



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010
Chinese Journal of General Surgery, 2017, 26(12):1568-1574.

· 专题研究 ·

ROCKI/II 在转化生长因子 $\beta 1$ 诱导的主动脉平滑肌细胞表型转化中的作用

汪海波, 高旭辉, 朱健, 郝二平, 张瑜, 王正, 刘子豪, 谢彪, 朱水波

(中国人民解放军广州军区武汉总医院 心胸外科, 湖北 武汉 430070)

摘要

目的: 探讨 ROCKI/II 在转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 诱导的人主动脉平滑肌细胞 (HA-VSMC) 表型转化中的作用。

方法: 将 HA-VSMC 分别转染 ROCKI 和 ROCKII 的 siRNA 后荧光显微镜观察转染情况, 并用 Western blot 方法检测不同处理的 HA-VSMC (ROCKI siRNA 转染、ROCKII siRNA 转染、+TGF- $\beta 1$ 、ROCKI siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$ 、ROCKII siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$) 中 ROCKI 和 ROCKII 蛋白的表达; 分别用 Western blot 和 RT-PCR 方法检测不同处理的 HA-VSMC (+TGF- $\beta 1$ 、ROCKI siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$ 、ROCKII siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$ 、ROCK 非特异性抑制剂 Y-27632 预处理 +TGF- $\beta 1$) 中细胞收缩表型标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA)、平滑肌 22 α (SM22 α) 与合成表型标志物骨桥蛋白 (OPN) 的蛋白与 mRNA 表达, 均以无处理的 HA-VSMC 为空白对照。

结果: 免疫荧光观察与 Western blot 检测表明两种 siRNA 均成功转染; TGF- $\beta 1$ 处理后, HA-VSMC 中 ROCKI 蛋白表达明显升高 ($P < 0.05$), 但 ROCKII 蛋白表达无明显变化 ($P > 0.05$), ROCKI siRNA 转染后 TGF- $\beta 1$ 上调 ROCKI 的作用被明显抑制 ($P < 0.05$)。与空白对照组 HA-VSMC 比较, TGF- $\beta 1$ 处理后的 HA-VSMC 中 α -SMA、SM22 α 的蛋白和 mRNA 表达明显降低, 而 OPN 蛋白与 mRNA 表达明显升高 (均 $P < 0.05$), ROCKI siRNA 转染或 Y-27632 预处理后, TGF- $\beta 1$ 的上述作用均明显减弱 (均 $P < 0.05$), ROCKII siRNA 转染对 TGF- $\beta 1$ 的上述作用均无明显影响 (均 $P > 0.05$)。

结论: TGF- $\beta 1$ 可诱导 HA-VSMC 由收缩表型向合成型表型转化, ROCKI 表达的升高可能在这一转化中起主要作用。

关键词

肌, 平滑, 血管; 动脉瘤, 夹层; rho 相关激酶类; ROCKI/II; 表型
中图分类号: R654.3

Effects of ROCKI/II on phenotype switch in aortic vascular smooth muscle cells induced by TGF- $\beta 1$

WANG Haibo, GAO Xuhui, ZHU Jian, XI Erping, ZHANG Yu, WANG Zheng, LIU Zihao, XIE Biao, ZHU Shuibao

(Department of Cardiothoracic Surgery, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region of PLA, Wuhan 430070, China)

Abstract

Objective: To investigate the actions of ROCKI/II in phenotypic transformation of human aortic vascular

基金项目: 湖北省武汉市科技局应用基础研究计划基金资助项目 (215060101010053)。

收稿日期: 2017-08-31; **修订日期:** 2017-11-13。

作者简介: 汪海波, 中国人民解放军广州军区武汉总医院硕士研究生, 主要从事心脏大血管方面的研究。

通信作者: 朱水波, Email: zhutian126@163.com

smooth muscle cells (HA-VSMCs) induced by transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

Methods: HA-VSMCs were respectively transfected with ROCK1 and ROCKII, and the transfection results were observed by fluorescence microscope. The ROCK1 and ROCKII protein expressions in HA-VSMCs with different treatments (ROCK1 siRNA transfection, ROCKII siRNA transfection, +TGF- $\beta 1$, ROCK1 siRNA transfection+TGF- $\beta 1$, and ROCKII siRNA transfection+TGF- $\beta 1$) were determined by Western blot analysis. The protein and mRNA expressions of the contractile phenotype maker α -smooth muscle actin (α -SMA) and smooth muscle 22 α (SM22 α) and synthetic phenotype marker osteopontin (OPN) in HA-VSMCs with different treatments (+TGF- $\beta 1$, ROCK1 siRNA transfection+TGF- $\beta 1$, ROCKII siRNA transfection+TGF- $\beta 1$, and pretreatment of ROCK non-specificity Y-27632+TGF- $\beta 1$) were determined by Western blot analysis and RT-PCR method, respectively. Untreated HA-VSMCs were used as blank control.

Results: Both siRNAs were successfully transfected as evidenced by fluorescence observation and Western blot analysis. In HA-VSMCs after TGF- $\beta 1$ treatment, the ROCK1 protein expression level was significantly up-regulated ($P < 0.05$), but the ROCKII protein expression level did not significantly change ($P > 0.05$), while the ROCK1 increasing effect of TGF- $\beta 1$ was significantly inhibited by ROCK1 siRNA transfection ($P < 0.05$). In HA-VSMCs after TGF- $\beta 1$ treatment, the protein and mRNA expressions of α -SMA and SM22 α were decreased and those of OPN were increased significantly (all $P < 0.05$), and these effects were significantly suppressed by ROCK1 siRNA transfection or Y-27632 pretreatment (all $P < 0.05$), but were not affected by ROCKII siRNA transfection (all $P > 0.05$).

Conclusion: TGF- $\beta 1$ can induce the transformation of HA-VSMCs from contractile phenotype to synthetic phenotype, which may be associated with the up-regulation of ROCK1 expression.

Key words

Muscle, Smooth, Vascular; Aneurysm, Dissecting; rho-Associated Kinases; Phenotype

CLC number: R654.3

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 的表型转化与主动脉夹层 (aortic dissection, AD) 的发生发展密切相关^[1]。VSMC 的表型转化与 VSMC 增殖迁移密切相关, 当 VSMC 发生由收缩型向合成型的转化后细胞的增殖迁移能力也相应增加。有研究^[2]显示, 转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 可呈浓度依赖性诱导人主动脉 VSMC 增殖迁移, 发生由收缩型向合成型的表型转化。前期实验研究^[3]结果显示, TGF- $\beta 1$ 可诱导人主动脉 VSMC (HA-VSMC) 发生增殖与迁移, 且 ROCK1 基因对 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HA-VSMCs 迁移可能有抑制作用, 而 ROCK1 和 ROCKII 基因对 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HA-VSMCs 增殖均无明显影响。本实验进一步观察 ROCK1 和 ROCKII 基因下调对 TGF- $\beta 1$ 诱导 HA-VSMC 收缩型标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (smooth muscle α -actin, α -SMA)、平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α) 以及合成型标志物骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 表达的影

响, 从而探讨 ROCK1 和 ROCKII 基因在 TGF- $\beta 1$ 诱导 HA-VSMC 转化中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

细胞: HA-VSMC (美国 ATCC 公司)。主要试剂: TGF- $\beta 1$ (美国 Peprotech 公司); 胎牛血清 (杭州天杭生物科技有限公司); 胰酶-EDTA (吉诺生物医药技术有限公司); DMEM 高糖培养基 (HyClone); PBS (吉诺生物医药技术有限公司); 青霉素-链霉素溶液 (100 \times) (吉诺生物医药技术有限公司); TRIzol Reagent (InvitrogenTM); 三氯甲烷、异丙醇以及无水乙醇 (国药集团化学试剂); PrimeScriptTM RT reagent Kit with gDNA Eraser 和 SYBR[®] Premix Ex TaqTM (TaKaRa); siRNA (广州锐博); Y-27632 (美国 Selleck); Opti-MEM I Reduced serum medium (美国 Gibco); Lipofectamine

2000 Transfection Reagent (美国Invitrogen); GAPDH (ab37168)、 α -SMA (ab124964)、SM22 α (ab14106) 以及OPN (ab91655) (abcam公司); HRP-Goat anti Rabbit (074-1506) (KPL); GNM14170型D-Hanks (吉诺生物医药技术有限公司)。主要仪器: SC06WE型CO₂恒温培养箱 (SHEL LAB); SW-CJ-1FD型洁净工作台 (苏净安泰); IX51型倒置显微镜 (OLYMPUS); TGL-16c型台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); TGL-16型冷冻离心机 (湖南湘仪仪器); IMS-20型制冰机 (常熟市雪科电器有限公司); 基因扩增仪TC-XP型PCR仪 (杭州博日科技); StepOne™ Real-Time PCR System型荧光定量PCR仪 (Life technologies)。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 在37℃、5%CO₂条件下用含10%FBS的高糖DMEM培养基培养HA-VSMCs。培养基按照1:100加入青链霉素混合液 (含1000 U/mL青霉素和10 mg/mL链霉素)。HA-VSMC培养达85%~90%融合率时用胰酶消化细胞,用细胞计数板计数,稀释至所需浓度,按照需要进行细胞干预及后续实验。

1.2.2 siRNA转染 (1)转染前1 d,胰酶消化收集细胞,加入不含抗生素的培养基,调整细胞密度为 2×10^5 /mL,以每孔2 mL接种至6孔板。转染时要求细胞汇合度为50%~60%。(2)转染液制备 (siRNA储存液浓度为20 μ M),每孔用量如下:用190 μ L Opti-MEI无血清培养基将10 μ L siRNA稀释,轻轻混匀。使用前轻轻摇匀Lipofectamine 2000,取20 μ L Lipofectamine 2000在18 μ L无血清培养基中稀释,室温孵育5 min。将前2步稀释的siRNA和Lipofectamine 2000混合 (总体积400 μ L),轻轻混匀,室温静置20 min。(3)将孔板内的培养基更换为不含FBS的DMEM培养基,转染孔加1.6 mL,空白孔加2 mL。(4)在需要转染的孔中加入400 μ L转染液,轻轻摇匀。(5)37℃培养,转染4~6 h后,细胞换液为含FBS的DMEM培养基,24 h后倒置显微镜下观察转染效果 (绿色荧光),记录图片;转染48 h后,用Western blot两种转染后的细胞、两种转染后的细胞加TGF- β 1 (5 ng/mL)处理以及HA-VSMC单

纯TGF- β 1 (5 ng/mL)处理后ROCKI和ROCKII蛋白的表达。

1.2.3 ROCKI和ROCKII对TGF- β 1诱导的HA-VSMC表型转化 将细胞分成5组: (1)空白对照组 (正常细胞在完全培养基中培养24 h); (2)TGF- β 1组 (正常细胞在含5 ng/mL TGF- β 1的完全培养基中培养24 h); (3)ROCKI siRNA+TGF- β 1组 (转染ROCKI siRNA的细胞在含5 ng/mL TGF- β 1的完全培养基中培养24 h); (4)ROCKII siRNA+TGF- β 1组 (转染ROCKII siRNA的细胞在含5 ng/mL TGF- β 1的完全培养基中培养24 h); (5)Y-27632+TGF- β 1组 (正常细胞用10 μ mol/mL ROCK非特异性抑制剂Y-27632预处理1 h,之后换培养液,在含5 ng/mL TGF- β 1的完全培养基中培养24 h)。提取上述5组细胞内总蛋白进行Western blot和荧光定量PCR检测 α -SMA、SM22 α 、OPN蛋白表达水平及mRNA表达水平。各实验重复3次。胶片扫描为TIF格式图片,AlphaEaseFC软件分析目标带的光密度值。

1.3 统计学处理

结果用SPSS软件做方差分析,不同组之间应用分析方法为ANOVA单因素方差分析,数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ROCKI和ROCKII的siRNA转染结果以及转染后ROCKI和ROCKII蛋白的表达

HA-VSMC转染ROCKI和ROCKII的siRNA 24 h后,使用倒置显微镜观察转染结果,镜下可见大量转染成功的HA-VSMC (图1)。Western blot检测结果显示,HA-VSMC转染ROCKI和ROCKII的siRNA 48 h后,细胞ROCKI和ROCKII蛋白水平达较空白对照组明显降低 (均 $P < 0.05$),TGF- β 1处理能明显升高HA-VSMC中ROCKI蛋白水平 ($P < 0.05$),但对ROCKII蛋白水平无明显影响 ($P > 0.05$),ROCKI siRNA转染+TGF- β 1处理的细胞中ROCKI蛋白水平也较单独TGF- β 1处理的细胞明显降低 ($P < 0.05$) (图2)。

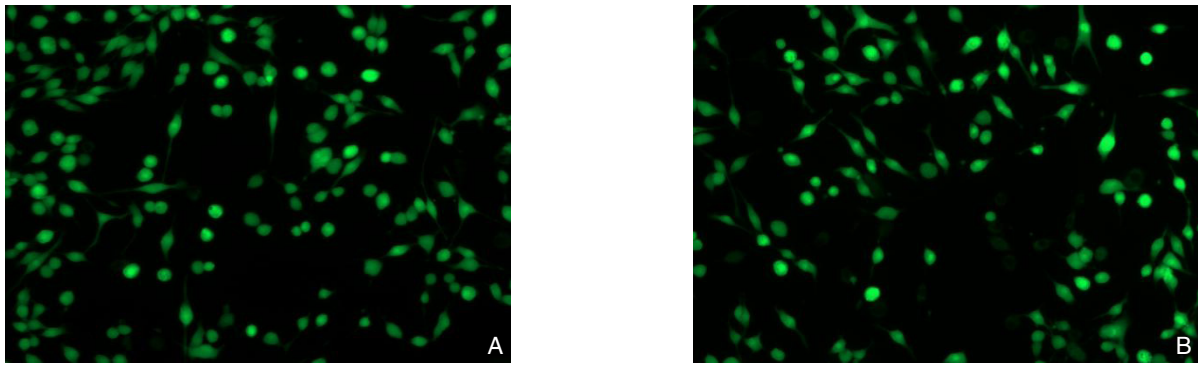


图 1 荧光显微镜检测转染结果 ($\times 100$) A: ROCK1 siRNA 转染; B: ROCK2 siRNA 转染

Figure 1 Transfection results observed by fluorescence microscope ($\times 100$) A: ROCK1 siRNA transfection; B: ROCK2 siRNA transfection

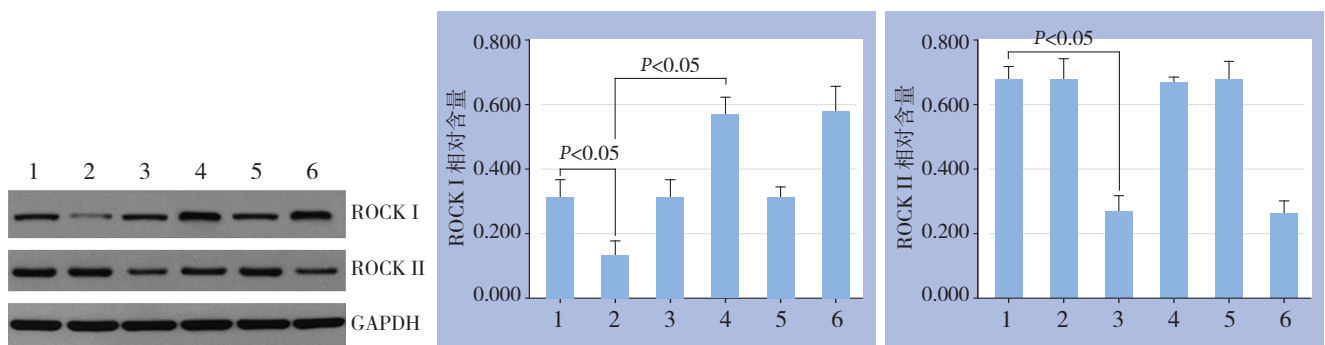


图 2 Western bolt 检测转染后 ROCKI/II 蛋白表达 1: 空白对照组; 2: ROCK1 siRNA 转染组; 3: ROCK2 siRNA 转染组; 4: TGF- $\beta 1$ 组; 5: ROCK1 siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$ 组; 6: ROCK2 siRNA 转染 +TGF- $\beta 1$ 组

Figure 2 Western bolt detection for ROCKI/II protein expressions after transfection 1: Blank control group; 2: ROCK1 siRNA transfection group; 3: ROCK2 siRNA transfection group; 4: TGF- $\beta 1$ treatment group; 5: ROCK1 siRNA transfection+TGF- $\beta 1$ treatment group; 6: ROCK2 siRNA transfection+TGF- $\beta 1$ treatment group

2.2 ROCK1 和 ROCK2 对 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HA-VSMC 表型标志物蛋白表达的影响

与空白对照组比较, TGF- $\beta 1$ 组收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 蛋白表达量明显减少, 而合成型 VSMC 的标志物 OPN 蛋白表达量明显增加 (均 $P < 0.05$)。与 TGF- $\beta 1$ 组比较, ROCK1 siRNA+TGF- $\beta 1$ 组与 Y-27632+TGF- $\beta 1$ 组收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 蛋白表达明显增加, 而合成型 VSMC 的标志物 OPN 蛋白表达量减少 (均 $P < 0.05$); 与 TGF- $\beta 1$ 组比较, ROCK2 siRNA+TGF- $\beta 1$ 组的收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 和合成型 VSMC 的标志物 OPN 的蛋白表达量均无明显差异 (均 $P > 0.05$) (图 3)。

2.3 ROCK1 和 ROCK2 对 TGF- $\beta 1$ 诱导的 HA-VSMC 表型标志物 mRNA 表达的影响

与空白对照组比较, TGF- $\beta 1$ 组的收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 的 mRNA 含量明显减少, 而合成型 VSMC 的标志物 OPN 的 mRNA 含量明显增加 (均 $P < 0.05$)。与 TGF- $\beta 1$ 组比较, ROCK1 siRNA+TGF- $\beta 1$ 组与 Y-27632+TGF- $\beta 1$ 组收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 的 mRNA 含量明显增加, 而合成型 VSMC 的标志物 OPN 的 mRNA 含量明显减少 (均 $P < 0.05$); 与 TGF- $\beta 1$ 组相比, ROCK2 siRNA+TGF- $\beta 1$ 组的收缩型 VSMC 的标志物 α -SMA、SM22 α 和合成型 VSMC 的标志物 OPN 的 mRNA 含量均无明显差异 (均 $P > 0.05$) (图 4)。

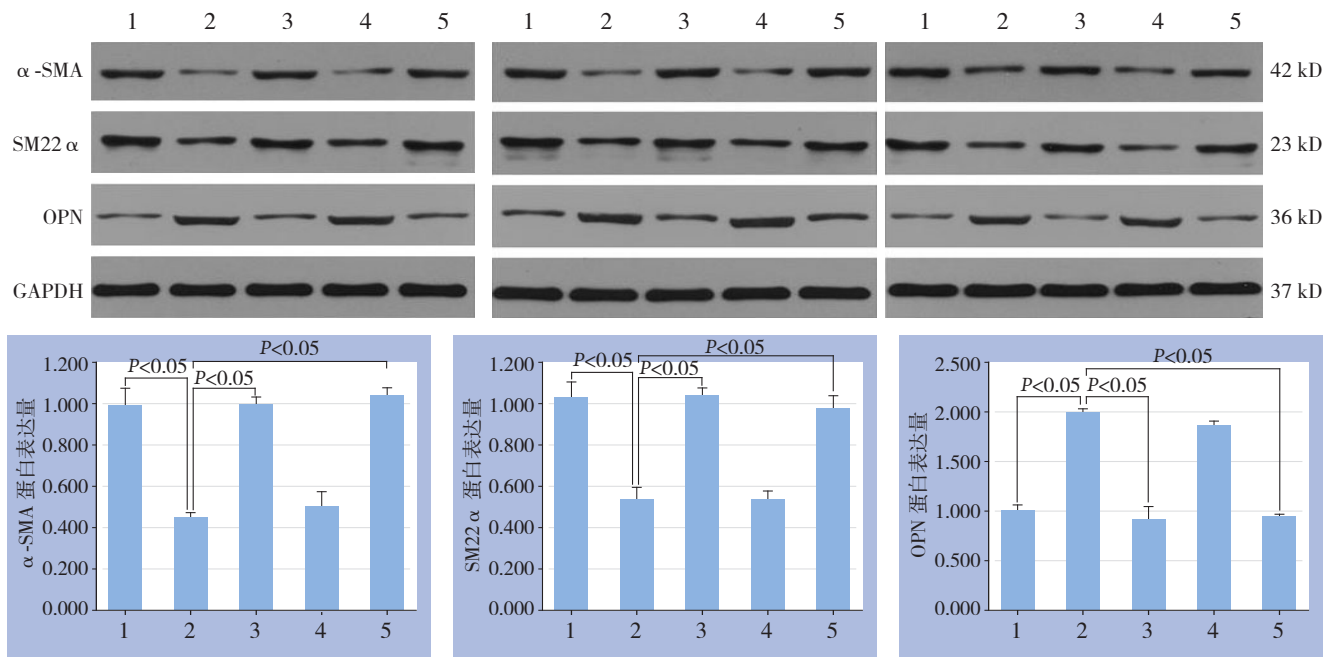


图 3 Western bolt 检测各组 α-SMA、SM22 α 及 OPN 蛋白表达量 1: 空白对照组; 2: TGF-β 1 组; 3: ROCK1 siRNA 转染 +TGF-β 1 组; 4: ROCKII siRNA 转染 +TGF-β 1 组; 5: Y-27632+TGF-β 1 组

Figure 3 Western bolt analysis for protein expressions of α-SMA, SM22α and OPN in each group 1: Blank control group; 2: TGF-β1 treatment group; 3: ROCK1 siRNA transfection+TGF-β1 treatment group; 4: ROCK II siRNA transfection+TGF-β1 treatment group; 5: Y-27632+TGF-β1 treatment group

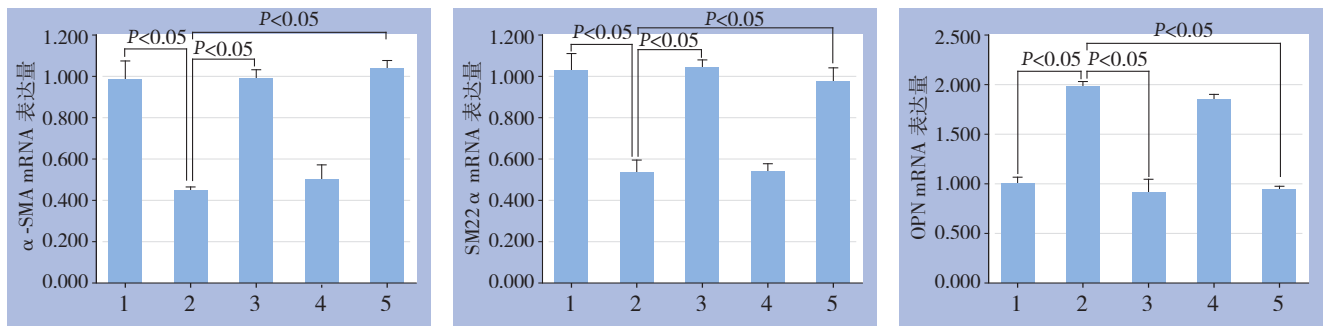


图 4 RT-PCR 检测各组 α-SMA、SM22 α 及 OPN mRNA 含量 1: 空白对照组; 2: TGF-β 1 组; 3: ROCK1 siRNA 转染 +TGF-β 1 组; 4: ROCKII siRNA 转染 +TGF-β 1 组; 5: Y-27632+TGF-β 1 组

Figure 4 RT-PCR detection of mRNA expressions of α-SMA, SM22α and OPN in each group 1: Blank control group; 2: TGF-β1 treatment group; 3: ROCK1 siRNA transfection+TGF-β1 treatment group; 4: ROCK II siRNA transfection+TGF-β1 treatment group; 5: Y-27632+TGF-β1 treatment group

3 讨论

AD是急诊中常见的危急重症，进展快且病死率高，多发生于青壮年男性^[4]。近年来，随着生活水平的提高及社会压力的增加，国内AD的发生率呈逐年增加的趋势。有关AD的研究显示，AD的最初病变位于主动脉中膜层的平滑肌细胞^[5-6]。相较于正常人，AD患者的VSMC增殖、迁移能力均增强，收缩型VSMC的标志物 α-SMA、SM22 α 表达减少，

而合成型VSMC的标志物OPN表达增加^[7-9]。有研究^[10]表明，在AD患者主动脉中膜层中TGF-β 1的含量明显较正常人主动脉组织中高。在TGF-β 1的作用下HA-VSMC可发生由收缩型向合成型的表型转化并且其增殖、迁移能力明显增强^[2, 11]。

ROCK是Rho下游的效应器之一。ROCK的分子结构包括氨基酸端的催化结构域，中间的Rho结合 α 卷曲螺旋结构域和羧基端PH结构域。当激活状态的Rho与ROCK的激酶结合结构域相互作用

时, ROCK可发生多个氨基酸位点的磷酸化而被激活, 从而引导其下游一系列磷酸化/脱磷酸化反应。ROCK蛋白在Rho/Rock信号通路中扮演重要作用, 而该信号通路参与细胞的多种生物学行为, 可调节细胞分裂、收缩、迁移、黏附、分泌等重要生命活动, 是近年来研究比较热门的一条重要信号转导通路。ROCK包括ROCKI和ROCKII两种异构体, 两者激酶区的同源性可达90%^[12]。有研究^[13]通过siRNA转染下调ROCKI和ROCKII基因表达证实, ROCKI在大鼠平滑肌细胞的迁移中起主导作用, 而ROCKII的作用不明显; 在大鼠平滑肌细胞的增殖中, 两者的作用均不明显。此外, TGF- $\beta 1$ 可通过Rho/ROCK信号通路刺激大鼠颈内平滑肌细胞(ISMC)表型转化^[14]。因此, ROCKI/II在TGF- $\beta 1$ 刺激的HA-VSMC表型转化中可能起到一定的作用。

本实验采用体外培养HA-VSMC, 通过转染技术下调HA-VSMC的ROCKI和ROCKII基因表达, 利用外源性TGF- $\beta 1$ 刺激细胞。根据前期试验结果^[2], 本实验选择浓度为5 ng/mL的TGF- $\beta 1$, 作用时间为24 h。将细胞分为空白对照组、TGF- $\beta 1$ 组, ROCKI siRNA+TGF- $\beta 1$ 组, ROCKII siRNA+TGF- $\beta 1$ 组和Y-27632+TGF- $\beta 1$ 组进行Western blot和RT-PCR检测。其中, Y-27632为ROCK非特异性抑制剂。选取收缩型VSMC标志物 α -SMA、SM22 α 和合成型VSMC标志物OPN, 采用Western blot和RT-PCR技术检测相关VSMC表型转化的标志物。与空白对照组相比, TGF- $\beta 1$ 组的 α -SMA、SM22 α 蛋白表达量和mRNA表达量减少而OPN蛋白表达量和mRNA表达量均增加, 进一步证实TGF- $\beta 1$ 可诱导HA-VSMCs发生由收缩型向合成型转化。与TGF- $\beta 1$ 组相比, ROCKI siRNA+TGF- $\beta 1$ 组 α -SMA、SM22 α 蛋白表达量和mRNA表达量增加而OPN蛋白表达量和mRNA表达量减少; ROCKII siRNA+TGF- $\beta 1$ 组 α -SMA、SM22 α 和OPN蛋白表达量和mRNA表达量均无显著差异。可见ROCKI基因下调可抑制TGF- $\beta 1$ 诱导HA-VSMCs由收缩型向合成型转化的作用, 而ROCKII基因下调后对TGF- $\beta 1$ 诱导HA-VSMC由收缩型向合成型转化的作用无明显影响。

综上, 在TGF- $\beta 1$ 诱导下的HA-VSMC表型转化中ROCKI起主要作用, 而可能与ROCKII无

关。此外, 后续研究将通过稳转细胞系及过表达等技术进一步探究ROCKI和ROCKII对TGF- $\beta 1$ 诱导HA-VSMC表型转化的影响, 从而为进一步探讨HA-VSMC结构功能改变的分子机制及其与AD发病的关系提供了更多实验依据, 为抑制HA-VSMCs表型转化提供潜在的治疗靶点, 并为临床治疗AD提供一定的研究基础。

参考文献

- [1] El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2009, 6(12):771-786. doi: 10.1038/nrcardio.2009.191.
- [2] 朱水波, 周孜孜, 郗二平, 等. 不同浓度转化生长因子 $\beta 1$ 对人主动脉平滑肌细胞增殖及迁移的影响[J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(5):366-368. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2016.05.016. Zhu SB, Zhou ZZ, Xi EP, et al. Effects of TGF- $\beta 1$ on proliferation and migration of human aortic vascular smooth muscle cells[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2016, 24(5):366-368. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2016.05.016.
- [3] 汪海波, 朱健, 郗二平, 等. ROCKI/II基因下调对TGF- $\beta 1$ 诱导的人主动脉平滑肌细胞迁移及增殖的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(6):735-741. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.011. Wang HB, Zhu J, Xi EP, et al. Effects of ROCKI/II gene down-regulation on TGF- $\beta 1$ induced migration and proliferation in human aortic vascular smooth muscle cells[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2017, 26(6):735-741. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.06.011.
- [4] Lemaire SA, Russell L. Epidemiology of thoracic aortic dissection[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(2):103-113. doi: 10.1038/nrcardio.2010.187.
- [5] Grond-Ginsbach C, Pjontek R, Aksay SS, et al. Spontaneous arterial dissection: phenotype and molecular pathogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(11):1799-1815. doi: 10.1007/s00018-010-0276-z.
- [6] Wang X, Lemaire SA, Chen L, et al. Increased collagen deposition and elevated expression of connective tissue growth factor in human thoracic aortic dissection[J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl):I200-205.
- [7] Mack CP. Signaling mechanisms that regulate smooth muscle cell differentiation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(7):1495-1505. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221135.
- [8] Yuan SM, Wang J, Huang HR, et al. Osteopontin expression and its possible functions in the aortic disorders and coronary artery disease[J]. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011, 26(2):173-182.
- [9] Bergeron SE, Wedemeyer EW, Lee R, et al. Allele-specific effects of

- thoracic aortic aneurysm and dissection alpha-smooth muscle actin mutations on actin function[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(13):11356–11369. doi: 10.1074/jbc.M110.203174.
- [10] 杨守国, 王春生, 陈昊, 等. 胸主动脉夹层动脉壁TGF- β 1表达与细胞外基质分布[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2010, 26(1):33–36. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2010.01.013.
- Yang SG, Wang CS, Chen H, et al. TGF- β 1 expression and distribution in the extracellular matrix of the dissected wall of thoracic aorta[J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2010, 26(1):33–36. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2010.01.013.
- [11] 周孜孜, 郗二平, 王荣平, 等. 转化生长因子- β 1对人主动脉平滑肌细胞表型转化的影响及其机制[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(11):2771–2774. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.11.043.
- Zhou ZZ, Xi EP, Wang RP, et al. Effect of transforming growth factor- β 1 on human aortic vascular smooth muscle cell phenotype switch and mechanism[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, 32(11):2771–2774. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2015.11.043.
- [12] Schofield AV, Bernard O. Rho-associated coiled-coil kinase (ROCK) signaling and disease[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(4):301–316. doi: 10.3109/10409238.2013.786671.
- [13] 赵莹, 杨福春, 魏晓晴, 等. ROCK1/II基因下调对血管平滑肌细胞迁移及增殖的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(17):3232–3234.
- Zhao Y, Yang FC, Wei XQ, et al. Effects of ROCK1/II gene expression down-regulated on migration and proliferation of vascular smooth muscle cells[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2009, 9(17):3232–3234.
- [14] 曹飞鹏, 黄树文, 麦树荣. Rho / Rock 信号通路在 TGF β 1刺激大鼠颈内动脉平滑肌细胞表型转化中的作用及可能机制[J]. *广东医学*, 2016, 37(15):2228–2233.
- Cao FP, Huang SW, Mai SR. The effect and possible mechanism of the Rho/Rock signaling pathway during TGF- β 1-induced ISMCs pheno-typic modulation in rats[J]. *Guangdong Medical Journal*, 2016, 37(15):2228–2233.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式: 汪海波, 高旭辉, 朱健, 等. ROCK1/II在转化生长因子 β 1诱导的主动脉平滑肌细胞表型转化中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(12):1568–1574. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010

Cite this article as: Wang HB, Gao XH, Zhu J, et al. Effects of ROCK1/II on phenotype switch in aortic vascular smooth muscle cells induced by TGF- β 1[J]. *Chin J Gen Surg*, 2017, 26(12):1568–1574. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.12.010

本刊 2018 年各期重点内容安排

本刊 2018 年各期重点内容安排如下, 欢迎赐稿。

第 1 期 肝脏肿瘤的临床与基础研究

第 2 期 胆道疾病的外科诊治

第 3 期 胰腺疾病的外科治疗

第 4 期 胃肠肿瘤及腹部外科

第 5 期 乳腺、甲状腺肿瘤的外科治疗

第 6 期 血管疾病的外科与介入治疗

第 7 期 肝脏外科手术技术及方法

第 8 期 胆道肿瘤的临床与基础

第 9 期 胰腺肿瘤的临床与基础

第 10 期 胃肠道肿瘤的临床与基础

第 11 期 乳腺、甲状腺疾病的临床与基础

第 12 期 血管外科疾病及其他

中国普通外科杂志编辑部