DOI:10.16016/j.2097-0927.202111024

聚核糖性死亡在低氧复合丙泊酚致 PC12 细胞损伤中的作用

王维萍,高 雯,陈 杭,刘 玲,涂生芬,杨 飞 400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院麻醉科,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室

[摘要] **目的** 探讨聚核糖性死亡在低氧环境下丙泊酚致 PC12 细胞损伤中的作用。**方法** 采用经神经生长因子(nerve growth factor,NGF)诱导分化后的 PC12 细胞模型,用随机数字表法将细胞分为对照(NC)组(正常培养)、脂肪乳空气对照(CA)组、脂肪乳低氧对照(CH)组、丙泊酚空气(PA)组、丙泊酚低氧(PH)组、3-AB(PARP-1 抑制剂)组。采用乳酸脱氢酶(Lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒检测上清液中 LDH 的水平;流式细胞技术检测细胞凋亡;RT-qPCR 法检测多聚 ADP 核糖聚合酶 1(poly ADP-ribose polymerase 1, PARP-1)、细胞凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)蛋白的 mRNA 表达水平;Western blot 检测 PARP-1、多聚 ADP 核糖(polymerized ADP-ribose, PAR)及 AIF 蛋白表达水平;细胞免疫荧光技术检测 AIF 核质分布。**结果** 与 NC、CA 组比较,PA、PH 组 LDH 水平及细胞凋亡增多($P<0.01$),PARP-1 和 AIF 的 mRNA 和蛋白表达均升高($P<0.05$),胞质 PAR 聚合物形成增多($P<0.01$),AIF 核迁移显著增加($P<0.01$);与 CH、PA 组比较,PH 组 LDH 水平及细胞凋亡增多($P<0.01$),PARP-1 mRNA 和蛋白表达均升高($P<0.01$),胞质 PAR 聚合物形成增多($P<0.01$),AIF 核迁移增加($P<0.01$);使用 PARP-1 抑制剂 3-AB 预处理可降低低氧复合丙泊酚引起的 LDH 水平及细胞凋亡增加($P<0.01$),同时抑制 PARP-1、AIF 和 PAR 蛋白表达上调($P<0.01$)。**结论** 低氧环境下丙泊酚可导致 PC12 细胞发生聚核糖性死亡,抑制聚核糖性死亡可缓解低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞的损伤。

[关键词] 低氧;丙泊酚;大鼠肾上腺嗜铬瘤细胞;聚核糖性死亡
[中图法分类号] R361.3; R364.4; R971.2 [文献标志码] A

Role of parthanatos in PC12 cell injury induced by propofol combined with hypoxic conditions

WANG Weiping, GAO Wen, CHEN Hang, LIU Ling, TU Shengfen, YANG Fei Department of Anesthesiology, National Clinical Research Center of Child Health and Disease, Key Laboratory of Child Developmental Diseases of Ministry of Education, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the role of parthanatos in propofol-induced injury in PC12 cells under hypoxic conditions. **Methods** PC12 cells were induced to differentiate with mouse nerve growth factor (NGF), and randomly divided into normal control (NC) group, lipid emulsion solvent + room air (CA) group, lipid emulsion solvent + hypoxia control (CH) group, propofol + room air (PA) group, propofol + hypoxia (PH) group, and 3-AB (PARP-1 inhibitor) group. Lactate dehydrogenase (LDH) kit and flow cytometry were adopted to detect the LDH level in the supernatant and the cell apoptosis, respectively. The mRNA levels of poly ADP-ribose polymerase 1 (PARP-1) and apoptosis-inducing factor (AIF) were determined by RT-qPCR, and the protein levels of AIF, PARP-1 and polymerized ADP-ribose (PAR) in each group were measured by Western blotting. The nuclear distribution of AIF in PC12 cells was observed by immunofluorescence assay. **Results** As compared with the NC and CA groups, the levels of LDH and

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(31200853)
[通信作者] 杨 飞,E-mail:270859993@qq.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

apoptosis were significantly enhanced in the PA and PH groups ($P<0.01$); the mRNA and protein levels of PARP-1 and AIF ($P<0.05$) were increased; and the accumulation of cytoplasmic PAR ($P<0.01$) and AIF nuclear translocation ($P<0.01$) were observed as well. In comparison with the CH and PA groups, the levels of LDH and cell apoptosis ($P<0.01$), the mRNA and protein expression of PARP-1 ($P<0.01$), the formation of cytoplasmic PAR ($P<0.01$), and the AIF nuclear translocation ($P<0.01$) were all augmented in the PH group. Pretreatment with PARP-1 inhibitor 3-AB notably reversed the increase in LDH level and cell apoptosis induced by hypoxia combined with propofol ($P<0.01$), and restrained the up-regulation of PARP-1, AIF and PAR($P<0.01$). **Conclusion** Propofol causes parthanatos of PC12 cells under hypoxic conditions, and inhibition of parthanatos can alleviate the damage in PC12 cells induced by propofol combined with hypoxia.

[**Key words**] hypoxia; propofol; rat adrenal pheochromocytoma cells; parthanatos

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (31200853). Corresponding author: YANG Fei, E-mail: 270859993@qq.com

丙泊酚是临床常见的静脉麻醉药,被广泛用于麻醉的诱导、维持以及 ICU 镇静。研究表明,丙泊酚对发育期大脑具有潜在的神经毒性[1]。氧是影响细胞功能的重要因素,低氧可严重影响细胞功能,促进细胞凋亡[2],是许多疾病的共同病理过程。临床上麻醉、药物、低血压及分流等均可引起低氧。本课题组前期研究证实,丙泊酚麻醉复合低氧可引起新生大鼠较长期的学习和记忆功能下降,死亡海马神经细胞显著增多,但其机制尚不清楚[3-4]。聚核糖性死亡(parthanatos)是一种新型的非半胱天冬酶(caspase)依赖的程序性细胞死亡方式,在多种神经疾病发病机制中发挥关键作用[5]。在聚核糖性死亡细胞死亡机制中,氧化应激和兴奋性毒性引起 DNA 损伤,进而导致 DNA 损伤传感器聚腺苷二磷酸核糖聚合酶-1[poly(ADP- ribose) polymerase-1, PARP-1]过度活化,产生大量多聚 ADP 核糖(polymerized ADP-ribose, PAR),使细胞凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)从线粒体易位到细胞核,诱导大规模 DNA 碎裂和细胞死亡。有研究报道,聚核糖性死亡在七氟烷暴露后的发育性神经毒性中起重要作用[6]。本研究以经神经生长因子(nerve growth factor, NGF)诱导的 PC12 细胞为模型,探讨低氧环境下丙泊酚对 PC12 细胞聚核糖性死亡的影响,为进一步理解低氧复合丙泊酚的神经毒性作用及其潜在机制提供新的理论参考。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

PC12 细胞(中国科学院上海生命科学研究院细胞库)。丙泊酚注射液(20 mL/100 mg,批号:1708109,意大利阿斯利康有限公司);脂肪乳注射液(250 mL,批号:F18020309,四川科伦药业有限公司);RPMI1640 培养基、EDTA-胰蛋白酶(Gibco 公司,美国);胎牛血清(FBS,上海双泓生物科技有限公司);乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)试剂盒(南京建成);Trizol(Invitrogen 公司,美国);Annexin V-FITC/PI 细胞凋亡检测试剂盒(深圳欣博盛);逆转录试剂盒(MedChem Express 公司,美国);Anti-PRA(Ab-1)、多聚赖氨酸(Sigma 公司,美国);重组 Anti-GAP43 抗体(ab75810)、重组 Anti-AIF 单克隆抗体(ab32516)、重组 Anti-PARP1 单克隆抗体(ab32138, Abcam 公司,英国);鼠源 GAPDH 抗体、鼠源 Histone-H3 抗体、山羊抗兔Ⅱ抗和兔抗鼠Ⅱ抗体(成都正能生物);3-Aminobenzamide (MedChem Express, Sigma 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分化 PC12 细胞用 1640 完全培养基(含 10% FBS、1% 青霉素-链霉素双抗)在 37 ℃、5% CO_2 恒温培养箱中培养,每 1~2 天换液,待细胞生长至 90%左右时进行传代。使用含 1%热灭活马血清、100 ng/mL NGF 和 1%青霉素-链霉素双抗的 1640 培养基诱导细胞分化[7],GAP43 作为突触生长及 PC12 细胞分化的标记物[8]。

1.2.2 细胞分组与处理 将步骤 1.2.1 所得分化成功的 PC12 细胞采用随机数字表法分为 6 组,并予以不同的处理。①空白对照组(NC 组):正常培养;②脂肪乳空气对照组(CA 组):加入 100 μmol/L 脂肪乳剂后正常培养;③脂肪乳低氧对照组(CH 组):加入 100 μmol/L 脂肪乳剂后放入低氧(5%O_2)空气(21%O_2)培养箱中培养;④丙泊酚空气组(PA 组):加入丙泊酚后正常培养;⑤丙泊酚低氧组(PH 组):加入丙泊酚后放入低氧(5% O_2)空气(21% O_2)培养箱中培养;⑥3-AB(PARP-1 抑制剂)组:250 μmol/L 3-AB 预处理 1 h,再加入丙泊酚后放入低氧(5% O_2)空气(21% O_2)培养箱中培养。各组细胞分别处理后,孵育 4 h。处理完毕收集细胞培养上清液和细胞,并测定下列指标。

1.2.3 乳酸脱氢酶(LDH)检测 取各组经过处理

的细胞上清液,按照检测试剂盒说明书操作步骤,用酶标仪检测 450 nm 处各组样本的光密度值[D(450)],计算各组乳酸脱氢酶的活性。

1.2.4　细胞凋亡率检测　　收集各组经过处理的细胞,取 1×10^6 个细胞至流式细胞离心管,预冷 PBS 洗涤 3 次,向细胞沉淀中加入 100 μL 结合缓冲液重悬,依次加入 5 μL FITC、5 μL PI,震荡后室温避光孵育 15 min,向流式管中加入 400 μL 结合缓冲液,采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.2.5　RT-qPCR 法检测 PARP-1、AIF 的 mRNA 水平　　用 TRIzol 提取细胞总 RNA,用逆转录试剂盒获取 cDNA,使用 SYBR Green 进行 RT-qPCR,目标基因引物见表 1。逆转录的条件设定为:25 ℃ 5 min,42 ℃ 30 min,85 ℃ 2 min。实时荧光定量 PCR 条件设定为:95 ℃ 3 min;95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,共 39 个循环。所有实验至少重复 3 次。

表 1　RT-qPCR 引物合成序列

基因	序列(5′→3′)	片段大小/bp
PARP-1	正义:GGCATTGGTGAGTGTGAGTCTGAG	
	反义:GGAGGTTGGTACTTGTCTGGTGAAG	142
AIF	正义:CACTCCAAGAAGTCTGTCTGCTATCG	
	反义:CCAAGGAAGCCTCCACCAATAACTG	150
GAPDH	正义: TGAAGCAGGCATCTGAGGG	
	反义: CGAAGGTGGAAGAGTGGGAG	102

1.2.6　Western blot 检测相关蛋白表达　　取各组培养的细胞,去除培养基后,经 PBS 洗 2 次后加入裂解液裂解细胞,收集蛋白。采用二喹啉甲酸(Bicinchoninic acid, BCA)法测定蛋白浓度后将蛋白煮沸 12 min 变性。取 25 μg 蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳、转膜。5%脱脂奶粉室温摇床封闭 100 min。Tris-HCl-Tween 缓冲盐溶液(TBST)冲洗 3 次,每次 5 min。分别添加一抗 GAP43、PARP-1、AIF、PAR(1∶1 000),4 ℃摇床孵育过夜。TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,用 TBST 稀释辣根过氧化物酶标记的二抗 IgG(1∶5 000)室温孵育 100 min 后,TBST 清洗 3 次,每次 10 min。暗室滴加 ECL 发光液曝光显影,结果采用 Image J 图像分析软件进行分析,以 GAPDH 为内参照,计算各蛋白条带灰度值,以靶蛋白条带与 GAPDH 蛋白条带比值表示靶蛋白相对表达水平。

1.2.7　免疫荧光观察细胞内 AIF 核质分布　　将细胞接种于爬片,经分化及造模处理后,PBS 清洗 3 次,每次 5 min,用 4%多聚甲醛室温避光孵育 20 min,0.5% Triton X-100 室温透化 10 min 后,免疫染色封闭液封闭 15 min,然后加入 AIF(1∶250)一抗,4 ℃孵育过夜。复温后 PBS 清洗 3 次,加入荧光二抗(1∶500),37 ℃避光孵育 1 h,最后加入 Hoechst33258 并孵育 15 min,PBS 清洗 3 次后封片,用共聚焦显微镜观察并拍照。

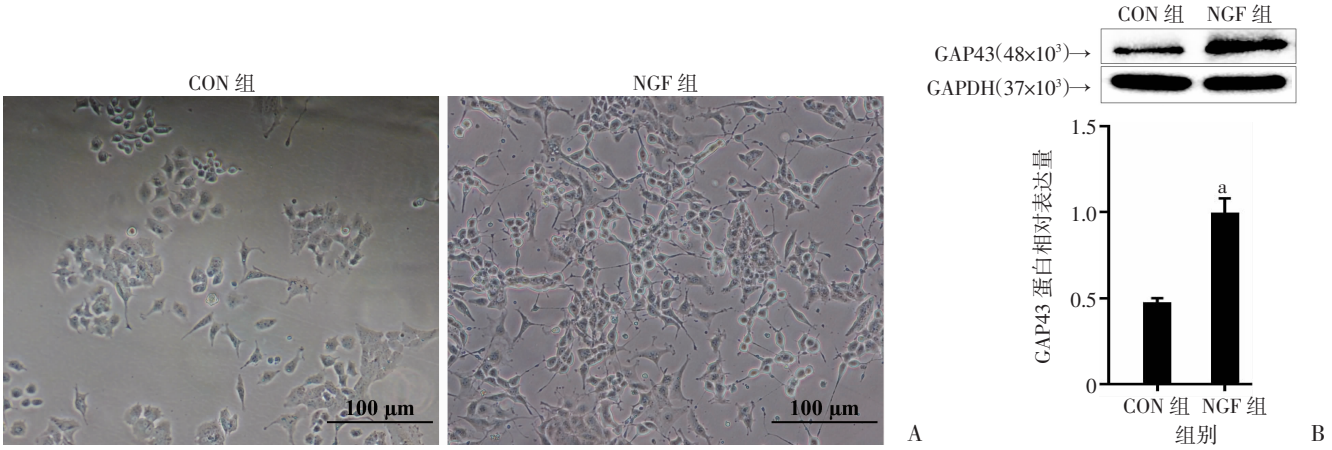
1.3　统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,采用 GraphPad Prism 7.6 软件绘图。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　NGF 诱导 PC12 细胞中神经突生长和 GAP43 蛋白的表达

NGF 干预前(CON 组),PC12 细胞呈多边形,无可见神经突起。暴露于 100 ng/mL NGF(NGF 组) 4 d 后,形成广泛的神经突网络,见图 1A。分化后计数含神经突细胞百分比达到 70%左右。Western blot 检测结果显示,与对照(CON 组)PC12 细胞相比,分化后的 PC12 细胞 GAP43 蛋白水平显著升高($P<0.01$,图 1B),表明 NGF 诱导了 PC12 细胞的分化,可用于后续实验。



A:NGF 干预前后 PC12 细胞形态;B:Western blot 检测分化前后 PC12 细胞 GAP43 蛋白表达($n=3$,$\bar{x}\pm s$)　a:$P<0.01$,与 CON 组比较

图 1　NGF 诱导 PC12 细胞分化

2.2　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞 LDH 水平的影响

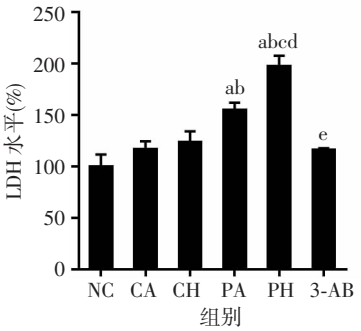
LDH 检测结果显示,NC、CA 组间比较差异无统计学意义。与 NC、CA 组比较,PA、PH 组 LDH 水平明显升高($P<0.01$);与 CH、PA 组比较,PH 组 LDH 水平明显升高($P<0.01$);3-AB 预处理后,LDH 水平恢复至 CA 组水平($P>0.05$),见图 2。

2.3　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞凋亡的影响

流式检测结果显示:与 NC、CA 组比较,PA、PH 组细胞凋亡增多($P<0.01$);与 CH、PA 组比较,PH 组细胞凋亡增多($P<0.01$)。3-AB 预处理后,低氧复合丙泊酚细胞引起的凋亡增加被抑制($P<0.01$),见图 3。

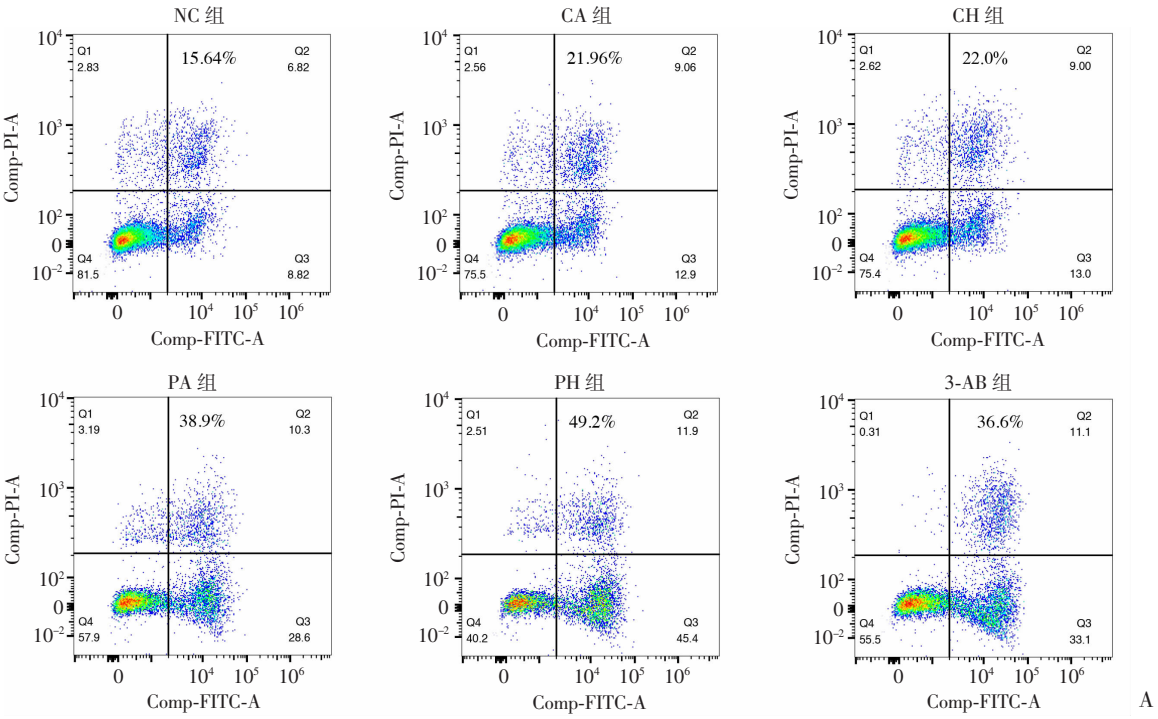
2.4　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞聚核糖性死亡相关分子 mRNA 水平的影响

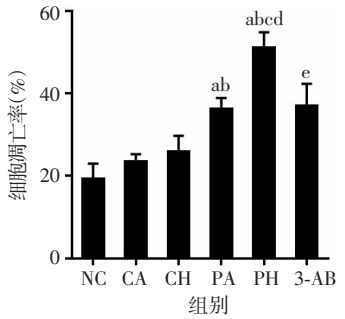
RT-qPCR 结果显示,NC、CA 组间比较差异无统计学意义。与 NC、CA 组比较,PA、PH 组聚核糖性死亡相关分子 PARP-1 和 AIF 的 mRNA 表达上调($P<0.01$);与 CH、PA 组比较,PH 组 PARP-1 表达明显上调($P<0.01$)。采用 3-AB 处理后,低氧复合丙泊酚引起聚核糖性死亡相关蛋白表达上调被抑制($P<0.01$),见图 4。



a:$P<0.01$,与 NC 组比较;b:$P<0.01$,与 CA 组比较;c:$P<0.01$,与 CH 组比较;d:$P<0.01$,与 PA 组比较;e:$P<0.01$,与 PH 组比较

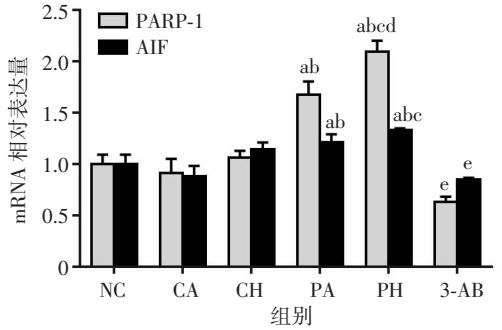
图 2　低氧复合丙泊酚对 LDH 水平的影响　($n=4, \bar{x}\pm s$)





A:流式细胞术检测细胞凋亡;B:各组细胞凋亡率分析($n=3, \bar{x}\pm s$)　a:$P<0.01$,与 NC 组比较;b:$P<0.01$,与 CA 组比较;c:$P<0.01$,与 CH 组比较;d:$P<0.01$,与 PA 组比较;e:$P<0.01$,与 PH 组比较

图 3　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞凋亡的影响



a:$P<0.01$,与 NC 组比较;b:$P<0.01$,与 CA 组比较;c:$P<0.01$,与 CH 组比较;d:$P<0.01$,与 PA 组比较;e:$P<0.01$,与 PH 组比较

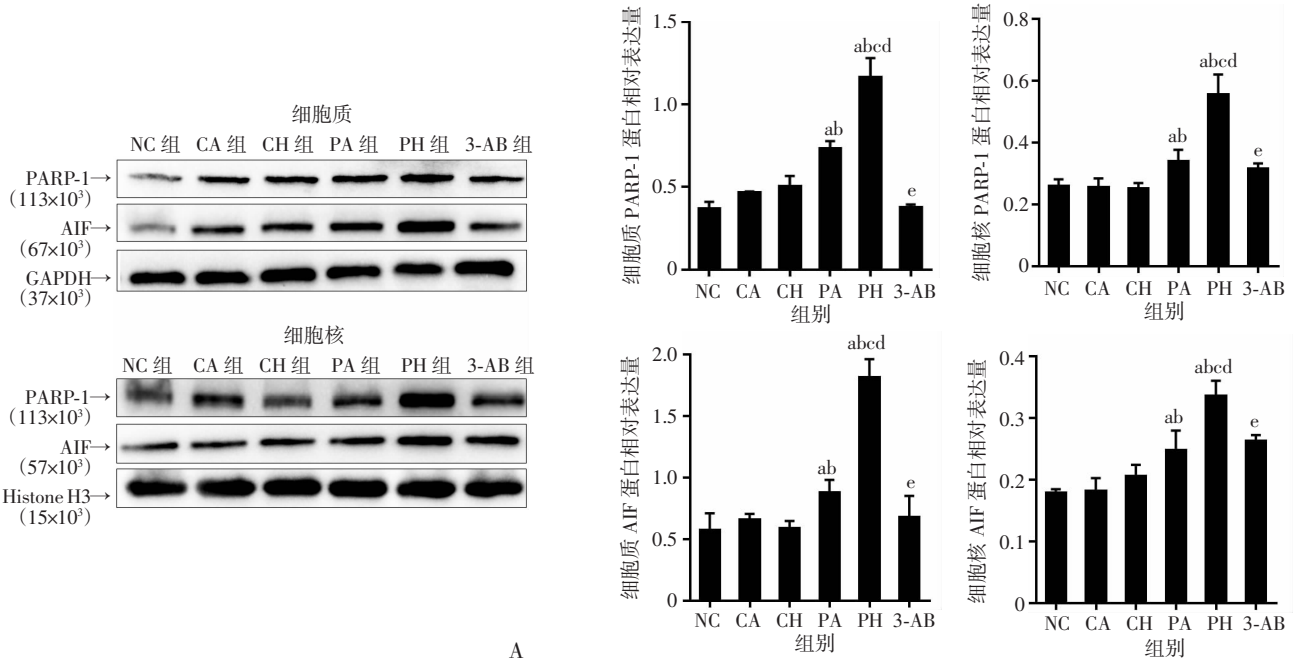
图 4　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞 PARP-1 和 AIF mRNA 表达的影响　($n=3,\bar{x}\pm s$)

2.5　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞聚核糖性死亡相关分子蛋白表达水平的影响

Western blot 结果显示,与 NC、CA 组比较,PA、PH 组 PARP-1 在细胞核及细胞质中表达水平上调($P<0.05$),PAR 聚合物水平显著升高($P<0.01$),AIF 在细胞核中积累($P<0.05$)。与 CH、PA 组比较,PH 组细胞 PARP-1 表达水平上调,PAR 聚合物水平升高,AIF 核转移增多($P<0.01$)。PARP-1 抑制剂 3-AB 可明显缓解 PARP-1、细胞质 PAR 聚合物积累和 AIF 核转移。见图 5、6。

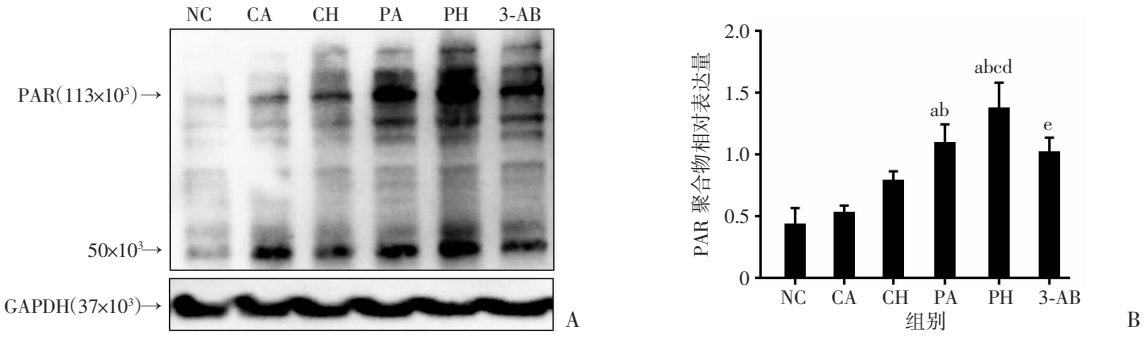
2.6　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞 AIF 核转移的影响

细胞免疫荧光共聚焦结果显示:与各对照组比较,PH 组 AIF 细胞核荧光强度明显增强,而给予 3-AB 预处理抑制了低氧复合丙泊酚引起的 AIF 核转移。见图 7。



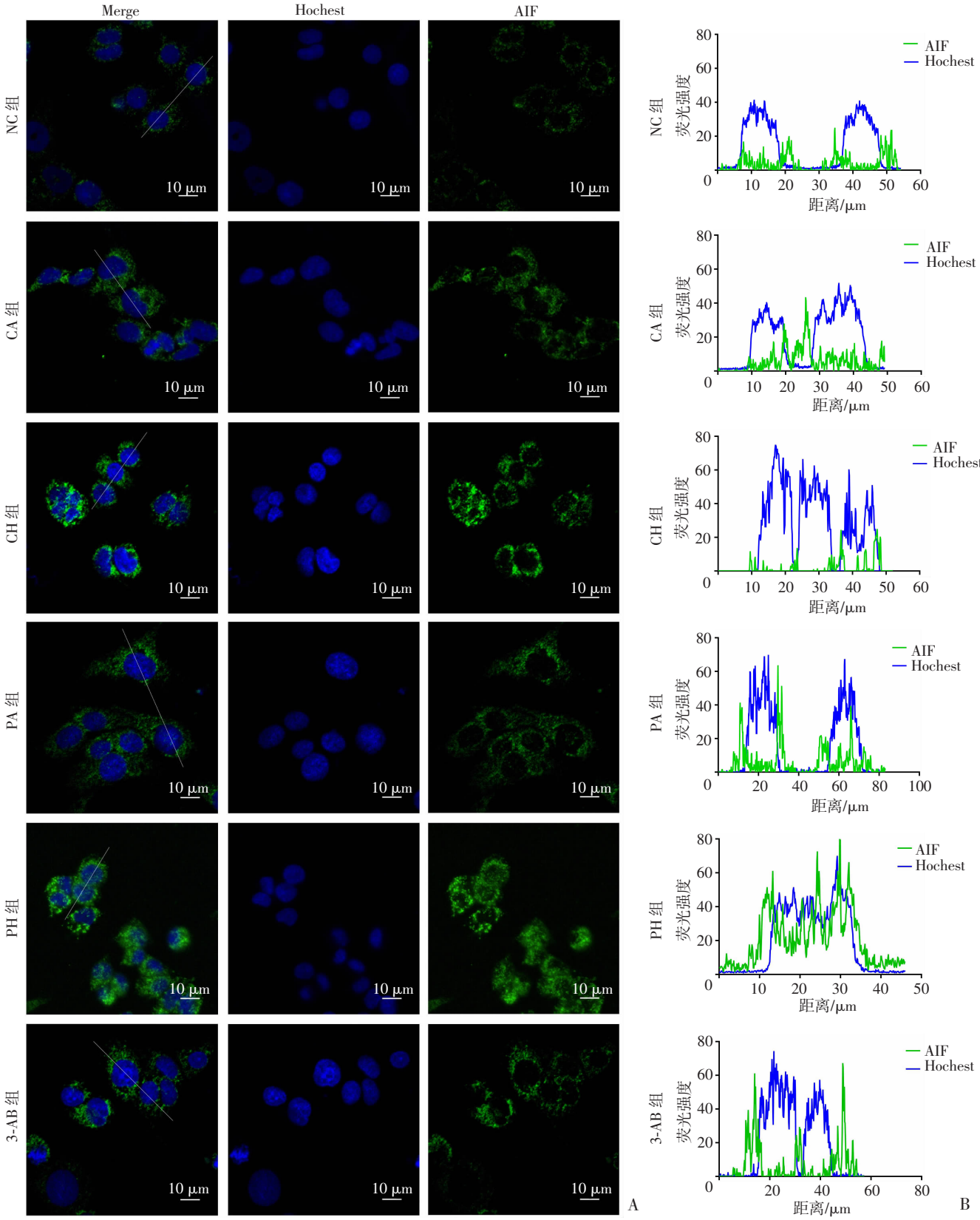
A:Western blot 检测 PARP-1、AIF 蛋白在细胞核及细胞质中的表达;B:各组 PARP-1、AIF 蛋白在细胞核及细胞质中的相对表达量;a:$P<0.05$,与 NC 组比较;b:$P<0.05$,与 CA 组比较;c:$P<0.01$,与 CH 组比较;d:$P<0.01$,与 PA 组比较;e:$P<0.01$,与 PH 组比较

图 5　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞胞质及胞核 PARP-1 和 AIF 蛋白表达的影响　($\bar{x}\pm s,n=3$)



A:Western blot 检测 PAR 聚合物生成水平;B:各组 PAR 聚合物相对表达量分析;a:$P<0.01$,与 NC 组比较;b:$P<0.01$,与 CA 组比较;c:$P<0.01$,与 CH 组比较;d:$P<0.01$,与 PA 组比较;e:$P<0.01$,与 PH 组比较

图 6　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞胞质 PAR 聚合物的影响　($n=4,\bar{x}\pm s$)



A:激光共聚焦显微镜观察各组细胞 AIF 核质分布　图中白线示 B 图进行荧光强度分析的细胞;B:各组荧光强度定量分析

图 7　低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞 AIF 核质分布的影响

3 讨论

PC12 细胞株源于大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤,经神经生长因子(NGF)分化后具有神经元的形态和生理功能,被广泛用作神经细胞生理、病理及药理相关研究的细胞模型。本研究根据前期预实验结果选择经 100 ng/mL NGF 诱导分化 4 d 后的 PC12 细胞作为研究对象。

丙泊酚是现代医学中较常用的静脉麻醉剂之一[9],低氧是围术期常见的并发症,也是影响细胞功能的重要因素。本课题组前期动物实验已经证实:低氧在丙泊酚致新生大鼠海马神经细胞死亡引起发育期认知功能障碍中起重要促进因素[3-4]。本研究在此基础上通过体外培养 PC12 细胞进一步研究其可能机制。麻醉期间丙泊酚在人类大脑中的浓度为 4~20 μg/mL,即 22.44~112.2 μmol/L[1,10]。YANG 等[11]研究不同浓度丙泊酚对转染(WT)PS1 野生型 PC12 细胞活性的影响,发现丙泊酚在低浓度(1~20 μmol/L)时,很少引起细胞损伤,但在较高浓度(50~100 μmol/L)时引起细胞死亡。结合本研究预实验结果,最终选择 100 μmol/L 浓度丙泊酚作用于 PC12 细胞[11-12]。

神经元细胞死亡被认为是丙泊酚诱导的发育性神经毒性的主要机制[1]。死亡细胞的膜完整性破坏释放一定量的 LDH,通过检测细胞培养上清液中的 LDH 水平检测细胞死亡,结果发现:低氧复合丙泊酚作用于细胞时细胞死亡较单独低氧或单独丙泊酚处理时明显增加。聚核糖性死亡是一种新型的 PARP-1 依赖的程序性细胞死亡方式,主要通过细胞应激引起 DNA 损伤导致 PARP-1 激活,活跃的 PARP-1 利用 NAD+作为底物,在自身(自修饰)和细胞核内各种受体蛋白(异型修饰)上建立 PAR,PAR 积累诱导 AIF 从线粒体易位到细胞核,导致磷脂酰丝氨酸翻转到外质膜,大规模的 DNA 断裂和染色质溶解(图 8)[13]。本研究结果显示,与单独低氧或单独丙泊酚处理相比较,低氧复合丙泊酚作用于 PC12 细胞时,聚核糖性死亡关键分子 PARP-1 的 mRNA 和蛋白表达水平显著上调,PAR 聚合物增多,AIF 发生明显核易位,细胞凋亡增多。这表明,低氧环境下丙泊酚处理细胞后聚核糖性死亡关键信号通路被激活。

聚核糖性死亡以 PARP-1 激活为基础,导致细胞死亡。研究表明,抑制 PARP-1 可显著保护脑缺血后海马神经元细胞的数量[14]。3-AB 是 PARP-1 特异性抑制剂,可抑制其表达和活性[6]。本研究中,预先采用 3-AB 处理后,上述聚核糖性死亡通路关键分子的 mRNA 和蛋白表达水平上调均被有效抑制。此外,3-AB 能明显缓解低氧复合丙泊酚处理后细胞损伤标志物 LDH 水平的升高。研究结果进一步证实,低氧环境下丙泊酚可通过聚核糖性死亡引起 PC12 细胞损伤,抑制 PARP-1 活性可有效缓解低氧复合丙泊酚对细胞活性的抑制。

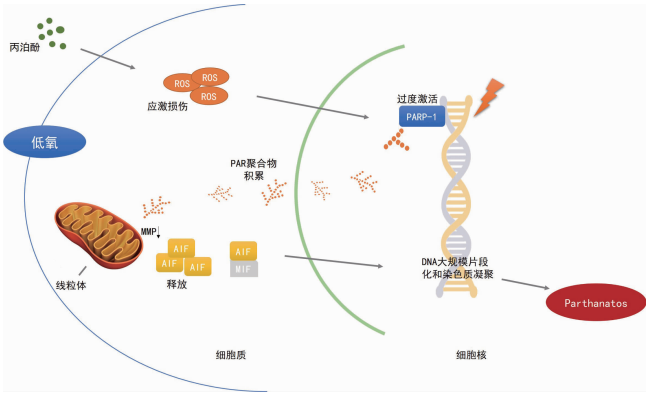


图 8 聚核糖性死亡分子机制图

AIF 从线粒体到细胞核的易位导致染色质溶解和 DNA 断裂是聚核糖性死亡的关键步骤。本研究证实低氧环境下丙泊酚作用于细胞时 AIF 核易位明显增加。本研究条件下抑制 AIF 核转移可否缓解低氧复合丙泊酚对细胞的损伤有待进一步研究。

综上所述,低氧环境下丙泊酚可导致体外培养的 PC12 细胞发生聚核糖性死亡,干扰 PARP-1 通路信号分子抑制聚核糖性死亡可缓解低氧复合丙泊酚对 PC12 细胞的损伤,提示聚核糖性死亡可能参与低氧环境下丙泊酚引起的临床术后认知功能障碍,但尚需进一步研究证实。

参考文献:

[1] BOSNJAK Z J, LOGAN S, LIU Y N, *et al*. Recent insights into molecular mechanisms of propofol-induced developmental neurotoxicity: implications for the protective strategies[J]. Anesth Analg, 2016, 123(5): 1286-1296. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001544.

[2] SNYDER C M, CHANDEL N S. Mitochondrial regulation of cell survival and death during low-oxygen conditions[J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(11): 2673-2683. DOI: 10.1089/ars.2009.2730.

[3] SUN M, YUAN R X, LIU H, *et al*. The effects of repeated propofol anesthesia on spatial memory and long-term potentiation in infant rats under hypoxic conditions[J]. Genes Dis, 2020, 7(2): 245-252. DOI: 10.1016/j.gendis.2019.02.001.

[4] TU S F, WANG X Y, YANG F, *et al*. Propofol induces neuronal apoptosis in infant rat brain under hypoxic conditions[J]. Brain Res Bull, 2011, 86(1/2): 29-35. DOI: 10.

1016/j.brainresbull.2011.06.017.
[5] WANG X Z, GE P F. Parthanatos in the pathogenesis of nervous system diseases[J]. Neuroscience, 2020, 449: 241-250. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2020.09.049.
[6] PIAO M H, WANG Y Y, LIU N, *et al*. Sevoflurane exposure induces neuronal cell parthanatos initiated by DNA damage in the developing brain *via* an increase of intracellular reactive oxygen species[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 583782. DOI: 10.3389/fncel.2020.583782.
[7] WIATRAK B, KUBIS-KUBIAK A, PIWOWAR A, *et al*. PC12 cell line: cell types, coating of culture vessels, differentiation and other culture conditions[J]. Cells, 2020, 9(4): E958. DOI: 10.3390/cells9040958.
[8] ZHONG L Y, FAN X R, SHI Z J, *et al*. Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated ion (HCN) channels regulate PC12 cell differentiation toward sympathetic neuron[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 415. DOI: 10.3389/fncel.2019.00415.
[9] CHIDAMBARAN V, COSTANDI A, D'MELLO A. Propofol: a review of its role in pediatric anesthesia and sedation[J]. CNS Drugs, 2015, 29(7): 543-563. DOI: 10.1007/s40263-015-0259-6.
[10] JIANG L L, YANG F Y, ZHAO Q, *et al*. MicroRNA-665 mediates propofol-induced cell apoptosis in human stem cell-derived neurons[J]. Bioengineered, 2019, 10(1): 493-500. DOI: 10.1080/21655979.2019.1682105.
[11] YANG M R, WANG Y, LIANG G, *et al*. Alzheimer's disease presenilin-1 mutation sensitizes neurons to impaired autophagy flux and propofol neurotoxicity: role of calcium dysregulation[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(1): 137-147. DOI: 10.3233/JAD-180858.
[12] LONG B, LI S L, XUE H P, *et al*. Effects of propofol treatment in neural progenitors derived from human-induced pluripotent stem cells[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 9182748. DOI: 10.1155/2017/9182748.
[13] ANDRABI S A, DAWSON T M, DAWSON V L. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1147: 233-241. DOI: 10.1196/annals.1427.014.
[14] CZAPSKI G A, CIEŚLIK M, WENCEL P L, *et al*. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase-1 alters expression of mitochondria-related genes in PC12 cells: relevance to mitochondrial homeostasis in neurodegenerative disorders[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(2): 281-288. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2017.11.003.

(**收稿**:2021-11-02;**修回**:2022-01-18)
(编辑 张 维)

第一届西南国际消化疾病及消化内镜学术大会会议通知

为进一步促进西南地区消化系统疾病诊治研究学术交流,帮助广大消化同仁了解消化系统疾病及消化内镜诊疗技术的最新进展,提高临床诊疗水平,扩大学术影响,推动学科建设和发展,由重庆市医学会主办,重庆市医学会消化病学分会与消化内镜分会、陆军军医大学第一附属医院(西南医院)承办,重庆抗癌协会肿瘤内镜专委会协办的"第一届西南国际消化疾病及消化内镜学术大会"将于2022年8月19-21日在重庆融汇丽笙酒店举行。

本次大会由陆军军医大学第一附属医院(西南医院)消化内科柴进、房殿春、彭贵勇、陈文生、汪荣泉教授担任大会主席,云集了包括李兆申、樊代明院士为首的国内外消化疾病及消化内镜领域知名专家,就当今消化及消化内镜领域热点和难点问题进行专题报告和解析。本次大会将以新颖的视角、丰富的内容给大家提供一个共同学习、交流和展示的平台,对我国消化系疾病和消化内镜的诊治水平将起到积极推动作用。

热烈欢迎全国从事消化疾病及消化内镜(包括肝病、肿瘤及病理、微创治疗等)工作的专家和医护人员参会交流,欢迎您按照会议官方网站提醒参会注册。

期盼与您在重庆相聚!

会议官方网站:http://www.swicdd2022.sciconf.cn
联系人:廖老师,电话:13996057586
联系邮箱:swicdd_1th@163.com
通讯地址:重庆市沙坪坝区高滩岩陆军军医大学第一附属医院(西南医院)消化内科,400038