

高同型半胱氨酸血症通过内质网应激抑制 ApoE 敲除鼠肾脏 CFTR 的表达

马文斌¹, 张辉¹, 赵丽¹, 周龙霞², 陈久凯¹, 王艳华¹, 杨晓玲², 田珏², 张鸣号², 徐华², 姜怡邓^{2,3}

(宁夏医科大学 1. 检验学院, 2. 基础医学院, 3. 总医院, 宁夏银川市 750004)

[关键词] 高同型半胱氨酸血症; 内质网应激; 囊性纤维化跨膜转导调节因子

[摘要] **目的** 探讨高同型半胱氨酸血症通过内质网应激抑制载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 鼠肾脏囊性纤维化跨膜转导调节因子 (CFTR) 的表达。**方法** 实验分组: 正常对照组 ($n=6$); 选择健康 5 周龄雄鼠 (SPF 级 C57BL/6J), 饲以正常饮食。另选 5 周龄雄性纯合子 ApoE^{-/-} 鼠 (SPF 级近交系 c57BL/6) 18 只, 随机分为 3 组, 每组 6 只: ApoE^{-/-} 对照组、高蛋氨酸组、干预组, 分别给予正常饮食、高蛋氨酸饮食、高蛋氨酸饮食加 0.006% 叶酸及 0.0004% 维生素 B₁₂。喂养 14 周后眼球取血, 分离血清, 用酶联免疫吸附法检测血清同型半胱氨酸水平; 实时定量荧光 PCR 检测小鼠肾脏 CFTR、葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、活化转录因子 6 (ATF6)、蛋白激酶样内质网激酶 (PERK)、C/EPB 同源蛋白 (CHOP) mRNA 的表达以及免疫组织化学法检测小鼠肾脏 CFTR 蛋白的表达。**结果** ApoE^{-/-} 对照组、高蛋氨酸组及干预组中血清同型半胱氨酸水平均增加, 其中以高蛋氨酸组增加最显著 ($P<0.01$)。实时定量荧光 PCR 结果显示, 高蛋氨酸组 CFTR mRNA 的表达较正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组显著降低 ($P<0.01$, $P<0.05$), 干预组 CFTR mRNA 的表达较高蛋氨酸组显著增加 ($P<0.01$); 免疫组织化学法检测 CFTR 蛋白的表达与其 mRNA 的表达变化一致。高蛋氨酸组 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达较正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组显著增加 ($P<0.01$), 干预组 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达较高蛋氨酸组显著降低 ($P<0.01$)。小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 表达与 CFTR mRNA 表达的相关系数分别为: $r=-0.7192$, $P<0.01$; $r=-0.5501$, $P<0.01$; $r=-0.7772$, $P<0.01$; $r=-0.6785$, $P<0.01$ 。**结论** 高同型半胱氨酸血症可能通过内质网应激抑制 ApoE 敲除鼠肾脏 CFTR 的表达。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Hyperhomocysteinemia Inhibit Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Expression of Apolipoprotein E-knockout Mice Renal via Endoplasmic Reticulum Stress

MA Wen-Bin¹, ZHANG Hui¹, ZHAO Li¹, ZHOU Long-Xia², CHEN Jiu-Kai¹, WANG Yan-Hua¹, YANG Xiao-Ling², TIAN Jue², ZHANG Ming-Hao², XU Hua², and JIANG Yi-Deng^{2,3}

(1. Inspection College, 2. Basic Medical College, 3. General Hospital, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

[KEY WORDS] Hyperhomocysteinemia; Endoplasmic Reticulum Stress; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

[ABSTRACT] **Aim** To explore the hyperhomocysteinemia (HHcy) inhibit cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) expression of apolipoprotein E-knocked-out (ApoE^{-/-}) mice renal via endoplasmic reticulum stress (ERS). **Methods** 18 male ApoE^{-/-} mice were randomly divided into 3 groups ($n=6$ for each group): ApoE^{-/-} control group, high methionine group and intervention group. They were respectively fed with normal diet and high methionine diet and high methionine diet plus 0.006% folate and 0.0004% vitamin B₁₂ for 14 weeks. After 14

[收稿日期] 2014-09-28

[修回日期] 2014-11-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81160044, 81360073); 宁夏教育厅项目 (NGY2012063, NXY2012056)

[作者简介] 马文斌, 硕士研究生, 主管检验师, 研究方向为动脉粥样硬化导致早期肾病的诊断, E-mail 为 manbuhuaerjie@126.com。张辉, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化导致早期肾病的诊断, E-mail 为 851125093@qq.com。通讯作者姜怡邓, 博士, 教授, 研究方向为动脉粥样硬化导致早期肾病的诊断, E-mail 为 jwcjyd@163.com。

weeks, the blood of the mice was gotten using a unilateral enucleation method, the serum homocysteine (Hcy) was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The protein and mRNA expressions of CFTR in the renal of mice were detected by immunohistochemical assay and real time polymerase chain reaction (RT-PCR); the mRNA expressions of glucose regulated protein 78 (GRP78), activating transcription factor 6 (ATF6), protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), C/EPB homologous protein (CHOP) in the renal of mice were detected by RT-PCR. **Results** The result showed that the content of Hcy was significantly higher in ApoE^{-/-} control group, high methionine group and intervention group; an remarkable increase was observed in the high methionine group ($P < 0.01$). The results of RT-PCR and immunohistochemical assay exposed a remarkable down-expressed CFTR mRNA and protein in high methionine group ($P < 0.01$). The results of RT-PCR exposed a remarkable up-expressed GRP78, ATF6, PERK, CHOP mRNA in high methionine group, while intervention group decreased GRP78, ATF6, PERK, CHOP levels compared with high methionine group. There were negative correlations between GRP78, ATF6, PERK, CHOP mRNA and CFTR mRNA ($r = -0.7192, P < 0.01$; $r = -0.5501, P < 0.01$; $r = -0.7772, P < 0.01$; $r = -0.6785, P < 0.01$). **Conclusion** HHcy inhibits CFTR expression of ApoE-knockout mice renal might via endoplasmic reticulum stress.

现有研究表明,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)可视为肾脏疾病发生发展的独立危险因素之一^[1]。本课题组在之前的研究中也发现,在饲高蛋氨酸的载脂蛋白E基因敲除(apolipoprotein E gene knockedout, ApoE^{-/-})鼠血中肌酐和尿素氮均有升高^[2],与文献报道相符,但HHcy致肾损伤具体机制和所涉及的关键基因尚不清楚。大量研究证实,囊性纤维化跨膜转导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)作为一种跨膜蛋白,在肾脏广泛分布,当CFTR蛋白表达减低时可参与多种肾脏疾病的发生,如:CFTR突变后加速了肾囊肿的形成以及肾脏近端小管的凋亡和氯化物的分泌等^[3-5],而HHcy是否能引起ApoE^{-/-}鼠肾脏CFTR表达减低及其机制尚未见报道。因此,本实验以ApoE^{-/-}鼠为研究对象,复制HHcy动物模型,探讨HHcy是否通过内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)引起ApoE^{-/-}鼠肾脏CFTR基因表达减低。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SPF级近交系C57BL/6J背景雄性纯合子正常小鼠及ApoE^{-/-}鼠,共24只,购自Jackson实验室(Bar Harbor, Maine, 美国),由北京大学实验动物中心繁殖;CFTR实时定量荧光PCR引物、葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78, GRP78)实时定量荧光PCR引物、活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)实时定量荧光PCR引物、蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)实时定量荧光PCR引物、C/EPB同源蛋白(C/EPB homologous protein,

CHOP)实时定量荧光PCR引物、小鼠GAPDH实时定量荧光PCR引物(生工生物工程股份有限公司);CFTR兔抗鼠一抗(北京博奥森生物有限公司);CFTR免疫组织化学检测试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司);Trizol试剂盒(天根生物化学科技有限公司);超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);荧光定量PCR仪(上海Funglyn公司)。

1.2 实验分组及模型建立

将小鼠随机分为4组:①正常对照组:正常C57BL/6J小鼠6只,正常饮食;②ApoE^{-/-}对照组:ApoE^{-/-}小鼠6只,正常饮食;③高蛋氨酸组:ApoE^{-/-}小鼠6只,高蛋氨酸饮食(正常饮食中加入1.7%蛋氨酸);④干预组:ApoE^{-/-}小鼠6只,高蛋氨酸饮食+0.006%叶酸+0.0004%维生素B₁₂。所有小鼠喂养14周后眼球取血,处死,取肾脏。

1.3 血清同型半胱氨酸测定

全血室温凝固,3000 r/min离心10 min,取上清。应用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒测定血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度。设置标准品孔和样品孔,标准品孔各加不同浓度的标准品50 μL;样本孔先加待测样本10 μL,再加样本稀释液40 μL;空白孔不加。除空白孔外,标准品孔和样本孔中每孔加入酶标抗体50 μL,37℃恒温箱温育60 min。弃去液体,拍干,每孔加洗涤液,静置1 min,甩干,洗板5次。每孔加入底物A、B各50 μL,37℃避光孵育15 min。每孔加入终止液50 μL,15 min内在450 nm波长处测定各孔的OD值,并根据标准曲线计算Hcy浓度。

1.4 免疫组织化学法检测 ApoE^{-/-} 鼠肾脏 CFTR 蛋白表达

取肾脏组织石蜡切片,脱蜡水化后用PBS冲洗3次,加入一抗在4℃冰箱中过夜孵育16~18 h,用

PBS 洗涤 3 次,加入二抗在 37℃ 水浴中孵育 40 min, PBS 洗涤 3 次后,再加 DAB 液显色,苏木素复染,常规脱水、透明、封片,镜检。

结果判定:CFTR 阳性细胞表现为胞浆着色,呈棕黄色;无阳性反应的细胞(阴性细胞)不着色。通过 Image Pro Plus 6.0 软件分析阳性区域的累积光密度(integral optical density, IOD)和阳性区域面积,计算平均光密度。

1.5 RT-PCR 检测小鼠肾脏 CFTR、GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 表达

取各组小鼠肾脏组织 40 g,组织匀浆器匀浆,按 Trizol 试剂盒说明书提取肾脏组织总 RNA,并用核酸分析仪检测 OD_{260 nm}/OD_{280 nm},分析 RNA 样品纯度和浓度。逆转录体系为 20 μL,逆转录成 cDNA。通过 Primer 5.0 软件设计引物(表 1)。反应体系为 25 μL,反应条件为:95℃ 10 min,95℃ 15 s,58℃ 30 s,72℃ 30 s,进行 45 个循环。根据目的基因的相对量 = 2^{-ΔΔCt} 计算结果,ΔΔCt = [Ct CFTR(待测样本) - Ct GAPDH(待测样本)] - [Ct CFTR(校正样本) - Ct GAPDH(校正样本)] [GAPDH:磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase)]。

表 1. 荧光定量 PCR 引物设计序列

Table 1. Primer sequence used for RT-PCR

基 因	引物序列(5'→3')	温度	产物长度
CFTR	F:GACACTTTGCTTGCCCTGAG	59.4℃	151 bp
	R:TAAGAATCCCACCTGCTTTCA	56.9℃	
ATF6	F:GGCAGTGTGGTCTTTCTGT	60.1℃	245 bp
	R:AAGCATCCGTTCTCATCACC	60.0℃	
PERK	F:GGGACAAGTAGGGACCAAGC	61.9℃	124 bp
	R:GGTGCTGAATGGGTAGAGGA	59.8℃	
CHOP	F:ACAGAGGTCACACGCACATC	59.8℃	204 bp
	R:CTCCTGCTCCTTCTCCTTCA	59.8℃	
GRP78	F:GCTGGTGTCTCTCTGCTGA	61.9℃	140 bp
	R:ATTATCGGAAGCCGTGGAG	58.5℃	
GAPDH	F:GGTGAAGGTCGGTGTGAACG	60.2℃	186 bp
	R:CTCGCTGGAAGATGGTG	58.3℃	

1.6 统计学方法

采用 Graphpad Prism 5.0 进行统计学处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料组间比较采用单因素方差分析,计数资料用 χ^2 检验,采用 Pearson 相关系数进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清同型半胱氨酸水平

ApoE^{-/-} 对照组血清 Hcy 的水平与正常对照组

比较差异无统计学意义($P > 0.05$);高蛋氨酸组血清 Hcy 水平明显增加,比正常对照组增加了 788% ($P < 0.01$),比 ApoE^{-/-} 对照组增加了 246% ($P < 0.01$);干预组血清 Hcy 水平比高蛋氨酸组明显降低($P < 0.01$),而与 ApoE^{-/-} 对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$;图 1)。

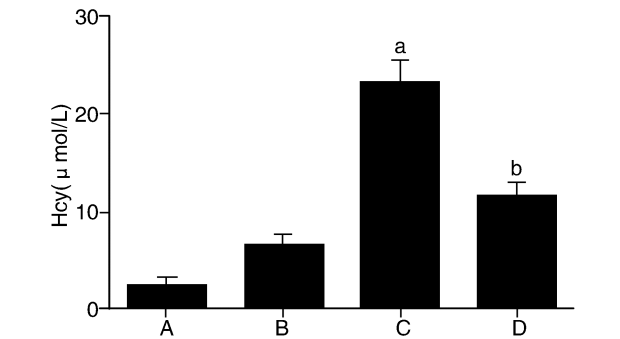


图 1. 各组小鼠血清 Hcy 含量 A 为正常对照组, B 为 ApoE^{-/-} 对照组, C 为高蛋氨酸组, D 为干预组。a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与高蛋氨酸组比较。

Figure 1. Serum Hcy levels in mice

2.2 小鼠肾脏 CFTR mRNA 及蛋白的表达

ApoE^{-/-} 对照组 CFTR mRNA 的表达与正常对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);高蛋氨酸组 CFTR mRNA 的表达明显降低,比正常对照组降低了 81% ($P < 0.01$),比 ApoE^{-/-} 对照组降低了 52% ($P < 0.05$);干预组 CFTR mRNA 的表达比高蛋氨酸组明显增加($P < 0.01$),而与 ApoE^{-/-} 对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$;图 2)。

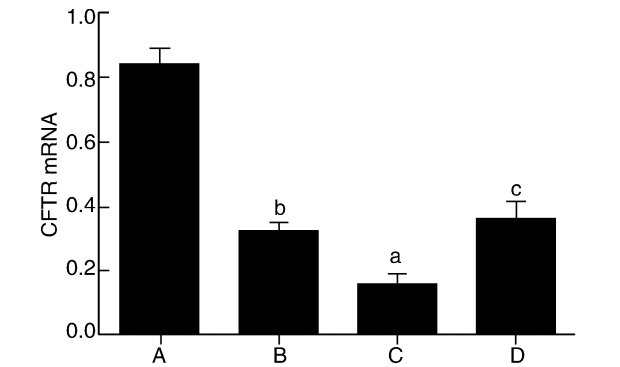


图 2. 各组小鼠肾脏 CFTR mRNA 表达水平 A 为正常对照组, B 为 ApoE^{-/-} 对照组, C 为高蛋氨酸组, D 为干预组。a 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.01$, 与高蛋氨酸组比较。

Figure 2. Representative fluorescent real time PCR experiment to assay CFTR mRNA expression

用 Image Pro Plu 6.0 软件分析正常对照组、ApoE^{-/-} 对照组、高蛋氨酸组、干预组肾脏组织切片,对 CFTR 蛋白阳性染色区域进行统计,结果有统计学意义($P < 0.01$;图 3)。

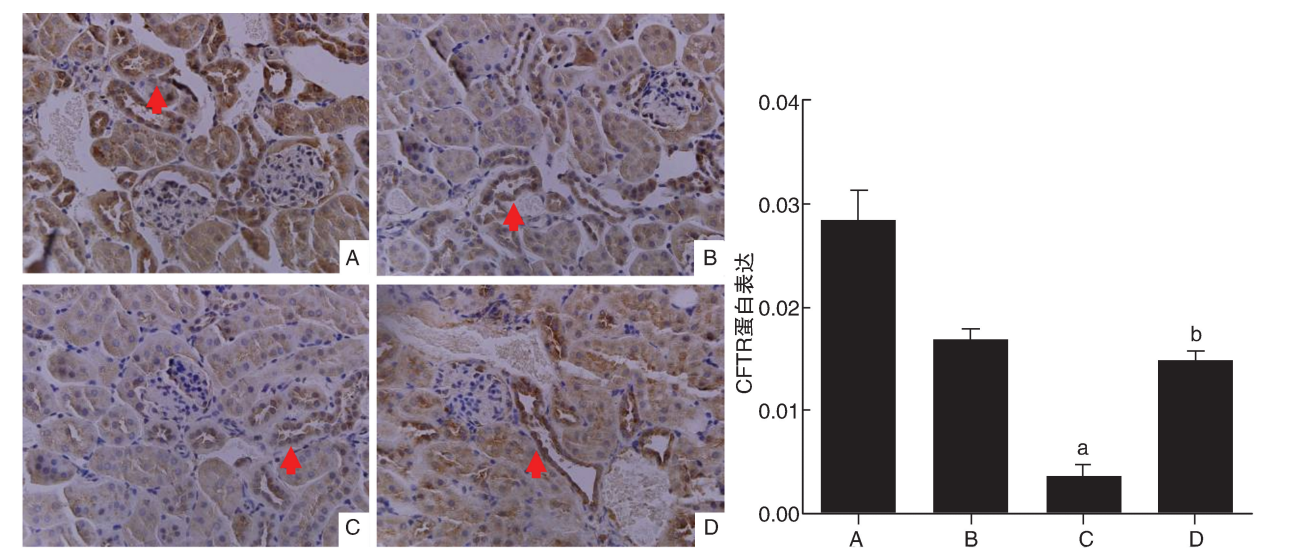


图 3. 免疫组织化学法检测小鼠肾脏 CFTR 蛋白表达及结果分析 A 为正常对照组,B 为 ApoE^{-/-} 对照组,C 为高蛋氨酸组,D 为干预组。免疫组织化学染色图放大倍数为 10 × 40,红色箭头指示的部分为阳性区域。a 为 $P < 0.01$,与正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组比较;b 为 $P < 0.01$,与高蛋氨酸组比较。

Figure 3. CFTR protein expression by immunohistochemical method and statistical results

2.3 小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达

ApoE^{-/-} 对照组 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达与正常对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);高蛋氨酸组 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达明显增加,比正常对照组分别

增加了 468%、167%、199%、330% ($P < 0.01$),比 ApoE^{-/-} 对照组分别增加了 119%、130%、68%、160% ($P < 0.01$);干预组 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达比高蛋氨酸组明显降低 ($P < 0.01$),而与 ApoE^{-/-} 对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$;表 2)。

表 2. 小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 的表达($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2. Representative fluorescent real time PCR experiment to assay GRP78, ATF6, PERK, CHOP mRNA expression ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

分 组	GRP78 mRNA	ATF6 mRNA	PERK mRNA	CHOP mRNA
正常对照组	0.338 ± 0.199	0.484 ± 0.131	0.939 ± 0.197	0.675 ± 0.186
ApoE ^{-/-} 对照组	0.878 ± 0.200	0.728 ± 0.314	1.672 ± 0.228	1.111 ± 0.201
高蛋氨酸组	1.921 ± 0.745 ^a	1.902 ± 0.788 ^a	2.817 ± 0.622 ^a	2.907 ± 0.526 ^a
干预组	1.021 ± 0.419 ^c	0.815 ± 0.472 ^c	1.582 ± 0.417 ^b	1.200 ± 0.272 ^c

a 为 $P < 0.01$,与正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组比较;b 为 $P < 0.05$,c 为 $P < 0.01$,与高蛋氨酸组比较。

2.4 小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 与 CFTR mRNA 的相关性分析

小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 表达水平与 CFTR mRNA 表达水平的相关系数分别为: $r = -0.7192, P < 0.01$; $r = -0.5501, P < 0.01$; $r = -0.7772, P < 0.01$; $r = -0.6785, P < 0.01$ (图 4)。

3 讨 论

大量研究证实 HHcy 作为肾脏疾病的独立危险因素在肾脏疾病的发病过程中发挥着重要作用^[1]。本实验对 ApoE^{-/-} 鼠饲以高蛋氨酸饮食后检测血浆 Hcy 水平,结果表明 ApoE^{-/-} 对照组、高蛋氨酸组及

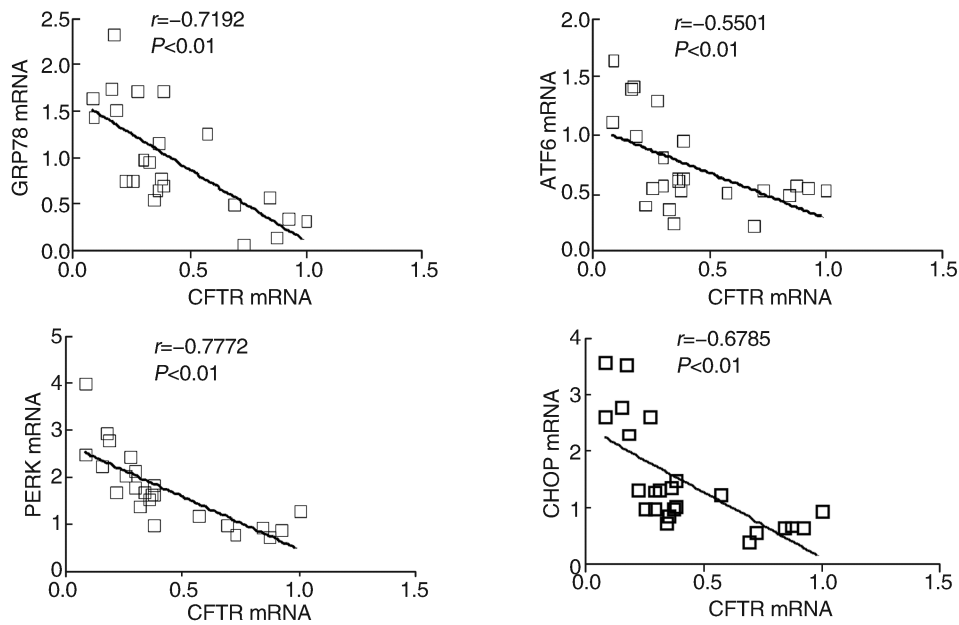


图 4. 小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 与 CFTR mRNA 表达水平相关性分析
Figure 4. Correlation analysis about GRP78, ATF6, PERK, CHOP mRNA and CFTR mRNA of mice renal

干预组中血清 Hcy 水平均增加,其中以高蛋氨酸组增加最显著,提示 HHcy 模型复制成功。

本实验结果表明高蛋氨酸组 CFTR mRNA 的表达和蛋白表达较正常对照组和 ApoE^{-/-}对照组显著降低,干预组 CFTR 的表达较高蛋氨酸组显著增加,这表明 HHcy 可以引起 ApoE^{-/-} 鼠肾脏 CFTR 表达减低。CFTR 是一种氯离子通道蛋白,CFTR 可以受到众多物质复杂而精细地调控。大量研究表明当 CFTR 蛋白表达减低时可诱发多种肾脏疾病,如:Li 等^[3]发现当 CFTR 发生了 F508del-CFTR 突变后加速了肾囊肿的形成和发展,而过表达 F508del-CFTR 则能抑制肾囊肿的形成;Laverty 等^[4]则发现在鸟的肾脏近端小管 CFTR 表达改变后可以介导环磷酸腺苷依赖的氯离子分泌增加;Lhoste 等^[5]研究发现 CFTR 通过使肾脏近端小管活性氧表达增加进而促进近端小管的凋亡;Hoste 等^[6]研究表明凋亡诱导物能够使小鼠近端小管 CFTR 表达改变进而促进小鼠近端小管细胞凋亡。这些研究均提示 Hcy 导致 CFTR 表达减低可能与 Hcy 引起的肾脏病有关。

内质网应激是当内质网难以承担蛋白折叠的高负荷时所引发并激活细胞的未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)。GRP78、ATF6、PERK、CHOP 等作为调节 UPR 的关键蛋白以及活化转录因子在促进未折叠蛋白折叠和引发 ERS 的过程中均发挥了重要作用。已有文献报道 ERS 能

够调控 CFTR 的表达,Bartoszewski 等人发现在给予 Calu-3、HT29、T84 三种细胞刺激引发 ERS 后 CFTR mRNA 表达减低而过表达野生型的 CFTR 并不能引起 ERS 的相关因子表达增高,因而证实了 ERS 能够调控 CFTR 的表达^[7-9]。而 Hcy 能引起 ERS 也已经有了一些报道,Yu 等^[10]在研究人 HepG2 型肝细胞株时发现 Hcy 能通过 ERS 抑制肝细胞的增殖;本课题组之前的研究也表明 Hcy 可以引起巨噬细胞内 CHOP 等 ERS 关键蛋白改变^[11,12]。

为了明确 Hcy 引起 CFTR 表达减低的具体机制,我们检测了 ERS 的相关指标。本研究结果表明 ApoE^{-/-} 鼠饲以高蛋氨酸饮食后 Hcy 水平升高同时肾脏 ERS 相关指标 (GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 水平)比正常对照组和 ApoE^{-/-} 对照组显著增加;给予叶酸和维生素 B₁₂ 干预后,伴随血浆 Hcy 水平降低,肾组织 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 水平也显著降低,提示 HHcy 引起了 ApoE^{-/-} 鼠肾脏的 ERS。我们进而分析了小鼠肾脏 GRP78、ATF6、PERK、CHOP mRNA 水平与 CFTR mRNA 水平的相关性,相关系数分别为: $r = -0.7192$ 、 -0.5501 、 -0.7772 、 -0.6785 ,均呈负相关。这表明 HHcy 在引起 ApoE^{-/-} 鼠肾脏 ERS 后,ERS 的相关基因可能进一步引起了 ApoE^{-/-} 鼠肾脏 CFTR 表达的减低。

综上所述,本实验研究发现 HHcy 可能在引起 ApoE^{-/-} 鼠肾脏 ERS 后进一步引起了 ApoE^{-/-} 鼠肾

脏 CFTR 表达的减低,而 CFTR 表达减低与 HHcy 致肾脏损伤的关系有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Robinson K, Gupta A, Dennis V, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations[J]. *Circulation*, 1996, 94(11): 2 743-748.

[2] 梁宇, 马琳娜, 杨晓玲, 等. MMP-9 DNA 甲基化变化在 ApoE^{-/-}小鼠肾脏中的作用及高蛋白饮食的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(32): 1 497-506.

[3] Li HY, Yang WD, Mendes F, et al. Impact of the cystic fibrosis mutation F508del-CFTR on renal cyst formation and growth[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(8): F1 176-186.

[4] Lavery G, Anttila A, Carty J, et al. CFTR mediated chloride secretion in the avian renal proximal tubule[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2012, 161(1): 53-60.

[5] Lhoste S, Chargui A, Belfodil R, et al. CFTR mediates cadmium-induced apoptosis through modulation of ROS level in mouse proximal tubule cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46(8): 1 017-031.

[6] Hoste SI, Chargui A, Belfodil R, et al. CFTR mediates apoptotic volume decrease and cell death by controlling glu-

tathione efflux and ROS production in cultured mice proximal tubules[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(2): F435-F453.

[7] Bartoszewski R, Rab A, Fu L, et al. CFTR expression regulation by the unfolded protein response[J]. *Methods Enzymol*, 2011, 49(1): 3-24.

[8] Bartoszewski R, Rab A, Twitty G, et al. The mechanism of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator transcriptional repression during the unfolded protein response[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(18): 12 154-165.

[9] Rab A, Bartoszewski R, Jurkuvenaite A, et al. Endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response regulate genomic cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(2): C756-C766.

[10] Yu X, Lv JJ, Zhu YZ, et al. Homocysteine inhibits hepatocyte proliferation via endoplasmic reticulum stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e542-e565.

[11] 阮建桥, 哈丽娜, 梁宇, 等. 枸杞多糖对 THP-1 单核细胞源性巨噬细胞内质网应激的影响[J]. *医学信息*, 2011, 24(6): 3 285-287.

[12] 姜怡邓, 杨安宁, 王菊, 等. 高同型半胱氨酸血症对 ApoE^{-/-}鼠心肌酶谱的影响及与 P53 基因的相关性分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(1): 116-121.

(此文编辑 曾学清)

• 医学信息 •

2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主为:John O’Keefe(美国)、May Britt Moser(挪威)、Edvard Moser(挪威)。获奖理由:发现构建大脑定位系统的细胞——“GPS”细胞。

我们在哪儿? 我们如何从一个地方找到另一个地方? 我们如何存储此类信息,以便下次能迅速找到同一条道路? 上述 3 位杰出科学家回答了这些疑问,他们发现了一种大脑定位系统——内部“GPS”,可以指导我们进行空间定位,为更高级的认知功能提供了细胞基础。

John O’Keefe 教授 1939 年生于美国纽约,生理心理学博士,拥有美国、英国双重国籍,现为伦敦大学学院认知神经学教授、“Sainsbury Wellcome Centre”神经回路和行为主任。他以发现海马体中的位置细胞而闻名。2013 年与 Edvard Moser、May Britt Moser 同获霍维茨奖(Louisa Gross Horwitz Prize)。

May Britt Moser 教授 1963 年生于挪威,神经生理学博士,现为挪威大学教授、“Neural Computing Center of Trondheim”主任。Edvard Moser 教授 1962 年生于挪威,神经科学博士,现为挪威大学教授、“Kavli Institute for Systems Neuroscience in Trondheim”主任。May Britt Moser 教授(女)、Edvard Moser 教授为一对夫妻。夫妻二人在过去数十年中领导了一系列脑机理的前沿研究。2013 年同获霍维茨奖。