

慢性低灌注诱导海马 CA1 区 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP-JNK/c-Jun 信号通路及雌激素的保护作用

代永鑫,朱莹,李宁,张文丽,唐慧,王瑞敏*

(河北联合大学医学研究中心,神经生物学研究所,唐山市老年医学重点实验室,河北唐山 063000)

[摘要] 目的:观察慢性低灌注后海马 CA1 区内质网应激信号通路 PERK-eIF2 α -ATF4、促凋亡信号 CHOP、JNK/c-Jun 的变化及 17-雌二醇 (E2) 的影响。方法:成年雌性大鼠行双侧卵巢切除,术后 1 周结扎双侧颈总动脉 (bilateral common carotid arteries occlusion, BCCAO) 从而诱导慢性低灌注模型,实验动物随机分为 sham (14 d、21 d) 组, BCCAO (14 d、21 d、28 d) 组,持续生理剂量 E2 处理组, SP600125 处理组和溶剂对照组。Western blot 法检测海马 CA1 区 GRP78、ATF4、CHOP 蛋白表达和 PERK、eIF2 α 、JNK、c-Jun 的磷酸化水平。结果:与 sham 14 d 组相比, BCCAO 后 14、21、28 d GRP78 蛋白水平无显著差异,但 PERK、eIF2 α 、ATF4 及 CHOP 的蛋白表达均显著升高;而且 JNK、c-Jun 的磷酸化水平于 BCCAO 后各时间点均较 sham 组 14 d 显著升高。JNK 抑制剂 SP600125 和 E2 不但显著阻断 JNK/c-Jun 信号通路的激活,也显著降低 BCCAO 后 21 d 诱导的 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号。结论:脑慢性低灌注可诱导海马 CA1 区内质网应激,其可能通过激活 JNK/c-Jun 信号通路及 CHOP 活性从而导致神经元损伤,长期生理剂量 E2 可显著降低此变化。

[关键词] BCCAO;内质网应激;JNK;17-雌二醇;海马 CA1 区

[中图分类号] R743

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)01-033-06

doi:10.7655/NYDXBNS20160107

PERK/eIF2/ATF4/CHOP-JNK/c-Jun signaling pathway induced by chronic hypoperfusion and the protection of estrogen following BCCAO in hippocampal CA1 region

Dai Yongxin, Zhu Ying, Li Ning, Zhang Wenli, Tang Hui, Wang Ruimin*

(Neurobiology Institute, Medical Research Center of Hebei United University, Tangshan Key Laboratory of Geriatric Medicine, Tangshan 063000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes of PERK-eIF2-ATF4 signaling pathway, pro-apoptosis CHOP, and JNK-c-Jun, as well as the effect of 17-estradiol (E2) following cerebral chronic hypoperfusion in the hippocampal CA1 region. **Methods:** Female rats were bilaterally ovariectomized, and 1 week later, chronic hypoperfusion was induced by occlusion bilateral common carotid arteries. The rats were randomly divided into the sham (14 d and 21 d) groups, the hypoperfusion (BCCAO 14 d, 21 d and 28 d) groups, the continuous physiological dose of E2 group, the JNK inhibitor SP600125 group and the solvent control group. GRP78, ATF4, CHOP, and phosphorylation levels of PERK, eIF2 α , JNK and c-Jun were detected using Western blotting in the hippocampal CA1 region. **Results:** Compared to the sham 14 d group, phosphorylation levels of PERK and eIF2 α , as well as ATF4 and CHOP expressions were significantly increased at 14 d, 21 d and 28 d after BCCAO, although there was no statistic difference in GRP78 protein expression. Furthermore, p-JNK and p-c-Jun significantly increased after BCCAO compared with the sham 14 d group. Either E2 or SP600125 not only significantly prevented the activation of JNK/c-Jun pathway, but also attenuated PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP stress signaling induced by BCCAO after 21 d in the hippocampal CA1 region. **Conclusion:** Chronic hypoperfusion induced by BCCAO could cause long term ER stress in the hippocampal CA1 region, which might include activation of JNK/c-Jun signaling pathway and CHOP transcriptional activity, and ultimately induce neuron damage. Continuously administration of physiological dose E2 could significantly prevent the damage.

[Key words] BCCAO; estrogen intervention; JNK; 17-estradiol; hippocampal CA1 region

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(01):033-038]

[基金项目] 国家自然科学基金(30970664, 31171354);唐山市老年医学重点实验室(14140221B)

*通信作者 (Corresponding author), E-mail: ruimin-wang@163.com

脑血流量减少在老年人中极为常见,是老年特别是更年期后女性认知功能障碍的重要危险因素^[1-2]。大量临床研究也观察到轻度认知功能障碍、血管性痴呆(vascular dementia,VD)和阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)患者脑血流降低^[3-4],提示脑血流降低与神经元降解、认知障碍以及痴呆的进展密切相关。永久性结扎大鼠双侧颈总动脉(bilateral common carotid arteries occlusion,BCCAO)可导致其大脑慢性不完全性缺血,是目前最常用的 VD 动物模型^[5],然而 BCCAO 诱导 VD 发生、发展的分子机制目前尚不清楚。

目前,内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)已逐渐被老龄化分子机制的研究所关注^[6]。内质网(endoplasmic reticulum,ER)为细胞内蛋白质的合成、翻译、折叠修饰、运输的重要场所,具有极强的内稳体系。然而,在缺血缺氧、氧化应激等损伤刺激时可导致 ER 功能障碍,造成 ERS。ERS 主要包括:PERK(protein kinase R-like ER kinase)、ATF6(activating transcription factor 6)、IRE1(inositol-requiring enzyme 1)3 条信号通路。在 ERS 早期,细胞通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)降低蛋白合成速率同时上调内质网伴侣蛋白 GRP78 的表达以降低内质网负担,协助完成蛋白的折叠,以此来应对 ERS 所引起的细胞损伤^[7]。然而,长期持续或过度的内质网应激可诱导促凋亡因子活性如 caspase 12、CHOP/GADD153 及 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase,JNK),最终导致细胞不可逆损伤和功能降低^[8-9]。大脑慢性低灌注是否诱导锥体神经元长期持续的内质网应激,是否最终导致神经元损伤及可能的防治措施目前少见报道。

17-雌二醇(E2)为类固醇激素,大量研究发现 E2 具有神经保护作用,并可显著降低卵巢切除后大鼠脑中风、AD、帕金森病(Parkinson's disease,PD)等神经元降解性疾病的发生^[10]。所以,本研究对双侧卵巢切除大鼠实施双侧颈总动脉结扎以诱导脑慢性低灌注模型,探讨 BCCAO 是否可诱导持续长期的内质网应激及生理剂量 E2 的作用,为临床预防防治脑低灌注引起的神经元降解性疾病提供理论依据和新策略。

1 材料和方法

1.1 材料

SPF 级健康成年雌性 SD 大鼠由北京维通利华实验动物中心提供[动物合格证号:SCXK(京)2006-

0009],体重 250~300 g,动物饲养于屏障环境,室温保持 22~24℃,自由进食水。抗 GRP78 单克隆抗体(ab21685)、抗 CHOP 单克隆抗体(ab11419)、抗 ATF4 抗体(ab23760)(Abcam 公司,美国),抗 p-PERK(sc-32577)、p-JNK(sc-6254)、p-c-Jun 抗体(sc-45)、 α -tubulin(sc-9104)(Santa Cruz 公司,美国),抗 p-eIF2 α 抗体(Cell Signalling 公司,美国)。碱性磷酸酶标记的二抗(Sigma Aldrich 公司,美国),NBP/BCIP(Promega 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及分组

实验大鼠用 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉(350 mg/kg),按本实验室的方法^[11]切除大鼠双侧卵巢;于术后第 7 天,钝性分离左侧颈总动脉并永久性结扎,间隔 7 d 同样方法结扎右侧颈总动脉^[12]。实验动物随机分为假手术组(sham);BCCAO 组;E2 处理组:E2 给药方法同本室以前的报道^[13],大鼠结扎左侧颈总动脉的同时背部皮下埋植 28 d 的微量释放泵(Alzet 2004,0.25 μ L/h);SP600125 处理组:于 BCCAO 后第 2 周背部皮下埋植 14 d 的微量释放泵(Alzet 2002,0.5 μ L/h),2.8 mg SP600125 溶解在 1% DMSO,每天释放量为 200 μ g;溶剂对照组(vehicle):于 BCCAO 后第 2 周背部皮下埋植 14 d 的微量释放泵(Alzet 2002,0.5 μ L/h),给予同等体积 1% DMSO。

1.2.2 组织蛋白的提取及 Western blot 技术

参照本实验室已建立的方法^[14],实验动物快速断头并于低温下分离双侧海马 CA1 区,置于液氮中备用。液氮中取出相应组织,加入 500 μ L Buffer A,匀浆后 4℃,1 000 g 离心 15 min,小心移取上清,即为浆蛋白,沉淀中加 350 μ L Buffer B,于 4℃旋转摇床摇 30 min,4℃下 12 000 g 离心 20 min,上清即为胞核蛋白。采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度,分装蛋白样品,置于-80℃冰箱待用。

将分装的蛋白样品分别加入 5 \times 蛋白上样缓冲液,煮沸 5 min,采用 10% SDS-PAGE 凝胶电泳(上样量 100 μ g),孔径 0.45 nm PVDF 膜湿转,3% BSA 中室温封闭 1 h,然后加入稀释好的一抗,4℃孵育过夜。TBST 洗膜 5 min \times 3 次,加入相对应的碱性磷酸酶标记的二抗,室温孵育 2 h,TBST 洗液洗膜 10 min \times 3 次。BCIP/NBT 显色。免疫印迹条带经扫描后,用 Image J 分析软件作灰度分析。

1.3 统计学方法

采用 Sigmastat 3.5 进行统计学分析,实验数据以均数 \pm 标准误($\bar{x} \pm s_x$)表示,采用单因素方差分析

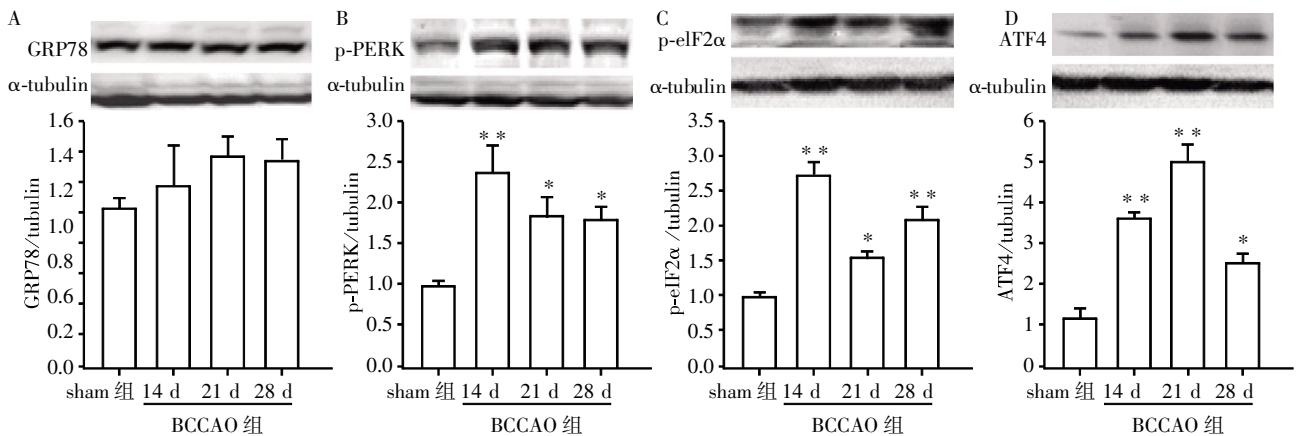
(One-Way ANOVA),多个实验组与对照组比较用最小显著差法(LSD),实验组之间比较采用 q 检验(Newman-keuls test), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BCCAO 诱导的慢性低灌注对海马 CA1 区神经元内质网应激相关蛋白表达的影响

与 sham 组术后 14 d 相比,BCCAO 后 14、21 和

28 d 海马 CA1 区 GRP78 蛋白表达水平均无显著变化($F=3.194, P=0.059$,图 1A);但 BCCAO 后 14 d 时 BCCAO 组 PERK 和 eIF2 α 的磷酸化水平较 sham 组显著升高 ($P < 0.01$),21 d 和 28 d 略有降低但仍显著高于 sham 组($P < 0.05$,图 1B,C);ATF4 的蛋白表达于 BCCAO 后 14、21 d 逐渐升高 ($P < 0.01$),于 BCCAO 后 28 d 降低但仍显著高于 sham 组($P < 0.05$,图 1D)。



与 sham 组 14 d 相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n: 3-4$)。

图 1 Western blot 技术检测 BCCAO 对海马 CA1 区 PERK-eIF2 α -ATF4 信号通路的影响

Figure 1 Effects of BCCAO on PERK-eIF2 α -ATF4 signaling pathway in the hippocampal CA1 region

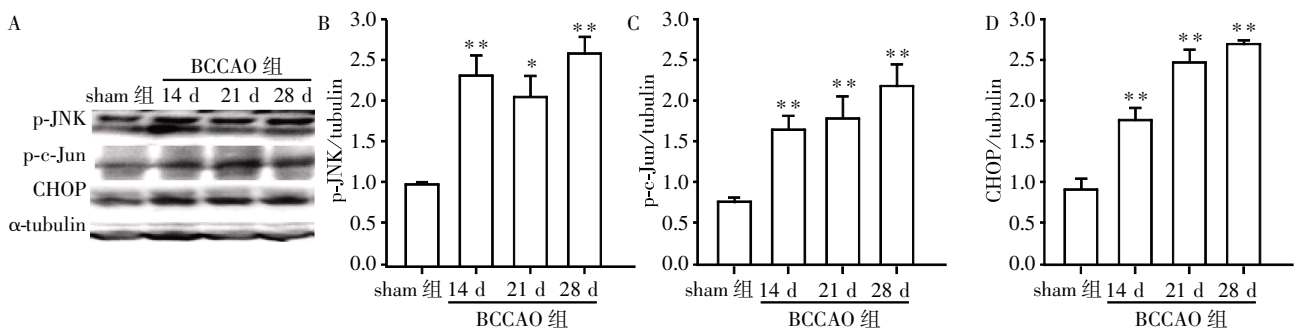
2.2 BCCAO 对海马 CA1 区促凋亡蛋白 CHOP 和促死亡信号 JNK/c-Jun 的影响

Western blot 结果显示与 sham 组 14 d 相比,BCCAO 后 14、21 和 28 d CHOP 蛋白水平及 JNK、c-Jun 磷酸化水平持续升高($P < 0.05$),而各个时间点 JNK 和 c-Jun 非磷酸化(总蛋白)水平与 sham 组 14 d 相比均无显著差异($P > 0.05$,结果未显示)。

2.3 持续生理剂量 E2 及 JNK 特异抑制剂 SP600125 对 BCCAO 后 PERK-ATF4 信号及促凋亡信号 CHOP、JNK/c-Jun 的影响

如图 3A 所示,与 sham 组 21 d 相比,溶剂对照

组(vehicle)PERK、eIF2 α 的磷酸化水平和 ATF4 蛋白表达均显著升高 ($P < 0.05$),而持续给予 E2 或 SP600125 处理组 PERK、eIF2 α 磷酸化水平及 ATF4 蛋白表达均较溶剂对照组显著降低 ($P < 0.05$);如图 3B 所示,与 sham 组 21 d 相比,溶剂对照组 JNK、c-Jun 磷酸化水平及 CHOP 蛋白表达均显著升高 ($P < 0.05$),而持续生理剂量 E2 和 SP600125 均显著逆转以上变化,与溶剂对照组相比差异具有显著性 ($P < 0.05$)。与 BCCAO 组 21 d 相比,溶剂对照组 PERK、eIF2 α 磷酸化水平及 ATF4 蛋白表达无显著差异 ($P > 0.05$);与 BCCAO 组 21 d 相比,溶剂对照组 JNK、c-Jun



与 sham 组 14 d 相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ ($n: 3-4$)。

图 2 BCCAO 对海马 CA1 区 JNK/c-Jun 信号通路及 CHOP 蛋白的影响

Figure 2 Effects of BCCAO on JNK/c-Jun signaling pathway and CHOP protein expression in the hippocampal CA1 region

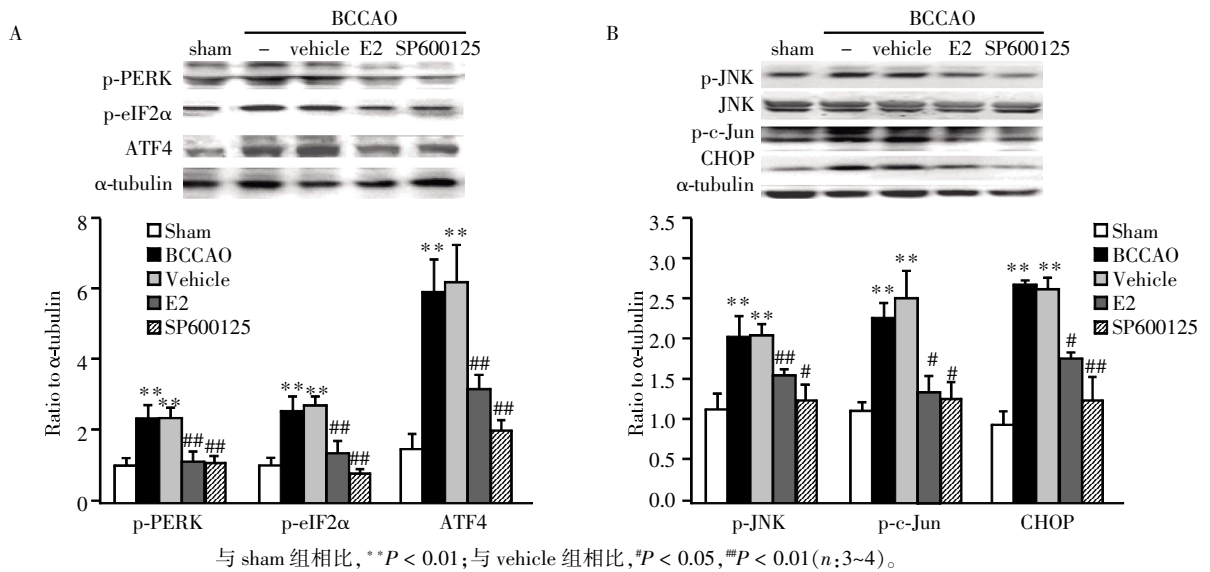


图 3 17-雌二醇(E2)及 JNK 抑制剂 SP600125 对 BCCAO 诱导的海马 CA1 区 PERK-eIF2α-ATF4 信号通路及促进死亡蛋白(p-JNK、p-c-Jun、CHOP)的影响

Figure 3 Effects of 17-estradiol(E2) on PERK-eIF2-ATF4 pathway and pro-death proteins p-JNK, p-c-Jun, and CHOP induced by BCCAO in the hippocampal CA1 region

磷酸化水平及 CHOP 蛋白表达无显著差异($P > 0.05$)。

3 讨论

慢性低灌注是引起认知功能障碍和痴呆的重要因素,所以探索其发生、发展的分子机制进而阻断其病理过程具有重要的临床价值和社会意义。

本研究发现,与 sham 组相比,BCCAO 后 14 d 海马 CA1 区 PERK、eIF2α 磷酸化水平达到最高水平,而 BCCAO 后 21 d 和 28 d 略有降低但均显著高于对照组,PERK-eIF2α 通路下游蛋白 ATF4 蛋白表达于 BCCAO 后 14 d、21 d 和 28 d 均显著高于 sham 组,21 d 时达最高水平;然而在各个时间点 GRP78 蛋白表达与 sham 组相比均无显著差异。GRP78 是 ER 跨膜蛋白,为 ERS 标志蛋白,当 ERS 发生时,GRP78 从 ER 膜上释放出来激活 UPR,通过阻止 ATF6 从 ER 膜释放及促凋亡基因 CHOP 的转录而降低 ERS 损伤^[15-16]。另有研究发现,GRP78 表达升高可降低 ERS 诱导的神经元凋亡及心肌细胞损伤^[17-18]。PERK/eIF2α 通路是细胞启动 ERS 的最先信号,PERK 与 GRP78 解离后发生自身二聚化和磷酸化而激活,随后引起 eIF2α 的磷酸化,使 mRNA 翻译的整体频率下降^[19];eIF2α 的磷酸化可诱导转录因子 ATF4 表达;相反 ATF4 也能够上调 eIF2α 磷酸化水平,促进细胞稳态的恢复,减轻 ER 的负荷^[20]。结合文献报道,本研究结果提示,BCCAO 诱导的大脑慢性低灌注可能通过平衡 GRP78 蛋白水平、PERK 和

eIF2α 磷酸化水平及 ATF4 蛋白水平的变化,从而试图稳定海马 CA1 区神经元内环境。然而,严重或长时间的 ERS 时,可激活促凋亡分子如 CHOP、JNK、caspase 12 等,损伤 ER 功能甚至诱发细胞凋亡^[21]。JNK/c-Jun 通路被认为是重要的 ERS 介导凋亡途径的标志,CHOP 的表达使 ERS 达到顶峰,而 PERK/eIF2α/ATF4 信号通路是诱导 CHOP 表达的主要通路^[22-23]。本研究发现海马 CA1 区 JNK 磷酸化水平于 BCCAO 后 14 d、21 d 和 28 d 较 sham 14 d 显著升高,其下游转录因子 c-Jun 激活水平逐渐升高;并且,CHOP 蛋白表达随 BCCAO 后慢性低灌注时间的延长逐渐升高。与本研究结果相似,Tajiri 等^[24]研究发现结扎小鼠双侧颈总动脉 15 min 可显著诱导海马 CA1 区 CHOP 的 mRNA 水平及蛋白表达,从而触发神经元凋亡。因此,BCCAO 诱导的大脑慢性低灌注可能通过诱导 PERK/eIF2α/ATF4 信号通路激活 JNK/c-Jun 信号通路,并上调 CHOP 表达,从而导致神经元损伤。为进一步验证 JNK 信号通路的作用,本研究于 BCCAO 后 2 周皮下埋植 1 周的 SP600125 微量释放泵,结果发现与 BCCAO 组 21 d 相比,SP600125 不但可显著降低海马 CA1 区 JNK 和 c-Jun 的磷酸化水平,降低 CHOP 蛋白表达,而且显著降低了 PERK、eIF2α 的磷酸化水平及 ATF4 的蛋白表达。

大量临床及实验研究证明更年期女性患中风、AD、PD 等脑血管疾病的风险较同龄男性显著增加,本课题组以往研究发现,对切除双侧卵巢早期的大

鼠长期持续给予生理剂量 E2 可显著降低全脑缺血再灌注诱导的海马 CA1 区神经元损伤,而切除卵巢后 10 周 E2 无显著的神经保护作用^[25]。本研究发现大鼠切除卵巢后 1 周,即结扎大鼠单侧颈总动脉时持续给予生理剂量 E2 至 BCCAO 后 21 d 可显著降低海马 CA1 区 PERK、eIF2 α 磷酸化水平,降低 ATF4 蛋白表达,同时也降低了凋亡蛋白 CHOP 及促凋亡信号 JNK/c-Jun 的激活。最近,有研究发现,只有在切除双侧卵巢后立即给予 E2 才可能对氧化应激、脑葡萄糖的吸收及代谢具有有益影响,而在切除双侧卵巢后 3 周或 6 周给予 E2 替代治疗并未发现显著的神经保护作用^[26]。与本研究结果相似,Kooptiwut 等^[27]体外实验研究发现 E2 可显著降低 40 mmol/L 葡萄糖诱导的胰腺 β 细胞 ERS 损伤。

本研究发现,BCCAO 早期可通过诱导海马 CA1 区 PERK/eIF2 α /ATF4 ERS 信号通路,上调促凋亡蛋白 CHOP 的蛋白表达及促凋亡信号通路 JNK/c-Jun 的激活,持续生理剂量 E2 可显著逆转此变化。此结果提示,持续的慢性低灌注诱导的海马 CA1 区神经元 ERS 可能是血管性痴呆发生发展的重要因素,早期持续的 E2 替代治疗可能通过降低 ERS 从而阻止血管性痴呆的发生。诱导 BCCAO 后 ERS 的具体机制尚不十分清楚,雌激素替代治疗对神经元损伤保护作用的分子机制更有待进一步探明。故而在未来的研究中,有必要通过更多的实验去验证以上及其他信号通路具体的调控过程,同时探索雌激素在此调控网络中的作用,这对神经退行性病变研究及脑区慢性低灌注的临床治疗具有重要价值。

[参考文献]

[1] Tanaka M, Fukuyama H, Yzmauchi H, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment[J]. *J Neuroimaging*, 2002, 12(2): 112-118

[2] Hanyu H, Sato T, Hirao K, et al. The progression of cognitive deterioration and regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease: a longitudinal SPECT study [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 290(1-2): 96-101

[3] Schuff N, Matsumoto S, Kmiecik J, et al. Cerebral blood flow in ischemic vascular dementia and Alzheimer's disease, measured by arterial spin-labeling magnetic resonance imaging[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(6): 454-462

[4] Kume K, Hanyue H, Sato T, et al. Vascular risk factors are associated with faster decline of Alzheimer disease: a longitudinal SPECT study [J]. *J Neurol*, 2011, 258 (7):

1295-1303

[5] Farkas E, Luiten PG, Bari F. Permanent, bilateral common carotid artery occlusion in the rat: a model for chronic cerebral hypoperfusion-related neurodegenerative diseases [J]. *Brain Res Rev*, 2007, 54(1): 162-180

[6] Chen G, Gong M, Yan M, et al. Sevoflurane induces endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis in hippocampal neurons of aging rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57870

[7] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7): 519-529

[8] Huang RR, Hu W, Yin YY, et al. Chronic restraint stress promotes learning and memory impairment due to enhanced neuronal endoplasmic reticulum stress in the frontal cortex and hippocampus in male mice [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(2): 553-559

[9] Liu D, Zhang M, Yin H. Signaling pathways involved in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis [J]. *Int J Neurosci*, 2013, 123(3): 155-162

[10] Avila MF, Cabezas R, Torrente D, et al. Novel interactions of GRP78:UPR and estrogen responses in the brain [J]. *Cell Biol Int*, 2013, 37(6): 521-532

[11] Tang H, Zhang Q, Yang L, et al. GPR30 mediates estrogen rapid signaling and neuroprotection [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 387(1-2): 52-58

[12] Soria G, Tudela R, Marquez-Martin A, et al. The ins and outs of the BCCAO model for chronic hypoperfusion: a multimodal and longitudinal MRI approach [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74631

[13] Zhang QG, Wang RM, Scott E, et al. Hypersensitivity of the hippocampal CA3 region to stress-induced neurodegeneration and amyloidogenesis in a rat model of surgical menopause [J]. *Brian*, 2013, 136(Pt 5): 1432-1445

[14] Wang R, Tu J, Zhang Q, et al. Genistein attenuates ischemic oxidative damage and behavioral deficits via eNOS/Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Hippocampus*, 2013, 23(7): 634-647

[15] Casas-Tinto S, Zhang Y, Sanchez-Garcia J, et al. The ER stress factor XBP1s prevents amyloid-beta neurotoxicity [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(11): 2144-2160

[16] Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(12): 1013-1030

[17] Lee GH, Kim HR, Han SY, et al. *Gastrodia elata* Blume and its pure compounds protect BV-2 microglial-derived cell lines against β -amyloid: the involvement of GRP78 and CHOP [J]. *Biol Res*, 2012, 45(4): 403-410

[18] Xiao Hong Y, Li L, Yan-Xia P, et al. Salusins protect

neonatal rat cardiomyocytes from serum deprivation-induced cell death through upregulation of GRP78[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2006,48(2):41-46

[19] Hayashi T,Saito A,Okuno S,et al. Oxidative damage to the endoplasmic reticulum is implicated in ischemic neuronal cell death[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2003,23(10):1117-1128

[20] Teske BF,Wek SA,Bunpo P,et al. The eIF2 α kinase PERK and the integrated stress response facilitate activation of ATF6 during endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Biol Cell*,2011,22(22):4390-4405

[21] Mayer CM,Belsham DD. Palmitate attenuates insulin signaling and induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in hypothalamic neurons;rescue of resistance and apoptosis through adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase activation[J]. *Endocrinology*,2010,151(2):576-585

[22] Liu D,Zhang M,Yin H. Signaling pathways involved in endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis[J]. *Int J Neurosci*,2013,123(3):155-162

[23] Hetz C. The unfolded protein response;controlling cell fate decisions under ER stress and beyond[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2012,13(2):89-102

[24] Tajiri S,Oyadomari S,Yano S,et al. Ischemia-induced neuronal cell death is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway involving CHOP[J]. *Cell Death Differ*,2004,11(4):403-415

[25] Zhang QG,Han D,Wang RM,et al. C terminus of Hsc70-interacting protein (CHIP)-mediated degradation of hippocampal estrogen receptor-alpha and the critical period hypothesis of estrogen neuroprotection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(35):E617-624

[26] López-Gruoso R,Gambini J,Abdelaziz KM,et al. Early, but not late onset estrogen replacement therapy prevents oxidative stress and metabolic alterations caused by ovariectomy [J]. *Antioxid Redox Signal*,2014,20(2):236-246

[27] Kooptiwut S,Mahawong P,Hanchang W,et al. Estrogen reduces endoplasmic reticulum stress to protect against glucotoxicity induced-pancreatic β -cell death[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*,2014,139:25-32

[收稿日期] 2015-03-16

《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届
江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类 20 种,报刊提名奖期刊类 14 种。江苏省共有 441 种期刊出版,此次仅有 34 种期刊获此殊荣。