

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.12.003

沙库巴曲缬沙坦调控 RhoA/ROCK 信号通路对慢性心力衰竭心室重构的影响研究 *

梁丽艳 刘超群 钟小兰[△] 余 琴 刘顺民

(新疆医科大学第二附属医院心血管内科 新疆 乌鲁木齐 830063)

摘要 目的:分析沙库巴曲缬沙坦对慢性心力衰竭(CHF)动物模型 RhoA/ROCK 信号通路的调控以及对心室重构的影响效应。**方法:**将 45 只 SD 大鼠随机分成 3 组:空白组(予以生理盐水)、模型组(予以阿霉素腹腔注射制备 CHF 大鼠模型)和治疗组(予以 CHF 大鼠 60 mg/kg 沙库巴曲缬沙坦灌胃 4 周),每组 15 只。比较 3 组大鼠左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、左心室心肌质量指数(LVMI)等心脏结构指标以及血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)、半乳糖凝集素 3(Gal-3)水平。比较 3 组大鼠心肌组织形态学以及心肌胶原沉积程度。比较 3 组大鼠心肌组织 RhoA 及 ROCK mRNA 以及蛋白表达水平差异。**结果:**空白组大鼠 LVEF 最高,且治疗组大于模型组($P<0.05$);空白组大鼠 LVEDD、IVST、LVMI 最低,且治疗组小于模型组($P<0.05$)。空白组大鼠 NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 最高,且治疗组大于模型组($P<0.05$)。模型组心肌细胞增大,排列紊乱,心肌胶原沉积显著大于治疗组。空白组大鼠 RhoA 及 Rock mRNA 及蛋白水平最低,且治疗组低于模型组($P<0.05$)。模型组及治疗组大鼠 RhoA 及 Rock mRNA 以及蛋白的表达与 LVEDD、IVST、LVMI、NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**沙库巴曲缬沙坦通过靶向负调控 RhoA/ROCK 信号通路影响 CHF 心室重构程度。

关键词:沙库巴曲缬沙坦;RhoA/ROCK 信号通路;慢性心力衰竭;心室重构

中图分类号:R-33;R541.61 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)12-2214-06

Effect of Sacubitril/Valsartan on RhoA-ROCK Signaling Pathway to Ventricular Remodeling in Rats with Chronic Heart Failure*

LIANG Li-yan, LIU Chao-qun, ZHONG Xiao-lan[△], YU Qin, LIU Shun-min

(Cardiovascular Department of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830063, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the regulation of sacubitril/valsartan to the RhoA-ROCK signaling pathway in rat with chronic heart failure (CHF), and the effect of ventricular remodeling. **Methods:** A total of 45 SD rats were divided into 3 groups randomly, which were control group (injected normal saline), model group (made CHF rat model by peritoneal injection with Adriamycin) and therapy group (intragastric administration sacubitril/valsartan with 60 mg/kg 4 weeks to CHF rats). Each group had 15 rats. The cardiac function indexes of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular mass index (LVMI) and the plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), Galectin-3 (Gal-3) were compared among 3 groups. The cardiac histomorphology indexes and degree of myocardial collagen deposition were detected and compared among 3 groups. The expression levels of RhoA and ROCK in myocardial tissue were compared among 3 groups. **Results:** The LVEF of rats in control group were highest, and the LVEF of rats in therapy group were higher than in model group ($P<0.05$). The levels of LVEDD, IVST, LVMI in control group were lowest, and the levels of LVEDD, IVST, LVMI in therapy group were lower than model group ($P<0.05$). The plasma levels of NT-proBNP, MMP-9, Gal-3 in control group were highest, and the levels of NT-proBNP, MMP-9, Gal-3 in therapy group were higher than model group ($P<0.05$). The enlarged cardiac cell and disorderly arrangement in model group were observed, and the degrees of myocardial collagen deposition in model group were larger than therapy group. The expression levels of RhoA and ROCK of myocardial tissue were different among 3 groups, which the indexes in control group were the lowest, and the therapy group was the second lowest, and the model group was the highest ($P<0.05$). The positive relationship of the expression levels of RhoA and ROCK to the levels of LVEDD, IVST, LVMI, NT-proBNP, MMP-9 and Gal-3 were confirmed ($P<0.05$), and the negative relationship to LVEF was also confirmed ($P<0.05$). **Conclusion:** Sacubitril/valsartan has significant negative effect on the ventricular remodeling by the RhoA-ROCK signaling pathway in CHF.

Key words: Sacubitril/valsartan; RhoA-ROCK signaling pathway; Chronic heart failure; Ventricular remodeling

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.61 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)12-2214-06

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01C269)

作者简介:梁丽艳(1988-),女,硕士研究生,主要研究方向:心血管常见病及多发病的诊断和治疗,E-mail: 624080074@qq.com

△ 通讯作者:钟小兰(1971-),女,硕士研究生,主任医师,主要研究方向:心血管常见病及多发病的诊断和治疗,E-mail: 1103520709@qq.com

(收稿日期:2023-11-23 接受日期:2023-12-19)

前言

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的最终通路,临床统计显示,国内心力衰竭患病率为0.9%,已成为威胁我国人民群众身心健康的公共健康问题^[1]。研究认为^[2],CHF主要病理基础是心室肌细胞和间质的病理变化导致心脏结构以及功能出现的病理性重构,即心室重构(ventricular remodeling, VR),严重影响CHF患者预后,因此抑制或逆转VR是治疗改善CHF患者预后的主要措施。近年来,沙库巴曲缬沙坦作为治疗CHF的新药,能够有效干预脑啡肽酶以及肾素血管紧张素系统,对VR具有一定的改善和逆转疗效,但是具体作用机制尚未完全明确^[3]。RhoA-ROCK信号转导通路已被证实 在CHF进程中具有重要的调控作用,CHF患者体内RhoA以及ROCK mRNA表达水平明显升高^[4],因此推测沙库巴曲缬沙坦可能通过干预RhoA-ROCK信号转导通路对CHF的VR进行改善,为此本研究通过构建CHF大鼠模型进行探讨,以期明确沙库巴曲缬沙坦对心衰患者心室重构疗效的具体分子机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选择8周龄SD大鼠45只,SPF级,雄性,体重(280±20)g。饮食及饮水依据常规,预养一周后进行实验。实验动物处置全程按照实验动物伦理学相关规定要求执行,本研究全过程由我院医学伦理委员会审核监管。

1.2 主要实验试剂及仪器

沙库巴曲缬沙坦片(商品名:诺欣妥,购自瑞士诺华制药有限公司,规格:每片50 mg),阿霉素(购自美国Sigma公司),antiRhoA一抗、antiROCK一抗(购自美国Santa Cruz公司)。小动物心脏超声仪(VeVO 3100 Imaging System),倒置显微镜(型号DMI1, Leica),N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、半乳糖凝集素3(Galectin-3, Gal-3)ELISA检测试剂盒购自赛默飞生命科技有限公司,酶标仪(型号:F50,购自瑞士TECAN公司),荧光显微镜(型号TCS SP2,购自美国Leica公司)。

1.3 分组及给药

依据随机数字表法,将45只SD大鼠随机分成3组,每组15只。(1)模型组大鼠腹腔注射0.8 mg/mL浓度的阿霉素溶液;(2)空白组大鼠腹腔注射生理盐水;(3)治疗组大鼠在模型组造模成功基础上予以60 mg/kg剂量标准的沙库巴曲缬沙坦灌胃。3组每日1次,每次腹腔注射量标准5 mL/kg,灌胃量为1 mL/100 g,治疗组予以沙库巴曲缬沙坦,模型组和空白组予以生理盐水。共给药8周。

1.4 心室超声结构检测

3组大鼠在给药结束后,予以心脏彩色超声检测,具体方法:大鼠仰卧试验台上,予以异氟烷进行全身麻醉,心脏超声探头采用小动物S12超声探头,频率设定6-12 MHz,探头切迹朝向大鼠头部,观察大鼠心脏运动稳定后,测定左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径

(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室心肌质量指数(left ventricular mass index, LVMI)等心脏结构指标,每只大鼠均选择3个心动周期进行上述指标测量,最后选择3次数据的平均值为准。

1.5 血浆生化指标检测

3组大鼠均心脏彩超检查后自腹腔取静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测,严格按照试剂盒说明书要求操作,测定静脉血标本NT-proBNP、MMP-9和Gal-3水平。

1.6 心室组织结构检测

断颈处死大鼠,完整剥离心脏,予以冰盐水冲洗并去除心脏包膜及血管,选取部分左心室心肌组织作为标本,用4%多聚甲醛固定。按照常规染色要求,心肌标本予以HE染色,观察3组大鼠左心室心肌组织形态以及间质成分变化;再予以Masson染色,观察并评估左心室心肌组织间质的胶原纤维沉积以及排列情况。

1.7 心室组织RhoA-ROCK信号通路检测

将大鼠剩余的左心室组织标本液氮速冻后,置于-80℃冰箱保存待检,用于RT-PCR及Western blot检测RhoA及ROCK mRNA以及蛋白表达水平。

1.7.1 RT-PCR检测mRNA水平 大鼠心脏组织打成匀浆后4℃高速12000 rpm离心10 min,加0.2 mL氯仿后室温5 min后再次12000 rpm离心10 min,将上层溶液转移至洁净的EP管,再与相同容量的异丙醇溶液混匀,置于室温30 min,再次在4℃下12000 rpm高速离心约8 min,取底层的沉淀层,转移后用75%乙醇溶液洗涤3次,检测提取RNA浓度和纯度。应用qRT-PCR检测心室肌细胞中RhoA及ROCK的mRNA相对表达水平。根据逆转录试剂盒(购自日本TaKaRa公司)说明书要求的操作步骤及规定,予以目标RNA逆转录成相应的cDNA。研究前分别设计目标引物序列,内参为3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)。

RhoA:(F) 5'-ACCAGTTCCCAGAGGTGTATG-3',
(R) 5'-TTGGGACAGAACGTGCTTGACTTC-3';
ROCK:(F) 5'-CTGCGGGTACGAAGGTATCG-3',
(R) 5'-AGCATCCAATCCATCCAGCA-3';
GAPDH:(F) 5'-CGTTAAGGCCGCTAGACCCGGGA-3',
(R) 5'-GCGGCCTTAAAGTACGTACA-3'。

上述反应体系的总体积为10 μL,各部分成分为:RNAase-free H₂O 3.0 μL,5×逆转录缓冲液4.0 μL,多链逆转录酶溶液1.0 μL,上下引物各1.0 μL。反应条件为:在37℃下15 min;在85℃下5 s,4℃保存备用。

应用SYBR Green荧光法定量检测分析目标RhoA及ROCK基因mRNA相对水平。反应扩增体系的总体积为25 μL,各部分成分为:Taq聚合酶1.0 μL,目标RhoA及ROCK基因引物分别3 μL,cDNA2 μL。反应条件为:94℃变性120 s,60℃退火40 s,72℃延伸300 s,扩增40个循环,再予以72℃延伸5 min,终止扩增反应。应用2^{-ΔΔCT}法计算目标RhoA及ROCK基因的mRNA水平相对定量值。

1.7.2 Western blot检测蛋白水平 3组大鼠心肌细胞应用细胞裂解液裂解,收集溶液中的总蛋白。本研究以β-actin蛋白为

内参,心肌细胞裂解液总蛋白以及 β -actin 蛋白分别提取 30 μ g 备用。(1)以 10% 十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE)为分离胶,前期制备好后将心肌细胞裂解液总蛋白进行电泳分离,再行转膜,室温下封闭 120 min。(2)分别加抗大鼠 RhoA(滴度为 1:1500),ROCK(滴度为 1:500)或 β -actin 一抗稀释液,混匀后在 4°C 环境下过夜。去一抗,再用 PBS 洗涤 3 次。(3)加辣根过氧化物酶标记的兔抗大鼠 IgG 二抗(滴度为 1:500),在室温下继续孵育 120 min。再用 PBS 溶液洗涤 2-3 次,每次约 5 min。(4)加入 ECL 试剂进行显影定影,定量计算目标 RhoA 及 ROCK 蛋白条带的相对浓度,以此计算得到 RhoA、ROCK 蛋白与 β -actin 蛋白灰度相对比值。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件进行统计检验,计量资料以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,3 组指标比较采取 ANOVA 检验,组间比较采取 LSD-t 检验。计数资料采取例数(%)表示,指标间比较应用 χ^2 检验。应用 Pearson 直线相关分析评估模型组及治疗组大鼠 RhoA 及 Rock 表达水平与心室重塑指标的相关程度。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心室结构指标的比较

空白组大鼠 LVEF 最高,且治疗组大于模型组($P < 0.05$);空白组大鼠 LVEDD、IVST、LVMI 最低,且治疗组小于模型组($P < 0.05$)。(表 1)。

表 1 3 组大鼠心室结构指标的比较(n=15)
Table 1 Comparison of the ventricular structure indexes among 3 groups (n=15)

Groups	LVEF(%)	LVEDD(mm)	IVST(mm)	LVMI(g/m ²)
Control	86.42 ± 2.01	5.24 ± 0.31	1.45 ± 0.12	85.35 ± 9.21
Model	65.25 ± 3.22*	6.02 ± 0.26*	1.98 ± 0.18*	137.92 ± 16.21*
Therapy	71.48 ± 2.56**#	5.71 ± 0.35**#	1.67 ± 0.21**#	109.45 ± 12.36**#
F	6.438	6.257	6.024	6.985
P	0.002	0.015	0.032	<0.001

Note: * $P < 0.05$, compared with control group. ** $P < 0.05$, compared with model group.

2.2 心室重塑生化指标的比较

空白组大鼠血浆 NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 水平最高,

且治疗组大鼠血浆 NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 水平均大于模型组($P < 0.05$)。(表 2)。

表 2 3 组大鼠心室重塑生化指标的比较(n=15)
Table 2 Comparison of the ventricular structure biochemistry indexes among 3 groups (n=15)

Groups	NT-proBNP(ng/L)	MMP-9(ng/L)	Gal-3(μg/L)
Control	1286.8 ± 122.5	152.6 ± 22.3	8.5 ± 1.2
Model	2757.2 ± 213.9*	341.0 ± 36.2*	19.2 ± 2.3*
Therapy	1872.4 ± 224.6**#	219.2 ± 27.6**#	13.7 ± 2.6**#
F	9.236	8.984	10.122
P	<0.001	<0.001	<0.001

Note: * $P < 0.05$, compared with control group. ** $P < 0.05$, compared with model group.

2.3 心肌组织病理变化的比较

HE 染色显示:空白组大鼠心肌细胞结构完整,未见破裂、死亡,心肌组织未见异常,细胞排列整齐,横纹清晰,细胞间质未见炎性细胞浸润。模型组大鼠心肌细胞增大水肿,呈现多发性灶状细胞坏死,心肌组织结构紊乱,有不同程度的间质性水肿,细胞间质存在炎性细胞浸润。治疗组大鼠心肌结构基本完整,间质有少量炎性细胞浸润,细胞核居中(图 1)。

Masson 染色显示:空白组大鼠毛细血管病灶及组织间质存在少许胶原纤维(图中蓝色条索状),排列规则,面积最小。模型组大鼠毛细血管病灶及组织间质胶原纤维面积显著增大,排列明显紊乱。治疗组大鼠毛细血管病灶及组织间质胶原纤维面积较模型组显著减少,排列基本整齐(图 2)。

2.4 RhoA-Rock 信号通路分子表达水平的比较

RT-PCR 检测显示,3 组大鼠心室组织 RhoA 及 Rock mR-

NA 水平存在差异($P < 0.05$),其中空白组大鼠心室组织 RhoA 及 Rock mRNA 水平最低,且治疗组大鼠心室组织 RhoA 及 Rock mRNA 水平低于模型组($P < 0.05$)(表 3)。

Western blot 检测显示,3 组大鼠心室组织 RhoA 及 Rock 蛋白水平存在差异($P < 0.05$),空白组大鼠心室组织 RhoA 水平(0.26 ± 0.04)及 Rock 水平(0.39 ± 0.08)水平最低,治疗组心室组织 RhoA 水平(0.42 ± 0.09)及 Rock 水平(0.56 ± 0.11)水平其次,模型组 RhoA 水平(0.84 ± 0.14)及 Rock 水平(0.96 ± 0.17)水平最高($P < 0.05$)(图 3、4)。

2.5 RhoA 与 Rock 表达水平与心室重塑指标的相关性分析

模型组及治疗组大鼠 RhoA 及 Rock mRNA 以及蛋白的表达与 LVEDD、IVST、LVMI、NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 呈正相关,与 LVEF 呈负相关($P < 0.05$)(表 4)。

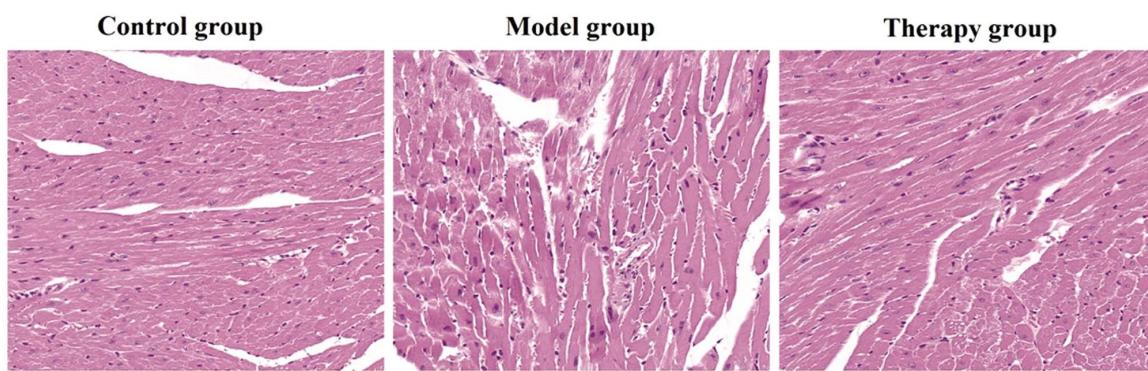
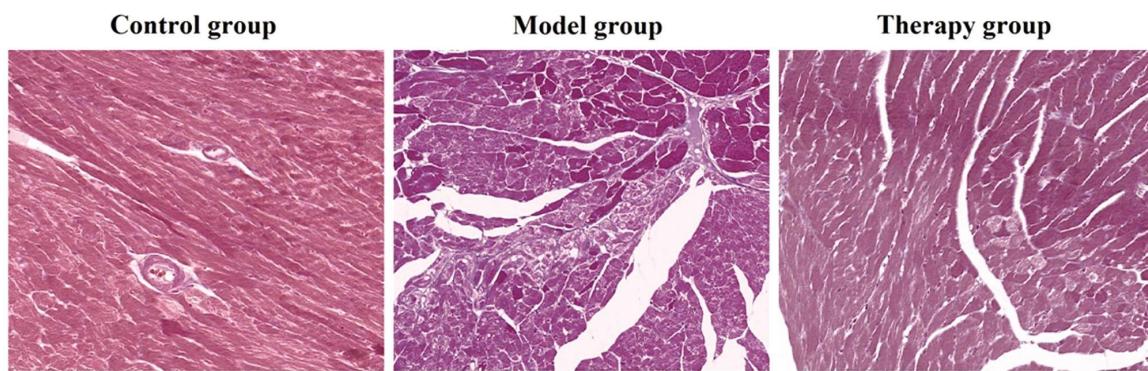
图 1 CHF 大鼠心肌组织病理变化(HE 染色, $\times 200$)Fig.1 The histopathological changes in cardiac tissues in rats with CHF (HE, $\times 200$)图 2 CHF 大鼠心肌组织病理变化(Masson 染色, $\times 200$)Fig.2 The histopathological changes in cardiac tissues in rats with CHF (Masson, $\times 200$)

表 3 3 组大鼠心室组织 RhoA 与 Rock mRNA 表达水平的比较(n=15)

Table 3 Comparison of the mRNA levels of RhoA and Rock among 3 groups (n=15)

Groups	RhoA mRNA	Rock mRNA
Control	0.59± 0.17	0.67± 0.24
Model	1.64± 0.20*	1.38± 0.35*
Therapy	0.81± 0.14**	0.84± 0.29**
F	12.336	9.678
P	<0.001	<0.001

Note: *P<0.05, compared with control group. **P<0.05, compared with model group.

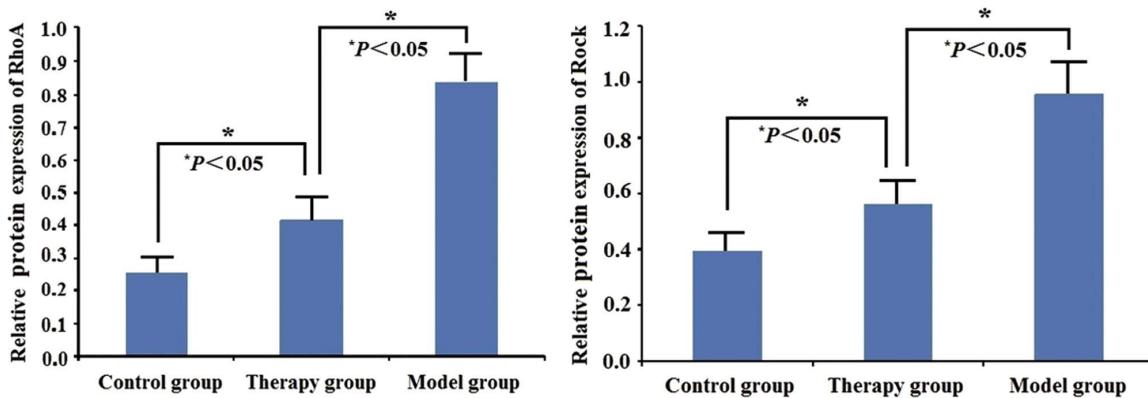


图 3 3 组大鼠心室组织 RhoA 与 Rock 蛋白表达水平的比较(n=15)

Fig.3 Comparison of the protein levels of RhoA and Rock among 3 groups (n=15)

3 讨论

近年来，随着国内外研究对 CHF 病理生理机制探讨的深

入，脑啡肽酶、肾素血管紧张素等内分泌系统的过度激活所导致的心室重构已被证实是 CHF 发生发展的重要机制之一^[5]。心室重构是在多因素作用下复杂多环节的病理状态，包含细胞成

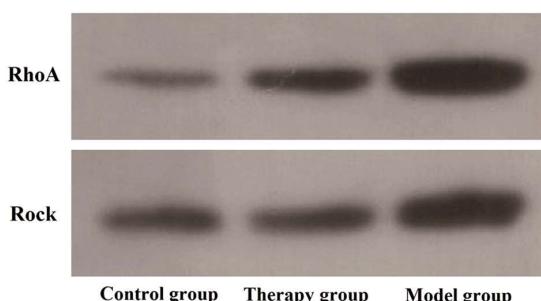


图 4 3 组大鼠心室组织 RhoA 与 Rock 蛋白 Western blot 图(n=15)

Fig.4 Western blot of the protein levels of RhoA and Rock among 3 groups (n=15)

分、信号分子、细胞外基质以及内分泌激素等多种因子的相互作用,是导致心功能逐渐恶化的关键因素^[6]。目前认为,延缓以及逆转心室重构是 CHF 治疗长期获益、改善预后的主要治疗原则^[7-9]。近年来,沙库巴曲缬沙坦由于能同步抑制脑啡肽酶、肾素血管紧张素两个内分泌系统活性受到关注,临床应用疗效以及预后均有较好的收益^[10,11]。既往临床研究证实^[12-14],沙库巴曲缬沙坦能对 CHF 患者心室重构起到显著的抑制效应,改善患者心功能以及远期预后的作用。本研究结果显示,应用沙库巴曲缬沙坦能显著降低 CHF 大鼠 NT-proBNP、MMP-9 及 Gal-3 等心室重构指标,也证实了这一点。但是沙库巴曲缬沙坦通过何种信号通路机制抑制心室重构尚未见临床予以报道。

表 4 RhoA 与 Rock 表达水平与心室重塑指标的相关性分析

Table 4 Relationship of the expression of RhoA and ROCK to the indexes of VR

Indexes		LVEF	LVEDD	IVST	LVMI	NT-proBNP	MMP-9	Gal-3
RhoA mRNA	r	-0.823	0.798	0.721	0.832	0.865	0.741	0.762
	P	0.017	0.023	0.033	0.016	0.010	0.030	0.028
Rock mRNA	r	-0.726	0.736	0.711	0.799	0.837	0.652	0.706
	P	0.032	0.031	0.034	0.023	0.015	0.045	0.035
RhoA protein	r	-0.855	0.812	0.843	0.712	0.824	0.684	0.659
	P	0.011	0.019	0.013	0.034	0.017	0.039	0.043
Rock protein	r	-0.801	0.718	0.768	0.699	0.795	0.724	0.688
	P	0.022	0.033	0.028	0.036	0.024	0.032	0.038

RhoA-Rock 信号通路对细胞内微丝骨架构型具有较强的干预作用,对炎症细胞迁移、细胞增殖等致心肌重构病理生理过程具有较强的调控效应^[15-18]。既往实验动物研究显示^[19],在压力超负荷下成年大鼠心肌组织的 ROCK 表达水平会显著增加,表明 RhoA-Rock 信号通路激活后会导致心肌受压力刺激后的代偿性改变。既往研究证实,缬沙坦能够有效抑制 RhoA-Rock 信号通路,明显改善心功能,减轻心室肥厚程度,而沙库巴曲对 RhoA-Rock 信号通路作用机制尚不明确^[20]。国外研究证实^[21,22],RhoA 蛋白是组织中肾素血管紧张素系统对应的下游作用位点,CHF 病情越严重,病程越长,心肌 RhoA 表达水平就越高,提示 RhoA 表达过度增加是 CHF 易化过程的重要病理生理机制。临床研究者推测 RhoA-ROCK 信号通路介导的多种炎性因子级联参与心室重构发生发展的各阶段,因此阻断 RhoA-Rock 信号通路可能会成为治疗心室重构新的靶点和方法^[23,24]。

NT-pro BNP 是由心室肌细胞分泌的,能有效反映心功能衰竭的敏感指标^[25],Gal-3 作为一种可溶性 β -半乳糖苷结合蛋白,近年来研究证实与心力衰竭心室重构密切相关^[26],而 MMP-9 具有调控心肌间质降解和重塑的平衡,抑制心肌炎性反应,改善心肌间质纤维化程度^[27]。因此这三种生化指标是反映心室重构的特异性指标^[28],本研究结果显示,模型组大鼠血浆三种指标最高,结合心室结构改变,表明本研究 CHF 大鼠心室重构明确。而予以沙库巴曲缬沙坦的 CHF 大鼠上述指标均显著降低,这提示大鼠心室重构得到显著缓解,甚至是逆转。从心室肌组织的形态学结构上也得到证实,治疗组大鼠的心肌组

织重构明显改善,间质的胶原纤维也显著减少,排列较为整齐。进一步从 mRNA 以及蛋白表达两个层面分析,均显示发生心室重构的 CHF 大鼠心肌组织 RhoA-Rock 信号通路分子也是高表达,而在应用沙库巴曲缬沙坦后 RhoA-Rock 信号通路高表达被显著抑制,这表明沙库巴曲缬沙坦的抑制心室重构作用与 RhoA-Rock 信号通路被有效干预密切相关,从既往研究结果推断此作用机制可能由缬沙坦所产生的^[29,30]。同时本研究也对 RhoA 和 Rock 表达水平与心室重构特异性指标进行分析,不论是心室结构指标,还是生化指标,均存在相关性。

综上所述,沙库巴曲缬沙坦通过靶向负调控 RhoA-Rock 信号通路影响 CHF 大鼠的心室重构水平,这也提示通过对 RhoA-Rock 信号通路负向调控,可能为临床更好地诊治 CHF 以及改善预后提供新的靶点。下一步在本研究结果基础上,着重探讨沙库巴曲对 RhoA-Rock 信号通路是否存在干预效果,以及假若存在,则具体机制是什么。并且深入分析 RhoA-Rock 信号通路激活后的下游分子机制是如何发挥效应,对心室重构发生发展的病理过程进行影响。

参考文献(References)

- 周京敏,崔晓通,葛均波.中国心力衰竭的流行病学概况[J].中华心血管病杂志,2015,43(12): 1018-1021.
- Samson R, Le Jemtel TH. Sacubitril-Valsartan in Heart Failure: The Hard Sell of Spending More to Save Later [J]. Am J Cardiol, 2023, 202: 237-238.
- Yang HR, Xu XD, Shaikh AS, et al. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan Compared With ACEI/ARB on Health-Related Quality of Life in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis [J]. Ann

- Pharmacother, 2023, 57(8): 907-917.
- [4] Murphy SP, Ward JH, Piña IL, et al. Age Differences in Effects of Sacubitril/Valsartan on Cardiac Remodeling, Biomarkers, and Health Status[J]. JACC Heart Fail, 2022, 10(12): 976-988.
- [5] Febrinasari RP, Putra SE, Hafizhan M, et al. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Compared to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. J Pharm Pract, 2023, 36(4): 915-924.
- [6] Chen J, Pei Y, Wang Q, et al. Effect of sacubitril/valsartan or valsartan on ventricular remodeling and myocardial fibrosis in perimenopausal women with hypertension[J]. J Hypertens, 2023, 41(7): 1077-1083.
- [7] Raj P, Sayfee K, Parikh M, et al. Comparative and Combinatorial Effects of Resveratrol and Sacubitril/Valsartan alongside Valsartan on Cardiac Remodeling and Dysfunction in MI-Induced Rats [J]. Molecules, 2021, 26(16): 5006.
- [8] Shi YJ, Yang CG, Qiao WB, et al. Sacubitril/valsartan attenuates myocardial inflammation, hypertrophy, and fibrosis in rats with heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur J Pharmacol, 2023, 961: 176170.
- [9] 张春霞, 罗洋, 周晓玲, 等. 沙库巴曲缬沙坦对老年维持性血液透析患者慢性心力衰竭疗效的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(1): 20-23.
- [10] Mohebi R, Liu Y, Felker GM, et al. Heart Failure Duration and Mechanistic Efficacy of Sacubitril/Valsartan in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction[J]. J Card Fail, 2022, 28(12): 1673-1682.
- [11] Fonderico C, Pergola V, Faccenda D, et al. Impact of sacubitril/valsartan and gliflozins on cardiac resynchronization therapy response in ischemic and non-ischemic heart failure patients [J]. Int J Cardiol, 2023, 393: 131391.
- [12] Fan G, Zhou C, Hou T, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on cardiac function, blood biochemistry and clinical efficacy in early ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. Biotechnol Genet Eng Rev, 2023, 12: 1-16.
- [13] 胡静雯, 姜婉莹, 霍俊宇, 等. 中低剂量沙库巴曲缬沙坦对射血分数降低的老年心力衰竭病人心室重构和再住院率的影响[J]. 实用老年医学, 2023, 37(8): 828-833.
- [14] 叶文群, 郭牧, 梁海清, 等. 沙库巴曲缬沙坦对比雷米普利对接受PCI治疗的AMI患者早期心室重构的影响:一项单中心倾向性匹配分析[J]. 天津医科大学学报, 2023, 29(2): 113-119.
- [15] Wang C, Lin Z, Miao D, et al. Dose titration of sacubitril/valsartan for heart failure with reduced ejection fraction: a real-world study[J]. ESC Heart Fail, 2023, 10(3): 1961-1971.
- [16] Su Q, Zhang P, Yu D, et al. Upregulation of miR-93 and inhibition of LIMK1 improve ventricular remodeling and alleviate cardiac dysfunction in rats with chronic heart failure by inhibiting RhoA/ROCK signaling pathway activation [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(18): 7570-7586.
- [17] An X, Li S, Weng X, et al. Maxingxiongting mixture attenuates hypoxia pulmonary arterial hypertension to improve right ventricular hypertrophy by inhibiting the rho-kinase signaling pathway [J]. J Tradit Chin Med, 2020, 40(6): 992-998.
- [18] Kilian LS, Frank D, Rangrez AY. RhoA Signaling in Immune Cell Response and Cardiac Disease[J]. Cells, 2021, 10(7): 1681.
- [19] Li X, Braza J, Mende U, et al. Cardioprotective effects of early intervention with sacubitril/valsartan on pressure overloaded rat hearts[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16542.
- [20] Jeremic J, Govoruskina N, Bradic J, et al. Sacubitril/valsartan reverses cardiac structure and function in experimental model of hypertension-induced hypertrophic cardiomyopathy [J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(12): 2645-2656.
- [21] Wang W, He Q, Li C, et al. Research on the Mechanism and Prevention of Hypertension Caused by Apatinib Through the RhoA/ROCK Signaling Pathway in a Mouse Model of Gastric Cancer [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 873829.
- [22] Wang XY, Mo D, Tian W, et al. Inhibition of RhoA/ROCK signaling pathway ameliorates hypoxic pulmonary hypertension via HIF-1 α -dependent functional TRPC channels [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 369: 60-72.
- [23] Parrotta EI, Procopio A, Scalise S, et al. Deciphering the Role of Wnt and Rho Signaling Pathway in iPSC-Derived ARVC Cardiomyocytes by In Silico Mathematical Modeling [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2004.
- [24] Huang HT, Ko SL, Wang CY, et al. Risk stratification for worsening renal function and renal decline in heart failure patients with reduced ejection fraction after sacubitril/valsartan treatment [J]. J Cardiol, 2023, 82(6): 490-496.
- [25] Fang CC, Jao YTFN. Combined Left Ventricular Ejection Fraction and N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide after Sacubitril/Valsartan for Predicting Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction [J]. Acta Cardiol Sin, 2023, 39 (2): 297-308.
- [26] Fontana Estevez FS, Betazza MC, et al. Genetic Deletion of Galectin-3 Exacerbates Age-Related Myocardial Hypertrophy and Fibrosis in Mice[J]. Cell Physiol Biochem, 2022, 56(4): 353-366.
- [27] Zhu E, Yuan C, Hu S, et al. Injection of Matrix Metalloproteinase-9 Leads to Ventricular Remodeling [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 1659771.
- [28] 许丁, 赵慧慧, 周淑文, 等. 沙库巴曲缬沙坦与缬沙坦治疗射血分数降低的心力衰竭的临床疗效及其对血清肿瘤坏死因子 α 、半乳糖凝集素3、基质金属蛋白酶9水平的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2023, 31(1): 107-111.
- [29] Xu Z, Hu Z, Xu H, et al. Liquiritigenin alleviates doxorubicin-induced chronic heart failure via promoting ARHGAP18 and suppressing RhoA/ROCK1 pathway [J]. Exp Cell Res, 2022, 411(2): 113008.
- [30] Sun D, Zhang F, Ma T, et al. Atorvastatin alleviates left ventricular remodeling in isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulating the RhoA/Rho kinase signaling pathway [J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(4): 903-911.