab 3 Comparison of RhoA of rats in each group after administration ($\bar{x} \pm s, n=9$)

时间	对照组	低剂量辛伐他汀组	中剂量辛伐他汀组	高剂量辛伐他汀组
给药前	0.352 ± 0.012	0.348 ± 0.019	0.346 ± 0.012	0.352 ± 0.015
给药8周后	0.888 ± 0.022*	0.743 ± 0.018*	0.532 ± 0.016**	0.336 ± 0.012*

与给药前比较: * $P < 0.05$; 与对照组比较: * $P < 0.05$

vs. before administration: * $P < 0.05$; vs. control group: * $P < 0.05$

4 讨论

Rho/Rho激酶信号转导通路是细胞多种生物学行为重要的分子通道,不仅参与调节细胞的迁移、黏附、巨噬细胞吞噬功能等,对细胞膜性结构的排列还具有重要调控作用^[3],是Rho激酶信号通路中最主要的作用因子。多项研究发现,GTP与鸟苷二磷酸(GDP)之间的转变主要依靠Rho激酶与鸟苷酸结合并使之水解来实现^[4]。Rho激酶被多种刺激信号激活后,GDP转变为GTP,胞浆中游离的Rho激酶发生膜转位,向细胞膜聚集并与其结合,使活化Rho激酶的底物肌球蛋白磷酸酶(Myosin phosphatase, MP)失活。失活的MP不能将肌球蛋白轻链(MLC)脱磷酸化,胞浆中MLC磷酸化水平上升,导致肌动-肌球蛋白交联增加,促进肌动蛋白微丝的聚合,从而促进血管平滑肌的收缩^[5]。因此Rho/Rho激酶信号通路通过一系列的磷酸化/脱磷酸化级联反应控制平滑肌细胞的张力及收缩,从而影响血管的弹性。研究^[6]发现,Rho/Rho激酶信号通路控制的血管弹性变化是高血压发病的重要机制之一。经过动物实验证实Rho/Rho激酶信号通路与各种心血管疾病存在密切关系,如血管痉挛、动脉硬化、高血压等^[7]。研究还发现Rho激酶在心血管重构中起到了重要作用,抑制Rho激酶,可显著改善自发性高血压模型大鼠的心血管重构^[8]。本研究结果发现,建立高血压模型大鼠后,取模型大鼠主动脉标本即可发现其主动脉血管结构发生明显变化,内膜显著增厚,且模型组大鼠内皮细胞中RhoA表达较阴性对照组明显上调,证实Rho激酶在心血管重构中发挥了重要作用。

辛伐他汀是一种胆固醇合成限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,主要抑制胆固醇合成限速酶的活化,从而减少胆固醇合成。进一步研究发现,辛伐他汀对心肌重构可能存在抑制甚至逆转的作用,但机制尚不明确^[9]。

在辛伐他汀对糖尿病模型大鼠的干预实验中发现,辛伐他汀能够抑制血管内皮炎性反应及平滑肌细胞的迁移和增殖,延缓颈动脉的粥样硬化过程,发挥动脉保护作用^[10]。动物实验也发现辛伐他汀可通过抑制成纤维细胞的增殖来抑制心肌重构^[11]。随着实验技术的发展,通过应用免疫组化和 Western blot 法研究发现辛伐他汀通过 Rho/Rho 激酶信号通路抑制了 Rho 蛋白的形成,从而抑制成纤维细胞增殖,抑制心肌纤维化^[12]。研究发现辛伐他汀通过 Rho/Rho 激酶信号通路抑制基质金属蛋白酶 2(Matrix metallo protein, MMP-2)生成,从而抑制牻牛儿基牻牛儿基焦磷酸(GGPP)生成^[13]。而 GGPP 可以通过 Rho, RAS 等多个途径,促进小 G 蛋白异戊二烯化,从而增加血管紧张素 I(AT I)受体表达、提高结缔组织生长因子活性,促进心血管重构。因此辛伐他汀在抑制 RhoA 活化同时下调 AT I 受体,从而抑制心血管平滑肌的纤维化。辛伐他汀还可以通过 Rho/Rho 信号通路增强血管内皮细胞氮氧化物合酶(eNOS)活性,增加一氧化氮的生成,一氧化氮可以下调 AT I 受体从而抑制心肌及血管平滑肌重构^[14]。代丽等^[15]发现他汀类药物还可以改善内皮血管舒张功能。孙兴珍等^[16]报道他汀类药物均能够抑制血管内皮细胞及血管平滑肌的增殖,并可能通过抑制动脉内皮细胞前内皮素 1(ET-1)基因的转录,从而抑制 ET-1 介导的血管收缩。在本研究中,根据辛伐他汀的药品说明书推荐人剂量换算成大鼠用量,并将各组大鼠用药量差距进行人为扩大,便于观察药物作用效果。结果发现给予大鼠不同剂量的辛伐他汀溶液灌胃,随着剂量的增加,大鼠 Rho 激酶 mRNA 转录逐渐下调, RhoA 表达逐渐降低($P < 0.05$),主动脉重构程度逐渐降低($P < 0.05$),与对照组观察结果也存在统计学差异($P < 0.05$)。

有关辛伐他汀抑制心血管重构的文献尚未见报道,本研究通过建立大鼠自发性高血压模型进行了辛伐他汀干预研究,初步发现辛伐他汀能够通过 Rho/Rho 激酶信号通路抑制高血压模型大鼠的心血管重构。本研究时间仓促,难免存在不足与缺陷,还需进一步深入研究及完善。

参考文献

[1] Maxeiner H, Abdallah Y, Kuhlmann CR, et al. Effects of cerivastatin on adrenergic pathways, hypertrophic growth and TGFbeta expression in adult ventricular cardiomyocytes[J]. *Eur J Cell Biol*, 2012, 91(5):367.

[2] Dong M, Liao JK, Yan B, et al. A combination of increased Rho kinase activity and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts worse cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndrome[EB/OL]. (2012-08-23) [2012-10-28.] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22921817>.

[3] Tokuyama H, Wakino S, Hara Y, et al. Role of mineralocorticoid receptor/Rho/Rho-kinase pathway in obesity-related renal injury[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(8):1062.

[4] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. 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):1041.

[5] Tomasek JJ, Vaughan MB, Kropp BP, et al. Contraction of myofibroblasts in granulation tissue is dependent on Rho/Rho kinase/myosin light chain phosphatase activity[J]. *Wound Repair Regen*, 2006, 14(3):313.

[6] Kobayashi K, Masuda T, Takahashi M, et al. Rho/Rho-kinase signaling pathway controls axon patterning of a specified subset of cranial motor neurons[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(4):612.

[7] Matoba K, Kawanami D, Ishizawa S, et al. Rho-kinase mediates TNF- α -induced MCP-1 expression via p38 MAPK signaling pathway in mesangial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 402(4):725.

[8] Cheng R, Shao MY, Yang H, et al. The effect of lysophosphatidic acid and Rho-associated kinase patterning on adhesion of dental pulp cells[J]. *Int Endod J*, 2011, 44(1):2.

[9] 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.

[10] Jeon SB, Chun S, Choi-Kwon S, et al. Biomarkers and location of atherosclerosis: matrix metalloproteinase-2 may be related to intracranial atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2):442.

[11] Wu X, Jiang H, Yu L, et al. Desipramine pretreatment improves sympathetic remodeling and ventricular fibrillation threshold after myocardial ischemia[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012:732909.

[12] Park CY, Kim DK, Sheen YY. EW-7203, a novel small molecule inhibitor of transforming growth factor- β (TGF- β) type I receptor/activin receptor-like kinase-5, blocks TGF- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition in mammary epithelial cells[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(10):1889.

[13] Matzno S, Yasuda S, Juman S, et al. Statin-induced apoptosis linked with membrane farnesylated Ras small G protein depletion, rather than geranylated Rho protein[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2005, 57(11):1475.

[14] Hocking DC, Sottile J, Langenbach KJ. Stimulation of integrin-mediated cell contractility by fibronectin polymerization[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14):10673.

[15] 代丽, 吴尚洁. 阿托伐他汀抑制 Rho/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*, 2011, 36(1):58.

[16] 孙兴珍, 田向阳. Rho 激酶在肺动脉高压大鼠肺组织中的表达[J]. *河北医药*, 2008, 30(11):1662.

(收稿日期:2012-08-29 修回日期:2012-10-29)