法舒地尔对心脑血管疾病的药理作用及临床应用

郝春华，王维亭，赵专友，汤立达
（天津药物研究院 药代与药效动力学重点实验室，天津 300193）

摘 要：法舒地尔（Fasudil）是一种 Rho 激酶抑制剂，通过阻断血管收缩过程肌球蛋白轻链磷酸化来扩张血管，抑制血管痉挛，临床上主要用于治疗蛛网膜下腔出血。近年来，关于法舒地尔对心脑血管疾病的机制研究不断深入。对法舒地尔治疗短暂性脑缺血发作、脑梗死、椎基底动脉供血不足、蛛网膜下腔出血等脑血管疾病及冠状动脉性心脏病、心肌肥厚、心肌梗死、充血性心力衰竭等心血管疾病的药理作用及临床应用进行综述。

关键词：法舒地尔；Rho 激酶；扩张血管；心脏疾病；脑血管疾病
中图分类号：R972 **文献标识码：**A **文章编号：**1674－5515(2010)06－0411－06

Pharmacological actions of Fasudil and its clinical application to treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases

HAO Chun-hua，WANG Wei-ting，ZHAO Zhuan-you，TANG Li-da
（State Key Laboratory of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics，Tianjin Institute of Pharmaceutical Research，Tianjin 300193，China）

Abstract: Fasudil，a Rho kinase inhibitor，can inhibit blood vessel spasm by blocking phosphorylation of myosin light chain in vasoconstriction．Currently，it is mainly used for the treatment of subarachnoid hemorrhage．In recent years，more and more studies about its mechanism in treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases have been furthered．This article reviews the pharmacological actions and clinical application of Fasudil on these cardiovascular and cerebrovascular diseases，such as transient ischemic attack，cerebral infarction，posterior circulation ischemia，subarachnoid hemorrhage，myocardial hypertrophy，myocardial infarction，and congestive heart failure．

Key words: Fasudil；Rho kinase；expansion of blood vessels；heart disease；cerebral vascular disease

法舒地尔[六氢-1-(5-磺酰基异喹啉)-1(*H*)-1，4-二氮杂䓬，Fasudil，又名 HA1077]，分子式 $C_{14}H_{17}N_3O_2S\cdot HCl$，相对分子质量 327.83，结构式见图 1。它是日本旭化成株式会社和名古屋大学药理学研究室合作开发的一种新型异喹啉磺胺衍生物，于 1995 年 6 月在日本被正式批准进入临床应用，主要用于防治慢性缺血性脑血管痉挛。目前国内已有数家单位研制成功，其中使用较多的川威盐酸法舒地尔注射液是由天津药物研究院与天津红日药业股份有限公司合作研究成功的，并获得国家科技部科技型企业创新基金支持，2004 年获得国家二类新药证书。

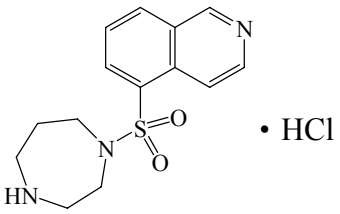

图 1 法舒地尔结构

法舒地尔是一种 Rho 激酶抑制剂。Rho 激酶，又称 Rho 相关激酶、Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶（Rho associated coiled-coil forming protein kinase，ROCK），是一类丝氨酸／苏氨酸蛋白激酶，它是小 G 蛋白 Rho 的下游作用底物[1]。小 G 蛋

作者简介 郝春华，硕士，研究方向为药理学。Tel: 022-23006858，E-mail: haochunhua810207@163.com

白是 G 蛋白的一种，因相对分子质量只有 20 000～30 000 而得名。小 G 蛋白的共同特点是当结合了三磷酸鸟苷（GTP）时即成为活化形式，这时可作用于下游分子使之活化，而当 GTP 水解成为二磷酸鸟苷（GDP）时（自身为 GTP 酶，具有 GTP 酶活性）则回复到非活化状态；在多种细胞反应中具有开关作用[2]。第一个被发现的小 G 蛋白是 Ras，其他的还有 Rho、Rab 等。Rho 蛋白是 Ras 同源物，氨基酸序列大约有 30%与 Ras 蛋白相同[3]。Rho 激酶本身可以被 Rho、鞘氨醇磷脂酰胆碱（sphingosylphorylcholine，SPC）、花生四烯酸、蛋白激酶 C（protein kinase C，PKC）等多个上游分子所活化，而 Rho 是其最主要、最直接的上游刺激信号。Rho 激酶的下游靶分子包括肌球蛋白轻链磷酸酶（myosin light chain phosphatase，MLCP）、肌球蛋白、ERM 家族蛋白、内收蛋白及 LIM 激酶等约 20 余种。MLCP 是第一个被确定的 Rho 激酶的底物，也是其最主要的底物。活化的 ROCK 对 MLCP 的肌球蛋白结合亚基（myosin-binding subunit，MBS）肽链的 Thr697、Ser854、和 Thr855 进行磷酸化修饰，使 MLCP 失活，失活的 MLCP 不能将肌球蛋白轻链（myosin light chain，MLC）脱磷酸化，磷酸化的 MLC 水平增高，肌动－肌球蛋白交联增加，从而导致肌球蛋白微丝骨架的收缩与聚合，而细胞的移动、趋化、黏附、收缩及凋亡等都与微丝骨架的聚合与延伸有关[4]。Rho/Rho 激酶信号通路就是通过这个复杂的磷酸化与脱磷酸化的信号级联放大过程来控制细胞生物学行为的[5]。Rho/Rho 激酶参与动脉粥样硬化、血管痉挛、血管狭窄的病理过程，促进血栓形成，引发氧化应激，促进细胞凋亡，使神经突触崩解，抑制神经轴突生长及影响神经网络的形成，在缺血性脑血管疾病的发生、发展中起重要作用[6]。Rho/Rho 激酶系统也参与了血管平滑肌细胞的收缩，以及许多细胞功能（如基因表达、胞质分裂、细胞黏附和迁移等）的调节，与动脉粥样硬化、高血压、冠脉痉挛、心肌缺血等主要心血管疾病的发生和发展关系密切[7]。因此，Rho 激酶已成为研究心脑血管疾病药物治疗的重要靶点之一，参与对各种心脑血管疾病的治疗。

1 对脑血管疾病的作用

1.1 治疗短暂性脑缺血发作

短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）是指伴有局灶症状的短暂的脑血液循环障碍，以反复发作的短暂性失语、瘫痪或感觉障碍为特点，症状和体征在 24 h 内消失。此病多与高血压动脉硬化有关，是常见的缺血性脑血管病，治疗不当或不及时可发展为脑卒中，因此对 TIA 患者进行早期积极有效的治疗非常重要。钙离子拮抗剂如尼莫地平等因其亲脂性，能够透过血脑屏障进入脑组织，所以被认为具有脑保护作用，在脑血管病治疗中应用较广泛。但是，传统的钙离子拮抗剂的脑保护作用并不确切[8]。法舒地尔可通过抑制 Rho 激酶活性扩张血管从而起到治疗作用。Rho 激酶主要通过抑制 MLCP 的活性来上调 MLCP 磷酸化水平，增强平滑肌收缩，参与脑血管痉挛的发生；对 TIA 临床治愈率为 61.11%，较丹参注射液对照组高 20%[9]，并可有效地舒张粥样硬化斑块狭窄部位，改善脑组织循环，不产生和加重脑内盗血[10-11]。

1.2 治疗脑梗死

脑梗死（cerebral infarction，CI）又名缺血性脑卒中（cerebral ischemic stroke，CIS），是指由于脑部血液供应障碍、缺血、低氧引起的局部性脑组织缺血性坏死或脑软化，是中老年人常见病、多发病之一，致死率、致残率高。近年对脑卒中的超早期治疗已取得一定进展，如采用溶栓治疗，但必须在“治疗时间窗（发病 6～8 h 内或更短时间内接受治疗）”内，并且易导致出血[12]。所以目前相关的研究主要集中于如何防止大脑缺血组织的继发性死亡。继发性损伤是由于急性病因所诱发的炎性反应和血管收缩、高血液黏滞度及内皮损伤引起血流动力学障碍。脑梗死时局部脑血流中断、再灌注及血脑屏障的破坏使得外周白细胞脑内浸润、小胶质细胞激活，启动炎症级联反应，释放一系列炎症介质，加重脑损伤。唐华等[13]研究发现法舒地尔能有效抑制脑梗死急性期血清炎症因子峰值，入院第 10 天法舒地尔组血清较对照组白介素-6（IL-6）水平下降 28.4%、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平下降 11.8%、S100B 水平下降 33.3%，从而保护脑组织免受炎症因子的损害，具有确定的临床疗效。ROCK 是参与细胞有丝分裂黏附、细胞骨架调整、肌肉细胞收缩、肿瘤细胞浸润等一系列细胞生命现象的重要酶。Rho 激酶增加或活性增强伴随多种血管损害病理过程，在血流动力学紊乱及炎性过程发生机制中起重要作用，是参与细胞移动、内细胞损伤、中性白细胞及血管内皮产生 $O_2^{\cdot}$ 及血液高黏度的重要成分。

1.3 治疗椎基底动脉供血不足及后循环缺血

椎基底动脉供血不足及后循环缺血（posterior circulation ischemia，PCI）常见于中老年人，由于小脑及脑干依靠椎基底动脉供血，当其发生病变时，脑部血流不畅，供血不足常出现眩晕等症状。PCI 系指椎基底动脉系统缺血引起的病变，约占所有缺血性脑血管病的 20%；有效扩张血管可以改善脑部供血，缓解椎基底动脉系统短暂缺血发作的症状，但常用的扩血管药物容易引起“盗血”现象，加重症状。法舒地尔属于 Rho 激酶抑制剂，抑制平滑肌收缩的最终阶段肌球蛋白轻链的磷酸化，从根本上抑制血管痉挛的发生，有效舒张粥样硬化斑块狭窄部位，而且只作用于痉挛血管，选择性高，无“盗血”现象。田小军等[14]研究也证实，法舒地尔组较丁咯地尔对照组显效率高 60.7%，总有效率高 17.3%。

1.4 抗蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage，SAH）是指脑底或脑浅表部位的血管破裂，血液直接进入蛛网膜下腔，是一种起病急、进展快的脑血管疾病，常反复发作并伴有脑血管痉挛（CVS）的高危并发症。脑血管痉挛可使脑组织缺血、缺氧、继发脑梗死、脑水肿、颅高压。其发病机制是 SAH 的脑脊液中血管活性物质（如 5-HT、PG、血红蛋白及其代谢产物）明显增高以及大量 Ca^{2+} 内流导致脑动脉持续痉挛。实验证明法舒地尔可以起有效治疗作用，治疗 2 周后格拉斯哥昏迷计分（GCS）评分比治疗前低 14.1%[15]。其作用机制为：1）抑制钙敏化（Ca sensitization）效应，扩张血管。在平滑肌的收缩过程中，MLC 的磷酸化水平是决定平滑肌收缩程度的一个重要因素，MLC 的磷酸化水平受到依赖钙离子/钙调蛋白（calmodulin，CaM）的肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase，MLCK）和钙离子非依赖的 MLCP 的双重调节。MLCK 磷酸化 MLC 的 Set19 位点，引起肌动蛋白－肌球蛋白系统的活化，导致平滑肌收缩；MLCP 的抑制可以使 MLC 的磷酸化和平滑肌的收缩进一步增强，即增加了收缩或调节装置对钙离子的敏感性，这种现象被称之为“钙敏化”。而这种钙敏化机制主要是通过三聚体 G 蛋白（和 G12/13）、RhoA 及其底物 Rho 激酶介导的[16]。法舒地尔通过阻断 Rho 激酶对 MLCP 的抑制作用，抑制钙敏化效应，介导血管平滑肌舒张，可以拮抗多种物质诱导的血管收缩，有效扩张血管。2）增加内皮型一氧化氮合酶（eNOS）的表达，促进一氧化氮（NO）生成。eNOS 的表达受到 Rho 激酶的调控，法舒地尔通过拮抗 Rho 激酶可以增加 eNOS 的表达，提高 eNOS 的活性及 NO 的产量，发挥其药理作用[17]。

1.5 抗颅脑损伤

颅脑损伤后血浆内皮素（endothelin，ET）量的升高主要可引起脑血管收缩，加重脑缺血、缺氧，诱导激活前 ET-1 基因，使 ET-1 产生和释放增加，导致脑血管痉挛，神经元损伤，最终使继发性脑损伤进一步恶化。同时 ET 还可通过增加钙离子内流，刺激兴奋性氨基酸释放，促进自由基产生，参与颅脑外伤后继发性脑损害的形成和发展。法舒地尔可通过稳定血管内皮细胞功能，控制其凋亡，减少 ET 分泌而减轻脑损伤。其作用机制为降低组织中基质金属蛋白酶和 caspase-3 的活性。而基质金属蛋白酶与血管内皮细胞的稳定有关，caspase 可激活特定信号系统，产生核皱缩、DNA 片段形成等凋亡现象，最终控制着细胞凋亡的发生与发展[18]。而且原发性损害导致神经细胞死亡，理论上无法恢复，目前亦无有效的治疗方法。法舒地尔通过抑制 Rho 激酶活性，有效改善血管痉挛，保证脑血流供应；同时抑制自由基的形成，促进轴突再生，保护神经元，改善预后。有研究证实，法舒地尔可以有效降低外伤性脑损伤后细胞凋亡率，用药 3 d 细胞凋亡率最高下降 11.33%，这可能是法舒地尔发挥脑保护作用的机制之一[19]。

2 对心血管疾病的作用

2.1 治疗冠状动脉性心脏病

冠状动脉性心脏病是指冠状动脉狭窄，供血不足而引起的心肌机能障碍和（或）器质性病变，故又称缺血性心肌病，是多种冠状动脉病的结果。但冠状动脉粥样硬化占冠状动脉性心脏病的绝大多数（95%～99%），故习惯上视其为冠状动脉粥样硬化性心脏病，病因多为高血压、高血脂、高血糖等。基础生物学研究显示 Rho/Rho 激酶信号通路降低了 NO 生物利用度，因此产生了动脉粥样硬化和其他并发症。法舒地尔能够增加 NO 生物利用度和提高内皮功能从而发挥治疗作用，使血管舒张度从（9.4±1.9）%增加到（13.4±1.9）%[20]。

2.2 抗心肌肥厚

心肌肥厚主要发生在长期压力负荷过重的情况下，心肌总量增加，收缩力加强，使心脏得以维持

正常的血循环，但长期的心肌肥厚可能会引起心律失常、心力衰竭和心源性猝死，因此防治心肌肥厚具有重要意义。研究表明，法舒地尔使压力超负荷大鼠的心肌细胞直径降低 12.8%，心脏质量指数下降 20.7%，从而对心肌肥厚产生明显的改善作用，与阳性对照药卡托普利（心肌细胞直径降低 13.9%，心脏质量指数下降 22.1%）作用相当[21]。法舒地尔是 Rho 激酶抑制剂，Rho 激酶是小 GTP 结合蛋白 Rho 效应器之一，RhoA 存在 GTP 结合状态（活性状态）和 GDP 结合状态（非活性状态）两种形式，通过两者间的相互转换，引发或终止细胞级联活化反应。其活性可以通过以下几种蛋白进行调节：鸟嘌呤核苷酸交换因子（GEFs）可以促进 RhoA 与 GTP 结合，激活 RhoA；而 GTP 酶活化蛋白（GAPs）可以促进与 RhoA 结合的 GTP 水解为 GDP，从而使 RhoA 失活[22]。RhoA 的下游靶向物很多，其中对 Rho 激酶的研究是最广泛的，也是最重要的[23]。动物实验研究显示，使用法舒地尔可改善心肌梗死后、自发性高血压、压力超负荷大鼠及血管紧张素Ⅱ所引起的心肌肥厚以及异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌肥厚[24]。

2.3 抗心肌梗死

心肌梗死是指心肌的缺血性坏死，在冠状动脉病变的基础上并发粥样斑块破裂、出血、血管腔内血栓形成，动脉内膜下出血或动脉持续性痉挛，使管腔迅速发生持久而完全的闭塞时，冠状动脉的血流急剧减少或中断，使相应的心肌出现严重而持久的急性缺血，最终导致心肌的缺血性坏死。研究显示，法舒地尔可通过阻断缺血心肌组织 Rho 激酶 mRNA 的过度表达，进而阻止急性心肌梗死后缺血心肌的细胞凋亡，使梗死面积减少 19.3%，起到保护心肌的作用[25]。

2.4 抗充血性心力衰竭

充血性心力衰竭又称泵衰竭，通常是指由各种疾病引起心肌收缩功能减退，使心排血量降低，不足以满足机体的需要，并由此产生一系列症状和体征。心力衰竭的一般治疗要从减轻心脏负荷、增加心排血量、控制体内的钠和水等方面考虑。而法舒地尔可通过肌球蛋白轻链磷酸化和肌球蛋白轻链磷酸化酶的肌球蛋白结合亚基磷酸化 2 种途径调节肌球蛋白轻链水平而参与心肌收缩的调节，增加心排血量。实验结果提示 RhoA/Rho 激酶信号通路与充血性心力衰竭密切相关。RhoA 为一种低相对分子质量的 GTP 酶，可调节肥厚心肌细胞增长，参与心肌重塑的调节。法舒地尔可明显降低 RhoA、Rho 激酶 mRNA 水平，改善心力衰竭症状[26]。

2.5 抗肺动脉高压

肺动脉高压（hypoxic pulmonary hypertension，HPH）是指由各种原因引起的肺动脉压力持久性增高，是一些先天性心血管疾病和慢性肺部疾病最常见的并发症，基本病变为肺小动脉的硬化、狭窄、栓塞或丛状变，目前仍缺乏有效的治疗方法。研究结果显示，缺氧可引起 Rho/ROCK 信号通路活化，而活化的 ROCK 可对其底物肌球蛋白磷酸酶进行磷酸化修饰，MLC 不能脱磷酸化，从而提升 MLC 磷酸化水平，引起细胞肌动蛋白聚合增加、应力纤维形成与局部黏附激酶活化，进而影响细胞移动、黏附、增殖、基因表达及对钙离子的敏感性收缩，最终可导致肺动脉管壁肥厚、管腔狭窄甚至闭锁。据此推测 ROCK 参与了缺氧性肺血管收缩和肺血管重建的全过程，是肺动脉高压的重要触发因素[27]。法舒地尔通过与 ATP 竞争 ROCK 催化区的 ATP 结合位点而阻断了 ROCK 的活性，并可能通过抑制 ROCK 基因的表达，达到降低肺动脉压力，减轻右心室肥厚，改善 HPH 的作用。而 Oka 等[28]证实法舒地尔呈剂量相关地快速降低右心室收缩压（在 3、10 mg/kg 剂量下分别降低 19.4%、43.6%）和全身平均动脉血压（在 3、10 mg/kg 剂量下分别降低 23.9%、50.0%）。

2.6 治疗心绞痛

心绞痛是冠状动脉供血不足，心肌急剧的、暂时缺血与缺氧所引起的以发作性胸痛或胸部不适为主要表现的临床综合征。法舒地尔是 Rho 激酶的特异性抑制剂，在国内外的临床试验治疗中，对于有粥样硬化狭窄病变的受损血管，其扩张血管作用优于硝酸甘油[29]。韦永强[30]的研究显示，法舒地尔可以明显改善患者症状，明显减少心绞痛发作频率和疼痛时间，还可明显减弱硝酸甘油的耐药性，治疗组心绞痛疗效总有效率较阿司匹林常规治疗对照组高 28.4%，停减率高 32.6%。

2.7 抗心肌缺血－再灌注损伤

心肌缺血－再灌注（I/R）损伤是指缺血心肌在恢复血流再灌注后，反而加重其损伤，引起细胞死亡，导致梗死范围扩大，造成心功能的进一步损害。研究显示，法舒地尔对 I/R 引起的心肌细胞损伤、收缩功能降低均有保护作用[31]。其作用机制可能为：

抑制 Rho 激酶活性，逆转 NO 生成减少和 NO 生物利用度降低。与模型组相比，盐酸法舒地尔使再灌注 30 min 后冠脉流出量减少 61.2%，LDH 下降 28.1%，肌酸激酶（CK）和肌酸激酶同工酶（CK-Mb）漏出分别增加 43.6%、71.1%，NO 生成减少 49.4%。NO 能舒张血管、降低外周阻力，有利于缺血组织血液灌流；而且还能稳定细胞膜，减轻自由基对细胞的损伤，从而保护心肌细胞。

3 作用机制

法舒地尔能够对心脑血管疾病有一定的治疗作用，作用机制归纳起来有以下 5 方面：1）抑制肌浆球蛋白磷酸激酶激活肌浆球蛋白轻链的去磷酸化过程，同时还可抑制其他缩血管物质，阻止 Ca^{2+} 的内流，并阻碍无 Ca^{2+} 存在的条件下由脱氢肾上腺素或前列腺素所引起的血管收缩反应；2）增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）的形成，抵抗氧自由基，同时抑制细胞骨架蛋白的降解，具有抗细胞凋亡作用[32-33]；3）Rho 激酶抑制剂制动炎细胞，拮抗炎性因子分泌，阻断炎性因子作用，起抗炎作用[34]；4）对中性粒细胞、单核细胞及巨噬细胞的聚集、变形、移动、浸润和吞噬具有直接的抑制作用；增加 eNOS 的表达，促进 NO 生成；5）有效降低血液黏稠度、红细胞黏稠度、血细胞比容和防止血小板聚集来改变血液流变学。

4 小结

法舒地尔通过抑制 Rho 激酶、拮抗细胞内 Ca^{2+}、舒张血管、抗自由基损伤、减轻炎性反应、改善血流动力学，减轻脑卒中、心肌梗死等继发性损伤，在防治心脑血管疾病方面有广阔的应用前景。但是使用时应注意有可能会引起颅内出血，偶有消化道出血、低血压、贫血、白细胞减少、肝肾功能异常等副作用。同时，现有研究表明 Rho/Rho 激酶系统参与了血管平滑肌细胞的收缩，因此抑制 Rho 激酶可能成为高血压治疗的一个重要靶标。Rho/Rho 激酶信号通路还参与血管内皮细胞迁移、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）诱导的内皮细胞血管新生[35]和肿瘤血管新生，所以法舒地尔将有助于与血管发生相关疾病的治疗，尤其是癌症。也有文献报道在肾小球膜细胞中高血糖激活 Rho/Rho 激酶，导致纤维蛋白连接素上调，抑制该通路可能成为糖尿病肾病的有效治疗手段[36]。Rho 激酶还与瘢痕收缩存在间接联系，成为增生性玻璃体视网膜病变治疗的新靶点[37]。

总之，法舒地尔除在心脑血管疾病方面最具研究潜力外，也为以下病理状态如癌症、神经退行性病变、肾衰、哮喘、骨质疏松症、勃起功能障碍、胰岛素抵抗的治疗和预防提供了一种新的方法与策略。相信随着对其研究的不断深入，它的适应症会越来越多，应用也会越来越广泛。

参考文献

[1] Olson M F. Applications for ROCK kinase inhibition[J]. Curr Opin Cell Biol，2008，20（2）：242-248.

[2] Tybulewicz V L，Henderson R B. Rho family GTPases and their regulators in lymphocytes [J]. Nat Rev Immunol，2009，9（9）：630-644.

[3] Poppff M R，Geny B. Multifaceted role of Rho，Rac，Cdc42 and Ras in intercellular junctions，lessons from toxins [J]. Biochim Biophys Acta，2009，1788（4）：797-812.

[4] Shi J，Wei L. Rho kinase in the regulation of cell death and survival [J]. Arch Immunol Ther Exp（Warsz），2007，55（2）：61-75.

[5] Burridge K，Wennerberg K. Rho and Rac take center stage [J]. Cell，2004，116（2）：l67-179.

[6] Mueller B K，Mack H，Teusch N. Rho kinase a promising drug target for neurological disorders [J]. Nat Rev Drug Discov，2005，4（5）：387-398.

[7] Somlyo A P，Somlyo A V. Signal transduction by G-proteins，rho-kinase and protein phosphatase to smooth muscle and non-muscle myosin II [J]. J Physiol，2010，522（2）：177-185.

[8] Suematsu N，Satoh S，Kinugawa S，*et al*. Ladrenoceptor-Gq-RhoA signaling is upregulated to increase myofibrillar Ca^{2+} sensitivity in failing heart [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol，2001，281（2）：637-646.

[9] 孙顺成，刘国锋，刘俊超. 疏血通联合盐酸法舒地尔治疗频发短暂性脑缺血发作疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志，2009，10（3）：949-950.

[10] Shah D I，Singh M. Involvement of Rho-kinase experimental vascular endothelial dysfunction [J]. Mol Cell Biochem，2006，283（1/2）：191-199.

[11] Nohria A，Grunert M E，Rikitake Y，*et al*. Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease [J]. Circ Res，2006，99（12）：1426-1432.

[12] Khaja A M，Grotta J C. Established treatments for acute ischemic stroke [J]. Lancet，2007，369（9558）：319-330.

[13] 唐 华，赵合庆．添加盐酸法舒地尔治疗急性脑梗死时血清炎症因子的变化及疗效评价[J]．中国临床神经科学，2009，17（3）：307-309．

[14] 田小军，郝 洁，吉四辈，等．盐酸法舒地尔治疗椎基底动脉供血不足疗效观察[J]．新乡医学院学报，2008，25（5）：510-511．

[15] 韦军武，闵 强，杨国平．法舒地尔防治动脉瘤破裂蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]．医药导报，2009，28（4）：481-483．

[16] Somlyo A P，Somlyo A V．Ca^{2+} sensitivity of smoth muscle and nonmuscle myosin Ⅱ：modulated by G proteins，kinases，and myosin phosphatas [J]．Physiol Rev，2003，83（4）：1325-1358．

[17] Riktake Y，Kimy H H，Huang Z，*et al*．Inhibition of Rho kinase（ROCK）leads to increased cerebral blood flow and stroke protection [J]．Strock，2005，36（10）：2251-2257．

[18] Wang Y X，Martin-McNulty B，Da Cunha V，*et al*．Fasudil，a Rho-kinase inhibitor，attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysjs [J]．Circulation，2005，111（17）：2219-2226．

[19] 赵序元，孟祥德，朱 娟，等．盐酸法舒地尔对创伤性脑损伤后细胞凋亡的影响[J]．山东医药，2008，48（41）：26-27．

[20] Anju N，Matthew E G，Yoshiyuki R，*et al*．Rho kinase inhibition improves endothelial function in human subjects with coronary artery disease [J]．Circ Res，2006，99（12）：1426-1432．

[21] 关胜江，吴彦岭，赵志国，等．法舒地尔对压力超负荷诱导大鼠心肌肥厚的影响[J]．中国老年学杂志，2008，28（18）：1779-1782．

[22] Peters S L，Michel M C．The RhoA/Rho kinase pathway in the myoeardiam [J]．Cardiovasc Res，2007，75（1）：34-37．

[23] Fukata Y，Amano M，Kaihuchi K．Rho kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of nonmuscle cells [J]．Trends Pharmacol Sci，2001，22（1）：32-39．

[24] Tawara S，Shimokawa H．Progress of the study of rho-kinase and future perspective of the inhibitor [J]．Yakugaku Zasshi，2007，127（3）：501-514．

[25] 戴 睿，曾秋棠，吴辉文．法舒地尔对急性心肌梗死大鼠心肌的保护作用[J]．临床心血管病杂志，2008，24（7）：537-539．

[26] Badejo A M Jr，Dhaliwal J S，Casey D B，*et al*．Analysis of pulmonary vasodilator responses to the Rho-kinase inhibitor fasudil in the anesthetized rat [J]．Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2008，295（5）：L828-L836．

[27] Fagan K A，Oka M，Bauer N R，*et al*．Attenuation of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and hypoxic pulmonary hypertension in mice by inhibition of Rho-kinase [J]．Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2004，287（4）：656-664．

[28] Oka M，Homma N，Taraseviciene-Swewart L，*et al*．Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats [J]．Circ Res，2007，100（6）：923-929．

[29] Soejima H，Irie A，Miyamoto S，*et al*．Preference toward a Thelpertype 1 response in patients with coronary spastic angina [J]．Circulation，2003，107（17）：2196-2200．

[30] 韦永强．法舒地尔治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]．中西医结合心脑血管病杂志，2008，6（10）：1254-1255．

[31] 谢健龙，郑惠珍，杜谕君，等．法舒地尔对大鼠离体心脏缺血－再灌注损伤的保护作用[J]．心脏杂志，2007，19（4）：380-383．

[32] Satoh S，Toshima Y，Ikegaki I，*et al*．Wide therapeutic time window for fasudil neuroprotection against ischemia-induced delayed neuronal death in gerbils [J]．Brain Res，2007，1128（1）：175-180．

[33] Rikitake Y，Kim H H，Tluang Z，*et al*．Inhibition of Rho kinase（ROCK）leads to increased cerebral blood flow and stroke protection [J]． Stroke，2005，36（10）：2251-2257．

[34] Danton G H，Dietrich W D．Inflammatory mechanisms after ischemia and stroke [J]．J Neuropathol Exp Neurol，2003，62（2）：127-136．

[35] Mavria G，Vercoulen Y，Yeo M，*et al*．ERK-MAPK signaling opposes Rho-kinase to promote endothelial cell survival and sprouting during angiogenesis [J]．Cancer Cell，2006，9（1）：33-44．

[36] Peng F F，Wu D C，Gao B，*et al*．RhoA/Rho- kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease [J]．Diabetes，2008，57（6）：1683-1692．

[37] Kitaa T，Hataa Y，Aritaa R，*et al*．Role of TGF-β in proliferative vitreoretinal diseases and ROCK as a therapeutic target [J]．Proc Natl Acad Sci U S A，2008，105（45）：17504-17509．

（收稿日期 2010-07-20）