

# 大鼠 WBI 后海马区 NFATc 4/3 信号通路 相关因子改变的研究

陈清清 周梦耘 孙锐 张奇贤 曹毅 田野

215004 苏州大学附属第二医院放疗科(陈清清、周梦耘、孙锐、张奇贤、田野);苏州大学放射肿瘤治疗学研究所 苏州市肿瘤放疗学重点实验室(田野);苏州大学医学部公共卫生学院(曹毅)

通信作者:田野,Email:dryetian@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.01.018

**【摘要】** 目的 探讨 SD 大鼠 WBI 后海马区 NFATc 4/3 信号通路相关因子的改变。方法 将 120 只 1 个月龄雄性 SD 大鼠随机分为 5 个组,采用 4 MeV 电子线进行 0、2、10、20 Gy 单次 WBI,在照射后 6 h、12 h、1 d、3 d、1 周、2 周,用蛋白印迹法和 RT-PCR 方法检测海马区 CaN、NFATc 4/3、p-NFATc 4/3、GSK-3 $\beta$  表达量变化。**结果** 照射后 6、12 h NFATc 4/3、p-NFATc 4/3 表达无变化,照射后 1 d 随照射剂量增加 p-NFATc 4/3 表达水平与 0 Gy 相比明显升高(2 Gy  $P=0.014$ 、10 Gy  $P=0.011$ 、20 Gy  $P=0.000$ ),而 NFATc 4/3 的表达水平无变化;照射后 3 d、1 周和 2 周 NFATc 4/3 表达水平与 0 Gy 相比显著下降(3 d 2 Gy  $P=0.040$ 、10 Gy  $P=0.000$ 、20 Gy  $P=0.000$ 、1 周 2 Gy  $P=0.692$ 、10 Gy  $P=0.032$ 、20 Gy  $P=0.021$ 、2 周 2 Gy  $P=0.001$ 、10 Gy  $P=0.000$ 、20 Gy  $P=0.000$ ),而 p-NFATc 4/3 表达均无变化。各剂量组间 CaN、GSK-3 $\beta$  的表达未随照射时间、剂量变化而变化。**结论** 电离辐射对海马 NFATc 4/3 信号通路有抑制作用,推测放射性认知功能障碍可能与 NFATc 4/3 信号通路相关。

**【关键词】** 全脑照射; NFATc 4/3 基因; 认知障碍

**基金项目:** 国家自然科学基金(81372411, 81172128);江苏省临床医学科技专项资助项目(BL2014040);苏州市科技发展计划项目(SZS201509)

**The change of NFATc 4/3 signaling pathway in the rat hippocampus following whole brain irradiation** Chen Qingqing, Zhou Mengyun, Sun Rui, Zhang Qixian, Cao Yi, Tian Ye

Department of Radiation Oncology, Second Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, China (Chen QQ, Zhou MY, Sun R, Zhang QX, Tian Y); Institute of Radiotherapy & Oncology, Soochow University, Suzhou Key Laboratory of Radiation Oncology, Suzhou 215004, China (Tian Y); School of Public Health, Medical College of Soochow University, Suzhou 215004, China (Cao Y)

Corresponding author: Tian Ye, Email: dryetian@126.com

**【Abstract】 Objective** This study is to investigate the changes in the NFATc 4/3 signaling pathway in rat hippocampus after whole brain radiation. **Methods** A total of 120 one-month-old male Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups to receive whole brain radiation using 4-MeV electron beams with doses of 0 (control), 2, 10, and 20 Gy, respectively, in a single fraction. At 6 hours, 12 hours, 1 day, 3 days, 1 week, and 2 weeks after radiation, Western blot and real-time PCR were used to evaluate the changes in expression levels of CaN, NFATc 4/3, p-NFATc 4/3, and GSK-3 $\beta$ . **Results** There were no significant changes in the expression of NFATc 4/3 or p-NFATc 4/3 at 6 and 12 hours after whole brain radiation. At 1 day after radiation, compared with the control group, the expression of p-NFATc 4/3 in the radiation groups was significantly increased in a dose-dependent manner (2 Gy:  $P=0.014$ ; 10 Gy:  $P=0.011$ ; 20 Gy:  $P=0.000$ ); however, there was no significant difference in the expression of NFATc 4/3 between the radiation group and the control group. The expression of NFATc 4/3 was significantly decreased in the radiation groups than in the control group at day 3 (2 Gy:  $P=0.040$ ; 10 Gy:  $P=0.000$ ; 20 Gy:  $P=0.000$ ), 1 week (2 Gy:  $P=0.692$ ; 10 Gy:  $P=0.032$ ; 20 Gy:  $P=0.021$ ), and 2 weeks (2 Gy:  $P=0.001$ ; 10 Gy:  $P=0.000$ ; 20 Gy:  $P=0.000$ ) after radiation, while there was no significant difference in the expression of p-NFATc 4/3 between any two groups. There were no time- or dose-dependent changes in expression of CaN or GSK-3 $\beta$ . **Conclusions** Ionization radiation has an inhibitory effect on the NFATc 4/3 signaling pathway

in rat hippocampus. Combined with our previous results, this study suggests that radiation-induced cognitive dysfunction is associated with the NFATc 4/3 signaling pathway.

**【Key words】** Whole-brain irradiation; NFATc 4/3 gene; Cognitive dysfunction

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81372411, 81172128); Special Project of Clinical Medical Science and Technology in Jiangsu Province (BL2014040); Suzhou Science and Technology Development Project (SZS201509)

放疗是恶性肿瘤最为有效治疗手段之一,尤其是在头颈部肿瘤、原发脑瘤及脑转移肿瘤,有时甚至是唯一的治疗手段<sup>[1-3]</sup>。放疗在为患者带来生存获益的同时也引起了损伤,目前大量临床及实验研究显示海马组织在放射性认知功能障碍的发生中起了重要作用<sup>[4]</sup>,但具体分子机制尚不清楚。NFAT 在中枢神经系统能促进突起生长、突触形成、神经系统发育和神经细胞存活<sup>[5-6]</sup>。研究表明在阿尔兹海默症患者中,其认知功能的改变与 NFATc 4/3 信号通路相关<sup>[7]</sup>。而本课题组前期研究显示全脑照射引起大鼠认知功能障碍<sup>[8-10]</sup>,因此本文从蛋白表达和基因表达水平检测电离辐射对转录因子 NFATc 4/3 及其通路影响。

### 材料与方 法

1. 实验动物及照射:健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠,雄性,1 月龄,体重 100±10 g (苏州大学实验动物中心提供)。3.6% 水合氯醛(360 mg/kg)腹腔注射麻醉后用 Philips SL-18 型电子直线加速器 4 MeV 电子线单次 2、10、20 Gy 照射,照射技术与剂量测量参照文献<sup>[8]</sup>。所有大鼠适应性饲养 3 d 后,按照观察时间随机分为照射后 6 h、12 h、1 d、3 d、1 周和 2 周共 6 个组,每组大鼠按照照射剂量再进一步划分为 20、10、2.0 Gy 照射组,每组 5 只。本实验所有实验程序均符合苏州大学动物保健与伦理委员会相关规定。

2. 蛋白印迹法检测:分别于照射后 6 h、12 h、1 d、3 d、1 周、2 周后取大鼠海马组织,并提取细胞总蛋白,BCA 法进行蛋白定量,检测 CaN、NFAT、p-NFAT、GSK-3β 蛋白含量。取总蛋白约 40 μg 进行 SDS-PAGE 凝胶电泳后转移到 PVDF 膜上,5% 脱脂奶粉室温下封闭 1 h 后分别加入兔抗大鼠 CaN 多克隆抗体、兔抗大鼠 NFAT 多克隆抗体、兔抗大鼠 p-NFAT 多克隆抗体、兔抗大鼠 GSK-3 多克隆抗体单克隆抗体、小鼠抗大鼠 GAPDH 单克隆抗体(工作浓度分别为 1:10 000、1:1 000、1:1 000、1:100 000、1:1 000),4℃ 杂交过夜;次日分别加入对应二抗(工作浓度 1:1 000),室温孵育 1 h 后用超敏 ECL 化学发光试剂盒显色,于暗室内压片,显影定影。所得条带运用 Image J 图像分析软件分析。

3. RT-PCR 检测:按预定实验时间对不同剂量(0、2、10、20 Gy)的 1 个月龄 SD 大鼠海马进行总 RNA 的提取,采用 TRIzol 试剂(美国 life technologies 公司)按说明书操作得到总 RNA。取 4.2 μg 总 RNA 样品进行逆转录反应。采用 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(美国 Thermo scientific 公司)按说明书操作,反应体系如下:5 倍缓冲液 4 μl, M-M<sub>μ</sub>IV 逆转录酶 1 μl, Oligo (dT) 18 引物 1 μl, 10 mmol/L dNTP 混合物 2 μl, 总 RNA 样品 4.2 μg, 无 RNA 酶水加至总体积为 20 μl, 逆转录反应条件为 42℃ 60 min → 70℃ 5 min, 得到逆转录终溶液即为含 cDNA 溶液。根据 Genbank 登录的大鼠 NFATc4/3、CaN、GSK-3β 基因序列,分别设计并合成针对基因序列的特异引物见表 1。使用 7500 Fast Real-Time PCR System 仪(美国 Applied Biosciences 公司)进行 PCR 产物荧光信号测定,每个基因检测重复 3 次,以保证实验的准确性。以 GAPDH 作为对照的管家基因,4 个基因引物序列见表 1。RT-PCR 反应体系如下:Syb-Green 荧光染料(美国 life technologies 公司)10 μl, PCR 上游引物 0.8 μl; 下游引物 0.8 μl, cDNA 0.8 μl, 无 RNA 酶水 7.6 μl; 总体积为 20 μl。RT-PCR 反应条件为 50℃ 预变性 2 min → 95℃ 15 s → 60℃ 60 s → 95℃ 15 s 做 40 个循环, 72℃ 延伸 7 min。72~95℃ 熔解曲线检测 PCR 扩增的特异性。采用 2<sup>-ΔΔCT</sup> 方法来分析数据。

表 1 不同基因 RT-PCR 引物序列

基因名称	上游引物序列
NFATc4/3	5'CCTTCCTGTATCCCGCTTCTCT3'
CaN	5'TATGACGGCTGTATGGATGC3'
GSK-3β	5'AGACCAATAAGCCGCTTC3'
GAPDH	5'CAAGGTCATCCATGACAACTTTG3'
基因名称	下游引物序列
NFATc4/3	5'CTGTCCTCCACACCCTCAGT3'
CaN	5'GGTGGTTCTTTGAATCGGTCT3'
GSK-3β	5'CGTGACCAGTGTGCTGAGT3'
GAPDH	5'GTCCACCACCCTGTTGCTGTAG3'

4. 统计方法:采用 SPSS 20 软件行正态分布和方差齐性检验后单因素方差分析或 Kruskal-Wallis

秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1.不同剂量 WBI 后大鼠海马组织中 NFATc 4/3 表达:WBI 后 6 h、12 h、1 d,转录因子 NFATc 4/3 蛋白表达水平无明显变化(6 h:0 Gy 0.50±0.04、2 Gy 0.50±0.03、10 Gy 0.41±0.03、20 Gy 0.45±0.03; 12 h:0 Gy 0.46±0.03、2 Gy 0.45±0.03、10 Gy 0.45±0.03、20 Gy 0.39±0.02; 1 d:0 Gy 0.50±0.04、2 Gy 0.50±0.03、10 Gy 0.41±0.03、20 Gy 0.45±0.04); WBI 后 3 d、1 周、2 周,20 Gy 和 10 Gy 照射组能引起转录因子 NFATc 4/3 表达下降,且 2 Gy 照射组亦出现 NFATc 4/3 表达下降且呈剂量依赖性(3 d:2 Gy P=0.04、10 Gy P=0.000、20 Gy P=0.000; 1 周:2 Gy P=0.692、10 Gy P=0.032、20 Gy P=0.021; 2 周:2 Gy P=0.001、10 Gy P=0.000、20 Gy P=0.000)。RT-PCR 检测基因表达水平结果与蛋白表达水平改变相一致,详见图 1。

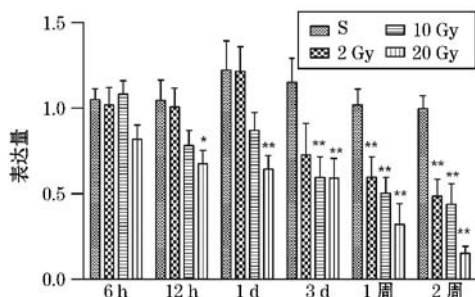


图 1 SD 大鼠全脑不同剂量照射后各个时间点海马组织中 NFATc 4/3 mRNA 表达水平(a 与每个时间点对照组比较 P<0.05, b 与每个时间点对照组比较 P<0.01)

2.不同剂量 WBI 后海马组织中 p-NFATc 4/3 表达:p-NFATc 4/3 是转录因子 NFATc 4/3 的静息状态,蛋白印迹法检测显示与对照组相比,照射后 6 h、12 h、1 d、3 d、1 周、2 周均呈增加趋势,其中照射后 1 d p-NFATc 4/3 表达明显增加(20 Gy P=0.000、10 Gy P=0.011、2 Gy P=0.014),详见图 2。

酶激酶 GSK-3β、CaN 表达:CaN 激活细胞质内的 NFATc 4/3 去磷酸化并使其向细胞核内易位,GSK-3β 则参与了细胞核内 NFATc 4/3 重新磷酸化转运至胞质的过程,蛋白印迹法与 RT-PCR 基因检测结果相一致。WBI 后海马组织中 CaN、GSK-3β 蛋白及基因表达均未见明显改变(表 2)。

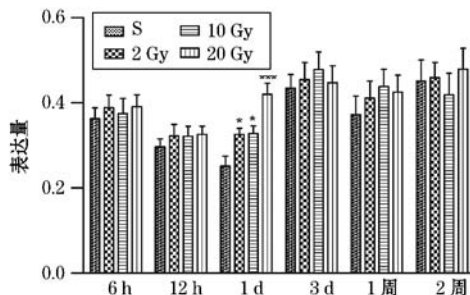


图 2 SD 大鼠全脑不同剂量照射后各个时间点海马组织中 p-NFATc 4/3 蛋白表达水平呈现增加趋势(照射后 1 d 大鼠海马组织中 p-NFATc 4/3 表达明显增加, a 与对照组比较 P<0.05, b 与对照组比较 P<0.001)

### 讨 论

电离辐射可以引起长期慢性认知功能损害,当 WBI 剂量达到 2 Gy 时行为学检测就能发现实验鼠的认知功能受损<sup>[11]</sup>。在 Acevedo 等<sup>[12]</sup>的研究中,10 Gy WBIC57BL/6 小鼠 3 个月后采用新位置识别检测时发现了辐射引起的认知缺陷。Liu 等<sup>[13]</sup>课题组 20 Gy 单次 WBI 4 周龄雄性 SD 大鼠,照射后第 7 天和第 20 天检测出照射组大鼠认知功能障碍。朱广迎等<sup>[14]</sup>研究 WBI 后昆明鼠的学习、记忆力损伤及其变化规律,20 Gy 组学习、记忆力损伤最重,10 Gy 组次之。本课题组前期研究也显示全脑 20、30 Gy 照射后大鼠出现海马依赖性的认知功能障碍<sup>[8-10]</sup>,然而 30 Gy WBI 却极易导致大鼠死亡率增高,因此本研究采用 2、10、20 Gy 照射剂量。

目前,放射性认知功能障碍的机制还不是很清楚,其可能与血管损伤<sup>[15]</sup>、N-甲基-D-天冬氨酸受体<sup>[16]</sup>改变等相关,但可以肯定的是海马神经发生障

表 2 SD 大鼠全脑照射后不同时间各照射剂量组 CaN 蛋白及基因表达水平( $\bar{x}\pm s$ )

照射后时间	0 Gy		2 Gy		10 Gy		20 Gy	
	蛋白水平	基因水平	蛋白水平	基因水平	蛋白水平	基因水平	蛋白水平	基因水平
6 h	0.97±0.07	1.02±0.06	0.95±0.07	1.17±0.1	0.93±0.05	0.92±0.12	0.97±0.05	1.19±0.11
12 h	0.89±0.05	1.00±0.09	0.93±0.04	0.86±0.06	0.90±0.04	0.82±0.06	0.98±0.05	0.80±0.11
1 d	0.75±0.05	1.24±0.22	0.86±0.05	1.06±0.24	0.83±0.05	0.79±0.10	0.98±0.06	0.76±0.14
3 d	0.87±0.09	0.99±0.07	0.81±0.04	0.73±0.14	0.82±0.04	0.71±0.11	0.89±0.07	0.70±0.09
1 周	0.90±0.07	1.04±0.08	0.88±0.06	0.81±0.07	0.86±0.06	1.18±0.09	0.80±0.05	0.85±0.11
2 周	0.71±0.05	1.02±0.05	0.71±0.04	1.00±0.11	0.71±0.04	0.97±0.19	0.75±0.05	0.85±0.10

碍在其中起着非常重要的作用。本课题组多次研究其发生机制, Zhang 等<sup>[8]</sup>的研究结果表明 20 Gy 照射剂量下, 海马非同源末端连接修复相关基因修复 DNA 双链断裂能力不能进一步增强, 最终导致海马依赖的认知损害。Ji 等<sup>[10]</sup>通过实验阐明了电离辐射、海马区神经再生与 BDNF 三者之间的关系, 证明了 WBI 引起的神经再生障碍与 BDNF-TrkB 信号通路的持续抑制明显相关。然而, 电离辐射虽可导致海马相关的认知障碍, 但其具体分子机制仍不明确。

近年来, NFATc 4/3 在中枢神经系统中的作用越来越引起人们的关注。Quadrato 等<sup>[17]</sup>发现 NFATc 4/3 参与 BDNF 依赖的神经元存活的调节, 且对海马空间记忆形成起重要作用。NFATc 4/3 不仅在神经突起生长、神经元存活过程中有重要作用, 同样在创伤性脑损伤、阿尔兹海默症的认知障碍发生机制也发挥重要作用。Yan 等<sup>[18]</sup>研究表明在对创伤性脑损伤后 6 h、1 d、1 周、2 周和 4 周检测时发现海马组织的神经元中 NFAT<sub>3</sub>/NFATc4 在胞浆和胞核中分布的比例发生明显改变。Wu 等<sup>[19]</sup>在阿尔兹海默病患者大脑皮质的细胞核中可检测出活化形式的 CaN 及高浓度的 NFATc 4/3, 因此活化的 CaN 及 NFAT 参与的级联反应在一定程度上调节阿尔兹海默病的神经退行性变。

NFATc 4/3 在成年大鼠脑组织的海马、嗅球等脑区高水平表达。BDNF 和 L-型钙通道能增加细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度并与钙调蛋白结合从而激活 CaN, 在其作用下神经元胞质内磷酸化的 NFATc 4/3 发生去磷酸化, 由胞质转入细胞核内进一步诱导靶基因转录。另外, NFAT 在一些蛋白激酶的调节下重新磷酸化从胞核回到胞质, 如蛋白合成激酶-3β<sup>[20]</sup>。本结果显示在蛋白、mRNA 水平去磷酸化的 NFATc 4/3 减少、P-NFATc 4/3 增加有升高趋势, 表明电离辐射能抑制海马 NFATc 4/3 去磷酸化, 增加 NFATc 4/3 磷酸化, 说明电离辐射对 NFATc 4/3 信号通路具有抑制作用。不同支架蛋白已被证明与细胞质磷酸化 NFAT 蛋白相互作用, 也可以参与其活性调节。这些支架蛋白可以具有以下功能: 除了维持细胞质中 NFAT 相关的激酶处于非活性状态, 它亦会阻碍静息细胞中 CaN 对 NFAT 的作用, 并且也可作为核运输因子和钙调蛋白的储藏库以便活化的细胞激活 CaN<sup>[21-22]</sup>。上述实验结果可能与支架蛋白的调节作用有关, 其具体机制有待进一步研究。CaN 和 GSK-3β 是 NFATc 4/3 发挥作用的主要因子<sup>[23]</sup>, 而本实验结果显示射线对 GSK-3β、CaN 无明显影响, 这可能

与这两者参与认知相关的多种信号通路有关。Crabtree 等<sup>[24]</sup>的研究中也发现 CaN/NFATc 4/3 信号通路参与了甲基苯丙胺引起的神经元凋亡, 但其 NFATc 4/3 和钙依赖磷酸酶各亚基 CalcineurinA-α、CalcineurinA-β 和 CalcineurinB-β<sub>2</sub> 蛋白表达水平的改变并不一致。且 Fan 等<sup>[25]</sup>研究中发现 DTRK1A、PKA、锌离子及细胞骨架蛋白均参与了 NFATc 4/3 磷酸化转运出细胞核过程, 据此推测 GSK-3β 在辐射及细胞微环境中多种物质的影响下未发生明显改变。

综上所述, 基于本课题组前期研究 WBI 会引起大鼠认知功能障碍, 本文发现电离辐射会引起 NFAT<sub>3</sub>/c4 信号通路改变, 推测放射性认知功能障碍可能与 NFAT<sub>3</sub>/c4 信号通路改变相关, 这可能为以后临床 WBI 后认知功能障碍带来潜在的治疗依据。

### 参 考 文 献

- [1] Tsao MN, Lloyd NS, Wong RKS, et al. Radiotherapeutic management of brain metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31 (4): 256-273. DOI: 10.1016/j.ctrv.2005.04.007.
- [2] Kantor G, Laprie A, Huchet A, et al. Radiation therapy for glial tumors: technical aspects and clinical indications [J]. *Cancer Radiother*, 2008, 12 (6-7): 687-694. DOI: 10.1016/j.canrad.2008.09.004.
- [3] Bovi JA, White J. Radiation therapy in the prevention of brain metastases [J]. *Curr Oncol Rep*, 2012, 14 (1): 55-62. DOI: 10.1007/s11912-011-0208-6.
- [4] Maldaun MVC, Aguiar PHP, Lang F, et al. Radiosurgery in the treatment of brain metastases: critical review regarding complications [J]. *Neurosurg Rev*, 2008, 31 (1): 1-9. DOI: 10.1007/s10143-007-0110-8.
- [5] Nguyen T, Di Giovanni S. NFAT signaling in neural development and axon growth [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2008, 26 (2): 141-145. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2007.10.004.
- [6] Graef IA, Wang F, Charron F, et al. Neurotrophins and netrins require calcineurin/NFAT signaling to stimulate outgrowth of embryonic axons [J]. *Cell*, 2003, 113 (5): 657-670. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00390-8.
- [7] Abdul HM, Sama MA, Furman JL, et al. Cognitive decline in Alzheimer's disease is associated with selective changes in calcineurin/NFAT signaling [J]. *J Neurosci*, 2009, 29 (41): 12957-12969. DOI: 1523/JNEUROSCI.1064-09.2009.
- [8] Zhang LY, Chen LS, Sun R, et al. Effects of expression level of DNA repair-related genes involved in the NHEJ pathway on radiation-induced cognitive impairment [J]. *J Radiat Res*, 2013, 54 (2): 235-242. DOI: 10.1093/jrr/rrs095.
- [9] Ji JF, Ji SJ, Sun R, et al. Forced running exercise attenuates hippocampal neurogenesis impairment and the neurocognitive deficits induced by whole-brain irradiation via the BDNF-mediated pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun/Lun*, 2014, 443 (2): 646-651. DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.031.
- [10] Ji SJ, Tian Y, Lu Y, et al. Irradiation-induced hippocampal neurogenesis impairment is associated with epigenetic regulation of bdnf gene transcription [J]. *Brain Res*, 2014, 1577: 77-88. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.06.035.
- [11] Kim JS, Lee HJ, Kim JC, et al. Transient impairment of hippocampus-dependent learning and memory in relatively low-dose

- of acute radiation syndrome is associated with inhibition of hippocampal neurogenesis [J]. *J Radiat Res*, 2008, 49 ( 5 ) : 517-526. DOI: 10.1269/jrr.08020.
- [ 12 ] Acevedo SE, McGinnis G, Raber J. Effects of <sup>137</sup>Cs $\gamma$  irradiation on cognitive performance and measures of anxiety in Apoe<sup>-/-</sup> and wild-type female mice [J]. *Radiat Res*, 2008, 170 ( 4 ) : 422-428. DOI: 10.1667/RR1494. 1.
- [ 13 ] Liu Y, Xiao S, Liu J, et al. An experimental study of acute radiation-induced cognitive dysfunction in a young rat model [J]. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31 ( 2 ) : 383-387. DOI: 10.3174/ajnr.A1801.
- [ 14 ] 朱广迎, 梁克, 欧广飞, 等. 全脑照射后昆明鼠的学习、记忆力损伤及其变化规律 [J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34 ( 1 ) : 38-41. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7884.2001.01.011.  
Zhu GY, Liang K, Ou GF, et al. Dynamic changing of mouse learning and memory ability after whole brain irradiation [J]. *Chin J Psychiatry*, 2001, 34 ( 1 ) : 38-41. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7884.2001.01.011.
- [ 15 ] Brown WR, Thore CR, Moody DM, et al. Vascular damage after fractionated whole-brain irradiation in rats [J]. *Radiat Res*, 2005, 164 ( 5 ) : 662-668. DOI: 10.1667/RR3453. 1.
- [ 16 ] Shi L, Adams mmol/L, Long A, et al. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus [J]. *Radiat Res*, 2006, 166 ( 6 ) : 892-899. DOI: 10.1667/RR<sub>0</sub>588. 1.
- [ 17 ] Quadrato G, Benevento M, Alber S, et al. Nuclear factor of activated T cells ( NFATc4 ) is required for BDNF-dependent survival of adult-born neurons and spatial memory formation in the hippocampus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 ( 23 ) : E1499-E1508. DOI: 10.1073/pnas.1202068109.
- [ 18 ] Yan HQ, Shin SS, Ma XC, et al. Differential effect of traumatic brain injury on the nuclear factor of activated T Cells C3 and C4 isoforms in the rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2014, 1548 : 63-72. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.12.028.
- [ 19 ] Wu HY, Hudry E, Hashimoto T, et al. Amyloid  $\beta$  induces the morphological neurodegenerative triad of spine loss, dendritic simplification, and neuritic dystrophies through Calcineurin activation [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 ( 7 ) : 2636-2649. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4456-09.2010.
- [ 20 ] Schwartz N, Schohl A, Ruthazer ES. Neural activity regulates synaptic properties and dendritic structure *in vivo* through calcineurin/NFAT signaling [J]. *Neuron*, 2009, 62 ( 5 ) : 655-669. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.05.007.
- [ 21 ] Muller MR, Rao A. NFAT, immoL/Luminy and cancer: a transcription factor comes of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10 ( 9 ) : 645-656. DOI: 10.1038/nri2818.
- [ 22 ] Sharma S, Findlay GM, Bandukwala HS, et al. Dephosphorylation of the nuclear factor of activated T cells ( NFAT ) transcription factor is regulated by an RNA-protein scaffold complex [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 ( 28 ) : 11381-11386. DOI: 10.1073/pnas.1019711108.
- [ 23 ] Graef IA, Mermelstein PG, Stankunas K, et al. L-type calcium channels and GSK-3 regulate the activity of NF-ATc4 in hippocampal neurons [J]. *Nature*, 1999, 401 ( 6754 ) : 703-708. DOI: 10.1038/44378.
- [ 24 ] Crabtree GR, Schreiber SL. SnapShot: Ca<sup>2+</sup> +-calcineurin-NFAT signaling [J]. *Cell*, 2009, 138 ( 1 ) : 210-210. e1. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.026.
- [ 25 ] Fan YN, Xie P, Zhang TP, et al. Regulation of the stability and transcriptional activity of NFATc4 by ubiquitination [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582 ( 29 ) : 4008-4014. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.11.009.

( 收稿日期: 2015-10-22 )

## 本刊第二次获得中国科协精品科技期刊工程项目资助——暨精品科技期刊培育计划期刊学术质量提升项目 ( 2015KJQK003-1 )

本刊编辑部

自 2006—2008 年第一期中国科协精品科技期刊工程项目开展以来,中国科协先后进行了第二期、第三期中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊曾获得第一期中国科协精品科技期刊工程 C 项目,此次是第四期中国科协精品科技期刊工程项目,资助强度 15 万/年,2015—2017 年共 3 年 45 万。申请中标比例为 120/1060。在 120 个获批的科技期刊中,本刊排在第 84 位。

为配合完成好此次项目,2015 年下半年开始本刊网站将逐步打造成信息传媒平台,为投稿者写出优质文章提供便利文献查询服务,为审稿者快速优质审稿提供便利服务保障,为广大学者提供更多的信息服务项目等。