· 178· 生堡脑 蟹病 志鱼子版)2008年6月第2卷第3期 G n．， 6m c肪 阳口，如 f0．JIme2008．Vo1．2．No．3

Rho／Rho激酶与蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛

张金华，闰福岭

摘要 脑血管痉挛是蛛网膜下腔出血最严重的并发症之一，其发病机制尚不十分清楚。近年来，Rho／ Rho激酶通路在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的作用受到越来越多的关注。Rho／Rho激酶通路通过多种机制影响脑血管痉挛的发生和发展。选择性Rho激酶抑制剂对脑血管痉挛的有益作用也已在动物实验和临床研究中得到证实。文章综述了Rho／Rho激酶通路的作用机制及其在脑血管痉挛治疗方面的作用。
关键词 Rho／Rho激酶 ；蛛网膜下腔出血 ；脑血管痉挛

Rho／Rho·KiralseandCerebralVasospasm After

S~ lm idHemontlage

Jin-HuaZhang ，Fu-Lingyah2
lSchoolof ClinicalMedicine．Southe~tUniversity．Nanjing210009．Chin~"2Dep~mentof Neurology,ZhongdaHospital,Southec~tUniversity,Nanjing210009，China

Al~lraet Cerebral vasospasm is one of the most seriOIlS complicatiOIlS of subarachnoid hemorrhage，anditspathogenesisremainsunclear．In recentyears，the role ofRho／Rho—ki／~ e path~ yincerebralvasospasm aftersub~achnoidhemorrhageisincreasingly receivingattention． Rho／Rho-kimsepath~ yafectstheoccurrenceanddevelopmentofcerebralvasospasm through multiplemechanisms．田 beneficialeffects ofthe selective Rho—kinase inhibitor on cerebral vasospasm have alSO been confirmed in animalexperimentsand clinicalresearch． 1iSarticle revievesthe action mechanism ofRho／Rho—ldnase pathway and its efrectin the treatmentof cerebralvasospasm．
v 、V0II Rho／Rho—ldnase；subarachnoidhemorrhage；cerebralvasospasm

脑血管痉挛(cerebralvasospasm，cvs)是蛛网膜下腔出血(subarachnoidhemoiThage，SAH)最严重的
并发症之一，是SAH患者病残率和病死率居高不下
的主要因素…。SAH后数天到2周发生的迟发性
CVS引起的脑缺血可导致患者永久性功能丧失，甚
至死亡，是影响预后和生存质量的重要因素 j。 自从Ecker等 于1951年首次报道SAH后出现CVS 现象以来，有关CVS的发病机制不断有新的研究发现，尤其是有关Rho／Rho激酶通路在CVS发生中的作用研究取得了一些进展。

1 Rho／Rho激酶
Rho广泛存在于哺乳动物的组织细胞内，1985

作者单位 ：210009南京，东南大学临床医学院(张金华)；210009 南京，东南大学附属中大医院神经内科(闫福岭)

· 综述 ·

年被确认为哺乳动物Ras基因的同系物(Rashomo— logue)，属于Ras超家族，因具有内在GTP酶活性，且相对分子质量只有(20—30)X10(20～30ko)，因此又被称为小G 蛋白，即小鸟苷酸调节蛋白 (smallgllaIlinenucleotideregulatoryprotein) 。Rho 激酶(Rho—bindingkinase)是Rho蛋白的重要下游底物，属于丝 氨酸蛋白激酶，可与Rho·GTP结合，在介导血管壁细胞间信号转导中起着重要作用 。

1．1 Rho的结构和功能
Rho蛋白至少包括6个亚型，即 Rho(RhoA、 RhoB和 RhoC)、Rac(Racl、Rac2、Rac3和 RhoG)、 Cdc42(Cdc42Hs、G25K 和 TC10)、Rnd(RhoE／Rn~ 、 Rndl／Rho6和 Rnd2 ho7)、RhoD和 11F。Rho蛋白可呈胞质游离型和膜结合型两种状态，且与GDP结合时呈失活状态，与GTP结合时呈激活状态，激活

Î¬ÆÕ×ÊÑ¶ http://www.cqvip.com

中华脑血管病杂志 (电子版)2008年 6月第 2卷第 3期 ‘，扫 cDis 加，，Ju 2008，Vo1．2，No．3 ·179 ·
后转移到细胞膜处，在 cd 依赖性平滑肌收缩中起
着重要作用 J。Rho蛋白活性受 3种细胞因子调节
(图 1)：(1)鸟苷酸交换因子 (gu~nenucleotide
exchangefactors，GEF)：调控小 G蛋白 GDP／GTP的
转换，促使 Rho·GDP转变为 Rho·GTP。Rho·GTP
通过其 C端与特异性靶区作用而定位于胞膜；
(2)GTP酶激活蛋白 (GTPase activating proteins，
GAP)：增加 RhoGTPase的内在 GTP酶活性，水解
GTP为 GDP，使其转变为无活性的 Rho·GDP结合
状态；(3)GDP解离抑制因子 (GDP dissociation
inhibitor，GDI)：抑制 GDP／GTP的转换和 GTP的水
解，从而抑制 Rho蛋白的激活。
在静息细胞的细胞液中，Rho蛋白与 GDI形成
复合体——I ·GDP．GDI。当细胞被细胞外信号
刺激活化时，GEF激活 Rho·GDP．GDI复合体，GDP
转变为 GTP。Rho·GTP从 Rho·GDP—GDI复合体中
解离并移位至细胞膜发挥作用，GDI则留在胞液中。
当细胞恢复到静息状态时 GDI通过与 Rho·GDP结
合将其从膜上解离移向胞质 8 。
1．2 Rho激酶的结构与功能
Rho激酶包括 3个结构域：N末端催化结构域、
卷曲螺旋结构域和 C末端结构域。其中，C末端结
构域又包括 Rho结合结构域和 PH结构域。研究表
明 C末端结构域负向调节激酶活性 I，即在静息状
态下，Rho结合结构域和 PH结构域与 N末端的催
化结构域相互作用，从而抑制激酶的活性。激活状
态的 Rho(Rho·GTP)与 Rho结合结构域相互作用，
使 Rho激酶构型发生改变，从而解除 C末端结构域
对激酶的抑制，使激酶活化…J。目前已发现了 2种
Rho激酶同工酶：Rho激酶 Ot和 Rho激酶 B，二者有
64％的同源性，并且 90％的激酶结构域相同 I，前
者主要在脑内表达，后者主要在非神经元组织 (包
括心、肺、骨骼肌等)表达。
2 SAH 后 CVS的发生机制
迟发性 CVS是 SAH的最常见也是最严重的并
发症之一。SAH后 CVS时血液血管活性物质发生
一系列变化，导致血管平滑肌细胞异常收缩。这些
变化包括：氧合血红蛋白(oxyhemoglobin,)增
高¨ 和内皮素一1(endothelin-1．ET-1)增高口、内皮
细胞合成 NO减少¨ 、钾离子通道活性下降、
蛋白激酶 C(proteinkinaseC．PKC)激活口 II副等。
以上因素都参与了 SAIl后 CVS的发生过程。
此外，有实验证明，SAH后基底动脉 Rho激酶
表达和活性均增高 17]。Rho／Rho激酶通路对平滑肌
收缩的影响已成为目前研究的热点之一。这一通路
在 SAH后血管平滑肌异常收缩中起着重要作用。
2．1 Rho／Rho激酶通路在 CVS发生中的作用
传统观点认为，平滑肌收缩的主要机制是在
C ／95调蛋白(calmodnlin,CaM)参与下肌球蛋白轻
链激酶(myosinlightchaiIlldmse．M)催化肌球蛋
白轻链(myosinlightchaii~瑚)的 Serl9位点磷酸
化，磷酸化的 M／_C能分解足够的 ATP，通过与肌动
蛋白相互作用使平滑肌收缩。同时，平滑肌细胞中
还存在肌球蛋白轻链磷酸酶 (myosinlightchain
phosphatase，MLCP)，其作用与 MLCK相反，当细胞
内 Ca2浓度下降、MLCK失去活性后，脚使磷酸
化的 MLC去磷酸化，肌球蛋白与肌动蛋白相互脱
离，导致平滑肌松弛¨ 。但是，在生理情况下，
cd 浓度升高和 MLC的钙依赖性磷酸化均在瞬间
发生，当细胞内 cd 浓度降低至静息水平时，某些
部位平滑肌，特别是括约肌和血管平滑肌并未松弛，
而是维持一定的张力。这种低 Ca2时平滑肌张力
的持续状态(sustainedtension)使得器官能对抗外加
负荷保持原有形状 ．因此具有重要的生理意义。这
一现象是钙依赖性学说无法解释的，提示在平滑肌
收缩过程中还存在其他不依赖钙的调节途径 E21-23]。
目前已发现，平滑肌收缩的非钙依赖性调节是多种
因素、多条途径参与的过程。其中，最受关注的是
Rho／l~o激酶通路的作用。脚活性可直接影响
瑚的磷酸化状态。由 3个亚基组成：
130kD的肌球蛋白结合亚基，38kD 的催化亚基和
功能未明的 20kD 小亚基。Rho激酶可磷酸化
MLCP的肌球蛋白结合亚基(图 1)，从而抑制 MLCP
的活性，导致 MLC去磷酸化减少 2 ，使平滑肌收缩
增强，相当于增加了收缩或调节装置对 cd 的敏感
性。有些学者把这种现象称之为“钙敏化”
(cd sensitization) 。激酶和磷酸酶活性分析显
示，介导钙敏化的主要是 MLCP抑制，而不是 MIX2K
激活，而且平滑肌细胞的钙敏化反映了 M／X2P活性
被抑制的程度。此外，Rho激酶还能直接磷酸化
MLC的 Ser19位点。与 MLCK相比，Rho激酶磷酸
化 MLC的 Km值更低，且磷酸化的程度与肌球蛋白
Mg 一ATP酶活性呈线性相关。即 Rho激酶可通
过使 M／X2P失活和直接磷酸化 MLC这 2种途径调
节 MLC的磷酸化水平，从而介导血管平滑肌的异常
Î¬ÆÕ×ÊÑ¶ http://www.cqvip.com

· 180· 堡膻血蟹痘塞蠢f电子版)2008年第卷第 3期 a妇．，胤 D／s c加，础 f0脚，Jl 2008．Vo1．2。No． 3
图 1 础IQ／R-ho激酶通路在血管平滑肌异常收缩中的作用
血管平滑肌细胞中的 Rho调节方式包括：(1)GEF，促进 GDP转变
成 G'IP，而激活 Rho激酶；(2)GAP，通过增加 Rho激酶自身鸟苷三磷
酸酶的活性使 Rho激酶转变成与 GDP结合的形式，导致 Rho激酶灭
活；(3)Dl，抑制P．ho激酶与结合的 GDP解离，使 Rho激酶保持失活
状态。受到刺激(如收缩受体作用、压力和拉伸等)后，与GTP结合的
Rho激酶被激活，从而磷酸化与肌球蛋白结合的 MLCP亚单位而使其
灭活。^，Ⅱ 磷酸化由MLCK调节。MLCP通过去磷酸抑制 MLC的活
化。磷酸化的 ^，Ⅱ 与肌动蛋白连接引起血管平滑肌收缩
收缩。如图 l所示 ¨ 。
此外，由内皮细胞 NO合酶(nitricoxidesynthase，
NOS)合成的一氧化氮(nitricoxide，NO)可增高缺血
区脑血容量、抑制血小板聚集、抑制小血管缺血后炎
症反应，从而间接发挥脑保护效应。Rho激酶激活
介导的 CVS引起的缺氧可使内皮型 NOS(endothelial
NOS，eNOS)表达下调，导致 NO合成减少，从而
影响 NO发挥脑保护效应。
3 SAH 后 CVS的治疗 ．
由于 SAH发病机制复杂，其治疗也应采取综合
治疗方法。包括钙离子阻滞药尼莫地平、Rho激酶
抑制剂、3H疗法[即高血压(hypertension)、高血容量
(hypervalemia)和血液稀释 (hemodilution)疗法]、自
由基清除剂、手术治疗和基因治疗等。目前，选择性
Rho激酶抑制剂的应用已取得了显著的临床效果。
3．1 Rho激酶抑制剂
法舒地尔(fasudil，FSD)和 Y-27632都是选择性
Rho激酶抑制剂 (Rho—kinaseinhibitor，RKI)，通过与
GTP结合竞争性抑制 Rho激酶活性[j，使平滑肌松
弛，扩张脑动脉，特别是脑内中、小动脉。作为一种
新型作用于血管平滑肌的细胞内 c 拮抗药，FSD
已逐步应用于临床[2 。大规模临床试验表明，
FSD对动脉瘤性 SAH后 CVS安全、有效，而且耐受
性好。。。。
法舒地尔和 Y27632都可选择性抑制 Rho／Rho
激酶通路。目前已应用于临床的 AT877，即盐酸法
舒地尔(hydroxyfasudil)，是法舒地尔经口腔吸收后
的活性代谢产物川，也是真正发挥作用的有效成
分，而且对 Rho激酶有更强的选择性作用。AT877
可在 1nmol／L的 ET-1和 20mmol／L的 KCI预处理
的离体无损伤的兔基底动脉中引起浓度依赖性并伴
有 MLC去磷酸化的动脉舒张。在基底动脉中，
AT877可抑制由 ET-I、GTP~S或 Rho激酶催化亚基
诱导的血管收缩。Tanaka等_3报道了23例动脉
瘤性 SAH患者，动脉内注射盐酸法舒地尔后，血管
造

中华脑血管病杂志(电子版)2008年6月第2卷第3期 ChinJCerebrovascDis(ElectronicVersion)，Jme200…8Vo1．2，No．3

Rev,2006．29：l79 一l93．
2 Sasaki SuzukiM Hidaka H． noveland specific Rho—ldrkase

inhibitor(s)一(+)-2一methyl·l-[(4-methyl-5一isoquinoline)sulfony1]一
homopipe~ as a prol~ molecule for Rho·-kirkase·-invol~d
oahv,ay．Pharmacol1her．2002，93：225 —232．
3 Eeker RiemenschneidcrPA ArteriogrataicdcmonsWationofspasm
oftheiI正眨 al arteries．with specialreference to sacculal"arterial anexa'ysms．JNemosurg．1951．8：660—667．
4 M ~lflal!leP．AxelR．A no ve lras—related getie family．Cell，l985，4l：
3l一40．
5 Riento Ridlev AJ．Rocks：multifimctionalldrkasesin cellbehaviour．
NatRevM olCeU Biol，2003．4：446 —456．
6 M atsui Amain M Y~ aamoto eta1．Rho—associated kinase，a
no vel serine／threonine ldrkase．as a putative tm-get for small G1P binding protein Rho．EM BO J，l996，l5：2208—22l6．
7 Kaibuchi Kuroda S．Amano M ．Regulation ofthe cytoskeleton and
celladhesionbvtheRho family G1Pases in mammalian cells．Atom RevBiocbem ．1999，68：459—486．
8 SomlyoAP，SomlyoA Sigr~ tramdmfionbyG-proteim，rho一曲臼Se
andproteinltaos#~ setosmoothmuscleandnon-musclemyosinI1．J Physio1．2Ooo．522：l77一l85．
9 Narta~ ya S．1l small G1Pase Rho：cellular fimctions and signal
tramduction．JBioc be m，l996．12O：2l5—228．
10 ChrissobolisS．Sobe y CG．Recem evidcneefor锄 involvementofrho—
kirkase incerebralvasculardisease．Stroke，2006，37：2l74 —2l8O．
1l Doran JD．Liu X，TaslimiP，eta1．New insights into the s协】c．[ure—
flmctionrelationshipsofRho—associatedldrkase：athermodynamicand hy~odymmicstudyofthedimer-to．mono mertramitionanditskinetic implications．Biocbe m J，2Oo4．384：255—262．
12 W ickmm G，Lan C，VoUrathB Ftmction alrolesoftherho／rho kiIk~e
Oati~,ay and protein ldrkase C in the regulation of cerebrovasculal" constriction mediated by bemo obin： relevmce to subarachnoid hemorrhagea8 416 Tm�(o)Tj�9 Tm�(e)Tj�1 0 009