

Rho/ROCK 信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的作用及机制研究进展*

郭娜¹ 宁海慧¹ 邢博民¹ 张晓慧¹ 马玉清^{2△}

[关键词] Rho/ROCK 信号通路;脓毒症;脏器损伤;炎症;细胞凋亡;内皮功能障碍

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.07.014

[中图分类号] R631.2 [文献标志码] A

Research progress on the role and mechanism of Rho/ROCK signaling pathway in sepsis-related organ damage

Summary Rho kinase(ROCK) is a downstream effector protein of Rho. It is involved in many biological behaviors, such as cytoskeleton reorganization, endothelial cell function regulation, inflammatory cell infiltration and apoptosis. Studies have shown that the activation or increased expression of Rho/ROCK signaling pathway is closely related to the occurrence and development of sepsis. In recent years, ROCK inhibitors have become a research hotspot in the treatment of sepsis. This article reviews the research progress of Rho/ROCK pathway in sepsis-related diseases, and provides new ideas for the prevention and treatment of sepsis.

Key words Rho/ROCK signaling pathway; sepsis; visceral injury; inflammation; apoptosis; endothelial dysfunction

脓毒症(sepsis)被定义为宿主对感染反应失调导致的器官功能障碍,具有高发病率、高死亡率的特点,给全球医疗卫生体系带来巨大的经济负担^[1]。迄今为止,脓毒症的发病机制仍未完全阐明,临床上关于其治疗也缺乏有效的干预措施,因此亟需寻找新的有针对性的治疗策略。Rho 是 Ras 基因同源家族蛋白,充当细胞内信号传导的分子开关,可激活其下游蛋白 Rho 激酶(Rho associated coiled-coil kinase,ROCK),在炎症反应、细胞凋亡、免疫调节、凝血和内皮细胞功能障碍等过程中发挥重要作用^[2]。Rho/ROCK 信号通路的过度激活与脓毒症患者的预后呈负相关,通过抑制 ROCK 的表达在脓毒症中的研究已被广泛关注。现就近年来 Rho/ROCK 信号通路在脓毒症相关脏器损伤中的作用及机制研究进展作一综述,有望为脓毒症提供一种新的治疗靶点。

1 Rho/ROCK 信号通路

1.1 Rho

Rho 是 Ras 超家族中的一种小 GTP 结合蛋白,到目前为止,发现种类已有 20 多种,其中 RhoA 是被研究最全面的一员。RhoA 本质上是鸟嘌呤三磷酸(GTP)结合蛋白,由 193 个氨基酸组成的具有 GTP 酶活性的小分子蛋白质^[3]。Rho 在体内参与多种信号通路的传导,介导信号从细胞膜受

体传递到细胞内。在鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors,GEF)的作用下,Rho 与 GTP 结合(活化形式)和与 GDP 结合(失活形式)相互转化^[4]。Rho 与 GTP 结合处于活化状态,可激活其下游靶分子 ROCK。

1.2 ROCK

ROCK 属于丝氨酸/苏氨酸 AGC 激酶家族的成员,是目前研究最为广泛的小 GTP 结合蛋白 RhoA 的下游底物。ROCK 在体内各组织中普遍表达,可分为两种类型:ROCK1 和 ROCK2,在非神经元组织如脾、肺、肝、肾和睾丸中发现高水平的 ROCK1,而 ROCK2 主要在大脑、肌肉和心脏中检测到^[5]。两者同源性占整个氨基酸序列的 65%,占激酶结构域的 92%^[6]。ROCK 的分子质量在 160 kDa 左右,其结构包含 3 个区域:①N 端区域,含有激酶域;②具有 Rho 结合域(Rho binding domain,RBD)的卷曲螺旋区;③C 端区域,有一个 Pleckstrin 同源性(PH)结构域,位于富含半胱氨酸区域的两侧^[7]。静息状态下,ROCK 表现出自抑制活性,ROCK 的 C 端 PH 结构域和 RBD 以其非活性形式与激酶结构域相互作用,形成一个自抑制环。在激活状态下,活化的 Rho 直接与 ROCK 的 RBD 相互作用,并诱导其构象发生变化,使 ROCK 活化^[8]。

2 Rho/ROCK 信号通路的生物学效应

各种刺激(如内毒素、炎症介质和缺氧)均可激活 Rho/ROCK 通路。ROCK 被激活后可磷酸化多种底物,包括肌球蛋白轻链(myosin light chain,

*基金项目:甘肃省自然科学基金(No:21JRIR077)

¹兰州大学第一临床医学院(兰州,730000)

²兰州大学第一医院麻醉科

△审校者

通信作者:马玉清,E-mail:myq2392466@163.com

MLC)、肌球蛋白轻链磷酸酶(myosin light chain Phosphate, MLCP)以及肌球蛋白轻链磷酸酶靶亚单位 1(myosin phosphatase target subunit-1, MYPT1)等。ROCK 与 MLC 结合可直接磷酸化 MLC,同时抑制 MLCP 活性使 MLC 不能脱磷酸化,间接增加 MLC 的磷酸化,大量磷酸化的 MLC 促进肌动蛋白的收缩^[9]。已证实 ROCK 参与了核转录因子- κ B(nuclear factor kappaB, NF- κ B)的活化,并可诱导炎症介质的生成和释放^[10]。ROCK 也在细胞凋亡、免疫调节、凝血功能以及内皮通透性中发挥一定的作用。

2.1 Rho/ROCK 通路在炎症反应中的作用

大量促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等均可激活 Rho/ROCK 通路启动炎症反应,Rho/ROCK 通路也可激活 NF- κ B 促进炎症反应^[11]。NF- κ B 是炎症反应的重要通路,在体内通过调控某些基因的转录,参与炎症调节^[12]。大量研究表明,Rho/ROCK 通路可诱导 NF- κ B 的活化,使其从细胞质进入细胞核并促进 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等的释放,这些炎性因子反过来又可激活 Rho/ROCK 通路,由此形成恶性循环,导致大量炎症因子的积聚^[13]。与此同时,Rho/ROCK 通路被激活后又可增加内皮细胞间的间隙,导致大量炎性因子进入损伤部位,加重脏器损伤。

2.2 Rho/ROCK 通路在细胞凋亡中的作用

研究发现,细胞凋亡的发生与 ROCK 相关。在细胞凋亡过程中,细胞骨架的形态发生改变,而 Rho/ROCK 信号通路参与了细胞骨架的调节,故 Rho/ROCK 信号通路也在细胞凋亡中起着关键作用^[14]。凋亡蛋白 Caspases 2 和 Caspases 3 可裂解 ROCK 的 C 端抑制区,使 ROCK 活化,进而调控肌动蛋白-肌球蛋白收缩^[15]。Zhu 等^[16]研究发现,在 CLP 诱导的脓毒症模型中,ROCK1/2、Caspase3、Bcl2 表达水平比对照组高,在使用了 ROCK 抑制剂法舒地尔和 Y27632 后上述指标降低,提示抑制 ROCK 的表达可以减轻脓毒症导致的细胞凋亡。

2.3 Rho/ROCK 通路在免疫调节中的作用

Rho/ROCK 通路在免疫调节中发挥重要作用,是 T 淋巴细胞发育、迁移和激活的关键调节因子,包括辅助型 T 细胞 1(Th1)、辅助型 T 细胞 17(Th17)和调节性 T 细胞(Treg)。在缺失 RhoA 的 T 细胞小鼠中观察到,ROS 产生增加,所有发育阶段的胸腺细胞均显示出升高的凋亡水平,表明 RhoA 活性对于胸腺细胞分化很重要,参与了胸腺细胞的发育过程^[17]。研究证实,RhoA 在免疫反应的最初阶段发挥了重要作用,可介导 T 淋巴细胞从血管到组织的迁移、跨内皮细胞运动及细胞极化^[18]。Mrass 等^[19]发现,RhoA 参与了 T 淋巴细胞极化和前缘回缩,细胞的前缘及尾端伸出丝状伪

足、板状伪足等结构,且在这些伪足中发现 RhoA 活化增强,而随着 RhoA 的减少,T 细胞的伪足结构会消失,极性迁移能力也随之明显下降。T 细胞的活化是多种疾病发病机制的中心环节。最近的一项研究表明,Th17 偏移刺激 CD⁴⁺ T 淋巴细胞 ROCK 的活化,促进炎性因子 IL-17、IL-21 的分泌^[20]。Liu 等^[21]通过构建 CLP 诱导的脓毒症小鼠模型发现,黄芪甲苷可通过 ROCK 通路抑制 Th1、Th17 分泌,改善脓毒症所致胰腺损伤。

2.4 Rho/ROCK 通路对凝血功能的影响

Rho/ROCK 通路参与机体凝血功能的调控。据报道,ROCK 可以调节血小板生理学,包括聚集、颗粒分泌,丝状伪足形成和血块回缩^[22]。Wang 等^[23]研究发现,ROCK 可调节体内凝血酶的产生,在应用了 Rho 激酶抑制剂 Y27632 后可显著逆转脓毒症引发的凝血酶抑制。Ding 等^[24]在 LPS 诱导的脓毒症肺损伤模型中发现,纤维蛋白原(Fibrinogen)、组织因子(TF)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)的含量升高,经 Y27632 预处理后可显著降低其表达水平,降低内毒素诱导的肺部凝血功能障碍。

2.5 Rho/ROCK 通路对内皮细胞功能的调控

Rho/ROCK 通路在调节血管和内皮细胞通透性方面具有重要作用。受到组胺、脂多糖、血管内皮生长因子等炎性因子刺激后,激活的 Rho 与 ROCK 结合,增加钙调蛋白形成,提高细胞内 Ca²⁺水平,上调磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain kinase, MLCK)水平,导致血管内皮通透性增加^[25]。此外,Rho/ROCK 通路在调控肌动蛋白骨架中起重要作用,可以调节 VE-cadherin 的表达。VE-cadherin 是一种黏附蛋白,当 Rho/ROCK 通路被激活后可导致其表达减少,从而降低内皮细胞间的黏附,导致内皮通透性增加^[26]。在肠上皮细胞间存在着一种特殊的结构紧密连接,它在细胞的顶端形成环状带,控制物质从肠腔跨越细胞旁途径进入体内。Rho/ROCK 通路被激活后,可以引起胞质内 p-MLC 水平升高,造成与之偶联的紧密连接蛋白表达和分布发生变化,进而影响肠屏障功能^[27]。

3 Rho/ROCK 信号通路与脓毒症相关的脏器损伤

3.1 脓毒症肺损伤(ALI)

脓毒症时,肺脏是最容易被侵犯的靶器官。Rho/ROCK 信号通路介导的肺血管内皮功能障碍、细胞凋亡及炎症反应是脓毒症肺损伤的关键诱因。Rho/ROCK 信号通路在脓毒症 ALI 的发生有关,主要通过促进细胞骨架的收缩,导致内皮屏障的功能障碍^[28]。Wang 等^[29]的研究发现,RhoA/ROCK 通路在脓毒症诱导的 ALI 中被激活,而 Fasudil 抑制此通路可减轻肺脏内皮通透性、炎症反应

和细胞凋亡,改善肺损伤。急性肺损伤时,血管通透性增加是肺水肿发生的关键^[30]。研究表明,LPS 诱导肺损伤时,内皮细胞的通透性增强,肺组织渗出增多,这可能与 Rho/ROCK 通路的活化有关^[31]。另一项研究报道,预处理的 ROCK 抑制剂 Y27632 可以减轻 LPS 引起的肺水肿^[32]。内皮细胞屏障功能障碍可导致进展性脓毒症 ALI。研究证明,内皮细胞紧密连接功能障碍是导致内皮细胞高通透性的重要原因,其主要成分为紧密连接蛋白 ZO-1^[33]。动物实验中,利多卡因可以抑制 Rho/ROCK 途径,阻断由脓毒症引起的 ZO-1 调节失衡,降低肺血管内皮细胞通透性,改善脓毒症所致 ALI^[34]。提示 Rho/ROCK 途径在脓毒症引起的 ALI 中扮演着重要角色。

3.2 脓毒症肾损伤(AKI)

脓毒症是 ICU 患者中发生 AKI 最常见的病因,Rho/ROCK 信号通路介导的细胞凋亡及炎症反应是脓毒症肾损伤的关键因素。研究表明凋亡途径的活化是导致早期脓毒症 AKI 的重要诱因^[35]。Rho 是细胞内的一种信号转换器,阻断这一信号转换器可以减少致炎因子的产生和细胞凋亡。已有研究表明,Fasudl 可通过阻断肾脏组织中 ROCK1 的表达,减少脓毒症 AKI 时的肾细胞凋亡,减轻肾脏组织的病理学损害^[36]。Rho/ROCK 途径可激活 NF- κ B 信号通路,介导机体的炎症反应。研究显示,Y27632 抑制 ROCK 的表达,可阻断 TLR4 和 NF- κ B 信号通路的活化,减轻 LPS 诱导的脓毒症小鼠肾脏中的炎症反应,改善肾脏组织损伤^[37]。内皮素-1(ET-1)是机体内最强的收缩物质,可引起肾血管强烈而持久的收缩,是 AKI 发生发展的持续因素^[38]。ROCK 主要在肾小管中表达,在肾小球仅有少量表达。研究表明,在使用了 Fasudl 后,ROCK 在肾组织中的表达被抑制,ET-1 的合成和释放均减少,肾脏内动脉得到扩张,肾组织的缺血和缺氧性改变被纠正,从而对脓毒症诱发的 AKI 起到保护作用^[39]。上述研究显示,Rho/ROCK 通路被抑制后,可以减轻脓毒症 AKI 时肾脏炎症反应、细胞凋亡和缺血缺氧性改变,改善脓毒症造成的肾脏损害。

3.3 脓毒症肠损伤

肠道是脓毒症时最容易受到损害的靶器官,肠屏障功能障碍对脓毒症的发展有重要作用。Rho/ROCK 信号通路介导的肠上皮细胞屏障功能障碍及炎症反应是脓毒症肠损伤的关键因素。ROCK 广泛表达于肠上皮细胞中,可调节细胞间的紧密连接,影响肠道的通透性。Wang 等^[40]的研究发现,辛伐他汀可抑制 Rho/ROCK 信号通路,并降低肠道组织中 ZO-1 和 Occludin 的表达,肠道通透性得以改善,对脓毒症大鼠肠损伤有一定的保护作用。

体外实验表明,在 LPS 诱导的 Caco-2 细胞上皮屏障功能障碍中,ROCK 和 ZO-1 的表达显著增加,细胞跨上皮组织电阻(TEER)降低、FITC-右旋糖酐通过率升高;用 Rho 激酶抑制剂 Y27632 处理后,ZO-1 的表达增加,细胞旁通透性明显下降,脓毒症所致肠屏障功能障碍得到改善^[41]。有研究报道,柚皮苷可抑制 Rho/ROCK 通路,降低 MLC 的磷酸化水平,增加紧密连接蛋白的表达,并降低肠道通透性,同时抑制 NF- κ B 通路的激活,减少体内炎症因子的释放,保护脓毒症导致的肠道损伤^[27]。上述研究表明,抑制 Rho/ROCK 信号通路对脓毒症肠损伤有一定的改善作用。

3.4 脓毒症肝损伤

肝脏在脓毒症的发生过程中起着重要作用,是脓毒症相关脏器损害的主要靶点,Rho/ROCK 信号通路介导的炎症反应及细胞凋亡在脓毒症肝损伤中扮演重要角色。在脓毒症的病程进展中,受损的线粒体可导致细胞凋亡和肝脏损害^[42]。Ding 等^[43]的研究发现,Y27632 可通过改善线粒体功能,一定程度上减轻内毒素引起的肝脏损伤。肝脏为感染介质的来源,是脓毒症过程中引发炎症反应和清除细菌、内毒素的主要部位。Thorlacius 等^[44]的研究证实,Y27632 预处理后,炎性介质 TNF- α 的合成和释放、白细胞募集得到抑制,同时肝细胞凋亡也减少,从而减轻内毒素引起的肝脏损害。Rho/ROCK 通路被炎性介质激活后释放 IL-1、IL-10、TNF- α 等多种促炎介质,这些细胞因子同时可以活化该信号通路,通过一系列激酶逐级放大,影响细胞炎性因子的作用,改善细胞功能状态。曾晓靛等^[45]研究发现,在 LPS 诱导的肝损伤模型中,IL-10、TNF- α 水平明显升高,同时 Rho/ROCK 通路中特异性蛋白 RhoA、ROCK1 和 ROCK2 等明显升高,从而提示炎性因子激活 Rho/ROCK 通路参与了脓毒症肝细胞炎症的发生发展。

4 临床应用与展望

综上所述,Rho/ROCK 信号通路的活化,与脓毒症相关疾病的发生发展密切相关,阻断该信号通路为脓毒症的防治提供了新思路。然而 ROCK 在人体内分布广泛、生理功能复杂,以其为靶点的药物具有潜在毒副作用,很少能在临床上得到广泛应用。Fasudl 和 Y27632 是目前使用最多的两种抑制剂,这两种药物在治疗的同时,都有一定程度的副作用,如颅内出血、白细胞减少及肝肾功能下降。尽管对 Rho/ROCK 信号通路的研究已经很多,但 Rho/ROCK 信号通路激活下游因子后对机体产生的生理效应、该通路与其他信号通路之间的相互作用,以及对不同组织和细胞的影响等,都需要进一步的研究来阐明。相信随着基础及临床研究的不断深入,Rho/ROCK 信号通路有望为脓毒症的治疗

疗提供新的靶点。

参考文献

- [1] Napolitano LM. Sepsis 2018: Definitions and Guideline Changes[J]. *Surg Infect(Larchmt)*, 2018, 19(2): 117-125.
- [2] Narumiya S, Thumkeo D. Rho signaling research: history, current status and future directions [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(11): 1763-1776.
- [3] Wen J, Tan D, Li L, et al. RhoA regulates Schwann cell differentiation through JNK pathway [J]. *Exp Neurol*, 2018, 308: 26-34.
- [4] Kim JG, Islam R, Cho JY, et al. Regulation of RhoA GTPase and various transcription factors in the RhoA pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6381-6392.
- [5] Seccia TM, 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.
- [6] Wei L, Surma M, Shi S, et al. Novel Insights into the Roles of Rho Kinase in Cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2016, 64(4): 259-278.
- [7] Abedi F, Hayes AW, Reiter R, et al. Acute lung injury: The therapeutic role of Rho kinase inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104736.
- [8] Sladojevic N, Yu B, Liao JK. ROCK as a therapeutic target for ischemic stroke[J]. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(12): 1167-1177.
- [9] Liu J, Wada Y, Katsura M, et al. Rho-Associated Coiled-Coil Kinase(ROCK) in Molecular Regulation of Angiogenesis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(21): 6053-6069.
- [10] Zhao H, Sun X, Tong J. Role of ROCK/NFκB/AQP8 signaling in ethanol-induced intestinal epithelial barrier dysfunction[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(3): 2253-2262.
- [11] Zhang C, Guo F, Chang M, et al. Exosome-delivered syndecan-1 rescues acute lung injury via a FAK/p190RhoGAP/RhoA/ROCK/NF-κB signaling axis and glycocalyx enhancement[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 384(1): 111596.
- [12] Christian F, Smith EL, Carmody RJ. The Regulation of NF-κB Subunits by Phosphorylation [J]. *Cells*, 2016, 5(1): 12.
- [13] Maiese K. Impacting dementia and cognitive loss with innovative strategies: mechanistic target of rapamycin, clock genes, circular non-coding ribonucleic acids, and Rho/Rock[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 773-774.
- [14] Gao L, Nath SC, Jiao X, et al. Post-Passage rock inhibition induces cytoskeletal aberrations and apoptosis in Human embryonic stem cells[J]. *Stem Cell Res*, 2019, 41: 101641.
- [15] Bros M, Haas K, Moll L, et al. RhoA as a Key Regulator of Innate and Adaptive Immunity[J]. *Cells*, 2019, 8(7): 733.
- [16] Zhu JJ, Zhou BC, Ma LM, et al. Exploring the beneficial role of ROCK inhibitors in sepsis-induced cerebral and cognitive injury in rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2021.
- [17] Zhang S, Konstantinidis DG, Yang JQ, et al. Gene targeting RhoA reveals its essential role in coordinating mitochondrial function and thymocyte development [J]. *J Immunol*, 2014, 193(12): 5973-5982.
- [18] Megrelis L, El Ghoul E, Moalli F, et al. Fam65b Phosphorylation Relieves Tonic RhoA Inhibition During T Cell Migration[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2001.
- [19] Mrass P, Oruganti SR, Fricke GM, et al. ROCK regulates the intermittent mode of interstitial T cell migration in inflamed lungs[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1010.
- [20] Zanin-Zhorov A, Waksal SD. ROCKing cytokine secretion balance in human T cells[J]. *Cytokine*, 2015, 72(2): 224-225.
- [21] Liu P, Xiao Z, Yan H, et al. Baicalin suppresses Th1 and Th17 responses and promotes Treg response to ameliorate sepsis-associated pancreatic injury via the RhoA-ROCK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106685.
- [22] Aslan JE, McCarty OJ. Rho GTPases in platelet function[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(1): 35-46.
- [23] Wang Y, Braun OÖ, Zhang S, et al. Thrombin generation in abdominal sepsis is Rho-kinase-dependent[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(3): 691-696.
- [24] Ding R, Zhao D, Li X, et al. Rho-kinase inhibitor treatment prevents pulmonary inflammation and coagulation in lipopolysaccharide-induced lung injury [J]. *Thromb Res*, 2017, 150: 59-64.
- [25] Barry DM, Koo Y, Norden PR, et al. Rasip1-Mediated Rho GTPase Signaling Regulates Blood Vessel Tubulogenesis via Nonmuscle Myosin II [J]. *Circ Res*, 2016, 119(7): 810-826.
- [26] Chen J, Sun L, Ding GB, et al. Oxygen-Glucose Deprivation/Reoxygenation Induces Human Brain Microvascular Endothelial Cell Hyperpermeability Via VE-Cadherin Internalization: Roles of RhoA/ROCK2 [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(1): 49-59.
- [27] Li Z, Gao M, Yang B, et al. Naringin attenuates MLC phosphorylation and NF-κB activation to protect sepsis-induced intestinal injury via RhoA/ROCK pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 50-58.
- [28] Li Y, Chen H, Shu R, et al. Hydrogen treatment prevents lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial cell dysfunction through RhoA inhibition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(2): 499-505.
- [29] Wang Y, Wang X, Liu W, et al. Role of the Rho/ROCK signaling pathway in the protective effects of fasudil against acute lung injury in septic rats[J]. *Mol*

- Med Rep, 2018, 18(5): 4486-4498.
- [30] Sun XZ, Li SY, Tian XY, et al. Effect of fasudil on hypoxic pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9517-9521.
- [31] 王慧琦, 陈远卓, 李丛焯, 等. 川芎嗪对脓毒症急性肺损伤的保护作用[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2014, 35(5): 20-25.
- [32] Kang L, Shen L, Lu L, et al. Asparaginyl endopeptidase induces endothelial permeability and tumor metastasis via downregulating zonula occludens protein ZO-1[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2267-2275.
- [33] Fang M, Zhong WH, Song WL, et al. Ulinastatin Ameliorates Pulmonary Capillary Endothelial Permeability Induced by Sepsis Through Protection of Tight Junctions via Inhibition of TNF- α and Related Pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 823.
- [34] 张琳, 张伟, 张加强, 等. 利多卡因对大鼠内毒素性肺损伤时 Rho/ROCK 信号通路的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2019, 39(1): 109-112.
- [35] Huang G, Bao J, Shao X, et al. Inhibiting pannexin-1 alleviates sepsis-induced acute kidney injury via decreasing NLRP3 inflammasome activation and cell apoptosis[J]. *Life Sci*, 2020, 254: 117791.
- [36] 孙雪东, 严一核, 刘芳, 等. 血必净联合法舒地尔对脓毒症急性肾损伤后肾小管细胞凋亡的影响[J]. *浙江医学*, 2017, 39(3): 165-169, 238.
- [37] 丁仁戔, 肇冬梅, 胡紫薇, 等. Rho 激酶抑制剂通过抑制 Toll 样受体 4 和核因子 κ B 信号通路缓解脂多糖诱导的肾损伤[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(1): 1-5.
- [38] Grosjean F, De Amici M, Klersy C, et al. High preoperative plasma endothelin-1 levels are associated with increased acute kidney injury risk after pulmonary endarterectomy[J]. *J Nephrol*, 2018, 31(6): 881-888.
- [39] 孟建中, 郭爱华, 李丹丹, 等. 盐酸法舒地尔防治脓毒症大鼠急性肾损伤的实验研究[J]. *生物医学工程研究*, 2010, 29(3): 197-201.
- [40] Wang Y, Wang X, Yang W, et al. Effect of Simvastatin on the Intestinal Rho/ROCK Signaling Pathway in Rats With Sepsis[J]. *J Surg Res*, 2018, 232: 531-538.
- [41] 马小叶, 于洋, 张红涛, 等. Rho 激酶在氢气保护 LPS 诱导的 Caco-2 细胞上皮屏障功能障碍中的机制研究[J]. *天津医药*, 2016, 44(7): 834-838.
- [42] Yu Z, Li Q, Wang Y, et al. A potent protective effect of baicalein on liver injury by regulating mitochondria-related apoptosis[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5-6): 412-425.
- [43] Ding R, Han J, Zhao D, et al. Pretreatment with Rho-kinase inhibitor ameliorates lethal endotoxemia-induced liver injury by improving mitochondrial function[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40: 125-130.
- [44] Thorlacius K, Slotta JE, Laschke MW, et al. Protective effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, on chemokine expression, leukocyte recruitment, and hepatocellular apoptosis in septic liver injury[J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(5): 923-931.
- [45] 曾晓靓, 闵青. miR-155 作用于 Rho/ROCK 参与内毒素血症幼鼠肝损伤[J]. *现代免疫学*, 2020, 40(1): 41-47.

(收稿日期: 2021-05-11)