

论著·基础研究

IGF-1 对 PC12 细胞 *PRNP* 表达及 APP 代谢的影响

蒋国红, 王长明, 张 丽

遵义医学院附属医院神经内科, 遵义 563003

[摘要] **目的**·探讨胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 对肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 (PC12) 中朊蛋白编码基因 (*PRNP*) 表达及淀粉样蛋白前体 (APP) 代谢的影响。**方法**·建立阿尔茨海默病 (AD) 细胞模型; 用不同浓度的 IGF-1 (20、40、80 ng/mL) 作用于 PC12 细胞 24 h, 采用 real-time PCR 检测 *PRNP* mRNA 的表达水平; Western blotting 检测 AKT/pAKT、ERK/pERK 蛋白的表达水平; ELISA 检测细胞上清液中 β -淀粉样蛋白 42 (A β 42) 的水平。**结果**·与空白对照组相比, AD 模型组 *PRNP* mRNA 的表达量明显升高 ($P<0.01$); 不同浓度 IGF-1 处理细胞 24 h 后, 40 ng/mL 及 80 ng/mL IGF-1 组 *PRNP* mRNA 的表达量显著升高 ($P<0.01$)。模型组及 IGF-1 各浓度组中 APP 蛋白的表达均无显著变化 ($P>0.05$)。与对照组相比, AD 模型组上清液中 A β 42 的水平显著下降, 其他各组随着 IGF-1 浓度的增加而降低, 其中 40 ng/mL 及 80 ng/mL IGF-1 组 A β 42 的表达水平降低显著 ($P<0.05$)。与对照组相比, 各组 AKT/pAKT、ERK/pERK 蛋白的表达量均明显升高, 且随着 IGF-1 剂量的增加而上升 ($P<0.05$)。**结论**·IGF-1 降低 *PRNP* 基因表达的同时影响 APP 代谢, 此过程可能与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路有关。

[关键词] 阿尔茨海默病; 胰岛素样生长因子-1; β -淀粉样蛋白; 朊蛋白编码基因; 淀粉样蛋白前体

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.04.010 **[中图分类号]** R749.1+6 **[文献标志码]** A

Effects of IGF-1 on *PRNP* expression and APP metabolism of PC12 cells

JIANG Guo-hong, WANG Chang-ming, ZHANG Li

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563003, China

[Abstract] **Objective**·To investigate the effects of insulin-like growth factor 1 on prion encoding gene (*PRNP*) expression and amyloid precursor protein (APP) metabolism of PC12 cells. **Methods**·After PC12 cells were treated with 20, 40, 80 ng/mL IGF-1 for 24 h, real-time PCR was used to detect the mRNA expression levels of *PRNP*, and Western blotting was used to detect the protein levels of AKT, phosphorylation of AKT (pAKT), ERK and phosphorylation of ERK (pERK). The level of β -amyloid 42 (A β 42) in supernatant fluid was detected by ELISA. **Results**·Compared with the blank control group, the expression of *PRNP* mRNA in Alzheimer's disease (AD) model group was increased significantly ($P<0.01$). The expression of *PRNP* mRNA was significantly increased after cells were treated with 40 and 80 ng/mL IGF-1 for 24 h ($P<0.01$). There was no significant difference in APP protein expression among AD model group and three IGF-1 treatment groups ($P>0.05$). Compared with the blank control group, the level of A β 42 in supernatant fluid of model group was decreased significantly with the increasing of IGF-1 concentration. The expression level of A β 42 was decreased significantly in 40 and 80 ng/mL IGF-1 treatment group ($P<0.05$). The expression of AKT/pAKT, ERK/pERK in AD model group was significantly increased along with the increasing of IGF-1 concentration ($P<0.05$). **Conclusion**·IGF-1 could regulate the expression of *PRNP* gene and effect the metabolism of APP, which may be associated with PI3K/AKT, MAPK/ERK1/2 signaling pathway.

[Key words] Alzheimer's disease; insulin-like growth factor 1; β -amyloid; prion encoding gene; amyloid precursor protein

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年期痴呆的最常见类型, 其临床表现为认知功能退化, 记忆力和学习能力降低, 是一种严重威胁老年人生活质量的神经退行性疾病^[1]。AD 最显著的神经病理组织学特征是神经元内部的神经缠结和细胞外的淀粉样斑块。既往研究表明其发病与 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积、微管相关蛋白 (Tau) 高度磷酸化、载脂蛋白 (Apo) E4 等有关^[2], 但其具体病因及发病机制尚不清楚。有研究表明, 朊蛋白 (prion protein, PrP) 在 A β 诱发 AD 的过程中有

着重要的调控作用^[3]。正常情况下, PrP 是由管家基因朊蛋白编码基因 (prion protein gene, *PRNP*) 编码的定位于细胞膜表面的糖蛋白, 是细胞表达调控的基础分子。因此, 研究 *PRNP* 基因表达及其在 AD 病理发生中的作用是研究 AD 的关键点, 对探索 AD 的发生、发展具有重要的意义^[4]。另有报道证明胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 在 AD 等神经退化性疾病中具有重要作用, 但 IGF-1 是否对 *PRNP* 基因表达具有调控作用以及 IGF-1 调节 *PRNP* 基因表达的机制并不清楚^[5]。本

[基金项目] 贵州省科学技术基金项目 (黔科合 LH 字 [2015]7466 号) (Science and Technology Fund of Guizhou Province, LH2015.7466)。

[作者简介] 蒋国红 (1979—), 男, 副主任医师, 硕士; 电子信箱: yefenggh@163.com。

[通信作者] 王长明, 电子信箱: 421855696@qq.com。

研究旨在观察 IGF-1 对淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 代谢及 *PRNP* 表达的影响, 以期为 AD 的防治提供新的理论依据和思路。

1 材料和方法

1.1 实验细胞及主要试剂

大鼠肾上腺嗜铬细胞 (pheochromocytoma 12, PC12) 由中山大学实验中心细胞库提供。胎牛血清购于 Hyclone 公司; IGF-1 和 RNA 分离试剂盒购于 Sigma 公司; Trizol 购于 Invitrogen 公司; 反转录试剂盒购于 Fermentas 公司; APP、AKT、pAKT、ERK1/2、pERK1/2 抗体购于 Santa Cruz 公司; ELISA 试剂盒购于 BioSource 公司。

1.2 细胞培养

将 PC12 细胞培养于含 10% 灭活胎牛血清和双抗 (青霉素 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 链霉素 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的 DMEM 培养基中, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 饱和湿度的培养箱内培养; 每 24 h 更换培养液, 约 2 d 传代 1 次; 每次取生长状态良好的细胞, 长满培养瓶壁 80% 后, 用胰酶消化后传代。

1.3 构建 AD 细胞模型

细胞培养好后, 胰酶消化, 收集细胞离心, 去上清液, 加培养液制细胞悬液, 进行细胞计数, 并按所需浓度进行稀释, 在 96 孔培养板中进行铺板, 每孔细胞数为 5×10^5 , 加样量为 100 μL ; 铺完后转至 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中预培养过夜; β -淀粉样蛋白 25-35 [β -amyloid (25-35), A β 25-35] 刺激, 浓度分别为 0、1、10、20、50、100 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 每个条件 3 个复孔, 100 $\mu\text{L}/\text{孔}$; 刺激 24 h 后, 利用 MTT 法在 495 nm 波长处检测 *D* 值, 确定 A β 25-35 的最佳浓度。

1.4 细胞分组及药物处理

将细胞分为正常对照组、AD 模型组、IGF-1 (20、40 和 80 ng/mL) 组, 共 5 组。当细胞进入对数生长期后, PBS 洗 3 次, 实验组加入不同浓度的 IGF-1, 对照组和 AD 模型组只加入相同体积的培养基, 补齐至每孔体积相同。每组设 3 个平行孔, 培养 24 h 后收集上清液, 收集细胞, 分成 2 份, 一份用于 real-time PCR 检测; 剩下利用 RIPA 细胞裂解液裂解细胞, 4 $^{\circ}\text{C}$ 12 000 $\times g$ 离心 30 min, 转移并分装上清液, 存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱备用。

1.5 Real-time PCR

利用 RNA 分离试剂盒提取总 RNA, 用 DNase I 对

RNA 进行处理。GenBank 上查找目的基因的 mRNA 序列, 在 CDS 区设计特异性引物。*PRNP* 上游引物为 5'-GGAGAACTTCACGGAGACCG-3', 下游引物为 5'-CTCCCGTCGTAATAGGCCTG-3'; *GAPDH* 上游引物为 5'-AGGGCTGCCTTCTCTGTGA-3', 下游引物为 5'-AACTTGCCGTGGGTAGAGTCA-3'。反转录为 cDNA, 采用 SYBR Green 荧光染料法, 用 $\Delta\Delta C_t$ 的方法和 *t* 检验对数据进行分析和统计学处理, 差异显著性设为 $\alpha=0.05$ 。

1.6 Western blotting

利用 RIPA 裂解液从细胞提取总蛋白, BCA 定量法测定蛋白浓度, 蛋白上样量为 40 μg , 12% 的 SDS-PAGE 胶进行电泳分离, 然后将其转移至 PVDF 膜上, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 孵育 APP、AKT、pAKT、ERK1/2、pERK1/2 一抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜, 加入辣根过氧化物酶标记的山羊抗鼠 / 山羊抗兔二抗室温孵育 2 h, ECL 显色、曝光后洗片。

1.7 ELISA

采用 ELISA 试剂盒进行检测 β -淀粉样蛋白 42 (β -amyloid 42, A β 42) 的水平。在稀释板中, 用 PBS 倍比稀释标准抗原, 取 50 μL 的待测样品, 空白组加入 50 μL 的蒸馏水, 分别在各抗原孔中加入一定浓度的抗体, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养箱中孵育 1 h, Tris 缓冲盐溶液 (tris buffer solution, TBS) 清洗 3 次; 加入酶标二抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min, 每孔加入 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺 (3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine, TMB) 底物显色液, 避光反应 15 min, 加入终止液终止反应; 用酶标仪 490 nm 波长下测定 *D* 值。

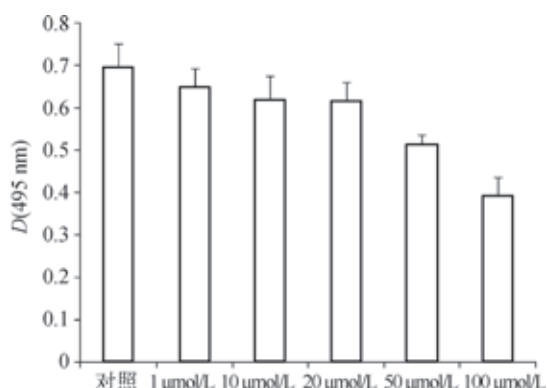
1.8 统计学分析

采用 SPSS 18.0 统计软件对实验数据进行统计学分析; 数据取 3 次独立实验的平均值, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 单变量 2 组间比较采用 *t* 检验, 不同组别之间采用 LSD 法进行两两比较, 多组间比较用单因素方差分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AD 细胞模型建立条件

不同浓度 A β 25-35 作用于 PC12 细胞 24 h 后, MTT 检测结果显示, 当 A β 25-35 浓度达到 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时, PC12 细胞的活性抑制显著 (图 1); 细胞形态也发生明显变化, 即细胞贴壁能力减弱, 外形发生皱缩, 体积变小 (图 2)。



注: 与对照组比较, 1、10、20、50、100 μmol/L Aβ25-35 组的 *P* 值分别为 0.082、0.066、0.069、0.037、0.013。

图 1 不同浓度 Aβ25-35 对 PC12 细胞增殖活性的影响

Fig 1 Proliferation activity of PC12 cells treated with different concentration of Aβ25-35

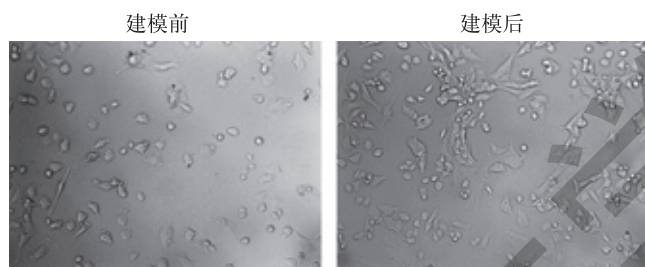
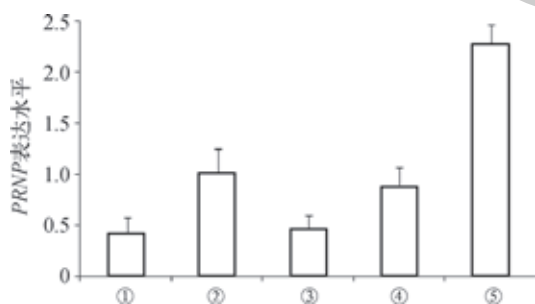


图 2 建模前后 PC12 细胞形态变化 ×400

Fig 2 Morphological changes of PC12 cells before and after Aβ25-35 treatment ×400

2.2 IGF-1 作用后 *PRNP* mRNA 的表达结果

结果如图 3 所示, 与空白对照组 (0.42 ± 0.13) 相比, AD 模型组 *PRNP* mRNA 的表达量 (1.02 ± 0.08) 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 加入不同浓度 IGF-1 培养 24 h 后, IGF-1 20 ng/mL 组 (0.46 ± 0.11) *PRNP* 的 mRNA 表达量提高不明显, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); IGF-1 40 ng/mL 组 (0.88 ± 0.13) 及 IGF-1 80 ng/mL 组 (2.28 ± 0.15) *PRNP* mRNA 的表达量显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



注: ① 对照组; ② AD 模型组; ③、④、⑤ 分别为 20、40、80 ng/mL IGF-1 组。与对照组相比, AD 组、20 ng/mL、40 ng/mL、80 ng/mL 组的 *P* 值分别为 0.006、0.093、0.025、0.000。

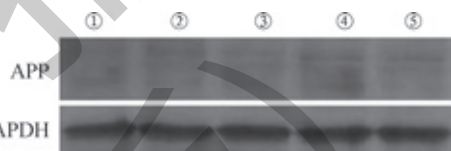
图 3 IGF-1 作用后 *PRNP* mRNA 的表达结果

Fig 3 Expression of *PRNP* mRNA after treated with IGF-1

2.3 IGF-1 作用后 APP、Aβ42 蛋白的表达情况

Western blotting 结果 (图 4) 显示, 与对照组 (0.17 ± 0.04) 相比, AD 模型组 (0.19 ± 0.01) 及 IGF-1 各浓度 (20、40、80 ng/mL) 作用后对 APP 蛋白表达 (0.16 ± 0.02 、 0.20 ± 0.02 、 0.17 ± 0.03) 均无显著影响, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

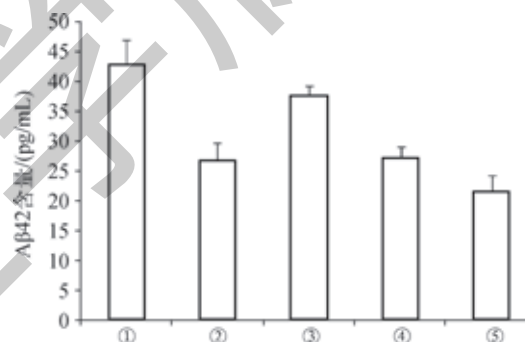
进一步检测 APP 代谢后的产物 Aβ42 的表达水平, ELISA 结果 (图 5) 显示, 与对照组 [(42.87 ± 8.34) pg/mL] 相比, AD 模型组细胞上清液中 Aβ42 的水平 [(26.77 ± 4.56) pg/mL] 显著下降 ($P < 0.05$); 不同浓度 IGF-1 (20、40、80 ng/mL) 作用后, Aβ42 水平 [(37.57 ± 7.98) 、 (27.32 ± 10.12) 、 (21.65 ± 9.76) pg/mL] 呈下降趋势, 其中 IGF-1 浓度为 40 ng/mL 及 80 ng/mL 2 组下降显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。



注: ① 对照组; ② AD 模型组; ③、④、⑤ 分别为 20、40、80 ng/mL IGF-1 组。

图 4 IGF-1 作用后 APP 蛋白表达结果

Fig 4 Expression of APP protein after treated with IGF-1



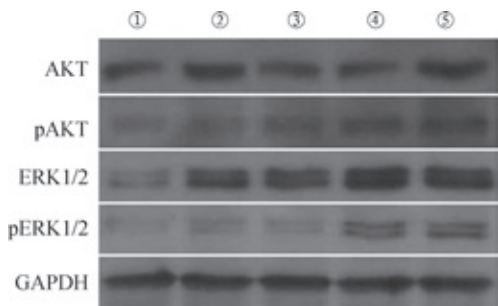
注: ① 对照组; ② AD 模型组; ③、④、⑤ 分别为 20、40、80 ng/mL IGF-1 组。与对照组相比, AD 组、20 ng/mL、40 ng/mL、80 ng/mL 组 *P* 值分别为 0.036、0.076、0.028、0.013。

图 5 IGF-1 作用后各组细胞上清液中 Aβ42 水平的 ELISA 结果

Fig 5 Levels of Aβ42 in cell supernatant after treated with IGF-1 by ELISA

2.4 IGF-1 作用后 AKT/pAKT、ERK1/2/pERK1/2 蛋白表达情况

如图 6 所示, 与对照组相比, AD 模型组的 AKT、ERK1/2、pAKT、pERK1/2 蛋白表达量均有所上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 不同浓度 IGF-1 (20、40、80 ng/mL) 作用后, 各组 AKT、ERK1/2、pAKT、pERK1/2 蛋白的表达量均明显升高, 并随着 IGF-1 浓度的增加各蛋白表达量上升更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 定量数据见表 1。



注：①对照组；② AD 模型组；③、④、⑤分别为 20、40、80 ng/mL IGF-1 组。
图 6 IGF-1 作用后 AKT/pAKT、ERK1/2/pERK1/2 蛋白的表达结果
Fig 6 Expression of AKT/pAKT, ERK/pERK protein after treated with IGF-1

表 1 IGF-1 作用后各组 AKT/pAKT、ERK1/2/pERK1/2 蛋白表达的定量结果
Tab 1 Quantitative analysis of expression of AKT/pAKT, ERK/pERK protein after treated with IGF-1

组别	AKT	pAKT	ERK1/2	pERK1/2
对照组	0.75±0.14	0.11±0.04	0.37±0.12	0.05±0.01
AD 模型组	1.46±0.21	0.24±0.06	1.23±0.21	0.23±0.16
20 ng/mL IGF-1 组	0.88±0.23	0.21±0.04	1.17±0.25	0.12±0.05
40 ng/mL IGF-1 组	1.16±0.16	0.33±0.12	1.88±0.34	0.46±0.18
80 ng/mL IGF-1 组	1.56±0.33	0.39±0.09	1.92±0.27	0.52±0.26

3 讨论

Aβ 是一段长度为 40 多个氨基酸的多肽，由其前体 APP 在 β 分泌酶和 γ 分泌酶的共同切割下水解得到。根据不同的切割位点，得到不同数量的氨基酸残基的蛋白。人体内主要包括 Aβ40（含有 40 个氨基酸）和 Aβ42（含有 42 个氨基酸）2 种亚型^[6]。研究表明，Aβ 蛋白通过以寡聚体、可溶性低聚物、小斑块、弥散斑块或纤维斑块等 1 种或多种形式聚集，Aβ 蛋白的聚集在 AD 的发病过程中有着重要的作用，是重要的致病因素之一^[7]。PC12 细胞的形态、结构和功能与多巴胺能神经元相似，常以 Aβ 的活性片段 Aβ25-35 诱导 PC12 细胞凋亡建立 AD 细胞模型。建立良好的 AD 模型，设立阳性对照组，将有助于在分子层面进行体外实验，从而更好地研究 AD 的发病机制。本研究采用不同浓度的 Aβ25-35 来刺激诱导 PC12 细胞，通过 MTT 检测 24 h 后细胞的活力及显微镜下观察细胞形态变化，探索出 AD 模型建立的条件是 50 μmol/L Aβ25-35 诱导 24 h。

PrP 是动物体内的一种高度保守的蛋白，在神经系统中有较高的表达^[8]。正确构象的 PrP 是由管家基因 *PRNP* 编码的定位于细胞膜表面的糖蛋白，即细胞型朊蛋白（cellular prion protein, PrPc）。当 PrPc 转变为错误构象 PrPsc 时，可导致疾病的生成。例如已有研究表明，PrP

在 Aβ 诱发 AD 的过程中有着重要的调控作用^[9]。近年来发现，IGF-1 与中枢神经系统关系密切，尤其与 AD 的关系密切。研究发现 IGF-1 在脑内 Aβ 的生成、降解及清除等方面发挥着重要作用^[10]。本研究结果显示，经 Aβ25-35 诱导的 AD 模型组的 *PRNP* mRNA 表达量较空白对照组明显升高，差异有统计学意义（*P*<0.01）。正常 PC12 细胞经不同浓度 IGF-1 刺激 24 h 后，*PRNP* mRNA 的表达量显著升高，差异有统计学意义（*P*<0.01），且具有明显的浓度依赖性。提示 IGF-1 可通过某种途径调节 *PRNP* 含量，影响 PrP 蛋白的表达，从而参与 AD 的发生。由于目前尚没有明确可以区分 PrPc 和 PrPsc 的抗体，故本实验未检测 PrP 蛋白表达量。

研究发现，AD 特征性病理改变与脑部胰岛素、IGF 所介导的胰岛素信号转导系统紊乱相关^[11]。IGF-1 是一种重要的神经营养因子，其受体 IGF-1R 在神经系统中大量表达。有报道^[12]表明 IGF-1 在 AD 等神经退行性疾病中具有重要作用（如 IGF-1 可以影响 Aβ 的清除和 Tau 蛋白的磷酸化），此过程与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路有关。本研究结果显示，AD 模型组及经不同浓度 IGF-1 刺激的正常 PC12 细胞各组 APP 蛋白表达量没有明显差异，提示 APP 代谢中 APP 蛋白本身含量可能不受 IGF-1 刺激影响。但 APP 代谢产物 Aβ42 的含量有明显改变，提示 IGF-1 可以影响 APP 代谢产物的形成。对 APP 代谢产物 Aβ42 的含量改变产生影响，这与已有研究中影响 Aβ 的清除结果一致^[12]。与 AD 模型结果相似，表明 IGF-1 对 PC12 细胞中 APP 的代谢有影响。实验同时检测了相关信号通路中的 2 组关键蛋白 AKT、pAKT、ERK1/2、pERK1/2 的表达情况，得到的结果也与其他研究结果^[12-13]一致，提示 Aβ 含量的变化影响其与 PrP 蛋白之间的结合，从而影响了 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路的一系列磷酸化作用。提示 AD 的发生与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路有关，IGF-1 参与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路的调节。

综上所述，本研究显示，IGF-1 对 *PRNP* 基因的表达具有调控作用，且影响 PC12 细胞的 APP 代谢，此过程可能与 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路有关。通过 Aβ25-35 诱导的 AD 模型组中相应指标变化趋势与 IGF-1 处理组一致，提示 IGF-1 对 *PRNP* 基因的表达调控与 APP 代谢存在关联，且此过程涉及 PI3K/AKT 和 MAPK/ERK1/2 信号通路，此关联性可能与 AD 的发生有关。可能的机制是 IGF-1 提高 *PRNP* 基因的表达，相应提高 PrP 蛋白的表达量，PrP 蛋白作为信号受体，与细胞外的 Aβ 寡聚体结合引发细胞内的通路进而导致 AD 的发生。当

然, AD 的发生是一个复杂的过程, 可能涉及多种信号通路及调节机制。对于 IGF-1 调节 *PRNP* 基因表达的过程进

而参与 AD 的发病机制将在接下来的实验中进一步研究, 以期 AD 的防治提供新的靶点和思路。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] DeMichele-Sweet MA, Sweet RA. Genetics of psychosis in Alzheimer disease[J]. *Curr Genet Med Rep*, 2014, 2(1): 30-38.
- [2] Liu T, Yi W, Feng B, et al. IGF-1-induced enhancement of *PRNP* expression depends on the negative regulation of transcription factor FOXO3a[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71896.
- [3] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(2): 101-112.
- [4] Roychaudhuri R, Yang M, Hoshi MM, et al. Amyloid beta-protein assembly and Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 4749-4753.
- [5] Yao Y, Mao W, Dong M, et al. Serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1): a novel prognostic factor for early recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 261-270.
- [6] Bush AI, Tanzi RE. The galvanization of beta-amyloid in Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(11): 7317-7319.
- [7] Roychaudhuri R, Yang M, Hoshi MM, et al. Amyloid beta-protein assembly and Alzheimer disease[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(8): 4749-4753.
- [8] Liu K, Wu HY, Xu YH. Study on the relationship between the expression of IGF-1 in umbilical cord blood and abnormal glucose metabolism during pregnancy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(4): 647-651.
- [9] Lauren J, Gimbel DA, Nygaard HB, et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers[J]. *Nature*, 2009, 457(7233): 1128-1132.
- [10] Adlerz L, Holback S, Multhaup G, et al. IGF-1-induced processing of the amyloid precursor protein family is mediated by different signaling pathways[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(14): 10203-10209.
- [11] Zhang H, Gao Y, Dai Z, et al. IGF-1 reduces BACE-1 expression in PC12 cells via activation of PI3-K/Akt and MAPK/ERK1/2 signaling pathways[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(1): 49-57.
- [12] Aileen MM, Rebecca JG, Suzanne T, et al. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS 1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(2): 224-243.
- [13] 谭家泽, 宦小芳. 胰岛素样生长因子-1 对 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 的影响 [J]. *重庆医科大学学报*, 2013, 9(38): 979-983.

[收稿日期] 2016-12-05

[本文编辑] 崔黎明

学术快讯

上海交通大学附属第一人民医院发布房颤消融术的“上海标准”

2017 年 3 月, 上海交通大学附属第一人民医院心内科使用最新的房颤导管射频消融术辅助工具“消融指数系统”完成了 4 例导管射频消融术, 并首次发布适用于中国人的“消融指数”目标值, 使得房颤导管射频消融术有了可直观判断、评价消融程度的“上海标准”。

房颤具有很高的致死率和致残率, 导管射频消融术是治疗阵发性房颤的首选。手术效果取决于导管与心房壁的贴靠力量、消融能量大小、消融时间长短等多种因素。消融不彻底, 则术后复发率高; 消融过度, 则容易引起心包填塞、心房食管瘘等并发症。“消融指数系统”能整合术中如导管稳定性、射频能量、压力感应和消融持续时间等多个参数, 将消融程度用数值进行呈现, 达到预设目标值即可停止消融, 最大程度地提高了手术效率, 缩短了手术时间, 保证了手术的有效性和安全性, 实现了导管射频消融术的精准医疗。

