

DOI: 10.13376/j.cblls/2017050

文章编号: 1004-0374(2017)04-0380-06

Cofilin在疾病中的研究进展

汪 阳, 赵淑玲, 丁 冬, 汤立军*

(中南大学生命科学学院医学遗传学国家重点实验室, 长沙 410078)

摘 要: Cofilin 是一种肌动蛋白结合蛋白, 属于肌动蛋白解聚因子家族成员, 普遍存在于真核细胞。它与肌动蛋白微丝 (F-actin) 结合, 调节 F-actin 的解聚和重构。Cofilin 具有多种生物学功能, 如参与肌动蛋白骨架重组、核转运、胞质分裂以及心血管生成等。在应激条件下, cofilin 可通过相应作用通路进行调节, 改变细胞的功能。Cofilin 在多种疾病如肿瘤、神经系统性疾病、血管性疾病、感染性疾病等的发生与发展中都起到了非常重要的作用。

关键词: cofilin; 肌动蛋白微丝; 疾病

中图分类号: Q51; R34 **文献标志码:** A

Research progress of cofilin in diseases

WANG Yang, ZHAO Shu-Ling, DING Dong, TANG Li-Jun*

(The State Key Laboratory of Medical Genetics, School of Life Sciences,
Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Cofilin is a kind of actin-binding protein. It belongs to the family member of actin depolymerization factors which ubiquitously exists in eukaryotic cells. Cofilin binds to actin filament (F-actin) and mediates the depolymerization and reorganization of F-actin. It has a variety of biological functions, such as involvement in the restructuring of actin cytoskeleton, nuclear transfer, cytokinesis as well as the formation of cardiovascular system and so on. Cofilin can mediate the function of the cells through the corresponding pathway with environmental stress. Cofilin plays a pivotal role in the occurrence and development of many kinds of diseases such as cancer, neurological diseases, vascular diseases, infectious diseases.

Key words: cofilin; F-actin; diseases

Cofilin 是一种肌动蛋白结合蛋白, 能够与肌动蛋白微丝 (F-actin) 结合, 调节 F-actin 的解聚和重构, 在细胞骨架重塑过程中起着非常重要的作用^[1]。Cofilin 家族成员具有结构相似性和序列保守性, 均由一个折叠结构构架而成, 折叠结构包括 5 个 α 螺旋、5 个 β 折叠和 C 末端的一个短 β 链, 其中第 98 位天冬氨酸和第 133 位组氨酸之间搭成一个分子盐桥来稳定分子结构, 并为其活性提供适宜的 pH 环境^[2]。目前研究表明, 在人和小鼠中发现有 2 种 cofilin 蛋白, 分别为 cofilin-1 和 cofilin-2, 其中 cofilin-1 (n-cofilin) 主要在非肌肉组织中表达, 尤其是脑和肝; cofilin-2 (m-cofilin) 主要在肌肉组织中表达, 包括骨骼肌和心肌等^[3]。

1 Cofilin的基本生物学功能

肌动蛋白是真核细胞中最丰富的蛋白质, 维持着细胞的形态和内部构造, 并参与多项重要生理活动, 如细胞器运动, 细胞迁移、黏附、内吞、分泌以及收缩环形成, 细胞外基质聚合, 参与胚胎发生、器官形成、血管新生、神经构建、肿瘤转移、免疫反应等^[4]。正常细胞肌动蛋白的重组主要依赖于

收稿日期: 2016-06-30; 修回日期: 2016-08-10

基金项目: 中南大学教师基金项目(2014JSJJ034); 中南大学2015年实验室研究项目(201521); 国家级大学生创新创业训练计划(201410533103)

*通信作者: E-mail: tljxie@csu.edu.cn

cofilin 完成, cofilin 在调控细胞骨架的装配和拆卸过程中发挥着关键作用。在细胞内, cofilin 可结合和解聚 F-actin, 抑制肌动蛋白单体 (G-actin) 的聚合, 增强肌动蛋白丝转换, 使细胞与细胞外基质的黏附发生变化, 从而提高细胞的运动和迁移能力^[5]。Cofilin 通过切割 F-actin 与肌动蛋白单体结合, 调节微丝长度、极性、稳定性和三维结构, 并将 F-actin 与细胞质和细胞膜的其他成分连接, 以完成多种细胞功能。

Cofilin 活性受自身磷酸化和去磷酸化调控, 其中第 3 位丝氨酸残基 (Ser3) 磷酸化可使 cofilin 蛋白失活, 从而提高肌动蛋白丝稳定性^[1]。LIM 激酶 (LIM kinases, LIMKs) 和睾丸状蛋白激酶 (testicular protein kinases, TESKs) 对 cofilin 的 Ser3 有高度亲和力, 能特异地将 Ser3 位点磷酸化, 使 cofilin 失去活性^[6]。LIMKs 是位于 Rho 家族下游的激酶, Rho-GTPases Rho、Rac 和 Cdc42 是肌动蛋白和微管蛋白 (Tubulin) 细胞骨架的重要调节因子。它们可以通过效应激酶 Rho (ROCK) 和 p21 活性激酶 (PAK) 活化 LIMK, 因此, Rho/ROCK/LIMK/cofilin 被认为是调节 cofilin 活性的重要信号途径。Slingshot 家族磷酸酶 (SSH) 和 HAD 家族 chronophin (CIN) 又可以将 p-cofilin 去磷酸化, 使其恢复活性, 另外丝氨酸磷酸酶 PP1 和 PP2A 也能完成 p-cofilin 去磷酸化^[7]。此外, 相关研究表明, cofilin 对肌动蛋白丝的调控主要依赖于 cofilin 蛋白与肌动蛋白的相对浓度。当 cofilin/actin 比值偏低 ($K_D < 1/100$) 时, 会导致 F-actin 持续被切割; 当 cofilin/actin 比值偏高 ($1/10 < K_D < 1/2$) 时, 可导致 F-actin 短暂而快速的切割, 随后使得肌动蛋白微丝以扭曲的状态稳定存在。在体外, 当 cofilin/actin 超过一定阈值, cofilin 可通过剪切成型使微丝聚集成核, 失去解聚和切割功能^[8]。Van Troys 等^[9] 研究表明, cofilin 在浓度很高的情况下会结合成不同聚体, 且这些聚体不具备解聚 F-actin 的功能。同时, 细胞内 Ca^{2+} 释放、pH 值改变、磷酸肌醇和肌球蛋白原等也对 cofilin 功能有调控作用^[10-11]。

2 Cofilin与疾病

Cofilin 不仅在调节 actin 的动力平衡中起到非常重要的作用, 而且与多种疾病的发生发展密切相关。

2.1 Cofilin与常见肿瘤

肿瘤是严重危害人类健康的重要疾病, 肿瘤转移是一个涉及生物化学和力学的复杂过程, 肿瘤细

胞的迁移和侵袭能力是影响肿瘤转移的主要因素。Zhou 等^[12] 在卵巢癌相关研究中发现, 大量卵巢癌患者癌组织中 cofilin 的表达水平明显高于正常组织, 且 cofilin 过表达加速了卵巢癌恶化。Nishimura 等^[13] 研究发现, cofilin-1 可预测早期卵巢癌治疗成功者的预后, cofilin-1 表达低的患者生存期要长于 cofilin-1 表达高的患者。另外, Chen 等^[14] 研究表明, 在卵巢癌细胞中敲除 LIMK1 或上调 miR-138 可抑制卵巢癌恶化, 上调 miR-138 可阻断 LIMK1/cofilin/p-cofilin 信号通路, 从而抑制卵巢癌的侵袭与转移, 这为卵巢癌治疗提供了新的方向。Cofilin 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 的侵袭中也起到一定的调控作用, Kang 等^[10] 研究发现, 提高 cofilin-1 的表达水平可抑制 NSCLC 的生长和迁移, 同时, 细胞的运动与侵袭能力也明显受到抑制。骨桥蛋白 (OPN) 可通过激活 FAK/PI3K/AKT/ROCK 通路抑制 cofilin-1 的表达, 促进板状伪足形成, 从而加速 NSCLC 的侵袭和转移。Tsai 等^[15] 提高 NSCLC 细胞系 H1299 中 cofilin-1 的表达水平后, miR-let-7b 与 miR-let-7e 的表达量明显增加, 细胞迁移和侵袭能力受到抑制, 用锁核酸 (LNA) 技术敲除 miR-let-7b 与 miR-let-7e 又可以重新恢复细胞的迁移和侵袭能力, 表明 miR-let-7 参与了 cofilin-1 对肿瘤细胞迁移和侵袭能力的调节。另外, 在 NSCLC 细胞系中, cofilin-1 的表达与其耐药性呈正相关^[16]。Lu 等^[17] 在有关前列腺癌的研究中发现, 70.3% 的前列腺癌患者的癌细胞胞质中 cofilin-1 呈过表达, 与 cofilin-1 缺失的患者相比, cofilin-1 过表达患者的存活率明显降低。Cai 等^[18] 发现, miR-23a 可通过抑制 PAK6/LIMK1/cofilin 通路阻碍应力纤维和 F-actin 的形成, 进而影响前列腺癌细胞的迁移和侵袭。在星形细胞瘤患者体内, 孕酮可通过调节 cofilin/p-cofilin 比值促进恶性星形细胞瘤的迁移和入侵^[19]。

目前, cofilin 对肿瘤的作用机制逐渐得到广泛和深入的研究, 为临床肿瘤治疗方案提供了多方面的理论依据和方向。根据对 cofilin 与多项肿瘤的研究, 通过相应的化学药物或生物技术可调控 cofilin 对肿瘤的作用机制, 从而提高肿瘤治疗效率。其中有研究发现, cofilin 表达量与肿瘤患者的化疗效果相关, 抑制 cofilin-1 的表达可增强肿瘤对化疗药物的敏感性。Zhou 等^[20] 发现, 二烯丙基二硫 (DADS) 可通过下调 Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-ADF/cofilin 信号通路抑制直肠癌细胞的迁移和侵袭能力。Nakashima 等^[21] 发现, 用 100 nmol/L 的葫芦素 E 和

I 处理肿瘤细胞后,可以浓度依赖的方式抑制 cofilin 磷酸化,增加 cofilin 对 F-actin 的解聚活性,从而抑制肿瘤细胞扩散。由此, cofilin 有望成为预测肿瘤转移和预后的临床靶标,用来开发以其为治疗靶点的新型药物。

2.2 Cofilin与神经系统疾病

细胞骨架在突触生长及突触之间的相互联系中发挥重要作用,而 cofilin 作为中枢神经细胞重要的肌动蛋白解聚因子,其与神经退行性疾病及脑老化密切相关。有研究显示,记忆力消退与大脑皮层的突触丢失有关^[22]。Calabrese 等^[23]发现脑老化伴随着大脑皮层 cofilin 聚集,同时,突触密度也明显降低,提示 cofilin 聚集是大脑皮层突触丢失的原因之一。Rho GTPase 是 cofilin 上游重要的效应分子,其活性影响下游 cofilin 功能,有氧运动可调节 Rho/cofilin 信号,抑制 Rho GTPase 家族酶 RhoA 活性,阻止皮层 cofilin 过度聚集,从而防止皮层神经元突触丢失^[24]。

大脑皮层突触丢失和线粒体功能紊乱是阿尔兹海默症(AD)常见的病理特征^[25]。有研究表明,大脑皮层 cofilin 的聚集与突触丢失和线粒体功能紊乱呈正相关。在 AD 初期, β 淀粉样蛋白(amyloid- β protein, A β)的累积与突触和线粒体损伤有关,A β 42 寡聚物可与中、低活性的 β 1-integrin 结合,最终通过激活 SSH-1 提高 cofilin 活性;如果 β 1-integrin 缺失,则会抑制 A β 42 寡聚物对 cofilin 的激活作用,反过来 cofilin 也是 A β 42 寡聚物降低细胞表面 β 1-integrin 表达所必需的;提示 β 淀粉类蛋白(A β)通过 β 1-integrin-SSH1-cofilin 通路参与 AD 患者线粒体和突触功能紊乱的调节^[26]。Bamburg 和 Bernstein^[27]发现肌动蛋白细胞骨架动态重构形成的棒状神经炎夹杂物可能与多种神经退行性功能障碍相关。在应激条件下,神经元中的 cofilin 可被氧化形成二聚体以稳定 cofilin-actin 的棒状结构,这些棒状结构通过降低 cofilin 浓度引起突触功能异常,打乱正常的肌动蛋白功能和物质运输,加重线粒体上膜蛋白的丢失。在 AD 患者中,细胞杆状细丝 ADF/cofilin-actin 复合物的量有明显增加。由此, cofilin-actin 棒状结构可作为 AD 潜在的药物作用靶点进行进一步研究。另外,也有研究发现,朊病毒蛋白参与了 β 淀粉类蛋白和促炎细胞因子诱导的神经元 cofilin-actin 棒状结构的形成^[28]。

神经性疼痛由神经系统发生损伤或功能障碍引起。Wang 和 Zhou^[29]发现,肌动蛋白骨架的重塑与

神经元的可塑性和疼痛相关。Qiu 等^[30]研究发现,坐骨神经长期压缩受损后,Rho/LIMK/cofilin 通路可被激活,产生疼痛信号和长期性的神经疼痛。辛伐他汀可显著降低膜/胞质 Rho 的比例,通过抑制 RhoA/LIMK/cofilin 信号通路的活性来减轻因长期压缩受损而导致的神经性疼痛。

在小鼠的皮层神经元遭受氧化缺糖损伤时,敲除 cofilin-1 可抑制线粒体迁移和 caspase3 表达,促进神经元发育。通过磷酸化或药理抑制 cofilin-1 的活性可以防止神经元兴奋性中毒死亡^[31-33]。

2.3 Cofilin与血管性疾病

血管平滑肌细胞迁移是高血压血管重塑、动脉粥样硬化等心血管疾病发生发展的重要环节和起始步骤,而 cofilin 对骨架蛋白的调控是细胞迁移的物质基础^[34-35]。由此推测, cofilin 对骨架蛋白的调控参与了心血管疾病的发生和发展。

Zhong 等^[36]研究发现, cofilin 表达水平与主动脉血管壁肥厚相关联,在自发高血压小鼠的治疗中,血管紧张素 II (Ang II)受体拮抗剂替米沙坦通过抑制细胞外信号调节激酶(ERK1/2)和 Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的磷酸化作用降低 cofilin 表达水平,从而缓解血管肥大症状。凝血酶可通过控制 SSH-1L 来调节 cofilin 表达,进而改变肌动蛋白骨架。Cofilin 活性与血脑屏障的渗透有关,可作为出血性中风和缺血性中风的药物作用靶点^[37]。

核转录因子 NF- κ B 的炎性调节在高血压肾病变的发病机理中起到关键作用,细胞骨架重塑是激活 NF- κ B 的必要条件, cofilin-1 可通过剪接肌动蛋白丝促进细胞骨架重塑。Wang 等^[38]研究发现,在高血压肾病变小鼠肾脏中, cofilin-1 磷酸化水平明显升高, NF- κ B 活性以及下游趋化因子 MCP1、IL-1 β 的表达也有所增加,导致高血压肾病变小鼠中小管间质性炎性的渗透。用 shRNA 敲除 cofilin-1 可抑制 Rel/p65 的核转运,同时, MCP1 与 IL-1 β 的表达也会受到抑制。由此表明, cofilin-1 可通过调节 NF- κ B 核转运以及下游炎性细胞因子的表达参与高血压肾病变。

Kumar 等^[39]发现,抑制 Pak1 下游 cofilin 是肌动蛋白聚合产生板状伪足和丝状伪足的必要条件。在人类视网膜微血管的内皮细胞中, p38MAPK-Pak1 信号通路下游的 cofilin 磷酸化可促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导的 F-actin 应力纤维的形成、迁移、增殖、出芽

以及小管生成, 同时, 也发现 *cofilin* 在组织缺氧诱导顶端细胞和视网膜新血管生成中也起到一定的调节作用。因此, *p38MAPK-Pak1-cofilin* 信号通路可通过调节细胞骨架的重塑提高内皮细胞的迁移和增殖能力, 促进顶端细胞的形成和出芽, 最终促进视网膜血管的新生。

2.4 Cofilin与感染性疾病

病原微生物侵入宿主细胞引发感染的过程依赖于宿主细胞内肌动蛋白骨架的重构, 其中 *cofilin* 是细胞内主要的肌动蛋白解聚因子, 参与了病原微生物的感染过程。病毒可激活宿主细胞内相关的信号通路, 通过调控 *cofilin* 表达来调节肌动蛋白骨架的重组。

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 可通过调节肌动蛋白的踏车行为和细胞骨架的重构促进病毒进入宿主细胞。在 HIV 进入 T 细胞的初期, *cofilin* 可被磷酸化失活, 从而促进肌动蛋白丝的重组, 随后 *cofilin* 很快又被活化以促进病毒的入核及复制^[40-41]。Anand 等^[42]发现, 破坏 *cofilin* 磷酸化循环可有效抑制 HIV 感染, 如 HIV 病毒包膜糖蛋白 gp120 可激活 *Rac1/LIMK/cofilin* 信号通路从而促进肌动蛋白的聚合, *Slit2N* 可抑制此通路从而阻碍 HIV-1 病毒入侵。Zheng 等^[43]在研究中发现, I 型单纯疱疹病毒 (HSV-1) 在侵袭神经系统引起病变的过程中, 肌动蛋白骨架和 *cofilin* 磷酸化水平会发生相应变化。Xiang 等^[44]发现, 在 HSV-1 感染早期, F-actin 与 *cofilin-1* 的浓度升高, 在后期两者浓度降低, 表明在 HSV-1 感染过程中 *cofilin-1* 参与调节肌动蛋白双向动力学。在感染早期, 敲除 *cofilin-1* 可促进 F-actin 聚合, 抑制 HSV-1 入侵; 而提高 *cofilin-1* 表达水平不会影响 F-actin 聚合和病毒入侵, 却能抑制细胞内病毒复制。张常建等^[45]发现, HSV-1 感染犬肾细胞 II (MDCK II) 时可通过激活 *Cdc42 Rac1* 通路诱导 *cofilin* 表达改变从而引发感染。Hu 等^[46]发现, 传染性肠胃炎病毒 (TGEV) 的纤突蛋白可与表皮生长因子受体 (EGFR) 相结合, 激活下游的磷酸肌醇-3-羟激酶 (PI3K), 通过 *Rac1/Cdc42 GTPases* 促进 *cofilin* 磷酸化和 F-actin 聚合, 提示 EGFR 和 PI3K 的表达可抑制 TGEV 入侵。

肺巨噬细胞是抵御微生物入侵的主要防护屏障。Morato-Marques 等^[47]发现, *cofilin* 可通过调节巨噬细胞骨架的重排参与其对病原体的识别以及对真菌的摄取与杀伤。Serezani 等^[48]发现, 巨噬细胞吞噬白色念珠菌时, PTEN 同源性磷酸酶调节脂质

介质前列腺素 E2(PGE2) 对 *cofilin-1* 的激活, 而 PGE2 表达过量将伴随免疫抑制效应, 提示 PTEN 可通过 PGE2 激活 *cofilin-1*, 从而导致抗真菌的防御屏障受损, 进而提高真菌对宿主细胞的入侵效率。另外, 鸟类结核分枝杆菌 (*M. avium*) 感染巨噬细胞后, 巨噬细胞所分泌的外泌体中 *cofilin-1* 的表达水平明显升高, 相反, β -actin 的量显著降低; *cofilin-1* 通过调节巨噬细胞的骨架结构促进巨噬细胞发生凋亡, 最终提高巨噬细胞抵御 *M. avium* 的能力^[49-50]。在牙龈卟啉单胞菌感染牙龈上皮细胞的过程中, 牙龈卟啉单胞菌生成的丝氨酸磷酸酶 (SerB) 可使 p-cofilin 去磷酸化, 进而提高其入侵效率^[51]。在机械力诱导骨性关节炎 (OA) 发生的早期, *cofilin* 在软骨细胞中呈过表达, 经过低强度激光治疗后, *cofilin* 的表达水平明显降低^[52]。*cofilin* 基因及蛋白表达不仅与骨性关节炎早期软骨细胞生物学特性相关, 而且还参与调控骨性关节炎的发病机制^[53]。用低浓度的瘦素刺激骨性关节炎软骨细胞后, 细胞内 *cofilin* 蛋白总量和 p-cofilin 含量均明显增加, 在后期 p-cofilin/*cofilin* 值迅速增大, *cofilin* 对 F-actin 的解聚作用明显受到抑制, 表明瘦素通过 Rho-ROCK-LIMK-cofilin 信号通路引起细胞骨架结构改变^[54]。

3 展望

作为调节细胞骨架动态平衡的关键因子, *cofilin* 成为研究多种疾病发生发展机制的热点。近年来, 经过科研工作者不断探索, *cofilin* 的结构、功能、作用机理以及一系列生物学效应已得到深入研究。目前 *cofilin* 在肿瘤方面的研究相比其他疾病要成熟, 其研究成果已应用于临床药物开发, 并且对肿瘤患者化疗效果的评估和预后也具有一定指导意义。*Cofilin* 与其他疾病的关系也处于不断地探索发现中。总之, 多种疾病的发生和预后均与 *cofilin* 对肌动蛋白的调控作用息息相关, 如调控肿瘤细胞凋亡和线粒体自噬^[55]、神经元突触生长^[56]以及参与血管平滑肌细胞重塑^[57]等。另外, *cofilin* 对疾病的调控与 miRNA 的研究逐渐受到重视, 但在免疫信号方面的研究较少; 而且在疾病调控过程中, *cofilin* 与其他肌动蛋白骨架重排的调控分子, 如 ADF、肌动蛋白相关蛋白 2/3 复合物 (Arp2/3) 的相互作用还有待进一步研究。总之, 可以通过结合与 *cofilin* 相关联的影响因素进一步阐明其对疾病的调控机制, 为疾病病因研究提供新思路, 为新药开发和疾病治疗提供理论基础和指导方向。

[参 考 文 献]

- [1] Elam WA, Kang H, De La Cruz EM. Biophysics of actin filament severing by cofilin. *FEBS Lett*, 2013, 587: 1215-9
- [2] Plattner H. Membrane trafficking in protozoa: SNARE proteins, H⁺-ATPase, actin, and other key players in ciliates. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2010, 280: 79-184
- [3] Rust MB. Novel functions for ADF/cofilin in excitatory synapses-lessons from gene-targeted mice. *Commun Integr Biol*, 2015, 8: e1114194
- [4] Blain EJ. Involvement of the cytoskeletal elements in articular cartilage homeostasis and pathology. *Int J Exp Pathol*, 2009, 90: 1-15
- [5] Ono S, Minami N, Abe H, et al. Characterization of a novel cofilin isoform that is predominantly expressed in mammalian skeletal muscle. *J Biol Chem*, 1994, 269: 15280-6
- [6] Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation. *Cell Signal*, 2013, 25: 457-69
- [7] Müller CB, Bastiani M, Becker M, et al. Potential crosstalk between cofilin-1 and EGFR pathways in cisplatin resistance of non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 3531-9
- [8] Bernstein BW, Bamburg JR. ADF/Cofilin: a functional node in cell biology. *Trends Cell Biol*, 2010, 20: 187-95
- [9] Van Troys M, Huyck L, Leyman S, et al. Ins and outs of ADF/cofilin activity and regulation. *Eur J Cell Biol*, 2008, 87: 649-67
- [10] Kang CG, Han HJ, Lee H, et al. Rho-associated kinase signaling is required for osteopontin-induced cell invasion through inactivating cofilin in human non-small cell lung cancer cell lines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25: 1956-60
- [11] Bravo-Cordero JJ, Magalhaes MA, Eddy RJ, et al. Functions of cofilin in cell locomotion and invasion. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 405-15
- [12] Zhou J, Wang Y, Fei J, et al. Expression of cofilin 1 is positively correlated with the differentiation of human epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*, 2012, 4: 1187-90
- [13] Nishimura S, Tsuda H, Kataoka F, et al. Overexpression of cofilin 1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy. *Hum Pathol*, 2011, 42: 516-21
- [14] Chen P, Zeng M, Zhao Y, et al. Upregulation of Limk1 caused by microRNA-138 loss aggravates the metastasis of ovarian cancer by activation of Limk1/cofilin signaling. *Oncol Rep*, 2014, 32: 2070-6
- [15] Tsai C, Lin L, Wang C, et al. Over-expression of cofilin-1 suppressed growth and invasion of cancer cells is associated with up-regulation of let-7 microRNA. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 851-61
- [16] Becker M, De Bastiani MA, Müller CB, et al. High cofilin-1 levels correlate with cisplatin resistance in lung adenocarcinomas. *Tumor Biol*, 2014, 35: 1233-8
- [17] Lu LI, Fu NI, Luo XU, et al. Overexpression of cofilin 1 in prostate cancer and the corresponding clinical implications. *Oncol Lett*, 2015, 9: 2757-61
- [18] Cai S, Chen R, Li X, et al. Downregulation of microRNA-23a suppresses prostate cancer metastasis by targeting the PAK6-LIMK1 signaling pathway. *Oncotarget*, 2015, 6: 3904
- [19] Piña-Medina AG, Hansberg-Pastor V, González-Arenas A, et al. Progesterone promotes cell migration, invasion and cofilin activation in human astrocytoma cells. *Steroids*, 2016, 105: 19-25
- [20] Zhou Y, Su J, Shi L, et al. DADS downregulates the Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-ADF/cofilin signaling pathway, inhibiting cell migration and invasion. *Oncol Rep*, 2013, 29: 605-12
- [21] Nakashima S, Matsuda H, Kurume A, et al. Cucurbitacin E as a new inhibitor of cofilin phosphorylation in human leukemia U937 cells. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 2994-7
- [22] Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 240-50
- [23] Calabrese B, Saffin JM, Halpain S. Activity-dependent dendritic spine shrinkage and growth involve downregulation of cofilin via distinct mechanisms. *PLoS One*, 2014, 9: e94787
- [24] 赵丽, 李岩, 顾博雅. 有氧运动调节Rho/cofilin信号改善衰老大鼠皮层突触丢失. *北京体育大学学报*, 2013, 11: 61-5
- [25] Du H, Guo L, Yan S, et al. Early deficits in synaptic mitochondria in an Alzheimer's disease mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 18670-5
- [26] Woo JA, Zhao X, Khan H, et al. Slingshot-cofilin activation mediates mitochondrial and synaptic dysfunction via A β ligation to β 1-integrin conformers. *Cell Death Differ*, 2015, 22: 921-34
- [27] Bamburg JR, Bernstein BW. Actin dynamics and cofilin-actin rods in Alzheimer disease. *Cytoskeleton*, 2016, 73: 921-34
- [28] Walsh KP, Kuhn TB, Bamburg JR. Cellular prion protein: a co-receptor mediating neuronal cofilin-actin rod formation induced by β -amyloid and proinflammatory cytokines. *Prion*, 2014, 8: 375-80
- [29] Wang X, Zhou Q. Spine remodeling and synaptic modification. *Mol Neurobiol*, 2010, 41: 29-41
- [30] Qiu Y, Chen WY, Wang ZY, et al. Simvastatin attenuates neuropathic pain by inhibiting the RhoA/LIMK/Cofilin pathway. *Neurochem Res*, 2016, 41: 2457-69
- [31] Klamt F, Zdanov S, Levine RL, et al. Oxidant-induced apoptosis is mediated by oxidation of the actin-regulatory protein cofilin. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1241-6
- [32] Madineni A, Alhadidi Q, Shah ZA. Cofilin inhibition restores neuronal cell death in oxygen-glucose deprivation model of ischemia. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 867-78
- [33] Wabnitz GH, Goursot C, Jahraus B, et al. Mitochondrial translocation of oxidized cofilin induces caspase-independent necrotic-like programmed cell death of T cells. *Cell Death Dis*, 2010, 1: e58
- [34] 李南南, 张学军, 仲爱芹, 等. RhoA/ROCK信号通路在动脉粥样硬化发生中的作用. *基础医学与临床*, 2014, 34:

- 1422-5
- [35] Torres RA, Drake DA, Solodushko V, et al. Slingshot isoform-specific regulation of cofilin-mediated vascular smooth muscle cell migration and neointima formation. *Arterioscl Throm Vas*, 2011, 31: 2424-31
- [36] Zhong J, Ye J, Jin H, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Peptides*, 2011, 166: 90-7
- [37] Alhadidi Q, Bin Sayeed MS, Shah ZA. Cofilin as a promising therapeutic target for ischemic and hemorrhagic stroke. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 33-41
- [38] Wang Q, Gao H, Liang Y, et al. Cofilin1 is involved in hypertension-induced renal damage via the regulation of NF- κ B in renal tubular epithelial cells. *J Transl Med*, 2015, 13: 323
- [39] Kumar R, Janjanam J, Singh NK, et al. A new role for cofilin in retinal neovascularization. *Cell Sci*, 2016, 129: 1234-49
- [40] Vorster PJ, Guo J, Yoder A, et al. LIM kinase 1 modulates cortical actin and CXCR4 cycling and is activated by HIV-1 to initiate viral infection. *J Biol Chem*, 2011, 286: 12554-64
- [41] Manetti F. HIV-1 proteins join the family of LIM kinase partners. New roads open up for HIV-1 treatment. *Drug Discov Today*, 2012, 17: 81-8
- [42] Anand AR, Zhao H, Nagaraja T, et al. N-terminal slit2 inhibits HIV-1 replication by regulating the actin cytoskeleton. *Retrovirology*, 2013, 10: 2
- [43] Zheng K, Xiang Y, Wang X, et al. Epidermal growth factor receptor-PI3K signaling controls cofilin activity to facilitate herpes simplex virus 1 entry into neuronal cells. *MBio*, 2014, 5: e00958-13
- [44] Xiang Y, Zheng K, Ju H, et al. Cofilin1 mediated biphasic F-actin dynamics of neuronal cells affect herpes simplex virus 1 infection and replication. *J Virol*, 2012, 86: 8440-51
- [45] 张常建, 陈芳艳, 韩黎. 宿主细胞丝切蛋白(cofilin)与病原微生物感染. *微生物学报*, 2015, 55: 1537-42
- [46] Hu W, Zhu L, Yang X, et al. The epidermal growth factor receptor regulates cofilin activity and promotes transmissible gastroenteritis virus entry into intestinal epithelial cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 12206-21
- [47] Morato-Marques M, Campos MR, Kane S, et al. Leukotrienes target F-actin/cofilin-1 to enhance alveolar macrophage anti-fungal activity. *J Biol Chem*, 2011, 286: 28902-13
- [48] Serezani CH, Kane S, Medeiros AI, et al. PTEN directly activates the actin depolymerization factor cofilin-1 during PGE2-mediated inhibition of phagocytosis of fungi. *Sci Signal*, 2012, 5: a12
- [49] Wang J, Yao Y, Wu J, et al. The mechanism of cytoskeleton protein β -actin and cofilin-1 of macrophages infected by mycobacterium avium. *Am J Transl Res*, 2016, 8: 1055
- [50] Wang J, Chen C, Xie P, et al. Proteomic analysis and immune properties of exosomes released by macrophages infected with *Mycobacterium avium*. *Microbes Infect*, 2014, 16: 283-91
- [51] Moffatt CE, Inaba H, Hirano T, et al. Porphyromonas gingivalis SerB-mediated dephosphorylation of host cell cofilin modulates invasion efficiency. *Cell Microbiol*, 2012, 14: 577-88
- [52] Barabás K, Bakos J, Zeitler Z, et al. Effects of laser treatment on the expression of cytosolic proteins in the synovium of patients with osteoarthritis. *Laser Surg Med*, 2014, 46: 644-9
- [53] 梁杰, 韩平, 柳维林, 等. ADF/cofilin与膝骨性关节炎. *航空航天医学杂志*, 2015, 26: 994-5
- [54] 梁锦前. 瘦素对于人OA软骨细胞RhoA/LIMK/Cofilin细胞骨架调控通路的作用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2010
- [55] Li G, Zhou J, Budhraj A, et al. Mitochondrial translocation and interaction of cofilin and Drp1 are required for erucin-induced mitochondrial fission and apoptosis. *Oncotarget*, 2015, 6: 1834
- [56] Bamburg JR, Bernstein BW, Davis RC, et al. ADF/Cofilin-actin rods in neurodegenerative diseases. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7: 241-50
- [57] NourEldine W, Ghantous CM, Zibara K, et al. Adiponectin attenuates angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell remodeling through nitric oxide and the RhoA/ROCK pathway. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 86