

# 肉毒毒素治疗雷诺现象进展

刘路路 聂志余

【中图分类号】 R747.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2021)04-0478-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.022

雷诺现象(Raynaud's phenomenon, RP)是首次由巴黎医生提出的风湿科一种常见的自身免疫性疾病,其典型表现为手指或(和)足趾等部位在寒冷或情绪激动等因素诱发下出现的三相颜色变化:变白(缺血),然后变成紫(蓝)色(发绀),然后变成红色(再灌注),常常反复发作,病程呈自限性,患病率为3%~5%<sup>[1]</sup>,女性多见,女:男约为9:1,通常发生在15~40岁,年轻人比中老年人更易患病<sup>[2]</sup>。雷诺现象可以持续几分钟到几小时,每天发作数次,通常伴有疼痛、麻木和肿胀等症状,严重者可出现溃疡、坏疽或致残,患者的手部功能及日常活动受到严重影响。目前尚缺乏有效的治疗方法,近年来多项研究提示局部注射肉毒毒素后患者手指温度升高、血流改善、甚至溃疡愈合。本研究就局部注射肉毒毒素治疗雷诺现象进展做一综述。

## 1 雷诺现象的发病机制

雷诺现象发病机制非常复杂,目前尚未得到完全阐明,可能与以下因素有关,即①交感神经过度兴奋学说:患者多属交感神经兴奋类型,血管交感神经支配紊乱, $\alpha$ -2肾上腺素能受体介导的缩血管效应增强,引起肢端血管痉挛及局部缺血<sup>[1]</sup>;②血管内皮功能障碍:雷诺现象患者末梢血管收缩与舒张之间的调节紊乱,导致能引起血管扩张的物质如NO减少或缺如,而血管收缩物质如内皮素-1、血管紧张素等增加<sup>[1]</sup>;③雌激素相关:流行病学研究表明雷诺现象的患病率呈一定的性别差异,女性多发,而女性中尤以绝经前后及月经期妇女多见,表明雷诺现象可能与雌激素有一定的相关性,雌激素可能参与了上调肾上腺素能受体与去甲肾上腺素能释放<sup>[3]</sup>;④遗传变异:部分患者的直系亲属中常有发生血管痉挛现象的患者,有显著的家族聚集性,因此有学者认为对温度敏感及血管痉挛的基因变异是雷诺现象的基础,一项纳入4276个受试者的研究表明NOS1基因变异与雷诺现象显著相关<sup>[4]</sup>。另外,Rho/Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶通路(Rho/Rho associated coiledcoil forming protein kinase pathway, Rho/ROCK pathway)、降钙素基因相关肽等也有一定的影响<sup>[3]</sup>。

## 2 临床表现

雷诺现象常见于系统性硬皮病患者的发病早期,通常会

累及手指或足(和)趾,也会出现在其他部位如鼻头、面颊和乳头等<sup>[1]</sup>,临床上常用Taylor-Pelmear分期来表示发作的频率、程度和累及的范围<sup>[5]</sup>,分为0~4期,0期为无发作患者;1~2期为1个或多个手指(趾)偶然发作的情况;3期可见多个手指频繁发作;4期可伴有指尖皮肤损害和可能的坏疽。根据有无潜在病因可将其分为原发性和继发性,即(1)原发性(特发性)RP(Primary Raynaud's phenomenon):通常单纯由血管痉挛引起,无共病,症状相对较轻,引起坏疽的可能性较小;(2)继发性RP(Secondary Raynaud's phenomenon):多在30岁之后发病,通常伴随其他疾病如系统性硬化症、系统性红斑狼疮和甲状腺功能减退等,有文献报道90%以上的硬皮病合并雷诺现象<sup>[6]</sup>。原发性与继发性雷诺现象的诊断并不是一成不变的,每年约有1%的原发性雷诺现象患者转变为继发性雷诺现象<sup>[1]</sup>,并且随着疾病逐渐进展,最终都有可能引起肢端溃疡或坏疽的发生。

## 3 肉毒毒素治疗雷诺现象进展

雷诺现象目前尚缺乏有效的治疗方法,轻度者通常可以通过一些非药物治疗得到适当缓解如避免冷刺激、精神紧张和吸烟<sup>[1]</sup>等;严重者可选用药物治疗如钙离子通道阻滞剂、前列腺素类、磷酸二酯酶抑制剂等<sup>[7]</sup>;药物治疗无效时采用手术治疗如交感神经节切除术可缓解疾病症状,但不能得到根治,且术后15%患者仍会进展<sup>[8]</sup>,复发率较高。近年来多个文献报道肉毒毒素注射作为一种有效、微创及非手术疗法,其改善缺血的疗效令人鼓舞<sup>[9-11]</sup>。

### 3.1 肉毒毒素

肉毒毒素是细胞外梭菌产生的细胞外毒素,依据其抗原性不同,在自然界中可检测到A-H8种血清型<sup>[12]</sup>。临床上应用最多的为A型肉毒毒素,当A型肉毒毒素治疗无效时则需采用B型肉毒毒素进行治疗。过去的20年肉毒毒素被证明是现代医学中应用最广泛药物之一,且注射较方便,可由有经验的医生在门诊进行注射。自20世纪90年代开始肉毒毒素最初多用于美容行业,后来通过一系列研究发现可用于治疗运动障碍病、皮肤损伤和多汗症等<sup>[13]</sup>。

另外,还可用于抑郁症、抗癌等方面的治疗<sup>[14]</sup>,一般注射3~14 d后起效,1~2个月达到高峰期<sup>[15]</sup>,疗效持续时间3~6个月,根据肉毒毒素的作用机理,常常需要反复注射,只有少数患者在肉毒毒素注射治疗后临床症状的缓解可以长达数年,一些患者无需2次注射便可以长期缓解<sup>[16]</sup>。

### 3.2 适应症与禁忌症

肉毒毒素的适应症较广泛,在雷诺现象的治疗中并无确

基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(18411961600)

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院神经内科[刘路路 聂志余(通信作者)]

切禁忌症, Neumeiste 认为所有非血管梗阻的雷诺现象均可使用肉毒毒素进行治疗<sup>[17]</sup>。肉毒毒素对全身神经肌肉接头传递有抑制性影响, 所以对同时使用影响神经肌肉传输药物(如钙离子通道拮抗剂、氨基糖苷类)不宜行肉毒毒素注射治疗, 2 周内服用阿司匹林或其他解热镇痛药物者不建议注射肉毒毒素, 而重症肌无力等神经肌肉接头疾病也是其相对禁忌证。另外, 对感染和肉毒毒素制剂中任何成分过敏者忌用, 目前尚无充足证据证明孕妇应用肉毒毒素的安全性, 故不主张对孕妇及哺乳期妇女应用<sup>[18]</sup>。长期临床观察表明, 肉毒毒素注射是一种安全、有效的治疗方法, 和其他的治疗方法比较, 其注射后副反应是轻微的, 可能引起注射部位的疼痛、短暂性手无力及感觉障碍, 发生率为 2%~9%<sup>[19]</sup>。

### 3.3 肉毒毒素治疗雷诺现象机制

目前关于肉毒毒素如何改善雷诺现象血管痉挛及疼痛症状尚不十分清楚, 根据目前研究可分以下几种进行阐述: (1) 阻滞乙酰胆碱释放, 这是 A 型肉毒毒素治疗雷诺现象中最经典的机制。A 型肉毒毒素由轻链和重链组成, 其轻链裂解突触小体相关蛋白(SyNaptosomal associated protein 25, SNAP-25), 而 SNAP-25 作为突触前膜内促进突触末梢内囊泡与突触前膜顺利融合的一种必需蛋白质, 裂解后影响突触前膜与突触囊泡融合, 阻滞乙酰胆碱等神经递质释放, 从而达到化学性去神经作用, 引起肌肉松弛<sup>[7]</sup>; (2) 抑制去甲肾上腺素释放并降低肾上腺素受体的表达。一项动物研究通过电刺激诱发的提睾小动脉的血管收缩模型发现 A 型肉毒毒素(Botulinum neurotoxin serotype A, BoNT/A)剂量依赖性地通过抑制交感神经通路来抑制小动脉的血管收缩, 其机制类似于胆碱能神经, SNAP-25 的裂解同样可以抑制交感神经元囊泡的释放<sup>[20]</sup>; (3) 通过介导神经递质(如 P 物质和谷氨酸)的胞吐作用抑制疼痛<sup>[7]</sup>; (4) 促进血管生成。最近一项研究证明 A 型肉毒毒素处理过体外血管生成模型(人脐静脉内皮细胞), 再通过 RNA 测序后发现 413 个基因上调, 1634 个基因下调, KEGG 富集通路(Kyoto encyclopedia of genes and genomes pathway)分析显示 A 型肉毒毒素影响了与血管生成相关的基因的表达<sup>[21]</sup>。这些结果提示 A 型肉毒毒素可能通过调节雷诺现象患者的血管生成调节因子基因来促进血管再生。

### 3.4 评估手段

冷水试验、血清学检查能帮助诊断 RP<sup>[22]</sup>。一些客观评估指标如激光多普勒成像(Laser doppler imaging, LDI)、超声、血管造影及甲皱襞毛细血管镜可观察皮肤血管情况、血流改善程度及帮助鉴别原发性及继发性雷诺现象。激光多普勒成像技术由激光光源发射器、快速接收器及分析软件组成, 与其他基于多普勒的激光技术比较, 利用多普勒效应可以检测局部血流灌注, 因其非接触式、无创及操作方便的特点已广泛应用于雷诺现象及硬皮病的病理生理学研究及治疗后效果的评估<sup>[23]</sup>。多普勒超声是一种无创、经济的检测外周血液流速、直径等的一种重要检测手段, 可以帮助术前定位及术后评估, 能够较准确地定位手部血管的分布情况, 同时可以检测到在相同的环境温度下注射肉毒毒素前后手部血流速度的变化<sup>[24]</sup>。甲皱襞毛细血管镜通过利用偏振光

原理减少皮肤表面的反射光线, 从而达到无创、安全且快速地观察和评估甲皱襞真皮乳头层毛细血管形态目的的一种工具, 能帮助鉴别原发性及继发性雷诺现象, 血管结构损伤造成微循环结构损害时即为继发性 RP<sup>[25]</sup>。一些患者自身评估量表如 Quick DASH(Disabilities of the arm, shoulder, and hand questionnaire and its short version), McCabe 寒冷的敏感度得分、视觉模拟量表上的疼痛评分及雷诺的条件得分可简易评估上肢功能受损程度、雷诺现象的严重程度及对日常生活、睡眠等的影响, 帮助评估治疗前后的效果<sup>[26]</sup>。

### 3.5 肉毒毒素治疗雷诺现象的临床研究

2004 年 Sycha 等首次报道了 A 型肉毒毒素在难治性雷诺现象治疗中的应用, 研究中 1 例合并混合性结缔组织病的 19 岁女性患者, 随机注射左手的食指、中指及右手的食指、小指, 注射后采用视觉模拟量表(Visual analogue scale, VAS)和 LDI 进行评估, 1 周后随访发现, 治疗手指的疼痛(治疗前 VAS 8 分与治疗后 VAS 5 分)、僵硬(治疗前 VAS 7 分与治疗后 VAS 4 分)、麻木(治疗前 VAS 6 分与治疗后 VAS 4 分)改善, 6 周后浅表皮肤血流情况改善明显( $P < 0.004$ )。此外, 对未治疗手指也产生了一定的影响<sup>[27]</sup>。随后多项临床研究证明局部注射肉毒毒素后患者手指温度升高、血流改善、甚至溃疡愈合<sup>[28-29]</sup>, 而其中基于局部注射 A 型肉毒毒素治疗我国人群雷诺现象的报道较少, 2015 年 Zhang 等人在中国进行了一项回顾性研究, 纳入 10 例患有顽固性疼痛、对保守治疗无效的雷诺患者, 在超声引导下注射肉毒毒素, 6 个月的随访发现患者手指动脉的血流速度及皮肤温度等显著改善( $P < 0.01$ ), 且除了注射时的疼痛外无 1 例手无力等并发症发生<sup>[11]</sup>。以上多为小样本、回顾性研究且缺乏对照。另外, 各种研究的注射方法、部位、剂量及评价手段不尽相同, 注射部位的选择有的在手指局部, 有的选择在掌浅弓、尺、桡动脉周围, 有的沿着神经血管束等, 且大多采用手掌入路注射肉毒毒素。有研究表明, 此种入径注射后并发症尤其是手无力的发生率可高达 27%<sup>[8]</sup>。2017 年 Bel-lo 及其同事针对硬皮病合并雷诺现象的患者局部注射肉毒毒素治疗设计了随机、双盲、安慰剂对照研究, 共纳入了 40 例患者, 其中 25 例为局限性硬皮病, 15 例为弥漫性硬皮病, 患者其中一只手接受 BTX-A(50 U 溶于 2.5 mL 无菌生理盐水), 另一只手接受同等剂量无菌生理盐水, 采用手背部进针的方法, 共 7 个注射位点, 注射后进行双手自身对照, 1 个月随访时发现 2 组的血流改变之间有统计学差异, 但 4 个月随访时却无统计学差异, 这是目前为止样本量最大的研究<sup>[26]</sup>, 与既往研究结果有所不同, 这提供了 1 个新思路。2019 年 Dhaliwal 团队同样采取了手背部进针方式, 纳入了 40 例患者, 含有弥漫性硬皮病及局限性硬皮病各 20 例, 分别在两只手的 5 个神经血管束旁进行等量注射, 6 周后随访发现 88% 患者症状有所改善包括疼痛、肿胀及颜色变化, 且注射后 12 周仍有明显的效果( $P < 0.05$ ), 弥漫性及局限性硬皮病患者之间结果并无显著差异, 且无 1 例患者报道有手无力等并发症<sup>[8]</sup>。这两项研究在肉毒毒素注射方法、每个部位注射剂量及随访时间上有所不同, 为我们提供了不同的注射技术、剂量和注射部位的参考。另外, 目前关于肉毒毒素治疗雷诺现

象的研究中患者多为成人,很少涉及儿童,2020年首次报道了肉毒毒素局部注射治疗在儿童脚趾雷诺现象中的应用<sup>[30]</sup>,1例有3年硬皮病史的15岁女孩,其患病脚趾在注射肉毒毒素后第1周疼痛即完全缓解,4周后随访发现溃疡基本好转,跟踪随访后未见溃疡复发情况。另外,临床上应用最多的是A型肉毒毒素,2017年一项前瞻性、单盲研究共纳入45例合并硬皮病的雷诺患者,随机分为4组:对照组及不同剂量B型肉毒毒素治疗组,这是B型肉毒毒素在雷诺现象中的首次应用,注射后4周随访时发现治疗组的VAS评分和RCS评分显著低于对照组,同时指出B型肉毒毒素在自主神经调节方面可能比A型更有效<sup>[6]</sup>。目前研究提示肉毒毒素治疗雷诺现象可能是一种简单、微创、经济有效的治疗方法,在治疗成人或儿童RP的效果需更多患者、更多研究证实。

#### 4 小 结

雷诺现象是一种自身免疫性疾病,部分患者病程呈自限性,尚缺乏统一有效治疗方法。近年来肉毒毒素局部注射治疗作为一种成本小、不良反应少的治疗方法显示出光明的前景,国内外多项临床研究均发现治疗后能使患者手指血流改善、疼痛缓解及帮助溃疡愈合,但治疗的剂量、注射部位及疗效尚存在争议,且其作用时间较短暂、需反复注射、对合并严重硬皮病患者的治疗效果欠佳等的方面也提示我们在治疗方法选择上需结合患者的个体情况及意愿综合考虑。无论A型和B型肉毒毒素,在治疗成人及儿童雷诺现象方面尚缺乏大规模随机、双盲、安慰剂对照研究,尚需更多患者、更多研究来证明其可行性及有效性。

#### 参 考 文 献

- [1] Stringer T, Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(4): 498-507.
- [2] Neumeister MW. The role of botulinum toxin in vasospastic disorders of the hand[J]. Hand Clin, 2015, 31(1): 23-37.
- [3] Fardoun MM, Nassif J, Issa K, et al. Raynaud's phenomenon: a brief review of the underlying mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 438.
- [4] Munir S, Freidin MB, Brain S, et al. Association of raynaud's phenomenon with a polymorphism in the NOS1 gene[J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0196279.
- [5] Vihlborg P, Graff P, Hagenbjörk A, et al. Serum metabolites in Hand-Arm vibration exposed workers[J]. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2020, 62(7): 460-465.
- [6] Motegi S, Uehara A, Yamada K, et al. Efficacy of botulinum toxin B injection for raynaud's phenomenon and digital ulcers in patients with systemic sclerosis[J]. Acta Derm Venereol, 2017, 97(7): 843-850.
- [7] Habib SM, Brenninkmeijer E, Vermeer MH, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of Raynaud's phenomenon[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14182.
- [8] Dhaliwal K, Griffin MF, Salinas S, et al. Optimisation of botulinum toxin type a treatment for the management of Raynaud's phenomenon using a dorsal approach: a prospective case series[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(12): 3669-3676.
- [9] Asad U, Austin B, Tarbox M, et al. Botulinum toxin in the Long-Term treatment of refractory raynaud's phenomenon[J]. J Drugs Dermatol, 2019, 18(9): 943-945.
- [10] 张小龙汤建平靳令经. A型肉毒毒素治疗雷诺现象一例[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(9): 646-647.
- [11] Zhang X, Hu Y, Nie Z, et al. Treatment of raynaud's phenomenon with botulinum toxin type a[J]. Neurol Sci, 2015, 36(7): 1225-1231.
- [12] Motegi S, Sekiguchi A, Saito S, et al. Successful treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis patients with botulinum toxin B injection: Assessment of peripheral vascular disorder by angiography and dermoscopic image of nail fold capillary[J]. J Dermatol, 2018, 45(3): 349-352.
- [13] Zebryk P, Puszczewicz MJ. Botulinum toxin A in the treatment of Raynaud's phenomenon: a systematic review[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(4): 864-870.
- [14] Grando S, Zachary CB. The non-neuronal and nonmuscular effects of botulinum toxin: an opportunity for a deadly molecule to treat disease in the skin and beyond[J]. Br J Dermatol, 2018, 178(5): 1011-1019.
- [15] Deltombe T, Lejeune T, Gustin T. Botulinum toxin type A or selective neurotomy for treating focal spastic muscle overactivity? [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2019, 62(4): 220-224.
- [16] 肉毒毒素治疗应用专家组. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国肉毒毒素治疗应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(10): 779-786.
- [17] Neumeister MW, Webb KN, Romanelli M. Minimally invasive treatment of Raynaud phenomenon: the role of botulinum type A[J]. Hand Clin, 2014, 30(1): 17-24.
- [18] Segreto F, Marangi GF, Cerbone V, et al. The role of botulinum toxin a in the treatment of raynaud phenomenon[J]. Ann Plast Surg, 2016, 77(3): 318-323.
- [19] Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, et al. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The Tower study[J]. Neurology, 2017, 88(14): 1321-1328.
- [20] Zhou Y, Liu Y, Hao Y, et al. The mechanism of botulinum A on Raynaud syndrome[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 1905-1915.
- [21] Wu X, Zhang Y, Chen L, et al. BTX-A promotes expression of Angiogenesis-Associated genes in human umbilical vein endothelial cells[J]. DNA Cell Biol, 2020, 39(12): 2154-2165.
- [22] 汪海洋, 张一凡, 孙建明. 雷诺综合征的诊治进展[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2721-2724.
- [23] Hughes M, Allanore Y, Chung L, et al. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(4): 208-221.
- [24] Lobb DC, Pierce J, Perry M, et al. The use of ultrasound guidance for the treatment of raynaud disease of the hand with botulinum toxin[J]. Ann Plast Surg, 2020, 84(6S Suppl 5): S386-S388.
- [25] 王芳, 李曼, 杜鹃等. 甲皱襞毛细血管镜在自身免疫性皮肤病中的应用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2020: 1-15.
- [26] Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The therapeutic efficacy of botulinum toxin in treating Scleroderma-Associated

raynaud's phenomenon; a randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled clinical trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(8): 1661-1669.

- [27] Sycha T, Graninger M, Auff E, et al. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study[J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(4): 312-313.
- [28] Wang L, Lei QS, Liu YY, et al. A case report of the beneficial effects of botulinum toxin type A on Raynaud phenomenon in a patient with lung cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e5092.

[29] Nagarajan M, McArthur P. Targeted high concentration botulinum toxin A injections in patients with Raynaud's phenomenon: a retrospective single-centre experience[J]. *Rheumatol Int*, 2020; 1-7.

[30] Quintana Castaneda Lucía FRMM. Ischemic ulcers of the toes secondary to Raynaud's phenomenon in a child successfully treated with botulinum toxin[J]. *Pediatr Dermatol*, 2020, 37(4): 1-3.

(2020-08-09 收稿)

(上接第 477 页)

- [20] Fulga TA, Elson-Schwab I, Khurana V, et al. Abnormal bundling and accumulation of F-actin mediates tau-induced neuronal degeneration in vivo[J]. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(2): 139-148.
- [21] Rahman T, Davies DS, Tannenberg RK, et al. Cofilin rods and aggregates concur with Tau pathology and the development of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 42(4): 1443-1460.
- [22] Arsenault D, Dal-Pan A, Tremblay C, et al. PAK inactivation impairs social recognition in 3xTg-AD mice without increasing brain deposition of Tau and A $\beta$ [C]. *Society for Neuroscience*, 2013, 33(26): 10729-10740.
- [23] Mendoza-Naranjo A, Contreras-Vallejos E, Henriquez DR, et al. Fibrillar amyloid- $\beta$ 1-42 modifies actin organization affecting the cofilin phosphorylation state: a role for Rac1/cdc42 effector proteins and the slingshot phosphatase[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29(1): 63-77.
- [24] Davis RC, Marsden IT, Maloney MT, et al. Amyloid beta dimers/trimers potently induce cofilin-actin rods that are inhibited by maintaining cofilin-phosphorylation[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6(1): 10.
- [25] Y H, Wu, E, et al. AmyloidInduces the morphological neurodegenerative triad of spine loss, dendritic simplification, and neuritic dystrophies through calcineurin activation[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(7): 2636-2649.
- [26] Wang Y, Shibasaki F, Mizuno K. Calcium signal-induced cofilin dephosphorylation is mediated by Slingshot via calcineurin[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(13): 12683-12689.
- [27] Tang W, Zhang Y, Xu W, et al. A PLC $\beta$ /PI3K $\gamma$ -GSK3 signaling pathway regulates cofilin phosphatase slingshot2 and neutrophil polarization and chemotaxis[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(6): 1038-1050.
- [28] Manterola L, Hernando-Rodríguez M, Ruiz A, et al. 1-42  $\beta$ -amyloid peptide requires PDK1/nPKC/Rac 1 pathway to induce neuronal death[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(1): e219.
- [29] Deng Y, Wei J, Cheng J, et al. Partial amelioration of synap-

tic and cognitive deficits by inhibiting cofilin dephosphorylation in an animal model of alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(4): 1419-1432.

- [30] Grace EA, Rabiner CA, Busciglio J. Characterization of neuronal dystrophy induced by fibrillar amyloid beta; implications for Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2002, 114(1): 265-273.
- [31] Woo J AA, Liu T, Fang CC, et al. Activated cofilin exacerbates tau pathology by impairing tau-mediated microtubule dynamics[J]. *Communications Biology*, 2019, 2(1): 1-15.
- [32] Whiteman IT, Gervasio OL, Cullen KM, et al. Activated actin-depolymerizing factor/cofilin sequesters phosphorylated microtubule-associated protein during the assembly of alzheimer-like neuritic cytoskeletal striations[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(41): 12994-13005.
- [33] Zhong Z, Grasso L, Sibilla C, et al. Prion-like protein aggregates exploit the RHO GTPase to cofilin-1 signaling pathway to enter cells[J]. *EMBO J*, 2018, 37(6): e97822.
- [34] Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35(1): 369-389.
- [35] Liu T, Woo JA, Yan Y, et al. Dual role of cofilin in APP trafficking and amyloid- $\beta$  clearance[J]. *FASEB J*, 2019, 33(12): 14234-14247.
- [36] Qasim A, Zahoor AS. Cofilin mediates LPS-Induced microglial cell activation and associated neurotoxicity through activation of NF- $\kappa$ B and JAK-STAT pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(2): 1676-1691.
- [37] Rasmussen I, Pedersen LH, Byg L, et al. Effects of F/G-actin ratio and actin turn-over rate on NADPH oxidase activity in microglia[J]. *BMC Immunol*, 2010, 11(1): 44.
- [38] Shaw AE, Bamburg JR. Peptide regulation of cofilin activity in the CNS: A novel therapeutic approach for treatment of multiple neurological disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175(6): 17-27.

(2020-12-25 收稿)