

• 论 著 •

血清 IGF-1、IDE、APOE-4 水平在帕金森病中的临床诊断价值研究*

许 叶^{1,2}, 李秋萍¹, 许苗菁^{1,2}, 马媛媛^{1,2}, 赵振强^{1,2}, 王 堃^{1,2}, 陈志斌^{1,2△}

1. 海南医学院第一临床学院, 海南海口 570102; 2. 海南医学院第一附属医院神经内科, 海南海口 570102

摘要:目的 研究血清胰岛素降解酶(IDE)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及载脂蛋白-4(APOE-4)水平在帕金森病(PD)中的临床诊断价值。**方法** 选取 2019 年 12 月至 2020 年 11 月于该院治疗的 PD 患者 70 例(PD 组)和同期在该院体检健康者 85 例(对照组)作为研究对象。采用修订 Hoehn-Yahr(H-Y)分级对 PD 组进行评估分为早期组、中-晚期组。记录研究对象年龄、性别、生活习惯等一般资料,并检测各组血清 IDE、IGF-1 及 APOE-4 水平。比较对照组、早期组、中-晚期组血清 IDE、IGF-1 及 APOE-4 水平,分析血清 IDE、IGF-1 及 APOE-4 水平两两之间的相关性及其与统一帕金森氏病评分量表(UPDRS)评分、H-Y 分级及日常生活能力量表(ADL)评分的相关性,采用 Logistic 多因素分析影响 PD 患者病情严重程度的危险因素。**结果** PD 组 IGF-1、APOE-4 水平相较于对照组升高,而 IDE 水平相较于对照组下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。早期组、中-晚期组的 APOE-4 水平相较于对照组升高,而 IDE 水平相较于对照组下降,差异有统计学意义($P<0.05$);中-晚期组 APOE-4 水平相较于早期组升高,而 IGF-1、IDE 水平相较于早期组下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。中-晚期组 ADL 评分明显低于早期组,而 UPDRS 各部分评分均高于早期组,差异有统计学意义($P<0.05$)。PD 组中 IDE 与 IGF-1 之间呈正相关($r=0.403, P=0.001$),而 APOE-4 和 IDE、IGF-1 之间均无相关($r=-0.022, P=0.857; r=-0.167, P=0.166$)。Logistic 多因素分析发现,IDE、APOE-4 为影响 PD 患者病情严重程度的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 血清 IGF-1、APOE-4、IDE 水平与 PD 发病及病情进展关系密切,检测 3 种指标水平对于预测 PD 早期发病有帮助,且结合其在血清中水平改变,对判定 PD 病情发展意义重大。

关键词:胰岛素降解酶; 帕金森病; 载脂蛋白-4; 胰岛素样生长因子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.05.008 **中图法分类号:**R742.5

文章编号:1673-4130(2023)05-0548-06 **文献标志码:**A

Clinical diagnostic value of serum IGF-1, IDE and APOE-4 levels in Parkinson's disease*

XU Ye^{1,2}, LI Qiuping¹, XU Miaoqing^{1,2}, MA Yuanyuan^{1,2},
ZHAO Zhenqiang^{1,2}, WANG Tan^{1,2}, CHEN Zhibin^{1,2△}

1. The First Clinic Medicine School of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China; 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: Objective To study the clinical diagnostic value of serum insulin degrading enzyme (IDE), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and apolipoprotein-4 (APOE-4) levels in Parkinson's disease (PD). **Methods** 70 patients with PD treated in this hospital from December 2019 to November 2020 (PD group) and 85 healthy patients in this hospital during physical examination (control group) were selected as research objects. Modified Hoehn-Yahr (H-Y) grading was used to evaluate PD group, which was divided into early group and middle-late group. General information such as age, sex and living habits of the subjects were recorded, and serum IDE, IGF-1 and APOE-4 levels were detected in each group. The serum levels of IDE, IGF-1 and APOE-4 in control group, early group and middle-advanced group were compared, and the correlation between serum IDE, IGF-1 and APOE-4 levels and their correlation with the Unified Parkinson's Disease Scale (UPDRS) score, H-Y scale and Activity of Daily Living Scale (ADL) score was analyzed. Logistic multivariate analysis was used to analyze the risk factors affecting the severity of PD patients. **Results** The level of IGF-1

* 基金项目:海南省高等学校科学研究项目(hnky2021-43);国家自然科学基金委员会项目(81860243)。
作者简介:许叶,女,主治医师,主要从事帕金森病及运动障碍疾病方面研究。△ 通信作者,E-mail:chenzb3801@126.com。

and APOE-4 in PD group was higher than that in control group, while the level of IDE was lower than that in control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of APOE-4 in the early and middle-late groups was higher than that in the control group, but the level of IDE was lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of APOE-4 in the middle-late group was higher than that in the early group, while the levels of IGF-1 and IDE were lower than that in the early group, with statistical significance ($P < 0.05$). The ADL score of the middle-late group was significantly lower than that of the early group, while the UPDRS scores of all parts were higher than those of the early group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was a positive correlation between IDE and IGF-1 in PD group ($r = 0.403, P = 0.001$), but no correlation between APOE-4 and IDE and IGF-1 ($r = -0.022, P = 0.857; r = -0.167, P = 0.166$). Logistic multivariate analysis showed that IDE and APOE-4 were independent risk factors affecting the severity of PD patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of IGF-1, APOE-4 and IDE are closely related to the onset and progression of PD. Detection of these three indexes is helpful for predicting the early onset of PD, and combined with changes in their serum levels, it is of great significance for determining the progression of PD.

Key words: insulin degrading enzyme; Parkinson's disease; apolipoprotein-4; insulin-like growth factor-1

帕金森病(PD)作为中老年人群中常见的一类神经变性疾病,随着全世界的人口老龄化不断发展,预计本世纪中叶全世界的 PD 发病的人数可能将高于 1 700 万人^[1-2]。PD 患者的主要临床特征为进行性的运动障碍,可表现出肌强直、静息性震颤、动作迟缓。相关研究发现,胰岛素降解酶(IDE)可通过结合 α -syn,从而抑制 α -syn 高聚集的状态,降低 PD 的病理物质进一步沉积^[3]。IDE 作为锌离子蛋白酶,可以调节 α -syn、胰岛素、 $A\beta$ 等其他各种 β 形成肽的水解过程,也能降解胰岛淀粉样多肽、缓激肽和生长因子等。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)主要由 70 个氨基酸残基共同组成的多肽,肝脏、胶质细胞及神经元均能够分泌,是中枢神经系统发育、成熟和重塑的神经内分泌调节因子^[4]。GENTREAU 等^[5]的研究发现,携带载脂蛋白-4(APOE-4)等位基因的阿尔兹海默患者,海马区域的编码 IDE 的 mRNA 水平降低。本研究通过分析 IDE、IGF-1、APOE-4 与 PD 发生及病情发展的相关性,旨在为 PD 的治疗及预后提供理论基础。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2020 年 11 月在海南医学院第一附属医院治疗的 PD 患者,严格筛选后纳入 70 例患者(PD 组)作为研究对象。纳入标准:符合中华医学会 2016 版 PD 相关诊断标准^[6]。排除标准:(1)因脑动脉硬化、脑外伤、炎症、药物等造成的 PD 或疑似和 PD 症状类似的其他疾病;(2)除 PD 外,还伴有影响人体代谢功能的疾病,合并严重的心脑血管病;(3)近 3 个月实施手术或出现重大外伤。采用修订 Hoehn-Yahr(H-Y)分级对 PD 组进行评估:1~2 级为早期组(42 例),2.5~5 级为中-晚期组

(28 例)。另外按照相关的纳入、排除标准在同时间段内随机选取本院体检健康者 85 例作为对照组。纳入标准:(1)日常身体均健康,无特殊的疾病史、不存在 PD 家族史;(2)年龄为 38 岁以上。对照组排除标准与 PD 组相同。全部研究对象及其家属对本研究知情同意,并经本院伦理委员会批准(201911084)。

1.2 观察指标 记录研究对象的姓名、年龄、身高、体重、生活习惯、既往病史、家族史等;记录近期体检报告结果,并记录 PD 患者发病时间、治疗过程、病情演变等情况。待 PD 患者症状缓解时,完成相关量表测定,包括统一帕金森氏病评分量表(UPDRS)评分和日常生活能力量表(ADL)评分。抽取全部的研究对象空腹 8 h 后的 5 mL 外周静脉血,并放置在含有肝素的抗凝管内混匀,在 4 h 内依照 1 000 r/min 的速度将其进行 10 min 离心,离心结束后标记好上层血清,之后放在 -20°C 的冰箱内,采用酶联免疫吸附试验法检测其中的 IGF-1、IDE 及 APOE-4 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率(%)表示,组间对比行 χ^2 检验。检测计量资料是否符合正态分布并进行方差齐性检验,符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间对比采用 t 检验。若两组计量资料均符合正态分布则采用 Pearson 相关性分析,否则采用 Spearman 相关性分析。采用 Logistic 多因素分析影响 PD 患者病情严重程度的危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 中-晚期组患者 PD 病程较早期组长,差异有统计学意义($P < 0.05$),3 组除 PD 病程外,其他一般资料比较差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> = 85)	早期组(<i>n</i> = 42)	中-晚期(<i>n</i> = 28)	<i>Z</i> / <i>F</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.65 ± 13.54	61.12 ± 10.46	65.96 ± 8.79	1.258	0.673
性别[<i>n</i> (%)]					
男	41(48.2)	23(54.8)	17(60.7)	1.459	0.482
女	44(51.8)	19(45.2)	11(39.3)		
身高($\bar{x} \pm s$, cm)	160.66 ± 8.11	159.62 ± 7.14	160.25 ± 7.84	0.854	0.907
体重($\bar{x} \pm s$, kg)	59.29 ± 9.85	59.15 ± 8.83	58.43 ± 10.17	0.536	0.953
吸烟[<i>n</i> (%)]					
有	15(17.6)	6(14.3)	7(25.0)	1.325	0.516
无	70(82.4)	36(85.7)	21(75.0)		
饮酒[<i>n</i> (%)]					
有	11(12.9)	4(9.5)	4(14.3)	0.436	0.804
无	74(87.1)	38(90.5)	24(85.7)		
PD 病程($\bar{x} \pm s$, 个月)	—	32.31 ± 7.10	66.39 ± 19.72	10.275	<0.001

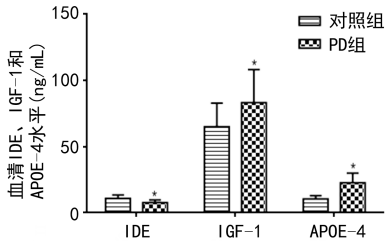
注:—表示无数据。

2.2 PD 组与对照组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平比较 PD 组 IGF-1、APOE-4 水平相较于对照组升高,而 IDE 水平相较于对照组下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2、图 1。

表 2 PD 组与对照组血清 IDE、IGF-1 和 APOE-4 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

指标	对照组	PD 组
IDE	10.89 ± 2.61	7.63 ± 2.23 *
IGF-1	65.10 ± 17.84	83.30 ± 24.87 *
APOE-4	10.53 ± 2.44	22.65 ± 7.44 *

注:与对照组比较, * *P* < 0.05。



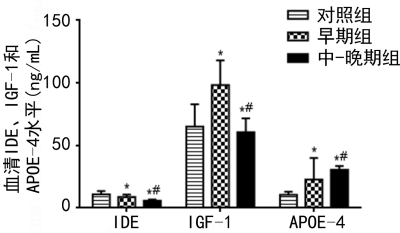
注:与对照组比较, * *P* < 0.05。

图 1 PD 组与对照组血清 IDE、IGF-1 和 APOE-4 水平比较

2.3 早期组、中-晚期组与对照组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平比较 早期组、中-晚期组的 APOE-4 水平相较于对照组升高,而 IDE 水平相较于对照组下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05);中-晚期组 APOE-4 水平相较于早期组升高,而 IGF-1、IDE 水平相较于早期组下降,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3、图 2。

表 3 早期组、中-晚期组与对照组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

指标	对照组	早期组	中-晚期组	<i>F</i>	<i>P</i>
IDE	10.89 ± 2.61	8.82 ± 2.02	5.84 ± 1.03	48.614	<0.001
IGF-1	65.10 ± 17.84	98.37 ± 19.51	60.70 ± 10.95	36.157	<0.001
APOE-4	10.53 ± 2.44	17.29 ± 3.64	30.69 ± 3.05	62.033	<0.001



注:与对照组比较, * *P* < 0.05;与早期组比较, # *P* < 0.05。

图 2 早期组、中-晚期组与对照组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平比较

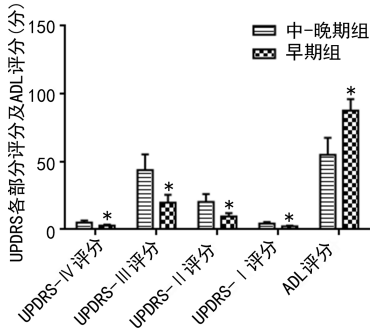
2.4 早期组与中-晚期组 UPDRS 各部分评分及 ADL 评分比较 中-晚期组 ADL 评分明显低于早期组,而 UPDRS 各部分评分均高于早期组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 4、图 3。

2.5 PD 组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平与各指标相关性分析 PD 组血清 IDE 水平与病程、UPDRS-I 评分、UPDRS-II 评分、UPDRS-III 评分、H-Y 分级均呈负相关(*P* = 0.001、0.034、0.013、0.014、0.001),与 UPDRS-IV 评分无相关(*P* = 0.202);与 ADL 评分呈正相关(*P* = 0.004)。PD 组血清 IGF-1 水平与年龄、病程、UPDRS-II 评分、UPDRS-III 评分、H-Y 分级均呈负相关(*P* = 0.015、0.008、0.003、0.014、<

0.001);与 UPDRS-Ⅰ评分和 UPDRS-Ⅳ评分无相关($P=0.065、0.072$);与 ADL 评分呈正相关($P<0.05$)。PD 组血清 APOE-4 水平与病程、UPDRS-Ⅱ评分、UPDRS-Ⅳ评分、H-Y 分级呈正相关($P=0.005、0.031、<0.001、0.001$);与年龄、UPDRS-Ⅰ评分、UPDRS-Ⅲ评分无相关($P=0.315、0.406、0.062$);与 ADL 评分呈负相关($P=0.017$)。见表 5。

表 4 早期组与中-晚期组 UPDRS 各部分评分及 ADL 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

UPDRS 评分	中-晚期组 (<i>n</i> =28)	早期组 (<i>n</i> =42)	<i>Z</i>	<i>P</i>
UPDRS-Ⅳ评分	5.11±1.42	2.86±0.87	-8.226	<0.001
UPDRS-Ⅲ评分	43.68±11.64	19.86±5.75	-11.370	<0.001
UPDRS-Ⅱ评分	20.32±5.70	9.60±2.44	-10.820	<0.001
UPDRS-Ⅰ评分	4.32±1.25	2.33±0.65	-8.719	<0.001
ADL 评分	55.00±12.62	87.62±8.50	12.938	<0.001



注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

图 3 早期组与中-晚期组 UPDRS 各部分评分及 ADL 评分比较

表 5 PD 组血清 IDE、IGF-1、APOE-4 水平与各指标相关性分析

指标	IGF-1		IDE		APOE-4	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.289	0.015	-0.106	0.381	0.122	0.315
PD 病程	-0.314	0.008	-0.395	0.001	0.330	0.005
UPDRS-Ⅰ评分	-0.221	0.065	-0.254	0.034	0.101	0.406
UPDRS-Ⅱ评分	-0.347	0.003	-0.294	0.013	0.258	0.031
UPDRS-Ⅲ评分	-0.292	0.014	-0.292	0.014	0.224	0.062
UPDRS-Ⅳ评分	-0.217	0.071	-0.155	0.202	0.414	<0.001
ADL 评分	0.435	<0.001	0.337	0.004	-0.284	0.017
H-Y 分级	-0.411	<0.001	-0.395	0.001	0.391	0.001

2.6 PD 组中 IDE、IGF-1 和 APOE-4 三者之间的相关性 PD 组中 IDE 与 IGF-1 之间呈正相关($r=0.403,P=0.001$),而 APOE-4 和 IDE、IGF-1 之间均无相关($r=-0.022,P=0.857;r=-0.167,P=0.166$)。

2.7 Logistic 多因素分析 以 PD 病情严重程度为自变量,IDE、IGF-1、APOE-4 为因变量,Logistic 多因

素分析发现,IDE、APOE-4 为影响 PD 患者病情严重程度

表 6 Logistic 多因素分析						
因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
IDE	1.252	0.781	2.570	0.001	3.497	0.109~0.726
IGF-1	1.073	1.584	0.459	0.156	2.924	0.814~3.910
APOE-4	1.538	1.105	1.937	<0.001	4.655	2.602~7.065

3 讨 论

IDE 作为一类具有高度的保守锌金属肽酶,可以参与胰岛素和其他形式的各种 β 形成肽的水解,进而避免有毒的低聚物产生^[7-8]。最近有相关研究发现 IDE 可以当作热激蛋白,在细胞的稳态中发挥一定的价值,并指出 IDE 失调后会在一定程度上影响神经的退行性疾病,且 IDE 基因突变的小鼠 α -syn 水平升高^[9-10]。本研究结果显示,PD 组 IDE 水平相较于对照组下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着疾病的不断发展,中-晚期组血清 IDE 水平进一步下降,PD 组血清 IDE 水平与 PD 病程、H-Y 分级和 UPDRS-Ⅰ评分、UPDRS-Ⅱ评分、UPDRS-Ⅲ评分呈负相关,与 ADL 评分呈正相关。这提示 IDE 可能是 PD 出现的一种保护因素,当血清中这类指标水平出现下降时,可能会造成 PD 的产生,随着病情的加重,因此检测血清中该指标的水平可能对预测病情发展作出预估。

IGF-1 是人体内的各种细胞的正常生长周期、树突的产生及星形胶质细胞的功能是不可缺少^[11]。颅脑内的黑质中具有比较多的 IGF-1 受体^[12]。XU 等^[13]也通过研究表明了,由 DA 诱发的毒性效应可以通过 IGF-1 进行扭转,这也从另一方面展示了 IGF-1 缺失将会导致 PD 病情的加重。另一些研究也表明,IGF-1 在减少 PD α -突触核蛋白聚集方面和脑淀粉样蛋白 A β 的加速清除存在一定的保护价值,进一步探究发现这类保护机制涉及 PI3K/AKT 信号的通路^[14-15]。上述研究均提示了胰岛素/IGF-1 信号出现缺陷后会导致神经保护效果下降,让大脑容易被氧化因子所损伤^[16]。本研究结果显示,PD 组 IGF-1 水平相较于对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且随着疾病的进一步发展,中-晚期组 IGF-1 水平相较于早期组下降,差异有统计学意义($P<0.05$),这与其他研究报道结果类似^[17-18]。其原因可能是 PD 早期患者 IGF-1 水平的升高可能表明应激反应下自身系统对抗神经元损失的保护反应,这是机体的一种自我保护机制,即当 DA 出现变性丢失,体内的 IGF-1 作为和代谢、生长相关活动密切关联的因子,其在人体中的水平开始增加,且较正常值高,从而尽量减少 DA 变性带来的损失^[19-20]。此外,相关性分析结果发现 IGF-1 水平越低,运动功能障碍评分越高,即随着病程延长

和病情程度加重,血清 IGF-1 水平进行性下降。提示 IGF-1 是 PD 的一种保护因子,在 PD 早期会发生代偿性的升高,检测血清 IGF-1 水平发生显著下降,可作为 PD 疾病进展预测的参考指标。

关于神经退行性疾病与 APOE-4 间的机制分析,已存在很多的动物或细胞水平的研究。TAI 等^[21]的研究证实了,阿尔兹海默病患者脑中 APOE-4 水平增加明显,这也显示了 APOE-4 可能一定程度上调控了 tau 蛋白的异常改变过程。这说明载脂蛋白 E 在神经元系统中不仅起着清除和运输淀粉样斑块的效果,亦在神经应激相关反应中发挥关键的作用,其中 APOE-4 成为了神经变性疾病危险性因素^[22-23]。本研究结果显示,早期组、中-晚期组的 APOE-4 水平相较于对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着病情发展,运动功能障碍评分越高、日常生活能力越差,APOE-4 水平会进一步升高,此外,Logistic 多因素分析发现,IDE、APOE-4 为影响 PD 患者病情严重程度的独立危险因素($P < 0.05$)。这在之前的研究中也有类似报道^[24-25]。然而本研究 PD 组患者是连续抽样,而不是随机抽样,所以样本可能不具有代表性;研究中未对 PD 患者的用药史进行统计,不清楚药物是否影响 PD 患者 IDE、APOE-4 及 IGF-1 的变化。此外未对 PD 患者实施长期的随访,未检测 PD 患者的血清相关指标的动态改变。因此本研究结果和其他研究结果存在一定的差异,可能是因种族、样本量和环境和地理因素的改变导致。

综上所述,血清 IGF-1、APOE-4、IDE 水平与 PD 发病及病情进展关系密切,检测 3 种指标水平对于预测 PD 早期发病有帮助,且结合其在血清中水平改变,对判定 PD 病情发展意义重大。

参考文献

- [1] DORSEY E R, ELBAZ A, NICHOLS E, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 939–953.
- [2] ERATNE D, LOI S M, FARRAND S, et al. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis[J]. *Australas Psychiatry*, 2018, 26(4): 347–357.
- [3] SHARMA S K, CHORELL E, STENEBERG P, et al. Insulin-degrading enzyme prevents alpha-synuclein fibril formation in a nonproteolytic manner[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 125–131.
- [4] DYER A H, VAHDATPOUR C, SANFELIU A, et al. The role of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity[J]. *Neuroscience*, 2016, 325(1): 89–99.
- [5] GENTREAU M, CHUY V, FÉART C, et al. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein Eε4 allele carriers[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(7): 1043–1053.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268–271.
- [7] SOUSA L, GUARDA M, MENESES M J, et al. Insulin-degrading enzyme: an ally against metabolic and neurodegenerative diseases[J]. *J Pathol*, 2021, 255(4): 346–361.
- [8] SOFER Y, NASH Y, OSHER E, et al. Insulin-degrading enzyme higher in subjects with metabolic syndrome[J]. *Endocrine*, 2021, 71(2): 357–364.
- [9] STENEBERG P, BERNARDO L, EDFALK S, et al. The type 2 diabetes-associated gene *ide* is required for insulin secretion and suppression of α-synuclein levels in β-cells[J]. *Diabetes*, 2013, 62(6): 2004–2014.
- [10] DELIKKAYA B, MORIEL N, TONG M, et al. Altered expression of insulin-degrading enzyme and regulator of calcineurin in the rat intracerebral streptozotocin model and human apolipoprotein E-ε4-associated Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11(1): 392–404.
- [11] BASSIL F, FERNAGUT P O, BEZARD E, et al. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 118(1): 1–18.
- [12] GALLE S A, VAN DER SPEK A, DRENT M L, et al. Revisiting the role of insulin-like growth factor- I receptor stimulating activity and the apolipoprotein E in Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11(1): 20–29.
- [13] XU L Z, LI F Y, LI B Q, et al. Decreased levels of insulin-like growth factor-1 are associated with Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(3): 1357–1367.
- [14] CHENG B, MAFFI S K, MARTINEZ A A, et al. Insulin-like growth factor- I mediates neuroprotection in proteasome inhibition-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 47(3): 181–190.
- [15] CHENG B, ANAND P, KUANG A, et al. N-Acetylcysteine in combination with IGF-1 enhances neuroprotection against proteasome dysfunction-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells[J]. *Parkinsons Dis*, 2016, 2016(1): 212–224.
- [16] WANG L, YANG H J, XIA Y Y, et al. Insulin-like growth factor 1 protects human neuroblastoma cells SH-EP1 against MPP⁺-induced apoptosis by AKT/GSK-3β/JNK signaling [J]. *Apoptosis*, 2010, 15(12): 1470–1479.

Markers, 2017, 2017(1):2536187.

[10] SHENG W, ZHANG Z C, SHI D Y, et al. Epigenetic silencing of SFRP5 promotes the metastasis and invasion of chondrosarcoma by expression inhibition and Wnt signaling pathway activation[J]. Chem Biol Interact, 2018, 296(1):1-8.

[11] CARSTENSEN M, WIZA C, ROHRIG K, et al. Effect of Sfrp5 on cytokine release and insulin action in primary human adipocytes and skeletal muscle cells[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e85906.

[12] GAO X, ZHANG S, WANG D, et al. (Pro)renin receptor contributes to hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and autophagy in myocardial cells via the beta-catenin signaling pathway[J]. Physiol Res, 2020, 69(3):427-438.

[13] BIAN Y, XIANG J. Salvianolic acid B promotes the osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells through Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Arch Oral Biol, 2020, 113:104693.

[14] HUANG P, YAN R, ZHANG X, et al. Activating Wnt/ β -catenin signaling pathway for disease therapy: challenges and opportunities[J]. Pharmacol Ther, 2019, 196(1):79-90.

[15] WANG X, ZHANG Z, ZENG X, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in severe preeclampsia[J]. J Mol Histol, 2018, 49(3):317-327.

[16] ZHANG Z, WANG X, ZHANG L, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in trophoblasts and abnormal activation in preeclampsia (review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2):1007-1013.

[17] NARUSE K, AKASAKA J, SHIGEMITSU A, et al. Involvement of visceral adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015(1):325932.

[18] KWON M, LEE S J, WANG Y, et al. Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis[J]. Int J Cancer, 2014, 135(1):48-60.

[19] LI L, PENG W, ZHOU Q, et al. LRP6 regulates Rab7-mediated autophagy through the Wnt/ β -catenin pathway to modulate trophoblast cell migration and invasion[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(2):1599-1609.

[20] STUCKENHOLZ C, LU L, THAKUR P C, et al. Sfrp5 modulates both Wnt and BMP signaling and regulates gastrointestinal organogenesis [corrected] in the zebrafish, *Danio rerio*[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e62470.

[21] QU B, LIU B R, DU Y J, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway may regulate the expression of angiogenic growth factors in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Lett, 2014, 7(4):1175-1178.

[22] HOEPFNER J, KLEINSORGE M, PAPP O, et al. Biphasic modulation of Wnt signaling supports efficient foregut endoderm formation from human pluripotent stem cells[J]. Cell Biol Int, 2016, 40(5):534-548.

(收稿日期:2022-05-27 修回日期:2023-01-23)

(上接第 552 页)

[17] CUI X, LI M, HE Z, et al. MiR-302b-5p enhances the neuroprotective effect of IGF-1 in methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease by regulating inducible nitric-oxide synthase [J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(8):1025-1035.

[18] GODAU J, HERFURTH M, KATTNER B, et al. Increased serum insulin-like growth factor 1 in early idiopathic Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(5):536-538.

[19] SHARMA S K, CHORELL E, WITTUNG-STAFSHEDE P. Insulin-degrading enzyme is activated by the C-terminus of alpha-synuclein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(2):192-195.

[20] SOKE F, KOCER B, FIDAN I, et al. Effects of task-oriented training combined with aerobic training on serum BDNF, GDNF, IGF-1, VEGF, TNF- α , and IL-1 β levels in people with Parkinson's disease: a randomized controlled study[J]. Exp Gerontol, 2021, 150(1):111384-111392.

[21] TAI L M, MEHRA S, SHETE V, et al. Soluble apoE/A beta complex: mechanism and therapeutic target for APOE4-induced AD risk[J]. Mol Neurodegener, 2014, 9(2):1-14.

[22] WANG X S, LUEBBE P, GRUENSTEIN E, et al. Apolipoprotein E(ApoE) peptide regulates tau phosphorylation via two different signaling pathways[J]. J Neurosci Res, 2015, 51(5):658-665.

[23] FAN K H, FEINGOLD E, ROSENTHAL S L, et al. Whole-exome sequencing analysis of Alzheimer's disease in non-APOE*4 carriers[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(4):1553-1565.

[24] 郭立军, 何正初, 李宜军, 李琼. α -突触核蛋白、A β 1-42、EGF 与重症帕金森病患者病情程度及认知功能障碍的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(12):1573-1576.

[25] ROBINSON J L, LEE E B, XIE S X, et al. Neurodegenerative disease concomitant proteinopathies are prevalent, age-related and APOE4-associated [J]. Brain, 2018, 141(7):2181-2193.

(收稿日期:2022-05-09 修回日期:2023-01-25)