基于RhoA/ROCK通路研究天麻素对高血压病左心室肥厚大鼠心室重构的影响

侯玮琼，姜 北，赵 岩，杨勋超，毛文超，吴欣芳

（中国中医科学院广安门医院南区内一科，北京 102618）

[摘要]目的 观察天麻素对高血压病左心室肥厚大鼠心室重构的影响，从Ras同族体基因家族成员A（Ras homolog gene family member A，RhoA）/Rho激酶（Rho-associated kinase，ROCK）通路探究其作用机制。**方法** 将100只SD雄性大鼠随机分为假手术组，模型组，天麻素低剂量（16 mg/kg）、中剂量（24 mg/kg）、高剂量（32 mg/kg）组和依那普利组（1.5 mg/kg），每组15只。采用腹主动脉缩窄法复制左心室肥厚模型。采用酶联免疫吸附法测定大鼠血清血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）和白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）水平，计算左心室肥厚指数（left ventricular hypertrophy index，LVHI）；苏木精-伊红染色和Masson染色观察心肌的组织形态学变化；qRT-PCR和Western blot法检测心肌组织RhoA、ROCK mRNA及蛋白表达水平。**结果** 与假手术组比较，模型组大鼠尾动脉收缩压、LVHI及血清AngⅡ、IL-6水平显著升高（$P<0.05$），心肌组织纤维化程度升高，RhoA、ROCK mRNA及蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，天麻素低、中、高剂量组和依那普利组尾动脉收缩压、LVHI及血清AngⅡ、IL-6水平均显著下降（$P<0.05$），心肌纤维程度降低，RhoA、ROCK mRNA及蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。依那普利组大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA及蛋白表达水平最低，天麻素的作用具有剂量依赖性。**结论** 天麻素能有效降低高血压病大鼠尾动脉血压、LVHI和血清AngⅡ、IL-6水平，改善其心室重构，其机制与抑制RhoA/ROCK信号通路有关。

[关键词]天麻素；左心室肥厚；信号通路；RhoA；ROCA；心室重构

[中图分类号]R285.5 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2021.01.019

高血压是心血管疾病的主要危险因素之一，左心室肥厚（left ventricular hypertrophy，LVH）是高血压病主要的并发症之一。一方面，由于血压升高，人体左心室代偿性增厚；另一方面，高血压也成为肥厚性心肌病、心力衰竭等心血管疾病的危险因素之一[1-3]。有文献记载，高血压病合并LVH在心肌梗死的致病因素中占有重要地位[4]。因此，LVH成为心血管疾病研究的重点。Ras同族体基因家族成员A（Ras homolog gene family member A，RhoA）/Rho激酶（Rho-associated kinase，ROCK）通路作为与心肌细胞病理密切相关的信号转导途径，活化后可以促进多种物质的合成，从而直接或间接导致心肌细胞重塑的效果[5]。因此，抑制RhoA/ROCK通路也许是治疗LVH的重要手段。天麻素作为中草药天麻的提取物，具有镇静、催眠、扩张血管、降低外周阻力、改善微循环、增加心肌血流量、保护心肌细胞和血管内皮细胞、抑制缺血再灌注引起的细胞凋亡等作用[6]。研究[7]表明，天麻素可降低高血压病大鼠血清超氧化物歧化酶和丙二醛水平，通过抗脂质过氧化损伤达到保护血管的作用并降低血压。本实验通过腹主动脉缩窄法复制LVH动物模型，观察天麻素对大鼠心室重构的影响并探究其作用机制。

1 材料

1.1 动物 健康雄性SD大鼠100只，清洁级，8周龄，体质量为（240±20）g，购自珠海百试通生物科技有限公司[动物生产许可证号：SCXK（粤）2020—0051]。所有动物均严格按照动物饲养规则喂养，温度为25 ℃，湿度为60%，实验室适应性饲养1周后用于实验研究。

1.2 药物和试剂 依苏牌马来酸依那普利片（批号20150902）：扬子江药业集团江苏制药股份有限公司；精和牌乙酰天麻素片（批号20013048）：云南省昆明制药集团股份有限公司；大鼠血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，AngⅡ）ELISA试剂盒（批号20071015）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）ELISA试剂盒（批号20100328）：上海江莱生物；qRT-PCR扩增引物由苏州金唯智生物科技有限公司合成；TRIzol试剂（货号15596026）：Invitrogen公司；逆转录试剂盒（货号R123-01）、qRT-PCR试剂盒（货号Q121-02）：南京诺唯赞公司；Western blot所用抗体：Abcam公司；一抗为兔抗RhoA单

基金项目：中国中医科学院广安门医院南区院级科研基金项目（Y2014-06）

作者简介：侯玮琼（1985- ），女，硕士研究生，主治医师

克隆抗体(ab40673)、兔抗 ROCK2 单克隆抗体(ab125025),二抗为辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(ab205718)。

2 方法

2.1 动物分组及模型复制 将大鼠随机分为假手术组,模型组,天麻素低、中、高剂量组,依那普利组,每组15只。除假手术组外,均采用腹主动脉缩窄法复制高血压病 LVH 模型。腹腔注射戊巴比妥钠全身麻醉,固定,备皮,沿腹白线逐层开腹至剑突下1 cm处,以脑银夹夹住腹主动脉分叉处,使之部分狭窄,用庆大霉素冲洗伤口,逐层关腹。假手术组按同样方法分离腹主动脉,但不夹腹主动脉。术后2周,使用无创血压测量仪测量大鼠收缩压。大鼠收缩压较模型复制前提高20 mmHg以上,且高于135 mmHg,提示 LVH 模型复制成功。实验过程中如有大鼠死亡或模型复制失败,则及时补充大鼠。依那普利组给药剂量为每日1.5 mg/kg,天麻素低、中、高剂量分别为每日16、24、32 mg/kg。每日灌胃给药1次,共8周。假手术组和模型组用等容量生理盐水灌胃。期间每周称体质量1次,根据体质量调整给药量。

2.2 收缩压测定 模型复制前,模型复制后2、4、8周,分别测量各组大鼠在安静、清醒状态时尾动脉收缩压,连续测量3次,取平均值。

2.3 ELISA 法测定大鼠血清 AngⅡ、IL-6 水平 用药8周后,各组大鼠主动脉采血,2 000 r/min 离心10 min,取上清液,按照 ELISA 试剂盒说明书测定血清 AngⅡ、IL-6 水平。

2.4 左心室质量及左心室肥厚指数(left ventricular hypertrophy index, LVHI)测定 将禁食12 h的大鼠麻醉后迅速打开胸腔,取出心脏,用预冷的生理盐水冲洗血液,滤纸吸干水份,取左心室游离壁和室间隔,准确称质量,作为左心室质量,左心室质量与动物体质量的比值作为 LVHI。

2.5 心肌的组织形态学观察 沿左心室长轴中点处留取一部分心肌组织,置于4%多聚甲醛中固定,常规方法制作石蜡切片,分别进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色和 Masson 染色,观察大鼠心肌的组织形态学变化及心肌纤维化程度。将另一部分心肌置于液氮中保存。

2.6 qRT-PCR 检测各组心肌组织 RhoA、ROCK mRNA 水平 取液氮中保存的心肌,采用 TRIzol 等试剂提取总 RNA,定量逆转录合成 cDNA,然后用 SYBR Green Ⅰ荧光染料技术进行 qRT-PCR 扩增。所用引物见表1。预变性 95 ℃,5 min;循环反应:95 ℃下反应 10 s,60 ℃下反应 30 s,主循环40个;溶解曲线:95 ℃下反应 15 s,60 ℃下反应 60 s,95 ℃下反应 15 s。采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 法,通过 C_T 值计算目的基因相对表达水平。以 β-actin 作为内参。

表1 qRT-PCR 引物序列

基因	正向引物 5′-3′	反向引物 5′-3′
β-actin mRNA	CCCATCTATGAGGGTTACGC	TTTAATGTCACGCACGATTTC
RhoA mRNA	GTTTATGTGCCCACGGTGTT	CAGCTGTGTCCCATAAAGCC
ROCK mRNA	AACCCAGGTAAAGGAACT	CCAACTGAGTCGAAAGAG

2.7 Western blot 法检测各组心肌组织 RhoA、ROCK 蛋白表达水平 取液氮保存的心肌组织,剪碎,置于玻璃匀浆器中;加入含有 PMSF 的裂解液,冰上反复匀浆。30 min 后,4 ℃下 12 000 r/min 离心5 min,收集上清液。配制10%分离胶、4%浓缩胶;取50 μg 蛋白上样,沸水浴处理5 min 使蛋白变性,冷却后上样;转膜封闭后4 ℃过夜;用 TBS 清洗后,加入羊抗兔 IgG 二抗(稀释倍数1∶1 000),室温下孵育2 h;TBS 清洗、ECL 显色后置于凝胶成像仪中观察各组蛋白表达水平。

2.8 统计学方法 采用 SPSS 25 软件进行统计学分析。连续型变量采用"均数±标准差($\bar{x}\pm s$)"进行统计学描述。两组均数比较采用 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析,均数多重比较采用 SNK 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 天麻素对高血压病 LVH 大鼠收缩压的影响 模型复制后2、4、8周,与假手术组比较,模型组大鼠收缩压均显著升高($P<0.05$)。用药4周后,与模型组比较,依那普利组和天麻素高剂量组收缩压明显下降($P<0.05$)。用药8周后,与模型组比较,天麻素低、中、高剂量组和依那普利组大鼠收缩压均显著降低($P<0.05$)。见表2。

3.2 天麻素对高血压病 LVH 大鼠血清 AngⅡ、IL-6 水平的影响 与假手术组比较,模型组大鼠血清 AngⅡ、IL-6 水平显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,天麻素低、中、高剂量组以及依那普利组大鼠血清 AngⅡ、IL-6 水平均显著降低($P<0.05$),且依那普利组大鼠血清 AngⅡ、IL-6 水平最低($P<0.05$)。见表3。

表2 天麻素对高血压病LVH大鼠收缩压的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	收缩压/mmHg			
		模型复制前	模型复制后2周	用药4周	用药8周
假手术	15	110.68±10.83	109.24±10.66	109.89±10.73	111.67±10.58
模 型	15	109.57±10.69	145.55±15.19*	145.22±15.28*	146.78±15.34*
天麻素低剂量	15	109.61±10.75	145.18±14.18	144.38±15.04	112.83±12.10#
天麻素中剂量	15	110.77±10.85	146.93±16.36	145.21±15.12	110.89±11.86#
天麻素高剂量	15	109.99±10.73	145.82±14.22	120.97±11.12#△◇	107.45±11.43#
依那普利	15	108.85±10.60	146.74±15.34	111.71±10.96#△◇□	106.11±11.26#

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与天麻素低剂量组比较,△ $P<0.05$;与天麻素中剂量组比较,◇ $P<0.05$;与天麻素高剂量组比较,□ $P<0.05$

表3 天麻素对高血压病LVH大鼠血清AngⅡ、IL-6水平的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	AngⅡ/(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)
假手术	15	126.77±12.64	106.11±10.63
模 型	15	215.31±21.27*	166.78±16.49*
天麻素低剂量	15	194.38±20.74#	145.31±14.74#
天麻素中剂量	15	176.54±17.95#△	134.75±13.06#△
天麻素高剂量	15	157.79±16.52#△◇	121.99±12.58#△◇
依那普利	15	144.90±14.36#△◇□	112.67±11.27#△◇□

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与天麻素低剂量组比较,△ $P<0.05$;与天麻素中剂量组比较,◇ $P<0.05$;与天麻素高剂量组比较,□ $P<0.05$

3.3 天麻素对大鼠左心室重构的影响 与假手术组比较,模型组大鼠LVHI显著增加($P<0.05$)。与模型组比较,天麻素低、中、高剂量组,依那普利组大鼠LVHI均显著降低($P<0.05$),且依那普利组大鼠LVHI显著低于天麻素高剂量组($P<0.05$)。见表4。

表4 天麻素对大鼠左心室质量及LVHI的影响($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	左心室质量/mg	体质量/g	LVHI/(mg/g)
假手术	15	669.68±83.71	423.19±65.39	1.58±0.16
模 型	15	775.89±96.98*	394.92±61.87	1.96±0.20*
天麻素低剂量	15	758.61±97.33	405.07±64.88	1.87±0.19
天麻素中剂量	15	733.56±93.82	405.90±64.70	1.80±0.19#
天麻素高剂量	15	714.97±92.12	417.84±65.12	1.71±0.15#△
依那普利	15	661.23±80.65#△	420.95±63.98	1.59±0.14#△◇□

注:与假手术组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与天麻素低剂量组比较,△ $P<0.05$;与天麻素中剂量组比较,◇ $P<0.05$;与天麻素高剂量组比较,□ $P<0.05$

3.4 6组大鼠心肌组织形态变化 心肌组织经HE染色后,假手术组大鼠的心肌细胞形态及大小正常,胞浆染色清晰,排列整齐紧凑,纤维组织未见增生。模型组大鼠心肌细胞胞浆染色不清,排列紊乱,间隙消失,纤维组织大量增生,心肌组织出现增生等重构现象。依那普利组大鼠心肌组织与假手术组类似。天麻素高、中、低剂量组与假手术组比较,心肌细胞排列稍紊乱,肌纤维均有不同程度的扭曲断裂,胞浆染色尚均匀,可见少量细胞核固缩;与模型组比较,心肌细胞排列较为整齐,肌纤维断裂扭曲不明显。天麻素高、中、低剂量组和依那普利组大鼠心肌细胞形态无明显差异。Masson染色后,假手术组以红色的心肌细胞为主,心肌组织分布均匀,结构清晰,且心肌细胞间质仅见少量绿色胶原纤维。模型组大鼠心肌组织分布不均匀,结构不清晰,细胞排列紊乱,细胞间质及血管周围均可见大量绿色胶原纤维沉积,纤维化程度严重。各治疗组大鼠心肌间质纤维化程度介于假手术组和模型组之间,较模型组均有不同程度的减轻,尤以依那普利组和天麻素高剂量组减轻最为明显。见图1。

3.5 6组大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA和蛋白相对表达水平比较 与假手术组比较,模型组大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA和蛋白相对表达水平显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,依那普利组和天麻素低、中、高剂量组大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA和蛋白相对表达水平均显著

降低($P<0.05$)，依那普利组大鼠心肌组织 RhoA、ROCK mRNA 和蛋白相对表达水平最低，天麻素的作用呈剂量依赖性。见表 5 和图 2。

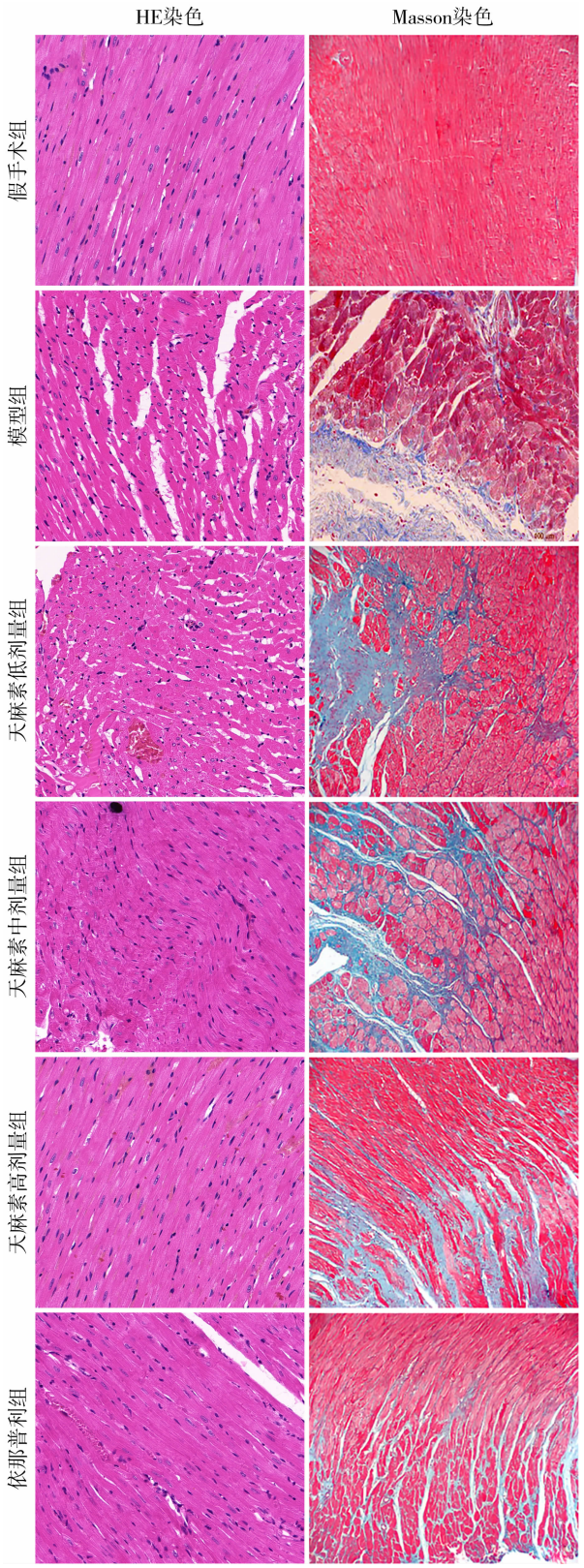


图 1 6 组大鼠心肌组织形态变化(10×20 倍)

4 讨论

LVH 是高血压病常见的器官损害之一，是机体对血液动力学负荷长期增加的一种适应性反应，表现为心室壁增厚、心肌质量增加等心室重塑、炎症反应以及心肌纤维化等，其形成过程涉及多种因素[8-9]。LVH 是高血压病维持、恶化及心力衰竭发生的结构基础，长期如此，会增加冠心病、脑卒中等严重疾病风险。本研究采用腹主动脉缩窄法复制 LVH 大鼠模型，结果发现模型大鼠血压升高，LVHI 增加，心肌纤维结构紊乱，纤维化程度高，在间质可见水肿和炎症细胞浸润，并伴有大面积细胞坏死。

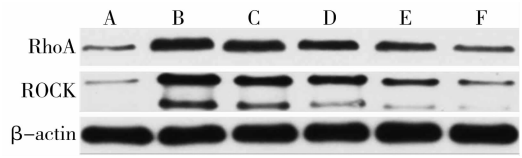
天麻素作为天麻的主要有效成分，具有降低血清炎症因子水平，抑制炎症发生，减弱氧化应激损伤的疗效[10]。天麻可显著降低高血压病 LVH 患者血压，提高左心室舒张及收缩功能，对主要心血管事件的发生起到积极的预防作用[7,11]，但其作用机制尚未完全阐明。AngⅡ不仅可以作用于血管平滑肌细胞，造成血管张力增加，而且能通过与其受体结合，提高胞内 Ca^{2+} 浓度，促进血压升高，诱发心肌炎症肥大和纤维化[12]。而 IL-6 是诱发炎症反应的典型因子。本实验中，相比于模型组，天麻素各剂量组血压、LVHI、心肌纤维化程度以及 AngⅡ、IL-6 水平均明显下降。本实验所用西药为依那普利，是一种血管紧张素转换酶抑制剂，能够通过降低 AngⅡ水平，从而舒张血管，达到降血压的效果[13]。临床上也有用天麻素联合依那普利治疗高血压病 LVH 的报道，效果良好[14]。结果提示天麻素对治疗高血压病 LVH 大鼠心室重构具有一定效果，但具体机制仍需进一步探讨。

近年来，RhoA/ROCK 通路在高血压病所导致的 LVH 模型中发病作用引起人们的广泛重视[15]。Rho 是一类 Ras 相关单体 GTP 酶，具有多种亚型，其中 RhoA 在介导细胞聚集和基因转录翻译中发挥关键性作用[16]。ROCK 是 Rho 下游的表达效应子，参与许多心脑血管疾病(如高血压病、动脉粥样硬化、心肌梗死、缺血再灌注损伤)的发病[17]。研究[18]表明，高表达 ROCK 的大鼠模型中，血管平滑肌的紧张程度增加，从而导致血管收缩，血压升高。本实验中，模型组 RhoA、ROCK mRNA 及蛋白表达水平显著高于假手术组，而天麻素组及依那普利组 RhoA、ROCK mRNA 及蛋白表达水平较模型组均显著降低，且天麻素组 RhoA、ROCK mRNA 及蛋白相对表达水平下降呈一定剂量依赖性，提示天麻素可能通过抑制 RhoA/ROCK 信号通路发挥对大鼠心肌的保护作用。

表5 6组大鼠心肌组织RhoA、ROCK mRNA和蛋白相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	RhoA mRNA	ROCK mRNA	RhoA	ROCK
假手术	15	1.01±0.16	1.00±0.16	0.18±0.02	0.32±0.05
模 型	15	4.86±0.82*	5.43±0.90*	0.65±0.08*	1.56±0.19*
天麻素低剂量	15	3.63±0.59#	4.07±0.68#	0.56±0.07#	1.28±0.16#
天麻素中剂量	15	2.58±0.43#△	2.67±0.45#△	0.43±0.05#△	0.97±0.12#△
天麻素高剂量	15	1.36±0.22#△◇	1.22±0.20#△◇	0.31±0.04#△◇	0.53±0.07#△◇
依那普利	15	1.19±0.21#△◇□	1.08±0.15#△◇□	0.24±0.04#△◇□	0.40±0.05#△◇□

注：与假手术组比较，* $P<0.05$；与模型组比较，# $P<0.05$；与天麻素低剂量组比较，△ $P<0.05$；与天麻素中剂量组比较，◇ $P<0.05$；与天麻素高剂量组比较，□ $P<0.05$



注：A.假手术组；B.模型组；C.天麻素低剂量组；D.天麻素中剂量组；E.天麻素高剂量组；F.依那普利组

图2 Western blot法检测6组大鼠心肌组织RhoA、ROCK蛋白表达水平

综上所述，天麻素处理能够抑制大鼠RhoA/ROCK通路，进而减轻高血压病LVH的病理变化，其作用与依那普利类似，这可能是其防治心室重构的作用机制之一。

参考文献：

[1] DRAPER T S, SILVER J S, GAASCH W H. Adverse structural remodeling of the left ventricle and ventricular arrhythmias in patients with depressed ejection fraction [J]. J Card Fail, 2015, 21(2): 97-102.

[2] TOMASIK A, JACHEC W, WOJCIECHOWSKA C, et al. Randomized placebo controlled blinded study to assess valsartan efficacy in preventing left ventricle remodeling in patients with dual chamber pacemaker: rationale and design of the trial[J]. Contemp Clin Trials, 2015, 42(1): 239-243.

[3] SUPASYNDH O, WANG J, HAFEEZ K, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) compared with olmesartan in elderly asian patients (≥65 years) with systolic hypertension[J]. Am J Hypertens, 2017, 30(12): 1163-1169.

[4] SABARIMUTHU S Q, PONNIAN SMP, JOHN B. Diosmin prevents left ventricular hypertrophy, adenosine triphosphatases dysfunction and electrolyte imbalance in experimentally induced myocardial infracted rats[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 8(14): 124-129.

[5] ZHOU H, LI Y J, WANG M, et al. Involvement of RhoA/ROCK in myocardial fibrosis in a rat model of type 2 diabetes[J]. Acta pharmacologica Sinica, 2011, 32(8): 999-1008.

[6] 李云，王志伟，耿岩玲，等. 天麻素注射液的药理机制及临床应用研究进展[J]. 中国药房，2016，27(32)：4602-4604.

[7] 陈湖海，黄涛，刘辉. 天麻素对高血压大鼠血压变化、血管保护作用及氧化应激反应机制研究[J]. 世界中医药，2016，11(11)：2385-2388.

[8] SCHMIEDER R E, WAGNER F, MAYR M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study[J]. Eur Heart J, 2017, 38(44): 3308-3317.

[9] PADMANABHAN S, JOE B. Towards precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans[J]. Physiol Rev, 2017, 97(4): 1469-1528.

[10] 艾艳萍. 天麻素对癫痫合并偏头痛病人血清炎症因子、脑源性神经营养因子及氧化应激水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2018，16(11)：1592-1595.

[11] 李涓，闻威，王芳. 天麻钩藤饮对H型高血压左室肥厚患者心功能指标及主要心血管事件的影响[J]. 中国生化药物杂志，2015，35(12)：56-58.

[12] 李佳颖，张璐，孙伟鹏，等. 复方丹参滴丸联合血管紧张素Ⅱ受体拮抗药对比单用血管紧张素Ⅱ受体拮抗药治疗糖尿病肾病疗效的Meta分析[J]. 中国药房，2018，29(23)：3264-3268.

[13] 国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国医师协会. 高血压专业委员会高血压合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2017，9(7)：28-126.

[14] 廖斌斌. 天麻钩藤饮联合依那普利叶酸片治疗对H型高血压左室肥厚患者心功能指标及主要心血管事件的影响[J]. 中国处方药，2019(2)：116-117.

[15] YANG X, LI Q, LIN X, et al. Mechanism of fibrotic cardiomyopathy in mice expressing truncated Rho-associated coiled-coil protein kinase 1[J]. FASEB J, 2012, 26(5): 2105-2116.

[16] 赵经纬，孙鹿璐，张红珍. Rho/Rho激酶信号通路与动脉粥样硬化关系的探讨[J]. 中华中医药杂志，2018，33(1)：209-211.

[17] ZHOU Q, GENSCH C, LIAO J K. Rho-associated

coiled-coil-forming kinases (ROCKs): potential targets for the treatment of atherosclerosis and vascular disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2011, 32(3): 167-173.

[18] HILGERS R H, TODD J Jr, WEBB R C. Increased PDZ-RhoGEF/RhoA/Rho kinase signaling in small mesenteric arteries of angiotensin Ⅱ-induced hypertensive rats[J]. J Hypertens, 2007, 25(8): 1687-1697.

(收稿日期:2020-08-27)

Effect of Gastrodin on Ventricular Remodeling in Hypertensive Rats with Left Ventricular Hypertrophy: A Study Based on the RhoA/ROCK Pathway

HOU Wei-qiong, JIANG Bei, ZHAO Yan, YANG Xun-chao, MAO Wen-chao, WU Xin-fang

(*First Department of Internal Medicine, Southern Branch of Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 102618, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of gastrodin on ventricular remodeling in hypertensive rats with left ventricular hypertrophy (LVH) and its mechanism of action based on the Ras homolog gene family, member A (RhoA)/Rho-associated kinase (ROCK) pathway. **Methods** A total of 100 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into sham-operation group, model group, low-, middle-, and high-dose gastrodin groups (at doses of 16, 24, and 32 mg/kg, respectively), and enalapril group (1.5 mg/kg), with 15 rats in each group. A rat model of LVH was established by the abdominal aorta constriction method. ELISA was used to measure the serum levels of angiotensin Ⅱ (AngⅡ) and interleukin-6 (IL-6); left ventricular hypertrophy index (LVHI) was calculated; hematoxylin and eosin staining and Masson staining were used to observe histomorphological changes of the myocardium; qRT-PCR and Western blot were used to measure the mRNA and protein expression of RhoA and ROCK in myocardial tissue. **Results** Compared with the sham-operation group, the model group had significant increases in systolic pressure of the caudal artery, LVHI, and serum levels of AngⅡ and IL-6 ($P<0.05$), a higher degree of myocardial fibrosis, and significant increases in the mRNA and protein expression levels of RhoA and ROCK ($P<0.05$). Compared with the model group, the low-, middle-, and high-dose gastrodin groups and the enalapril group had significant reductions in systolic pressure of the caudal artery, LVHI, and serum levels of AngⅡ and IL-6 ($P<0.05$), a lower degree of myocardial fibrosis, and significant reductions in the mRNA and protein expression levels of RhoA and ROCK ($P<0.05$). The enalapril group had the lowest mRNA and protein expression levels of RhoA and ROCK in myocardial tissue, and gastrodin exerted an effect in a dose-dependent manner. **Conclusion** Gastrodin can effectively reduce blood pressure of the caudal artery, LVHI, and serum levels of AngⅡ and IL-6 and improve ventricular remodeling in hypertensive rats, possibly by inhibiting the RhoA/ROCK signaling pathway.

[**Key words**]Gastrodin; Left ventricular hypertrophy; Signaling pathway; Ras homolog gene family, member A; Rho-associated kinase; Ventricular remodeling