文章编号:1000-5404(2013)07-0609-05

论著

# PACS-2在非酒精性脂肪性肝病动态变化及意义

牟 歌[1],王晓敏[2],熊 吉[1],冯 吉[1],李 砚[1],陈潇迪[1],王 斌[1],魏艳玲[1],王 军[1],陈东风[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所消化内科[1];830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院干部保健中心[2])

[摘要] **目的** 探讨PACS-2(phosphofurin acidic cluster sorting protein-2)及其所调控的葡糖调节蛋白78(glucose regulating protein,GRP78)和细胞凋亡标志蛋白Bax、Caspase-3在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)中的表达变化及意义。**方法** 应用软脂酸诱导HepG2细胞脂肪变建立非酒精性脂肪性肝病体外模型,并按0、4、8、12、24 h时相点收获细胞,通过油红O(Oil red)染色检测细胞脂肪变程度。同时应用高脂饮食喂SD大鼠建立NAFLD模型,并按时相点分为4、8、12、16、20周组,以普通饮食喂养为对照组。通过q-PCR及Western blot检测PACS-2及内质网应激标志蛋白GRP78和Bax、Caspase-3的表达。**结果** 软脂酸成功诱导HepG2细胞脂肪变性,应用高脂饮食喂养SD大鼠成功建立NAFLD大鼠模型。与对照组相比,PACS-2 mRNA相对表达量在HepG2细胞脂肪变模型早期(4、8 h)下降,脂肪变模型晚期(12、24 h)升高;GRP78在8 h组开始上升后,24 h组达到高峰($P<0.01$);Bax、Caspase-3的表达均在12、24 h组显著上升($P<0.01$)。在蛋白水平上,PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3的表达与mRNA水平表达基本一致($P<0.01$)。NAFLD大鼠模型蛋白表达上,与对照组相比,PACS-2同样在早期(4、8周)下降,晚期(16、20周)上升($P<0.01$);GRP78在表达在4周上调后,20周达到高峰($P<0.01$)。Bax、Caspase-3的表达均在晚期显著上升($P<0.01$)。**结论** PACS-2早期的低表达可能参与了NAFLD过程中的内质网应激,晚期升高可能与肝细胞凋亡所致的肝损伤密切相关。

[关键词] 非酒精性脂肪性肝病;内质网应激;PACS-2;GRP78;Bax;Caspase-3
[中图法分类号] R-332;R394.2;R575.5 [文献标志码] A

# Dynamic expression and significance of PACS-2 in non-alcoholic fatty liver disease

Mu Ge[1], Wang Xiaomin[2], Xiong Ji[1], Feng Ji[1], Li Yan[1], Chen Xiaodi[1], Wang Bin[1], Wei Yanlin[1], Wang Jun[1], Chen Dongfeng[1] ([1] Department of Gastroenterology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2] Center for Cadres Healthcare, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 830000, China)

[**Abstract**] **Objective** To clarify the expression change and significance of phosphofurin acidic cluster sorting protein-2 (PACS-2) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** An *in vitro* NAFLD model was established by inducing the steatosis of HepG2 cells using palmitic acid. The cells were collected at the time points of 0, 4, 8, 12, and 24 h after induction. The steatosis levels were measured by oil red staining. Rat NAFLD model was established in SD rats by feeding high fat diet, while the rats fed with normal food were set as control group. These rats were killed at 4, 8, 12, 16 and 20 weeks after feeding. The expression of PACS-2, endoplasmic reticulum stress marker-glucose regulating protein 78 (GRP78), Bax and Caspase-3 in the cell model and liver tissue samples were detected by q-PCR and Western blotting. **Results** The steatosis of HepG2 cells was induced by fatty acid successfully. The rat NAFLD model was established in SD rats successfully. The relative expression of PACS-2 at mRNA level was significantly decreased in the early stages (4 and 8 h), but increased in the late stages (12 and 24 h after treatment). That of GRP78 was up-regulated in 8 h, and then reached the highest level in 24 h after induction ($P<0.01$). That of Bax and Caspase-3 was also significantly increased in 12 and 24 h ($P<0.01$). The expression of these proteins showed similar trends as those at mRNA level ($P<0.01$). In the rat NAFLD model, the expression of PACS-2 protein

[基金项目] 国家自然科学基金(81170382)
[通信作者] 陈东风,电话:(023)68757741, E-mail: Chendf1981@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130227.1336.001.html(2013-02-27)

was significantly decreased in the early stages (4 and 8 weeks), but then up-regulated in the late stages (16 and 20 weeks, $P<0.01$). The expression of GRP78 was up-regulated in 4 weeks, and reached the summit in 20 weeks ($P<0.01$). The expression of Bax and Caspase-3 were significantly up-regulated as compared the control in the late stage of NAFLD($P<0.01$). **Conclusion** Mild expression of PACS-2 in the early stage of NAFLD might be involved in endoplasmic reticulum stress during the NAFLD process, and its up-regulation in the late stage may be associated with the apoptosis induced hepatocyte injury.

[**Key words**] non-alcoholic fatty liver disease; endoplasmic reticulum stress; PACS-2; Bax; Caspase-3

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81170382). Corresponding author: Chen Dongfeng, Tel: 86-23-68757741, E-mail: Chendf1981@126.com

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种常见的慢性肝脏疾病,并且与糖尿病、肥胖等密切相关[1],其发病机制较为复杂,主要学说为"二次打击"理论。目前有研究认为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是NAFLD发病的主要机制之一,而葡糖调节蛋白78(glucose regulating pro-tein78, GRP78)是ERS的标志蛋白[2]。启动参与内质网应激的因素有很多,其机制并不明确。在NAFLD病程进程中,肝细胞会发生凋亡等病理生理过程,其发生机制十分复杂。PACS家族是多功能蛋白,包括PACS-1、PACS-2等。它们分别参与了调节高尔基体与内质网,内质网与线粒体之间的结构与功能。其中PACS-2定位于内质网与线粒体相交处的内质网膜上,PACS-2参与了细胞凋亡的过程、钙池功能的调节,并与脂质代谢及转运有密切的关系[3],但是,PACS-2在NAFLD过程中的表达及其作用并不明确。因此,本研究应用软脂酸诱导HepG2细胞脂肪变建立NAFLD体外模型以及NAFLD大鼠模型,检测PACS-2和内质网应激标志蛋白GRP78,细胞凋亡标志蛋白Bax、Caspase-3的表达,探讨PACS-2在非酒精性脂肪性肝病中的表达变化及意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 体外细胞实验

1.1.1 主要试剂和材料 a-MEM高糖培养基、胎牛血清(Hyclone公司),软脂酸钠盐、二甲基噻唑二苯基四氮唑溴盐、Trizol(Invitrogen公司)、油红(Oil red,美国Sigma公司)、不含脂肪酸的小牛血清白蛋白(fatty acid free BSA,德国罗氏公司)、荧光定量PCR试剂盒(Fermentas公司)。兔抗GRP78、PACS-2多克隆抗体购自美国Abcam公司,兔抗Bax多克隆抗体(Satan Gruz公司),兔抗Caspase-3多克隆抗体购自(Cell Signaling公司)。PACS-2引物合成于Invitrogen公司。HepG2细胞株购自美国ACC。

1.1.2 软脂酸的配制 按照Gomez-Lechon等[4]的方法配制软脂酸。

1.1.3 NAFLD体外模型的构建 将HepG2细胞培养于6孔板中,当细胞汇合度达到80%时,无血清培养基适应性培养过夜[4-5],加入诱导液(500 μmol/L软脂酸,含1% BSA)诱导细胞脂肪变,并在0、4、8、12、24 h进行收获[5]。

1.1.4 油红染色检测HepG2细胞脂肪变情况 用100%的异丙醇将油红O稀释成5 g/L的终浓度,将已收获的NAFLD模型细胞爬片,PBS清洗,用油红O工作液避光染色10 min,经PBS清洗后,加入苏木精10 min,然后PBS清洗,封片后,显微镜下成像观察[2]。

1.1.5 实时荧光定量PCR检测细胞模型PACS-2、GRP78、Bax的表达变化 严格按照Trizol试剂盒(TaKaRa公司)和RT-PCR KIT ReverTraAce (Fermentas公司)说明书操作步骤完成细胞总RNA提取及cDNA合成。荧光定量PCR采用Maxima SYBR Green/ROX q PCR MasterMix(2×)按说明书完成(Fermentas公司)。引物序列见表1。反应条件为95 ℃ 10 min 1个循环,95 ℃ 15 s, 63 ℃ 30 s, 72 ℃ 30 s, 40个循环。仪器为CFX96TM Real-time System PCR仪进行。

**表1 PCR引物序列**

| 基因名称 | GenBank登录号 | 引物序列(5′→3′) | 扩增片段长度(bp) |
|---|---|---|---|
| GAPDH | NM_014364 | 上游: TGGGGAAGGTGAAGGTCG<br>下游: GGGGTCATTGATGGCAACAATA | 216 |
| PACS-2 | NM_001243127 | 上游: GCTCCAAACGAATCCTGCG<br>下游: TTCAGACGGGTGTTGCATCAC | 236 |
| GRP78 | NM_004567 | 上游: ATCACGCCGTCCTATGTCG<br>下游: CGTCAAAGACCGTGTTCTCG | 125 |
| Bax | NM_138763 | 上游: CCCGAGAGGTCTTTTTCCGAG<br>下游: CCAGCCCATGATGGTTCTGAT C | 155 |
| Caspase-3 | CAC88866 | 上游: CAGACAGTGGAACTGACGAT<br>下游: TTTCAGCATGGCGCAAAGTG | 212 |

1.1.6 Western blot检测PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3的表达 裂解细胞采用细胞裂解液,采集蛋白,蛋白浓度检测运用BCA(美国PIERCE公司)法,经Loading Buffer及DTT混匀后煮沸5 min变性后储存在-20 ℃冰箱。SDS-PAGE蛋白电泳后,电转移至PVDF膜上,封闭(博士德5%封闭奶粉)4 h后,加入抗体,抗体浓度分别是:兔抗GRP78多克隆抗体(1∶300,

Abcam), GAPDH(1∶1 000, cell signaling technology), PACS-2(1∶100, Abcam ), Bax (1∶100, Satan Gruz), Caspase-3(1∶100, Cell Signaling);孵育(一般过夜),加入辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG (1∶2 500 , 中杉金桥)孵育 2 ~4 h,运用化学发光剂孵育 3 ~5 min 后显影(Bio-Rad 蛋白化学发光仪)。图像分析采用 Image Lab 软件,将每个样本的积分光密度值与 GAPDH 的积分光密度值相比,得出积分光密度的比值代表其蛋白含量。

### 1.2 大鼠 NAFLD 模型实验

1.2.1 动物 雄性 Wistar 大鼠 42 只,SPF 级,4 周龄,体质量 180 ~210 g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供, 批 SCXK(渝)2007-0005。清洁级实验动物观察室为开放式,实行 12 h 光暗循环,室温(25 ± 1)℃,噪音、换气等条件控制在规定范围内,每天定时清洁动物房。

1.2.2 饲料 高脂饲料配方:基础饲料 82.5%,猪油 10%,胆固醇 2%,蔗糖 5%,胆盐 0.5%。

1.2.3 模型建立与给药方法 大鼠适应性基础饲料喂养 1 周后,按随机数字表法分为 2 组:NAFLD 模型组($n$ = 36),给予单纯高脂饲料喂养,分别于 4、8、12、16、20 周每个时相点各 6 只采集标本。对照组($n$ = 6),给予基础饲料喂养,于模型组对应时间点采集标本。

1.2.4 标本采集 禁食 12 h,称质量后按体质量比例给予适量速眠新麻醉,剪开腹腔,迅速取出肝脏,肝右距边缘 5 mm 处取 1 cm × 1 cm × 1 cm 大小肝组织用于石蜡包埋、切片、HE 染色。余下肝脏及时放入液氮中储存,用于蛋白提取,Western blot 检测。

1.2.5 Western blot 检测 PACS-2、GRP78、Bax 、Caspase-3 的表达 提取组织蛋白,余步骤同 1.1.6。

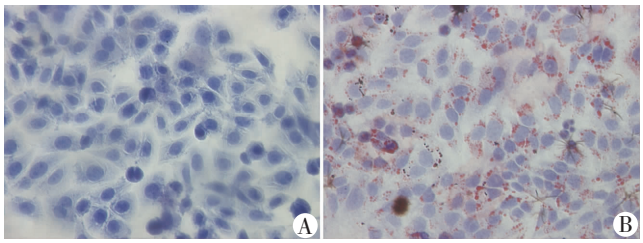
### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 软脂酸诱导 HepG2 细胞脂肪变

油红 O 染色后显微镜下观察,脂滴为红色,而随着时间点的延长,细胞细胞质内脂滴明显增多,并呈现逐渐增加趋势(图 1)。0 h 脂变面积为(5.26 ± 0.47),4 h 为(40.23 ± 3.56),8 h 为(146.73 ± 12.52),12 h(314.44 ± 23.60),24 h 为(406.55 ± 34.81),均较 0 h 明显升高($P$ < 0.01)。

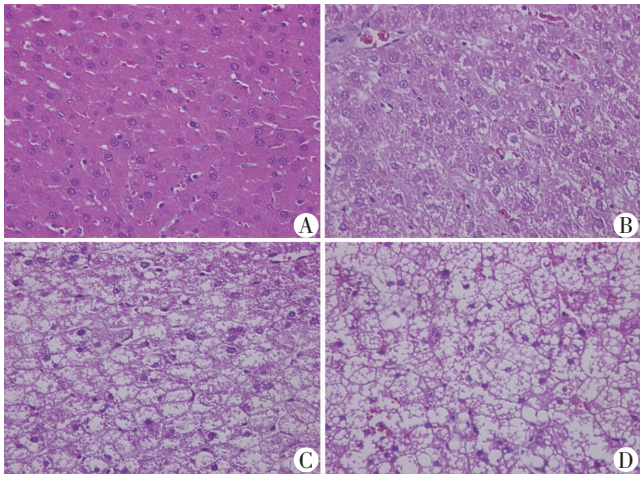



A:0 h;B:12 h

**图 1 油红 O 染色检测不同时间软脂酸诱导 HepG2 细胞脂肪变程度** (×400)

### 2.2 高脂饮食建立 NAFLD 大鼠模型

组织切片显示随着造模时间延长,NAFLD 大鼠肝逐渐出现小叶界线不清,肝索排列紊乱,肝细胞体积增大,细胞质疏松,细胞质内充满脂滴,并有程度不等的弥漫性肝细胞脂肪变性,同时伴汇管区程度不等的炎细胞浸润(图 2)。




A:对照组;B:4 周组;C:12 周组;D:20 周组

**图 2 NAFLD 大鼠肝脏组织病理学变化** (HE × 400)

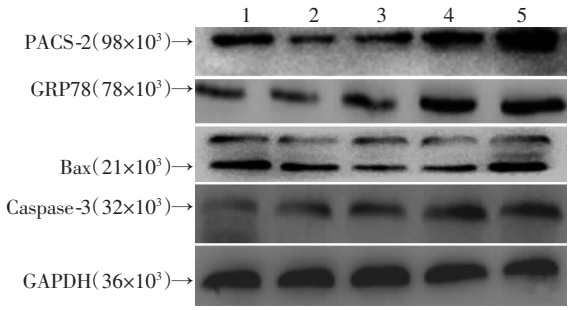
### 2.3 PACS-2、GRP78、Bax 、Caspase-3 在 NAFLD 过程中的表达变化

在 mRNA 水平,以 0 h 的表达为 1, PACS-2 mRNA 相对表达量在细胞脂肪变模型早期(4、8 h)开始出现下降($P$ < 0.01, $P$ < 0.05),而在后期(12、24 h)则有显著增加($P$ < 0.01);GRP78 的表达在 12、24 h 较 0 h 显著上调($P$ < 0.01);Bax 在 12、24 h 上升,Caspase-3 同样在 12、24 h 显著升高($P$ < 0.01)。见表 2。在蛋白水平上,PACS-2 在 4 h 较 0 h 显著下调($P$ < 0.01),12、24 h 有上升($P$ < 0.01),GRP78 的表达在 12 h 较 0 h 显著上调($P$ < 0.01), Bax 在 24 h 显著上升($P$ < 0.01), Caspase-3 在 24 h 也有显著升高($P$ < 0.01)。见图 3、表 3。在 NAFLD 大鼠模型中, PACS-2 在 8 周较对照组下调($P$ < 0.01),在后期(16、20 周)有显著上升($P$ < 0.01),GRP78 的表达在在早期(4、8 周)较对照组显著上调($P$ < 0.01),之后持续升高, Bax 在晚期(16、20 周)较对照组显著上调($P$ < 0.01),Caspase-3 在晚期(16、20 周)也有显著升高($P$ < 0.01)。见图 4、表 4。

**表 2 不同时间软脂酸诱导 HepG2 脂肪变细胞中 PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3 mRNA 的表达**($n$ = 6, $\bar{x} \pm s$)

| 诱导时间 | PACS-2 | GRP78 | Bax | Caspase-3 |
|---|---|---|---|---|
| 0 h | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 | 1.00 ± 0.00 |
| 4 h | 0.35 ± 0.03[a] | 0.74 ± 0.13 | 1.78 ± 0.43 | 1.57 ± 0.35[a] |
| 8 h | 0.80 ± 0.12[a] | 2.57 ± 0.33[a] | 3.38 ± 0.89[a] | 3.47 ± 0.96[a] |
| 12 h | 1.65 ± 0.20[b] | 7.46 ± 0.74[b] | 4.58 ± 1.38[a] | 5.12 ± 1.27[b] |
| 24 h | 5.54 ± 0.96[b] | 8.87 ± 1.24[b] | 9.34 ± 1.59[b] | 8.57 ± 1.78[b] |

a:$P$ < 0.05, b:$P$ < 0.01,与 0 h 比较



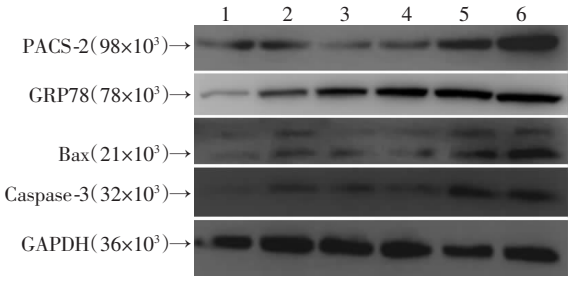

1:0 h;2:4 h;3:8 h;4:12 h;5:24 h

**图3 Western blot检测软脂酸诱导HepG2细胞不同时间后PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3的表达**

**表3 不同时间软脂酸诱导HepG2脂肪变细胞中PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3蛋白的表达**（$n=6$, $\bar{x}\pm s$）

| 诱导时间 | PACS-2 | GRP78 | Bax | Caspase-3 |
|---|---|---|---|---|
| 0 h | 9.06±0.40 | 10.23±1.21 | 10.84±1.05 | 8.57±1.02 |
| 4 h | 3.64±0.85[b] | 11.84±1.90 | 10.46±0.94 | 10.33±1.21 |
| 8 h | 7.05±1.36 | 25.92±3.42[b] | 12.55±1.57 | 13.35±1.48[a] |
| 12 h | 16.59±1.51[b] | 36.73±4.63[b] | 25.38±1.42[b] | 26.24±2.67[b] |
| 24 h | 44.43±6.20[b] | 40.55±4.75[b] | 33.58±3.54[b] | 38.36±3.67[b] |

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与0 h比较




1:对照组;2:4周;3:8周;4:12周;5:16周;6:20周

**图4 Western blot检测高脂饮食喂养SD大鼠不同时间后PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3的表达**

**表4 NAFLD大鼠中PACS-2、GRP78、Bax、Caspase-3蛋白的表达**（$n=6$, $\bar{x}\pm s$）

| 组别 | PACS-2 | GRP78 | Bax | Caspase-3 |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 22.35±1.24 | 10.23±1.21 | 11.52±1.12 | 9.54±1.27 |
| 4周组 | 18.56±1.78 | 18.45±1.95[b] | 12.46±1.35 | 10.35±1.45 |
| 8周组 | 6.34±0.67[b] | 20.34±1.97[b] | 15.87±1.44[a] | 15.64±1.83[b] |
| 12周组 | 18.34±1.43 | 35.35±2.66[b] | 20.38±1.42[b] | 19.15±2.13[b] |
| 16周组 | 35.67±2.41[b] | 37.54±1.78[b] | 27.68±1.47[b] | 30.48±3.15[b] |
| 20周组 | 57.68±4.35[b] | 41.67±2.34[b] | 36.78±2.73[b] | 35.34±3.32[b] |

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与对照组比较

## 3 讨论

内质网是细胞内重要的细胞器,并在脂类代谢过程中起到重要作用。内质网稳态平衡是内质网保持其结构和功能正常的重要前提条件,一旦这一平衡被打破,就会发生内质网应激,从而影响细胞结构和功能。文献[6-9]证实早期的内质网应激可以起到一定的细胞保护作用,但如果内质网应激的持续存在,一系列后续效应导致肝细胞凋亡从而发生肝细胞损伤。我们希望找到一个同时参与了调节细胞脂肪变过程中的内质网应激与细胞凋亡的分子,从而探讨NAFLD过程中内质网应激与细胞凋亡可能的调节通路。

PACS家族是多功能蛋白,包括PACS-1、PACS-2等,分别参与了调节高尔基体与内质网,内质网与线粒体之间的结构与功能。其中,PACS-2是内质网线粒体相关膜(mitochondria associated membranes,MAM)上重要的分子伴侣。本实验发现在NAFLD大鼠模型HepG2细胞脂肪变模型中,PACS-2均表现为在肝细胞脂肪变早期,其表达下降,与对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$),而在脂肪变后期PACS-2的表达逐渐上升,与对照组相比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

本课题组根据我们既往研究的方法制作体外HepG2肝细胞脂肪变模型及NAFLD大鼠[10],发现在HepG2的脂肪变模型和NAFLD大鼠模型中GRP78逐渐升高,提示在脂肪变发展的过程中,内质网应激存在于肝细胞脂肪变的整个过程,其程度随脂肪变加重而加重。可能是因为导致肝细胞脂肪变的诱因持续存在,如高脂饮食,软脂酸等不断作用所致。这些结果与既往研究[11-12]报道一致。

PACS-2蛋白是调节内质网与线粒体之间的稳态的重要分子,PACS-2的缺乏会导致半胱天冬酶依赖的BAP31裂解,还会使钙连接蛋白(Calnexin)分布紊乱,导致内质网钙离子超载,从而诱导内质网应激继而引起UPR[13]。观察PACS-2与GRP78的变化规律发现,NAFLD中PACS-2的下降在时间上几乎与内质网应激的同步发生,提示PACS-2很可能参与了NAFLD的早期内质网应激的发生[14-15]。这种变化可能是因为肝细胞在多种损伤因素作用早期会通过ERS等适应性变化方式发挥细胞保护作用。当损伤因素持续存在时,则会引起肝细胞的一系列病理生理损害。

文献[13]报道PACS-2的缺乏同样会导致脂肪酸辅酶A连接酶4(fatty acid-CoA ligase 4,FACL4)与磷脂酰丝氨酸合酶(phosphatidylserine synthase,PSS-1)同线粒体相关膜(MAM)结合的水平下降。而他们的结合体是脂质合成以及内质网与线粒体磷脂运输的中心环节。那么在肝细胞脂肪变过程中,PACS-2是否也通过这条路径参与了NAFLD的发生值得进一步研究。

本实验还观察到Bax、Caspase-3在肝细胞脂肪变后期表达上升(细胞模型12、24 h,动物模型16、20周)。众所周知,Caspase-3、Bax是细胞凋亡的标志物,而Daugherity等[16]也发现在酒精性肝炎和非酒精性肝病以及相关的肝纤维化中,均有明显的肝细胞凋亡现象发生。文献[13]证明,PACS-2可以通过调控Caspase家族导致细胞凋亡。而本研究也发现,在

PACS-2上升的同时Caspase-3也有显著上升。可能是在脂肪变发展过程中,以GRP78为标志物的内质网应激持续存在,PACS-2表达升高,进而作用于Caspase家族诱发细胞凋亡,促进了NAFLD的进展[14-15]。

综上所述,本研究发现在NAFLD过程中,PACS-2早期的低表达很可能参与了内质网的应激的启动与持续存在,而后期升高则可能与肝细胞脂肪变且与凋亡发生有一定的关系。这些结果提示PACS-2可能是在NAFLD过程中联系肝细胞内质网应激、脂肪变及凋亡的关键点,值得深入研究。

**参考文献:**

[1] Fan J G, Farrell G C. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.
[2] Akazawa Y, Cazanave S, Mott J L, *et al*. Palmitoleate attenuates palmitate-induced Bim and PUMA up-regulation and hepatocyte lipoapoptosis[J]. J Hepatol, 2010, 52(4): 586-593.
[3] Giorgi C, De-Stefani D, Bononi A, *et al*. Structural and functional link between the mitochondrial network and the endoplasmic reticulum [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(10): 1817-1827.
[4] Gomez-Lechon M J, Donato M T, Martinez-Romero A, *et al*. A human hepatocellular *in vitro* model to investigate steatosis[J]. Chem Biol Interact, 2007, 165(2): 106-116.
[5] Sangle G V, Chowdhury S K, Xie X, *et al*. Impairment of mitochondrial respiratory chain activity in aortic endothelial cells induced by glycated low-density lipoprotein [J]. Free Radic Biol Med, 2010, 48(6): 781-790.
[6] Pagliassotti M J. Endoplasmic reticulum stress in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Annu Rev Nutr, 2012, 32: 17-33.
[7] Mandl J, Meszaros T, Banhegyi G, *et al*. Endoplasmic reticulum: nutrient sensor in physiology and pathology [J]. Trends Endocrinol Metab, 2009, 20(4): 194-201.
[8] Malhotra J D, Kaufman R J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword? [J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(12): 2277-2293.
[9] Kammoun H L, Chabanon H, Hainault I, *et al*. GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(5): 1201-1215.
[10] 闵敏, 陈东风, 王军, 等. 葡萄糖调节蛋白78在大鼠非酒精性脂肪性肝炎中的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 79-81.
[11] 熊吉, 王军, 樊丽琳, 等. Sigma-1受体在非酒精性脂肪性肝病中的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(8): 800-803.
[12] Shen J, Chan H L, Wong G L, *et al*. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease using serum total cell death and apoptosis markers [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(11/12): 1057-1066.
[13] Simmen T, Aslan J E, Blagoveshchenskaya A D, *et al*. PACS-2 controls endoplasmic reticulum mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis[J]. EMBO J, 2005, 24(4): 717-729.
[14] Aslan J E, You H, Williamson D M, *et al*. Akt and 14-3-3 control a PACS-2 homeostatic switch that integrates membrane traffic with TRAIL-induced apoptosis[J]. Mol Cell, 2009, 34(4): 497-509.
[15] Myhill N, Lynes E M, Nanji J A, *et al*. The subcellular distribution of calnexin is mediated by PACS-2[J]. Mol Biol Cell, 2008, 19(7): 2777-2788.
[16] Daugherity E K, Balmus G, Al-Saei A, *et al*. The DNA damage checkpoint protein ATM promotes hepatocellular apoptosis and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Cycle, 2012, 11(10): 1918-1928.

(**收稿**:2013-01-05;**修回**:2013-01-28)
(编辑 王 红)

# 第51届国际临床视觉电生理学会(ISCEV)年会暨第13届全国视觉生理大会征文

第51届国际临床视觉电生理学会(International Society for Clinical Electrophysiology of Vision,ISCEV)年会暨第13届全国视觉生理大会将于2013年10月在美丽的山城重庆召开。首先,第51届国际临床视觉电生理学会年会于2013年10月12日至10月17日在重庆喜来登大酒店召开,这是国际临床视觉电生理学会年会时隔23年后再次在中国举办,预计有来自世界数十个国家的代表参会,国内外顶尖眼科专家和视觉电生理学专家将进行精彩的学术演讲。同时,第13届全国视觉生理大会将于2013年10月11日至10月13日在重庆滨江皇冠假日酒店召开,会议由中华医学会眼科学分会主办,第三军医大学西南医院全军眼科中心承办,是国内眼科学临床视觉电生理学界的盛会,参会者可获国家级I类教育学分8分。

这次大会的交流形式有继续教育、专题演讲和自由论文。内容包括各种眼病的视功能检测、视觉科学研究进展、视网膜变性疾病与干细胞治疗策略、基因诊断和治疗在眼科学的应用、视觉电生理基础研究及临床应用、视觉电生理继续教育课程等。大会将邀请多位国内外著名的眼科学专家和视觉科学专家前来作专题讲座,将展示眼科学、视觉科学和视觉电生理学的最新进展、最新技术及最新成果。同时还将开办精彩的继教课程,由国内外知名的视觉电生理专家授课和指导操作,将为广大从事眼科学及视觉电生理学工作的专家和青年学者搭建一个不断创新的交流平台和学习进步的良机。征文要求:投ISCEV年会请通过网站http://www.iscev.org/symposia/2013/index.html在线投稿,截稿日期2013年6月30日。投全国视觉生理大会者请将800字以内的中文摘要寄到vpchina2013@163.com,注明作者姓名、工作单位、通信地址、邮编、联系电话及E-mail,截稿日期2013年7月31日。

**大会秘书处**:E-mail:vpchina2013@163.com **电话**:(023)68765389 **网址**:http://www.iscev2013.org/