



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240649
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240649
China Journal of General Surgery, 2025, 34(3):563-571.

· 文献综述 ·

RhoA/ROCK 信号通路在急性胰腺炎中的作用机制研究进展

雷寰^{1,2}, 夏鑫^{2,3}, 林治宇^{2,3}, 汪涛²

(1. 川北医学院临床医学院, 四川 南充 637000; 2. 中国人民解放军西部战区总医院 普通外科中心, 四川 成都 610083; 3. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000)

摘要

急性胰腺炎 (AP) 是一种具有较高发病率和病死率的消化系统急症, 其病理机制复杂, 涉及多种信号通路。其中, RhoA/ROCK 信号通路在 AP 的发生和发展过程中发挥着关键作用, 影响胰腺炎症反应、纤维化、微循环调控及与其他信号通路的相互作用。研究表明, 抑制 RhoA/ROCK 信号通路可有效缓解 AP 病情, 降低炎症因子水平, 并改善胰腺微循环, 为 AP 的治疗提供了新的思路, 有望成为未来的重要治疗策略。因此, 本文系统梳理了 RhoA/ROCK 信号通路的结构与功能, 重点探讨其在 AP 进程中的作用机制, 并进一步分析其在临床治疗中的潜在应用价值。通过整合现有研究成果, 本文旨在为深入理解该信号通路在 AP 中的作用提供新视角, 同时为未来的基础研究和临床应用提供理论依据。

关键词

胰腺炎; RhoA/ROCK 通路; 微循环; 炎症; 综述
中图分类号: R657.5

The role and mechanisms of the RhoA/ROCK signaling pathway in acute pancreatitis: research progress

LEI Huan^{1,2}, XIA Xin^{2,3}, LIN Zhiyu^{2,3}, WANG Tao²

(1. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. General Surgery Center, the General Hospital of Western Theatre, Chengdu 610083, China; 3. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract

Acute pancreatitis (AP) is a severe digestive system emergency characterized by high morbidity and mortality, with a complex pathogenesis involving multiple signaling pathways. Among them, the RhoA/ROCK signaling pathway plays a crucial role in the onset and progression of AP, influencing pancreatic inflammation, fibrosis, microcirculatory regulation, and interactions with other signaling pathways. Studies have shown that inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway can effectively alleviate AP severity, reduce inflammatory cytokine levels, and improve pancreatic microcirculation, offering new therapeutic insights and potential strategies for AP treatment. Therefore, this review systematically summarizes the structure and function of the RhoA/ROCK signaling pathway, explores its mechanistic role in AP progression, and further discusses its potential clinical applications. By integrating existing research findings, this paper aims to provide new perspectives on the role of this signaling pathway in AP

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目 (41C4137G)。

收稿日期: 2024-12-10; 修订日期: 2025-03-22。

作者简介: 雷寰, 川北医学院临床医学院硕士研究生, 主要从事胰腺炎基础和临床方面的研究。

通信作者: 汪涛, Email: watopo@163.com

and offer a theoretical foundation for future basic research and clinical applications.

Key words

Pancreatitis; RhoA/ROCK Pathway; Microcirculation; Inflammation; Review

CLC number: R657.5

急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 是由于胰腺中的胰酶被异常激活后引起的胰腺组织自我消化、胰腺组织坏死的一种消化系统急性疾病, 其重症化进程可导致多器官功能衰竭甚至死亡, 并且全球范围内 AP 发病率呈逐年上升趋势^[1-2]。其发病机制多重复杂但临床治疗仍以支持性疗法为主, 缺乏针对病理机制的特异性干预手段^[3-4]。为避免这种严重后果, 在早期识别及干预是亟须解决的。近年来, 随着分子生物学技术的发展, 对 AP 发病机制的研究不断深入, 对 AP 发病过程中关键信号通路的调控越来越重视^[5]。其中 RAS 同源家族成员 A (RhoA) /Rho 相关蛋白激酶 (ROCK) 信号通路是细胞内信号转导的主要通路, 该结构由 RhoA 及 ROCK 等重要分子构成^[6]。该信号通路主要通过激活 ROCK 来调节细胞骨架的重组、细胞迁移和增殖及参与胰腺细胞的氧化应激反应等生物学过程, 在 AP 病理进程促进炎症的进展和组织的再生有着极其重要的作用^[7-8]。越来越多的研究^[9-10]表明该信号通路在 AP 发病机制中的重要作用, 并与该疾病的发生和进展密切相关, 可能通过影响胰腺腺泡细胞的凋亡、调节炎症因子的释放以及胰腺微循环的障碍等机制参与疾病的进程。最新单细胞转录组研究揭示 AP 模型中 ROCK2 亚型在胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cells, PSC) 的特异性高表达, 提示其可能驱动胰腺纤维化进程^[11]。此外, 有研究^[12]证实基因编辑技术的动物在胰腺特异性 RhoA 敲除可显著减轻雨蛙素诱导的 AP 模型胰腺水肿及中性粒细胞浸润。这些研究发现为精准干预该通路提供了理论依据, 让其成为 AP 机制研究与靶向治疗开发的研究热点。

本文系统综述 RhoA/ROCK 信号通路在 AP 中的多维调控机制, 通过整合最新研究进展了解该信号通路在胰腺细胞、胰腺纤维化、微循环中的作用以及与其他信号通路的交互作用。在未来的研究中, 深入探讨 RhoA/ROCK 信号通路在 AP 中的具体作用机制, 以及开发针对这一信号通路的靶点药物, 实现疾病严重程度的实时评估提供理论支撑。

1 RhoA/ROCK 信号通路的生物学基础

1.1 RhoA 蛋白的结构与功能

Rho 是一类 RAS 基因的同源物, 其分子质量为 20~30 kD, 由 200~300 个氨基酸组成^[13]; RhoA 是小 G 蛋白 Rho 家族的一个成员, 在静息状态下以 GDP 结合形式存在, 受到外界刺激后转变为 GTP 结合形式并被激活。同时具备 GTP 酶活性。RhoA 由多肽链构成, 包含 GTP 结合域、效应器结合域以及羧基末端的脂质修饰域^[6]。活化的 RhoA 可以进一步激活下游的 ROCK 分子 (图 1)。

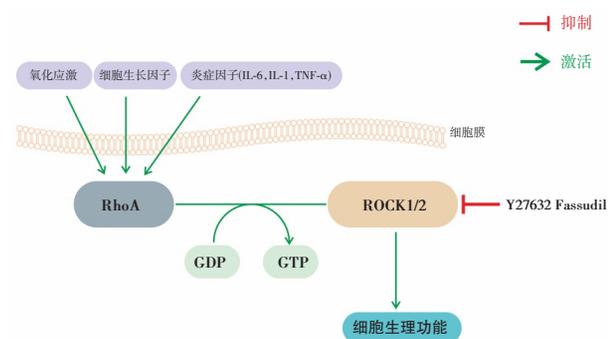


图1 RhoA/ROCK 简易机制图

Figure 1 Simplified mechanism of the RhoA/ROCK pathway

1.2 ROCK 激酶的分类及其生物学作用

ROCK 作为一种丝/苏氨酸激酶, 是小 G 蛋白家族 RhoA 的主要下游效应分子, 通过磷酸化下游分子发挥调节作用^[14]; ROCK 是有一定程度同源性的两种类型的激酶结构域, 在其 N 端包含催化激酶结构域以及 Rho 结合结构域 (RBD)、中心螺旋-螺旋结构域、C 端螺旋蛋白同源结构域、富含半胱氨酸结构域和羧基末端的催化结构域, 分为 ROCK1 和 ROCK2 两种类型^[15], 在组织中广泛表达, 被激活后就会从细胞质转移到质膜上^[16]。

1.3 RhoA/ROCK 信号通路的激活机制

RhoA/ROCK 信号通路可以被生长因子、炎症细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)、机械刺激/氧化应激等多种因素激活^[17-18]。当细胞受到这些刺激后与 ROCK 结合并激活 ROCK 的激酶活性。激活的

ROCK可以通过磷酸化多种底物蛋白来调节细胞的生理功能^[19]。

1.4 RhoA/ROCK信号通路的调控机制

1.4.1 对细胞骨架的调节 作为RhoGTP酶家族的重要成员,RhoA在RhoA/ROCK信号通路中有关键作用。该通路能够调节细胞的生长与分化,影响细胞骨架的构建,从而对细胞的形态、迁移以及黏附能力产生影响。此外,RhoA对细胞骨架、形态及软骨形成相关基因的表达有控制作用,对软骨细胞增殖有促进作用并对其终末分化有抑制作用。这种调控机制在细胞增殖、分化、凋亡及细胞极性维持等多种生物学活动中发挥着重要作用^[18,20]。

1.4.2 对炎症的调节 RhoA/ROCK信号通路还可以激活炎症信号通路,促进炎症介质的释放,参与炎症反应的调节^[17]。研究^[21]证明了TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等炎症因子同时使肺组织中RhoA的活性增加,促进磷酸化和降解被刺激,将其活性释放到细胞核中以驱动基因表达,激活Rho/ROCK信号传导通路系统。这种调控机制对细胞增殖、分化、凋亡以及细胞极性的维持至关重要。

1.4.3 对血管收缩的调节 RhoA/ROCK信号通路也可以对血管平滑肌细胞的收缩进行调节,影响血管的张力和血流^[22]。此外,该信号通路在细胞增殖因子调控细胞黏附和迁移过程中也发挥着关键作用,影响着肿瘤的侵袭和转移^[23]。通过对AP的研究,发现RhoA/ROCK信号通路在此病理过程中扮演着重要角色。

2 RhoA/ROCK信号通路在AP中的作用

2.1 RhoA/ROCK信号通路对胰腺细胞的影响

2.1.1 影响细胞骨架重塑 在AP发生时,胰腺腺泡细胞受到损伤而激活RhoA/ROCK信号通路。该信号通路被激活后可调节腺泡细胞的细胞骨架结构,促进细胞骨架的重组,从而导致腺泡细胞的形态发生改变。这种改变可能影响细胞的形态和迁移能力及胰酶的分泌和运输,增加胰酶在腺泡细胞内被异常激活的风险,从而加重胰腺的自我消化。这在胰腺细胞的修复过程中特别重要,因为在AP发生后,细胞需要重新排列和迁移以修复损伤^[20,24]。

2.1.2 调控离子通道 在AP发病过程中,钙离子

浓度的异常升高是触发胰酶活化的关键因素。RhoA/ROCK信号的激活通常伴随细胞内钙离子浓度的增加,还可以调控胰腺腺泡细胞上的离子通道,影响钙离子等离子的转运,促进钙离子内流,增加腺泡细胞内钙离子浓度,进而引发胰酶的提前活化,启动胰腺的炎症反应^[25]。

2.2 RhoA/ROCK信号通路对胰腺炎症反应的影响

2.2.1 激活炎症信号通路 在AP的发病过程中,RhoA/ROCK信号通路的激活与病理变化密切相关。研究^[26]表明,RhoA和ROCK2在正常胆囊收缩素(cholecystokinin,CCK)刺激下会积累,这有助于胰腺酶的分泌,并在一定程度上预防由雨蛙素引起的AP。骨髓间充质干细胞被发现能够通过减少血清炎症因子的水平和抑制RhoA/ROCK信号通路来减轻胰腺损伤。这提示RhoA/ROCK信号通路在AP的病理过程中可能会促进炎症反应^[27]。此外,RhoA/ROCK信号通路能够激活核因子 κ B(nuclear factor κ B,NF- κ B),而NF- κ B的激活则引发多种炎症介质的释放,包括TNF- α 、IL-1和IL-6等^[28]。这些炎症介质的释放进一步加剧了胰腺组织的损伤^[17,29],在急性坏死性胰腺炎中表现尤为显著^[30]。

2.2.2 影响免疫细胞功能 RhoA/ROCK信号通路还调节免疫细胞的功能,研究报道抑制RhoA/ROCK信号通路能抑制T滤泡辅助细胞分化^[31]。研究^[32]表明,RhoA对T细胞的功能具有重要的调控作用,能够增强其免疫反应的能力。在AP中,活化的免疫细胞释放大量细胞因子,进一步增强炎症反应。RhoA/ROCK信号通路还通过调节细胞间的相互作用,增强了免疫细胞的活化状态,从而加剧了局部炎症反应^[33]。此外,RhoA/ROCK信号通路还与多种自身免疫疾病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)的进展密切相关,可能通过促进炎症细胞的聚集和激活来加剧疾病^[34]。

2.3 RhoA/ROCK信号通路对胰腺纤维化的影响

2.3.1 影响PSC PSC在胰腺出现纤维化的进程中处于核心地位,其实质是一种成纤维细胞,有静止型和激活型两种不同的表型^[35-36]。静止型在胰腺发生炎症或损伤时被激活,PSC会丢失脂质滴转化为肌成纤维样细胞^[37]。

2.3.2 促进细胞外基质(extracellular matrix,ECM)合成 RhoA/ROCK信号通路激活后可上调PSC中胶原蛋白、纤连蛋白等ECM成分的合成相关基因的表达。TGF- β 是胰腺纤维化的关键驱动因子,RhoA/

ROCK 信号通路可增强 TGF- β /Smad 信号转导, 促进成纤维细胞的激活和 ECM 的生成, 导致胰腺组织的瘢痕化和功能障碍^[38]。

2.4 RhoA/ROCK 信号通路在胰腺炎微循环中的影响

2.4.1 刺激血管收缩与通透性改变 胰腺组织微循环中的各种细胞通过相互调控作用促进胰腺炎的进展^[39]。研究^[40]表明, 在 AP 的早期阶段从胰腺组织结构上和功能上来讲均已出现毛细血管内皮细胞水肿、毛细血管的通透性增加以及胰腺灌注量的降低等微循环障碍。在发生 AP 的同时, 炎症因子的释放激活 RhoA/ROCK 信号通路, 血管内皮生长因子、血管内皮钙黏着蛋白、细胞间黏附分子 1、炎性介质血小板活化因子大量释放入血调控血管内皮细胞^[17,29], 通过直接或间接作用引起血管通透性改变, 也会引起和加重胰腺微循环障碍^[41]。

2.4.2 血栓形成风险增加 微循环通透性的改变可

能与血管收缩、内皮细胞的破坏、炎症介质的侵袭、免疫细胞的过度活化、血流动力学改变、微血栓形成等相关^[42]。被激活的 RhoA/ROCK 信号通路可能促进血小板的活化和聚集, AP 发生的早期胰酶的释放激活血管活性物质释放入血及炎症介质的活化所致的血管收缩、通透性增加、灌注减少等引起血液黏滞度产生微血栓堵塞增加血栓形成的风险, 从而导致微循环障碍^[43-44], 血栓形成使胰腺组织缺血缺氧进一步加重, 导致胰腺组织坏死加速和病情恶化加快。

综上, RhoA/ROCK 信号通路在 AP 发生发展过程中的作用涉及胰腺细胞损伤、炎症反应调控、微循环障碍以及胰腺纤维化等多个关键环节 (图 2)。因此, 深入探讨 RhoA/ROCK 信号通路的作用机制, 对于揭示 AP 的发病机制及寻找新的治疗策略具有重要意义。

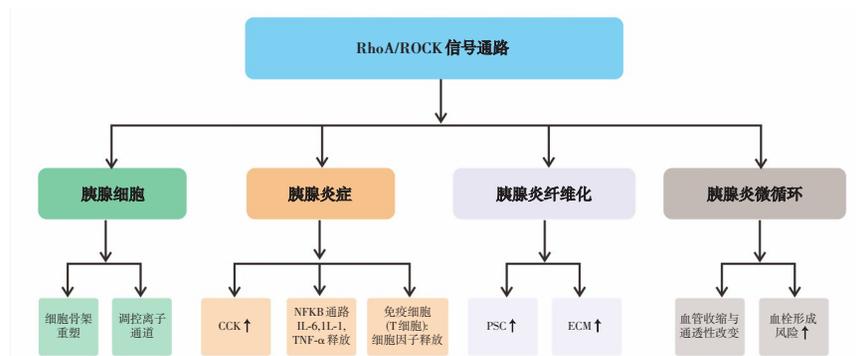


图 2 RhoA/ROCK 在 AP 中的作用机制简略图

Figure 2 Schematic diagram of the mechanism of action of RhoA/ROCK in AP

3 RhoA/ROCK 信号通路与其他信号通路的交互作用

3.1 RhoA/ROCK 与 MAPK/ERK 信号通路的交互

3.1.1 RhoA/ROCK 与 MAPK/ERK 信号通路的相互作用 Chen 等^[45]表明, miR-125a-3p 及 miR-4835p 的靶向基因分别为 RhoA 和 ERK1, 提示它们可能协同调控 RhoA/ROCK1/ERK1/2 信号通路的活性; 研究者 Tong 等^[46]以及 Ngok 等^[47]表明, 在表皮生长因子受体途径以及尿激酶型纤溶酶原激活剂诱导的细胞增殖和迁移中 ERK1/2 与 RhoA/ROCK 之间存在相互激活的关系, 这一机制发挥了重要作用。血小板衍生生长因子可以与受体结合^[48-49], 激活下游信号

分子。可以推测两种信号可能有同时作用的可能。

3.1.2 RhoA/ROCK 与 MAPK/ERK 信号通路的相互作用 ROCK 可以磷酸化一些与 ERK 信号通路相关的蛋白质, 从而调节 ERK 的活性^[50]。同时, ERK 也可以磷酸化 RhoA/ROCK 信号通路中的分子, 影响 RhoA/ROCK 的功能。ERK1/2 和 p38MAPK 的磷酸化依赖于 RhoA/ROCK 信号通路^[51], p38MAPK、ERK1/2 的激活是 RhoA/ROCK 所必要的^[52]。

3.2 RhoA/ROCK 与 PI3K/Akt 信号通路的交互

3.2.1 RhoA/ROCK 和 PI3K/Akt 信号通路的相互作用 在某些情况下 RhoA/ROCK 和 PI3K/Akt 信号通路可能出现协同作用。胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 可与受体结合, 激活下游信

号分子。IGF-1 与其受体相结合会导致其受体磷酸化的激活,进而启动下游 PI3K/Akt 信号通路^[53-54]。例如研究^[55]发现,抑制血清中 PR 和 IGF-1 的释放会引起 RhoA 和 ROCK 蛋白的表达的降低。

3.2.2 RhoA/ROCK 和 PI3K/Akt 信号通路的相互作用 RhoA/ROCK 信号通路主要通过调节肌动蛋白细胞骨架的重组、收缩和炎症反应来影响细胞形态、迁移和存活、凋亡^[56]。IGF-1 与其受体相结合会使 PI3K/Akt 信号通路下游激活,对细胞分化、增殖、凋亡及肿瘤的发生发展起重要调节作用^[57-58]。两个信号通路可能通过磷酸化交互调节细胞的存活和凋亡。

3.3 RhoA/ROCK 与 NF- κ B 信号通路的交互

3.3.1 RhoA/ROCK 与 NF- κ B 信号通路的同时作用 细胞因子、细菌感染和氧化应激等刺激可以激

活共同的上游信号分子,如 Toll 样受体和肿瘤坏死因子受体等,可以启动下游信号转导,可以同时激活 RhoA/ROCK 和 NF- κ B 信号通路^[21,59]。

3.3.2 RhoA/ROCK 与 NF- κ B 信号通路的相互作用 RhoA/ROCK 与 MAPK/ERK 信号通路都参与细胞骨架的调节。ROCK 是 Rho/ROCK 可调控细胞骨架的聚集和重组来影响细胞形态和迁移^[56]。有研究^[57-58]证明通过干预 NF- κ B、PPAR γ 信号通路调控 actin 的功能进而影响细胞微丝骨架的组装和解聚。

综上, RhoA/ROCK 信号通路通过与 MAPK/ERK、PI3K/Akt 及 NF- κ B 通路的跨维度交互,这种多通路交互网络揭示了靶向信号枢纽节点在干预 AP 病理进程中的重要性(图 3)。对 AP 的发病机制和多靶点抑制治疗策略有深远的影响。

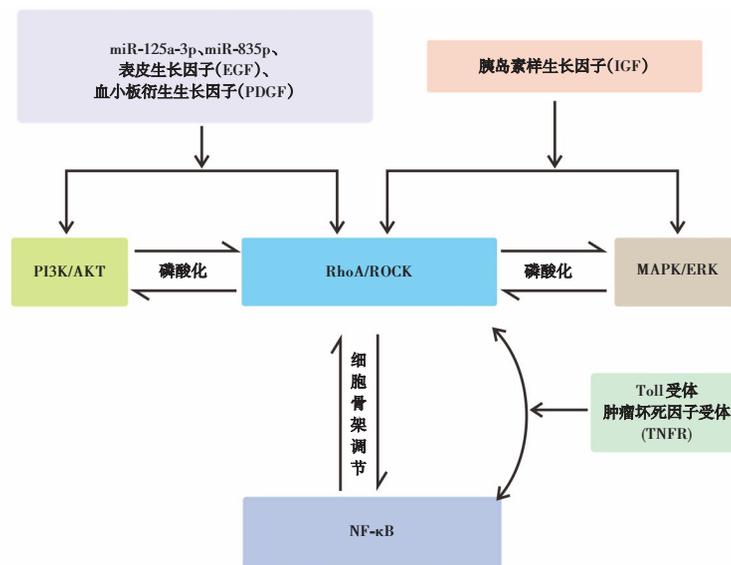


图3 RhoA/ROCK 信号通路与其他信号通路的交互作用简略图

Figure 3 Schematic Diagram of the interactions between the RhoA/ROCK signaling pathway and other signaling pathways

4 RhoA/ROCK 信号通路的潜在治疗靶点

4.1 ROCK 抑制剂的研究进展

RhoA/ROCK 信号通路在 AP 中的重要性并且逐渐受到关注,特别是 ROCK 抑制剂的研究。有研究^[27]表明,ROCK 抑制剂 Y-27632 能够显著降低 AP 小鼠 AP 模型中的炎症反应和组织损伤,同时也抑制了胰腺组织中 RhoA 和 ROCK1 的表达。此外,ROCK 抑制剂还能够改善胰腺的病理评分,表明其可能通过减轻炎症和细胞凋亡来保护胰腺组织^[33]。韩丹等^[60-61]表明, RhoA/ROCK 信号通路可经炎调

方、益气升清方的抑制作用分别改善大鼠 AP 的炎症反应及脑卒中大鼠血脑屏障通透性和神经炎症。这些研究为 ROCK 抑制剂作为 AP 精准治疗的潜在靶点提供了有力的支持,弥补 AP 早期精准诊疗的不足以及降低危重型 AP 的发生^[62-63]。

4.2 临床试验与应用前景

目前针对 AP 的 ROCK 抑制剂临床试验仍处于起步阶段,但已有研究表明,法舒地尔(fasudil)作为一种 ROCK 抑制剂,已在其他疾病(如脑血管疾病)中显示出有效性,并且在 AP 模型中也表现出良好的治疗效果^[64]。未来,随着更多临床试验

的开展, ROCK抑制剂有望成为AP治疗的新选择, 尤其是在减轻炎症和改善胰腺功能方面。

5 结论与展望

综上所述, RhoA/ROCK信号通路在AP的发病机制中起着关键作用, 通过影响胰腺腺泡细胞功能、炎症反应和胰腺微循环等多个方面, 促进AP的发生和发展。针对该信号通路的药物干预有望成为AP治疗的新策略。然而, 目前关于RhoA/ROCK信号通路在AP中的作用机制仍不完全清楚, 需要进一步的研究来深入探讨。未来的研究方向: (1) 深入研究RhoA/ROCK信号通路在AP中的作用机制, 明确其在疾病发生、发展和转归中的具体作用。(2) 结合与其他信号通路的跨维度交互, 对靶向精准治疗可以更好、更安全有效的RhoA/ROCK信号通路抑制剂研究, 提高其在临床治疗中的应用价值。(3) 结合临床样本和动物实验, 进一步验证RhoA/ROCK信号通路作为AP治疗靶点的可行性和有效性。总之, 随着对RhoA/ROCK信号通路在AP中作用机制的深入研究, 有望为推动AP的治疗方式从临床支持性治疗向分子靶向精准治疗的转变和改善患者预后、提高疾病治愈率、降低重症进展提供有用的策略。

作者贡献声明: 雷寰负责查阅主要文献并撰写原稿;汪涛负责审校及提供文章思路;夏鑫、林治宇辅助查阅文献并综述。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Du W, Wang X, Zhou Y, et al. From micro to macro, nanotechnology demystifies acute pancreatitis: a new generation of treatment options emerges[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 57. doi:10.1186/s12951-025-03106-6.
- [2] Hong W, Zippi M, Wang G, et al. Editorial: immune dysfunction in acute pancreatitis: from bench to bedside research[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1462563. doi:10.3389/fimmu.2024.1462563.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021)[J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(7):578-587. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172. Chinese Pancreatic Surgery Association, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute pancreatitis in China (2021) [J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2021, 59(7): 578-587. doi: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172.
- [4] 纪连栋, 袁洪涛, 魏伟, 等. 2024年《美国胃肠病学学会指南:急性胰腺炎的管理》更新解读[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(9): 1414-1421. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.008. Ji LD, Yuan HT, Wei W, et al. Interpretation of the updates in the 2024 American College of Gastroenterology Guidelines: Management of Acute Pancreatitis[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(9): 1414-1421. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.008.
- [5] Shan S, Su M. The role of RhoA-ROCK signaling in benign prostatic hyperplasia: a review[J]. *Hum Cell*, 2025, 38(2):48. doi: 10.1007/s13577-025-01179-x.
- [6] Buchsbaum RJ. Rho activation at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120 (pt 7):1149-1152. doi:10.1242/jcs.03428.
- [7] Guo Y, Wang YX, Li Q, et al. Bisphenol A disrupts the neuronal F-actin cytoskeleton by activating the RhoA/ROCK/LIMK pathway in Neuro-2a cells[J]. *Toxicology*, 2024, 509:153994. doi: 10.1016/j.tox.2024.153994.
- [8] Zhao Z, Qi HY, Li ZF, et al. Vangl2 regulates intercellular junctions by remodeling actin-based cytoskeleton through the Rock signaling pathway during spermatogenesis in *Eriocheir sinensis*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 279:135264. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.135264.
- [9] Chen LL, Ning HM, Jia PH, et al. Inhibition of RhoA/ROCK signalling pathway activity improves neural damage and cognitive deficits in the fluorosis model[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 266:115554. doi:10.1016/j.ecoenv.2023.115554.
- [10] Li X, Tao Y, Wang X, et al. Advanced glycosylation end products (AGEs) controls proliferation, invasion and permeability through orchestrating ARHGAP18/RhoA pathway in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Glycoconj J*, 2020, 37(2): 209-219. doi: 10.1007/s10719-020-09908-0.
- [11] Tanaka HY, Nakazawa T, Miyazaki T, et al. Targeting ROCK2 improves macromolecular permeability in a 3D fibrotic pancreatic cancer microenvironment model[J]. *J Control Release*, 2024, 369: 283-295. doi: 10.1016/j.jconrel.2024.03.041.
- [12] Nobis M, Herrmann D, Warren SC, et al. Shedding new light on RhoA signalling as a drug target in vivo using a novel RhoA-FRET biosensor mouse[J]. *Small GTPases*, 2020, 11(4): 240-247. doi: 10.1080/21541248.2018.1438024.
- [13] Gray JL, von Delft F, Brennan PE. Targeting the small GTPase superfamily through their regulatory proteins[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(16):6342-6366. doi:10.1002/anie.201900585.
- [14] Beljan S, Herak Bosnar M, Četković H. Rho family of ras-like

- GTPases in early-branching animals[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2279. doi:10.3390/cells9102279.
- [15] Shi J, Wei L. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology: the effect of fasudil[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(4):341–354. doi:10.1097/FJC.0b013e3182a3718f.
- [16] Surma M, Handy C, Chang J, et al. ROCK1 deficiency enhances protective effects of antioxidants against apoptosis and cell detachment[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90758. doi:10.1371/journal.pone.0090758.
- [17] 赵克明, 鞠宝兆, 曲妮妮, 等. 加味小柴胡汤对哮喘大鼠Rho/Rcok信号传导通路的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(4):500–503. doi:10.13935/j.cnki.sjzx.170413.
- Zhao KM, Ju BZ, Qu NN, et al. Impacts of Jiawei xiaochaihu Tang on Rho/Rcok signaling pathway in the rats of asthma[J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2017, 12(4):500–503. doi:10.13935/j.cnki.sjzx.170413.
- [18] Tang L, Dai F, Liu Y, et al. RhoA/ROCK signaling regulates smooth muscle phenotypic modulation and vascular remodeling via the JNK pathway and vimentin cytoskeleton[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 133:201–212. doi:10.1016/j.phrs.2018.05.011.
- [19] Campos SB, Ashworth SL, Wean S, et al. Cytokine-induced F-actin reorganization in endothelial cells involves RhoA activation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(3): F487–F495. doi:10.1152/ajprenal.00112.2008.
- [20] Shi W, Xu CY, Gong Y, et al. RhoA/Rock activation represents a new mechanism for inactivating Wnt/ β -catenin signaling in the aging-associated bone loss[J]. *Cell Regen*, 2021, 10(1): 8. doi:10.1186/s13619-020-00071-3.
- [21] Chen J, Wang H, Gao C, et al. Tetramethylpyrazine alleviates LPS-induced inflammatory injury in HUVECs by inhibiting Rho/ROCK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(1): 329–335. doi:10.1016/j.bbrc.2019.04.135.
- [22] Lv C, Huang Y, Yan R, et al. Vascular endothelial growth factor induces the migration of human airway smooth muscle cells by activating the RhoA/ROCK pathway[J]. *BMC Pulm Med*, 2023, 23(1):505. doi:10.1186/s12890-023-02803-y.
- [23] Larrea MD, Wander SA, Slingerland JM. p27 as Jekyll and Hyde: regulation of cell cycle and cell motility[J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(21): 3455–3461. doi:10.4161/cc.8.21.9789.
- [24] Deng ZH, Jia YM, Liu HF, et al. RhoA/ROCK pathway: implication in osteoarthritis and therapeutic targets[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(9):5324–5331.
- [25] 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. doi:10.3390/jcm9051328.
- [26] Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, et al. Pathogenic mechanisms of pancreatitis[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2017, 8(1):10–25. doi:10.4292/wjgpt.v8.i1.10.
- [27] Cai J, Zhou X, Yu H, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells on RhoA/ROCK signal pathway in severe acute pancreatitis[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8):4809–4816.
- [28] 闫昕, 丁庆祝, 洪育蒲. ATP柠檬酸裂解酶在急性胰腺炎胰腺损伤中的作用与机制[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(12):2030–2037. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011.
- Yan X, Ding QZ, Hong YP. Role of ATP citrate lyase in pancreatic injury during acute pancreatitis and its action mechanism[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(12):2030–2037. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.12.011.
- [29] Li X, Zhang M, Zhou G, et al. Role of Rho GTPases in inflammatory bowel disease[J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1):24. doi:10.1038/s41420-023-01329-w.
- [30] Liu Q, Li L, Xu D, et al. Identification of novel immune-related targets mediating disease progression in acute pancreatitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1052466. doi:10.3389/fcimb.2022.1052466.
- [31] Samarпита S, Rasool M. Cyanidin restores Th17/Treg balance and inhibits T follicular helper cell differentiation via modulation of ROCK2 signaling in an experimental model of rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108359. doi:10.1016/j.intimp.2021.108359.
- [32] Manresa-Arraut A, Johansen FF, Brakebusch C, et al. RhoA drives T-cell activation and encephalitogenic potential in an animal model of multiple sclerosis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1235. doi:10.3389/fimmu.2018.01235.
- [33] Lin T, Peng M, Zhu Q, et al. S1PR2 participates in intestinal injury in severe acute pancreatitis by regulating macrophage pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1405622. doi:10.3389/fimmu.2024.1405622.
- [34] Ricker E, Chowdhury L, Yi W, et al. The RhoA-ROCK pathway in the regulation of T and B cell responses[J]. *F1000Res*, 2016, 5: F1000FacultyRev-F1000Faculty2295. doi:10.12688/f1000research.7522.1.
- [35] Helms EJ, Berry MW, Crystal Chaw R, et al. Mesenchymal lineage heterogeneity underlies nonredundant functions of pancreatic cancer-associated fibroblasts[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(2):484–501. doi:10.1158/2159-8290.CD-21-0601.
- [36] Ma Q, Wu HW, Xiao Y, et al. Upregulation of exosomal microRNA-21 in pancreatic stellate cells promotes pancreatic cancer cell migration and enhances Ras/ERK pathway activity[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(4):1025–1033. doi:10.3892/ijo.2020.4986.
- [37] Sherman MH, Yu RT, Engle DD, et al. Vitamin D receptor-

- mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy[J]. *Cell*, 2014, 159(1): 80–93. doi:10.1016/j.cell.2014.08.007.
- [38] Peng DD, Fu MY, Wang MN, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):104. doi:10.1186/s12943-022-01569-x.
- [39] Zhao Y, Wang H, Lu M, et al. Pancreatic acinar cells employ miRNAs as mediators of intercellular communication to participate in the regulation of pancreatitis-associated macrophage activation[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6340457. doi:10.1155/2016/6340457.
- [40] Al-Banna NA, Pavlovic D, Gründling M, et al. Impact of antibiotics on the microcirculation in local and systemic inflammation[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 53(1/2): 155–169. doi:10.3233/CH-2012-1583.
- [41] Antkowiak R, Bialecki J, Chabowski M, et al. Treatment of microcirculatory disturbances in acute pancreatitis: where are we now? [J]. *Pancreas*, 2022, 51(5): 415–421. doi: 10.1097/MPA.0000000000002044.
- [42] Cuthbertson CM, Christophi C. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(5): 518–530. doi: 10.1002/bjs.5316.
- [43] Xu J, Yang YZ, Tang F, et al. EPAS1 gene polymorphisms are associated with high altitude polycythemia in tibetans at the Qinghai-Tibetan Plateau[J]. *Wilderness Environ Med*, 2015, 26(3): 288–294. doi:10.1016/j.wem.2015.01.002.
- [44] Zhang X, Tian H, Wu C, et al. Effect of baicalin on inflammatory mediator levels and microcirculation disturbance in rats with severe acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2009, 38(7): 732–738. doi:10.1097/MPA.0b013e3181ad9735.
- [45] Chen K, He HH, Xie YH, et al. miR-125a-3p and miR-483-5p promote adipogenesis via suppressing the RhoA/ROCK1/ERK1/2 pathway in multiple symmetric lipomatosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11909. doi:10.1038/srep11909.
- [46] Tong JF, Li LJ, Ballermann B, et al. Phosphorylation and activation of RhoA by ERK in response to epidermal growth factor stimulation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147103. doi: 10.1371/journal.pone.0147103.
- [47] Ngok SP, Lin WH, Anastasiadis PZ. Establishment of epithelial polarity: GEF who's minding the GAP?[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 15):3205–3215. doi:10.1242/jcs.153197.
- [48] Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7):1913–1928. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.311.
- [49] Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, et al. Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(2):109–133. doi: 10.3748/wjg.v26.i2.109.
- [50] 黄大祥, 李梦媛, 秦岭, 等. RhoA/ROCK/ERK-MAPK通路在高磷环境调节内皮细胞凋亡的机制[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(4): 223–226. doi:10.3969/j.issn.2095-3097.2021.04.005.
- Huang DX, Li MY, Qin L, et al. A Study on the mechanism of high phosphorus regulating endothelial cell apoptosis through RhoA/ROCK/ERK-MAPK pathway[J]. *Translational Medicine Journal*, 2021, 10(4):223–226. doi:10.3969/j.issn.2095-3097.2021.04.005.
- [51] El Azreq MA, Kadiri M, Boisvert M, et al. Discoidin domain receptor 1 promotes Th17 cell migration by activating the RhoA/ROCK/MAPK/ERK signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29): 44975–44990. doi:10.18632/oncotarget.10455.
- [52] Roberts PJ, Der CJ. Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(22):3291–3310. doi:10.1038/sj.onc.1210422.
- [53] Jung HJ, Suh Y. Regulation of IGF-1 signaling by microRNAs[J]. *Front Genet*, 2015, 5:472. doi:10.3389/fgene.2014.00472.
- [54] Cubbon RM, Kearney MT, Wheatcroft SB. Endothelial IGF-1 receptor signalling in diabetes and insulin resistance[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(2): 96–104. doi: 10.1016/j.tem.2015.11.009.
- [55] 霍安妮, 邹余粮, 黄谱, 等. 选择性雌激素受体 β 激动剂对子宫腺肌病模型小鼠孕激素受体和胰岛素样生长因子-1的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(6): 1028–1032. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.006.
- Huo AN, Zou YL, Huang P, et al. Effect of selective estrogen receptor β agonist on progesterone receptor and insulin-like growth factor-1 in a mouse model of adenomyosis[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2022, 22(6): 1028–1032. doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.006.
- [56] Protopapas A, Grimbizis G, Athanasiou S, et al. Adenomyosis: Disease, uterine aging process leading to symptoms, or both? [J]. *Facts Views Vis Obgyn*, 2020, 12(2):91–104.
- [57] Imran Aslam M, Hettmer S, Abraham J, et al. Dynamic and nuclear expression of PDGFR α and IGF-1R in alveolar rhabdomyosarcoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2013, 11(11):1303–1313. doi:10.1158/1541-7786.MCR-12-0598.
- [58] Massihnia D, Galvano A, Fanale D, et al. Triple negative breast cancer: shedding light onto the role of pi3k/Akt/mtor pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37): 60712–60722. doi: 10.18632/oncotarget.10858.
- [59] Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. Author Correction: an NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses[J]. *Nat. Commun.*, 2018, 9:3338. doi:10.1038/s41467-018-05720-5.

- [60] 韩丹,王倩,陈天阳,等. 炎调方调节RhoA/ROCK信号通路对急性胰腺炎大鼠肠屏障损伤的影响[J]. 中国中医急症, 2024, 33(3): 429-433. doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.03.011.
Han D, Wang Q, Chen TY, et al. Impacts of Yantiao Decoction on Intestinal Barrier Injury in Rats with Acute Pancreatitis by Regulating the RhoA/ROCK Signaling Pathway[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2024, 33(3):429-433. doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2024.03.011.
- [61] 王月,邵月,权兴苗,等. 益气升清方调节RhoA/ROCK信号通路对脑卒中大鼠血脑屏障和神经炎症的影响[J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(17):4266-4270.
Wang Y, Shao Y, Quan XM, et al. Effects of Yiqi shengqing formula on blood-brain barrier and neuroinflammation in stroke rats by regulating RhoA/ROCK signal pathway[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2024, 44(17):4266-4270.
- [62] 孙泽芳,黄耿文. 重症急性胰腺炎的早期精准诊疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(9):1398-1405. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.09.006.
Sun ZF, Huang GW. Advances in early precision diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(9): 1398-1405. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2024.09.006.
- [63] 申鼎成,黄耿文. 危重型急性胰腺炎的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(9): 1129-1134. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2022.09.001.
Shen DC, Huang GW. Research progress of critical acute pancreatitis[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(9): 1129-1134. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.09.001.
- [64] Balla H, Borsodi K, Örsy P, et al. Intracellular signaling pathways of muscarinic acetylcholine receptor-mediated detrusor muscle contractions[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2023, 325(5): F618-F628. doi:10.1152/ajprenal.00261.2022.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:雷寰,夏鑫,林治宇,等. RhoA/ROCK信号通路在急性胰腺炎中的作用机制研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(3):563-571. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240649

Cite this article as: Lei H, Xia X, Lin ZY, et al. The role and mechanisms of the RhoA/ROCK signaling pathway in acute pancreatitis: research progress[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(3):563-571. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240649

本刊2025年各期重点内容安排

本刊2025年各期重点内容安排如下,欢迎赐稿。

- | | | | |
|-----|-----------------|------|--------------|
| 第1期 | 肝脏外科临床与实验研究 | 第7期 | 肝脏肿瘤基础与临床研究 |
| 第2期 | 胆道外科临床与实验研究 | 第8期 | 胆道肿瘤基础与临床研究 |
| 第3期 | 胰腺外科临床与实验研究 | 第9期 | 胰腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第4期 | 疝和腹壁外科临床与实验研究 | 第10期 | 胃肠肿瘤基础与临床研究 |
| 第5期 | 乳腺、甲状腺外科临床与实验研究 | 第11期 | 甲状腺肿瘤基础与临床研究 |
| 第6期 | 血管外科临床与实验研究 | 第12期 | 主动脉疾病基础与临床研究 |

中国普通外科杂志编辑部